

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
Máster en Física y Tecnologías Físicas

**Estudio de la definición del número reproductivo básico en
poblaciones finitas y su impacto en sistemas basados en redes
de interacción**

Autor:

Marco Fernández da Silva

Codirector:

Alberto Aleta Casas

Director:

Yamir Moreno Vega

Departamento de Física Teórica,
Facultad de Ciencias,
Universidad de Zaragoza.

Índice

1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
2.1. Modelo de epidemia	3
2.2. Numero reproductivo básico R_0	4
2.3. Por qué R_0	4
2.4. Ecuación Lotka-Euler	6
2.5. Generation time	7
2.5.1. Forward generation time	9
2.5.2. Backward generation time	9
2.5.3. Cómo se obtienen los generation times	10
2.5.4. Valores medios del tiempo de generación	10
2.6. Uniendo el tiempo de generación con el número reproductivo básico	11
2.7. Método para obtener R_0 experimentalmente	11
2.8. Otros métodos para obtener R_0	12
3. Simulaciones numéricas	13
3.1. Algoritmo de Gillespie	13
3.2. Modelo de interacción	15
3.3. Calibración del modelo	16
3.4. Observables	16
4. Resultados	18
4.1. Sistema homogéneo	18
4.2. Obtención de la tasa de crecimiento exponencial 'r'	19
4.3. Cálculo de R_0	20
4.4. Resultados en redes	22
4.5. Cálculo de R_0 en redes	24
5. Conclusión	26
A. Obtención de un número a partir de una distribución de probabilidad	30
B. Relación entre el pico de infectados y el generation time	31
C. Backward generation time	32
D. Comparación redes con sistema homogéneo para R_0 más alto	33

1. Introducción

La física de los sistemas complejos es una rama de la física que intenta abordar problemas entendiendo el sistema como la contribución de las interacciones de todas sus partes. Los tipos de problemas a los que busca dar respuesta son muy variados, desde aproximaciones a microescala para estudiar el cerebro humano hasta aproximaciones desde un punto de vista más amplio para estudiar el cambio climático, pasando por el campo de la epidemiología.

La modelización de epidemias surge a principios del siglo XX, siendo el artículo de Kermack-McKendrick una de las primeras contribuciones [1], donde se definen por primera vez las ecuaciones del conocido modelo SIR. Esto da origen a su vez a los modelos compartimentales, donde cada individuo de la población se puede encontrar en uno de los n estados del modelo. Los modelos compartimentales siguen siendo uno de los pilares fundamentales de la modelización de epidemias, siendo alguno de los más conocidos el mencionado modelo SIR, pero también el modelo SEIR o el modelo SIS. Cada uno de estos modelos agrega nuevos compartimentos que pretenden modelizar los distintos estados de una enfermedad.

Estos modelos incluyen parámetros epidemiológicos correspondientes al patógeno, trabajando típicamente con periodos de latencia, periodos de infección, la infectividad del patógeno y parámetros relacionados con las interacciones de la sociedad. Estos parámetros explican el desarrollo del patógeno a nivel de individuo, pero la obtención de sus valores resulta muy difícil o prácticamente imposible. Es por ello que existen otras métricas para entender el desarrollo de la epidemia, como el generation time, definido como el tiempo que pasa entre que un individuo infectado comienza su periodo de infección e infecta a alguien [2]. En muchas ocasiones, el generation time resulta imposible de medir y se usa el serial interval, su diferencia radica en el hecho de que en el serial interval, el intervalo temporal toma como referencia el momento en el que el infectado muestra síntomas. Esta diferencia se debe a los periodos de latencia, donde el individuo ya se encuentra infectado pero aún no es un caso clínico, por lo que no se refleja en las estadísticas de infectados. Remarcar el hecho de que el serial interval puede tomar valores negativos en enfermedades cuyos periodos infecciosos puedan ser pre-sintomáticos.

Un aspecto que pese a su importancia muchas veces es despreciado respecto al generation time es que, conforme avanza la epidemia, se genera una situación de competitividad de contactos que afecta al generation time medido. Además, este también puede ser modificado por otros aspectos como las intervenciones, por ejemplo, si se aísla a un individuo en casa, su generation time será menor. Algunos de estos aspectos han sido abordados en ([3] , [4], [5]).

El problema principal es que el generation time es una métrica importada de la demografía, donde el concepto y las circunstancias son muy diferentes. Su concepto proviene de la diferencia temporal entre el nacimiento de una madre y de un hijo, es decir, la diferencia de generaciones. Es así como surge la ecuación de renovación [6], donde se relaciona el tiempo de generación demográfico con un crecimiento exponencial para hallar el número de nacimientos nuevos en un año. En los años 80, esta métrica se importa al campo de la epidemiología como una forma de resumir la peligrosidad de una epidemia en la población [7], tomando el nombre de R_0 (número reproductivo básico).

El número reproductivo básico, R_0 , se define como el número de infecciones secundarias causadas por un infectado principal en una población infinita y totalmente susceptible. Como se ha comentado, este parámetro es ampliamente usado para caracterizar la intensidad de una epidemia. Es un parámetro de vital importancia dado que su valor aporta información sobre la potencial difusión de la epidemia y la dificultad de su contención. Si $R_0 > 1$, la epidemia afecta a una parte significativa de la población, en cambio, si $R_0 < 1$, cada individuo de media contagia a menos de un individuo, por lo que la epidemia no percola en la población.

Por otra parte, para monitorizar la evolución de la epidemia a tiempo real, se utiliza R_t , que se define como el número de infecciones secundarias causadas por un infectado principal en tiempo t . Su valor se obtiene dividiendo los nuevos casos obtenidos a tiempo t entre el número de individuos infectados todavía infecciosos en un tiempo anterior a t . Pese a que aporta gran información, dado que permite analizar si las medidas de contención están funcionando, está sujeto a las características del sistema donde se realiza el análisis, es decir, R_t tiene validez a nivel local. Además, depende de la actualización de los datos clínicos, por ejemplo, durante la epidemia del Covid-19 en España, no se actualizaban los casos durante el fin de semana, implicando alteraciones en la serie temporal de R_t .

Normalmente, R_0 se considera característico del patógeno, es por ello que se utiliza para calibrar los modelos usados para simulación de epidemias. El objetivo de estas simulaciones suele ser analizar el proceso de difusión de la epidemia, pudiendo evaluar el efecto de diversas medidas de contención o bien de carácter no farmacéutico (cierres locales, uso de mascarillas, distanciamiento social, etc) o de carácter farmacéutico (implementación de vacunas). Sin embargo, por lo discutido hasta ahora vemos que medir directamente R_0 puede tener varios problemas, como que la población no es finita, que es muy difícil detectar al primer infectado, o que al fin y al cabo es un proceso estocástico. Además, como se verá en este trabajo, los problemas son incluso de un carácter más fundamental y no solo consecuencia de limitaciones prácticas.

Por ello, como veremos, en la práctica para medir R_0 se utilizan técnicas que normalmente están basadas en el generation time. En este trabajo, en primer lugar, se analiza en profundidad las diferentes formas que puede tomar el generation time (forward, backward e intrinsic). Después, utilizando simulaciones basadas en agentes, se pretende comprender las limitaciones inherentes de estas métricas, tanto en modelos de interacciones homogéneas como heterogéneas, y analizar las consecuencias que tienen sobre la estimación de R_0 . Es especialmente interesante el caso heterogéneo dado que se asemeja más a la realidad, pero, como se verá, los efectos de la competitividad de contactos son mucho más notorios.

2. Marco teórico

En esta sección se presenta cómo se define R_0 en poblaciones homogéneas y heterogéneas, además de remarcar su importancia a la hora de afrontar el desarrollo de la epidemia. Después, se verá cómo las ecuaciones de Lotka-Euler permiten llegar a unas expresiones para estimar R_0 en una epidemia, para lo cual será necesario entender el generation time. Finalmente se mencionarán los métodos de estimación más utilizados para su cómputo.

2.1. Modelo de epidemia

Para simular la epidemia, se hará uso de un modelo compartimental, específicamente del modelo SIR. En los modelos compartimentales, cada individuo puede encontrarse en un instante de tiempo en un solo compartimento. En el caso del modelo SIR, existen tres posibles estados para cada individuo:

- Susceptible, S, el individuo es susceptible de contagiarse.
- Infectado, I, el individuo se encuentra en posesión del patógeno y puede contagiar a individuos susceptibles.
- Recuperado, R, el individuo ha padecido la enfermedad y no puede ni infectarse ni infectar.

De esta manera, el proceso de epidemia termina cuando no existen infectados en el sistema. Las ecuaciones que rigen el modelo SIR son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}\tag{1}$$

Donde β es la tasa de contagio y γ la tasa de recuperación. En una población homogénea, normalmente se describe β como $\beta = \langle k \rangle \lambda$; donde λ es la infectividad (característica del patógeno) y k es el promedio de contactos de un individuo (característico de la sociedad en cuestión), por lo tanto β depende del tipo de patógeno y de la estructura de contactos de la sociedad. La tasa de recuperación γ , la tasa de infección β y el número medio de contactos k , se asumen constantes durante el periodo de simulación.

Como se ve en la dinámica reflejada en las ecuaciones (1), hay dos posibles reacciones:



Para que un individuo susceptible se infecte, necesita establecer un contacto con un individuo infectado, mientras que para que un individuo infectado se recupere, no hace falta ningún tipo de contacto. Como veremos a continuación, este aspecto es de vital importancia para entender la raíz del problema de R_0 .

2.2. Numero reproductivo básico R_0

El número reproductivo básico, R_0 , se define como el número de infecciones secundarias causadas por un infectado principal en una población infinita totalmente susceptible. Este es un parámetro muy importante de la epidemia debido a que su valor presenta un punto crítico en el sistema:

$$\begin{cases} \text{Si } R_0 > 1 \longrightarrow \text{La epidemia afecta a una fracción significativa de población} \\ \text{Si } R_0 < 1 \longrightarrow \text{La epidemia no afecta a una fracción significativa de población} \end{cases} \quad (3)$$

En el caso del modelo SIR en población homogénea (1), R_0 viene dado por $R_0 = \beta/\gamma$. Donde β es la transmisividad del patógeno y γ la tasa de recuperación.

En cambio, en las poblaciones heterogéneas el cómputo de R_0 es más complejo debido a que no todos los individuos tienen el mismo número de contactos, [8]. En este caso, para obtener su valor se utiliza una herramienta denominada *Next generation matrix* ([9]).

Si nos encontramos en un modelo SIR, la herramienta *next generation matrix* nos permite obtener R_0 como el radio espectral, es decir, el máximo autovalor de la matriz de contactos de la red, A , multiplicada por las tasas de transmisión de la epidemia.

$$R_0 = \rho \left(A \frac{\lambda}{\mu} \right) = \rho(A) \frac{\lambda}{\mu}. \quad (4)$$

Al ser la infectividad y la tasa de recuperación constantes, pueden salir fuera de la operación de máximo autovalor. Se puede ver como en el caso de poblaciones heterogéneas, donde cada individuo tiene diferente número de contactos, R_0 depende de la topología de la red además de las características del patógeno. Notemos que en la definición original no se menciona nada sobre la estructura de contactos.

