Análisis temporal de epidemias: Tópicos avanzados. Componentes de enfermedad

<u>Revisión:</u>

- Logístico (una variable respuesta)
  - $dy/dt = r_L y(1-y)$
- Logístico: Enfermo + Sano (dos variables respuesta):
  - $Y + H = N$; $H = N - Y$
    - » $\boldsymbol{dY/dt = r_L Y[(N-Y)/N)] = (r_L/N)\, YH = \alpha\, YH}$ $[\alpha = r_L/N)]$
    - » Acoplando ecuaciones diferenciales:

      $\boldsymbol{dY/dt = +\alpha YH}$

      $\boldsymbol{dH/dt = -\alpha YH}$
    - » Interpretación:

      dH/dt es más grande (más negativo) con *Y* más grande o *H* (fijando *N*)

      Cuando N es dinámica, hay un corte menos claro

      Permanecen r_L o α fijos?

$H \dashrightarrow L \dashrightarrow I \dashrightarrow R$

- Hay cuatro estados o condiciones de cada individuo huésped
  - H+L+I+R = N
  - En otras áreas (no en la fitopatología), lo más común es referirse a éstos como:
    - » Susceptible (*H*), Expuesto (*L*), Infeccioso (*I*) Removido o Recuperado (*R*)
- Acoplando ecuaciones diferenciales
  - $dH/dt = -\beta IH$
  - $dL/dt = +\beta IH - vL$
  - $dI/dt = +vL - \gamma I$
  - $dR/dt = +\gamma I$

$$\left.\begin{array}{l} dH/dt = -\beta IH \\ dL/dt = +\beta IH - vL \\ dI/dt = +vL - \gamma I \\ dR/dt = +\gamma I \end{array}\right\} \quad dY/dt = \beta IH$$

- 1/*v*=*p:* periodo latente; 1/ γ=periodo infeccioso; β: tasa de infección secundaria
- Existen escenarios mucho más complejos, fácilmente incorporables (no aquí)

Número medio de nuevos individuos enfermados por individuos enfermos por individuos sanos por tiempo:

$$\beta = (dY/dt)/[IH]$$

$dY/dt = \beta IH$ o $dH/dt = \beta IH = \Lambda\xi\Psi\, IH$

- Comparemos con la logística: $dY/dt = \alpha[L+I+R]H$
- **$\beta = (dY/dt)/[IH] = \Lambda\xi\Psi$**
  - Tasa de infección secundaria: tasa de transmisión
  - Número medio de nuevos individuos enfermos por individuos enfermos por individuos sanos por tiempo
  - Producto de:
    - » Número medio de esporas por individuo enfermo (lesión) por día: **Λ**
    - » Probabilidad que una espora se deposite sobre un huésped: **ξ**

      Puede ser constante o proporcional a 1/N
    - » Probabilidad que una espora que ha alcanzado un huésped sano inicie una nueva infección: **Ψ**
- **βH:**
  - Número medio de nuevos individuos enfermos por individuos enfermos por tiempo (la tasa básica de infección corregida de Vanderplank)
- **βH_0:** (con H_0 para el “tamaño” sano a t=0)
  - Número medio de nuevos individuos enfermos por individuos enfermos <u>por tiempo</u> al <u>comienzo</u> de la epidemia

Supongamos que hay una planta enferma, la cual es infecciosa (I = 1)

Esta planta infecciosa produce **Λ** esporas (u otra unidad infecciosa) por día

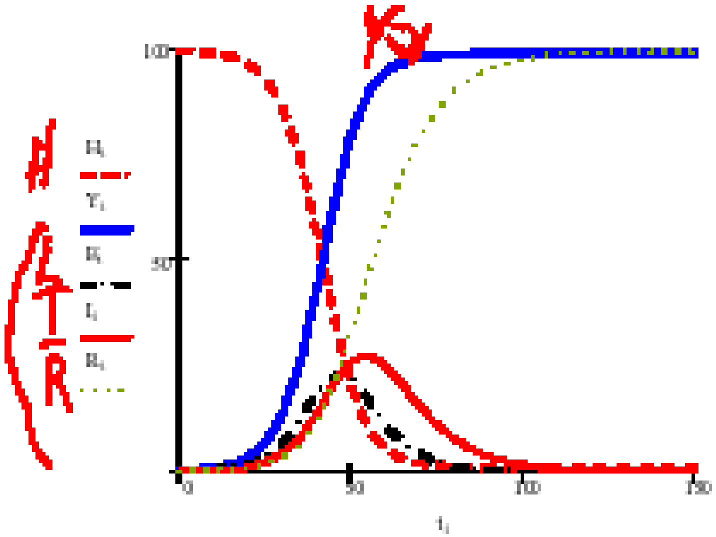
- Con I plantas infecciosas deberían haber ***ΛI* producidas por día**

