



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA DE SISTEMAS – INVESTIGACIÓN DE OPERACIONES

**SIMULACIÓN OPTIMIZACIÓN PARA UNA ESTRATEGIA DE DISTRIBUCIÓN
DE VACUNAS CONTRA LA A(H1N1)**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
JAVIER LARA DE PAZ

TUTOR PRINCIPAL
IDALIA, FLORES DE LA MOTA,
FACULTAD DE INGENIERÍA

MÉXICO, D. F. MAYO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: M. en I. Soler Anguiano Francisca Irene

Secretario: Dra. Segura Pérez Esther

Vocal: Dra. Idalia Flores de la Mota

1^{er}. Suplente: M. en I. Wellens Purnal Ann Godelieve

2^{do}. Suplente: Dra. Huerta Barrientos Aida

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ingeniería

TUTOR DE TESIS:

Dra. Idalia Flores de la Mota

INDICE

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 3 |
| Abstract | 4 |
| Introducción | 5 |
| Objetivos | 9 |
| 1.0. Problema (Objeto de estudio)..... | 9 |
| 0.2. Metodología | 10 |
| Capítulo 1. Problemática..... | 15 |
| 1.1. Antecedentes | 15 |
| 1.3. Epidemiología de la nueva influenza pandémica A(H1N1) a nivel mundial y en México..... | 17 |
| 1.4. Modelos del estudio epidemiológico de Kermack- McKendrick..... | 30 |
| 1.5. Parámetros y características epidemiológicas | 33 |
| 1.5.1. Número de reproducción básica R_0 | 33 |
| 1.5.2. Tasa de ataque | 35 |
| 1.5.3. Fracción de susceptibles necesaria para que una infección se disemine p y $(1-p)$ | 36 |
| 1.6. Revisión de la literatura..... | 39 |
| Capítulo 2. Marco teórico. Estudio de una red del tipo “mundo pequeño” | 42 |
| 2.1. Red del tipo “Small World” | 42 |
| 2.1.1 Una introducción a las redes del tipo “mundo pequeño” | 43 |
| 2.1.2 Antecedentes del estudio de la teoría de “mundo pequeño” | 44 |
| 2.1.3 El modelo de Watts y Strogatz..... | 48 |
| Capítulo 3. Descripción del sistema a través de un sistema dinámico complejo | 53 |
| 3.1. Diagnóstico de la situación real..... | 53 |
| 3.2. Disciplinas en las que se apoya el proyecto | 54 |
| 3.3. Definición del sistema..... | 55 |
| 3.4. Aspectos teleológicos del sistema | 61 |
| 3.5. Descomposición sistémica del sistema..... | 65 |
| 3.6. Descripción del sistema como un sistema complejo adaptativo | 69 |
| Capítulo 4. Simulación..... | 74 |
| 4.1. Simulador basado en agentes NetLogo 5.1.0 | 74 |
| 4.2. Definición de simulación y sus clases..... | 74 |
| 4.3. Descripción del modelo..... | 77 |
| 4.4. Software para la simulación | 78 |

| | |
|--|-----|
| 4.5. Simulación para diferentes valores de la probabilidad de reasignación P (<i>Rewiring Probability</i>) | 80 |
| 4.6. Validación del modelo propuesto de red de “mundo pequeño” | 85 |
| 4.7. Parámetros para la simulación del modelo de propagación del tipo “mundo pequeño”. .. | 86 |
| 4.8. Análisis de sensibilidad para ajustar el número R_0 | 91 |
| 4.8.1. Diseños de experimentos para estimar el valor R_0 | 92 |
| 4.8.1.1. Diseño Factorial completo | 92 |
| 4.8.1.2. Diseño de experimentos Taguchi para encontrar los valores de los parámetros. | 96 |
| 4.9. Validación | |
| Capítulo 5. Conclusiones y trabajos futuros..... | 100 |
| REFERENCIAS | 104 |
| ANEXO A | 109 |
| Código del modelo en NetLogo 5.1.0 | 109 |

Resumen

Se desarrolla un modelo para el estudio de la propagación de la epidemia de la enfermedad A(H1N1) a través de un enfoque dinámico complejo, estructurando la dinámica del sistema en una red del tipo “mundo pequeño” con un modelo compartimental SIR (Susceptible-Infectado-Recuperado), donde los nodos de la red corresponden a los agentes infectados, susceptibles o recuperados los cuales al interactuar entre sí se va desarrollando la epidemia. Una vez que se construyó el modelo de propagación, se procedió a preparar la simulación basada en agentes del sistema a través de la plataforma NetLogo y así poder verificar tanto la validez del modelo propuesto como la evolución de la enfermedad permitiendo así una mejor aproximación de la propagación de un brote epidémico y de esta manera se podrá desarrollar una estrategia adecuada de contingencia. Ya con el modelo de simulación se ajustaron los parámetros clínicos en el simulador y de esta manera se obtuvo el número de reproducción básico R_0 , el cual determina el grado de complicación de un brote epidemiológico, y así poder estimar la duración de la enfermedad ante las condiciones clínicas que se tengan registradas. Además para identificar qué factores son los que más afectan en la duración de una epidemia, se llevaron a cabo unos diseños de experimentos obteniendo que la probabilidad de recuperación es el factor que, significativamente, más afecta en la duración de la epidemia, esto considerando una población fija. Finalmente una vez que se tuvieron controlados tanto los factores como el modelo y el simulador en NetLogo, se procedió a realizar las simulaciones y los resultados obtenidos se validaron con los datos obtenidos del brote que se presentó en la ciudad de México entre abril y septiembre de 2009. De los resultados de la simulación se pudo afirmar que el modelo presenta buen ajuste respecto a los datos de comparación. De esto se pudo concluir que el modelo basado en agentes que interactuaban en una red compleja del tipo mundo pequeño, presenta mejor aproximación que el modelo SIR epidemiológico propuesto por Kermack y McKendrick (Kermack y McKendrick, 1927) ya que el aquí propuesto considera las interacciones entre los agentes además de presentar una dinámica más realista.

Abstract

An epidemic propagation model for the A(H1N1) disease is developed based on a complex dynamic approach setting up the system on a small world network and on a compartmental SIR (Susceptible-Infected-Recovered) model where the network nodes correspond to the infected, susceptible or recovered agents which in every interaction the epidemic is being developed. Once the propagation model was built an agent based simulation was carried out through the NetLogo program in order to verify the fitness of the model as well as the disease evolution allowing a better insight during an outbreak and an adequate containment strategy could be developed. With the simulation model programed in the NetLogo interface the clinical parameters were adjusted in order to obtain the basic reproduction number R_0 , which represents the epidemical outbreak emergency degree and through this number one can estimate the disease length under the registered conditions. Moreover, to identify the more significant causing factors which affect more to the epidemic length two different designs of experiments were done where it was showed that the recovery probability was one of the factor that affected more on the epidemic length, maintaining population fixed. Finally, as factors, the model and the NetLogo simulator were established the corresponding simulations were run, and the results were validated with the data gathered out from the Mexico City outbreak occurred during April and September of 2009. Out from the results it could be asserted that the model had a goodness of fit with the compared data. Out from this, one can conclude that an agent based model where agents interact in a small world complex network shows a better approach than the classic SIR epidemic model proposed by Kermack and McKendrick (Kermack & McKendrick, 1927) because in the developed model agents interactions were considered which represent a more realistic dynamic.

Palabras clave: simulación basada en agentes, sistemas complejos, epidemiología, modelos de propagación, redes de mundo pequeño.

Introducción

El estudio de los procesos de la propagación de una enfermedad dentro de una comunidad, ha sido uno de los problemas que más se han estudiado a lo largo de la historia. Si bien, en la antigüedad y en la Edad Media se tienen registros de estudios acerca de la propagación de una infección, no fue sino hasta que el matemático D. Bernoulli en 1760 publicó uno de los primeros trabajos acerca del estudio de la propagación de una infección dentro de una población, en ese momento Europa estaba siendo abatida por la peste. A lo largo de todo este tiempo se han desarrollado diferentes modelos para tratar de entender el fenómeno, de hecho con la aparición de la mecánica de Newton y con el desarrollo del Cálculo y las ecuaciones diferenciales, se inició una etapa donde se creía que todo podría ser descrito a través del paradigma mecanicista que emplea las ecuaciones diferenciales como su herramienta de trabajo. Pero cuando se descubren los fenómenos cuánticos esa visión determinista se ve desbancada por una nueva teoría que está basada en circunstancias probabilísticas más que un determinismo predictivo. Y no sólo es la teoría cuántica la que hace que esa visión clásica de los fenómenos se diera cuenta que no todo era predecible utilizando simples modelos continuos, sino también se descubre la teoría de los sistemas dinámicos, con la cual se desarrolla el concepto de caos determinista, el cual no hubiera podido entenderse bajo esa concepción del mecanicismo ya que eran conceptos irreconciliables. Sin embargo, estas dos nuevas teorías, tanto la cuántica como los sistemas dinámicos, podían ser descritas usando una teoría de campo, es decir con ecuaciones diferenciales. Por otro lado, aparece en los últimos 60 años, el interés por el estudio de ciertos fenómenos que también se han resistido a ser explicados a través del paradigma clásico, inclusive también han rehusado a ser descritos por ecuaciones diferenciales, estos son los llamados sistemas complejos, los cuales no han podido relacionarse con algún campo de la ciencia específico y eso ha dificultado su descripción, aunque este tipo de fenómenos es bien conocido por los científicos y se encuentran en muchas situaciones tanto biológicas, sociales, económicas y financieras, hasta en el funcionamiento del cerebro. Su característica más

importante parece ser la existencia de ciertas estructuras comunes a todos ellos. Aunque disciplinas como la mecánica estadística han alcanzado un notable avance en la explicación del comportamiento de grandes conglomerados de partículas, partiendo de una descripción microscópica, se ha logrado avanzar hacia la explicación del origen macroscópico de magnitudes como la presión, la temperatura, magnetismo, etcétera.

Es precisamente la comprensión de los procesos de propagación un área que ha visto aplicar estos dos enfoques, tanto el clásico como el complejo. Siendo en la visión clásica de la propagación de las enfermedades, donde se han desarrollado trabajos como los que se mencionan de D. Bernoulli, que consiste en la defensa de la práctica de la inoculación en contra de la viruela. Sin embargo, los fundamentos del enfoque matemático a la epidemiología basado en modelos compartimentales se dieron hasta el siglo XX, gracias a los trabajos de W.O. Kermack y A.G. McKendrick (Kermack, McKendrick, 1927) y de Sir R. A. Ross (Ross, 1911). Es particularmente interesante el trabajo de Ross en malaria, ya que obtuvo el Premio Nobel en medicina por el descubrimiento de que la malaria se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito Anopheles. Modelos matemáticos posteriores al de Ross se han utilizado exitosamente para explicar la evolución de varias epidemias, así como diseñar estrategias de control de una enfermedad.

El estudio de la topología de la red cambia drásticamente la dinámica. En estudios realizados acerca de la falta de umbral epidemiológico en una red libre de escala, muchos investigadores se enfocan en la dinámica de redes complejas como la que se trabaja en este proyecto. Asimismo, el estudio de la propagación de enfermedades a través del análisis de una red actualmente muestra un mayor progreso contra este problema. Un artículo de la compañía McKinsey (Conway et al. 2008) “sugiere que el análisis del flujo de información a través de las redes de contacto que usan las empresas para mejorar sus resultados en los negocios, podría utilizarse para acelerar la adopción de una estrategia de vacunación”.

En este proyecto se aborda el estudio de la propagación del virus de la influenza A(H1N1) a través del análisis de la red de contactos que se presenta en una población, haciendo el supuesto de que la dinámica de la red se aproxima a un sistema complejo por lo que la topología de la misma sería una red del tipo “*Small World*”, de grado fijo. Para probar este supuesto, lo que se desarrolló en el presente trabajo fue, primero, estudiar la problemática

de la propagación del virus de influenza de A(H1N1) durante el brote epidémico que surgió en México durante el año 2009, dándole seguimiento desde que se presentaron los primeros casos reportados hasta que ya se había declarado como brote epidémico. Esto ayudó para poder dar una mejor estimación del número de reproducción básico R_0 . Asimismo, se revisaron los modelos de campo continuo que se han utilizado para estudiar una propagación epidémica, así como los parámetros necesarios que se tomarán en consideración para la construcción del modelo de simulación. Con esta información se revisaron, además, todos los antecedentes de trabajos realizados donde se consideran, como el supuesto que se propone en este proyecto, que la red de contactos dentro de una población homogénea se aproxima a una red del tipo “*Small World*”, con esto se construyó el estado del arte del trabajo. Ya que se tuvo identificada la problemática, los antecedentes de la epidemia y los trabajos previos realizados, se propusieron los objetivos del trabajo, así como la hipótesis que se buscó probar. A partir de esta información se planteó la estrategia que se siguió a lo largo de la investigación.

En el capítulo dos, se desarrolló el marco teórico que se requería considerar para la construcción de nuestro modelo, explicando lo referente a las redes *Small World*, desde su surgimiento con el experimento de Milgram, hasta las propuestas que hicieron Watts y Strogatz, así como varias de las aplicaciones de este modelo de redes a fenómenos reales, destacando el supuesto del que parte el presente trabajo de considerar que la propagación de una enfermedad se puede modelar a través de una red de este tipo.

Una vez que se describió la problemática y se propuso el enfoque de red compleja “*Small World*” para poder lograr los objetivos y probar el supuesto, en el capítulo tres se hizo una descripción detallada del sistema involucrado desde una perspectiva de una dinámica compleja, abordando los conceptos de la “teoría de sistemas dinámicos complejo”, y de este modo poder tener una mejor perspectiva del sistema en cuestión, así como dar una explicación más clara de las interacciones del sistema tanto “entre” como “dentro” de sus entidades hasta las interacciones mismas del entorno.

Una vez que se tuvo el sistema descrito detalladamente, se procedió a desarrollar el modelo de simulación en el capítulo cuarto, que, dado el tipo de entidades involucradas en la dinámica del sistema, se utilizó un enfoque de simulación basado en agentes. Asimismo,

como se optó por ese enfoque se requirió el manejo de un lenguaje de cómputo especializado en modelado basado en agentes que permitiera a su vez realizar las simulaciones del modelo, por lo que se trabajó en la plataforma NetLogo 5.1.0. Una vez que se implementó el modelo del sistema que describe la propagación de una enfermedad en una red compleja de contactos del tipo “*Small World*”, considerando los parámetros de la epidemia de influenza A(H1N1) que brotó en México en 2009, se realizó la simulación, buscando que los escenarios generados mostraran un número de reproducción básico $R_0 \approx 1.4$. También para poder alcanzar el valor de este índice, se tuvieron que preparar los diseños de experimentos correspondientes para así determinar los factores más significativos que afectarían el R_0 . De este modo se exploraron dos diseños, uno factorial y otro diseño Taguchi, ya que uno de los aspectos relevantes en un modelo basado en agentes puede ser el “ruido” que surge entre cada muestra diferente de resultados de la simulación. Los resultados que arrojó la simulación se pudieron validar con los datos y las propuestas que se dieron durante el brote de 2009.

Finalmente, a través del análisis de los resultados se puede concluir acerca de los objetivos propuestos destacando los alcances que se pudieran tener con los mismos. Así en las propuestas de trabajos futuros se espera poder construir el modelo de optimización que complemente la línea de investigación abordada a lo largo de este proyecto, dando más solidez a la propuesta central del presente trabajo.

Objetivos

0.1. Problema (Objeto de estudio)

La modelación matemática dinámica (ecuaciones diferenciales y procesos estocásticos) como la que se menciona en el presente capítulo, han sido dominantes para el estudio de la propagación de epidemias, a pesar de que el ajuste que se obtiene aún sigue siendo poco preciso para calcular la evolución de una enfermedad. Por esto, a lo largo de los últimos años se ha trabajado de manera multidisciplinaria en la búsqueda de nuevos enfoques para poder predecir con somera precisión cuáles serán las consecuencias de un brote epidémico como el ocurrido en 2009 con la A(H1N1). Por lo que este proyecto pretende aportar una herramienta para estudiar la propagación de la enfermedad a través de su estructura de contactos sociales utilizando técnicas de la investigación de operaciones, partiendo del supuesto que la dinámica de dicha estructura obedece a una red compleja de largo alcance llamadas “Small World” o de “mundo pequeño” para dar una mejor aproximación de la visión que se tiene de la problemática. Más que dar una predicción exacta acerca de la propagación de la enfermedad (cosa que no se ha logrado aún bajo ningún esquema de estudio), lo que se pretende con el presente proyecto es poder entender qué factores determinan tanto la magnitud como la terminación de la epidemia de influenza A(H1N1) que se presentó en 2009 y tener así escenarios posibles para determinar acciones de contingencia en tiempo para mitigar los daños posibles.

A partir de la revisión anterior se puede generar la siguiente

Hipótesis de investigación:

“Un modelo de redes «mundo pequeño» permitirá modelar el brote de influenza A/H1N1, a través de los parámetros de la enfermedad”

Para comprobar nuestra hipótesis de la investigación se proponen los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Diseñar un modelo de propagación de la epidemia de influenza A(H1N1) a través del análisis de la estructura de contactos como una red de “mundo pequeño”.

Objetivos específicos:

- Construir la estructura del sistema bajo un enfoque complejo a través de una red “Small World”.
- Desarrollar un modelo que considere la dinámica de esta red para analizar la evolución una epidemia.
- Implementar el modelo en el software NetLogo.
- Simular el modelo de propagación para estudiar los escenarios que resulten.

0.2. Metodología

Para lograr los objetivos del proyecto se siguió la siguiente metodología:

III El sistema

Se definirán las relaciones entre las partes que componen al sistema desde un enfoque de una red de contactos sociales donde los elementos de la red tengan un grupo local de contactos y donde se consideren, además las interacciones que puedan tener estas “localidades” entre sí a través de sujetos que tengan en común siendo contactos de “lejanos”. De esta manera, las interacciones que se presenten dentro de los grupos locales y las que también tengan entre éstos, se estructurará el sistema como una red compleja del tipo “Small World” o de “mundo mequeño”.

III La dinámica del sistema

El modelo de propagación que se basara en el patrón de contactos entre los individuos descrito por una red contactos donde cada vértice de la red corresponde a un agente y cada arco e_{ij} representa el contacto entre los agentes a_i y a_j (Chen, 2005), en una red tipo “*Small World*” o de mundo pequeño. Para desarrollar el modelo se utilizaron las características de la dinámica de propagación de la epidemia de A(H1N1) del mecanismo SIR adaptándolas a una red variable de contactos de mundo pequeño (Saramäki y Kaski 2005), la cual presenta como propiedades principales que los

contactos entre nodos distantes resultan en un radio promedio corto de la red. Epidemiológicamente estos contactos de largo alcance pueden ser poco frecuentes o encuentros casuales que se dan en una red con estructura regular de corto alcance, lo que se puede interpretar como grupos de gente teniendo encuentros frecuentes y regulares. De aquí se define la red como una red regular unidimensional en forma de anillo con N vértices con número fijo de grado $2z = 4$, con algunas aristas agregadas entre nodos lejanos entre sí y con un coeficiente de agrupamiento $C(k)$ que esté entre $0 < C(k) < 1$, cambiando su configuración aleatoriamente con una probabilidad de reajuste o reasignación P . Este mecanismo de “reajuste” es equivalente a un método de intercambio de arcos que durante cada paso de tiempo discreto se seleccionan al azar un par de arcos A-B y C-D, entonces este par de arcos se reajustan para quedar como A-D y B-C. Para evitar que varios arcos se conecten al mismo par de nodos, si A-D o B-C ya existen en la red, este paso se omite y un nuevo par de arcos se vuelve a elegir aleatoriamente (Figura 2). Para el modelo de propagación se usó el modelo SIR donde cada nodo se marca ya sea como susceptible S, como infectado I o como recuperado R. Inicialmente el número de individuos susceptible es $N-I$, donde a su vez I corresponde al tamaño inicial del brote. La dinámica del modelo es tal que a cada paso de tiempo discreto de duración Δt , la red se reajusta aleatoriamente y cada individuo infectado de la red, infecta a su nuevo vecino más cercano, si éste es susceptible, de tal manera que la infección ocurre con una tasa de transmisión (ART) determinada por las características propias de la enfermedad A(H1N1) que se estableció entre $ART = 5\%$ y 10% . Una vez que un vértice sea infectado después de una frecuencia de verificación del virus que corresponde al periodo de generación desde que fue infectado, presenta los síntomas y se recupera, es decir, se vuelve recuperado R. En esta etapa el individuo recuperado no puede volverse a infectar o contagiar a otros, es decir, el individuo se vuelve inmune. El proceso finaliza cuando no hay ningún individuo infectado.

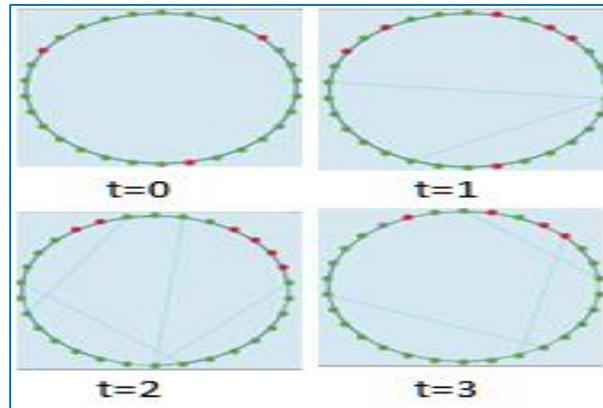


Figura 0.1. Esquema de la propagación de la epidemia en una red dinámica de contactos de tipo “mundo pequeño”, de grado $2z = 4$. A los tiempos $t = 0, 2, 3, 4$ tres vértices estaban infectados (círculos rojos). Luego la infección se propaga a los vecinos así como a vértices lejanos elegidos aleatoriamente con una probabilidad de reajuste P . Los nodos recuperados se muestran como círculos grises

III Simulación basada en agentes

Como se necesita visualizar diferentes escenarios se emplea una metodología de la investigación de operaciones que es la simulación. Aunque dada la complejidad de la red se usa mejor una simulación basada en agentes más que una simulación de eventos discretos. Por lo que se debió buscar una plataforma donde poder programar la dinámica del virus en la red compleja “Small World”. Para esto se eligió el software NetLogo 5.1.0, Para programar el modelo se utilizó la librería de redes que se incluye, y en la red “Small World” se implementó la propagación del virus asignando a una porción de los nodos una probabilidad inicial de encontrarse en el estado Infectado, y al resto susceptibles. Con una probabilidad asignada a través de los controles en la interfaz, los nodos infectados contagiarán a sus vecinos después de cada lapso de tiempo y cada reconfiguración de la red. Los nodos infectados se identificarán con el color rojo, los susceptibles en verde y los recuperados en gris. La evolución de la enfermedad terminará cuando el número de infectados sea cero. Se agrega en la interfaz un monitoreo de la dinámica de la epidemia al tiempo t . Ya configurado el programa para la propagación de la epidemia en la red “Small World”, se simularán los escenarios con los parámetros epidémicos correspondientes a la A(H1N1).

Simulaciones:

1. Se correrán primero simulaciones con la librería de propagación de un virus incluida en el programa NetLogo 5.1.0, la cual se basa en el modelo de Kermack-McKendrick (KMK) de ecuaciones de campo. Esto para comprobar el funcionamiento de nuestro modelo a las mismas condiciones. Se realizan 100 corridas.
2. Se realizan simulaciones para estimar la duración de la epidemia ajustando el valor de la probabilidad de reasignación (Rewiring Probability) característico de una red de “Small World”, así definir la correspondencia entre estas dos variables.
3. Se realizan corridas para obtener el valor del número R_0 , que dará con precisión la gravedad del brote epidémico, de esta manera se obtienen los parámetros clínicos utilizados para la obtención de este número lo que permitirá a través de éstos la toma de decisiones para un plan de contingencia.
4. Se realizarán los diseños de experimentos para determinar la significancia de cada efecto que tienen los parámetros en la duración de la epidemia. A través de dos diseños experimentales completos se determinará con cuál se podrán obtener resultados más robustos. Los diseños que se realizarán son:
 - a. Diseño factorial completo
 - b. Diseño Taguchi.

IV. Validación de la simulación

Una vez que se encontraron las condiciones de control para la duración de la enfermedad se validará el modelo propuesto usando los parámetros del escenario con los que se comparará con los datos presentados en la sección de *introducción*.

V. Propuesta de la estrategia de contingencia

Con base en los resultados obtenidos a través de la simulación, en la sección de *conclusiones y propuestas de trabajos futuros*, se propone un modelo lineal donde se estime los costos relativos de vacunar o aislar a una fracción de población susceptible teniendo como

restricciones la capacidad ambulatoria para atender el número de personas infectadas, el tiempo de propagación cuando la proporción de población susceptible alcance un 70% y a partir de los datos clínicos que se colectan e ingresando esa información al simulador se estimará el valor de R_0 , y cuando éste sea $R_0=1.4 \pm 0.2$, se considera como otra restricción del modelo lineal propuesto.

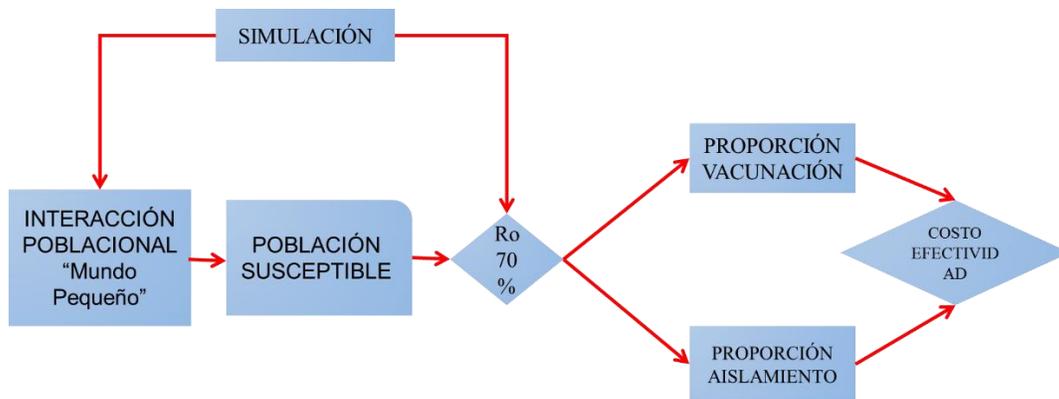


figura 0.2. Diagrama de la Metodología

Capítulo 1. Problemática

1.1. Antecedentes

A partir del brote de la influenza A(H1N1) en 2009, se presentó un cambio en el paradigma de abordar una posible epidemia. Desde todos los ámbitos involucrados se han diseñado estrategias para poder optimizar los planes de contingencia contra la enfermedad. Se advierte que la siguiente epidemia de influenza podría infectar al 33% de la población mundial y causar millones de muertes. Además que tendría un impacto económico que tan sólo en Estados Unidos sería de entre \$71 hasta 165 mil millones de dólares según la Organización Mundial de la Salud (OMS). De ahí la importancia que tiene en todos los niveles de gobierno el tener una política de contingencia adecuada para poder enfrentar un brote de influenza. Esto ha despertado gran interés entre la comunidad científica, tanto en el aspecto epidemiológico como en otras diversas áreas del conocimiento como encuentran las matemáticas con las cuales se están desarrollando modelos que simulen la propagación de la epidemia y los métodos de contingencia que mitiguen el daño.

Las estimaciones de la transmisión potencial de un nuevo virus son cruciales para la planeación de las medidas de intervención en salud pública, para mitigar la diseminación e impacto, y prever los escenarios esperados.

Uno de los aspectos importantes para la prevención es el modelado de la propagación de la enfermedad. Hasta el momento se han elaborado diferentes predicciones epidemiológicas utilizando diversas metodologías con la finalidad de hacer estimaciones sobre los periodos en donde se espera tener el mayor número de casos en diferentes partes del mundo. La mayoría de los modelos matemáticos de propagación de epidemias están basados en modelos de campos continuos que se resuelven con ecuaciones diferenciales, los cuales suponen contactos homogéneos entre la población. La globalización, sin embargo, está obligando a considerar otras pautas de contagio. A fin de incorporar la estructura de los contactos infecciosos en una población, los expertos están desarrollando nuevos modelos basados en

la teoría de redes de largo alcance tipo “*Small World*”, o inclusive realizando una hibridación entre modelos de redes y modelos de contagio como los son el SIR, SEIR, entre otros, donde se incorporan factores como poblaciones no homogéneas, con lo que se pueden aproximar mejor a los datos obtenidos por la OMS.

Una vez que se tenga el modelo de propagación, se deberá diseñar un plan de contingencia óptimo que minimice los costos (únicamente económicos).

A partir del modelo, la política que se diseñe no sólo debe ser paliativa, sino preventiva, por lo que se debe buscar un modelo de propagación epidemiológico que describa con una buena aproximación con los registros de la OMS, la Secretaria de Salud (SSA) y del Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), inclusive. De este modo se tiene un esquema de distribución de vacunas, y con esto se puede minimizar parte de los costos económicos considerados al contener la epidemia de la influenza. De ahí la importancia que tiene en todos los niveles de gobierno el tener una política de contingencia adecuada para poder enfrentar un brote de influenza. Se requieren de aspectos tanto económicos como logísticos. Y para poder desarrollar estos planes, resulta imperante tener modelos más ajustados a la realidad que puedan simular una situación de propagación real y a través de la simulación se puedan obtener diferentes escenarios que apoyen a la toma de decisiones, ahorrando costos en distribución de vacunas y optimizando así el uso de recursos, teniendo como resultado no solo la contención de la enfermedad sino evitando así víctimas mortales y una propagación de pánico entre la población.

Actualmente, para diseñar un modelo de propagación de un virus dentro de una población se consideran enfoques determinísticos que consideran las características biológicas de la enfermedad sin tomar en cuenta las interacciones reales entre los individuos de la sociedad, por tanto los nuevos modelos que pretendan simular la propagación de una epidemia dentro de una población homogénea deberán considerar modelos complejos que emulen los contactos sociales y a través de estos se muestre la verdadera evolución de la enfermedad dentro de esta red de contactos sociales.

Realizando un modelo que se aproxime a la realidad en cuanto a interacciones entre individuos, o agentes, pertenecientes a una población, e introduciendo un número de agentes infectados dentro de esta población, se observará la evolución y diseminación de la

enfermedad desde un enfoque basado en agentes, donde el comportamiento complejo estará basado en el desarrollo individual de cada individuo, emergiendo así escenarios realistas de comportamientos sociales. Esto permite planear con base en interacciones realistas, teniendo en cuenta hacia dónde se dirige la propagación de la enfermedad en términos de número de individuos infectados, susceptibles y recuperados a lo largo de un periodo de tiempo. De este modo se podrán proponer planes de contingencia que optimicen los recursos disponibles como vacunación, camas de hospital, consultas ambulatorias, y se determinen, inclusive, políticas de aislamiento en el momento pertinente durante la propagación de la epidemia. Obteniendo así una reducción de costos de producción y distribución de vacunas, y sobre todo una disminución en el número de víctimas infectadas y del índice de mortandad, y por ende una reducción en la propagación de la enfermedad.

1.3. Epidemiología de la nueva influenza pandémica A(H1N1) a nivel mundial y en México

Acerca del presente proyecto que se basa en las estadísticas arrojadas durante la epidemia del 2009 para poder estimar los parámetros de la simulación de la propagación de la enfermedad lo cual fue uno de los principales motivantes de esta tesis, a continuación se dará una descripción de los sucesos, en datos, de los registros que se tuvieron durante el brote.

Entre abril a junio de 2009, el reporte de casos confirmados de influenza debidos al nuevo virus A(H1N1) llevó a la Organización Mundial de la Salud a elevar el nivel de alerta pandémica de la Fase 3 a la Fase 6 de una escala de 10, en donde la Fase 3 indica un brote de una infección candidata a ser epidemia. En menos de dos meses, la diseminación en el mundo indicó el inicio de la epidemia del 2009. Ya para agosto del 2009, se habían notificado a nivel mundial 209,438 casos y 2185 defunciones.

