



Trabajo de Fin de Grado:

# Introducción de mecanismos evolutivos en la propagación de epidemias

Autor:

Pablo Yagüe Serrano

Directores:

Dr. Jesús Gómez Gardañes

David Soriano Paños

Departamento de Física de la Materia Condensada

Facultad de Ciencias

Universidad de Zaragoza

Junio de 2021



Departamento de  
Física de la  
Materia Condensada  
Universidad Zaragoza



*Quiero agradecerles a mi familia  
por el apoyo recibido estos 4 años  
y a mis amigos por tantos momentos vividos,  
la carrera seguro que habría sido muy distinta  
si no nos hubiésemos encontrado por el camino.*

*No puedo terminar sin hacer una mención especial a  
mis dos directores del trabajo, Jesús y David,  
gracias a los dos por la entrega y dedicación  
que ponéis en vuestro trabajo, y por el interés  
y paciencia que habéis tenido conmigo.*

## Resumen

En los últimos meses, y debido a la pandemia, ha cobrado gran importancia la influencia de las variantes de un patógeno en la evolución de una epidemia. En este trabajo presentamos un modelo que reproduce la dinámica de una epidemia que refleja ese comportamiento. Tras explicar algunos conceptos y modelos fundamentales para comprender bien el trabajo, trataremos de analizar dos modelos que han abordado previamente la dinámica de las variantes. Los resultados de ambos modelos nos ayudarán a motivar la necesidad de proponer una nueva perspectiva de atajar el problema. Finalmente, proponemos un nuevo punto de vista para modelizar la dinámica de una epidemia con variantes de un patógeno. Las conclusiones a las que hemos llegado demuestran la importancia del estudio de las nuevas variantes ante el cambio sustancial que se produce cuando no se tienen en cuenta, y establece la base para futuros modelos que permitirán un estudio a escala global de la evolución de una enfermedad con variantes del patógeno.

# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>3</b>
2.1. Red compleja . . . . .	3
2.1.1. Modelo de red Erdős-Rényi . . . . .	3
2.2. Modelos compartimentales . . . . .	4
2.2.1. Modelo SIS . . . . .	4
2.2.2. Modelo SIR . . . . .	6
<b>3. Modelo SIRI con reinfección independiente del sistema</b>	<b>7</b>
3.1. Formalismo markoviano . . . . .	7
3.1.1. Análisis de los parámetros críticos . . . . .	8
3.2. Comprobación del formalismo markoviano . . . . .	9
3.3. Diagrama de fases . . . . .	10
<b>4. Motivación del nuevo modelo</b>	<b>13</b>
<b>5. Modelo SIRI con reinfección dependiente del sistema</b>	<b>14</b>
5.1. Ecuaciones del modelo . . . . .	16
5.2. Derivación analítica de $R_0$ . . . . .	17
5.3. Resultados . . . . .	18
5.3.1. Dependencia temporal para $D = 0,1$ . . . . .	20
5.3.2. Diagrama de fases $\lambda$ y $D$ . . . . .	22
<b>6. Conclusiones</b>	<b>24</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>25</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>I</b>
8.1. Limitaciones del modelo SIR variando $\mu$ . . . . .	I



## 1. Introducción

La física nace con el objetivo de extraer las leyes fundamentales que gobiernan el comportamiento de sistemas naturales a diferentes escalas, desde las fuerzas responsables del movimiento de los planetas y de la expansión del universo hasta las interacciones establecidas entre las partículas más fundamentales que forman la materia. Entre todas las ramas de la física, la necesidad de justificar el origen microscópico de los observables macroscópicos medidos en el laboratorio, provocó que Ludwig Boltzmann comenzara a construir los cimientos de lo que hoy en día conocemos como Física Estadística. La conexión entre ambas escalas, macroscópica y microscópica, hace de la Física Estadística una herramienta muy útil para abordar el estudio de fenómenos colectivos en diferentes sistemas físicos, tales como el comportamiento de las moléculas de un gas o el origen del magnetismo en un material.

Dentro de las múltiples aplicaciones de la Física Estadística, en las últimas décadas hemos presenciado la irrupción de la Física de Sistemas Complejos. Un sistema complejo se define como un conjunto de muchos elementos cuyas interacciones dan lugar a la emergencia de fenómenos colectivos que no pueden predecirse mediante el estudio individual de cada uno de los componentes. Gracias a la Física de Sistemas Complejos, se ha sido capaz de abordar el estudio de fenómenos que tradicionalmente escapaban al dominio de la física, tales como la propagación de rumores en una sociedad [1], la sincronización de neuronas [2], la estabilidad de un ecosistema [3] o la propagación de epidemias [4].

De forma análoga al estudio de sistemas físicos en Física Estadística, la caracterización del origen microscópico de estos fenómenos se realizó inicialmente mediante la formulación de teorías de campo medio que asumen una equivalencia estadística de todos los componentes del sistema. Sin embargo, los patrones de interacción en estos sistemas son altamente complejos, lo que dota a los componentes del sistema de una heterogeneidad que no puede ser capturada por las teorías de campo medio. En este sentido, el desarrollo de la Teoría de Redes Complejas [5] ha sido fundamental para caracterizar el origen de la emergencia de fenómenos colectivos en este tipo de sistemas.

Dentro de las múltiples aplicaciones de la Física de Sistemas Complejos y la Teoría de Redes, este trabajo se centra en el estudio de la difusión de epidemias. Históricamente, los modelos epidemiológicos han permitido caracterizar la evolución de una enfermedad controlando y variando distintos parámetros tales como, la infectividad del patógeno [6], la movilidad de los individuos [7], las medidas de control de la epidemia [8] o la duración del periodo infeccioso [9], entre otros muchos. Comprender cómo la combinación de la estructura de contactos entre distintos individuos y las características de un patógeno pueden dar lugar a brotes epidémicos, es fundamental para prevenir y controlar enfermedades infecciosas que afectan diariamente a millones de personas en el mundo.

El ejemplo más reciente de este tipo de enfermedades ha sido la propagación del virus SARS-CoV-2, que ha supuesto la mayor crisis humanitaria a nivel mundial desde el virus de la gripe en 1918, causando más de 3.85 millones de muertes a nivel mundial<sup>1</sup>. Inicialmente,

---

<sup>1</sup><https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

la ausencia de vacunas en la etapa inicial de la pandemia llevó a muchos países a establecer confinamientos masivos de la población para controlar su difusión. Afortunadamente, tras un periodo relativamente corto de pandemia, se ha logrado desarrollar diferentes vacunas capaces de acabar con la epidemia tal y como la conocemos.

A pesar de este logro, en estos últimos meses han aparecido distintas variantes de la cepa original para la que están diseñadas las actuales vacunas. Dichas variantes de una enfermedad pueden provocar que individuos que ya se han recuperado de dicho patógeno puedan volver a sufrir una infección. Este detalle adquiere una importancia mayúscula cuando estas variantes se puedan hacer resistentes a las vacunas [10], tal y como se observa en la Figura 1. En dicha figura se representa el cambio en anticuerpos neutralizantes frente a la efectividad de las vacunas, de forma que para el caso naranja, ante un cambio pequeño la eficacia de la vacuna se ve muy poco afectada, sin embargo, en las nuevas variantes para un cambio pequeño en anticuerpos, la eficacia de la vacuna se ve gravemente afectada. Por este motivo, se necesitan marcos teóricos que ayuden a comprender cómo la dinámica evolutiva de un virus puede alterar la dinámica epidémica.

