

IR Y VENIR DE LAS EPIDEMIAS

Muchas enfermedades infecciosas suelen reaparecer de manera periódica, ya sea con un período estacional o más largo. Es posible estudiar este fenómeno matemáticamente, para tratar de entender los mecanismos que lo producen.

Guillermo Abramson

Desde épocas remotas las epidemias han causado enorme sufrimiento a la Humanidad. Cada civilización sobrellevó sus plagas de la mejor manera que pudo, y éstas fueron forjando en alguna medida el curso de la Historia. Hasta hace no muchas décadas las enfermedades infecciosas tenían una presencia en la vida cotidiana mucho mayor que hoy en día. Esto era así aún en las regiones más favorecidas del mundo. La malaria, la difteria, la sífilis, la meningitis meningocócica, la polio, y mucha, *mucha* tuberculosis. Gracias a los avances en áreas que van desde los antibióticos a la infraestructura sanitaria (y sobre todo a mucho dinero) gran parte de estas pestes ya casi no existen en las regiones más desarrolladas del planeta, así como en buena parte del mundo subdesarrollado. Cada tanto, sin embargo, la sombra de una vieja o de una nueva plaga aparece en el horizonte.

El estudio matemático de las epidemias reconoce antecedentes de hace siglos, pero en su encarnación moderna hay que decir que comenzó con Ronald Ross, un escocés nacido en Almora, India, en 1857. Ross fue un médico genial, descubridor del agente causante de la malaria (también llamada paludismo) y de su transmisión por el mosquito, por lo cual recibió el Premio Nobel de Medicina en 1902. Era aficionado a la matemática, y publicó en 1917 un artículo en el que manifestaba su asombro de que no existiera una teoría matemática de la propagación de epidemias, un campo en el cual se tenían, desde hacía tiempo, gran-

des cantidades de datos estadísticos esperando ser examinados. Decía, además, que las cuestiones fundamentales de la epidemiología, en las cuales se basan las medidas preventivas (tales como la tasa de contagio, la frecuencia de brotes o la pérdida de la inmunidad) no podían ser resueltas por métodos que no fuesen analíticos. ¿A qué se debe que algunas enfermedades persistan en la población, mientras que otras aparecen y desaparecen? ¿Por qué existen las epidemias? Ross sospechaba que la respuesta a estas preguntas se escondía en principios fundamentales a los que podía accederse mediante el cálculo, del mismo modo que en la Astronomía, la Física y la Mecánica.

El campo interdisciplinario del estudio matemático de las epidemias se ha desarrollado considerablemente en el siglo transcurrido desde la propuesta pionera de Ross, pero queda sin embargo mucho por hacer. Poco después de Ross, William Kermack (químico) y Anderson McKendrick (médico), ambos también escoceses y aficionados a la matemática, desarrollaron las ideas pioneras de Ross y propusieron el que se ha convertido en el padre de todos los modelos epidemiológicos «clásicos»: el modelo **SIR**. Estos modelos están basados en la división de la población en categorías, de acuerdo a su estado infeccioso. En un modelo **SIR** se considera que los individuos pertenecen a alguna de las siguientes categorías: *susceptibles (S)*, *infectados (e infecciosos, I)* o *recuperados (e inmunes, R)*. Existen transiciones entre estos estados, controladas por fenómenos tanto epidemiológicos como sociales. Los susceptibles pueden contagiarse por contacto con infectados, pasando del estado **S** al **I**. A su vez los infectados se recuperan, pasando al estado **R**. Eventualmente, si se pierde la inmunidad, los **R** realimentan el estado **S** (Ver Figura 1). El balance entre la velocidad a la cual ocurren estos dos procesos determina la evolución de la epidemia. Usualmente se condensa todo el fenómeno en términos de un único parámetro, la *tasa reproductiva* de la infección, que expresa el número de infecciones secundarias producidas por cada caso de la enfermedad. La tasa

Palabras clave: epidemiología matemática, oscilaciones epidémicas

Guillermo Abramson

Doctor en Física, Instituto Balseiro, Bariloche
Grupo de Física Estadística e Interdisciplinaria del
Centro Atómico Bariloche, CONICET e Instituto
Balseiro, Bariloche
abramson@cab.cnea.gov.ar

