

Análisis temporal de epidemias

Progreso de la enfermedad a través del tiempo

•Previamente:

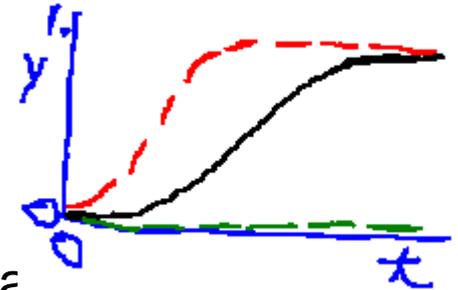
- Hemos considerado el concepto de epidemia
- Medido la intensidad de la enfermedad
- Vimos modelos para establecer relaciones (respuesta:predicción)

•Ahora:

- Veremos la dinámica de la enfermedad sobre el tiempo
 - Quizás el hecho central de la epidemiología
- Pondremos más énfasis sobre las curvas de progreso de enfermedad
 - Graficaremos la intensidad versus tiempo
 - Veremos una curva de crecimiento de la población

- Debemos entender las curvas de progreso de enfermedad para poder entender las epidemias

- de alguna manera, cuantificar una curva de progreso de enfermedad es equivalente a caracterizar el desarrollo de la enfermedad a través del tiempo en una población de plantas



- Los investigadores tienen muchos y superpuestos objetivos cuando cuantifican epidemias a través de curvas como:

- Cuántas curvas diferentes (estadísticamente) hay, una o dos?
 - Cómo el cultivar, el genotipo del patógeno o un ambiente específico afectan e progreso de la enfermedad
 - Principios epidemiológicos
 - Predicción

- Una importante premisa de los epidemiólogos es que los modelos son muy valiosos para caracterizar las curvas de progreso
- Las curvas de progreso de enfermedad deben estar compuestas por numerosas observaciones de intensidad
 - Ej. Observaciones semanales en cultivos anuales
 - Observaciones mensuales en perennes
 - Observaciones anuales en perennes muy longevos
- Un modelo consiste de pocos parámetros (generalmente)
 - Por lo tanto, la complejidad de una realidad es reducida a un número manejable de términos dentro de un modelo
 - Si el modelo es apropiado, es posible aumentar considerablemente el entendimiento del fenómeno

- Nos vamos a centrar en el proceso temporal hasta acá. Por lo tanto, hemos estrechado nuestra atención a una epidemia con el concepto de enfermedad sobre el tiempo
- En adelante, enfocaremos la consideración en:
 - Incremento de la intensidad de la enfermedad en una población de plantas (no solo el cambio de)

Cómo ocurre una epidemia?

•“Contacto” entre el “inóculo” del patógeno y la planta libre de enfermedad

- Unidades para huéspedes (planta) pueden depender de la situación
 - Plantas enteras, hojas, ramas, frutos, raíces, área foliar (ej. #, cm²)
- Por conveniencia de expresión, a menudo nos referiremos solo a plantas o individuos (aún para unidades de áreas)
- A menudo nos referiremos a enfermedad libre como “sana”

- Típicamente, consideramos modelos para ver la dinámica de la intensidad de la enfermedad en una población de plantas

 - Enfoque de tasa de cambio (con tiempo)

 - Ecuaciones diferenciales

- Bajo algunas circunstancias, existe menos interés en la dinámica

 - Luego, se puede usar aproximaciones más empíricas desde el punto de vista estadístico como para comparar epidemias (pero no para predicción)

 - ANOVA con medidas repetidas en el tiempo

 - Perfiles de intensidad sobre el tiempo

 - ANOVA con área bajo la curva del progreso de la enfermedad (area under the disease progress curve)

 - AUDPC

 - Otros (ej. Tiempo para alcanzar una intensidad dada de enfermedad)

•“Inóculo”

- Aunque a menudo tratamos de ser muy precisos en las definiciones, aquí puede ser útil no serlo, para enfatizar conceptos generales

- *“el patógeno o sus partes pueden causar una enfermedad”* (Agrios)

