



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

MODELO EPIDEMIOLÓGICO PROBABILISTA CON
MICRODINÁMICAS Y TIEMPO REVERSO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MATEMÁTICO APLICADO

P R E S E N T A :

JOSÉ GIRAL BARAJAS

TUTOR

DR. SERGIO IVÁN LÓPEZ ORTEGA



CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., 2022



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.

Índice general

1. Introducción	1
2. Introducción a los modelos poblacionales	4
2.1. Proceso de ramificación Bienaymé-Galton-Watson	4
2.2. Modelo Wright-Fisher haploide	11
2.2.1. Consecuencias de la deriva genética	13
3. Tiempo reverso, genealogía y coalescencia en modelos poblacionales	18
3.1. Cadenas de Markov en tiempo continuo	18
3.2. El modelo de Moran	28
3.2.1. Consecuencias de la deriva genética	30
3.3. El n-coalescente	31
3.4. El proceso ACMR y el proceso de fijación	34
4. El proceso Look-Down	36
4.1. Linajes ancestrales, ascendencia y ordenamiento por persistencia . . .	36
4.2. Curvas coalescentes y curvas de fijación	41
5. Una introducción a los modelos epidemiológicos	44
5.1. Conceptos epidemiológicos	44
5.2. Modelo SIR determinista	46
5.3. Modelo SI determinista	52
5.4. El índice reproductivo básico como descriptor de la epidemia	53

6. Modelo epidemiológico probabilista con microdinámicas y tiempo reverso	56
6.1. Revisión de modelos epidemiológicos estocásticos preexistentes	56
6.1.1. Modelos CMTD	57
6.1.2. Modelos epidemiológicos de cadena binomial	61
6.1.3. Modelos CMTC	64
6.2. Definición del modelo	68
6.3. Primeros resultados	74
6.4. Proceso Look-Down del modelo	78
6.5. Semigrupo del proceso I_t	84
6.6. Tiempo de paro de la epidemia	90
6.6.1. Distribuciones tipo fase	91
6.6.2. Densidad y distribución del tiempo de paro	92
6.7. El proceso I_t como descriptor de la epidemia	96
Conclusión	99
Bibliografía	101

Capítulo 1

Introducción

Un tema de gran importancia en epidemiología es la mitigación y control de nuevas epidemias. Algunos ejemplos de enfermedades infecciosas de relevancia actual que, debido a sus impactos en la sociedad, demuestran la importancia de dicha planeación incluyen influenza [35], ébola [33], COVID-19 [36] entre otros ejemplos bien documentados.

Una de las herramientas más recurridas para estudiar estrategias de control y mitigación son los modelos matemáticos, entre los cuales destaca el modelo SIR presentado en 1927 por Kermack y McKendrick [25], y sus derivados. Más aún, en la actualidad, cuando se habla de controlar brotes de enfermedades infecciosas, se suele usar algún modelo de tipo SIR. En este tipo de modelos se considera esencial el parámetro epidemiológico R_0 , también conocido como índice reproductivo básico. Sin embargo, esta familia de modelos deterministas, en su mayoría, está basada en supuestos como el de mezcla homogénea en la población y tamaños poblacionales grandes, los cuales no necesariamente se cumplen en la realidad, por lo cual resulta muy difícil proyectar el desarrollo general de una epidemia basado únicamente en el R_0 .

En este trabajo proponemos un nuevo modelo epidemiológico cuyas dinámicas se deducen de primeros principios. Es una formulación estocástica del modelo SI y describe cualitativamente el desarrollo de una epidemia, de inicio a fin.

Debido a que el modelo que propondremos tiene una fuerte inspiración en modelos clásicos de poblaciones probabilistas, revisaremos primero tales modelos en la primera parte de esta tesis.

En el capítulo 2 veremos una introducción a los modelos poblacionales. En particular estudiaremos el proceso de ramificación Bienaymé-Galton-Watson y el modelo Wright-Fisher para poblaciones haploides y diploides. En el caso del proceso de ramificación Bienaymé-Galton-Watson estudiaremos la probabilidad de que la población no se extinga y en el caso del modelo Wright-Fisher estudiaremos las consecuencias de la deriva genética y el tiempo de fijación.

En el capítulo 3 se da una introducción a las cadenas de Markov en tiempo continuo y sus aspectos más relevantes, los cuales serán de gran utilidad en los capítulos y secciones subsecuentes. Seguido de esto, se proporciona la descripción del modelo de Moran junto con las consecuencias de la deriva genética en el mismo. Finalmente, con el interés de poder describir la genealogía del modelo de Moran, se presenta el n -coalescente. Para entender a detalle la fijación y el comportamiento del ancestro común más reciente (ACMR) se presentan los procesos ACMR y de fijación.

El capítulo 4 contiene toda la información relacionada con el proceso Look-Down, empezando por su definición y un análisis de su relación con el modelo de Moran. Seguiremos con la definición de los procesos de nivel hacia adelante y hacia atrás, los cuales describen los linajes ancestrales de los individuos en el modelo de Moran. Después, presentamos las curvas coalescentes y discutimos una forma de recuperar el proceso ACMR desde el Look-Down. Por último, se define la curva de fijación y se discute su relación con los ACMRs y las curvas coalescentes.

En el capítulo 5 volveremos la vista sobre algunos modelos epidemiológicos clásicos. Comenzamos repasando la formulación del modelo SIR determinista, seguida de una breve discusión sobre las implicaciones que tienen los supuestos del mismo. De igual forma, se presenta la formulación del modelo SI determinista y se discuten las implicaciones de sus supuestos. Como último punto, se presenta el índice reproductivo básico y se analizan los alcances y limitaciones de esta cantidad en la determinación del desarrollo de una epidemia.

En el capítulo 6 se presenta un modelo epidemiológico probabilista con microdinámicas y tiempo reverso. El capítulo comienza con la revisión de algunos modelos epidemiológicos estocásticos utilizados en la literatura. Después se define el modelo SI probabilista, y se muestra la convergencia del comportamiento promedio al SI determinista. Más adelante se da la adaptación del proceso Look-Down al modelo SI probabilista y se extrae un nuevo proceso para evaluar el desarrollo de la epidemia: el proceso $\{I_t : t \geq 0\}$. A continuación se hacen los cálculos para encontrar una expresión explícita del generador infinitesimal del proceso I_t . De igual forma se da una introducción a las distribuciones tipo fase y se calcula la distribución del tiempo de paro de la epidemia. Finalmente se evalúan los alcances y limitaciones del proceso I_t como descriptor del desarrollo de una epidemia.

En una última sección se presentan las conclusiones a las que llegamos sobre el modelo propuesto, exponiendo sus virtudes y debilidades, y se hace una propuesta de trabajo a futuro.

Capítulo 2

Introducción a los modelos poblacionales

Como se menciona en [13], históricamente el modelado de poblaciones biológicas ha sido un estímulo importante para el desarrollo de nuevas herramientas en procesos estocásticos. De esta forma, con la meta final de desarrollar un modelo epidemiológico de naturaleza estocástica, comenzaremos por estudiar modelos de poblaciones biológicas. Así, habiendo entendido los resultados de varios modelos poblacionales con dinámicas similares a las del modelo epidemiológico, será más fácil atacar el problema de la definición y probar propiedades del mismo.

2.1. Proceso de ramificación Bienaymé-Galton-Watson

Algunas de las características de las poblaciones biológicas, tales como el tamaño poblacional y las relaciones genealógicas, pueden describirse con un ciclo de vida simplificado, en el cual los individuos nacen, transfieren la información genética heredada de sus padres y mueren. Más allá del ciclo de vida, que ha llevado a plantear varios modelos poblacionales, hay aleatoriedad en el número de hijos que tendrá cada individuo de una generación. Con esta idea podemos comenzar a construir algunos procesos de ramificación que, aunque sean simplificaciones de la realidad, servirán como piedra angular en la construcción de modelos poblacionales más realistas, en

los cuales nos basaremos para definir un nuevo modelo epidemiológico con dinámicas probabilistas.

Teniendo esto en cuenta, consideramos una población con generaciones en tiempo discreto, en las que cada individuo se reproduce de manera independiente. De forma más específica se puede decir que cada individuo de la generación t engendra k hijos con probabilidad p_k y muere, de forma que la generación $(t + 1)$ está formada por la descendencia de los individuos de la generación t .

Esta situación puede retratarse con el proceso de ramificación Bienaymé-Galton-Watson (Proceso BGW) que es una cadena de Markov $\{Y_t\}_{t \in \mathbb{N}_0}$ donde $\mathbb{N}_0 := \{0, 1, 2, \dots\}$ y Y_t representa el número de individuos en la generación t . Notemos que el número de individuos en cada generación puede ser cualquier entero no negativo, por lo que el espacio de estados del Proceso BGW es \mathbb{N}_0 . Para cada individuo i en la generación t podemos definir, de manera independiente, la variable aleatoria ξ_i que representa el número aleatorio de hijos que tendrá. Así tenemos que ξ_1, ξ_2, \dots son variables aleatorias independientes con distribución $\mathbb{P}[\xi_i = k] = p_k$ para toda $i \in \mathbb{N}$, donde $k \in \mathbb{N}_0$. De esta forma, al tomar una condición inicial Y_0 en \mathbb{N} , para cualquier $t \geq 0$ tenemos que

$$Y_{t+1} = \sum_{i=1}^{Y_t} \xi_i. \tag{2.1}$$

Consecuentemente, las probabilidades de transición del modelo pueden escribirse como

$$p(i, j) := \mathbb{P}[Y_{t+1} = j \mid Y_t = i] = \mathbb{P}[\xi_1 + \dots + \xi_i = j] \quad \text{para } i > 0 \text{ y } j \geq 0. \tag{2.2}$$

Observemos que cuando no hay ningún individuo en la población no puede haber ningún nacimiento por lo que $p(0, 0) = 1$.

Tomando lo anterior en consideración, una de las preguntas que más nos interesa responder es ¿cuál es la probabilidad de que la población evite la extinción en un lapso determinado? En términos del modelo, la extinción ocurre si el proceso es absorbido al estado 0. Para responder a esta pregunta seguiremos la presentación llevada a cabo

en las páginas 67-69 de [15]. Comencemos examinando el número promedio de hijos engendrados por un individuo, el cual está dado por la esperanza de la distribución de las variables aleatorias ξ_1, ξ_2, \dots , también conocida como distribución de descendencia

$$\mu = \sum_{k=0}^{\infty} k \cdot p_k. \quad (2.3)$$

Así, si al tiempo $t - 1$ hay m individuos, el número promedio de individuos al tiempo t no es más que $m\mu$. Esto puede escribirse rigurosamente usando la esperanza condicional:

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[Y_t | Y_{t-1} = m] &= \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^{Y_{t-1}} \xi_i \mid Y_{t-1} = m \right] \\ &= \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^m \xi_i \right] \\ &= \sum_{i=1}^m \mathbb{E}[\xi_i] \\ &= \sum_{i=1}^m \mu \\ &= m\mu, \end{aligned}$$

de forma que $\mathbb{E}[Y_t | Y_{t-1}] = \mu Y_{t-1}$. Ahora podemos tomar la esperanza de ambos lados de la igualdad y obtener que $\mathbb{E}[Y_t] = \mu \mathbb{E}[Y_{t-1}]$. Así, al repetir este proceso de forma iterativa, obtenemos finalmente que

$$\mathbb{E}[Y_t] = \mu^t \mathbb{E}[Y_0]. \quad (2.4)$$

Si $\mu < 1$ tenemos entonces que $\mathbb{E}[Y_t]$ tiende a 0 cuando t tiende a infinito. Recordando además que para una variable aleatoria discreta, X , con función de distribución $F(x)$, esperanza finita y soporte en \mathbb{N}_0 se tiene que $\mathbb{E}[X] = \sum_{x=0}^{\infty} (1 - F(x))$ se sigue que

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[Y_t] &= \sum_{x=0}^{\infty} (1 - \mathbb{P}[Y_t \leq x]) \\
&= \sum_{x=0}^{\infty} \mathbb{P}[Y_t > x] \\
&\geq \mathbb{P}[Y_t \geq 1].
\end{aligned}$$

De forma que $\mathbb{P}[Y_t \geq 1]$ tiende a 0 cuando t tiende a infinito. Así, podemos concluir que si $\mu < 1$ entonces la extinción ocurre con probabilidad 1.

Para tratar los casos en los que $\mu \geq 1$ comenzamos por considerar la probabilidad de que el proceso alcance la extinción empezando en $Y_0 = 1$, la cual denotaremos por ρ . De esta forma tenemos que si hay k hijos en la primera generación, entonces para que ocurra la extinción se debe extinguir la línea familiar de cada uno de ellos. Observemos que las líneas familiares se desarrollan de manera independiente y cada una de ellas tiene la misma probabilidad de extinción ρ , por lo que la probabilidad de que se extinga cada una de las líneas familiares de los k hijos es ρ^k . De esta forma, podemos escribir la probabilidad de extinción ρ como

$$\rho = \sum_{k=0}^{\infty} p_k \rho^k. \quad (2.5)$$

Ahora, considerando la función generadora de probabilidad de la distribución de descendencia, $\phi(\theta) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k \theta^k$, podemos escribir la ecuación anterior como $\rho = \phi(\rho)$. Es fácil comprobar que la ecuación (2.5) tiene una raíz trivial en $\rho = 1$. El siguiente resultado identifica la raíz que a nosotros nos interesa:

Lema 2.1. *La probabilidad de extinción ρ es la solución más pequeña a la ecuación $\phi(x) = x$ con $0 \leq x \leq 1$.*

Demostración. Extendiendo el razonamiento que se utilizó para obtener la ecuación (2.5), observamos que para que el proceso llegue a 0 en el tiempo t , todos los descendientes de distintas generaciones de los individuos de la primera generación deben ser 0 en $t - 1$ unidades de tiempo, por lo que

$$\mathbb{P}[Y_t = 0] = \sum_{k=0}^{\infty} p_k \cdot \mathbb{P}[Y_{t-1} = 0]^k. \quad (2.6)$$

Así, si denotamos a $\mathbb{P}[Y_t = 0]$ por ρ_t para $t \geq 0$, entonces $\rho_t = \phi(\rho_{t-1})$ para $t \geq 1$. Ahora, como 0 es un estado absorbente, tenemos que $\rho_0 \leq \rho_1 \leq \rho_2 \leq \dots$. Así tenemos que la secuencia $\{\rho_t\}_{t \geq 0}$ es creciente y acotada por 1 por lo que converge a un límite que llamaremos ρ_∞ . Podemos calcular el límite cuando t tiende a infinito en ambos lados de la igualdad $\rho_t = \phi(\rho_{t-1})$ obteniendo así que $\rho_\infty = \phi(\rho_\infty)$ por lo que ρ_∞ es una solución a la ecuación $\phi(x) = x$. Para terminar la prueba consideremos a ρ como la solución más pequeña a la ecuación $\phi(x) = x$ con $0 \leq x \leq 1$. Tenemos entonces que $\rho_0 = 0 \leq \rho$ ya que ρ es una probabilidad acotada entre 0 y 1. Dado que ϕ es creciente y ρ es solución de $\phi(x) = x$, se sigue que $\rho_1 = \phi(\rho_0) \leq \phi(\rho) = \rho$. Más aún, se puede usar inducción para ver que $\rho_t \leq \rho$ para cualquier $t \in \mathbb{N}$. De esta forma, al tomar el límite cuando t tiende a infinito tenemos que $\rho_\infty \leq \rho$. Sin embargo, como ρ es la solución más pequeña, tenemos que $\rho_\infty \geq \rho$ por lo que se cumple que $\rho_\infty = \rho$. \square

Basándonos en el lema anterior probaremos que si $\mu > 1$ entonces hay una probabilidad positiva de evitar la extinción y si $\mu = 1$, al excluir el caso trivial cuando $p_1 = 1$, entonces la extinción ocurre con probabilidad 1. Para probar que si $\mu > 1$ entonces hay una probabilidad positiva de evitar la extinción, en vista del Lema 2.1, solo debemos mostrar que existe una raíz menor que 1 para la ecuación $\phi(x) = x$ con $0 \leq x \leq 1$. Para ello consideremos dos casos. Si $p_0 = 0$, entonces se tiene que $\phi(0) = 0$ y así 0 es la raíz más pequeña, por lo que la probabilidad de extinción sería 0. Si $p_0 > 0$, entonces tenemos que $\phi(0) = p_0 > 0$. Luego, al derivar ϕ obtenemos que

$$\phi'(x) = \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cdot kx^{k-1}. \quad (2.7)$$

De forma que $\phi'(1) = \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cdot k = \mu$. Ahora, recordando la definición de la derivada tenemos que

$$\phi'(1) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\phi(1) - \phi(1-h)}{h}.$$

Además, sabemos que este límite debe ser igual al límite cuando h tiende a 0 por la derecha. Recordando la definición $\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\phi(1) - \phi(1-h)}{h}$ tenemos que para cualquier $\varepsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que si $0 < h < \delta$ entonces $|\frac{\phi(1) - \phi(1-h)}{h} - \phi'(1)| < \varepsilon$. Así tenemos que

$$\begin{aligned} \left| \frac{\phi(1) - \phi(1-h)}{h} - \phi'(1) \right| < \varepsilon &\Leftrightarrow -\varepsilon < \frac{\phi(1) - \phi(1-h)}{h} - \phi'(1) < \varepsilon \\ &\Leftrightarrow -h\varepsilon < \phi(1) - \phi(1-h) - h\phi'(1) < h\varepsilon. \end{aligned}$$

En particular, fijándonos únicamente en la desigualdad de la izquierda y despejando $\phi(1-h)$, se obtiene

$$\phi(1-h) < \phi(1) - h\phi'(1) + h\varepsilon = 1 - h(\mu - \varepsilon).$$

Finalmente, recordando que $\mu > 1$, para $\varepsilon_0 = \frac{\mu-1}{2} > 0$ se tiene que $\mu - \varepsilon_0 > 1$. Así, por lo anterior, tenemos que existe $\delta_0 > 0$ tal que si $0 < h < \delta_0$ entonces $\phi(1-h) < 1 - h(\mu - \varepsilon_0)$. Más aún, para $\delta^* = \min\{1/2, \delta_0\}$ se cumple que si $0 < h < \delta^*$ entonces $\phi(1-h) < 1 - h(\mu - \varepsilon_0)$. Ahora, como $\mu - \varepsilon_0 > 1$ y $h > 0$ entonces tenemos que $1 - h(\mu - \varepsilon) < 1 - h$ y así tenemos que $\phi(1-h) < 1 - h$. Combinando esto con el hecho de que $\phi(0) > 0$ tenemos que, por el teorema del valor intermedio, existe una solución de $\phi(x) = x$ entre 0 y $1-h$ (Ver la figura 2.1).

Por último queremos probar que si $\mu = 1$ entonces la extinción ocurre con probabilidad 1. Para ello excluirémos el caso trivial en el $p_1 = 1$. Siendo así, por el Lema 2.1, solo hace falta ver que cuando $p_1 < 1$ no hay ninguna raíz menor que 1. Para ello notemos que si $p_1 < 1$ entonces para $y < 1$ se tiene que

$$\phi'(y) = \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cdot ky^{k-1} < \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cdot k = 1.$$

Así si $x < 1$ entonces, en vista del teorema fundamental del cálculo, se tiene que

$$\begin{aligned} \phi(x) &= \phi(1) - \int_x^1 \phi'(y)dy \\ &> \phi(1) - \int_x^1 1dy \\ &= 1 - (1 - x) \\ &= x. \end{aligned}$$

Por lo tanto tenemos que $\phi(x) > x$ para toda $x < 1$ y no hay ninguna solución de $\phi(x) = x$ que sea menor que 1 (Ver la figura 2.1).

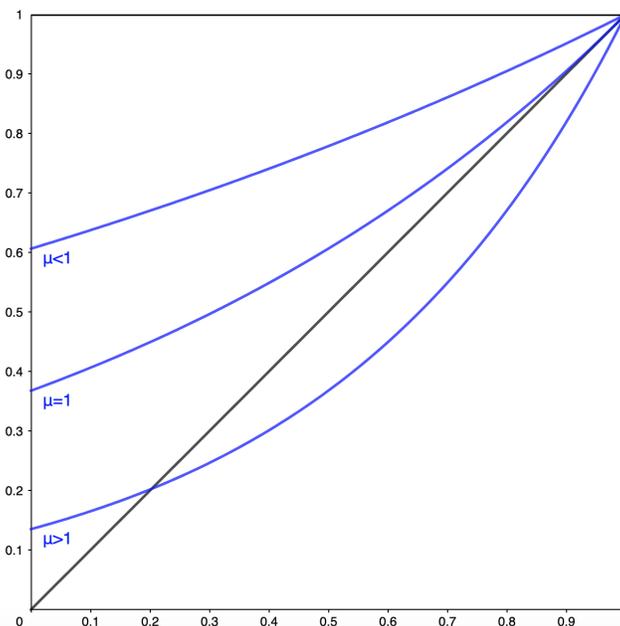


Figura 2.1: Ejemplo de las raíces de $\phi(x) = x$ con $0 \leq x \leq 1$ cuando $\mu < 1$, $\mu = 1$ y $\mu > 1$. En este caso se observa la gráfica de la función generadora de probabilidad, $\phi(x)$, de las distribuciones Poisson(0.5), Poisson(1) y Poisson(2) en color azul y la función identidad, x , en color negro. Las intersecciones entre la función identidad y la función generadora de identidad son las raíces de $\phi(x) = x$ en cada caso.

En resumen, tenemos que si la media de la distribución de descendencia es menor o igual que 1 se alcanza la extinción con probabilidad 1, pero si es mayor que 1 entonces hay una probabilidad positiva de evitar la extinción.

2.2. Modelo Wright-Fisher haploide

En esta sección estudiaremos la reproducción y la deriva genética de una población en la cual los individuos tienen un único ancestro, tal como es el caso de las células. La deriva genética es un mecanismo de evolución, y se refiere a las fluctuaciones aleatorias en las frecuencias de los alelos de una generación a la otra. Para entender más a fondo la forma en la que se construyen las genealogías de un individuo y cómo se da la herencia genética del mismo, utilizaremos el modelo Wright-Fisher; este es uno de los modelos más sencillos de reproducción y herencia genética. Presentaremos el modelo para un único locus en una población haploide de tamaño constante N . Otros supuestos para este modelo son que no hay mutación y que las generaciones evolucionan de manera discreta. De esta forma en cada generación cada individuo, de forma independiente, elige a su ancestro de manera aleatoria con probabilidad uniforme entre los individuos de la generación anterior y hereda su genotipo.

Ahora, definiremos algunas cantidades de relevancia para el modelo. Comencemos por observar que estaremos contando las generaciones hacia adelante en el tiempo, de forma que, por conveniencia, la generación inicial se denotará como “generación 0”. Como se mencionó anteriormente, la población de cada generación consiste de N individuos, por lo que, siguiendo la notación de [11], denotaremos a los individuos de la generación n -ésima por $I_{n,1} \dots I_{n,N}$. Se puede esquematizar el modelo Wright-Fisher en una gráfica donde el individuo $I_{n,j}$, con $n \in \mathbb{N}_0$ y $1 \leq j \leq N$ está representado por un punto en la fila n y columna j , tal como se observa en la figura 2.2.

Si bien exponemos el modelo diciendo que los hijos escogen a sus padres en realidad estamos plasmando que cada individuo en la generación produce un número muy grande de gametos que se combinan para formar un grupo del cual se extrae una muestra de N individuos, que conformarán la siguiente generación. Si además todos los individuos de la generación de ancestros están en las mismas condiciones se puede suponer que producen la misma cantidad de gametos en promedio, por lo que todos tienen la misma posibilidad de que sus gametos pertenezcan a la muestra.

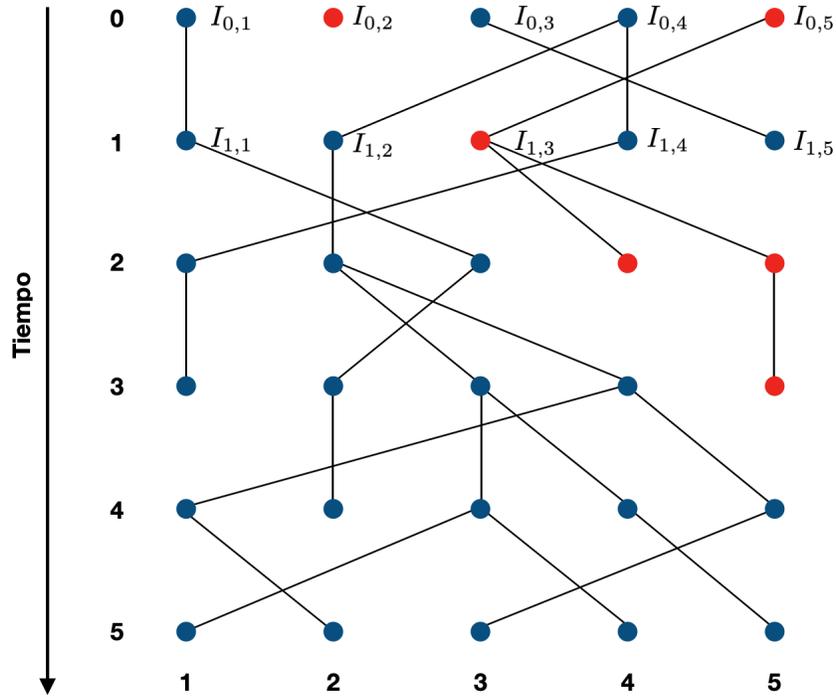


Figura 2.2: Ejemplo de las primeras seis generaciones en un modelo Wright-Fisher con cinco individuos haploides y dos alelos, a (de color azul) y A (de color rojo).

Con esto en mente, para la generación n , podemos definir las variables aleatorias $\varsigma_{n,1}, \dots, \varsigma_{n,N}$ las cuales representan el número de hijos de cada uno de los individuos, $I_{n,j}$ con $n \in \mathbb{N}_0$ y $1 \leq j \leq N$. Así tenemos que el vector $(\varsigma_{n,1}, \dots, \varsigma_{n,N})$ tiene distribución multinomial con N ensayos y probabilidades iguales de éxito $1/N$:

$$\mathbb{P}[(\varsigma_{n,1}, \dots, \varsigma_{n,N}) = (k_1, \dots, k_N)] = \binom{N}{k_1 \dots k_N} \frac{1}{N^N} \mathbb{1}_{\{\sum_{i=1}^N k_i = N\}}. \quad (2.8)$$

Por otro lado, utilizando el mismo razonamiento pero fijándonos ahora en un solo individuo de la generación de ancestros, tenemos que el número de descendientes de un individuo tiene distribución binomial con N ensayos y probabilidad de éxito $1/N$. De forma que para cualquier individuo $I_{n,j}$, con $n \in \mathbb{N}_0$ y $1 \leq j \leq N$, tenemos que

$$\mathbb{P}[\varsigma_{n,j} = k_j] = \binom{N}{k_j} \left(\frac{1}{N}\right)^{k_j} \left(1 - \frac{1}{N}\right)^{N-k_j}. \quad (2.9)$$

2.2.1. Consecuencias de la deriva genética

Hasta este punto hemos estudiado la dinámica de la población únicamente en términos de los descendientes y ancestros de cada uno de los individuos. Sin embargo, podemos estudiar la deriva genética de forma cuantitativa usando el modelo Wright-Fisher. Como se menciona en [21], la deriva genética es el proceso de cambios aleatorios en la frecuencia de alelos de la población. Así, para poder estudiar dicha dinámica, consideremos un solo locus con dos alelos a y A en una población haploide de tamaño N .

Comencemos por denotar al número de alelos A en la población de la generación n como A_n y su frecuencia como $P_n = A_n/N$. Con esto en mente, podemos calcular la probabilidad de que al tiempo $n+1$ haya j alelos A ($A_{n+1} = j$) dado que al tiempo n había i alelos A ($A_n = i$) con $0 \leq i, j \leq N$. Siguiendo un razonamiento similar al utilizado para obtener la ecuación (2.9) tenemos que la probabilidad buscada está determinada por una distribución binomial con N ensayos y probabilidad de éxito $P_n = A_n/N$, de forma que

$$P(i, j) := \mathbb{P}[A_{n+1} = j \mid A_n = i] = \binom{N}{j} \left(\frac{i}{N}\right)^j \left(1 - \frac{i}{N}\right)^{N-j}. \quad (2.10)$$

Observemos que la ecuación anterior corresponde a la probabilidad de transición del estado $A_n = i$ al estado $A_{n+1} = j$ de forma que la ecuación (2.10) define la matriz de transición \mathbf{P} con entradas $\mathbf{P}_{ij} = P(i, j)$ donde $0 \leq i, j \leq N$ de una cadena de Markov homogénea en el tiempo; lo cual a su vez implica que $\{A_n : n \in \mathbb{N}_0\}$ es una cadena de Markov. De esta forma podemos definir al vector de probabilidades sobre el espacio de estados en la generación n como \mathbf{x}_n y así tenemos que $\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n \mathbf{P}$. Haremos uso de estas definiciones y del hecho de que la deriva genética se puede cuantificar por medio de una cadena de Markov homogénea en el tiempo para obtener algunos resultados de interés.