Recibido: 14/05/12 Aceptado: 30/06/2012

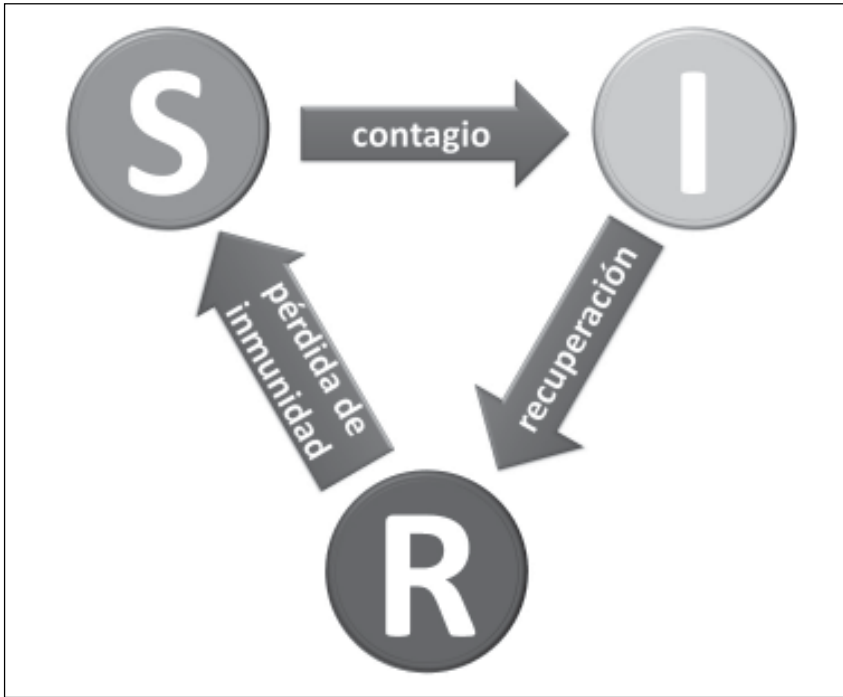


Figura 1. En un modelo **SIRS** los individuos susceptibles (**S**) pasan al estado infectado (**I**) por contagio. Los infectados se recuperan de la infección, pasando al estado **R**. Eventualmente pierden la inmunidad, regresando al estado **S**.

reproductiva controla el comportamiento de la epidemia en todos estos modelos. Si es mayor que 1, entonces ocurre una epidemia. Si es menor que 1, el «brote» inicial decae. A medida que la infección se va propagando la cantidad de susceptibles disminuye, de manera que a la infección se le hace cada vez más difícil propagarse. Eventualmente empieza a decaer y finalmente se extingue.

No es difícil ver que este modelo sencillo es una simplificación excesiva de lo que ocurre en la realidad. Por un lado, la historia natural de muchos agentes infecciosos es más complicada. Pueden existir estados latentes (infectados pero no infecciosos), una respuesta inmune compleja (inclusivo dependiente de la edad del anfitrión), vacunación y tratamientos, una demografía con nacimientos, muertes y migraciones, y un largo etcétera. Muchas de estas características pueden incorporarse a modelos como el descrito, que en términos matemáticos se formulan como sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales, que describen la evolución temporal de cada subpoblación.

Por otro lado, existen hipótesis más sutiles en la formulación matemática, cuya modificación podría producir comportamientos dinámicos distintos. En nuestro trabajo hemos estudiado estos problemas desde numerosos puntos de vista, tratando de dilucidar el rol de los diferentes mecanismos que se esconden detrás de esas hipótesis. Revisemos algunas de las más fuertes de éstas, y discutamos la posibilidad de su tratamiento matemático y los cambios en la fenomenología que produce su modificación. Por ejemplo, ¿qué ocurre si la población, en lugar de estar bien mezclada, con contactos de «todos con todos», está organizada en una red social, como ocurre en la realidad? ¿Y qué pasa si, en lugar de analizar poblaciones grandes que

evolucionan de manera suave, la población es pequeña y las fluctuaciones que ocurren a nivel individual son relevantes? O, por otro lado, ¿qué pasa si los fenómenos infecciosos no ocurren a tasas constantes como se supone habitualmente, sino que deben cumplir

plazos más o menos bien definidos? Nuestro análisis ha contribuido a mostrar que todos estos casos conducen a la aparición de oscilaciones en los modelos epidémicos, en situaciones en que los modelos clásicos predicen solamente una prevalencia endémica fija. Nos ocuparemos de cada caso con mayor detalle.