La probabilidad particular que una espora se transforme en contacto con un hospedero particular (individual) es **ξ**

- **Esto significa que en promedio, un hospedero particular está en contacto con Λ ξ esporas por día, cuando existe una planta infecciosa**
  - Por lo tanto, con I plantas infecciosas, un hospedero en particular, podría ser contactado con **Λ ξ I** esporas por día
- **Con H plantas hospederas sanas, y con Λ esporas producidas por día, el número (promedio) de plantas sanas contactadas podría se Λ ξH por día**
  - Con I plantas infecciosas, el número promedio de plantas sanas contactadas podría ser **Λ ξ I H** por día

Cada espora (u otra unidad de inóculo) en contacto con una planta sana tiene una probabilidad de Ψ de ser infectiva (capaz de causar infección)

- **Esto significa que en promedio un hospedero en particular es contactado por $\Lambda\ \xi H$ esporas infectivas por día, cuando hay una planta infecciosa**
- **Con H plantas sanas, el número promedio de plantas contactadas por esporas infectivas por día es $\Lambda\ \xi\ I\ H$ ó βH**
  - **Lo cual significa:**
    - **$\Lambda\ \xi\ I\ H$ nuevas infecciones por día a partir de 1 planta infecciosa**
    - **Ó $\Lambda\ \xi\ I\ H_0$ nuevas infecciones por día a partir de 1 planta infecciosa al comienzo de la epidemia (t = 0)**
      - » **Esto es, $\Lambda\ \xi\ I\ H_0$ [$= \beta H_0 = \beta'$] lo que es el n'umero de nuevas infecciones (individuos enfermos) por individuo infeccioso por unidad de tiempo al comienzo de la epidemia**
  - **Con I plantas infecciosas, y H plantas sanas, el número promedio de de plantas sanas contactadas por esporas efectivas es $\Lambda\ \xi\ I\ H$ por día**
    - **Esto significa $\Lambda\ \xi\ I\ H$ infecciones nuevas por día**
      - » **$dH/dt = -\Lambda\ \xi\ I\ H = -\beta I H$**