2.3. Por qué R_0

Una vez definido R_0 la pregunta es, ¿por qué es tan importante el número reproductivo básico? Como hemos visto, su valor separa una epidemia que percola en la población de una que no. Además, en modelos sencillos como el SIR en caso homogéneo, su valor caracteriza toda la evolución del sistema, siguiendo la expresión:

$$s_\infty = 1 - r_\infty = s_0 e^{-R_0(r_\infty - r_0)}. \quad (5)$$

Si se consigue saber su valor, este puede jugar un papel muy importante a la hora de considerar que medidas son necesarias para combatir el brote epidemiológico. Si se tiene un $R_0 = 1,25$, no tiene sentido establecer una cuarentena a toda la población, ya que aunque nos encontremos en zona epidémica, la propagación será lenta, un ejemplo típico de este valor es la gripe. En cambio, si $R_0 = 4,5$, es posible que haya que establecer medidas más estrictas de control ya que la propagación será muy rápida. Debido a esto, sobre el papel, R_0 es un parámetro epidemiológico de vital importancia.

Ciertamente, la epidemia de Covid-19 supuso un test para comprobar la fiabilidad de este parámetro. Si uno mira las publicaciones de parámetros epidemiológicos del ministerio de sanidad [10], puede encontrar esto: *Los primeros estudios mediante modelado matemático estimaron su valor en Wuhan entre 2-3 en los primeros meses de la epidemia en la ciudad china ([11],[12]). Dos revisiones que recogen un total de 32 estudios de diversas metodologías estimaron valores de R_0 de entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan (figura 3). En Italia la R_0 de la primera onda se estimó en el mismo rango de valores ([13],[14])*.

Sin embargo, si uno mira la literatura, empieza a observar cierta discrepancia. En [11], mencionan que R_0 está comprendido en un intervalo de valores tal que $R_0 \in [1,4,3,9]$, usando un modelo de transmisión ajustado a infecciones zoonóticas que tuvieron lugar en fechas de inicio del covid. En [12], hablan de intervalos desde $R_0 = 0,47$ hasta $R_0 = 2,47$, usando para la estimación cadenas de Markov de MonteCarlo. En [13], se estima que R_0 en Italia se situaba en un valor de $R_0 = 3,4$ simulando con un modelo SIR y $R_0 = 4,9$ simulando con un modelo SEIR, utilizando las cadenas de Markov con MonteCarlo. Por último, en [14] hablan de un R_0 comprendido entre $R_0 = 2,5$ y $R_0 = 3,5$.

Viendo la amplia gama de valores estimados de R_0 se puede entrever el problema, el intervalo es demasiado amplio para poder tomar decisiones sobre las medidas de la epidemia. Si $R_0 = 1,5$, la epidemia no se difunde de manera rápida y se pueden aplicar medidas menos estrictas. Sin embargo, si $R_0 = 6,5$, la epidemia tendrá mucho más impacto en la población, por lo que habrá que valorar si es necesario aplicar medidas de control estrictas para paliar su efecto.

Durante el transcurso de la epidemia es común haber visto noticias en las que hacen referencia a un número reproductivo R , a veces mal llamado R_0 . Estas noticias explican por qué es importante conseguir que R tome un valor menor que uno, haciendo referencia a lo que se conoce como R_t . Como se ha mencionado en la introducción, R_t se define como el número de infecciones secundarias provocadas por infectado principal en tiempo t de la epidemia, La estimación más sencilla de su valor viene dada por la expresión (6).

$$R_t = \frac{\text{Nuevos infectados tiempo } t}{\text{Infectados activos a tiempo } t} \quad (6)$$

Entonces, ¿por qué no usar R_t para calibrar los modelos si proporciona predicciones a tiempo real? La respuesta es que R_t también tiene problemas asociados, por ejemplo, no se obtienen predicciones exactamente a tiempo real debido al retraso de la detección de los casos clínicos, además, es una medida de carácter local, dando lugar a otros problemas como los mencionados en [15]. En la práctica, para evaluar el potencial de las medidas de control, o simplemente para analizar como avanza la epidemia, los modelos aplicados en el campo de modelización de epidemias se calibran usando como valor R_0 . Esto se debe a que teóricamente agrupa todos los parámetros de difusión del patógeno en ausencia de intervenciones, lo que permite medir el efecto de estas. Es decir, si yo quiero estudiar algún aspecto de la epidemia del Covid-19, implemento un modelo calibrado con el R_0 del Covid-19 y evaluaría la cuestión a analizar. Pero, claro, con un rango de estimaciones de R_0 tan amplio, $R_0 \in [1,5,6,0]$, los resultados serán muy diferentes dependiendo del valor elegido.

En la figura 1 se muestran cuatro noticias de diferentes medios de comunicación refiriéndose al número reproductivo básico. Cabe resaltar la noticia de la figura 1d, procedente del *New*

York Times, donde se refieren a R_0 cómo la métrica que puede dar forma a nuestras vidas. Estas cuatro noticias son solo algunos ejemplos, una gran cantidad de medios hicieron eco de noticias similares haciendo ver que R_0 es un parámetro de gran importancia en el proceso de difusión de la epidemia.

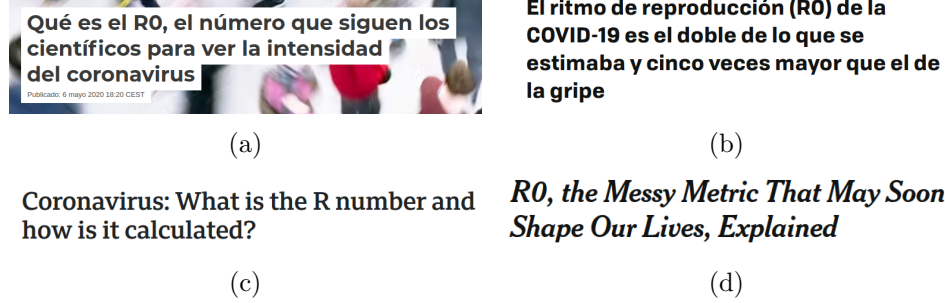


Figura 1: Noticias de los medios 1a The Conversation [16], 1b Xataka [17], 1c BBC [18] y 1d *New York Times* [19] sobre el número reproductivo básico y su importancia en el desarrollo de la epidemia.

2.4. Ecuación Lotka-Euler

La ecuación de Lotka-Euler se planteó para describir la dinámica de nacimientos de una población [20]. Para poder obtener el número total de nacimientos a un tiempo t , hay que realizar la suma de todos los nacimientos producidos por todas las madres con edad a en tiempo t para todas las edades posibles a . El número de madres con edad a es igual al número de nacimientos en el tiempo $t - a$. Por tanto, el número de nacimientos en tiempo t es el producto de los nacimientos en tiempo $t - a$ por la tasa de nacimientos producidos por madres de edad a . Siguiendo la expresión (7) se obtiene la ecuación Lotka-Euler, también conocida como la ecuación de renovación.

$$b(t) = \int_{a=0}^{\infty} b(t-a)n(a)da, \quad (7)$$

donde el $b(t-a)$ es la tasa de nacimiento de la población en tiempo $t-a$ y $n(a)$ es la tasa de hijos de una madre con tiempo de vida a . Notar que este último parámetro tiene en cuenta tanto la fertilidad como los fallecimientos de forma implícita. Se puede entender que los nacimientos en el pasado multiplicados por el número de descendientes en cada tiempo pasado, se debe sumar a los nacimientos actuales.

Si la distribución de edad es lo suficientemente estable, el crecimiento de la población es de carácter exponencial. Esto significa que el número de nacimientos a tiempo t es el producto del número de nacimientos en un tiempo anterior multiplicado por una exponencial, con tasa de crecimiento r . Esto da lugar a la expresión (8).

$$b(t) = b(t-a)e^{ra}. \quad (8)$$

Donde r es el crecimiento exponencial de la población. Combinando las expresiones (7) y (8), se obtiene la expresión (9). Esta expresión es de gran importancia debido a que posteriormente se utilizará para relacionar el generation time con R_0 .

$$b(t) = \int_{a=0}^{\infty} b(t)e^{-ra}n(a)da. \quad (9)$$

Además de los nacimientos a tiempo t , también se puede definir el número de nacimientos promedio por individuo, R , siguiendo la expresión (10).

$$R = \int_0^{\infty} n(a)da. \quad (10)$$

A través de esta métrica, se puede definir la distribución de nacimientos de cada individuo con edad a como $g(a)$, descrita por la expresión (11).

$$g(a) = \frac{n(a)}{R}. \quad (11)$$

Sustituyendo esta distribución en la ecuación (9), se puede obtener el número de nacimientos promedio por individuo R en función de la distribución temporal de nacimientos $g(a)$, obteniendo la expresión (12).

$$\frac{1}{R} = \int_0^{\infty} e^{-ra}g(a)da. \quad (12)$$

En este caso $g(a)$ es la distribución de nacimientos, lo cual es independiente del resto de la población dado que se asume que siempre se puede encontrar un individuo fértil. En cambio, como se verá a continuación, la analogía en el caso de la epidemiología puede parecer lícita pero tiene un problema fundamental, el ratio de “tener hijos” (nuevos infectados) depende de que haya susceptibles en la población, y de encontrarlos.

2.5. Generation time

El generation time de la demografía se traduce a la epidemiología como el tiempo transcurrido entre una infección principal y una secundaria. Si un individuo se infecta en tiempo t e infecta a otro individuo en tiempo $t + \tau$, el generation time de esta infección es τ . Entender su distribución y características es importante debido a que, como se acaba de comentar, se empleará en el cálculo de R_0 .

El generation time indica la velocidad de difusión de la epidemia, si la media del generation time es baja, significa que los infectados tardan poco tiempo en infectar, por lo que la epidemia se difunde rápidamente. Si realizamos estadística al nivel de población, se obtiene información sobre cómo de probable es que un individuo infectado en tiempo t con edad de infección τ produzca una infección secundaria.

Siguiendo la formulación usada en [21], se define $K(\tau)$ como la tasa de infecciones secundarias causadas por un individuo infectado hace τ unidades de tiempo. Esta tasa de infecciones secundarias se puede separar a su vez en dos términos, la probabilidad de el infectado siga

estando infectado después de τ unidades temporales, $F(\tau)$, y la infectividad del individuo pasadas τ unidades temporales, $\lambda(\tau)$ (considerado independiente de τ en los modelos simples). De esta manera, la tasa de infecciones secundarias $K(\tau)$ se puede reescribir como $K(\tau) = F(\tau)\lambda(\tau)$. Notar que $K(\tau)$ es equivalente a $n(a)$ en demografía.

El número de infecciones nuevas en tiempo t producidas por individuos infectados en un tiempo s anterior corresponde a la expresión :

$$i_s(t) = K(t-s)i(s)S(t), \quad (13)$$

donde $\tau = t-s$, $i(s)$ es la incidencia en tiempo s , es decir, el número de infectados nuevos en tiempo s y $S(t)$ es la fracción de susceptibles de la población. Notar que la principal diferencia con la demografía es la presencia de $S(t)$. Para calcular el número de nuevos infectados totales en tiempo t , no solo los producidos por individuos infectados en tiempo s , hay que añadir todos los individuos infectados anteriormente con sus respectivas tasas de infecciones secundarias $K(t-s)$, siguiendo la expresión (14).

$$i(t) = \int_0^t i_s(t)ds = S(t) \int_0^t K(t-s)i(s)ds. \quad (14)$$

Sumando las tasas de infecciones secundarias producidas por un infectado con tiempo de infección τ para todos los posibles tiempos de infección, se obtiene por definición el número reproductivo básico, definido en la expresión (15) (equivalente a (10)).

$$R_0 = \int_0^\infty K(\tau)d\tau. \quad (15)$$

Análogamente a (11), se define ahora la distribución del intrinsic generation time ($g(\tau)$) usando la expresión (16).

$$g(\tau) = \frac{K(\tau)}{R_0}. \quad (16)$$

La distribución del intrinsic generation time es la esperada a nivel de individuo [22], asumiéndose constante en el transcurso de la epidemia. Sin embargo, esta distribución difiere de la medible, debido a que no tiene en cuenta si el contacto infeccioso conlleva a infección, es decir, no tiene en cuenta si el contacto infeccioso se produce entre una persona infectada y otra que no se puede infectar. En cambio, por definición, experimentalmente solo es posible medir un contacto que ha producido una infección. Así, en el proceso de medir esta cantidad hay que tener en cuenta dos puntos de vista:

- *Forward generation time*, se mide la distribución de los intervalos temporales entre los individuos infectados a tiempo t y sus infecciones secundarias a tiempo $t + \tau$. Este, lógicamente, no permite el cálculo a tiempo real y además tiene el truncamiento por la derecha.
- *Backward generation time*, se mide la distribución de los intervalos temporales entre los individuos infectados en un tiempo $t - \tau$ y sus infecciones secundarias a tiempo t . En este caso, la dificultad es determinar, dado un infectado nuevo, quién le ha infectado.