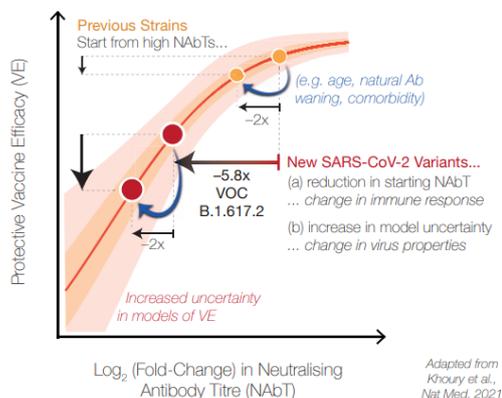


Figura 1: Esquema ilustrativo sobre la influencia de las variantes del virus SARS-COV-2 en la eficacia de las vacunas sobre la población. [10]

Hasta ahora, las ecuaciones propuestas para entender el problema de las variantes han tratado de modificar distintos modelos tradicionalmente utilizados para el estudio de epidemias. El estudio de cómo interpretar las variantes en diversos artículos [11, 12] nos ayudará a comprender mejor en qué elementos fallan los modelos propuestos para el problema objeto de este trabajo. En este TFG, una vez entendidos los aspectos en los que consideramos que estos modelos no reproducen correctamente la dinámica, se propondrá una nueva perspectiva desde la que tratar el problema. Una vez propuesto este nuevo modelo, abordaremos el estudio de la dinámica de este sistema y las distintas fases por las que pasa la epidemia según algunos parámetros epidemiológicos ya enumerados con anterioridad. La comprensión de lo que ocurre concretamente para esta faceta tan particular en un patógeno será fundamental para establecer nuevas estrategias de vacunación o medidas de desescalada.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Red compleja

Una red compleja es un grafo de  $N$  vértices o nodos y  $L$  enlaces o aristas. En función de la naturaleza de los enlaces se distinguen diferentes tipos de redes. Si el enlace de un individuo  $i$  a otro  $j$  es distinto del de un individuo  $j$  a uno  $i$ , se trata de una red dirigida, como por ejemplo las redes de movilidad entre diferentes localizaciones. En caso contrario, cuando las interacciones son siempre recíprocas, la red se define como no dirigida. Si se pueden producir varios enlaces entre dos individuos se trata de una red pesada, por ejemplo, los comentarios que le hace un individuo  $i$  a uno  $j$  en una red social.

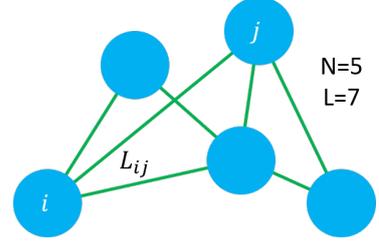


Figura 2: Esquema de una red compleja formada por 5 nodos y 7 enlaces.

Toda la información de la red se recoge en una matriz que se denomina matriz de Adyacencia  $\mathbf{A}$ , donde cada elemento  $A_{ij}$  es no nulo si se produce enlace entre los nodos  $i$  y  $j$ , y nulo si no se produce tal enlace. Cuando los elementos no nulos de la matriz son  $A_{ij} = 1$ , se trata de una red no pesada, en caso de que  $A_{ij} > 0$  exprese el valor  $\omega_{ij}$  del enlace se trata de una red pesada. Para una red no dirigida, la matriz de adyacencia debe ser simétrica. En nuestro caso al tratarse de la propagación de una enfermedad utilizaremos una red no dirigida y no pesada, como la mostrada en la Figura 2.

Uno de los descriptores más importantes en teoría de redes es el grado de cada nodo. El grado del nodo  $i$  ( $k_i$ ) es el número de nodos que tienen enlace o link con él. Si tenemos un nodo con un grado muy alto con respecto al resto de la red, es decir respecto al grado medio  $\langle k \rangle$ , lo llamaremos “hub”, y tendrá un papel importante en la dinámica del sistema, ya que tendrá mucha influencia en el comportamiento global de la red. Para cuantificar las heterogeneidades que existen en el conjunto de los nodos de una red, calculamos distribuciones de grado,  $P(k)$ , que nos dan información sobre la probabilidad de encontrar nodos de cada grado en un grafo.

#### 2.1.1. Modelo de red Erdős-Rényi

La red Erdős-Rényi es un grafo compuesto de  $N$  nodos. Para crear los links establecemos un parámetro  $p$  que corresponde a la probabilidad de que dos nodos estén enlazados entre sí, de forma que, una vez sorteados los enlaces correspondientes a cada pareja de nodos, el número promedio de links creados en cada realización aleatoria del grafo es:

$$L = p \frac{N(N-1)}{2} . \quad (1)$$

Como ya se ha expuesto anteriormente, uno de los descriptores que nos aportan más información sobre la estructura de la red es la distribución de grado  $P(k)$ . Para el modelo Erdős-Rényi la distribución de grado toma la forma de una distribución binomial:

$$P(k) = \binom{N-1}{k} p^k (1-p)^{N-1-k} . \quad (2)$$

Efectivamente, un nodo  $i$  tiene la posibilidad de tener  $N - 1$  enlaces, de todos los posibles nodos con los que puede tener link, la probabilidad de que lo haga con  $k$  nodos la refleja esta distribución binomial, donde  $k$  es el grado del nodo  $i$ . Si establecemos un tamaño de red elevado, es decir  $N \rightarrow \infty$ , podemos tomar el límite continuo y la ecuación (2) tiene la siguiente forma de Poissoniana:

$$P(k) = e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!} , \quad (3)$$

en la que  $\langle k \rangle$  es el grado promedio de la red. De esta forma, podemos determinar unívocamente la distribución de grado de la red si especificamos el número de nodos  $N$  que tiene y el grado medio o conectividad promedio  $\langle k \rangle = p(N - 1)$ .

## 2.2. Modelos compartimentales

Los modelos matemáticos que se tratan en este trabajo pretenden establecer un compromiso entre el realismo, para poder ser utilizados en el estudio de una dinámica tanto social como epidemiológica; y la simplicidad de los parámetros y dinámicas del sistema, de forma que nos permita su estudio desde un punto de vista físico, caracterizando así sus transiciones de fase y sus parámetros críticos.

La forma más general de abordar la modelización de este tipo de dinámicas es el uso de modelos compartimentales. Estos modelos se fundamentan en establecer distintos estados en los que pueden estar los agentes a lo largo del tiempo. En este trabajo estudiaremos en profundidad el modelo Susceptible-Infectado-Recuperado (SIR) incluyendo una probabilidad de reinfección del estado recuperado al estado infectado, modelo que denominaremos SIRI, por Susceptible-Infectado-Recuperado-Infectado. Para entender mejor las fases del modelo SIRI introduciremos a continuación un modelo más sencillo, el Susceptible-Infectado-Susceptible (SIS).

### 2.2.1. Modelo SIS

El modelo SIS consta de 2 estados, Susceptible (S) e Infectado (I). Se define como  $\lambda$  la probabilidad de que un individuo sano/susceptible pase a estar infectado por contacto con un infectado. Asimismo,  $\mu$  es la probabilidad de que un infectado pase a estar sano/susceptible, como se observa en la Figura 3.

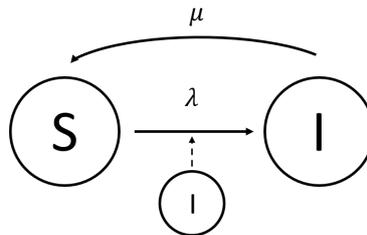


Figura 3: Esquema del modelo SIS mostrando los 2 estados y las probabilidades de pasar de un estado a otro.

Se trata de un modelo markoviano, es decir, el estado de los individuos en un paso de tiempo  $t$ , queda, de forma inequívoca, determinado por el estado de los individuos en el paso de tiempo inmediatamente anterior. En el modelo, los contactos entre individuos están definidos por una matriz de adyacencia asociada al grafo  $\mathbf{A}$ . Matemáticamente, la evolución del sistema está caracterizada por un sistema de  $N$  ecuaciones cuyas variables se corresponden con la probabilidad de que cada agente  $i$  esté en el estado infectado a tiempo  $t$ , denotada como  $\rho_i^I(t)$ . La evolución temporal de estas variables se puede expresar como:

$$\rho_i^I(t+1) = P_i(t)(1 - \rho_i^I(t)) + (1 - \mu)\rho_i^I(t) . \quad (4)$$

En la ecuación anterior, el primer término se corresponde con la probabilidad de que el individuo  $i$  sea susceptible en  $t$  y se contagie, mientras que el segundo término describe la probabilidad de que esté infectado y no se recupere. Asumiendo que los individuos interactúan con todos sus vecinos, la probabilidad de contagio viene dada por:

$$P_i(t) = 1 - \prod_{j=1}^N (1 - \lambda A_{ij} \rho_j^I(t)) . \quad (5)$$

De esta forma, la probabilidad de que un individuo sano se infecte a tiempo  $t$  se calcula como la probabilidad complementaria de que no se infecte con ninguno de los contactos con individuos infectados a tiempo  $t$ .

