



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y DE LA
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

MODELAMIENTO Y DINÁMICA POBLACIONAL EN ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS AGUDAS

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
YENDRY NAIROBI ARGUEDAS FLATTS

DIRECTOR DE LA TESIS
DR. JORGE X. VELASCO HERNÁNDEZ, IMATE UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. ROBERTO SÁENZ CASAS, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE
COLIMA
DR. ANDREU COMAS GARCÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
DR. ESTEBAN HERNÁNDEZ VARGAS, INSTITUTO DE MATEMÁTICAS UNAM
DRA. LOURDES ESTEVA PERALTA, FACULTAD DE CIENCIAS UNAM
DRA. MAYRA NÚÑEZ LÓPEZ, DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MATEMÁTICAS,
INSTITUTO TECNOLÓGICO AUTÓNOMO DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

La incertidumbre está en todas partes y tu no puedes escapar de ella.
Dennis Lindley

Dedicatoria

A mi amada y hermosa familia, Josa, Edu y Nati. Por su paciencia y amor compartido dieron las fuerzas para crearlo y crearlo.

Agradecimientos

Mi gratitud y reconocimiento son para mis hijos Edwin Leonel y Elisa Natalia y para mi esposo Josafath Alfredo por haberme traído hasta acá.

A mi mamá Leonor, mi papá Edwin y mis hermanos Jimmy, James y Dina; por tantos favores y amores dados en toda mi vida.

A mi suegra Blanca Estela Jiménez Rangel por ser mi sostén materno en un país extranjero y por su invaluable e infinita ayuda para llevar a cabo el doctorado a la mano de mi maternidad.

A todos mis amigos por todos los momentos alegres.

A la familia Jiménez Rangel por el apapacho y facilidades dadas a mi familia que fortalecieron el corazón.

A mi asesor Jorge X. Velasco Hernández por su asesoría, interés, comprensión, paciencia y facilidades dadas para poder continuar con el doctorado junto a mi maternidad.

A Hugo Flores Arguedas y a Dr. Mario Santana Cibrian, por sus múltiples asesorías que dieron la posibilidad de construir este trabajo.

A mis sinodales Roberto, Andreu, Mayra, Lourdes y Esteban por el tiempo dedicado a leer este trabajo. Gracias por sus valiosas e importantes correcciones y observaciones que ayudaron a mejorar la presentación y los resultados.

Al CONACYT, al Instituto de Matemáticas y a la fundación Sofía Kovalevskaya por el apoyo económico. A la Universidad Nacional de Costa Rica y su Escuela de Matemática por la oportunidad, la confianza y la paciencia.

Y finalmente agradezco a Dios por las oportunidades y las personas que ha puesto en mi camino.

Resumen

Las enfermedades respiratorias agudas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Al tratarse de enfermedades infecciosas los modelos matemáticos son una útil herramienta para describir y entender el fenómeno biológico. En el caso de las epidemias la modelación matemática nos permite incorporar información directamente relacionada con los eventos epidemiológicos permitiéndonos describir y establecer escenarios de decisión importantes para la salud pública. En este trabajo se analiza un conjunto de datos de infecciones respiratorias agudas (IRAS) estructurada por edad del estado San Luis Potosí, México, para comprender el impacto de la edad en esta clase de enfermedades y proponer estrategias de mitigación dirigida a los grupos de mayor aporte al proceso de transmisión. Se propone un modelo multigrupo SEIRS compartimental para describir la dinámica de infección entre grupos de edad. Determinar los valores de los parámetros de un modelo que describe los datos de IRAS se considera un problema inverso no lineal. Para lo cual se propone un enfoque de inferencia bayesiana para estimar los parámetros relevantes del modelo como el riesgo de infección, el tiempo promedio que un individuo permanece infeccioso, el tiempo promedio en que un individuo permanece inmune y la fuerza de infección, entre otros. La exploración de la distribución posterior de cada estimación se realizó mediante el algoritmo *t-walk*, un método MCMC de propósito general para distribuciones continuas arbitrarias. Basado en las estimaciones, nuestro análisis nos lleva a concluir que los niños menores de 5 años son los principales diseminadores de infecciones respiratorias en la población de San Luis Potosí desde 2000 hasta 2018, ya que son más propensos a enfermarse, permanecer infecciosos por períodos más largos de tiempo y se reinfectan más rápidamente. Por otro lado, el grupo de adultos jóvenes (20-59) es el que más difiere del grupo de niños pequeños al presentar características opuestas. Finalmente, se propone una distribución de las vacaciones escolares que provoque una reducción de casos por semana, disminuir el tamaño de los dos brotes que periódicamente se presentan cada año y retrasar la aparición del segundo.

Índice general

Dedicatoria	IV
Agradecimientos	v
Resumen	VI
Lista de tablas	IX
Lista de figuras	XI
1. Introducción	1
2. Marco de referencia	3
2.1. Epidemiología de las enfermedades respiratorias	3
2.1.1. Mortalidad y morbilidad de las infecciones respiratorias agudas	4
2.2. Modelación matemática de enfermedades infecciosas: estado del arte	8
3. Planteamiento del problema	13
3.1. Descripción y análisis exploratorio de los datos	13
3.2. Modelo Matemático: descripción y propiedades básicas	20
3.2.1. Modelo 1	20
3.2.2. Modelo 2: Incluyendo efecto vacacional	25
4. Formulación bayesiana	28
4.1. Inferencia de parámetros del modelo 1	29
4.1.1. Verosimilitud	29
4.1.2. Inferencia de parámetros del modelo 2: incluyendo el efecto vacacional	32
5. Análisis y resultados	34
5.1. Detalles de implementación	34
5.1.1. Convergencia del algoritmo	37
5.2. Resultados del modelo 1: modelando el proceso de transmisión	37
5.2.1. El rol de los grupos de edad en la dinámica de transmisión	55
5.2.2. Cálculo del número de reemplazo	62
5.3. Segunda versión del modelo 1	67
5.4. Resultados del modelo 2: incluyendo el efecto vacacional	80
5.4.1. Rol del grupo de edad en el proceso de transmisión	83
5.4.2. Impacto de las vacaciones de invierno	86
6. Conclusiones	94
A. Imágenes del capítulo 2	97
B. Valores de los parámetros para el modelo 1 expuesto en la sección 5.2	101

C. Valores de los parámetros para la segunda versión del modelo 1 expuesto en la sección 5.3	109
D. Valores de los parámetros para el modelo 2 expuesto en la sección 5.4.	116
Bibliografía	127

Índice de tablas

2.1. Causas de enfermedad en México, por grupos de edad en el 2014.	6
3.1. Estimación del Riesgo Relativo y su intervalo de 95 % de confianza para cada grupo de edad.	20
3.2. Parámetros del modelo SEIRS definido en las ecuaciones (3.3).	23
4.1. Resumen de distribuciones a priori. Distribuciones Gama son usadas para κ , γ_k and ω_k , $k = 1, 2, 3, 4$ con hiperparámetros denotados como a_{γ_k} , b_{γ_k} , a_{ω_k} , b_{ω_k} , a_{κ} y b_{κ} . Distribución Uniforme es usada para el resto de los parámetros	31
4.2. Resumen de la información de las distribuciones a priori de los parámetros κ , T_r , σ , $A_{vacaciones}$, ω_1 y γ_k , β_k para $k = 1, 2, 3, 4$	33
5.1. Tasa de fecundidad anual por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2000 a mediados de 2008.	35
5.2. Tasa de fecundidad anual por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2010 a mediados de 2018.	35
5.3. Población media de mujeres a mitad de año por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2001 al 2007.	35
5.4. Población media de mujeres a mitad de año por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2010 al 2018.	36
5.5. Matriz de contacto C estimada utilizando los datos del estudio POLYMOD [2]. Las entradas se refieren al número promedio de contactos por persona por día.	36
5.6. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2000 hasta 2004.	55
5.7. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2004 hasta 2008.	56
5.8. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2010 hasta 2014.	56
5.9. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2014 hasta 2018.	57
5.10. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2000 hasta 2004 para la segunda versión del modelo 1.	78
5.11. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2004 hasta 2008 para la segunda versión del modelo 1.	79
5.12. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2010 hasta 2014 para la segunda versión del modelo 1.	79
5.13. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2014 hasta 2018 para la segunda versión del modelo 1.	79
5.14. Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2002 hasta 2005.	85
5.15. Descripción del inicio y fin aproximado, así como el número de semanas que tendría el tipo de vacaciones de invierno propuesto.	86
5.16. Porcentaje de reducción de prevalencia acumulada del periodo 2002-2003 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.	90

5.17. Porcentaje de reducción de incidencia acumulada del periodo 2003-2004 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.	90
5.18. Porcentaje de reducción de incidencia acumulada del periodo 2004-2005 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.	90
5.19. Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2002-2003.	93
5.20. Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2003-2004.	93
5.21. Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2004-2005.	93

Índice de figuras

2.1.	Tasa de defunciones registradas por influenza y neumonía por cada 10000 la habitantes en 2008–2017. La tasa se realizó considerando las proyecciones poblacionales 2016-2050 de CONAPO. Imagen extraída del INEGI [101].	7
3.1.	(a) Número semanal de casos nuevos de IRAS en San Luis Potosí, México, desde el 2000 a 2009, separados por edad. (b) Porcentaje de casos semanales con respecto al total en cada clase de edad. El porcentaje se obtuvo utilizando las proyecciones de CONAPO 2000-2031. Fuente: Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.	14
3.2.	(a) Número semanal de casos nuevos de IRAS en San Luis Potosí, México, desde el 2010 a 2018, separados por edad. (b) Porcentaje de casos semanales con respecto al total en cada clase de edad. El porcentaje se obtuvo utilizando las proyecciones de CONAPO 2000-2031. Fuente: Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.	15
3.3.	Casos semanales de IRAS por grupo de edad desde julio del 2000 hasta junio del 2001. La línea vertical continua morada indica la semana pico. Las líneas verticales discontinuas moradas indican el comienzo y el fin del brote (semana pre pico y post pico, respectivamente). La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.	17
3.4.	Casos semanales de IRAS del grupo 1 (0-4), San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.	18
3.5.	Casos semanales de IRAS del grupo 2 (5-19), San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.	19
3.6.	Casos semanales de IRAS del grupo 4 (más de 59) en San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.	21
3.7.	Diagrama de flujo para el modelo SEIRS definido en las ecuaciones 3.3.	24
3.8.	(a) Datos de temperatura promedio por semana desde julio del 2002 a julio del 2003 y polinomios $P_n(t)$ ajustado a los datos. (b) Errores de ajuste del polinomio de grado n , $P_n(t)$ a los datos de temperatura media.	27
3.9.	Función de información climática (función g definida en 3.8) utilizando los parámetros $Tr = 3,5$ y $\sigma = 3$	27
5.1.	Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	38
5.2.	Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	39

5.3. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	40
5.4. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados del periodo 2007-2008. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	41
5.5. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	42
5.6. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	43
5.7. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	44
5.8. Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	45
5.9. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	47
5.10. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	48
5.11. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	49
5.12. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	50
5.13. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	51
5.14. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	52
5.15. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. . . .	53
5.16. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Periodo 2017-2018.	54
5.17. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos de periodo correspondiente.	58
5.18. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.	59
5.19. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.	60
5.20. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.	61

5.21. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente separado por grupo de edad.	64
5.22. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente separado por grupo de edad.	65
5.23. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.	66
5.24. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año 2007-2008.	67
5.25. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.	68
5.26. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.	69
5.27. El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.	70
5.28. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	71
5.29. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	72
5.30. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	73
5.31. Periodo 2007-2008. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	74
5.32. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	75
5.33. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	76
5.34. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.	77
5.35. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1. Periodo 2017-2018.	78

5.36. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Resultado de los parámetros estimados correspondientes al modelo 2 para el periodo 2002-2003 (a) y 2003-2004 (b)	81
5.37. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Resultado de los parámetros estimados correspondientes al modelo 2 para el periodo 2004-2005	82
5.38. Modelo SEIRS ajustado usando la ecuación (3.7) para la evolución de la infección desde julio del 2002 a julio 2003 por grupo de edad. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones de la mediana posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de credibilidad del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	83
5.39. Modelo SEIRS ajustado usando la ecuación (3.7) para la evolución de la infección por grupo de edad. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones de la mediana posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de credibilidad del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.	84
5.40. Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2002-2003. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2.	87
5.41. Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2003-2004. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2.	88
5.42. Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2004-2005. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2.	89
5.43. Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2002-2003, 2003-2004 y 2004-2005. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.) tipo 4, 7, 8 y 9.	92
A.1. Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, región y por país, 2000 y 2016. Ginebra, OMS	97
A.2. Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, región y por país, 2000-2016. Ginebra, OMS	98
A.3. Tasas estimadas de neumonía debido a influenza, por 100 000 personas por grupo de edad en Estados Unidos, 1911-1918. Las tasas de mortalidad específicas por influenza y neumonía se trazan para los años interpandémicos 1911–1917 (línea discontinua) y para el año de la pandemia 1918 (línea continua). [83]	98
A.4. (a) Distribución de porcentajes de enfermos debido a neumonía severa durante el año 2009, comparado con la gripe estacional desde 2005 hasta 2008, en México, de acuerdo al grupo de edad [86]. (b) Distribución de porcentajes de muertes debido a neumonía severa durante el año 2009, comparado con la gripe estacional desde 2006 hasta 2008, en México, de acuerdo al grupo de edad [86]. [86]	99
A.5. Diez principales causas de muerte por edad en el 2017. Tomado de [101]	100
B.1. Periodo 2001-2002	101
B.2. (a) 2016-2017 (b) 2017-2018	108
C.1. Periodo 2002-2003	109
C.2. (a) 2016-2017 (b) 2017-2018	115
D.1. Valores que toman los parámetros estimados para el segundo modelo expuesto en la sección 4.1.2 para el periodo 2002-2003.	117

D.2. Valores que toman los parámetros estimados para el segundo modelo expuesto en la sección 4.1.2 para el periodo (a) 2003-2004 (b) 2004-2005.	118
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Capítulo 1

Introducción

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS) constituyen un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades ocasionadas por un gran número de agentes causales que afectan algún punto de las vías respiratorias y representan para todos los países un importante problema de salud por sus grandes cifras de morbilidad y mortalidad, para lo cual contribuyen las dificultades inherentes a la implementación de programas eficaces para su prevención y control. Las IRAS representa la principal causa de morbilidad en el mundo y la causa más frecuente de utilización de los servicios de salud en todos los países. En México constituye un problema de salud prioritario por su continua presencia dentro de las diez principales causas de defunción en los distintos grupos de edad. Estas infecciones respiratorias pueden complicarse y dar pie a neumonías y bronconeumonías que afectan principalmente a la población infantil, adultos mayores y a la población de cualquier edad con comorbilidades crónicas (infecciosas o no infecciosas), provocando con ello complicaciones y por ende mayores días de estancia intrahospitalaria. Es de esperarse que en temporada invernal, todos los padecimientos de vías respiratorias altas y/o bajas incrementen su incidencia asociada a las bajas temperaturas entre otros factores.

Nos nace la inquietud de conocer cuáles aspectos son los que más impactan la fuerza de infección de las epidemias con el propósito de proponer estrategias que ayuden a mitigar los futuros brotes y abrir el camino hacia nuevas investigaciones en el área. Los modelos matemáticos son una herramienta valiosa para describir por medio de simulaciones numéricas las formas óptimas de administrar los antivirales, las vacunas y la implementación de medidas no farmacéuticas como el cierre de escuelas, cuarentena, cierre de transporte público, cancelación de eventos sociales, entre otros [72].

La estructura de edad es un aspecto principal en la dinámica de las enfermedades respiratorias debido a que la tasa de contacto, el nivel de susceptibilidad, el tiempo promedio de inmunidad, entre otros aspectos, pueden variar dependiendo de la edad [39]. Así mismo, los contactos sociales influyen directamente en la incidencia de las enfermedades altamente contagiosas como las infecciones respiratorias [2].

Sabemos que las condiciones climáticas de alta humedad y bajas temperaturas favorecen la proliferación y contagio de virus y bacterias que causan enfermedades respiratorias. Por lo tanto, no es extraño observar en los datos de IRAS que las cantidades más altas de casos de incidencia reportados ocurren en la época de invierno, sin embargo en México se otorgan únicamente entre 15 y 20 días de vacaciones de invierno y alrededor de 7 semanas de vacaciones en la estación de verano.

Dado que contamos con una serie de tiempo que registra el número de casos nuevos semanales de infecciones respiratorias agudas del estado de San Luis Potosí (SLP) en México, desde el 2000 al 2018, realizamos una exploración de los datos y observamos ciertos patrones importantes: un aumento excesivo de casos en niños menores a 5 años comparado con individuos de otras edades y la presencia de dos brotes separados por aproximadamente 3 semanas las que coinciden con las vacaciones escolares de invierno. Desafortunadamente, hay poca información sobre el impacto que los diferentes grupos de edad tienen en la propagación de este conjunto de enfermedades. Diversos estudios nos aseguran que el aislamiento social es una de las medidas más importantes en la disminución y prevención de casos así como retrasar la trayectoria de la epidemia [1, 19, 60].

El objetivo general del presente trabajo de investigación es modelar, caracterizar y describir el rol de los grupos de edades en el proceso de transmisión de infecciones respiratorias agudas. Dicho objetivo se

conforma paso a paso con los siguientes objetivos específicos:

1. Proponer un modelo matemático determinista de ecuaciones diferenciales ordinarias multigrupo SEIRS, estructurado por edad que describa la dinámica de transmisión de las enfermedades respiratorias.
2. Proponer un segundo modelo estructurado por edad que incluya los efectos vacacionales y el efecto climático en la tasa de transmisión.
3. Proponer y resolver el problema inverso: estimar los parámetros de ambos modelos a partir de observaciones de casos nuevos de IRAS de la ciudad de San Luis Potosí en México, utilizando la inferencia bayesiana como herramienta estadística.
4. Describir y cuantificar el rol que tienen los grupos de edades en el proceso de transmisión de las enfermedades respiratorias a partir de las distribuciones posteriores de los parámetros.
5. Describir el impacto de las vacaciones de invierno en la morbilidad de las infecciones respiratorias.
6. Describir los cambios en la transmisión y las trayectorias epidémicas de las IRAS en individuos de edad escolar (0-19 años) antes, durante y después de las vacaciones de invierno.
7. Proponer un nuevo esquema vacacional que reduzca la transmisión de las IRAS y retrase la trayectoria de las epidemias de la temporada de invierno.

Esta tesis está organizada de la siguiente manera:

- **El capítulo 2: Marco de referencia.** En su primera sección se explica con detalle la problemática a nivel mundial y el caso específico de México y San Luis Potosí que ha tenido y tiene actualmente las enfermedades respiratorias. En la segunda sección se exponen los principales aportes que ha dado los modelos matemáticos en el área de la epidemiología.
- **El capítulo 3: Planteamiento del problema.** Presenta un análisis exploratorio de los datos a partir del cual se observan patrones y características que generan las hipótesis en las cuales se base este trabajo. Finalmente presenta el modelo matemático, las hipótesis y sus propiedades básicas.
- **Capítulo 4: Resultados.** Se presenta la solución numérica del problema inverso y el análisis de escenarios.
- **Capítulo 5. Conclusiones.** Los aportes del trabajo son discutidos y se presentan las líneas de investigación a futuro.

Capítulo 2

Marco de referencia

2.1. Epidemiología de las enfermedades respiratorias

Las enfermedades respiratorias se clasifican en transmisibles y no transmisibles. Ejemplo de enfermedades crónicas no transmisibles que afectan el tracto respiratorio son el asma, alergias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Algunos factores de riesgo para que estas enfermedades se desarrollen son el tabaquismo, alérgenos, exposición a productos químicos, etc. La contaminación ambiental generada por el desarrollo industrial expulsa al aire una gran cantidad de desechos que se convierten en irritantes respiratorios, lo cual ha potenciado la aparición y constancia de estas enfermedades respiratorias de carácter crónico [107]. Las enfermedades respiratorias agudas (no crónicas) de etiología infecciosa son las de interés para este estudio y se detallan a continuación.

Las IRAS constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades ocasionadas por un gran número de patógenos que afectan algún punto de las vías respiratorias. Las enfermedades pueden variar desde un catarro común hasta una neumonía, a través de distintas entidades nosológicas como otitis, amigdalitis, sinusitis, bronquitis aguda, laringotraqueitis, bronquiolitis y laringitis. Las IRAS evolucionan en menos de 15 días con la presencia de uno o más síntomas como tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, otalgia, disfonía, respiración ruidosa, dificultad respiratoria y fiebre [104, 107]. Entre los agentes patógenos que causan estas enfermedades en humanos están los virus de la influenza A y B, virus de la parainfluenza, el rinovirus, el virus sincitial respiratorio (VSR), el coronavirus y, con menos frecuencia, bacterias como *haemophilus influenzae*, *streptococcus pyogenes*, *streptococcus pneumoniae*, *clamidia pneumoniae* y *coxiella burnetii*. [107, 151].

De acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), las IRAS se agrupan en infecciones respiratorias agudas de las vías superiores con el código J00-J06, neumonía e influenza con el código J09-J19 y las infecciones respiratorias agudas de vías inferiores con el código J20-J22 [105]. Hasta el momento se sabe que la transmisión de IRAS se produce a través del contacto con secreciones del tracto respiratorio expulsadas mediante la tos, el habla y los estornudos de personas infectadas [108]. Sobre la epidemia más reciente de COVID-19 causada por la cepa de coronavirus SARS-CoV-2, se tiene la sospecha de que el virus también se puede transmitir a través de la ruta fecal-oral puesto que hallaron partículas de virus vivos en muestras de heces de pacientes infectados, lo cual pudiera ser, en caso de confirmarse, un aspecto importante a considerar en la modelación matemática de enfermedades como el COVID-19 [24].

El propósito de la siguiente sección es mostrar evidencia de los problemas de salud pública que han causado las infecciones respiratorias a nivel mundial desde hace muchos años, tanto por las pandemias como los brotes estacionales recurrentes anualmente. Primero comentaremos el nivel de mortalidad y morbilidad que tienen las IRAS mundialmente de acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Posteriormente haremos una breve historia de las pandemias de enfermedades respiratorias de etiología viral.

2.1.1. Mortalidad y morbilidad de las infecciones respiratorias agudas

En esta sección se mostrará el impacto que han tenido las IRAS en la salud pública a nivel mundial. Primero veremos cómo ha afectado cuando este conjunto de enfermedades permanecen de manera endémica y finalmente un breve resumen de la mortalidad y morbilidad en las pandemias.

De acuerdo a la OMS las IRAS se ubican entre las cinco principales causas de muerte a nivel mundial (ver figuras A.1). En particular, en los países de ingreso bajo¹ durante el 2016 se ubicó en la primera causa de muerte y en los países de ingreso mediano está entre las primeras tres. Solo en países de ingreso alto ocurre que las enfermedades respiratorias dejan de ser la principal causa de muerte (ver figura A.2) [103]. Diversos patógenos son los responsables de las IRAS pero los únicos que han causado pandemias y epidemias cobrando miles de víctimas a nivel mundial, debido a su capacidad de mutación genética, son la influenza y el coronavirus. En la siguiente sección se presenta una breve descripción de las principales.

Pandemias de influenza

La pandemia de la influenza del 1918 es considerada la más grande de la historia sobre infecciones respiratorias agudas. Hasta el 2005 los científicos lograron secuenciar con exactitud el genoma del virus de la llamada “*Gripe Española*”² gracias a una muestra obtenida de cadáveres congelados en una tumba de Alaska [84]. Ahora sabemos que la pandemia fue causada por un virus de la influenza A (H1N1), denominado así por contar con hemaglutinina (HA) antigénicamente distinta a otros virus de la influenza y glicoproteínas de neuraminidasa (NA) encontradas en el exterior del virión [65]. Uno de los trabajos más importantes realizados por investigadores del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) describe la reconstrucción exitosa del virus de influenza A (H1N1) responsable de la *pandemia de influenza española de 1918* y brinda información nueva sobre las propiedades que contribuyeron con su virulencia excepcional [84].

La gran diferencia de esta gripe, con otras pandemias de influenza en la historia mundial, fue la alta tasa de mortalidad y la fuerte virulencia en adultos sanos con edades comprendidas entre 20 y 40 años, en contraste con las gripes estacionales donde los grupos más vulnerables son los niños menores de 5 años, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas (ver figura A.3) [65, 83]. Las investigaciones médicas tienen la hipótesis de que la enfermedad causó una reacción exagerada del sistema inmunitario provocando que en personas jóvenes y sanas el sistema inmunológico se atacara a sí mismo [65]. Otra teoría mencionada en [83] sostiene que el virus de 1918 tenía una virulencia moderada solo en aquellos pacientes que habían nacido antes de 1889 debido a la exposición previa al virus, lo cual pudo proporcionar inmunoprotección parcial contra la cepa de 1918.

Se considera la tercera pandemia más grande de la historia, siendo la viruela y el sarampión, los dos virus que más muertes han causado a nivel mundial. Se estima que el virus H1N1 de la gripe española, infectó casi al 40% de la población mundial en apenas 18 meses [65], de los cuales murieron entre 50 y 100 millones de personas [83]; entre el 3% y 6% de la población mundial en aquel entonces. Las personas recuperadas de la infección sufrieron complicaciones durante muchos años después.

En verano de 1919 las políticas sanitarias y la mutación genética natural del virus pusieron fin a la tercera pandemia más grande de la historia. Sin embargo, el virus de la influenza ha sufrido otros tipos de cambio antigénico dando lugar a nuevas pandemias. Ejemplo de esto, en 1957 se produjo en Asia oriental un nuevo brote ocasionado por el virus de la influenza A(H2N2) que se difundió por todo el mundo y causó hasta mediados de 1958 entre 1 y 2 millones de muertes. En 1968 un nuevo tipo de influenza A (H3N2) se declaró en Hong Kong y produjo entre 1 y 4 millones de víctimas. La más reciente pandemia de influenza sucedió nuevamente debido al virus de la influenza A (H1N1) desde abril 2009 hasta mayo 2010. Fue detectado primero en los Estados Unidos y se propagó rápidamente por todo el país y el resto del mundo causando entre 151700 y 575400 muertes el primer año que circuló el virus [87]. La pandemia de 2009 presentó mayor morbilidad y mortalidad (fig A.4.(a) y A.4.(b), respectivamente) por neumonía severa en adultos jóvenes con edades entre 25 y 44 años comparado con distribuciones observadas durante periodos previos de influenza estacional (2005-2008). De acuerdo a Chowell et al. en [86], el 87% de las muertes en

¹La clasificación de ingreso bajo, mediano bajo, mediano alto y alto se basa en el ingreso nacional bruto per cápita, de acuerdo al Banco Mundial.

²Es llamada la gripe Española porque España se convirtió en el país referente informativo internacional sobre la pandemia [65, 88]. Varias referencias [65, 88, 89] han registrado los primeros casos en marzo de 1918 en Kansas, Estados Unidos.

personas de 5 a 59 años atribuida a la neumonía por el nuevo virus pandémico, fue evidentemente mayor comparada con el 17 % de muertes durante periodos previos de influenza.

Otras epidemias

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves. Este tipo de virus es el causante de epidemias como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en el 2002 y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) en el 2012 [102]. Las estimaciones publicadas por la OMS indican que el SARS infectó a 8096 personas y causó 774 muertes, aproximadamente [94]. Mientras que el MERS infectó a más de 2442 personas en todo el mundo siendo un patógeno más dañino para el ser humano causando complicaciones respiratorias más graves que el SARS. Hasta la fecha se conoce que murieron el 35 % de los infectados por el MERS-CoV [95]. La más reciente epidemia que enfrenta la salud pública mundial es la causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Los primeros reportes a la OMS sobre un grupo de enfermos de neumonía con causa desconocida fueron el 31 de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Hasta el día 7 de marzo del 2020 de la OMS declara que el COVID-19 ha sido reportado fuera de China en 93 regiones con 21110 casos confirmados y 413 muertes. China ha reportado oficialmente 80813 casos incluyendo 3073 muertes [93].

Mortalidad y morbilidad de las IRAS en México

Las IRAS en México constituyen un problema de salud prioritario por su continua presencia dentro de las principales causas de morbilidad y atención médica en los distintos grupos de edad ([104, 107, 108, 109]). De acuerdo a los informes de morbilidad en México de la Secretaría de Salud y la División General de Epidemiología (DGE), desde el 2000 al 2019, las IRAS ocuparon el primer lugar de causas de enfermedad, seguido por las infecciones intestinales. En la tabla 2.1 se muestran las causas de muertes registradas por la DGE para el año 2019. Puede consultarse en [91]³ todas las tablas de las principales veinte causas de morbilidad del estado de San Luis Potosí.

³Sitio web de la Secretaría de Salud del gobierno de México donde se encuentran los anuarios de morbilidad separados por edad y entidad federativa desde 1985 hasta 2019.

Tabla 2.1: Causas de enfermedad en México, por grupos de edad en el 2014.

Grupo de edad	Enfermedad					
	IRA	Infec. intestinales	Infec. vías urinarias	Úlceras, gastritis y duodenitis	Otras	Total
< 1	2 275 842	311 718	23 394	418	188 440	2 799 812
1 – 4	5 695 780	916 270	154 274	2 059	668 715	7 475 024
5 – 9	3 876 920	531 735	204 095	7 570	668 715	5 289 035
10 – 14	2 372 298	374 062	165 503	79 840	525 082	3 516 785
15 – 19	1 502 503	272 487	322 612	123 593	534 900	2 756 095
20 – 24	1 525 799	363 041	456 375	159 303	673 573	3 178 091
25 – 44	4 758 240	1 058 540	1 332 361	488 500	2 133 534	9 771 175
45 – 49	1 305 330	253 323	344 366	161 793	606 687	2 671 499
50 – 59	1 893 386	364 955	516 591	209 503	873 268	3 857 703
60 – 64	828 312	157 034	227 070	96 478	383 693	1 692 587
≥ 65	1 445 389	334 776	494 011	166 469	711 116	3 151 761
Ign	13 440	3 486	3 401	2 276	13 483	36 086
Total	27 493 239	4 941 427	4 244 053	1 497 802	8 019 132	46 195 653

Fuente: SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2014.

A finales de octubre del 2017, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) hizo un comunicado de prensa con las características de defunciones registradas (703047 muertes) en México durante el 2017. En este reporte se contabilizaron las 10 primeras causas de muerte separadas por sexo y por grupos de edad. Durante 2017, el 88.6% (622647 casos) de las defunciones se debieron a enfermedades y problemas relacionados con la salud y el 11.4% (80400 casos) a causas externas [101]. La figura A.5 resume las diez principales causas de defunción por edad. Si se desea conocer la distribución por sexo y edad se refiere al lector a consultar las tablas 4 y 5 del anexo del Comunicado de Prensa del INEGI en [101].

De los grupos antes mencionados es de particular interés la clasificación por edad, más específicamente lo relacionado con los menores de edad. Con respecto a las IRAS en menores de 5 años (1447 casos), la neumonía se presenta como la causa más importante ya que concentró el 89.9% de los casos registrados (1 302), seguida de la bronquitis y bronquiolitis agudas con el 8.2% (118). Las defunciones por influenza y neumonía se ubican entre las cinco principales causas para personas que fallecen con menos de 10 años. Para facilitar la comparación entre años se presenta las tasas de defunción registradas por neumonía e influenza por cada 10000 habitantes en la figura 2.1.

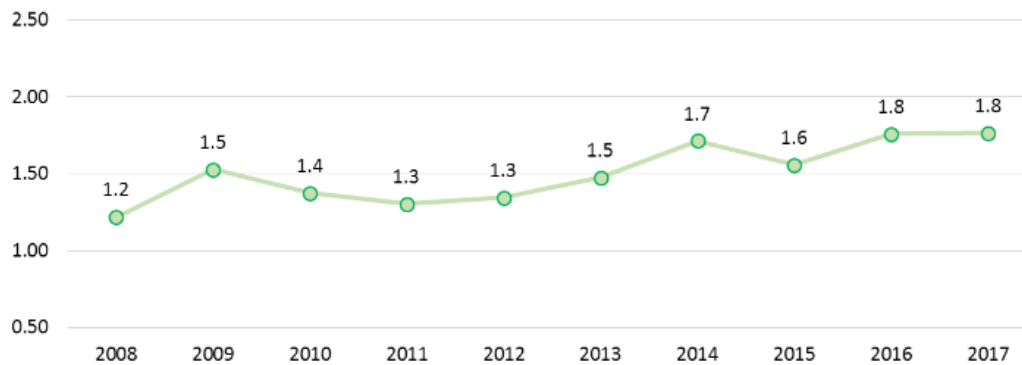


Figura 2.1: Tasa de defunciones registradas por influenza y neumonía por cada 10000 la habitantes en 2008–2017. La tasa se realizó considerando las proyecciones poblacionales 2016-2050 de CONAPO. Imagen extraída del INEGI [101].

Al revisar las principales causas de mortalidad en México nos da una dirección de dónde deben centrarse los esfuerzos de la política de salud pública. Con base en lo expuesto, nos queda claro que las infecciones respiratorias no son una enfermedad controlada en el mundo y mucho menos en México. Estudios que aporten al conocimiento de la dinámica de los virus y el sistema inmune; así como la dinámica poblacional frente a un brote siguen siendo de vital importancia para que las instituciones de salud pública tengan conocimiento y herramientas para proponer nuevas medidas que controlen más eficientemente las futuras epidemias.

2.2. Modelación matemática de enfermedades infecciosas: estado del arte

Las pandemias y epidemias más grandes de la historia de la humanidad han sido de etiología viral. Algunos ejemplos de estas enfermedades son el sarampión, la viruela, el SARS-Cov19, la gripe y el ébola [139]. Los virus de la influenza, el coronavirus y el virus sincicial respiratorio (VSR) son algunos de los microorganismos causantes de enfermedades en el tracto respiratorio, altamente contagiosos y potencialmente mortal, particularmente en niños, ancianos y personas inmunocomprometidas. Por lo anterior, resulta fundamental y prioritario conocer la dinámica del sistema inmune frente a las infecciones virales. Bajo esta perspectiva, Perelson en [142] describe la interacción de las células del sistema inmunológico (células T, células killer, interferón, macrófagos, linfocitos), antivirales, entre otros, frente a virus que causan infecciones crónicas (VIH, hepatitis B y C) e infecciones agudas como la influenza. A partir de [142] se han generado más de 900 trabajos científicos multidisciplinarios.

Los modelos matemáticos en enfermedades respiratorias se han enfocado principalmente en el virus de la influenza. Una importante razón para esto consiste en que se trata del virus que más daño ha causado a la salud pública cuyo peligro sigue latente cada año debido a su variación antigénica y facilidad de transmisión [92, 139]. En [140, 141] se expone una excelente revisión de los modelos sobre la influenza y sus principales aportes y en [149] se expone con detalle los modelos matemáticos desde los más básicos hasta los bastante complejos en epidemiología.

Desde hace muchos años se ha generado un intenso esfuerzo mundial por desarrollar programas y resultados para la vigilancia epidemiológica que busquen combatir los altos brotes de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. La modelación matemática tiene un papel importante en la comprensión de la propagación de las enfermedades infecciosas; proporciona apoyo teórico para establecer medidas de control efectivas como estrategias de vacunación [20, 23], diseñar protocolos de cuarentena o aislamiento [19], predicción de futuros brotes, entre otros [143]. Entre las cuestionamientos más importantes y de interés epidemiológico es determinar porqué las epidemias pasan por una población sin afectar a su totalidad así como conocer las condiciones para que una epidemia finalice. El trabajo de Kermack y McKendrick en [145], es uno de los primeros y mayores referentes históricos de la modelación matemática de las enfermedades infecciosas, el cual ofrece las primeras respuestas a estas inquietudes. El modelo de Kermack y McKendrick supone que todos los individuos son igualmente susceptibles y la inmunidad completa se adquiere una vez recuperado de la infección. La formulación matemática más simple de estos supuestos es un par de ecuaciones diferenciales ordinarias para el número de susceptibles (no infectados) y el número de infectados (e infecciosos) miembros de la población. En su trabajo [145] describen la solución y un completo análisis cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales, en términos de una cantidad llamada *Número reproductivo básico* (R_0) el cual mide la cantidad promedio de infecciones secundarias que puede generar un individuo infeccioso cuando el resto de la población es completamente susceptible. Éste puede calcularse en términos de los parámetros del modelo. La solución matemática afirma que si el número reproductivo básico es menor que uno entonces el número de infecciosos se desaparecerá y la epidemia se acaba; si el número reproductivo básico excede a uno, la cantidad de infecciosos aumentará dando lugar a una epidemia, mientras que el número de susceptibles disminuye pero nunca llega a cero. En [138] se muestran los principales resultados del artículo de Kermack y McKendrick del 1927, empleando la formulación en términos de la ecuación de renovación para la fuerza de infección.

Para ofrecer respuestas específicas sobre las predicciones del número de personas infectadas en una epidemia, crear estrategias de vacunación, protocolos de aislamiento y cuarentena, cuantificación, descripción y alcance del brote, sería necesario hacer suposiciones más detalladas sobre la situación, lo que genera modelos matemáticos más complicados por lo que sería más complicado encontrar soluciones analíticas y realizar el análisis cualitativo. A pesar de las limitaciones mencionadas, la modelación matemática ha demostrado ser una herramienta valiosa para comparar el efecto de diferentes estrategias de control, para aclarar y probar hipótesis sin poner en riesgo a la humanidad a diferencia de las propuestas *in vivo* o *in vitro* ya que la modelación matemática en epidemiología proporciona una comprensión de mecanismos subyacentes que influyen en la evolución y dinámica de transmisión de las enfermedades infecciosas para posteriormente sugerir estrategias de control de epidemias ([20], [120], [122], [126],[127], [130]).

En este sentido, Hatchett et al. en [121] examinaron sistemáticamente el papel de intervenciones no far-

macéuticas⁴ en pandemias pasadas para observar el impacto fundamental en la reducción de la morbilidad y mortalidad en los brotes. Los autores obtuvieron datos sobre el tiempo de implementación de 19 tipos de intervenciones no farmacéuticas en 17 ciudades de EE. UU. durante la pandemia de 1918. Su hipótesis sostenía que la implementación temprana de múltiples intervenciones se asociaba con una reducción de la transmisión de la infección. Se descubrió que en las ciudades en las que se implementaron múltiples intervenciones (cierre de escuelas, iglesias y teatros) en una fase temprana de la pandemia tuvieron tasas de mortalidad 50% más bajas que las que no lo hicieron, curvas epidémicas menos pronunciadas y una mortalidad acumulativa más baja. Estos beneficios no se lograban en ciudades donde solamente se aplicaron una o pocas medidas de control.

Dentro del objetivo de estudiar las epidemias de enfermedades infecciosas, una gran cantidad de enfoques se han propuesto para analizar el problema desde diferentes puntos de vista específicos. Aquí comentaremos dos enfoques: el de los métodos estadísticos para la vigilancia de datos de incidencia e identificación de patrones especiales en epidemias reales, y el de los sistemas dinámicos utilizados para pronosticar la evolución de una propagación epidémica continua.

La modelación matemática de la dinámica epidemiológica y ecológica de las enfermedades infecciosas se presenta frecuentemente por medio de modelos compartamentales de ecuaciones diferenciales ([72, 131, 136, 143, 149]). En las propuestas más simples se considera la población homogénea. Sin embargo, para enfermedades de transmisión, una modelación matemática más realista debe considerar variables adicionales al tiempo para estructurar la población, tales como el tamaño poblacional, edad del individuo ([133, 146, 147, 148]) y localización espacial ([134, 135]). La edad es una de las características más importantes en la modelación de enfermedades infecciosas debido a que en individuos con diferentes edades la susceptibilidad, la virulencia del patógeno, la tasa de recuperación, la tasa de mortalidad, entre otros parámetros, pueden variar. [39].

En este aspecto, algunos de los trabajos pioneros son Sharpe y Lotka (1911) y McKendrick (1926) quienes estudian un modelo para la dinámica poblacional, denotada por $u(a, t)$ en el tiempo t y edad a ; consideran que las tasas de mortalidad y fertilidad son dependientes únicamente de la edad. Generando el modelo en ecuaciones diferenciales parciales lineales dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial u(a, t)}{\partial t} &= -\mu(a)u(a, t), \\ u(0, t) &= \int_0^\infty \beta(a)u(a, t) da := B(t), \\ u(a, 0) &= u_0(a) \end{aligned} \tag{2.1}$$

donde $u_0(a)$ es la distribución inicial de edades. Se sabe que la existencia y unicidad de la solución de (2.1) está garantizada bajo las siguientes condiciones.

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_0(a)}{\partial a} + \mu(0)u_0(0) &= \int_0^\infty \beta(a) \left[\frac{\partial u_0(a)}{\partial a} + \mu(a)u_0(a) \right] da. \\ u_0(a) \geq 0, u_0(0) &= \int_0^\infty \beta(a)u_0(a) da \\ u_0 &\in \mathcal{C}^1([0, \infty[, \mathbb{R}) \cap \mathcal{L}^1([0, \infty[, \mathbb{R}) \\ \beta, \mu &\text{ continuas, acotadas y no negativas en } [0, \infty) \\ \int_0^\infty \mu(a) da &= +\infty \end{aligned} \tag{2.2}$$

Posteriormente en [32, 33] se consideró el modelo (2.1) con mortalidad y fertilidad dependientes del tamaño

⁴En [121], intervenciones no farmacéuticas se refieren a políticas públicas destinadas a reducir los contactos infecciosos entre las personas

poblacional generando el modelo de ecuaciones diferenciales parciales integro-diferenciable hiperbólico no lineal definido por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial u(a, t)}{\partial t} &= -\mu(a, U(t))u(a, t), \\
u(0, t) &= \int_0^\infty \beta(a, U(t))u(a, t) da := B(t), \\
u(a, 0) &= u_0(a), \\
U(t) &= \int_0^\infty u(a, t) da.
\end{aligned}
\tag{2.3}$$

La existencia y la unicidad de las soluciones de (2.3) para $t > 0$ es presentado por [32, 33].

Los modelos compartamentales tipo SIR son los más populares para la modelación de enfermedades infecciosas. Estos consisten en dividir la población en los estados de la enfermedad que interese estudiar; por ejemplo Susceptibles (S), Infectados (I) y Recuperados (R). Bajo esta línea de trabajo también se encuentra [27, 28, 29, 30, 31, 36, 37, 38] los cuales trabajan con modelos epidemiológicos compartamentales estructurados por edades definidos por sistema de ecuaciones integro-diferenciales parciales no lineales. En cada uno se realiza un análisis cualitativo del modelo que involucran resultados sobre las condiciones de la solución, estabilidad de los estados estacionarios asintóticos, valores umbrales, entre otros. Agregando algunos efectos adicionales como la vacunación o tratamientos farmacéuticos.

En [36, 37] extienden el modelo (2.3) a un modelo compartamental epidémico SEIR estructurado por edades, para lo cual utilizan aspectos elementales de la teoría de semigrupos de operadores acotados en espacios de Banach, teoría espectral y aspectos elementales del análisis funcional con el objetivo de establecer la existencia y unicidad de una solución no negativa para asegurar que las ecuaciones del modelo están bien planteadas. Además, usando aspectos de la teoría espectral se encuentran valores umbrales para la existencia de estados endémicos los cuales son establecidos bajos ciertas condiciones. Finalmente, la estabilidad de estados estacionarios también han sido examinados, estos son relacionados con el límite espectral $s(A)$ ⁵ de A , el cual es el generador infinitesimal de un semi grupo quasi irreducible generado por las ecuaciones del modelo. En particular, se mostró que si $s(A) < 0$ entonces el equilibrio libre de enfermedad es globalmente estable, si $s(A) > 0$ entonces el equilibrio endémico único es globalmente estable.