2.5.1. Forward generation time

Para calcular el forward generation time, se calcula la incidencia producida por los individuos infectados en un tiempo t , por lo que reajustando la expresión (14) se obtiene la nueva expresión (17).

$$i_t(t + \tau) = K(\tau)i(t)S(t + \tau) = R_0g(\tau)i(t)S(t + \tau). \quad (17)$$

Para obtener el número de infecciones secundarias por individuo infectado a tiempo t , hay que tener en cuenta todas las posibles edades de infección τ y dividir por el número de individuos infectados en tiempo t , obteniendo la expresión :

$$\text{\#infecciones secundarias por infectado} = \int_0^\infty g(\tau)R_0S(t + \tau)d\tau. \quad (18)$$

Al ser R_0 constante durante todo el transcurso de la epidemia, la distribución del forward generation time se define mediante la expresión (19):

$$f_t(\tau) = \frac{g(\tau)S(t + \tau)}{\int_0^\infty g(x)S(t + x)dx}. \quad (19)$$

Se puede ver una clara dependencia con el número de susceptibles del sistema. Una depleción del número de susceptibles afectará a la distribución del forward generation time. Esta dependencia tiene sentido, dado que si hay menos susceptibles en el sistema a los que infectar, el forward generation time variará su distribución.

Esta distribución tiene un aspecto de vital importancia para el cálculo de R_0 , y es que al comienzo de la epidemia se suele asumir que es igual que la distribución intrínseca $g(\tau)$. Esto se debe a que el número de susceptibles al principio de la epidemia se puede considerar constante ($S(t + x) \approx 1$ para $t \approx 0$). Esto se ve reflejado en la expresión (20).

$$f_o(\tau) = \frac{g(\tau)S(t + \tau)}{\int_0^\infty g(x)S(t + x)dx} \approx \frac{g(\tau)}{\int_0^\infty g(x)dx} = g(\tau). \quad (20)$$

2.5.2. Backward generation time

Análogamente al forward generation time, para calcular la distribución desde la perspectiva de las infecciones secundarias a tiempo t , se requiere la incidencia producida por individuos infectados en tiempo $t - \tau$ en el instante t . Se obtiene así la expresión (21).

$$i_{t-\tau}(t) = R_0g(\tau)S(t)i(t - \tau). \quad (21)$$

El número de susceptibles a tener en cuenta en este escenario no depende de τ . Si se calcula la fuerza de infección que provoca la incidencia a tiempo t , se obtiene la expresión (22).

$$\text{Fuerza de infección} = \int_0^\infty R_0g(\tau)i(t - \tau)d\tau. \quad (22)$$

De forma análoga al caso anterior, se puede usar esta expresión para definir el backward generation time. Se halla así la expresión (23).

$$b_t(\tau) = \frac{g(\tau)i(t-\tau)}{\int_0^\infty g(x)i(t-x)dx}. \quad (23)$$

En la expresión (23), se puede ver como la dependencia de la distribución desde el punto de vista de la infección secundaria es con la incidencia de tiempos anteriores.

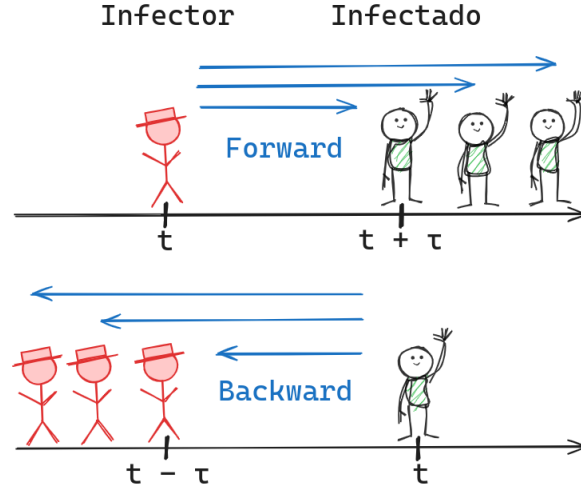


Figura 2: Definición de los dos puntos de vista posibles del generation time.

2.5.3. Cómo se obtienen los generation times

Los tiempos de generación forward y backward se miden mediante el rastreo de contactos. En casos reales, este método es muy difícil de implementar y tiene bastantes sesgos. En primer lugar, no puedes saber con exactitud quién ha infectado a quién, por lo que los datos reflejan al infectador más probable. Además, el rastreo de contactos no suele ponerse en práctica hasta que la difusión de la epidemia se encuentra en un periodo avanzado, perdiendo una información muy valiosa sobre los estadios iniciales de la propagación. Los sesgos más comunes en la práctica incluyen conocer quién ha iniciado el contacto, casos de *clustering* (donde se detecta un caso y se realiza el test a toda su familia), la utilización de diferentes tipos de pruebas de detección, la presencia de enfermedades con fase infecciosa pre-sintomática o la falta de realización de pruebas en días no laborables.

2.5.4. Valores medios del tiempo de generación

Bajo la condición de población bien mezclada, se puede obtener el valor analítico de los promedios de las distribuciones del generation time para cada instante de la epidemia. Siguiendo el desarrollo expuesto en [4], se obtiene el valor medio de la distribución forward generation time aplicando la ecuación (24).

$$\langle f(t) \rangle = \frac{\int_0^\infty \tau \beta(\tau) \Gamma(\tau) S(t+\tau) d\tau}{\int_0^\infty S(t+\sigma) \beta(\sigma) \Gamma(\sigma) d\sigma}. \quad (24)$$

Donde $\beta(\tau)$ es la transmisividad, que se asume constante, y $\Gamma(\tau)$ es la tasa de recuperación con forma $\Gamma(\tau) = \exp(-\int_0^\tau \gamma(\sigma)d\sigma)$, siendo $\gamma(\sigma)$ constante durante toda la edad de infección.

2.6. Uniendo el tiempo de generación con el número reproductivo básico

En los primeros compases de la epidemia, en principio, podemos asumir que la fracción de susceptibles permanece aproximadamente constante. Además, la incidencia crece a un ritmo exponencial, por lo que $i(t) \approx i_0 \exp(-rt)$.

Basándose en la ecuación de Lotka-Euler (7), la distribución intrínseca de tiempo de generación, $g(\tau)$, nos permite relacionar el crecimiento exponencial r de la epidemia con el número reproductivo básico. De este modo, la relación entre R_0 y r viene dada por la expresión (25):

$$\frac{1}{R_0} = \int_0^\infty \exp(-r\tau)g(\tau)d\tau. \quad (25)$$

Como se demuestra en la ecuación (20), al inicio de la epidemia, la distribución del forward generation time es aproximadamente la distribución intrínseca bajo la asunción de $S(t) \approx S(0)$. De esta manera, se puede relacionar R_0 y r mediante el forward generation time siguiendo la expresión (26):

$$\frac{1}{R_0} = \int_0^\infty \exp(-r\tau)f_0(\tau)d\tau. \quad (26)$$

En el modelo SIR con población homogénea, el intrinsic generation time se obtiene como $g(\tau) = \gamma e^{-\gamma\tau}$. A partir de esto, se puede obtener el número reproductivo básico como:

$$R_0 = \left(\int_0^\infty \gamma e^{-\gamma\tau} e^{-r\tau} d\tau \right)^{-1} = 1 + \frac{r}{\gamma} = 1 + r\langle g(\tau) \rangle \quad (27)$$

2.7. Método para obtener R_0 experimentalmente

Pero, en general, no se conoce la forma del intrinsic generation time. Para solucionarlo, se utiliza el procedimiento propuesto por Wallinga et al. en [20]. Si se conoce la distribución del forward generation time, se construye un histograma de la distribución $f_0(\tau)$, que al comienzo de la epidemia se puede aproximar a $g(\tau)$. Si se definen los bordes del histograma como $a_0, a_1, a_2, \dots, a_n$ y la frecuencia de cada una de estas columnas como y_1, y_2, \dots, y_n , el número reproductivo básico se puede obtener de siguiendo la expresión (28).

$$R = \frac{r}{\sum_{i=1}^n y_i (\exp(-ra_{i-1}) - \exp(-ra_i)) / (a_i - a_{i-1})}. \quad (28)$$

Donde r es el crecimiento característico exponencial de la epidemia. Desde su publicación en 2007, es un método ampliamente usado para la obtención del R_0 . De hecho, está incluido como método principal en una de las librerías de R para la estimación de R_0 más recientes (publicada en 2023) [23].

2.8. Otros métodos para obtener R_0

Con el objetivo de estimar R_0 , además del método para modelo SIR con población homogénea (27) y el método basado en ajustar el forward generation time del comienzo de la epidemia a un histograma (28), se usa una librería de R llamada *R0: Estimation of R0 and Real-Time Reproduction Number from Epidemics* [23]. Esta librería dispone de tres métodos principales para su estimación:

- Attack rate (AR): Obtiene R_0 a través de la curva de infectados de la epidemia, utiliza la ecuación analítica del modelo SIR para población homogénea 5. Si despejamos R_0 de dicha expresión, obtenemos que

$$R_0 = -\frac{\ln(s_0) - \ln(s_\infty)}{r_\infty}. \quad (29)$$

Donde r_∞ se refiere a la fracción de población recuperada al final de la epidemia y s_0 y s_∞ a la fracción de susceptibles al principio y al final de la epidemia respectivamente. Destacar que este método pierde validez fuera de la aproximación de población homogénea, como se verá en los resultados con estructuras de contactos.

- Exponential growth (EG): utiliza la expresión (28), se denomina así dado que usa el crecimiento exponencial de la epidemia para el cómputo de R_0 .
- Maximum likelihood (ML): estima R_0 a partir del número de infectados en función del tiempo y el generation time [24].

Destacar que en los métodos exponential growth y maximum likelihood se ajusta la distribución de generation times obtenidos en las simulaciones a una función gamma, una función Weibull o una función log-normal. Una vez se han realizado los tres ajustes se elige el de mejor fiabilidad para el cómputo de R_0 . Esto significa que dependiendo de la validez de este ajuste, se obtendrá un resultado de R_0 más cercano al valor real si el ajuste es bueno o más lejano si no siguen ninguna de estas distribuciones, independientemente de la validez de los datos. Esto es un problema, dado que se asume que el generation time debe de seguir una de estas tres distribuciones, añadiendo un sesgo en el cómputo de R_0 en caso contrario.