Este tipo de modelos presentan una transición de fase al variar la infectividad ( $\lambda$ ), que está definida por el umbral epidémico ( $\lambda_c$ ), y representar el régimen estacionario de individuos infectados.

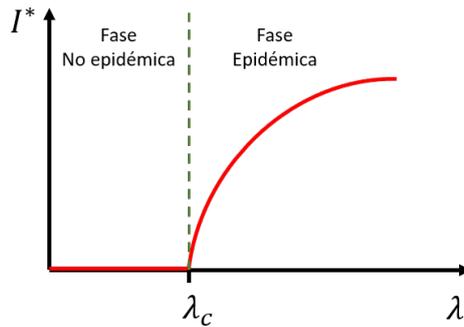


Figura 4: Esquema de una transición de fase de segundo orden, para un modelo SIS en el que se aprecia la fracción de individuos infectados en el equilibrio frente a  $\lambda$ . Se aprecian claramente las dos fases no epidémica y epidémica.

Se explica esta transición de fase a partir del modelo SIS, ya que presenta una transición de segundo orden muy clara, como la observada en la Figura 4. En este modelo, si  $\lambda < \lambda_c$  la fracción de individuos infectados en el estacionario es nula, y por lo tanto la fase es no epidémica. Sin embargo, en cuanto  $\lambda > \lambda_c$ , observamos como ese número de infectados es no nulo y crece con  $\lambda$ , por lo tanto se trata de una fase epidémica.

### 2.2.2. Modelo SIR

En el modelo SIR el agente o individuo puede hallarse en 3 estados, susceptible (S), infectado (I) o recuperado (R). El cambio de un estado a otro se ve reflejado en la Figura 5.

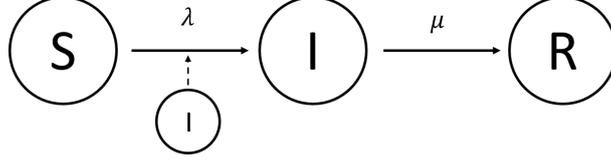


Figura 5: Esquema del modelo SIR mostrando los 3 estados y las probabilidades de pasar de un estado a otro.

Ahora definimos la probabilidad de que un individuo  $i$  esté en el estado susceptible, infectado y recuperado a tiempo  $t$  como  $\rho_i^S(t)$ ,  $\rho_i^I(t)$  y  $\rho_i^R(t)$ , respectivamente. Definimos los contactos entre individuos mediante una matriz de adyacencia  $\mathbf{A}$ .

El modelo utilizado es un modelo markoviano, así, las ecuaciones del modelo quedan de la siguiente manera:

$$\rho_i^I(t+1) = (1 - \mu)\rho_i^I(t) + P_i(t)\rho_i^S(t) , \quad (6)$$

$$\rho_i^R(t+1) = \rho_i^R(t) + \mu\rho_i^I(t) , \quad (7)$$

$$\rho_i^S(t+1) = 1 - \rho_i^I(t+1) - \rho_i^R(t+1) . \quad (8)$$

Donde  $P_i(t)$  está definido en el modelo SIS, ver ecuación (5). En el caso del modelo SIR la transición de fase se observa analizando el número de individuos recuperados en el estado estacionario. En particular, en función de si la infectividad se encuentra por encima o debajo del umbral se observa un crecimiento o descenso, respectivamente exponencial en el número de infectados en la etapa inicial del brote. Si  $\lambda > \lambda_c$  el número o fracción de recuperados es no nulo, señalando la existencia de una ola epidémica.

Este tipo de modelo, en el que la dinámica converge a un estado absorbente (sin dinámica), nos ayuda a comprender y a predecir el comportamiento de enfermedades que al recuperarse generan una inmunidad permanente en el individuo, como pueden ser los virus de la varicela o la mononucleosis. Por el contrario modelos como el SIS, caracterizados por un estado epidémico endémico son útiles para analizar enfermedades en las que la infección no confiere inmunidad alguna.

### 3. Modelo SIRI con reinfección independiente del sistema

En el modelo SIRI el individuo puede estar en los mismos 3 estados que en el modelo SIR. La diferencia fundamental entre los dos modelos es que en el SIRI se incluye una probabilidad de pasar del estado R al estado I, tal y como se ve en la Figura 6.

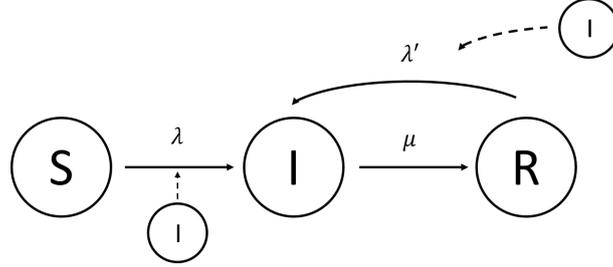


Figura 6: Esquema del modelo SIRI mostrando los 3 estados y las probabilidades de pasar de uno a otro.

Presentamos  $\lambda'$  como la probabilidad de que un individuo recuperado pase a estar infectado al tener un contacto infeccioso. Este parámetro puede ser independiente del sistema, como ocurre en algunos modelos sociales, o dependiente del sistema, que se adapta mucho mejor al comportamiento de una enfermedad y por lo tanto a un modelo epidemiológico. Por otra parte, la definición de  $\lambda$  es equivalente a la ya desarrollada en los modelos SIR y SIS.

A continuación, y como primer paso del análisis del modelo SIRI, comprobaremos los resultados obtenidos en el artículo [11]. En este caso, la probabilidad  $\lambda'$  es independiente del sistema, por lo que tenemos que barrer el espacio de ambos parámetros,  $\lambda$  y  $\lambda'$ , para ver cuándo obtenemos una fase epidémica y que características tiene. También se estudia la evolución temporal de infectados, ya que para ciertas fases epidémicas tiene mucha relevancia.

#### 3.1. Formalismo markoviano

Este modelo al igual que el que se describe en el marco teórico del SIR, es markoviano y se basa en esas ecuaciones del SIR a las que se añade la probabilidad de reinfección. Así se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\rho_i^I(t+1) = (1 - \mu)\rho_i^I(t) + P_i(t)\rho_i^S(t) + R_i(t)\rho_i^R(t) , \quad (9)$$

$$\rho_i^R(t+1) = \mu\rho_i^I(t) + (1 - R_i(t))\rho_i^R(t) , \quad (10)$$

$$1 = \rho_i^S(t) + \rho_i^I(t) + \rho_i^R(t) . \quad (11)$$

Podemos decir que la probabilidad de que el individuo  $i$  esté en estado infectado a tiempo  $t+1$  es la que hay a tiempo  $t$ , menos la probabilidad de que se recupere ( $\rho_i^I(t)\mu$ ), más la probabilidad de que se infecte siendo susceptible ( $\rho_i^S(t)P_i$ ), más la probabilidad de que se infecte siendo recuperado ( $\rho_i^R(t)R_i$ ). Asimismo, la probabilidad de que el individuo  $i$  esté recuperado a tiempo  $t+1$ , es la probabilidad de que esté recuperado a tiempo  $t$ , menos la probabilidad de que se reinfecte ( $\rho_i^R(t)R_i$ ), más la probabilidad de que esté infectado y se recupere ( $\rho_i^I(t)\mu$ ).