Acerca del origen de esa nueva cepa, ésta se pudo haber desarrollado en México y en el Sur de California (MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2009). El inicio del brote estuvo marcado por tres eventos separados en la Ciudad de México, en San Luis Potosí, esto refiriéndose al centro del país, y en Mexicali cerca de la frontera con Estados Unidos. Sin embargo, ya para finales de abril, habían ocurrido casos sospechosos en 19 de los 32 estados.

Estos datos fueron tomados del observador epidemiológico de la OMS, el cual dio cifras de que para fines de abril del 2009 el brote tuvo su pico máximo. En México según el portal de salud encargado de reportar el estatus epidemiológico (http://portal.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_040609.pdf) en junio se tenían un total de 5717 casos confirmados y un total de 106 defunciones. Uno de los primeros artículos publicados sobre el nuevo virus de influenza en México, señalaba que se registraron 11,357 casos sospechosos de influenza A(H1N1) y 822 casos confirmados por laboratorio (mayo de 2009), aunque estos datos son subestimados ya que el número de casos reportados por el Sistema de Vigilancia de Influenza se dijo que era mayor, cabe aclarar que el dicho sistema de monitoreo se enfocaba en los casos severos. Asimismo dicho sistema reportó que para esas fechas el número de reproducción básica R_0 , definido como el número de contagios promedio que genera un caso en el curso de su periodo infeccioso, partiendo del brote de la Gloria, Veracruz de febrero de 2009, se obtuvo un número R_0 estimado entre 1.24 – 1.36. Usando un método Bayesiano se estimó un R_0 promedio = 1.40 (I.C. 95% 1.15 – 1.90) (Fraser et. al. 2009). Un trabajo realizado por Canalis (Canalis, 2009), estimó al inicio de la epidemia de influenza, un análisis de estimadores de transmisibilidad realizado para los países con mayor número de casos y para el total de casos hasta ese momento, obteniendo resultados muy consistente mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 1.1. Análisis de estimadores de transmisibilidad para los países que reportaron mayor número de casos. (R_0) tasa de reproducción básica. (T2) periodo de doblamiento.

| País | R_0 | T2 (días) |
|-------------|-------|-----------|
| Reino Unido | 1.62 | 7.53 |
| Canadá | 1.94 | 5.21 |
| EUA | 1.99 | 4.95 |
| España | 2.04 | 4.74 |
| México | 2.08 | 4.59 |
| Total | 2.03 | 4.78 |

En la tabla 1.1 se observa el renglón “total”, que se debe esperar una duplicación de los casos cada cinco días, que cada caso índice produciría dos nuevos casos y que al final de la

epidemia se habrá afectado al 80% de los susceptibles, cabe mencionar que estos valores fueron similares a los observados para cada país en forma independiente. Los resultados de esta tabla indica la emergencia a la cual se enfrentarían las diferentes zonas geográficas donde se tenía un seguimiento. A su vez, se muestra que el número R_0 estimado para México sobrepasaba al resto de las regiones así como al promedio, lo que indicaba la gravedad de la situación que se presentó en ese momento.

A partir del primer caso reportado el 15 de febrero de 2009 se presentan trabajos realizados por Canalis (Canalis, 2009), permitieron estimar el inicio de la influenza A(H1N1). Asimismo, organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) con sede en Atlanta, Georgia implementaron una red de monitoreo constante de la evolución de la epidemia a través de la red de Vigilancia Global de Influenza (*Global Influenza Surveillance Network, GISN*) con la que, junto con las autoridades responsables de salud pública en cada país, se pudo intercambiar información y monitorear detenidamente los eventos en cada región. A continuación se muestran una serie de gráficos y tablas de los sucesos importantes que ocurrieron durante el brote de la epidemia a lo largo del 2009. La fuente de los datos proviene de los resultados de monitoreo del CDC y de la GISN en coordinación con las autoridades de salud.

A continuación se muestran imágenes acerca de la evolución de la enfermedad a lo largo de diferentes periodos, donde se puede observar cómo se propagaba y disminuía el número de casos en cada mes, sobre todo la distribución que siguió el brote. Es importante señalar que la información que se obtiene acerca de dicha distribución servirá de referencia para realizar la validación, ya que, como se explicará más adelante, el modelo que se proponga deberá ajustarse a la información mostrada.

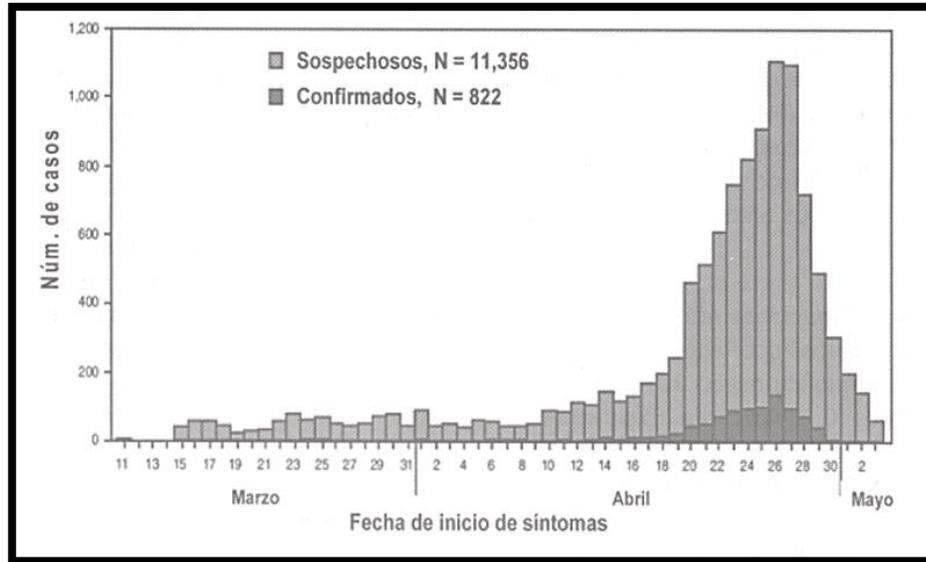


Figura 1.1. Casos sospechoso confirmados de influenza por el virus A(H1N1) organizados por fecha de inicio de síntomas. México, 11 marzo – 3 mayo, 2009. Fuente Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

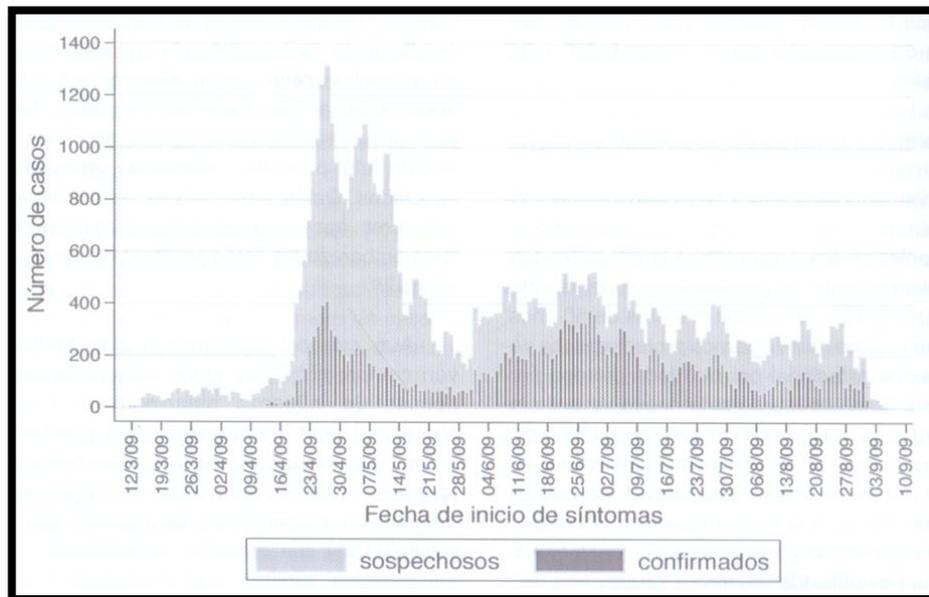


Figura 1.2. Número de casos sospechosos y confirmado, marzo a septiembre, México, 2009. Fuente Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en conjunto con la Secretaría de Salud (México).

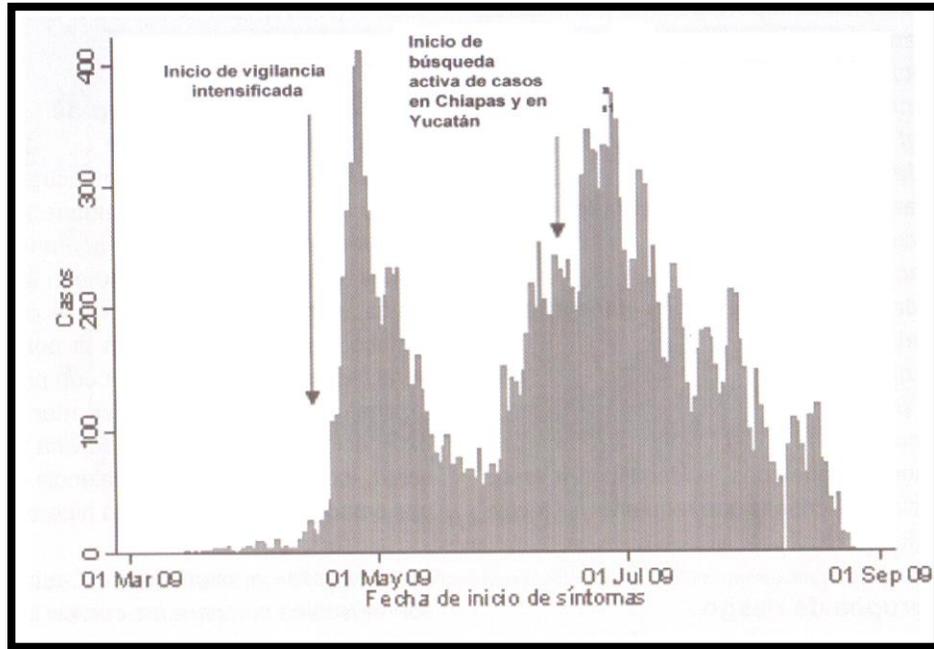


Figura 1.3. Distribución de casos confirmados según fecha de inicio de síntomas. 1° de marzo a 28 de agosto, México, 2009. Fuente Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en conjunto con la Secretaría de Salud (México).

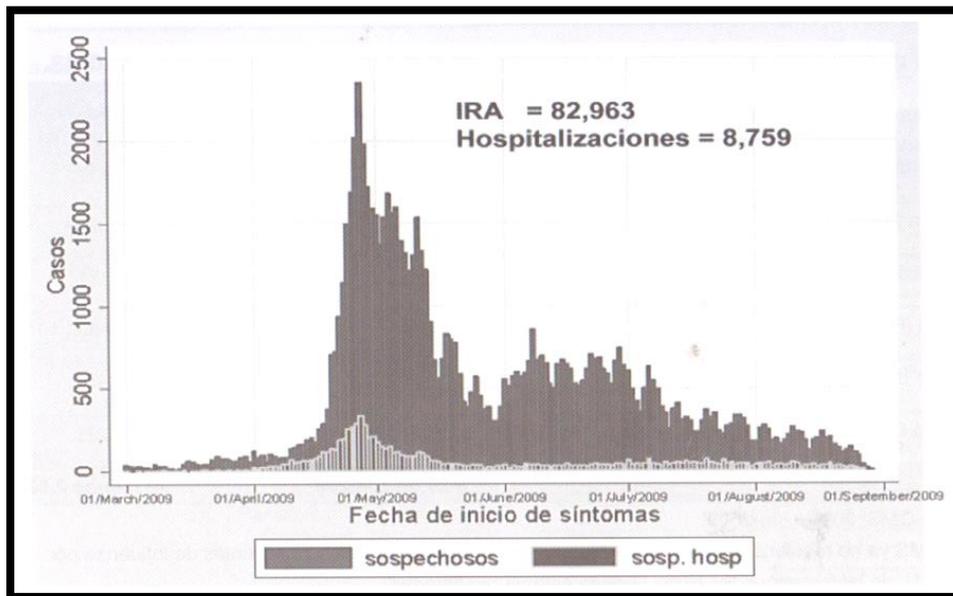


Figura 1.4. Distribución de casos por Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) y hospitalizaciones según fecha de inicio de síntomas. Del 1° de marzo al 28 de agosto, México, 2009. Se observa la tendencia de probabilidad de contagio entre los casos sospechados y las hospitalizaciones confirmadas. Fuente Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en conjunto con la Secretaría de Salud (México).

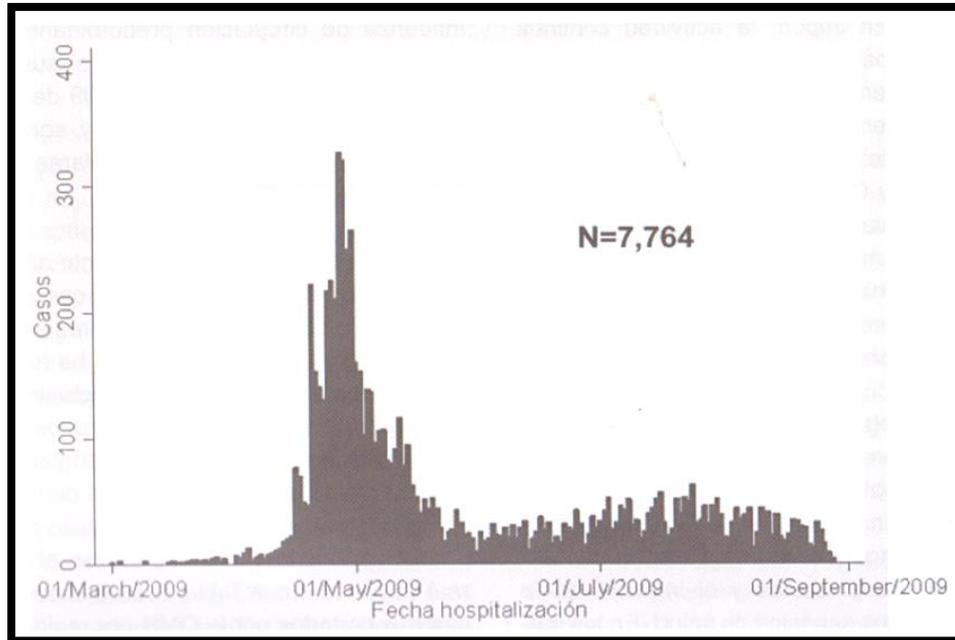


Figura 1.5. Distribución diaria de ingresos por infección respiratoria aguda grave (IRAG). México, marzo-agosto de 2009. Fuente Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en conjunto con la Secretaría de Salud (México).

En la siguiente tabla se muestran los casos confirmados por laboratorio y defunciones reportadas a la OMS por regiones y no por países. Esta información podría haber estado subestimada. Los datos que se presentan nos permiten realizar estimaciones del parámetro de la tasa de mortandad (o probabilidad de recuperación). Fuente OMS: 30 de agosto 2009.

Tabla 1.2. Casos de influenza confirmados por laboratorio y defunciones reportadas a la OMS hasta agosto 2009.

| Oficinas Regionales OMS | Acumulado total hasta el 30 de agosto de 2009 | |
|----------------------------|---|-----------------------|
| | Casos* | Defunciones |
| África (AFRO) | 3,872 | 11 |
| América (AMRO) | 116,046 | 2,234 |
| Mediterráneo Este (EMRO) | 5,031 | 21 |
| Europa (EURO) | Más de 46,000 | Al menos 104 |
| Sureste de Asia (SEARO) | 19,362 | 188 |
| Pacífico Occidental (WPRO) | 63,895 | 279 |
| Total | Más de 254,206 | Al menos 2,837 |

Para el caso de Centro y Sudamérica la Dirección General Adjunta de epidemiología mostró los datos que se muestran en la tabla 1.3. para la situación de la pandemia hasta el 28 de septiembre de 2009.

Tabla 1.3. Casos confirmados por influenza A(H1N1) en Centro y Sudamérica al 28 de septiembre de 2009

| Total | País | Casos confirmados | Defunciones | Fecha de Actualización |
|--|-------------|-------------------|--------------|------------------------|
| 137,147 casos 3,020 defunciones | Argentina | 9,036 | 538 | 25/09/2009 |
| | Bolivia | 2,154 | 46 | 25/09/2009 |
| | Brasil | 9,249 | 899 | 16/09/2009 |
| | Chile | 12,248 | 132 | 23/09/2009 |
| | Colombia | 1,525 | 82 | 25/09/2009 |
| | Costa Rica | 1,377 | 37 | 25/09/2009 |
| | Ecuador | 1,801 | 60 | 25/09/2009 |
| | Guatemala | 802 | 13 | 25/09/2009 |
| | Panamá | 768 | 11 | 24/09/2009 |
| | Perú | 8,146 | 133 | 23/09/2009 |
| | Uruguay | 550 | 20 | 11/09/2009 |
| | El Salvador | 749 | 19 | 21/09/2009 |
| Total | | 48,405 | 1,990 | |

En la tabla 1.4. se muestran las tasas de mortandad ocasionadas por la influenza del tipo A(H1N1) en países de Centro y Sudamérica que reportó la Dirección General Adjunta de Epidemiología el 28 de septiembre de 2009. El modelo que se desarrolle para estimar la propagación de una epidemia, debe ser capaz de predecir los escenarios que se obtuvieron a lo largo de la emergencia

Tabla 1.4. Tasas de mortalidad y letalidad en países de Centro y Sudamérica al 28 de septiembre de 2009

| Pais | Población total al 2009 | Mortalidad por 100,000 hab. | Tasa de letalidad (Porcentaje) |
|--------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Argentina | 40,134,000 | 1.34 | 5.95 |
| Bolivia | 10,227,000 | 0.44 | 2.10 |
| Brasil | 197,592,000 | 0.45 | 9.71 |
| Chile | 16,933,000 | 0.78 | 1.08 |
| Colombia | 47,282,000 | 0.17 | 5.38 |
| Costa Rica | 4,623,000 | 0.80 | 2.69 |
| Ecuador | 14,001,000 | 0.43 | 3.33 |
| Guatemala | 14,017,000 | 0.09 | 1.62 |
| Panamá | 3,444,000 | 0.32 | 1.43 |
| Perú | 28,536,000 | 0.47 | 1.63 |
| Uruguay | 3,342,000 | 0.60 | 3.64 |
| El Salvador | 5,744,113 | 0.33 | 2.54 |
| TOTAL | 385,875,113 | 0.51 | 4.11 |

La información de la tabla 1.4 permitirá ajustar los límites para los parámetros epidemiológicos que se requieren para construir el modelo de propagación y realizar las simulaciones. La siguiente tabla muestra una relación entre los casos sospechosos, los confirmados y las defunciones por causas de la influenza A(H1N1). Esta información apoyará para estimar los parámetros epidemiológicos de la enfermedad y así obtener mejores estimaciones una vez que se tenga el modelo y se realicen las simulaciones.

Tabla 1.5. Casos sospechosos, confirmados y defunciones. México, 2009.

| Casos, hospitalizaciones y defunciones notificadas | Acumulados 01/03 al 28/08 |
|---|----------------------------------|
| Casos | |
| Total de casos sospechosos de influenza A(H1N1) | 87'866 |
| Total de casos confirmados de influenza A(H1N1) | 21'753 |
| Hospitalizaciones y fallecidos | |
| Total de hospitalizaciones por influenza A(H1N1) | 9'115 |
| Total de defunciones confirmados por influenza A(H1N1) | 190 |

En la tabla 1.6. se observa el número de infecciones respiratorias agudas (IRA's), la tasa de IRA's *100,000 habitantes, el número de casos confirmados de influenza por el virus A(H1N1), el número de defunciones y la tasa de letalidad. Cada uno de estos datos se presenta para los diferentes estados del país. Los estados con tasas de letalidad más alta fueron el Estado de México con 4.3%, Aguascalientes con 3.28%, Tlaxcala con 2.36% y el Distrito Federal con 2.11%. La tasa de letalidad nacional fue de 0.89%. Hubo un reporte para octubre de casos confirmados que mostraba que había 32,950 casos confirmados con influenza A(H1N1) en el país con 236 defunciones.

Tabla 1.6. Casos confirmados y defunciones por influenza A(H1N1) hasta el 4 de septiembre de 2009 en México.

| Entidad | Población | IRA's | Tasa de IRA | casos confirmados | muerres | Tasas de letalidad (%) |
|----------------------------|------------|--------|-------------|-------------------|---------|------------------------|
| Aguascalientes | 1,141,946 | 742 | 64.98 | 183 | 6 | 3.28 |
| Baja California | 3,165,776 | 1,088 | 34.37 | 256 | 5 | 1.95 |
| Baja California Sur | 565,400 | 371 | 65.62 | 31 | 0 | 0.00 |
| Campeche | 795,982 | 625 | 78.52 | 148 | 1 | 0.68 |
| Coahuila | 2,628,942 | 6,014 | 228.76 | 3,452 | 31 | 0.90 |
| Colima | 600,924 | 1,013 | 168.57 | 239 | 2 | 0.84 |
| Chiapas | 4,507,177 | 903 | 20.03 | 42 | 0 | 0.00 |
| Chihuahua | 3,391,617 | 1,654 | 48.77 | 555 | 0 | 0.00 |
| Distrito Federal | 8,841,916 | 13,042 | 147.5 | 2,554 | 54 | 2.11 |
| Durango | 1,555,688 | 1,154 | 74.18 | 53 | 0 | 0.00 |
| Guanajuato | 5,067,217 | 1,598 | 31.54 | 395 | 6 | 1.52 |
| Guerrero | 3,140,519 | 2,062 | 65.66 | 761 | 7 | 0.92 |
| Hidalgo | 2,421,606 | 2,917 | 120.66 | 392 | 5 | 1.28 |
| Jalisco | 7,016,595 | 7,176 | 102.27 | 1,464 | 6 | 0.41 |
| México | 14,837,208 | 3,570 | 24.06 | 581 | 25 | 4.30 |
| Michoacán | 3,964,009 | 4,563 | 115.11 | 595 | 2 | 0.34 |
| Morelos | 1,674,795 | 708 | 42.27 | 130 | 0 | 0.00 |
| Nayarit | 971,913 | 2,522 | 259.49 | 311 | 2 | 0.64 |
| Nuevo León | 4,448,068 | 4,124 | 92.71 | 877 | 2 | 0.23 |
| Oaxaca | 3,550,788 | 1,911 | 53.82 | 670 | 9 | 1.34 |
| Puebla | 5,651,371 | 369 | 6.53 | 192 | 2 | 1.04 |
| Querétaro | 1,720,556 | 836 | 48.59 | 361 | 2 | 0.55 |
| Quintana Roo | 1,314,062 | 5,324 | 405.16 | 512 | 1 | 0.20 |
| San Luis Potosí | 2,484,949 | 2,101 | 84.55 | 822 | 7 | 0.85 |

| | | | | | | |
|-------------------|-------------|--------|--------|--------|-----|------|
| Sinaloa | 2,652,451 | 938 | 35.36 | 155 | 1 | 0.65 |
| Sonora | 2,510,562 | 1,749 | 69.67 | 229 | 0 | 0.00 |
| Tabasco | 2,050,514 | 5,886 | 287.05 | 991 | 1 | 0.10 |
| Tamaulipas | 3,193,017 | 1,026 | 32.13 | 1,098 | 8 | 0.73 |
| Tlaxcala | 1,134,844 | 1,199 | 105.65 | 127 | 3 | 2.36 |
| Veracruz | 7,278,690 | 3,057 | 42 | 1,248 | 2 | 0.16 |
| Yucatán | 1,921,959 | 5,748 | 299.07 | 2,962 | 9 | 0.30 |
| Zacatecas | 1,379,752 | 1,243 | 90.09 | 363 | 4 | 1.10 |
| Nacional | 107,550,697 | 90,191 | 83.86 | 22,763 | 203 | 0.89 |

Las siguientes imágenes muestran la evolución de la epidemia durante los meses críticos de la propagación que fue desde abril a septiembre. En éstas se observan la densidad de ocurrencia de casos de influenza A(H1N1) a lo largo y ancho del planeta para los meses de mayo, junio julio y agosto, donde se presentó la actividad máxima respecto a los casos confirmados. Los mapas mostrados fueron obtenidos de la vigilancia sistemática del nuevo virus de influenza (H1N1) conducida por la Red Global de Vigilancia (GISN), apoyada por la OMS, por los centros colaboradores de la OMS y otros laboratorios.

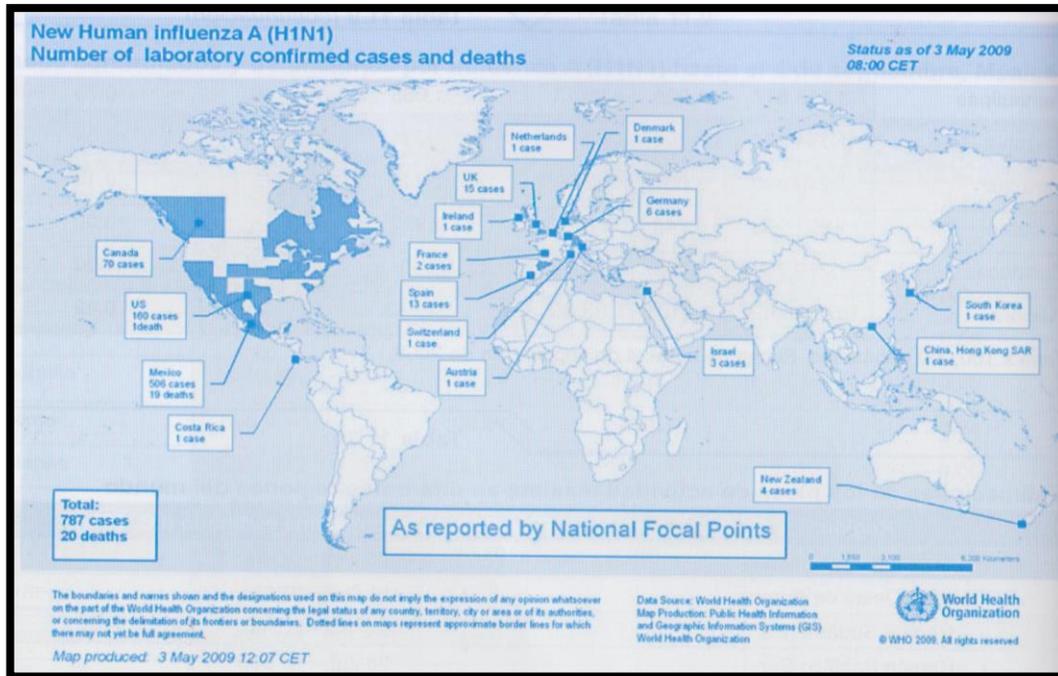


Figura 1.6. Distribución de los casos de influenza. 3 de mayo de 2009. Fuente red de Vigilancia Global de Influenza (Global Influenza Surveillance Network, GISN).

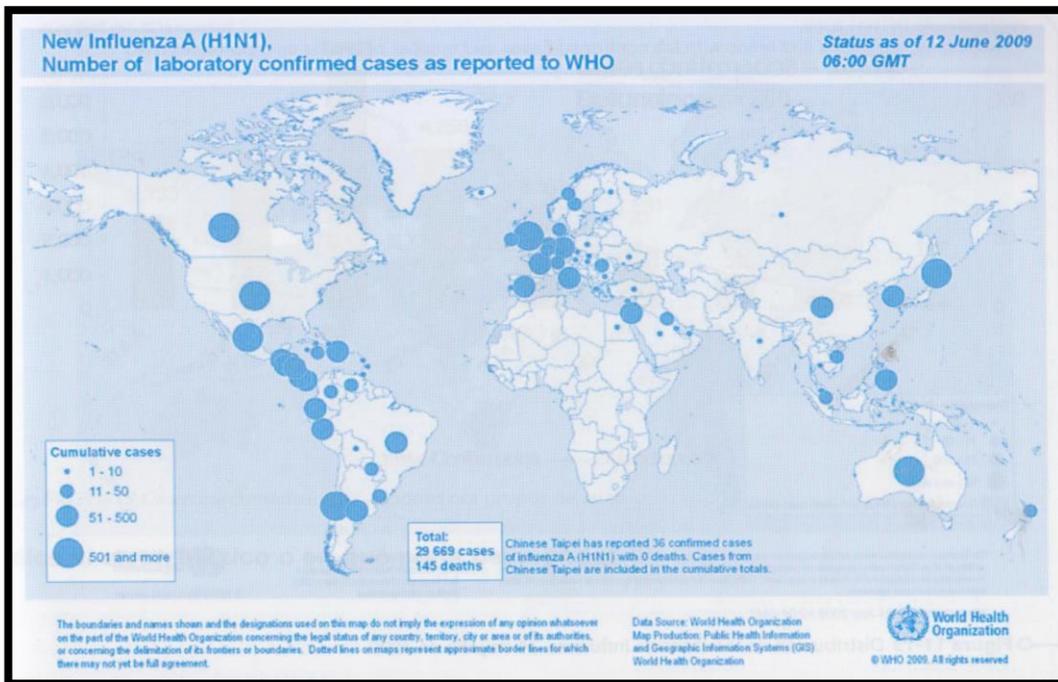


Figura 1.7. Distribución de los casos de influenza. 12 de junio de 2009. Fuente: red de Vigilancia Global de Influenza (Global Influenza Surveillance Network, GISN).

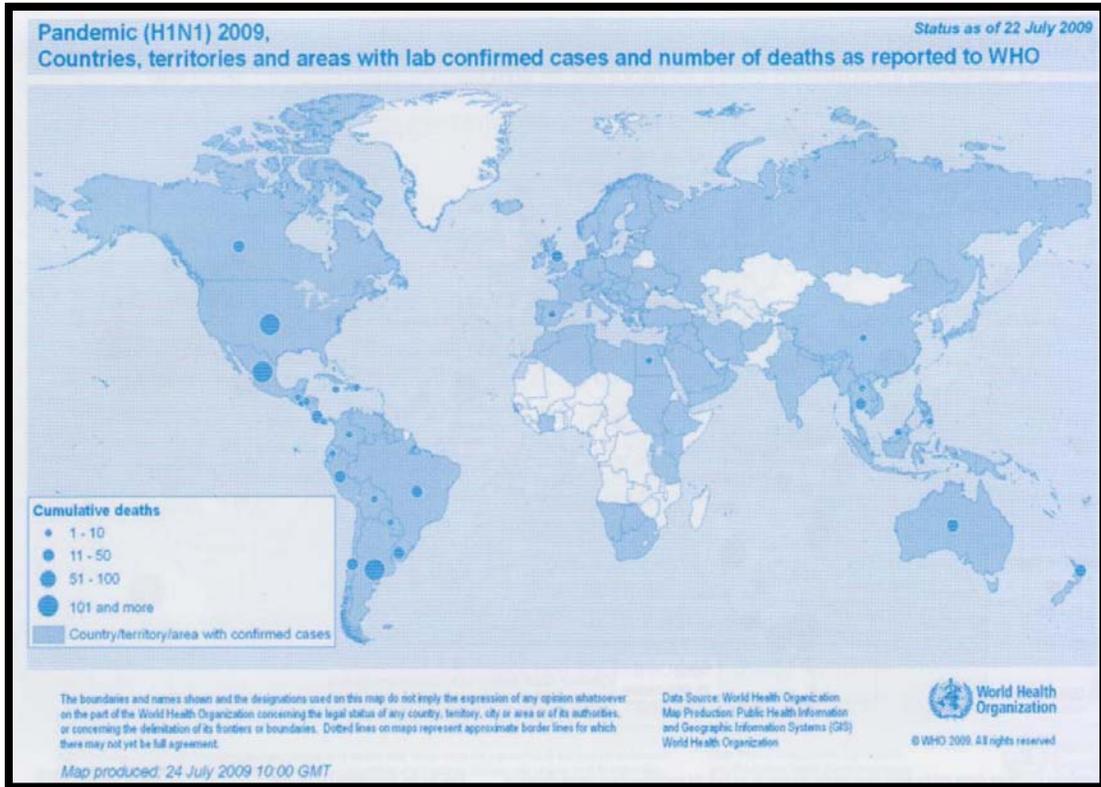


Figura 1.8. Distribución de los casos de influenza. 24 de julio de 2009. Fuente red de Vigilancia Global de Influenza (Global Influenza Surveillance Network, GISN).