3. Simulaciones numéricas

3.1. Algoritmo de Gillespie

Para evitar las limitaciones de los datos reales, se van a realizar simulaciones basadas en el agente, lo que permitirá trabajar en una situación ideal de información completa. Debido a la estocasticidad de estos procesos, usaremos simulaciones de MonteCarlo basadas en el algoritmo de Gillespie. Como se verá, incluso en el caso ideal de información completa, la estimación de R_0 presenta problemas importantes.

La mayoría de simulaciones estocásticas de modelos compartimentales se realizan a tiempo discreto. En cada paso temporal, se recurre a un ensayo de Bernoulli sobre los individuos susceptibles con probabilidad de cambio λ y otro sobre los individuos infectados con probabilidad de cambio γ . Sin embargo, en los procesos reales el tiempo es continuo.

Con el objetivo de trabajar con un tiempo continuo, se ha utilizado el algoritmo de Gillespie. Este algoritmo fue inicialmente desarrollado para estudiar los procesos de reacción química, pero se trata de un método general para estudiar sistemas de ecuaciones estocásticas. A diferencia de los algoritmos discretos en los que el tiempo avanza en intervalos constantes, este algoritmo varía la magnitud del intervalo de tiempo según los eventos posibles en el instante anterior. Para ello, en el caso del modelo SIR, se siguen los siguientes pasos:

1. Obtener una lista con los nodos en riesgo (con enlaces a nodos infectados). Definimos esta lista como N_{risk} , es decir, nodos que se pueden infectar en el siguiente instante.
2. Obtener una lista con los nodos infectados. Definimos esta lista como N_R , es decir, los nodos que se pueden recuperar en el siguiente instante.
3. Calcular la tasa de que se produzca un suceso de infección:

$$\tau_I = \sum_{v \in N_{\text{risk}}} \left(\sum_{u \in I_v} \lambda \right), \quad (30)$$

donde I_v es el conjunto de vecinos infectados de v y λ es la infectividad del patógeno.

4. Calcular la tasa de que el siguiente proceso sea una recuperación:

$$\tau_R = \sum_{v \in N_R} \gamma, \quad (31)$$

donde γ es la tasa de recuperación del patógeno.

5. Calcular la tasa total de que ocurra cualquier evento. Esto es lo que va a determinar el intervalo de tiempo hasta el siguiente evento:

$$\tau_T = \tau_I + \tau_R \quad (32)$$

6. Decidir con número pseudoaleatorio el tipo de evento y realizar el cambio. Aquí se tienen dos posibilidades:

- a) Evento de infección: se elige un nodo de la lista de nodos en riesgo con probabilidad proporcional al número de vecinos infectados del nodo.
- b) Evento de recuperación: se elige un nodo de la lista de nodos infectados al azar, uniformemente.

7. Obtención del incremento de tiempo siguiendo la distribución:

$$\Delta t(\tau_T) = \frac{1}{\tau_T} \exp^{-\tau_T t}, \quad (33)$$

Una vez obtenido, actualizar el tiempo de simulación. Para elegir el número de la distribución, se sigue el procedimiento indicado en el apéndice A .

- 8. Repetir los pasos anteriores hasta el final de la epidemia, que en el modelo SIR se produce cuando no quedan individuos infecciosos, es decir, $N_R = 0$.

Con el objetivo de ver un ejemplo, en la figura 3 se puede ver una red de contactos representando los contactos entre individuos que pueden llevar a cabo una infección. El color de los nodos representa su estado, el color rojo son nodos infectados y el color verde nodos susceptibles.

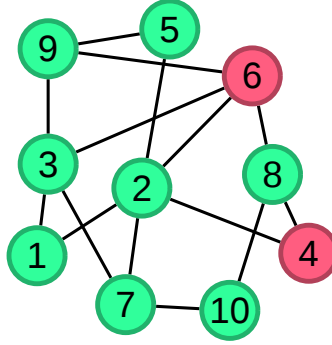


Figura 3: Red de contactos y estados de los nodos. Los nodos 4 y 6 están infectados, mientras que el resto son susceptibles a la infección. Los nodos 1, 5, 7 y 10 no están en contacto directo con un nodo infectado, por lo que no podrán infectarse en la siguiente iteración.

Siguiendo el ejemplo de la figura 3, la lista de nodos en riesgo es:

$$N_{\text{risk}} = \{9, 3, 2, 8\}, \quad (34)$$

del mismo modo, la lista de posibles recuperaciones es:

$$N_R = \{6, 4\}. \quad (35)$$

En el caso de que el evento elegido sea una infección, los nodos 2 y 8 tienen el doble de probabilidad de ser los candidatos, debido a que tienen dos contactos infecciosos, mientras que los nodos 3 y 9 solo tienen uno.

A diferencia de los algoritmos con tiempo discreto, en cada iteración estamos seguros de que se producirá un evento. En ese sentido, no se desperdicia ninguna iteración, lo que hace el algoritmo más eficiente. Sin embargo, es computacionalmente complejo, dado que después de cada evento hay que actualizar la lista de nodos en riesgo, teniendo un alto coste computacional debido a que hay que recorrer todos los vecinos de los nodos infectados.

Como se ha mencionado, el proceso computacionalmente más complejo es actualizar la lista de nodos en riesgo y el número de vecinos infectados antes de cada evento. Al elegir un evento de infección, lo que se está eligiendo es un contacto infeccioso capaz de infectar, es decir, entre un individuo susceptible y un individuo infectado. Con el objetivo de optimizar el código, se va a implementar una modificación propuesta por Cota et al [25], donde se sustituye esta lista de nodos en riesgo usada para calcular la probabilidad de infección por el número de enlaces totales de los nodos infectados sin tener en cuenta el estado del nodo destino del enlace, de manera que ahora la probabilidad de infección es:

$$\tau_I = \sum_{v \in N_R} \left(\sum_{i=0}^k \lambda \right), \quad (36)$$

donde k es el grado del nodo infectado v . Si sucede el evento de infección, se escoge a un nodo infectado proporcionalmente a su número de vecinos y posteriormente se escoge uno de sus vecinos. Solo se produce la infección si el vecino elegido es susceptible, de lo contrario, no sucede nada.

En otras palabras, no se elige el evento de infección, si no el evento de que haya un posible contacto de infección, teniendo esta solo lugar si el contacto se produce con un susceptible. Desde el punto de vista de la dinámica del sistema, se está simulando por un lado el evento de contacto de los individuos infectados y por otro el evento de recuperación de los mismos. De esta manera, se consigue evitar el costo computacional de actualizar una lista de nodos en riesgo. Pese a que esto altera la idea del algoritmo de siempre realizar una transición (de susceptible a infectado o de infectado a recuperado), en [25] se demuestra que los resultados son equivalentes.

Para comprobarlo, en la figura 4 se muestra la comparación del algoritmo de gillespie no optimizado realizado mediante la librería de Python EoN ([26]) con el algoritmo de Gillespie optimizado que hemos implementado en C. Se puede comprobar que la evolución temporal de la fracción de infectados de la población es equivalente.

3.2. Modelo de interacción

En primer lugar se estudia un modelo de interacción homogénea, es decir, uno en el que todo individuo está en contacto con todos los demás. Esto es equivalente a la situación descrita por el sistema (1).

Después, se explorarán dos modelos de grafos, imponiendo una estructura de contactos en el sistema mediante la matriz de adyacencia A , y, por tanto, unos contactos fijos para cada individuo durante todo el transcurso de la epidemia. Estas estructuras de contactos vienen

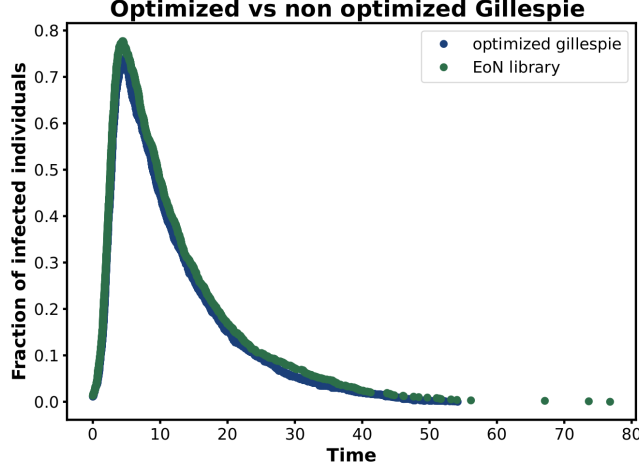


Figura 4: Evolución temporal de la fracción de infectados en la población utilizando el algoritmo de Gillespie en su versión optimizada y sin optimizar.

dadas por una red Erdős-Rényi (ER) y una red con distribución de grado que sigue una distribución de probabilidad binomial negativa (BN), distribución observada experimentalmente en procesos de contacto entre personas dentro del contexto de la epidemiología [27]. Con el objetivo de analizar la influencia del número de contactos para cada uno de estos dos tipos de red (ER y BN), se generan tres redes con diferente valor promedio de contactos para cada tipo.

En ambas situaciones, se simula el proceso de la epidemia para diferentes valores de R_0 , realizando 10 simulaciones para cada valor.

3.3. Calibración del modelo

Ambos modelos se calibran estableciendo un valor inicial de R_0 y γ . En el caso de población homogénea, se tiene que $R_0 = \lambda/\gamma$, por lo que se puede obtener la transmisividad λ como $\lambda = \gamma R_0$ al inicio de cada simulación.

En el caso de población heterogénea, una vez se han creado las redes sobre las que se realiza la simulación, se procede de manera análoga al caso de población homogénea pero para la expresión (4). De esta manera, se puede obtener la transmisividad como $\lambda = \gamma R_0 / \rho(A)$ para cada simulación.

Como se puede ver, en ambos escenarios se usa el número reproductivo básico como calibración del modelo, fijando todos los parámetros a excepción de la transmisividad λ antes de empezar la simulación.

3.4. Observables

Para tratar de determinar R_0 suponiendo que nos encontramos en una situación real (aunque de información completa), se van a guardar los siguientes observables:

$$\text{Individuo} \left\{ \begin{array}{l} \text{Tiempo en el que se infecta} \\ \text{Infectado por} \\ \text{Tiempo en el que se recupera} \end{array} \right. \quad (37)$$

Tras la obtención de estos datos, se posee un rastreo de contactos completo sobre todas las infecciones de la epidemia, permitiendo así hacer un análisis posterior para obtener los tiempos de generación correspondientes. Notar que esta es la situación más ideal que se puede tener en un caso real, ya que la matriz de contactos no es realísticamente obtenible. Además, esta cambia en función del tiempo, y, por tanto, no podríamos usar la expresión que depende de su máximo autovalor. Es decir, se va a tratar de ver si somos capaces de estimar el R_0 teórico que se ha impuesto en el sistema simulando que estamos en una situación real en la que se ha producido un brote epidémico y se ha sido capaz de medir toda la información del mismo.

Destacar también que, pese a que este método nos permite almacenar toda la información necesaria, tiene un claro problema de espacio, dado que se está trabajando con sistemas de $N = 10^6$ nodos, hay muchas transiciones, etc. Esto, junto con la gran cantidad de simulaciones que hay que realizar para reducir los efectos estocásticos, nos ha obligado al uso de servidores de cálculo y a paralelizar las operaciones.

4. Resultados

4.1. Sistema homogéneo

Para comprobar la validez de la simulación, se comparan los resultados teóricos obtenidos de la expresión (24) con los valores obtenidos a partir de los datos de la simulación. La figura 5, refleja los valores teóricos que se deberían obtener para el caso de una población bien mezclada.