En este caso  $P_i(t)$ , sigue la ecuación (5) definida en el modelo SIS, y  $R_i(t)$  es la probabilidad de que el individuo  $i$  estando recuperado, se infecte a tiempo  $t$  cuya dependencia se expone en la ecuación:

$$R_i(t) = 1 - \prod_{j=1}^N (1 - \lambda' A_{ij} \rho_j^I(t)) , \quad (12)$$

donde el término  $\prod_{j=1}^N (1 - \lambda' A_{ij} \rho_j^I(t))$  es la probabilidad de que un individuo  $i$  a tiempo  $t$  no se infecte con ninguno de los  $j$  individuos con los que tiene enlace. La diferencia entre  $P_i(t)$  y  $R_i(t)$  radica en que los susceptibles tienen una probabilidad  $\lambda$  de infección por contacto mientras que en el caso de los recuperados dicha probabilidad es  $\lambda'$ .

### 3.1.1. Análisis de los parámetros críticos

Para caracterizar analíticamente la transición de la fase no epidémica a una epidémica es necesario conocer la expresión de los parámetros críticos.

Para hallar el parámetro  $\lambda_c$  primero debemos percatarnos de que éste no se ve afectado por la existencia de procesos de reinfección, lo cual nos permite linealizar las ecuaciones como si estuviéramos analizando un modelo SIR. En particular, en el umbral epidémico de dicho modelo, la fracción inicial de individuos infectados se mantiene constante. Matemáticamente, asumimos que  $\rho_i^I(0) \approx \rho_i^I(1) = \epsilon_i \ll 1$ , lo que permite aproximar la ecuación (5) como:

$$P_i^0 \simeq \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} \epsilon_j . \quad (13)$$

Asimismo, asumiremos que no hay individuos recuperados en la etapa inicial de la enfermedad, por lo que  $\rho_i^R(t) = 0$ . Introduciendo la ecuación (13) y las asunciones anteriores en la ecuación (9), obtenemos:

$$\mu \epsilon_i^I = \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} \epsilon_j^I . \quad (14)$$

La anterior expresión se corresponde con un problema de autovalores. Dado que estamos interesados en el mínimo valor de  $\lambda$  para el cual esta expresión se cumple, el umbral estará definido por

$$\lambda_c = \frac{\mu}{\max\{\Lambda(\mathbf{A})\}} . \quad (15)$$

Nos centramos ahora en el parámetro  $\lambda'$ , para ello, primero vamos a obtener el estado estacionario.

$$\rho_i^{I*} = (1 - \mu) \rho_i^{I*} + P_i^* \rho_i^{S*} + R_i^* \rho_i^{R*} \quad (16)$$

$$\rho_i^{R*} = \mu \rho_i^{I*} + (1 - R_i^*) \rho_i^{R*} \quad (17)$$

Si hacemos el sistema de las ecuaciones (16) y (17) se obtiene la siguiente expresión:

$$P_i^* (1 - \rho_i^{I*} - \rho_i^{R*}) = 0 . \quad (18)$$

De la anterior ecuación se obtienen dos condiciones, o  $1 = \rho_i^{I*} + \rho_i^{R*}$  o  $P_i^* = 0$ . Si la segunda condición se cumpliera significaría que  $\lambda = 0$ , por lo que es una solución que no nos da ninguna

información. Si nos centramos en la primera condición y la sustituimos en la ecuación (17), al linealizar obtenemos:

$$\mu \epsilon_i^I = \lambda \sum_{j=1} A_{ij} \epsilon_j^I, \quad (19)$$

que es la misma expresión de la ecuación (14). Así la condición para el parámetro crítico  $\lambda'_c$  es:

$$\lambda'_c = \frac{\mu}{\max\{\Lambda(\mathbf{A})\}} = \lambda_c. \quad (20)$$

Observamos, por tanto, que para estados estacionarios  $\lambda' > \lambda'_c$  la fracción de individuos sanos será nula y no dependerá de  $\lambda$ . Esta fase la definimos como RIR, ya que los individuos en lugar de pasar por Susceptible-Infectado-Recuperado, serán recuperados, se reinfectarán y volverán a recuperarse. Conceptualmente, esta fase se corresponde a una dinámica tipo SIS en la que el papel de los susceptibles lo juegan los recuperados y la probabilidad de infección viene dada por  $\lambda'$  en lugar de por  $\lambda$ .

### 3.2. Comprobación del formalismo markoviano

Para comprobar si este formalismo refleja lo que ocurriría en un sistema real realizamos simulaciones de Monte Carlo (MC) para un valor de  $\lambda' = 0$ , modelo SIR, y para un valor de  $\lambda' = 0,15$ , que refleja el comportamiento del modelo SIRI. A diferencia del carácter determinista de las ecuaciones, los procesos de contagio y recuperación en las simulaciones Monte Carlo son estocásticos, por lo que es necesario hacer diferentes realizaciones para obtener una imagen representativa del sistema y reducir la influencia de la naturaleza estocástica de estos procesos.

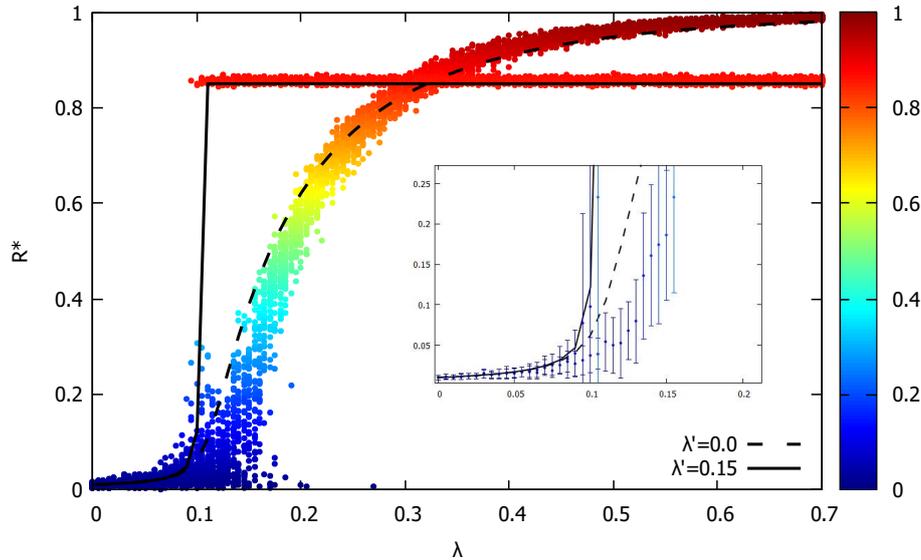


Figura 7: La gráfica muestra la fracción de recuperados en el estado estacionario frente a la infectividad  $\lambda$  para una  $\mu = 0,8$ . Las líneas han sido obtenidas mediante las ecuaciones del modelo, mientras que los puntos han sido obtenidos con simulaciones de MC. El color representa la fracción de recuperados en el estacionario. La red utilizada es una Erdős-Rényi con  $N = 1000$  y  $\langle k \rangle = 6,136$ .

En la Figura 7 se realizan 40 simulaciones de MC para cada valor de  $(\lambda, \lambda')$ , y se muestran todas en la gráfica principal. Asimismo, se muestra una ampliación del rango de  $\lambda \in (0, 0,2)$  con los promedios y las barras de error para ver con más detalle lo que ocurre en esa zona y la relevancia de las fluctuaciones en la transición.

Se observa que para  $\lambda' = 0$  se produce una transición suave, tal y como se espera que ocurra en un modelo SIR. En particular, para valores de  $\lambda < \lambda_c$ , llegamos a un estacionario en el que sólo tenemos susceptibles (salvo la semilla de infectados que en ese régimen son recuperados). Sin embargo, para valores de  $\lambda > \lambda_c$  tenemos un régimen estacionario en el que la fracción de recuperados crece conforme aumenta la infectividad hasta llegar a 1. El número de infectados en el estacionario en este modelo siempre es nulo, ya que cuando llega al equilibrio, todos los infectados se recuperan.