Oscilaciones epidémicas

Antes que nada, ¿existen las oscilaciones epidémicas en el mundo real? Claro que sí. Vienen de inmediato a la mente las enfermedades estacionales, como las de las vías aéreas superiores, que cunden en la temporada invernal. Está claro que, al menos hasta cierto punto, estas oscilaciones estacionales están controladas por un agente externo a la propia epidemia: la órbita de la Tierra y las estaciones. Existen, además, agentes infecciosos cuya prevalencia varía de manera periódica con un período mayor que el anual. En estos casos cabe preguntarse cuáles son los mecanismos dinámicos que producen el fenómeno. Algunos ejemplos son bien conocidos, otros menos. El sarampión, antes de la introducción de la vacunación masiva a fines de los '60, rebrotaba cada dos años en muchos países. La tos convulsa, una infección que pese a la existencia de vacuna está reapareciendo, oscila con un período de 4 años. Se ha evidenciado un período anormalmente largo, de 11 años, en los brotes de sífilis en algunas ciudades norteamericanas. Incluso varias enfermedades respiratorias, muy ligadas a la estacionalidad anual, oscilan sin embargo con período bienal. Tal es el caso de la parainfluenza humana de tipos 1 y 3, por ejemplo. En el caso de la propia gripe o influenza, a pesar de 80 años de análisis, no existe consenso acerca del origen de su periodicidad. Incluso (al menos en ciertas ciudades) parece tener

picos en distintas semanas en años pares o impares, evidenciando un período bienal en lugar de anual. Como ya dijimos, no existe un único mecanismo capaz de producir oscilaciones. En los sistemas reales, muy probablemente, más de uno de ellos actúa a la vez. Por esta razón es importante conocerlos y analizarlos, tanto por separado como en interacción.

Epidemias en redes complejas

Los modelos clásicos de la epidemiología matemática, como dijimos, son sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales. Describen la evolución de cada categoría de manera conjunta y global, ignorando tanto la extensión espacial como la estructura interna de contactos en las poblaciones, a través de la cual se propaga el agente infeccioso. Si la población se encuentra extendida en el espacio, el contagio entre individuos producirá una propagación espacial de la infección, una especie de «onda infecciosa». Esta propagación espacial de la infección puede incorporarse a un modelo tipo **SIR** con mínimas modificaciones matemáticas, en general suponiendo un acoplamiento tipo difusivo entre regiones adyacentes en el espacio. Estos modelos pertenecen a una categoría muy estudiada en la física y en la físico-química en décadas recientes: los modelos de reacción-difusión. Su fenomenología incluye la formación y propagación de ondas epidémicas, que viajan a medida que la epidemia «invade» una población susceptible. Este fenómeno es interesante y se lo observa en muchas situaciones reales, particularmente en epizootias. Las poblaciones humanas, por otro lado, tienen además de la extensión espacial una compleja arquitectura de contactos. En la sociedad humana, en efecto, ni tenemos contactos todos con todos, ni nos conectamos exclusivamente con nuestros vecinos. Los modelos clásicos, aun incorporando alguna extensión espacial, son insuficientes para capturar esta característica.

Las redes complejas, por otro lado, desarrolladas con gran impulso a partir de 1999 en la comunidad físico-matemática (nutriéndose tanto de la Teoría de Grafos como de la Mecánica Estadística), proveen un substrato mucho más adecuado para estudiar la propagación de agentes infecciosos en sociedades. Uno de sus paradigmas es el modelo de redes de *mundo pequeño* (llamadas redes *small-world*, en referencia a la expresión en lengua inglesa «it's a small world», equivalente a nuestra «el mundo es un pañuelo»). Las redes de este modelo forman una familia que abarca desde las redes regulares hasta los grafos completamente aleatorios. En medio se encuentra una región amplia de desorden parcial, muy similar a la estructura de contactos de una sociedad humana. En nuestro trabajo hemos estudiado la propagación de un agente infeccioso en un substrato de este tipo. Encontramos que existe una transición (una transición de fase,

similar al congelamiento de un líquido) entre una situación endémica de pequeña amplitud y una de amplias oscilaciones, controlada por el parámetro de desorden de la red. Es decir, en redes regulares la epidemia se propaga de manera moderada en el sistema. Pero los atajos que proporciona el «desorden» son en cierta medida suficientes para «reinyectar» la infección en vecindarios que perdieron la inmunidad. De manera abrupta, pasado cierto nivel de desorden, estas reinyecciones sincronizan una fracción significativa del sistema y se inicia un estado oscilatorio. Obsérvese que el desorden en la estructura de la red favorece las oscilaciones; veremos algo parecido en la siguiente sección.