Los modelos comentados en el párrafo anterior conducen a sistemas de ecuaciones parciales dado que consideran dos tipos de variables independientes, el tiempo t y la edad a . En este trabajo se utilizarán modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias multigrupos separados por grupos de edad heterogéneos pero con dinámica homogénea dentro de cada grupo dado que se asume la misma tasa de recuperación, la misma tasa de envejecimiento, entre otras. Estos modelos se han abordado desde 1978 por Hethcote hasta la actualidad. Hethcote aborda un modelo SIRS con inmunidad por vacunación, inmunidad natural e inmunidad temporal después de la infección. Demuestra la existencia y unicidad del punto de equilibrio endémico mas no explora su estabilidad.

Existe una cantidad vasta de referencias que podemos citar en los que se utiliza este tipo de modelos que se generan a partir del planteado por Heathcote [40] en 1978. Trabajos como [44, 45, 46, 90] estudian modelos tipo SIR, SIS, SEIR, o cualquier otra variante de los modelos compartamentales utilizados en estudios sobre epidemiología matemática. En todos los mencionados se explora el análisis de estabilidad global de los puntos de equilibrio endémicos, persistencia o análisis de bifurcación. La demostración de la existencia y la unicidad de los equilibrios endémicos de modelos multigrupos en altas dimensiones es un problema muy complejo y bajo algunas condiciones son problemas abiertos [45, 47].

Para estudiar la estabilidad global en los modelos multigrupos tipo SIR planteados en [42, 43, 45, 46, 47, 90] se utiliza teoría de gráficas con la cual construyen funciones globales de Lyapunov para distintos tipos de modelos biológicos acoplados. Estos se aproximan mediante una gráfica dirigida interpretando que cada vértice representa el subgrupo homogéneo de toda una población heterogénea y los arcos dirigidos

⁵ $s(A) = \sup\{Re \lambda : \lambda \in \sigma(A)\}$, $\sigma(A)$ es el espectro del operador infinitesimal A

representan la inter conexiones e interactividad entre los vértices del sistema. En todos los casos los autores han demostrado que el número reproductivo básico R_0 es un valor umbral global en el sentido de que si éste es menor o igual que uno, el equilibrio libre de enfermedad es globalmente asintóticamente estable y la enfermedad desaparece. Mientras que si este número es mayor que uno, existe un único equilibrio endémico el cual es asintóticamente globalmente estable y por lo tanto la enfermedad persiste en la población. En [45, 47] se modela la incidencia con una función general no lineal donde $\beta_{kj} f_{kj}(S_k, I_j)$ representa la infección cruzada entre el grupo k y el grupo j y la matriz $B = (\beta_{kj})$ representa la matriz de contacto entre los grupos k y j . La diferencia entre los modelos estudiados en [45, 47] consiste en que [45] estudia un modelo SIR donde una parte de la población tiene inmunidad natural y se vacuna a un porcentaje de la población susceptible. Mientras que [47] analiza un modelo SEIR sin condiciones de inmunidad.

Por otra parte, [46] utiliza una forma de incidencia bilineal $\sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k I_j$ donde, al igual que otros autores,

se considera a la matriz $B = (\beta_{kj})$ como la matriz de contacto entre los grupos k y j . Así mismo considera la hipótesis de la existencia de población con inmunidad natural y la vacunación de una parte de los susceptibles. Concretamente, la diferencia de todos los artículos presentados o de cualquier otro en relación a este tema, consiste en las hipótesis consideradas en el proceso de modelación, lo cual modifica la tasa de trasmisión, introducción de individuos en el estado de susceptibles, entre otros. Por ejemplo [43] estudia un modelo SIR multigrupo en donde se interesa evaluar la influencia de los movimientos de los humanos en el proceso de la transmisión de la enfermedad. Similarmente, [42] incluye en el modelo SIS el efecto de la migración de la población entre diferentes regiones.

A la luz de estos resultados es crucial determinar cómo se forma la incidencia u otros factores epidemiológicos que influyen en la singularidad y la estabilidad global de los equilibrios endémicos.

Como se ha podido apreciar, existe basta literatura sobre resultados analíticos de modelos compartamentales. En la sección 3.2.1 discutiremos los resultados utilizados para garantizar el buen planteamiento del modelo que se propone en el presente trabajo. Otros enfoques recientes que involucran aspectos biológicos más reales, son los modelos deterministas de ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales ([20, 123, 137]), modelos de red, modelos de simulación estocástica ([120, 126]), entre otros; a partir de simulaciones numéricas del modelo se permite visualizar computacionalmente el comportamiento de los individuos en una comunidad infectada.

El reporte de casos confirmados de enfermos y muertes por unidad de tiempo ha dado la oportunidad de realizar innumerables estudios estadísticos que han permitido entender las epidemias y pandemias pasadas. Los principales aportes de estos trabajos consisten en cuantificar y dimensionar el impacto que tuvieron las medidas de control y prevención como son el cierre de escuelas, vacunación o cuarentena de los infectados en alguna epidemia.

Por ejemplo, la *gripe española* se caracterizó por una alta tasa de ataque, varias oleadas de infección y alta mortalidad en adultos jóvenes. Tales observaciones pueden ser comprendidas mejor ajustando modelos explicativos a los datos para estimar el R_0 y otros parámetros que describen la propagación de la gripe ([125, 126]). Estas estimaciones de parámetros se pueden usar para simular escenarios que examinen las posibles consecuencias de estrategias de control de brotes. Los trabajos [123, 137] son otros ejemplos de ajuste de modelos matemáticos a datos de incidencia cuyos resultados aportan a la comprensión de la dinámica de la transmisión de enfermedades infecciosas enfatizando cuáles grupos de edad son los mayores diseminadores de las infecciones respiratorias con lo cual darle mayor atención en las medidas preventivas. Con el propósito de incluir mayor realismo al proceso de modelación otros trabajos han tomado en cuenta el papel que tiene el contacto social de los individuos. Sabemos que este se relaciona fuertemente con el grupo de edad y la forma del esparcimiento de la infección, así como en los patrones de inmunidad, la efectividad de las vacunas, entre otros aspectos. Además, esta información también cambia en los países por distintos patrones de conducta y culturales que intervienen en la dinámica de la enfermedad. En consecuencia los resultados determinados por otros estudios son dirigidos a explicar brotes epidémicos específicos de la región estudiada con las condiciones establecidas. Por ejemplo, Schmidt et al. en [1] determinaron el impacto de los patrones de contacto social y factores demográficos sobre el esparcimiento de la influenza mediante simulaciones numéricas de su modelo, así determinaron cuáles resultados de vacunación podrían ser generalizados a otros contextos.

Similarmente, en [19] se estudia el impacto que tiene el aislamiento social como estrategia de control de un brote de influenza. Dado que los programas de vacunación suelen ser caros o pueden resultar ineficientes al no llegar a toda la población en riesgo, se investiga un tratamiento alternativo evitando el contacto entre los niños y adultos mayores. Determinan que el 50% de las infecciones de influenza en los adultos mayores son causadas por el contacto directo con niños, así que el distanciamiento social entre abuelos y nietos es mayormente efectivo para reducir las tasas de ataque de esta población en riesgo.

En la actualidad contar con los datos de la evolución de una epidemia es cada vez más sencillo. Los autores en [1, 19, 21] confirman la importancia de obtener información a partir de datos reales y que la fuerza de infección es uno de los parámetros que más aportan al entendimiento de las enfermedades infecciosas. Considerando estas dos importantes ideas, en el siguiente capítulo se presenta con detalle la metodología a seguir del presente trabajo.

Capítulo 3

Planteamiento del problema

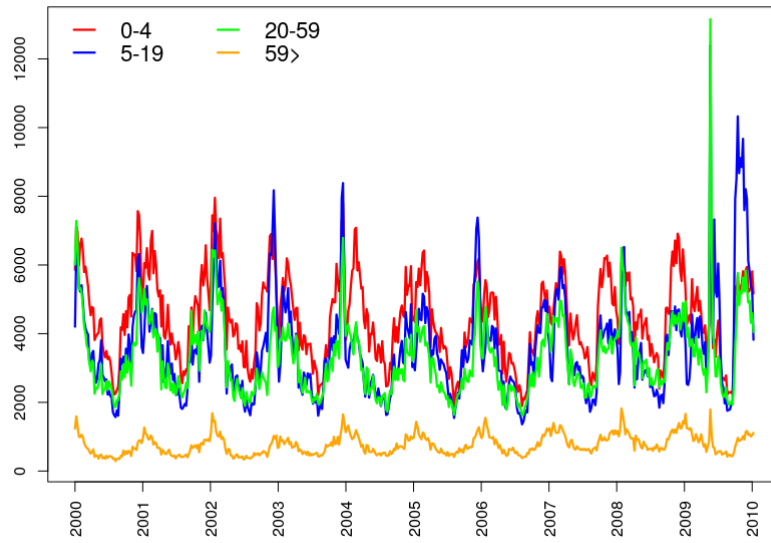
Para estudiar el problema inverso se requiere un sólido conocimiento acerca del problema directo correspondiente. Por consiguiente, en este capítulo se presentará el modelo biológico asociado al fenómeno descrito en el capítulo 1 y se hará una detallada descripción de los datos utilizados en el estudio. Finalmente abordaremos aspectos de la inferencia bayesiana como la metodología utilizada para resolver el problema inverso.

3.1. Descripción y análisis exploratorio de los datos

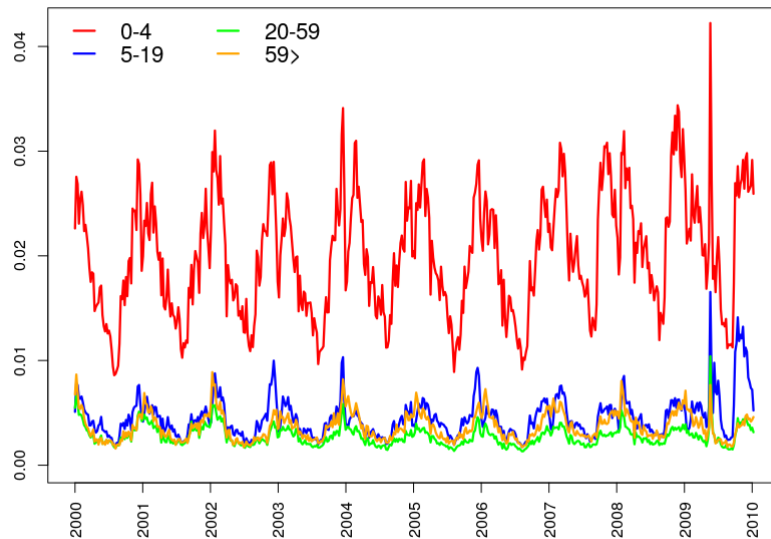
Nuestros datos consisten de registros semanales de casos confirmados de IRAS del Hospital General del Estado de San Luis Potosí, México, reportado por el Departamento de Epidemiología y Servicios de Salud del Estado. Los informes disponibles comprenden desde el 2000 al 2018 para cuatro grupos de edades. El grupo 1 corresponde a los niños de 0 a 4 años (incluyendo el periodo de lactancia y niños en edad preescolar), el Grupo 2 está formado por niños pequeños y adolescentes de 5 a 19 años en la primaria y secundaria, el Grupo 3 tiene adultos de 20 a 59 años, incluye personas de la clase trabajadora y el Grupo 4 incluye adultos mayores de 60 años o más, en su mayoría personas jubiladas.

Los datos de IRAS cumplen con el norma de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión de la OMS. Nuestra serie de tiempo incluye enfermedades respiratorias clasificadas con los códigos ICD-10 J00-J06, J20, J2, excepto J02.0 y J03.0 [63].

El total de individuos infectados por semana se muestran en las Figuras 3.1(a) y 3.2(a). Notamos que el número de casos es similar en los primeros tres grupos de edad. La clase de edad con menor casos corresponden a adultos mayores. Sin embargo, si presentamos los datos como porcentaje de la población total en cada grupo de edad, se puede ver que el grupo de niños (0-4) tiene considerablemente más casos mientras que los otros tres grupos son más similares entre sí (ver Figuras 3.1(b) y 3.2(b)).

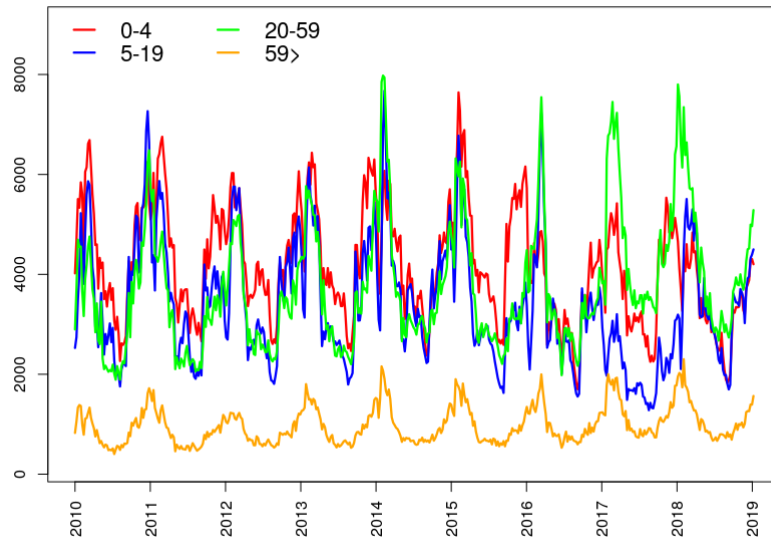


(a)

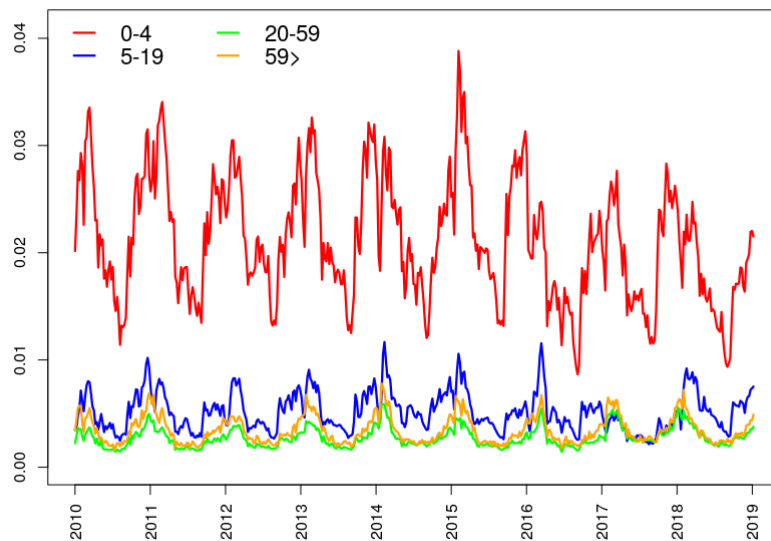


(b)

Figura 3.1: (a) Número semanal de casos nuevos de IRAS en San Luis Potosí, México, desde el 2000 a 2009, separados por edad. (b) Porcentaje de casos semanales con respecto al total en cada clase de edad. El porcentaje se obtuvo utilizando las proyecciones de CONAPO 2000-2031. Fuente: Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



(a)



(b)

Figura 3.2: (a) Número semanal de casos nuevos de IRAS en San Luis Potosí, México, desde el 2010 a 2018, separados por edad. (b) Porcentaje de casos semanales con respecto al total en cada clase de edad. El porcentaje se obtuvo utilizando las proyecciones de CONAPO 2000-2031. Fuente: Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Para analizar los datos dividimos las series de tiempo en ocho periodos de un año cada uno (52 semanas consecutivas) a partir de finales de julio (30^a semana de 2000). Por lo tanto, los periodos inician en julio del 2000 y finalizan en julio del 2001, así con todos los años. No hemos analizado los datos de los periodos 2008-2009 ni 2009-2010 debido a que durante esos meses se presentó la pandemia de influenza A(H1N1) del 2009 presentando características atípicas en comparación con las IRAS de los años anteriores. Para cada periodo definimos una *semana pico* como la semana del calendario con el mayor número de casos de IRAS. Posteriormente identificamos un periodo de incremento en los casos de incidencia (*semana pre pico*) para comenzar con la temporada de gripe que generalmente se presenta a principios de octubre (semana 40), y un periodo de decrecimiento en los casos de incidencia (*periodo post-pico*) para terminar con la temporada de invierno, generalmente a finales de marzo (semana 12) del año siguiente. La figura 3.3 muestra datos desde julio de 2000 a junio de 2001 para cada grupo de edad. El pico de la infección se indica con una línea continua púrpura mientras que las líneas punteadas de color púrpura representan el principio y el final del brote. La banda rosa indica las vacaciones de semana santa y la semana de pascua (dos semanas) y la banda morada indica las vacaciones de verano e invierno, como se lee en el Calendario de la Secretaría de Educación Pública (SEP) de México [14].

Observamos que para los grupos de edad escolar (0-4 y 5-19), el primer brote comienza alrededor de la primera semana de agosto y finaliza en los últimos días de diciembre, aproximadamente. El número de casos disminuye y aumenta nuevamente dos o tres semanas después. Estas semanas de disminución drástica de casos coinciden con las vacaciones de invierno de la SEP (últimas dos semanas de diciembre de 2000 y la primera semana de enero de 2001). Se observa un efecto distinto en el grupo de personas mayores, la semana pico es la más lejana en comparación con los otros grupos de edad.

Las figuras 3.4-3.5 muestra la incidencia del grupo 1 en todos los periodos, desde el 2000 hasta el 2017. La banda púrpura corresponde a las vacaciones de invierno. Nuestros datos sugieren que el comienzo de las vacaciones disminuye la incidencia en individuos en edad escolar (grupos de edad de 0 a 19 años) y que el momento en que el número de infecciones comienza a aumentar nuevamente se aproxima fuertemente con el regreso a la escuela.

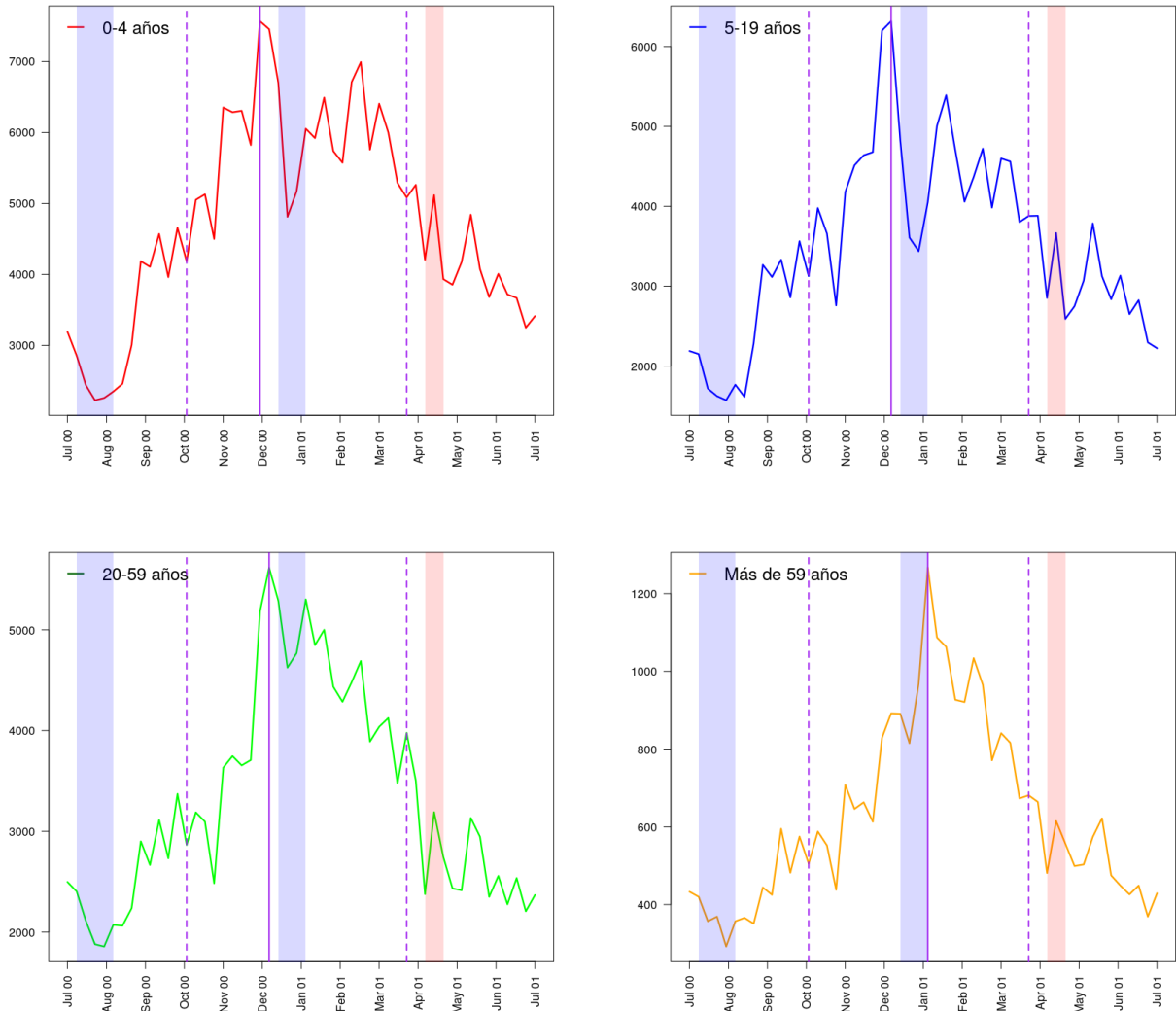


Figura 3.3: Casos semanales de IRAS por grupo de edad desde julio del 2000 hasta junio del 2001. La línea vertical continua morada indica la semana pico. Las líneas verticales discontinuas moradas indican el comienzo y el fin del brote (semana pre pico y post pico, respectivamente). La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.

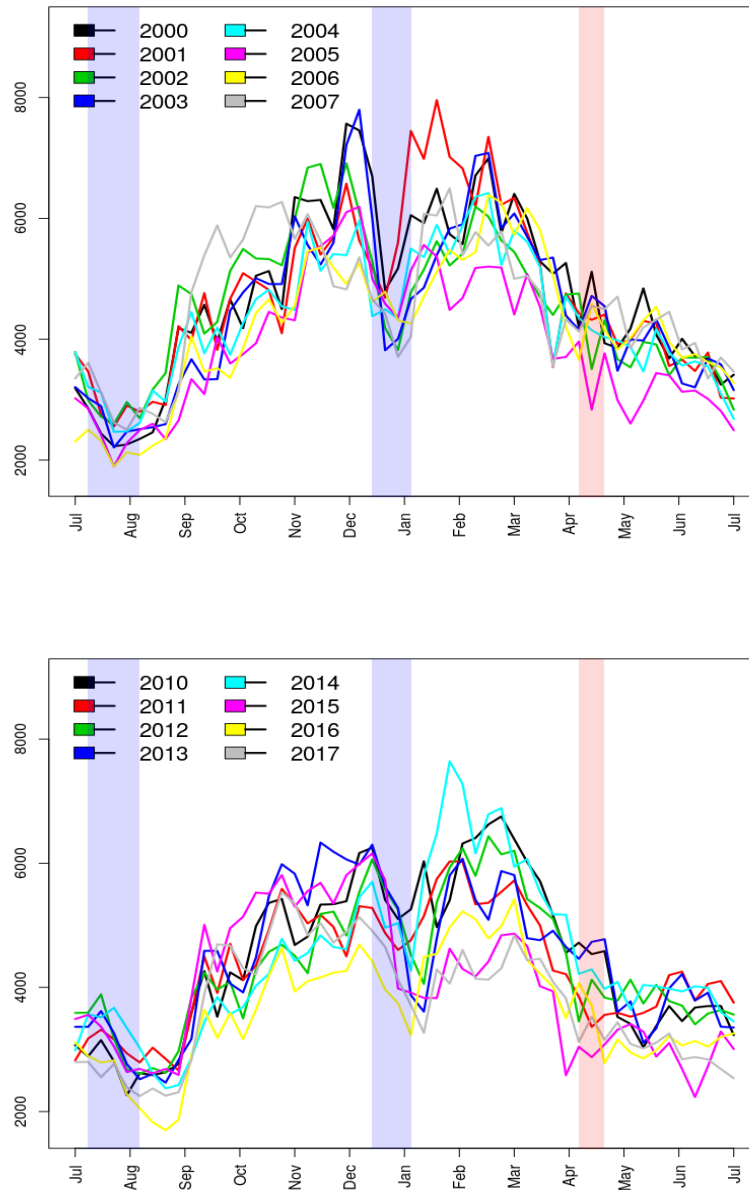


Figura 3.4: Casos semanales de IRAS del grupo 1 (0-4), San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde de dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.

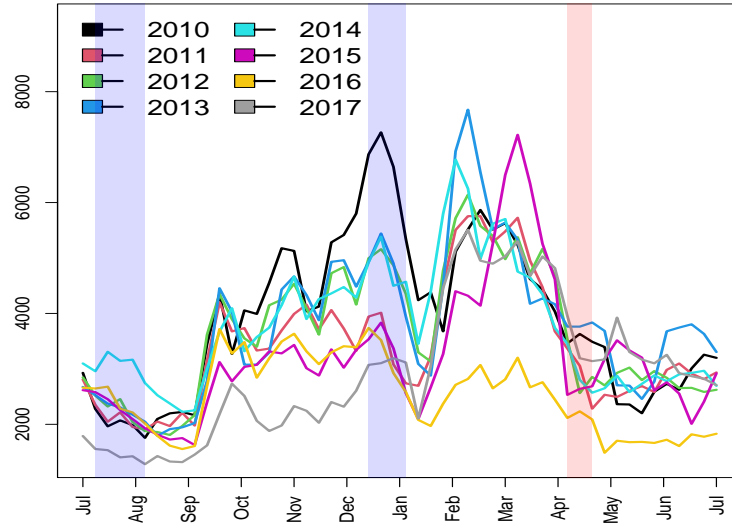
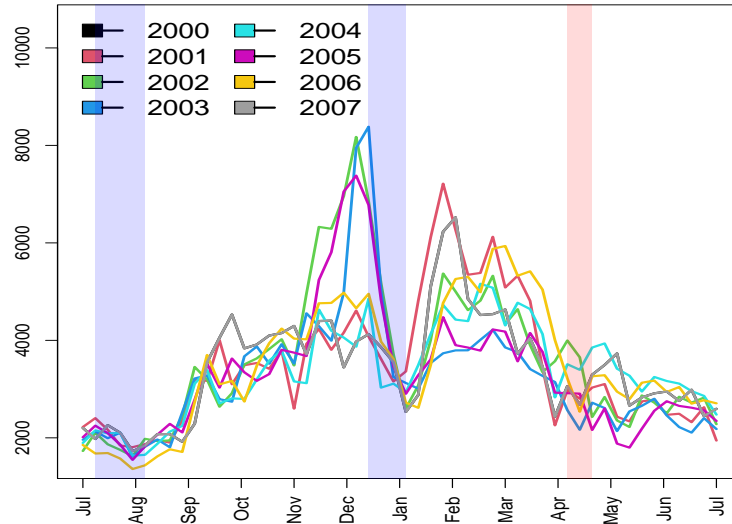


Figura 3.5: Casos semanales de IRAS del grupo 2 (5-19), San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.

Lo contrario sucede con los ancianos; el fin de las vacaciones parece ser el momento en que son más susceptibles a las IRAS. Este patrón ocurre en el 87.5% de los periodos estudiados (periodo 2000-2001, 2001-2002, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008, 2011-2018. Ver figura 3.6). Es claro que una proporción de individuos pertenecientes a los grupo 3 y 4 (20-59 y más de 59, respectivamente) tienen actividades que no se ven sustancialmente afectadas por las vacaciones escolares, por lo tanto, es esperado no observar durante esta etapa cambios significativos en la trayectoria del brote en estos grupos de edad.

La propagación de virus y bacterias que causan IRAS está directamente relacionada con el cantidad de contactos entre individuos. En consecuencia, como sugieren nuestros datos, es natural esperar una disminución en los casos de infección durante las vacaciones escolares, principalmente para los grupos 1 y 2. Otros estudios sobre enfermedades similares [1, 19, 60] han confirmado el patrón observado en nuestros datos: vacaciones y aislamiento social disminuyen el número de casos de infecciones.

Trabajos como [63, 74] utilizaron la serie de tiempo de incidencia mostrados en 3.1 pero con los datos acumulados ya que su interés no estaba en estudiar el papel de las edades en el proceso de transmisión. García et al. en [74] presentó un nuevo método para detectar la aparición de brotes epidémicos usando herramientas de inferencia Bayesiana. El método estima la semana epidemiológica del brote, R_0 y la tasa de infección β a partir de un modelo SIR con demografía estocástica. Por otra parte, Comas-García et al. [63], han utilizado los datos, mostrados en la figura 3.1-3.2, para describir las principales características demográficas y clínicas, así como los síntomas de los pacientes hospitalizados, para obtener información a nivel epidemiológico y estadístico del hospital.

Antes y después de la semana pico

En este apartado se muestran algunas medidas estadísticas que proporcionan información sobre el riesgo de infección de cada grupo de edad en la semana pre pico comparada con la semana post pico. El riesgo relativo (RR) evalúa el cambio en la proporción de individuos infectados en la población antes y después de la semana pico del brote en relación con el número total de casos reportados durante el año. Siguiendo a [52], el riesgo relativo para el grupo de edad k se define por:

donde el número total de casos que ocurren antes y después del pico del brote se denotan por B_k y A_k , respectivamente. Los valores de RR informan sobre el grupo que tiene un mayor riesgo de infección en el tiempo previo al pico. Estimaciones de riesgo relativo para cada grupo junto con sus intervalos de confianza del 95% se muestran en la Tabla 3.1. Detalles técnicos sobre el cálculo de los intervalos de confianza se pueden encontrar en [62]. Observamos que el grupo de edad 5-19 tiende a tener un mayor riesgo antes del pico, mientras que el grupo 20-59 tiende a tener mayor riesgo después del pico. El patrón no es claro para los niños (0-4) así como para los adultos mayores (más de 59) ya que los RR antes y después del pico cambian según el año.

Tabla 3.1: Estimación del Riesgo Relativo y su intervalo de 95% de confianza para cada grupo de edad.

	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008
5 <	0.87 [0.86, 0.87]	1.22 [1.21, 1.23]	1.07 [1.07, 1.08]	0.95 [0.94, 0.96]	1.81 [1.79, 1.83]	1.03 [1.02, 1.04]	0.98 [0.97, 0.99]	1.22 [1.21, 1.24]
5-19	1.11 [1.10, 1.12]	1.07 [1.05, 1.08]	1.06 [1.05, 1.07]	1.18 [1.17, 1.19]	1.25 [1.23, 12.6]	0.96 [0.95, 0.97]	1.35 [1.33, 1.37]	1.17 [1.16, 1.19]
20-59	0.97 [0.96, 0.98]	0.78 [0.77, 0.78]	0.80 [0.79, 0.81]	0.95 [0.94, 0.96]	0.48 [0.47, 0.49]	0.77 [0.76, 0.78]	1.04 [1.03, 1.05]	0.71 [0.71, 0.72]
≥ 60	1.78 [1.73, 1.83]	0.76 [0.74, 0.78]	1.16 [1.14, 1.19]	0.83 [0.81, 0.85]	0.50 [0.48, 0.51]	2.39 [2.33, 2.45]	0.37 [0.36, 0.38]	0.78 [0.76, 0.80]

3.2. Modelo Matemático: descripción y propiedades básicas

3.2.1. Modelo 1

Para evaluar el papel de la edad en la transmisión de las IRAS, utilizamos un modelo determinista multigrupo SEIRS con estructura de edad. Se han introducido modelos multigrupo en la literatura para

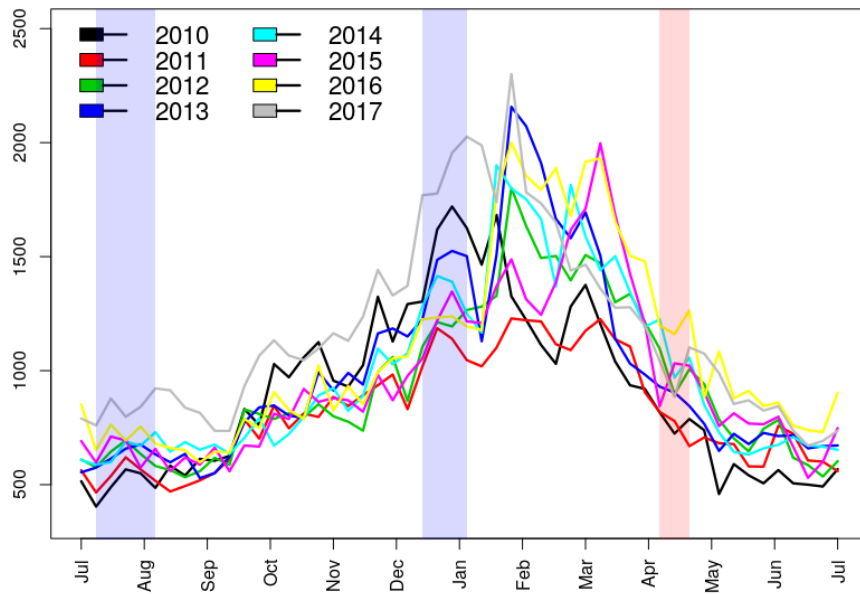
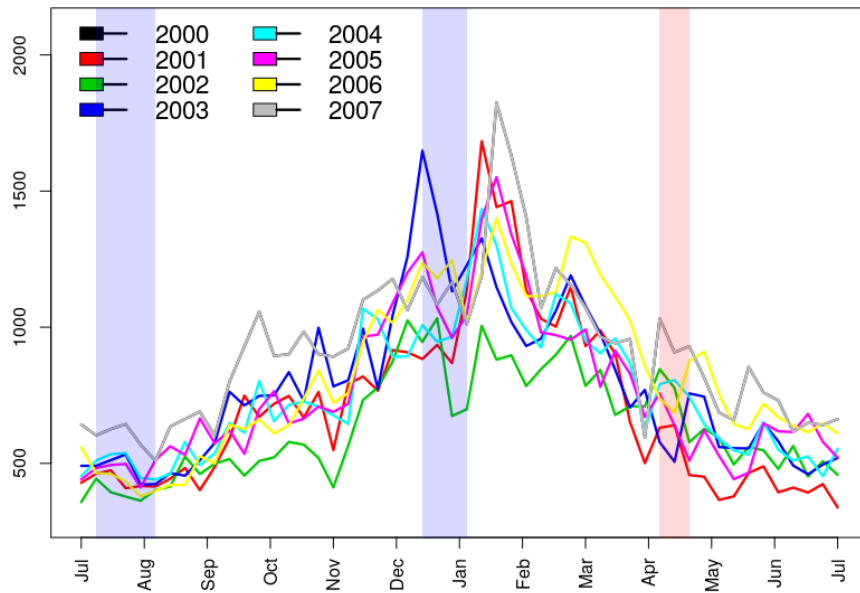


Figura 3.6: Casos semanales de IRAS del grupo 4 (más de 59) en San Luis Potosí, México. La región rosa corresponde dos semanas de vacaciones: semana santa y pascua. Las regiones moradas corresponden a las vacaciones de verano e invierno, según el calendario de la SEP.

describir la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas en poblaciones de hospederos heterogéneas [31, 36, 37]. El modelo multigrupo se formula dividiendo la población de tamaño $N(t)$ en m grupos distintos. Para $1 \leq k \leq m$, el grupo k -ésimo es, a su vez, dividido en cuatro compartimentos de acuerdo a su estado de la enfermedad: Susceptible, Latente, Infeccioso y Recuperado, cuyo número de individuos en el momento t se denota por $S_k(t)$, $E_k(t)$, $I_k(t)$ y $R_k(t)$, respectivamente. Nuestra hipótesis es que las personas nacen susceptibles y pueden contagiarse por transmisión a partir de un individuo infeccioso perteneciente a uno de los k grupos de edad. Entonces pasará un periodo de latencia antes de volverse infeccioso. Mientras permanezca en el estado de recuperados $R_k(t)$ se consideran inmunes. Una consecuencia de la formulación del modelo es que suponemos que el tiempo de espera de cada individuo dentro de cada compartimento está distribuido exponencialmente. Este aspecto se discutirá con más detalle en la sección de conclusiones 6.

El reclutamiento de individuos al primer grupo de susceptibles ($S_1(t)$) está dado por una constante ν_k , llamada tasa de fertilidad. Se asume que la proporción de sexos es 1:1. El tiempo promedio en el estado de latencia viene dado por $1/\eta_k$. Suponemos que las personas en estado I_k se recupera con una tasa constante γ_k , y una vez recuperados, permanecen inmunes (compartimento $R_k(t)$) a la enfermedad durante un tiempo medio $1/\omega_k$. El tiempo promedio que una persona permanece en el grupo de edad k es de $1/\alpha_k$. Sabemos que la tasa de mortalidad podría variar según la edad, por lo tanto, para los valores de μ_k usamos los resultados obtenidos por Comas-García et al. en [63] donde se dedujeron las tasas de mortalidad para la población de SLP separadas por los mismos grupos de edad usados en este trabajo. Finalmente, $\lambda_k(t)$ denota la fuerza de infección del grupo k y representa la tasa per cápita a la que se infectan las personas susceptibles, en la semana t con $k \in \{1, 2, 3, 4\}$ y $t \in \{1, 2, \dots, 52\}$ y está definida en la ecuación (3.1).

$$\lambda_k(t) = \beta_k \sum_{j=1}^4 c_{jk} \frac{I_j(t)}{N_j(t)} h(t), \quad (3.1)$$

donde $N_j(t) = S_j(t) + E_j(t) + I_j(t) + R_j(t)$ y la función $h : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$,

$$h(t) = \rho \left[1 + \cos \left(\frac{2\pi}{52} t + \phi \right) \right] \quad (3.2)$$

describe la estacionalidad en la tasa de contacto [59]. El parámetro β_k representa el riesgo de infección del grupo k , o la probabilidad de que un contacto hecho por un grupo k individual genera una nueva infección. La matriz cuadrada $m \times m$, $C = (c_{jk})$ es la matriz de contactos y cada elemento c_{jk} representa el número promedio de contactos entre grupos de edad j y k .

En la tabla 3.2 se muestra el significado y valor asociado a cada parámetro del modelo. El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que define nuestro modelo SEIRS se muestra en el conjunto de ecuaciones (3.3). La figura 3.7 muestra su diagrama.

$$\begin{aligned} \dot{S}_1(t) &= \Gamma + \omega_1 R_1 - (\lambda_1(t) + \mu_1 + \alpha_1) S_1, \\ \dot{S}_k(t) &= \omega_k R_k - (\lambda_k(t) + \mu_k + \alpha_k) S_k + \alpha_{k-1} S_{k-1}, \quad k = 2, 3, 4, \\ \dot{E}_k(t) &= \lambda_k(t) S_k - (\mu_k + \eta_k + \alpha_k) E_k + \alpha_{k-1} E_{k-1}, \\ \dot{I}_k(t) &= \eta_k E_k - (\mu_k + \gamma_k + \alpha_k) I_k + \alpha_{k-1} I_{k-1}, \\ \dot{R}_k(t) &= \gamma_k I_k - (\mu_k + \omega_k + \alpha_k) R_k + \alpha_{k-1} R_{k-1}, \end{aligned} \quad (3.3)$$

Tabla 3.2: Parámetros del modelo SEIRS definido en las ecuaciones (3.3).

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
$N_k(t)$	Tamaño del grupo k en el tiempo t		Proyecciones CONA-PO 2000-2031
μ_k	Tasa de muerte	$2,7 \times 10^{-6}, 1,1 \times 10^{-7}, 7,3 \times 10^{-7}, 2,9 \times 10^{-5}$	[63]
ν_k	Tasa de fecundidad	Definida en las tablas 5.1-5.2	Proyecciones CONA-PO 2000-2031
α_k	Tasa de envejecimiento	$1/(52 \cdot 4), 1/(52 \cdot 14), 1,0/(52 \cdot 39)$	Tomado a juicio de experto
ω_k	Tasa de inmunidad	Estimado	
η_k	Tasa de latencia	1	Tomado a juicio de experto
γ_k	Tasa de recuperación	Estimado	
C_{kj}	Número de contacto entre grupos	Definido en la tabla 5.5	[2]
β_k	Probabilidad de infección	Estimado	
κ	Parámetro de dispersión	Estimado	
$\lambda_k(t)$	Fuerza de infección	Definido por la ecuación(3.1)	
$h(t)$	Función de estacionalidad	Definido por (3.2)	
ρ	Amplitud de la estacionalidad	Estimado	
ϕ	Cambio de fase de estacionalidad	Estimado	

Las enfermedades respiratorias reportadas en nuestros datos no poseen transmisión vertical. Las infecciones ocurren necesariamente a través de la interacción entre individuos infectados e individuos susceptibles. Definimos Γ como la cantidad media per cápita de nacimientos por semana, por lo tanto solo se define para el primer grupo de susceptibles. Los valores tomados para Γ se muestran en la sección 5.1.

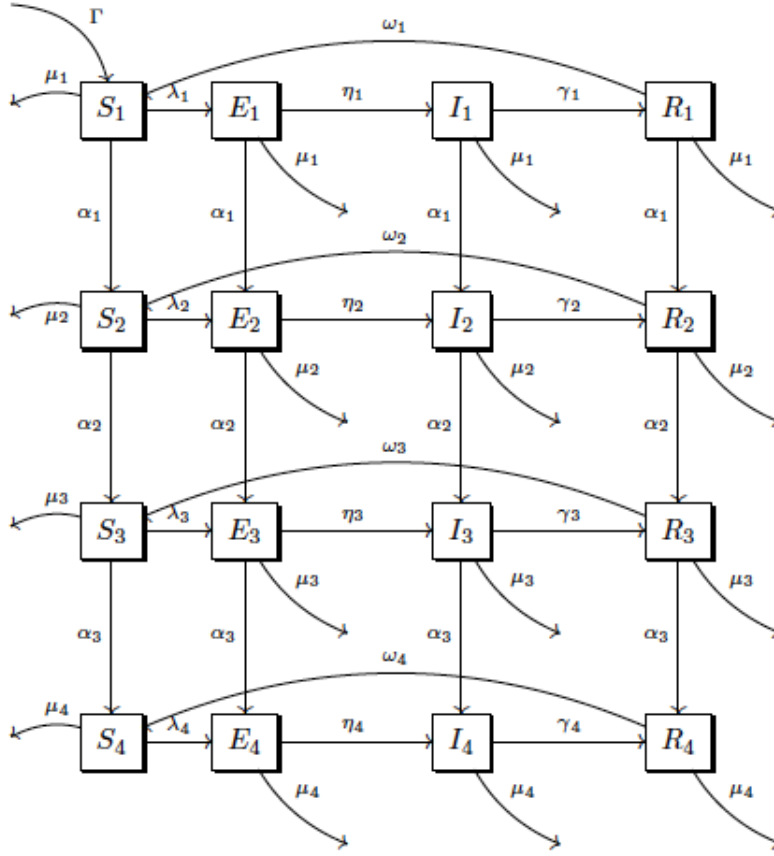


Figura 3.7: Diagrama de flujo para el modelo SEIRS definido en las ecuaciones 3.3.