Centrémonos ahora en la línea de  $\lambda' = 0,15$ . Para valores de  $\lambda < \lambda_c$  obtenemos el mismo estado que para el caso anterior. Sin embargo, para  $\lambda > \lambda_c$  no tenemos un cambio gradual y suave como en el caso anterior, sino que se da una transición de primer orden en la que el estado de equilibrio no tiene susceptibles y hay una determinada fracción de recuperados que se complementa con una de infectados para abarcar toda la población.

Vemos como en el caso de  $\lambda' = 0$  los valores de las simulaciones no se ajustan especialmente bien para el intervalo de valores de infectividad cercanos al umbral epidémico. Esto se debe a que, en las simulaciones MC, los procesos de contagio/recuperación son binarios y los recuperados nunca van a alcanzar el estado infectado. Sin embargo, la interpretación probabilística de estos eventos en las ecuaciones confiere a todos los nodos una probabilidad de estar infectados durante más pasos temporales, lo que da lugar a un mayor número de contagios y, por consiguiente, a una mayor fracción de recuperados especialmente cerca del umbral epidémico (transición). Este efecto disminuye conforme mejor definidos están los eventos de recuperación, es decir aumentando  $\mu$ , tal y como se muestra en el Anexo.

Como conclusión, se aprecia que los resultados obtenidos con el modelo se ajustan bien a las simulaciones MC y, por lo tanto, podemos hacer uso del mismo para predecir el comportamiento de una enfermedad con estas fases.

### 3.3. Diagrama de fases

A continuación, exploraremos el espacio de parámetros para determinar según los valores de  $\lambda$  y  $\lambda'$  la fase epidémica del equilibrio y, de esta forma, conseguir una visión clara de los distintos regímenes del sistema SIRI.

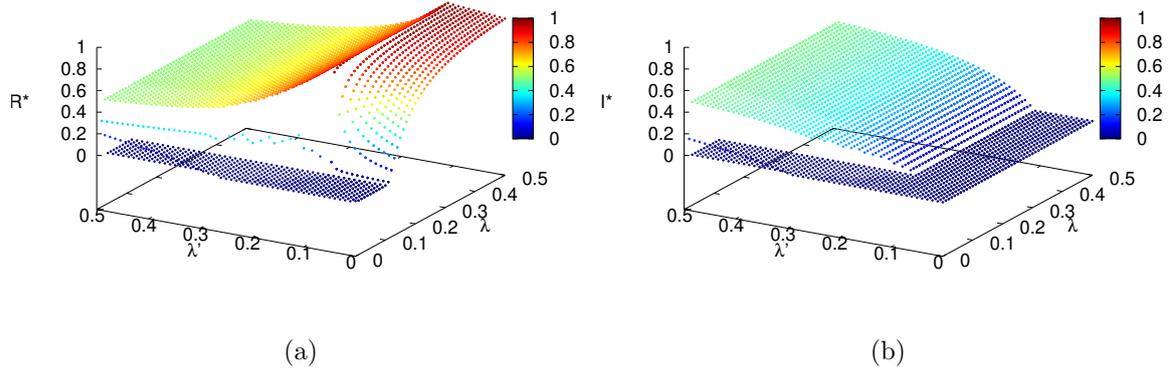


Figura 8: Mostramos el diagrama de fases en 3 dimensiones. El color en este caso indica la fracción de recuperados (a) y la fracción de infectados (b). La red utilizada es una Erdős-Rényi con  $N = 1000$  y  $\langle k \rangle = 6,136$ .

En la Figura 8 observamos que para valores de  $\lambda' < \lambda'_c$  tenemos en el equilibrio una fracción de infectados nula independiente de la  $\lambda$ , y se comporta como un SIR, igual que se explicaba en el apartado anterior para el caso de  $\lambda' = 0$  en la figura 7. Por otro lado, se observa que para  $\lambda' > \lambda'_c$  hay una transición de primer orden, de tal forma que para valores de  $\lambda > \lambda_c$  tenemos una fase que se comporta como un RIR en el que existen individuos recuperados e infectados en el equilibrio, pero nunca susceptibles. Para el caso de  $\lambda < \lambda_c$  existe una biestabilidad en función de las condiciones iniciales de las que parte el sistema.

Las simulaciones de la Figura 8 se realizan de forma adiabática, recorriendo los valores de infectividades en sentido ascendente o descendente en el rango  $\lambda \in [0, 0,5]$ . Para ello, permitimos que el sistema alcance el equilibrio para un valor de  $\lambda$  dado y variamos la infectividad  $\lambda + \delta\lambda$  (ascendente) o  $\lambda - \delta\lambda$ , repitiendo el proceso hasta cubrir el intervalo de infectividades. De esta forma, somos capaces de observar que para  $\lambda' > \lambda'_c$  y  $\lambda < \lambda_c$  existe una zona de biestabilidad. En concreto, si la dinámica se inicia con pocos infectados, el sistema no alcanza el régimen epidémico. Sin embargo, si se parte de una configuración epidémica, el estado estacionario se corresponde con un equilibrio epidémico y, por tanto, con una fracción estable de individuos infectados.

La biestabilidad observada en los diagramas de fases se aprecia claramente en la figura 9, donde fijamos tanto  $\lambda$  como  $\lambda'$  y representamos la evolución temporal de la fracción de infectados en la red. De esta forma, comprobamos de manera explícita que para fracciones iniciales de individuos infectados bajas, la epidemia se extingue. Sin embargo, para fracciones de individuos infectados más altas, alcanzamos al equilibrio de la fase RIR.

De este modo, se demuestra la existencia de la biestabilidad y su dependencia con las condiciones iniciales de la dinámica.

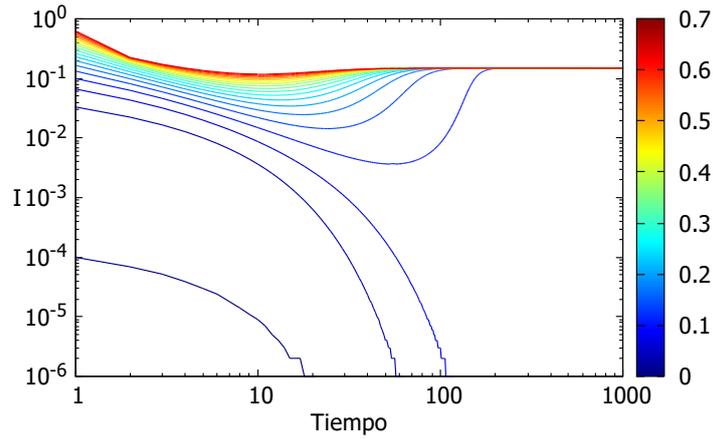


Figura 9: Evolución temporal de la fracción de infectados. Los valores utilizados son  $\lambda < \lambda_c$  y  $\lambda' > \lambda'_c$  y  $\mu = 0,8$ . El color representa la fracción inicial de individuos infectados. La red utilizada es una Erdős-Rényi con  $N = 1000$  y  $\langle k \rangle = 6,136$ .

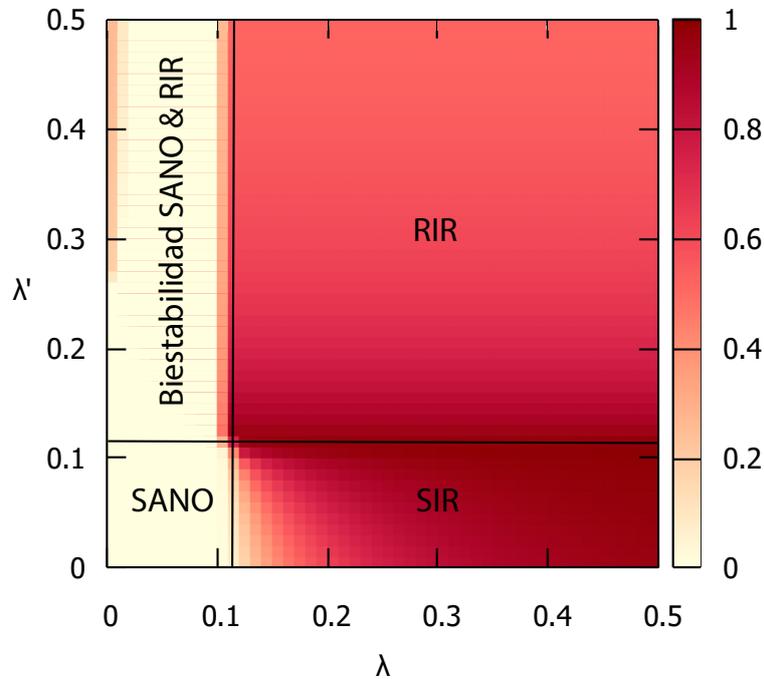


Figura 10: En el diagrama se observan las distintas fases según los valores de  $\lambda$  y  $\lambda'$ . El color representa la fracción de recuperados en el equilibrio. La red utilizada es una Erdős-Rényi con  $N = 1000$  y  $\langle k \rangle = 6,136$ .