La cuestión de las oscilaciones estocásticas

Consideremos ahora brevemente la segunda de las hipótesis que mencionamos, la cuestión de la evolución suave de las poblaciones. Los sistemas de ecuaciones diferenciales describen de manera matemática la evolución de poblaciones de manera suave y gradual. Esto es una aproximación adecuada cuando se trata de grandes poblaciones, en cuyo caso cada cambio individual, cada contagio, cada nacimiento, etc., contribuyen de manera mínima a la evolución global. En el fondo, sin embargo, las poblaciones son discretas, y cada evento es realmente individual y en gran medida aleatorio. En poblaciones pequeñas, por lo tanto, donde cada individuo representa una contribución significativa a la población, pueden existir fluctuaciones considerables que escapan a la descripción que dan los modelos diferenciales. Se trata, de hecho, de dos niveles de descripción del sistema completamente distintos (ver Figura 2): uno es «macroscópico», basado en poblaciones, con una evolución gradual y una descripción matemática analítica. El otro es «microscópico», basado en individuos, con evolución aleatoria y una descripción matemática probabilística. Debe ser posible, claro está, pasar de una descripción a la otra si representan el mismo fenómeno. Es una situación por completo análoga a la que existe entre la Mecánica Estadística (que describe la dinámica de las moléculas en una gran población) y la Termodinámica (que ignora las moléculas y describe la materia mediante variables de estado). Precisamente, la Física Estadística ha desarrollado numerosas herramientas para estudiar lo que ocurre en la escala intermedia de tamaños, conectando ambas formulaciones. Así, es posible analizar el rol de las fluctuaciones y los fenómenos controlados por éstas.

Algunos de estos fenómenos son fáciles de imaginar: es posible, por ejemplo, que las fluctuaciones sean comparables a los valores medios, produciendo inclusive la extinción de la infección en situaciones que, si se tratara de una población grande, ésta prevalecería de manera endémica. Los modelos «mesoscópicos»

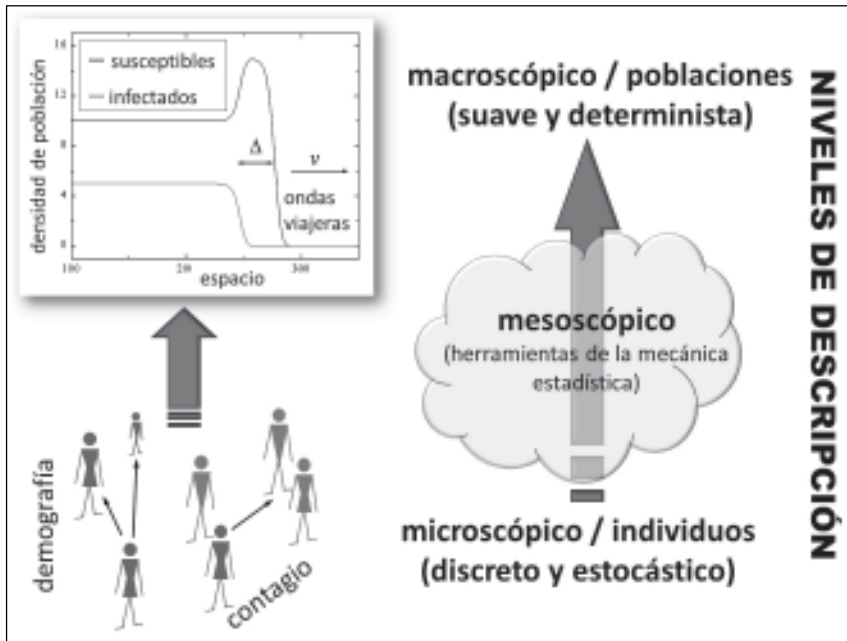


Figura 2. Todos los sistemas que involucran poblaciones pueden describirse a distintos niveles. Por un lado, puede ignorarse a los individuos y hacer una descripción analítica basada en densidades poblacionales. Por otro lado, puede describirse cada evento individual usando un formalismo discreto y probabilístico. Un procedimiento de promedios estadísticos conduce del nivel de descripción «microscópico» al «macroscópico» y provee las herramientas necesarias para el tratamiento matemático de las fluctuaciones.