Comencemos por observar que la frecuencia esperada de alelos A es constante a lo largo del tiempo. Para ello veamos que

$$\mathbb{E}[A_1 | A_0] = N \cdot \frac{A_0}{N} = A_0,$$

donde la primera igualdad se debe a que la distribución de A_1 dado A_0 es Binomial con parámetros N y A_0/N . Tomando esperanzas en la ecuación anterior ocurre que $\mathbb{E}[A_1] = \mathbb{E}[A_0]$. Al repetir este proceso de manera iterada se observa que $\mathbb{E}[A_n] = \mathbb{E}[A_0]$. De este hecho y de la definición de P_n se sigue claramente que

$$\mathbb{E}[P_n] = \mathbb{E}[P_0], \tag{2.11}$$

y por lo tanto la frecuencia esperada de alelos A es constante a lo largo del tiempo. Más aún se observa que el proceso estocástico de la deriva genética, definido por el modelo Wright-Fisher, es una martingala.

Podemos hacer los cálculos de manera similar para la varianza entre las poblaciones de descendientes engendrados por una población inicial con la frecuencia del alelo A dada por $P_0 = A_0/N$. De esta forma obtenemos que

$$\text{Var}[A_1 | A_0] = N \cdot P_0(1 - P_0). \tag{2.12}$$

Teniendo en cuenta la definición de P_n , podemos ver que la varianza para la frecuencia de alelos A está dada por

$$V := \text{Var}[P_1 | P_0] = \frac{P_0(1 - P_0)}{N}. \tag{2.13}$$

Con este resultado es fácil ver que la varianza es máxima cuando $P_0 = 1/2$, lo cual corresponde a comenzar con la misma cantidad de alelos a que de alelos A .

Observemos ahora que una vez que todos los individuos tengan el mismo alelo la población alcanzará la fijación y se quedará así para siempre, es decir que $P(0, 0) = 1$ y $P(N, N) = 1$. Ver la figura 2.2 para una ilustración gráfica de la fijación alélica.

Teniendo esto en consideración, resulta de interés poder calcular la probabilidad de fijación del alelo A . Para ello comencemos por definir el tiempo hasta la fijación

$$\tau = \inf\{n \in \mathbb{N}_0 : A_n = 0 \text{ o } A_n = N\}. \quad (2.14)$$

Para calcular la probabilidad de que el alelo A se fije dado el número de individuos con alelo A al tiempo $n = 0$, teniendo en cuenta la propiedad de martingala del proceso A_n y el tiempo de paro definido anteriormente, usaremos el teorema de paro opcional. Lo enunciaremos a continuación sin prueba (se demuestra usualmente en los cursos básicos de procesos estocásticos [31]).

Teorema 2.2 (Teorema de Paro Opcional). *Sea $\{X_n : n \geq 1\}$ una martingala y sea τ un tiempo de paro finito, ambos respecto de una filtración $\{\mathcal{F}_n\}_{n \geq 1}$ tales que:*

a) X_τ es integrable.

b) $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[X_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] = 0$

Entonces $\mathbb{E}[X_\tau] = \mathbb{E}[X_n]$ para cualquier $n \geq 1$.

Probaremos a continuación que el proceso A_n satisface las hipótesis del Teorema de Paro Opcional.

Comencemos por ver que el tiempo hasta la fijación τ , definido en la ecuación (2.14), es finito casi seguramente. La estrategia consiste en considerar bloques de N pasos sucesivos en el proceso A_n , definir una sucesión de eventos con los cuales podamos acotar por debajo la probabilidad de que τ sea finito y finalmente usar el lema de Borel-Cantelli para ver que la cota inferior tendrá probabilidad uno. Comencemos por definir el evento $R_i^{A_{iN}}$ como el evento en el que la población alcanzó la fijación del alelo en los primeros $N - A_{iN}$ pasos del i -ésimo bloque, comprendido entre iN y $(i + 1)N$ con $i \in \mathbb{N}_0$. Nótese que los bloques están numerados a partir del cero.

Observemos entonces que para cada $i \in \mathbb{N}_0$ se tiene que $R_i^{A_{iN}} \subseteq \{\tau < \infty\}$. Más aún, tenemos que $\bigcup_{i=0}^{\infty} R_i^{A_{iN}} \subseteq \{\tau < \infty\}$. Ahora, podemos acotar la probabilidad de los eventos $R_i^{A_{iN}}$ por la más baja de todos los posibles escenarios, el cual sucede cuando

$A_{iN} = 1$. De esta forma tenemos que

$$\mathbb{P}(R_i^{A_{iN}}) \geq \prod_{j=1}^{N-1} P(j, j+1) = \prod_{j=1}^{N-1} \binom{N}{j+1} \left(\frac{j}{N}\right)^{j+1} \left(1 - \frac{j}{N}\right)^{N-(j+1)} =: R > 0.$$

De esta forma tenemos que

$$\sum_{i=0}^n \mathbb{P}(R_i^{A_{iN}}) \geq \sum_{i=0}^n R = nR.$$

Así tenemos que

$$\sum_{i=0}^{\infty} \mathbb{P}(R_i^{A_{iN}}) \geq \sum_{i=0}^{\infty} R = \infty.$$

Por lo tanto, dado que los eventos $R_i^{A_{iN}}$ son independientes, por el lema de Borel-Cantelli tenemos que

$$\mathbb{P}\left(\limsup_{i \rightarrow \infty} R_i^{A_{iN}}\right) = 1.$$

Juntando todo lo anterior tenemos que

$$1 = \mathbb{P}\left(\limsup_{i \rightarrow \infty} R_i^{A_{iN}}\right) \leq \mathbb{P}(\tau < \infty).$$

Por lo tanto tenemos que $\mathbb{P}(\tau < \infty) = 1$, lo cual nos dice que τ es finito casi seguramente. Veamos ahora que se cumplen las hipótesis del Teorema de Paro Opcional.

Primero, veamos que, por definición, $A_\tau \in \{0, N\}$ por lo que es integrable. Ahora, veamos que $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[A_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] = 0$. Para ello observemos que

$$\mathbb{E}[A_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] \leq N \mathbb{E}[\mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] = N \mathbb{P}(\tau > n).$$

De esta forma tenemos que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[A_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] \leq \lim_{n \rightarrow \infty} N \mathbb{P}(\tau > n) = 0,$$

pero como el proceso A_n toma valores no negativos tenemos que $0 \leq \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[A_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}]$.

Así, finalmente, se tiene que $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[A_n \mathbb{1}_{\{\tau > n\}}] = 0$.

Por lo tanto, por el Teorema de Paro opcional, tenemos que $\mathbb{E}[A_\tau] = \mathbb{E}[A_n]$ para cualquier $n \geq 0$. Ahora, calculemos la probabilidad de que se fije el alelo A dado A_0 .

Teorema 2.3. $\mathbb{P}(A_\tau = N | A_0 = i) = \frac{i}{N}$, con $i \in \{0, 1, \dots, N\}$.

Demostración. Observemos que $\mathbb{E}[A_0] = i$. Por otro lado, por el Teorema de Paro Opcional, tenemos que $\mathbb{E}[A_\tau | A_0 = i] = \mathbb{E}[A_n | A_0 = i] = i$. Además, podemos calcular directamente la esperanza $\mathbb{E}[A_\tau | A_0 = i]$, de forma que

$$\mathbb{E}[A_\tau | A_0 = i] = 0 \cdot \mathbb{P}(A_\tau = 0 | A_0 = i) + N \cdot \mathbb{P}(A_\tau = N | A_0 = i).$$

Juntando ambas igualdades y despejando $\mathbb{P}(A_\tau = N | A_0 = i)$ tenemos finalmente que $\mathbb{P}(A_\tau = N | A_0 = i) = \frac{i}{N}$. □

Capítulo 3

Tiempo reverso, genealogía y coalescencia en modelos poblacionales

3.1. Cadenas de Markov en tiempo continuo

Antes de comenzar con la construcción de los procesos que nos permitirán ver hacia atrás en el tiempo en los modelos de poblaciones y rastrear la ascendencia de los individuos, resulta indispensable estudiar los conceptos básicos de las cadenas de Markov en tiempo continuo. Para ello, nos basaremos en [20].

Consideremos una familia de variables aleatorias que toman valores en un espacio de estados numerable, S , y están indexadas por valores en el intervalo $[0, \infty)$. A dicha familia de variables aleatorias la denotaremos por $X = \{X(t) : t \geq 0\}$. Para que el proceso X sea una cadena de Markov a tiempo continuo este debe satisfacer la propiedad de Markov, definida de la siguiente manera.

Definición 3.1 (Propiedad de Markov). Un proceso estocástico, X , satisface la propiedad de Markov si cumple que

$$\mathbb{P}[X(t_n) = j \mid X(t_1) = i_1, \dots, X(t_{n-1}) = i_{n-1}] = \mathbb{P}[X(t_n) = j \mid X(t_{n-1}) = i_{n-1}],$$

para cualesquiera j, i_1, \dots, i_n en el espacio de estados S y para cualquier secuencia creciente de tiempos $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ en el intervalo $[0, \infty)$.

La diferencia esencial de las cadenas de Markov en tiempo continuo con las cadenas de Markov en tiempo discreto reside en la forma en la que se da su evolución. Para las cadenas de Markov en tiempo discreto podemos determinar las probabilidades de transición del n -ésimo paso de forma matricial y la podemos expresar en términos de la matriz de transición para un solo paso, a la cual denotaremos por \mathbf{P} . En contraste, para las cadenas de Markov en tiempo continuo no hay un análogo exacto de \mathbf{P} , ya que ni siquiera podemos pensar en una unidad de tiempo implícita pues podemos dar un paso tan pequeño como queramos en el tiempo. No obstante, más adelante veremos que podemos subsanar esa carencia por medio de una nueva matriz a la cual llamaremos *generador infinitesimal de la cadena* y denotaremos por \mathbf{G} .

Teniendo en cuenta la discusión anterior sobre la evolución de las cadenas de Markov en tiempo continuo, queda claro que las probabilidades de transición para estos procesos ya no serán las mismas que para las de las cadenas de Markov en tiempo discreto. Esto da pie a una nueva definición para las probabilidades de transición.

Definición 3.2 (Probabilidad de transición). La probabilidad de transición del estado i en el tiempo s al estado j en el tiempo t , denotada por $P_{ij}(s, t)$, está definida por

$$P_{ij}(s, t) = \mathbb{P}[X(t) = j \mid X(s) = i], \quad \text{para } s \leq t.$$

De forma análoga al caso en tiempo discreto, podemos definir una cadena de Markov homogénea:

Definición 3.3 (Cadena de Markov homogénea). Decimos que una cadena de Markov en tiempo continuo es homogénea si cumple que $P_{ij}(s, t) = P_{ij}(0, t - s)$ para cualesquiera i y j en el espacio de estados y para cualquier par de tiempos s y t en $[0, \infty)$ tal que $s \leq t$.

De ahora en adelante siempre supondremos que X es una cadena homogénea y denotaremos por $P_{ij}(t - s)$ a $P_{ij}(s, t)$. Así, podemos definir a \mathbf{P}_t como la matriz de tamaño $|S| \times |S|$ con entradas $P_{ij}(t)$. A la familia de matrices $\{\mathbf{P}_t : t \geq 0\}$ se le llama *semigrupo de transición* de la cadena.

Teorema 3.1. *La familia $\{\mathbf{P}_t : t \geq 0\}$ es un semigrupo estocástico; es decir que satisface las siguientes propiedades:*

- (a) $\mathbf{P}_0 = \mathbf{I}$,
- (b) \mathbf{P}_t es estocástica; es decir que \mathbf{P}_t tiene entradas no negativas y sus renglones suman 1,
- (c) $\mathbf{P}_{s+t} = \mathbf{P}_s \mathbf{P}_t$ (la ecuación de Chapman-Kolmogorov).

Demostración. Veamos que se cumple cada uno de los incisos del teorema anterior:

- (a) Como X es homogénea tenemos que $P_{ij}(s, t) = P_{ij}(0, t - s)$ y escribimos $P_{ij}(t - s)$ para $P_{ij}(s, t)$. De esta forma tenemos que para cualesquiera i y j en el espacio de estados, S , sucede que:

$$(\mathbf{P}_0)_{ij} = P_{ij}(0) = P_{ij}(0, 0) = \mathbb{P}[X(0) = j \mid X(0) = i] = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j, \\ 0 & \text{si } i \neq j. \end{cases}$$

Pero esto es justamente la definición de la matriz identidad. Por lo tanto se cumple que $\mathbf{P}_0 = \mathbf{I}$.

- (b) Comencemos por observar que la no negatividad de las entradas se sigue del hecho de que son probabilidades.

Ahora, sea $t \geq 0$. Veamos que los renglones de \mathbf{P}_t suman 1. Sea $i \in S$, observemos que

$$\sum_{j \in S} P_{ij}(t) = \sum_{j \in S} \mathbb{P}[X(t) = j \mid X(0) = i] = \mathbb{P}\left[\bigcup_{j \in S} (X(t) = j \mid X(0) = i)\right] = 1.$$

Por lo tanto tenemos que para cualquier renglón de la matriz \mathbf{P}_t , determinado por un estado $i \in S$, se cumple que la suma de sus entradas es igual a 1.

(c) Sean $s, t \geq 0$ y sean $i, j \in S$. Se tiene que

$$\begin{aligned} (\mathbf{P}_{s+t})_{ij} &= P_{ij}(s+t) \\ &= \mathbb{P}[X(s+t) = j \mid X(0) = i] \\ &= \sum_{k \in S} \mathbb{P}[X(s+t) = j, X(s) = k \mid X(0) = i] \\ &= \sum_{k \in S} \mathbb{P}[X(s+t) = j \mid X(s) = k, X(0) = i] \mathbb{P}[X(s) = k \mid X(0) = i] \\ &= \sum_{k \in S} \mathbb{P}[X(s+t) = j \mid X(s) = k] \mathbb{P}[X(s) = k \mid X(0) = i] \\ &= \sum_{k \in S} P_{kj}(t) P_{ik}(s) \\ &= \sum_{k \in S} P_{ik}(s) P_{kj}(t) \\ &= \sum_{k \in S} (\mathbf{P}_s)_{ik} (\mathbf{P}_t)_{kj} \\ &= (\mathbf{P}_s \mathbf{P}_t)_{ij}. \end{aligned}$$

Por lo tanto tenemos que $\mathbf{P}_{s+t} = \mathbf{P}_s \mathbf{P}_t$.

□

Análogamente al caso en tiempo discreto, la evolución de $X(t)$ está completamente determinada por el semigrupo estocástico $\{\mathbf{P}_t : t \geq 0\}$, al cual denotaremos por $\{\mathbf{P}_t\}$ de ahora en adelante, y por la distribución inicial $X(0)$.

Definición 3.4 (Semigrupo estándar). Se dice que el semigrupo $\{\mathbf{P}_t\}$ es estándar si $\{\mathbf{P}_t\}$ tiende a la matriz identidad, \mathbf{I} , conforme t tiende a 0.

De este punto en adelante, con la finalidad de probar un par de resultados más, solo consideraremos cadenas cuyos semigrupos sean estándar, lo cual implica que las probabilidades de transición sean continuas en el tiempo. Teniendo todo lo anterior en cuenta podemos hacer un análisis más detallado sobre la evolución de la cadena. Para poder llevar a cabo dicho análisis debemos ver que la probabilidad de que la cadena tenga dos o más transiciones en un intervalo de tiempo $[t, t + h]$ es $o(h)$.

Supongamos que la cadena se encuentra en el estado i al tiempo s , es decir que $X(s) = i$. Podemos definir el tiempo máximo antes de que la cadena cambie de estado, también conocido como *tiempo de espera*, de la siguiente manera $T_i := \inf \{t \geq 0 : X(s + t) \neq i\}$.

Lema 3.2. *El tiempo de espera T_i tiene distribución exponencial.*

Demostración. Veamos que la variable aleatoria definida por el tiempo de espera cumple la propiedad de pérdida de memoria. Para ello, sin pérdida de generalidad, supongamos que $X(0) = i$. Sean $s, t \geq 0$. Veamos que:

$$\begin{aligned}
 \mathbb{P}[T_i > s + t \mid T_i > s] &= \mathbb{P}[X(r) = i \quad \forall r \in [0, s + t] \mid X(r') = i \quad \forall r' \in [0, s]] \\
 &= \mathbb{P}[X(r) = i \quad \forall r \in [s, s + t] \mid X(r') = i \quad \forall r' \in [0, s]] \\
 &= \mathbb{P}[X(r) = i \quad \forall r \in [s, s + t] \mid X(s) = i] \\
 &= \mathbb{P}[X(r) = i \quad \forall r \in [0, t] \mid X(0) = i] \\
 &= \mathbb{P}[T_i > t].
 \end{aligned}$$

Donde la penúltima igualdad se debe a la homogeneidad de la cadena de Markov. Por lo tanto, como la variable T_i cumple la propiedad de pérdida de memoria y es continua debe tener distribución exponencial. \square

Siendo así, denotemos por λ_i al parámetro de la distribución exponencial del tiempo de espera T_i , de forma que $T_i \sim \exp(\lambda_i)$. Así, para $h > 0$ sucede que

$$\mathbb{P}[T_i \leq h] = 1 - e^{-\lambda_i h} = 1 - (1 - \lambda_i h - o(h)) = \lambda_i h + o(h),$$

donde el término $o(h)$ es tal que el límite cuando h tiende a 0 de $o(h)/h$ es igual a 0.

Lema 3.3. *La probabilidad de que la cadena X tenga dos o más transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$, con $h > 0$, es $o(h)$.*

Demostración. Para probar este lema procederemos por inducción sobre el número de transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$. Comencemos por probar que se cumple la afirmación del Lema 3.3 para dos transiciones. Denotemos por T_1 al tiempo de espera en el primer estado y por T_2 al tiempo de espera en el segundo estado, de forma que $T_1 \sim \exp(\lambda_1)$ y $T_2 \sim \exp(\lambda_2)$. Observemos que para que haya al menos dos transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$ se debe cumplir que $T_1 + T_2 \leq h$. Para ver que la probabilidad de dicho evento es $o(h)$ observemos la siguiente contención de conjuntos:

$$\{T_1, T_2 \in \mathbb{R} : T_1 + T_2 \leq h\} \subset \{T_1, T_2 \in \mathbb{R} : T_1, T_2 \leq h\}.$$

De esta forma tenemos que

$$\begin{aligned} \mathbb{P}[T_1 + T_2 \leq h] &\leq \mathbb{P}[T_1 \leq h, T_2 \leq h] \\ &= \mathbb{P}[T_1 \leq h] \mathbb{P}[T_2 \leq h] \\ &= (\lambda_1 h + o(h)) (\lambda_2 h + o(h)) \\ &= \lambda_1 \lambda_2 h^2 + \lambda_1 h o(h) + \lambda_2 h o(h) + o(h) o(h) \\ &= o(h), \end{aligned}$$

ya que h^2 , $h o(h)$ y $(o(h))^2$ son todos $o(h)$ y que la suma de funciones $o(h)$ es una función $o(h)$. Se sigue que

$$0 \leq \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}[T_1 + T_2 \leq h]}{h} \leq \lim_{h \rightarrow 0} \frac{o(h)}{h},$$

por lo que se cumple que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}[T_1 + T_2 \leq h]}{h} = 0.$$

De forma que $\mathbb{P}[T_1 + T_2 \leq h]$ es $o(h)$, lo cual equivale a que la probabilidad de que haya al menos dos transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$ es $o(h)$.

Ahora, como hipótesis de inducción, supongamos que la probabilidad de que haya al menos n transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$, con $n \geq 2$, es $o(h)$.

Finalmente, veamos que la probabilidad de que haya al menos $n + 1$ transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$ es $o(h)$. Para ello, usaremos la misma desigualdad de conjuntos que en la base de inducción:

$$\left\{ T_1, \dots, T_n, T_{n+1} \in \mathbb{R} : \sum_{i=1}^n T_i \leq h \right\} \subset \{T_1, \dots, T_n, T_{n+1} \in \mathbb{R} : T_1, \dots, T_n, T_{n+1} \leq h\}.$$

Así tenemos que

$$\begin{aligned} \mathbb{P} \left[\sum_{i=1}^n T_i \leq h \right] &\leq \mathbb{P} [T_1 \leq h, \dots, T_n \leq h, T_{n+1} \leq h] \\ &= \mathbb{P} [T_1 \leq h, \dots, T_n \leq h] \mathbb{P} [T_{n+1} \leq h] \\ &= o(h) \mathbb{P} [T_{n+1} \leq h] \\ &= o(h) (\lambda_{n+1} h + o(h)) \\ &= \lambda_{n+1} h o(h) + o(h) o(h) \\ &= o(h). \end{aligned}$$

De esta forma, usando un argumento análogo a la base de inducción, tenemos que $\mathbb{P} [\sum_{i=1}^n T_i \leq h]$ es $o(h)$; lo cual equivale a que la probabilidad de que haya al menos $n + 1$ transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$ es $o(h)$.

Por lo tanto tenemos que la probabilidad de dos o más transiciones en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$, con $h > 0$, es $o(h)$. \square

Haciendo uso del Lema 3.3 podemos dar una explicación heurística del desarrollo de la cadena en un intervalo de tiempo $[t, t + h]$. Para ello supongamos que la cadena se encuentra en el estado i al tiempo t . En vista del resultado del lema tenemos que solo puede suceder uno de los siguientes eventos:

- (a) La cadena puede permanecer en el estado i con probabilidad $P_{ii}(h) + o(h)$. Observemos que el término $o(h)$ corresponde a la probabilidad de que la cadena salga del estado i y regrese al mismo en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$.
- (b) La cadena puede hacer una transición a un nuevo estado j con probabilidad $P_{ij}(h) + o(h)$. Una vez más, observemos que el término $o(h)$ corresponde a la probabilidad de que la cadena salga del estado j y regrese al mismo en el intervalo de tiempo $[t, t + h]$.

Con esta explicación en mente, nos interesa determinar el comportamiento de la cadena y sus probabilidades de transición en intervalos de tiempo $[t, t + h]$ para valores muy pequeños de h . Veremos que para valores pequeños de h las probabilidades de transición será lineales en h .

Teorema 3.4. *Para valores pequeños de h existen constantes $\{g_{ij} \in \mathbb{R} : i, j \in S\}$ tales que*

$$P_{ij}(h) = g_{ij}h + o(h) \quad \text{si } i \neq j \quad \text{y} \quad P_{ii}(h) = 1 + g_{ii}h + o(h). \quad (3.1)$$

Demostración. Comencemos por denotar a la probabilidad de que la cadena transicione al estado j justo después de salir del estado i , donde $j \neq i$, por P_{ij} ; de forma que:

$$P_{ij} = \mathbb{P}[X(T_i) = j \mid X(0) = i].$$

Ahora, haciendo uso del Lema 3.3 y las observaciones hechas en (a) y en (b) tenemos que para valores pequeños de h sucede que

$$\begin{aligned} P_{ij}(h) &= \mathbb{P}[X(h) = j \mid X(0) = i] \\ &= \mathbb{P}[T_i < h, X(T_i) = j \mid X(0) = i] + o(h) \\ &= (\lambda_i h)P_{ij} + o(h). \end{aligned}$$

Entonces, si definimos $g_{ij} := \lambda_i P_{ij}$ tenemos que $P_{ij}(h) = g_{ij}h + o(h)$.

Por otro lado, veamos que

$$\begin{aligned}
 P_{ii}(h) &= \mathbb{P}[X(h) = i \mid X(0) = i] \\
 &= 1 - \mathbb{P}[X(h) \neq i \mid X(0) = i] \\
 &= 1 - \sum_{j \neq i} \mathbb{P}[X(h) = j \mid X(0) = i] \\
 &= 1 - \sum_{j \neq i} \lambda_i h P_{ij} + o(h) \\
 &= 1 - \lambda_i h \sum_{j \neq i} P_{ij} + o(h) \\
 &= 1 - \lambda_i h + o(h).
 \end{aligned}$$

Entonces, si definimos $g_{ii} := -\lambda_i$ tenemos que $P_{ii}(h) = 1 + g_{ii}h + o(h)$. \square

De esta forma definimos la matriz \mathbf{G} , cuyas entradas son las constantes g_{ij} , como el generador infinitesimal de la cadena.

Veamos ahora algunos resultados relativos al generador infinitesimal. Comencemos por observar que, por el Teorema 3.4, para cualquier i se cumple que

$$\sum_{j \neq i} g_{ij} = \sum_{j \neq i} \lambda_i P_{ij} = \lambda_i \sum_{j \neq i} P_{ij} = \lambda_i.$$

De esta forma tenemos que

$$\sum_{j \in S} g_{ij} = \sum_{j \neq i} g_{ij} + g_{ii} = \lambda_i - \lambda_i = 0,$$

lo cual nos lleva a la siguiente ecuación

$$\sum_{j \in S} g_{ij} = 0, \quad \text{para cualquier } i \in S. \quad (3.2)$$

Ahora, usando el resultado del Teorema 3.4, podemos dar una relación explícita entre \mathbf{G} y \mathbf{P}_h :

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} (\mathbf{P}_h - \mathbf{I}) = \mathbf{G}. \quad (3.3)$$

Para verificar lo anterior observamos que

$$(\mathbf{P}_h - \mathbf{I})_{ij} = \begin{cases} g_{ii}h + o(h) & \text{si } i = j, \\ g_{ij}h + o(h) & \text{si } i \neq j. \end{cases}$$

De manera que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} (\mathbf{P}_h - \mathbf{I})_{ij} = g_{ij} = \mathbf{G}_{ij}.$$

Por tanto, entrada por entrada hay convergencia a la matriz \mathbf{G} y efectivamente se cumple la ecuación (3.3). Observemos que esto equivale a decir que \mathbf{P}_t es diferenciable en 0. Dicha ecuación nos brinda además un método para obtener \mathbf{G} a partir de lo que se conoce de \mathbf{P}_t . Para ello supongamos que $X(0) = i$ y usemos las ecuaciones de Chapman-Kolmogorov. Así tenemos que

$$\begin{aligned} P_{ij}(t+h) &= \sum_{k \in S} P_{ik}(t)P_{kj}(h) \\ &= P_{ij}(t)P_{jj}(h) + \sum_{k \neq j} P_{ik}(t)P_{kj}(h) \\ &= P_{ij}(t)(1 + h \cdot g_{jj} + o(h)) + \sum_{k \neq j} P_{ik}(t)(g_{kj}h + o(h)) \\ &= P_{ij}(t) + h \sum_{k \in S} P_{ik}(t) \left(g_{kj} + \frac{o(h)}{h} \right). \end{aligned}$$

De esto se sigue que

$$\frac{1}{h} [P_{ij}(t+h) - P_{ij}(t)] = \sum_{k \in S} P_{ik}(t) \left(g_{kj} + \frac{o(h)}{h} \right).$$

Entonces, tomando el límite cuando h tiende a 0, tenemos que el término $o(h)$ tiende a cero y así obtenemos que

$$p'_{ij}(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} [P_{ij}(t+h) - P_{ij}(t)] = \sum_{k \in S} P_{ik}(t)g_{kj} = (\mathbf{P}_t \mathbf{G})_{ij}.$$

Si denotamos por \mathbf{P}'_t a la matriz cuyas entradas son $p'_{ij}(t)$ obtenemos la ecuación hacia adelante $\mathbf{P}'_t = \mathbf{P}_t \mathbf{G}$, la cual equivale a

$$P'_{ij}(t) = \sum_{k \in S} P_{ik}(t) g_{kj} \quad \text{para cualesquiera } i, j \in S. \quad (3.4)$$

Podemos hacer un procedimiento similar para obtener la ecuación hacia atrás $\mathbf{P}'_t = \mathbf{G} \mathbf{P}_t$, la cual equivale a

$$P'_{ij}(t) = \sum_{k \in S} g_{ik} P_{kj}(t) \quad \text{para cualesquiera } i, j \in S. \quad (3.5)$$

Con estas ecuaciones podemos encontrar la fórmula explícita que relaciona a \mathbf{P}_t con \mathbf{G} . De forma que cuando elegimos una condición inicial $\mathbf{P}_0 = \mathbf{I}$ tiene una solución única igual a la exponencial para matrices

$$\mathbf{P}_t = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n}{n!} \mathbf{G}^n. \quad (3.6)$$

Esto equivale a $\mathbf{P}_t = \exp(t\mathbf{G})$.

Así, hemos visto que bajo las condiciones adecuadas, una cadena de Markov en tiempo continuo tiene generador infinitesimal \mathbf{G} , y este determina las probabilidades de transición.

3.2. El modelo de Moran

En esta sección estudiaremos el modelo de Moran siguiendo la presentación del mismo desarrollada en [10]. Comencemos por observar que el modelo de Moran es una versión a tiempo continuo del modelo Wright-Fisher. Siendo así, con este modelo, al igual que con el Wright-Fisher, podemos estudiar la reproducción y la deriva genética de una población en la cual los individuos tienen un único ancestro con la única diferencia de que ahora el tiempo será continuo. Una vez más, utilizaremos el modelo para un único locus en una población haploide de tamaño constante N . De esta manera tenemos que en el modelo de Moran cada individuo escoge a un ancestro con

tasa uno y adopta su tipo. Otra alternativa para entender la dinámica del modelo es considerar que cada individuo vive durante un tiempo exponencial con media uno y luego es reemplazado al azar por un individuo idéntico a alguno de los N individuos que conforman la población. Observemos que, en esta perspectiva, el individuo puede reemplazarse por una copia de él mismo. Esta forma de actualización se conoce como actualización secuencial, en contraste con la actualización en paralelo del modelo Wright-Fisher donde todos los individuos definen sus ancestros al mismo tiempo.