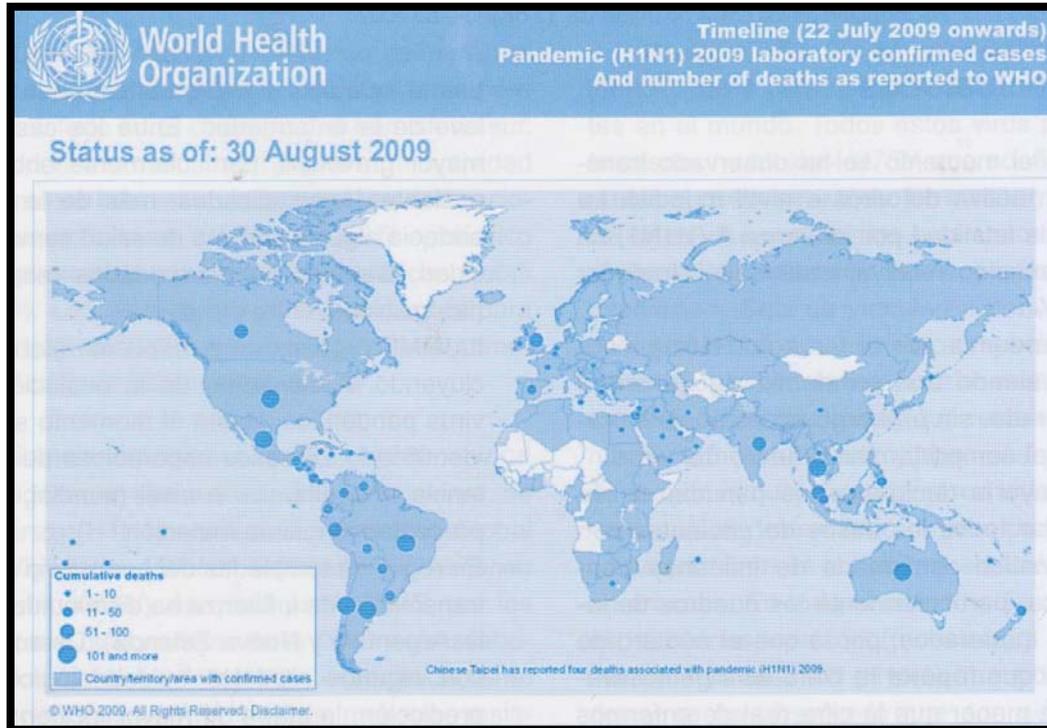


Figura 1.9. Distribución de los casos de influenza. 30 de agosto de 2009. Fuente OMS

Otra información necesaria para verificar el modelo propuesto es la incidencia de la enfermedad por grupos de edades, a continuación en la figura 1.10. se muestran las defunciones y tasas de letalidad por grupo de edad. De esta manera podrán simularse a través del modelo propuesto los daños que podría ocasionar un brote para diferentes grupos de edad.

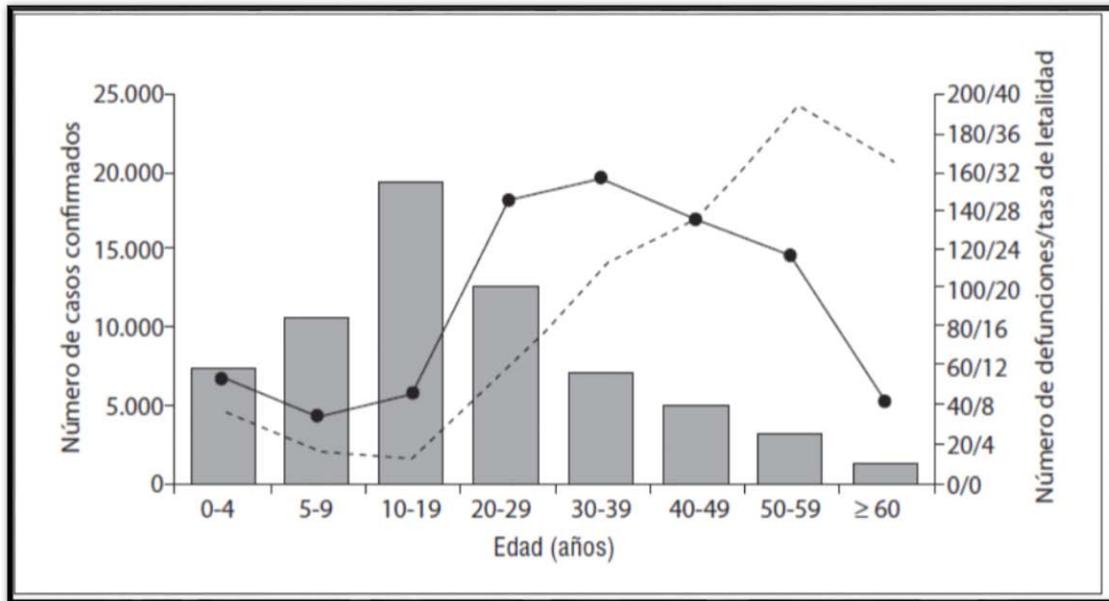


Figura 1.10. Casos confirmados de infección, defunciones y tasa de letalidad, según grupos de edad. Desde el inicio de la pandemia hasta el 9 de diciembre de 2009: 66415 casos confirmados y 733 defunciones. Rectángulos: número de casos; línea continua: número de defunciones; línea discontinua: tasa de letalidad. Fuente Secretaría de Salud.

El modelo de Kermack y McKendrick y sus variantes son los que se han usado, inclusive para el análisis de la epidemia del virus A(H1N1) en la zona del Distrito Federal. Otro de los resultados obtenidos con este modelo fue estudiado por G. Cruz-Pacheco (Cruz Pacheco et al, 2007) en la evolución de la epidemia con los cuales este proyecto validará sus resultados.

1.4. Modelos del estudio epidemiológico de Kermack- McKendrick

El artículo clásico de Kermack y McKendrick ha sido muy influyente en las últimas décadas. Su modelo SIR, Susceptible-Infecioso-Recuperado y sus variantes, se han convertido en prototipos de sistemas no lineales utilizados no sólo por el interés sobre las aplicaciones de las matemáticas a la biología, sino también para explicar a los responsables de las políticas, epidemiólogos y expertos en salud pública sobre la importancia del estudio de la dinámica de las enfermedades transmisibles. Los campos de la salud pública y la epidemiología han sido dominados, por buenas razones, por el uso de modelos estadísticos, y es en este proyecto que se intenta generar un modelo basado en la simulación de agentes interactuando en una red de contactos, para obtener una mejor perspectiva de la evolución de la enfermedad. En

1927 Kermack y McKendrick formularon un modelo matemático bastante general y complejo para describir la epidemia de peste que sufriera la India en 1906. Su modelo ha sido empleado para estimar el desarrollo de una infección dentro de una población susceptible por los sistemas de salud en general. Este modelo ha demostrado su probada eficacia con buenas aproximaciones para estimar el número reproductivo básico R_0 ,

El modelo mencionado históricamente se desarrolla en 1920 cuando la epidemia de influenza causó aún más muertes que la Primera Guerra, la cual sus estragos aún se resentían en la recuperación de los daños. El estudio de la dinámica del sistema se realizó años después. Ya para 1927 el estudio de la dinámica de un sistema epidemiológico considerando un modelo matemático se había realizado por W.O. Kermack y A.G. McKendrick y por Sir Ross, quienes consideraban poblaciones de infectados al tiempo t , $I(t)$, de susceptibles $S(t)$, de manera homogénea en toda un área de interés. Resolviendo un conjunto de ecuaciones de campo se establece la interacción entre las poblaciones al tiempo t :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I \\ \frac{dD}{dt} &= \delta I\end{aligned}$$

Donde:

- β corresponde a la **tasa de contacto o transmisibilidad**, que considera la probabilidad de contagiarse durante el contacto entre un individuo infectado y un susceptible.
- γ la **tasa de recuperación** indica el tiempo durante el cual un individuo en $I(t)$ (Infectado) pasa a un estado $R(t)$ (Recuperado). Por tanto $\frac{1}{\gamma}$ corresponde al periodo infeccioso.
- $1/\kappa$ el periodo de latencia
- δ tasa de mortalidad per cápita

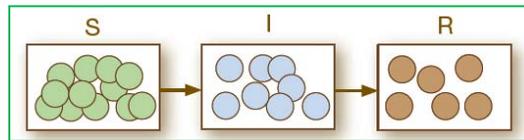


Figura 1.11 Modelo compartimental SIR

El modelo descrito por las expresiones de Kermack y McKendrick , determinará el estado de cada subpoblación siendo un modelo determinista que se utiliza para estimar la evolución de la proporción de individuos en cada población, es decir, $I(t)$, $S(t)$, y $R(t)$.

Sin embargo este enfoque no considera la homogeneidad de la población o el grado de interacción entre los individuos, por lo que se considera un sistema más realista que incluya la complejidad existente dentro de la población así como el papel que juega la estructura de la red en la dinámica de la epidemia.

Un modelo de un sistema compuesto por subpoblaciones de Infectados $I(t)$, Susceptibles $S(t)$ y Recuperados $R(t)$, donde todos los individuos del sistema corresponden a:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

En tres etapas de la infección, $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$, un elemento en la población será descrito por alguna de estas características, de este modo un elemento susceptible pasará a un estado infectado por contagio de otro elemento infectado y una vez que haya pasado el periodo de enfermedad t_I pasará a un estado de recuperado $R(t)$ y debido a la característica de la influenza provocada por el virus A(H1N1), una vez que un individuo se ha enfermado, éste queda inmune por lo que en el modelo descrito (SIR) ya no vuelve a estar en la etapa $S(t)$.

Asimismo, los individuos del sistema son considerados como agentes que interactúan entre sí con una dinámica compleja entre dichos agentes (dicha dinámica y el sistema se describirán en el siguiente capítulo).

1.5. Parámetros y características epidemiológicas

Los parámetros epidemiológicos que se consideran para dimensionar las propiedades del agente infeccioso que asimismo consideraremos en el presente proyecto son:

1.5.1. Número de reproducción básica R_0

Un término clave en epidemiología de enfermedades infecciosas es el número reproductivo básico (R_0), definido como el número promedio de casos secundarios generados por un individuo durante su periodo infeccioso, en una población susceptible, que vive las fases iniciales de un brote epidémico (Diekmann, et al. 2000). Las primeras ideas que llevaron a definir el concepto de R_0 fueron, precisamente, gracias a los trabajos de Ross, Kermack y McKendrick. Esta cantidad es una medida de la transmisibilidad del agente infeccioso en una población determinada y puede ayudar a establecer la intensidad de las intervenciones necesarias para mantener bajo control una epidemia.

Una epidemia puede ocurrir si R_0 es mayor a uno. En contraste, una cadena de transmisión no se puede sostener y una epidemia no puede prosperar si $R_0 < 1$, es decir:

- Si $R_0 < 1$ la propagación es un brote sin riesgo a causar una epidemia
- Si $R_0 > 1$ corresponde a una epidemia con riesgo a convertirse en pandemia.
- Para el caso de la enfermedad A(H1N1) $R_0 = 1.4$, de ahí el riesgo de la enfermedad y la importancia de tener un modelo adecuado de propagación de la enfermedad.

En el caso de la influenza del tipo A(H1N1), R_0 no puede ser estimado directamente debido a que existe inmunidad a otras cepas de influenza estacional, o a campañas de vacunación en poblaciones de alto riesgo.

Existen varias formas de estimarla, al inicio de una epidemia se puede derivar a partir de la tasa de crecimiento intrínseco (r_0). Por otra parte R_0 se relaciona con la fracción final de susceptibles $S(t)$ mediante:

$$R_0 = \frac{\ln S(t)}{(S(t) - 1)} \quad \dots (1)$$

Considerando las propiedades epidemiológicas, el número reproductivo básico R_0 en el modelo de Kermack- McKendrick, se estima como el producto de la tasa de transmisión β y el promedio del periodo infeccioso $\frac{1}{\gamma+\delta}$ (Mills, et al. 2004),

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \delta} \quad \dots (2)$$

Otra forma de estimar R_0 , asume que los periodos de latencia y transmisibilidad siguen una distribución exponencial con un promedio. De esta manera se puede evaluar el impacto de la distribución del intervalo generacional de influenza, también se pueden obtener estimaciones para un caso “extremo” donde el intervalo generacional se supone fijo, como sería una distribución delta, usando la siguiente fórmula

$$R_0 = e^{rT_c}$$

Tabla 1.7. Definición de parámetros y valores base del modelo compartimental SIR de Kermack-McKendrick

| Parámetros | Definiciones | Estimativo | Rango |
|--|-------------------------------|----------------|--------------|
| $1/\kappa$ | periodo de latencia | 1.9 días | 1-2 días |
| $1/\gamma$ | Periodo infeccioso | 1.5 días | 1.5-4.0 días |
| CFP | Tasa de mortalidad | 0.2% | 0.1% - 0.4% |
| $\delta = \gamma \left[\frac{CFP}{1-CFP} \right]$ | Tasa de mortalidad per cápita | 0.0005 por día | 0.0002-0.001 |
| r | Número reproductivo | 1.5 | 1.5-5.4 |
| T_c | Tiempo de generación | 3 días | 3-6 días |

Para el enfoque que se trabajará en este proyecto basado en la estructura de la red de contactos (mundo pequeño), el número básico de reproducción R_0 , se deberá estimar a través de la tasa de ataque clínico (porcentaje de la población eventualmente infectada) (Dietz, 1993) que corresponde al complemento $S(t)$, es decir el número de susceptibles al tiempo t , con la siguiente expresión:

$$R_0 = N * \frac{\ln\left(\frac{S(0)}{S(t)}\right)}{(N - S(t))} \quad \dots (3)$$

A diferencia de la expresión (1) donde R_0 se estima con el número de susceptibles finales, con esta expresión, se puede verificar durante la evolución de la epidemia la tasa de ataque clínico. Asimismo, respecto a la expresión (2) en esta última forma de estimar R_0 , no se hace uso de los parámetros epidemiológicos de la epidemia. Con esto se observa que para el enfoque a tratar será más conveniente considerar la expresión (3) para el modelo, y de esta manera con el simulador obtendremos una mejor perspectiva de la dinámica de la epidemia, permitiendo así una más adecuada planeación.

Además de los parámetros mencionados que se han usado para la estimación del número de reproducción básico, otros parámetros que se deberán considerar en el presente trabajo son los siguientes (Vaqué, 2010):

1.5.2. Tasa de ataque

Concepto muy importante de la epidemiología de las enfermedades transmisibles, es una proporción de incidencia (PI): proporción de afectados entre los expuestos durante un periodo concreto. En algunos brotes se puede calcular la tasa de ataque primaria, la secundaria y la global

- La tasa de ataque secundaria: permite medir la capacidad de transmisión interhumana de una infección. La tasa de ataque intrafamiliar es una tasa de ataque muy útil para estimar la propagación dentro del núcleo básico social.

La tasa de ataque se estima:

$$TA = \left(\frac{\text{No. de personas que han desarrollado la enfermedad} *}{\text{No. de personas en riesgo(o expuestos) durante un periodo específico de tiempo}} \right) * 100$$

- ✱ *TA clínica: Tasa de Ataque Clínica (ART)*, es cuando han presentado la enfermedad. En el brote ocurrido en la población de La Gloria fue del 28,5%, según el Centers for Disease Control (CDC), si bien Fraser et al (Fraser et al,

2009) apreciaron una tasa del 61% en los menores de 15 años y del 29% en los de más edad.

✱ *TA serológica*: Tasa de ataque serológico, es cuando han desarrollado los síntomas serológicos.

- **Tasa de ataque primaria TA1^a :**

En zoonosis y enfermedades de fuente ambiental la TA1^a es la probabilidad de que las personas expuestas a animales infectados o a fuentes ambientales contaminadas resulten infectadas. En enfermedades de transmisión interhumana no presentes en la zona, población o comunidad (de forma permanente o temporalmente) la TA1^a es la probabilidad de que las personas expuestas a contactos con enfermos resulten infectadas (y así introduzcan la infección en la zona).

- **Tasa de ataque secundaria TA2^a**

La TA2^a es la probabilidad de que las personas susceptibles expuestas a contactos con uno o más casos primarios resulten infectadas indica la transmisibilidad de la enfermedad entre los contactos de enfermos conocidos, o con personas anteriormente expuestas a brotes o a casos.

- **Tasa de ataque intrafamiliar**

Es la probabilidad de que las personas susceptibles que residen en el mismo hogar que un caso infeccioso, adquieran la enfermedad durante el periodo de transmisibilidad del caso. Es una tasa muy adecuada para estimar la infectividad de las enfermedades de transmisión interhumana por contacto directo.

La OMS señaló que se esta tasa se encontraba entre el 22 y el 33%, por lo que sería superior a la de la gripe estacional, situada entre el 5 y el 15%, pero en estudios realizados en Japón y Reino Unido se obtuvieron valores del 7,6 y el 15%, respectivamente.

1.5.3. Fracción de susceptibles necesaria para que una infección se disemine p y $(1-p)$

p Es la proporción de la población que tiene inmunidad, natural o vacunal, frente a una enfermedad transmisible, por ejemplo, 30%.

$(1-p)$ Es la proporción de la población que no tiene inmunidad, o fracción de susceptibles, por ejemplo, 70%.

Relación entre R_0 y $1-p$ (en una situación endémica estable)

R_0 es la inversa de la fracción de susceptibles, es decir, hay una relación entre R_0 y $(1-p)$:

$$R_0 = \frac{1}{(1-p)}$$

A su vez, $(1-p) = 1/R_0$, o sea, la fracción de susceptibles es la inversa de R_0 .

Fracción de susceptibles necesaria para que una infección se disemine

a) En una población cerrada, una enfermedad transmisible con un R_0 específico, solamente puede diseminarse si la fracción de susceptibles $(1-p)$ es superior a $1/R_0$.

Por ejemplo:

- El Sarampión y la Tosferina que tienen un $R_0 = 16$, solamente pueden diseminarse si la fracción de susceptibles es $>1/16 = 0.0625$, ó $>6.25\%$.
- La Rubeola que tiene un $R_0 = 8$, solamente puede diseminarse si la fracción de susceptibles es $>1/8 = 0.125$, o $>12,5\%$.
- La Gripe A (H1N1) de 2009, que tiene un $R_0 = 1.43$, puede diseminarse si la fracción es $>1/1.43 = 0.70$, o $>70\%$.

b) Con pocos susceptibles (6%) se diseminan fácilmente el Sarampión y la Tosferina. En cambio, para producirse una epidemia de Gripe es indispensable que haya una elevada proporción de susceptibles ($>70\%$ de la población). Así la primera ola de la pandemia de gripe A(H1N1) 2009 afectó a mucha población (tasa clínica: 7-10%; tasa serológica: 25-30%), y ya no dejó susceptibles para una segunda oleada.

Tabla 1.8. Tasas de ataque clínicas y serológicas %, y de letalidad % de diferentes epidemias de influenza.
*(Miller et al., 2010).

| Parámetro | Gripe estacional | 1918 A(H1N1), primera ola | 1918-1919 A(H1N1), segunda ola | 1919, A(H1N1), tercera ola | 1957, A(H2N2) | 1968, A(H3N2) | 2009, A(H1N1) |
|------------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Tasa de ataque clínica, % | 10-20 | 17 | 27 | 19 | 31 | 21 | 7,5* |
| Tasa de ataque serológica, % | 50 | 79 | 61 | 69 | 67 | 65 | 25* |
| Ro | 1,3 | 2,00 | 1,55 | 1,70 | 1,65 | 2,20 | 1,43* |
| Letalidad, % | 0,37 | 0,70 | 3,25 | 2,70 | <0,20 | <0,20 | <0,01 |

1.5.4. Periodo de Incubación

Para periodos de incubación se estimó un valor de 4.3 días, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 2.6-6.6. Según un informe de la OMS, la mediana fue de entre 3 a 4 días. Como el período de incubación de la gripe estacional es de 2 días, con un recorrido de entre 1 a 4, el de la infección A(H1N1) fue moderadamente más largo.

1.5.5. Tiempo de generación

Se han estimado valores de 4-5 y 2,5-3 días y Fraser et al calcularon un valor de 1.91 días en el brote de La Gloria, con un IC del 95% de 1.30-2.70. Por la rapidez con que se propagó la infección, se consideró el valor más corto como el más verosímil y se empleará para los fines de la simulación en este trabajo.

1.5.6. Patogenicidad: tasa de ataque clínica.

Según el reporte de marzo-mayo de 2009 del CDC, en Estados Unidos las personas de 65 y más años habían presentado la mayor tasa de hospitalización, con una cifra de 5.2 por 1000 personas con síntomas de gripe, en los menores de 17 años ha sido de 4.4 y en los adultos de 4.5. Por lo tanto, la probabilidad de ingreso hospitalario había sido ligeramente superior en los mayores respecto a los jóvenes y los adultos. Por otro lado, se habían publicado múltiples estimaciones del porcentaje de personas que, habiendo acudido a un médico o a un hospital por presentar síntomas de gripe, requirieron ser hospitalizadas. Una estimación inicial de la OMS obtuvo una cifra del 2-5% en Estados Unidos y del 6% en

México. Estos porcentajes pueden considerarse elevados con relación a los de la gripe estacional y otras infecciones agudas de vías respiratorias, que suele ser inferior al 1%.

1.5.7. Tasa de letalidad (porcentaje de muertes sobre el total de enfermos)

La figura 1.10, referente a los casos confirmados en México, muestra 2 hechos importantes y característicos de la mencionada pandemia. En primer lugar, se aprecia que las defunciones se han producido con mayor frecuencia en las personas de 20 a 59 años y, en segundo lugar, que la mayor tasa de letalidad se ha registrado en las de 50 y más años. Estos aspectos indican que la presente gripe, de forma similar a la pandemia de 1918 y a diferencia de la estacional, produce una mayor concentración de muertes en los adultos enfermos de 20 a 59 años, y que la letalidad afecta especialmente a los de mayor edad. De forma similar, las cifras aportadas por el CDC indican una mortalidad de 14.9 por millón de niños y jóvenes menores de 17 años; de 38.92 por millón de adultos de 18 a 64 años, y de 32.96 en los de mayor edad; es decir, en Estados Unidos se observó también una mayor mortalidad en el grupo de edad intermedio. En cuanto a letalidad, el CDC indicó una tasa de 0.007 muertes por 100 enfermos en el grupo de niños y jóvenes, de 0,028 por 100 en el grupo de edad adulta, y de 0.032 en el de mayor edad; estas cifras corroboran, en el ámbito poblacional, los datos comentados de México. Según el CDC, la tasa de letalidad fue de 0.7-3.2 por 10000 enfermos, que es muy parecida a la de otros estudios, aunque la influenza A(H1N1) presenta una reducida tasa de letalidad, que es muy inferior a la de la gripe habitual, que suele ser ligeramente inferior al 1%.

1.6. Revisión de la literatura

En esta sección se presentan la revisión de los trabajos realizados previamente en relación a la problemática que se aborda en el presente proyecto.

D. Watts y Strogatz, diseñaron (1998) presentan un modelo de redes dinámicas para fenómenos colectivos llamado “Small World”, lo cual diferencia a los agentes homogéneos como se había estado tratando, en agentes heterogéneos cuyas interacciones son aleatorias, generando un intermedio entre redes regulares y redes totalmente desordenadas, siendo mejor

su aproximación para redes sociales, redes neuronales, redes de transmisión de electricidad e inclusive para redes de propagación de enfermedades. Su trabajo fue contrastado con el modelo desarrollado para propagación de infecciones persistentes en una población heterogénea realizado L. Sattenspiel y C. Simon (Sattenspiel, 1987), el cual definió matemáticamente la propagación y prevalencia de una infección dentro de una población heterogénea tomando en cuenta las posibles interacciones entre la población. Su trabajo es la principal referencia para modelar propagación de enfermedades. M. Kuperman y G. Abramson (Kuperman, Abramson 2001) usaron este enfoque de redes para modelar la propagación de una epidemia, asimismo Matt J Keeling y Ken T.D Eames (Keeling y Eames 2005), también propusieron modelos epidemiológicos asociados con las redes. Asimismo, Christopher Moore y M. E. J. Newman (Moore y Newman 2000) propusieron un modelo que aborda la propagación de una epidemia usando un modelo de percolación y de redes del tipo “small-world”. Alexei Vázquez (Vázquez 2006) propone un trabajo que apoya la propuesta de analizar la topología de la propagación de una infección con base al análisis de una red con nodos homogéneos con una correlación del grado k de la red, concluyendo que la tasa de contagio entre un nodo infectado y un nodo susceptible, es proporcional al grado promedio k de la red, lo cual sugiere que la propagación de una epidemia se puede estudiar con un modelo de redes “Small World”. Eduardo Cuestas, Mario Vilaró, Pablo Serra (Cuestas, Vilaró 2011) propusieron un modelo de predictibilidad de la propagación espacial y temporal de la epidemia de influenza H1N1 en la Argentina por el método de percolación. También los investigadores Mauricio Canals y Andrea Canals C (Canals y Canals 2010), diseñaron un modelo que a partir un modelo de percolación para la epidemia de influenza H1N1 se compararan los datos obtenidos geográficamente por la OMS, demostrando con eso la validez de este tipo de enfoque. Dionne M. Aleman, Theodorus G. Wibisono, Brian Schwartz (Aleman, et. al. 2011) realizaron una simulación de la propagación de una enfermedad durante un brote “pandémico”, basándose en agentes no-homogéneos. Respecto a los trabajos que se han realizado en México, principalmente se encuentra el trabajo dirigido por Córdova Villalobos, et al, donde se hace una recopilación de numerosos trabajos de 42 expertos de muy diversos campos de la ciencia de la salud, que abordan el tema de la epidemia desde varios enfoques necesarios para la comprensión y la planeación contra la influenza A(H1N1). Dentro de la UNAM existe un proyecto que estudia fenómenos del tipo colectivos llamado

FENOMECC, y dentro de este proyecto G. Cruz-Pacheco, L. Esteva, A.A. Minzoni¹, P. Panayotaros y N.F. Smyth (Cruz-Pacheco et. al. 2005) propusieron un modelo matemático para la propagación de una epidemia.

Así, una vez que se estudió ya la propagación de un brote, varios proyectos se han basado en estos modelos y proponen estrategias para contener dicha propagación, Kleczkowski A, Oleś K, Gudowska-Nowak E, Gilligan CA diseñaron, que a partir de un modelo de una red “small world”, se buscara una estrategia que minimizara el costo de controlar la dispersión. Por su parte Pinar Keskinocak, Ali EkiciJulie y L. Swann (Keskinocak, et. al. 2013) propusieron un plan de distribución de alimentos durante propagación de la epidemia de influenza. Sean Carr y Stephen Roberts (Carr , Roberts 2010) realizaron una simulación para la ubicación de clínicas y distribución de recursos durante el brote de la epidemia de influenza H1N1. Yarmand, Ivy, Roberts, Bengtson and Bengtson (Yarmand, et. al. 2010), realizaron un análisis de costo-efectividad entre la vacunación y el aislamiento en caso de la epidemia de H1N1. Otro proyecto respecto a la distribución y optimización de vacunas durante un brote de H1N1 que realizaron Yarmand, Julie S. Ivy, Brian Denton, Alun L. Lloyd (Yarmand 2014) trata de la ubicación óptima de la vacunación en dos fases en diferentes regiones geográficas que se encuentran bajo incertidumbre.

Capítulo 2. Marco teórico. Estudio de una red del tipo “mundo pequeño”

Uno de los aspectos importantes en el presente trabajo es la red de contactos a través de la cual la infección se propaga. Como muchas redes sociales una red de contactos muestra una propiedad del tipo red de “mundo pequeño” (*smallworld network*), que implica que contactos de largo alcance entre sujetos resultan en una red de diámetro promedio corto entre los vértices de dicha red. En epidemiología estos contactos de largo alcance se pueden considerar como contactos poco frecuentes o encuentros casuales subyacentes en una red con estructura regular de longitud media corta, que en su vez se puede interpretar como grupos de personas con contactos regulares o frecuentes, como los que se dan entre colegas, grupos de amigos, entre otros. Así para analizar estas características emergentes, definimos la estructura de contactos como una red regular unidimensional con N vértices de grado fijo $2z$, con enlaces temporales de largo alcance, los cuales pueden cambiar su configuración aleatoriamente. Este tipo de estructura de red que presenta contactos de largo alcance en una red de longitud media corta cuyos contactos de largo alcance se reestructuran aleatoriamente, se presenta típicamente en las redes de “mundo pequeño”.

A continuación se describirán las principales características de este tipo de redes.

2.1. Red del tipo “Small World”

Actualmente se está viviendo un cambio en el paradigma de cómo se percibe nuestra sociedad, no en el sentido de cómo se estructura o se compone, sino especialmente en cómo

las personas e instituciones están conectadas entre sí. Durante los últimos diez años hemos sido testigos de cómo pasó nuestra sociedad de vivir en grupos a estar conectada en grupos o redes sociales. La gente pasó de pertenecer a cierto grupo a ser parte de cierta red social. Y finalmente la percepción de ser parte de una red social es lo que está determinando el comportamiento de nuestra sociedad. Apoyada por las nuevas tecnologías de la información la sociedad se ha acercado cada vez más entre sí para formar una red social más grande donde las distancias entre los individuos de la red se va haciendo cada vez más pequeña. Y es esta dinámica de redes sociales la que está determinando los comportamientos de la gente, desde formar parte de un grupo de amigos, pertenecer a una institución, la familia, hasta el mismo matrimonio, son relaciones determinadas por una estructura de red social. Aunque el estudio de las redes no se limita únicamente al análisis de una red social sino también a una diversidad enorme de fenómenos como las redes neuronales de nuestro cerebro, las redes de transporte, redes de negocios, las redes de transmisión de electricidad, las redes de telecomunicaciones, la Internet misma, entre muchos otros ejemplos que están hoy día siendo estudiados desde muchos enfoques y disciplinas.

Pero cuando se habla del análisis de una red siempre se describen a través de dos perspectivas: éstas pueden ser completamente ordenadas llamadas redes regulares o pueden ser totalmente aleatorias llamadas redes irregulares o aleatorias. El problema es que muchos aspectos de la vida real contienen tanto situaciones en que el comportamiento de la red es un tanto regular y otro tanto aleatorio, a estas redes se les llama redes del tipo “Small World” o de “mundo pequeño” (a lo largo de este texto se les denominará por su expresión en castellano como redes de “mundo pequeño”).

2.1.1 Una introducción a las redes del tipo “mundo pequeño”

Para comprender mejor el concepto de redes del tipo, se narra un pequeño detalle acerca de cómo este mundo realmente es un mundo pequeño. La anécdota comienza como algo así: “En una reunión de fin de año organizada por el instituto de investigaciones dos colegas, Pedro y Juan, que se habían visto en los pasillos y de vez en cuando se encontraban en el elevador se acercaron para charlar acerca de sus vidas y de sus trabajos. De repente Pedro comentó acerca de un amigo, Martín, con el cual iba a jugar tenis los sábados, lo cual le llamó la atención a Juan, ya que él había tenido un vecinito en la secundaria que se llamaba

precisamente Martín y jugaba tenis. Así que indagando más acerca de este Martín resultó que era el mismo amiguito de la secundaria que ahora jugaba tenis con Pedro, a lo cual comentaron finalmente “¡qué pequeño es el mundo!”.