permiten cuantificar matemáticamente las condiciones y la manera en que esto ocurre. Otros fenómenos, en cambio, son inesperados, y entre ellos el que nos ocupa hoy: es posible que las fluctuaciones se sincronicen alrededor de un valor, produciendo oscilaciones aproximadamente periódicas en la dinámica. Obsérvese que, en el caso de la epidemia en una red compleja descrito en la sección anterior, las oscilaciones aparecen controladas por el desorden estructural del substrato. Similarmente, en estos sistemas sujetos a un desorden interno -demográfico- la aleatoriedad es responsable de las oscilaciones. En ambos casos se trata de un fenómeno anti-intuitivo, ya que es un *efecto constructivo del ruido*, contrariamente a su función usual, en la que el ruido borrona las estructuras espaciales o

temporales. En nuestro trabajo hemos observado situaciones oscilatorias en sistemas que son compatibles con las observadas en ciertas epidemias en poblaciones pequeñas, por ejemplo la *viruela vacuna* (una enfermedad infecciosa similar a la viruela, que afecta a roedores y ganado bovino, y que da el nombre a la *vacuna* inventada por Edward Jenner en el siglo XVIII).

Tasas constantes vs. retardos

Pasemos a la tercera y última de las hipótesis que queremos relajar: la suposición de tasas constantes. ¿Qué significa que los fenómenos infecciosos ocurren a tasas constantes? La situación está representada gráficamente en la Figura 3 (diagrama superior). Pense-

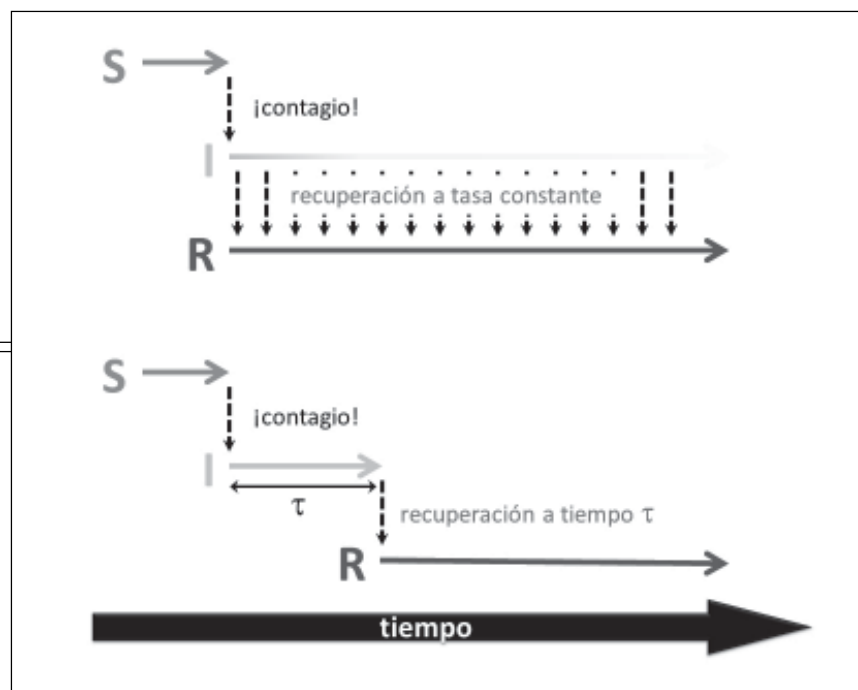


Figura 3. Un modelo SIR con tasa constante de recuperación (arriba) representa una situación en la que el individuo infectado puede recuperarse con una probabilidad constante a medida que progresa su estado infeccioso. Un modelo alternativo (abajo) puede tener en cuenta que la recuperación ocurre a un tiempo τ posterior al momento del contagio (eventualmente con cierta dispersión a su alrededor).



«Die Pest en Epiros» («La Plaga en Epiro») un grabado en cobre por Pierre Mignard (1610-1665) La Peste Negra fue una epidemia de peste bubónica que asoló Europa en el siglo XIV. Sus rebrotes se sucedieron durante siglos, y el último aún no se ha extinguido. Una de sus reapariciones fue la Gran Plaga de Londres en 1665. Isaac Newton acababa de graduarse en Cambridge, y como la Universidad cerró por la peste, se fue a la chacra de su familia. Allí se pasó un año sentado bajo los manzanos, inventando el Cálculo infinitesimal, la Mecánica, la Teoría de la Gravitación... fue su Anno Mirabilis, gracias a la peste.

lencia puede disminuir. Se trata, evidentemente, de un fenómeno que hay que tener en cuenta.