$\frac{1}{\nu} = 6.667$ Latent period

$\frac{1}{\gamma} = 10$ Infec. period

$\beta = 5 \times 10^{-3}$ Sec. Inf. rate

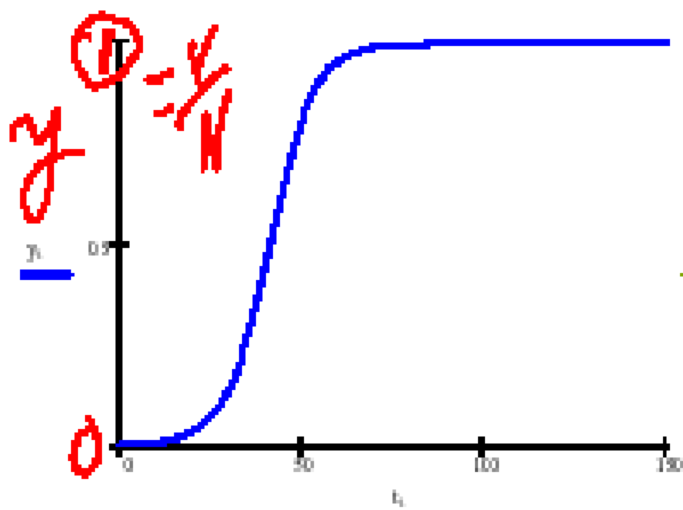
Initial Healthy

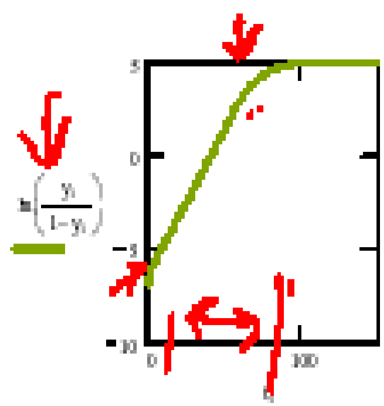
$H_0 = 99.9$

$\beta \cdot H_0 = 0.5$

$Y = L + I + R$

$5 = R_0 = \frac{\beta H_0}{\gamma}$





$dY/dt = \beta IH$

- βH_0: (con H_0 para el "tamaño" sano a t=0) = β'
  - Número medio de nuevos individuos enfermos por individuos enfermos <u>por tiempo</u> al comienzo de la epidemia
- $\beta H_0/\gamma$ (multiplicado por el largo medio del periodo de infección $1/\gamma$) ($\gamma = 1/I$)
  - Número medio de nuevos individuos enfermos por individuos enfermos al comienzo de la epidemia
  - Número medio de individuos nuevos enfermos que resultan de un individuo enfermo introducido en una población libre de patógeno sobre el tiempo de vida del individuo enfermo
  - El tiempo desaparece
    - » **Esto es el "número básico de reproducción" (R_0)**

      Algunas veces se lo llama número básico reproductivo, relación básica reproductiva, *tasa* basa de reproducción (pero no es una tasa) y tasa neta de reproducción

Número básico de reproducción; $R_0 = \beta H_0/\gamma$

- De fundamental importancia en toda la biología de la población
- Se usa para el crecimiento de poblaciones de organismos (incluyendo personas) y enfermedades
- Fisher lo llamó *"valor de reproducción neta"* (1952)
- Aparentemente primero lo desarrolló/descubrió Bockh en 1879
  - Ross (1912) lo usó para estudios de la malaria
- Vanderplank (1963) lo denominó *"relación progenie-padres"* (iR, usando diferentes símbolos)
- Muchas otras formulaciones
  - R_0 existe para cualquier combinación huésped-patógeno-ambiente esté o no determinado
  - Aunque desarrollado aquí desde un modelo, existe separadamente de este modelo
  - Esto es, si un individuo infectado es puesto en un campo, hay realmente algún número de nuevas infecciones (estén o no observadas)

Número básico de reproducción; $R_0 = \beta H_0/\gamma$

- Es calculado (estimado) en forma rutinaria en demografía humana
  - "*Número medio de hijas nacidas de una madre a lo largo de su vida*"
  - Fácilmente obtenido con humanos: determinado solo indirectamente (en muchos casos) con enfermedades
- **Determina** si o no ocurre una epidemia (si las infecciones secundarias son autosuficientes o si la enfermedad se corta)
- **Determina** la tasa de incremento de la enfermedad en la fase exponencial de la epidemia (inicio)
  - Dependiendo de las circunstancias, se puede predecir R_0 de r_E (para interpretación) o predecir r_E de R_0 (para ver las consecuencias diferentes valores de R_0)
- **Determina** la intensidad final de la enfermedad después de una largo tiempo ("tamaño de la "epidemia)

Epidemia?????

–Aunque entendemos como epidemia un cambio de *Y* o un incremento de *Y* (para ciertas situaciones de análisis temporal), se puede ser más refinado

–En particular, se puede determinar (predecir) si o no hará incremento de la enfermedad.

» En particular, si o no hay crecimiento continuo de la población enferma a partir de infecciones secundarias

» Para procesos secundarios, esto es llamado “epidemia mayor”

» Las respuestas pueden ser determinadas de varias formas. Nos vamos a enfocar en la ecuaciones diferenciales acopladas

$$\left.\begin{aligned} dH/dt &= -\beta IH \\ dL/dt &= +\beta IH - vL \\ dI/dt &= +vL - \gamma I \\ dR/dt &= +\gamma I \end{aligned}\right\} \textit{Modelo Epidémico}$$

Existe una epidemia ”auto-sustentable”?