Podemos ahora construir una Cadena de Markov a tiempo continuo cuya dinámica sea exactamente la recién planteada informalmente para el modelo de Moran. Definamos entonces la familia de variables aleatorias $\{\eta_t : t \geq 0\}$ que toman valores en el espacio de estados $\Omega = \{A, a\}^N$, donde A y a representan los alelos que pueden tener los individuos de la población. Podemos recuperar la notación que habíamos utilizado para el modelo Wright-Fisher y ver a η_t como $\eta_t = (I_{t,1}, I_{t,2}, \dots, I_{t,N})$ donde $I_{t,j} \in \{A, a\}$ para cada $j \in \{1, \dots, N\}$.

Ahora veamos los estados a los que puede darse una transición, considerando que la cadena se encuentra en un estado, digamos η , al tiempo t . Para ello definamos al vector $\eta_{\{i\}}$ como igual al vector η , pero con la i -ésima entrada cambiada:

$$\eta_{\{i\}}(j) := \begin{cases} \eta(j) & \text{si } j \neq i, \\ \eta^c(j) & \text{si } j = i, \end{cases}$$

donde $\eta^c(j) = A$ si $\eta(j) = a$ y $\eta^c(j) = a$ si $\eta(j) = A$. Tenemos que la tasa de transición del estado η al estado $\eta_{\{i\}}$ es

$$q_{\eta, \eta_{\{i\}}} = \#\{j : \eta(j) \neq \eta(i)\}. \quad (3.7)$$

De forma que la cadena de Markov $\{\eta_t : t \geq 0\}$ tiene la misma dinámica que el modelo de Moran explicado informalmente al comienzo de esta sección.

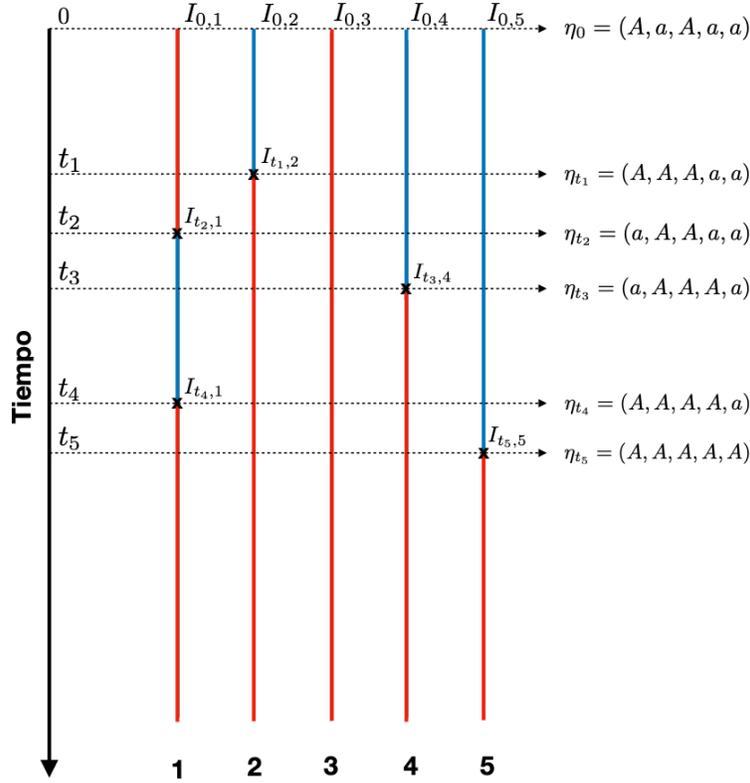


Figura 3.1: Ejemplo de las primeras seis generaciones en el modelo de Moran con cinco individuos haploides y dos alelos, a (de color azul) y A (de color rojo) y su equivalencia en los estados de la cadena de Markov que le corresponde.

3.2.1. Consecuencias de la deriva genética

Como el modelo Wright-Fisher, el modelo de Moran nos permite estudiar la deriva genética de un solo locus con dos alelos a y A en una población haploide de tamaño N , con la diferencia de que se hace a tiempo continuo. Para ello, definamos el proceso de Markov $\{A_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados $\Omega = [N]$, donde $[N] := \{1, 2, \dots, N\}$ y donde A_t representa el número de individuos con alelo A al tiempo t . Observemos que, como consecuencia de la actualización secuencial del modelo de Moran, $\{A_t : t \geq 0\}$ puede verse como un proceso de nacimiento y muerte en Ω donde un nacimiento se da cuando un individuo con alelo a adopta el alelo A y una muerte en el evento complementario.

Por lo tanto, las tasas de transición están dadas por:

$$\begin{aligned} k &\rightarrow k + 1 \text{ con tasa } (N - k) \frac{k}{N}, \\ k &\rightarrow k - 1 \text{ con tasa } k \left(1 - \frac{k}{N}\right). \end{aligned} \quad (3.8)$$

Observemos que estas tasas son iguales, por lo que para cualquier tiempo $t \geq 0$, independientemente del número de individuos con alelo A , los nacimientos y muertes son equiprobables. Haciendo uso de las tasas de transición descritas en la ecuación (3.8) podemos definir el generador infinitesimal de la cadena $\{A_t : t \geq 0\}$ como la matriz \mathbf{G} de tamaño $N \times N$ con entradas dadas por:

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_{i,i} &= -2 \left(i - \frac{i^2}{N}\right) \quad \text{para } i \in \{1, \dots, N - 1\}, \\ \mathbf{G}_{i,i-1} = \mathbf{G}_{i,i+1} &= (N - i) \frac{i}{N} \quad \text{para } i \in \{1, \dots, N - 1\}, \\ \mathbf{G}_{0,i} = \mathbf{G}_{N,i} &= 0 \quad \text{para } i \in \{0, \dots, N\}. \end{aligned} \quad (3.9)$$

La deriva genética del modelo de Moran y la del modelo Wright-Fisher son similares en tanto a que ambas tienen la misma probabilidad de fijación para el alelo A . De esta forma, la probabilidad de que se fije el alelo A dado que inicialmente hay i individuos de ese tipo en el modelo de Moran vuelve a ser i/N . La prueba de este argumento es análoga a la prueba para el modelo Wright-Fisher. Para exponerla sería necesario introducir el concepto de martingala continua, lo cual evitaremos ya que nos desviaría del tema principal de la tesis.

3.3. El n -coalescente

Resulta de interés describir el árbol genealógico de una población haploide de tamaño n hacia atrás en el tiempo hasta el momento del ancestro común más reciente. Para ello construiremos en esta sección un proceso de Markov a tiempo continuo llamado el n -coalescente, siguiendo [10].

Definamos E_n como el conjunto de particiones (o clases de equivalencia) en el conjunto $[n] = \{1, \dots, n\}$ para $n \in \mathbb{N}$. Es decir, los elementos de E_n son conjuntos cuyos elementos son de la forma $\{i : i \in [n]\}$ disjuntos entre sí, no vacíos y cuya unión es igual a $[n]$. Para $R \in E_n$ denotaremos su cardinalidad con $|R|$. Definimos, el n -coalescente como un proceso de Markov a tiempo continuo $\{R_t^n : t \geq 0\}$, con espacio de estados E_n tal que $R_0^n = \Delta = \{\{i\} : i = 1, \dots, n\}$ es la partición de $[n]$ en conjuntos unitarios. Las tasas de transición de un estado R a otro estado S se obtienen de la siguiente manera:

$$P_{RS} = \begin{cases} 1 & \text{si } R \triangleright S, R, S \in E_n, R \neq S, \\ 0 & \text{e.o.c.} \end{cases} \quad (3.10)$$

Observemos que $R \triangleright S$ significa que la partición S se puede obtener de unir dos de los conjuntos de la partición de R y se escribe formalmente como

$$R \triangleright S \Leftrightarrow \forall x \in S \quad x = \bigcup_i y_i, \quad y_i \in R \text{ y } |R| = |S| + 1. \quad (3.11)$$

Podemos ver además que la tasa de salto del proceso R_t^n está dada por

$$P_R = \lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{P}(R_{t+h}^n \neq R | R_t^n = R) = \frac{|R|(|R| - 1)}{2}. \quad (3.12)$$

A grandes rasgos, esto se debe a que el proceso puede saltar con tasa uno de un estado R , con cardinalidad $|R|$, a exactamente $\binom{|R|}{2} = \frac{|R|(|R|-1)}{2}$ estados S pues son los que pueden surgir al unir dos elementos de la partición R . Por lo tanto, como la tasa de salto del estado R es la suma de cada una de las tasas de transición del estado R a otro estado S , tenemos que esta es igual a $\frac{|R|(|R|-1)}{2}$. Así, el n -coalescente salta con tasa de transición $\frac{k(k-1)}{2}$ a través de una secuencia de particiones R_k , con $|R_k| = k$ y $k = n, n-1, \dots, 1$ tales que $R_n \triangleright R_{n-1} \triangleright \dots \triangleright R_1$.

El n -coalescente nos da una descripción completa de los linajes de los n individuos en un tiempo t_0 yendo hacia atrás en el tiempo. Para conocerlos diremos que uno de los elementos de R_t^n contiene a i y a j con $i, j \in [n]$ si y solo si los individuos tienen un

ancestro en común vivo en el tiempo $t_0 - t$. Observemos entonces que el n -coalescente regresa atrás el tiempo del proceso de Moran.

Es decir, empieza en la generación t_0 del proceso de Moran y termina en la generación 0 del proceso de Moran, cuando $t = t_0$ en el n -coalescente. Para una representación gráfica del n -coalescente ver la figura 3.2.

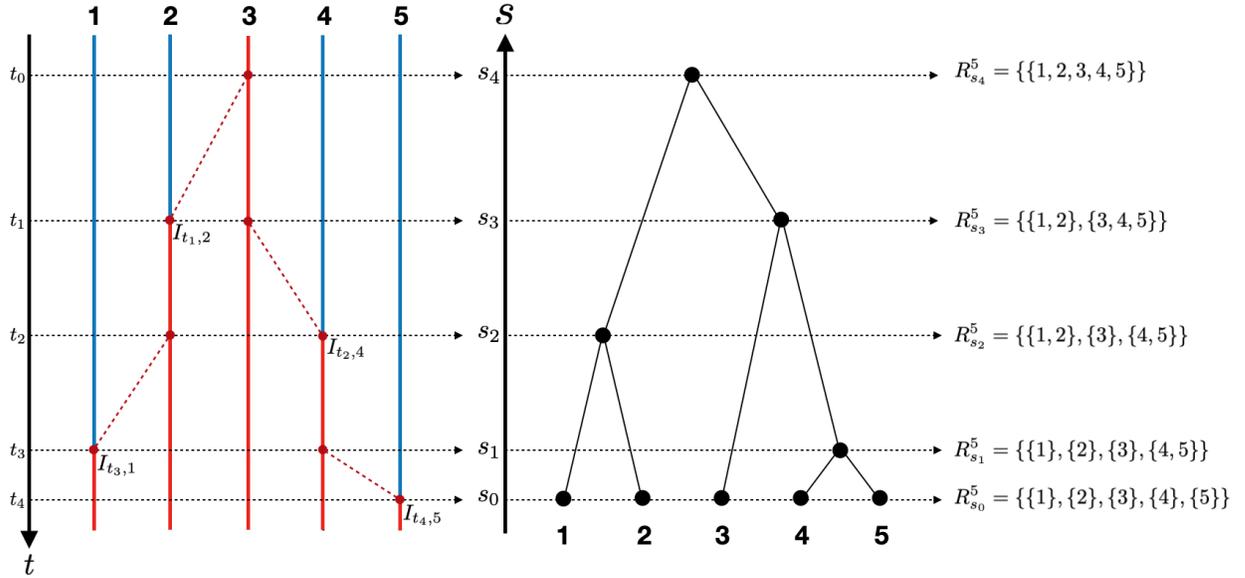


Figura 3.2: Ejemplo de una realización del modelo de Moran con cinco individuos haploides y dos alelos y su equivalencia en los estados del n -coalescente que describe todos los linajes de los individuos vivos en el tiempo t_4 . Las líneas punteadas que se observan de color rojo oscuro representan la relación ancestral de los nuevos individuos en cada generación. La escala de tiempo del n -coalescente está dada por $s = t_4 - t'$ con $t' \geq 0$ y va en sentido contrario a la escala de tiempo del modelo de Moran.

Por último, definimos la profundidad del árbol de coalescencias. Para ello, suponemos que la población se ha desarrollado por un tiempo indefinidamente largo y observamos la población en un tiempo de referencia $t \in \mathbb{R}$. Esta población tiene un ancestro común más reciente casi seguramente, debido a que el tiempo de fijación es finito casi seguramente. Al tiempo transcurrido entre una población al tiempo t y su ancestro común más reciente lo llamaremos *profundidad del árbol de coalescencias* y lo denotaremos por T_t . Tomando el ejemplo de la figura 3.2 tendríamos que $T_{t_4} = t_4 - t_0$ ya que toda la población al tiempo t_4 tiene como ancestro común más reciente al individuo $I_{t_0,3}$.

El n -coalescente se puede generalizar al caso en que estamos tratando con poblaciones infinitas, dando lugar al coalescente de Kingman. Mencionaremos brevemente la idea de la construcción del coalescente de Kingman sin profundizar en los detalles ya que ello nos desviaría del tema principal de la tesis. La construcción del coalescente de Kingman se puede consultar en [26, 18, 10]. Construiremos el coalescente de Kingman a partir del n -coalescente. Para ello definimos la restricción $\rho_{nm} : E_n \rightarrow E_m$ para $2 \leq m < n$, la cual está dada por

$$\rho_{nm}(R) := \{\{j \in r : 1 \leq j \leq m\} : r \in R\}.$$

Se puede ver que si $\{R_t^n : t \geq 0\}$ es un n -coalescente entonces $\{\rho_{nm}(R_t^n) : t \geq 0\}$ es un m -coalescente. Sea E el conjunto de todas las particiones de \mathbb{N} , y sea $\rho_n : E \rightarrow E_n$ dada por $\rho_n(R) := \{\{j \in r : 1 \leq j \leq n\} : r \in R\}$. Se puede probar que existe un único proceso $\{R_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados E tal que $\{\rho_n(R_t) : t \geq 0\}$ es un n -coalescente para $n \geq 2$. Tal proceso es el coalescente de Kingman. Con esta definición, el coalescente de Kingman, $\{R_t : t \geq 0\}$, es un proceso de Markov a tiempo continuo con espacio de estados E y condición inicial $R_0 = \{\{i\} : i \in \mathbb{N}\}$ tal que cada par de particiones coalesce con tasa 1 para todo $t \geq 0$.

3.4. El proceso ACMR y el proceso de fijación

Sea $t \in \mathbb{R}$ el tiempo de existencia de una población en el modelo de Moran y sea T_t la profundidad de un árbol de coalescencias para esta población. Entonces, por la definición de T_t , $A_t = t - T_t$ es el tiempo en el que vive el ancestro común más reciente (ACMR) de la población al tiempo t . Definimos al *proceso ACMR* como $\{A_t : t \in \mathbb{R}\}$ con espacio de estados \mathbb{R} . Ahora, consideremos el ACMR que vivió al tiempo A_t y las dos variantes genéticas que descienden directamente de él. La población al tiempo t se divide en dos familias disjuntas. Cada familia consiste en los descendientes, en la generación t , de cada uno de los dos hijos directos del ACMR que vivió al tiempo A_t . Estas se conocen como las familias más antiguas de la población.

Observemos ahora que en el tiempo en el que una de estas dos familias se fija y la otra se extingue, al cual llamaremos F_t , se define un nuevo ACMR. El proceso $\{F_t : t \in \mathbb{R}\}$ con espacio de estados \mathbb{R} es llamado *proceso de fijación*.

Si enumeramos los puntos del proceso $\{A_t : t \in \mathbb{R}\}$ como $\{\alpha_i : i \in \mathbb{Z}\}$, entonces los puntos de $\{\beta_i : i \in \mathbb{Z}\}$ del proceso $\{F_t : t \in \mathbb{R}\}$ están dados por $\beta_i = \inf\{t : A_t = \alpha_i\}$ y $\{A_t : t \in \mathbb{R}\}$ es constante en cada intervalo $[\beta_i, \beta_{i+1})$. Es decir que $\forall t \in [\beta_i, \beta_{i+1})$ $A_t = \alpha_i$. De esta forma, en cada tiempo β_i cuando se vuelve a fijar una variante genética en la población, el ACMR que vive en el tiempo α_i , del cual proviene dicha variante genética, se establece como el ancestro común más reciente de las poblaciones entre los tiempos β_i y β_{i+1} .

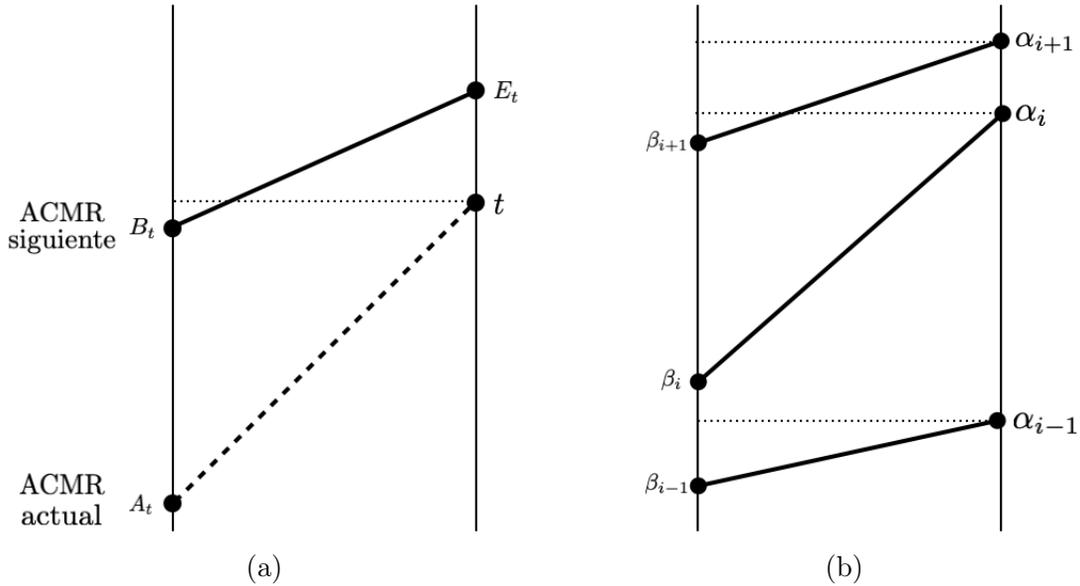


Figura 3.3: (a) El ACMR de la población del tiempo t vivió en el tiempo A_t . Por otro lado, E_t es el tiempo cuando se estableció el siguiente ACMR y B_t es el tiempo cuando vivió el siguiente ACMR. (b) Los puntos α_i y β_i del proceso ACMR y del proceso de fijación se muestran para alguna $i \in \mathbb{Z}$. Las líneas relacionan cada tiempo α_j , en el cual el ACMR vive, al tiempo β_j , en el cual el ACMR se establece.

Capítulo 4

El proceso Look-Down

Como vimos en la sección 3.3, la genealogía de una población que sigue la dinámica del modelo de Moran está dada por el n -coalescente. El proceso Look-Down, introducido por Donnelly y Kurtz [14], nos da una representación de las frecuencias alélicas presentes y al mismo tiempo guarda las relaciones genealógicas de todos los individuos que conforman la población en cada momento. Veremos que el proceso ACMR se puede obtener del proceso Look-Down. En este capítulo construiremos el proceso Look-Down siguiendo la presentación hecha en [28] y mencionaremos ciertos resultados que nos serán útiles en la construcción de nuestro modelo epidemiológico con microdinámicas.

4.1. Linajes ancestrales, ascendencia y ordenamiento por persistencia

Comencemos por considerar el conjunto de rectas $\mathcal{V} := \mathbb{R} \times [N]$, donde $[N] := \{1, \dots, N\}$. El par ordenado (t, i) hace referencia al individuo que está en el nivel i al tiempo t . Observemos que la dinámica del modelo de Moran es invariante ante diferentes ordenamientos de los individuos según sus índices. A diferencia de esto, el proceso Look-Down ordena a los individuos en cualquier tiempo en niveles, de acuerdo con su persistencia. Es decir que la descendencia de un individuo en el nivel i persiste

por más tiempo que la descendencia de cualquier individuo contemporáneo en un nivel mayor.

Para cada par ordenado de niveles (i, j) con $i < j$ definimos, de forma independiente, \mathcal{P}_{ij} como el conjunto de puntos aleatorios de un proceso Poisson de tasa 1 en \mathbb{R} . Dichos puntos aleatorios representarán los tiempos en los que los individuos escogen a sus padres en el modelo de Moran. En cuanto a la nomenclatura del proceso Look-Down, de ahora en adelante diremos que en cada tiempo $t \in \mathcal{P}_{ij}$ el nivel j ve hacia abajo al nivel i . Intuitivamente, cuando j ve hacia abajo al nivel i el individuo en el nivel i produce una copia de si mismo, la cual se inserta en el nivel j . Observemos que esto es consistente con lo que sucede cuando el individuo en el nivel j escoge al individuo en el nivel i como su ancestro, dentro del modelo de Moran. De esta forma, para cada tiempo t_0 , cuando el nivel j mira hacia abajo al nivel i , los individuos en los niveles $j, j+1, \dots, N-1$ se ven empujados un nivel hacia arriba para hacer espacio para el individuo (t_0, j) . Por su parte, el individuo en el nivel N muere, a lo cual nos referiremos como que el individuo en el nivel N sale o se ve empujado al infinito. Más aún, conforme el tiempo avanza, el nuevo individuo eventualmente se ve empujado un nivel hacia arriba cada que hay un nacimiento en los niveles inferiores. Para ser precisos, el nuevo individuo nacido en el nivel j al tiempo t_0 es empujado hacia arriba en los tiempos $t_1 < t_2 < \dots < t_{N-j+1}$ donde para toda $n = 1, 2, \dots, N-j+1$ el tiempo t_n es un punto de \mathcal{P}_{ik} para i y k tales que $1 \leq i < k < j+n$.

Basándonos en los procesos \mathcal{P}_{ij} construiremos una partición aleatoria \mathcal{G} de \mathcal{V} , cuyos elementos llamaremos *líneas*. Cualquier partición \mathcal{G} siempre tendrá la llamada *línea inmortal* $\iota := \mathbb{R} \times \{1\}$. Para cada $j > 1$, cualquier punto $s_0 \in \bigcup_i \mathcal{P}_{ij}$ inicia una línea $G \in \mathcal{G}$ de la forma

$$G = ([s_0, s_1) \times \{j\}) \cup ([s_1, s_2) \times \{j+1\}) \cup \dots \cup ([s_{N-j}, s_{N-j+1}) \times \{N\}). \quad (4.1)$$

Para una línea G , como en la ecuación (4.1), con $s_0 \in \mathcal{P}_{ij}$ decimos que G nace en el nivel j del individuo (s_0, i) . Como ya habíamos visto, decimos que G es empujada un nivel hacia arriba en los tiempos s_1, \dots, s_{N-j} y sale en el tiempo $s_\infty(G) := s_{N-j+1}$.

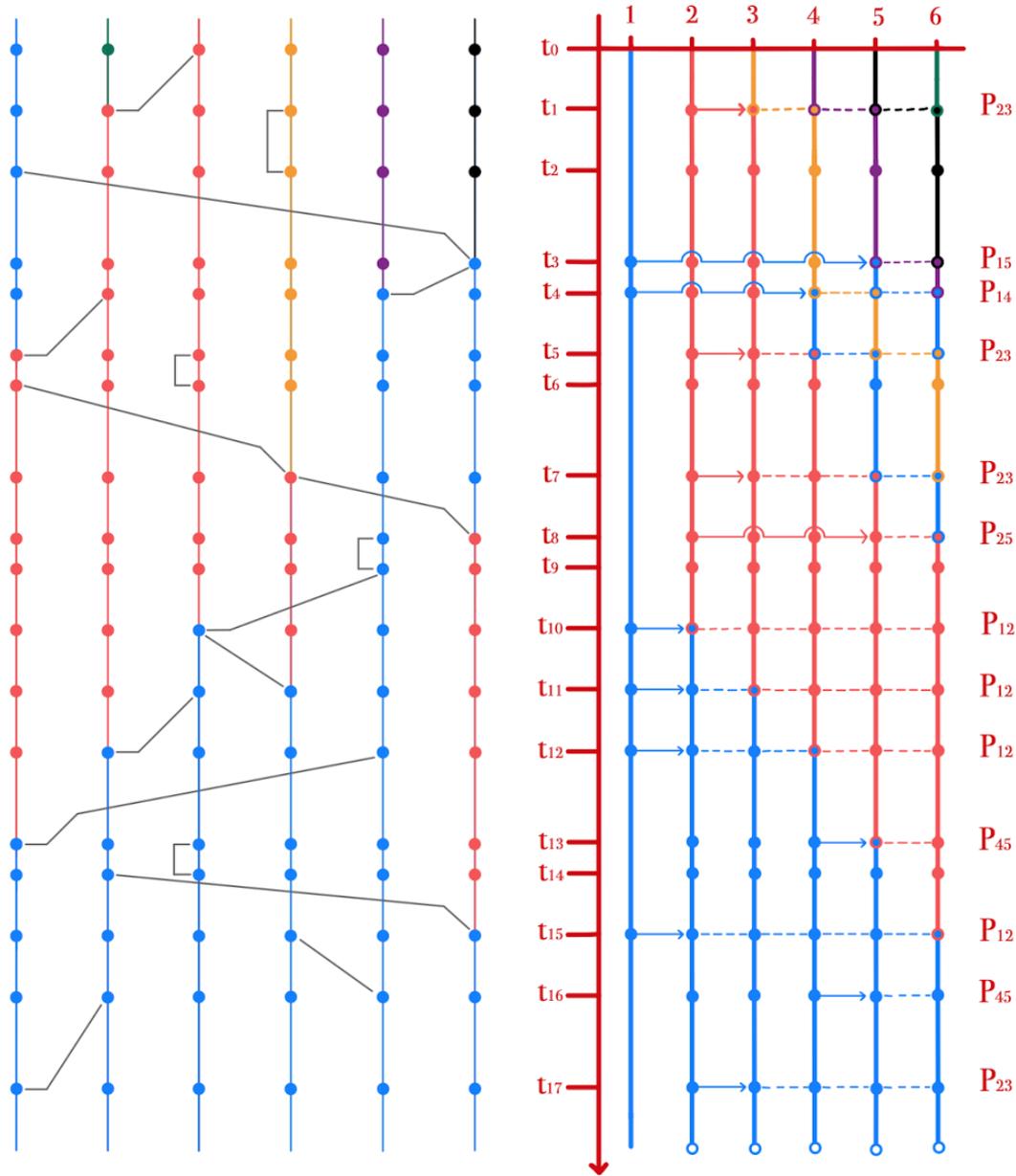


Figura 4.1: Ejemplo de la evolución de un Modelo de Moran, en el lado izquierdo, y su gráfica Look-Down equivalente, en el lado derecho. En ambas gráficas el tiempo corre de arriba a abajo. Las líneas negras en la gráfica de la evolución de Moran representan la relación entre los nuevos individuos y sus ancestros. Las flechas en la gráfica del Look-Down representan el momento en el que un nivel j ve hacia abajo a otro nivel i y el individuo del nivel i produce una copia de si mismo que se inserta en el nivel j . Las líneas punteadas muestran cómo el resto de los niveles mayores a j se ven empujados. Para tener un mejor entendimiento de la construcción se realizó una animación, la cual se puede encontrar en <https://github.com/josegiral/Tesis/blob/main/lookdown.gif>.

Para cada individuo $v = (t, i)$ en \mathcal{V} hay una única línea en \mathcal{G} que lo contiene, a la cual denotaremos por G_v . El *proceso de nivel hacia adelante* $Y_s^t(i), t \geq s$, iniciado por el individuo $u = (s, i)$ está dado por

$$Y_s^t(i) := \text{El nivel de } G_u \text{ al tiempo } t.$$

La *línea de ascendencia* de un individuo $u = (s, i)$ es la parte de la línea G_u después del tiempo s , eso es

$$(t, Y_s^t(i))_{s \leq t < s_\infty(G_u)}.$$

Decimos que una línea H desciende de una línea G si $H = G$ o hay una secuencia finita de líneas $G_1, \dots, G_{n-1} \in \mathcal{G}$ tales que G_k nace por medio de un individuo en G_{k-1} con $k = 1, \dots, n$ y donde $G_0 := G$ y $G_n := H$ por convención.

El *proceso de nivel hacia atrás*, $X_s^t(j)$ con $s \geq t$, de un individuo $v = (t, j)$ se obtiene siguiendo hacia atrás el nivel de G_v hasta el tiempo de nacimiento de G_v . Luego, se salta al nivel del individuo u del cual nació G_v y se sigue hacia atrás el nivel de G_u hasta el tiempo de nacimiento de (s, i) , y así sucesivamente. El linaje ancestral del individuo $v = (t, j)$ es

$$(s, X_s^t(j))_{-\infty < s \leq t}.$$

Observemos que para todos los tiempos $s < t$ y todos los niveles $i \in [N]$ sucede que:

$$Y_s^t(i) = \inf\{j \in [N] : X_t^s(j) = i\},$$

por lo que el tiempo en el que la línea de ascendencia de un individuo es empujada al infinito marca la extinción de la descendencia del mismo. Notemos que, eventualmente, todos los linajes ancestrales coalescen con la línea inmortal. Diremos que un individuo $v \in \mathcal{V}$ desciende de un individuo $u \in \mathcal{V}$, o de manera equivalente que u es un ancestro de v , si u pertenece al linaje ancestral de v . El árbol aleatorio que abarca todo \mathcal{V} que se obtiene de esta manera es la gráfica Look-Down aleatoria (ver figura 4.1).