Este pequeño anécdota representa lo familiarizado que está la gente con el concepto de “mundo pequeño”, donde a pesar de que la distancia entre dos personas, las cuales podemos representar como nodos dentro de una red de conocidos, podría parecer lejana, estos nodos estarían más cerca de lo que se esperaría dentro de esta red, inclusive siendo una red que contenga millones de nodos, el diámetro de esta red es pequeño. Ya en 1967 Stanley Milgram realizó el primer experimento donde detallaba esta noción de mundo pequeño obteniendo como conclusión que cada persona en el planeta se encuentra, en promedio, a seis grados de separación de cualquier otra persona. Esta noción motivo a muchas investigaciones de diversos fenómenos, hasta que Watts y Strogatz (1998) conceptualizaron la idea del mundo pequeño en una teoría que puede aplicarse a diversos estudios de la vida real. Posteriormente Newman (2000), aplicó esta teoría al estudio de redes de interacción humana y redes sociales. A partir de Newmann han aparecido en la literatura numerosos ejemplos de aplicación de la teoría de “mundo pequeño”. Precisamente en este trabajo se abordará esta teoría para modelar la propagación de la influenza del tipo A(H1N1).

2.1.2 Antecedentes del estudio de la teoría de “mundo pequeño”

Estos estudios que datan de los 60's comenzaron a través de la teoría de grafos y en el interés que se tenía en buscar la probabilidad de que la comunicación o una enfermedad alcanzara a un individuo a varios nodos de distancia dentro de una red de contactos (Rapoport and Horvath, 1961). En vez de buscar la probabilidad de transiciones dentro de la red, el psicólogo norteamericano Stanley Milgram (Milgram 1967; Travers y Milgram 1969), desarrollaron un método para recolectar datos, observando la movilidad que existía entre lazos de amistades y conocidos dentro del contexto de los Estados Unidos. El experimento de Milgram consistía en que a partir de una “población inicial” se les presentaba todas las características de un cierto “sujeto objetivo”, desde dónde vivía hasta dónde trabajaba y otra información que fuera de interés. La tarea consistía en enviarle un folleto a esta persona

objetivo a través de un conocido que de alguna forma pudiera conocer más a este sujeto objetivo. Así sucesivamente, sin romper la cadena, el conocido le reenviaba el folleto a otro conocido que pudiera conocer mejor al objetivo. En el experimento de 1967 se eligió a una población voluntaria de Kansas, en un primer experimento, y de Nebraska en una segunda versión del mismo, para que enviaran un folleto a ciertas direcciones en Boston y Cambridge. En el folleto se incluían listas de direcciones donde el remitente pudiera poner sus datos para evitar que les volvieran a enviar el mensaje y cada remitente a su vez también enviaba una tarjeta a los investigadores dando ciertos datos geográficos y de esta manera se iría rastreando el mensaje y se tendría un registro de las cadenas que lograban llegar a su objetivo y cuáles no. En las figuras 2.1 y 2.2 se muestra un ejemplo de los folletos que se enviaron en ese entonces.

Muchas cartas con los folletos se perdieron, pero los que lograron llegar a sus objetivos desde Kansas a Cambridge y desde Nebraska hasta Boston tuvieron una longitud entre dos hasta diez intermediarios conocidos, con una media de cinco y una distribución de entre 5.2 enlaces. Es decir, que cada individuo en Estados Unidos podría estar conectado a cualquier otro a través de una cadena de cinco a seis intermediarios. De este resultado se acuñó la frase de “seis grados de separación”.

Este resultado motivó la búsqueda de diversas situaciones donde se produjera el fenómeno de los “seis grados de separación”. Entre otros, Harrison White (1970) discutió el posible sesgo que podría ocurrir debido a la estructura de la red formada por los conocidos o nodos de la red y posteriormente Hunter y Shotland (1974) discutieron acerca de una mejor estimación de los parámetros de las redes de este tipo usando un método con modelos de Markov para estimar la transición de enlace a enlace y así determinar la distancia entre grupos.

Es de hecho, la observación de estos fenómenos del tipo “mundo pequeño” el eje central en varios modelos sociológicos de largo alcance, como el ejemplo de la asociación de Coleman de capital social para redes cerradas, o la teoría de Granovetter de lazos débiles, o los hoyos estructurales de Burt e inclusive estudios de las clases sociales. (Coleman 1990; Granovetter 1973; Burt 1992; Domhoff 1967). La idea de Granovetter (1973) la fuerza de los lazos débiles consistía en que agentes obtuvieran información de fuentes que estuvieran fuera del círculo

inmediato de contactos. En su artículo agrupaba los enlaces entre débiles y fuertes. Los lazos fuertes eran los enlaces compartidos entre un grupo de nodos y cada uno en el grupo interactuaba con el resto de manera frecuente y cercana entre sí. A estos grupos se les llamo racimos y estaban desconectados del resto de la red. Por otro lado los enlaces débiles estaban formados entre nodos que intercambiaban entre estos grupos y eran los responsables de juntar entre sí a los diferentes racimos de la red haciendo posible el concepto de “seis grados de separación”.



COMMUNICATIONS PROJECT

322 EMERSON HALL HARVARD UNIVERSITY CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02138

We need your help in an unusual scientific study carried out at Harvard University. We are studying the nature of social contact in American society. Could you, as an active American, contact another American citizen regardless of his walk of life? If the name of an American citizen were picked out of a hat, could you get to know that person using only your network of friends and acquaintances? Just how open is our "open society"? To answer these questions, which are very important to our research, we ask for your help.

You will notice that this letter has come to you from a friend. He has aided this study by sending this folder on to you. He hopes that you will aid the study by forwarding this folder to someone else. The name of the person who sent you this folder is listed on the Roster at the bottom of this sheet.

In the box to the right you will find the name and address of an American citizen who has agreed to serve as the "target person" in this study. The idea of the study is to transmit this folder to the target person using only a chain of friends and acquaintances.

TARGET PERSON

Name, address, and
information about the
target person is placed
here.

HOW TO TAKE PART IN THIS STUDY

| | |
|--|--|
| <p>1 ADD YOUR NAME TO THE ROSTER AT THE BOTTOM OF THIS SHEET, so that the next person who receives this letter will know who it came from.</p> | <p>3 IF YOU KNOW THE TARGET PERSON ON A PERSONAL BASIS, MAIL THIS FOLDER DIRECTLY TO HIM (HER). Do this only if you have previously met the target person and know each other on a first name basis.</p> |
| <p>2 DETACH ONE POSTCARD. FILL IT OUT AND RETURN IT TO HARVARD UNIVERSITY. No stamp is needed. The postcard is very important. It allows us to keep track of the progress of the folder as it moves toward the target person.</p> | <p>4 IF YOU DO NOT KNOW THE TARGET PERSON ON A PERSONAL BASIS, DO NOT TRY TO CONTACT HIM DIRECTLY. INSTEAD, MAIL THIS FOLDER (POST CARDS AND ALL) TO A PERSONAL ACQUAINTANCE WHO IS MORE LIKELY THAN YOU TO KNOW THE TARGET PERSON. You may send the folder on to a friend, relative, or acquaintance, but it must be someone you know on a first name basis.</p> |

Figura 2.1. Copia del folleto que se envió durante el experimento de Milgram.

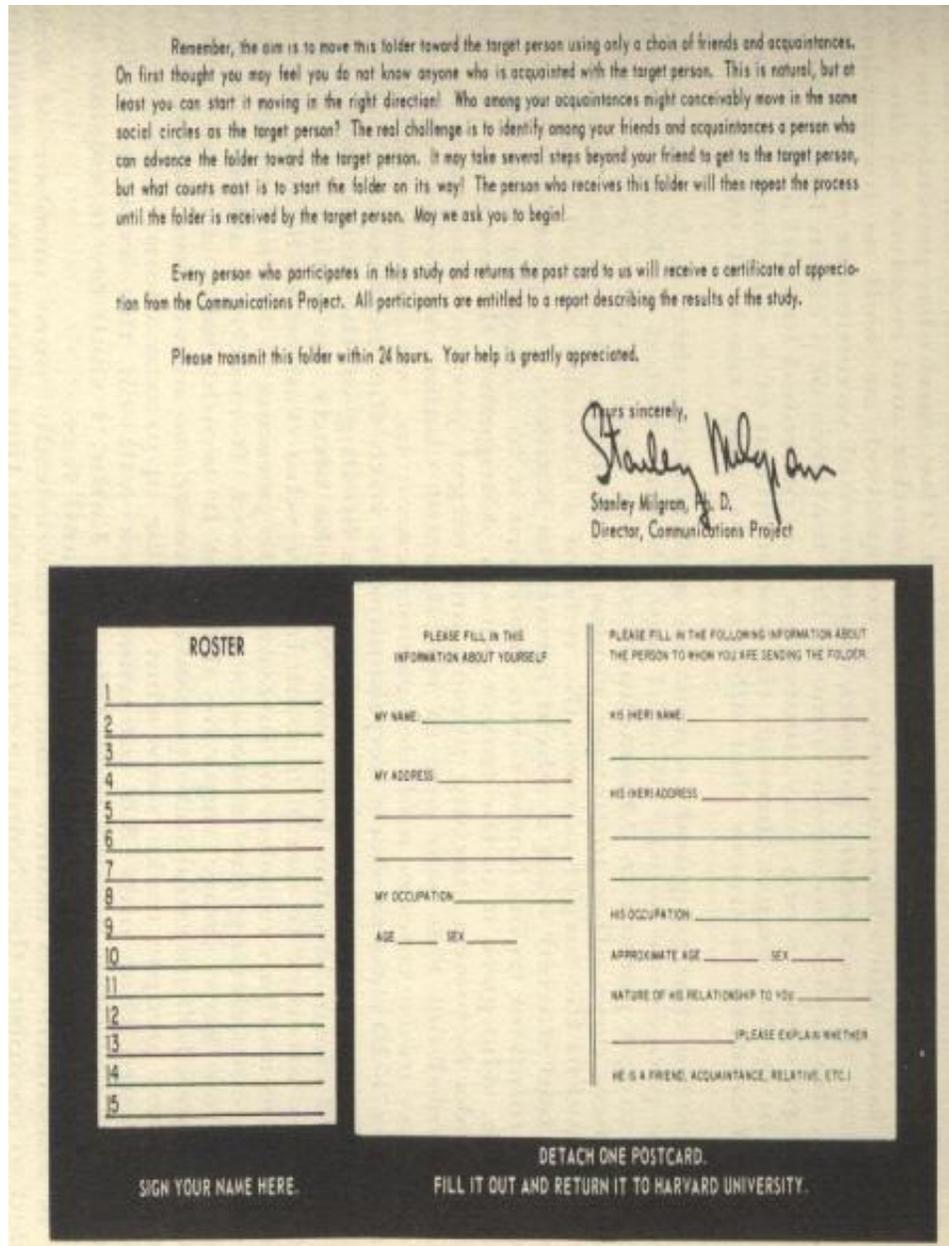


Figura 2.2. Copia de la hoja 2 del folleto que se envi6 durante el experimento de Milgram.

2.1.3 El modelo de Watts y Strogatz

Muchas gráficas acerca de sistemas biológicos y estructuras creadas por el hombre muestran un comportamiento de una red del tipo “mundo pequeño” (Watts and Strogatz, 1998; Collins and Chow 1998 and Watts 1999), las cuales se pueden situar un tanto como latices regulares o gráficos totalmente aleatorios y que a su vez presentan las siguientes propiedades:

- i. Vecindades locales tal como una red regular.
- ii. Los diámetros de la red, los cuales se calculan como la distancia más corta promedio entre cada par de vértices, tienen un crecimiento logarítmico como función del número de vértices n , propiedad característica de una red aleatoria.

Hayes (Hayes, 2000b) identificó, incluso, las propiedades de las redes del tipo mundo pequeño como que estas redes tienden a agruparse en cúmulos dispersados y de diámetros pequeños. Dos parámetros de habían introducido antes por Watts y Strogatz que son: coeficiente de agrupamiento C (*clustering coefficient*), el cual determina una propiedad de localidad, y su camino medio característico L (*path length*), el cual describe una propiedad global de la red. Existe un ejemplo relacionado con el estudio de “mundo pequeño” llamado el juego de *Kevin Bacon* (un ejemplo de colaboración) diseñado por Brett Tjaden, un científico computacional de la Universidad de Virginia. El juego consistía en asignarle un número, llamado el número de Bacon, a algún actor o actriz que hubiera trabajado en alguna película junto con Kevin Bacon, si sí habían trabajado junto a él se les asignaba un número de Bacon uno, si no habían trabajado con él, pero sí con algún otro actor que sí hubiera trabajado junto a Bacon, se les asignaba el número de Bacon dos. Y así sucesivamente si habían trabajado con alguien que había trabajado con alguien que había estado con Kevin Bacon... Obviamente Kevin Bacon tenía asignado el número cero. Los resultados que encontró Tjaden fueron que en Hollywood existían exactamente una persona con un número de Bacon igual a cero; 1433 con número 1; 96829 tienen un número de Bacon 2 y 208692 con un número de Bacon 3, tal como reportó Hayes (2000). Inclusive los resultados y las gráficas de este experimento se pueden consultar en el sitio web “*The Oracle of Bacon*” (<http://www.cs.virginia.edu/oracle/>). Para este experimento el número de vértices (n) fue de 225'226 y el número promedio de arcos por vértices (k) fue de 61, su longitud media característica L_{film} fue de 3.52 y su coeficiente de agrupamiento C_{film} fue de 0.79. En comparación con una red aleatoria con el mismo número n y k la longitud media L sería de 2.99, una cifra cercana a la del experimento de L_{film} 3.52, y C para esta red sería de 0.00027 lo cual es mucho más pequeño que el coeficiente del experimento C_{film} igual a 0.79.

Precisamente el coeficiente de agrupamiento indica la probabilidad promedio de que dos nodos con un “amigo mutuo” estén conectados. Este se calcula dividiendo el número promedio de arcos en el grupo entre el máximo posible de arcos que pudieran existir dentro

del grupo. Mientras la longitud media característica L se define como la longitud del camino más corto, es decir, el número más pequeño de arcos, que se requieren para conectar cualquier par de nodos promediado de entre el total de todos los nodos de la red. Las redes del tipo “mundo pequeño” presentan, por tanto, coeficientes de agrupamiento C grandes y longitudes características L cortas, en otras palabras, estas redes están altamente agrupadas, pero la distancia mínima entre dos nodos cualquiera de la red seleccionados al azar, es corta. En comparación las redes irregulares o aleatorias no forman grupos ni localidades ya que se conectan entre sí de manera desordenada y además presentan distancias cortas. Por otro lado las redes regulares tienden a ser muy agrupadas ya que los puntos cercanos entre sí están conectados con una densidad alta de arcos y tienen distancias medias entre nodos muy largas (Erdős and Rényi, 1960; Bollobás, 1985).

Watts y Strogatz demostraron que usando una estructura básica formada como lattice regular cuyos nodos estuvieran marginalmente unidos unos a otros, se podría desarrollar tal estructura como la que se muestra en la figura 2.3. Con una probabilidad de reasignación p (*rewiring probability*) o índice de una proporción de los enlaces se seleccionaba aleatoriamente y éstos se desconectaban de sus nodos originales “reconectándose” con otro nodo. Si p era cercana a cero la conectividad global permanecía relativamente baja, pero cuando se incrementaba p ($0 < p < 1$), la red comenzaba a exhibir las características del “mundo pequeño” aumentando la conectividad entre los grupos o conglomerados que se habían formado. Esto implicaba que mientras la conectividad dentro de la red aumentaba, mientras los enlaces entre los conglomerados se iban intercambiando esto provocaba que a través de estos nuevos enlaces los conglomerados se fueran expandiendo formando conexiones de largo alcance o simplemente se formaban atajos entre los diferentes grupos locales dejando a éstos casi intactos inclusive en redes altamente dispersadas.

Algunos de las redes en donde el modelo se ha probado son:

- (i) la red de colaboración entre los actores de películas;
- (ii) la red eléctrica de la costa occidental de los Estados Unidos ; y
- (iii) la red neuronal del gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*.

Otros sistemas dinámicos donde Watts y Strogatz aplicaron su modelo fueron:

- i) la propagación de una enfermedad dentro de poblaciones estructuradas donde se pudo verificar que la infección se dispersaba más fácil y rápido en una red del tipo “mundo pequeño”.
- ii) El cómputo de la “densidad de clasificaciones” en un autómata celular inducía una “regla mayor” si se modelaba esta búsqueda a través de una gráfica de una red de mundo pequeño obteniéndose mejores resultados que cuando se modelaba con cualquier algoritmo genético ejecutándose en una latice en forma de anillo (Das, Mitchell y Crutchfield, 1994).
- iii) Existe una estrategia dentro de la teoría de juegos llamada “el dilema del prisionero”, que se podría llamar “tal para cual”, el cual modela una situación donde dos prisioneros fueron capturados puestos en celdas separadas para que no pudieran comunicarse entre sí. El dilema consiste en que si alguno de los prisioneros va a cooperar si se mantiene callado o si va a vender a su compañero cambio de una recompensa. Los resultados de este experimento o estrategia de cooperación, al modelarse a través de una gráfica, mostraban que si una fracción de los atajos aumentaba, la cooperación entre los jugadores era más difícil que ocurriera (Nowak and May, 1992), (Rapoport, 1965; Axelrod, 1984).

Una de las aplicaciones destacadas de una red de mundo pequeño fue el efecto detectado por el mismo Milgram (Milgram, 1967) quien sugirió que una enfermedad altamente contagiosa se propagaría más rápidamente a toda la población mundial (hablaba de seis mil millones de habitantes) en escasos 6 periodos de incubación de la enfermedad.

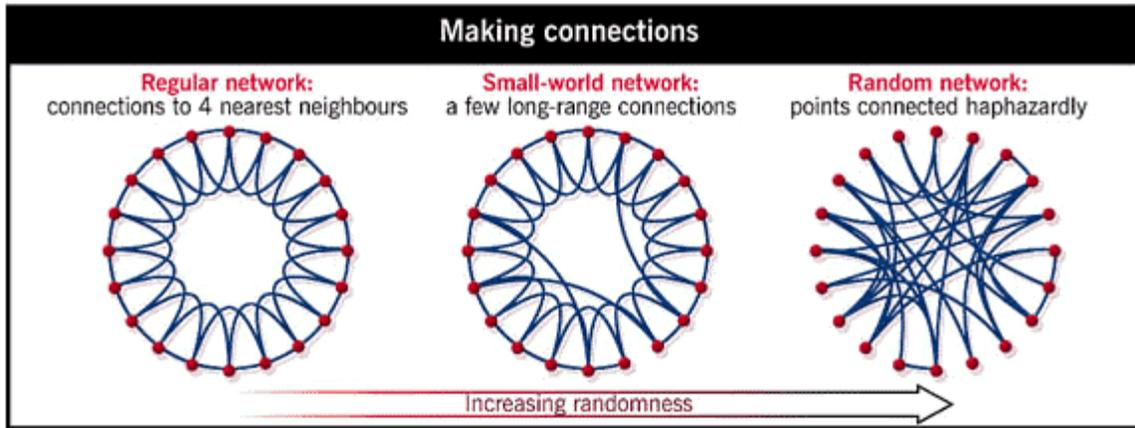


Figura 2.3. La formación de una red tipo “mundo pequeño”.

Una red de este tipo está entre un continuo de modelos de redes que se encuentran entre las redes regulares y las redes totalmente aleatorias. En esta red se tienen $n=20$ vértices cada uno conectado a $k=4$ vértices vecinos más cercanos a través de arcos no direccionados. Fuente: NATURE | VOL 393 | 4 JUNE 1998

Capítulo 3. Descripción del sistema a través de un sistema dinámico complejo

3.1. Diagnóstico de la situación real



Figura 3.1. Descripción de la problemática con base en la situación real y la búsqueda de la situación deseada.

Una de las características que se observan del modelo de propagación epidémica dentro de la red “mundo pequeño” es que la interacción entre los agentes es no lineal, asimismo no existe en este tipo de dinámica un agente central que determine el comportamiento del

sistema, por lo que se considera un sistema dinámico complejo que se describe a detalle a continuación.

En el presente proyecto uno de los objetivos es desarrollar un modelo de propagación epidemiológico que tome en cuenta las interacciones sociales dentro de una población heterogénea que, a diferencia de los modelos que consideran eventos deterministas dentro de una población homogénea y que utilizan modelos de campo continuo, tal como se describe usando el modelo desarrollado por *Kermack –McKendrick* (1927) en el apartado anterior, se describirá el sistema involucrado donde interactúan los agentes generando una red de contactos emergiendo de este modo una dinámica compleja dentro del sistema. A continuación se detallará dicha dinámica bajo un enfoque de un sistema complejo.

3.2. Disciplinas en las que se apoya el proyecto

Para tener una buena aproximación de la situación que engloba nuestro sistema se debe hacer un diagnóstico desde el enfoque sistémico, describiendo las partes del entorno que afectan nuestra problemática, además de tener las consideraciones correspondientes al modelo de la red del tipo “mundo pequeño” que debido a sus características obedece a una dinámica de un sistema complejo. De este modo para hacer una descripción completa de nuestro sistema debemos considerar tanto las disciplinas en las que se debe apoyar el presente trabajo como todas las variables involucradas en la dinámica del sistema. En esta sección se mencionan las disciplinas que se necesitan reconocer para la comprensión del sistema actual.

- 1. Ciencias Biológicas y de la Salud.-** es evidente que si se está trabajando con una enfermedad se deben reconocer los parámetros infecciosos del virus, su estructura genética para conocer la cepa que en el caso del virus de la influenza se descubrió que era una nueva variante del virus H1N1, llamándola influenza porcina, siendo del subtipo A(H1N1). De la cual se esperan nuevas evoluciones que pueden ser más peligrosas en cuanto a su tasa de contagio y de mortandad. Es necesario también determinar los parámetros de contagio o epidemiológicos característicos del virus, como son el periodo de latencia, de incubación, tasa de contagio, tiempo de recuperación y riesgo de contagio, que como se menciona, son características que estudia la epidemiología, las engloba en ciencias biológicas y de la salud.

- 2. Teoría e redes.-** Aunque esta disciplina está inmersa en una teoría general de sistemas, mi proyecto se apoya principalmente en este enfoque de redes para poder simular el comportamiento y la interacción entre los individuos y dentro de la población, usando una red de mundo pequeño para aproximar la tasa de contactos entre individuos, observando la propagación del virus entre los nodos o agentes de la red.
- 3. Estadística.-** El uso de esta disciplina de las matemáticas siempre será necesario para realizar diagnósticos y prever resultados venideros, así como para validar los escenarios generados por la simulación que se realiza acerca de la propagación del virus en una red de mundo pequeño.
- 4. Simulación.-** También esta disciplina se encuentra dentro de una teoría más general de sistemas, es necesario recalcar su uso, ya que se emplea en la parte de optimización de recursos disponibles para activar un plan de distribución de vacunas con base en los resultados arrojados por la simulación. Así desarrollando un modelo heurístico y de programación lineal, inclusive, se cubrirá parte de la población susceptible así como se planificará una política de aislamiento que afecte lo mínimo a las actividades económicas.

3.3. Definición del sistema

El sistema a considerar como una población de individuos cerrada, donde la tasa de natalidad y mortalidad es constante que se encuentra distribuida heterogéneamente en una red del tipo “Small-World”, la cual tendrá en un inicio individuos susceptibles a ser infectados por otro individuo que previamente ha sido infectado antes de entrar al sistema, es decir, se contagió en el entorno del sistema. De esta manera definimos como variable de entrada a los individuos infectados. Nuestro sistema consta de subsistemas definidos como poblaciones de agentes infectados $I(t)$, susceptibles $S(t)$ y recuperados $R(t)$. Una vez que se define la estrategia de vacunación, tendremos una población de individuos vacunados que se tornan inmunes así como los recuperados de la infección. Dentro del sistema existe una variable emergente que detonará la estrategia de contingencia, esta variable se define como la tasa básica de reproducción R_0 , que corresponde al número de contagios provocados por un solo agente infectado, como se mencionó en el capítulo 1, esta variable es el más importante

indicador acerca de la evolución de la enfermedad, dependiendo de su valor corresponderá a una epidemia o a un simple brote recordemos que:

- Si $R_0 < 1$ la propagación es un brote sin riesgo a causar una epidemia
- Si $R_0 > 1$ corresponde a una epidemia con riesgo a convertirse en pandemia.
- Para el caso de la enfermedad A(H1N1) $R_0 = 1.4$, de ahí el riesgo de la enfermedad y la importancia de tener un modelo adecuado de propagación de la enfermedad.

Los subsistemas interactúan entre si dependiendo de los contagios entre los individuos los cuales dependerán de los parámetros de la enfermedad. Así al cabo de un tiempo determinado por las características biológicas y epidemiológicas de la influenza A(H1N1), una porción de la población susceptible pasará a estar infectada y la proporción de infectados irá en aumento inversamente proporcional al número de susceptibles. Asimismo una vez que un infectado se ha recuperado pasa a la población recuperada (e inmune). Por tanto nuestra variable emergente irá cambiando según la interacción entre los agentes de cada subsistema (I, S y R). Una vez que $S(t) = 70\%$, y R_0 alcance el valor de 1.4, se activará el plan de contingencia y se aislará a una porción de la población y se vacunará a otra porción de la población (únicamente susceptible), hasta que se observe que R_0 sea menor a 1 ($R_0 < 1$), donde ya se habrá controlado la epidemia.

Así nuestro entorno estaría compuesto por una población externa de infectados, el sistema de salud pública que estará encargado de distribuir las vacunas y la población total de una región país, continente e inclusive una población global.

Las interacciones del sistema y dentro del sistema se pueden representar de la siguiente manera:

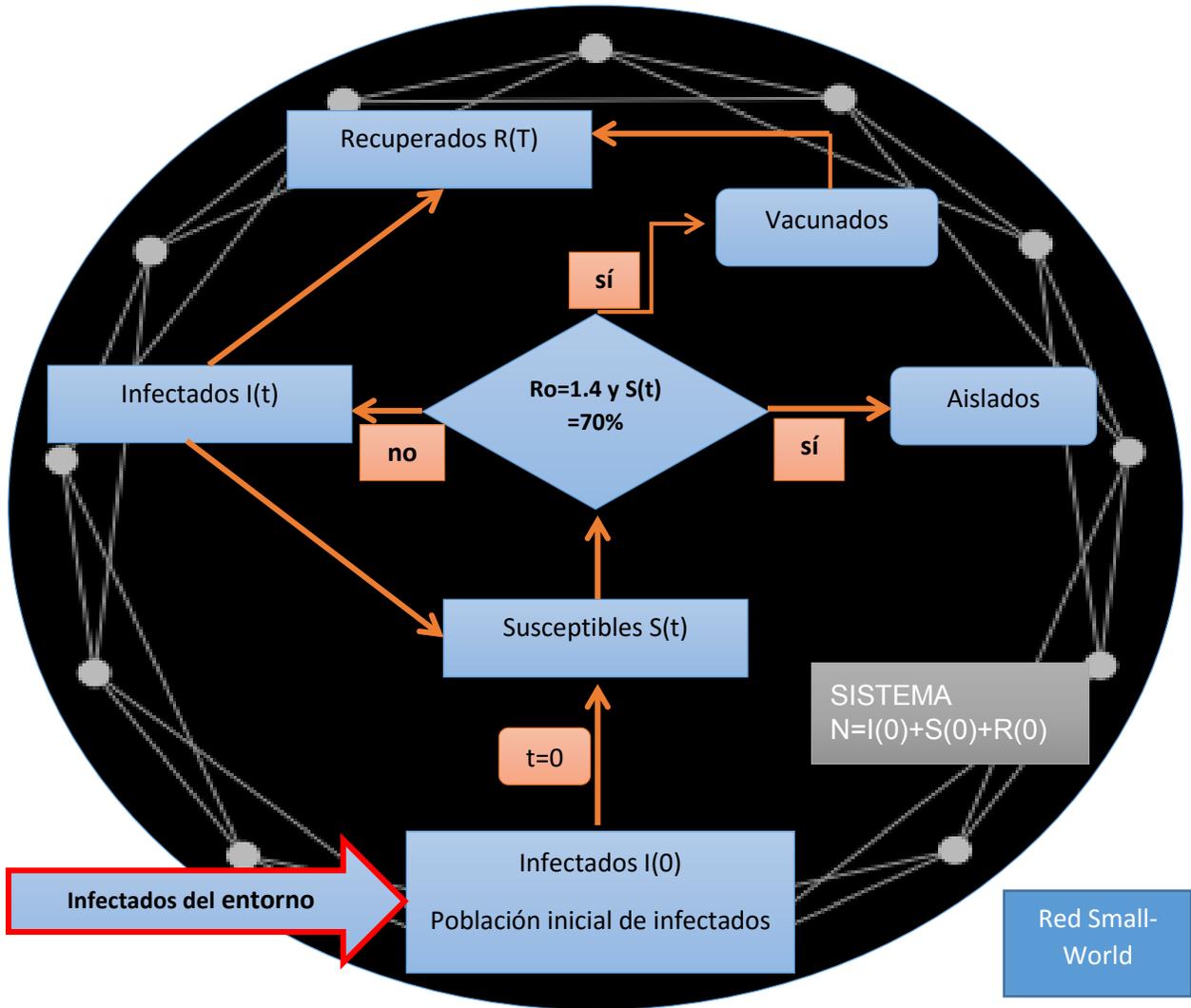


Figura 3.3. Definición del Sistema con sus componentes e interacciones

El suprasistema se define como la población de todo el país, la cual va a surtir de infectados a nuestro sistema. Como el sistema se basa en la propagación de un virus dentro de una población, se puede considerar al resto de la población de México dividida en otras poblaciones susceptibles, así que una vez que nuestro sistema active el plan de contingencia asilando y vacunando, este sistema se puede replicar a todos los subsistemas del suprasistema que es la población del país. Cabe mencionar que dado que la propagación de una epidemia si no se contiene adecuadamente ésta se convierte en pandemia, lo que transformaría a

nuestro suprasistema en la población mundial susceptible e igualmente, el sistema focal iría replicándose en las poblaciones hasta que se controlara la pandemia.

Dentro de nuestro sistema se distinguen las subpoblaciones de Infectados $I(t)$, Susceptibles $S(t)$, y los Recuperados $R(t)$, además de las poblaciones emergentes de vacunados y aislados. De estas subpoblaciones del sistema, distinguimos las que realizan alguna función como:

- A. Infectados $I(t)$.- este al desarrollar la propagación de la enfermedad dentro del sistema, hacia la porción de susceptibles, se considera un subsistema, el cual porta la información del modelo epidemiológico de la enfermedad de tal manera propaguen dentro de la red al virus sobre la población o hacia el sistema compuesto por los elementos susceptibles.
- B. Susceptibles $S(t)$.- su función como subsistema de nuestro sistema es al ir variando va a ser el decisor de la puesta en marcha de la estrategia de vacunación y aislamiento, asimismo tiene como función infectarse bajo una condición estocástica. Estos van a ir pasando al proceso de infección y posteriormente a recuperación dependiendo de la interacción que tengan entre la población infectada dentro de la red “mundo pequeño”. Por lo tanto nuestro subsistema de susceptibles estará compuesto por los elementos vacunados y aislados.
- C. Recuperados $R(t)$.- esta subpoblación depende de cuántos infectados, después de un periodo de infección donde el agente estuvo biológicamente enfermo y se recuperó o fue deceso, pasaron a recuperados. Asimismo, esta población está formada por la porción de vacunados de los susceptibles. Su función es la de finalizar el proceso de contagio.