- Luego de ocurrir la infección inicial (infección primaria, existirá un incremento continuo de enfermedad que no depende más del las infecciones primarias?
- O, la epidemia desaparecerá en el tiempo?
- Solución: Consideremos $L+I$ (componentes latente e infeccioso)
- $L+I$ deben crecer al inicio de la epidemia para que la misma sea auto sustentable, porque I es el componente que “conduce” a la epidemia (en realidad H) e I viene de L (el cual al final lleva al estado I)
- Consideremos la etapa temprana de la epidemia (t=0, $H=H_0$)
  - $dL/dt=+\beta IL - vL$
  - $dI/dt=+ vL - \gamma I$
  - $\boldsymbol{d(L+I)/dt= \beta I H_0 - \gamma I = \beta I}(H_0 - \gamma/\beta)$

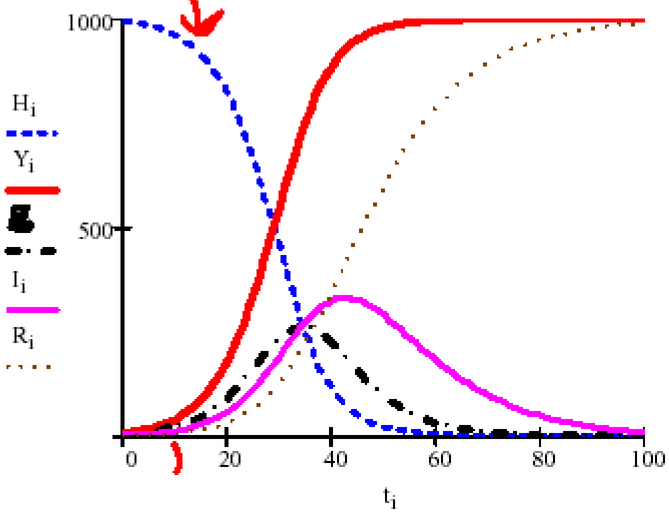
    -este término debe ser positivo para una epidemia

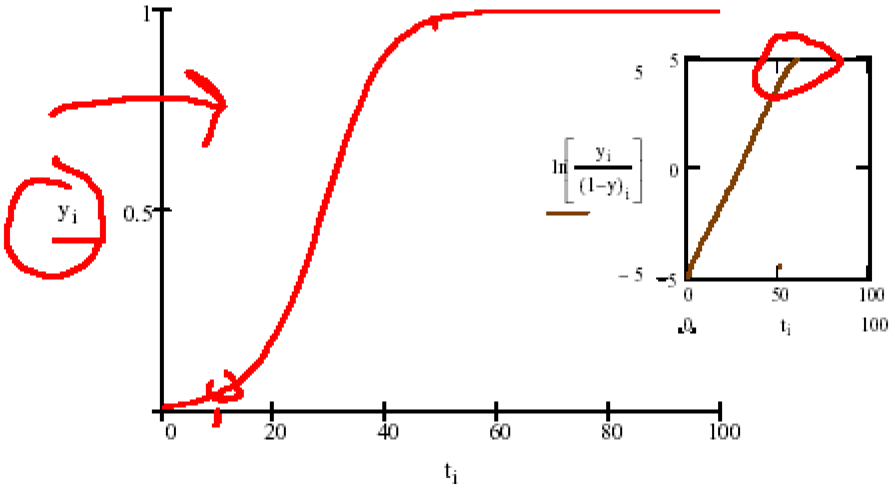
    -por lo tanto, $H_0 > \gamma/\beta$ ó $\beta H_0/\gamma > 1$ o $R_0 > 1$

    -“El “criterio de umbral” $\beta H_0/\gamma = R_0 = 1$

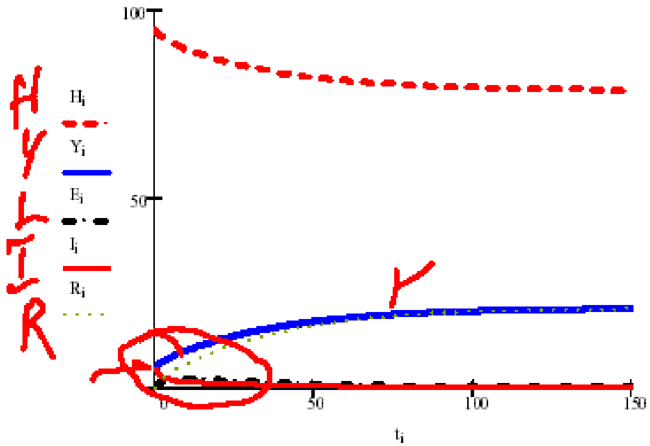
$\beta H_0/\gamma = R_0 = 1$?