Sean $u = (s, i)$ y $v = (s, j)$ dos individuos viviendo en el mismo tiempo, s , con $i < j$. Por construcción, debido al ordenamiento por persistencia, la línea de ascendencia de v se ve empujada siempre que la línea de ascendencia de u se vea empujada. De esta forma, $Y_t^s(i) < Y_t^s(j)$ y la línea de ascendencia de v no existe después de la de u ; es decir que la línea de ascendencia de v se extinguirá antes que la de u .

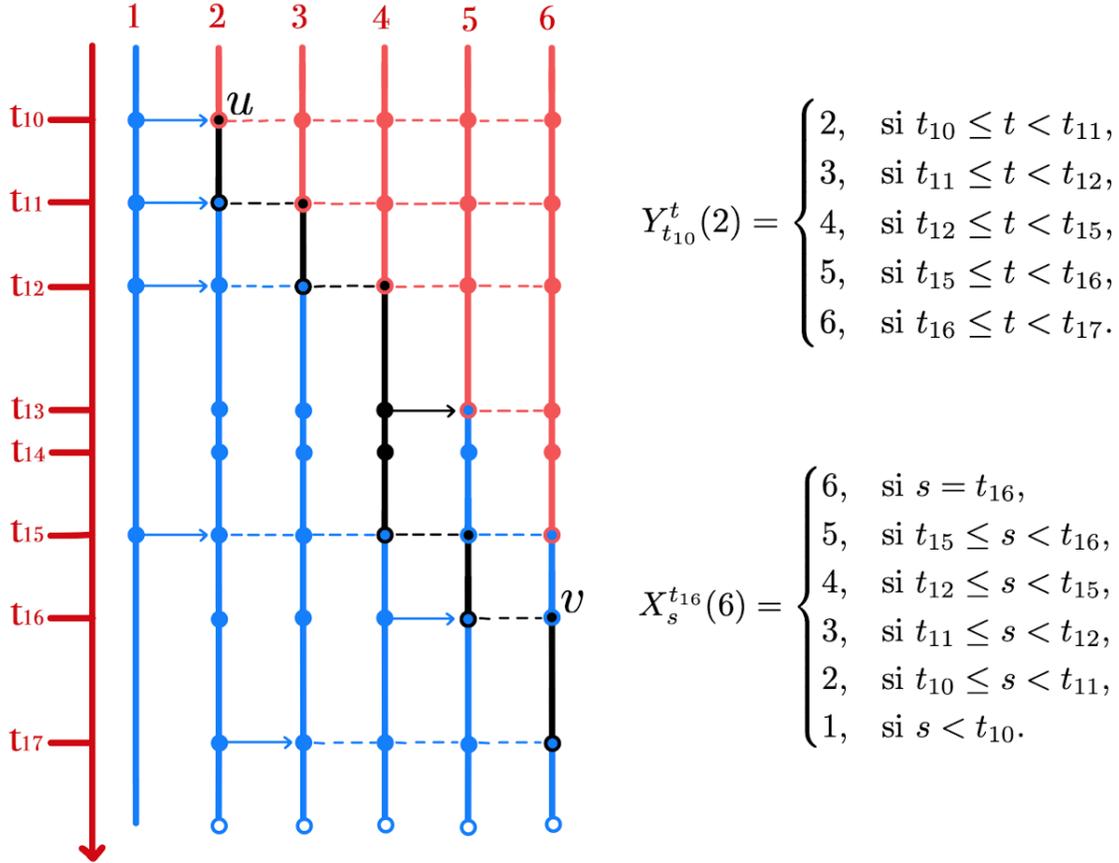


Figura 4.2: Ejemplo de los procesos de nivel hacia adelante y hacia atrás sobre la gráfica Look-Down de la figura 4.1. El proceso de nivel hacia adelante se ilustra para el individuo $u = (t_{10}, 2)$ y el proceso de nivel hacia atrás está desarrollado para el individuo $v = (t_{16}, 6)$. Se observa cómo el proceso de nivel hacia adelante $Y_{t_{10}}^t(2)$ toma el valor del nivel de la línea de u conforme el tiempo t avanza hacia adelante desde el tiempo t_{10} hasta el momento en el que la línea se ve empujada a infinito. Por otro lado, se observa como el proceso de nivel hacia atrás $X_s^{t_{16}}(6)$, desarrollado para el individuo v , toma el valor del nivel de las líneas de las que surgió el individuo v conforme el tiempo s avanza hacia atrás desde el tiempo t_{16} , en el que se creó el individuo v , hasta el tiempo t_{10} en el que alcanza al línea inmortal. Observemos que para tiempos menores a t_{10} el proceso $X_s^{t_{16}}(6)$ siempre valdrá 1.

4.2. Curvas coalescentes y curvas de fijación

Para $t \in \mathbb{R}$ y $i \in [N]$ el *árbol coalescente* $\mathfrak{C}^t(i)$ consiste de los linajes ancestrales de los individuos $(t, 1), \dots, (t, i)$, es decir $X_t^s(1), \dots, X_t^s(i)$ para $s \leq t$, mientras que el *árbol coalescente completo* \mathfrak{C}^t está conformado por los linajes ancestrales de todos los individuos vivos en el tiempo t . Todos estos linajes coalescen eventualmente con la línea inmortal, ι . Como cualquier par de linajes ancestrales coalesce con tasa 1, \mathfrak{C}^t está distribuido como el n -coalescente. El número de linajes ancestrales restantes en el tiempo $s < t$ se puede expresar como

$$C_s^t(i) := \max\{X_s^t(1) \dots X_s^t(i)\}, \quad C_s^t := \max_{i \in [N]} C_s^t(i). \quad (4.2)$$

Es decir, $C_s^t(i)$ es el número de ancestros en la generación s de los individuos vivos en los niveles $1, \dots, i$ durante la generación del tiempo t ; mientras que C_s^t es el número de ancestros en la generación s de toda la población viva en la generación del tiempo t . Para un t fijo, llamamos a $(C_s^t)_{s \leq t}$ *curva coalescente* en la gráfica Look-Down hacia atrás desde el tiempo t , ver la figura 4.3 para una ilustración. Veamos que el tiempo en el que vivió el ACMR de toda la población al tiempo t es

$$A_t := \sup\{s : C_s^t = 1\}. \quad (4.3)$$

De esta forma, hemos recuperado del proceso Look-Down el proceso ACMR definido en la sección 3.4. Observemos que todos los individuos al tiempo t descienden del individuo $(A_t, 1)$ o del individuo $(A_t, 2)$. En el tiempo A_t una línea debe nacer en el nivel 2, lo cual es equivalente a que $A_t \in \mathcal{P}_{12}$. Denotemos el siguiente punto en \mathcal{P}_{12} después de A_t por B_t , de forma que $B_t := \min\{s \in \mathcal{P}_{12} : s > A_t\}$. La descendencia de los dos individuos $(B_t, 1)$ y $(B_t, 2)$ evoluciona hacia la fijación por medio de empujones a la línea de ascendencia del individuo $(B_t, 3)$ hacia el infinito. El tiempo E_t cuando esta línea de ascendencia sale es igual al tiempo cuando la descendencia del individuo $(A_t, 2)$ se ve expulsada por la descendencia de los individuos $(B_t, 1)$ y $(B_t, 2)$. Por lo tanto el tiempo E_t es el primer momento, después de t , cuando un

nuevo ACMR se establece y el tiempo en el que este ACMR vive es B_t . Notemos que en cualquier tiempo τ entre B_t y E_t todos los niveles $1, \dots, Y_{B_t}^\tau(3) - 1$ están ocupados por descendencia de los individuos $(B_t, 1)$ y $(B_t, 2)$, mientras que el nivel $Y_{B_t}^\tau(3)$ no lo está. Por lo tanto definimos la *curva de fijación* como:

$$F_{B_t}^\tau := Y_{B_t}^\tau(3) - 1 = Y_{A_t}^\tau(2) - 1, \quad B_t \leq \tau < E_t, \quad (4.4)$$

y comienza en el tiempo $B = B_t$. Ver la figura 4.3 para una representación gráfica de la curva de fijación. Cuando $Y_{B_t}^\tau(3) = k$ la línea correspondiente se mueve a $k + 1$ en el siguiente evento look-down entre los primeros k niveles, lo que implica que se mueve con tasa $\binom{k}{2}$. Como consecuencia, $F_{B_t}^\tau$ es empujado del nivel k al nivel $k + 1$ con tasa $\binom{k+1}{2}$.

En el tiempo E , cuando la curva de fijación termina y el nuevo ACMR se establece, todos los individuos descienden del ACMR que vivió en el tiempo B , cuando la curva de fijación empezó. Por lo tanto, la curva de fijación entre los tiempos B y E es igual a la curva coalescente hacia atrás desde el tiempo E . Conforme el tiempo avanza la curva coalescente evoluciona, estando cada vez más y más lejos del extremo inferior de la curva de fijación (cerca del tiempo E) y aún así compartiendo la parte superior (cerca del tiempo B) por un intervalo de tiempo.

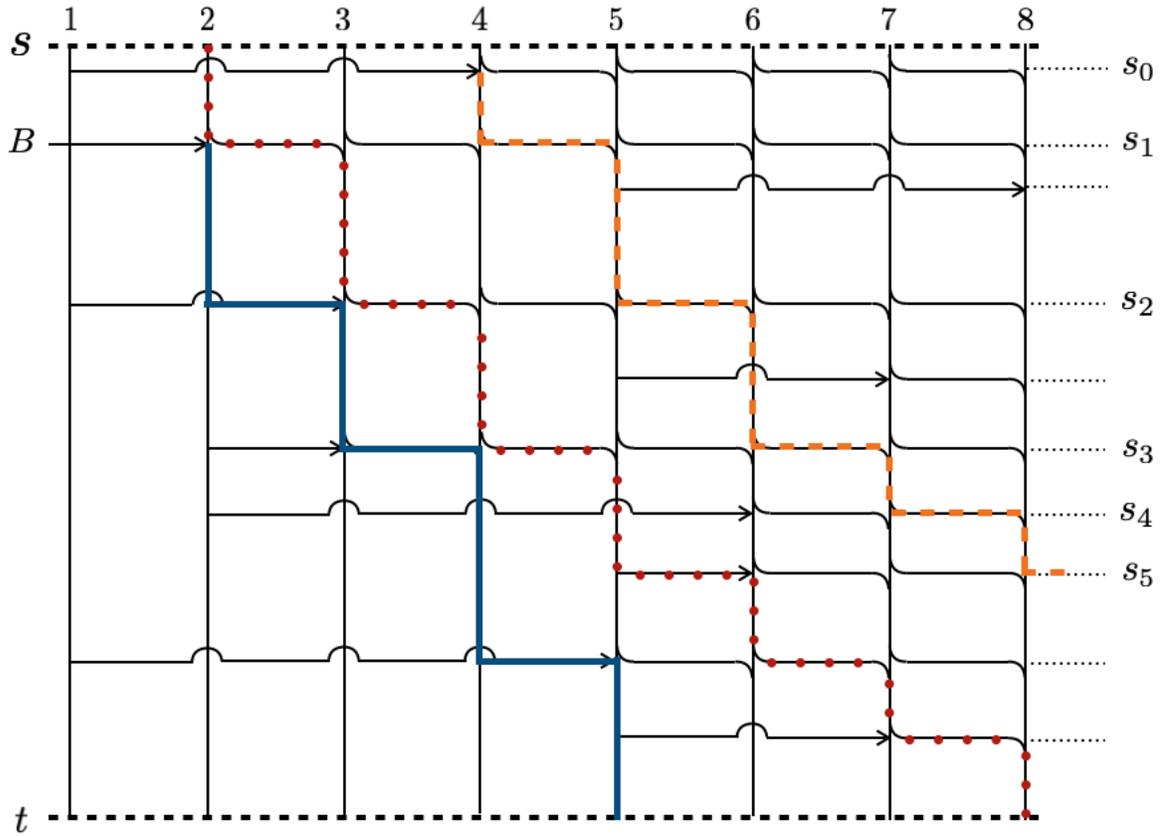


Figura 4.3: Detalles de una gráfica Look-Down. El tiempo corre hacia abajo y se pueden ver todas las líneas de los 8 niveles entre los tiempos s y t . En los tiempos \mathcal{P}_{ij} se dibuja una flecha de i a j . Todas las líneas en los niveles mayores o iguales a j son empujados hacia arriba y esto se representa por las líneas curvadas. La línea sólida, de color azul, es la curva de fijación $F_B^\tau, \tau \geq B$. La línea punteada, de color rojo, es la curva coalescente $C_\tau^t(8), \tau \leq t$. La línea rallada, de color naranja, es la línea que nace en el nivel 4 del individuo $(s_0, 1)$ y es empujada un nivel hacia arriba en los tiempo s_1, s_2, \dots, s_5 hasta que es empujada hacia infinito. En esta gráfica $X_s^t(1) = \dots = X_s^t(5) = X_s^t(7) = 1$ y $X_s^t(6) = X_s^t(8) = 2$; $Y_t^s(3) = \infty$; $C_s^t(1) = \dots = C_s^t(5) = 1$ y $C_s^t(6) = \dots = C_s^t(8) = 2$.

Capítulo 5

Una introducción a los modelos epidemiológicos

Como se menciona en [9], las enfermedades han tenido un gran impacto en la humanidad a lo largo de la historia, desde el siglo XIV, cuando la peste negra mató entre el 30 % y el 50 % de la población europea, hasta la actualidad en que enfrentamos la epidemia ocasionada por el SARS-CoV-2. En este contexto, un objetivo primordial para la salud pública es entender cómo se propagan las enfermedades infecciosas en diferentes comunidades, con la meta de minimizar o detener su propagación por medio de medidas de control como la vacunación, cuarentena o el rastreo de contactos, entre otras. Los modelos matemáticos son una poderosa herramienta en esta empresa. En este capítulo presentaremos algunos de los modelos clásicos que tratan enfermedades infecciosas, entre las cuales trataremos aquellas que generan y no generan inmunidad.

5.1. Conceptos epidemiológicos

Antes de comenzar a describir los modelos a detalle, definiremos algunos de los conceptos epidemiológicos esenciales en la modelación de enfermedades infecciosas. Definiremos e ilustraremos también las etapas involucradas en el desarrollo de una epidemia de una enfermedad infecciosa transmitida por contacto directo basados en [24].

Comencemos por observar que el desarrollo de una enfermedad infecciosa depende de la cantidad de patógeno presente en el individuo, que a su vez está determinada por la tasa de crecimiento del patógeno y por su interacción con el sistema inmune del hospedero.

Cuando nunca ha experimentado la enfermedad de interés, un hospedero es *susceptible* a ésta. Un individuo susceptible puede infectarse con el agente patógeno que nos concierne en el momento en que se encuentra con un individuo infeccioso. Inmediatamente después del contagio, esta fase el individuo hospedero puede no mostrar signos de infección, y la abundancia del patógeno ser demasiado pequeña para permitir la transmisión. Este periodo constituye el *periodo de incubación* y un individuo en este periodo se clasifica como *expuesto*. Una vez que la cantidad de patógeno dentro del hospedero es lo suficientemente grande, puede transmitir la infección a otros individuos susceptibles, por lo que se le clasifica como *infeccioso*. El intervalo entre el momento de infección y la aparición de los síntomas es llamado el *periodo de incubación* y una vez que han aparecido los síntomas se dice que el individuo está enfermo. Finalmente, un individuo puede recuperarse si su sistema inmune elimina al patógeno, y en ese momento el hospedero ya no es infeccioso. En el modelo que definiremos, la clasificación de los individuos hospederos depende únicamente de la habilidad de transmitir el patógeno y solo tendremos las categorías de susceptible e infeccioso.

La figura 5.1 muestra un ejemplo del desarrollo de una enfermedad con cuatro estados infecciosos (susceptible, expuesto, infeccioso y recuperado) que puede usarse como base para construir otros modelos que describan el desarrollo de una enfermedad infecciosa. En particular, al suponer que la infección tiene un periodo de latencia igual a cero, un individuo se vuelve infeccioso tan pronto se infecta con el agente causativo y en nuestro modelo se elimina la clase de expuestos. Otro ejemplo de gran utilidad es el que modela enfermedades crónicas, para las que los hospederos infectados se mantienen infecciosos de por vida.

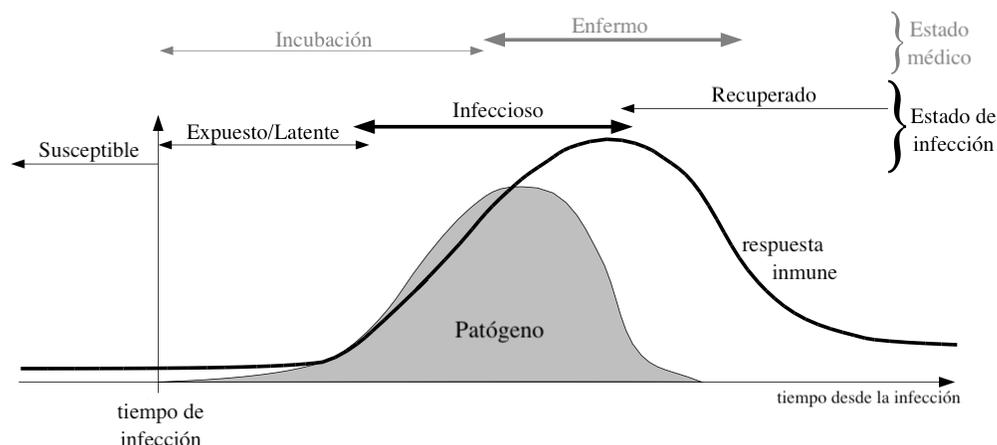


Figura 5.1: Diagrama de la línea del tiempo de una infección, mostrando las dinámicas del patógeno (área gris) y la respuesta inmune del individuo (línea negra) así como la definición de las épocas del proceso infeccioso: susceptible, expuesto, infeccioso y recuperado. Figura tomada de [24].

5.2. Modelo SIR determinista

Comenzaremos el desarrollo de los modelos enfocándonos en infecciones agudas, suponiendo que ante la recepción del patógeno el individuo hospedero se enferma de forma repentina y después de un tiempo la enfermedad desaparece generando un periodo de inmunidad, usualmente considerado de por vida. De esta forma, podemos hacer una partición de la población hospedera en tres grupos basados en las etapas descritas anteriormente: susceptibles, infectados y recuperados. Denotaremos los tamaños de estas subpoblaciones al tiempo t por $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$. De los primeros supuestos que haremos en el modelo SIR es que la población es grande, cerrada y no ocurren nacimientos ni muertes en el transcurso de la epidemia. Estos supuestos son válidos en el escenario en el que tenemos una población grande compuesta principalmente de individuos susceptibles a la que llega uno o pocos individuos infecciosos y donde la epidemia resultante ocurre con la suficiente rapidez como para que los procesos demográficos no sean influyentes. Así, la población es de tamaño N constante en el tiempo y se cumple la siguiente relación:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad \text{para } t \geq 0. \quad (5.1)$$

Ahora estudiaremos las dinámicas con las que los individuos se mueven entre las subpoblaciones. Comencemos por observar que, bajo los supuestos que hemos planteado hasta ahora, solo hay dos transiciones posibles: de susceptible a infectado y de infectado a recuperado. Comenzaremos por estudiar el paso de los individuos infectados a recuperados, ya que es el más sencillo de los dos. Recordemos que los infectados solo se pueden mover a la subpoblación de los recuperados una vez que su sistema inmune haya eliminado al patógeno. La cantidad de tiempo que pasan los individuos en la categoría de infeccioso está distribuida alrededor de un valor medio, el cual puede estimarse de datos clínicos. Sin embargo, suele hacerse la suposición de que la tasa de recuperación γ , igual al inverso del tiempo medio de estancia en el periodo infeccioso, es constante, lo que resulta en tiempos de espera en el estado infeccioso con distribución exponencial.

La transición de los susceptibles a los infectados está determinada por tres principales factores: la prevalencia de los infectados, la cual está definida como la proporción de individuos infectados en la población; la estructura de contactos subyacente y la probabilidad de transmisión efectiva dado un contacto. De forma heurística, para que un hospedero susceptible se convierta en infeccioso, deber tener contacto con algún individuo infeccioso. La probabilidad de que estos contactos sucedan dependerá de la cantidad de susceptibles, $S(t)$, y la cantidad de infectados $I(t)$. Una vez habiendo sucedido un contacto entre un individuo susceptible y uno infeccioso, debemos tomar en consideración la probabilidad de que dicho contacto resulte en una transmisión efectiva del patógeno.

A pesar de lo simple que pueda parecer el término de transmisión de la enfermedad en su explicación heurística, su definición y nomenclatura suele ser conflictiva y confusa. A continuación presentaremos dos formas generales de atacar este problema y subsecuentemente haremos una derivación más formal del término de transmisión.

Comencemos por definir la *fuerza de infección*, λ , como la tasa *per capita* con la que los individuos susceptibles contraen la infección. De esta forma, la tasa con la que se producen nuevos infectados al tiempo t simplemente es $\lambda S(t)$. Observemos que la fuerza de infección debería ser directamente proporcional al número de individuos infectados al tiempo t , $I(t)$. Recordemos que para que haya una transmisión de algunos patógenos se requiere un contacto de por medio. Así, es en la estructura de contactos y en cómo esperamos que ésta cambie con el tamaño poblacional que surgen dos posibles formulaciones de la fuerza de infección.

La primer formulación está dada por $\lambda = \beta \cdot I(t)/N$, donde β es el producto de la tasa de contactos y la probabilidad de transmisión efectiva dado un contacto. Esta formulación se conoce usualmente como transmisión “dependiente de la frecuencia” o como “acción de masas”. Otra expresión para la fuerza de infección es $\lambda = \beta \cdot I(t)$ que se conoce como transmisión dependiente de la densidad o como pseudo acción de masas [24]. Estas dos formulaciones difieren en términos de la estructura de contactos que suponen características de la población. La transmisión dependiente de la frecuencia refleja una situación donde el número de contactos es independiente del tamaño de la población, mientras que la transmisión dependiente de la densidad supone que conforme el tamaño de la población, y en particular la densidad de individuos, aumenta, también lo hace la tasa de contactos. Como veremos a continuación esta distinción toma relevancia cuando el tamaño poblacional varía, ya que de lo contrario el término $1/N$ que aparece en la pseudo acción de masas puede absorberse en la parametrización de la β de acción de masas.

Ahora obtendremos el término de transmisión dependiente de la frecuencia (acción de masas) siguiendo [24]. Comenzaremos por suponer que hay mezcla homogénea en la población, lo cual significa que todos los individuos interactúan con igual probabilidad con todos los demás. Esto requiere que todos los miembros de la población estén distribuidos de forma homogénea en el espacio e implica que un individuo puede encontrarse con cualquier otro en cada unidad de tiempo con igual probabilidad.

Consideremos a un hospedero susceptible con c contactos en promedio por unidad de tiempo. Debido al supuesto de la mezcla homogénea en la población, de estos contactos una proporción $y(t) = I(t)/N$ son contactos con individuos infecciosos. Por lo tanto, en un intervalo pequeño de tiempo $(t, t+h)$, el número promedio de contactos con personas infecciosas es

$$c \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot h.$$

Si denotamos α a la probabilidad de transmisión efectiva dado un contacto, entonces $1 - \alpha$ es la probabilidad de que la transmisión no suceda. De esta forma, dado que los contactos se dan de manera independiente, la probabilidad de que un individuo susceptible libre la infección después de $c \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot h$ contactos, denotada por $1 - p_h$, es:

$$1 - p_h = (1 - \alpha)^{c \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot h}.$$

Definimos ahora $\beta = -c \cdot \log(1 - \alpha)$ y sustituimos en la expresión para $1 - p_h$, así podemos reescribir la probabilidad de transmisión en un intervalo pequeño de tamaño h como

$$p_h = 1 - e^{-\beta \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot h}.$$

Para traducir esta probabilidad en una tasa a la que ocurre la transmisión, primero expandimos el término exponencial (recordando que $e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots$). Seguido de eso, dividimos ambos lados por h y tomando el límite de p_h/h cuando h tiende a 0 obtenemos:

$$\frac{dp_h}{dh} = \beta \frac{I(t)}{N},$$

lo cual es la tasa de transmisión por individuo susceptible, anteriormente definida como la fuerza de infección y representada por λ . Esta tasa mide la probabilidad *per capita* de adquirir la infección. Así, podemos extender este resultado para obtener la tasa de transmisión a la población susceptible, dada por

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda S(t) = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N}.$$

Finalmente, si normalizamos las variables del modelo con el tamaño poblacional y las denotamos $x(t) = S(t)/N$, $y(t) = I(t)/N$ y $z(t) = R(t)/N$ de forma que representen densidades, la ecuación anterior se transforma en:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -\lambda x(t) = -\beta x(t)y(t).$$

Juntando las transiciones establecidas anteriormente en un sistema de ecuaciones diferenciales obtenemos el modelo SIR:

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy, \tag{5.2}$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy - \gamma y, \tag{5.3}$$

$$\frac{dz}{dt} = \gamma y. \tag{5.4}$$

Estas ecuaciones tienen condiciones iniciales $x(0) > 0$ y $y(0), z(0) \geq 0$. A pesar de la simplicidad del sistema de ecuaciones diferenciales expresado en las ecuaciones (5.2)–(5.4), éste no tiene una solución explícita. Por lo tanto, para determinar la evolución temporal de la epidemia, el sistema puede resolverse numéricamente. Un ejemplo de la evolución temporal de una epidemia descrita por las ecuaciones anteriores se presenta en la figura 5.2. En ella podemos apreciar la conversión sucesiva de los susceptibles a infectados y de los infectados a recuperados, regida por las tasas de cambio derivadas anteriormente.

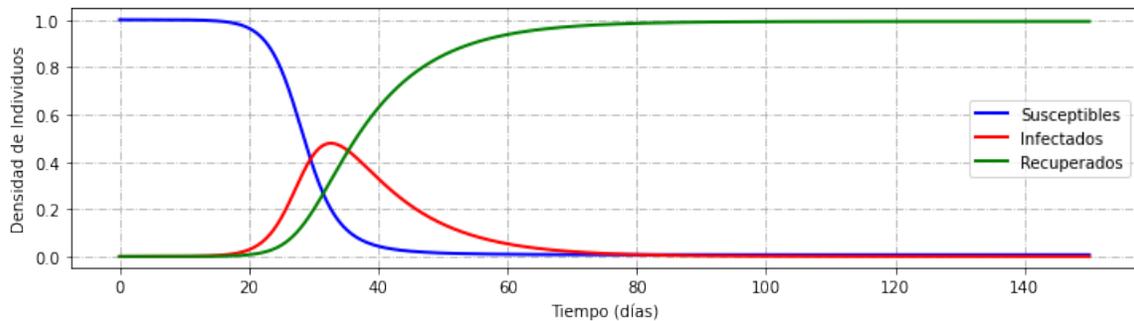


Figura 5.2: Evolución en el tiempo de las poblaciones descritas por el modelo SIR con una población inicial casi completamente susceptible, salvo por un único individuo infectado. Los parámetros usados en esta simulación fueron $\beta = 0.5$ y $\gamma = 1/10$.

Ahora pensemos en las etapas iniciales de una epidemia, después de que una cantidad pequeña $y(0) = y_0$ de individuos infecciosos llega a una población consistente de $x(0) = x_0$ individuos susceptibles. Nos interesa entender qué factores determinarán si ocurrirá una epidemia o si la infección se extinguirá sin generar un brote. Para resolver esta pregunta comencemos por escribir la ecuación (5.3) de la siguiente forma:

$$\frac{dy}{dt} = y(\beta x - \gamma). \quad (5.5)$$

Se observa de la ecuación (5.2), que $x' \leq 0$ para toda t y esto implica que la proporción de susceptibles en la población, x , decrece para todo tiempo sólo si $y > 0$. De la ecuación (5.5) y de que $y > 0$ se tiene que $y' > 0$ si y solo si $x > \gamma/\beta$. Por lo tanto, la proporción de infectados, y , aumenta únicamente si $x > \gamma/\beta$. Sin embargo, como la proporción de susceptibles en la población, x , está constantemente decreciendo, en algún momento $x < \gamma/\beta$ y y decrece a partir de ese punto y se aproxima a cero. De esta forma, si al inicio $x_0 < \gamma/\beta$, y decrece a cero y no hay epidemia, mientras que si $x_0 > \gamma/\beta$, y aumenta hasta llegar a un máximo que ocurre cuando $x = \gamma/\beta$ y luego decrece hacia cero.

Teniendo esto en cuenta, se define la cantidad umbral $x_0 \beta/\gamma \approx \beta/\gamma$, conocida como el *número reproductivo básico* y denotada por R_0 . Como se menciona en [8], lo importante de esta cantidad es que nos permite determinar si habrá un brote epidémico o no: si $R_0 < 1$ no habrá una epidemia y la infección se desvanecerá, mientras que si $R_0 > 1$ sí habrá una epidemia. El número reproductivo básico, R_0 , se puede interpretar como el número de nuevos casos producidos por un individuo infectado cuando la población está conformada casi en su totalidad por susceptibles mientras el individuo permanezca infeccioso.