Recapitulando, con el diagrama de la Figura 10 se aprecian las distintas fases del estado estacionario del sistema. La existencia de una fase RIR tiene consecuencias muy importantes, ya que la epidemia nunca se extingue al aparecer una fase estacionaria con infectados. Por el contrario, la existencia de la biestabilidad nos indica que aunque la probabilidad de infectarte estando sano sea baja, es posible que, si la probabilidad de reinfección es alta, se alcance esa fase RIR, asumiendo las consecuencias de esta fase epidémica.

## 4. Motivación del nuevo modelo

En el apartado anterior se ha tratado el problema de la reinfección desde un punto de vista simplista. En particular, hemos asumido que la probabilidad de reinfección es totalmente independiente del tiempo, es decir, la reinfección es independiente de la dinámica evolutiva del sistema. Sin embargo, sabemos que, desde el punto de vista biológico, esto no ocurre en la realidad [13], ya que el paso del tiempo reduce la respuesta inmune de nuestro sistema. Asimismo, los mecanismos evolutivos del virus pueden dar lugar a mutaciones que escapen a la inmunidad previamente adquirida por la población. Ambos factores sugieren que la probabilidad de reinfección ( $\lambda'$ ) debe cambiar con el tiempo.

Este problema se ha analizado recientemente [12]. En particular, en este trabajo se define la probabilidad de recuperación variable según un factor  $F_i(t)$  que modeliza la existencia de las variantes en el sistema. De esta forma la probabilidad de recuperación  $\mu$  viene dada por:

$$\mu_i(t) = \frac{1}{F_i(t)}\mu. \quad (21)$$

De esta forma, en [12] los autores asumen que cuando un individuo se contagia, imaginemos un individuo  $j$  estando sano se infecta con un individuo  $i$ , las variantes se igualarán  $F_j(t) = F_i(t)$ . Por otro lado, se define la evolución de las variantes  $F_i(t+1) = \max(0, F_i(t) + \delta_i(t))$ , siendo  $\delta_i(t)$  la evolución temporal de un movimiento Browniano.

En primer lugar, este artículo parte de un modelo de dos estados, susceptible e infectado, en el que no se tiene en cuenta el estado recuperado. De esta forma, parece poco realista modelizar una dinámica en la que se producen reinfecciones sin tener en cuenta el estado recuperado de los individuos.

En segundo lugar y como consecuencia de tener sólo 2 estados, para modelizar la influencia de las variantes en la reinfección de individuos en el patógeno, se propone una variación de  $\mu$  (que podemos describir como la inversa de el periodo infeccioso). Mediante esta variación, estamos alargando o acortando el periodo infeccioso de forma artificial, cosa que no tiene por qué producirse y desde luego no es la causa principal de reinfección en la evolución de variantes de un virus.

## 5. Modelo SIRI con reinfección dependiente del sistema

Ninguno de los dos modelos nombrados hasta ahora en este trabajo reproducen, a nuestro modo de ver, la dinámica de las variantes de un virus. Con la necesidad de entender este fenómeno correctamente, proponemos un nuevo modelo que abarca el problema desde otra perspectiva.

Nuestro sistema está formado por un conjunto de  $N$  agentes que pueden hallarse en tres estados diferentes, Susceptible, Infectado o Recuperado. Asumiremos que las conexiones vienen dictadas por una matriz de Adyacencia  $\mathbf{A}$ , cuyos elementos  $A_{ij} = 1$  si los nodos  $i$  y  $j$  están conectados o  $A_{ij} = 0$  en caso contrario. Asimismo, asumimos que la probabilidad de contagio por contacto es  $\lambda$  para los susceptibles y  $\lambda'$  para los recuperados e introducimos una probabilidad  $\mu$  de que los infectados se recuperen. Todos estos parámetros tendrán el mismo significado que el explicado en el modelo SIRI.

Los mecanismos de evolución del patógeno están cuantificados por una variable  $x$  continua, de tal forma que la variante asociada a un individuo  $i$  infectado tiene la forma:

$$x_i(t+1) = x_i(t) + D, \quad (22)$$

donde  $D$  es un factor que nos permitirá cuantificar la velocidad a la que muta el virus. Estas mutaciones se transmiten por la población puesto que los individuos sanos y recuperados que se contagian al interactuar con un individuo infeccioso adoptan su variante. Dicha variante afectará a la probabilidad de reinfección siguiendo el esquema de la Figura 11.

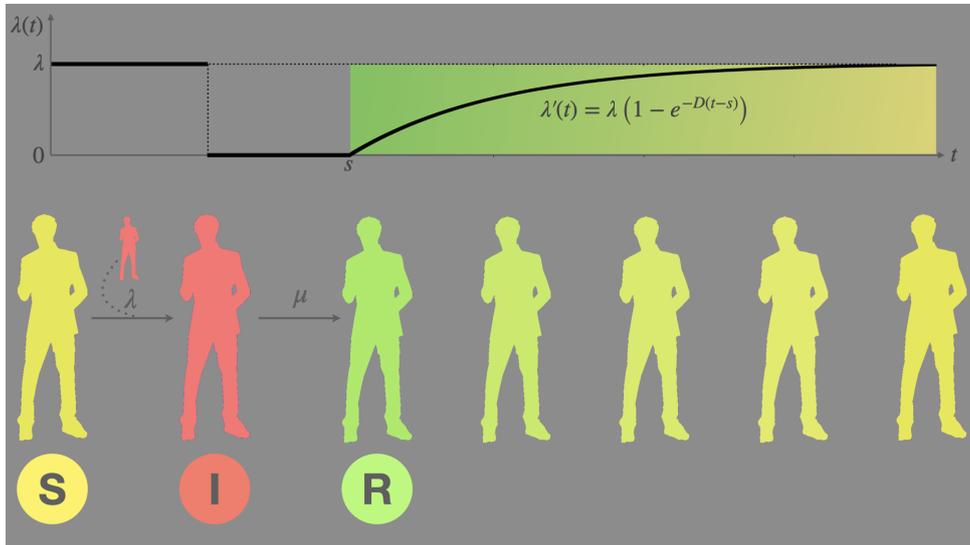


Figura 11: Esquema de la evolución de las variantes del virus y las consecuencias que tiene en la dinámica epidemiológica del sistema.

En la Figura 11 se observa claramente que la probabilidad de infectarse por contacto de un infectado, cuando un individuo está en estado susceptible, es  $\lambda$ . En el momento en el que el individuo se recupera de la enfermedad, la probabilidad de contagio va aumentando conforme pasa el tiempo debido a que la variante de la que el individuo se infectó es diferente a la que

hay a tiempo  $t$ , siguiendo la siguiente expresión:

$$\lambda' = \lambda \left(1 - e^{-D(t-s)}\right), \quad (23)$$

de esta forma,  $s$  es el valor de tiempo para el cual el individuo se recupera. Finalmente, la probabilidad  $\lambda'$  o de reinfección satura en  $\lambda$ , según la ecuación (23), de tal forma que ese individuo recuperado tiene la misma probabilidad de infectarse que uno sano. Por lo tanto, a todos los efectos es como si fuese susceptible de nuevo.