- Cuando $R_0>1$, el número de **nuevos** individuos enfermos crece con cada "generación" (ciclo de infección), hasta la falta total de huésped libre de enfermedad, lo que pone límite al incremento de enfermedad
- Cuando $R_0<1$ el número de **nuevos** individuos enfermos decrece con cada "generación"
  - Los individuos enfermos no se remplazan a ellos mismos
  - Ejemplo: si $R_0=1/2$, luego 100 lesiones (Y_0) resultarían en 50 nuevas lesiones, esas 50 nuevas lesiones en 25, y así sucesivamente hasta llegar a 0
  - Aunque aquí no se muestra, si el huésped está creciendo, luego el llamado valor de equilibrio de *Y* es cero
- Por lo tanto, ahora tenemos un sistema mucho más refinado y sofisticado para evaluar epidemias (R_0)
  - Ningún β positivo o ningún periodo infeccioso $1/\gamma$ resultará en una epidemia auto sostenida, existe un **umbral (=1)**
  - Nota: el periodo de latencia no tiene nada que ver con el umbral





t_i =	H_i =	E_i =	I_i =	R_i =	Y_i =	y_i =
3	995	0	5	0	5	$5\cdot10^{-3}$
4	993	2	5	0	7	$7.463\cdot10^{-3}$
5	990	4	5	1	10	$9.887\cdot10^{-3}$
6	988	6	5	1	12	0.012
7	985	8	6	2	15	0.015
8	982	10	6	2	18	0.018
9	978	12	7	3	22	0.022
10	974	14	9	3	26	0.026
11	970	16	10	4	30	0.03
12	965	19	11	5	35	0.035
13	959	22	13	6	41	0.041
14	951	26	16	7	49	0.049
15	943	30	18	8	57	0.057
16	934	35	21	10	66	0.066
17	923	41	25	12	77	0.077
18	911	47	29	14	89	0.089
19	897	54	33	16	103	0.103
20	880	62	38	19	120	0.12
21	862	71	44	23	138	0.138
22	841	81	51	26	159	0.159
23	818	92	59	31	182	0.182
24	792	105	68	36	208	0.208
25	763	118	77	42	237	0.237
26	732	132	88	48	268	0.268
27	697	147	100	56	303	0.303
28	660	162	113	64	340	0.34
29	621	177	127	74	379	0.379
30	580	193	143	85	420	0.42
31	537	208	159	97	463	0.463
32	493	221	175	110	507	0.507
33	449	234	192	125	551	0.551
34	405	244	210	141	595	0.595
35	363	252	227	158	637	0.637
36	322	257	244	177	678	0.678
37	283	260	260	197	717	0.717
38	247	260	275	219	753	0.753
39	214	256	289	241	786	0.786
40	184	251	301	265	816	0.816
41	157	243	311	289	843	0.843
42	134	233	319	315	866	0.866



$\frac{1}{\omega} = 6.667$ Latent period

$\frac{1}{\mu} = 4$ Infec. period

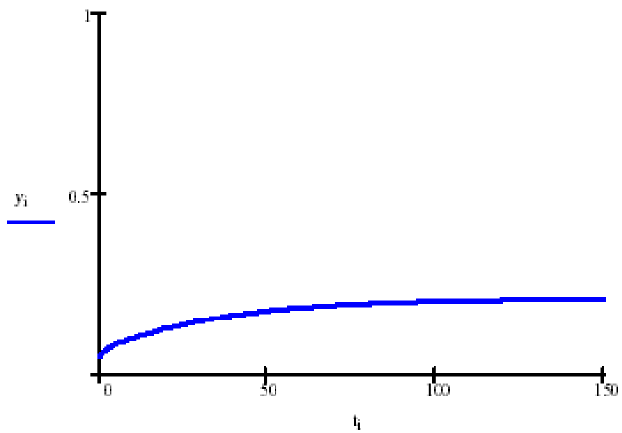
$\beta = 2.2 \times 10^{-3}$ Sec. Inf. rate