5.3. Modelo SI determinista

Al cambiar el foco de las infecciones agudas a las infecciones crónicas, las cuales duran periodos más largos y muchas veces no generan inmunidad, por lo que el modelo SI las describe correctamente. Comenzaremos por suponer que todos los individuos nacen sin inmunidad al patógeno, al cual son susceptibles. Una vez infectados, y en ausencia de tratamiento, los individuos permanecerán infectados. De esta forma, la partición de la población será ahora en solo dos grupos basados en las etapas epidemiológicas descritas anteriormente: los individuos susceptibles y los individuos infectados. De nueva cuenta denotaremos los tamaños de estas subpoblaciones al tiempo t por $S(t)$ y $I(t)$. Al igual que en el modelo SIR, nuestro primer supuesto es que la población es grande, cerrada y no ocurren nacimientos ni muertes a lo largo de la epidemia. Así, la población es de tamaño N constante en el tiempo y se cumple la siguiente relación:

$$S(t) + I(t) = N, \quad \text{para } t \geq 0. \quad (5.6)$$

Las ecuaciones del modelo SI se asemejan a las del modelo SIR salvo por que al no haber recuperación, este modelo omite el término correspondiente. El modelo SI está dado por

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy, \quad (5.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy, \quad (5.8)$$

donde $x(t) = S(t)/N$ y $y(t) = I(t)/N$ y tiene sentido biológico para condiciones iniciales $x(0) > 0$ y $y(0) \geq 0$.

Como se menciona en [2], es bastante sencillo establecer el comportamiento del modelo SI. A diferencia del modelo SIR, el modelo SI sí tiene una solución explícita. Como la población es constante en cada tiempo y se cumple la ecuación (5.6) tenemos que el número de susceptibles puede calcularse a partir del número de infectados, de forma que $x(t) = 1 - y(t)$. Así, sustituyendo $x = 1 - y$ en la ecuación (5.8), que

describe el comportamiento de la población de individuos infecciosos, obtenemos:

$$\frac{dy}{dt} = \beta y(1 - y), \quad (5.9)$$

que es la ecuación diferencial logística, cuya solución exacta es

$$y(t) = \frac{1}{1 + Ae^{-\beta t}} \quad \text{donde} \quad A = \frac{1 - y(0)}{y(0)}. \quad (5.10)$$

Así, tenemos que $S(t)$ decrece de forma monótona mientras que $I(t)$ crece de forma monótona. Más aún, tomando el límite cuando t tiende a infinito en la ecuación (5.10), vemos que $y(t)$ tiende a uno y $x(t)$ tiende a cero. De acuerdo con este modelo, eventualmente toda la población se volverá infecciosa. Un ejemplo de la evolución temporal de una epidemia descrita por el modelo SI se presenta en la figura 5.3.

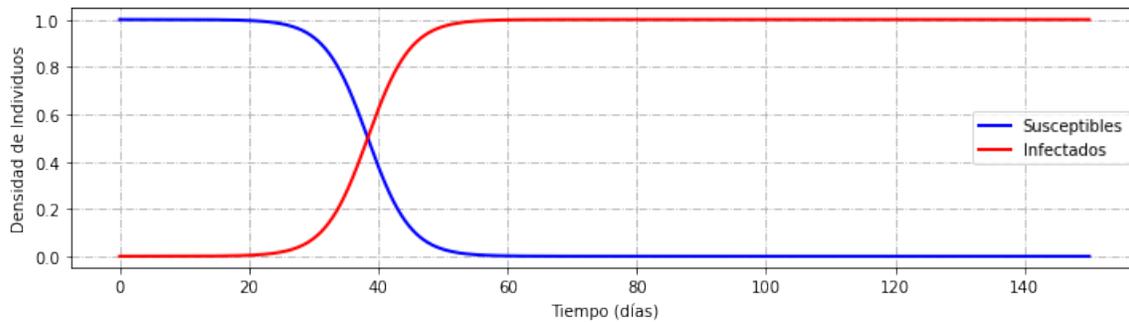


Figura 5.3: Evolución en el tiempo de las poblaciones descritas por el modelo SI con una población inicial completamente susceptible y un único individuo infectado. El parámetro utilizado en esta simulación fue $\beta = 0.5$.

5.4. El índice reproductivo básico como descriptor de la epidemia

En esta sección evaluaremos el uso del número reproductivo básico, R_0 , para predecir el desarrollo de una epidemia y en la toma de decisiones de salud pública. La utilidad del R_0 se hace presente desde el momento en que comienza un brote. Como vimos en la sección 5.2, el R_0 es una cantidad umbral que identifica cuándo puede

ocurrir un brote epidémico. Un equivalente del número reproductivo básico se extiende a cualquier momento de la epidemia es el *número de reproducción efectiva*, definido como:

$$\mathcal{R}(t) := \frac{S(t)}{S(0)} R_0. \quad (5.11)$$

Como se menciona en [27], la descripción del curso temporal de una epidemia puede lograrse parcialmente con la estimación del número de reproducción efectiva $\mathcal{R}(t)$. Si $\mathcal{R}(t) < 1$, la epidemia está en declive y bajo control al tiempo t . Viceversa, si $\mathcal{R}(t) > 1$ la epidemia está en ascenso al tiempo t .

Por estas razones, R_0 es un parámetro de gran relevancia que permite saber si un patógeno puede ocasionar un brote o no. Muchas de las medidas de salud pública para controlar la propagación de una infección son estrategias de mitigación que disminuyen R_0 y $\mathcal{R}(t)$. Por ejemplo, el R_0 puede reducirse por medio de periodos de cuarentena, los cuales se traducen en una reducción de la tasa de transmisión, o por medio de tratamientos contra la infección, los cuales se traducen en un cambio en la duración promedio de la infección o de su infecciosidad. Por su parte, para disminuir $\mathcal{R}(t)$ se busca reducir el número de susceptibles, por ejemplo por medio de la vacunación.

Una observación importante es que, a pesar de que el número reproductivo básico se puede calcular para varios modelos, la dinámica epidémica depende del modelo que elijamos. Modelos distintos, que tengan un valor de R_0 igual, pueden presentar dinámicas completamente diferentes. Un ejemplo de esto puede encontrarse en [29].

Esto sugiere una pregunta esencial: ¿en qué grado las estimaciones del número reproductivo básico sirven de base para describir el desarrollo temporal de una epidemia? Una respuesta razonable a esta pregunta es que el número reproductivo básico por sí solo proporciona poca información acerca de la duración y las características temporales en general de una enfermedad infecciosa.

En conclusión, las estimaciones del número reproductivo básico y del número de reproducción efectiva aportan información de gran utilidad del desarrollo de distintas epidemias, especialmente, cuando las estimaciones se llevan a cabo para una población en particular y se combinan con estimaciones de los parámetros del modelo en

cuestión. Sin embargo, R_0 y $\mathcal{R}(t)$ son descriptores complejos de una epidemia que engloban aspectos diversos del proceso de contagio. Por sí solo, el R_0 es una medida insuficiente de la dinámica de las enfermedades infecciosas [29]. Sin embargo, la estimación del R_0 en una población determinada es útil para entender la transmisión de una enfermedad. Si se considera R_0 en el contexto de las particularidades del modelo propuesto, este describe la velocidad de propagación de un brote epidémico como consecuencia del potencial invasivo del patógeno en cuestión y ayuda a preparar la respuesta de salud pública correspondiente.

Capítulo 6

Modelo epidemiológico probabilista con microdinámicas y tiempo reverso

En este capítulo se plantea un modelo epidemiológico simple basado en la dinámica probabilista del modelo de Moran, se estudia su dinámica y se propone una nueva forma de evaluar el desarrollo de una epidemia, que contrastaremos con el número reproductivo básico R_0 . El modelo será construido para describir la dinámica de una infección para la cual toda la población es susceptible y que no genera inmunidad. Esto corresponde a la situación que retrata el modelo SI presentado en la sección 5.3.

6.1. Revisión de modelos epidemiológicos estocásticos preexistentes

En esta sección veremos algunos de los modelos epidemiológicos estocásticos que se encuentran en la literatura. Se presentan dos tipos principales de modelos: los modelos de cadena de Markov a tiempo discreto (CMTD), en los cuales el tiempo y las variables de estado son discretos, y los modelos de cadena de Markov a tiempo continuo (CMTC), en los cuales el tiempo es continuo pero las variables de estado son discretas. Esta presentación se hará siguiendo [3], [4], [5].

6.1.1. Modelos CMTD

En todos los modelos CMTD que se presentan en esta sección se utilizarán las variables aleatorias discretas $\mathcal{S}(t)$, $\mathcal{I}(t)$ y $\mathcal{R}(t)$, las cuales representan el número de individuos susceptibles, infectados y recuperados al tiempo t , respectivamente. En un modelo epidemiológico de CMTD, $t \in \{0, h, 2h, \dots\}$ y las variables aleatorias discretas satisfacen

$$\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t), \mathcal{R}(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}.$$

Dado que en esta sección estaremos trabajando con Cadenas de Markov en tiempo discreto, comenzaremos haciendo una breve revisión de los conceptos más relevantes de las mismas. Comencemos por considerar una familia de variables aleatorias que toman valores en un espacio de estados discreto y están indexadas por valores discretos $n \in \{0, 1, 2, \dots\}$. A dicha familia la denotaremos por $X = \{X(n) : n = 0, 1, \dots\}$. Para que el proceso X sea una cadena de Markov a tiempo discreto debe satisfacer la propiedad de Markov, la cual se cumple cuando para cualquier entero $n \geq 0$ y para cualesquiera estados $X(0), \dots, X(n+1)$, se cumple que

$$\mathbb{P}(X(n+1)|X(0), \dots, X(n)) = \mathbb{P}(X(n+1)|X(n)).$$

En el contexto discreto, la propiedad de Markov significa que el proceso al tiempo $n+1$ solo depende del proceso en el tiempo n . Ahora, denotamos a la probabilidad de transición del estado $X(n) = i$ al estado $X(n+h) = j$ en un tiempo h por

$$p_{ij}(n+h, n) = \mathbb{P}\{X(n+h) = j | X(n) = i\}.$$

Cuando la probabilidad de transición $p_{ij}(n+h, n)$ no depende de n se dice que el proceso es *homogéneo en el tiempo* y se denota a la probabilidad de transición con $p_{ij}(h)$. La suma de todas las probabilidades de transición desde un estado i hacia cualquier otro estado j es igual a uno, ya que representa todos los posibles cambios del estado i durante el intervalo de tiempo h .

Modelo SI CMTD

El modelo epidemiológico SI CMTD describe el desarrollo temporal de las variables aleatorias $\mathcal{S}(t)$ e $\mathcal{I}(t)$. Sin embargo, solo hay que considerar la variable aleatoria $\mathcal{I}(t)$, ya que $\mathcal{S}(t) = N - \mathcal{I}(t)$ donde N es el tamaño, constante, de la población total. El proceso estocástico $\{\mathcal{I}(t) : t = 0, h, \dots\}$ tiene función de distribución de probabilidad asociada

$$p_i(t) = \mathcal{P}\{\mathcal{I}(t) = i\}, \quad \text{para } t \geq 0 \text{ y } t = 0, h, 2h, \dots,$$

donde

$$\sum_{i=0}^N p_i(t) = 1, \quad \text{para cada } t = 0, h, 2h, \dots$$

Ahora, nos centraremos en definir una relación entre $\mathcal{I}(t)$ y $\mathcal{I}(t+h)$. Esta relación está determinada por los supuestos subyacentes del modelo epidemiológico SI y se define en términos de las probabilidades de transición del proceso. Observemos que el modelo epidemiológico SI CMTD es homogéneo ya que el modelo SI determinista es autónomo. Para simplificar la definición de las probabilidades de transición el paso de tiempo h se escoge lo suficientemente pequeño de forma que el número de infectados cambie a lo más en uno en el intervalo de tiempo h . Así hay solo una nueva infección o ninguna en el intervalo de tiempo h . En este caso, con solo dos transiciones posibles, éstas se definen usando las tasas del modelo SI determinista, multiplicadas por h . Las probabilidades de transición del modelo SI CMTD satisfacen

$$p_{ij}(h) = \begin{cases} \frac{\beta i(N-i)}{N} h, & \text{si } j = i + 1 \\ 1 - \frac{\beta i(N-i)}{N} h, & \text{si } j = i \\ 0, & \text{e.o.c} \end{cases} \quad (6.1)$$

Aplicando la propiedad de Markov a las probabilidades de transición anteriores, las probabilidades $p_i(t+h)$, para $i = 1, \dots, N$ pueden expresarse en términos de las

probabilidades en el tiempo t usando el teorema de la probabilidad total.

$$p_i(t+h) = p_{i-1}(t) \cdot \beta \cdot (i-1) \cdot \frac{N-i+1}{N} \cdot h + p_i(t) \left(1 - \beta \cdot i \cdot \frac{N-i}{N} \cdot h \right). \quad (6.2)$$

De esta forma tenemos que la matriz de transición, denotada por $\mathbf{P}(h)$ es una matriz bidiagonal de tamaño $(N+1) \times (N+1)$ dada por

$$\begin{pmatrix} 1 - \beta \cdot \frac{N-1}{N} \cdot h & \beta \cdot \frac{N-1}{N} \cdot h & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 1 - \beta \cdot 2 \cdot \frac{N-2}{N} \cdot h & \beta \cdot 2 \cdot \frac{N-2}{N} \cdot h & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 - \beta \cdot \frac{N-1}{N} \cdot h & \beta \cdot \frac{N-1}{N} \cdot h \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Así, el modelo epidemiológico SI CMTD $\{\mathcal{I}(t) : t = 0, h, \dots\}$ está completamente determinado. Ahora, dado un vector de probabilidad inicial $p(0)$, se sigue que $p(h) = p(0)\mathbf{P}(h)$. La identidad (6.2) se expresa en notación matricial como

$$p(t+h) = p(t)\mathbf{P}(h) = p(0)\mathbf{P}^{n+1}(h), \quad (6.3)$$

donde $t = nh$.

Ahora podemos obtener ecuaciones en diferencias para la media y para otros momentos de orden mayor directamente de la ecuación (6.2). Por ejemplo, el valor esperado de $\mathcal{I}(t)$ es $\mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] = \sum_{i=0}^N i p_i(t)$. Multiplicando la ecuación (6.2) por i y sumando sobre las i obtenemos

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[\mathcal{I}(t+h)] &= \mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] + \sum_{i=0}^N p_{i-1}(t) \frac{\beta(i-1)(N-[i-1])}{N} h \\ &= \mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] + \beta h \mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] - \frac{\beta}{N} h \mathbb{E}[\mathcal{I}^2(t)]. \end{aligned}$$

Los estados $\{1, \dots, N\}$ pueden dividirse en dos conjuntos que constan de los estados recurrentes, $\{N\}$, y los estados transitorios $\{1, \dots, N-1\}$.

Las probabilidades de transición de los estados transitorios tienen la siguiente propiedad:

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

para $p_{ij}^{(n)}$ el elemento (i, j) de la potencia n de la matriz de transición, \mathbf{P}^n , para cualquier estado j y para cualquier estado transitorio i . De este hecho y la identidad (6.3) se sigue que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = (0, 0, \dots, 1), \quad \text{con } t = nh.$$

Este resultado implica que el modelo epidemiológico SI CMTD se aproxima a un estado en el que todos los individuos se han infectado (la probabilidad de absorción es uno), sin importar la magnitud de número reproductivo básico.

Modelo SIR CMTD

El modelo epidemiológico SIR CMTD describe el desarrollo temporal de las variables aleatorias $\mathcal{S}(t)$, $\mathcal{I}(t)$ y $\mathcal{R}(t)$. Observemos que la variable aleatoria $\mathcal{R}(t)$ es igual a $N - \mathcal{S}(t) - \mathcal{I}(t)$ por lo que solo hace falta describir $\mathcal{S}(t)$ y $\mathcal{I}(t)$. De esta forma el modelo epidemiológico SIR CMTD es un proceso bivariado consistente de las variables aleatorias independientes, $\mathcal{S}(t)$ y $\mathcal{I}(t)$. El proceso bivariado $\{(\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t))\}$ tiene función conjunta de probabilidad dada por

$$p_{(s,i)}(t) = \mathbb{P}(\mathcal{S}(t) = s, \mathcal{I}(t) = i).$$

Este proceso bivariado tiene la propiedad de Markov y es homogéneo en el tiempo.

Las probabilidades de transición pueden definirse usando los supuestos del SIR determinista. Primero, elegimos h lo suficientemente pequeño de forma que a lo más pueda ocurrir un cambio de estado en el intervalo de tiempo de tamaño h . En particular, puede haber una nueva infección o una recuperación. En este caso, las probabilidades de transición se denotan de la siguiente forma:

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(h) = \mathbb{P}\{(\mathcal{S}(t+h), \mathcal{I}(t+h)) = (s+k, i+j) | (\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t)) = (s, i)\}.$$

Por lo tanto, basándonos en el modelo SIR determinista, las probabilidades de transición son

$$p_{(s,i),(s+k,i+j)}(h) = \begin{cases} \beta \frac{s \cdot i}{N} h, & \text{si } (k, j) = (-1, 1), \\ \gamma i h, & \text{si } (k, j) = (0, -1), \\ 1 - \beta \frac{s \cdot i}{N} h - \gamma i h, & \text{si } (k, j) = (0, 0), \\ 0, & \text{e.o.c.} \end{cases} \quad (6.4)$$

donde β es la tasa de contagio y γ es la tasa de recuperación. Aplicando la propiedad de Markov y el teorema de la probabilidad total, podemos describir $p_{(s,i)}(t+h)$ en términos de las probabilidades de transición por medio de la siguiente ecuación en diferencias

$$\begin{aligned} p_{(s,i)}(t+h) &= p_{(s+1,i-1)}(t) \frac{\beta}{N} (i-1)(s+1)h + p_{(s,i+1)}(t) \gamma (i+1)h \\ &+ p_{(s,i)}(t) \left(1 - \left[\frac{\beta s i}{N} - \gamma i \right] h \right). \end{aligned} \quad (6.5)$$

Observemos que el estado $(N, 0)$ es absorbente ya que una vez que no hay ningún infectado en la población no puede haber más contagios, es decir que $p_{(N,0),(N,0)}(h) = 1$, y que el resto de los estados son transitorios. Por lo tanto todos los caminos eventualmente terminan en el estado libre de enfermedad $(N, 0)$.

Finalmente, observemos que la esperanza de $\mathcal{S}(t)$ y de $\mathcal{I}(t)$ se calculan como $\mathbb{E}[\mathcal{S}(t)] = \sum_{s=0}^N s p_{(s,i)}(t)$ y $\mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] = \sum_{s=0}^N i p_{(s,i)}(t)$. Sin embargo, estas ecuaciones no pueden solucionarse de manera directa ya que dependen de momentos de orden mayor.

6.1.2. Modelos epidemiológicos de cadena binomial

En esta sección estudiaremos dos modelos CMTD bien conocidos, el modelo de Greenwood [19] y el de Reed-Frost [1] siguiendo la presentación realizada en [6], [3], [12]. Estos son modelos de cadenas de Markov bivariados que dependen de las variables aleatorias $\mathcal{S}(t)$ y $\mathcal{I}(t)$ y fueron desarrollados para estudiar la transmisión de una

infección en escalas pequeña. Inicialmente, el modelo supone que hay $\mathcal{I}(0) = i_0 \geq 1$ individuos infectados y $\mathcal{S}(0) = s_0$ hospederos susceptibles. Sea p la probabilidad de un contacto entre un infectado un hospedero susceptible, $q = 1 - p$ la probabilidad de que dicho contacto no suceda y β la probabilidad de que el contacto resulte en una infección. De esta forma tenemos que la probabilidad de que uno de los infectados no infecta a uno de los hospederos susceptibles es

$$1 - p + p(1 - \beta) = 1 - p\beta = \alpha.$$

Ahora, se supone que en el tiempo t los individuos infectados están en contacto con todos los miembros susceptibles de la población. Este supuesto cobra sentido en un escenario como un hogar o una escuela. En el tiempo $t + 1$ los individuos susceptibles que contrajeron la enfermedad en el tiempo t se vuelven infecciosos. El periodo de tiempo entre t y $t + 1$ es el periodo de latencia y el periodo infeccioso se reduce a un instante en el tiempo. Solo en el tiempo t los individuos infecciosos $\mathcal{I}(t)$ pueden infectar a los hospederos susceptibles $\mathcal{S}(t)$. Después de ese tiempo, ya no son infecciosos y por lo tanto son removidos de la población. De esta forma, la población al tiempo $t + 1$ satisface la expresión

$$\mathcal{S}(t + 1) + \mathcal{I}(t + 1) = \mathcal{S}(t) \tag{6.6}$$

La diferencia entre el modelo de Greenwood y de Reed-Frost recae en los supuestos sobre la probabilidad de infección. En el modelo de Greenwood se supone que la causa de la infección no está relacionada con el número de infectados, mientras que en modelo de Reed-Frost la causa de la infección sí está relacionada con el número de infectados. De esta forma en el modelo de Greenwood la probabilidad de que un individuo no se infecte es simplemente α mientras que en el modelo de Reed-Frost es $\alpha^{\mathcal{I}(t)}$. Ambos modelos suponen que la probabilidad de transición del estado (s_t, i_t) al estado (s_{t+1}, i_{t+1}) tiene distribución binomial. En ambos modelos el tiempo T para el cual $\mathcal{I}(t) = 0$ y $\mathcal{S}(t) = \mathcal{S}(t - 1)$ o para el cual $\mathcal{S}(t) = 0$ determina el final de la epidemia.

Modelo de Greenwood

En el modelo de Greenwood, la variable aleatoria $\mathcal{S}(t+1)$ tiene distribución binomial que depende de $\mathcal{S}(t)$ y de α , de forma que $\mathcal{S}(t+1) \sim \text{Binomial}(\mathcal{S}(t), \alpha)$. De esta forma, la probabilidad de transición del estado (s_t, i_t) al estado (s_{t+1}, i_{t+1}) depende únicamente de s_t , s_{t+1} y α y está dada por

$$p_{(s_t, i_t), (s_{t+1}, i_{t+1})} = \binom{s_t}{s_{t+1}} \alpha^{s_{t+1}} (1 - \alpha)^{s_t - s_{t+1}}. \quad (6.7)$$

De esta forma tenemos que $\{\mathcal{S}(t) : t = 0, 1, \dots\}$ es una cadena de Markov con probabilidades de transición con distribución binomial y $\mathcal{I}(t)$ puede ser descrito usando la ecuación (6.6). Más aún, la esperanza condicional de $\mathcal{S}(t+1)$ e $\mathcal{I}(t+1)$ está dada por

$$\mathbb{E}[\mathcal{S}(t+1)|\mathcal{S}(t)] = \alpha\mathcal{S}(t), \quad \mathbb{E}[\mathcal{I}(t+1)|\mathcal{S}(t)] = (1 - \alpha)\mathcal{S}(t),$$

y la varianza condicional está dada por

$$\text{Var}(\mathcal{S}(t+1)|\mathcal{S}(t)) = \alpha(1 - \alpha)\mathcal{S}(t) = \text{Var}(\mathcal{I}(t+1)|\mathcal{S}(t)).$$

Finalmente, observemos que si calculamos de forma recursiva las esperanzas condicionales hasta el tiempo 0 obtenemos que

$$\mathbb{E}[\mathcal{S}(t)|\mathcal{S}(0) = s_0] = \alpha^t x_0, \quad \mathbb{E}[\mathcal{I}(t)|\mathcal{S}(0) = x_0] = \alpha^{t-1}(1 - \alpha)x_0.$$

De este resultado se sigue que $\mathbb{E}[\mathcal{S}(t)]$ tiende a 0 conforme t tiende a infinito y como $\mathcal{S}(t)$ es acotada y no negativa entonces debemos tener $\mathcal{S}(t) = 0$ para toda t lo suficientemente grande.

Modelo de Reed-Frost

En el modelo de Reed-Frost, la variable aleatoria $\mathcal{S}(t+1)$ tiene distribución binomial y satisface $\mathcal{S}(t+1) \sim \text{Binomial}(\mathcal{S}(t), \alpha^{\mathcal{I}(t)})$. De esta forma, la probabilidad de transición del estado (s_t, i_t) al estado (s_{t+1}, i_{t+1}) está dada por

$$p_{(s_t, i_t), (s_{t+1}, i_{t+1})} = \binom{s_t}{s_{t+1}} (\alpha^{i_t})^{s_{t+1}} (1 - \alpha^{i_t})^{i_{t+1}}. \quad (6.8)$$

De esta forma, una realización del modelo $(s_0, i_0), (s_1, i_1), \dots, (s_T, i_T)$, donde $y_T = 0 < y_{T-1}$ tendrá probabilidades de transición con la distribución binomial descrita en la ecuación (6.8). Más aún, la esperanza condicional de $(\mathcal{S}(t+1), \mathcal{I}(t+1))$ está dada por

$$\mathbb{E}[(\mathcal{S}(t+1), \mathcal{I}(t+1)) | (\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t))] = (\mathcal{S}(t)\alpha^{\mathcal{I}(t)}, \mathcal{S}(t)(1 - \alpha^{\mathcal{I}(t)})),$$

y la varianza condicional está dada por

$$\text{Var}(\mathcal{S}(t+1) | (\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t))) = \mathcal{S}(t)(1 - p^{\mathcal{I}(t)})p^{\mathcal{I}(t)} = \text{Var}(\mathcal{I}(t+1) | (\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t))).$$

A diferencia de las ecuaciones análogas para el modelo de Greenwood, estas ecuaciones no tienen una solución explícita pero pueden ser calculadas fácilmente de manera recursiva.

Observemos finalmente que los modelos de Greenwood y Reed-Frost difieren cuando $\mathcal{I}_t > 1$ para $t > 0$ ya que sus probabilidades de transición adquieren valores diferentes.

6.1.3. Modelos CMTC

Los modelos CMTC están definidos en una escala de tiempo continua, $t \in [0, \infty)$, pero los estados $\mathcal{S}(t)$, $\mathcal{I}(t)$ y $\mathcal{R}(t)$ son variables aleatorias discretas. En este caso estaremos usando la teoría de las cadenas de Markov en tiempo continuo presentada en la sección 3.1.

Modelo SI CMTC

En el modelo SI CMTC, el proceso estocástico depende de la colección de variables aleatorias $\{\mathcal{I}(t)\}, t \in [0, \infty)$ y sus funciones de probabilidad asociadas $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$, donde

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

El proceso estocástico tiene la propiedad de Markov definida en la sección 3.1.

En un modelo CMTC, nos referimos a las probabilidades de transición como *probabilidades de transición infinitesimales* porque son válidas para un h suficientemente pequeño. Por lo tanto, el término $o(h)$ se incluye en la definición. Las probabilidades de transición infinitesimales se definen de la siguiente manera:

$$p_{ij}(h) = \begin{cases} \frac{\beta}{N}i(N-i)h + o(h) & \text{si } j = i + 1, \\ 1 - \frac{\beta}{N}i(N-i)h + o(h) & \text{si } j = i, \\ o(h) & \text{e.o.c.} \end{cases}$$

Dado que h es lo suficientemente pequeño, solo hay dos posibles cambios de estado: de i a $i + 1$ o de i quedarse en i . Ahora, aplicando la propiedad de Markov para las probabilidades de transición infinitesimales podemos construir la matriz generadora infinitesimal. En lugar de un sistema de ecuaciones en diferencias, esta vez obtendremos un sistema de ecuaciones diferenciales. Supongamos que $\mathbb{P}(\mathcal{I}(0) = i_0) = 1$. Entonces, $p_{i_0,i}(h) = p_i(h)$ y

$$p_i(t+h) = p_{i-1}(t) \frac{\beta}{N}(i-1)(N-i+1)h + p_i(t) \left(1 - \frac{\beta}{N}i(N-i)h \right) + o(h).$$

Restando $p_i(t)$, dividiendo entre h y dejando h tender a cero,

$$\frac{dp_i}{dt} = p_{i-1} \frac{\beta}{N}(i-1)(N-i+1) - p_i \frac{\beta}{N}i(N-i), \quad (6.9)$$

para $i = 1, 2, \dots, N$ y $\frac{dp_0}{dt} = 0$. Estas ecuaciones pueden expresarse en notación

matricial como

$$\frac{dp}{dt} = \mathbf{Q}p, \quad (6.10)$$

donde $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$ y la matriz \mathbf{Q} está definida de la siguiente manera:

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} -\frac{\beta}{N}1(N-1) & \frac{\beta}{N}1(N-1) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\beta}{N}2(N-2) & \frac{\beta}{N}2(N-2) & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\frac{\beta}{N}(N-1)(1) & \frac{\beta}{N}(N-1)(1) \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Se pueden derivar ecuaciones diferenciales para la media y momentos de orden mayor de $\mathcal{I}(t)$ de las ecuaciones diferenciales (6.10). Esto se hace siguiendo la presentación hecha en [3]. Para ello podemos usar la función generadora de probabilidad o la función generadora de momentos. La función generadora de probabilidad para $\mathcal{I}(t)$ está definida como

$$\mathcal{P}(\theta, t) = \mathbb{E}[\theta^{\mathcal{I}(t)}] = \sum_{i=0}^N p_i(t)\theta^i$$

y la función generadora de momentos como

$$M(\theta, t) = \mathbb{E}[e^{\theta\mathcal{I}(t)}] = \sum_{i=0}^N p_i(t)e^{i\theta}.$$

Usamos la función generadora de momentos para derivar las ecuaciones, ya que el método de derivación es más simple que con la función generadora de probabilidad. Además, los momentos de la distribución correspondiente a $\mathcal{I}(t)$ pueden calcularse fácilmente de la función generadora de momentos,

$$\left. \frac{\partial^k M}{\partial \theta^k} \right|_{\theta=0} = \mathbb{E}[\mathcal{I}^k(t)],$$

para $k = 1, \dots, n$.