Por otro lado, como dijimos antes, los tiempos de infección y de inmunidad pueden no ser exactos, sino más o menos difusos alrededor de un valor medio. El modelo predice que, para que aparezcan las oscilaciones, ninguno de estos procesos puede estar muy desparramado alrededor de su valor medio. Existe un ancho crítico, por debajo del cual las recuperaciones y las pérdidas de inmunidad de los distintos individuos «no se mezclan». Esto permite la sincronización de la infección en muchos de ellos, condición necesaria para la oscilación. En ambos casos se trata de una transición en el comportamiento dinámico de la epidemia en función de la historia natural del agente infeccioso, en lugar de depender de la tasa reproductiva que controla los modelos clásicos.

Nuestro modelo predice períodos de oscilación que son compatibles con los parámetros epidemiológicos de varias de estas enfermedades. En particular, cuando se supone adicionalmente que la tasa de contagio está sujeta a oscilaciones estacionales (como en el caso de las enfermedades tipo influenza), observamos oscilaciones con dos picos anuales, pero que ocurren en momentos distintos del año, tal como se observa en situaciones reales.

Recapitulación

Podemos concluir, por un lado, que es posible formular modelos matemáticos que relajen las hipótesis fuertes que hacen que, muchas veces, los modelos clásicos de enfermedades infecciosas parezcan simplificaciones extremas de la realidad. Por otro lado, que existen fenómenos dinámicos novedosos cuando estudiamos cada una de estas suposiciones por separado. Finalmente, que estos modelos se caracterizan por un fenómeno de sincronización de la fase infecciosa, que se manifiesta en la aparición de oscilaciones de distinta complejidad, cuyas propiedades pueden estudiarse detalladamente. Existen muchos mecanismos por los cuales un sistema epidémico puede manifestar oscilaciones. Ciertamente, en la naturaleza pueden operar simultáneamente más de uno, de manera que es necesario estudiar cuidadosamente sus características e interacciones.

mos en lo que ocurre a un individuo apenas contagiado en un modelo **SIRS** (es decir, con pérdida de la inmunidad). Acaba de ingresar a la categoría **I**, en la que permanecerá hasta que se recupere. Una tasa constante de recuperación significa que el individuo tiene una cierta probabilidad de curarse hoy, la misma probabilidad de curarse mañana, la misma probabilidad de curarse pasado mañana... y así sucesivamente hasta que se cure. Esto, claramente, está lejos de la realidad para muchas enfermedades infecciosas. Es mucho más razonable suponer que lo que ocurrirá, es que el infectado se recuperará una vez transcurrido cierto tiempo característico de su enfermedad (ver Figura 3, diagrama inferior). A lo sumo un poco antes o un poco después. Lo mismo puede decirse de la duración de la inmunidad en el estado **R**. Estos mecanismos de recuperación y de pérdida de la inmunidad con tiempos característicos pueden también formularse matemáticamente. El análisis es un poco más complicado (conduce a ecuaciones íntegro-diferenciales con retardos), razón por la cual no se lo usa habitualmente. Hemos analizado un sistema **SIRS** de este tipo, en situaciones en las que el análisis «clásico» (al estilo de Kermack y McKendrick) predice un comportamiento de tipo endémico, con una pequeña fracción de la población que permanece infectada. Encontramos que la hipótesis de tiempos característicos de recuperación y pérdida de inmunidad, en cambio, produce una dinámica oscilatoria, con rebrotes periódicos de la infección. La aparición de las oscilaciones depende de dos factores. Por un lado, el tiempo de pérdida de la inmunidad debe ser mayor que el de recuperación (cuánto mayor depende, además, de la tasa reproductiva). Parece un resultado inocente, pero puede ser muy relevante en la vida real. Imaginemos que estamos ante un agente infeccioso endémico en una población, con una cierta prevalencia. Ahora imaginemos que el tiempo de inmunidad se alarga, por ejemplo por mejoras en una vacuna. Podemos empezar a ver una oscilación, inclusive con aumento de la prevalencia. Eso no significa que la vacuna no esté funcionando, claro está, ya que el valor medio de la preva-

Glosario

Acoplamiento difusivo. Mecanismo de transporte entre regiones adyacentes en el espacio, mediante el cual una parte de lo que existe en un sitio se propaga o se contagia a los sitios vecinos. El objeto transportado puede ser prácticamente cualquier cosa: calor en una barra metálica, tinta en agua, un rumor, una moda, una tecnología, un agente infeccioso...