Para comenzar se muestran varias simulaciones Monte Carlo donde se aprecia claramente la diferencia entre un SIR normal y el SIRI propuesto, e incluso se diferencia del modelo SIRI propuesto en [11].

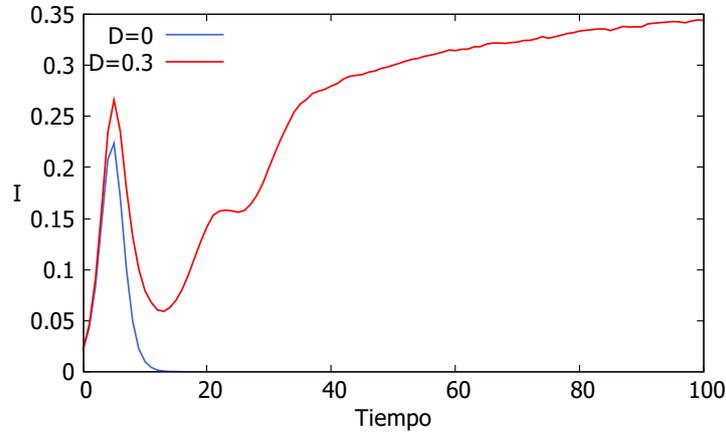


Figura 12: En la gráfica se muestran la fracción de individuos infectados en función del tiempo para dos valores de  $D$ , 0 y 0,3. Los parámetros con los que obtenemos el gráfico son:  $\mu = 0,8$ ,  $\lambda = 0,2$  y una red Erdős-Rényi de  $\langle k \rangle = 10$  y  $N = 10000$ .

En la Figura 12 observamos que para  $D = 0$ , se obtienen los resultados esperados para el modelo SIR, una primera ola de infección que afecta a todos los individuos, seguidamente todos ellos se recuperan y finalmente la epidemia acaba. Sin embargo, para  $D = 0,3$  se produce la primera ola epidémica y en el descenso de la misma aparece un rebrote originado por la reinfección de los recuperados que alcanza un estado endémico con el 35% de los individuos infectados a tiempo  $t = 100$ .

Una vez mostradas las diferencias entre el nuevo modelo SIRI propuesto y el modelo SIR para el régimen transitorio, analizamos lo que ocurre en el estacionario. En particular, observamos que la línea para  $D = 0$  es exactamente la misma curva observada en la Figura 7 para el caso  $\lambda' = 0$ , es decir, un modelo SIR. Por otro lado, la curva  $D = 0,3$  tendrá un comportamiento similar al observado en el modelo SIRI anteriormente estudiado. Observamos una reducción del número de recuperados a medida que aumentamos  $\lambda$  debido a que en este modelo, a diferencia del SIRI original, la reinfección depende de  $\lambda$  siguiendo la ecuación (23).

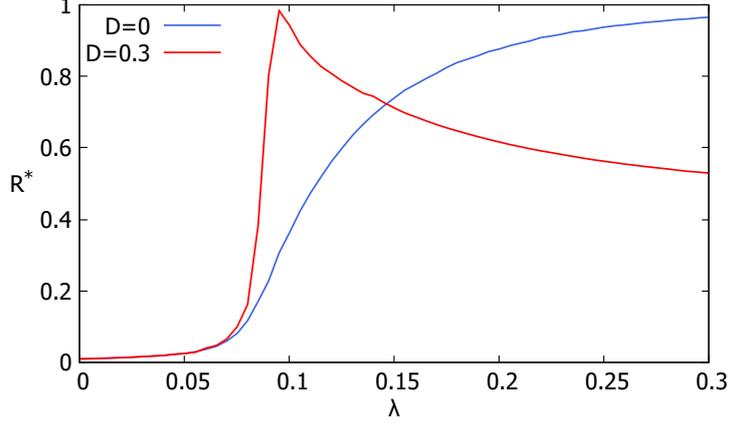


Figura 13: En la gráfica se muestra la fracción de individuos recuperados en el equilibrio frente a la infectividad  $\lambda$  para  $D = 0$  y  $D = 0,3$ . Los parámetros con los que obtenemos el gráfico son:  $\mu = 0,8$  y una red Erdős-Rényi de  $\langle k \rangle = 10$  y  $N = 10000$ .

### 5.1. Ecuaciones del modelo

Una vez visto el comportamiento general del sistema, se propone una extensión del modelo propuesto en [11] para incluir la dependencia temporal de la tasa de reinfección. En este caso no se trata de un modelo Markoviano, ya que es necesario saber en qué instante temporal el individuo se recupera para variar su probabilidad de reinfección.

El estado del sistema en un instante temporal  $t$  vendrá caracterizado por la probabilidad de que cada individuo  $i$  se encuentre en cada uno de los  $m$  estados, denotada a partir de ahora como  $\rho_i^m(t)$ . Las ecuaciones que gobiernan la evolución de dichas variables son:

$$\rho_i^I(t+1) = (1 - q_i^S(t)) \rho_i^S(t) + (1 - \mu) \rho_i^I(t) + \left( \sum_{s=0}^{t-1} b_i(s, t) [1 - q_i^R(s, t-s)] \right), \quad (24)$$

$$\rho_i^R(t+1) = \mu \rho_i^I(t) + \left( \sum_{s=0}^{t-1} b_i(s, t) q_i^R(s, t-s) \right), \quad (25)$$

$$\rho_i^S(t+1) = 1 - \rho_i^I(t+1) - \rho_i^R(t+1). \quad (26)$$

En las anteriores ecuaciones  $b_i(s, t)$  se define como la probabilidad de que el individuo  $i$  no se haya reinfectado hasta tiempo  $t-1$ , desde que se recupera a tiempo  $s$ :

$$b_i(s, t) = \mu \rho_i^I(s) \prod_{k=1}^{t-s-1} q_i^R(s, k). \quad (27)$$

De esta forma, también definimos la probabilidad de que el individuo  $i$  no se reinfecte a tiempo  $k+s=t$ , habiéndose recuperado a tiempo  $s$ :

$$q_i^R(s, k) = \prod_{j=1}^N \left[ 1 - \lambda (1 - e^{-Dk}) A_{ij} \rho_j^I(s+k) \right], \quad (28)$$

así como la probabilidad de que un individuo  $i$  no se infecte estando sano a tiempo  $t$  es:

$$q_i^S(t) = \prod_{j=1}^N [1 - \lambda A_{ij} \rho_j^I(t)] . \quad (29)$$

A continuación, se van a explicar las ecuaciones término a término. En la ecuación (24):

- El primer término corresponde a los individuos que pasan de estar sanos a estar infectados a tiempo  $t$ . Por lo tanto, es la probabilidad de tener un individuo sano multiplicada por la probabilidad de que se infecte.
- El segundo término corresponde a los individuos que no se recuperan a tiempo  $t$ . De esta forma, es la probabilidad de que el individuo esté infectado multiplicada por la probabilidad de no recuperarse.
- El tercer término corresponde a aquellos individuos que pasan de estar recuperados a infectados a tiempo  $t$ . De este modo, es la probabilidad de no haberte reinfectado desde que el individuo  $i$  se recupera a tiempo  $s$  hasta  $t - 1$  ( $b_i(s, t)$ ), multiplicada por la probabilidad de que el individuo  $i$  se reinfecte a tiempo  $t$  ( $[1 - q_i^R(s, t - s)]$ ). Asimismo, debemos tener en cuenta la suma desde  $s = 0$  hasta  $s = t - 1$ , ya que el individuo ha tenido la posibilidad de recuperarse en todos esos pasos temporales. De hecho, este es el término no markoviano de las ecuaciones.

En la ecuación (25):

- El primer término corresponde a la probabilidad de que estando infectado el individuo  $i$  pase a estar recuperado a tiempo  $t$ , que es la probabilidad de estar infectado multiplicada por la probabilidad de recuperarse ( $\mu$ ).
- El segundo término contempla el paso de recuperado a infectado. Por lo tanto, es la probabilidad de que el individuo  $i$  no se haya reinfectado desde  $s$  hasta  $t - 1$ , habiéndose recuperado en  $s$  ( $b_i(s, t)$ ); multiplicada por la probabilidad de que a tiempo  $t$  no se reinfecte ( $q_i^R(s, t - s)$ ), todo ello sumado desde  $s = 0$  hasta  $s = t - 1$ , ya que el individuo  $i$  se puede recuperar en todos esos pasos temporales.