- Esporas de hongos (conidios, esporangios,..) micelio

- Células bacterianas

- Para los virus es un poco más difícil

- Partículas (viriones)

- En muchos casos se requieren vectores

- Por lo tanto el “inóculo” comprende un número de vectores virulíferos

- Estas consideraciones pueden extenderse a fitoplasmas

- Por supuesto, el contacto entre el inóculo y la planta no garantiza la infección. Esto es parte de lo que se estudia en Epidemiología

•Clasificación de las epidemias

Pueden ser clasificadas en base a la fuente del inóculo que se pone en contacto con plantas sanas

•**Primer tipo:** El inóculo que puede causar la infección es producido durante el curso de la epidemia por el patógeno sobre o en las plantas (hojas...) las que han sido infectadas previamente durante el curso de esa epidemia.

•Tizón tardío, causado por *Phytophthora infestans*

•*Las esporas (esporangios) aterrizan en una hoja sana → infección → lesión → producción de esporangios → dispersión de esporas → algunas aterrizan sobre hojas sanas (o en partes sanas de la misma hoja) → infección →*

•Clasificación de las epidemias

- *El inóculo que puede causar la infección es producido durante el curso de la epidemia por el patógeno sobre o en las plantas (hojas...) las que han sido infectadas previamente durante el curso de esa epidemia*

- Infecciones nuevas resultan de nuevo inóculo que puede resultar en nuevas infecciones, y así sucesivamente

- Enfermedades conocidas como **policíclicas**, y las epidemias son conocidas como **epidemias policíclicas**

- Esto es, múltiples ciclos de enfermedad (“cadenas de infección”) – ciclos de infección (nueva enfermedad) – durante la epidemia corriente

- También conocida como enfermedades de **interés compuesto**

- “Dispersión de planta en planta”*

- En muchas disciplinas, esto es solo el escenario que podría ser considerado como una epidemia

•Clasificación de las epidemias

- Segundo tipo:** el inóculo que puede causar infecciones no es producido en la epidemia corriente por el patógeno sobre o en las plantas (hojas...) las que han sido infectadas previamente durante la epidemia en curso

- El patógeno puede producir inóculo durante la epidemia en curso pero el mismo no está disponible para causar infecciones durante la misma

- Ejemplo: Marchitamiento por *Verticillium* causado por *Verticillium dahliae*

- Las esporas (microesclerocio) en suelo → las raíces entran en contacto con las esporas → infección en raíces y movimiento sistémico dentro de la planta → producción de esporas en el tejido vascular → liberación de las esporas en el suelo y sobre la superficie solo cuando la planta muere (después de cosecha)*

•Clasificación de las epidemias

•*El inóculo que puede causar infecciones no es producido en la epidemia corriente por el patógeno sobre o en las plantas (hojas...) las que han sido infectadas previamente durante la epidemia en curso*

•Otros escenarios pueden ser considerados también los cuales promueven la producción de inóculo que puede causar infecciones corrientemente

•Tiempo insuficiente para que el ciclo de infección se repita dentro de las limitaciones del ciclo de cultivo

•Requiere condiciones (susceptibilidad de huésped, condiciones ambientales) solo ocurren durante “ventanas” muy estrechas

•Fusariosis de la espiga del trigo

•Infecciones solo de las flores (las cuales están presentes por pocos días)

•Clasificación de las epidemias

- Los vectores de virus son solo activos (alimentando sobre plantas) una sola vez por ciclo de cultivo
- Los vectores pueden no ser móviles (permanecer en la planta infectada), o no se pueden mover muy lejos (vectores de hongos, vectores de nemátodos)
- El vector puede ser capaz de adquirir el virus de una especie de planta y transmitirlo a otra especie de planta

- . Tomato spotted wild of tomato

- . Los trips adultos transmiten el virus, pero el virus lo adquieren las larvas, y los trips no se reproducen en tomate

- También, el inóculo de muchos patógenos simplemente no pueden moverse muy lejos (de una planta a otra)