Brote. Estado infeccioso en una población que evoluciona rápidamente hacia la recuperación de los infectados. La infección no «crece» en la población.

Ecuación diferencial. Objeto matemático que describe cómo una variable depende de otra de manera suave, pasando de un lugar al vecino y de un tiempo al siguiente. En las ecuaciones lineales, el cambio de una variable se corresponde con un cambio proporcional en otra. En las ecuaciones no lineales, esta relación es más complicada que una proporcionalidad. La mayor parte de las ecuaciones diferenciales que describen fenómenos naturales son no lineales. Muchas veces no pueden resolverse exactamente, pero existen técnicas matemáticas y computacionales para estudiar muchas de sus propiedades, aún en los casos más difíciles. Parientes cercanas de las ecuaciones diferenciales son las ecuaciones íntegro-diferenciales. En éstas, el cambio no sólo depende de lo que ocurre en lugares cercanos del espacio y del tiempo, sino de todo lo que ocurre en una región extensa, o de lo que ocurrió en el pasado de manera acumulada.

Epidemia. Situación infecciosa en una población que evoluciona primero aumentando la cantidad de infectados, pasando por un máximo, y luego disminuyendo hasta la recuperación de los infectados. Una parte de la población puede quedar permanentemente infectada (infección endémica).

Epizootia. Como epidemia, pero en animales. «Demos» en griego significa gente, y «zoos», animal.

Estocástica. Relativa al azar.

Grafo. Objeto matemático formado por nodos conectados mediante enlaces. En general, las propiedades geométricas de los grafos no interesan (no importa la longitud de los enlaces, por ejemplo), sino sus propiedades topológicas (si hay nodos con muchas o pocas conexiones, si hay «ciclos», si hay «árboles», etc). Por ejemplo, si los nodos son personas, y los enlaces son relaciones de amistad, es común que haya triángulos: los amigos de mis amigos son mis amigos.

Prevalencia. Proporción de personas que sufren una enfermedad, con respecto al total de la población. Puede expresarse en porcentaje, o como un número entre 0 (ausencia de enfermedad) y 1 (todos enfermos).

¿Modelos matemáticos de epidemias? ¿Para qué?

Los que están familiarizados con la cotidianeidad, la complicación y muchas veces la tragedia de las enfermedades infecciosas suelen pensar: ¿No son estos modelos simplificados en extremo?

Los modelos matemáticos no son más (ni menos) que herramientas para pensar en las cosas de manera precisa y sistemática. Pensemos en la primera ley de la mecánica de Newton: «un cuerpo permanece en estado de reposo o de movimiento rectilíneo uniforme, a menos que actúen sobre él fuerzas externas». Por un lado, sirve de punto de partida para explorar lo que ocurre cuando las fuerzas sí actúan. Antes de esta formulación los intentos para comprender las leyes del movimiento eran confusas y fracasadas. Incidentalmente, uno puede imaginar que muchos habrán pensado que esta ley era «abstracta» e «irreal» ya que nunca se observa un cuerpo moviéndose uniformemente en línea recta...

Lecturas sugeridas

Lozano, R.E (2006) Ahí viene la plaga: Virus emergentes, epidemias y pandemias, Siglo XXI Editores, colección Ciencia que Ladra, Buenos Aires.

Alinovi, M. (2010) Historia de las epidemias: Pestes y enfermedades que aterrorizaron y aterrorizan al mundo, Capital Intelectual.

Dos clásicos, que aunque difíciles de conseguir por su antigüedad, son interesantes de ver:

Ross, R. (1917). An application of the theory of probabilities to the study of a priori Pathometry. Proceedings of the Royal Society of London, 93A, 225–240.

Kermack, W. y McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the Royal Society of London, 115A, 700–721.

Los trabajos del autor referido a esta temática pueden encontrarse en

<http://fisica.cab.cnea.gov.ar/estadistica/abramson/>