Sea $(m_{kj}) = \beta_{ik}c_{kj}$ el coeficiente de transmisión entre el individuo S_k y I_j . Consideramos $m_{kj} \geq 0$ donde $m_{kj} = 0$ significa que no existe transmisión de enfermedades entre los compartimentos S_k y I_j . La matriz $M = (m_{kj})$ contiene los patrones de contacto y transmisión entre los grupos del modelo. En consecuencia, se puede construir una gráfica $L = G(M)$ asociada a la matriz M , cuyos vértices k representan el k -ésimo grupo, $k = \{1, 2, 3, 4\}$. Una arista directa existe desde el vértice k al vértice j si y sólo si $m_{kj} \geq 0$.

Asumiremos que M es irreducible, lo cual equivale a suponer que $G(M)$ es fuertemente conexa. Desde el punto de vista biológico esto significa que cualquiera dos grupos k y j tienen una directa o indirecta ruta de transmisión de la enfermedad. Para el resto de parámetros consideramos las siguientes hipótesis:

- (i) $\Gamma, \mu_k, \gamma_k, \eta_k, \omega_k, \alpha_k$ son positivos para todo $k \in \{1, 2, 3, 4\}$.
- (ii) La matriz $\beta_k \cdot c_{kj}$ es no negativa e irreducible para todo $k, j \in \{1, 2, \dots, m\}$.

Si sumamos para cada k las ecuaciones del modelo (3.3), podemos definir $N_k = S_k(t) + E_k(t) + I_k(t) + R_k(t)$, para $k = 1, 2, 3, 4$ y $N(t) = N_1 + N_2 + N_3 + N_4$. Por lo tanto,

$$\begin{aligned}
 \dot{N}(t) &= \sum_{k=1}^4 (\dot{S}_k(t) + \dot{E}_k(t) + \dot{I}_k(t) + \dot{R}_k(t)) \\
 &= \Gamma - \mu_1 N_1 - \mu_2 N_2 - \mu_3 N_3 - \mu_4 N_4 \\
 &\leq \Gamma - \mu(N_1 + N_2 + N_3 + N_4) \\
 &= \Gamma - \mu N(t).
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde $\mu = \min\{\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4\}$. En consecuencia:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\Gamma}{\mu}$$

Entonces el conjunto

$$B = \{(S_1, S_2, \dots, R_3, R_4) \in \mathbb{R}^{16} \mid S_1 + E_1 + \dots + E_4 + I_4 + R_4 \leq \frac{\Gamma}{\mu}\} \quad (3.5)$$

es positivamente invariante bajo (3.3). Es decir, toda trayectoria de (3.3) restringida a B queda contenida en B . Lo que proporciona sentido biológico al modelo planteado.

Considerando lo expuesto anteriormente, el sistema de ecuaciones diferenciales (3.3) y sus condiciones iniciales definidas en (3.6):

$$S_k(0) = S_{i0}, E_k(0) = E_{i0}, I_k(0) = I_{i0}, y R_k(0) = R_{i0} \quad (3.6)$$

definen un problema de valores iniciales, que describe el flujo de los individuos en cada uno de los estados de la enfermedad en cada grupo de edad, cuyas soluciones existen y son únicas para $t \in [0, \infty)$ dado que el lado derecho de la igualdad de (3.3) es Lipschitz continua en B .

Para la demostración de la unicidad y la existencia del punto de equilibrio libre de enfermedad del modelo (3.3) denotado y definido por

$$p_0 = \left(\frac{\Gamma}{\alpha_1 + \mu_1}, \frac{\Gamma \alpha_1}{\prod_{i=1}^2 (\alpha_i + \mu_i)}, \frac{\Gamma \alpha_1 \alpha_2}{\prod_{i=1}^3 (\alpha_i + \mu_i)}, \frac{\Gamma \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3}{\prod_{i=1}^4 (\alpha_i + \mu_i)}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$$

así como de la existencia y la unidad del equilibrio endémico es necesario utilizar la hipótesis de que la matriz M es irreducible. Para los resultados de estabilidad se define una función de Lyapunov y se hace uso del Teorema de Perron–Frobenius. Sin embargo, los resultados analíticos no son presentados dado que no son parte de los objetivos de la tesis.

3.2.2. Modelo 2: Incluyendo efecto vacacional

La matriz de contacto del modelo (3.3) posee la limitación de ser constante para todas las semanas del año. En México, las vacaciones escolares de invierno inician alrededor del 21 de diciembre y finalizan alrededor del 6 de enero, es decir, duran tres semanas aproximadamente. Durante ese receso de invierno, los contactos de las personas en los grupos 1 y 2, naturalmente son más bajos con respecto a la temporada escolar. Suponemos que los contactos del grupo 3 y 4 no se ven considerablemente disminuidos. Considerando esto, propusimos una matriz de contacto dependiente del tiempo. Definimos que para los grupos 1 y 2, $C(t)$ disminuye un porcentaje denotado como $A_{\text{Vacaciones}}$ cuando corresponde a las semanas de vacaciones (la semana 51, 52 de diciembre y 1^{era} semana de enero, intervalo denotado por $T_{\text{Vacaciones}}$). En tiempo no vacacional se supone la misma proporción de contactos c_{kj} .

La matriz de contactos informada por Mossong et al. [2] corresponde al número promedio de contactos entre grupos de edad. Se han realizado estudios similares en otros lugares: Francia [56], China [55], Kenya [54], Perú [53]. Para los propósitos del presente estudio, los datos acumulados generados por el estudio POLYMOD [2] se pueden clasificar en nuestros grupos de interés (0-4, 5-19, 20-59 y 60 o más años).

En las regiones templadas del hemisferio norte, las epidemias de gripe muestran una marcada estacionalidad invernal, con circulación detectada de octubre a marzo, aproximadamente [10, 73]. Los factores que causan esta estacionalidad no están del todo claros. Los cambios estacionales en el comportamiento del hospedero, como la asistencia a la escuela durante la estación de invierno, el hacinamiento en el interior durante los días de baja temperatura, la alta humedad y la dirección del movimiento del aire en la atmósfera superior, son factores que intervienen directamente en la propagación de enfermedades respiratorias [8, 10, 68]. Aunque estos estudios se refieren específicamente a la influenza, las conclusiones también son válidas para el estudio de las IRAS de nuestros datos, dado que la influenza es uno de los

principales virus circulantes en la temporada de invierno que impacta en todas las edades afectando el tracto respiratorio y, en caso de complicaciones, se desencadena otro tipo de enfermedades respiratorias incluidas en nuestra base de datos.

En la sección anterior incluimos la estacionalidad en el modelo utilizando una función de forzamiento estacional comúnmente utilizada en otros artículos [59]. La novedad de este modelo es la inclusión de información climática (función h), usando específicamente la temperatura semanal promedio en el estado SLP, con el propósito de obtener un modelo más realista.

La fuerza de infección del grupo k en el tiempo t se calcula como

$$\lambda_k(t) = \beta_k \sum_{j=1}^4 c_{jk}(t) \frac{I_j(t)}{N_j(t)} h(t), \quad (3.7)$$

donde

- β_k es el riesgo de infección del grupo k (interpretación alternativa es el riesgo de que un contacto hecho por el grupo k genere una nueva infección).
- $C(t)$ matriz de contacto en el tiempo t .

$$C(t) = \begin{cases} c_{ij} \cdot (1 - A_{\text{vacaciones}}) & \text{si } i, j = 1, 2; \quad t \in T_{\text{vacaciones}} \\ c_{ij} & \text{si } i, j = 1, 2; \quad t \notin T_{\text{vacaciones}} \end{cases}$$

c_{ij} representa el número promedio de contactos por individuo entre miembros del grupo i y miembros del grupo j .

- $N_j(t) = S_j(t) + E_j(t) + I_j(t) + R_j(t)$.
- $\frac{I_j(t)}{N_j(t)}$ es la proporción de individuos infectados del grupo k en el tiempo t
- g : información del clima (temperatura).

$$g(t) = \exp\left(-\frac{T(t) - T_r}{\sigma}\right) \quad (3.8)$$

Con el propósito de evitar aportar más aleatoriedad y ruido al modelo, $T(t)$ representa la tendencia de la temperatura media en el tiempo t y se aproxima por medio de un polinomio $P_n(t)$ que se ajusta a los datos de temperatura. Se utilizó la función `curvefit` de la librería Scipy de Python, la cual usa el método de mínimos cuadrados no lineales para ajustar una función a los datos. Exploramos el ajuste de polinomios desde grado 3 hasta grado 11. Observamos en la figura 3.8(b) que a partir del grado 6 los errores de ajuste no decrecen significativamente. Así mismo en la figura 3.8(a) se observa mayor diferencia entre los polinomios $P_3(t)$, $P_4(t)$, $P_5(t)$ y $P_6(t)$, pero mucha similitud entre los de grado mayor o igual a 6. En la figura 3.9 se muestra la gráfica de la función de información climática usando el polinomio de ajuste $P_6(t)$, que fue el utilizado para realizar la estimación de parámetros.

T_r se llama temperatura de referencia. Esto significa que para temperaturas inferiores a T_r la fuerza de infección es mayor y para valores superiores a T_r la fuerza de infección debe ser menor. El parámetro σ regula la amplitud a la que crece la función g , por lo tanto, para las semanas de invierno, la función g le da mayor fuerza a la tasa de transmisión que a las semanas correspondientes a las otras estaciones del año. La figura 3.9 muestra el gráfico de la función g de un período completo (julio del 2002 a julio del 2003). $T(t)$ se refiere a la temperatura en el tiempo t .

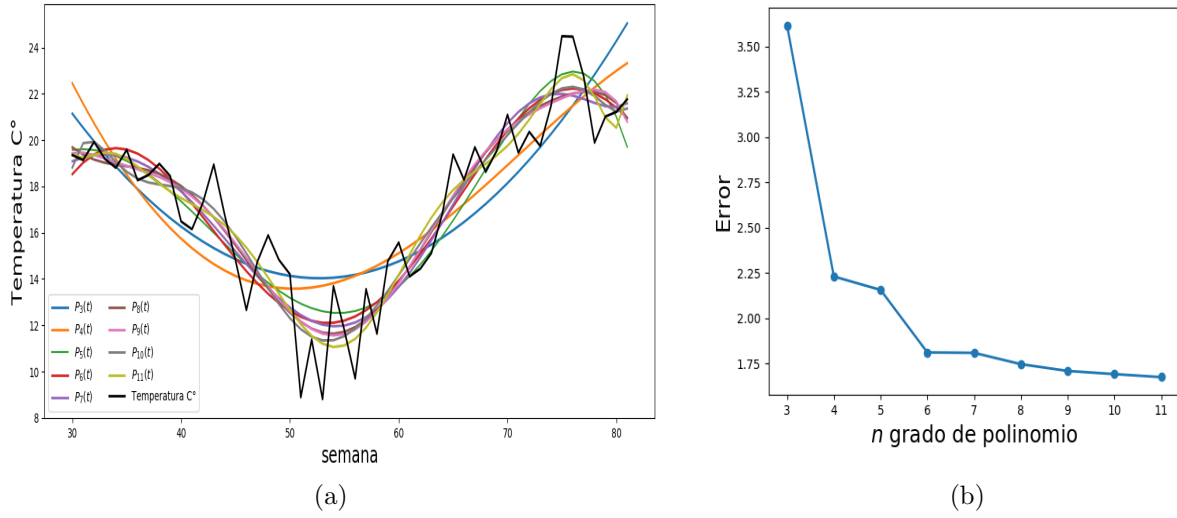


Figura 3.8: (a) Datos de temperatura promedio por semana desde julio del 2002 a julio del 2003 y polinomios $P_n(t)$ ajustado a los datos. (b) Errores de ajuste del polinomio de grado n , $P_n(t)$ a los datos de temperatura media.

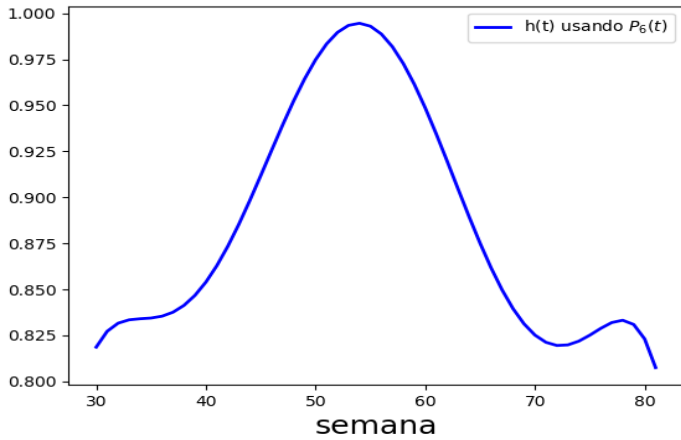


Figura 3.9: Función de información climática (función g definida en 3.8) utilizando los parámetros $Tr = 3,5$ y $\sigma = 3$.

Capítulo 4

Formulación bayesiana

Utilizar un modelo matemático para describir la dinámica de la población, seguir el camino de la epidemia, encontrar medidas de control o predecir los brotes es posible si se conocen los parámetros apropiados del modelo. Desde el punto de vista matemático, estimar los parámetros de un sistema de ecuaciones diferenciales se considera un problema inverso no lineal. La forma estándar o frecuentista de resolver esta clase de problemas es usar un enfoque de optimización. La inferencia bayesiana es una herramienta formal que permite encontrar una distribución para los parámetros y esta es la solución del problema inverso bayesiano.

Dentro del marco de inferencia Bayesiana, supondremos que todas las variables aleatorias que aparecen desde ahora son absolutamente continuas. Es decir, se pueden expresar en términos de una función de densidad de probabilidad. Estas se denotan con letras mayúsculas y sus realizaciones con minúsculas.

La inferencia Bayesiana tiene como objetivo extraer información y evaluar la incertidumbre acerca de las variables basándose en el conocimiento adquirido en el proceso de medición y aprovechando lo que se sabe previamente acerca de las incógnitas. Los puntos principales de los que se parte son:

- Todas las variables incluidas en el modelo se representan como variables aleatorias, incluyendo los parámetros del modelo.
- La aleatoriedad describe el grado de información que tenemos acerca de las realizaciones de estas variables aleatorias.
- El grado de información concerniente a estos valores se codifica en sus distribuciones de probabilidad.

El problema inverso se expresa de la manera siguiente: se cuenta con mediciones (u observaciones) $Y \in \mathbb{R}^n$ que están relacionadas con la variable de interés $X \in \mathbb{R}^m$ la cual no podemos determinar directamente. Existe una relación conocida entre ambas variables, ésta es la función modelo f :

$$f : \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^n, \quad Y = f(X, \epsilon)$$

donde $\epsilon \in \mathbb{R}^k$ representa el error o ruido de las mediciones Y . Esta expresión permite relacionar las funciones de densidad de las variables aleatorias involucradas. El problema inverso consiste en determinar la distribución condicional posterior de los parámetros de interés a partir de los datos Y , denotada por $\pi(x|y)$.

Todo el conocimiento disponible sobre las incógnitas (parámetros) es codificada en una distribución de probabilidad conocida como *distribución a priori* con una función de densidad conjunta $\pi(x)$. Se asume conocida la distribución conjunta de X y Y , la cual denotamos por $\pi(x, y)$. Entonces la densidad marginal es

$$\int_{\mathbb{R}^n} \pi(x, y) dy = \pi(x)$$

Por otra parte, si se conocen los valores verdaderos de los parámetros, es decir, $X = x$, el modelo observacional corresponde a la densidad de probabilidad condicional de Y dado X :

$$\pi(y|x) = \frac{\pi(x, y)}{\pi(x)}, \quad \pi(x) \neq 0,$$

conocida como la *función de verosimilitud* que relaciona las observaciones Y con los parámetros. En ocasiones la construcción de la verosimilitud parte de la expresión matemática del modelo a estimar e integra la incertidumbre en las mediciones.

Análogamente a la verosimilitud, se tiene la medida de X condicionada a conocer la observación Y . La densidad de probabilidad condicional

$$\pi(x|y) = \frac{\pi(x, y)}{\pi(y)}, \quad \text{si } \int_{\mathbb{R}^m} \pi(x, y) dx = \pi(y)$$

es llamada *distribución a posteriori*, la cual integra la información inicial con las observaciones y nos dice qué conocemos de X después de obtener las mediciones de Y .

Estamos interesados en determinar $\pi(x|y)$, que es la distribución posterior de parámetros desconocidos dadas las observaciones conocidas. La distribución posterior representa el conocimiento actualizado, se obtiene por la combinación de la distribución a priori con la verosimilitud a través del teorema de Bayes [71].

Resumimos las notaciones y resultados anteriores en el teorema de Bayes.

Teorema 4.1 (Teorema de Bayes). Supongamos que la variable aleatoria $\Theta \in \mathbb{R}^m$ tiene una conocida densidad de probabilidad $\pi_{pr}(\theta)$ y los datos consisten del valor observado y_{obs} de una variable aleatoria observable $Y \in \mathbb{R}^n$ tal que $\pi(y_{obs}) > 0$. A continuación, la distribución posterior de probabilidad de Θ , dado los datos y_{obs} es

$$\pi_{post}(\theta) = \pi(\theta|y_{obs}) = \frac{\pi_{pr}(\theta)\pi(y_{obs}|\theta)}{\pi(y_{obs})}$$

La densidad marginal $\pi(y)$ es un término de normalización tal que $\pi(x|y)$ sea en efecto una medida de probabilidad. Usualmente este valor es de poca importancia pues se omite de manera que tomamos una expresión proporcional al término de la derecha. Para darle sentido y consistencia al trabajo se deben tomar datos plausibles, es decir, con probabilidad no nula. Por lo tanto suponemos $\pi(y) \neq 0$. [106]

4.1. Inferencia de parámetros del modelo 1

4.1.1. Verosimilitud

El modelo observacional está dado por la función de verosimilitud $\pi(Y|\Theta)$, la cual expresa la probabilidad de los diferentes resultados observacionales dados los parámetros Θ .

Nuestros datos consisten en informes semanales de casos confirmados de IRAS. Tomando en cuenta la naturaleza discreta de estos recuentos, es razonable suponer que las observaciones son realizaciones de una distribución Poisson donde el parámetro de la distribución (la media) es dependiente del tiempo. Sin embargo, gracias a conocimiento previo con respecto a este tipo de enfermedades se sabe que la varianza de los datos es mayor que la media, lo cual indica que hay sobredispersión. Por lo tanto, un modelo más apropiado es la distribución binomial negativa ya que tiene un parámetro adicional que permite que la varianza supere la media. Este parámetro es denotado por κ [62].

Trabajamos con cuatro grupos de edad y 52 semanas por cada periodo. Sea Y_{ik} el número de casos reportados para la semana i y grupo de edad k , donde $i = 1, 2, 3, \dots, 52$, $k = 1, 2, 3, 4$. Entonces, dados los parámetros Θ , suponemos que Y_{ik} sigue una distribución binomial negativa con media $A_{ik}(\Theta)$ y el parámetro de dispersión es κ , donde $A_{ik}(\Theta)$ es la prevalencia de la infección para la semana j obtenida a partir de solución numérica del modelo SEIRS definido en (3.3).

Suponemos que las observaciones Y_{ik} son condicionalmente independiente dados los parámetros, eso es equivalente a decir que toda la dependencia en los datos se codifica en el modelo SEIRS. Este último supuesto permite escribir la función de probabilidad como un producto de funciones de probabilidad binomial negativa, es decir:

$$Y_{ik} \sim \mathcal{BN}(A_{ik}(\Theta), \kappa)$$

$$\pi(Y|\Theta) = \prod_{k=1}^4 \prod_{i=1}^{52} \frac{\Gamma(y_{ik} + 1/\kappa)}{\Gamma(y_{ik})\Gamma(1/\kappa)} \left(\frac{1/\kappa}{1/\kappa + A_{ik}(\Theta)} \right)^{1/\kappa} \left(\frac{A_{ik}(\Theta)}{1/\kappa + A_{ik}(\Theta)} \right)^{y_{ik}}.$$

Utilizamos el mismo parámetro de dispersión para cada grupo de edad para reducir el número de parámetros a estimar.

En nuestro planteamiento, suponemos que las mediciones Y de los datos tienen un ruido observacional gaussiano η con media cero y varianza σ^2 , $\eta \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$.

$$d_\eta = F(\Theta) + \eta$$

Además suponemos que los parámetros y el ruido son mutuamente independientes, esto garantiza que si fijamos $\Theta = \theta$, la densidad de probabilidad η permanece inalterada. Por tanto se deduce que d_η condicionado a $\Theta = \theta$, se distribuye como η , por tanto

$$\pi(d_\eta|\theta) = \pi_{noise}(d_\eta - F(\theta))$$

Donde π_{noise} denota la distribución que sigue η .

Distribución a priori

La construcción de la distribución a priori es el paso más importante y a menudo también la parte más difícil de la solución. El principal problema con la búsqueda de una distribución a priori adecuada se encuentra normalmente en la naturaleza de la información ya que a menudo el conocimiento previo de lo desconocido es cualitativo. Entonces el problema consiste en transformar la información cualitativa en forma cuantitativa, que luego pueda ser codificada en distribuciones.

Para muchas enfermedades, los parámetros involucrados en el modelo SEIRS pueden ser fijados basado en estudios previos o conocimiento del experto. Considerando que las IRAS representan un conjunto de enfermedades, decidimos experimentar primero estimando los parámetros en lugar de asignarles un valor único. Dado que estamos trabajando bajo el enfoque de inferencia bayesiana, es necesario considerar estas cantidades como variables aleatorias. Los parámetros que se estimarán son: el riesgo de infección β_k , las tasas de recuperación γ_k , las tasas de inmunidad ω_k , la amplitud y el cambio de fase de la función de estacionalidad ρ y ϕ , y el parámetro de dispersión κ de la distribución binomial negativa. Estos parámetros fueron elegidos porque son considerados como los más relevantes e informativos para el estudio.

Proponemos una distribución a priori Gama truncada con hiperparámetros¹ a_{γ_k} ² (hiperparámetros de forma) y b_{γ_k} (hiperparámetros de escala) para las tasas de recuperación γ_k ; las tasas de inmunidad ω_k con $k = 1, 2, 3, 4$; y el parámetro de dispersión κ . La elección de los hiperparámetros para cada parámetro del modelo se muestra en la tabla 4.1. Consideramos a priori que el tiempo medio de recuperación $1/\gamma_k$ debe estar entre 0.5 y 4 semanas, lo cual es razonable para esta clase de enfermedades, por lo tanto $0.25 \leq \gamma_k \leq 2$. Como el soporte de γ_k está limitado, simplemente podríamos usar una distribución previa uniforme, sin embargo, esta elección generaría mucho peso a la información previa asignada a $1/\gamma_k$. Al elegir los hiperparámetros a_{γ_k} , b_{γ_k} como mencionamos en la tabla 4.1, proporcionamos conocimiento similar a ambos. En efecto, los hiperparámetros se utilizan para garantizar que el valor esperado de la distribución de probabilidad resultante coincida con un valor de referencia para el parámetro de interés tomado de la literatura o deducido de la comunicación personal con expertos en el campo.

Supusimos un tiempo de inmunidad promedio de al menos 4 semanas ($1/\omega_k \geq 4$), lo que resulta en que la tasa de inmunidad debe ser inferior a 0.25 ($\omega_k \leq 0.25$). Las distribuciones a priori uniformes con soporte

¹Los hiperparámetros son los parámetros de la distribución a priori, este término es utilizado para distinguirlos de los parámetros del modelo.

²Esta notación indica que el hiperparámetro a corresponde únicamente al parámetro γ_k . Así sucesivamente con los demás.

$(0, 1)$ se usaron para β_k y ρ . Para ϕ se propuso una distribución uniforme con soporte $(0, 2\pi)$.

Una lista de todos los parámetros involucrados en el modelo SEIRS se muestra en la tabla 3.2. Para aquellos parámetros que quedan fijos, la tabla muestra el valor usado para modelar los datos descritos en la sección 3.1. Estos valores se obtienen de resultados anteriores, sitios estadísticos oficiales y otras fuentes. Se darán más detalles en secciones posteriores.

Dado que los parámetros Θ son independientes, la distribución a priori resultante es:

$$\pi(\Theta) = \prod_{i=1}^4 Ga(a_{\gamma_i}, b_{\gamma_i}) \cdot Ga(a_{\omega_i}, b_{\omega_i}) \cdot Ga(a_{\kappa}, b_{\kappa})$$

Tabla 4.1: Resumen de distribuciones a priori. Distribuciones Gama son usadas para κ , γ_k and ω_k , $k = 1, 2, 3, 4$ con hiperparámetros denotados como a_{γ_k} , b_{γ_k} , a_{ω_k} , b_{ω_k} , a_{κ} y b_{κ} . Distribución Uniforme es usada para el resto de los parámetros

Parámetro	Valor Esperado	Soporte	Distribución a priori
γ_k	0.8	$[0.25, 2]$	Gamma, $a_{\gamma_k} = 4$, $b_{\gamma_k} = 0,2$
ω_k	0.06	$[0,25, \infty)$	Gamma, $a_{\omega_k} = 3$, $b_{\omega_k} = 0,02$
k	1	$[0, \infty)$	Gamma, $a_{\kappa} = 2$, $b_{\kappa} = 0,5$
ρ	0.5	$[0,1]$	Uniforme
ϕ	0.5	$[0, 2\pi]$	Uniforme
β_k	0.5	$[0,1]$	Uniforme

Distribución Posterior

La distribución posterior de los parámetros de interés $\Theta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \omega_1, \omega_2, \omega_3, \omega_4, \rho, \phi, \kappa)$ satisface

$$\pi(\Theta|y) \propto \pi(y|\Theta)\pi(\Theta).$$

No tiene una forma analítica ya que la función de probabilidad depende de la solución del modelo SEIRS, que tampoco tiene una solución explícita y debe ser aproximado numéricamente.

Dada esta complicación resulta muy útil y conveniente utilizar un algoritmo MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Los métodos MCMC permiten tener una muestra de una distribución de probabilidad sin tener que simular directamente dicha distribución, para lo cual se forma una cadena de Markov $X^{(1)}, X^{(2)}, \dots$ que tenga como distribución estacionaria a la posterior de interés. Utilizando entonces un método MCMC podemos obtener una muestra de la distribución posterior $\pi(\Theta|y)$ que puede usarse para estimar densidades marginales posterior, media, varianza, cuantiles, entre otras medidas descriptivas.

En este sentido, el algoritmo *t-walk* es un método MCMC de propósito general para distribuciones continuas arbitrarias, no requiere parámetros de ajuste o adaptativos y converge debido a que está construido como un algoritmo Metrópolis-Hastings. [64]. Remitimos al lector a [61] para más detalles sobre los métodos MCMC.

La finalidad de utilizar *t-walk*, es precisamente permitirnos enfocarnos más en el análisis de los datos que en la elaboración del algoritmo MCMC. Por tanto, utilizaremos el *t-walk* como herramienta para estudiar la distribución posterior en la solución del problema inverso

4.1.2. Inferencia de parámetros del modelo 2: incluyendo el efecto vacacional

En este apartado mostraremos el planteamiento de la inferencia de parámetros para el segundo modelo. En este caso decidimos hacer algunos cambios en las distribuciones a priori propuestas los cuales se explican y justifican a continuación.

Distribución a priori

Es posible encontrar en la literatura el tiempo promedio que un individuo envejece, se recupera y que permanece inmune a patógenos específicos. Como comentamos anteriormente dado que nuestros datos corresponden a un conjunto de enfermedades respiratorias, es difícil encontrar valores promedio para estos parámetros. Sin embargo, al consultar a médicos en el área de inmunología pediátrica y referencias de la Academia Española de Pediatría (AEP) [96, 98, 99, 100] podemos tener una idea de la cantidad de veces en promedio que una persona adquiere una infección respiratoria al año y su tiempo de recuperación. Los valores de ω_2 , ω_3 y ω_4 son fijados puesto que, gracias a la experiencia adquirida con el primer modelo, obtuvimos una distribución posterior muy similar a la a priori, lo que nos hace concluir que estos parámetros no son fácilmente identificables a partir de los datos.

Por otro lado, es bien sabido que las vacaciones generan una disminución en la tasa de contacto entre individuos, lo que resulta en una disminución en los casos de incidencia, sin embargo, todavía no se ha estimado una cantidad promedio aproximada de la disminución de los contactos durante las vacaciones escolares de invierno específicas en el estado SLP, México. Debido a lo anterior, estimaremos los parámetros β_k , γ_k , ω_1 , $A_{\text{vacaciones}}$ y κ .

De acuerdo a [96, 98] y lo conversado con expertos, si un individuo excede los valores de inmunidad promedio, se sospecha una inmunodeficiencia. Este aspecto no se considera en nuestro modelo; suponemos una población sin complicaciones inmunológicas. Por lo tanto, basándonos en el criterio de expertos y en las referencias [96, 97, 99], supusimos válidos los valores promedio explicados a continuación.

- G_2 : Los niños en la escuela secundaria y primaria en promedio adquieren 4 infecciones respiratorias por año. Supusimos una reinfección cada 13 semanas, es decir, el tiempo promedio de inmunidad del grupo 2 debe ser $\omega_2 = 1/13 \approx 0,076$.
- G_3 : Los jóvenes y adultos sanos generalmente contraen infecciones respiratorias de 1 a 3 veces al año. Tomamos como hipótesis que cada 26-33 semanas se re infecta. Esto es, $\omega_3 = 1/26 \approx 0,03$

- G_4 : Similar al grupo 3, los adultos mayores sanos en promedio contraen infecciones respiratorias de 1 a 3 veces al año. Suponemos que cada 26-33 semanas se reinfecta. Sin embargo, dado que es natural suponer que esta población posea un sistema inmunitario debilitado, se propone un promedio de ω_4 ligeramente superior a ω_3 . Es decir, $\omega_4 = 0,04$

Es diferente el número promedio de IRAS por año para niños menores de 5 años y están involucrados aspectos como asistencia a guarderías, poseer hermanos en edad escolar, lactancia materna, entre otros [96, 98]. Por la dificultad en proponer un valor promedio para el grupo 1 se ha decidido estimarlo. Se propone una distribución a priori Gama truncada informativa independiente con hiper-parámetro de forma a_{γ_k} e hiper-parámetro de escala b_{γ_k} , para las tasas de recuperación γ_k y la tasa de inmunidad ω_1 . La media de la distribución se muestra en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2: Resumen de la información de las distribuciones a priori de los parámetros κ , T_r , σ , $A_{\text{vacaciones}}$, ω_1 y γ_k , β_k para $k = 1, 2, 3, 4$.

Parámetro	Valor esperado	Soporte	Distribución a priori
γ_1	0.77	[0.5, 2.33]	Gama, $a_{\gamma_1} = 18$, $b_{\gamma_1} = 0,042$
γ_2	1.2	[0.5, 2.33]	Gama, $a_{\gamma_2} = 20$, $b_{\gamma_2} = 0,06$
γ_3	1.7	[0.9, 2.33]	Gama, $a_{\gamma_3} = 17$, $b_{\gamma_3} = 0,1$
γ_4	1.0	[0.9, 2.33]	Gama, $a_{\gamma_4} = 10$, $b_{\gamma_4} = 0,1$
ω_1	0.13	[0, 0,25]	Gama, $a_{\omega_1} = 10$, $b_{\omega_1} = 0,013$
k	2	[0, ∞)	Gama, $a_{\kappa} = 2$, $b_{\kappa} = 1$
$A_{\text{vacaciones}}$	0.2	[0, 1]	Gama, $a_{A_{\text{vacaciones}}} = 2$, $b_{A_{\text{vacaciones}}} = 0,1$
T_r	12	[0, 1]	Gama, $a_{T_r} = 10$, $b_{T_r} = 1,2$
σ	12	[0, 1]	Gama, $a_{\sigma} = 10$, $b_{\sigma} = 1,2$
β_k	0.5	[0, 1]	Uniforme

Dado que la población de los grupos 1 y 2 tiene grandes diferencias inmunológicas y de comportamiento social, se considera que el tiempo de recuperación puede durar desde 3 días ($\gamma_{1,2} = 2,33$) como una gripe común o generar complicaciones que pueden tomar hasta 2 semanas para recuperarse ($\gamma_{1,2} \geq 1,2 = 0,5$) [96, 98, 100]. En consecuencia, el soporte sería $0,5 \leq \gamma_{1,2} \leq 2,33$. De acuerdo al CDC de EE.UU. [97], los adultos se recuperan entre 3 y 10 días. En consecuencia, $0,9 \leq \gamma_{3,4} \leq 2,33$. Es importante aclarar que el tiempo de recuperación se refiere al tiempo en que un individuo es infeccioso.

En promedio, un niño de 3 a 6 años se enferma del tracto respiratorio de 6 a 8 veces al año, y un bebé de 0 a 3 años en promedio entre 4 y 6 veces [98]. En el valor promedio del parámetro ω_1 debe estar en [0,077, 0,154]. Suponemos que el valor mínimo para reinfectarse es de 4 semanas, es decir, $0 \leq \omega_1 \leq 1/4$ [98, 99].

A partir de lo comentado anteriormente podemos proponer las distribuciones a priori de los parámetros detalladas en la tabla 4.2.

Distribución posterior

La distribución posterior de los parámetros de interés

$$\Theta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \omega_1, T_r, \sigma, A_{\text{vacaciones}}, \kappa) \quad (4.1)$$

satisface

$$\pi(\Theta|y) \propto \pi(y|\Theta)\pi(\Theta).$$

De igual manera, se utiliza el algoritmo *t-walk* para la simulación de la distribución posterior.

Capítulo 5

Análisis y resultados

5.1. Detalles de implementación

Todo el análisis se realiza en el software Python 3.7. Para resolver numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias SEIRS definido en (3.3), utilizamos la función `odeint` disponible en el paquete `scipy`. Para explorar la distribución posterior utilizamos la implementación del t-walk disponible en Python [64]. El algoritmo se ejecuta durante 3 millones de iteraciones y los primeros 500000 se descartan como el burnin. Utilizamos aproximadamente 300000 muestras para construir estimaciones de distribuciones posteriores marginales, las bandas de probabilidad para la evolución de la infección, entre otros. Ejecutamos el algoritmo a partir de diferentes puntos iniciales para asegurarnos de que cada vez el MCMC converge a la misma distribución posterior. Estos puntos iniciales son generados al azar de las distribuciones a priori.

Para inicializar el modelo para el primer periodo (julio de 2000 a julio 2001), suponemos que la cantidad inicial de infectados ($I_k(0)$) para cada grupo de edad es igual a los datos de incidencia (mostrados en la figura 3.4) de la semana 30 del 2000. Este número está cerca del dato registrado más bajo de infección para ese año y asumiremos, para efectos prácticos de esta investigación, que aquí comienza un nuevo periodo de infección. El número de individuos susceptibles se establece como $(N_k - I_k)(0)$, $k = 1, 2, 3, 4$, donde N_k denota el tamaño de la población para el grupo de edad k . El número de $E_k(0)$ expuestos y el número de $R_k(0)$ recuperados se definieron en 0. Como se comentó en la sección 3.1 no se utilizaron los años 2009-2010 porque se tratan de casos atípicos ocasionados por la pandemia de influenza A (H1N1). Por lo tanto, para inicializar el periodo 2010-2011 se utilizó el promedio de la poblacional inicial en cada estado de la enfermedad (susceptible, latencia, infectado, recuperado) obtenido de las estimaciones en los periodos anteriores (2001-2008). Aunque esto no es ideal, el algoritmo de estimación corrige este error de aproximación inicial. Por esta razón los resultados del periodo 2000-2001 y 2010-2011 aunque son reportados no se tomarán en cuenta para el análisis y las conclusiones. Una vez que obtenemos las estimaciones para los datos del primer periodo, los usamos para inicializar el algoritmo MCMC para el siguiente periodo.

Fijamos las tasas de nacimiento, muerte, envejecimiento y latencia como se muestra en la tabla 3.2. Las tasas de mortalidad para cada grupo de edad se tomaron del estudio realizado en [63]; este trabajo analiza el impacto de la pandemia influenza A (H1N1) sobre la mortalidad de una población mexicana, y obtiene tasas de mortalidad para nuestros grupos de edad, atribuidas al VSR y la gripe. Las tasas de fertilidad fueron tomadas de un estudio realizado por el Consejo Nacional Mexicano de Población (CONAPO) ¹. De acuerdo al CONAPO, convencionalmente se considera que la población femenina fértil está entre los 15 y 49 años [67]. Para cada periodo estudiado se utilizaron los datos poblacionales obtenidos de las proyecciones anuales del CONAPO. Se denota X_k para $k = 1, \dots, 8$, la cantidad media de mujeres a mitad del año t en los 7 grupos de edad: 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 44-45 años, y a ν_k , para $k = 1, \dots, 8$; como la tasa anual de fecundidad en cada uno de estos grupos correspondiente al periodo t . Por lo tanto, la cantidad semanal de nacimientos del periodo t , Γ se define en la ecuación (5.1). Los valores

¹Aproximaciones al nivel de fertilidad en México 1990-2033.

de X_k y ν_k usados en nuestras estimaciones se muestran en las tablas 5.1-5.2 y 5.3-5.4, respectivamente.

$$\Gamma = X_1 \frac{\nu_1}{52} + X_2 \frac{\nu_2}{52} + X_3 \frac{\nu_3}{52} + X_4 \frac{\nu_4}{52} + X_5 \frac{\nu_5}{52} + X_6 \frac{\nu_6}{52} + X_7 \frac{\nu_7}{52} \quad (5.1)$$

Tabla 5.1: Tasa de fecundidad anual por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2000 a mediados de 2008.

Edad	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008
15-19	0.07413	0.06706	0.06065	0.05543	0.05212	0.04826	0.04613	0.04288
20-24	0.14726	0.13604	0.12662	0.11903	0.11356	0.10845	0.1053	0.10189
25-29	0.14325	0.1348	0.12831	0.12319	0.11884	0.11592	0.11374	0.11279
30-34	0.10095	0.09602	0.09253	0.08986	0.08722	0.08602	0.08487	0.08513
35-39	0.05511	0.0524	0.05048	0.04901	0.04756	0.04691	0.04627	0.04641
40-44	0.01826	0.01736	0.01671	0.01622	0.01573	0.01551	0.01529	0.01533
45-49	0.00366	0.00348	0.00334	0.00325	0.00314	0.0031	0.00306	0.00306

Fuente: CONAPO

Tabla 5.2: Tasa de fecundidad anual por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2010 a mediados de 2018.

Edad	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018
15-19	0.03834	0.0386	0.03739	0.03635	0.03662	0.03716	0.03738	0.03591
20-24	0.09645	0.09603	0.09483	0.09382	0.0936	0.09352	0.09333	0.09228
25-29	0.11045	0.10949	0.10932	0.10924	0.1087	0.10813	0.10778	0.10821
30-34	0.08474	0.08388	0.08417	0.08446	0.08399	0.08342	0.08312	0.08402
35-39	0.04618	0.04569	0.04585	0.04599	0.04573	0.04543	0.04527	0.04576
40-44	0.01524	0.01509	0.01512	0.01517	0.01508	0.01499	0.01492	0.01509
45-49	0.00305	0.00301	0.00303	0.00303	0.00301	0.00299	0.00298	0.00301

Fuente: CONAPO

Tabla 5.3: Población media de mujeres a mitad de año por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2001 al 2007.

Edad	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
15-19	124180	124180	124180	124180	127699	128257	128746
20-24	108783	109860	110967	112032	112965	113784	114528
25-29	95843	96618	97391	98219	99095	100008	100984
30-34	85837	86717	87557	88385	89227	90042	90800
35-39	76101	77553	78877	80038	81057	82011	82916
40-44	64686	66650	68500	70239	71880	73428	74881
45-49	52072	54195	56380	58566	60700	62749	64690

Fuente: CONAPO

Tabla 5.4: Población media de mujeres a mitad de año por grupo de edad del estado San Luis Potosí. Desde mediados del año 2010 al 2018.

Edad	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
15-19	128121	126357	124014	121098	117685	113860	109681	105300
20-24	116611	117058	117388	117549	117362	116514	114927	112816
25-29	104523	105193	105745	106192	106617	107082	107495	107802
30-34	94008	94915	95841	96730	97502	98178	98797	99306
35-39	86290	87043	87772	88534	89323	90135	90998	91877
40-44	79408	80334	81216	82079	82940	83764	84518	85241
45-49	71433	72890	74231	75425	76484	77481	78429	79331

Fuente: CONAPO

Las tasas de envejecimiento α_k se estiman a partir de cantidad de semanas que los individuos permanecen en su grupo de edad correspondiente. Finalmente, las estimaciones para el número de contactos entre grupos de edad se pueden encontrar en la Tabla 5.5 y se basan en el estudio POLYMOD sobre datos de contacto. [2].

Tabla 5.5: Matriz de contacto C estimada utilizando los datos del estudio POLYMOD [2]. Las entradas se refieren al número promedio de contactos por persona por día.

	0-4	5-19	20-59	≥ 60
0-4	2.21	1.13	2.86	0.53
5-19	1.13	10.12	3.87	0.71
20-59	2.86	3.87	9.69	3.08
≥ 60	0.53	0.71	3.08	2.56

5.1.1. Convergencia del algoritmo

En esta sección se muestra los valores que toma la distribución posterior de cada uno de los parámetros estimados con el objetivo de ver la convergencia del algoritmo y determinar cuáles parámetros son más identificables en los datos. En el Apéndice B, vemos en las figuras B.1-B.2 que los parámetros del grupo 1: β_1 , γ_1 y ω_1 toman valores en todo su soporte dejando su distribución posterior con una variabilidad muy amplia. Esto se puede explicar debido a que el primer grupo contiene edades con características inmunológicas y sociales muy distintas.

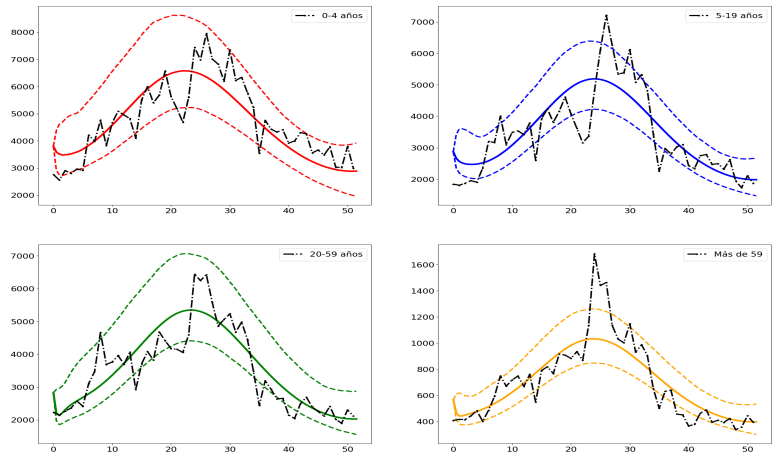
Al proponer diferentes distribuciones a priori para los ω_k observamos que estos parámetros son muy sensibles a la información previa, lo cual sugiere que los datos no poseen información del tiempo de inmunidad. Desde el punto de vista epidemiológico esta conclusión tiene mucho sentido y como se comentó en secciones anteriores, para poder recuperar este valor a partir de los datos se debería poseer información de la cantidad de recuperados por semana. Considerando estos resultados se presentará en la sección 5.3 los resultados obtenidos fijando los valores de los parámetros ω_k y estimando los restantes.