- . En containers para invernaderos, el inóculo de suelo no puede alcanzar otras plantas

•Clasificación de las epidemias

•*El inóculo que puede causar infecciones no es producido en la epidemia corriente por el patógeno sobre o en las plantas (hojas...) las que han sido infectadas previamente durante la epidemia en curso*

•Conocidas como **enfermedades monocíclicas** y las epidemias son llamadas **epidemias monocíclicas**

•Hay solo un ciclo de infección comprometido

•También conocidas como enfermedades de interés simple

•*“No se transmiten de una planta a otra”*

•El análisis del modelaje y las estrategias de control difieren para los dos tipos de enfermedades

•La intensidad de la enfermedad puede ser , tanto en epidemias policíclicas como en monocíclicas, alta (≈ 1 ó $\approx 100\%$), pero las curvas son diferentes

Clasificación de las epidemias

Policíclicas  *Monocíclicas*

- En realidad, algunas veces esta distinción desaparece
- Depende de las unidades del huésped de interés
 - Para plantas enteras, muchos patógenos de suelo causan enfermedades monocíclicas
- Las unidades de tiempo son importantes también **Poliéticas**
 - Enfermedades que son monocíclicas durante un ciclo de cultivo, pueden ser policíclicas si consideramos varios ciclos de cultivos (perennes)
 - Si se considera que la epidemia puede ser un proceso de largo término, luego, el inóculo producido corrientemente puede causar nuevas infecciones (años más tarde)

Clasificación de las epidemias

Policíclicas  *Monocíclicas*

• Infección primaria vs. Secundaria

• Infecciones primarias

- Resultan del contacto entre huésped e inóculo producido en cualquier parte o en diferentes epidemias
 - Las epidemias monocíclicas consisten solamente de infecciones primarias

• Infecciones secundarias

- Cualquier infección que de última resulta de infecciones primarias
 - Son infecciones que resultan de inóculo producido durante la epidemia en curso
 - Las infecciones secundarias ocurren solo en epidemias policíclicas

Ahora podemos considerar modelos (simples) de epidemias

- y : intensidad de enfermedad (ej. Incidencia o severidad), en una escala de proporción o porcentaje (0-1; 0-100%)
- Y : intensidad de enfermedad en una escala de unidades absolutas, no en proporciones
 - **Número** de individuos enfermos
 - **Area** de lesiones
- Si N es el tamaño de la población del huésped (número de plantas, número de hojas,; área total (LAI)
 - Luego $y=Y/N$
- Y es tanto una variable **continua** o una variable de **conteo** con un denominador natural (discreto)
 - Si es discreto, lo podemos considerar aproximadamente como una variable **continua** (cuando N es grande)

modelos simples de epidemias

- Los modelos, al menos en su construcción original, involucran dy/dt como una función de y y parámetros
 - “ dy/dt ” es la tasa, el cambio en y con un cambio infinitesimal de t
 - Esta relación diferencial es llamada “**tasa absoluta de cambio de la enfermedad**” (o “**tasa absoluta de incremento de enfermedad**”)
- Como ha sido establecido previamente, dy/dt es una función continua
 - Esto es, no existen cambio abruptos desde $dy/dt=0$ a un número positivo, y luego de nuevo a 0
- Los parámetros en los modelos generalmente representan los efectos de huésped, patógeno y ambiente sobre el desarrollo de la enfermedad
- Los modelos útiles que tienen sentido biológico, contiene **solo uno a tres parámetros** en su construcción

Modelos para epidemias

Los modelos se considerarán según su creciente complejidad

MODELO EXPONENCIAL (usaremos el subfijo *E* para identificarlo)

- Para modelar epidemias policíclicas (en su etapa temprana)
- Su uso se remonta a los 1790s para explicar el crecimiento de la población humana
- Establece que la tasa absoluta de crecimiento de la enfermedad r_E es directamente proporcional a la intensidad de la enfermedad
- En su expresión matemática
 - $dy/dt = r_E \cdot y$
 - r_E es un parámetro (constante)
 - Representa a todos los factores y variables que afectan el incremento de la enfermedad aparte de la intensidad de la enfermedad en si (la cual está explícita en el modelo)
 - Las unidades son **1/tiempo**