Existe una porción inicial que es un sistema detonador del proceso de contagio dentro de nuestro sistema, es el subsistema compuesto por el número inicial de infectados $I(0)$ dentro de la población total del sistema al tiempo cero. Este subsistema, que hereda información del entorno, es el encargado de propagar la infección dentro de la población susceptible con base a la búsqueda de vecinos susceptibles, no resistentes y a una función estocástica de búsqueda de susceptibles. Cabe recordar que los sistemas interactúan dentro de una red del tipo “mundo pequeño” (“*Small-World*”).

Suprasistemas y subsistemas

Siguiendo el desarrollo del proyecto desde el enfoque sistémico, la siguiente figura 3.4 muestra la descripción de los suprasistemas y de los subsistemas que interactúan dentro de nuestra problemática

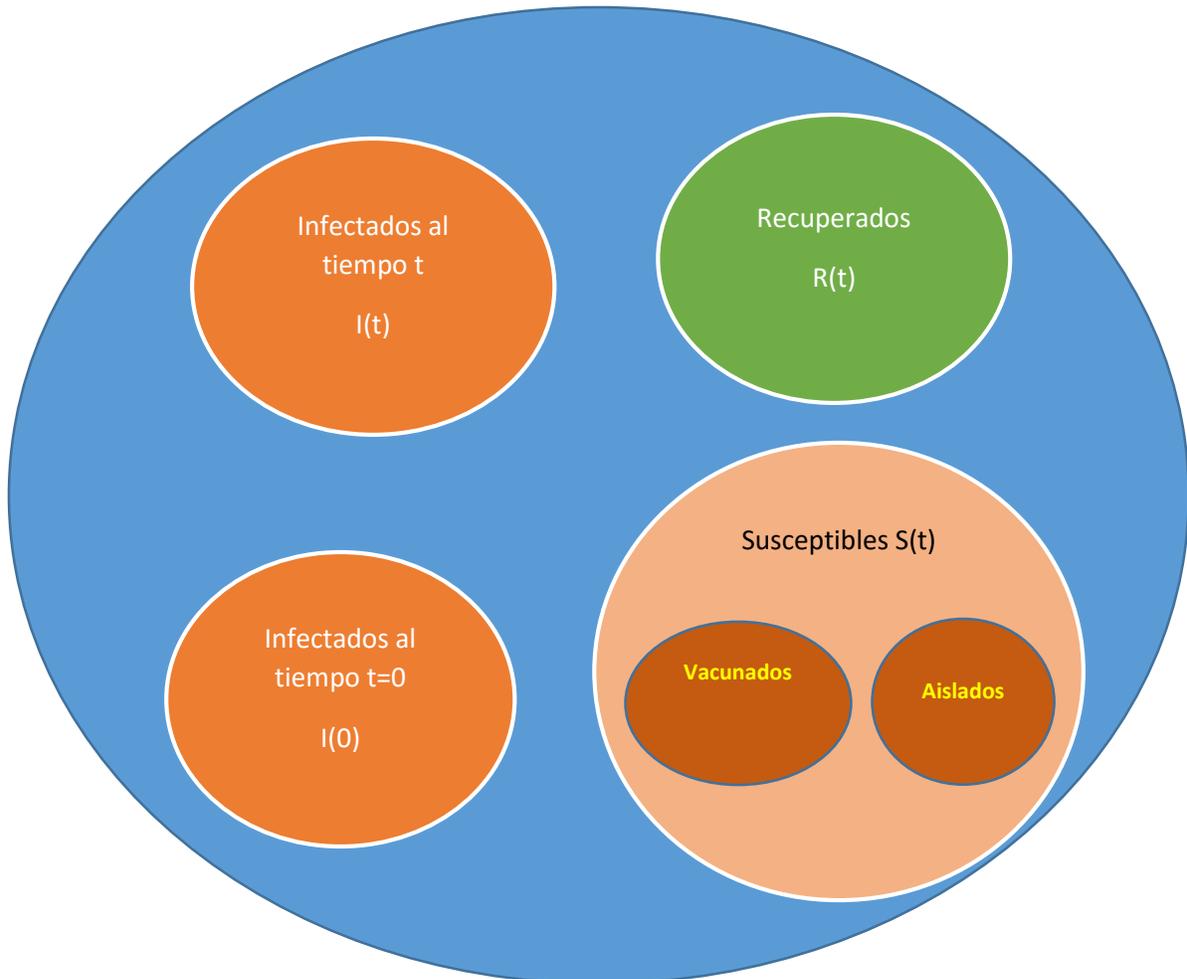


Figura 3.4. Nuestro sistema con los 4 subsistemas definidos; A. Infectados $I(t)$, B. Susceptibles $S(t)$, que a su vez contiene otros subsistemas que son "vacunados" y "aislados", C. Recuperados $R(t)$, Infectados al $t=0$ $I(0)$

El entorno de nuestro sistema se detecta a través de las variables de entrada. Nuestro sistema es perturbado y activado a través de una población de infectado que se incorpora al sistema dentro del subsistema de infectados al tiempo cero, por lo que se puede identificar a parte del entorno como la población infectada, además de otras poblaciones circundantes que a su vez forman sistemas como el nuestro. Parte del entorno que se ve afectado a través de la evolución de nuestro sistema es el sistema de salud pública, que se ve afectado por el requerimiento de

vacunación y el Sistema de políticas decisor que definirá la proporción de agentes puestos en cuarentena, es decir aislados, y cuántos vacunados. Este entorno lo enlistamos a continuación:

Entorno Activo:

- A. Otras poblaciones que como nuestro sistema que generan individuos infectados y por diversos mecanismos que no se analizan en el proyecto, se incorporan a nuestro sistema como variables de entrada.

Entorno Pasivo:

- B. Sistema de Salud pública que a pesar de ser el proveedor de las vacunas, la interacción se da a través de las variables emergentes del número de susceptibles que constituyen el número R_0 y cuando $S(t)=0.7$, es decir llega al 70%. En este momento se activa la estrategia de contingencia y el sistema de salud es demandado por el número de vacunas que el modelo de optimización determine.
- C. Sistema de políticas públicas, que asimismo como el punto anterior se ve afectado por las variables de salida $S(t)$, y en este momento también por $R(t)$, y es comandado por el modelo de optimización para aislar a la población $S(t)$.

A través del análisis del punto anterior se observa que los otros sistemas similares al nuestro y que a su vez se mencionó que estos pueden ser otras poblaciones en regiones geográficas adyacentes o lejanas, y son la parte del entorno que suministra los agentes infectados como variables de entrada, podemos identificar precisamente a el número inicial de infectados como variables de entrada, las cuales portan la información epidemiológica de la enfermedad. La principal variable de salida es el número de susceptibles al tiempo t , $S(t)$, ya que este determina la variable R_0

$$R_0 = N * \frac{\ln\left(\frac{S(0)}{S(t)}\right)}{(N - S(t))}$$

De donde también se desprenden el número de vacunas (óptimo) así como el número de aislados que debido a que son linealmente dependientes no se pueden tomar como variables

principales, aunque el número de susceptibles $S(t)$ se considerará a su vez como variable de estado.

Por tanto las variables de estado que corresponden al sistema se identifican como:

- A. Número de infectados $I(t)$
- B. Número de susceptibles $S(t)$
- C. Número de Recuperados $R(t)$
- D. Periodo de tiempo t
- E. Número de contagios secundarios R_0

3.4. Aspectos teleológicos del sistema

El sistema considerado en el presente proyecto tiene como objetivo principal desde el enfoque sistémico, analizar a los agentes de cada subsistema (infectados, recuperados y susceptibles), a través de las interacciones que existen entre y dentro de cada uno de los subsistemas, de tal forma que el número de infectados llegue finalmente a cero después de un tiempo t , asimismo durante cada intervalo de tiempo Δt las interacciones presentan una dinámica definida por el número de agentes.

Igualmente desde el enfoque de un sistema dinámico complejo se definen los atractores a través del siguiente análisis de la dinámica del sistema que está basada en la interacción de individuos en una red cuya topología forma una red de “mundo pequeño”, lo que genera que si el grado de cada nodo aumenta la red se vuelve totalmente aleatoria. Así la interacción entre las subpoblaciones del sistema genera que una aumente mientras que la otra disminuya, encontrando que a un tiempo t , una población llegue a un punto de inflexión ya sea máximo y mínimo para la otra población proporcionalmente, lo que ocasiona que este punto sea un atractor durante la evolución del sistema resultando como un crecimiento para la población susceptible y una disminución para la población infectada y viceversa.

Asimismo lo que se busca de la dinámica de la red es que debido a la interacción entre cada uno de los subsistemas, ya sea Infectados, Susceptibles y Recuperados, después de un tiempo t se llegue al estado en el que $I(t)=0$, es decir que no se tenga ya población infectada, lo cual convierte a ese estado en atractor cuyo parámetro es t . Adicionalmente como

consecuencia de esta misma interacción, la población susceptible y la recuperada, se ven afectadas por el valor del punto de atracción definido en términos de tiempo.

En este apartado aprovecharé para hacer una descripción breve pero robusta del sistema, aprovechando ésta para explicar los siguientes puntos referentes a los atractores y las relaciones entre sí.

El sistema constituye una red sistémica del tipo “mundo pequeño”, compuesta de nodos que corresponden a los individuos en la población. De esta manera el sistema contiene tres subsistemas o subpoblaciones que son: infectados, susceptibles y recuperados. Las interacciones que se dan entre estos sistemas define el grado de complejidad de la red sistémica, es decir, entre más interacciones se presenten entre los individuos, más complejidad presenta la red. Asimismo a través de las interacciones, se va constituyendo la red de mundo pequeño, la cual presenta dos características importantes en su interacción entre los nodos, la primera es que la longitud media de la red es igual o menor a seis, y la segunda es que se forman colectivos dentro de la red. Asimismo las interacciones entre los agentes dentro de la red se presentan en mayor o menor número según la “probabilidad de interconexión” que presente el sistema, así, si existe una probabilidad alta de interconexión existirán muchas más interacciones entre los nodos generando más complejidad en la red, además surge que si la probabilidad de interconexión es cercana a cero, la red se comporta como una red regular donde todos los nodos tienen el mismo número de arcos, por otro lado si la probabilidad de interconexión es grande, la red se comporta como una red completamente aleatoria. Este tipo de red considera que dentro de los colectivos formados, los nodos interactúan con cierta complejidad, pero además los colectivos interactuarán entre sí a través de algún nodo (o algunos) en común, siendo que el número de nodos en común está determinado por la probabilidad de reconexión que presente el sistema. Una vez que se forma el sistema a través de la red, inicialmente la población de susceptibles interactúa con una porción inicial de la población total infectada, y con base en el grado de interconexión de la red, es como se contagiará la población susceptible dando como resultado a un aumento en la población infectada y una reducción en la porción susceptible y apareciendo un sistema de resistentes los cuales fueron infectados y ya se han recuperado generando resistencia, llegando después de un tiempo t , a una población de infectados igual a cero. Qué tan rápido

llegará el sistema al tiempo final t donde el número de infectados sea cero, dependerá de las condiciones iniciales que se le asigne al sistema. Éstas son determinadas por las características propias de la enfermedad, como el periodo de latencia, la probabilidad de recuperación y sobre todo la probabilidad de contagio, además de la probabilidad de interconexión que presenta la red de mundo pequeño definida por la red sistémica. De este modo, determinando las condiciones iniciales del sistema se presentarán diferentes tiempos de propagación de la enfermedad.

La evolución de los estados se presenta a continuación en la siguiente gráfica que representa el espacio de estados, identificando una cuenca alrededor del tiempo t de duración de la epidemia, la cual se sugiere constante para un valor inicial de la probabilidad de interconexión de la red, no viéndose significativamente afectada por los otros parámetros iniciales involucrados.

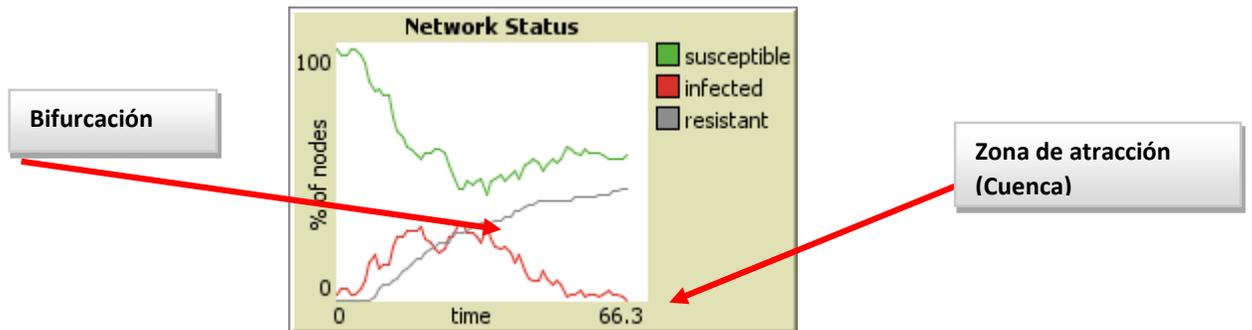
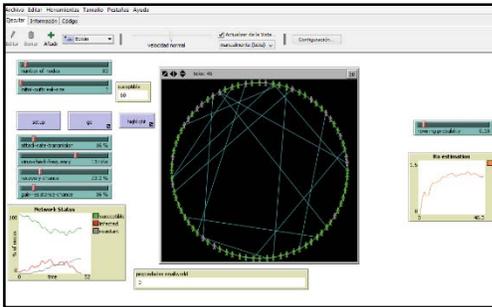


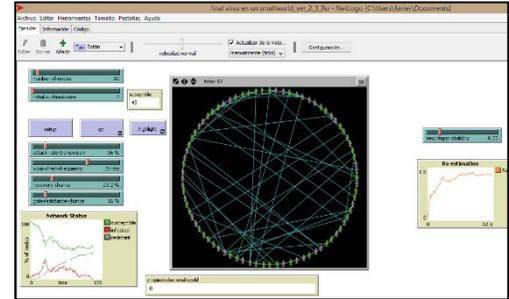
Figura 3.5. Espacio de estados del sistema. Se identifica la evolución del sistema hacia un atractor al tiempo t

A su vez lo que se puede observar del espacio de estados que los estados Susceptible e Infectado, son recíprocos, pero que el estado Recuperado, se separa sugiriendo una bifurcación en la dinámica del comportamiento de los otros estados.

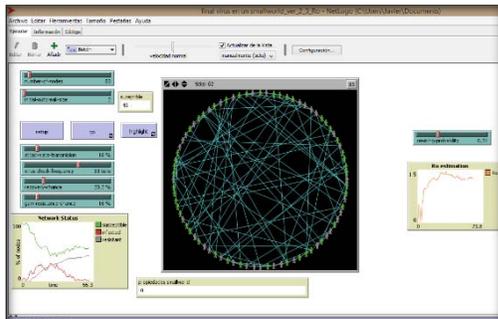
A continuación se presentan las imágenes del simulador para diferentes valores de probabilidad de interconexión desde $0.1 < P < 0.6$. En las imágenes se observa que para cada valor de P existe una cuenca alrededor del tiempo t que determina la duración de la epidemia. Lo que nos indica que las separatrices están definidas por las condiciones iniciales descritas.



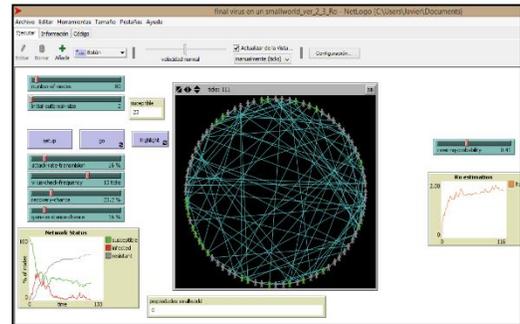
Dinámica del sistema para $P=0,1$. $t=45,6$



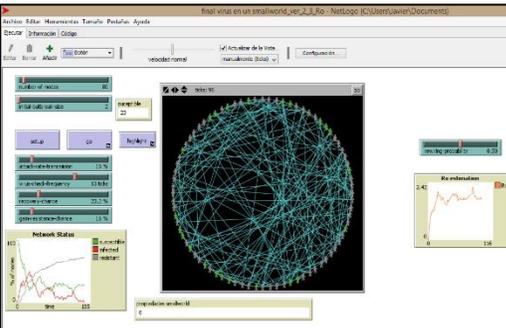
Dinámica del sistema para $P=0,2$. $t=102$



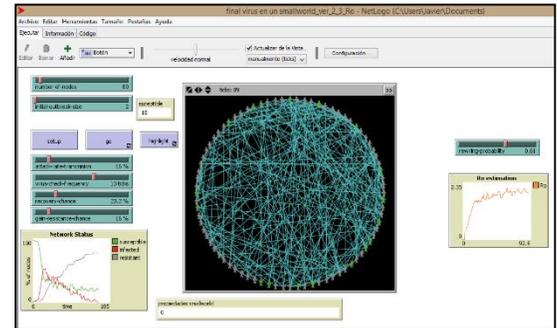
Dinámica del sistema para $P=0,3$. $t=66,3$



Dinámica del sistema para $P=0,4$. $t=110$.



Dinámica del sistema para $P=0,5$. $t=105$.



Dinámica del sistema para $P=0,6$. $t=102$

Conforme a lo explicado en el inciso anterior se espera que exista un atractor inercial para un tiempo t , para poder determinar con mejor estimación la duración de la epidemia, y de esta manera diseñar una estrategia de contingencia de vacunación y aislamiento. Dicho atractor se deberá estimar a través de la simulación del modelo.

La bifurcación en el histórico del sistema se presenta en el tiempo cuando la proporción de recuperados se separa significativamente de la evolución del estado Infectado. Ya que si el

número de recuperados no crece a diferente ritmo que los infectado, la epidemia no se controla, así considerando el histórico de la epidemia de 1918, uno de los estados fase correspondía a que el número de infectados llegó a ser el de toda la población, esto impidió que la propagación fuera controlada dentro de un tiempo mínimo.

El acoplamiento entre los nodos de la red sistémica definido por una red de mundo pequeño, que como se mencionó, está caracterizada por el coeficiente de acoplamiento, por el radio medio de la red ≤ 6 y además por la probabilidad de interconexión la cual define el tipo de acoplamiento presente en la estructura interna. Durante la exploración del sistema en función de la teleología, se estima el tiempo para diferentes escenarios de probabilidad de interconexión, resultando como se esperaba que a mayor probabilidad ($P \approx 1$) se tendrá un acoplamiento alto al borde del caos.

Como se describió anteriormente, el sistema está integrado por una *Red Sistémica* con la característica de ser una red del tipo “*Mundo pequeño*”, formada por nodos infectados, susceptibles y que al interactuar estos entre sí emergen nodos resistentes. Además debido al tipo de red, forma colectivos que interactúan a través de uno o varios nodos en común.

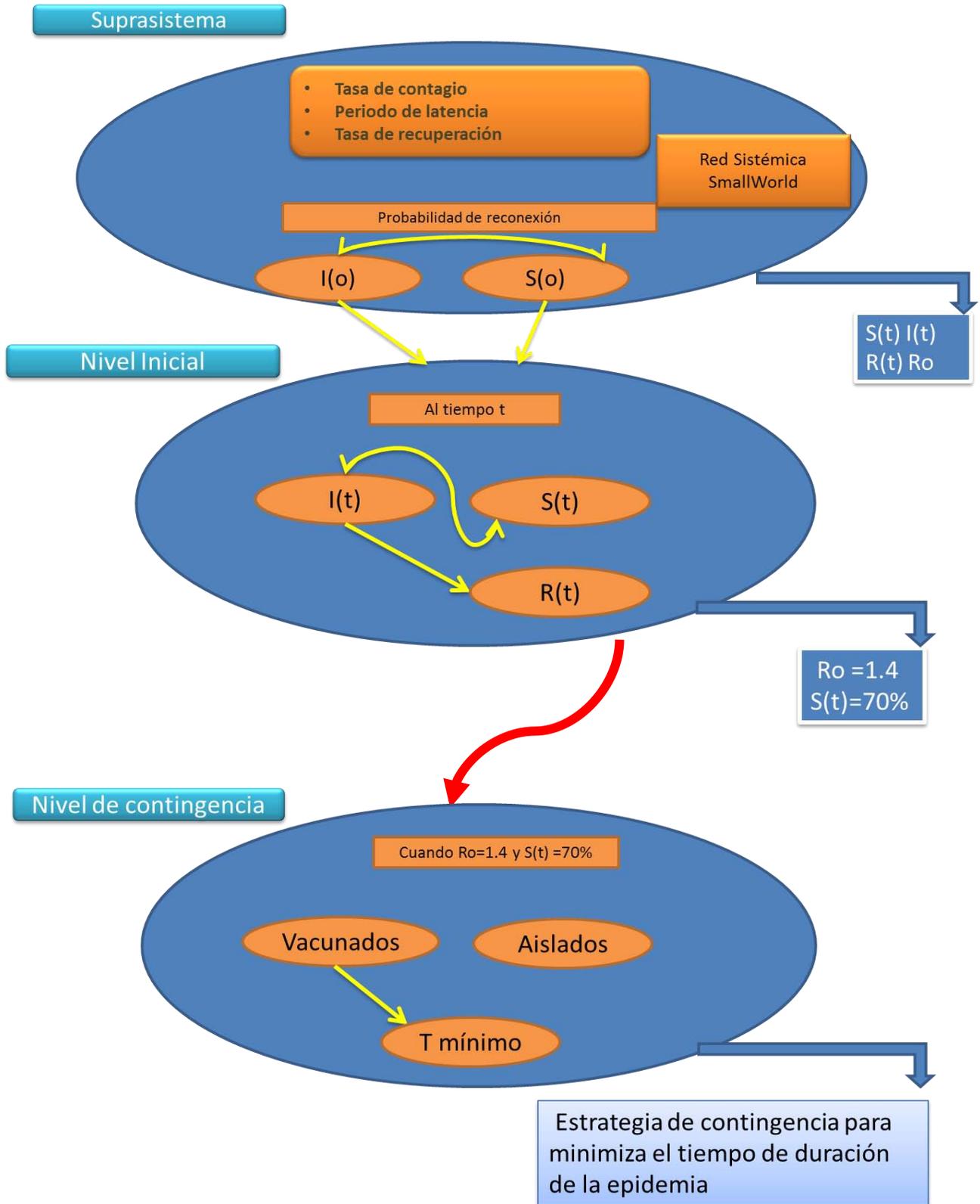
3.5. Descomposición sistémica del sistema

Primero definiendo el sistema global como nuestro suprasistema compuesto por la población dentro de una región cerrada con crecimiento homogéneo, es decir, el tamaño N de la población se mantiene constante, tenemos

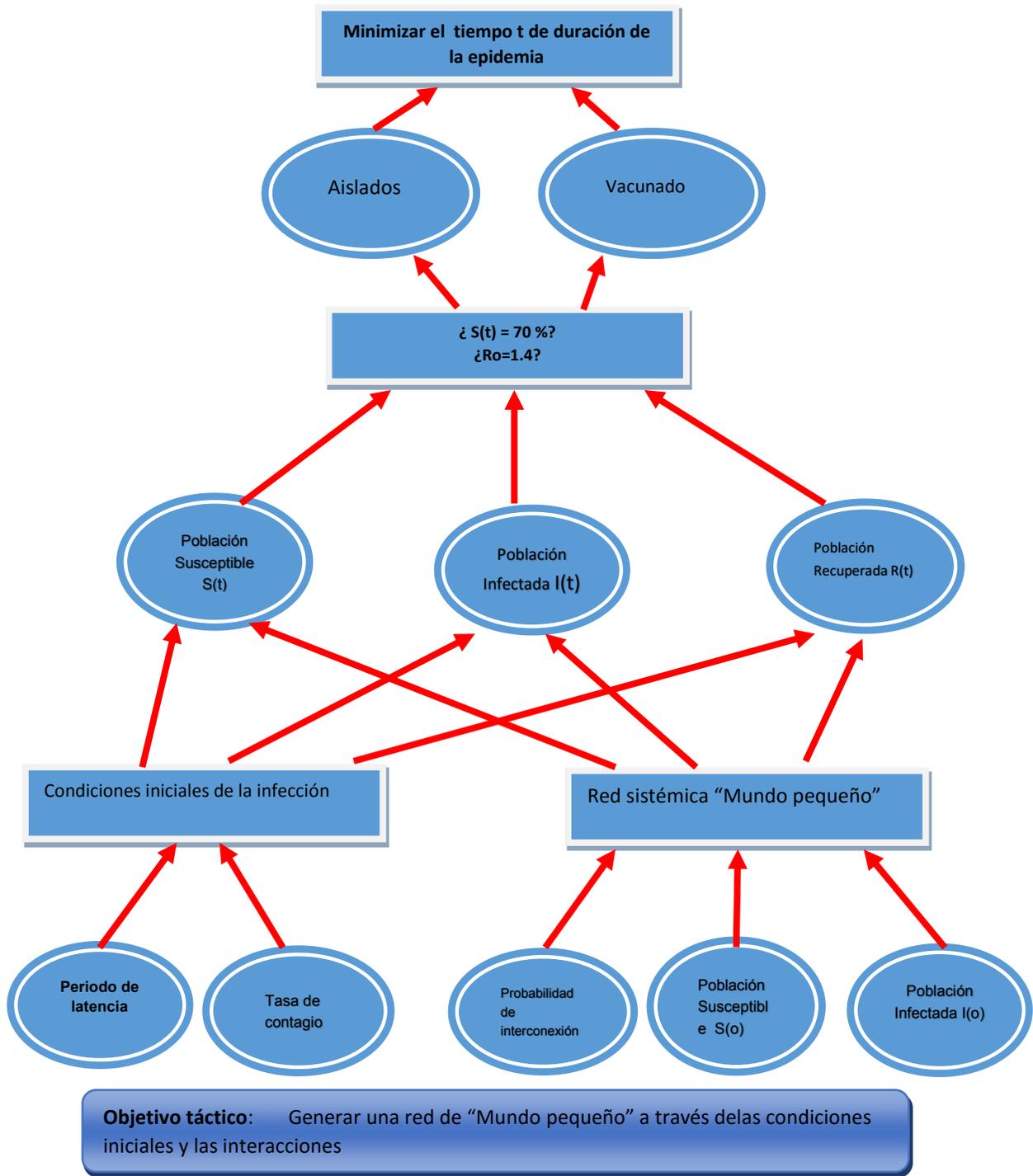
- SISTEMA global población total rodeada de otros sistemas similares, que intercambian agentes $N=I(0)+S(0)+R(0)$
 - Nivel Inicial.-Formado por:
 - la población susceptible $S(0)$ al tiempo cero
 - la población de infectados $I(0)$ que fueron introducidos al sistema al tiempo $t=0$
 - Nivel Interactivo.- después de un tiempo t formado por :

-
- la población de Susceptibles $S(t)$
 - la población de Infectados $I(t)$
 - la población de recuperados, ahora Resistentes $R(t)$

- Nivel de contingencia.- cuando $S(t) = 70\%$ y $R_0=1.4$
 - población Vacunada V
 - Población Aislada



Red de petri del sistema



Los puntos anteriores que analizan cómo se pretende lograr los objetivos del proyecto se describen en el siguiente párrafo:

Suprasistema

Inicialmente los objetivos tácticos teleológicos corresponden a la búsqueda de las condiciones iniciales que correspondan a la enfermedad A(H1N1), y a formación de las interacciones a través de una red “Small World”. Con las interacciones correspondientes.

Nivel Inicial

Una vez que se forma el sistema inicial, se introduce una población infectada que interactúa con la población susceptible, teniendo como objetivo estratégico analizar el comportamiento del sistema a través de las interacciones entre nodos infectados y susceptibles, surgiendo una población Recuperada.

Nivel Interacción

A través de la interacción entre los estados $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$, se estiman las variables emergentes cuando $S(t) = 70\%$ y para el valor $R_0=1.4$, detonando la estrategia de contingencia .

Nivel de contingencia

Se separa la población susceptible $S(t)$ en proporciones de población Vacunada y en Aislamiento para analizar, como objetivo estratégico, el tiempo de duración de la epidemia, buscando que éste se minimice para una combinación de proporciones.

Misión

Una vez se resuelve la combinación que minimice el tiempo de propagación se logra la misión.

3.6. Descripción del sistema como un sistema complejo adaptativo

Una situación que no se considera es que el flujo de población infectada sea diferente de cero, es decir, la población Infectada proveniente del entorno para el tiempo $t=0$ es constante y no

varía a través del tiempo. Si no fuera así, el flujo de infectados al sistema provocaría que la población susceptible alcanzara $S(t) = 0$ y eso colapsaría el sistema. Lo que mantendría la homeostasis debe ser que la estrategia de contingencia de vacunación y aislamiento acelerara el flujo de infectados hacia cero.

Un aspecto no mencionado del sistema en los últimos puntos es el entorno, el cual incluye los sistemas tomadores de decisión tales como los sistemas de salud y los sistemas económicos de los cuales dependerá la disponibilidad de las vacunas, así, si se pre-alimenta el sistema con un número de vacunas entre la población susceptible, el sistema se verá beneficiado hacia la minimización del tiempo de duración de la epidemia.

La entropía del sistema es afectada precisamente por el número de interacciones presentes durante la propagación del virus, teniendo durante la evolución de la epidemia diferentes configuraciones, que como se comentó, están definidas por la probabilidad de interconexión. Se menciona que si esta probabilidad es cercana a uno la complejidad aumenta, y así la entropía: el problema que surge para neutralizar este factor es que el objetivo debe cumplirse al explorar los diferentes escenarios, así evidentemente si el número de interconexiones es bajo, generaremos baja entropía pero esto provocará una pérdida de generalidad del sistema.

La sinergia se beneficiará fortaleciendo a la población susceptible y a la población resistente, haciendo que la población infectada tienda a cero rápidamente, para lograrlo, nuevamente se deberá adelantar la estrategia de contingencia, que se estableció como un objetivo teleológico que cuando la población Susceptible $S(t)$ alcance un 70% se detonará dicha política. Así que si establecemos el objetivo para un $S(t) < 70\%$, generaremos menor entropía.

El elemento principal que nos indica las condiciones del entorno es principalmente la población infectada al tiempo $t=0$, así como ya se analizado en los puntos previos, para mantener la homeostaticidad debemos considerar cerrar el sistema durante el periodo que dure la epidemia. Además debido a la construcción del término R_0 que se definió en el capítulo I.

$$R_0 = N * \frac{\ln\left(\frac{S(0)}{S(t)}\right)}{(N - S(t))}$$

Éste término es un indicador elemental de las condiciones del entorno, así como la influencia que tendrán los resultados emergentes de nuestro sistema en nuestro entorno.

Nuevamente se emplea el término R_0 como elemento que toma decisiones respecto al número de vacunados e infectados adicionalmente indica la gravedad del brote. Otro elemento que toma decisiones e interactúa en un procesamiento interno es el indicador cuando $S(t)$ alcance una proporción del 70%.