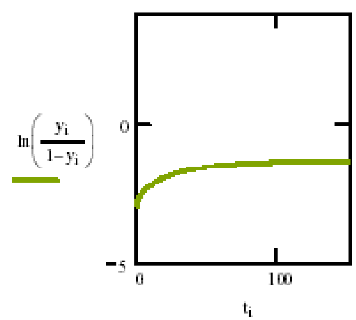
Initial Healthy

$H_0 = 95$

$\beta \cdot H_0 = 0.209$

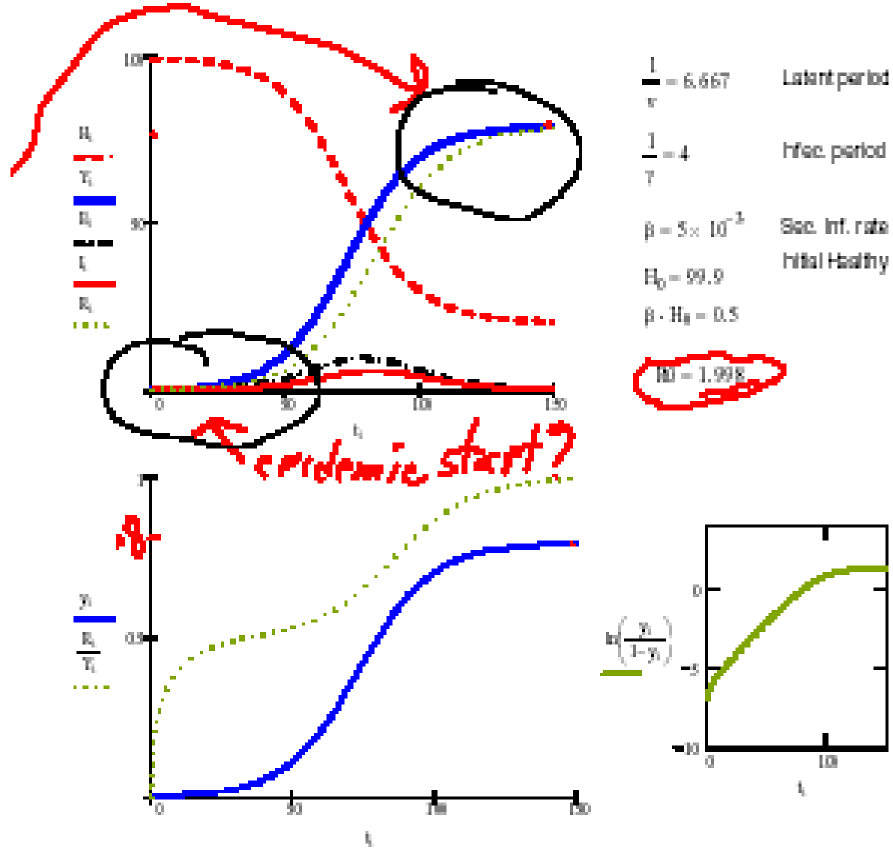
$R0 = 0.836$ → $R_0 < 1$





- Si la epidemia no es interrumpida por la cosecha, cuál será la intensidad final de la enfermedad?

- Aún así, se podría pensar que $y_{\infty}=1$ (100%) dado que no hay un parámetro de intensidad máxima en el modelo (K=1): ***$dY/dt=\beta/H$***
- Sin embargo, y_0 puede ser considerablemente menor que 1



- Solución: Consideremos el modelo compartimental para una epidemia

-I pasa a R, basado en la inversa del período infeccioso

$$dR/dt=\gamma I$$

-Con suficiente tiempo, eventualmente toda la enfermedad es removida

- Una vez removido, el individuo enfermo no puede generar en nuevas infecciones

-Dividiendo dH/dt por dR/dt para obtener $dH/dR=-\beta I\gamma$

-Obtenemos $H=H_0 exp[-\beta RI\gamma]$ ó $N-Y=(N-Y_0)exp[-\beta RI\gamma]$

-Esto define H (o por álgebra, Y) a través de la epidemia en relación a R (y no tiempo)