Modelo Exponencial: $dy/dt = r_E \cdot Y$

- r_E conocido como el parámetro de la tasa, representa a todos los factores y variables que afectan el incremento de la enfermedad aparte de la intensidad de la enfermedad en si (la cual está explícita en el modelo)
- La magnitud de r_E es afectada por:
 - Producción de inóculo de los individuos infectados
 - relativo a la “**infectividad**” de los individuos enfermos
 - La probabilidad de que el “inóculo” alcance huéspedes sanos a partir de individuos infectados
 - Probabilidad de que el “inóculo” en contacto con huéspedes sanos cause infección
 - El tiempo que tardará el nuevo individuo infectado para producir “inóculo”
 - El tiempo que ese nuevo individuo infectado esté produciendo “inóculo”

Modelo Exponencial: $dy/dt = r_E \cdot Y$

- Comenzamos por la forma diferencial porque es la aproximación natural para interpretar la dinámica del proceso
- El modelo establece el incremento en y respecto a t
 - Mayor enfermedad significa más inóculo, el cuál genera mayor enfermedad
- Sin embargo no se mide u observa cambios de la tasa directamente
 - De hecho, lo que se mide es intensidad de la enfermedad (y) en un tiempo dado
 - Un gráfico de esos valores (posible de elaborar conectando intensidades observadas) es la **curva de progreso de la enfermedad**
- Para relacionar el modelo exponencial con los datos observados, se debe **integrar** la ecuación diferencial

Modelo Exponencial: $dy/dt = r_E \cdot Y$

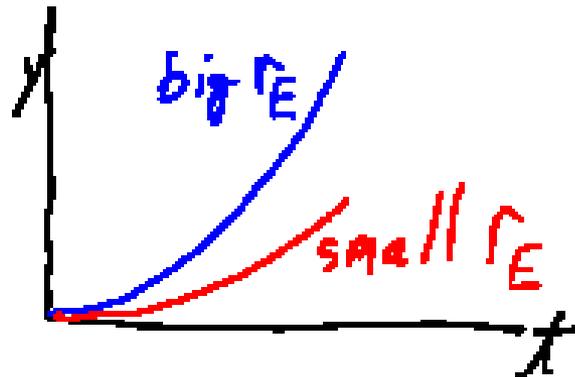
- Reglas estándar de cálculo matemático permite llegar a la forma integrada de acuerdo con:

$$y = y_0 e^{r_E \cdot t}$$

- Donde **e** es la base del logaritmo natural (2.718)
- También puede ser escrita como **$y = y_0 \cdot \exp(r_E \cdot t)$**
 - Donde $\exp(.)$ es una anotación que significa “e elevada a una potencia”
- Aquí **y_0** es un parámetro
 - Conocida como **constante de integración**
 - Cuando se integra un modelo diferencial, automáticamente se incorpora una constante al modelo
 - Significa el valor de intensidad de enfermedad en el momento en que $t=0$
- Va de un parámetro en la forma (dy/dt) a dos parámetros en la forma integrada

Modelo Exponencial: $dy/dt = r_E \cdot y$; $y = y_0 e^{r_E \cdot t}$

- Tomar en cuenta que y_0 es conocido como **intensidad inicial de enfermedad**
- Juntas, r_E ; y_0 definen totalmente la epidemia para una enfermedad policíclica (si el modelo es apropiado)
- Un gráfico de y versus t muestra el clásico crecimiento exponencial, incluyendo el crecimiento de dinero a una tasa de interés compuesto de r_E



Modelo Exponencial: $dy/dt = r_E \cdot y$; $y = y_0 e^{r_E \cdot t}$

- El modelo es no lineal en los parámetros (el parámetro “tasa” aparece en la expresión exponencial)
- Es intrínsecamente lineal, aplicando logaritmos en ambos lados de la ecuación

$$\ln(y) = \ln(y_0) + r_E \cdot t \quad \text{ó} \quad y^* = y_0^* + r_E \cdot t$$