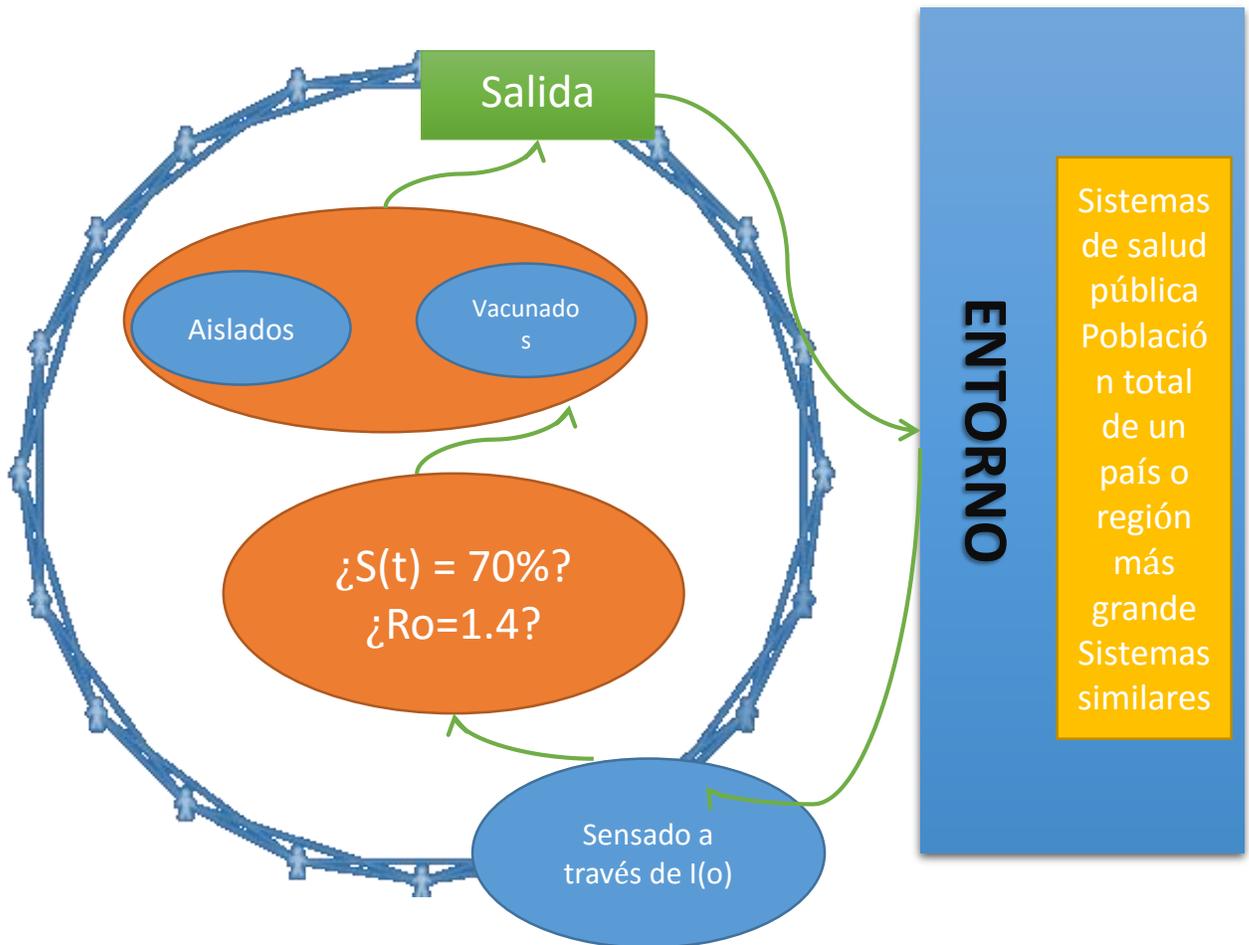


Figura 3.6. Elementos del sistema que desempeñan las funciones de implementar acciones de respuesta homeostática tanto interna como externa

El sistema evoluciona hacia un estado atractor definido por el tiempo t , en el cual la población infectada a este tiempo t , $I(t)$, tiende a cero. Pero para que este estado se logre, las interacciones entre los individuos del sistema estuvieron definidas por un proceso iterativo complejo, convirtiendo cada estado presente en un nuevo estado, definido por el espacio fase $\{t, S(t), I(t), R(t), Ro(t)\}$. La construcción de cada estado, se da a través de la búsqueda probabilística entre un par de nodos infectado y susceptible, generando entonces para cada iteración un estado definido a través de las interacciones que al aumentar en la red, generan complejidad. El problema tratado en este sistema parte como supuesto de un sistema adaptativo.

Capítulo 4. Simulación

4.1. Simulador basado en agentes NetLogo 5.1.0

La simulación basada en agentes (agent-based simulation modelling) es un nuevo método para la investigación social. Aunque esta es una herramienta bastante habitual en las ciencias físicas y naturales desde hace mucho tiempo, ha empezado a utilizarse recientemente también en las ciencias sociales. Uno de los grandes atractivos de la simulación basada en agentes es que permite explicar cómo emergen las estructuras sociales a partir de las acciones individuales, y a su vez cómo las creencias, deseos y oportunidades de los individuos son afectadas por dichas estructuras, integrando de este modo el nivel macro y el micro de la realidad social.

4.2. Definición de simulación y sus clases

La ciencia construye modelos con el propósito de describir, explicar y/o predecir alguna parte concreta de la realidad. Los modelos son representaciones simplificadas de los objetos específicos de estudio, y aunque la realidad no se puede reducir a ningún modelo, sin modelos no podríamos entender la realidad. Se puede considerar una amplia variedad de modelos en ciencias sociales: un grafo formado por nodos y vínculos es un modelo de una red social constituida por agentes sociales y relaciones sociales; una función matemática puede ser un modelo de la relación entre el tamaño de las ciudades y el índice de delincuencia; un programa de ordenador podría ser un modelo de cómo se expanden los nuevos movimientos sociales, o para el caso social que se trata en el presente trabajo, donde los agentes interactúan dentro de una red social intercambiando, con una probabilidad predefinida, un contagio.

Entendemos por simulación una manera particular de modelizar, esto es, una forma especial de construir modelos. Estos modelos se construyen mediante ordenador, y son programas informáticos que pretenden representar algún aspecto del mundo.

Para este proyecto donde existen interacciones entre agentes sociales y a partir de su dinámica se determina la propagación del virus de A(H1N1), nos enfocamos en simulaciones sociales,

basadas en el lenguaje informático, las cuales tienen que ser especificadas de forma completa y precisa para garantizar el adecuado funcionamiento de dichos programas informáticos (Gilbert, 2008). Este hecho abre la posibilidad de utilizar la simulación como una herramienta para desarrollar y formalizar teorías sociológicas: una teoría que convencionalmente se formula en lenguaje textual se puede expresar en un procedimiento que pueda ser programable en una computadora; y este proceso de formalización del lenguaje natural al informático debe reflejar con precisión lo que la teoría quiere decir, así como garantizar meticulosamente que dicha teoría es coherente y completa (Gilbert y Troitzsch, 2005)

A continuación describimos algunas de las razones por las cuales la simulación es más apropiada que las matemáticas tradicionales para formalizar teorías de dinámicas basadas en agentes (Taber y Timpone, 1996): en primer lugar, muchos fenómenos sociales son emergentes, y, por tanto, no han podido ser analizados con las herramientas de las matemáticas tradicionales porque no se conocen un conjunto de ecuaciones que puedan ser resueltas para entender el comportamiento de dichos fenómenos, sin embargo, la simulación permite tratar de manera sencilla la emergencia de fenómenos sociales. En segundo lugar, dichos fenómenos están normalmente constituidos por agentes sociales heterogéneos, y dicha heterogeneidad (en número de contactos, distancias de desplazamientos, dinámicas diarias, lugares de reunión y de concentración, acciones, etc.) puede abordarse mucho más fácilmente desde la simulación que desde las matemáticas tradicionales. Por último, los procesos sociales suelen correr paralelos entre sí, influyéndose mutuamente, hecho que con las herramientas matemáticas no podríamos aproximar, en cambio, a través de la simulación es posible tratar dicha propiedad.

Otro uso clásico de la simulación es la predicción: si se consigue desarrollar un modelo que reproduzca con bastante exactitud la dinámica de algún fenómeno social (por ejemplo la propagación de una epidemia, entonces se podrá predecir el estado de dicho fenómeno en un momento posterior en el tiempo. Sin embargo, los científicos sociales se muestran por lo general bastante escépticos acerca de la posibilidad de realizar predicciones sociales debido «tanto a la dificultad inherente de realizar operativamente dicha predicción como a la posibilidad de que el pronóstico mismo afecte al resultado» (Gilbert y Troitzsch, 2005).

Las simulaciones por computadora en los fenómenos sociales se pueden remontar a la realizada (Troitzsch, 1997) por el Club de Roma sobre el futuro de la economía mundial,

predijo una catástrofe medioambiental global (Meadows *et al.*, 1973). A pesar del gran impacto que tuvo dicha simulación, dio una impresión pobre «cuando se comprobó claramente que los resultados del modelo dependían fuertemente de los presupuestos cuantitativos específicos hechos sobre los parámetros de dicho modelo» (Gilbert y Troitzsch, 2005). No obstante, a pesar de que esta primera aproximación no fue muy bien recibida, el número de artículos en las principales revistas de sociología que han utilizado la simulación, en particular los modelos basados en agentes, ha estado creciendo muy rápidamente desde hace dos décadas (Gilbert y Abbott, 2005). Se pueden distinguir diferentes enfoques para la simulación basada en agentes sociales: microsimulaciones, dinámicas de sistemas y simulaciones basadas en agentes. Antes de empezar una investigación es importante considerar diferentes alternativas dentro de la simulación social ya que, por ejemplo, la simulación basada en agentes no es siempre la opción más adecuada para construir un modelo. La microsimulación empieza con una base de datos que describe una muestra representativa de agentes de una población objeto de estudio; por ejemplo, puede utilizar bases de datos derivadas de encuestas a nivel nacional que incluyan datos sobre diversas variables de los individuos. Posteriormente, utiliza un conjunto de reglas sobre probables cambios de las circunstancias individuales para actualizar las características de dichos agentes de manera que el investigador pueda preguntar cómo sería la muestra en un momento determinado del tiempo (Gilbert, 2008). La microsimulación, por tanto, crea modelos que no tienen pretensiones de explicar, sino de predecir. La gran ventaja que tiene la microsimulación respecto a otros tipos de simulaciones es que no comienza con una muestra de agentes hipotéticos o creados al azar, sino con una muestra de agentes reales cuya dinámica fue analizada y desarrollada en un modelo de dinámica compleja, y cuyos parámetros de interacción hayan sido establecidos basándonos en una fenomenología conocida (como una epidemia donde ya se conocen los parámetros epidemiológicos correspondientes).

La dinámica de sistemas crea modelos que pretenden predecir el estado futuro de un fenómeno social a partir de su estado inicial mediante un sistema de ecuaciones diferenciales que expresan relaciones causa-efecto entre variables. El análisis del comportamiento de estas ecuaciones diferenciales se realiza en un ordenador (ya que resulta excesivamente complicada su resolución formal matemática). De ahí que se pueda considerar una

«simulación». La dinámica de sistemas trata siempre con grandes agregados de agentes más que con agentes individuales (Gilbert, 2008). Así pues, un problema de este enfoque es que no puede tratar la heterogeneidad propia de los agentes que participan en los fenómenos sociales; sin embargo, esta perspectiva podría ser muy adecuada cuando se trata de analizar grandes poblaciones de agentes con comportamientos similares (Gilbert, 2008). Desde un punto de vista formal, se puede definir la simulación basada en agentes como un método informático que permite construir modelos constituidos por agentes que interaccionan entre sí dentro de un entorno para llevar a cabo experimentos virtuales (Gilbert, 2008). Entender esta definición implica aclarar qué son los experimentos virtuales, quiénes son los agentes y cuál es su entorno.

4.3. Descripción del modelo

Para estudiar la dinámica de la propagación de la epidemia se ha propuesto el estudio de una población que interactúa en una red tipo “mundo Pequeño”, donde los individuos están representados por los nodos de la red y cada interacción entre los nodos se representa por cada arco en la red. Las características de este tipo de redes de mundo pequeño permiten representar fenómenos complejos que se estudian desde un enfoque de modelado basado en agentes. Las propiedades de estas redes son:

- La distancia entre cada par de nodos de la red es pequeño, aproximadamente el radio promedio de una red de “mundo pequeño” es seis.
- Otra propiedad característica de este tipo de red es la formación de localidades, esto se refiere a que los nodos de la red interactúan entre sí dentro de pequeños grupos y a su vez estos grupos interactúan entre sí a través de algún nodo en común.
- La otra característica de una red del tipo mundo pequeño es la “probabilidad de reasignación” que tiene la red que al estar totalmente conectada si se escogen dos nodos (o más) aleatoriamente conectados mutuamente y se separan, éstos se reconectarían aleatoriamente con otro par de nodos respectivamente, permaneciendo aún la red con un radio promedio pequeño. Esta interacción se presenta en una red social, donde los pequeños grupos sociales “de amigos” comparten un amigo en

común. Y precisamente, cuál es la probabilidad de que un amigo se comparta entre grupos (localidades).

De este modo, la interacción presente en la población se representará como una red de mundo pequeño, compuesta por agentes que tendrán una probabilidad de interactuar con estas localidades y si el agente es transmisor de la enfermedad habrá una probabilidad de contagio dada por las características epidemiológicas de la enfermedad. Y a través de cada probabilidad de reasignación de la red, los agentes interactuarán con los otros agentes dentro de la red, propagando en cada interacción la enfermedad convirtiéndose ésta en epidemia si sobrepasa el número de infectados.

4.4. Software para la simulación

Dada las características del comportamiento de la población, para generar el modelo de propagación se tiene que diseñar el mismo a través de un enfoque basado en agentes, lo que requerirá que la simulación para este tipo de enfoque se desarrolle usando una plataforma propia para este tipo de modelados. Una de las plataformas que muestra más versatilidad para la implementación de modelos basados en agentes y su consiguiente simulación es el programa NetLogo desarrollado en un ambiente Java, que además incluye librerías para varios modelos interactivos basados todos en agentes. En este trabajo se utilizó la librería de una red “SmallWorld” para simular la propagación de la enfermedad. Se modificó identificando nodos infectados y susceptibles, implementando probabilidad de contagio, tasa de recuperación y tasa de resistencia, así cada agente dentro de la red que entre en contacto con un nodo infectado tendrá la probabilidad de recuperarse basándose en las propiedades mencionadas, y así poder observar la propagación de la enfermedad. El factor de “Probabilidad de reasignación” (*Rewiring probability*) queda variable para poder simular los diferentes escenarios, ya que este término nos determina principalmente la dinámica de la población a través del número de interacciones.

En la figura 4.1. se muestra la plataforma implementada en NetLogo donde se muestran las propiedades mencionadas.

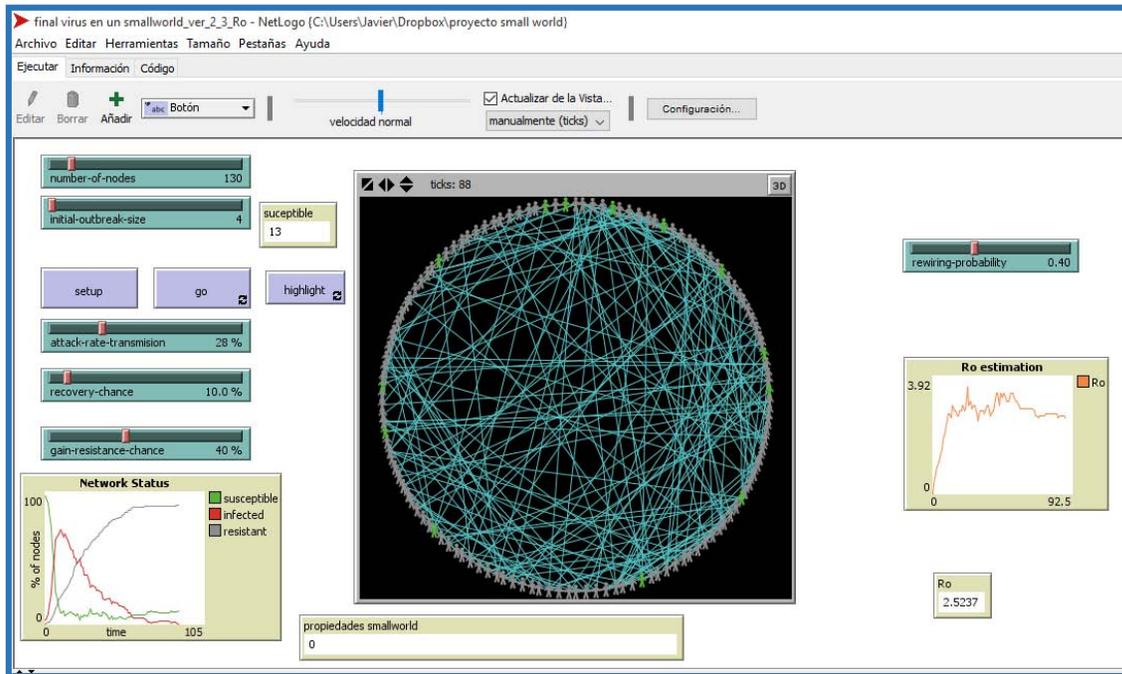


Figura 4.1. Modelo Implementado en NetLogo. Se muestran las propiedades y características variables del modelo

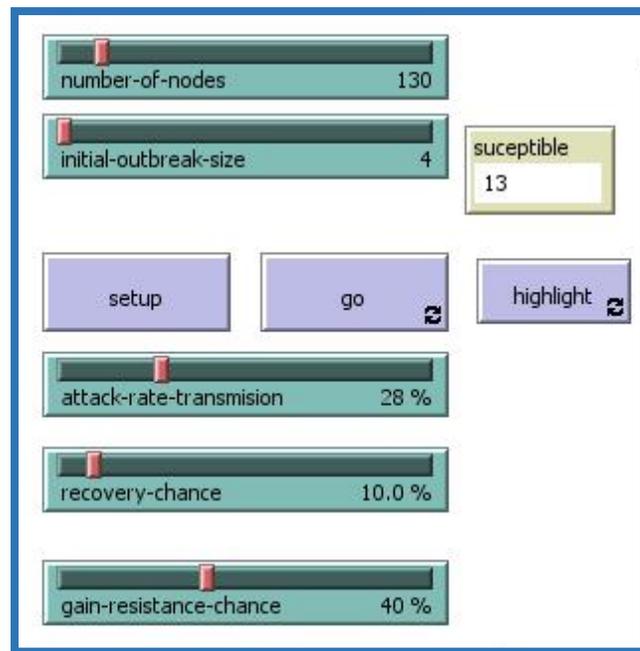


Figura 4.2. Controles de la propagación de la enfermedad

Tabla 4.1. Significado epidemiológico de los controles de la interfaz para el modelo. Los rótulos en los controles se presentan en inglés por el alcance que pretende la presente propuesta.

| Control de la interfaz en Netlogo 5.1.0 | Significado epidémico | Valor establecido para las simulaciones |
|---|---|---|
| Attack-rate-transmission | Tasa de ataque clínico | 5-8 % |
| Recovery-chance | Inverso de la tasa de letalidad | 98% |
| Gain-resistance-chance | Tasa de inmunidad | 99% |
| Virus-check-frecuency | Tiempo de infección desde que se contagia hasta que termina la enfermedad | 1-4 días |

Una vez que se determinó el modelo que se empleará para simular la problemática, se prepara el diseño del experimento a simular. Lo que se requiere verificar principalmente del modelo es el tiempo promedio de duración de la epidemia para diferentes configuraciones de la red. Esto es, si la red presenta un coeficiente de “Probabilidad de reasignación” pequeño que correspondería a una red regular, la enfermedad se propagará diferente a diferencia que si el coeficiente “Probabilidad de reasignación” es grande.

4.5. Simulación para diferentes valores de la probabilidad de reasignación P (*Rewiring Probability*)

Se comenzará realizando simulaciones para diferentes valores de reasignación P (*Rewiring Probability*) para verificar las propiedades de programación del modelo. Se fijarán los parámetros de la epidemia como se muestra en la figura 4.7, pero ahora se varía la “probabilidad de reasignación” para cinco valores:

1) $P=0.01$



2) $P=0.20$



3) $P=0.45$



4) $P=0.70$



5) $P=0.96$



Para cada valor de $P=[0.01,0.96]$, debido al enfoque basado en agentes, la simulación de los escenarios mostrará diferentes valores para el tiempo de duración de la epidemia, pudiendo llegar a ser caótico el valor para t , sin encontrar algún patrón. Lo que se propone es realizar 100 simulaciones para cada valor de P se tomarán los tiempos promedios y se comparan usando un Análisis de Varianza (ANOVA) por bloques con repeticiones y poder determinar así si existe diferencia significativa para cada valor de P .

4.5.1. Resultados de la simulación

$P=0.01$



Figura 4.4. Promedio para la propagación de Infectados al tiempo t . para $P=0.01$

P=0.20

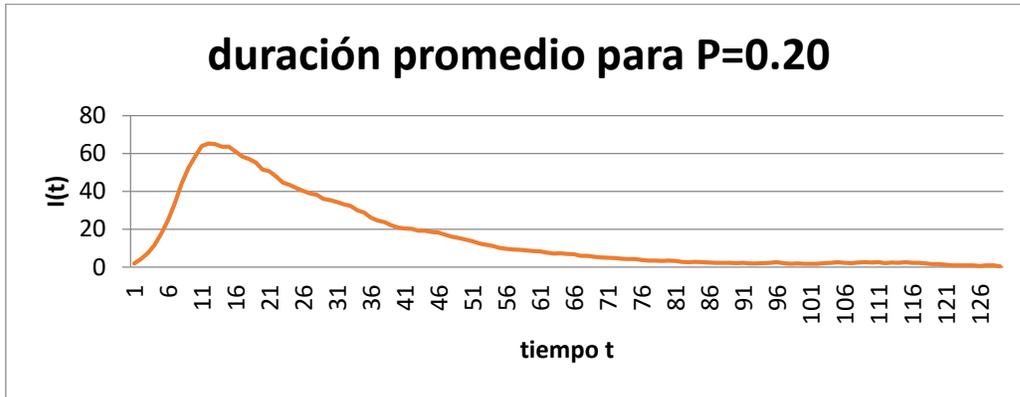


Figura 4.5. Promedio para la propagación de Infectados al tiempo t para P=0.20

P=0.45

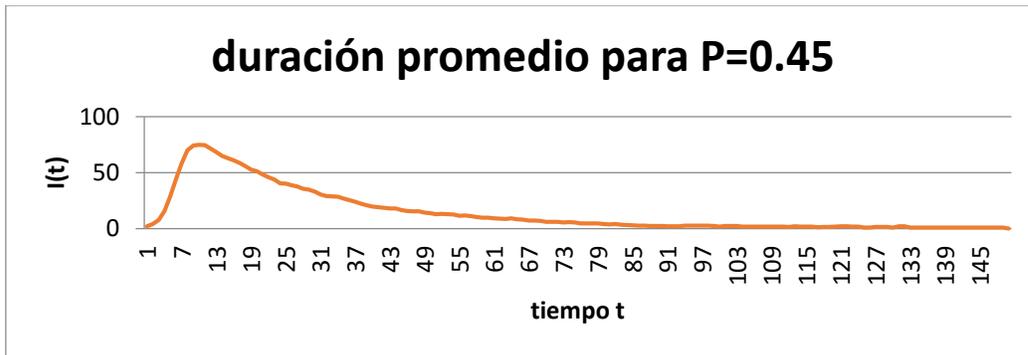


Figura 4.6. Promedio para la propagación de Infectados al tiempo t para P=0.45

P=0.70

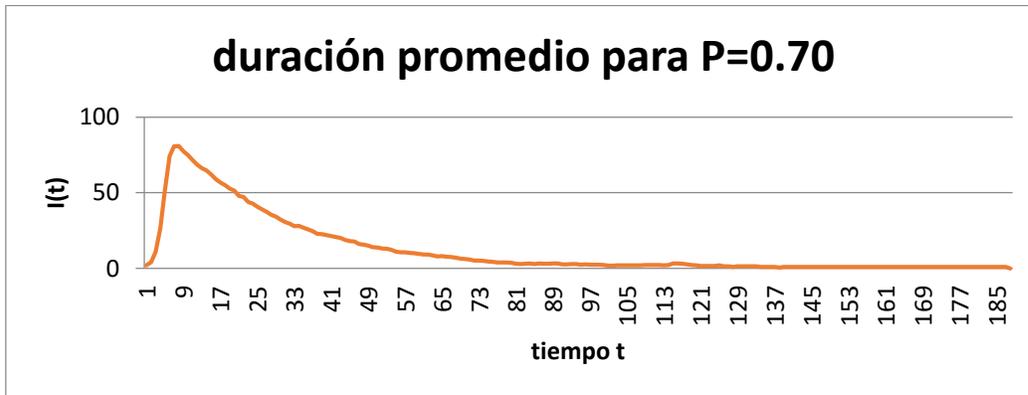


Figura 4.7. Promedio para la propagación de Infectados al tiempo t para P=0.70

P=0.96

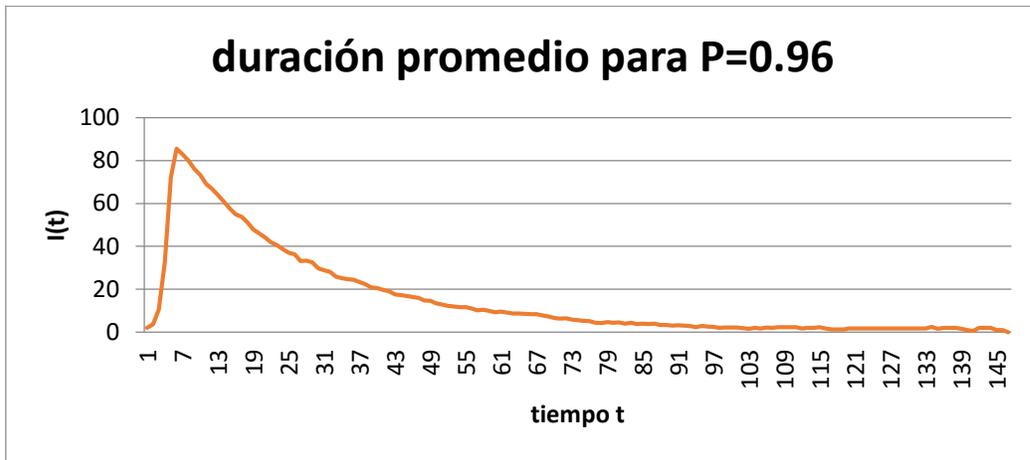


Figura 4.8. Promedio para la propagación de Infectados al tiempo t para P=0.96

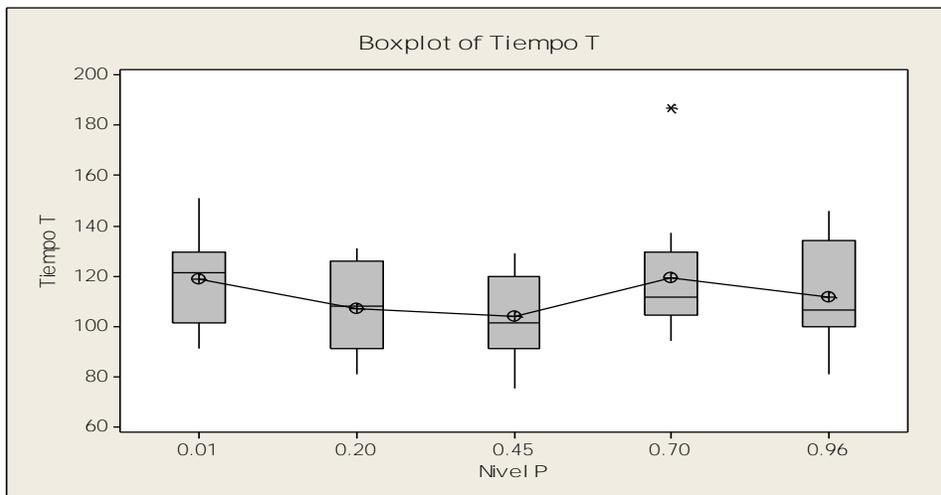


Figura 4.9. Gráfica de caja y Brazos para la comparación de medias para los diferentes valores de P

4.5.1.1. Análisis de Varianza y comparaciones para las medias

En las siguientes tablas se muestran los resultados del análisis de varianzas realizado para las comparaciones de medias

| Fuente | DF | SS | MS | F | P |
|---------|----|-------|-----|------|-------|
| Nivel P | 4 | 1886 | 472 | 1.12 | 0.359 |
| Error | 45 | 18950 | 421 | | |
| Total | 49 | 20837 | | | |

S = 20.52 R-Sq = 9.05% R-Sq(adj) = 0.97%

Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev

| Nivel de P | N | Mean | StDev | -----+-----+-----+-----+----- |
|------------|----|--------|-------|-------------------------------|
| 0.01 | 10 | 118.50 | 17.98 | (-----*-----) |
| 0.20 | 10 | 106.90 | 17.61 | (-----*-----) |
| 0.45 | 10 | 103.90 | 17.89 | (-----*-----) |
| 0.70 | 10 | 119.40 | 26.79 | (-----*-----) |
| 0.96 | 10 | 111.80 | 20.85 | (-----*-----) |
| | | | | -----+-----+-----+-----+----- |
| | | | | 96 108 120 132 |

Pooled StDev = 20.52

Infomación agrupada usando el método de Tukey

| Nivel P | N | media agrupad |
|---------|----|---------------|
| 0.70 | 10 | 119.40 A |
| 0.01 | 10 | 118.50 A |
| 0.96 | 10 | 111.80 A |
| 0.20 | 10 | 106.90 A |
| 0.45 | 10 | 103.90 A |

Las medias que no comparten letras sonsignificativamente diferentes

Nivel P = 0.01 obtenido de:

| Nivel P | Lower | Center | Upper | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
|---------|--------|--------|-------|----------------------------------|
| 0.20 | -37.69 | -11.60 | 14.49 | (-----*-----) |
| 0.45 | -40.69 | -14.60 | 11.49 | (-----*-----) |
| 0.70 | -25.19 | 0.90 | 26.99 | (-----*-----) |
| 0.96 | -32.79 | -6.70 | 19.39 | (-----*-----) |
| | | | | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
| | | | | -25 0 25 50 |

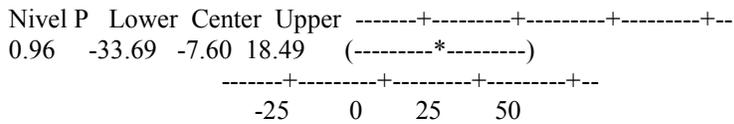
Nivel P = 0.20 obtenido de:

| Nivel P | Lower | Center | Upper | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
|---------|--------|--------|-------|----------------------------------|
| 0.45 | -29.09 | -3.00 | 23.09 | (-----*-----) |
| 0.70 | -13.59 | 12.50 | 38.59 | (-----*-----) |
| 0.96 | -21.19 | 4.90 | 30.99 | (-----*-----) |
| | | | | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
| | | | | -25 0 25 50 |

Nivel P = 0.45 obtenido de:

| Nivel P | Lower | Center | Upper | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
|---------|--------|--------|-------|----------------------------------|
| 0.70 | -10.59 | 15.50 | 41.59 | (-----*-----) |
| 0.96 | -18.19 | 7.90 | 33.99 | (-----*-----) |
| | | | | -----+-----+-----+-----+-----+-- |
| | | | | -25 0 25 50 |

Nivel P = 0.70 obtenido de:



4.5.1.2. *Análisis de Resultados de la simulación del experimento basado en la variación de la probabilidad p de reasignación de la red “mundo pequeño”*

No se distinguen diferencias significativas en las diferencias de las medias de los tiempos de duración de la epidemia para 100 repeticiones en cada nivel. El enfoque basado en agentes, no presenta generalmente un patrón definido de comportamiento, lo cual se verifica en el presente experimento de simulación.

La validación del presente experimento se esperaba realizar con los trabajos realizados por Centola (2004), además por Campbell & Salathé (2012) donde se demostró que el valor P afectaba en la interacción de la población acelerando o ralentizando la evolución de una epidemia.