Primero, derivamos una ecuación diferencial que satisfaga la función generadora de momentos. Para ello, multiplicamos las ecuaciones (6.9) por $e^{i\theta}$ y sumamos sobre i . De esta forma obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial M}{\partial t} &= \sum_{i=0}^N \frac{dp_i}{dt} e^{i\theta} \\ &= \beta(e^\theta - 1) \sum_{i=1}^N i p_i e^{i\theta} - \frac{\beta}{N}(e^\theta - 1) \sum_{i=1}^N i^2 p_i e^{i\theta}. \end{aligned}$$

Las sumas del lado derecho pueden sustituirse por $\frac{\partial M}{\partial \theta}$ o $\frac{\partial^2 M}{\partial \theta^2}$. Así, obtenemos la siguiente ecuación diferencial parcial de segundo orden para la función generadora de momentos.

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \beta(e^\theta - 1) \frac{\partial M}{\partial \theta} - \frac{\beta}{N}(e^\theta - 1) \frac{\partial^2 M}{\partial \theta^2}. \quad (6.11)$$

En [5], se deriva una forma general para la ecuación diferencial parcial que satisfacen la función generadora de momentos y la función generadora de probabilidad, basada en las probabilidades infinitesimales de transición del proceso.

La ecuación diferencial parcial para la función generadora de momentos, (6.11), se puede usar para obtener una ecuación diferencial ordinaria para la media de $\mathcal{I}(t)$. Diferenciando (6.11) con respecto a θ y evaluando en $\theta = 0$ obtenemos la siguiente ecuación diferencial ordinaria que satisface $\mathbb{E}[\mathcal{I}(t)]$,

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathcal{I}(t)]}{dt} = \beta\mathbb{E}[\mathcal{I}(t)] - \frac{\beta}{N}\mathbb{E}[\mathcal{I}^2(t)].$$

Dado que la ecuación diferencial para la media depende del segundo momento, no se puede resolver de forma directa.

6.2. Definición del modelo

En el contexto epidemiológico, para el Modelo de Moran cada individuo hospedero “escoge” a una persona de la población con igual probabilidad y tiene un contacto. En caso de que el par que hace contacto sea susceptible e infectado, el individuo susceptible se infecta con probabilidad β .

Uno de los principales supuestos de este modelo es la mezcla homogénea en la población, la cual implica que cualquier individuo en la población puede encontrarse con cualquier otro con igual probabilidad en una unidad de tiempo. Por lo general, es una simplificación fuerte de la realidad para la mayor parte de las poblaciones humanas, que con frecuencia están muy estructuradas en subgrupos cuyos individuos tienen más probabilidad de relacionarse entre sí que con los individuos de otros subgrupos.

Otro supuesto del modelo es que los contagios son un evento aleatorio y todos los individuos susceptibles se contagian con probabilidad β al tener un contacto con un individuo infeccioso. Este supuesto omite cualquier heterogeneidad generada por diferencias entre individuos tales como diferencias en respuesta inmune potencialmente asociadas a su edad o a la presencia de comorbilidades. Además, se supone que la población es grande, cerrada y que no ocurren nacimientos ni muertes a lo largo de la epidemia.

Finalmente, se supone que los contactos de una persona se pueden modelar como un proceso Poisson de tasa uno. Otra forma de pensar este supuesto es que el tiempo de espera entre cada contacto es una variables aleatoria exponencial con tasa 1. Aunque esto es una simplificación, solo es un supuesto de construcción el cual puede ajustarse reescalando la tasa con la que los individuos tienen un contacto.

Por otro lado, notemos que, a pesar de que la dinámica del modelo SI probabilista está basada en la dinámica del modelo de Moran, hay muchos casos dentro de la interacción entre individuos en el modelo de Moran que no resultan de interés en términos epidemiológicos (ver figura 6.1). De ahora en adelante consideraremos únicamente los contactos infecciosos dentro del modelo SI probabilista y omitiremos los contactos que no resulten en una infección nueva. Observemos que las relaciones en

el modelo de Moran pueden pensarse como relaciones “dirigidas” ya que cuando un individuo escoge a su ancestro, hereda su genotipo, pero el ancestro no se modifica. Las relaciones en el SI probabilista se pensarán de esta misma forma. Así, cuando un individuo susceptible tiene un contacto “dirigido” con un individuo infectado este puede contraer la infección; sin embargo, si un individuo infectado tiene un contacto “dirigido” con un individuo susceptible este no puede heredar su característica de susceptibilidad.

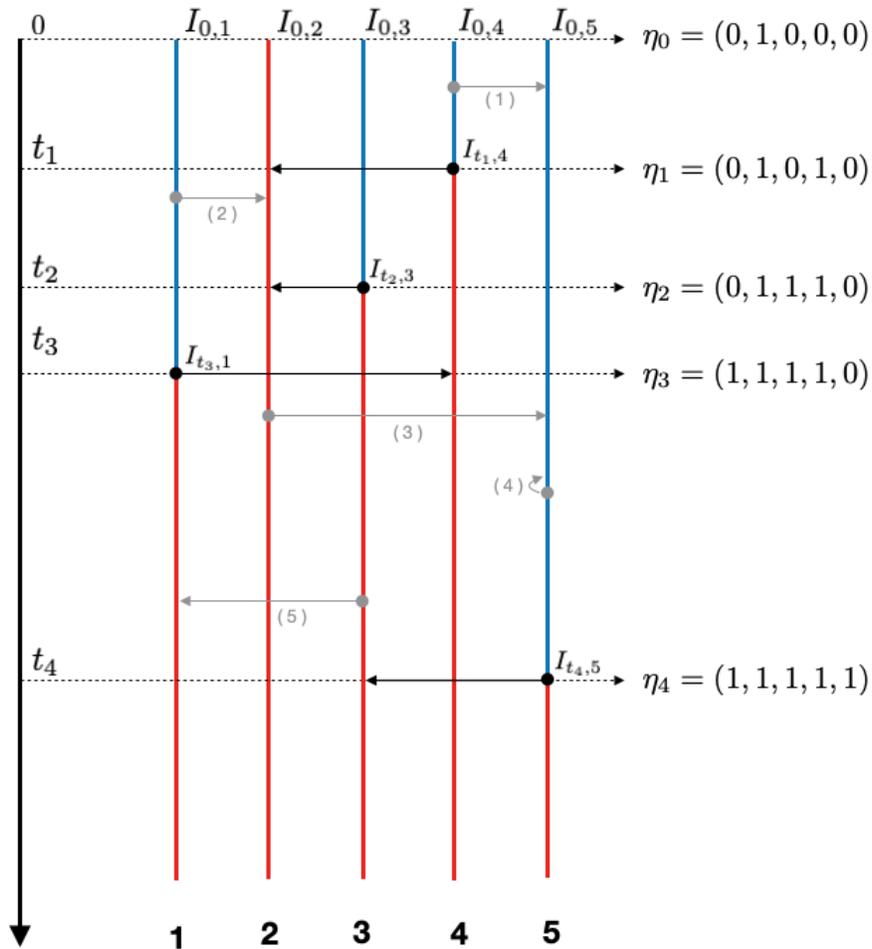


Figura 6.1: Ejemplo de la cadena de Markov del modelo SI probabilista con cinco individuos incluyendo las interacciones heredadas del modelo de Moran que no resultan relevantes para el desarrollo de una epidemia en color gris: (1) cuando hay un contacto entre susceptibles, (2) cuando un susceptible tiene un contacto con un infectado pero no resulta en contagio, (3) cuando un infectado tiene un contacto con un susceptible, (4) cuando un individuo tiene contacto consigo mismo y (5) cuando hay un contacto entre infectados.

Podemos ahora construir una Cadena de Markov a tiempo continuo, cuya dinámica sea la recién planteada para el modelo SI probabilista. Para una población de tamaño N , definamos entonces la familia de variables aleatorias $\{\eta_t : t \geq 0\}$ que toman valores en el espacio de estados $\Omega = \{0, 1\}^N$, donde el valor 0 representa el estado susceptible y el valor 1 representa el estado infectado. Definimos a η_t como $\eta_t = (\eta_{t,1}, \eta_{t,2}, \dots, \eta_{t,N})$ donde $\eta_{t,j} \in \{0, 1\}$ para cada $j \in \{1, \dots, N\}$, de forma que $\eta_{t,j}$ representa el estado del individuo j al tiempo t en relación con la infección, con 0 susceptible y 1 infectado. Así, η_t describe el avance de la epidemia al tiempo t .

Veamos los estados a los que puede darse una transición cuando la cadena se encuentra en un estado particular η al tiempo t . Para ello definimos la siguiente relación entre estados $\eta, \varphi \in \Omega$:

$$\varphi \leq \eta \Leftrightarrow \varphi(i) \leq \eta(i) \quad \forall i \in \{1, \dots, N\}.$$

De esta forma tenemos que una cadena puede hacer transición del estado η al estado φ solo si se cumple que $\varphi \leq \eta$ y $\varphi(j) \neq \eta(j)$ para una única j en $\{1, \dots, N\}$. En tal caso, tenemos que la tasa de transición de η a φ es

$$q_{\eta,\varphi} = \beta \cdot S_t \cdot \frac{N - S_t}{N}, \quad (6.12)$$

donde $S_t = \#\{j : \eta(j) = 0\}$. Así tenemos que la cadena de Markov $\{\eta_t : t \geq 0\}$ tiene la misma dinámica que el modelo SI probabilista explicado informalmente al comienzo de esta sección.

Para una población de tamaño N definimos el proceso $\{S_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados $E = \{0, 1, \dots, N\}$ donde S_t representa el número de individuos susceptibles al tiempo t . Así como el proceso A_t del Modelo de Moran, definido en la sección 3.2.1, puede verse como un proceso de nacimiento y muerte; el proceso S_t puede verse como un proceso de muerte con tasas de transición dadas por:

$$s \rightarrow s - 1 \text{ con tasa } \beta \cdot s \cdot \frac{N - s}{N}, \quad \text{con } 0 < s < N. \quad (6.13)$$

Observemos que, de igual forma, podemos definir el proceso de $\{I_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados E donde I_t representa el número de infectados al tiempo t . Siguiendo el argumento anterior, podemos pensar al proceso I_t como un proceso de nacimiento con tasas de transición dadas por:

$$i \rightarrow i + 1 \text{ con tasa } \beta \cdot i \cdot \frac{N - i}{N}, \quad \text{con } 0 < i < N. \quad (6.14)$$

Observación 6.1. *Dado que $I_t = N - S_t$ tenemos que:*

$$\beta \cdot I_t \cdot \frac{N - I_t}{N} = \beta \cdot (N - S_t) \cdot \frac{N - (N - S_t)}{N} = \beta \cdot (N - S_t) \cdot \frac{S_t}{N} = \beta \cdot S_t \cdot \frac{N - S_t}{N}.$$

Por lo tanto la tasa con la que el proceso I_t hace transición del estado I_t al estado $I_t + 1$ es igual a la tasa con la que el proceso S_t hace transición del estado S_t al estado $S_t - 1$.

Ahora definiremos el proceso a tiempo reverso de S_t en un intervalo de tiempo $[0, T]$, con T constante, y veremos que es igual en distribución al proceso I_t en el intervalo de tiempo $[0, T]$. Comencemos por observar que el proceso $\{S_t : t \geq 0\}$ tiene trayectorias càdlàg¹. Esto quiere decir que $S_t(\omega)$ es càdlàg con probabilidad 1. Resulta importante esta observación ya que si tomásemos al proceso $S_{(T-t)}$ como la definición del proceso a tiempo reverso, este tendría trayectorias càglàd. Para evitar este problema definimos el proceso a tiempo reverso de S_t en el intervalo $[0, T]$ de la siguiente manera:

Definición 6.1. Sea $T > 0$ una constante. Definimos el proceso a tiempo reverso de S_t en el intervalo $[0, T]$ como

$$\mathcal{I}_t := S_{(T-t)^-} \quad \text{con } 0 \leq t \leq T,$$

recordando la notación $f(t^-) := \lim_{s \uparrow t} f(s)$.

De esta forma aseguramos que \mathcal{I}_t tenga trayectorias càdlàg.

¹Una función càdlàg es una función continua por la derecha y con límites por la izquierda

Teorema 6.1. Para $T = \inf\{t \geq 0 : I_t = N - 1\}$, se cumple que $\{\mathcal{I}_t : 0 \leq t \leq T\}$ es igual en distribución a $\{I_t : 0 \leq t \leq T\}$, lo cual se denota como

$$\{\mathcal{I}_t : 0 \leq t \leq T\} \stackrel{d}{=} \{I_t : 0 \leq t \leq T\}.$$

Demostración. Comencemos por observar que tanto el proceso I_t como el proceso a tiempo reverso de S_t , \mathcal{I}_t , tienen trayectorias càdlàg.

Ahora veamos que ambos procesos tienen la misma distribución inicial. Por un lado tenemos que:

$$\mathcal{I}_0 = S_{T^-} = N - I_{T^-} = N - (N - 1) = 1.$$

Por otro lado, simplemente tenemos que $I_0 = 1$. Por lo tanto, se cumple que el proceso \mathcal{I}_0 y el proceso I_0 tienen la misma distribución inicial.

Finalmente, veamos que ambos procesos tienen la misma tasa de transición. Por un lado tenemos que \mathcal{I}_t hace transición de s a $s + 1$ con tasa $\beta \cdot s \cdot \frac{N-s}{N}$, donde $0 < s < N$. Por otro lado, I_t hace transición de i a $i + 1$ con tasa $\beta \cdot i \cdot \frac{N-i}{N}$, donde $0 < i < N$. Como $i = N - s$, tenemos que \mathcal{I}_t e I_t tienen las mismas tasas de transición.

De esta forma tenemos que para $T = \inf\{t \geq 0 : I_t = N - 1\}$ se cumple que $\{\mathcal{I}_t : 0 \leq t \leq T\} \stackrel{d}{=} \{I_t : 0 \leq t \leq T\}$.

□

Haciendo uso de las tasas de transición descritas en la ecuación (6.13) podemos definir el generador infinitesimal de la cadena $\{S_t : t \geq 0\}$ como la matriz de ceros \mathbf{G} de tamaño $N \times N$ con entradas diferentes de cero dadas por

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_{i,i} &= -\beta \cdot i \cdot \frac{N-i}{N} & \text{para } i \in \{1, \dots, N-1\}, \\ \mathbf{G}_{i,i-1} &= \beta \cdot i \cdot \frac{N-i}{N} & \text{para } i \in \{1, \dots, N-1\}, \\ \mathbf{G}_{0,i} &= \mathbf{G}_{N,i} = 0 & \text{para } i \in \{0, \dots, N\}. \end{aligned} \tag{6.15}$$

En la figura 6.1 se muestra una simulación del proceso $\{S_t : t \geq 0\}$ con una población de 20 individuos, de los cuales 19 son susceptibles y uno está infectado al tiempo 0, con probabilidad de transmisión efectiva $\beta = 0.3$. Se muestra también la curva de infectados, calculada como $I_t = 20 - S_t$.

Observemos que la cadena de Markov $\{\eta_t : t \geq 0\}$ es tal que todos los estados en Ω son transitorios a excepción del vector cuyas entradas son todas 1, lo que describe una población conformada únicamente por personas infectadas. De esto se sigue que el proceso $\{S_t : t \geq 0\}$ es tal que los estados $N - 1, N - 2, \dots, 1$ son transitorios y el estado 0 es absorbente, y que el proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ es tal que los estados $1, 2, \dots, N - 1$ son transitorios y el estado N es absorbente.

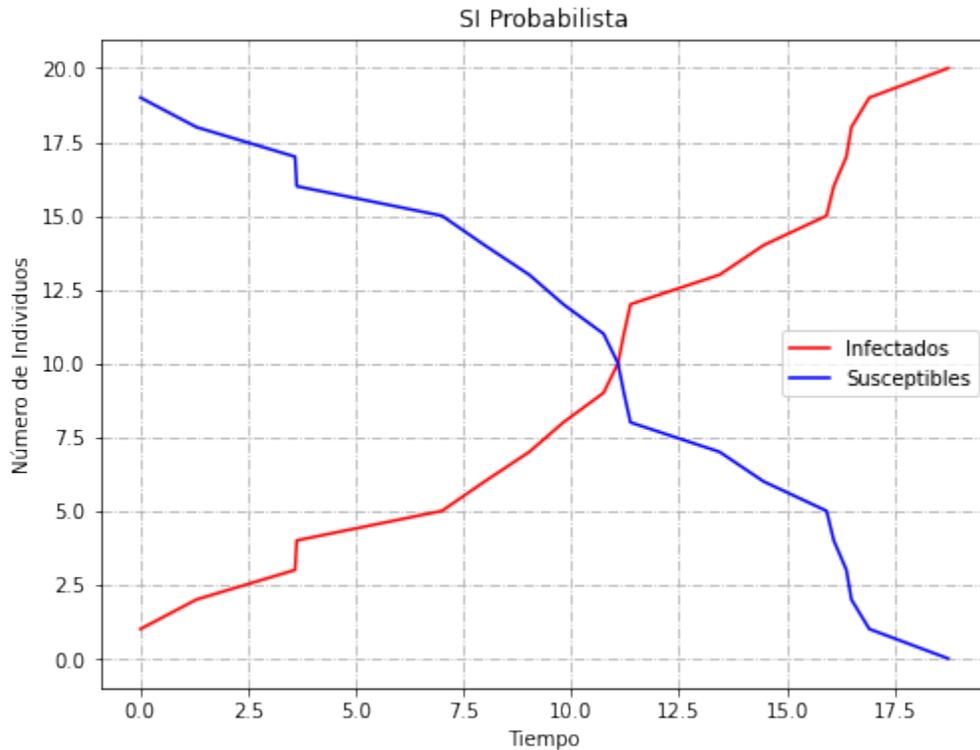


Figura 6.2: Simulación de S_t e I_t con una población de tamaño 20, con $I_0 = 1$ y $S_0 = 19$ y con $\beta = 0.3$.

6.3. Primeros resultados

Primero mostraré que el comportamiento promedio en proporciones del proceso SI probabilista tiende a la ecuación diferencial del modelo SI determinista cuando el tamaño de la población tiende a infinito y el tamaño del paso de tiempo tiende a cero. Para ver cómo el modelo SI determinista se recupera del modelo SI probabilista se hará una aproximación de campo medio, usado por ejemplo en [23].

Considerando una población de tamaño N y un tamaño de paso h , pequeño, definamos la variable aleatoria $X^h(t)$ que representa al número de infectados nuevos en un intervalo de tiempo $(t, t + h)$. De esta forma tenemos que las cantidades de susceptibles e infectados al tiempo $t + h$ están dadas por:

$$S(t + h) = S(t) - X^h(t), \quad (6.16)$$

$$I(t + h) = I(t) + X^h(t). \quad (6.17)$$

Reorganizando las ecuaciones (6.16) y (6.17) obtenemos:

$$S(t + h) - S(t) = -X^h(t), \quad (6.18)$$

$$I(t + h) - I(t) = X^h(t). \quad (6.19)$$

Al dividir ahora ambos lados de las ecuaciones (6.18) y (6.19) entre N obtenemos:

$$\frac{S(t + h) - S(t)}{N} = -\frac{X^h(t)}{N}, \quad (6.20)$$

$$\frac{I(t + h) - I(t)}{N} = \frac{X^h(t)}{N}, \quad (6.21)$$

donde $\frac{X^h(t)}{N}$ toma valores en el conjunto $\{0, 1/N, \dots, S(t)/N\}$ y representa la proporción de individuos infectados durante el intervalo de tiempo $(t, t + h)$. Si denotamos por $x(t)$ a $\frac{S(t)}{N}$ y por $y(t)$ a $\frac{I(t)}{N}$ obtenemos:

$$x(t+h) - x(t) = -\frac{X^h(t)}{N}, \quad (6.22)$$

$$y(t+h) - y(t) = \frac{X^h(t)}{N}. \quad (6.23)$$

Comencemos por calcular la esperanza en ambos lados de cada una de las ecuaciones (6.22) y (6.23). Para ello notemos que el lado derecho de cada una de las ecuaciones es una variable aleatoria, por lo que al calcular la esperanza de ambos lados obtenemos

$$x(t+h) - x(t) = -\frac{1}{N}\mathbb{E}[X^h(t)], \quad (6.24)$$

$$y(t+h) - y(t) = \frac{1}{N}\mathbb{E}[X^h(t)]. \quad (6.25)$$

Calculemos entonces $\mathbb{E}[X^h(t)]$. Aplicando la definición de la esperanza tenemos que

$$\mathbb{E}[X^h(t)] = 0 + 1 \cdot P_{S(t), S(t)-1}(h) + \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot P_{S(t), S(t)-j}(h),$$

y por el Lema 3.3 se tiene que para cada $j \geq 2$ la probabilidad $P_{S(t), S(t)-j}(h)$ es $o(h)$, por lo que

$$\mathbb{E}[X^h(t)] = P_{S(t), S(t)-1}(h) + \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot o(h).$$

Como haremos tender h a 0, podemos tomar un valor de h lo suficientemente pequeño, de forma que se cumpla el Teorema 3.4 y tengamos que

$$\mathbb{E}[X^h(t)] = g_{S(t), S(t)-1} \cdot h + o(h) + \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot o(h). \quad (6.26)$$

Tomando el valor de $\mathbb{E}[X^h(t)]$ de la ecuación (6.26) y sustituyéndolo en la ecuación (6.24) obtenemos

$$x(t+h) - x(t) = -\frac{1}{N}g_{S(t), S(t)-1} \cdot h - \frac{1}{N}o(h) - \frac{1}{N} \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot o(h).$$

Recordemos que $g_{S(t),S(t)-1} = \beta \cdot S(t) \cdot \frac{N-S(t)}{N}$ donde $N - S(t) = I(t)$. Sustituyendo esta expresión en la de arriba obtenemos que

$$x(t+h) - x(t) = -\beta \cdot \frac{S(t)}{N} \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot h - \frac{1}{N} o(h) - \frac{1}{N} \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot o(h),$$

lo cual es igual a

$$x(t+h) - x(t) = -\beta \cdot x(t) \cdot y(t) \cdot h - \frac{1}{N} o(h) - \frac{1}{N} \sum_{j=2}^{S(t)} j \cdot o(h).$$

Al hacer tender N a infinito obtenemos

$$x(t+h) - x(t) = -\beta \cdot x(t) \cdot y(t) \cdot h,$$

donde $x(t)$ y $y(t)$ son densidades poblacionales. Al dividir ambos lados de la igualdad entre h se obtiene

$$\frac{x(t+h) - x(t)}{h} = -\beta \cdot x(t) \cdot y(t),$$

y al tomar el límite cuando h tiende a cero obtenemos que

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy. \quad (6.27)$$

Esto significa que el cambio medio en la proporción de susceptibles en el SI probabilístico dado por la ecuación (6.24) converge al cambio en los susceptibles del SI dado por la ecuación (5.7) cuando el tamaño de la población, N , tiende a infinito y el tamaño de paso, h , tiende a cero. Teniendo en cuenta la Observación 6.1 y con un procedimiento análogo al anterior es fácil corroborar que

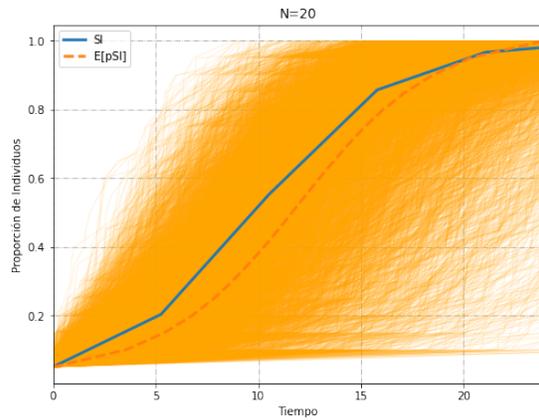
$$\frac{y(t+h) - y(t)}{h} = \beta \cdot x(t) \cdot y(t),$$

donde, una vez más, $x(t)$ y $y(t)$ son densidades poblacionales y al hacer h tender a

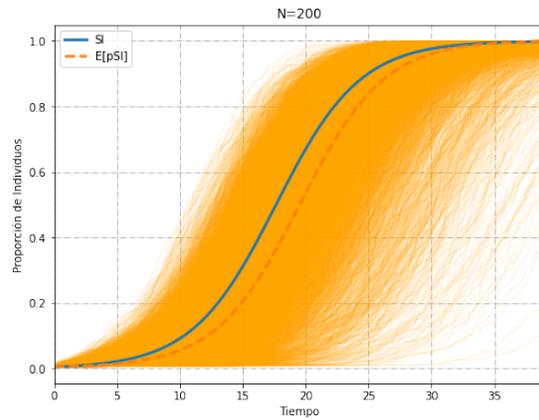
cero obtenemos que

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy. \quad (6.28)$$

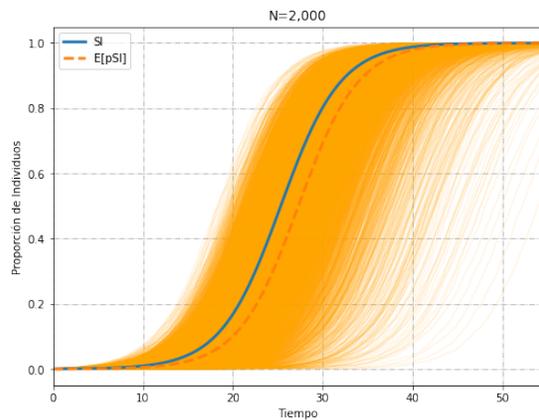
Lo cual implica que el cambio medio en la proporción de infectados en el SI probabilístico dada por la ecuación (6.25) converge al cambio en los infectados del SI dado por la ecuación (5.8) cuando el tamaño de la población, N , tiende a infinito y el tamaño de paso de tiempo, h , tiende a cero.



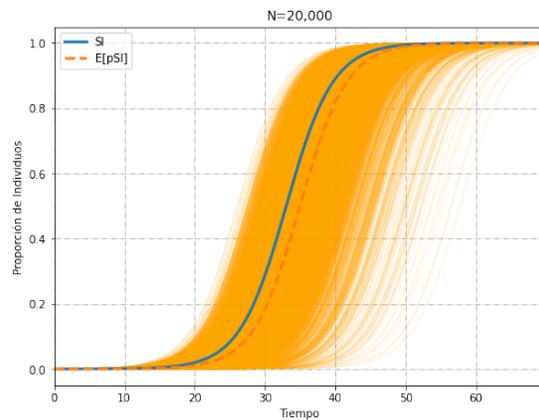
(a) Tamaño poblacional $N = 20$



(b) Tamaño poblacional $N = 200$



(c) Tamaño poblacional $N = 2,000$



(d) Tamaño poblacional $N = 20,000$

Figura 6.3: Convergencia del comportamiento promedio de la curva de la fracción de infectados, $I(t)$, del modelo SI probabilista con 5,000 iteraciones y la curva de infectados del modelo SI determinista. Se muestran en cada una de las gráficas cada una de las 5,000 iteraciones de la curva de infectados del SI probabilista (líneas naranjas claro), el promedio de las 5,000 iteraciones (línea punteada naranja) y la curva de infectados del SI determinista (en azul).

Tomando lo anterior en consideración, puede decirse que el modelo SI determinista es un caso límite del comportamiento esperado del SI probabilista cuando el tamaño poblacional es lo suficientemente grande y cuando la ventana de tiempo de observación es corta. Como consecuencia, su dinámica promedio coincide, como se puede apreciar en la figura 6.3.

6.4. Proceso Look-Down del modelo

Al igual que con el Look-Down para el modelo de Moran, comencemos por considerar el conjunto de rectas $\mathcal{V} := \mathbb{R} \times [N]$ donde el par (t, i) etiqueta al individuo que está en el nivel i al tiempo t . Como se vio en la sección 4.1, el proceso Look-Down ordena a los individuos en cualquier tiempo en niveles. Para el Look-Down del modelo SI probabilista tomaremos la siguiente definición de nivel:

Definición 6.2 (Nivel en el SI probabilista). Para cada individuo $j \in \{1, \dots, N\}$, se define el nivel n_j como:

$$n_j = k \text{ tal que } \tau_{(k)} = \tau_j,$$

donde τ_j es el tiempo, aleatorio, en el que se infectó el individuo j y $\tau_{(1)}, \tau_{(2)}, \dots, \tau_{(N)}$ son los estadísticos de orden de los tiempos de infección de los individuos, con la convención $\tau_i = 0$ si $I_{0,i} = I$.