- Recordar * que esta transformación produce un modelo lineal
- y_0^* es una versión transformada de la cantidad inicial de intensidad de enfermedad (una transformación de una constante, resulta en otra constante)
 - Representa log natural de la intensidad inicial
- Precaución: usar logaritmos naturales y no logaritmos decimales

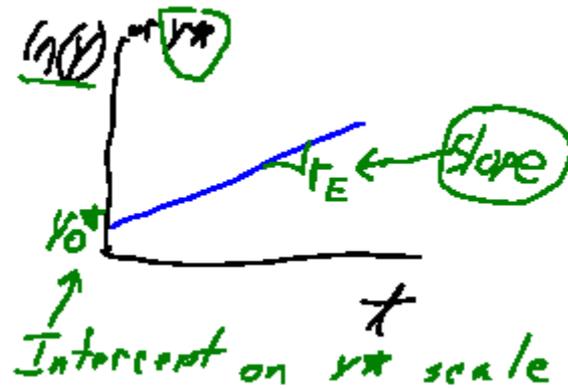
$$\ln(\cdot) = \log_e(\cdot) \leftarrow$$

~~$$\log(\cdot) = \log_{10}(\cdot)$$~~

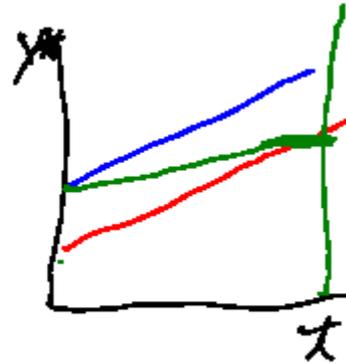
$$\log_{10}(10) = 1$$

$$\log_e(10) = 2.7?$$

$$\begin{aligned} \log_2(1) &= 0 \\ \log_e(1) &= 0 \\ \log_{10}(1) &= 0 \end{aligned}$$



Con la escala lineal transformada, se puede ver fácilmente los efectos de diferentes tasas y intensidades iniciales de enfermedad sobre el progreso de la enfermedad

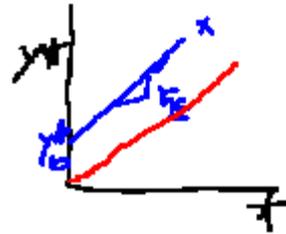


Modelo Exponencial:

$$dy/dt = r_E \cdot y ; y = y_0 e^{r_E \cdot t}$$

$$\ln(y) = \ln(y_0) + r_E \cdot t$$

$$y^* = y_0^* + r_E \cdot t$$



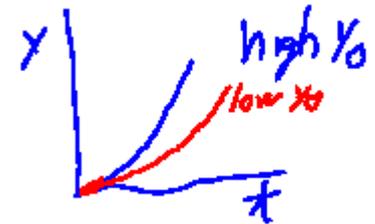
r_E = todos los factores que afectan al incremento de la enfermedad aparte de y
(INFECCIONES SECUNDARIAS):

y_0 : y inicial (a $t=0$)

Se obtiene un modelo lineal transformado y ($=y^*$) como una función de t

Ventajas:

- Fácil de extrapolar e interpolar (predicciones)
- Fácil de ver cambios en y inicial y el incremento sobre el tiempo
- Fácil de ajustar un modelo (estimación de parámetros)