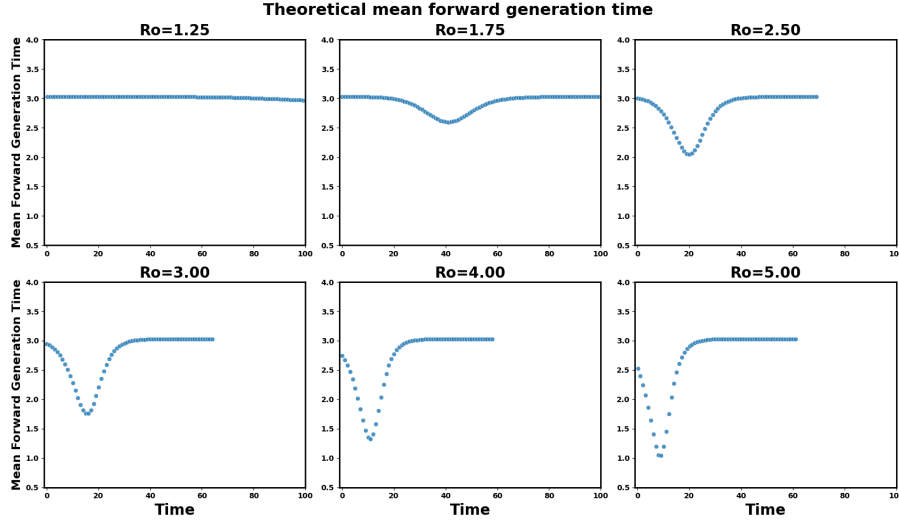


Figura 5: Valores promedio teóricos de forward generation time para diferentes valores del número reproductivo básico.

Se puede observar como a medida que R_0 toma valores más grandes, se produce una fuerte disminución en la media del forward generation time. Esta caída está relacionada con la depleción de susceptibles y coincide con el pico de infectados como se muestra en el apéndice B. Como se puede ver, incluso con los resultados teóricos, el valor inicial de la distribución forward generation time no es constante para valores superiores a $R_0 = 1,75$. A partir de $R_0 = 3,00$, el primer punto de $f(\tau)$ ya se encuentra en la caída pese a que se suele asumir que $f_0(\tau)$ es constante e independiente de $S(t + \tau)$ en los instantes iniciales de la propagación. Cuando el número de infectados es pequeño, la competición por encontrar susceptibles es mucho menor y los infectados son capaces de infectar durante todo su proceso infeccioso. Sin embargo, este periodo es extremadamente corto para valores altos de R_0 . Como la duración del proceso infeccioso es en promedio $1/\gamma = 3$, se obtiene que en los instantes iniciales sin el efecto de la depleción de susceptibles el forward generation time toma un valor de $\langle f(\tau) \rangle = 3$.

En la figura 6, se muestra la evolución temporal de los valores obtenidos del promedio del forward generation time medido de las simulaciones en comparación con los valores teóricos mostrados en la figura 5. Se puede comprobar como el comportamiento es perfectamente reproducido por los valores de la simulación salvo los estados muy iniciales de la simulación debido a las fluctuaciones estocásticas.

Al trabajar con un algoritmo de tiempo continuo, se requiere establecer unos intervalos temporales para promediar sobre los eventos sucedidos en ese intervalo. En este caso se ha elegido un intervalo de $t = 1$. Esto afecta a situaciones en las que R_0 toma valores bajos ($R_0 = 1,25$), ya que la difusión de la epidemia se alarga más en el tiempo, por lo que son necesarios intervalos más grandes para poder conseguir una buena estadística.

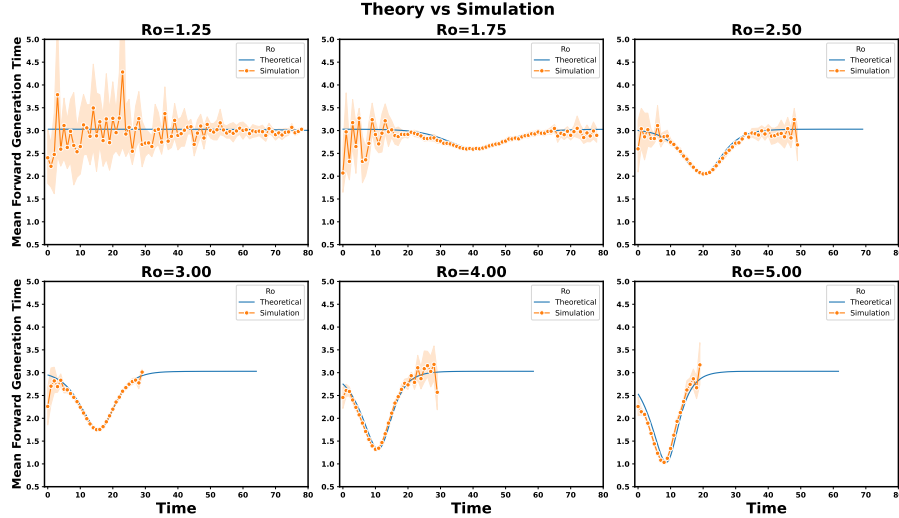


Figura 6: Comparación de los valores analíticos con los valores obtenidos de la simulación de $\langle f(\tau) \rangle$.

Cabe recordar que el promedio desde estas distribuciones se realiza desde el punto de vista de un infectador, es decir, se promedia sobre los generation time de los individuos que han sido infectados en el mismo intervalo. En el apéndice C se muestra el comportamiento del backward generation time, mostrando el punto de vista del infectado.

Una vez obtenido el $\langle f(\tau) \rangle$, ya tenemos el primer ingrediente para intentar estimar R_0 mediante el método EG usando las aproximaciones comúnmente utilizadas (sección 2), es decir, asumiendo que $g(\tau) \approx f(\tau)$ para $t \approx 0$, pese a que como se acaba de comprobar es una aproximación problemática incluso en una situación de información completa. El siguiente paso para calcular R_0 es obtener el crecimiento característico r .

4.2. Obtención de la tasa de crecimiento exponencial ‘r’

El crecimiento inicial de infectados de una epidemia en el modelo SIR se comporta de manera exponencial, por lo que el parámetro asociado a este crecimiento r se calcula realizando un ajuste lineal al logaritmo del número de infectados. En la figura 7, se puede ver un ejemplo de este ajuste para varias simulaciones estocásticas con los mismos parámetros. Realizando un ajuste a la parte lineal de la figura, se obtiene el crecimiento característico de la epidemia r como la pendiente de la recta.

Al realizarse estadística con varias simulaciones, es conveniente establecer un rango para ajustar siempre el mismo tramo de la curva de infectados. Es por ello que se elige como

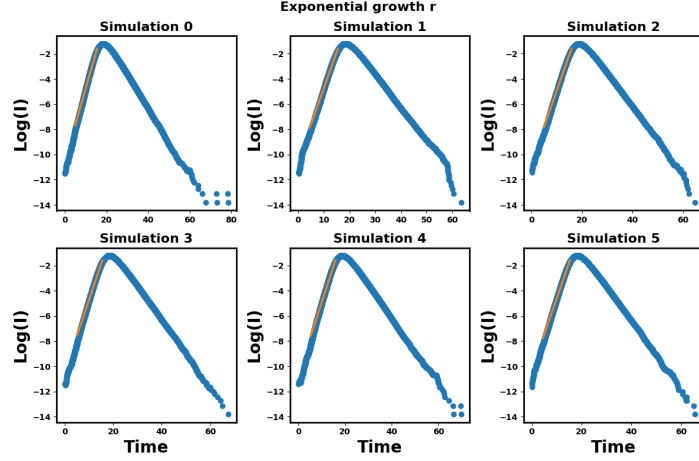


Figura 7: Obtención del crecimiento característico r a partir de la curva de infectados en escala logarítmica.

referencia el valor del pico de infectados y se realiza el ajuste al mismo tramo de epidemia anterior en todas las simulaciones. No obstante, esto es una elección claramente arbitraria, y por ello una posible fuente de incertidumbre.

Al ser un proceso estocástico, las curvas epidémicas difieren en el tramo del ajuste, por lo que dependiendo de la rapidez del crecimiento esto puede originar un problema, dado que r puede llegar a tomar valores muy variados. Si se calcula la distribución de los valores obtenidos de r , se obtiene una distribución Gaussiana. Esto puede usarse para estimar la región correcta para el ajuste. Aunque lógicamente esto se puede hacer al tener muchas simulaciones, en una epidemia real donde solo hay una curva de infectados no se puede realizar.

4.3. Cálculo de R_0

Obtenidos el crecimiento exponencial r y la evolución temporal del forward generation time ($f(\tau)$) para cada simulación, se puede estimar R_0 . Si se asume que la tasa de recuperación sigue una distribución exponencial se puede usar la ecuación (27). De esta forma, las estimaciones obtenidas de R_0 bajo esta asunción se reflejan en la tabla 1:

R_0	Estimación
1.25	1.21
1.75	1.65
2.50	2.29
3.00	2.71
4.00	3.57

Cuadro 1: Estimación de R_0 mediante la expresión (27).

Como se puede observar, cuanto menor es el valor de R_0 inicial, mejor es la aproximación. Remarcar que haciendo uso de la expresión (27), solo se trabaja con el crecimiento exponen-

cial r de las simulaciones, dado que en lugar de $\langle g(\tau) \rangle$ se utiliza la tasa de recuperación γ (teóricamente equivalente). Esto complica en gran medida la estimación en una epidemia real, dado que es difícil obtener el valor de γ . Sin embargo, aún asumiendo que se conoce su valor, las estimaciones para valores altos de R_0 distan de ser perfectas.

Otra forma de estimar R_0 , es mediante la expresión (28), usando la distribución del generation time en los compases iniciales de la epidemia. El problema es que la expresión (26) nos dice que se puede usar la distribución forward generation time al comienzo de la epidemia, pero no nos dice exactamente cuándo. Si uno se fija en la figura 6, se da cuenta de que cuanto más grande es el valor de R_0 , menos puntos hay donde escoger antes de llegar a la depleción debido a la falta de susceptibles.

Supongamos que acertamos y se elige el intervalo perfecto de $f_0(\tau)$ que corresponde análogamente a la distribución intrínseca $g(\tau)$. Surge otro problema, la expresión (28) no indica el número de columnas con las que ajustar el histograma. En la figura 8 se muestra el cociente del R_0 obtenido mediante la expresión (28) y el R_0 impuesto al principio de la simulación. Cuanto más cercano a uno, más se acerca al valor obtenido al valor impuesto al comienzo de la simulación.