Observemos que, con la definición anterior, los niveles en el modelo SI probabilista equivalen al orden en el que se infectaron los hospederos susceptibles. Por ejemplo, si el nivel de un individuo es igual a tres, esto querría decir que fue la tercer persona en infectarse. Como consecuencia de la definición, el tiempo en el que se infectó un individuo en el nivel i es menor que el de cualquier individuo en un nivel mayor. A diferencia del proceso Look-Down del modelo Moran, los niveles están fijos en el tiempo. Para cada par ordenado de niveles $i < j$, definimos a \mathcal{P}_{ij} como el conjunto de puntos aleatorios de un proceso de Poisson de tasa 1 en \mathbb{R} , siendo todos estos procesos

independientes. De ahora en adelante diremos que para cada tiempo $t \in \mathcal{P}_{ij}$ tal que

$$\mathbb{1}_{\{I_{t,j}=S\}} \cdot \mathbb{1}_{\{I_{t,i}=I\}} \cdot B_t = 1 \quad \text{con} \quad B_t \sim \text{Bernoulli}(\beta), \quad (6.29)$$

el nivel j *ve hacia abajo* al nivel i , lo cual representa que el individuo en el nivel i infectó al individuo en el nivel j . Es necesario aclarar que cada una de las variables aleatorias Bernoulli, B_t , usadas en la ecuación (6.29) es independiente de las demás e independiente de cada uno de los procesos de Poisson \mathcal{P}_{ij} . De ahora en adelante denotaremos por \mathcal{L}_{ij} al conjunto de tiempos en los que el nivel j ve hacia abajo al nivel i , es decir que \mathcal{L}_{ij} es el conjunto conformado por los tiempos $t \in \mathcal{P}_{ij}$ que cumplen con la ecuación (6.29). Así, para cada tiempo t_0 , cuando el nivel j mira hacia abajo al nivel i , los individuos en los niveles $j, j+1, \dots, N-1$ son *empujados* un nivel hacia arriba para hacer espacio para el individuo (t_0, j) y el individuo en el nivel N es empujado al infinito. El nuevo individuo es eventualmente empujado un nivel hacia arriba cada que hay un nacimiento en los niveles inferiores. Para ser precisos, el nuevo individuo infectado en el nivel j al tiempo t_0 es empujado hacia arriba en los tiempos $t_1 < t_2 < \dots < t_{N-j+1}$ donde para toda $n = 1, 2, \dots, N-j+1$ el tiempo t_n es un punto de \mathcal{L}_{ik} para i y k tales que $1 \leq i < k < j+n$; esto se puede observar en la figura 6.4.

Basado en los soportes de procesos de Poisson adelgazados \mathcal{L}_{ij} construiremos una partición aleatoria \mathcal{G} de \mathcal{V} cuyos elementos de partición llamaremos “líneas”. Cualquier partición \mathcal{G} siempre contendrá la llamada línea inmortal $\iota := \mathbb{R} \times \{1\}$. En el contexto del SI probabilista, la línea inmortal siempre representará al primer individuo infectado, con el que inició la epidemia.

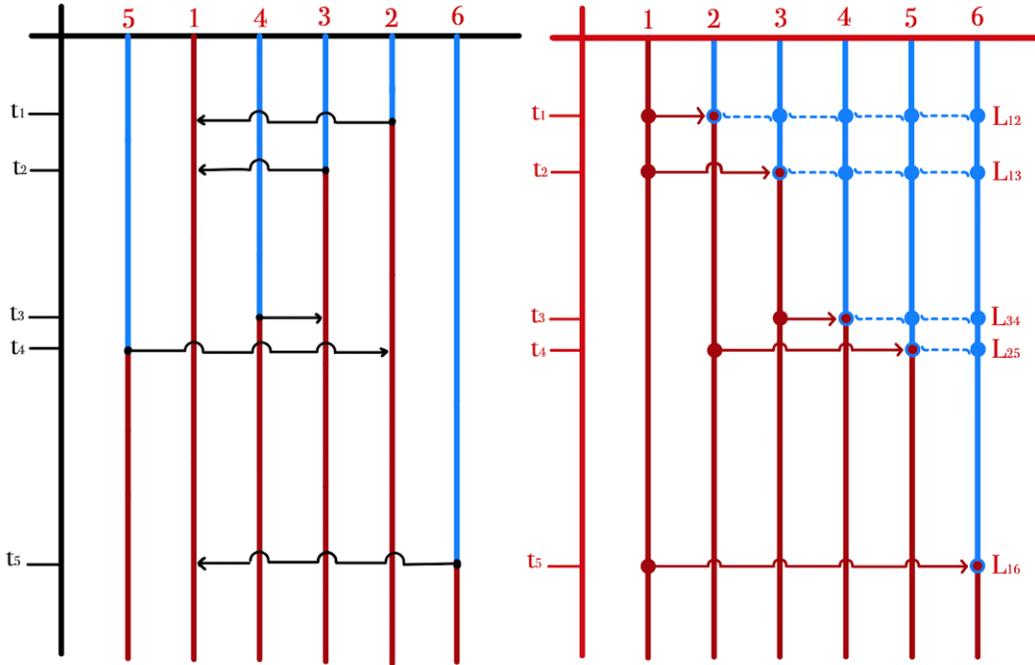


Figura 6.4: La gráfica de la izquierda es un ejemplo de un proceso SI probabilista con seis individuos y probabilidad de infección $\beta = 0.5$. En dicha gráfica se observan los tiempos en los que cada uno de los hospederos susceptibles se infectó, y las flechas negras representan el contacto infeccioso. Arriba de la gráfica se observan los niveles de los individuos, correspondientes al orden en el que se dieron las infecciones. La gráfica de la derecha es la gráfica look-down equivalente al proceso SI probabilista descrito en la gráfica de la izquierda. Las flechas rojas representan las infecciones y las líneas punteadas representan los empujes generados por dichas infecciones. Adicionalmente, se muestran los procesos de Poisson adelgazados \mathcal{L}_{ij} de los que provienen los tiempos en los que un individuo j vio hacia abajo a un individuo i .

Al igual que en el proceso Look-Down del modelo de Moran, para cada $j > 1$, cualquier punto $s_0 \in \bigcup_i \mathcal{L}_{ij}$ inicia una línea $G \in \mathcal{G}$ de la forma

$$G = ([s_0, s_1] \times \{j\}) \cup ([s_1, s_2] \times \{j+1\}) \cup \dots \cup ([s_{N-j}, s_{N-j+1}] \times \{N\}). \quad (6.30)$$

La nueva definición de nivel nos brinda una forma sencilla de obtener la gráfica de Look-Down asociada a una simulación del proceso SI probabilista. Como los niveles son fijos en el tiempo y la dinámica del SI probabilista es invariante ante permutaciones de los individuos, podemos reorganizarlos en la gráfica del SI probabilista en el orden de sus niveles.

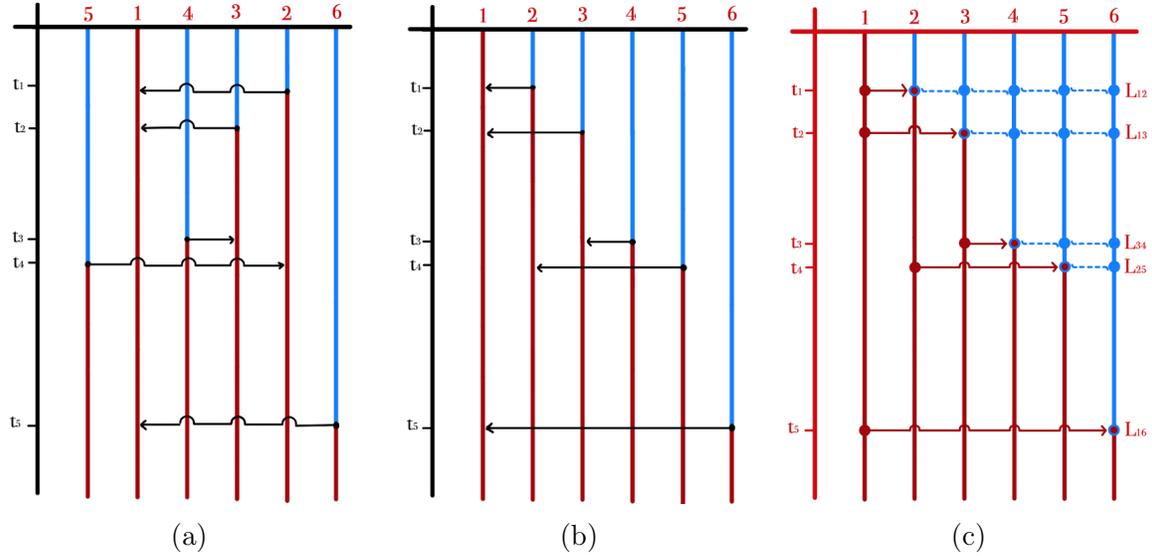


Figura 6.5: Ejemplo de obtención de la gráfica Look-Down a partir de la reorganización de la gráfica de un SI probabilista en orden ascendente de los niveles. (a) muestra la gráfica del proceso SI probabilista, (b) muestra la gráfica del mismo proceso reordenado por niveles y (c) muestra la gráfica Look-Down equivalente al proceso.

Al igual que en el proceso Look-Down definido para el modelo de Moran, para cada individuo $v = (t, i)$ en \mathcal{V} hay una única línea en \mathcal{G} a la que pertenece, y que denotaremos G_v . De esta forma, el *proceso de nivel hacia adelante* iniciado por el individuo $u = (s, i)$ está dado por el nivel de G_u al tiempo t , $Y_s^t(i)$ con $t \geq s$.

Por otro lado, el *proceso de nivel hacia atrás* $X_s^t(i)$, $s \geq t$, de un individuo $v = (t, j)$ se encuentra al seguir hacia atrás el nivel de G_v hasta el tiempo de nacimiento de G_v , luego saltar al nivel del individuo u del cual nació G_v y seguir hacia atrás el nivel de G_u hasta el tiempo de nacimiento de $u = (s, i)$ y así sucesivamente. Un ejemplo de estos procesos se puede encontrar en la figura 6.6.

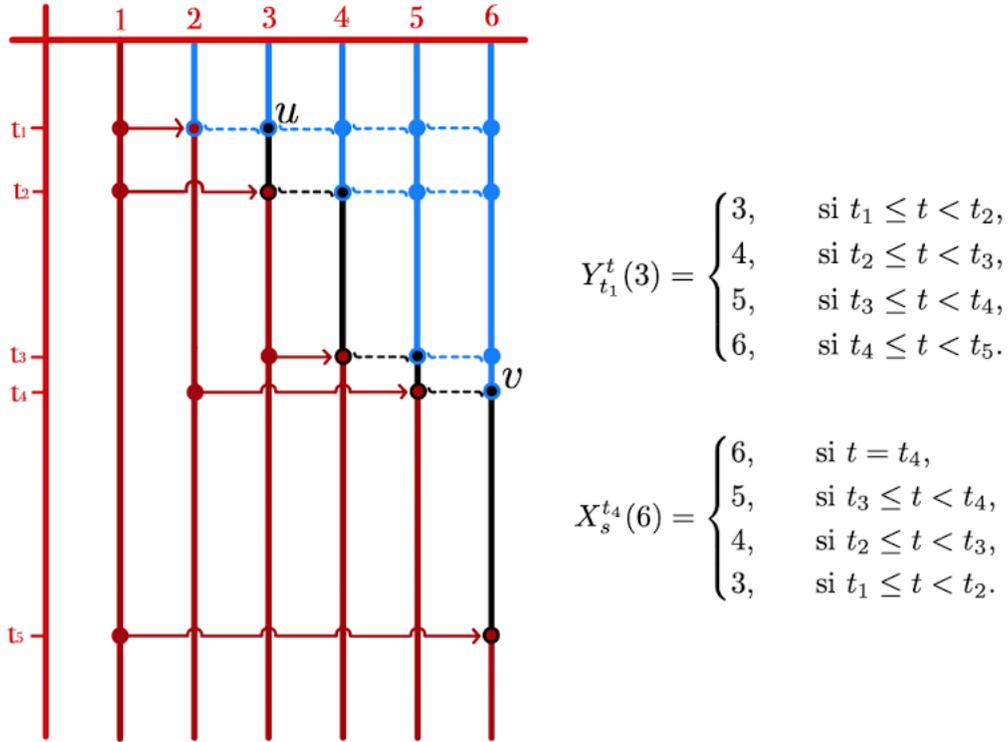


Figura 6.6: Ejemplo de los procesos de nivel hacia adelante y hacia atrás sobre la gráfica Look-Down del modelo SI probabilista. El proceso de nivel hacia adelante está desarrollado para el individuo $u = (t_1, 3)$ y corre del tiempo t_1 al tiempo t_5 . El proceso de nivel hacia atrás está desarrollado para el individuo $v = (t_4, 6)$ y corre del tiempo t_4 al tiempo t_2 . Ambos procesos están marcados con una línea negra y puede pensarse como que solo cambia el orden en el que se la recorre: el proceso de nivel hacia adelante la recorre de u a v y el proceso de nivel hacia atrás la recorre de v a u .

De esta forma, con el proceso Look-Down definido para el modelo SI probabilista podemos trazar los contactos infecciosos dentro de la población. De esta forma decimos que la cadena de transmisión por medio de la cual se infectó el individuo $v = (t, j)$ es:

$$(s, X_t^s(j))_{0 \leq s \leq t}.$$

A diferencia del modelo de Moran, en el modelo SI probabilista sabemos que al alcanzarse la fijación, la población está conformada únicamente por personas infectadas, cuyas cadenas de infección comienzan en última instancia con el primer individuo infectado al tiempo 0. Es decir que el ACMR siempre es el individuo i tal que $I_{0,i} = 1$.

Retomando la notación del proceso Look-Down definido para el modelo de Moran,

diremos que B es el tiempo en el que el nivel 2 ve hacia abajo al nivel 1, lo cual representa la primera transmisión de la epidemia y que E es el tiempo en el que la propagación de patógeno iniciada por el individuo $(B, 2)$ es empujada al nivel N , lo cual representa el último contagio de la epidemia, con el agotamiento de los susceptibles y dando fin a la misma.

Notemos que en cualquier tiempo τ entre B y E , todos los niveles $1, \dots, Y_B^\tau(3) - 1$ están ocupados por individuos infectados, mientras que el nivel $Y_B^\tau(3)$ no lo está. Por lo tanto definimos

$$F_B^\tau := Y_B^\tau(3) - 1 = I_\tau, \quad B \leq \tau < E, \quad (6.31)$$

la curva de fijación que comienza en el tiempo B .

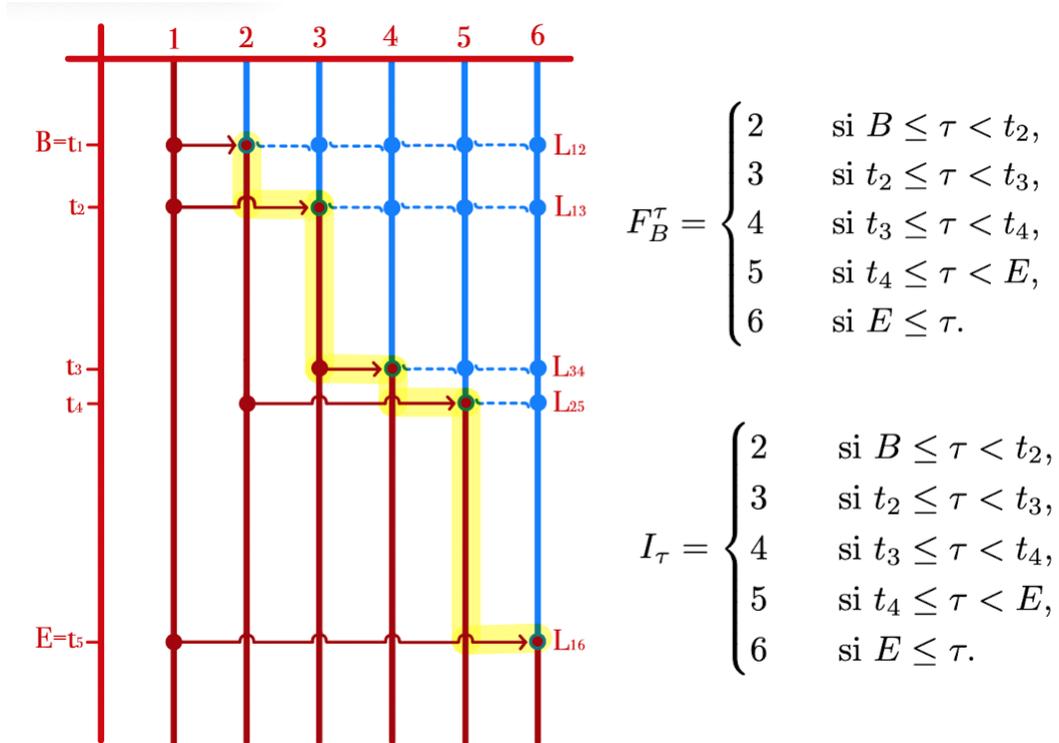


Figura 6.7: Ejemplo de la curva de fijación sobre la gráfica Look-Down de la figura 6.4. La curva de fijación se encuentra resaltada con color amarillo y se observa como esta es igual a la curva del proceso I_t .

Como se observa en la figura 6.7 el proceso F_B^τ es el proceso que cuenta el número de infectados, I_τ . Por lo tanto proponemos al proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ como descriptor del desarrollo de la epidemia.

6.5. Semigrupo del proceso I_t

En esta sección calcularemos el semigrupo del proceso $\{I_t : t \geq 0\}$. Comencemos por recordar que el proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ puede verse como un proceso de nacimientos puro con espacio de estados $S = \{1, 2, \dots, N\}$ e intensidades $q_{i,i+1} = \beta \cdot i \cdot \frac{N-i}{N}$. Observemos que, si denotamos por q_i a la intensidad $q_{i,i+1}$, el generador infinitesimal del proceso es:

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} -q_1 & q_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & q_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -q_{N-2} & q_{N-2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & -q_{N-1} & q_{N-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (6.32)$$

Ahora, recordando la ecuación hacia adelante de Kolmogorov (3.4), para el proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ tenemos que

$$\begin{aligned} P'_{ij} &= \sum_{k=1}^N P_{ik}(t) g_{kj} \\ &= P_{i,j-1}(t) \cdot g_{j-1,j} + P_{i,j}(t) \cdot g_{j,j} \quad \text{si } j \geq i, \text{ 0 de lo contrario} \\ &= P_{i,j-1}(t) \cdot q_{j-1} - P_{i,j}(t) \cdot q_j. \end{aligned}$$

Por lo tanto, de la ecuación hacia adelante de Kolmogorov obtenemos

$$P'_{ij}(t) = \begin{cases} P_{i,j-1}(t) \cdot q_{j-1} - P_{i,j}(t) \cdot q_j & \text{si } j \geq i, \\ 0 & \text{si } j < i. \end{cases} \quad (6.33)$$

Ahora resolvamos la ecuación (6.33) con la convención de que $q_0 = 0$ y la condición de frontera

$$P_{ij}(0) = \begin{cases} 0 & \text{si } j \neq i, \\ 1 & \text{si } j = i. \end{cases}$$

Comencemos por observar que si $j < i$ $P'_{ij} = 0$ y $P_{ij}(0) = 0$, por lo que $P_{ij}(t) = 0$.

Por su parte, si $j = i$ tenemos que

$$P'_{ij}(t) = P_{i,i-1}(t) \cdot q_{i-1} - P_{i,i}(t) \cdot q_j = -P_{i,i}(t) \cdot q_j,$$

ya que $P_{i,i-1}(t) = 0$ por el caso anterior. De esto se sigue que, en el caso cuando $j = i$, $P_{ii}(t) = ce^{-q_i t}$ con $c = 1$ ya que $P_{ii}(0) = 1$. Por lo tanto, $P_{ii}(t) = e^{-q_i t}$. Finalmente resolveremos $P_{ij}(t)$ cuando $j > i$. Para ello, comencemos por escribir la ecuación (6.33) como:

$$P'_{ij}(t) + q_j \cdot P_{i,j}(t) = q_{j-1} \cdot P_{i,j-1}(t),$$

y luego multipliquemos ambos lados de la ecuación por el factor integrante $e^{q_j t}$ obteniendo así:

$$P'_{ij}(t) \cdot e^{q_j t} + q_j \cdot e^{q_j t} \cdot P_{i,j}(t) = q_{j-1} \cdot e^{q_j t} \cdot P_{i,j-1}(t).$$

Usando la regla de la cadena, podemos simplificar el lado izquierdo de la ecuación dado que

$$(P_{ij}(t)e^{q_j t})' = P'_{ij}(t) \cdot e^{q_j t} + q_j \cdot e^{q_j t} \cdot P_{i,j}(t).$$

Ahora, integrando entre 0 y t ambos lados de la ecuación simplificada obtenemos:

$$P_{ij}(t)e^{q_j t} = q_{j-1} \int_0^t e^{q_j s} P_{i,j-1}(s) ds + C,$$

y despejando $P_{ij}(t)$ tenemos:

$$P_{ij}(t) = q_{j-1} e^{-q_j t} \int_0^t e^{q_j s} P_{i,j-1}(s) ds + C e^{-q_j t}.$$

Finalmente, como $P_{ij}(0) = 0$ cuando $j > i$ tenemos que $C = 0$ y así obtenemos que

$$P_{ij}(t) = q_{j-1}e^{-q_j t} \int_0^t e^{q_j s} P_{i,j-1}(s) ds.$$

Con el fin de encontrar una fórmula explícita para $P_{ij}(t)$ en el caso en el que $q_i \neq q_j$ con $i \neq j$, probaremos, por medio de inducción matemática, que para todo k en \mathbb{N} se cumple que si $j = i + k$ entonces

$$P_{ij}(t) = q_{j-1}e^{-q_j t} \int_0^t e^{q_j s} P_{i,j-1}(s) ds = q_i \cdot \dots \cdot q_{j-1} \sum_{k=i}^j \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^j (q_l - q_k)}.$$

Más adelante analizaremos el caso en el que no se cumple que $q_i \neq q_j$ si $i \neq j$.

Comencemos por probar la base de inducción, cuando $j = i + 1$. Observemos entonces que:

$$\begin{aligned} P_{i,i+1}(t) &= q_i e^{-q_{i+1} t} \int_0^t e^{q_{i+1} s} P_{i,i}(s) ds \\ &= q_i e^{-q_{i+1} t} \int_0^t e^{q_{i+1} s} e^{-q_i s} ds \\ &= q_i e^{-q_{i+1} t} \int_0^t e^{(q_{i+1} - q_i) s} ds \\ &= q_i e^{-q_{i+1} t} \left. \frac{e^{(q_{i+1} - q_i) s}}{(q_{i+1} - q_i)} \right|_0^t \\ &= q_i e^{-q_{i+1} t} \left[\frac{e^{(q_{i+1} - q_i) t}}{(q_{i+1} - q_i)} - \frac{1}{(q_{i+1} - q_i)} \right] \\ &= q_i \left[\frac{e^{-q_i t}}{(q_{i+1} - q_i)} - \frac{e^{-q_{i+1} t}}{(q_{i+1} - q_i)} \right] \\ &= q_i \sum_{k=i}^{i+1} \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+1} (q_l - q_k)}. \end{aligned}$$

Ahora, para la hipótesis de inducción, supongamos que para r en \mathbb{N} y $j = i + r$ se cumple que:

$$P_{i,i+r}(t) = q_{i+r-1} e^{-q_{i+r} t} \int_0^t e^{q_{i+r} s} P_{i,i+r-1}(s) ds = q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r-1} \sum_{k=i}^j \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^j (q_l - q_k)},$$

y veamos que se cumple para $r + 1$ y para $j = i + r + 1$ en el paso inductivo. Para ello, desarrollemos la expresión para $P_{i,i+r+1}(t)$:

$$\begin{aligned}
P_{i,i+r+1}(t) &= q_{i+r} e^{-q_{i+r+1}t} \int_0^t e^{q_{i+r+1}s} P_{i,i+r}(s) ds \quad \text{Por Hipótesis de Inducción} \\
&= q_{i+r} e^{-q_{i+r+1}t} \int_0^t e^{q_{i+r+1}s} \left[q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r-1} \sum_{k=i}^{i+r} \frac{e^{-q_k s}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} \right] ds \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r-1} \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \int_0^t \sum_{k=i}^{i+r} \frac{e^{q_{i+r+1}s} e^{-q_k s}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} ds \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \sum_{k=i}^{i+r} \int_0^t \frac{e^{q_{i+r+1}s} e^{-q_k s}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} ds \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \sum_{k=i}^{i+r} \frac{1}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} \int_0^t e^{(q_{i+r+1} - q_k)s} ds \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \sum_{k=i}^{i+r} \frac{1}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} \cdot \left. \frac{e^{(q_{i+r+1} - q_k)s}}{(q_{i+r+1} - q_k)} \right|_0^t \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \sum_{k=i}^{i+r} \frac{1}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r} (q_l - q_k)} \cdot \left[\frac{e^{(q_{i+r+1} - q_k)t}}{(q_{i+r+1} - q_k)} - \frac{1}{(q_{i+r+1} - q_k)} \right] \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \cdot e^{-q_{i+r+1}t} \left[\sum_{k=i}^{i+r} \frac{e^{(q_{i+r+1} - q_k)t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r+1} (q_l - q_k)} + \frac{1}{\prod_{l=i, l \neq i+r+1}^{i+r+1} (q_l - q_{i+r+1})} \right] \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \left[\sum_{k=i}^{i+r} \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r+1} (q_l - q_k)} + \frac{e^{-q_{i+r+1}t}}{\prod_{l=i, l \neq i+r+1}^{i+r+1} (q_l - q_{i+r+1})} \right] \\
&= q_i \cdot \dots \cdot q_{i+r} \sum_{k=i}^{i+r+1} \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^{i+r+1} (q_l - q_k)}.
\end{aligned}$$

Por lo tanto, hemos demostrado que cuando $j > i$ la probabilidad de transición está dada por

$$P_{ij}(t) = q_i \cdot \dots \cdot q_{j-1} \sum_{k=i}^j \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^j (q_l - q_k)}.$$

Resumiendo, las probabilidades de transición del proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ están dadas por:

$$P_{ij}(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } i > j, \\ e^{-q_i t} & \text{si } i = j, \\ q_i \cdot \dots \cdot q_{j-1} \sum_{k=i}^j \frac{e^{-q_k t}}{\prod_{l=i, l \neq k}^j (q_l - q_k)} & \text{si } i < j. \end{cases} \quad (6.34)$$

Así, tenemos que el semigrupo de $\{I_t : t \geq 0\}$ es $\{\mathbf{P}_t : t \geq 0\}$ donde \mathbf{P} es una matriz de tamaño $N \times N$ con entradas $P_{ij}(t)$ especificadas en la ecuación (6.34).

Como se menciona en [22], es importante señalar que la probabilidad de transición $P_{ij}(t)$ con $i > j$ no está bien definida si $\prod_{l=i, l \neq k}^j (q_l - q_k) = 0$. Esto ocurre si existen al menos dos intensidades q_j y q_k tales que $q_j = q_k$. Ahora, como se vio en la Observación 6.1, para toda n en S sucede que $q_n = q_N - n$. Por lo tanto, las probabilidades de transición $P_{ij}(t)$ no están definidas si $j > \frac{N}{2}$ para N par o si $j > \frac{N-1}{2}$ cuando N es impar.