Se requiere la verificación del modelo y la

4.6. *Validación del modelo propuesto de red de “mundo pequeño”*

Una vez que se establecen los parámetros, se empleó la plataforma NetLogo 5.1.0 para generar las simulaciones para los posibles diferentes escenarios de la propagación de la enfermedad. Se determinó el uso de este programa principalmente porque está enfocado en modelos basados en agentes lo cual es relevante en el desarrollo del presente proyecto. Asimismo la versatilidad y la variedad de modelos contenidos en una gran cantidad de librerías con las cuales es posible desarrollar muchos tipos de diferentes estructuras de manera simple sin perder generalidad en el modelo desarrollado. Además no ha sido suficientemente empleado en el estudio de propagación de enfermedades a través de la simulación. De esta manera se pudo desempeñar la simulación obteniendo los posibles escenarios para una posterior búsqueda de una estrategia óptima de mitigación epidémica. Para la propagación de un virus basado en el modelo KMK, se usó el incluido en las librerías del programa NetLogo 5.1.0 y así se pudieron caracterizar algunas propiedades de la epidemia A(H1N1). Asimismo el enfoque basado en agentes en el cual se soporta NetLogo

fue necesario para desarrollar nuestro modelo de propagación de un virus basado en una red de mundo pequeño. Como se mencionó en el capítulo 1, uno de los principales parámetros que se requieren determinar durante una epidemia es el valor del número reproductivo básico R_0 , y si el modelo aquí propuesto se puede aplicar para prever la propagación de una enfermedad, se debe enfocar principalmente en realizar una buena aproximación en la estimación del valor R_0 , esto permite dar una buena aproximación de las tasas de transmisibilidad, tiempos de infección, tasas de letalidad y morbilidad; de esta manera se podrá planear la estrategia de contingencia para mitigar los daños que pueda ocasionar la epidemia. Por lo que la validación del modelo será que para los parámetros considerados durante el brote de A(H1N1) se pueda estimar el valor de $R_0=1.4$ a través de los controles del simulador.

4.7. Parámetros para la simulación del modelo de propagación del tipo “mundo pequeño”

Las simulaciones correspondientes se prepararon con los parámetros de la enfermedad A(H1N1) basados en las consideraciones de la OMS hechas para la población de la Ciudad de México durante el brote de 2009. Los valores y parámetros correspondientes que se emplearon para ambos modelos se presentan en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Definiciones y valores de los parámetros para el modelo KMK

| Parámetros | Definición | Valor Estimado |
|---------------------------------|---|---|
| $1/\gamma$ | Período de infección | 1.5 días |
| $1/\kappa$ | Período de latencia | 1.9 días |
| Tiempo promedio de recuperación | Tiempo total desde el momento del contagio | 3.4 días (84 horas) |
| Probabilidad de Recuperación | Inverso de la tasa de mortandad | 98% |
| Tasa de Transmisión ART | Posibilidad de ser infectado | 7.50% |
| Riesgo de Transmisión | Corresponde al riesgo de transmitir la enfermedad. Este parámetro afecta directamente al índice de transmisibilidad β | Éste es ajustado durante el proceso de simulación para poder determinar el umbral R_0 |

Una vez establecidos los parámetros, usando el programa NetLogo 5.1.0 se desarrollaron las simulaciones de diferentes escenarios de la propagación epidemiológica. Las simulaciones se llevaron a cabo para un ART= 5% y una población de 100 individuos con los ajustes que se muestran en la Figura 4.3. Para poder obtener un promedio del valor para R_0 , se ejecutaron 100 repeticiones.

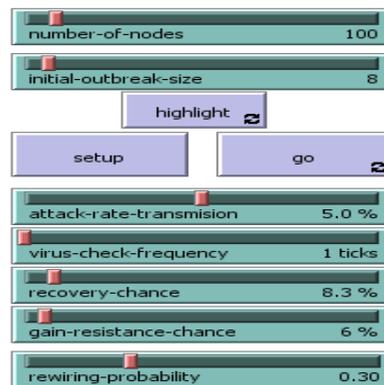


Figura 4.10. Controles para ajustar los parámetros del modelo de la red de “mundo pequeño”

Los resultados obtenidos de los modelos de propagación epidémica ayudan a explorar el comportamiento de la A(H1N1) para diferentes circunstancias y escenarios en una población con características y propiedades específicas. Para ajustar el valor del umbral R_0 se ejecutaron 100 experimentos de simulación usando los correspondientes parámetros mencionados, a través del modelo SIR adaptado a la red de tipo mundo pequeño para una población de 100 individuos con un brote de 5 individuos infectados y una tasa de transmisión ART del 5%.

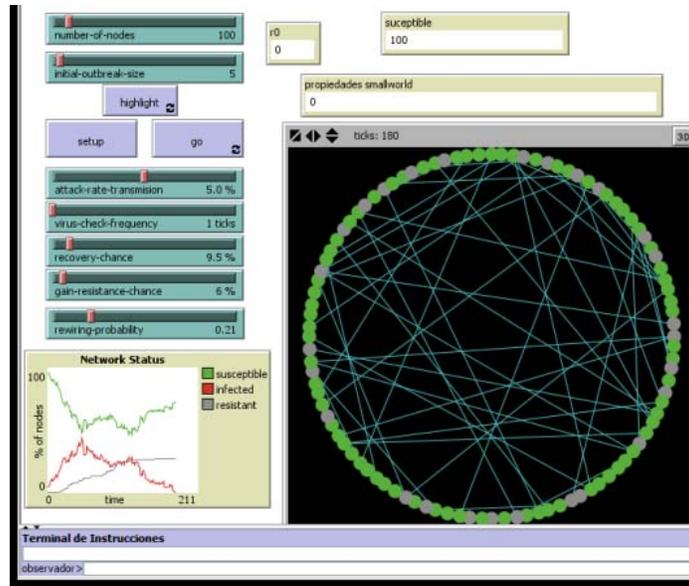
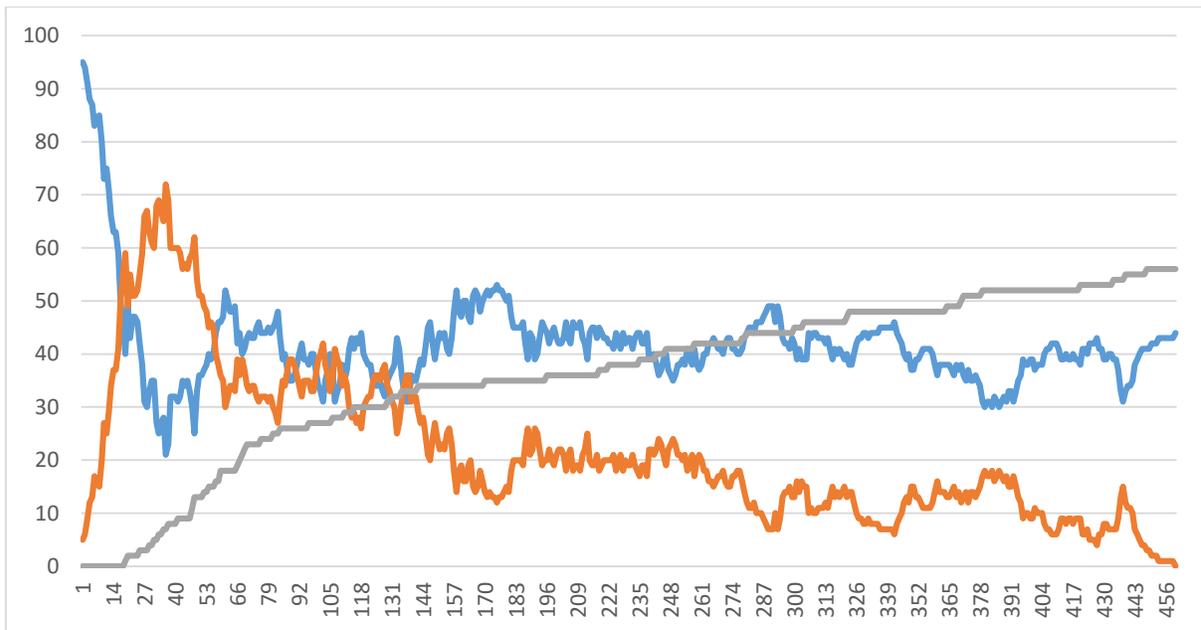
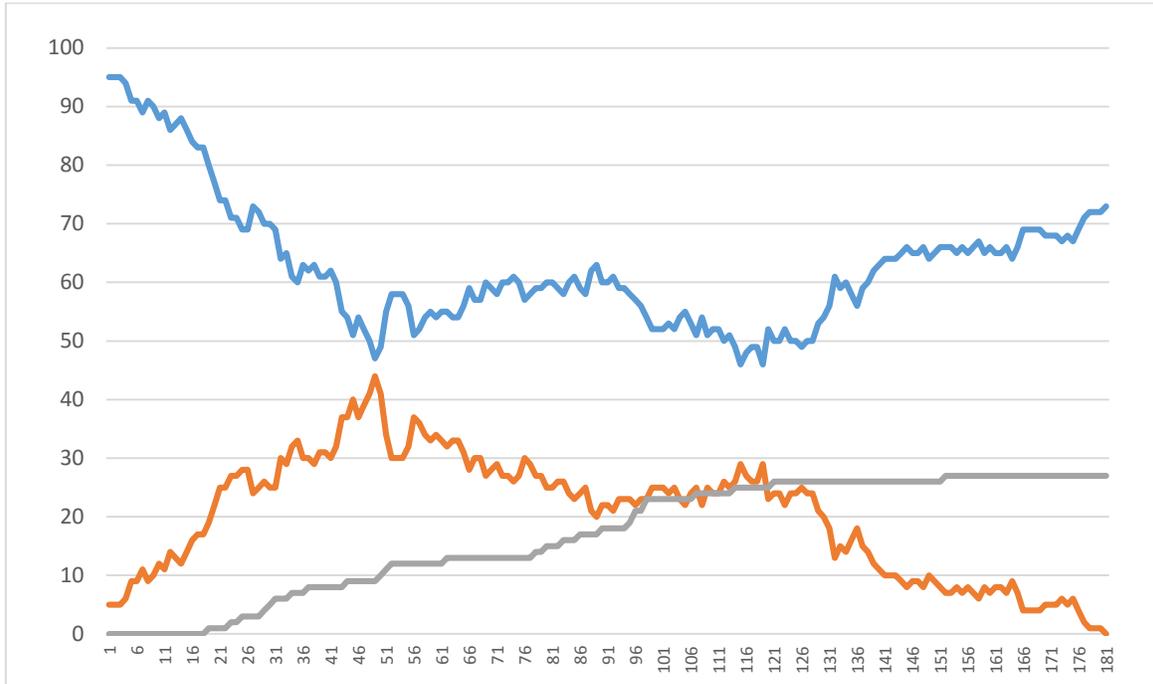


Figura 4.11. Interfaz de NetLogo simulando el modelo de red de mundo pequeño

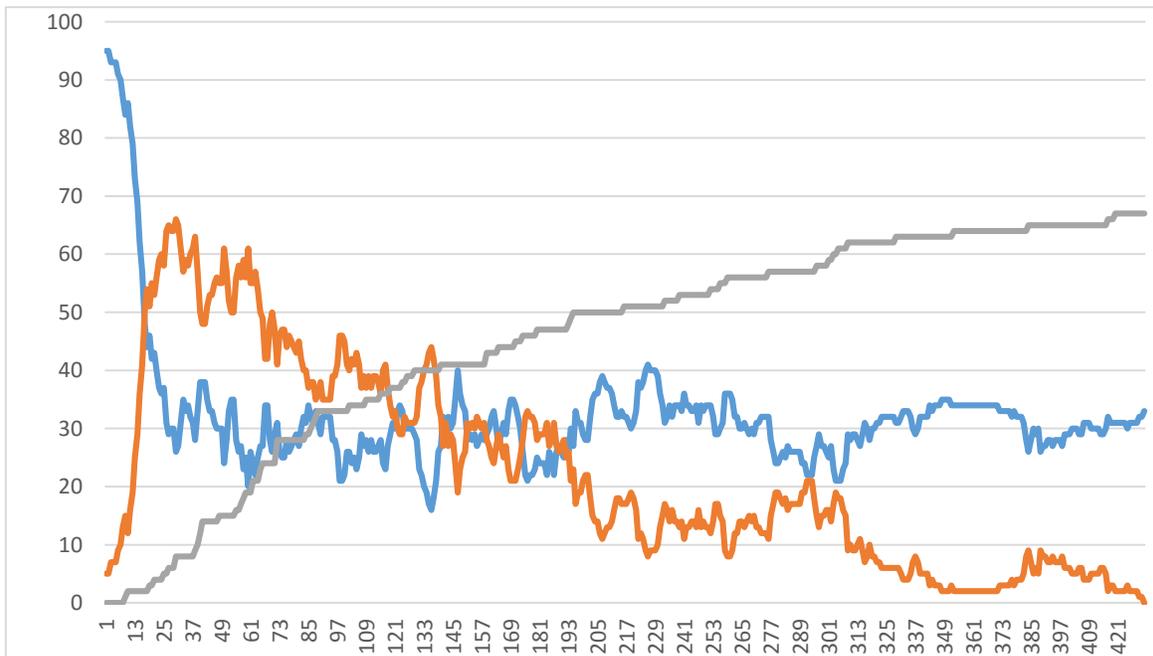
A



B



C



D

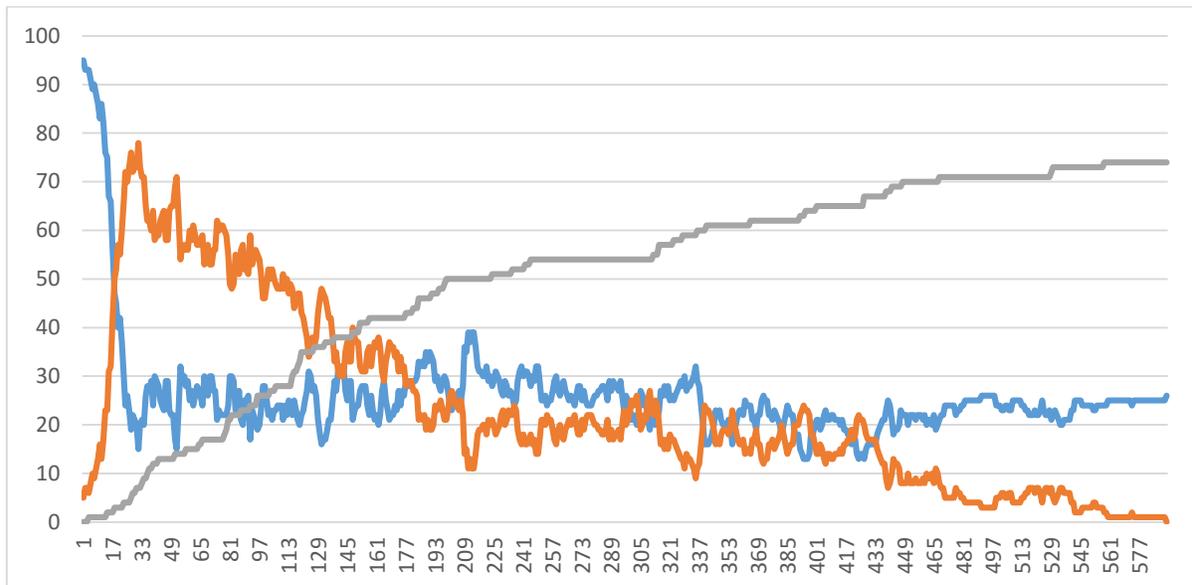


Figura 4.12. Gráficas de la dinámica promedio. Se realizaron 30 experimentos para diferentes probabilidades de reasignación. La serie roja corresponde a la dinámica de nodos infectados. La serie azul corresponde a la población susceptible. La gráfica A corresponde a una probabilidad de reasignación de $P=0.5$ con un $R_0=1.4$. La gráfica B corresponde a una probabilidad de reasignación de $P=0.3$ con $R_0=1.25$. La gráfica C corresponde a una probabilidad de reasignación de $P=0.6$ con $R_0=1.57$. La gráfica D corresponde a una probabilidad de reasignación de $P=0.7$ con $R_0=1.75$

Después de la parametrización de la simulación se ejecutaron varias simulaciones para poder obtener el valor umbral característico R_0 de la A(H1N1) igual a **1.4**. (± 0.2) (Córdova, et al 2010).

Mientras que con el modelo de la red del tipo mundo pequeño se pudo mantener el valor promedio para R_0 en un rango promedio de 1.4 para una probabilidad de reasignación alrededor de $P=0.5$ inclusive con menos de 100 repeticiones y con un error de menos de 0.07, también los parámetros de la enfermedad se mantuvieron en sus valores ajustados al inicio como se mencionó previamente.

Una vez se tuvo un buen método para estimar el umbral R_0 , se puede preparar una estrategia de contingencia con un modelo de optimización considerando que R_0 es dependiente de la

población susceptible. Fraser (Fraser, 2007) recomienda que para desarrollar una estrategia de distribución de vacunas, la población susceptible para el brote de A(H1N1) en el 2009, debería de haber sido del 70% , que corresponde a un $R_0 = 1.4$.

Asimismo, de las gráficas obtenidas se puede observar que mientras la probabilidad de reasignación aumenta la duración de la epidemia también aumenta así como el valor de R_0 . Acerca del comportamiento de la población se puede notar que la población susceptible se comporta asintóticamente proporcional a la probabilidad de reasignación.

Contrastando con los datos históricos del brote de A(H1N1) ocurrido en marzo del 2009 los datos obtenidos de la simulación presentan un buen ajuste. (Cordova, et. al. 2010)

Una diferencia significativa se puede apreciar entre los dos modelos de propagación epidémica, siendo que el modelo de red del tipo mundo pequeño presenta un mejor desempeño en la estimación de la propagación de la A(H1N1) que si se emplea el modelo SIR KMK. Inclusive, a pesar de que el modelo de red de mundo pequeño no toma en cuenta las características biológicas de la enfermedad, éste presenta una buena aproximación de la dinámica de la epidemia. El presente trabajo pretende ser una herramienta para desarrollar una mejor estimación de la dinámica durante un brote de A(H1N1) generando escenarios más realistas para implementar estrategias de contención más adecuadas. Se sugiere para trabajos futuros que mediante la simulación de nuestro modelo se implemente la optimización entre la fracción de población vacunada y en aislamiento durante la propagación de la epidemia.

implementación en el software para identificar posibles fallas en la propuesta.

4.8. Análisis de sensibilidad para ajustar el número R_0

Se procede a continuación a preparar un análisis de sensibilidad para estimar el valor R_0 a través de la elaboración de dos diseños de experimentos para poder determinar la significancia de los parámetros epidémicos que afectan la transmisibilidad de la enfermedad dentro de una población estructurada en una red de contactos sociales del tipo mundo pequeño.

4.8.1. Diseños de experimentos para estimar el valor R_0

En los anteriores apartados donde se verifica el modelo de propagación propuesto en el presente trabajo y la simulación que se realizó para estimar la duración de la epidemia en función de cuatro valores de la probabilidad de reasignación P , se resaltó el problema de ajustar el valor del número de reproducción básica R_0 , como se ha discutido anteriormente en el capítulo 1, este indicador determina las condiciones de la epidemia y su evolución. Este parámetro está relacionado con la población susceptible, además teniendo que la población total N , es la suma de la susceptible $S(t)$, la infectada $I(t)$ y la recuperada $R(t)$, se podrá estimar R_0 a través de la duración de la epidemia, que corresponde a $I(t) = 0$, es decir cuando ya no quedan infectados. Por tanto se estimará la duración de la epidemia a través de los cuatro factores que determinan la duración de la epidemia, que son:

- Tasa de contagio
- Probabilidad de recuperación
- Probabilidad de generar resistencia
- Grado de complejidad de la red. Este parámetro se determina con la probabilidad de reasignación.

Para el diseño de experimentos se proponen dos diseños para verificar cuál determina mejor precisión en la estimación para R_0 . Dada la complejidad de la dinámica del sistema los diseños deben mostrar resultados robustos ante las pequeñas variaciones. El primer diseño propuesto es un diseño factorial completo descrito a continuación en la siguiente tabla 4.2.

4.8.1.1. Diseño Factorial completo

Tabla 4.3. Parámetros para un diseño de experimentos factorial completo

| | | | | | |
|-----------------|-----|--|-------|------------------------|-----|
| Factores | 4 | Base del Diseño: | 4, 16 | Bloques: | 4 |
| corridas: | 16 | Replicas: | 1 | Resolución por bloques | III |
| Número de nodos | 100 | Número de infectados al inicio del brote | 8 | | |

El diseño experimental seleccionado compara los efectos factoriales a dos niveles, sus valores ajustados para el diseño de experimento fueron los siguientes:

Tabla 4.4. Valores de los niveles de los factores que afectan la duración de la epidemia t .

| Factor | Alias para el diseño Experimental | Valor alto | Valor bajo |
|---|-----------------------------------|------------|------------|
| Tasa de contagio (ART) | A | 15 % | 7.5 % |
| Probabilidad de Recuperación | B | 95% | 75% |
| Probabilidad de generar resistencia | C | 95% | 75% |
| Grado de complejidad de la red (probabilidad de reasignación) P | D | 0.3 | 0.13 |

Con las condiciones propuestas experimento quedó diseñado de la siguiente forma:

| estructura por Bloques | | |
|------------------------|---|-----|
| Bloque1 | = | BC |
| Bloque2 | = | ABD |
| Bloque3 | = | ACD |

Tabla 4.5. Combinación de los niveles factoriales por bloques.

| Corrida | Bloque | A | B | C | D |
|---------|--------|---|---|---|---|
| 1 | 2 | + | - | - | + |
| 2 | 2 | - | - | - | - |
| 3 | 2 | + | + | + | - |
| 4 | 2 | - | + | + | + |
| 5 | 1 | - | - | + | - |
| 6 | 1 | + | + | - | - |
| 7 | 1 | + | - | + | + |
| 8 | 1 | - | + | - | + |
| 9 | 3 | - | - | + | + |
| 10 | 3 | + | - | + | - |
| 11 | 3 | + | + | - | + |
| 12 | 3 | - | + | - | - |
| 13 | 4 | - | - | - | + |
| 14 | 4 | + | - | - | - |
| 15 | 4 | - | + | + | - |
| 16 | 4 | + | + | + | + |

Las gráficas de los resultados del diseño experimental se muestran a continuación:

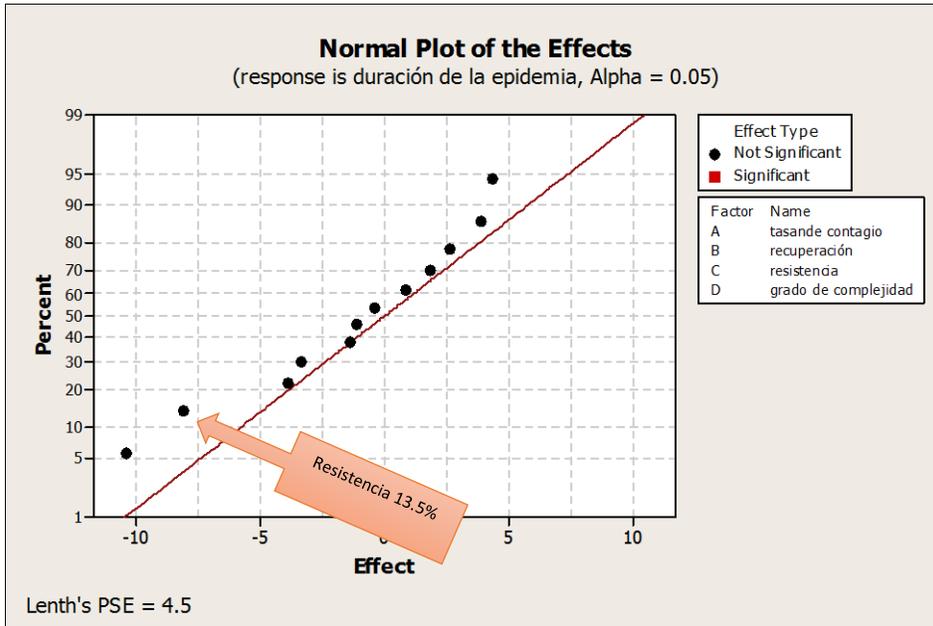


Figura 4.14. Gráfica de normalidad para mostrar los efectos significativos para la duración de la enfermedad

En la gráfica anterior de normalidad se muestran los efectos significativos para la respuesta que en el diseño corresponde a la duración de la enfermedad. En ésta no se observan efectos significativos aunque se señalan tres datos que podrían ser significativos, uno ocupa el 5.6% y corresponde al efecto debido a la interacción con la probabilidad de recuperación B y otro en 13.6% corresponde al efecto causado por la probabilidad de generar resistencia, pero siguen sin ser significativos. Se revisa también las interacciones y por último la gráfica de Pareto.

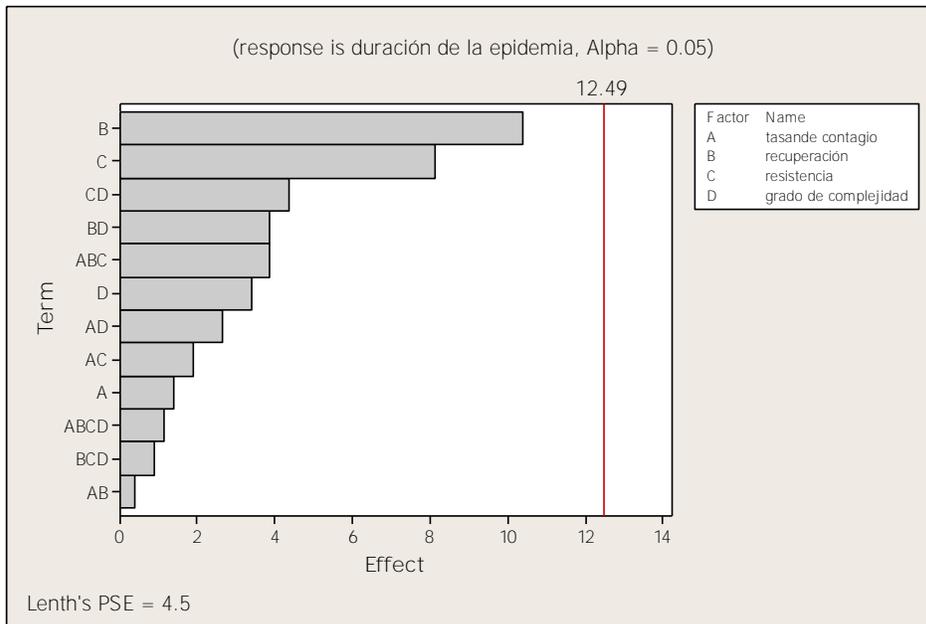


Figura 4.15. Gráfico de Pareto para la determinación de la duración de la epidemia

En la gráfica de Pareto se observa nuevamente que los términos que más afectan a la duración de la enfermedad son la probabilidad de recuperación y la probabilidad de generar resistencia.

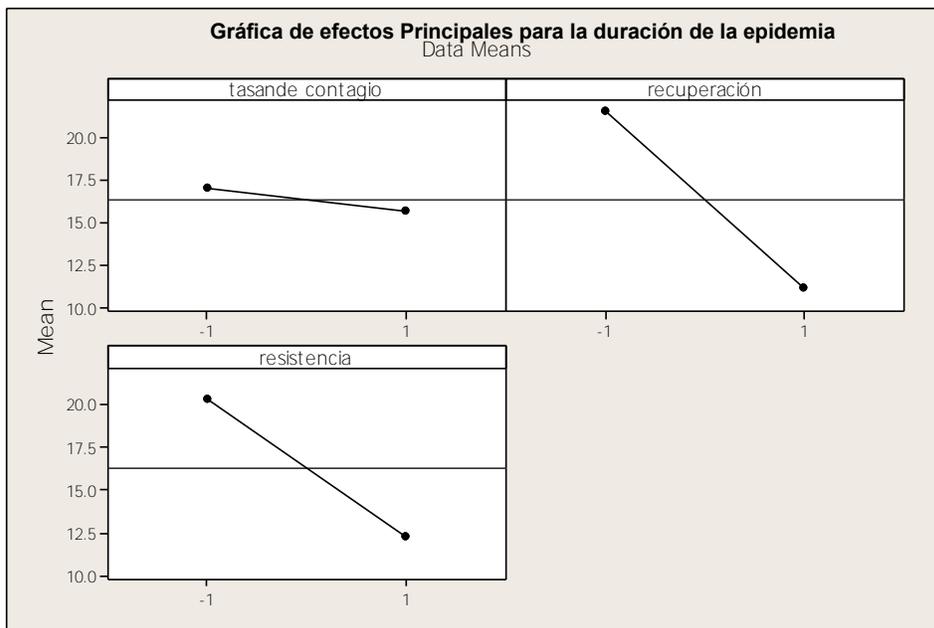


Figura 4.16. Gráfica de efectos principales para la duración de la enfermedad

En esta gráfica se observan los efectos principales sobre las medias de duración de las 18 corridas que se realizaron durante el experimento tomando en cuenta los dos niveles que se

establecieron para cada factor. Lo que se observa del gráfico para los efectos principales es que para probabilidad de recuperación hay más variación entre sus dos niveles (95%, 75%)

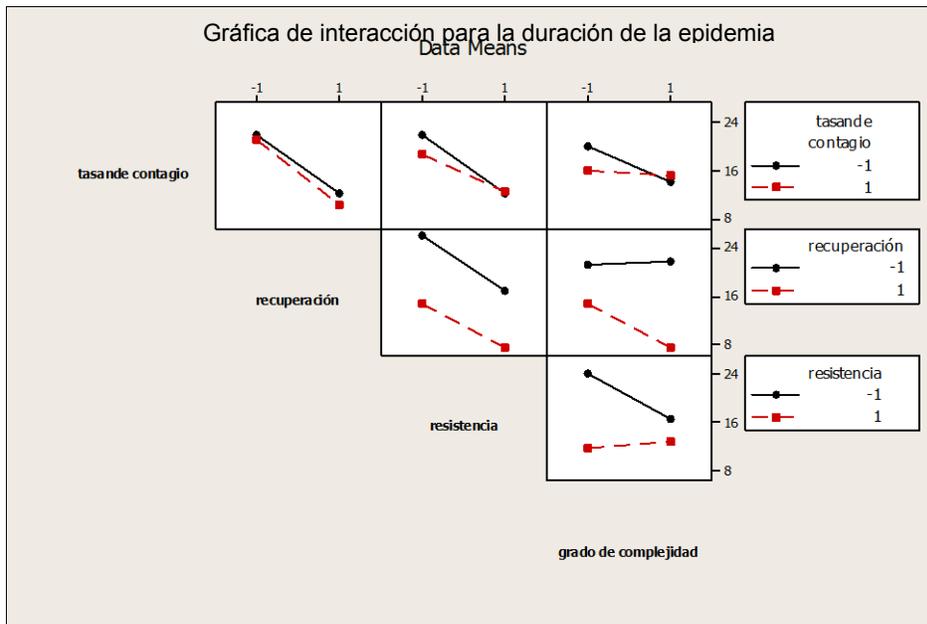


Figura 4.17. Gráfica de interacción entre los factores para determinar la duración de la epidemia

En la gráfica anterior (4.17), se puede determinar el grado de interacción entre los diferentes factores, observándose que el factor de resistencia es más significativo que los demás factores a sus niveles altos, y en sus pendientes muestra este mismo factor más inclinación cuando se difiere de nivel alto a bajo, lo que sugiere que este factor afecta más al tiempo de duración al interactuar con los otros factores.

4.8.1.2. Diseño de experimentos Taguchi para encontrar los valores de los parámetros.

El siguiente diseño de experimentos que se realizó para estimar el número R_0 con base en los datos que se obtienen del observador epidemiológico de los sistemas de salud, y de esta manera poder realizar una estimación más adecuada de la propagación, se trató de un diseño de experimentos Taguchi. Las ventajas que ofrece este tipo de diseño son:

- Permite estudiar el efecto de múltiples factores de control y de ruido

- Reduce la variación “sin eliminar” la causa de tal variación, logrando que la variable de respuesta se vuelva insensible a la influencia de factores no controlables, “ruido”, provocando un análisis “Robusto”.

El tipo de estructura que tiene el diseño, permite que se utilice en:

- desarrollo de productos
- Simulación analítica
- En calidad, reduce costos
- Tiene un formato simple y estandarizado de diseño (diseños ortogonales).