Modelo Exponencial: $y = y_0 e^{r_E \cdot t}$

$$\ln(y) = \ln(y_0) + r_E \cdot t$$

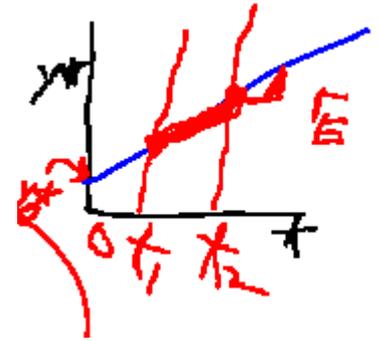
$$y^* = y_0^* + r_E \cdot t$$

- Para dejar en claro que esto es un modelo de y transformada en función del tiempo, se podría escribir: $y(t)$ en vez de y , $\ln(y(t))$, $y^*(t)$:
- $y(t) = y(0) \exp(r_E \cdot t)$
- $y^*(t) = y^*(0) + r_E \cdot t$
- Cualquier punto a lo largo de la línea recta puede ser el punto inicial para predicciones
- Si tomamos dos tiempos, ellos pueden ser identificados como t_1 y t_2

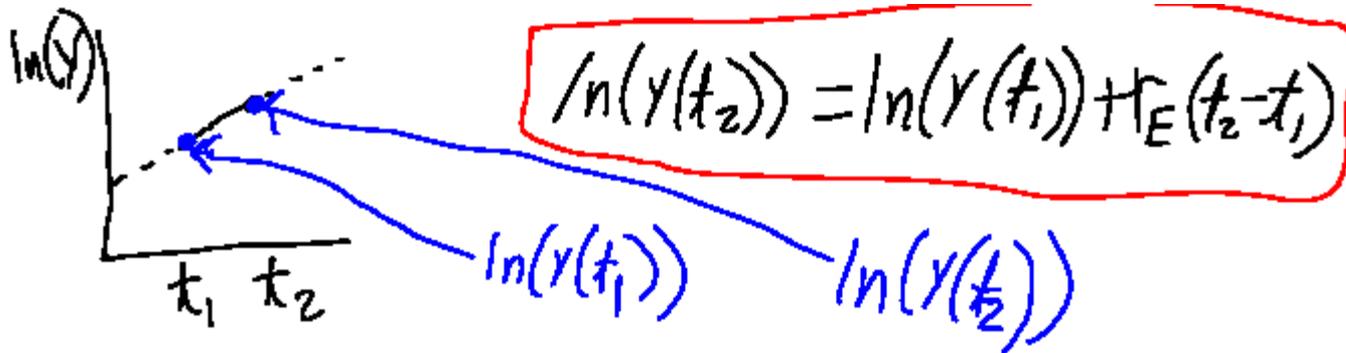
$$y(t_2) = y(t_1) \cdot \exp(r_E \cdot (t_2 - t_1))$$

$$\ln(y(t_2)) = \ln(y(t_1)) + r_E(t_2 - t_1)$$

$$y^*(t_2) = y^*(t_1) + r_E(t_2 - t_1)$$



Aquí, todos los problemas pueden ser manejados manipulando una línea recta



t =	y =	yr
0	B	
10	.01	-4.605
20	A	
	C	.05

$r_E = 0.1/\text{day}$

C → Time to reach $y=0.05$?

$$y(t) = 0.05$$

$$\ln(.05) = \ln(.01) + (.1) \cdot (t_2 - t_1)$$

write $t = t_2 - t_1$

$$-2.996 = -4.605 + .1 \cdot t$$

$$1.609 = .1t$$

$t = 16.09$ days from now (or $10 + 16.09 = 26$ days from start)

What is $y(20)$?

$$\ln(y(20)) = \ln(y(10)) + .1 \cdot 10$$

$$-3.605 = -4.605 + 1$$

$$\rightarrow e^{-3.605} = 0.027 = y(20)$$

B → What is $y(0) = y_0$?

$$\ln(y(10)) = \ln(y_0) + .1 \cdot 10$$

$$-4.605 = \ln(y_0) + 1$$

$$\ln(y_0) = -5.605$$

$$y_0 = e^{-5.605} = 0.0036$$

D

t	y
0	
10	.01
20	
30	.05

$r_E?$

$$\ln(.05) = \ln(.01) + r_E \cdot (30 - 10)$$

$$r_E = \frac{-2.996 - (-4.605)}{20} = .08 \text{ / day}$$