5.2. Resultados del modelo 1: modelando el proceso de transmisión

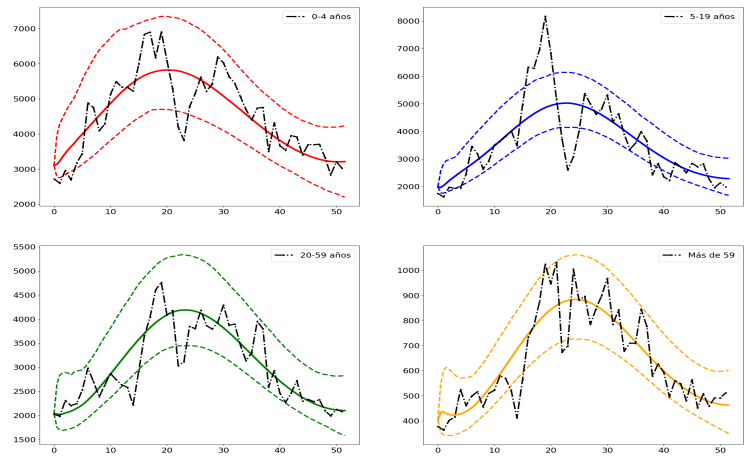
En esta sección ajustamos nuestro modelo SEIRS (3.3) a los datos de IRAS descritos anteriormente en la sección 3.1. En lugar de estimar todos los parámetros de interés utilizando los datos desde el 2000 al 2018, analizamos un periodo a la vez (2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008, 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015, 2015-2016, 2016-2017). Esto nos permite identificar si existen cambios o patrones importantes de un año a otro. Se debe recordar que cada periodo inicia en la semana 30 y finaliza en la semana 29 del año siguiente. Por lo tanto, el primer dato que se observa como semana 0 en cada imagen de las figuras 5.1-5.8 corresponde a la número 30 del año, aproximadamente la tercera semana de julio.

Las figuras 5.1-5.8 muestran la mediana posterior de la infección con una línea continua que representa correctamente la tendencia de los datos. Las líneas discontinuas representan las bandas del 95% de probabilidad para el valor esperado de la infección en cada momento. Se puede ver en las figuras 5.1-5.8 que, de acuerdo a los datos, el número de infecciones disminuye sustancialmente al final del año calendario ², posiblemente causado por el periodo de vacaciones de invierno como ya hemos discutido. El modelo no puede recuperar este comportamiento ya que supone que el número de contactos entre grupos es constante.

²con base en la enumeración de las figuras el final del año calendario corresponde al número 20 en el eje horizontal, lo que significa la semana 50 del año

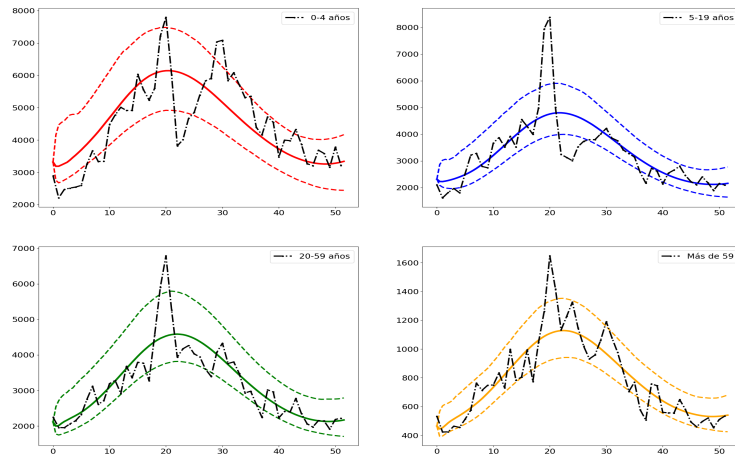


(a) 2001-2002

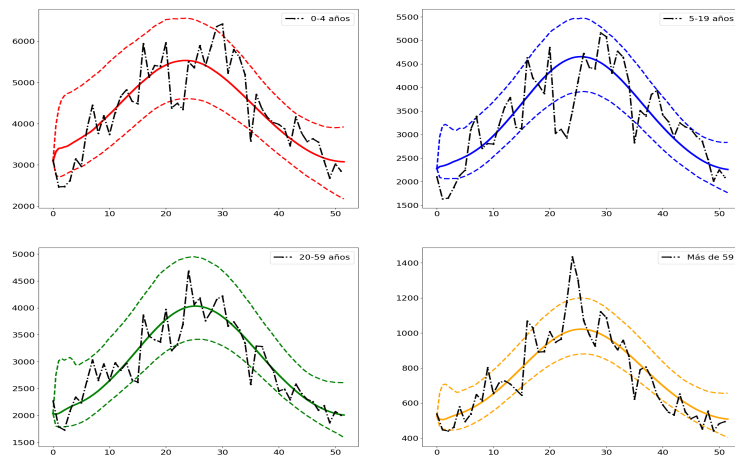


(b) 2002-2003

Figura 5.1: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

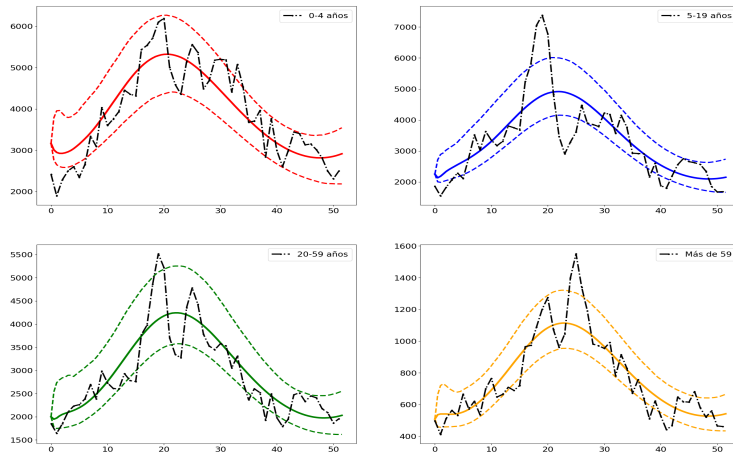


(a) 2003-2004

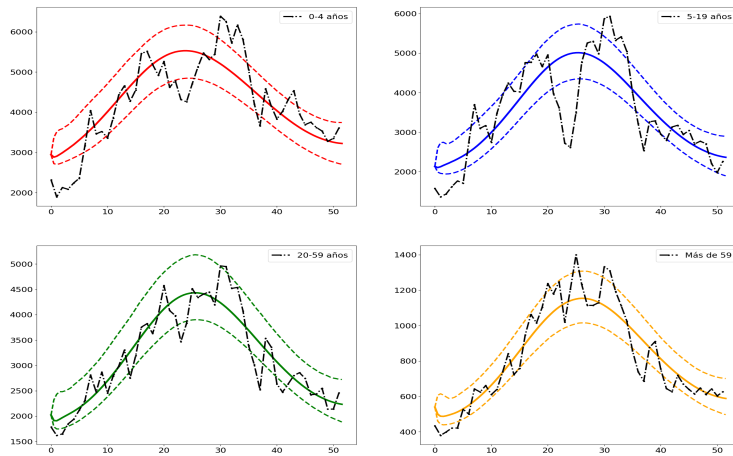


(b) 2004-2005

Figura 5.2: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.



(a) 2005-2006



(b) 2006-2007

Figura 5.3: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

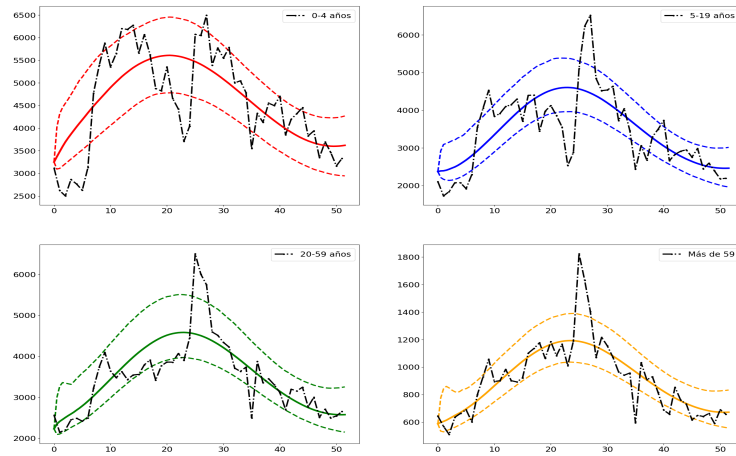
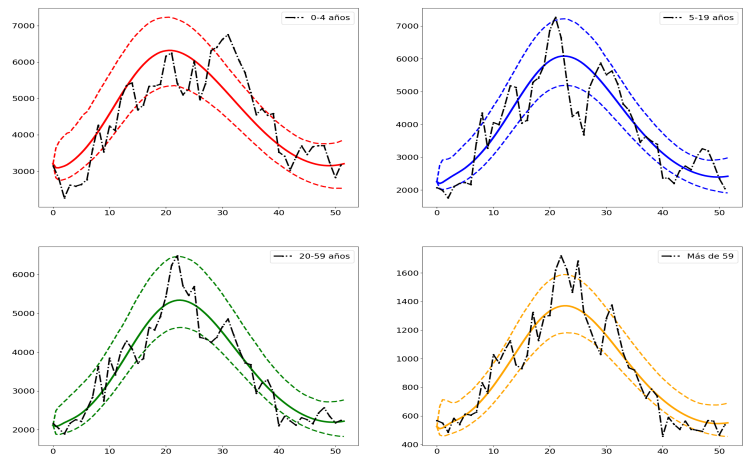
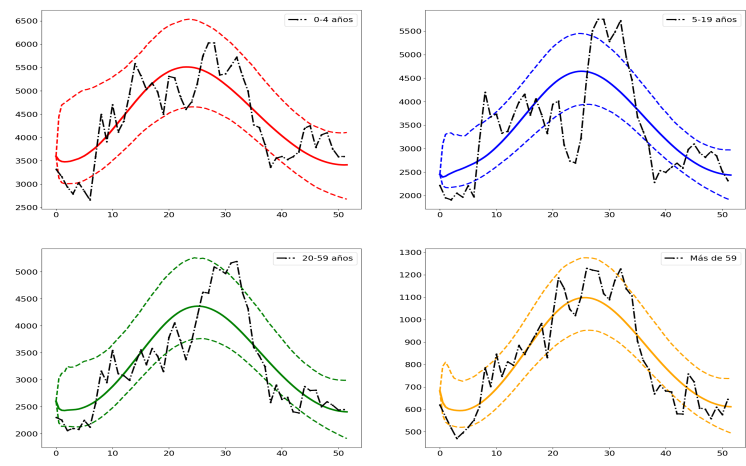


Figura 5.4: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados del periodo 2007-2008. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

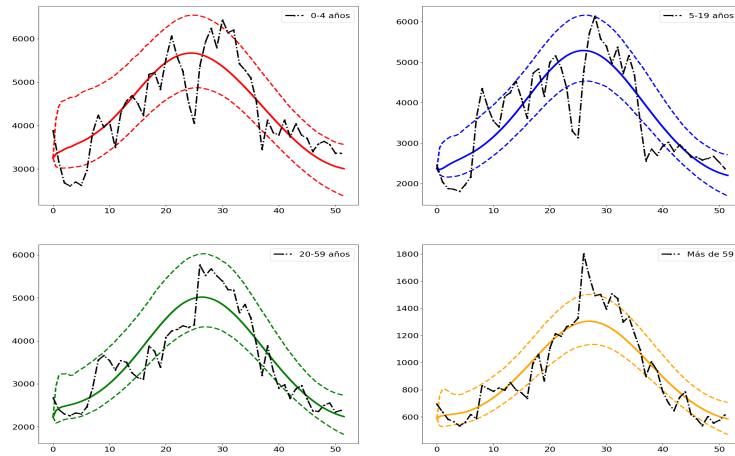


(a) 2010-2011

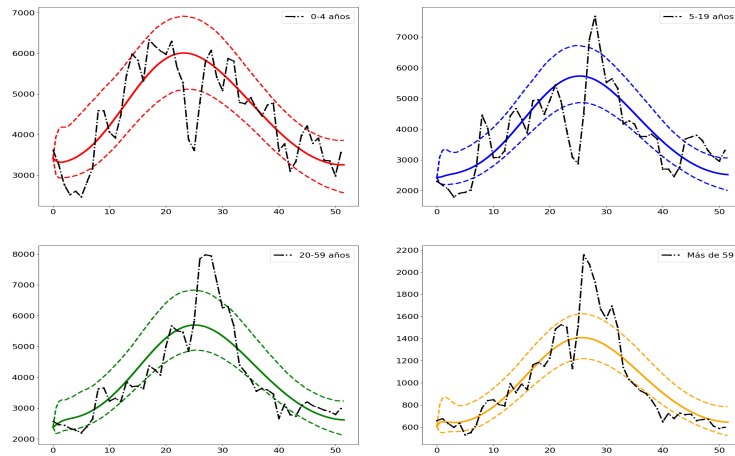


(b) 2011-2012

Figura 5.5: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

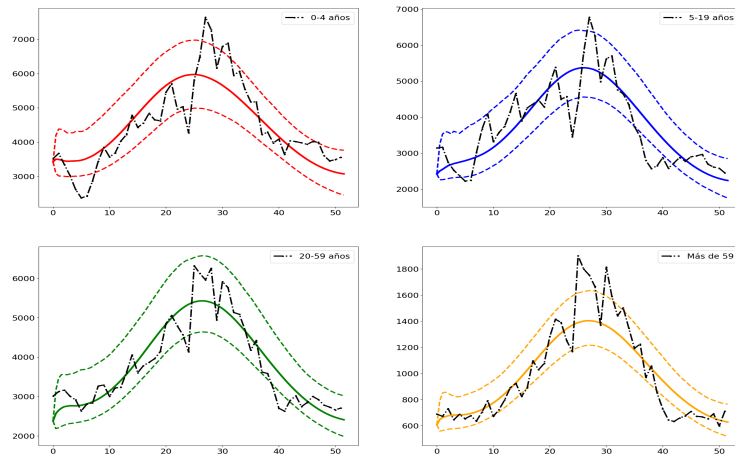


(a) 2012-2013

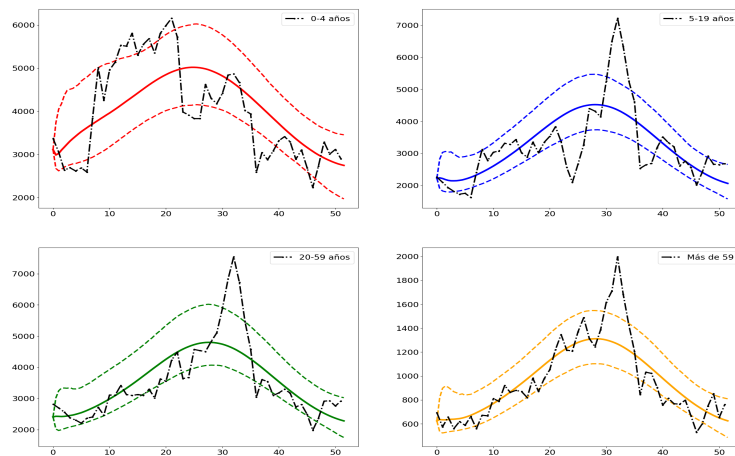


(b) 2013-2014

Figura 5.6: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

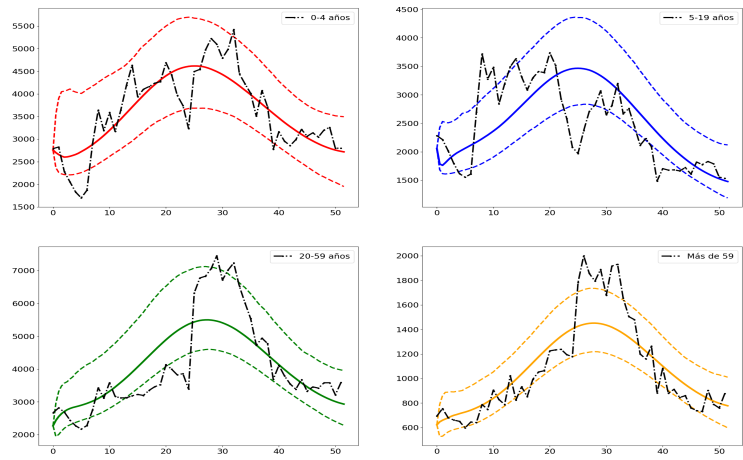


(a) 2014-2015

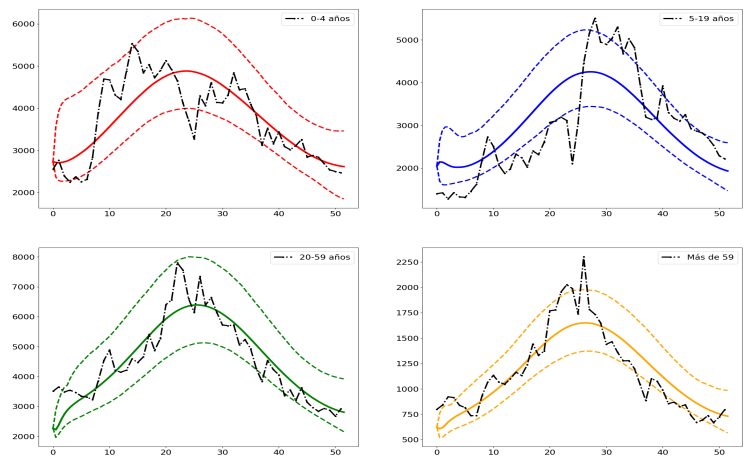


(b) 2015-2016

Figura 5.7: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.



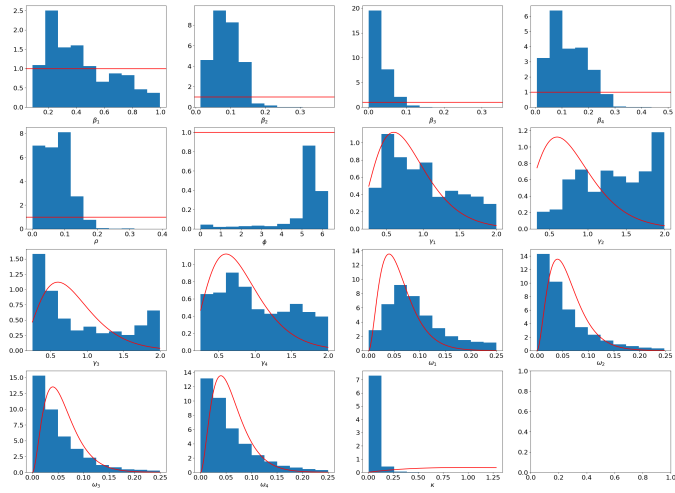
(a) 2016-2017



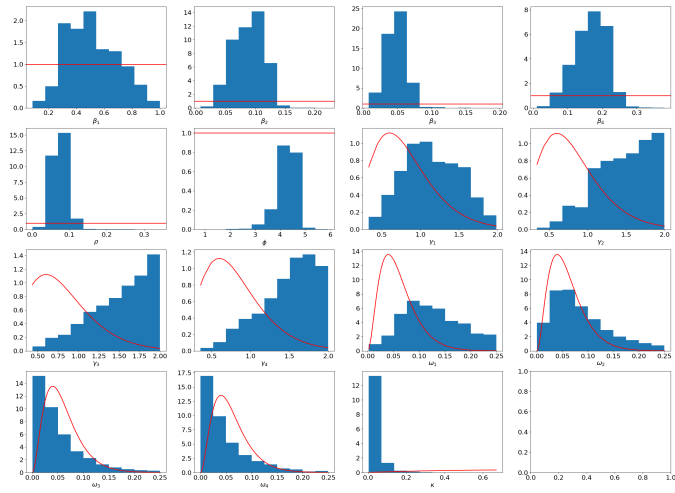
(b) 2017-2018

Figura 5.8: Modelo ajustado para la evolución de la infección por grupo de edad. El eje horizontal corresponde al número de semanas. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones medias posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de probabilidad puntual del 95% para el valor esperado de la infección en cada momento.

Las figuras 5.9-5.16 muestran las estimaciones de las distribuciones posteriores marginales para todos los parámetros desconocidos y sus correspondientes distribuciones a priori. Se puede ver que, para la mayoría de los parámetros, existe una diferencia considerable entre sus distribuciones a priori y posteriores. Para los parámetros $\beta_2, \beta_3, \beta_4, \rho, \phi, \kappa$ y ω_k para $k = 1, 2, 3, 4$, la distribución posterior es claramente unimodal y con baja variabilidad. Todos los parámetros γ_k (tasas de recuperación) y β_1 (riesgo de infección en el grupo de 0-4 años) tienen diferentes distribuciones posteriores con respecto a sus a priori correspondientes y existe considerablemente más variabilidad. No hay mucha información en los datos para estimar adecuadamente los parámetros ω_k (tasas de inmunidad) ya que sus distribuciones posteriores son muy similares a las a priori. Justamente, al realizar diferentes muestreos de la distribución cambiando la distribución a priori pudimos observar que los parámetros ω_k para $k = 1, 2, 3, 4$ son sensibles a las condiciones iniciales. Por lo tanto, esto nos sugiere que podríamos simplificar el modelo fijando esos cuatro parámetros. La dificultad de hacer esto, como mencionamos anteriormente, se debe a que los datos corresponden a un grupo de enfermedades con tiempos de inmunidad muy diferentes.

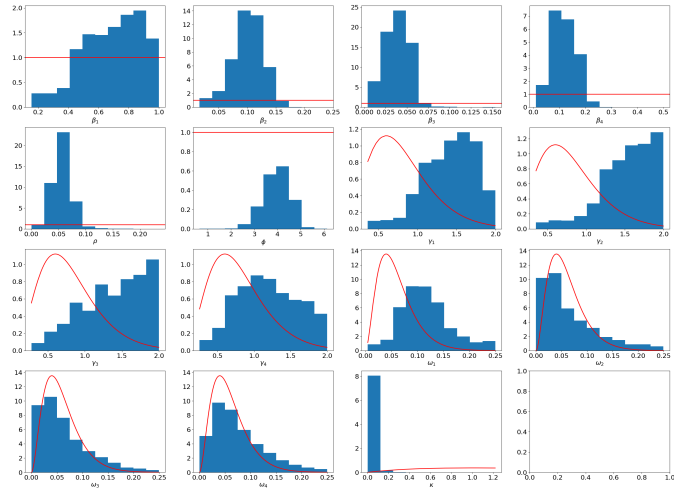


(a) 2000-2001

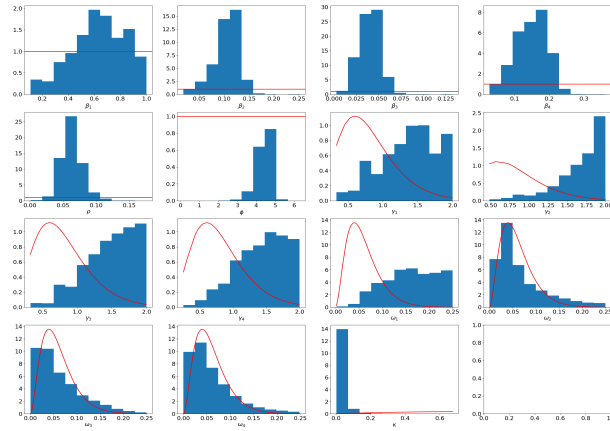


(b) 2001-2002

Figura 5.9: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

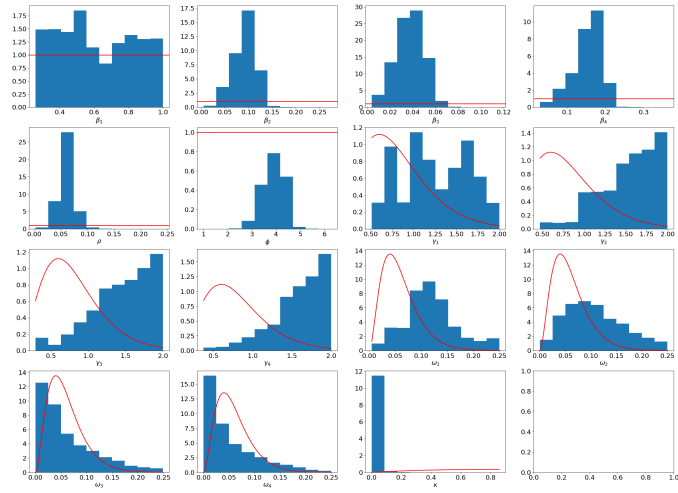


(a) 2002-2003

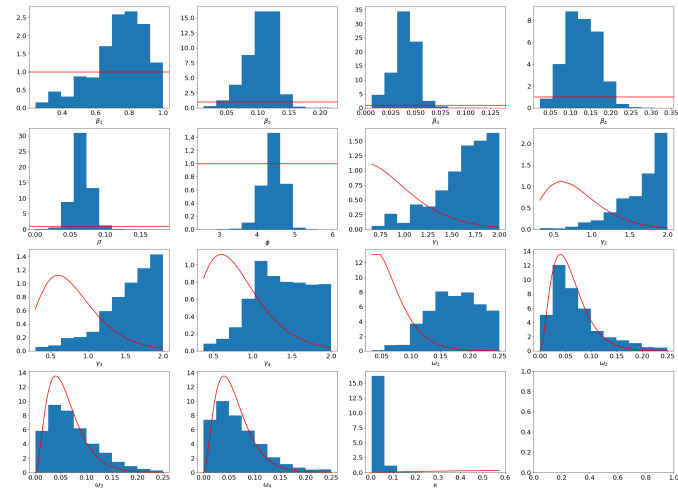


(b) 2003-2004

Figura 5.10: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

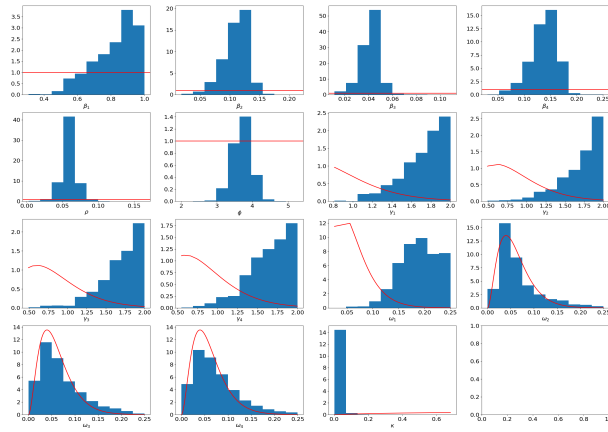


(a) 2004-2005

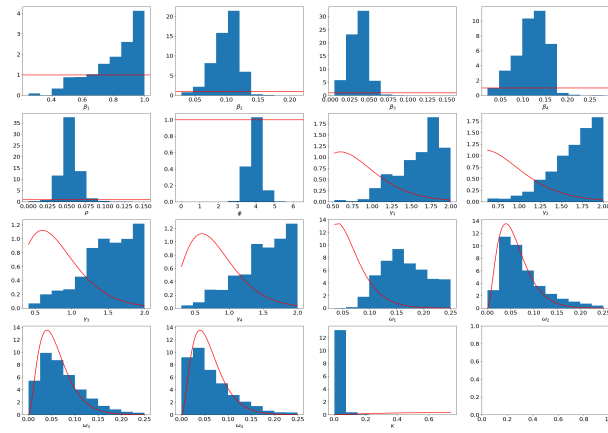


(b) 2005-2006

Figura 5.11: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

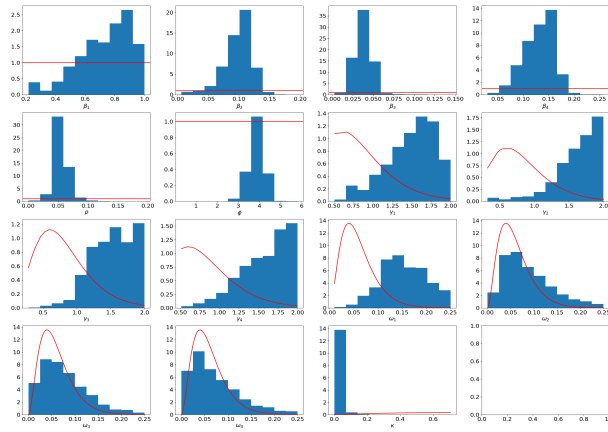


(a) 2006-2007

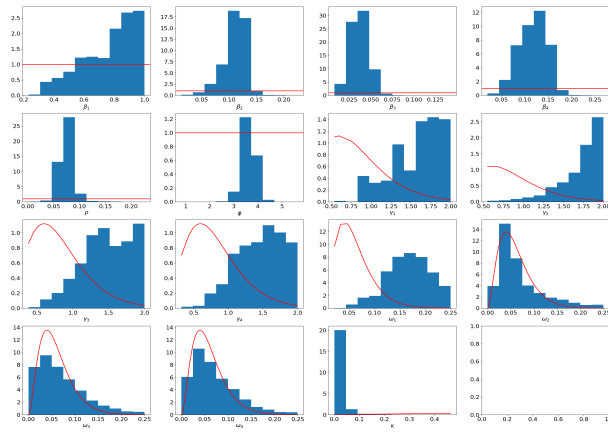


(b) 2007-2008

Figura 5.12: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

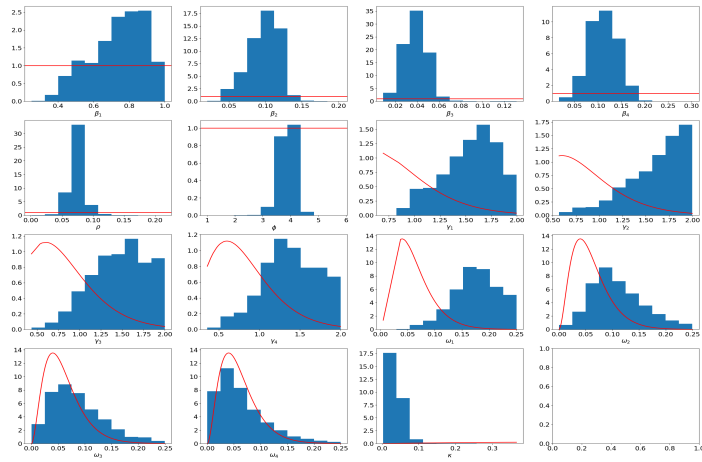


(a) 2011-2012

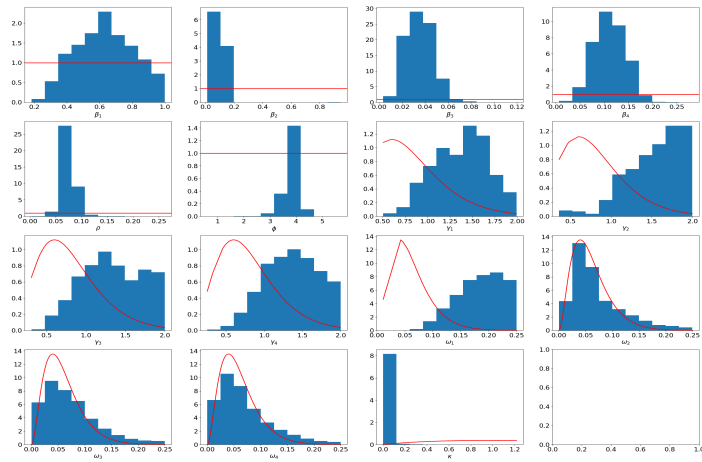


(b) 2012-2013

Figura 5.13: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

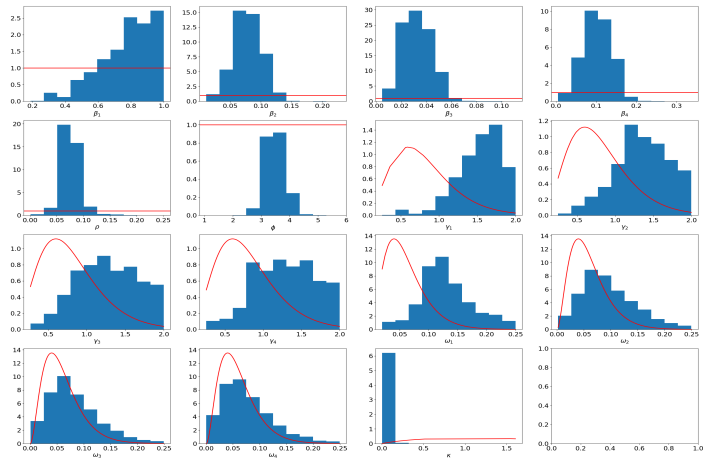


(a) 2013-2014

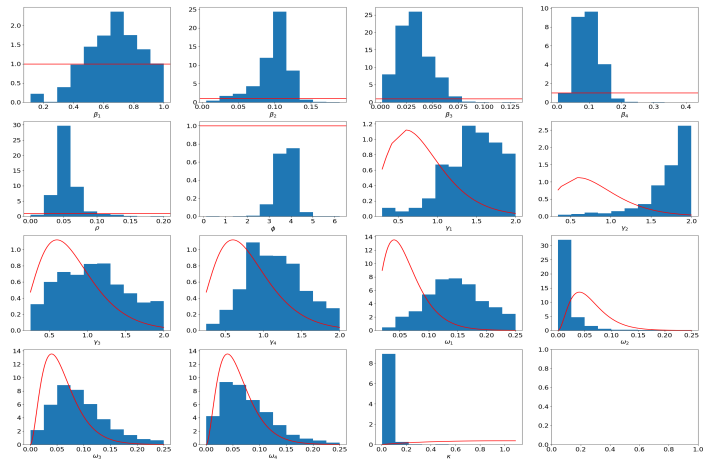


(b) 2014-2015

Figura 5.14: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.



(a) 2015-2016



(b) 2016-2017

Figura 5.15: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro.

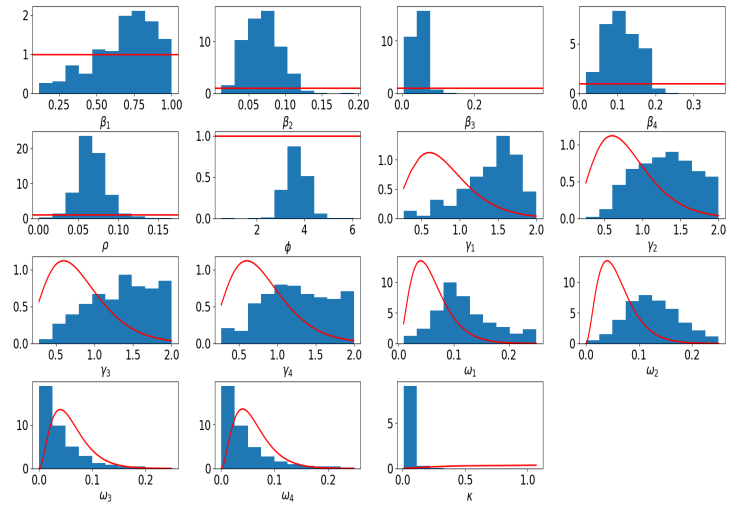


Figura 5.16: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Período 2017-2018.

Tabla 5.6: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2000 hasta 2004.

	2000-2001			2001-2002			2002-2003			2003-2004		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0.116	0.375	0.920	0.165	0.421	0.911	0.265	0.702	0.977	0.195	0.640	0.962
β_2	0.026	0.084	0.154	0.034	0.091	0.135	0.035	0.101	0.147	0.043	0.107	0.142
β_3	0.006	0.020	0.086	0.017	0.048	0.073	0.013	0.039	0.062	0.017	0.040	0.060
β_4	0.030	0.107	0.259	0.070	0.167	0.242	0.039	0.114	0.204	0.057	0.152	0.225
ρ	0.002	0.073	0.164	0.043	0.077	0.123	0.023	0.055	0.091	0.035	0.062	0.100
ϕ	0.572	5.418	6.181	3.441	4.372	4.745	2.789	3.983	4.850	3.486	4.467	4.935
γ_1	0.333	0.907	1.936	0.457	0.987	1.934	0.608	1.458	1.915	0.531	1.426	1.971
γ_2	0.460	1.356	1.984	0.625	1.532	1.982	0.634	1.569	1.983	0.844	1.756	1.991
γ_3	0.258	0.686	1.969	0.563	1.557	1.984	0.561	1.447	1.976	0.702	1.533	1.977
γ_4	0.281	0.921	1.957	0.702	1.515	1.982	0.437	1.176	1.934	0.604	1.471	1.977
ω_1	0.014	0.078	0.227	0.028	0.129	0.240	0.033	0.110	0.231	0.056	0.162	0.247
ω_2	0.004	0.037	0.186	0.016	0.070	0.220	0.007	0.047	0.211	0.010	0.047	0.211
ω_3	0.003	0.034	0.181	0.004	0.037	0.178	0.004	0.050	0.194	0.005	0.047	0.187
ω_4	0.004	0.039	0.191	0.004	0.038	0.180	0.009	0.063	0.203	0.006	0.046	0.187
κ	0.031	0.056	0.198	0.028	0.040	0.109	0.021	0.031	0.115	0.023	0.034	0.108

5.2.1. El rol de los grupos de edad en la dinámica de transmisión

Para comprender mejor las estimaciones posteriores y el rol de la edad en el proceso de transmisión de las IRAS, las tablas 5.6-5.9 muestran la mediana posterior estimadas e intervalos de probabilidad del 95 % para cada parámetro. Analizando estos valores podemos deducir algunos patrones en los grupos que vamos a comentar a continuación. Podemos ver que el primer grupo se reinfecta con mayor frecuencia dado que su tiempo medio de inmunidad $1/\omega_1$ es el menor entre todos los grupos de edad en todos los periodos analizados. En términos de la probabilidad de infección β_k , está claro que los niños de 0 a 4 años tienen mayor probabilidad de infectarse puesto que β_1 está muy por encima de β_2 , β_3 y β_4 . Incluso el valor menos probable que puede alcanzar β_1 , en la mayoría de los periodos analizados, representa un valor más grande que el valor más probable de β_2 y β_3 . Con respecto a β_4 , los adultos jóvenes (20 a 59 años) son los que tienen menor probabilidad de infectarse. Si observamos el tiempo de recuperación, no encontramos un patrón definitivo en los 4 grupos de edad. En los periodos 2001-2005; los niños pequeños presentan un tiempo promedio de recuperación mayor con respecto al resto de individuos, cerca de una semana en la que permanecen siendo infecciosos. Durante estos periodos los otros tres grupos se recuperan más rápido, típicamente entre 3 y 5 días. Comportamiento diferente en el tiempo de recuperación se observa en los periodos 2005-2008 y 2011-2018; donde los que presentan mayor tiempo de infecciosidad son los adultos mayores ($60 \geq$), seguido por los adultos jóvenes (20-59). Razones importantes por las se puede atribuir este comportamiento son en primer lugar que los adultos mayores son una población con mayores deficiencias inmunológicas debido a su edad aunado a enfermedades crónicas comunes como diabetes, artritis, hipertensión, entre otras que comprometen su sistema inmunológico y una recuperación más rápida. Por otra parte, entre los años 2010 y 2015, la detección de influenza en México se ha caracterizado por una temporada donde predomina influenza A/H3N2 seguido de una temporada donde predomina influenza A/H1N1 [22, 12]. A partir de la temporada 2015-2016 el comportamiento de influenza ha mostrado que en una misma temporada se detecta la cocirculación de ambos subtipos de influenza A y B. Los virus de influenza son el cuarto agente más común (3-10 %) de infecciones respiratorias agudas (siendo las tres causas más frecuentes, el virus sincicial respiratorio, enterovirus y metapneumovirus). A pesar de que en México los datos de epidemiología de los virus respiratorios y cobertura de vacunación en adultos son escasos, se ha documentado que la mortalidad por IRAS en adultos mayores de 20 años se ha elevado debido a infección por la influenza A(H1N1) [22]. Por lo tanto, realizar conclusiones generales a partir de las estimaciones de las γ_k puede resultar un poco impreciso dado que las circunstancias que intervienen en la recuperación son variadas, van desde desde el estado de salud y la edad del individuo hasta el tipo de patógeno causante de la infección respiratoria.

Tabla 5.7: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2004 hasta 2008.

	2004-2005			2005-2006			2006-2007			2007-2008		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0.116	0.375	0.920	0.165	0.421	0.911	0.4720	0.836	0.988	0.182	0.778	0.988
β_2	0.026	0.084	0.154	0.034	0.091	0.135	0.061	0.112	0.137	0.050	0.100	0.134
β_3	0.006	0.020	0.086	0.017	0.048	0.073	0.013	0.041	0.053	0.017	0.038	0.056
β_4	0.030	0.107	0.259	0.070	0.167	0.242	0.066	0.134	0.176	0.056	0.126	0.170
ρ	0.002	0.073	0.164	0.043	0.077	0.123	0.039	0.059	0.091	0.030	0.054	0.094
ϕ	0.572	5.418	6.181	3.441	4.372	4.745	3.162	3.737	4.204	3.074	3.858	4.541
γ_1	0.333	0.907	1.936	0.457	0.987	1.934	1.1226	1.756	1.987	0.456	1.524	1.938
γ_2	0.460	1.356	1.984	0.625	1.532	1.982	1.051	1.771	1.993	0.9362	1.659	1.988
γ_3	0.258	0.686	1.969	0.563	1.557	1.984	0.606	1.707	1.985	0.763	1.584	1.988
γ_4	0.281	0.921	1.957	0.702	1.515	1.982	0.846	1.630	1.985	0.768	1.591	1.980
ω_1	0.014	0.078	0.227	0.028	0.129	0.240	0.097	0.190	0.246	0.069	0.147	0.239
ω_2	0.004	0.037	0.186	0.016	0.070	0.220	0.015	0.057	0.202	0.015	0.065	0.210
ω_3	0.003	0.034	0.181	0.004	0.037	0.178	0.010	0.060	0.191	0.010	0.065	0.200
ω_4	0.004	0.039	0.191	0.004	0.038	0.180	0.010	0.062	0.192	0.007	0.049	0.196
κ	0.031	0.056	0.198	0.028	0.040	0.109	0.020	0.029	0.077	0.023	0.032	0.097

Tabla 5.8: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2010 hasta 2014.

	2010-2011			2011-2012			2012-2013			2013-2014		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0,309	0,766	0,996	0,096	0,749	0,982	0,096	0,749	0,982	0,096	0,749	0,982
β_2	0,037	0,096	0,135	0,048	0,103	0,131	0,048	0,103	0,131	0,048	0,103	0,131
β_3	0,011	0,036	0,060	0,019	0,039	0,057	0,019	0,039	0,057	0,019	0,039	0,057
β_4	0,053	0,139	0,203	0,062	0,133	0,179	0,062	0,133	0,179	0,062	0,133	0,179
ρ	0,021	0,050	0,084	0,034	0,055	0,125	0,034	0,055	0,125	0,034	0,055	0,125
ϕ	2,796	3,912	4,838	3,055	3,814	4,429	3,055	3,814	4,429	3,055	3,814	4,429
γ_1	0,645	1,458	1,965	0,275	1,507	1,948	0,275	1,507	1,948	0,275	1,507	1,948
γ_2	0,708	1,615	1,982	0,824	1,724	1,991	0,824	1,724	1,991	0,824	1,724	1,991
γ_3	0,450	1,384	1,970	0,824	1,577	1,985	0,824	1,577	1,985	0,824	1,577	1,985
γ_4	0,555	1,461	1,972	0,807	1,637	1,984	0,807	1,637	1,984	0,807	1,637	1,984
ω_1	0,039	0,118	0,224	0,064	0,151	0,243	0,064	0,151	0,243	0,064	0,151	0,243
ω_2	0,012	0,064	0,210	0,019	0,073	0,216	0,019	0,073	0,216	0,019	0,073	0,216
ω_3	0,007	0,060	0,210	0,009	0,069	0,205	0,009	0,069	0,205	0,009	0,069	0,205
ω_4	0,005	0,047	0,190	0,008	0,059	0,202	0,008	0,059	0,202	0,008	0,059	0,202
κ	0,023	0,033	0,095	0,020	0,028	0,081	0,020	0,028	0,081	0,020	0,028	0,081

Tabla 5.9: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2014 hasta 2018.