Estas cualidades que presenta el diseño Taguchi sugieren que sea adecuado para realizar un diseño en un sistema dinámico complejo, ya que una de las características de estos sistemas es que son sensibles a las condiciones iniciales y a las variaciones en las interacciones individuales, es decir, estos sistemas presentan “Ruido” a lo largo de su evolución. Igualmente en este diseño de experimentos se proponen los mismos factores. El arreglo propuesto por el diseño fue de:

Tabla 4.7. Diseño Taguchi con 4 factores, 18 corridas, un factor de dos niveles y tres factores de tres niveles

| L18(2 ¹ 3 ³) | |
|-------------------------------------|----|
| Factores: | 4 |
| Corridas | 18 |

Tabla 4.8. Diseño propuesto para la combinación de los cuatro factores con sus respectivos niveles

| probabilidad de contagio | Recuperación | resistencia | grado de complejidad (%) |
|--------------------------|--------------|-------------|--------------------------|
| 6 | bajo=32.1 | bajo = 32 | 10 |
| 6 | bajo=32.1 | medio = 64 | 30 |
| 6 | bajo=32.1 | alto = 92 | 50 |
| 6 | medio=60.1 | bajo = 32 | 10 |
| 6 | medio=60.1 | medio = 64 | 30 |
| 6 | medio=60.1 | alto = 92 | 50 |
| 6 | alto=91.1 | bajo = 32 | 30 |
| 6 | alto=91.1 | medio = 64 | 50 |
| 6 | alto=91.1 | alto = 92 | 10 |
| 15 | bajo=32.1 | bajo = 32 | 50 |

| | | | |
|----|------------|------------|----|
| 15 | bajo=32.1 | medio = 64 | 10 |
| 15 | bajo=32.1 | alto = 92 | 30 |
| 15 | medio | bajo = 32 | 30 |
| 15 | medio=60.1 | medio = 64 | 50 |
| 15 | medio=60.1 | alto = 92 | 10 |
| 15 | alto=91.1 | bajo = 32 | 50 |
| 15 | alto=91.1 | medio = 64 | 10 |
| 15 | alto=91.1 | alto = 92 | 30 |

Una vez que se obtuvo el diseño correspondiente, considerando un arreglo Taguchi para poder generar un análisis robusto de las interacciones entre niveles de los factores y de los factores entre sí para estimar la duración de la epidemia, se obtuvieron los siguientes resultados:

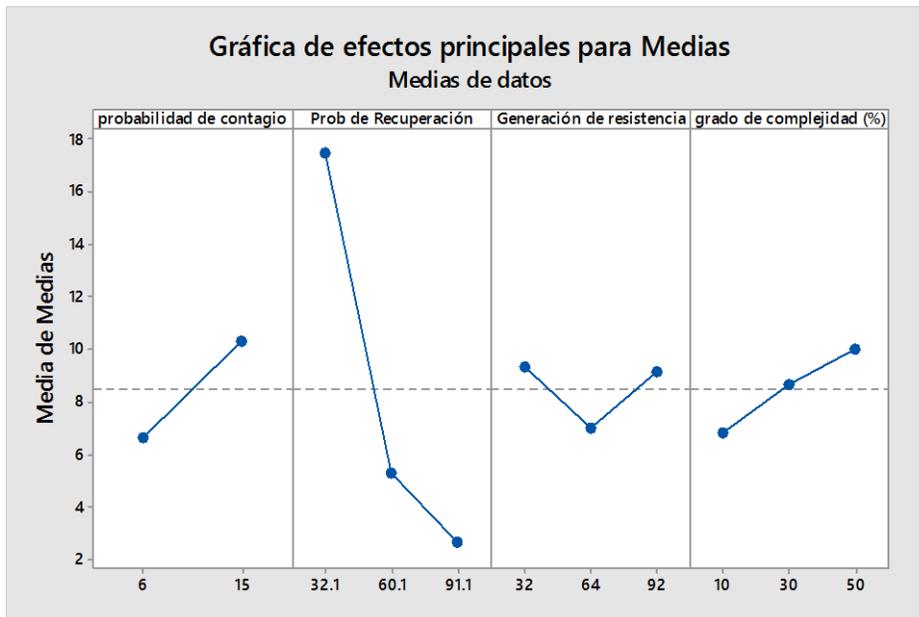


Figura 4.18. Gráfica de efectos principales para la estimación de la duración de la epidemia variando entre tres niveles y dos niveles los factores involucrados.

Lo que se observa de la interacción de los factores y cómo éstos afectan la respuesta (duración de la epidemia), es que, nuevamente uno de los más significativos es la probabilidad de recuperación, que como se observa en la variación que presenta para los tres niveles alrededor de la media de la duración, esto está indicando que su variación afecta a la duración significativamente más a diferencia de los otros factores cuyas variaciones en sus distintos niveles es menor alrededor de la media de la duración epidemiológica. Este factor

corresponde precisamente al inverso de la tasa de mortandad que presenta la enfermedad, por lo que resultaría un tanto evidente que sea uno de los factores que logren acortar o prolongar una epidemia. En este diseño propuesto así lo muestra. En la tabla de las respuestas para las medias de cada factor según su nivel que arrojó el modelo de experimentos propuesto (tabla 4.6.) se indica el orden de significancia de cada uno de los cuatro factores, y en ella se indica, tal como lo muestra a su vez la gráfica anterior (Figura 4.18), que la tasa de recuperación es la que más varía al variar el tiempo de duración. Asimismo los factores se encuentran ordenados por orden de significancia como se muestra en la tabla 4.6.

Tabla 4.9. Tabla de respuesta para medias. En ella además se observa la clasificación de los factores según su significancia

| Nivel | probabilidad de contagio ART | Probabilidad de recuperación | Generación de resistencia | Grado de complejidad (%) |
|------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1 | 6.667 | 17.5 | 9.333 | 6.833 |
| 2 | 10.333 | 5.333 | 7 | 8.667 |
| 3 | | 2.667 | 9.167 | 10 |
| Delta | 3.667 | 14.833 | 2.333 | 3.167 |
| Clasificar | 2 | 1 | 4 | 3 |

La ventaja que nos ofrece el segundo procedimiento experimental es que considera esas variaciones debidas a un factor llamado “ruido”, que en las interacciones entre agentes en un sistema dinámico aparece (Read y Keeling, 2002), dando resultados robustos, que son más útiles en un sistema complejo, que como se mencionó, es más sensible a pequeñas variaciones. Por tanto el diseño que más apropiado para las estimaciones de R_0 corresponde al diseño Taguchi. El número de infectados cuando llega a cero indica el final de la epidemia, además del tiempo de duración, y a su vez, como el número de susceptibles $S(t)$ es el recíproco del número de infectados $I(t)$, estimar el tiempo de la duración determinará también un buen estimador del número de reproducción básica R_0 , por lo que finalmente se recomienda un diseño Taguchi para la estimación de la gravedad de las condiciones epidemiológicas del brote. De esta manera no solamente se tendrá una estimación del umbral R_0 , sino también indicaciones acerca de las condiciones epidemiológicas como tasas de contacto, tasas de mortandad y complejidad de la red, resultando un panorama capaz de diseñar mejores estrategias de contingencia.

Capítulo 5. Conclusiones y trabajos futuros

El modelo propuesto responde a la variación de los parámetros epidemiológicos, como lo hace un modelo de campo continuo (modelo de Kermack-McKendrick), e inclusive es capaz de estimar el número de reproducción básico. Pero a diferencia de estos modelos epidemiológicos basados en enfoque tradicionales, éste considera la dinámica poblacional como un factor que afecta directamente en la duración de la epidemia, y en el alcance. Precisamente la consideración del sistema como una red compleja del tipo mundo pequeño permite tener una mejor perspectiva de la evolución de la epidemia como función de la dinámica poblacional, aspecto que no consideran en otros modelos mencionados.

Asimismo, al haber identificado los factores que más afectan a la propagación de la epidemia a través de los indicadores clínicos que se vayan obteniendo del sistema de salud, el modelo permite estimar posibles escenarios del brote sobre todo en tiempo real. Entonces, si el modelo es cargado con información estadística acerca del periodo de incubación, la tasa de ataque que va presentando el brote, así como la tasa de mortalidad, éste va ir estimando el número reproductivo básico R_0 y la posible duración de la epidemia, inclusive, dando de este modo un panorama con mejor aproximación. Las consecuencias de los resultados obtenidos a través del enfoque abordado son evidentes, ya que si se tienen los escenarios posibles de la duración de la epidemia, y no sólo de la duración, sino del comportamiento mismo de ésta, permitirán a los tomadores de decisión crear estrategias de contingencia más acertadas y oportunas. En el proyecto se consideró el brote provocado por el virus A(H1N1) ya que se tienen los datos históricos, pero siguiendo la metodología para la simulación desarrollada, podrían estimarse otro tipo de brotes epidemiológicos provocado por otras enfermedades

cuya transmisión se presente como el de la influenza (a través de los intercambios de saliva), tal puede ser el caso de las influencias estacionales u otra cepa del virus de H1N1.

Ya una vez que se desarrolló el modelo de propagación y que se estableció una metodología de la simulación de los escenarios epidémicos, se proponen como trabajos futuros, planteamientos de la estrategia de contingencia a través un programa lineal cuyo objetivo es el de minimizar los costos asociados a las medidas, que de entre la población susceptible, surjan de aislar una proporción y de vacunar a la restante, ya que el costo de vacunación a la población susceptible y a la de más alto riesgo de contagio es muy alto, además que no se tendría un número suficiente de vacunas en el momento en que la enfermedad haya pasado de brote a epidemia. Inclusive se deberá tomar en cuenta que durante una crisis epidemiológica, la infraestructura del sector salud no podría dar cobertura al total de la población infectada. De este modo, la función objetivo del programa lineal sería la minimización de los costos asociados a las proporciones de población en aislamiento y vacunada, siendo el resultado del programa, precisamente, las proporciones óptimas de población en aislamiento y vacunada. Dado que la simulación mostrará la duración de la epidemia con las condiciones establecidas, como se logró obtener en el presente trabajo, el tiempo de duración será una restricción, ya que si se está implementando una política de contingencia no debería llegar a ese límite, ya que significaría que la mayoría de la población susceptible fue contagiada provocando un gran número de decesos, por lo que se debe considerar que si la población susceptible llega a una proporción umbral al inicio del brote, así como la proporción de infectados, las políticas de control deberán activarse, aislando a una parte de la población y vacunando a otra, así como el tiempo que tome en aislar y en vacunar, no deberá pasar el tiempo total de la duración que se estimó mediante la simulación. Otra restricción considera al total del porcentaje de la población infectada al tiempo de activar las medidas de contingencia como un límite superior. Otra medida debe ser la capacidad de respuesta del sistema de salud pública la cual se representará mediante la infraestructura instalada para atender a la población infectada y finalmente una de las restricciones de más consideración será que las medidas de contingencia deberán limitar la tasa de reproducción básica determinada a través del número R_0 .

Una vez identificando las restricciones incluidas en el programa lineal y con los resultados obtenidos de las simulaciones correspondiente se podrá analizar la mejor estrategia respecto a costo-efectividad. El modelo de programación lineal que se propone en este trabajo futuro quedaría aproximadamente de la siguiente forma:

$$\min Z=c_1p_1 + c_2p_2$$

Sujeto a:

Max número de población bajo tratamiento (relacionado a la capacidad de atención médica) $\leq V_1$

% población infectada $\leq V_2$

c1 y c2 son costos relativos,

$$\mathbf{c_1 + c_2 = 1}$$

$$\mathbf{0 \leq V_1 \leq población\ total}$$

$$\mathbf{0 \leq V_2 \leq 1}$$

Asimismo utilizando herramientas de simulación, se podrán tener los escenarios que, a su vez, darán una mejor perspectiva y capacidad de análisis al estudio epidemiológico.

REFERENCIAS

1. Aleman D., Wibisono T. G., Schwartz B., “*A Nonhomogeneous Agent-Based Simulation Approach to Modeling the Spread of Disease in a Pandemic Outbreak*”, Interfaces. Volume 41 Issue 3, May-June 2011
2. Alexei Vazquez. “*Spreading dynamics on small-world networks with connectivity fluctuations and correlations*”, PHYSICAL REVIEW E **74**, 056101 (2006).
3. Anna Teytelman, Richard C. Larson. “*Multiregional Dynamic Vaccine Allocation During an Influenza Epidemic*”, Service Science, Volume 5 Issue 3, September 2013.
4. Canals M., Canals A., "Percolación de la epidemia de influenza H1N1 en el mundo: Utilidad de los modelos predictivos basados en la conectividad espacial", Rev. Médica de Chile; 2010, 138: 573-580.
5. Canalis ML. “*Inicio de la pandemia A(H1N1): álgebra, cálculo y geometría del contagio*”. Rev. Méd Chile [online] 2009; 137(6): 854-856.
6. Carr S., Roberts S., “*Planning for infectious disease outbreaks: a geographic disease spread, clinic location, and resource allocation simulation*”, Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference.
7. Centers for Disease Control CDC. Update: Novel influenza A(H1N1) virus infection—Mexico, March-May 2009. MMWR. 2009;58:585-9.
8. Chen Jiahao, “*Epidemics on small-world networks*”. Unpublished term paper for PHYS, 2005.
9. Conway, Michael D., Carlo D. Rizzuto y Leigh M. Weiss. “*A Better Way to Speed the Adoption of Vaccines.*” *McKinsey Quarterly*, August 2008. <http://tinyurl.com/6j3aym>.
10. Córdova Villalobos, Valdespino Gómez, Ponce de León. “*La Epidemia de Influenza A/H1N1 en México*”. Ed. Médica Panamericana. Ed. Médica Panamericana., ISBN 978-607-7743-12-5, 2010.México, 2010.
11. Cristopher Moore and M. E. J. Newman. “*Epidemics and percolation in small-world networks*”, Phys. Rev. E **61**, 5678–5682 (2000)

12. Cruz-Pacheco G, Duran L, L Esteva, Minzoni A A, López-Cervantes M, Panayotaros P, Ahued Ortega A, Villaseñor Ruíz I. “*Modelling of the influenza A(H1N1) outbreak in Mexico City, April-May 2009, with control sanitary measures*”. *Eurosurveillance*, Volume 14, Issue 26, 02 July 2009.
13. Cruz-Pacheco, Esteva L., Minzoni A.A., Panayotaros P., Smyth N.F., “*Modelación matemática de la epidemia*”, proyecto FENOMECC, National Autonomous University of Mexico (UNAM), 2005.
14. Cuestas E, Vilaró M, Serra P. “*Predictibilidad de la propagación espacial y temporal de la epidemia de influenza A/H1N1 en la Argentina por el método de percolación*”, *Revista Argentina de Microbiología* (2011) 43: 186-190.
15. D. Bernoulli. “*Essai d' une nouvelle analyse de la mortalité causé par la petite Vérole, etdes avantages de l' inoculation pour la prévenir*”. *Mém de l'Académie Royale de Science* 1760, 1-45.
16. D. Watts and S. Strogatz. “*Collective dynamics of 'small world' networks*”, *Nature* 393, 440-442 (1998)
17. D. Watts. “*Small World: The Dynamics of Networks Between Order and Randomness*”, Princeton Univ. Press, (1999).
18. Dibble, C., S. Wendel, and K. Carle. 2007. “*Simulating pandemic influenza risks of US cities*”. En *Proceedings of the 2007 Winter Simulation Conference*, eds. S. G. Henderson, B. Biller, M.-H Hsieh, J. Shortle, J. D. Tew, and R. R. Barton, 1548-1550. Piscataway, New Jersey: *Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.*
19. Diekmann O., Heesterbeek J. “*Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*”. Wiley 2000.
20. Dietz K. “*The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases*”. *Statistical Methods in Medical Research* 1993, 2: 23–41.
21. Dionne M. Aleman, Theodorus G. Wibisono, Brian Schwartz. “*A Nonhomogeneous Agent-Based Simulation Approach to Modeling the Spread of Disease in a Pandemic Outbreak*”, *Interfaces*. Volume 41 Issue 3, May-June 2011

-
22. Eduardo Cuestas, Mario Vilaró, Pablo Serra. “*Predictibilidad de la propagación espacial y temporal de la epidemia de influenza A/H1N1 en la Argentina por el método de percolación*”, Revista Argentina de Microbiología (2011) 43: 186-190.
 23. Erdős, P. ; Rényi, A. “*On random graphs*”. Publ. Math. December 6, 1959, 290-297.
 24. Eubank S, Guclu H, Kumar VS, Marathe MV, Srinivasan A, Toroczkai Z, Wang N. “*Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks*”, Nature. 2004 May 13;429(6988):180-4.
 25. F. Ball, D. Mollison, and G. Scalia-Tomba, 1997, *Ann. Appl. Prob.* 7, 46
 26. Ferguson NM, et al. “*Strategies for mitigating an influenza pandemic*”. Nature 442:448–452. (2006).
 27. Ferguson NM, et al. “*Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia*”. Nature 437:209–214. 2005.
 28. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, et al. EP, WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. “*Pandemic potential of a strain on influenza A(H1N1): early findings*”. Science 2009; 324(5934):1557-1561.
 29. Gilbert Nigel; Troitzsch Klaus G. “*Simulation for the Social Scientist*”. Second Edition. London: McGraw Hill. 2005.
 30. Jones G. T., “*A NetLogo model for the Study of the Evolution of Cooperation in Social Networks*”, North American Association for Computational Social and Organizational Science, Atlanta, GA (2007).
 31. KermackWO, McKendrick AG. “*Contributions to mathematical theory of epidemics*” 1927. Bull Math Biol 1991;53(1-2):33-55.
 32. Keskinocak Pinar, Ali EkiciJulie, L. Swann. “*Modeling Influenza Pandemic and Planning Food Distribution*”, Manufacturing & Service Operations Management, Articles in Advance, Received: June 16, 2009 Accepted: June 18, 2013, Published Online: October 31, 2013.
 33. Kleczkowski A, Oleś K, Gudowska-Nowak E, Gilligan CA. “*Searching for the most cost-effective strategy for controlling epidemics spreading on regular and small-world networks*”, J R Soc Interface. 2012 Jan 7;9(66):158-69. doi: 10.1098/rsif.2011.0216. Epub 2011 Jun 8.

34. Kuperman, G. Abramson. "*Small World Effect in an Epidemiological Model*". Physical Review Letters 86, 13, 2909-2912. (2001)
35. Linyuan Lü, Duan-Bing Chen, Tao Zhou, "*The small world yields the most effective information spreading*", New Journal of Physics 13 (2011) 123005.
36. Matt J Keeling , Ken T.D Eames. "*Networks and epidemic models*", J R Soc Interface. 2005 September 22; 2(4): 295–307.
37. Milgram, "*The small world problem,*" Psychology Today 2,60–67 (1967).
38. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, et al. "*Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study*". Lancet 2010; Jan 21.
39. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. "*Transmissibility of 1918 pandemic influenza*". Nature 2004 Dec 16; 432(7019): 904-906.
40. Moore C. and Newman M. E. J., Phys. Rev. E 61, 5678(2000)
41. Murray, J. D., *Mathematical Biology, 3rd Edition*, Springer, New York, 2001.
42. Read and Keeling. "*Disease evolution on networks: the role of contact structure*" Proc. Roy. Soc. Lond. B 270 699-708, 2003.
43. Ross R. A. "*The prevention of Malaria*", 2nd. ed., Murray, Londres, 1911.
44. Santos F C, Rodrigues J F and Pacheco J M 2005 Phys. Rev. E 72 056128.
45. Saramäki J, Kaski K, "*Modeling development of epidemics with dynamic small-world networks*", Journal of Theoretical Biology 234 (3), 413-421, 69, 2005.
46. Sattenspiel, L. & Simon, C. P. "*The spread and persistence of infectious diseases in structured populations*". *Math. Biosci.* **90**, 341–366 (1988).
47. Sean Carr, Stephen Roberts, "*Planning for infectious disease outbreaks: a geographic disease spread, clinic location, and resource allocation simulation*", Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference.
48. *Situación actual de la epidemia, 16 diciembre 2009. Estados Unidos Mexicanos, 2009.*http://portal.salud.gob.mx/contenidos/sal_prensa/sala_prensa_prensa/sala_prensa_boletines.html
49. Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children --- Southern California, March--April 2009. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2009;58 (15): 400-402

-
50. Vaqué Rafart Josep. “*Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España*”. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 2):3-12.
 51. Vazquez A., “*Spreading dynamics on small-world networks with connectivity fluctuations and correlations*”, Physical Review E 74, 056101 2006.
 52. Wilensky,U.(1999).NetLogo. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern Institute on Complex Systems, Northwestern University, Evanston, IL.
 53. World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico. http://www.who.int/csr/don/2009_04_26/en/index.html.
 54. Xiao Fan Wang, Guanrong Chen, Complex Networks: Small-World, Scale-Free and Beyond, IEEE circuits and systems magazine, First Quarter 2003.
 55. Yang, C. and Wilensky, U. (2011). NetLogo epiDEM Basic model.<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/epiDEMBasic>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern Institute on Complex Systems, Northwestern University, Evanston, IL.
 56. Yarmand, Ivy, Roberts, Bengtson and Bengtson, “*Cost-effectiveness analysis of vaccination and self-isolation in case of H1N1*”, Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference
 57. Yarmand, Julie S. Ivy, Brian Denton, Alun L. Lloyd. “*Optimal two-phase vaccine allocation to geographically different regions under uncertainty*”, European Journal of Operational Research, Volume 233, Issue 1, 16 February 2014, Pages 208-219.
 58. Zannette D. H., Critical behavior of propagation on small-world networks. Phys. Rev. E 64, 050901(R) – Published 24 October 2001.

ANEXO A

Código del modelo en NetLogo 5.1.0

```

turtles-own
[
  infected?      ;; if true, the turtle is infectious
  resistant?     ;; if true, the turtle can't be infected
  virus-check-timer  ;; number of ticks since this turtle's last virus-check
  node-clustering-coefficient
  distance-from-other-turtles  ;; list of distances of this node from other turtles
]

links-own
[
  rewired?      ;; keeps track of whether the link has been rewired or not
]

globals
[
  clustering-coefficient      ;; the clustering coefficient of the network; this is the
                             ;; average of clustering coefficients of all turtles
  average-path-length        ;; average path length of the network
  clustering-coefficient-of-lattice  ;; the clustering coefficient of the initial lattice
  average-path-length-of-lattice  ;; average path length of the initial lattice
  infinity                   ;; a very large number.
                             ;; used to denote distance between two turtles which
  probabilidad               ;; don't have a connected or unconnected path between them

  highlight-string          ;; message that appears on the node properties monitor
  number-rewired            ;; number of edges that have been rewired. used for plots.
  rewire-one?              ;; these two variables record which button was last pushed
  rewire-all?
]

to startup
  set highlight-string ""
end

to setup
  clear-all
  set infinity 999999
  setup-nodes
  setup-spatially-clustered-network
  ask n-of initial-outbreak-size turtles
  [ become-infected ]
  ask links [ set color 93 ]
  let success? do-calculations
  reset-ticks
end

to setup-nodes

```

```

set-default-shape turtles "person"
crt number-of-nodes
[
  ; for visual reasons, we don't put any nodes *too* close to the edges
  setxy (random-xcor * 0.95) (random-ycor * 0.95)
  become-susceptible

  ;set virus-check-timer random virus-check-frequency
]
end

to setup-spatially-clustered-network
let success? false ;num-links (average-node-degree * number-of-nodes) / 2
wire-them
set number-rewired 0

ask links [

  ;; whether to rewire it or not?
  if (random-float 1) < rewiring-probability
  [
    ;; "a" remains the same
    let node1 end1
    ;; if "a" is not connected to everybody
    if [ count link-neighbors ] of end1 < (count turtles - 1)
    [
      ;; find a node distinct from node1 and not already a neighbor of node1
      let node2 one-of turtles with [ (self != node1) and (not link-neighbor? node1) ]
      ;; wire the new edge
      ask node1 [ create-link-with node2 [ set color cyan set rewired? true ] ]

      set number-rewired number-rewired + 1 ;; counter for number of rewirings
      set rewired? true
    ]
  ]
  ;; remove the old edge
  if (rewired?)
  [
    die
  ]
]

;;let num-links (average-node-degree * number-of-nodes) / 2 while [count links < num-links ] [ask
one-of turtles [let choice (min-one-of (other turtles with [not link-neighbor? myself] [distance
myself]) if choice != nobody [ create-link-with choice ]  ] ]

; make the network look a little prettier
layout-circle (sort turtles) (max-pxcor - 1)
end

to go
if all? turtles [not infected?]
[ stop ]
;ask turtles
;[

```

```

; set virus-check-timer virus-check-timer + 1
; if virus-check-timer >= virus-check-frequency
; [ set virus-check-timer 0 ]
;]
spread-virus
do-virus-checks
wire-them
set number-rewired 0

ask links [

;; whether to rewire it or not?
if (random-float 1) < rewiring-probability
[
;; "a" remains the same
let node1 end1
;; if "a" is not connected to everybody
if [ count link-neighbors ] of end1 < (count turtles - 1)
[
;; find a node distinct from node1 and not already a neighbor of node1
let node2 one-of turtles with [ (self != node1) and (not link-neighbor? node1) ]
;; wire the new edge
ask node1 [ create-link-with node2 [ set color cyan set rewired? true ] ]

set number-rewired number-rewired + 1 ;; counter for number of rewirings
set rewired? true
]
]
;; remove the old edge
if (rewired?)
[
die
]
]

tick
end
to become-infected ;; turtle procedure
set infected? true
set resistant? false
set color red
end

to become-susceptible ;; turtle procedure
set infected? false
set resistant? false
set color green
end

to become-resistant ;; turtle procedure
set infected? false
set resistant? true
set color gray
ask my-links [ set color gray - 2 ]
end

```

```

to spread-virus
  ask turtles with [infected?]
  [ ask link-neighbors with [not resistant?]
    [ if random-float 100 < attack-rate-transmission
      [ become-infected ] ] ]
end

to do-virus-checks
  ask turtles with [infected? and virus-check-timer = 0]
  [
    if random 100 < recovery-chance
    [
      ifelse random 100 < gain-resistance-chance
        [ become-resistant ]
        [ become-susceptible ]
    ]
  ]
end

to wire-them
  ;; iterate over the turtles
  let n 0
  while [n < count turtles]
  [
    ;; make edges with the next two neighbors
    ;; this makes a lattice with average degree of 4
    make-edge turtle n
      turtle ((n + 1) mod count turtles)
    make-edge turtle n
      turtle ((n + 2) mod count turtles)
    set n n + 1
  ]
end

to make-edge [node1 node2]
  ask node1 [ create-link-with node2 [
    set rewired? false
  ] ]
end

to-report do-calculations

  ;; set up a variable so we can report if the network is disconnected
  let connected? true

  ;; find the path lengths in the network
  find-path-lengths

  let num-connected-pairs sum [length remove infinity (remove 0 distance-from-other-turtles)] of
  turtles

  ;; In a connected network on N nodes, we should have N(N-1) measurements of distances
  between pairs,
  ;; and none of those distances should be infinity.
  ;; If there were any "infinity" length paths between nodes, then the network is disconnected.
  ;; In that case, calculating the average-path-length doesn't really make sense.
  ifelse ( num-connected-pairs != (count turtles * (count turtles - 1) ))

```

```

[
  set average-path-length infinity
  ;; report that the network is not connected
  set connected? false
]
[
  set average-path-length (sum [sum distance-from-other-turtles] of turtles) / (num-connected-
pairs)
]
;; find the clustering coefficient and add to the aggregate for all iterations
find-clustering-coefficient

;; report whether the network is connected or not
report connected?
end

```

```

.....
;;; Cálculo de los Agrupamientos "Clusters" ;;;
.....

```

```

to-report in-neighborhood? [ hood ]
  report ( member? end1 hood and member? end2 hood )
end

```

```

to find-clustering-coefficient
  ifelse all? turtles [count link-neighbors <= 1]
  [
    ;; it is undefined
    ;; what should this be?
    set clustering-coefficient 0
  ]
  [
    let total 0
    ask turtles with [ count link-neighbors <= 1]
    [ set node-clustering-coefficient "undefined" ]
    ask turtles with [ count link-neighbors > 1]
    [
      let hood link-neighbors
      set node-clustering-coefficient (2 * count links with [ in-neighborhood? hood ] /
((count hood) * (count hood - 1)) )
      ;; find the sum for the value at turtles
      set total total + node-clustering-coefficient
    ]
    ;; take the average
    set clustering-coefficient total / count turtles with [count link-neighbors > 1]
  ]
end

```

```

.....
;;; Cálculo del Radio de la red ;;;
.....

```

```

;; Implements the Floyd Warshall algorithm for All Pairs Shortest Paths
;; It is a dynamic programming algorithm which builds bigger solutions
;; from the solutions of smaller subproblems using memoization that

```

```
;; is storing the results.
;; It keeps finding incrementally if there is shorter path through
;; the kth node.
;; Since it iterates over all turtles through k,
;; so at the end we get the shortest possible path for each i and j.
```

```
to find-path-lengths
  ;; reset the distance list
  ask turtles
  [
    set distance-from-other-turtles []
  ]

  let i 0
  let j 0
  let k 0
  let node1 one-of turtles
  let node2 one-of turtles
  let node-count count turtles
  ;; initialize the distance lists
  while [j < node-count]
  [
    set j 0
    while [j < node-count]
    [
      set node1 turtle i
      set node2 turtle j
      ;; zero from a node to itself
      ifelse i = j
      [
        ask node1 [
          set distance-from-other-turtles lput 0 distance-from-other-turtles
        ]
      ]
      [
        ;; 1 from a node to it's neighbor
        ifelse [ link-neighbor? node1 ] of node2
        [
          ask node1 [
            set distance-from-other-turtles lput 1 distance-from-other-turtles
          ]
        ]
        ;; infinite to everyone else
        [
          ask node1 [
            set distance-from-other-turtles lput infinity distance-from-other-turtles
          ]
        ]
      ]
      set j j + 1
    ]
    set i i + 1
  ]
  set i 0
  set j 0
  let dummy 0
```

```

while [k < node-count]
[
  set i 0
  while [i < node-count]
  [
    set j 0
    while [j < node-count]
    [
      ;; alternate path length through kth node
      set dummy ( (item k [distance-from-other-turtles] of turtle i) +
                  (item j [distance-from-other-turtles] of turtle k))
      ;; is the alternate path shorter?
      if dummy < (item j [distance-from-other-turtles] of turtle i)
      [
        ask turtle i [
          set distance-from-other-turtles replace-item j distance-from-other-turtles dummy
        ]
      ]
      set j j + 1
    ]
    set i i + 1
  ]
  set k k + 1
]

end

to highlight
;; remove any previous highlights
ask turtles [ set color gray + 2 ]
ask links [ set color gray + 2 ]
if mouse-inside? [ do-highlight ]
display
end

to do-highlight
;; getting the node closest to the mouse
let min-d min [distancexy mouse-xcor mouse-ycor] of turtles
let node one-of turtles with [count link-neighbors > 0 and distancexy mouse-xcor mouse-ycor =
min-d]
if node != nobody
[
  ;; highlight the chosen node
  ask node
  [
    set color pink - 1
    let pairs (length remove infinity distance-from-other-turtles)
    let local-val (sum remove infinity distance-from-other-turtles) / pairs
    ;; show node's clustering coefficient
    set highlight-string (word "clustering coefficient = " precision node-clustering-coefficient 3
                              " and avg path length = " precision local-val 3
                              " (for " pairs " turtles )")
  ]
  let neighbor-nodes [ link-neighbors ] of node
  let direct-links [ my-links ] of node
  ;; highlight neighbors
  ask neighbor-nodes

```

```
[
  set color blue - 1

  ;; highlight edges connecting the chosen node to its neighbors
  ask my-links [
    ifelse (end1 = node or end2 = node)
    [
      set color blue - 1 ;
    ]
    [
      if (member? end1 neighbor-nodes and member? end2 neighbor-nodes)
      [ set color yellow ]
    ]
  ]
]
end
```