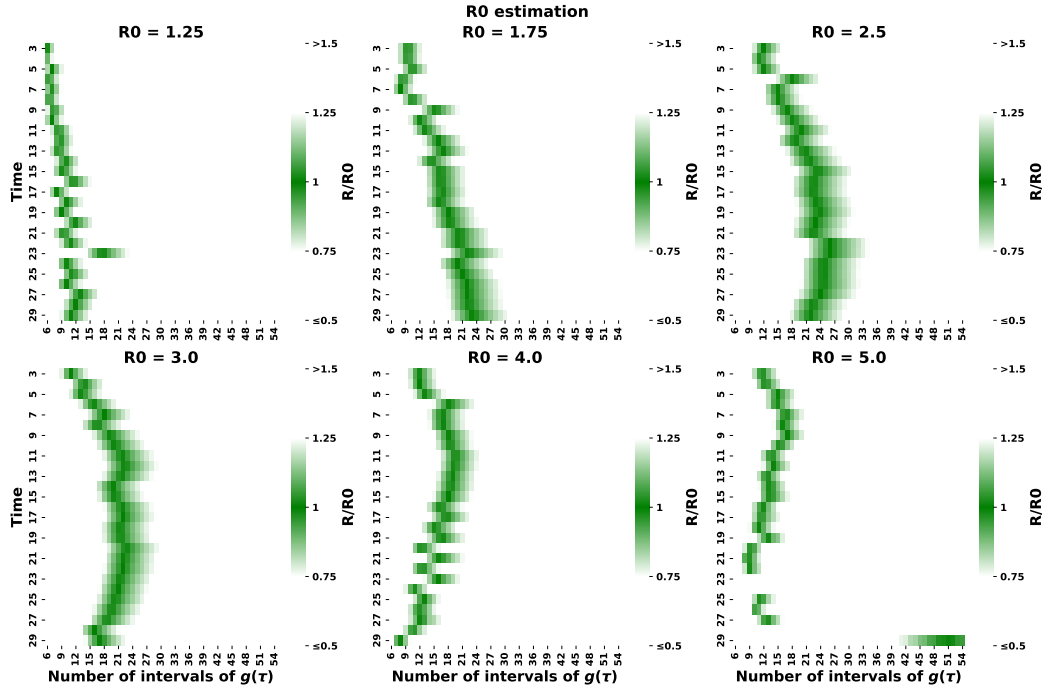


Figura 8: Similitud del valor obtenido de R_0 mediante el forward generation time inicial al valor de R_0 impuesto al principio de la epidemia en sistema homogéneo.

Como se muestra en la figura 8, si no se tuviera el valor de R_0 original, hay muchos casos en los que el valor obtenido de R_0 es totalmente erróneo y muy alejado del valor real. Esto supone un gran problema, pues el valor de R_0 tiene implicación directa en la toma de medidas

sobre la epidemia como establecer cuarentenas, medidas profilácticas o incluso campañas de vacunación.

Con el objetivo de extender el análisis, se han obtenido resultados para tres métodos diferentes a través de la librería R_0 de R. Remarcar que el método *Attack rate* aplica la solución analítica del modelo SIR en poblaciones homogéneas (este escenario) usando la curva de infectados, es por ello que sus resultados han de ser muy exactos. Los resultados obtenidos para los diferentes métodos se muestran en la tabla 2 :

R_0	Método		
	Attack rate	Exponential growth	Maximum Likelihood
1.25	1.24	1.20	1.22
1.75	1.73	2.38	2.10
2.50	2.48	2.03	1.57
3.00	2.98	1.21	1.05
4.00	3.97	0.91	1.00

Cuadro 2: Valor de R_0 obtenido a través de diferentes métodos incluidos en la librería R_0

Como se puede observar, el valor estimado se acerca bastante al real en el caso de $R_0 = 1,25$, difiere algo más en los valores $R_0 = 1,75$ y $R_0 = 2,50$ y carece de sentido para $R_0 = 3,00$ y $R_0 = 4,00$. Esto se relaciona con la imposibilidad de elegir $f_0(\tau)$ para valores altos de R_0 , como se había mencionado anteriormente.

El único método que realmente funciona es el método del *attack rate* porque se basa en la curva de infectados de la simulación, sin usar el generation time. Sin embargo, su implementación en las epidemias reales es imposible en gran parte por dos motivos; la aproximación de un modelo SIR homogéneo no caracteriza una sociedad real, y aunque ese fuera el caso, para estimar R_0 se necesita saber el número de susceptibles y recuperados al final de la simulación, por lo que no puede aplicarse a tiempo real.

4.4. Resultados en redes

Es evidente que un modelo de población bien mezclada no representa de manera realista la estructura de contactos de una población. En la sección anterior se ha demostrado que el método de obtención de R_0 experimentalmente en un sistema homogéneo no es bueno, especialmente en los escenarios con $R_0 > 3$, dado que es cada vez más difícil seleccionar un $f_0(\tau)$ válido. Ahora queremos ver si en las redes, es decir, simulando sobre estructuras de contactos, aparecen los mismos problemas u otros. También, ver si, aunque dé mal, dé igual de mal y por tanto hay algo inherente en el sistema que podría estudiarse. Si simulando sobre una estructura de contactos se obtienen los mismos resultados de R_0 , pese a que no reproduzcan el valor inicial, al menos el proceso de difusión en cuanto al generation time y al crecimiento exponencial r se refiere será el mismo.

En la figura 9 se muestra la comparativa del forward generation time en un sistema homogéneo con un sistema de estructura de contactos basado en dos tipos de redes. Se puede comprobar que no tienen la misma forma.

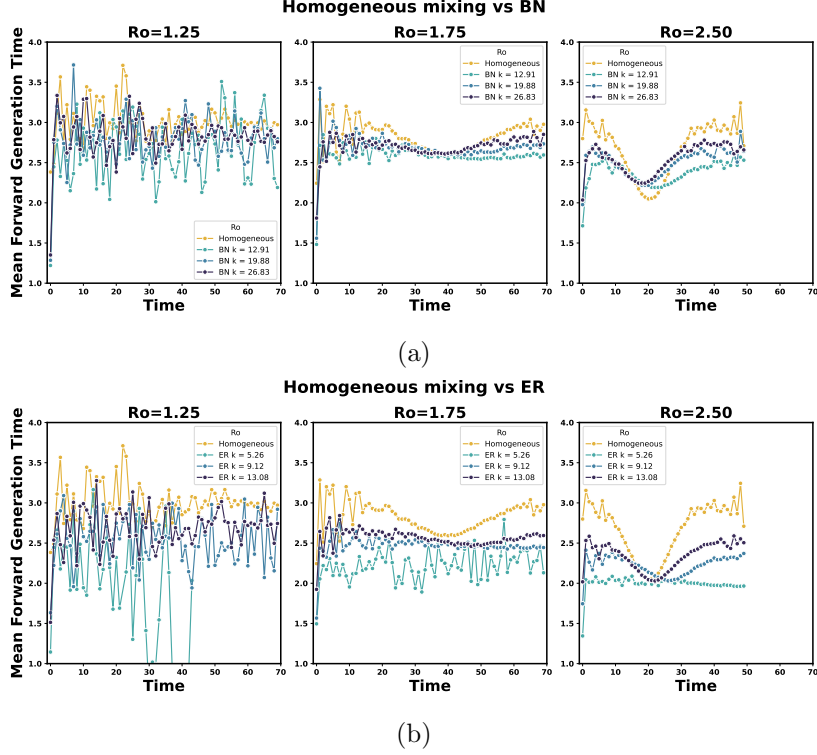


Figura 9: Comparación de la evolución temporal de la media de la distribución forward generation time en un sistema homogéneo de contactos respecto a sistemas con una estructura de contactos basada en una red a) Erdős-Rényi b) Distribución de grado binomial negativa.

La cuestión es que al implementar una estructura de contactos se añade otro problema, al tener un número de contactos definido y fijo por individuo, se incrementa el problema de competitividad de contactos. Es decir, se puede dar el caso de que cuando un individuo se infecte, no tenga a quien infectar dado que sus vecinos están ya infectados o recuperados. También puede suceder que un individuo infectado no pueda contagiar a tanta gente como el número reproductivo básico dicta al principio de la epidemia simplemente porque no tiene el suficiente número de contactos. Un individuo infectado un tiempo infinito puede infectar como máximo a todos sus vecinos, esto no ocurre en un sistema de contactos homogéneo dado que un individuo puede seguir infectando hasta que no queden individuos susceptibles en el sistema.

Debido a esta competitividad y limitación de contactos, las redes con menor conectividad sufren también una caída en el promedio del forward generation time pero con la diferencia de que el valor inicial antes del comienzo de la bajada es menor y posteriormente a esta caída no llega a alcanzar los valores obtenidos en los sistemas homogéneos. Cuanto mayor es la conectividad, mayores son estos valores al principio y al final de la epidemia, pero se siguen sin alcanzar los valores del sistema homogéneo. En la sección 4.1, se menciona que a partir de $R_0 > 3$ no se pueden escoger valores adecuados de $f_0(\tau)$ para la obtención de R_0 . Sin embargo, al imponer una estructura de contactos sencilla sobre la población se añade otro problema, debido a que los valores de $f_0(\tau)$ para valores de $R_0 < 3$ (situaciones aceptables

para el cómputo de R_0 en sistemas homogéneos) son menores que los obtenidos para el sistema homogéneo. Si los valores de $f_0(\tau)$ son diferentes en poblaciones con estructuras de contactos respecto a sistemas homogéneo, los valores que se obtendrán de R_0 también serán diferentes.

Además, este problema de competitividad amplifica la variación en los valores del forward generation time, dado que un individuo infectado puede no infectar tanto como debería, lo que afecta a la media de la distribución. Si un individuo infectado no infecta a ningún otro, esto no afecta a la distribución del forward generation time.

Aunque en la figura 9 se muestran valores pequeños de R_0 ya que son los que mejor funcionaban en el escenario con población homogénea, en el apéndice D, se muestra la misma comparación para valores de $R_0 > 3$, viéndose acentuada la caída del promedio del forward generation time.

4.5. Cálculo de R_0 en redes

Con el objetivo de analizar la estimación de R_0 en sistemas con una estructura de contactos fija, se aplican los mismos métodos que los utilizados en el sistema homogéneo. En esta sección nos centraremos en la red con una distribución de grado binomial negativa al ser la más similar a las estructuras de contactos reales [27]. Si se vuelve a asumir que la tasa de recuperación sigue una distribución exponencial, se puede aplicar la expresión (27), cuyos resultados se pueden encontrar en la tabla 3. Notar que el crecimiento exponencial r se calcula de la misma manera, por lo que su cálculo se ha omitido.

R_0	Estimación
1.25	1.04
1.75	1.42
2.50	1.95
3.00	2.27
4.00	2.95

Cuadro 3: Estimación de R_0 mediante la expresión (27) para una red con distribución de grado Binomial Negativa y $\rho(A) = 27$.

Como se puede comprobar, al no estar en un sistema homogéneo, el uso de la expresión (27) produce estimaciones peores que en este. En este caso, ni siquiera se obtienen buenas estimaciones para valores bajos de R_0 .

De la misma manera, se puede aplicar la expresión (28) ajustando las distribuciones del generation time a un histograma. Debido a ello, aparecen los mismos problemas que los mencionados en la sección 4.3, es decir, no se puede conocer exactamente el intervalo en el que elegir $f_0(\tau)$ ni el número de columnas del histograma.

En la figura 10, se puede ver como el área en la que el valor de R_0 obtenido es similar al impuesto al principio de la simulación es menor que en la figura 8. Esto implica que es aún más complicado acertar con el intervalo de $f_0(\tau)$ y el número de columnas adecuadas que en el caso homogéneo.