	2014-2015			2015-2016			2016-2017			2017-2018		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0,268	0,644	0,935	0,180	0,717	0,990	0,306	0,671	0,970	0,211	0,722	0,976
β_2	0,020	0,091	0,138	0,032	0,076	0,119	0,033	0,104	0,129	0,030	0,069	0,112
β_3	0,009	0,033	0,059	0,012	0,031	0,057	0,011	0,032	0,067	0,016	0,045	0,079
β_4	0,045	0,115	0,173	0,045	0,101	0,167	0,039	0,094	0,164	0,033	0,106	0,188
ρ	0,050	0,074	0,112	0,043	0,074	0,113	0,029	0,052	0,104	0,032	0,066	0,108
ϕ	3,072	3,829	4,215	2,886	3,518	4,167	2,923	3,775	4,427	2,873	3,646	4,442
γ_1	0,684	1,392	1,918	0,388	1,448	1,924	0,602	1,476	1,978	0,566	1,486	1,909
γ_2	0,377	1,476	1,986	0,586	1,305	1,944	0,722	1,793	1,994	0,597	1,309	1,966
γ_3	0,384	1,305	1,962	0,520	1,245	1,951	0,379	1,050	1,950	0,556	1,385	1,981
γ_4	0,594	1,414	1,958	0,610	1,269	1,956	0,492	1,126	1,897	0,420	1,244	1,963
ω_1	0,061	0,188	0,247	0,029	0,121	0,235	0,050	0,144	0,240	0,029	0,111	0,242
ω_2	0,012	0,054	0,205	0,017	0,088	0,206	0,002	0,011	0,114	0,037	0,122	0,226
ω_3	0,009	0,060	0,204	0,013	0,073	0,202	0,018	0,084	0,210	0,003	0,027	0,164
ω_4	0,007	0,061	0,205	0,012	0,067	0,195	0,012	0,068	0,196	0,003	0,027	0,179
κ	0,018	0,027	0,110	0,033	0,046	0,124	0,029	0,041	0,131	0,030	0,043	0,129

Una función que incluye la información completa acerca del proceso de transmisión es la fuerza de infección definida en la ecuación (3.1). A partir de las muestras de la distribución posterior de los parámetros podemos estimar la mediana de $\lambda_k(t)$ para cada grupo, que se muestra en las figuras 5.17-5.20. A pesar de que para algunos periodos los niños menores de 5 años tienen una recuperación más rápida que los demás, nuestro modelo describe que este grupo tiene la mayor fuerza de infección seguida por niños entre 5 y 19 años. Por otra parte, se estimó que durante algunos años los adultos mayores se recuperan más lento que los demás individuos, sin embargo, sabemos que su probabilidad de infección es baja, el tiempo de inmunidad es de los mayores y que realizan menos actividades sociales; lo cual se puede comprobar en la matriz de contactos C en la tabla 5.5, cuya proporción de contactos asociada al grupo 4 es menor con respecto a los otros grupos de edades. En consecuencia, nuestras estimaciones lo colocan en los grupos con menos fuerza de infección.

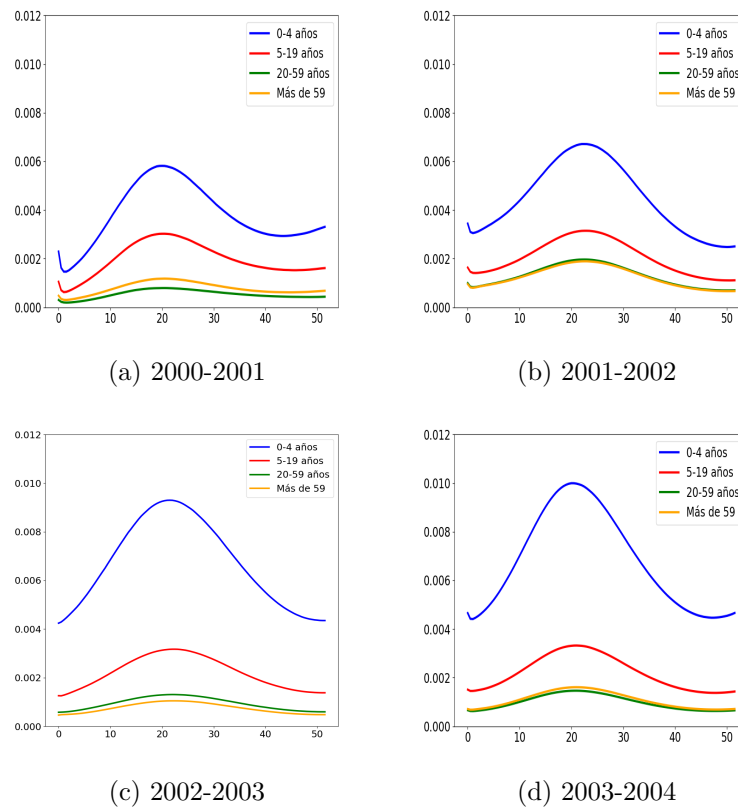


Figura 5.17: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos de periodo correspondiente.

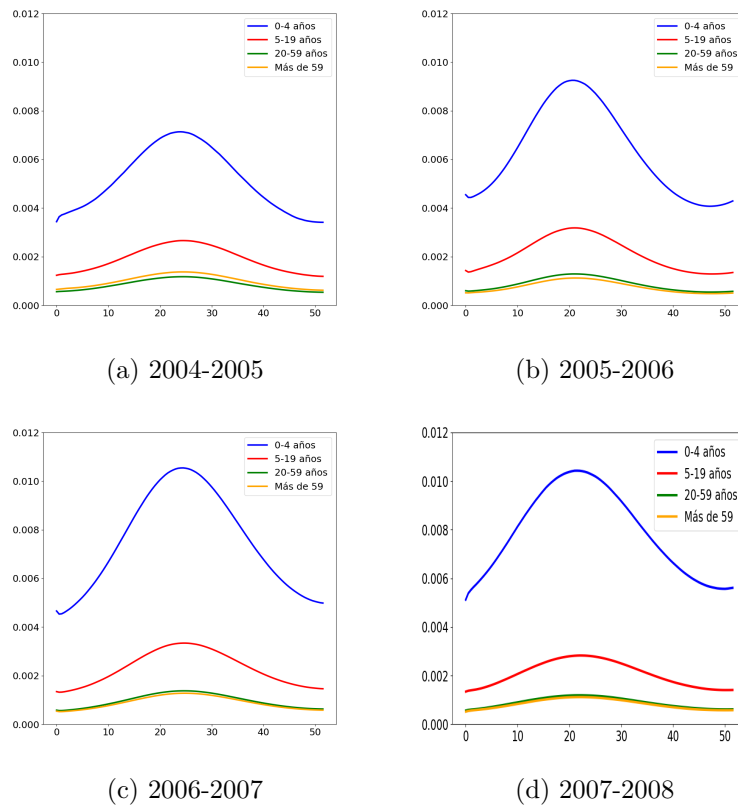


Figura 5.18: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.

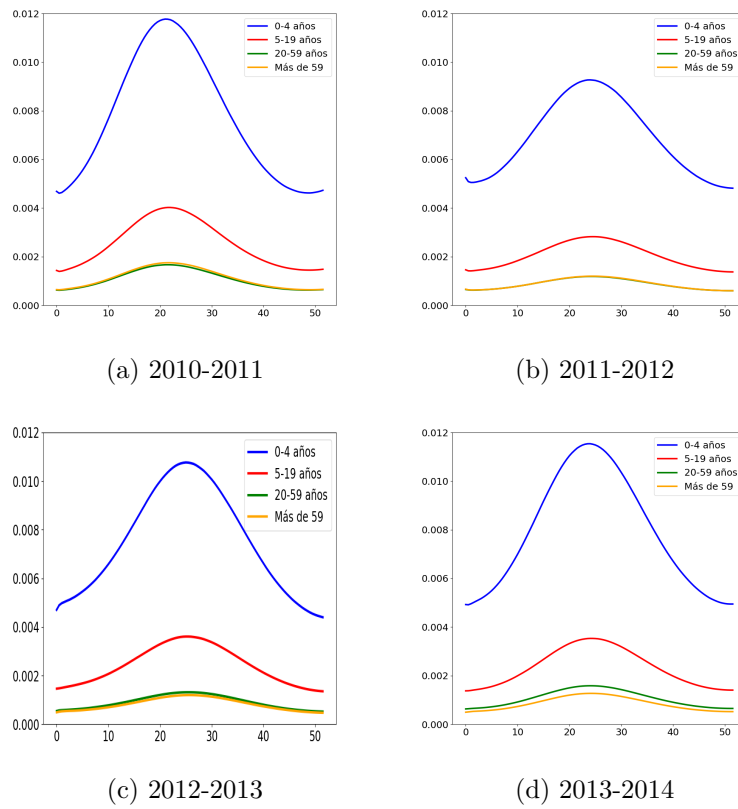


Figura 5.19: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.

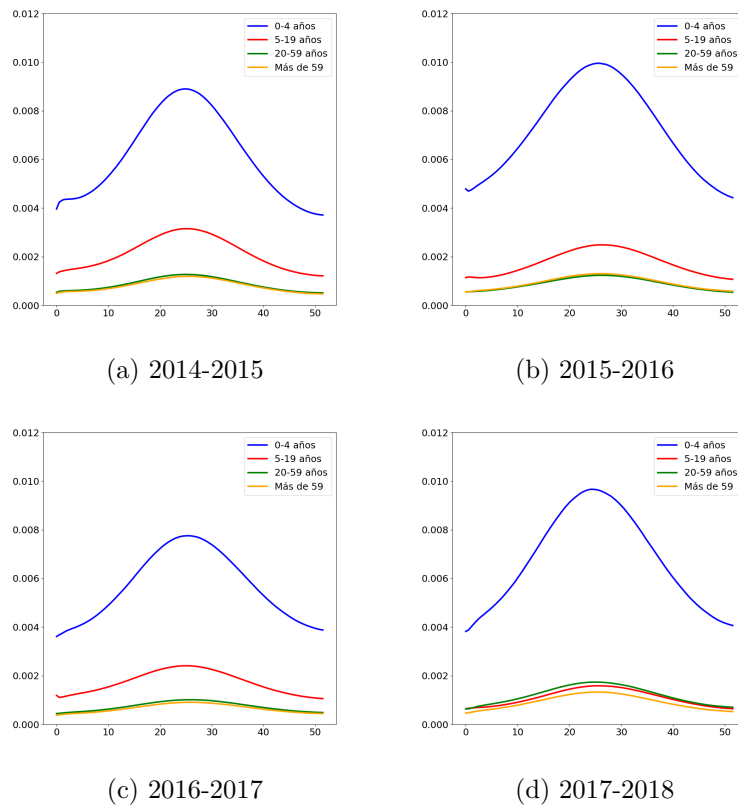


Figura 5.20: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. Estimación de la mediana posterior de la fuerza de infección, como se define en la ecuación (3.1), obtenida utilizando los datos del periodo correspondiente.

5.2.2. Cálculo del número de reemplazo

Dos importantes parámetros en la epidemiología es el número reproductivo básico R_0 y el número de reemplazo $R_e(t)$. Ambos son valores umbrales, que dependen completamente de los parámetros del modelo, utilizados para determinar la severidad que un brote epidémico puede tener. Estos valores ayudan a medir si cierto brote inicial en una población terminará en una epidemia o se extinguirá. Para obtener más conocimiento del R_0 y su procedimiento para calcularlo se puede consultar [50, 48, 81]. Nuestro interés es obtener un valor umbral que prediga con algunas semanas de anticipación el brote de mayor incidencia. Por lo tanto, en este estudio nos concentraremos en el **número de reemplazo**: $R_e(t)$ definido en [49] como el número promedio de infecciones secundarias producidas por una persona infectada durante todo el periodo infeccioso al tiempo t . Note que el número de reemplazo $R_e(t)$ cambia en función del tiempo t a medida que la enfermedad evoluciona después de la invasión inicial. Es esperable por lo tanto que este valor disminuya en caso de que se implemente medidas de control como cuarentena o vacunación. O bien, aumente en caso de que crezca el número de casos.

$$R_e(t) = R_0 \frac{S(t)}{N(t)} \quad (5.2)$$

El número de reemplazo es siempre menor o igual al número reproductivo básico [82]. Esto se deduce fácilmente ya que la fracción de susceptibles $S(t)/N(t)$ es siempre menor o igual que 1:

$$R_e(t) \leq R_0$$

Podemos encontrar en la literatura [79, 78, 77, 76, 75] otra manera de encontrar este número reproductivo dependiente del tiempo. Se denota como \hat{R} . Los autores implementan un método para estimar una variable clave que informe sobre el potencial de transmisión de una enfermedad e indique el número esperado de transmisiones secundarias, a partir del número de casos reportados. Siguiendo a [78] se le llama **número de reproducción efectivo** a el número promedio de casos secundarios por caso primario en el tiempo t y se define como ³:

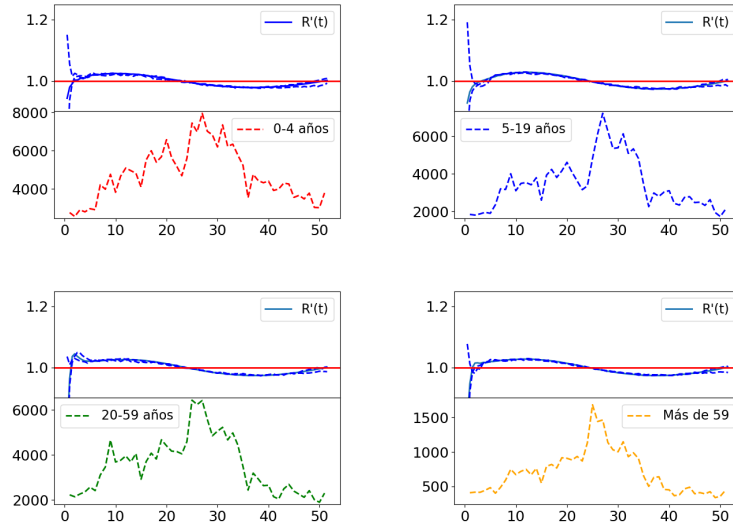
$$\hat{R}(t) = \left(\frac{I_{t+1}}{I_t} \right)^{1/n} \quad (5.3)$$

donde I_t es el número de casos de incidencia en el tiempo t y n es llamado factor de corrección típicamente tomado como 1.

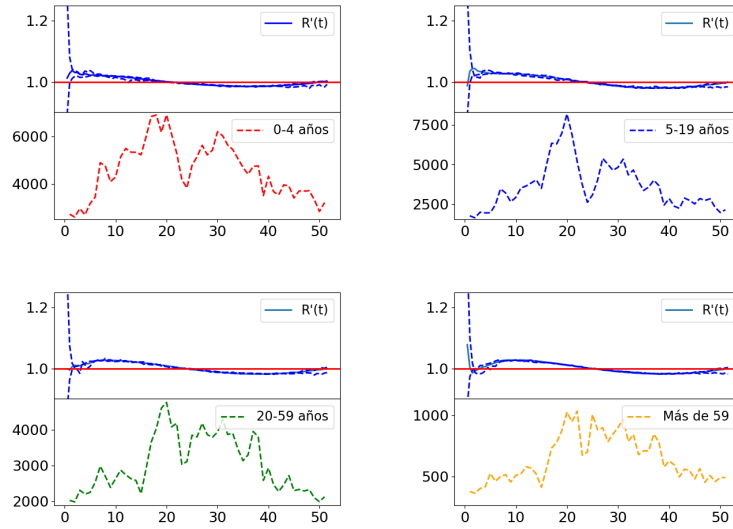
Usando la definición dada en [78] y las medianas posteriores de los parámetros reportadas en las tablas 5.6 y 5.7, podemos ver en las figuras 5.21-5.27 los números efectivos para cada grupo comparado con los datos del periodo correspondiente. En la literatura [70, 74] se ha reportado el valor del R_0 de los datos total de IRAS de SLP mostrados en la gráfica 3.4, sin separarlos por grupo de edad. En [74] han estimado que el R_0 varía entre 1.7 y 3.2. En [70] usaron la función `EstimateR` del paquete `EpiEstim` del software **R** para estimar el R_0 y sus valores oscilaban entre 1.0012 y 1.0078. Es claro que estos valores son muy diferentes y, en caso de [74] son valores mayores a las estimaciones presentadas en esta tesis, sin embargo, esto no es de extrañarse por dos importantes razones. Recordemos que por definición el número reproductivo básico es un valor mayor que el número de reemplazo. Por otro lado, el R_0 estimado en [70, 74] fue usando el total de IRAS por periodos menores a 52 semanas y nuestras estimaciones fueron a partir de los datos de IRAS separados por grupo de edades y por un periodo anual de 52 semanas, iniciando en la semana 30 y terminando en la semana 52 del año siguiente. Una de las principales e importantes ventajas que tiene nuestra estimación de $\hat{R}(t)$ es que su valor excede a 1 y alcanza su valor máximo aproximadamente entre 10 y 15 semanas antes a la semana de mayor incidencia (o bien, podemos llamarla semana pico como se mencionó en la sección 3.1). En todos los periodos la semana pico ocurre entre la semana 20 y 30 (entre la segunda semana de diciembre y la última de febrero). Esta predicción de la semana pico se logra en todos los periodos. Sin embargo, un aspecto que no predice nuestra estimación del $\hat{R}(t)$ es la magnitud del brote. Vemos que en la mayoría de los $\hat{R}(t)$ estimados su valor máximo es cercano a 1.1. No ocurre que para valores más grandes (o más chicos) de $\hat{R}(t)$ el tamaño del brote es mayor (o menor). Esto no es de extrañarse si observamos que la mediana posterior del modelo no logra ajustarse a los valores más

³La definición de $\hat{R}(t)$ coincide con $R_e(t)$, la diferencia de ambos es la manera de calcularse.

altos de incidencia en ninguno de los periodos (ver figura 5.1 - 5.4) lo cual ocurre porque son valores fuera de la media y se presentan durante pocas semanas. El modelo es capaz de describir el patrón general y promedio que toman las IRAS por semana pero no puede tomar valores extremos fuera de la media.

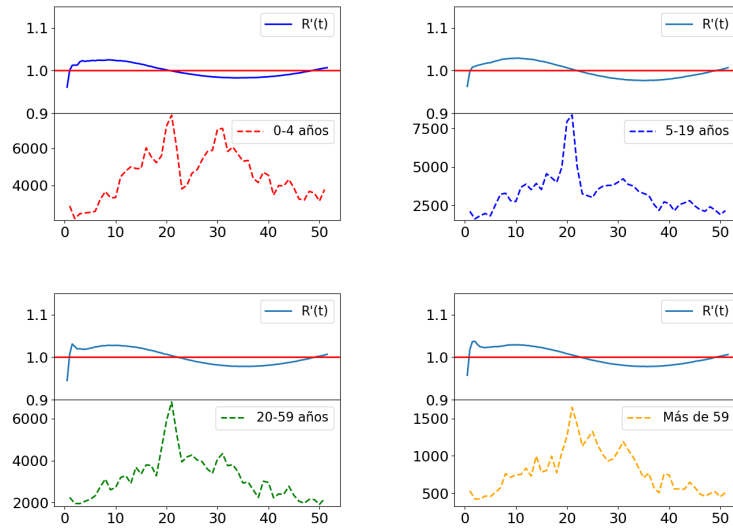


(a) 2001-2002

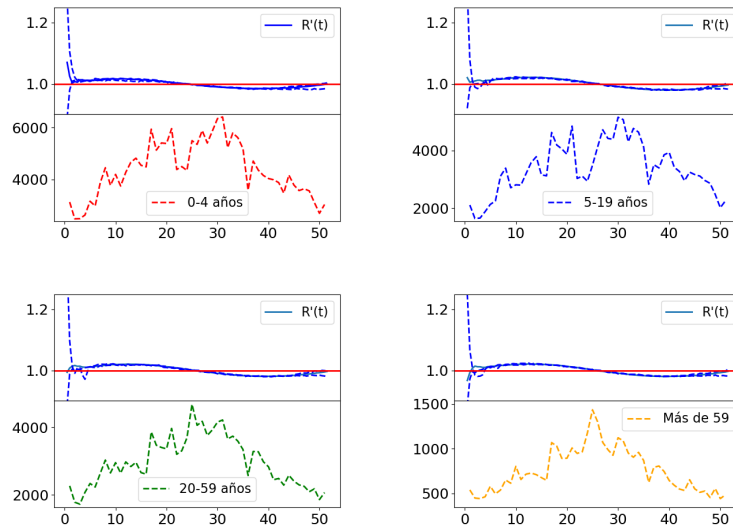


(b) 2002-2003

Figura 5.21: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente separado por grupo de edad.

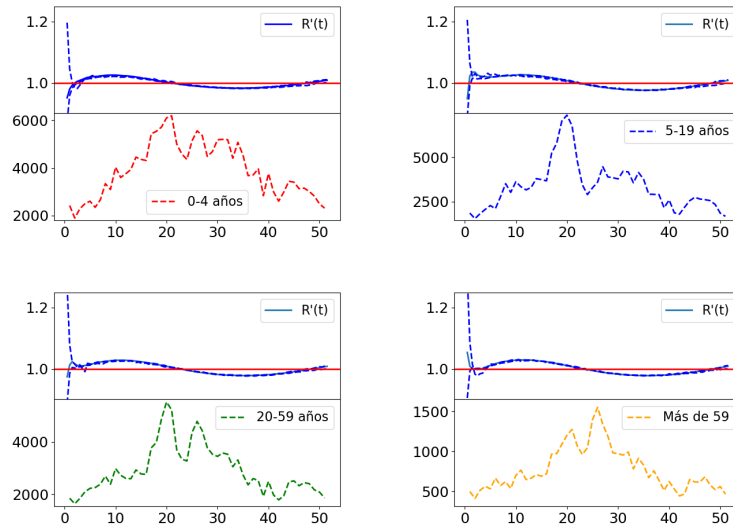


(a) 2003-2004

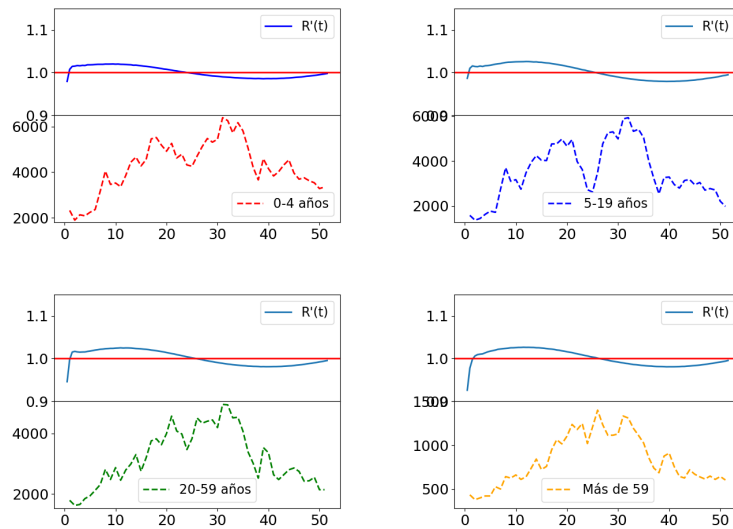


(b) 2004-2005

Figura 5.22: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente separado por grupo de edad.



(a) 2005-2006



(b) 2006-2007

Figura 5.23: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.

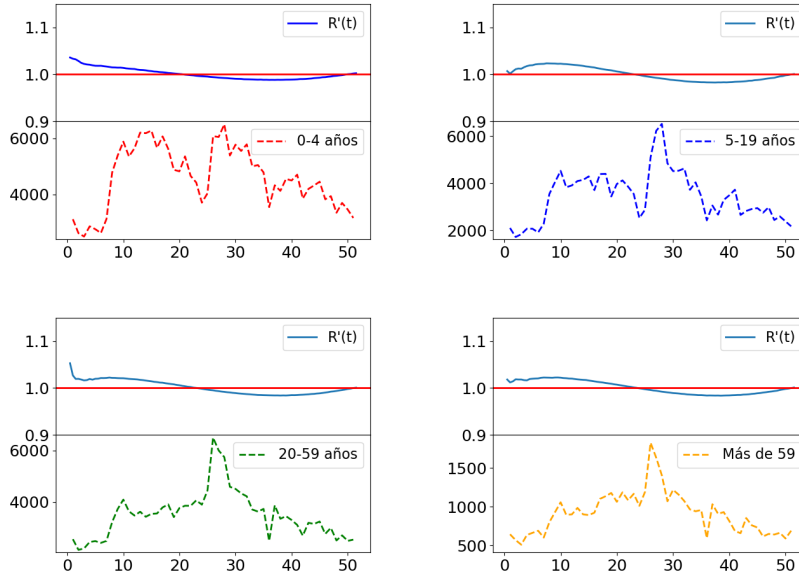


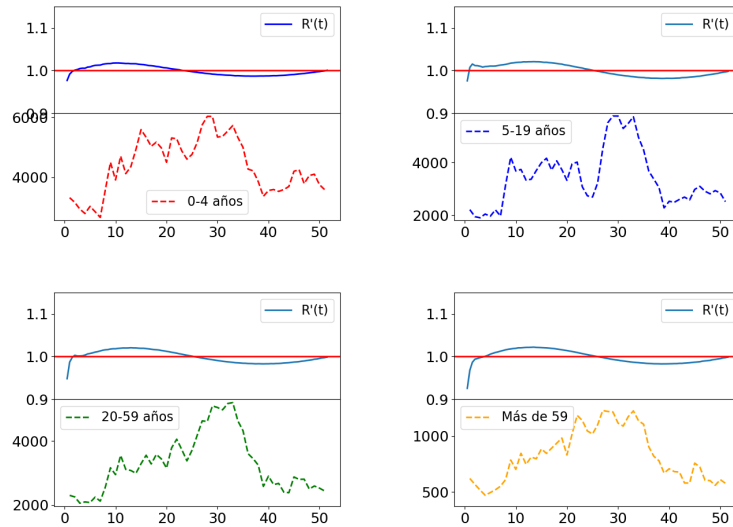
Figura 5.24: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año 2007-2008.

Se ha presentado una forma simple pero frecuentemente utilizada para encontrar el número reproductivo efectivo. Para llevar el control de un brote o una epidemia, como es la del COVID-19, se han utilizado otras metodologías para encontrar este número. En [77] se presenta el uso de la paquetería EpiEstim, desarrollada en el software estadístico R para estimar el número de reproducción instantáneo al tiempo t durante los brotes de enfermedades infecciosas utilizando el número de casos nuevos por unidad de tiempo así como la distribución del intervalo serial (tiempo transcurrido entre el comienzo de síntomas del primer infectado y el comienzo de síntomas del segundo). [18, 17, 15, 16] son algunos de los recientes trabajos que han utilizado esta herramienta para controlar los brotes de COVID-19 en distintas partes del mundo.

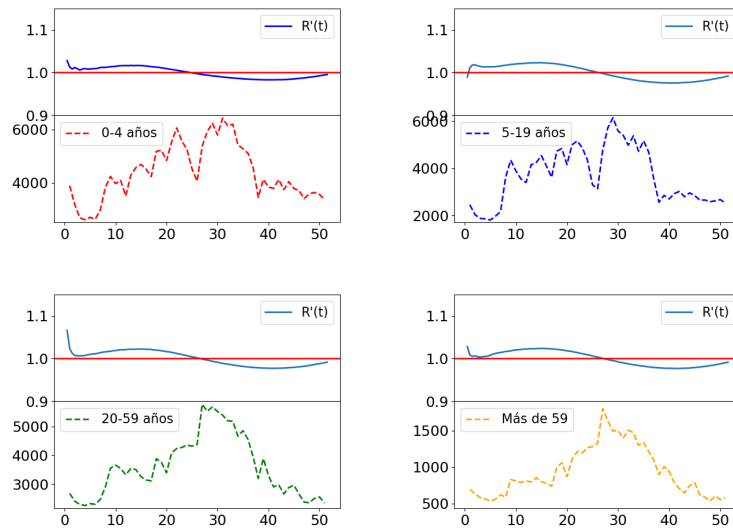
5.3. Segunda versión del modelo 1

En la sección 5.2 se comentaron algunas razones por las cuales los parámetros omega no son tan identificables a partir de los datos de incidencia, en consecuencia se recomendó realizar la estimación de parámetros dejando a estos fijos. Adicionalmente, en la sección 4.1.2 se propusieron valores para fijar $\omega_2, \omega_3, \omega_4$ basado en el juicio de experto y bibliografía. Por lo tanto, en esta sección se presentarán los resultados de realizar la estimación de los parámetros $\rho, \phi, \kappa, \omega_1, \beta_k$ y γ_k , fijando a ω_2, ω_3 y ω_4 .

El objetivo de esta sección es observar cambios en la forma de las distribuciones posteriores. En efecto, con esta propuesta se obtuvieron distribuciones posteriores marginales de los parámetros con menor variabilidad alrededor de la moda (ver gráficas 5.28-5.35). Únicamente en los periodos 2004-2005 y 2014-2015 se observa cierta tendencia a generarse un comportamiento bimodal. Mediante las distribuciones posteriores de los parámetros estimados se observa que estos cumplen los mismos patrones obtenidos en la sección 5.2.

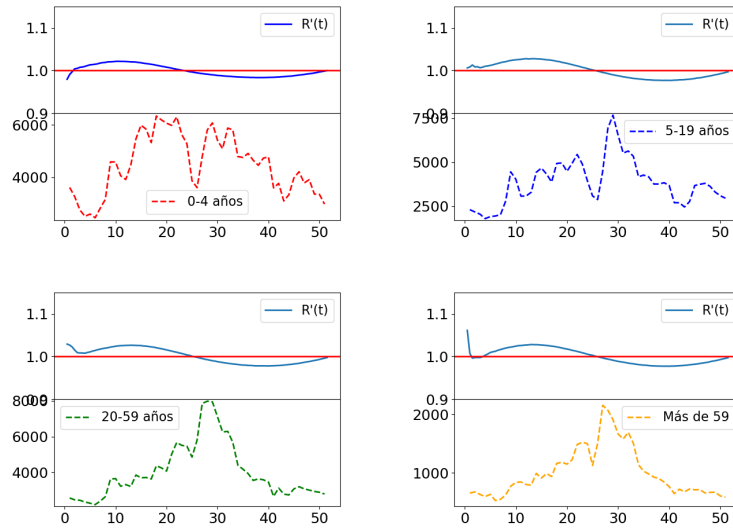


(a) 2011-2012

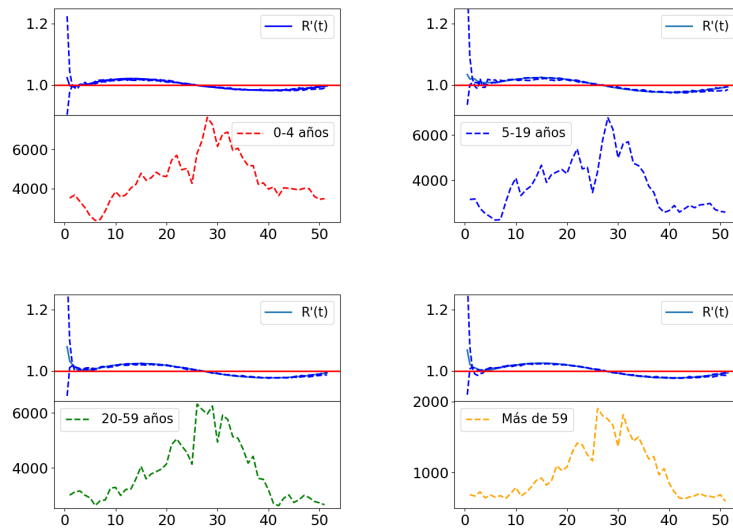


(b) 2012-2013

Figura 5.25: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.

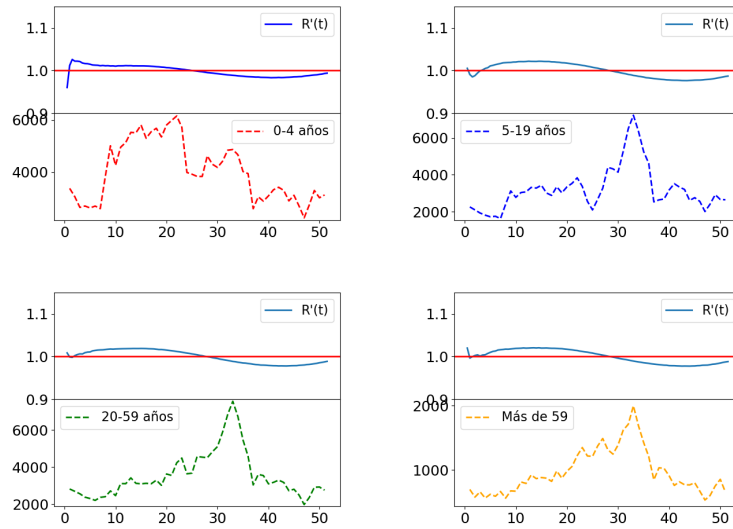


(a) 2013-2014

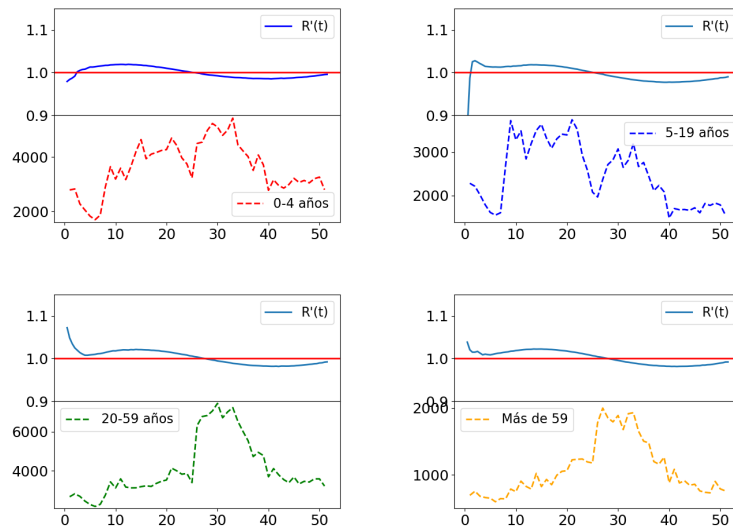


(b) 2014-2015

Figura 5.26: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.

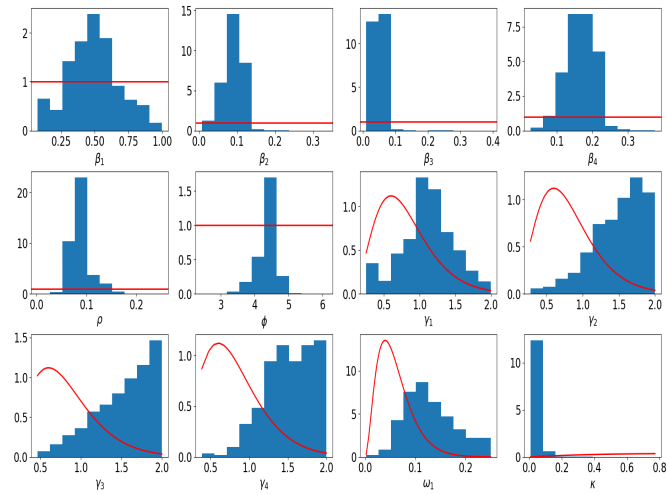


(a) 2015-2016

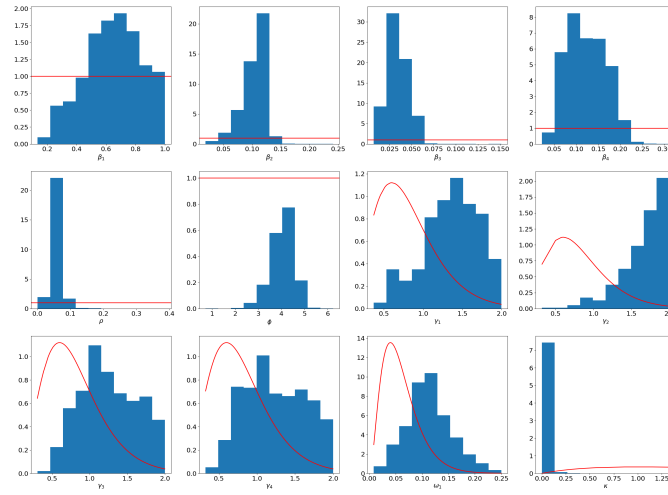


(b) 2016-2017

Figura 5.27: El eje horizontal corresponde al número de semanas, como se comentó al inicio de la sección 5.2. En la ventana superior está el número efectivo definido en la ecuación (5.3) usando la mediana posterior del modelo del periodo. En la ventana inferior los datos de IRAS del año correspondiente.

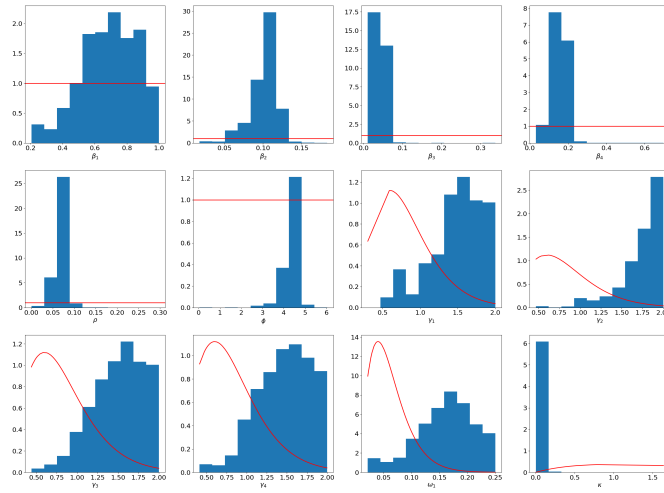


(a) 2001-2002

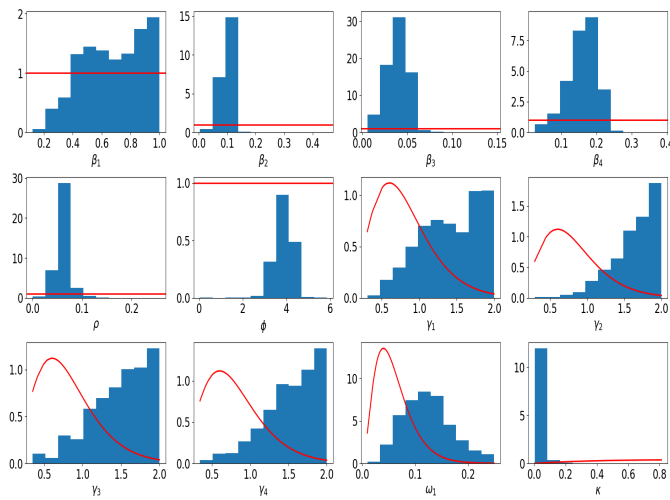


(b) 2002-2003

Figura 5.28: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.

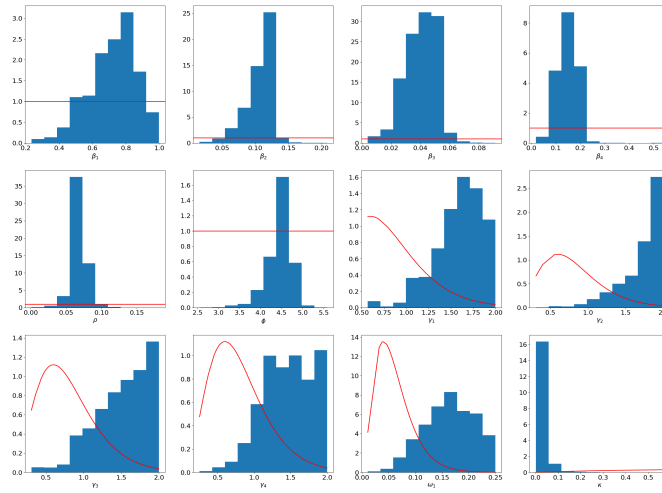


(a) 2003-2004

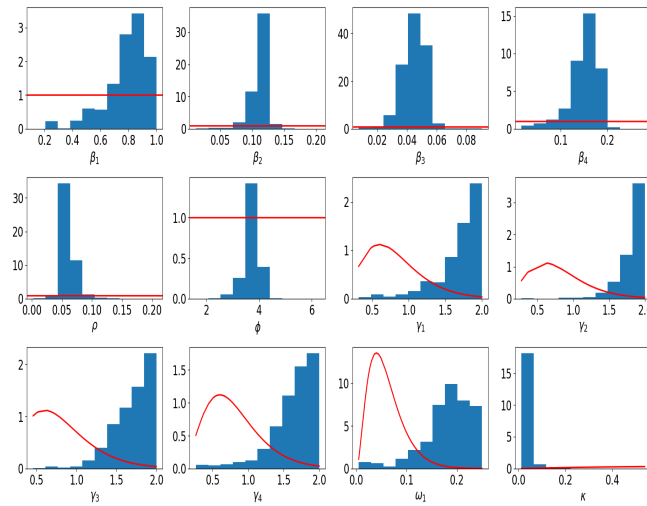


(b) 2004-2005

Figura 5.29: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.



(a) 2005-2006



(b) 2006-2007

Figura 5.30: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.