-A $t=\infty$, toda la enfermedad es removida (por definición), por lo tanto se puede reemplazar R con Y_∞ : $N-Y_\infty = (N-Y0)exp[-\beta Y_\infty/\gamma]$

$$\frac{N-Y_\infty}{N} = \frac{N-Y_0}{N} e^{-\theta Y_\infty/\gamma}$$

$$1-y_\infty = (1-y_0) e^{-\theta Y_\infty/\gamma}$$

$$y_\infty = 1-(1-y_0) e^{-\theta Y_\infty/\gamma}$$

Note: $R_0 = \frac{\theta H_0}{\gamma}$ or $\frac{\theta}{\gamma} = \frac{R_0}{H_0}$

Also: $H_0 = N - Y_0$

$\frac{Y}{N} = y$; $\frac{N-Y_0}{N} = 1-y_0$

Take exponent: $-\theta Y_\infty/\gamma \rightarrow -Y_\infty \cdot \frac{R_0}{H_0}$

$$\frac{-Y_\infty R_0 / N}{N-Y_0 / N} \rightarrow \frac{-y_\infty R_0}{(1-y_0)}$$

$$y_\infty = 1-(1-y_0)\exp\left[-R_0 \frac{y_\infty}{1-y_0}\right]$$

- La ecuación precedente tiene y_∞ en ambos términ de la misma y con igual signo

  - Se puede resolver y_∞ y encontrar el valor correspondiente de enfermedad para R_0

    $$y_\infty \approx 1 - \exp(R_0\, y_\infty)$$

  - De nuevo, R_0 determina la salida

    + llamado el "el tamaño final de la epidemia"

    + con un huésped dinámico, y_∞ es menor (**≈1-1/R_0**)

- Vemos como R_0 es un término clave para determinar el <u>comienzo</u> de la epidemia (policíclica) y el <u>final</u>

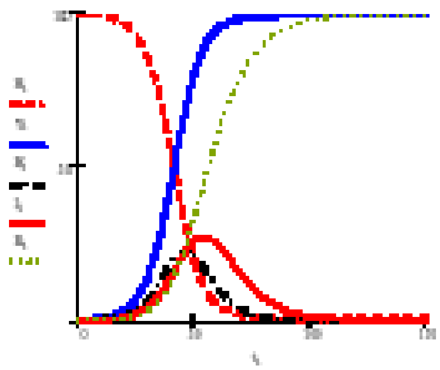
- Es también un valor directo para determinar cuán rápido y crece al inicio de la epidemia

  - dy/dt es a menudo exponencial para un pequeño valor de t (***dy/dt*=r$_E$*y***), antes que la perdida de individuos libres de enfermedad comience a tener un gran efecto

  - Se puede mostrar que rE es una función complicada de R0 (pero varias aproximaciones son derivables basadas en la elección del modelo)

  - Una aproximación es:

    $$r_E \approx \ln(R0)/[1/y + 1/\gamma]$$



$\frac{1}{\nu} = 6.667$ Latent period

$\frac{1}{\gamma} = 10$ Infec. period

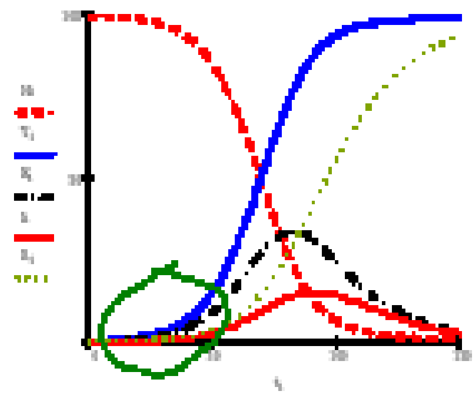
$\beta = 5 \times 10^{-3}$ Sec. inf. rate

Initial Healthy

$H_0 = 99.9$

$\beta \cdot H_0 = 0.5$

$R0 = 4.998$



$\frac{1}{\nu} = 20$ Latent period

$\frac{1}{\gamma} = 10$ Infec. period

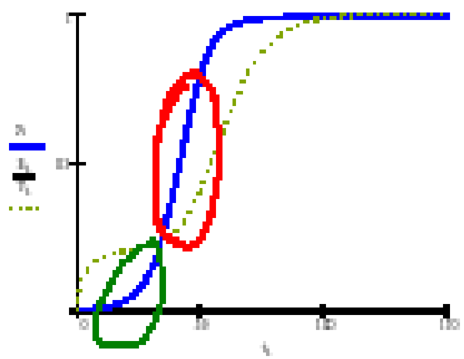
$\beta = 5 \times 10^{-3}$ Sec. inf. rate