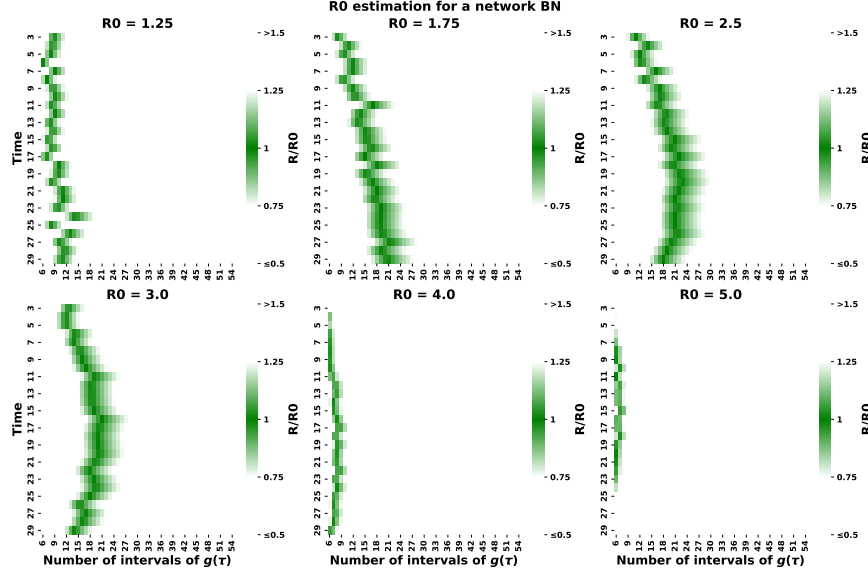


Figura 10: Diferencia del valor de R_0 obtenido mediante el forward generation time y el valor de R_0 impuesto al principio de la epidemia para diferentes consideraciones de $f_0(\tau)$ y diferente número de columnas del histograma en una red con distribución de grado binomial negativa y un máximo autovalor de matriz de adyacencia de $\rho(k) = 27$.

A la hora de intentar obtener el valor de R_0 a través de los datos de una epidemia real, no se conoce con antelación el verdadero valor de R_0 , por lo que no se puede comprobar la validez de este. Es un gran problema, dado en la gran mayoría de los casos, ni en los sistemas más simples se puede obtener con precisión el valor de R_0 impuesto al comienzo de la simulación.

Análogamente al sistema homogéneo, se han aplicado los métodos de la librería R0 de R, obteniendo la tabla 4. La principal diferencia es que para el valor $R_0 = 1.25$, (valor que funcionaba en sistema homogéneo) se obtiene una peor estimación. Remarcar que el método *attack rate* ahora no reproduce el valor correcto de R_0 , esto se debe a que la estimación de este método está pensada para el sistema SIR homogéneo. Se puede comprobar también, que los valores obtenidos para $R_0 = 3.00$ y 4.00 carecen de sentido, llegando a ser inferiores a uno, lo que implicaría que la epidemia no debería de suceder.

	Método		
R_0	Attack rate	Exponential growth	Maximum Likelihood
1.25	1.05	1.12	1.10
1.75	1.23	1.65	1.60
2.50	1.45	1.59	1.30
3.00	1.56	1.27	1.08
4.00	1.77	0.97	1.01

Cuadro 4: Valor de R_0 obtenido a través de diferentes métodos incluidos en la librería R0 de R para un sistema con estructura de contactos.

5. Conclusión

En este trabajo, se ha estudiado cómo se puede estimar R_0 en base a los datos recolectados por la vigilancia epidemiológica utilizando diversos métodos. En primer lugar, se ha utilizado la expresión (27), donde se asume una distribución exponencial de la tasa de recuperación. Este método, en el caso del sistema homogéneo, otorga unas estimaciones bastante cercanas al valor original para valores bajos de R_0 , difiriendo más cuanto mayor es el valor. En el caso de un sistema con redes de contactos, la estimación de este método es peor incluso para valores bajos de R_0 , difiriendo más aún en valores altos.

En lugar de tomar el valor promedio teórico del generation time para la estimación, otro método utilizado se basa en ajustar un histograma a la distribución inicial observada del generation time, siguiendo la expresión (28). Este método tiene dos problemas principales, no se especifica el número de intervalos del histograma ni el intervalo específico del generation time que ajustar. Además, por mucho que se conozca este intervalo, para valores altos de R_0 la distribución ya se encuentra en la caída provocada por la depleción de susceptibles. Es por ello que para ambos casos (población homogénea y heterogénea) se puede ver como la franja de resultados en los que el valor estimado es similar al valor de R_0 original es muy pequeña. Destacar que en el caso heterogéneo la zona de estimaciones similares es muy pequeña para valores altos de R_0 .

Además de estos dos métodos, se ha utilizado la librería R0 para comprobar las estimaciones de R_0 según el *state of the art* actual. Esta librería se ha aplicado para el sistema homogéneo y heterogéneo, obteniendo buenos resultados para valores bajos de R_0 en el sistema homogéneo y no tan buenos en el heterogéneo. Notar también que la librería debería poder usarse con datos de una epidemia real, y una epidemia real se asemeja más a una situación de contactos heterogéneos que a una de contactos homogéneos.

Como se ha comentado al inicio de este trabajo, R_0 es una métrica fundamental en epidemiología y, como pudimos ver durante la reciente pandemia del Covid-19, es un parámetro que guía el curso de acción ante la esta. Es por ello necesario conocer los problemas que surgen intentando estimar su valor.

Lo que se puede concluir tras haber usado tres métodos diferentes para ambos escenarios, es que incluso en condiciones ideales (caso homogéneo, simulaciones con información completa, etc.) la estimación de R_0 es muy problemática en todos los métodos y todos los sistemas, especialmente para valores altos de R_0 en el caso homogéneo y, en general, para todos los valores en el caso heterogéneo. Recordemos que enfermedades como la gripe tienen un R_0 estimado del orden de 1.3, pero otras como el Covid-19 puede llegar hasta 6, aunque por lo que hemos visto estas estimaciones son, cuanto menos, cuestionables.

Por lo tanto, abogamos por una visión más holística del proceso, en la línea de la física de los sistemas complejos, en la que resulta fundamental tener en consideración las interacciones entre los elementos del sistema. Es decir, no podemos simplificar toda la complejidad del proceso a un único número totalmente independiente de las interacciones humanas.

Referencias

- [1] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, “A contribution to the mathematical theory of epidemics,” *Proceedings of the royal society of london. Series A*, vol. 115, no. 772, pp. 700–721, 1927.
- [2] Å. Svensson, “A note on generation times in epidemic models,” *Mathematical biosciences*, vol. 208, no. 1, pp. 300–311, 2007.
- [3] E. Kenah, M. Lipsitch, and J. M. Robins, “Generation interval contraction and epidemic data analysis,” *Mathematical biosciences*, vol. 213, no. 1, pp. 71–79, 2008.
- [4] H. Nishiura, “Time variations in the generation time of an infectious disease: Implications for sampling to appropriately quantify transmission potential,” *Mathematical Biosciences & Engineering*, vol. 7, no. 4, pp. 851–869, 2010.
- [5] K. M. Gostic, L. McGough, E. B. Baskerville, S. Abbott, K. Joshi, C. Tedijanto, R. Kahn, R. Niehus, J. A. Hay, P. M. De Salazar, *et al.*, “Practical considerations for measuring the effective reproductive number, $R(t)$,” *PLoS computational biology*, vol. 16, no. 12, p. e1008409, 2020.
- [6] L. I. Dublin and A. J. Lotka, “On the True Rate of Natural Increase,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 20, pp. 305–339, Sept. 1925.
- [7] B. Levin, J. Bull, and F. Stewart, “The intrinsic rate of increase of hiv/aids: epidemiological and evolutionary implications,” *Mathematical biosciences*, vol. 132, no. 1, pp. 69–96, 1996.
- [8] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz, “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations,” *Journal of mathematical biology*, vol. 28, pp. 365–382, 1990.
- [9] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and M. G. Roberts, “The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models,” *Journal of the royal society interface*, vol. 7, no. 47, pp. 873–885, 2010.
- [10] “Parámetros epidemiológicos,” tech. rep., Ministerio de Sanidad, 2023.
- [11] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K. S. Leung, E. H. Lau, J. Y. Wong, *et al.*, “Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus–infected pneumonia,” *New England journal of medicine*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020.
- [12] J. T. Wu, K. Leung, and G. M. Leung, “Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-ncov outbreak originating in wuhan, china: a modelling study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, pp. 689–697, 2020.
- [13] M. C. Traini, C. Caponi, R. Ferrari, and G. V. De Socio, “A study of SARS-CoV-2 epidemiology in Italy: from early days to secondary effects after social distancing,” *Infectious Diseases*, Dec. 2020.

- [14] F. Riccardo, M. Ajelli, X. D. Andrianou, A. Bella, M. Del Manso, M. Fabiani, S. Bellino, S. Boros, A. M. Urdiales, V. Marziano, *et al.*, “Epidemiological characteristics of covid-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, italy, 28 january to 31 march 2020,” *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 49, p. 2000790, 2020.
- [15] Q.-H. Liu, M. Ajelli, A. Aleta, S. Merler, Y. Moreno, and A. Vespignani, “Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, no. 50, pp. 12680–12685, 2018.
- [16] “Coronavirus: What is the r number and how is it calculated?.” <https://theconversation.com/que-es-el-r0-el-numero-que-siguen-los-cientificos-para-ver-la-intensidad-del-coronavirus-137744>. Consultado el 01-04-2024.
- [17] “El ritmo de reproducción (R0) de la COVID-19 es el doble de lo que se estimaba y cinco veces mayor que el de la gripe.” <https://www.xataka.com/medicina-y-salud/ritmo-reproduccion-r0-covid-19-doble-que-se-estimaba-cinco-veces-mayor-que-gripe>. Consultado el 01-04-2024.
- [18] “Coronavirus:What is the R number and how is it calculated?.” <https://www.bbc.com/news/health-52473523>. Consultado el 01-04-2024.
- [19] “R0, the messy metric that may soon shape our lives, explained.” <https://www.nytimes.com/2020/04/23/world/europe/coronavirus-R0-explainer.html>. Consultado el 01-04-2024.
- [20] J. Wallinga and M. Lipsitch, “How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers,” *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 274, no. 1609, pp. 599–604, 2007.
- [21] D. Champredon and J. Dushoff, “Intrinsic and realized generation intervals in infectious-disease transmission,” *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 282, no. 1821, p. 20152026, 2015.
- [22] S. W. Park, K. Sun, D. Champredon, M. Li, B. M. Bolker, D. J. Earn, J. S. Weitz, B. T. Grenfell, and J. Dushoff, “Forward-looking serial intervals correctly link epidemic growth to reproduction numbers,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 2, p. e2011548118, 2021.
- [23] P.-Y. Boelle and T. Obadia, *R0: Estimation of R0 and Real-Time Reproduction Number from Epidemics*, 2023. R package version 1.3-1.
- [24] L. F. White, J. Wallinga, L. Finelli, C. Reed, S. Riley, M. Lipsitch, and M. Pagano, “Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA,” *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 3, no. 6, pp. 267–276, 2009.
- [25] W. Cota and S. C. Ferreira, “Optimized gillespie algorithms for the simulation of markovian epidemic processes on large and heterogeneous networks,” *Computer Physics Communications*, vol. 219, pp. 303–312, 2017.

- [26] J. C. Miller and T. Ting, “EoN (Epidemics on Networks): a fast, flexible Python package for simulation, analytic approximation, and analysis of epidemics on networks,” *Journal of Open Source Software*, vol. 4, p. 1731, Dec. 2019.
- [27] J. Mossong, N. Hens, M. Jit, P. Beutels, K. Auranen, R. Mikolajczyk, M. Massari, S. Salmaso, G. S. Tomba, J. Wallinga, J. Heijne, M. Sadkowska-Todys, M. Rosinska, and W. J. Edmunds, “Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases,” *PLoS Med.*, vol. 5, p. e74, Mar. 2008.