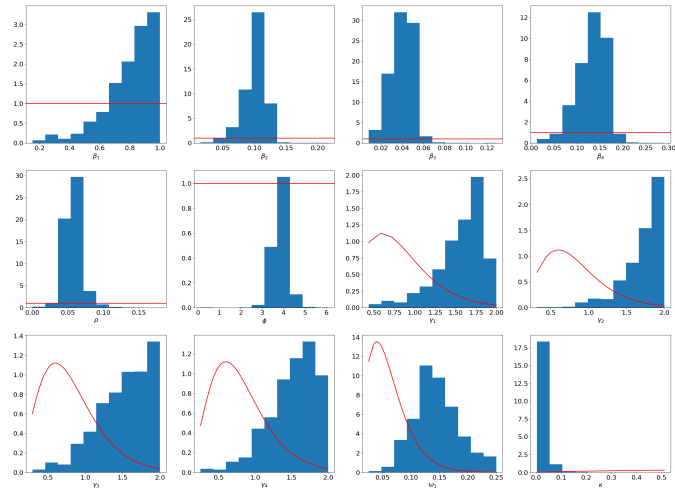
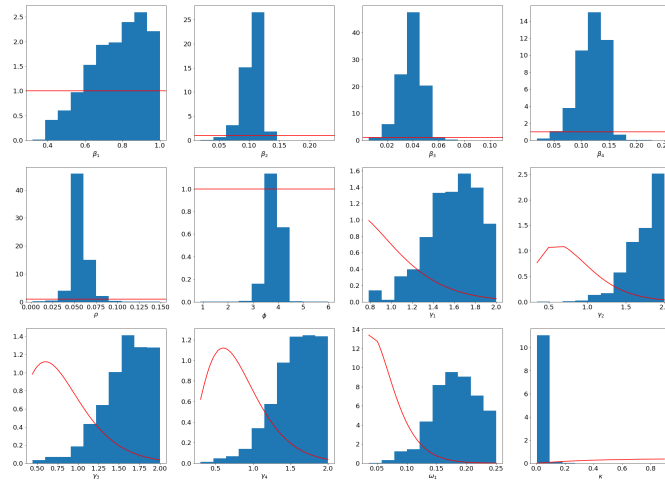
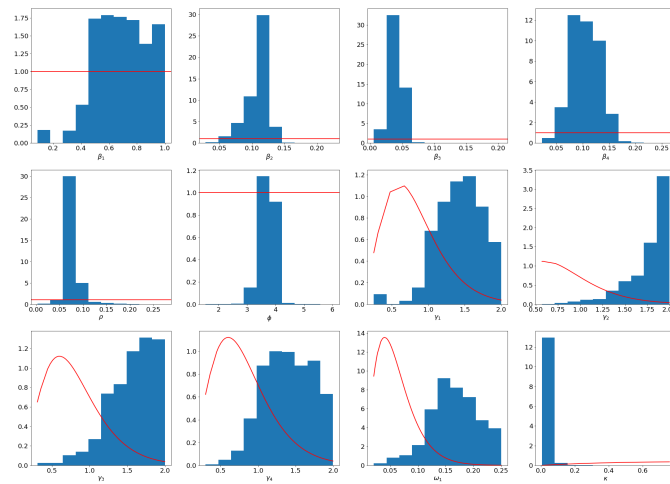


Figura 5.31: Periodo 2007-2008. Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.

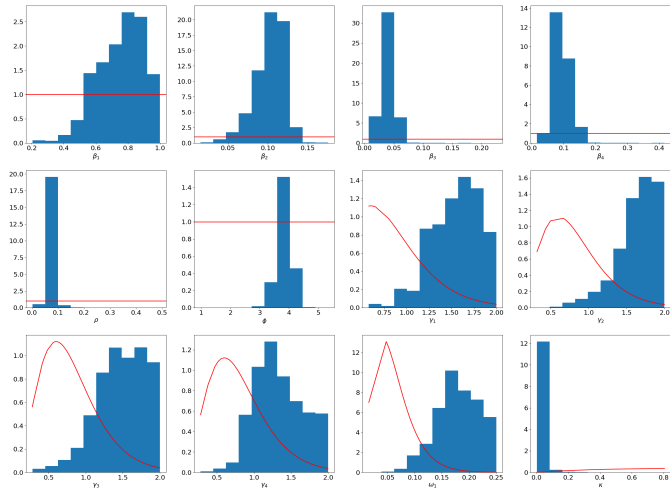


(a) 2011-2012

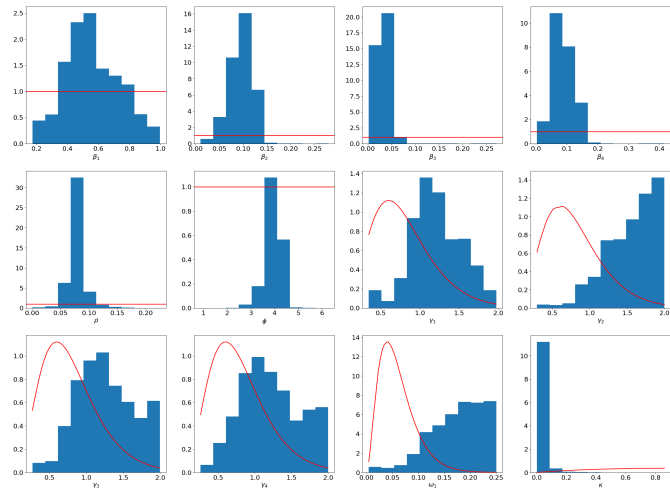


(b) 2012-2013

Figura 5.32: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.

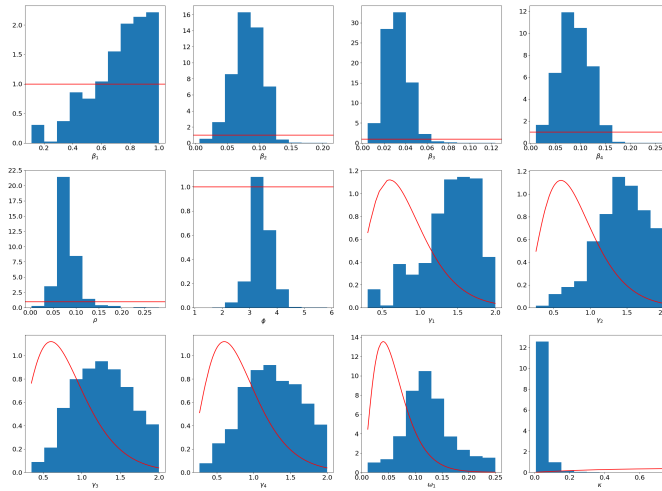


(a) 2013-2014

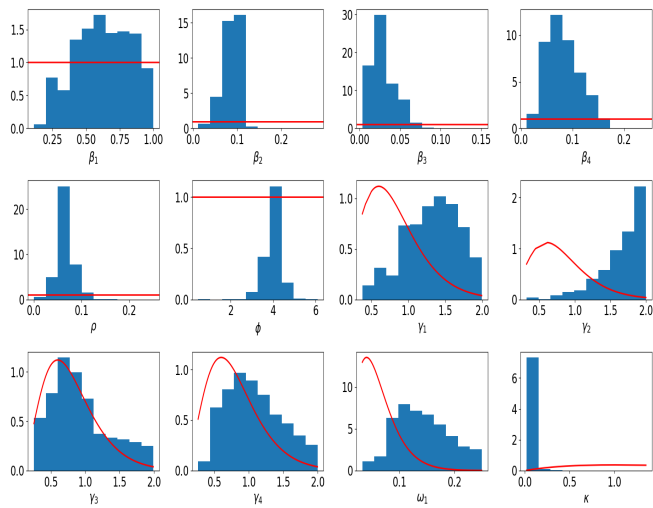


(b) 2014-2015

Figura 5.33: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.



(a) 2015-2016



(b) 2016-2017

Figura 5.34: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1.

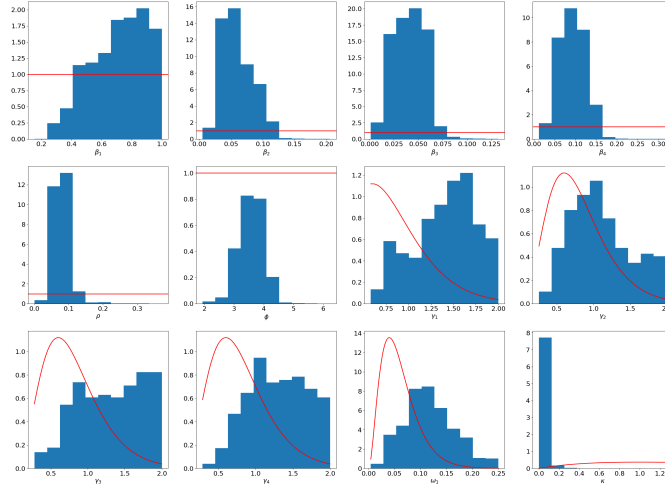


Figura 5.35: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro del modelo 1. Periodo 2017-2018.

Así mismo se presentan los intervalos de 95% de probabilidad de los parámetros estimados en las tablas 5.10, 5.11, 5.12 y 5.13. En consecuencia se puede ver que dinámica entre grupos se mantiene siendo los miembros del primer grupo los principales dispersores de los virus respiratorios. Con el propósito de no ser repetitiva no se presenta la gráfica de la función fuerza de infección $\lambda_k(t)$, los números reproductivos efectivos R_t ni la comparación entre los datos de IRAS por grupo y la mediana posterior del modelo con su banda de probabilidad ya que su comportamiento es similar a los resultados obtenidos en la sección 5.2. La muestra de los valores tomados por los parámetros estimados mediante el MCMC se presentan en las imágenes C.1-C.2.

Tabla 5.10: Mediana posterior y los intervalos de 95% de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2000 hasta 2004 para la segunda versión del modelo 1.

	2001-2002			2002-2003			2003-2004		
	Inf	Mediana	Sup	Inf	Mediana	Sup	Inf	Mediana	Sup
β_1	0,103	0,485	0,886	0,267	0,656	0,972	0,288	0,695	0,956
β_2	0,035	0,093	0,126	0,056	0,109	0,132	0,057	0,105	0,123
β_3	0,021	0,050	0,071	0,016	0,033	0,057	0,020	0,042	0,058
β_4	0,087	0,168	0,231	0,055	0,119	0,203	0,079	0,156	0,218
ρ	0,060	0,085	0,146	0,031	0,057	0,092	0,041	0,067	0,091
ϕ	3,640	4,445	4,754	2,872	4,084	4,813	3,415	4,428	4,794
γ_1	0,301	1,117	1,820	0,581	1,396	1,914	0,722	1,531	1,948
γ_2	0,669	1,566	1,968	0,973	1,733	1,985	1,036	1,806	1,992
γ_3	0,742	1,602	1,984	0,607	1,219	1,929	0,799	1,540	1,971
γ_4	0,870	1,532	1,983	0,580	1,204	1,952	0,805	1,491	1,976
ω_1	0,050	0,122	0,237	0,033	0,111	0,207	0,041	0,166	0,242
κ	0,028	0,039	0,115	0,021	0,030	0,099	0,024	0,034	0,097

Tabla 5.11: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2004 hasta 2008 para la segunda versión del modelo 1.

	2004-2005			2005-2006			2006-2007			2007-2008		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0,234	0,682	0,986	0,452	0,730	0,951	0,395	0,819	0,971	0,367	0,842	0,993
β_2	0,052	0,103	0,127	0,055	0,111	0,130	0,077	0,116	0,129	0,059	0,105	0,122
β_3	0,016	0,040	0,058	0,019	0,042	0,057	0,029	0,046	0,057	0,017	0,041	0,056
β_4	0,065	0,165	0,220	0,074	0,147	0,212	0,056	0,157	0,191	0,064	0,137	0,180
ρ	0,038	0,058	0,090	0,048	0,068	0,089	0,044	0,059	0,095	0,037	0,056	0,084
ϕ	3,047	3,873	4,442	3,790	4,520	4,858	2,968	3,761	4,144	3,199	3,860	4,443
γ_1	0,610	1,443	1,972	1,011	1,623	1,972	0,778	1,774	1,987	0,857	1,638	1,932
γ_2	0,919	1,695	1,983	0,981	1,797	1,993	1,337	1,876	1,995	1,038	1,798	1,991
γ_3	0,633	1,549	1,982	0,743	1,576	1,982	1,183	1,756	1,991	0,678	1,563	1,987
γ_4	0,666	1,588	1,985	0,784	1,450	1,975	0,661	1,702	1,984	0,754	1,576	1,972
ω_1	0,048	0,120	0,226	0,077	0,165	0,242	0,040	0,188	0,247	0,074	0,141	0,231
κ	0,016	0,024	0,096	0,022	0,031	0,088	0,021	0,029	0,084	0,023	0,032	0,081

Tabla 5.12: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2010 hasta 2014 para la segunda versión del modelo 1.

	2010-2011			2011-2012			2012-2013			2013-2014		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0.335	0.679	0.957	0.450	0.791	0.988	0.347	0.689	0.985	0.445	0.777	0.981
β_2	0.069	0.113	0.133	0.066	0.108	0.126	0.061	0.114	0.129	0.056	0.105	0.129
β_3	0.021	0.045	0.060	0.020	0.039	0.052	0.018	0.040	0.054	0.017	0.039	0.057
β_4	0.084	0.163	0.209	0.061	0.120	0.155	0.057	0.103	0.153	0.053	0.090	0.143
ρ	0.059	0.076	0.099	0.040	0.055	0.078	0.056	0.073	0.111	0.050	0.071	0.096
ϕ	3.717	4.355	4.627	3.225	3.834	4.241	3.199	3.737	4.123	3.311	3.858	4.253
γ_1	0.785	1.521	1.972	1.072	1.618	1.955	0.783	1.432	1.948	0.974	1.574	1.949
γ_2	1.146	1.768	1.993	1.139	1.787	1.990	1.104	1.846	1.996	0.935	1.687	1.986
γ_3	0.806	1.644	1.986	0.855	1.610	1.982	0.793	1.609	1.976	0.679	1.500	1.971
γ_4	0.895	1.644	1.982	0.849	1.594	1.978	0.782	1.388	1.967	0.798	1.299	1.955
ω_1	0.079	0.189	0.247	0.095	0.181	0.245	0.066	0.163	0.242	0.099	0.179	0.244
κ	0.018	0.025	0.074	0.018	0.025	0.069	0.018	0.025	0.079	0.025	0.034	0.082

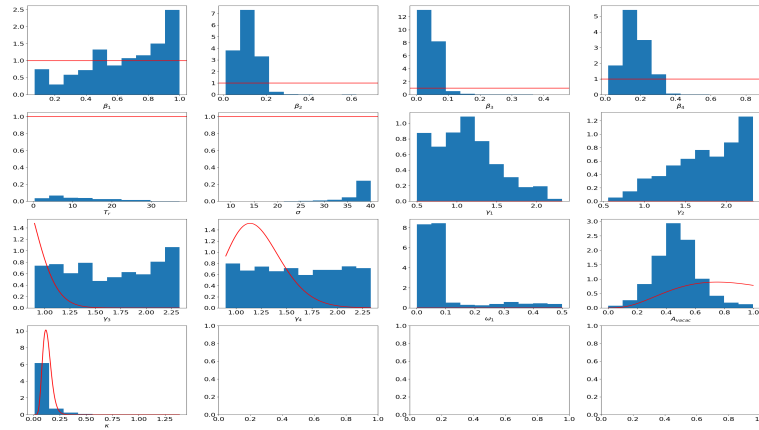
Tabla 5.13: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2014 hasta 2018 para la segunda versión del modelo 1.

	2014-2015			2015-2016			2016-2017			2017-2018		
	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup	Inf	Med	Sup
β_1	0.202	0.532	0.917	0.156	0.762	0.985	0.209	0.626	0.965	0.367	0.729	0.980
β_2	0.046	0.098	0.128	0.033	0.083	0.120	0.043	0.090	0.112	0.023	0.055	0.108
β_3	0.013	0.031	0.057	0.013	0.03	0.053	0.008	0.025	0.063	0.011	0.0411	0.067
β_4	0.032	0.084	0.146	0.032	0.086	0.144	0.032	0.077	0.150	0.038	0.091	0.15
ρ	0.050	0.076	0.113	0.045	0.075	0.137	0.034	0.064	0.107	0.045	0.076	0.123
ϕ	3.166	4.006	4.318	2.620	3.384	4.117	3.161	4.095	4.604	2.752	3.605	4.324
γ_1	0.494	1.186	1.833	0.415	1.455	1.928	0.553	1.349	1.911	0.731	1.449	1.947
γ_2	0.871	1.619	1.976	0.609	1.446	1.959	0.875	1.737	1.990	0.482	1.033	1.915
γ_3	0.596	1.215	1.966	0.594	1.256	1.944	0.286	0.844	1.907	0.464	1.331	1.974
γ_4	0.481	1.180	1.945	0.502	1.238	1.935	0.463	1.024	1.895	0.583	1.295	1.960
ω_1	0.053	0.180	0.246	0.0423	0.121	0.231	4.180	7.284	18.361	0.035	0.113	0.225
κ	0.017	0.026	0.115	0.033	0.045	0.132	0.035	0.049	0.144	0.030	0.042	0.128

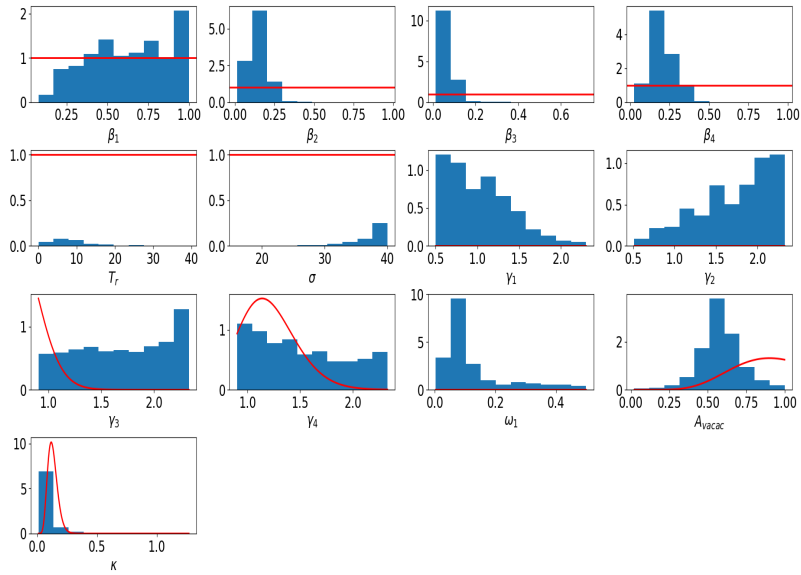
5.4. Resultados del modelo 2: incluyendo el efecto vacacional

En esta sección mostramos los resultados de ajustar el modelo SEIRS (3.3) usando la fuerza de infección definida por la ecuación (3.7), a los datos de las IRAS del periodo 2002-2003, 2003-2004 y 2004-2005. Estamos interesados en evaluar los cambios en la incidencia de las IRAS al organizar de distinta manera las semanas de vacaciones escolares.

En este caso el algoritmo se ejecuta durante 2 millones de iteraciones y los primeros 100,000 se descartan como el burnin. Utilizamos 3996 muestras para construir estimaciones de distribuciones posteriores marginales, las bandas de probabilidad para la evolución de la infección, entre otras figuras. En las gráficas (D.1-D.2) se muestran que todos los valores que toma el algoritmo se concentran en la media. Se visitan otros valores extremos pero a estos se les asigna una probabilidad muy baja, como se puede ver en la gráfica de los histogramas (5.36-5.37)(b).



(a) 2002-2003



(b) 2003-2004

Figura 5.36: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Resultado de los parámetros estimados correspondientes al modelo 2 para el periodo 2002-2003 (a) y 2003-2004 (b)

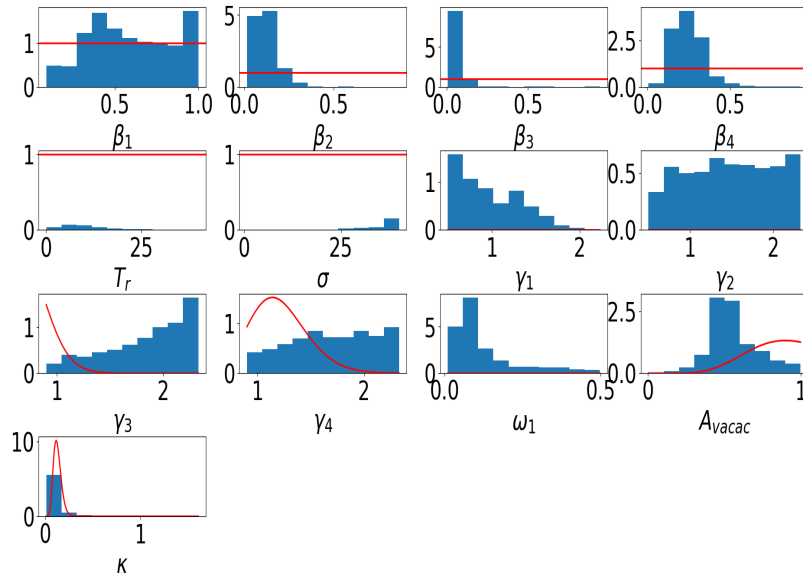


Figura 5.37: Los histogramas azules representan las estimaciones empíricas de las distribuciones posteriores marginales. Las líneas rojas corresponden a las distribuciones a priori para cada parámetro. Resultado de los parámetros estimados correspondientes al modelo 2 para el periodo 2004-2005

5.4.1. Rol del grupo de edad en el proceso de transmisión

En las figuras 5.38-5.39 vemos que el modelo puede ajustar los dos brotes de IRAS en los grupos 1 y 2. En la tabla 5.14 se muestra la mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad, de los parámetros estimados para el segundo modelo, definidos en (4.1). Similar a los resultados obtenidos con el primer modelo las personas menores de 5 años tienen una mayor probabilidad de infección y permanecen más tiempo siendo infecciosos, por ende son el grupo de mayor fuerza de infección. El grupo 3 tuvo el menor riesgo de infección y recuperación en aproximadamente 4.3 días. Con este modelo encontramos patrones similares en los roles que posee cada grupo de edad con respecto al primer modelo que no incluye el efecto vacacional.

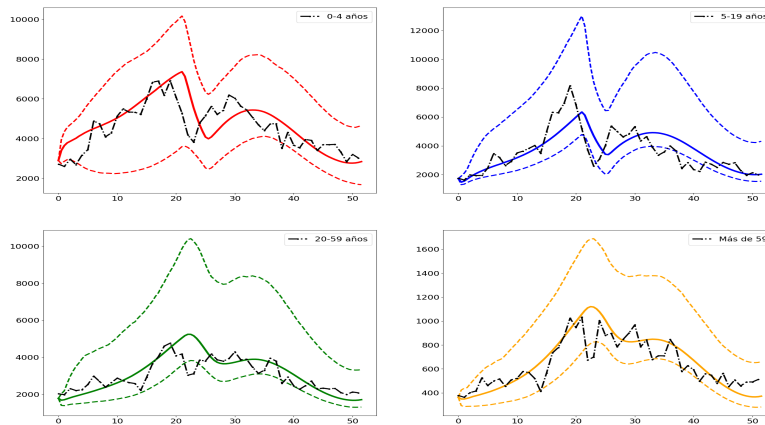
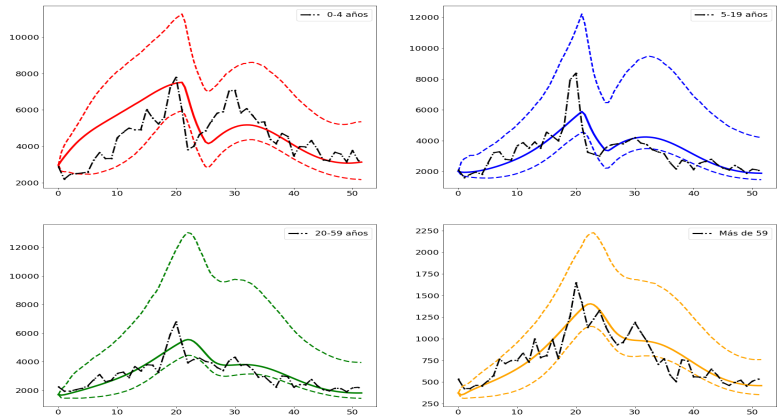
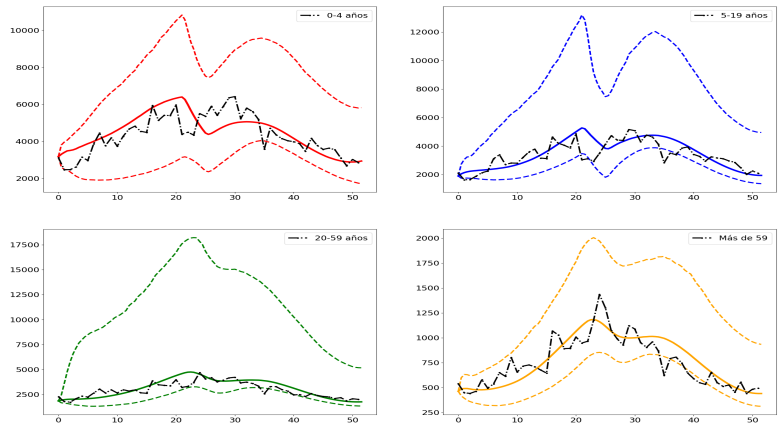


Figura 5.38: Modelo SEIRS ajustado usando la ecuación (3.7) para la evolución de la infección desde julio del 2002 a julio 2003 por grupo de edad. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones de la mediana posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de credibilidad del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.



(a) 2003-2004



(b) 2004-2005

Figura 5.39: Modelo SEIRS ajustado usando la ecuación (3.7) para la evolución de la infección por grupo de edad. Las líneas punteadas negras representan los datos observados. Las líneas continuas son las estimaciones de la mediana posteriores. Las líneas discontinuas representan las bandas de credibilidad del 95 % para el valor esperado de la infección en cada momento.

Tabla 5.14: Mediana posterior y los intervalos de 95 % de probabilidad para todos los parámetros estimados desde 2002 hasta 2005.

	2002-2003			2003-2004			2004-2005		
	Inf	Mediana	Sup	Inf	Mediana	Sup	Inf	Mediana	Sup
β_1	0.146	0.702	0.992	0.176	0.648	0.988	0.139	0.568	0.991
β_2	0.042	0.108	0.210	0.049	0.149	0.248	0.038	0.115	0.275
β_3	0.014	0.041	0.101	0.023	0.057	0.133	0.026	0.065	0.167
β_4	0.066	0.160	0.311	0.083	0.191	0.364	0.102	0.234	0.472
T_r	1.929	10.645	29.033	1.708	7.965	28.454	1.067	8.786	27.946
σ	28.822	38.873	39.971	27.168	38.336	39.940	21.473	37.724	39.946
γ_1	0.508	1.097	1.975	0.506	0.982	1.925	0.514	0.893	1.714
γ_2	0.847	1.791	2.317	0.774	1.836	2.314	0.607	1.465	2.297
γ_3	0.926	1.646	2.305	0.930	1.722	2.323	1.010	1.932	2.319
γ_4	0.917	1.595	2.301	0.915	1.436	2.287	0.948	1.703	2.307
ω_1	0.022	0.055	0.435	0.036	0.084	0.438	0.032	0.087	0.434
A_{vac}	0.180	0.470	0.835	0.292	0.573	0.880	0.266	0.525	0.931
κ	0.032	0.055	0.380	0.032	0.058	0.331	0.029	0.060	0.415

5.4.2. Impacto de las vacaciones de invierno

Actualmente no se han determinado las semanas de vacaciones en invierno necesarias para reducir los casos de IRAS en el estado SLP o evitar un segundo brote que ocurre regularmente después del 6 de enero. Hemos estimado que la reducción de contactos durante las vacaciones escolares de invierno es de al menos un 18 %, más aún la mediana estimada es de una reducción del casi 57 %, para los grupos 1 y 2. Nos queda claro que es importante explorar qué sucedería si las vacaciones establecidas por la SEP fueran diferentes. En esta sección mostraremos el impacto en la reducción de las IRAS si agregamos 1, 2 o 3 semanas más al sistema actual de vacaciones. Veremos cuántas semanas son necesarias y si es conveniente adicionar las semanas en diciembre o en enero. No abordaremos el caso de más de 3 semanas pues consideramos que a pesar de sus beneficios en la salud pública no sería una propuesta razonable de implementar en nuestro país.

En las figuras 5.40, 5.41 y 5.42(a-b) vemos la trayectoria de $I_1(t)$ y $I_2(t)$ usando la mediana de los parámetros definidos en la tabla 5.14 los escenarios de vacaciones de invierno (VI) tipo 1, 2, 3 y 4. Las VI tipo 1 corresponde al sistema actual (dos semanas de diciembre y una semana de enero). Mientras que VI tipo 2, tipo 3 y tipo 4 significa agregar 1, 2 y 3 semanas más en enero, respectivamente. Del mismo modo, en las figuras 5.40.(c-d), 5.41.(c-d) y 5.42.(c-d) vemos los escenarios de VI tipo 5, tipo 6 y tipo 7, los cuales consisten en agregar 1, 2 y 3 semanas más en diciembre, respectivamente. En la tabla 5.15 se encuentra una descripción cada tipo de escenario de vacaciones de invierno, indicando cuándo iniciarían y finalizarían, aproximadamente.

Tabla 5.15: Descripción del inicio y fin aproximado, así como el número de semanas que tendría el tipo de vacaciones de invierno propuesto.

	Inicia	Finaliza	N. de semanas	N. semanas extra
Tipo 1	semana 51	semana 1	2-3	0
Tipo 2	semana 51	semana 2	3-4	1
Tipo 3	semana 51	semana 3	4-5	2
Tipo 4	semana 51	semana 4	5-6	3
Tipo 5	semana 50	semana 1	3-4	1
Tipo 6	semana 49	semana 1	4-5	2
Tipo 7	semana 48	semana 1	5-6	3
Tipo 8	semana 50	semana 3	5-6	3
Tipo 9	semana 49	semana 2	5-6	3

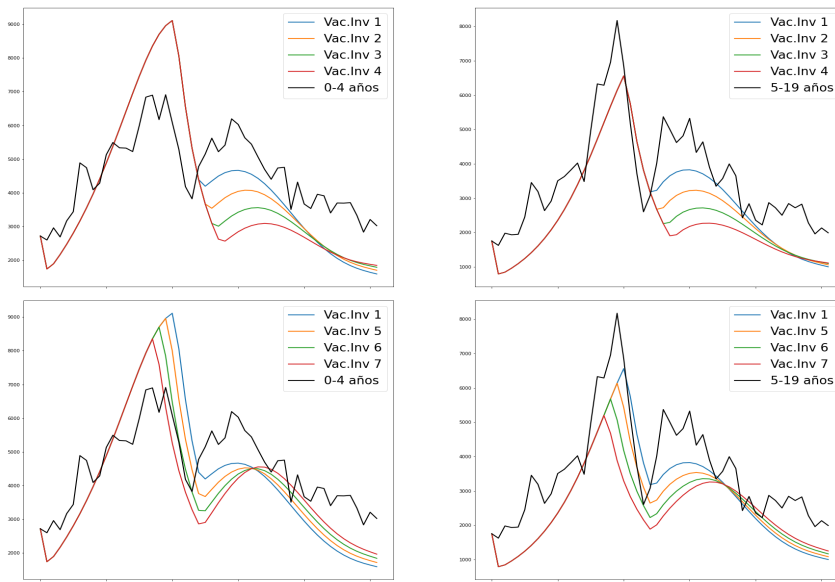


Figura 5.40: Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2002-2003. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2..

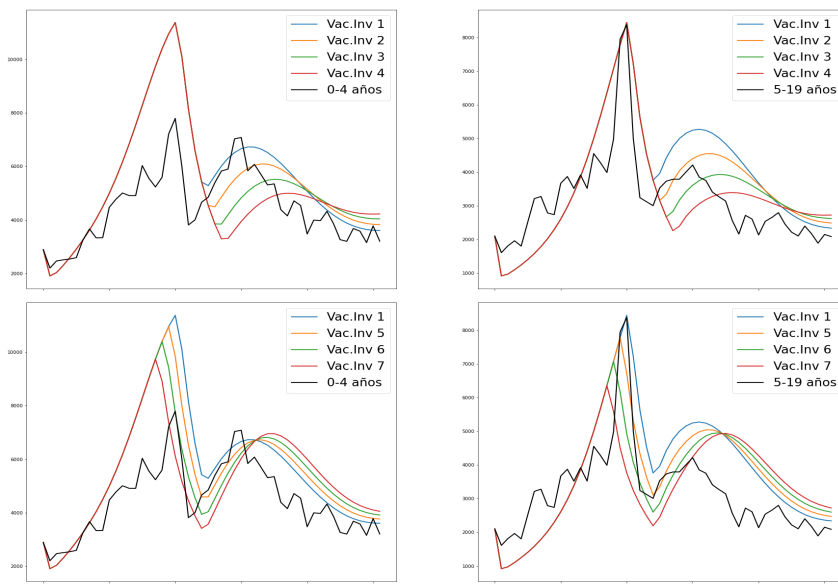


Figura 5.41: Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2003-2004. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2..

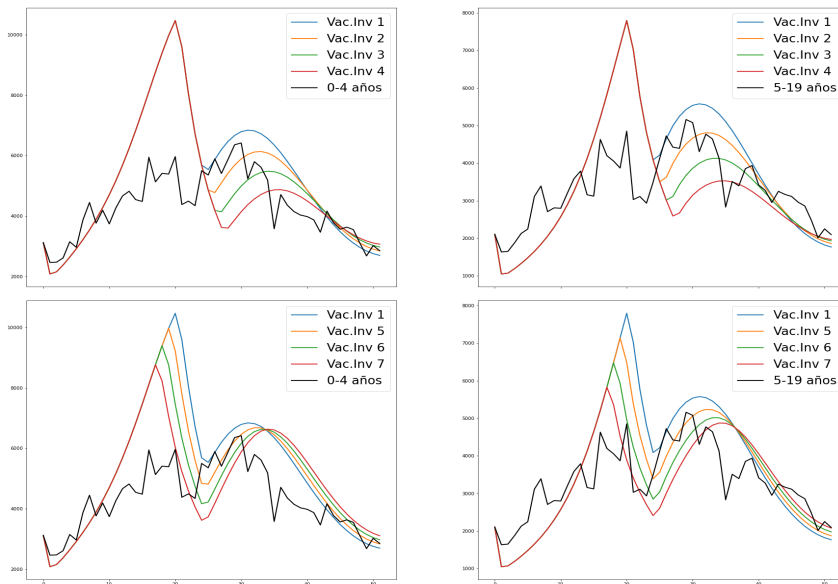


Figura 5.42: Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2004-2005. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.). En la parte superior se presenta los escenarios Tipo 1, 2, 3 y 4 del grupo 1 y del grupo 2. En la parte inferior se presenta los escenarios Tipo 1, 5, 6 y 7 del grupo 1 y del grupo 2..

La fórmula 5.4 nos da la cantidad de prevalencia acumulada del grupo k , ($k = 1, 2$), durante las 52 semanas del periodo. Se calcula bajo los diferentes tipos de vacaciones.

$$\sum_{i=1}^{52} I_k(t_i) \quad (5.4)$$

Mencionaremos las dos principales ventajas que tienen los sistemas de vacaciones propuestos. En primer lugar está la reducción de casos. La tablas 5.16-5.18 muestran el porcentaje reducido en IRAS en cada esquema de vacaciones con respecto al esquema actual. Es notable que con solo una semana más de vacaciones agregadas, se reduce entre un 6 y 8% de los casos de IRAS. Está claro que el mejor escenario es agregar 3 semanas más de vacaciones, esto reduce entre un 20 y 21% de los casos.

Tabla 5.16: Porcentaje de reducción de prevalencia acumulada del periodo 2002-2003 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.

	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6	Tipo 7
% G1	2.59	5.28	8.021	2.12	4.23	6.36
% G2	4.61	8.91	12.88	4.43	8.57	12.44
Total	7.21	14.20	20.90	6.56	12.81	18.81

Tabla 5.17: Porcentaje de reducción de incidencia acumulada del periodo 2003-2004 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.

	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6	Tipo 7
% G1	2.384	4.967	7.738	2.002	4.098	6.308
% G2	4.184	8.266	12.245	3.808	7.420	10.876
% Total	6.569	13.234	19.983	5.811	11.519	17.184

Tabla 5.18: Porcentaje de reducción de incidencia acumulada del periodo 2004-2005 usando la ecuación (5.4) en el grupo 1 y el grupo 2 que explora los escenarios de VI tipo 2, 3, 4, 5, 6 y 7 con respecto a las VI tipo 1.

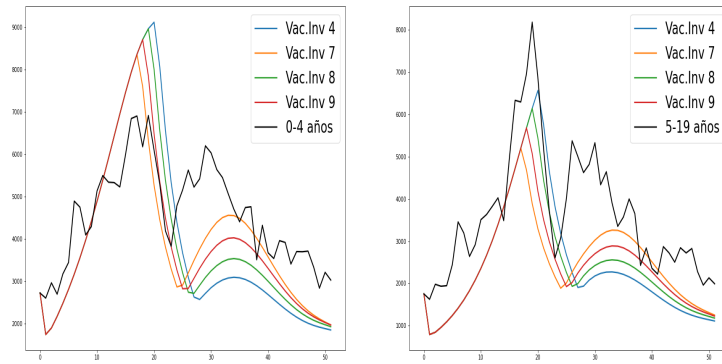
	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6	Tipo 7
% G1	2.87	5.88	8.99	2.50	5.06	7.70
% G2	4.82	9.42	13.77	4.48	8.72	12.76
% Total	7.69	15.30	22.76	6.98	13.78	20.47

Agregar 3 semanas en enero (tipo 4) o diciembre (tipo 7) parece tener un impacto similar en términos de reducción de casos de IRAS, sin embargo, si vemos la figura 5.40-5.42, observamos que los esquemas 5, 6 y 7 lograrían disminuir el tamaño del primer brote pero no tanto del segundo. Lo cual es esperado dado que el regreso a clases sería aproximadamente en la segunda semana de enero; temporada en que se registran las temperaturas más bajas, en promedio.

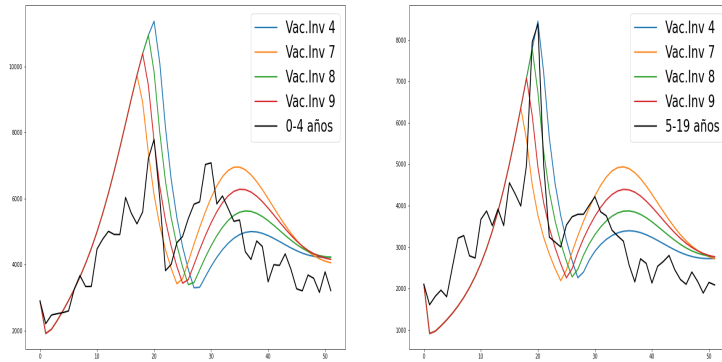
En segundo lugar, disminuir el tamaño de la curva del primer y segundo brote, así como retrasar la aparición del segundo brote provoca que existan menos casos de infectados por semana, en consecuencia, se evita la saturación de servicios médicos y hospitalarios. En efecto, al ver las figuras 5.40-5.42, se observa que en el grupo 2 existe un retraso más evidente del segundo brote. Por otra parte, como es de esperar las VI tipo 2, 3 y 4 no impactan en el primer brote pero lograrían retrasar y casi desaparecer la aparición del segundo brote en ambos grupos (ver figura 5.40).

Debido al análisis anterior, hemos observado que se logra mayor disminución al agregar 3 semanas al sistema de vacaciones actual. La pregunta ahora será cuál es la mejor manera de distribuir las 3 semanas adicionales entre diciembre y enero, para lo cual exploramos a continuación dos escenarios más de VI: tipo 8 y 9, y los comparamos con las VI tipo 4 y 7 puesto que son esquemas que también corresponden a agregar 3 semanas. Las VI tipo 8 consisten en agregar 2 semanas a enero y agregar una semana a diciembre. Esto sería comenzar las vacaciones en la semana número 50 y finalizar en la semana 3 del año siguiente. Finalmente, las VI tipo 9 consisten en agregar 2 semanas a diciembre y una semana adicional a enero, es decir, comenzarían en la semana 49 del año y finalizarían en la semana 2 del siguiente año. La tabla 5.15 resume los escenarios de vacaciones. La gráfica 5.43 muestra la trayectoria de infectados del grupo 1 y 2 en los escenarios de vacaciones nuevos 8 y 9; y los tipo 4 y 7.

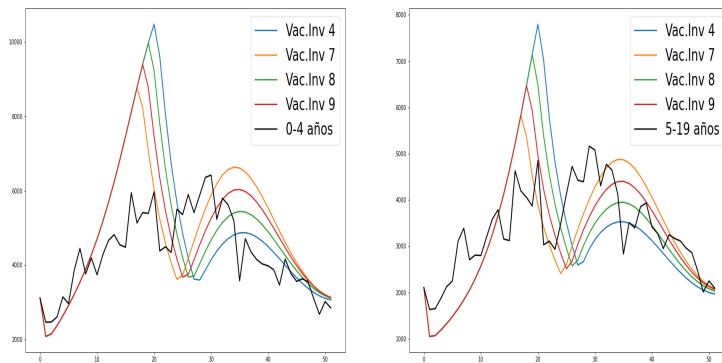
La figura 5.43 muestra los datos de IRAS y los escenarios de VI comentados en el párrafo anterior para los tres periodos analizados con el segundo modelo. Se utilizó la mediana de los parámetros que se muestran en la tabla 5.14. A simple vista es complicado decidir y valorar cuál de todos los esquemas observados es el más conveniente. Por lo tanto, mostramos en las tablas 5.19-5.21 el porcentaje reducido en prevalencia acumulada en cada uno de los escenarios de VI usando la fórmula (5.4). Podemos ver que el porcentaje reducido de IRAS en cada escenario de vacaciones es muy similar. En los tres periodos estudiados se concluye que es mejor retrasar el regreso a clases 3 semanas, o bien, que las vacaciones inicien una semana antes y finalicen dos después de lo que actualmente ocurre. Es importante mencionar que los resultados demuestran que estos cambios del esquema vacacional impacta más en el segundo grupo (5-19); lo cual puede ocurrir porque las actividades sociales del total de individuos en esta clase de edad se verían afectadas. En cambio, el primer grupo (0-4) incluye un porcentaje de niños menores de 3 años que no van a la escuela o guardería así que las vacaciones no afectarían sus contactos.



(a) 2002-2003



(b) 2003-2004



(c) 2004-2005

Figura 5.43: Datos de IRAS y solución numérica del modelo (3.3) y (3.7) utilizando la mediana de los parámetros registrados en la tabla 5.14 del periodo 2002-2003, 2003-2004 y 2004-2005. Escenarios de las vacaciones de invierno (Vac. Inv.) tipo 4, 7, 8 y 9.

Tabla 5.19: Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2002-2003.

	Tipo 4	Tipo 8	Tipo 9	Tipo 7
% G1	8.13	7.00	7.93	7.54
% G2	12.69	13.50	13.46	13.72
% Total	20.83	20.51	21.4053	21.26

Tabla 5.20: Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2003-2004.

	Tipo 4	Tipo 8	Tipo 9	Tipo 7
% G1	7.73	6.30	7.20	6.71
% G2	12.24	10.87	12.02	11.55
% total	19.98	17.18	19.22	18.26

Tabla 5.21: Porcentaje de reducción de incidencia acumulada anual explorando los escenarios de VI tipos 4, 8, 9 y 7 con respecto al tipo 1 del periodo 2004-2005.

	Tipo 4	Tipo 8	Tipo 9	Tipo 7
% G1	8.99	7.70	8.59	8.15
% G2	13.77	12.76	13.73	13.38
% Total	22.76	20.47	22.33	21.53

Capítulo 6

Conclusiones

Uno de los objetivos de esta tesis es comprender el papel que tiene la edad del individuo infeccioso en la propagación de las infecciones respiratorias mediante la estimación de parámetros relacionados con la dinámica de transmisión. Además nos interesa determinar el impacto que tiene el sistema de vacaciones de invierno de la SEP en los casos de incidencia y la generación de los dos brotes que se observaron en las series de tiempo (figuras 3.1, 3.2. Finalmente explorar otros escenarios de vacaciones y valorar cuál de estos disminuyen más el número de casos. Para los propósitos planteados inicialmente se propuso un modelo multigrupo determinista SEIRS con mezcla heterogénea entre grupos que considera la proporción de contactos entre grupos. Se eligió un enfoque bayesiano para realizar la inferencia utilizando datos de IRAS agrupados por clase de edad, de San Luis Potosí, México desde el 2000 a 2018.