Recordemos que el semigrupo puede obtenerse por medio de la exponencial de matrices y el generador infinitesimal del proceso, es decir que $\mathbf{P}_t = \exp(t\mathbf{Q})$, sin embargo resulta de interés contar con una fórmula explícita para las probabilidades de transición. De esta forma, para evitar las singularidades en la fórmula (6.34), le sumaremos un número pequeño, ε , a las tasas de transición y analizaremos qué sucede al hacerlo tender a cero. De esta forma, definimos las nuevas tasas de transición como

$$\hat{q}_i = \begin{cases} q_i & \text{si } i > \lfloor N/2 \rfloor, \\ q_i + \varepsilon & \text{si } i \leq \lfloor N/2 \rfloor. \end{cases} \quad (6.35)$$

Observemos que el generador infinitesimal $\hat{\mathbf{Q}}$ se puede escribir como $\hat{\mathbf{Q}} = \mathbf{Q} + \mathbf{\Xi}$ donde $\mathbf{\Xi}$ es una matriz de tamaño $N \times N$ cuyas entradas están dadas por

$$(\mathbf{\Xi})_{i,j} = \begin{cases} -\varepsilon & \text{si } j = i \text{ y } i \leq \lfloor N/2 \rfloor, \\ \varepsilon & \text{si } j = i + 1 \text{ y } i \leq \lfloor N/2 \rfloor, \\ 0 & \text{e.o.c.} \end{cases} \quad (6.36)$$

Con esta ligera modificación tenemos que las probabilidades de transición del proceso de nacimientos con generador infinitesimal $\widehat{\mathbf{Q}}$ están completamente determinadas por la ecuación (6.34), para toda $\varepsilon > 0$. Por otro lado, sabemos que la serie de potencias que define la exponencial de matrices converge uniformemente en cualquier conjunto acotado de matrices, por lo que podemos intercambiar el límite con la suma y así tenemos que

$$\begin{aligned}
\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \exp(\widehat{\mathbf{Q}}) &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \widehat{\mathbf{Q}}^n \\
&= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\mathbf{Q} + \varepsilon \mathbf{E})^n \\
&= \sum_{n=0}^{\infty} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{n!} (\mathbf{Q} + \varepsilon \mathbf{E})^n \\
&= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\mathbf{Q} + \mathbf{0})^n \\
&= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \mathbf{Q}^n \\
&= \exp(\mathbf{Q}).
\end{aligned}$$

Por lo tanto, a pesar de las singularidades de la ecuación (6.34) aplicada al proceso $\{I_t : t \geq 0\}$, podemos usarla para obtener el semigrupo $\widehat{\mathbf{P}}_t$ del proceso de nacimientos con generador infinitesimal $\widehat{\mathbf{Q}}$ y tomar el límite cuando ε tiende a cero para aproximar el semigrupo de $\{I_t : t \geq 0\}$. Como consecuencia, para valores de ε pequeños tenemos que $\widehat{\mathbf{P}}_t \approx \mathbf{P}_t$ donde $\widehat{\mathbf{P}}_t$ tiene expresión explícita dada por la ecuación (6.34). Para corroborar este resultado calculamos de forma numérica, con auxilio de una computadora, las probabilidades de transición del proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ para el caso en el que $N = 5$ y $\beta = 0.3$ por medio de los algoritmos de Python para calcular la exponencial de matrices, obteniendo así:

$$\begin{pmatrix} 7.8663 \times 10^{-1} & 1.7790 \times 10^{-1} & 3.1380 \times 10^{-2} & 3.8400 \times 10^{-3} & 2.5000 \times 10^{-4} \\ 0 & 6.9768 \times 10^{-1} & 2.5116 \times 10^{-1} & 4.7070 \times 10^{-2} & 4.0900 \times 10^{-3} \\ 0 & 0 & 6.9768 \times 10^{-1} & 2.6685 \times 10^{-1} & 3.5470 \times 10^{-2} \\ 0 & 0 & 0 & 7.8663 \times 10^{-1} & 2.1337 \times 10^{-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Luego, calculamos las probabilidades de transición del proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ con generador infinitesimal $\widehat{\mathbf{Q}}$ modificado por $\epsilon = 1 \times 10^{-5}$ con la ecuación (6.34) obteniendo

$$\begin{pmatrix} 7.8662 \times 10^{-1} & 1.7791 \times 10^{-1} & 3.1380 \times 10^{-2} & 3.8400 \times 10^{-3} & 2.5000 \times 10^{-4} \\ 0 & 6.9767 \times 10^{-1} & 2.5117 \times 10^{-1} & 4.7070 \times 10^{-2} & 4.0900 \times 10^{-3} \\ 0 & 0 & 6.9768 \times 10^{-1} & 2.6685 \times 10^{-1} & 3.5470 \times 10^{-2} \\ 0 & 0 & 0 & 7.8663 \times 10^{-1} & 2.1337 \times 10^{-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Como se puede observar, las diferencias son siempre menores a 1×10^{-4} , lo cual es consistente con los resultados anteriores y reafirma la utilidad de la fórmula explícita para las probabilidades de transición que nos da la ecuación (6.34).

6.6. Tiempo de paro de la epidemia

En esta sección calcularemos las funciones de densidad y de distribución del tiempo de duración de la epidemia, es decir el tiempo hasta la absorción del proceso $\{I_t : t \geq 0\}$. Para ello comenzaremos por estudiar las distribuciones tipo fase siguiendo [7]. Veremos su relación con el proceso $\{I_t : t \geq 0\}$ y su utilidad para describir el tiempo de duración de la epidemia.

6.6.1. Distribuciones tipo fase

Consideremos un proceso de Markov $\{X_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados finito $E = \{1, 2, \dots, N-1, N\}$ donde los estados $1, \dots, N-1$ son transitorios y el estado N es absorbente. Esto significa que la matriz de intensidad de $\{X_t : t \geq 0\}$ es de la forma

$$\mathbf{\Lambda} = \begin{pmatrix} \mathbf{T} & \mathbf{t} \\ \mathbf{0} & 0 \end{pmatrix}, \quad (6.37)$$

donde \mathbf{T} es una matriz de $(N-1) \times (N-1)$, \mathbf{t} es un vector columna de longitud $N-1$ y $\mathbf{0}$ es un vector fila de longitud $N-1$, cuyos elementos son todos 0. Como las intensidades de las filas en $\mathbf{\Lambda}$ deben sumar cero, debe ocurrir que $\mathbf{t} = -\mathbf{T}\mathbf{e}$ donde \mathbf{e} es el vector columna de dimensión $N-1$ cuyos elementos son todos 1.

Las intensidades t_i del vector \mathbf{t} son las intensidades con las cuales el proceso salta hacia el estado absorbente y nos referiremos a ellas como tasas de salida (salida desde el subconjunto de estados transitorios). Denotemos a las probabilidades iniciales por

$$\pi_i = \mathbb{P}[X_0 = i], \quad i = 1, \dots, N-1 \quad \text{y} \quad \mathbb{P}[X_0 = N] = 0,$$

y definamos el vector fila de longitud $N-1$ $\boldsymbol{\pi} = (\pi_1, \dots, \pi_{N-1})$. Nos referiremos al vector $\boldsymbol{\pi}$ como la distribución inicial de $\{X_t : t \geq 0\}$ de los estados transitorios, a \mathbf{T} como la matriz de sub-intensidad y a \mathbf{t} como el vector de tasas de salida.

Definición 6.3. Se dice que el tiempo hasta la absorción

$$\tau = \inf\{t \geq 0 | X_t = N\},$$

del proceso de Markov $\{X_t : t \geq 0\}$ con espacio de estados finito $E = \{1, 2, \dots, N-1, N\}$ donde los estados $1, \dots, N-1$ son transitorios y el estado N es absorbente, tiene distribución *fase* y lo denotamos por

$$\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T}).$$

Se dice que el conjunto de parámetros $\{\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T}\}$ es la *representación* de la distribución tipo fase y se dice que la longitud de $\boldsymbol{\pi}$, $N - 1$, es la longitud de la distribución tipo fase.

Ahora presentaremos los dos teoremas más importantes de esta sección, cuyas pruebas se encuentran en [7]. El primer teorema nos da una expresión para la función de densidad de τ cuando $\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$.

Teorema 6.2. *Si $\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$ la función de densidad, f_τ , de τ está dada por*

$$f_\tau(x) = \boldsymbol{\pi} \exp(\mathbf{T}x)\mathbf{t},$$

donde $\mathbf{t} = -\mathbf{T}\mathbf{e}$.

El segundo teorema nos da una expresión para la función de distribución de τ cuando $\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$

Teorema 6.3. *Si $\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$ la función de distribución, F_τ , de τ está dada por*

$$F_\tau(x) = 1 - \boldsymbol{\pi} \exp(\mathbf{T}x)\mathbf{e}.$$

Observemos que $e^{\mathbf{T}x}$ es la matriz de probabilidades de transición de los estados transitorios de $\{X_t : t \geq 0\}$ en una ventana de tiempo de tamaño x .

6.6.2. Densidad y distribución del tiempo de paro

Comencemos por recordar que el proceso de conteo de los infectados $\{I_t : t \geq 0\}$ tiene espacio de estados finito $E = \{1, 2, \dots, N-1, N\}$, donde los estados $1, \dots, N-1$ son transitorios y el estado N es absorbente. Además, la matriz de intensidad de $\{I_t : t \geq 0\}$ es de la forma descrita en la ecuación (6.37), con matriz de sub-intensidad

y vector de tasas de salida dados por

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} -q_1 & q_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & q_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -q_{N-2} & q_{N-2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & -q_{N-1} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{t} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ q_{N-1} \end{pmatrix}. \quad (6.38)$$

Dado que comenzamos a contar el tiempo de la epidemia a partir de la aparición del primer infectado, tenemos que $\pi_1 = \mathbb{P}[I(0) = 1] = 1$ y $\pi_n = \mathbb{P}[I(0) = n] = 0$ para toda $1 < n < N$. Así, la distribución inicial de $\{I_t : t \geq 0\}$, definida sobre los estados transitorios, es $\boldsymbol{\pi} = (1, 0, \dots, 0, 0)$. De esta forma, tomando en cuenta la Definición 6.3, tenemos que

$$\tau = \inf\{t \geq 0 | I_t = N\},$$

tiene distribución tipo fase con representación $(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$, donde $\boldsymbol{\pi} = (1, 0, \dots, 0, 0)$ y \mathbf{T} es como en la ecuación (6.38). Es decir que $\tau \sim PH(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{T})$. Teniendo esto en cuenta, podemos usar los Teoremas 6.2 y 6.3 para calcular la densidad y distribución del tiempo de paro de la epidemia.

Comencemos por calcular la función de densidad de τ . Para ello sustituimos $\boldsymbol{\pi} = (1, 0, \dots, 0, 0)$ y $\mathbf{t} = (0 \ 0 \ \dots \ 0 \ q_{N-1})^T$ en la ecuación del Teorema 6.2 obteniendo que

$$f_\tau(x) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_{1,1}(x) & P_{1,2}(x) & \cdots & P_{1,N-1}(x) & P_{1,N-1}(x) \\ 0 & P_{2,2}(x) & \cdots & P_{2,N-1}(x) & P_{2,N-1}(x) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & P_{N-2,N-2}(x) & P_{N-2,N-1}(x) \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & P_{N-2,N-1}(x) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ q_{N-1} \end{pmatrix}.$$

De esto se sigue que la función de densidad de τ está dada por

$$f_\tau(x) = P_{1,N-1}(x)q_{N-1}. \quad (6.39)$$

Observemos que cuando tomamos las intensidades \hat{q}_i modificadas por un valor pequeño ε podemos obtener el valor explícito de $P_{1,N-1}(x)$ por medio de la ecuación (6.34), de forma que

$$f_\tau(x) \approx \sum_{i=1}^{N-1} \hat{q}_i e^{-x\hat{q}_i} \left(\prod_{j=1, j \neq i}^{N-1} \frac{\hat{q}_j}{\hat{q}_j - \hat{q}_i} \right). \quad (6.40)$$

Comparando la fórmula explícita de la función de densidad expresada en la ecuación (6.40) para $\varepsilon = 1 \times 10^{-5}$ con la función de densidad expresada en la ecuación (6.39), el algoritmo de exponenciación de matrices de Python nos permite obtener $P_{1,N-1}(x)$ en el caso en el que $N = 5$ y $\beta = 0.3$. Los resultados se presentan en la figura 6.8. Como se puede observar en esa figura, la fórmula explícita encontrada en la ecuación (6.39) aproxima muy bien a la función de densidad original, de manera que con valores de ε muy pequeños podemos usar la fórmula explícita para calcular la densidad del tiempo de paro de la epidemia, τ .

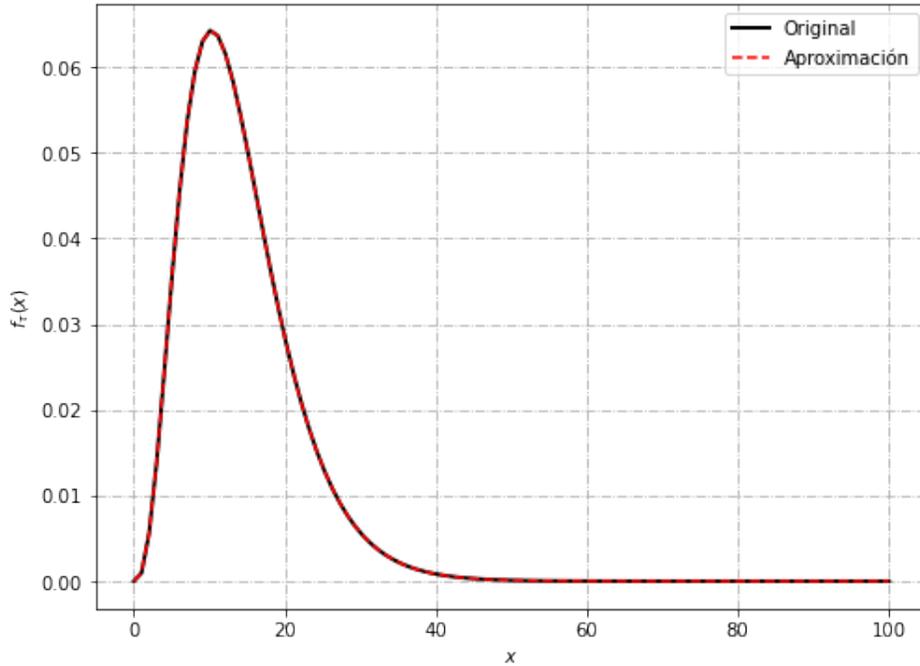


Figura 6.8: Comparación de la función de densidad original expresada en la ecuación (6.39) con la fórmula explícita de la función de densidad aproximada expresada en la ecuación (6.40) usando $\varepsilon = 1 \times 10^{-5}$ en el caso en que $N = 5$ y $\beta = 0.3$.

Finalmente, encontraremos la función de distribución de τ . Para ello sustituimos $\boldsymbol{\pi} = (1, 0, \dots, 0, 0)$ y $\mathbf{e} = (1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 1)^T$ en la ecuación del Teorema 6.2, obteniendo que

$$F_\tau(x) = 1 - \begin{pmatrix} 1 & \dots & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_{1,1}(x) & P_{1,2}(x) & \dots & P_{1,N-1}(x) & P_{1,N-1}(x) \\ 0 & P_{2,2}(x) & \dots & P_{2,N-1}(x) & P_{2,N-1}(x) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & P_{N-2,N-2}(x) & P_{N-2,N-1}(x) \\ 0 & 0 & \dots & 0 & P_{N-2,N-1}(x) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Al hacer la multiplicación de matrices $\boldsymbol{\pi} e^{\mathbf{T}x} \mathbf{e}$ obtenemos

$$\sum_{i=1}^{N-1} P_{1,i}(x).$$

Ahora bien, como la matriz de probabilidades de transición, $P(x)$, es estocástica tenemos que $\sum_{i=1}^N P_{1,i}(x) = 1$, por lo que

$$1 - \sum_{i=1}^{N-1} P_{1,i}(x) = \sum_{i=1}^N P_{1,i}(x) - \sum_{i=1}^{N-1} P_{1,i}(x) = P_{1,N}(x),$$

de esto se sigue que la función de distribución de τ está dada por

$$F_\tau(x) = P_{1,N}(x). \quad (6.41)$$

Observemos que cuando tomamos las intensidades \hat{q}_i modificadas por un valor pequeño ε podemos calcular el valor explícito de $P_{1,N}(x)$ por medio de la ecuación (6.34) obteniendo que

$$F_\tau(x) \approx \prod_{i=1}^{N-1} \hat{q}_i \sum_{i=1}^N \frac{e^{-x\hat{q}_i}}{\prod_{j=1, j \neq i}^N (\hat{q}_j - \hat{q}_i)}. \quad (6.42)$$

Comparando la fórmula explícita de la función de distribución dada por la ecuación (6.42) para $\varepsilon = 1 \times 10^{-5}$ con la función de distribución que describe la ecuación (6.41), el algoritmo de exponenciación de matrices de Python nos da $P_{1,N}(x)$ en el caso en el que $N = 5$ y $\beta = 0.3$. El resultado se muestra en la figura 6.9. Como se puede observar en esa figura, la fórmula explícita encontrada en la ecuación (6.41) aproxima muy bien a la función de distribución original por lo que con valores de ε muy pequeños podemos usarla para calcular la distribución del tiempo de paro de la epidemia, τ .

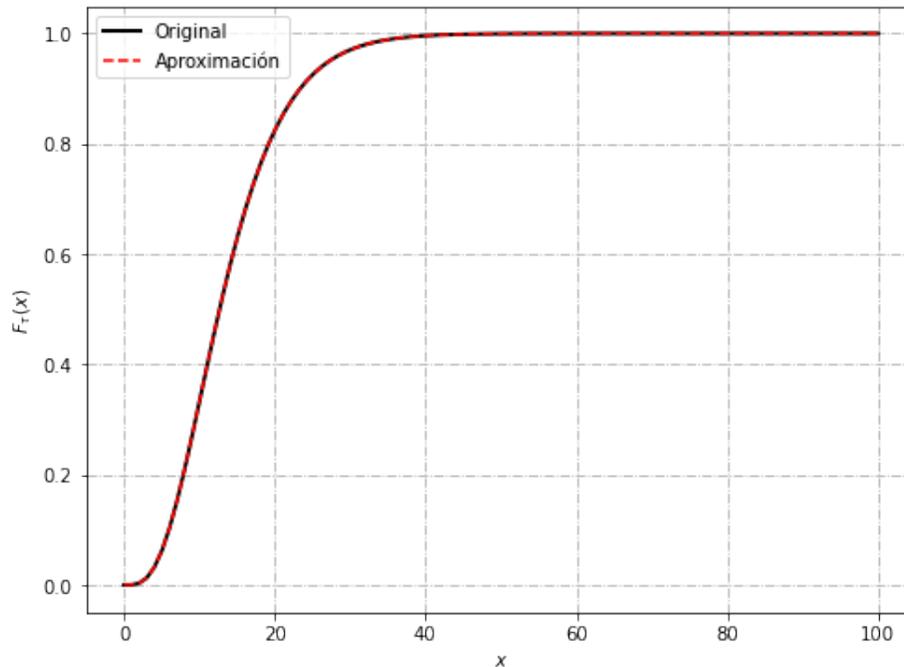


Figura 6.9: Comparación de la función de distribución original dada por la ecuación (6.41) con la fórmula explícita de la función de densidad aproximada expresada en la ecuación (6.42) usando $\varepsilon = 1 \times 10^{-5}$ en el caso en que $N = 5$ y $\beta = 0.3$.

6.7. El proceso I_t como descriptor de la epidemia

En esta sección evaluaremos los alcances y limitaciones del proceso de conteo de los infectados $\{I_t : t \geq 0\}$ como descriptor del desarrollo temporal de una epidemia generada por una infección crónica incurable. Comencemos por recordar que este tipo de epidemias suelen describirse con el modelo SI determinista, con mezcla homogénea y un tamaño poblacional grande. Teniendo esto en cuenta, la primera ventaja surge

de la definición misma del proceso SI probabilista, que nos permite trabajar con cualquier tamaño poblacional, sin importar si es grande o pequeño. Así, podemos simular el proceso $\{I_t\}$ sin importar el tamaño de la población para la cual se quiere estudiar el desarrollo de una epidemia. Por otro lado, el modelo que se presentó en este trabajo también supone que la población se mezcla en forma homogénea. Sin embargo, creemos que el mezclado se puede modificar de forma más natural que el SI determinista para trabajar sin este supuesto. Esto se debe a la modelación detallada de las microdinámicas del modelo, que a diferencia del SI determinista, nos permite separar a la población en grupos y cambiar las probabilidades de contacto entre grupos de manera más sencilla.

A pesar de tener retratadas las microdinámicas del modelo SI determinista, el proceso de conteo de los infectados $\{I_t : t \geq 0\}$ resulta fácil de tratar y de simular de manera computacional, dado que solo se requiere de producir valores aleatorios con distribución exponencial. Además, vemos que el SI determinista se puede recuperar del SI probabilista en el caso límite en que el tamaño poblacional es grande y el tamaño del paso de tiempo es pequeño.

Una de las ventajas del modelo propuesto surge de la relación entre el proceso $\{I_t\}$ y la curva de fijación, F_B^t , del proceso Look-Down definido para el modelo SI probabilista. Al ser interpretable en términos de las líneas del proceso Look-Down, el proceso $\{I_t\}$ nos permite recuperar los contactos infecciosos entre individuos y así obtener las cadenas de infección de una epidemia simulada. Esta información resulta de gran relevancia ya que con ella se podrían estimar cantidades como la duración del periodo de latencia o el intervalo serial de una infección.

Por último, podemos utilizar el proceso $\{I_t\}$ para describir el tiempo hasta el final de la epidemia τ . Más aún, hemos encontrado fórmulas explícitas para las funciones de distribución y densidad de dicho tiempo. Consideramos que este es un gran logro del modelo ya que estimar el tiempo de duración de una epidemia no suele ser tarea fácil y esta herramienta podría ser de gran utilidad en dicha empresa.

Como todo modelo matemático, el SI probabilista cuenta con limitaciones que deben analizarse. A diferencia de modelos como el SEI u otros modelos con mayor complejidad, el SI probabilista no es adecuado para modelar epidemias generadas por muchos de los patógenos que afectan a la humanidad.

Por su parte, modelos más complejos no se prestan a calcular la curva de fijación del proceso Look-Down como descriptora del desarrollo temporal de la epidemia así que no siempre se le tiene. Descriptores como R_0 o $R(t)$, pueden, en cambio, calcularse para modelos más complejos que el SI o SIR. La dificultad para poder usar la curva de fijación en un modelo más complejo que el SI probabilista radica en la necesidad de definir primero el proceso Look-Down, algo complicado o imposible para el modelo SIR probabilista. La dificultad de la definición del proceso Look-Down para modelos más complejos está en la forma en la que se dan las dinámicas de contagio y recuperación. Como las dinámicas del modelo SI probabilista tienen análogos directos con las dinámicas del modelo de Moran, fue relativamente fácil definir un proceso Look-Down para el modelo SI probabilista. Sin embargo, conforme las dinámicas se vuelvan más complejas se pierde la relación con el modelo de Moran y debe construirse un proceso Look-Down desde cero.

A diferencia del SI determinista, el SIR determinista y los modelos más usados en general, el SI probabilista nunca ha sido evaluado como modelo para ninguna epidemia real. No se han estimado sus parámetros para ninguna infección particular ni se ha intentado usar el proceso $\{I_t\}$ para describir una epidemia, por poner algunos ejemplos. Por ello, faltan herramientas, resultados y aplicaciones del modelo que evalúen si es adecuado y útil para describir el desarrollo temporal de alguna epidemia. Muchas de estas limitaciones pueden tratarse estudiando más el proceso propuesto en esta tesis y generalizándolo para que describa procesos epidémicos más complejos, además de intentar evaluarlo con datos de infecciones para las que un modelo SI sea adecuado.

Conclusión

A lo largo de este trabajo hemos presentado diversos conceptos, que utilizamos para proponer un nuevo modelo epidemiológico que generaliza al SI determinista del cual surge una nueva propuesta para estudiar el desarrollo temporal de una epidemia. Comenzamos presentando el modelo de ramificación de Bienaymé, Galton y Watson, y el modelo Wright-Fisher, que sientan las bases para el estudio de las dinámicas del modelo SI probabilista.

Motivados por el planteamiento en tiempo continuo del modelo SI probabilista, revisamos los resultados relevantes de cadenas de Markov a tiempo continuo. Puesto que el modelo SI probabilista podría pensarse como una modificación del modelo de Moran, lo expusimos y estudiamos sus dinámicas de genealogía, que tienen paralelo en dinámicas de infección del SI probabilista.

Sabiendo que queríamos rastrear las cadenas de infección en el modelo SI probabilista, presentamos el proceso Look-Down, que rastrea la ascendencia dentro del modelo de Moran. Con ello aprendimos no sólo a construir el proceso, sino a interpretar las gráficas del modelo de Moran en términos de las gráficas del proceso Look-Down y viceversa. Así completamos la exposición de las herramientas para definir y estudiar el SI probabilista.

Como antecedente, presentamos algunos de los modelos epidemiológicos deterministas más socorridos: SIR y SI. Esto da pie a definir el número reproductivo básico y discutir sus alcances y limitaciones como descriptor de una epidemia.

Finalmente, definimos y estudiamos el modelo SI probabilista. Éste generaliza al SI determinista, pues se le puede obtener como un caso límite. También definimos el proceso Look-Down para el SI probabilista y esto nos permitió ver que su curva de

fijación es equivalente al proceso de conteo de los infectados $\{I_t : t \geq 0\}$. Habiendo visto esto, encontramos fórmulas explícitas para el semigrupo del proceso $\{I_t\}$ lo cual nos permitió estudiar de forma analítica el desarrollo de la epidemia. Por último, vimos que el tiempo de paro de la epidemia tiene distribución fase, lo que nos permitió encontrar fácilmente sus funciones de densidad y su distribución.

Una continuación natural de este trabajo es evaluar el modelo SI probabilista con algún conjunto de datos epidemiológicos que permitan valorar su desempeño; en particular, el desempeño del proceso $\{I_t\}$ como descriptor del desarrollo temporal de la epidemia.

Otra línea de investigación pasa por definir un modelo SIR probabilista a partir del SI probabilista aquí propuesto. Esto conlleva el reto de definir el proceso Look-Down correspondiente y estudiar el comportamiento de la línea de fijación, la cual creemos que debería seguir usándole como descriptor de la epidemia.

Bibliografía

- [1] Helen Abbey. An examination of the reed-frost theory of epidemics. *Human biology*, 24(3):201, 1952.
- [2] Linda JS Allen. Some discrete-time si, sir, and sis epidemic models. *Mathematical biosciences*, 124(1):83–105, 1994.
- [3] Linda JS Allen, Fred Brauer, Pauline Van den Driessche, and Jianhong Wu. *Mathematical epidemiology*, volume 1945. Springer, 2008.
- [4] Norman TJ Bailey. Some stochastic models for small epidemics in large populations. *Applied Statistics*, pages 9–19, 1964.
- [5] Norman TJ Bailey. *The elements of stochastic processes with applications to the natural sciences*, volume 25. John Wiley & Sons, 1991.
- [6] N.T.J. Bailey. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*. Mathematics in Medicine Series. Griffin, 1975.
- [7] Mogens Bladt. A review on phase-type distributions and their use in risk theory. *ASTIN Bulletin*, 35(1):145–161, 2005.
- [8] Fred Brauer and Carlos Castillo-Chavez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 2. Springer, 2012.
- [9] Tom Britton, Etienne Pardoux, Franck Ball, Catherine Laredo, David Sirl, and Viet Chí Tran. *Stochastic epidemic models with inference*. Springer, 2019.

- [10] MFJ Carsouw. Wright-fisher evolution. *Mathematical Institute, Leiden University Bachelor thesis, July, 2012.*
- [11] Joseph T Chang. Recent common ancestors of all present-day individuals. *Advances in Applied Probability*, pages 1002–1026, 1999.
- [12] Daryl J Daley and Joe Gani. *Epidemic modelling: an introduction*. Number 15. Cambridge University Press, 2001.
- [13] Donald A Dawson. Introductory lectures on stochastic population systems. *arXiv preprint arXiv:1705.03781*, 2017.
- [14] Peter Donnelly, Thomas G Kurtz, et al. Particle representations for measure-valued population models. *The Annals of Probability*, 27(1):166–205, 1999.
- [15] Richard Durrett. *Essentials of stochastic processes*, volume 1. Springer, 1999.
- [16] Alison Etheridge. Spatial population models. *Ensaïos Matemáticos*, 34, 2019.
- [17] Jonathan Evans. Properties of the matrix exponential, 2020.
- [18] Warren John Ewens. *Mathematical population genetics: theoretical introduction*, volume 1. Springer, 2004.
- [19] Major Greenwood. On the statistical measure of infectiousness. *Epidemiology & Infection*, 31(3):336–351, 1931.
- [20] Geoffrey R. Grimmett and David R. Stirzaker. *Probability and random processes*. Oxford University Press, 2001.
- [21] Joachim Hermisson. Mathematical population genetics. 2018.
- [22] Fernanda Herrera and Gabriel González-König. Labor migrant networks: Growth, saturation, and deflection to new labor markets. *Networks and Spatial Economics*, 19(2):445–472, 2019.
- [23] Carlos Ignacio Herrera Nolasco and Marco Arieli Herrera Valdez. *Modelo epidemiológico probabilista con extensión a grupos metapoblacionales*. 2020.

- [24] Matt J Keeling and Pejman Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton university press, 2011.
- [25] William Ogilvy Kermack, A. G. McKendrick, and Gilbert Thomas Walker. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 115(772):700–721, 1927.
- [26] J.F.C. Kingman. The coalescent. *Stochastic Processes and their Applications*, 13(3):235–248, 1982.
- [27] Hiroshi Nishiura and Gerardo Chowell. The effective reproduction number as a prelude to statistical estimation of time-dependent epidemic trends. In *Mathematical and statistical estimation approaches in epidemiology*, pages 103–121. Springer, 2009.
- [28] Peter Pfaffelhuber and Anton Wakolbinger. The process of most recent common ancestors in an evolving coalescent. *Stochastic Processes and their Applications*, 116(12):1836–1859, 2006.
- [29] Benjamin Ridenhour, Jessica M Kowalik, and David K Shay. El número reproductivo básico (r_0): Consideraciones para su aplicación en la salud pública. *American Journal of Public Health*, 108(S6):S455–S465, 2018.
- [30] Luis Rincón. *Curso intermedio de probabilidad*. UNAM, Facultad de Ciencias, 2007.
- [31] Luis Rincón. *Procesos Estocásticos*. UNAM, Facultad de Ciencias, 2007.
- [32] Sheldon M Ross. *Introduction to probability models*. Academic press, 2014.
- [33] WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in west africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *New England Journal of Medicine*, 371(16):1481–1495, 2014.
- [34] Ziwei Wang. Stochastic models for epidemics. 2021.

- [35] Yang Yang, Jonathan D Sugimoto, M Elizabeth Halloran, Nicole E Basta, Dennis L Chao, Laura Matrajt, Gail Potter, Eben Kenah, and Ira M Longini. The transmissibility and control of pandemic influenza a (h1n1) virus. *Science*, 326(5953):729–733, 2009.
- [36] Xu-Sheng Zhang, Emilia Vynnycky, Andre Charlett, Daniela De Angelis, Zhengji Chen, and Wei Liu. Transmission dynamics and control measures of covid-19 outbreak in china: a modelling study. *Scientific reports*, 11(1):1–12, 2021.