A. Obtención de un número a partir de una distribución de probabilidad

Para obtener un número de la distribución (33), podemos emplear el método de la función de distribución. Para ello, simplemente debemos obtener la probabilidad acumulada de la distribución, siguiendo la expresión (38).

$$p(x) = \int_0^x \frac{1}{\lambda} e^{-t\lambda} dt = -e^{-t\lambda} \Big|_0^x = 1 - e^{-x\lambda}. \quad (38)$$

Dado que la probabilidad acumulada estará entre 0 y 1, podemos generar un número pseudoaleatorio w con una distribución plana, e invertir la ecuación para obtener el número aleatorio x_0 siguiendo la expresión (39).

$$\begin{aligned} p(x_0) &= w \\ 1 - e^{-x_0\lambda} &= w \\ x_0 &= -\frac{\ln(1-w)}{\lambda} \end{aligned} \quad (39)$$

De esta manera, se puede obtener pseudoaleatoriamente el número x_0 correspondiente a la distribución a partir de un número pseudoaleatorio de una distribución plana w .

B. Relación entre el pico de infectados y el generation time

La ecuación (24) muestra una dependencia del promedio del forward generation time con el número de susceptibles. Es esta dependencia la que provoca la depleción mostrada claramente en la figura 5. Como se ha explicado, el crecimiento del número de casos en una epidemia es exponencial, esto quiere decir que la depleción de susceptibles se produce de manera muy rápida durante este crecimiento. En la figura 11, se observa como el pico de infectados y su ascenso de carácter exponencial coinciden con la depleción en la media del forward generation time.

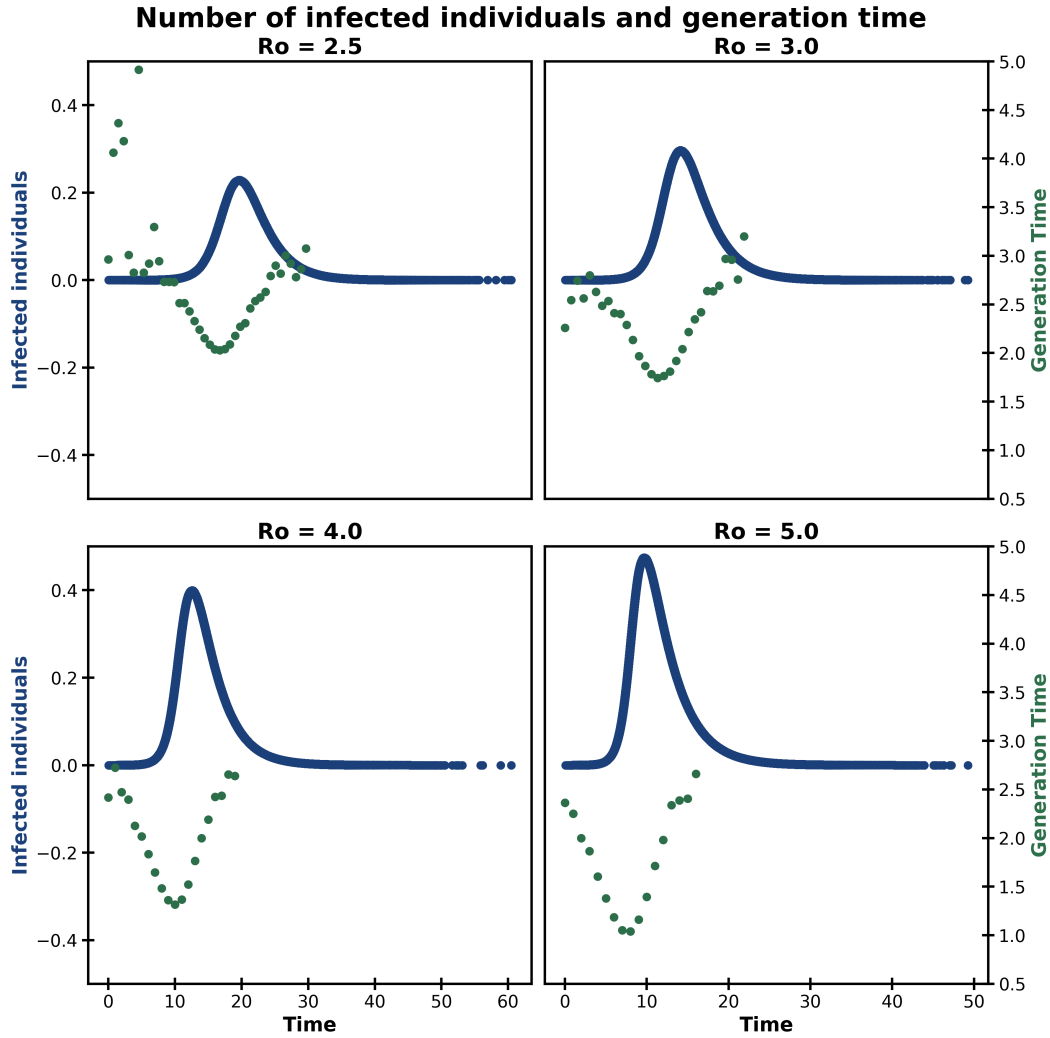


Figura 11: Evolución temporal de la fracción de infectados de la población y del promedio del forward generation time.

C. Backward generation time

En la figura 12, se puede observar la media de la distribución del *backward generation time*. Se puede comprobar que cuanto mayor es el valor de R_0 , mayor es la pendiente que se ve reflejada en el comportamiento del valor medio de la distribución *backward generation time*. Al estar analizando los tiempos de generación desde el punto de vista de la infección secundaria, esto refleja que en promedio, los nuevos infectados de cada intervalo han sido infectados por individuos con un tiempo de infección τ cada vez mayor.

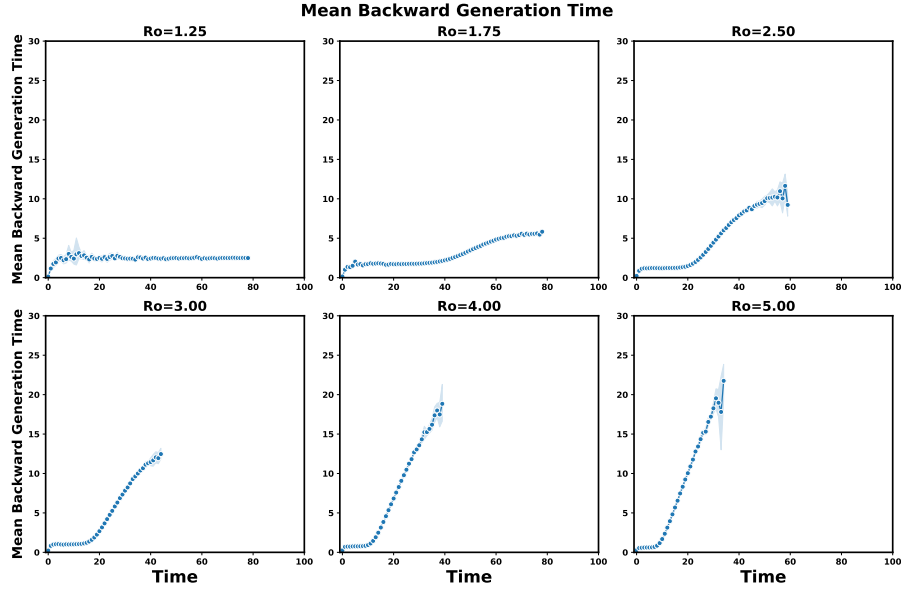


Figura 12: Valores de $\langle b(\tau) \rangle$ durante el transcurso de la epidemia $\langle f(\tau) \rangle$

Se puede observar que tiene un comportamiento totalmente distinto al forward generation time. Dado que este punto de vista no tiene influencia en el cómputo de R_0 , no se realiza un estudio sobre el.

D. Comparación redes con sistema homogéneo para R_0 más alto

Se ha estudiado también la comparación de la evolución temporal de la media de la distribución del forward generation time para valores de $R_0 > 3$.

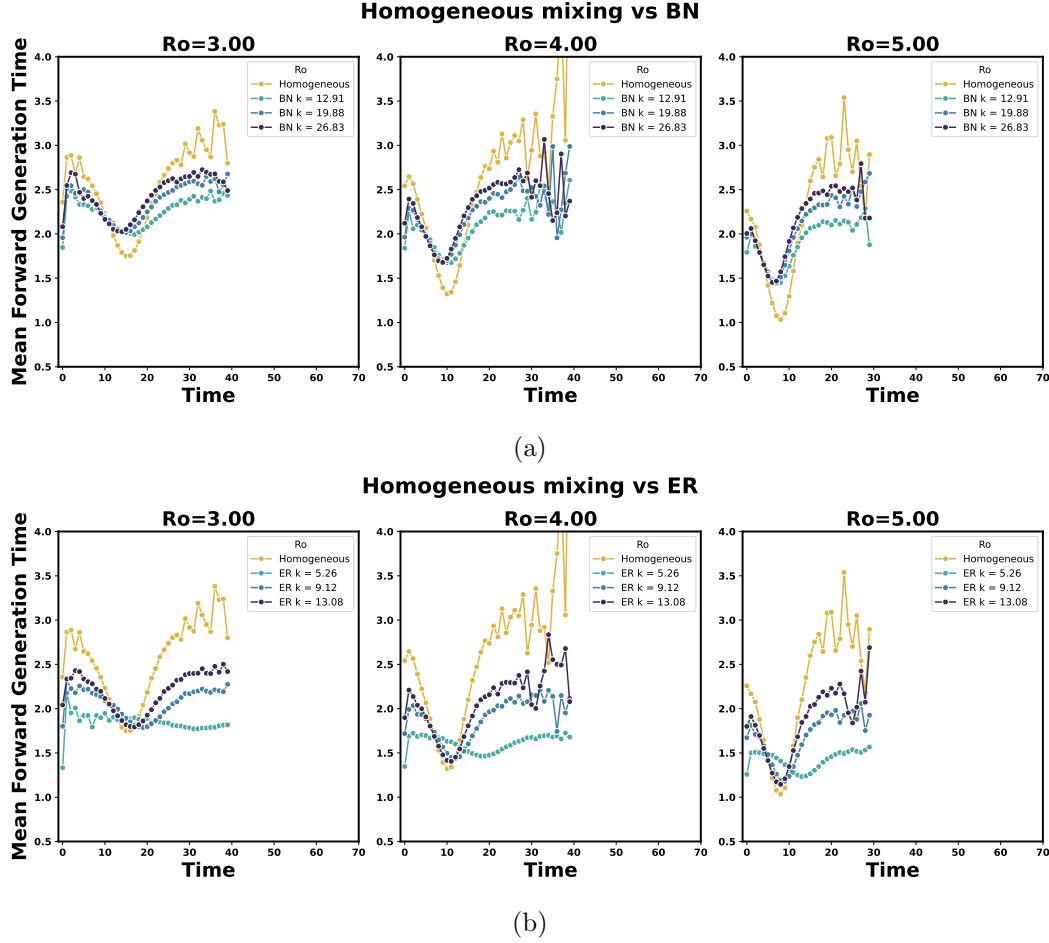


Figura 13: Comparación de la evolución temporal de la media de la distribución forward generation time en un sistema homogéneo de contactos respecto a sistemas con una estructura de contactos basada en una red a) Distribución de grado binomial negativa b) Erdos-Renyi.

En la figura 13 se puede apreciar una disparidad entre los sistemas con estructuras de contactos basados en una red y los basados en un sistema homogéneo de contactos. Además, cuanto menor es la conectividad de la red, menos notable es la bajada debido a la depleción de susceptibles.