Initial Healthy

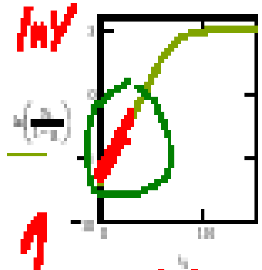
$H_0 = 99.9$

$\beta \cdot H_0 = 0.5$

$R0 = 4.995$

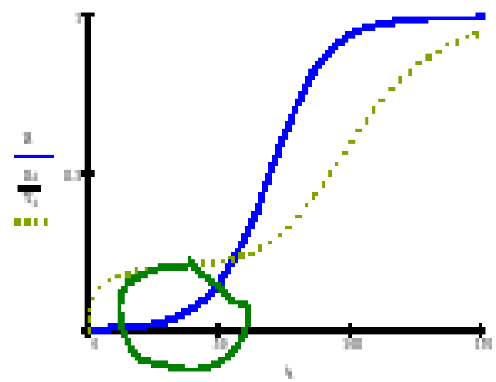


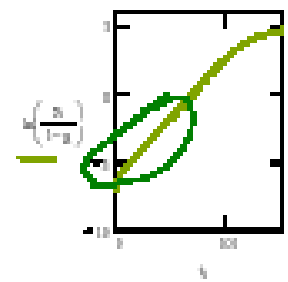
ln Y



Y < .10

logit ≈ ln(Y)





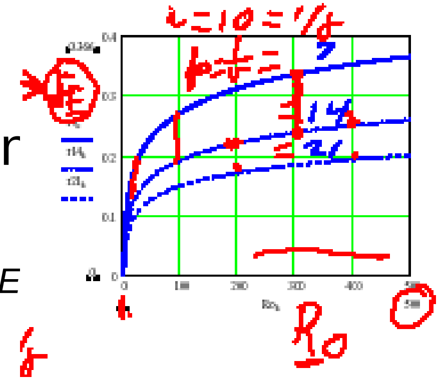
- $r_E \approx ln(R0)/[1/y + 1/\gamma]$
- A $R_0 = 1$, la tasa es 0
- Debido a que la función es un logaritmo, R_0 cambia en valores grandes cuando r_E lo hace er pequeños datos
- Incrementando el periodo de latencia decrece r_E

  - El efecto es mayor a R_0 grande

    ej. Un cambio de 7 días en p, es más pronunciado a R_0=300 que a R_0=20

  - A R_0 grande, r_E está determinado enteramente por el periodo de latencia

  - A R_0 bajo, r_E está influenciado por lo otros términos ΛξΨ



- Valores de R_0>300 son raros, por lo tanto hay un límite superior al incremento de la velocidad (r_E) determinada por p
- El efecto del periodo infeccioso es menos directo

  - incrementado I ($1/\gamma$) da grandes R_0 (por lo tanto r_E)

  - pero si I aumenta con un R_0 fijo, esto solo puede ocurrir si β baja (r_E bajo)

Resumen:

- Expandiendo el modelo policíclico de $dH/dt=-\alpha YH$ a $dH/dt=-\beta IH$, se obtiene un conocimiento más amplio de la epidemia
- Se puede pensar ahora en fases de una epidemia

1. Comienzo. (puede ocurrir una epidemia auto sostenible?) R_0
   Cuál es la tasa final de incremento de r_E? R_0, $1/v$
2. Final (cual es la y final?) y_∞
3. Entre el comienzo y el final
   a. Generalmente no hay una solución analítica
   b. Puede ser logística algunas veces
   c. Conocido como transición dinámica

- R_0 es crítico en todas partes
- Hay dos formas paralelas para representar la epidemia

$$dH/dt=-\alpha YH \text{ y } dH/dt=-\beta IH$$

- Ambas hacen un buen trabajo para describirla