1. Para el primer objetivo, nos centramos en cuatro características de cada grupo de edad: la probabilidad de infección (β_k), el tiempo promedio que un individuo permanece infeccioso ($1/\gamma_k$), el tiempo promedio que un individuo permanece inmune ($1/\omega_k$), y la fuerza de infección ($\lambda_k(t)$), que puede verse como una función de los otros parámetros. Del proceso de estimación, específicamente las tablas 5.6-5.7 y las figuras 5.17-5.18, vimos que los niños menores de cinco años tienen la mayor probabilidad de infección (con una mediana posterior de 0.66), el tiempo de inmunidad más bajo (alrededor de cinco semanas) y mayor tiempo de recuperación (hasta dos semanas); en general, la mayor fuerza de infección. En otras palabras, el grupo de niños (0-4) es más propenso a enfermarse, permanecer infeccioso por periodos más grandes de tiempo y se reinfecta más rápidamente. Todo esto nos lleva a plantear la hipótesis de que los niños menores de 5 años son los principales propagadores de las infecciones respiratorias agudas en la población de San Luis Potosí entre 2000 y 2018.

Por otro lado, el grupo de adultos jóvenes (20-59) es el que más difiere del grupo de niños pequeños ya que este tiene la menor probabilidad de infección (con una mediana posterior de 0.04), el tiempo de inmunidad más grande (alrededor de 18 semanas), en la mayoría de los periodos estudiados presenta un tiempo de recuperación más bajo (menos de una semana) y la menor fuerza de infección. Significa que el grupo de adultos jóvenes no se enferma con frecuencia, permanece infeccioso solo unos pocos días y se mantiene saludable por periodos más largos. Entonces, es razonable concluir que el grupo de adultos jóvenes es el que menos contribuye a la propagación de esta clase de infecciones.

Aunque mencionamos estimaciones puntuales para comparar las características de estos dos grupos de edad, las distribuciones posteriores para cada parámetro respaldan nuestras afirmaciones sobre las diferencias entre los niños pequeños y los adultos jóvenes. La inferencia nos da la información adicional de conocer el intervalo de valores probables para los parámetros y su distribución de probabilidad. Esta información es bastante útil en caso de toma de decisiones sobre tratamientos, vacunas, entre otras, en donde es valioso conocer a cuáles parámetros darle mayor importancia.

El modelo se ajusta a los datos razonablemente bien, sin embargo, no puede predecir la disminución de casos reportados durante el fin e inicio de cada año. Una posible explicación para este comportamiento en los datos es que la caída en los casos reportados no se asocia a un aspecto biológico del proceso infeccioso o a una interacción ecológica entre virus y bacterias circulantes que causan

enfermedades respiratorias, sino a una disminución del número de contactos entre grupos de edad escolar. Justamente observamos que es un patrón repetitivo cada año que solo parece afectar a los individuos que reducen sus actividades durante esas tres semanas de vacaciones (grupo 1 y 2). Otro aspecto que se observa de los datos que nos ayudan a sostener esta hipótesis es que al finalizar las vacaciones de invierno, se observa un aumento en los registros de IRAS. En conclusión, para describir el efecto de las vacaciones necesitamos un modelo más flexible que incluya otros aspectos reales que intervienen en el proceso de transmisión como los cambios en la tasa de contacto y la temperatura.

2. Para el segundo objetivo se propuso otro modelo que incorporará más datos reales del fenómeno, en donde la nueva tasa de transmisión definida en la ecuación (3.7) incluyera información de la temperatura media semanal y una proporción de contactos dependiente del tiempo. Se definió una matriz $C(t)$ que asocia en época escolar el mismo valor registrado en la tabla (5.5) y en época de vacaciones se reduce una cantidad denotada por $A_{\text{vacaciones}}$.

Sabemos que existe una fuerte interrelación entre la propagación de una enfermedad infecciosa y el comportamiento humano [1, 2]. Las conductas tomadas por los individuos frente a un brote están muy influenciadas por los medios de comunicación, creencias personales, normas oficiales del país, etc. Por lo tanto, es importante y necesario conocer cuáles medidas preventivas son las mejores para ofrecer indicaciones a la población de manera clara y segura. Las medidas preventivas no farmacéuticas han demostrado ser muy eficaces en la disminución de casos nuevos hasta el punto de acabar la epidemia [3, 4, 5, 6, 7]. Ejemplo de estas son la cuarentena de casos sospechosos, cierre de escuelas, disminución del uso de transporte público, cancelación de eventos que puedan generar conglomeraciones de personas, etc. Decidir cuándo iniciar y finalizar con estas medidas son claves en el desarrollo de un brote. Los modelos matemáticos son una invaluable herramienta para experimentar y evaluar estas medidas sin poner en riesgo la salud de los individuos.

Si observamos los datos del clima en la figura 3.9.(b), al inicio de año es cuando se registran las temperaturas más bajas. Coincide con el fin de las vacaciones escolares y la aparición del segundo brote de IRAS en los grupos 1 y 2 (ver figura 3.1, 3.2). Por otra parte, las vacaciones de verano son de aproximadamente 7 semanas (entre la semana del año 27 y 34); es cuando se registran altas temperaturas. Estudios han identificado a la temperatura absoluta como uno de los principales predictores climáticos de epidemias de influenza en regiones templadas del mundo [8, 9, 10]. Así mismo, Noyola et al. en [11] atribuyeron el exceso en los casos nuevos de IRAS de SLP durante la temporada del 2003-2004, a la circulación del virus de la influenza. Justamente en la estación de invierno. Dado lo expuesto anteriormente, nos planteamos la hipótesis de que el sistema de vacaciones de invierno que tiene la SEP actualmente puede cambiarse estratégicamente buscando un nuevo acomodo entre las vacaciones de invierno y verano de manera que se disminuyan los contactos de los individuos en edad escolar durante la temporada cuando se espera que haya temperaturas más bajas.

Para responder a estas inquietudes, del segundo modelo nos concentramos en estimar los siguientes parámetros: β_k probabilidad de infección, γ_k tasa de recuperación, ω_1 tasa de inmunidad del grupo 1, σ y T_r que son parámetros de la función h , κ parámetro de sobredispersión de la función de verosimilitud y $A_{\text{vacaciones}}$ que corresponde a la proporción de contactos que se disminuye durante las vacaciones. Nuestras estimaciones aproximaron una reducción entre un 52 y 79 % en los contactos entre los grupos de edad escolar. La exploración de varios esquemas de VI muestra que aumentar 3 semanas de vacaciones podría reducir entre un 22 y 26 % los casos de incidencia acumulada, retrasar y casi desaparecer un segundo brote, especialmente para el grupo 2. En segundo lugar de conveniencia, se encuentra el esquema de VI tipo 8, el cual consiste en aumentar 2 semanas en enero y una en diciembre (aproximadamente del 15 de diciembre al 15 de enero). Las exploraciones realizadas con los periodos 2002-2003, 2003-2004 y 2004 -2005 muestran que los cambios en el esquema vacacional impacta más al segundo grupo; lo cual es esperado puesto que solo una parte de la población del grupo 1 (0-4) cambiaría sus actividades sociales debido a las vacaciones escolares. Estos hallazgos no son concluyentes debido a que la muestra de años tomado es pequeña, sin embargo, sugiere que con pequeñas modificaciones se puede lograr impactar positivamente en la salud pública. Estas estimaciones podrían ser más precisas si se estima el porcentaje de reducción de contactos asociado a cada grupo de edad, para todos los periodos.

Ambos modelos toman en cuenta varios aspectos importantes sobre el proceso de transmisión de las IRAS como lo es considerar una probabilidad de infección, la tasa de recuperación, mortalidad e inmunidad dependiente del grupo de edad. Además asume una transmisión heterogénea al utilizar los datos del estudio POLYMOD [2], el cual está ampliamente aceptado y utilizado para realizar investigaciones sobre el papel que tienen los contactos en los procesos de transmisión de enfermedades infecciosas. De esta manera nuestro modelo toma en cuenta la proporción de contactos que se realizan entre los grupos de edad aportando más realismo biológico. Consideramos importante explorar otras matrices de contacto de estudios realizados en países cuyos comportamientos sociales y culturales sean más comparables con los de México con el objetivo de validar nuestros modelos y valorar mejores ajustes a los datos.

Para reducir la complejidad de nuestro modelo se consideró un solo parámetro de sobredispersión de la función de verosimilitud. Para futuras investigaciones este aspecto se puede mejorar obteniendo de los datos la sobredispersión que presenta cada año por separado e incluir esta información en el modelo. Esto aportará dos cuestiones positivas: reducir la cantidad de parámetros a estimar e incluir mayor información de los datos al proceso de ajuste del modelo.

Por otra parte, sabemos que la gran variedad de virus y bacterias que provocan IRAS pasan un periodo de tiempo en incubación antes de que el individuo portador sea infeccioso, por lo que es importante tomar en cuenta este retraso entre el estado susceptible e infectado. Sin embargo, el tiempo de latencia puede variar entre 3 días hasta 2 semanas según el patógeno causante. Incluso, se pueden encontrar diferencias del periodo de incubación que tiene un mismo patógeno en distintos organismos. Por lo tanto, consideramos una buena aproximación una tasa de latencia fija a una semana para cada grupo de edad.

Parte de nuestras hipótesis importantes es que supusimos tasas de recuperación, inmunidad y de envejecimiento con distribución exponencial. Algunos autores han mencionado que esta distribución no es real desde el punto de vista epidemiológico pues ignora la edad de la epidemia. Para incluir este aspecto en nuestras ecuaciones necesitaríamos conocer los valores de los parámetros que modelen qué tan infeccioso es un individuo en el tiempo, o bien, estimarlos a partir de los datos. En este caso nos encontramos con dos obstáculos: recordemos que nuestra base de datos corresponde a un conjunto heterogéneo de enfermedades que causan infecciones respiratorias, como hemos comentado anteriormente, resulta complicado asignar un solo valor a los parámetros. Lo cual nos llevaría a la necesidad de estimar los parámetros a partir de los datos. Sin embargo, solamente contamos con datos de incidencia y a partir de estos no podríamos extraer información sobre la edad de una infección ni cómo varía el nivel de contagio del virus a partir de un individuo infeccioso a otro no infeccioso en el tiempo. Por otra parte, estudiar este aspecto y su impacto en el proceso de transmisión no es el tema de interés para el presente estudio y el proceso de estimación de parámetros se volvería más complicado desde el punto de vista numérico. Una manera de mejorar la distribución exponencial es proponer distribuciones alternativas como la distribución gamma y hacer una selección de modelos para identificar cuál describe mejor los datos. Sin embargo, dado que nuestro objetivo era discutir el rol de los grupos de edades y de las vacaciones de invierno en el proceso de transmisión a partir de la estimación bayesiana de parámetros, era necesario simplificar algunos aspectos de nuestro modelo. Para un futuro trabajo se propone experimentar otras distribuciones para estos periodos de espera entre compartimentos y cuantificar el ajuste a datos reales.

Otros aspectos que se sugiere para futuras investigaciones se detallan a continuación:

- Estudiar el rol que tiene el sexo en el proceso de transmisión de las enfermedades respiratorias debido a que se ha observado en los datos y en la literatura [12], que las mujeres suelen ser las mayormente afectadas por infecciones respiratorias. En cuanto al porcentaje de defunciones asociadas a IRAS e influenza, suele predominar el sexo masculino. Conocer si se debe a cuestiones sociales, culturales o inmunológicas, es un tema poco abordado en la literatura.
- Utilizar herramientas estadísticas como regresión y optimización para construir un índice climático que pondere la temperatura y la humedad de acuerdo a su impacto en la proliferación de las infecciones respiratorias.
- Utilizar técnicas para medir la distancia y similitud entre series de tiempo para construir clases de edades más finas que nos permitan conocer patrones específicos en el proceso de transmisión.

Apéndice A

Imágenes del capítulo 2

Se muestra gráficos obtenidos de reportes de la OMS que confirman la información expuesta en el capítulo 2.

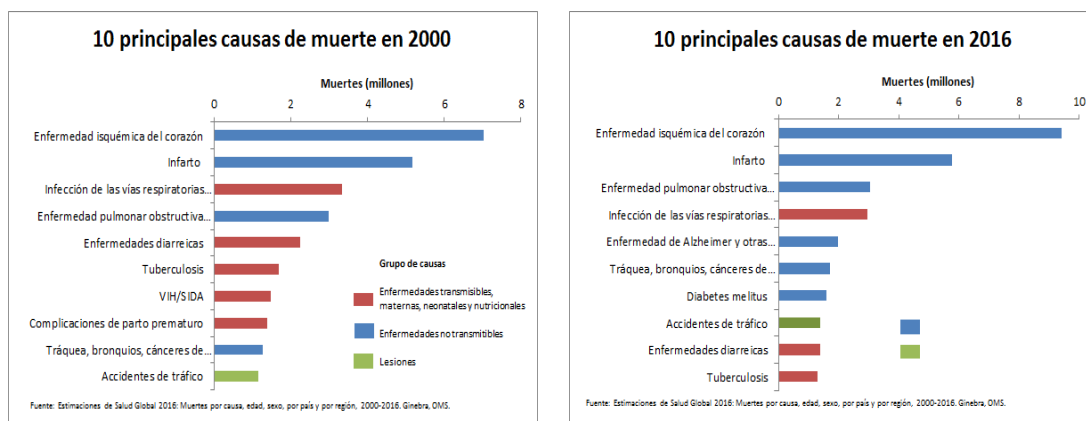


Figura A.1: Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, por país y por región, 2000 y 2016. Ginebra, OMS

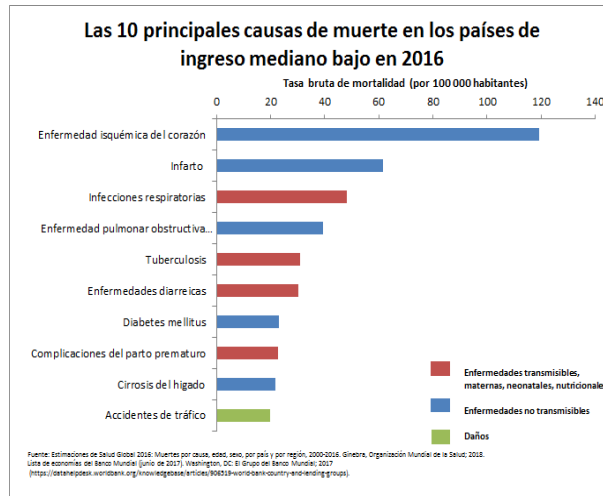


Figura A.2: Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, región y por país, 2000-2016. Ginebra, OMS

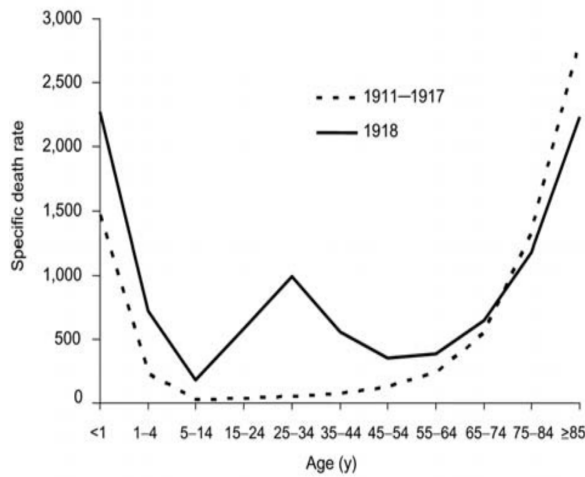
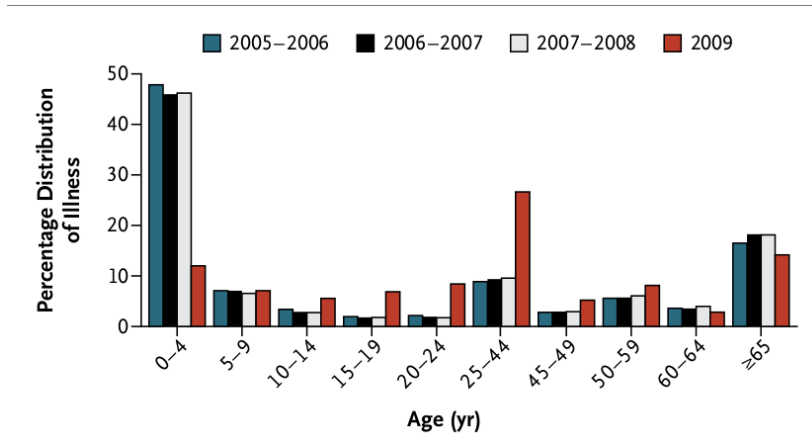
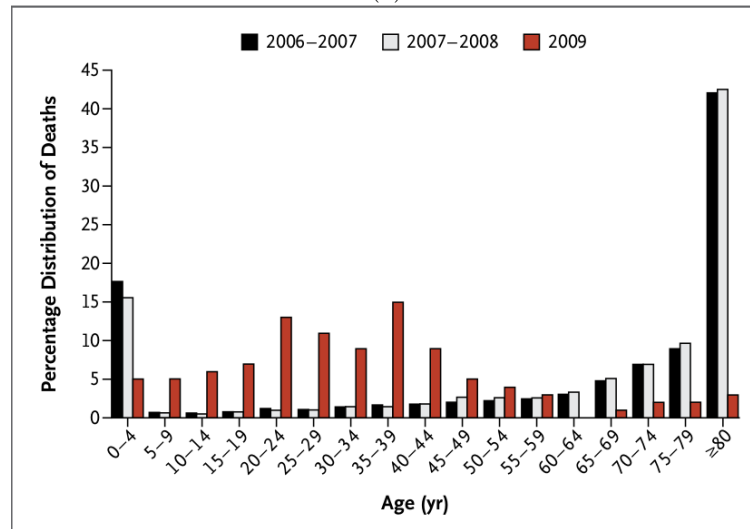


Figura A.3: Tasas estimadas de neumonía debido a influenza, por 100 000 personas por grupo de edad en Estados Unidos, 1911-1918. Las tasas de mortalidad específicas por influenza y neumonía se trazan para los años interpandémicos 1911-1917 (línea discontinua) y para el año de la pandemia 1918 (línea continua). [83]



(a)



(b)

Figura A.4: (a) Distribución de porcentajes de enfermos debido a neumonía severa durante el año 2009, comparado con la gripe estacional desde 2005 hasta 2008, en México, de acuerdo al grupo de edad [86]. (b) Distribución de porcentajes de muertes debido a neumonía severa durante el año 2009, comparado con la gripe estacional desde 2006 hasta 2008, en México, de acuerdo al grupo de edad [86]. [86]

Rango	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Total
1	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal 13 060	Accidentes 993	Accidentes 559	Accidentes 754	Agresiones (homicidios) 7 029	Agresiones (homicidios) 9 405	Agresiones (homicidios) 7 265	Diabetes mellitus 11 960	Diabetes mellitus 23 963	Enfermedades del corazón 107 046	Enfermedades del corazón 141 619
2	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 6 317	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 839	Tumores malignos 484	Tumores malignos 564	Accidentes 5 689	Accidentes 5 667	Tumores malignos 5 248	Tumores malignos 10 471	Enfermedades del corazón 17 091	Diabetes mellitus 65 605	Diabetes mellitus 106 525
3	Accidentes 1 063	Influenza y neumonía 485	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 244	Agresiones (homicidios) 334	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidio) 1 827	Tumores malignos 2 516	Accidentes 4 951	Enfermedades del corazón 9 271	Tumores malignos 16 767	Tumores malignos 45 958	Tumores malignos 84 142
4	Influenza y neumonía 847	Tumores malignos 389	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 352	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 223	Tumores malignos 1 634	Enfermedades del corazón 2 185	Enfermedades del hígado 4 559	Enfermedades del hígado 8 071	Enfermedades del hígado 9 539	Enfermedades cerebrovasculares 26 497	Enfermedades del hígado 38 833
5	Septicemia 421	Enfermedades infecciosas intestinales 212	Influenza y neumonía 118	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidio) 209	Enfermedades del corazón 567	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidio) 1 634	Enfermedades del corazón 4 325	Accidentes 4 306	Enfermedades cerebrovasculares 4 288	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 20 739	Accidentes 36 215
6	Enfermedades infecciosas intestinales 367	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 163	Enfermedades del corazón 71	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 144	Eventos de intención no determinada de causas externas 745	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 1 447	Diabetes mellitus 3 702	Agresiones (homicidios) 3 732	Accidentes 3 579	Enfermedad del hígado 14 713	Enfermedades cerebrovasculares 35 248
7	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 235	Septicemia 111	Agresiones (homicidios) 69	Enfermedades del corazón 99	Insuficiencia renal 480	Enfermedades del hígado 1 338	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 1 394	Enfermedades cerebrovasculares 2 463	Influenza y neumonía 2 268	Influenza y neumonía 14 200	Agresiones (homicidios) 32 079
8	Enfermedades del corazón 181	Epilepsia 110	Epilepsia 56	Eventos de intención no determinada de causas externas 85	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 464	Eventos de intención no determinada de causas externas 1 022	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidio) 1 203	Influenza y neumonía 1 613	Insuficiencia renal 1 972	Accidentes 8 041	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 22 954
9	Infecciones respiratorias agudas 175	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 102	Tumores de comportamiento incierto o desconocido 53	Influenza y neumonía 85	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 366	Diabetes mellitus 970	Influenza y neumonía 1 121	Insuficiencia renal 1 284	Agresiones (homicidios) 1 665	Insuficiencia renal 7 817	Influenza y neumonía 21 892
10	Enfermedades cerebrovasculares 136	Agresiones (homicidios) 101	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 49	Epilepsia 74	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 363	Influenza y neumonía 738	Enfermedades cerebrovasculares 1 089	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 937	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 1 545	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 5 698	Insuficiencia renal 13 167

Figura A.5: Diez principales causas de muerte por edad en el 2017. Tomado de [101]

Apéndice B

Valores de los parámetros para el modelo 1 expuesto en la sección 5.2

Se observa en las figuras B.1-B.2 los valores de la distribución posterior de los parámetros tomados por el algoritmo *t-walk* ([64]) en 3 millones de interacciones. Se expone por año analizado.

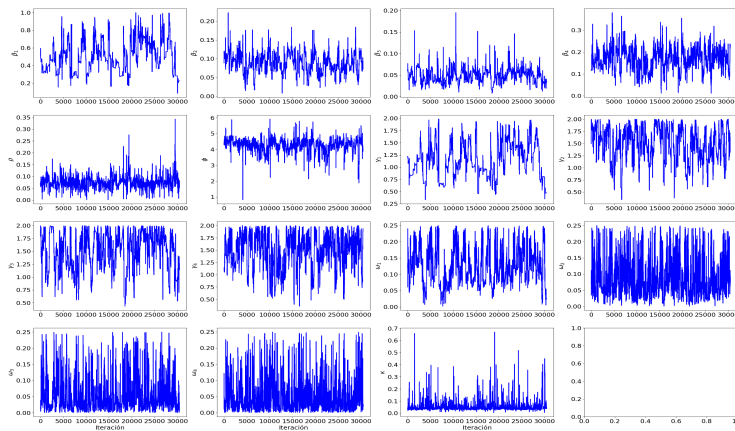
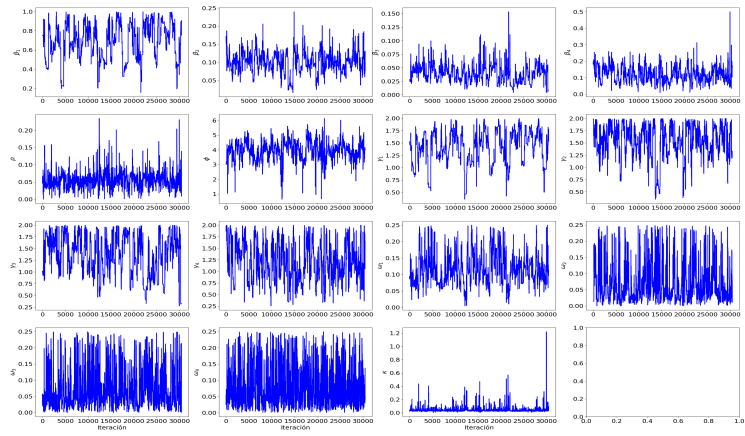
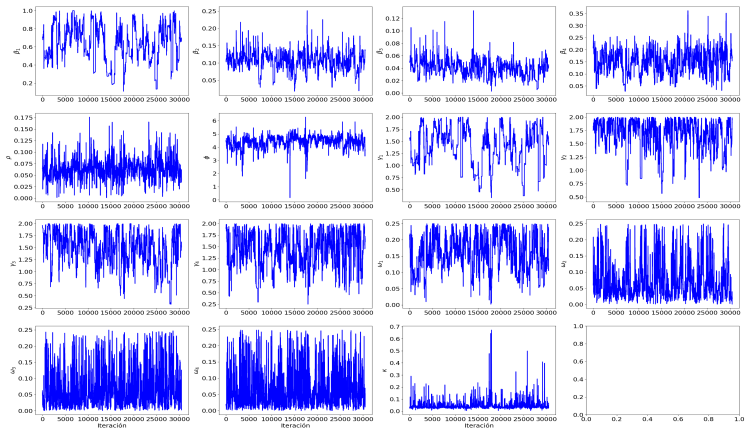


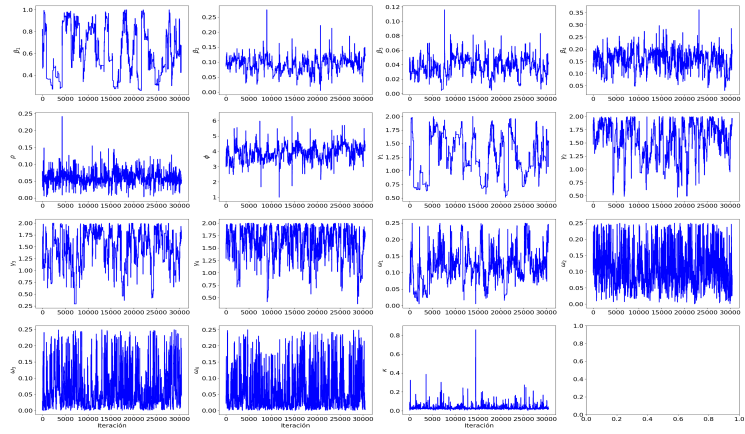
Figura B.1: Periodo 2001-2002



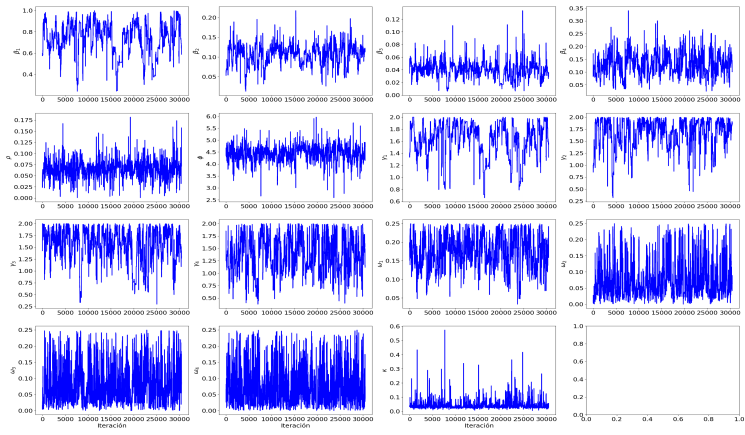
(a) 2002-2003



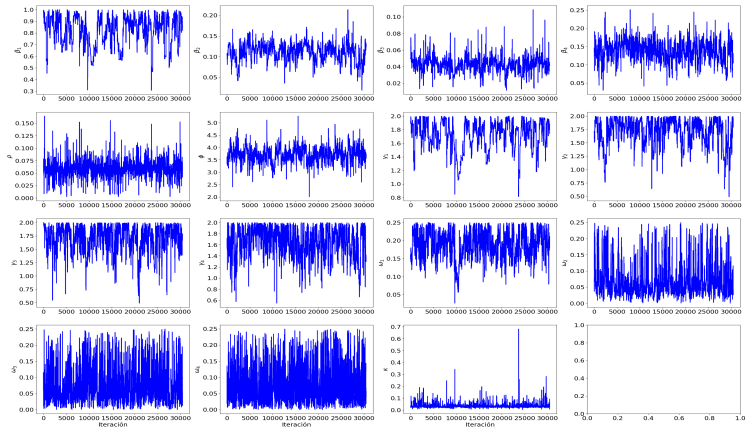
(b) 2003-2004



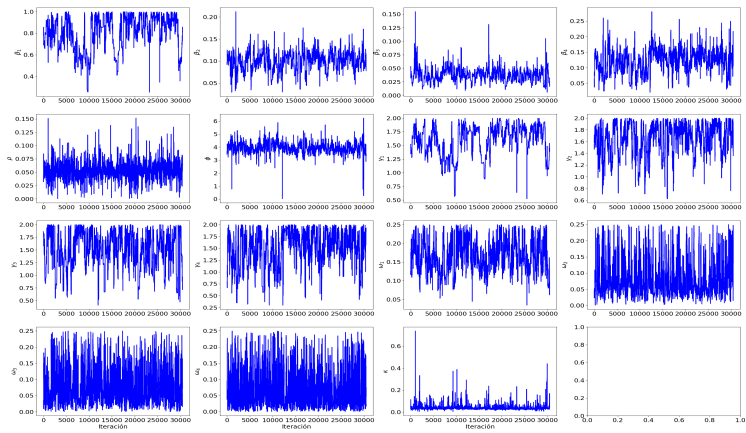
(a) 2004-2005



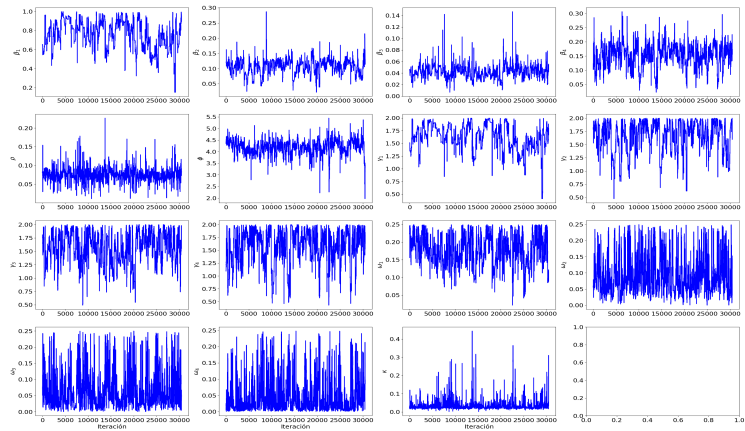
(b) 2005-2006



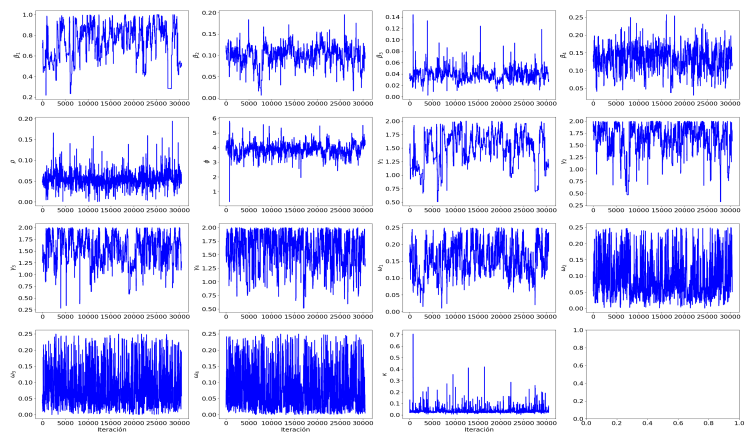
(a) 2006-2007



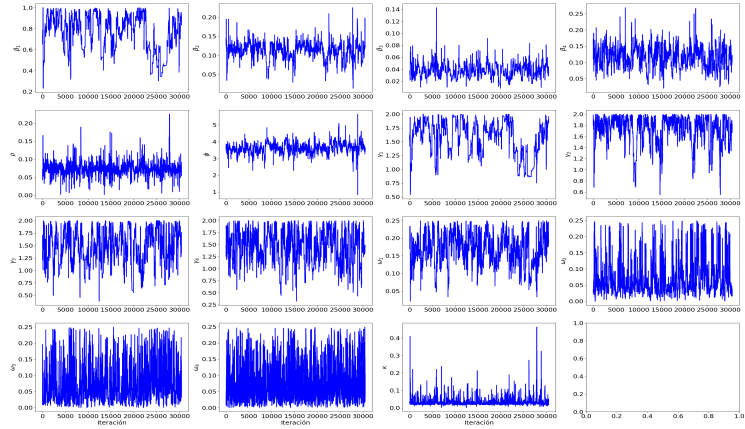
(b) 2007-2008



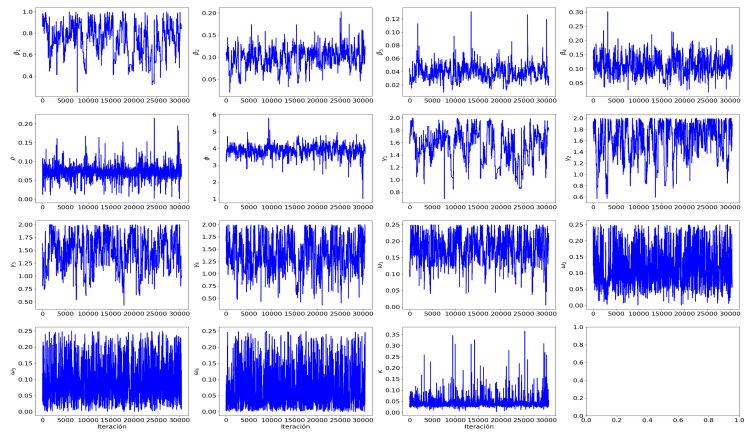
(a) 2010-2011



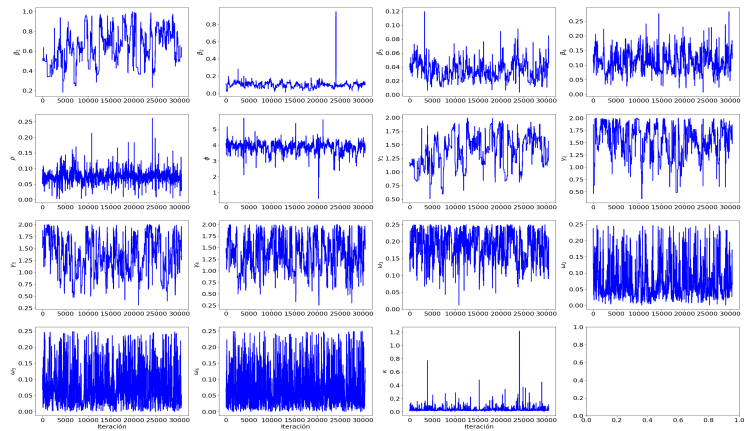
(b) 2011-2012



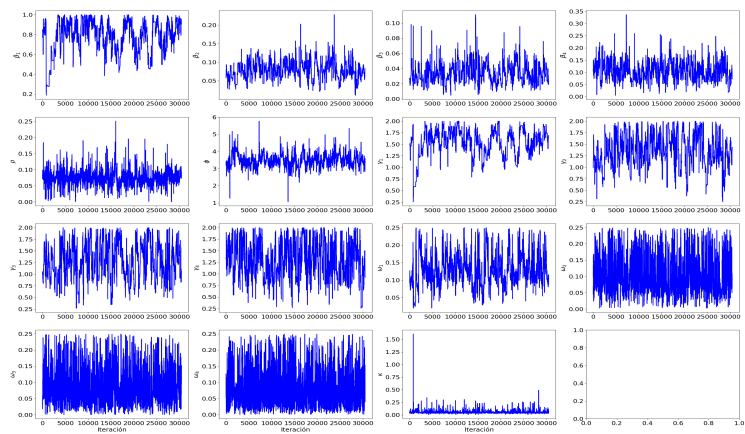
(a) 2012-2013



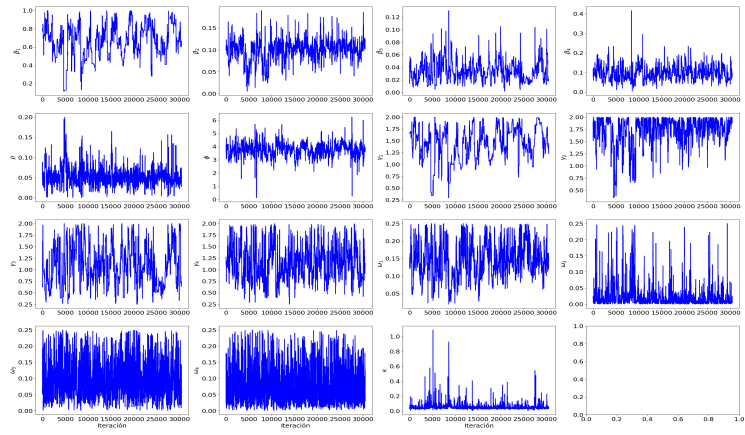
(b) 2013-2014



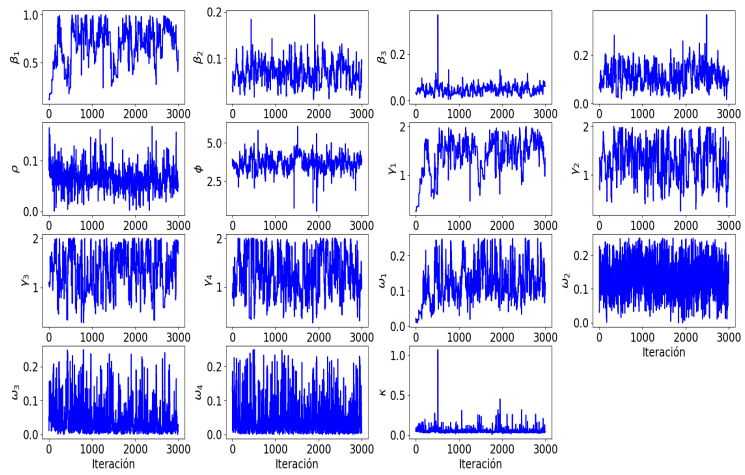
(a) 2014-2015



(b) 2015-2016



(a)



(b)

Figura B.2: (a) 2016-2017 (b) 2017-2018

Apéndice C

Valores de los parámetros para la segunda versión del modelo 1 expuesto en la sección 5.3

En las figuras C.1-C.2 se muestran los valores de la distribución posterior de los parámetros estimados para el modelo 1 tomados por el algoritmo *t-walk* ([64]) en 3 millones de interacciones. Se expone por año analizado.

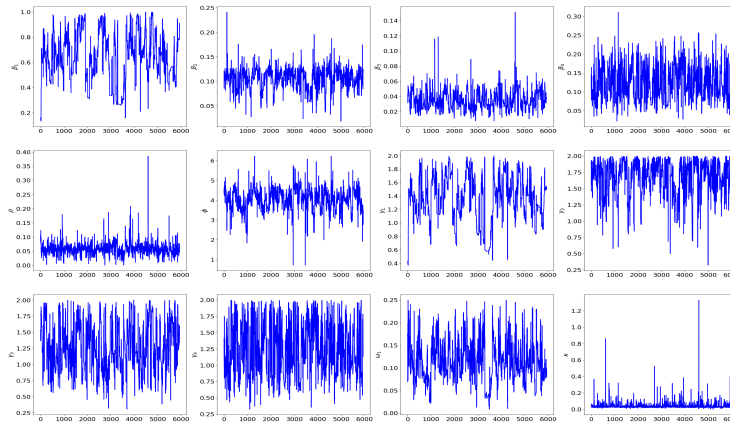
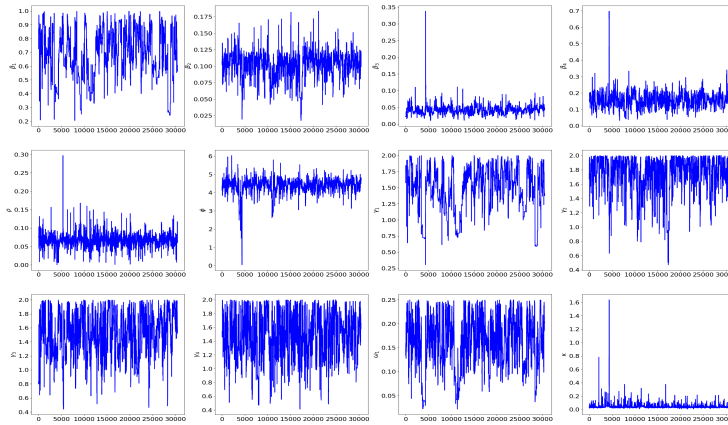
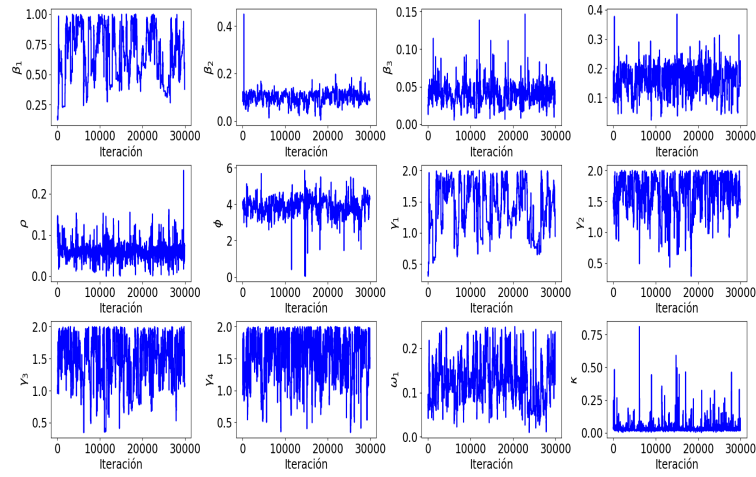


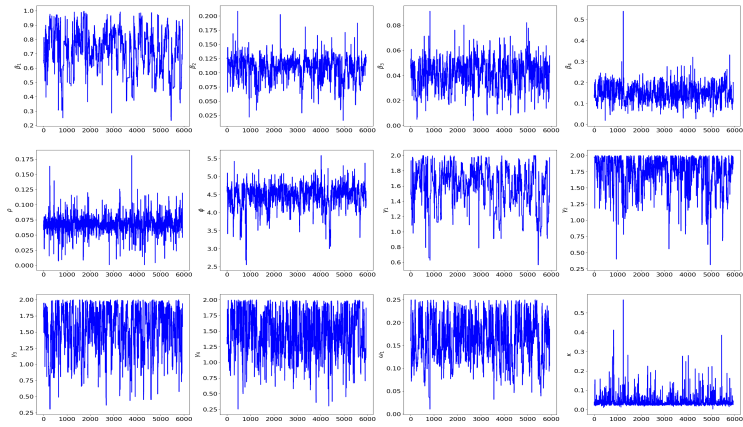
Figura C.1: Periodo 2002-2003



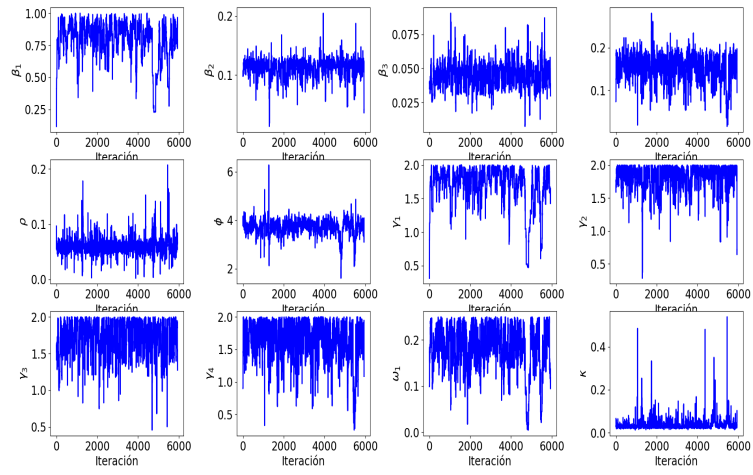
(a) 2003-2004



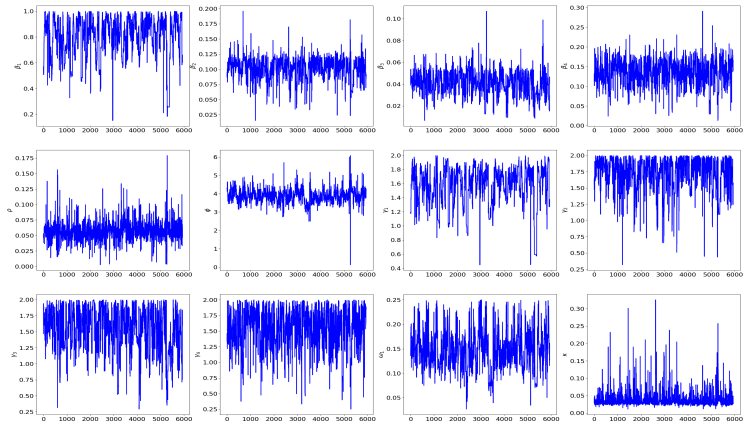
(b) 2004-2005



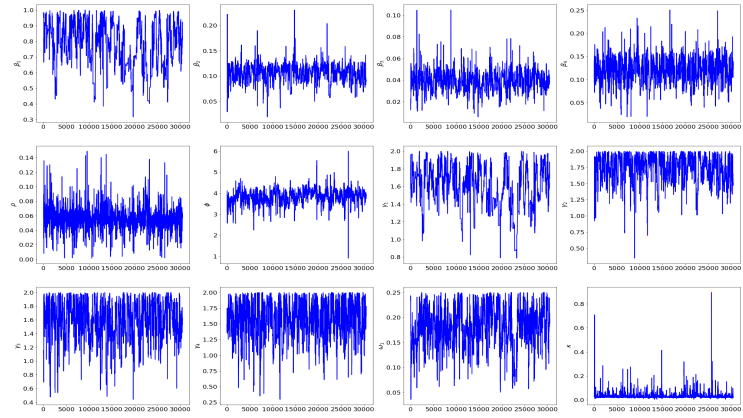
(a) 2005-2006



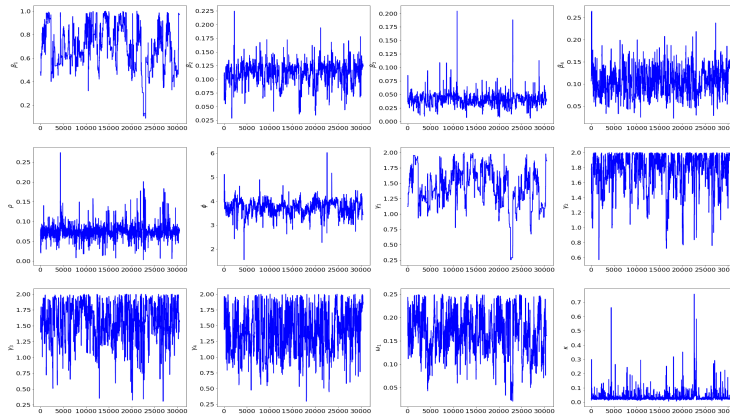
(b) 2006-2007



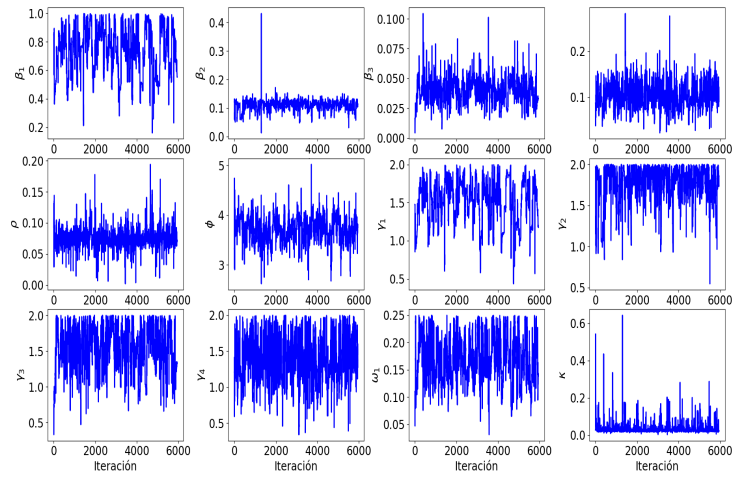
(a) 2007-2008



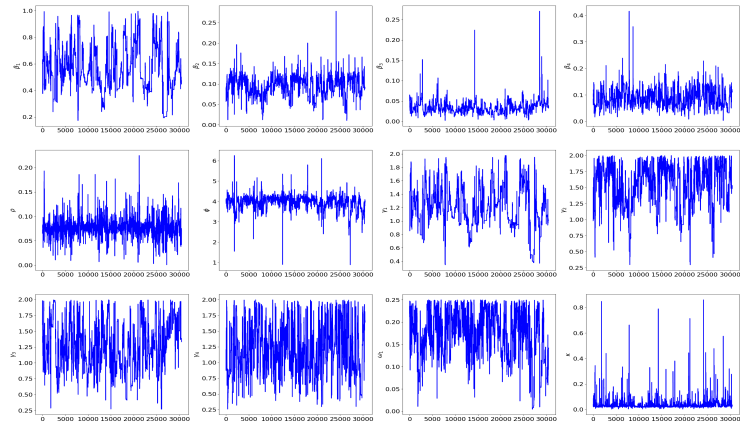
(b) 2011-2012



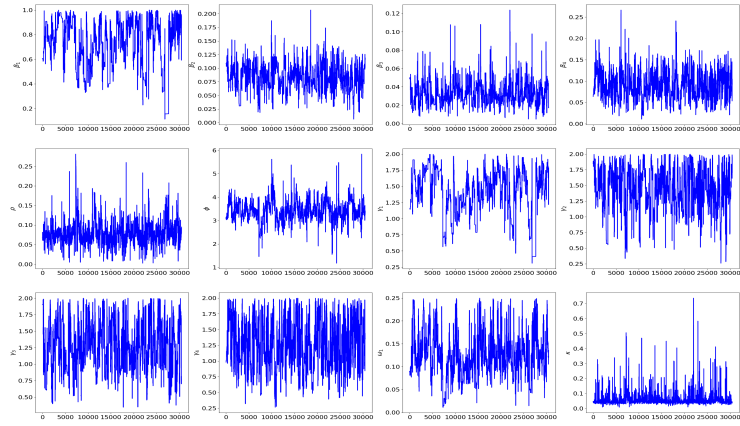
(a) 2012-2013



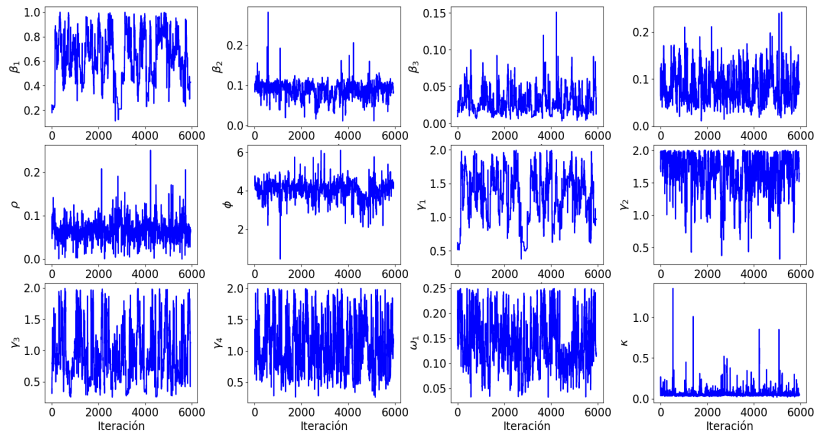
(b) 2013-2014



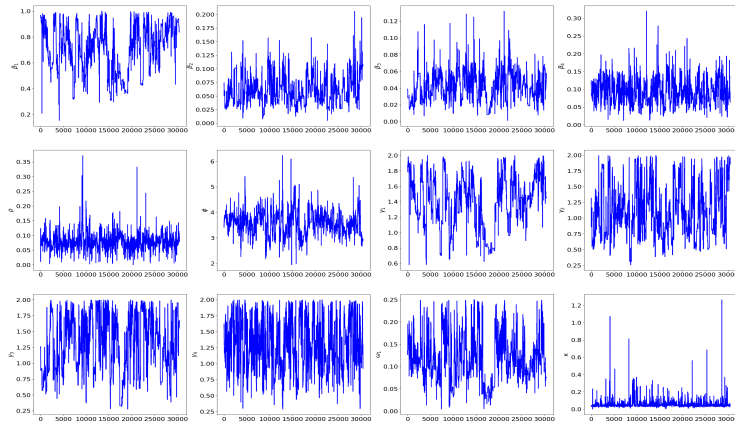
(a) 2014-2015



(b) 2015-2016



(a)



(b)

Figura C.2: (a) 2016-2017 (b) 2017-2018

Apéndice D

Valores de los parámetros para el modelo 2 expuesto en la sección 5.4.

Se observa en las figuras D.1-D.2 los valores de la distribución posterior de los parámetros tomados por el algoritmo *t-walk* ([64]) en 2 millones de interacciones. Se expone por año analizado.

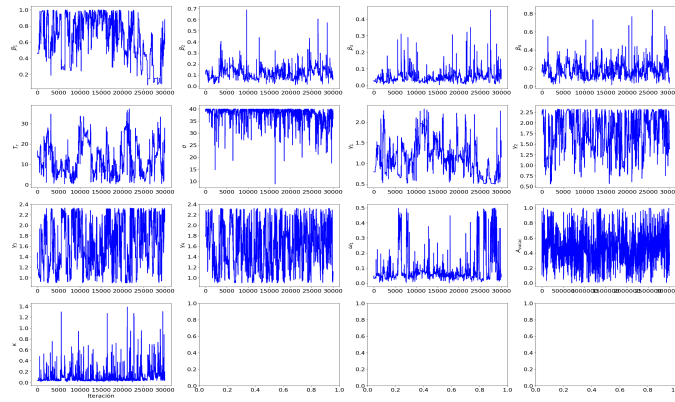
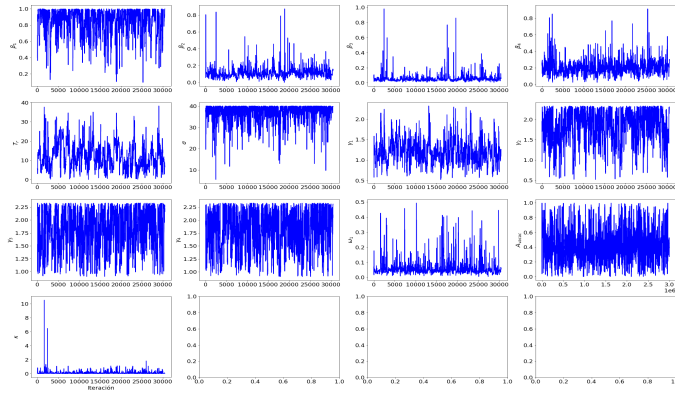
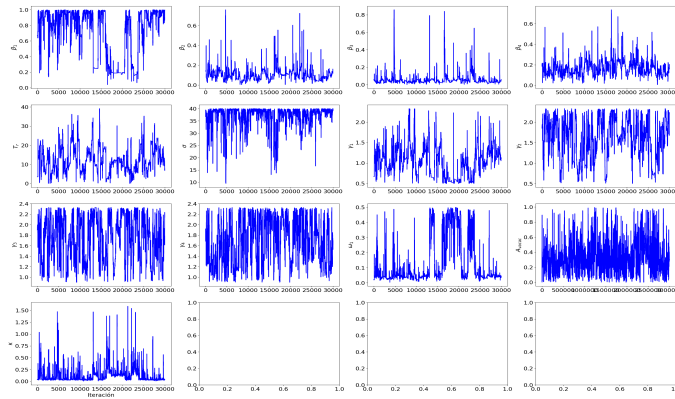


Figura D.1: Valores que toman los parámetros estimados para el segundo modelo expuesto en la sección 4.1.2 para el periodo 2002-2003.



(a) 2003-2004



(b) 2004-2005

Figura D.2: Valores que toman los parámetros estimados para el segundo modelo expuesto en la sección 4.1.2 para el periodo (a) 2003-2004 (b) 2004-2005.

Bibliografía

- [1] R. Schmidt-Ott, M. Schwehm, and M. Eichner, “Influence of social contact patterns and demographic factors on influenza simulation results,” *BMC Infectious Diseases*, vol. 16, no. 1, p. 646, 2016.
- [2] J. Mossong, N. Hens, M. Jit, P. Beutels, K. Auranen, R. Mikolajczyk, M. Massari, S. Salmaso, G. S. Tomba, J. Wallinga, *et al.*, “Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases,” *PLoS Medicine*, vol. 5, no. 3, p. e74, 2008.
- [3] S. Cauchemez, M. D. Van Kerkhove, B. N. Archer, M. Cetron, B. J. Cowling, P. Grove, D. Hunt, M. Kojouharova, P. Kon, K. Ungchusak, *et al.*, “School closures during the 2009 influenza pandemic: national and local experiences,” *BMC Infectious Diseases*, vol. 14, no. 1, p. 207, 2014.
- [4] C. Jackson, E. Vynnycky, J. Hawker, B. Olowokure, and P. Mangtani, “School closures and influenza: systematic review of epidemiological studies,” *BMJ Open*, vol. 3, no. 2, p. e002149, 2013.
- [5] J. A. Cordova-Villalobos, A. E. Macias, M. Hernandez-Avila, G. Dominguez-Cherit, H. Lopez-Gatell, C. Alpuche-Aranda, and S. P. de León-Rosales, “The 2009 pandemic in Mexico: Experience and lessons regarding national preparedness policies for seasonal and epidemic influenza,” *Gaceta Médica de México*, vol. 153, no. 1, pp. 102–10, 2017.
- [6] L. J. Faherty, H. L. Schwartz, F. Ahmed, Y. Zheteyeva, A. Uzicanin, and L. Uscher-Pines, “School and preparedness officials’ perspectives on social distancing practices to reduce influenza transmission during a pandemic: Considerations to guide future work,” *Preventive Medicine Reports*, vol. 14, p. 100871, 2019.
- [7] K. Eames, “The influence of school holiday timing on epidemic impact,” *Epidemiology & Infection*, vol. 142, no. 9, pp. 1963–1971, 2014.
- [8] Y. Zhang, C. Feng, C. Ma, P. Yang, S. Tang, A. Lau, W. Sun, and Q. Wang, “The impact of temperature and humidity measures on influenza A (H7N9) outbreaks—evidence from China,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 30, pp. 122–124, 2015.
- [9] C. Fuhrmann, “The effects of weather and climate on the seasonality of influenza: what we know and what we need to know,” *Geography Compass*, vol. 4, no. 7, pp. 718–730, 2010.
- [10] A. C. Lowen and J. Steel, “Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality,” *Journal of Virology*, vol. 88, no. 14, pp. 7692–7695, 2014.
- [11] D. E. Noyola and G. Arteaga-Domínguez, “Contribution of respiratory syncytial virus, influenza and parainfluenza viruses to acute respiratory infections in San Luis Potosí, Mexico,” *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 24, no. 12, pp. 1049–1052, 2005.
- [12] C. Ruiz-Matus, P. Kuri-Morales, and J. Narro Robles, “Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva,” *Gaceta Médica de México*, vol. 2, no. 153, pp. 205–13, 2017.
- [13] C. Fox, H. Haario, and J. Christen, “In: Bayesian volume in honour of Sir Adrian F. M. Smith,” 2012.

- [14] SEP, *Calendario Escolar*, Accedido el 20-08-2020. <https://www.planeacion.sep.gob.mx/historicocalendario.aspx>.
- [15] K. Leung, J. T. Wu, D. Liu, and G. M. Leung, “First-wave covid-19 transmissibility and severity in china outside hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment,” *The Lancet*, 2020.
- [16] F. Najafi, N. Izadi, S.-S. Hashemi-Nazari, F. Khosravi-Shadmani, R. Nikbakht, and E. Shakiba, “Serial interval and time-varying reproduction number estimation for covid-19 in western iran,” *New Microbes and New Infections*, vol. 36, p. 100715, 2020.
- [17] S. Flaxman, S. Mishra, A. Gandy, H. J. T. Unwin, T. A. Mellan, H. Coupland, C. Whittaker, H. Zhu, T. Berah, J. W. Eaton, *et al.*, “Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on covid-19 in europe,” *Nature*, pp. 1–5, 2020.
- [18] A. Pan, L. Liu, C. Wang, H. Guo, X. Hao, Q. Wang, J. Huang, N. He, H. Yu, X. Lin, S. Wei, and T. Wu, “Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China,” *JAMA*, vol. 323, pp. 1915–1923, 05 2020.
- [19] S. Towers and Z. Feng, “Social contact patterns and control strategies for influenza in the elderly,” *Mathematical Biosciences*, vol. 240, no. 2, pp. 241–249, 2012.
- [20] M. A. Rose, O. Damm, W. Greiner, M. Knuf, P. Wutzler, J. G. Liese, H. Krüger, U. Wahn, T. Schaberg, M. Schwehm, *et al.*, “The epidemiological impact of childhood influenza vaccination using live-attenuated influenza vaccine (laiv) in germany: predictions of a simulation study,” *BMC Infectious Diseases*, vol. 14, no. 1, p. 40, 2014.
- [21] A. Elkadry, “Transmission rate in partial differential equation in epidemic models,” Master’s thesis, Marshall University, 2013.
- [22] I. F. H. Benavente, R. R. Feregrino, R. R. Cabello, A. C. García, U. R. O. Pérez, E. R. Barragán, B. M. Alonso, R. R. Feregrino, M. Y. Muñiz, and A. H. M. de los Santos, *INFLUENZA. Recomendaciones de vacunación Temporada 2019 - 2020*. https://vacunacion.org/admin/files/AMV_INFLUENZA_Recomendaciones_de_vacunacio%CC%81n_Temporada_2019_-_20201.pdf.
- [23] C. Lamwah, F. Meng, and F. Zhilan, “Dynamics of a multigroup epidemiological model with group-targeted vaccination strategies,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 291, pp. 56–64, 2011.
- [24] X. Peng, X. Xu, Y. Li, L. Cheng, X. Zhou, and B. Ren, “Transmission routes of 2019-ncov and controls in dental practice,” *International Journal of Oral Science*, vol. 12, no. 1, pp. 1–6, 2020.
- [25] S. Busenberg and M. Iannelli, “Separable models in age-dependent population dynamics,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 22, no. 2, pp. 145–173, 1985.
- [26] F. Hoppensteadt, “An age dependent epidemic model,” *Journal of the Franklin Institute*, vol. 297, no. 5, pp. 325–333, 1974.
- [27] X.-Z. Li, J.-X. Liu, and M. Martcheva, “An age-structured two-strain epidemic model with superinfection,” *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 7, no. 1, p. 123, 2010.
- [28] E. Shim, Z. Feng, M. Martcheva, and C. Castillo-Chavez, “An age-structured epidemic model of rotavirus with vaccination,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 53, no. 4, pp. 719–746, 2006.
- [29] E. d. l. Pava, O. Fernández, and B. Salguero, “Modelación matemática con estructura de edad del riesgo de infección tuberculosa en la ciudad de cali,” *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, vol. 16, no. 2, 2008.
- [30] T. Kuniya, J. Wang, and H. Inaba, “A multi-group sir epidemic model with age structure,” *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series B*, vol. 21, no. 10, 2016.

- [31] G. Zaman and A. Khan, “Dynamical aspects of an age-structured sir endemic model,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 72, no. 6, pp. 1690–1702, 2016.
- [32] M. E. Gurtin and R. C. MacCamy, “Non-linear age-dependent population dynamics,” *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, vol. 54, no. 3, pp. 281–300, 1974.
- [33] G. F. Webb, *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*. CRC Press, 1985.
- [34] M. Pollicott, H. Wang, and H. Weiss, “Extracting the time-dependent transmission rate from infection data via solution of an inverse ode problem,” *Journal of Biological Dynamics*, vol. 6, no. 2, pp. 509–523, 2012.
- [35] A. Lange, “Reconstruction of disease transmission rates: applications to measles, dengue, and influenza,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 400, pp. 138–153, 2016.
- [36] X.-Z. Li, G. Gupur, and G.-T. Zhu, “Threshold and stability results for an age-structured seir epidemic model,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 42, no. 6-7, pp. 883–907, 2001.
- [37] Z. Feng, W. Huang, and C. Castillo-Chavez, “Global behavior of a multi-group sis epidemic model with age structure,” *Journal of Differential Equations*, vol. 218, no. 2, pp. 292–324, 2005.
- [38] G. Cruz-Pacheco, L. Esteva, and C. Vargas, “Vaccination strategies for sir vector-transmitted diseases,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 76, no. 8, pp. 2073–2090, 2014.
- [39] J. Li and F. Brauer, “Continuous-time age-structured models in population dynamics and epidemiology,” *Mathematical Epidemiology*, pp. 205–227, 2008.
- [40] H. W. Hethcote, “An immunization model for a heterogeneous population,” *Theoretical Population Biology*, vol. 14, no. 3, pp. 338–349, 1978.
- [41] E. Beretta and V. Capasso, *Global stability results for a multigroup SIR epidemic model*. na, 1988.
- [42] T. Kuniya and Y. Muroya, “Global stability of a multi-group sis epidemic model for population migration,” *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, vol. 19, no. 4, p. 1105, 2014.
- [43] Q. Cui, “Global stability of multi-group sir epidemic model with group mixing and human movement,” *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 16, no. 4, pp. 1798–1814, 2019.
- [44] H. W. Hethcote and H. R. Thieme, “Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations,” *Mathematical Biosciences*, vol. 75, no. 2, pp. 205–227, 1985.
- [45] R. Sun, “Global stability of the endemic equilibrium of multigroup sir models with nonlinear incidence,” *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 60, no. 8, pp. 2286–2291, 2010.
- [46] H. Guo, M. Y. Li, and Z. Shuai, “Global stability of the endemic equilibrium of multigroup sir epidemic models,” *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, vol. 14, no. 3, pp. 259–284, 2006.
- [47] M. Y. Li and Z. Shuai, “Global-stability problem for coupled systems of differential equations on networks,” *Journal of Differential Equations*, vol. 248, no. 1, pp. 1–20, 2010.
- [48] P. Van den Driessche and J. Watmough, “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission,” *Mathematical Biosciences*, vol. 180, no. 1-2, pp. 29–48, 2002.
- [49] S. Ma and Y. Xia, *Mathematical understanding of infectious disease dynamics*, vol. 16. World Scientific, 2009.
- [50] P. Holme and N. Masuda, “The basic reproduction number as a predictor for epidemic outbreaks in temporal networks,” *PloS One*, vol. 10, no. 3, 2015.
- [51] D. E. Noyola and P. B. Mandeville, “Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics,” *Epidemiology and Infection*, vol. 136, no. 10, p. 1328–1332, 2008.

- [52] C. J. Worby, C. Kenyon, R. Lynfield, M. Lipsitch, and E. Goldstein, “Examining the role of different age groups, and of vaccination during the 2012 minnesota pertussis outbreak,” *Scientific Reports*, vol. 5, p. 13182, 2015.
- [53] C. G. Grijalva, N. Goeyvaerts, H. Verastegui, K. M. Edwards, A. I. Gil, C. F. Lanata, N. Hens, *et al.*, “A household-based study of contact networks relevant for the spread of infectious diseases in the highlands of peru,” *PloS One*, vol. 10, no. 3, p. e0118457, 2015.
- [54] M. C. Kiti, T. M. Kinyanjui, D. C. Koech, P. K. Munywoki, G. F. Medley, and D. J. Nokes, “Quantifying age-related rates of social contact using diaries in a rural coastal population of kenya,” *PloS One*, vol. 9, no. 8, p. e104786, 2014.
- [55] J. M. Read, J. Lessler, S. Riley, S. Wang, L. J. Tan, K. O. Kwok, Y. Guan, C. Q. Jiang, and D. A. Cummings, “Social mixing patterns in rural and urban areas of southern china,” *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 281, no. 1785, p. 20140268, 2014.
- [56] G. Béraud, S. Kazmerciak, P. Beutels, D. Levy-Bruhl, X. Lenne, N. Mielcarek, Y. Yazdanpanah, P.-Y. Boëlle, N. Hens, and B. Dervaux, “The french connection: the first large population-based contact survey in france relevant for the spread of infectious diseases,” *PloS One*, vol. 10, no. 7, p. e0133203, 2015.
- [57] A. Mahmud, M. Lipsitch, and E. Goldstein, “On the role of different age groups during pertussis epidemics in california, 2010 and 2014,” *Epidemiology & Infection*, vol. 147, 2019.
- [58] C. Langford, “Did the 1918–19 influenza pandemic originate in china?,” *Population and Development Review*, vol. 31, no. 3, pp. 473–505, 2005.
- [59] J. M. Ponciano and M. A. Capistrán, “First principles modeling of nonlinear incidence rates in seasonal epidemics,” *PLoS Computational Biology*, vol. 7, no. 2, p. e1001079, 2011.
- [60] J. Tamerius, C. Viboud, J. Shaman, and G. Chowell, “Impact of school cycles and environmental forcing on the timing of pandemic influenza activity in mexican states, may–december 2009,” *PLoS Computational Biology*, vol. 11, no. 8, p. e1004337, 2015.
- [61] C. Robert and G. Casella, *Monte Carlo Statistical Methods, 2nd ed.* Springer, New York, 2004.
- [62] A. Agresti, *Categorical data analysis*, vol. 482. John Wiley & Sons, 2003.
- [63] A. Comas-García, C. A. García-Sepúlveda, J. J. Méndez-de Lira, S. Aranda-Romo, A. E. Hernández-Salinas, and D. E. Noyola, “Mortality attributable to pandemic influenza a (h1n1) 2009 in san luis potosi, mexico,” *Influenza and Other Respiratory Viruses*, vol. 5, no. 2, pp. 76–82, 2011.
- [64] J. A. Christen, C. Fox, *et al.*, “A general purpose sampling algorithm for continuous distributions (the t-walk),” *Bayesian Analysis*, vol. 5, no. 2, pp. 263–281, 2010.
- [65] M. Worobey, J. Cox, and D. Gill, “The origins of the great pandemic,” *Evolution, Medicine, and Public Health*, vol. 2019, no. 1, pp. 18–25, 2019.
- [66] J. E. Graham, L. M. Christian, and J. K. Kiecolt-Glaser, “Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach,” *Journal of Behavioral Medicine*, vol. 29, no. 4, pp. 389–400, 2006.
- [67] D. M. Victorino, M. F. H. López, and J. A. V. Rodríguez, “Perfil de la salud reproductiva de la república mexicana,” *La Situación demográfica de México*, 2011.
- [68] J. D. Tamerius, J. Shaman, W. J. Alonso, K. Bloom-Feshbach, C. K. Uejio, A. Comrie, and C. Viboud, “Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates,” *PLoS Pathogens*, vol. 9, no. 3, 2013.
- [69] C. J. e. a. Worby, “Examining the role of different age groups and of vaccination during the 2012 minnesota pertussis outbreak,” *Scientific Reports*, 2015.

- [70] J. X. Velasco-Hernández, M. Núñez-López, A. Comas-García, D. E. N. Cherpitel, and M. C. Ocampo, “Superinfection between influenza and rsv alternating patterns in san luis potosí state, méxico,” *PloS One*, vol. 10, no. 3, 2015.
- [71] L. Wasserman, *All of statistics: a concise course in statistical inference*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [72] L. J. Allen, F. Brauer, P. Van den Driessche, and J. Wu, *Mathematical epidemiology*, vol. 1945. Springer, 2008.
- [73] D. Noyola and P. Mandeville, “Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics,” *Epidemiology & Infection*, vol. 136, no. 10, pp. 1328–1332, 2008.
- [74] Y. E. García, J. A. Christen, and M. A. Capistrán, “A bayesian outbreak detection method for influenza-like illness,” *BioMed Research International*, vol. 2015, 2015.
- [75] C. Fraser, “Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic,” *PloS One*, vol. 2, no. 8, 2007.
- [76] N. M. Ferguson, Z. M. Cucunubá, I. Dorigatti, G. L. Nedjati-Gilani, C. A. Donnelly, M.-G. Basáñez, P. Nouvellet, and J. Lessler, “Countering zika in latin america: Epidemic dynamics are key and data gaps must be addressed,” *Science (New York, NY)*, vol. 353, no. 6297, p. 353, 2016.
- [77] A. Cori, N. M. Ferguson, C. Fraser, and S. Cauchemez, “A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 178, no. 9, pp. 1505–1512, 2013.
- [78] H. Nishiura, G. Chowell, H. Heesterbeek, and J. Wallinga, “The ideal reporting interval for an epidemic to objectively interpret the epidemiological time course,” *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 7, no. 43, pp. 297–307, 2010.
- [79] M. T. Angulo and J. X. Velasco-Hernandez, “Robust qualitative estimation of time-varying contact rates in uncertain epidemics,” *Epidemics*, vol. 24, pp. 98–104, 2018.
- [80] R. Thompson, J. Stockwin, R. D. van Gaalen, J. Polonsky, Z. Kamvar, P. Demarsh, E. Dahlgvist, S. Li, E. Miguel, T. Jombart, *et al.*, “Improved inference of time-varying reproduction numbers during infectious disease outbreaks,” *Epidemics*, vol. 29, p. 100356, 2019.
- [81] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. Metz, “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 28, no. 4, pp. 365–382, 1990.
- [82] H. W. Hethcote, “The mathematics of infectious diseases,” *SIAM Review*, vol. 42, no. 4, pp. 599–653, 2000.
- [83] J. K. Taubenberger and D. M. Morens, “1918 influenza: the mother of all pandemics,” *Revista Biomedica*, vol. 17, no. 1, pp. 69–79, 2006.
- [84] I. P. Virus, “Characterization of the reconstructed 1918 spanish,” *Science*, vol. 1119392, no. 77, p. 310, 2005.
- [85] J. F. Brundage and G. D. Shanks, “Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic,” *Emerging Infectious Diseases*, vol. 14, no. 8, p. 1193, 2008.
- [86] G. Chowell, S. M. Bertozzi, M. A. Colchero, H. Lopez-Gatell, C. Alpuche-Aranda, M. Hernandez, and M. A. Miller, “Severe respiratory disease concurrent with the circulation of h1n1 influenza,” *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 7, pp. 674–679, 2009.

- [87] F. S. Dawood, A. D. Iuliano, C. Reed, M. I. Meltzer, D. K. Shay, P.-Y. Cheng, D. Bandaranayake, R. F. Breiman, W. A. Brooks, P. Buchy, *et al.*, “Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza a h1n1 virus circulation: a modelling study,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 12, no. 9, pp. 687–695, 2012.
- [88] M. Á. Jiménez-Clavero, “Influenza, gripe, gripe española, gripe porcina y otras controversias en la denominación de los virus: El lado políticamente incorrecto de la virología influenza, flu,” *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 28, no. 9, pp. 662–663, 2010.
- [89] CDC, *1918 Pandemic Influenza Historic Timeline*, Accedido el 20-01-2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/pandemic-timeline-1918.html>.
- [90] H. Guo, M. Li, and Z. Shuai, “A graph-theoretic approach to the method of global lyapunov functions,” *Proceedings of the American Mathematical Society*, vol. 136, no. 8, pp. 2793–2802, 2008.
- [91] S. de Salud, *Anuarios de Morbilidad por grupo de edad en México*, Accedido el 20-10-2020. Disponible en https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad_grupo.html.
- [92] CDC, *How the Flu Virus Can Change: Drift and Shift*, Accedido el 27-02-2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.html>.
- [93] WHO, *WHO Director-General’s opening remarks at the mission briefing on COVID-19 - 26 February 2020*, Accedido el 26-02-2020. Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---26-february-2020>.
- [94] WHO, *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003*, Accedido el 26-02-2020. Disponible en https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
- [95] WHO, *Worldwide reduction in MERS cases and deaths since 2016*, 2019. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/worldwide-reduction-in-mers-cases-and-deaths-since-2016/en/>.
- [96] P. E. Gray, M. Namasivayam, and J. B. Ziegler, “Recurrent infection in children: When and how to investigate for primary immunodeficiency ?,” *Journal of Pediatrics and Child Health*, vol. 48, no. 3, pp. 202–209, 2012.
- [97] CDC, *El resfriado común: Protéjase y proteja a los demás*, Accedido el 14-04-2020. <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/rinovirus/index.html>.
- [98] Y. Martín Peinador, R. Jiménez Alés, A. Suárez Rodríguez, A. BerghezanSuarez, B. Morillo Gutiérrez, and D. Morales Senosiaín, *Niños con infecciones recurrentes*, Accedido el 14-04-2020. <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>.
- [99] M. Merino Moína, *Catarro*, Accedido el 14-04-2020. <https://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/sistema-respiratorio/vias-respiratorias-altas/catarro>.
- [100] C. García Cendón, *¿Cuánto dura un catarro?*, Accedido el 14-04-2020. <https://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/sistema-respiratorio/vias-respiratorias-altas/cuanto-dura-un-catarro>.
- [101] I. C. de prensa Número 525/18, *Características de las defunciones registradas en México durante 2017*, Accedido el 03-03-2020. <http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>.
- [102] OMS, *Coronavirus*, Accedido el 15-02-2020. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- [103] OMS, *Las 10 principales causas de defunción*, Accedido el 16-01-2020. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

- [104] S. de Salud, “Boletín epidemiológico. sistema nacional de vigilancia epidemiológica,” *Sistema Único de Información*, vol. 30, no. 38, 2013.
- [105] O. P. de la Salud and O. M. de la Salud, *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*, vol. 1. 1995.
- [106] J. Kaipio and E. Somersalo, *Statistical and computational inverse problems*, vol. 160. Springer Science & Business Media, 2006.
- [107]
- [108]
- [109] G. Soto-Estrada, L. Moreno-Altamirano, and D. Pahua Díaz, “Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad,” *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, vol. 59, no. 6, pp. 8–22, 2016.
- [110] C. Sweet and H. Smith, “Pathogenicity of influenza virus.,” *Microbiological Reviews*, vol. 44, no. 2, p. 303, 1980.
- [111] K. Shinya, M. Ebina, S. Yamada, M. Ono, N. Kasai, and Y. Kawaoka, “Influenza virus receptors in the human airway,” *Nature*, vol. 440, no. 7083, pp. 435–436, 2006.
- [112] J. Nicholls, M. Chan, W. Chan, H. Wong, C. Cheung, D. Kwong, M. Wong, W. Chui, L. Poon, S. Tsao, *et al.*, “Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract,” *Nature Medicine*, vol. 13, no. 2, pp. 147–149, 2007.
- [113] E. W. Larson, J. W. Dominik, A. H. Rowberg, and G. A. Higbee, “Influenza virus population dynamics in the respiratory tract of experimentally infected mice.,” *Infection and Immunity*, vol. 13, no. 2, pp. 438–447, 1976.
- [114] P. Baccam, C. Beauchemin, C. A. Macken, F. G. Hayden, and A. S. Perelson, “Kinetics of influenza A virus infection in humans,” *Journal of Virology*, vol. 80, no. 15, pp. 7590–7599, 2006.
- [115] A. Handel, I. M. Longini Jr, and R. Antia, “Neuraminidase inhibitor resistance in influenza: assessing the danger of its generation and spread,” *PLoS Computational Biology*, vol. 3, no. 12, 2007.
- [116] S. Wain-Hobson, “Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology,” *Nature Medicine*, vol. 7, no. 5, pp. 525–526, 2001.
- [117] L. Möhler, D. Flockerzi, H. Sann, and U. Reichl, “Mathematical model of influenza A virus production in large-scale microcarrier culture,” *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 90, no. 1, pp. 46–58, 2005.
- [118] Y. Sidorenko, J. Schulze-Horsel, A. Voigt, U. Reichl, and A. Kienle, “Stochastic population balance modeling of influenza virus replication in vaccine production processes,” *Chemical Engineering Science*, vol. 63, no. 1, pp. 157–169, 2008.
- [119] J. Schulze-Horsel, M. Schulze, G. Agalaridis, Y. Genzel, and U. Reichl, “Infection dynamics and virus-induced apoptosis in cell culture-based influenza vaccine production—flow cytometry and mathematical modeling,” *Vaccine*, vol. 27, no. 20, pp. 2712–2722, 2009.
- [120] T. C. Germann, K. Kadau, I. M. Longini, and C. A. Macken, “Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 15, pp. 5935–5940, 2006.
- [121] R. J. Hatchett, C. E. Mecher, and M. Lipsitch, “Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 18, pp. 7582–7587, 2007.

- [122] J. McVernon, C. McCaw, and J. Mathews, “Model answers or trivial pursuits? the role of mathematical models in influenza pandemic preparedness planning,” *Influenza and other Respiratory Viruses*, vol. 1, no. 2, pp. 43–54, 2007.
- [123] K. Hadeler, “Parameter identification in epidemic models,” *Mathematical Biosciences*, vol. 229, no. 2, pp. 185–189, 2011.
- [124] H. Hethcote, S. Levin, and P. van den Driessche, “Mathematical epidemiology,” 2005.
- [125] C. E. Mills, J. M. Robins, and M. Lipsitch, “Transmissibility of 1918 pandemic influenza,” *Nature*, vol. 432, no. 7019, pp. 904–906, 2004.
- [126] N. M. Ferguson, D. A. Cummings, S. Cauchemez, C. Fraser, S. Riley, A. Meeyai, S. Iamsirithaworn, and D. S. Burke, “Strategies for containing an emerging influenza pandemic in southeast asia,” *Nature*, vol. 437, no. 7056, pp. 209–214, 2005.
- [127] N. M. Ferguson, D. A. Cummings, C. Fraser, J. C. Cajka, P. C. Cooley, and D. S. Burke, “Strategies for mitigating an influenza pandemic,” *Nature*, vol. 442, no. 7101, pp. 448–452, 2006.
- [128] I. M. Longini Jr, S. K. Seaholm, E. Ackerman, J. S. Koopman, and A. S. Monto, “Simulation studies of influenza epidemics: assessment of parameter estimation and sensitivity,” *International Journal of Epidemiology*, vol. 13, no. 4, pp. 496–501, 1984.
- [129] I. M. Longini Jr, J. S. Koopman, A. S. Monto, and J. P. Fox, “Estimating household and community transmission parameters for influenza,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 115, no. 5, pp. 736–751, 1982.
- [130] I. M. Longini, A. Nizam, S. Xu, K. Ungchusak, W. Hanshaoworakul, D. A. Cummings, and M. E. Halloran, “Containing pandemic influenza at the source,” *Science*, vol. 309, no. 5737, pp. 1083–1087, 2005.
- [131] A. Dénes and A. B. Gumel, “Modeling the impact of quarantine during an outbreak of ebola virus disease,” *Infectious Disease Modelling*, vol. 4, pp. 12–27, 2019.
- [132] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and Z. Feng, “Models for influenza,” in *Mathematical Models in Epidemiology*, pp. 311–350, Springer, 2019.
- [133] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and Z. Feng, “Disease transmission models with age structure,” in *Mathematical Models in Epidemiology*, pp. 429–455, Springer, 2019.
- [134] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and Z. Feng, “Spatial structure in disease transmission models,” in *Mathematical Models in Epidemiology*, pp. 457–476, Springer, 2019.
- [135] J. Wu, “Spatial structure: Partial differential equations models,” in *Mathematical epidemiology*, pp. 191–203, Springer, 2008.
- [136] K. Chung and R. Lui, “Dynamics of two-strain influenza model with cross-immunity and no quarantine class,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 73, no. 6-7, pp. 1467–1489, 2016.
- [137] Y. N. Arguedas, M. Santana-Cibrian, and J. X. Velasco-Hernández, “Transmission dynamics of acute respiratory diseases in a population structured by age,” *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 16, no. 6, pp. 7477–7493, 2019.
- [138] D. Breda, O. Diekmann, W. De Graaf, A. Pugliese, and R. Vermiglio, “On the formulation of epidemic models (an appraisal of kermack and mckendrick),” *Journal of Biological Dynamics*, vol. 6, no. sup2, pp. 103–117, 2012.
- [139] S. Plaxton, “The world’s deadliest virus,” *BMJ*, vol. 346, p. f3393, 2013.

- [140] C. A. Beauchemin and A. Handel, “A review of mathematical models of influenza a infections within a host or cell culture: lessons learned and challenges ahead,” *BMC Public Health*, vol. 11, no. S1, p. S7, 2011.
- [141] A. Boianelli, V. K. Nguyen, T. Ebbesen, K. Schulze, E. Wilk, N. Sharma, S. Stegemann-Koniszewski, D. Bruder, F. R. Toapanta, C. A. Guzmán, *et al.*, “Modeling influenza virus infection: a roadmap for influenza research,” *Viruses*, vol. 7, no. 10, pp. 5274–5304, 2015.
- [142] A. S. Perelson, “Modelling viral and immune system dynamics,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 2, no. 1, pp. 28–36, 2002.
- [143] M. Martcheva, *An introduction to mathematical epidemiology*, vol. 61. Springer, 2015.
- [144] M. Choisy, J.-F. Guégan, and P. Rohani, “Mathematical modeling of infectious diseases dynamics,” *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern Methodologies*, pp. 379–404, 2007.
- [145] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, “A contribution to the mathematical theory of epidemics,” *Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, vol. 115, no. 772, pp. 700–721, 1927.
- [146] S. Busenberg, K. Cooke, and M. Iannelli, “Endemic thresholds and stability in a class of age-structured epidemics,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 48, no. 6, pp. 1379–1395, 1988.
- [147] S. N. Busenberg, M. Iannelli, and H. R. Thieme, “Global behavior of an age-structured epidemic model,” *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, vol. 22, no. 4, pp. 1065–1080, 1991.
- [148] M. Martcheva, “Age-structured epidemic models,” in *An Introduction to Mathematical Epidemiology*, pp. 301–329, Springer, 2015.
- [149] F. Brauer, P. d. Driessche, and J. Wu, *Lecture notes in mathematical epidemiology*. Berlin, Germany: Springer, 2008.
- [150] X. A. y. M. d. l. C. M. María Felipa Hernández, Graciela Tapia, *Aproximaciones al nivel de la fecundidad en México 1990-2014*. http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Aproximaciones_al_nivel_de_la_fecundidad_en_Mexico_1990-2014.
- [151] M. T. F. Fariñas and C. M. Collado, “Infección por coxiella burnetii (fiebre q),” *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 28, pp. 29–32, 2010.