La ecuación (28) es muy similar a la ecuación (12), cambiando la probabilidad  $\lambda'$  por la expresión de la ecuación (23). Además, la variable  $k$  representa el tiempo que pasa desde que un individuo  $i$  se recupera hasta que a tiempo  $t$  se reinfecta. De tal forma que cuanto mayor es el valor de  $k$ , la probabilidad crece exponencialmente saturando en  $\lambda$ . Notar que este modelo recupera el SIR cuando  $k$  tiene un valor suficientemente pequeño, dado que sigue la ecuación (23), la probabilidad de reinfección es  $\lambda' \approx 0$ .

## 5.2. Derivación analítica de $R_0$

Uno de los parámetros más importantes para la modelización de epidemias es el número reproductivo básico o  $R_0$ . Se define el parámetro  $R_0$  como número medio de casos secundarios que produce un caso primario medio en una población totalmente susceptible. Este parámetro nos permite estimar si una epidemia sobrevive o no. Si  $R_0 < 1$  la epidemia se extingue, mientras

que si estamos en  $R_0 > 1$  la epidemia sobrevive.

Este parámetro para el caso de campo medio se define como  $R_0 = \frac{\lambda \langle k \rangle}{\mu}$ , además cuando el valor del parámetro  $R_0$  es igual a la unidad, la probabilidad de infección  $\lambda$  es equivalente al umbral epidémico  $\lambda_c$ , por lo que estos los parámetros  $\lambda_c$  y  $R_0$  están estrechamente relacionados.

Lo que queremos estudiar es para qué valor de  $R_0$ , una perturbación en los infectados puede generar un estado endémico entre una población de recuperados, asumiendo que ya no hay sanos o susceptibles en el sistema. Para ello debemos asumir que la probabilidad de que un individuo recuperado se reinfecte debe ser mayor que la probabilidad de que un individuo infectado se recupere:

$$\mu \rho_i^I < \rho_i^R \left[ 1 - (1 - \lambda' \rho_i^I)^{\langle k \rangle} \right] . \quad (30)$$

Asumiendo que la probabilidad de que un individuo esté infectado es muy pequeña ( $\rho_i^I = \epsilon \ll 1$ ) y la probabilidad de que esté sano es nula, la probabilidad de que esté recuperado es  $\rho_i^R = 1 - \epsilon$ . Linealizando la ecuación (30) queda:

$$(1 - \epsilon) \langle k \rangle \lambda' \epsilon > \mu \epsilon \Rightarrow \lambda' \langle k \rangle \epsilon > \mu \epsilon , \quad (31)$$

y sustituyendo el valor de  $\lambda' = \lambda (1 - e^{-D\tau})$  y el valor de  $R_0$ , obtenemos:

$$\lambda (1 - e^{-D\tau}) \langle k \rangle > \mu \implies R_0 (1 - e^{-D\tau}) > 1 . \quad (32)$$

Con la anterior ecuación, obtenemos la condición de  $R_0$  para que sobreviva la epidemia, ya que para que la desigualdad se cumpla, es necesario que  $R_0 > 1$ , o lo que es equivalente  $\lambda > \lambda_c$ .

### 5.3. Resultados

Una vez propuestas las ecuaciones de Markov, estudiaremos el comportamiento del sistema haciendo simulaciones Monte Carlo y comprobando con los resultados obtenidos las ecuaciones del modelo. El objetivo fundamental será comprender las distintas fases por las que pasa el sistema tanto en el equilibrio como en su dependencia temporal. Asimismo, obtendremos un diagrama de fases que nos permitirá obtener una visión global del comportamiento del sistema en función de los parámetros  $\lambda$  y  $D$ .

En la figura 14 se realizan 40 simulaciones Monte Carlo y se distingue entre las ramas que se forman para cada valor de  $\lambda$ . De esta forma, se calcula el promedio de valores para cada rama y se establece el color del punto en función de la fracción de simulaciones que han acabado en esa rama.

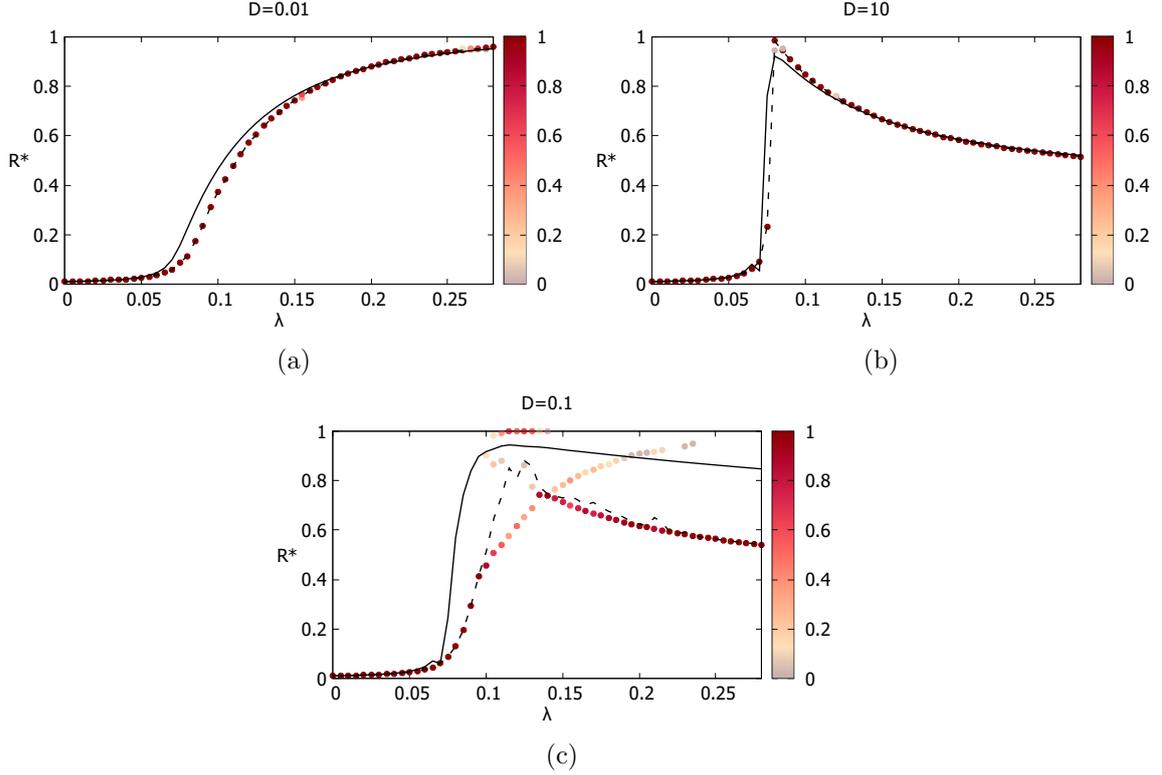


Figura 14: En la Figura se muestran tres gráficas que representan la fracción de individuos infectados en el régimen estacionario en función de  $\lambda$  para distintos valores de  $D$ . Las líneas negras sólidas, corresponden a las ecuaciones del modelo; las líneas negras discontinuas, corresponden al promedio de las realicaciones del MC; y los puntos corresponden al promedio de realizaciones en cada una de las ramas. El gradiente de color corresponde a la fracción de simulaciones que acaban en la rama correspondiente. Los parámetros utilizados son:  $\mu = 0,8$  y una red Erdős-Rényi con  $N = 10000$  y  $\langle k \rangle = 10$ . Notar que,  $D = 0,01$  (panel a),  $D = 10$  (panel b) y  $D = 0,1$  (panel c).

Comenzaremos analizando el caso para mutaciones bajas del patógeno ( $D = 0,01$ ), en el que el modelo se comporta como un SIR. Asimismo, en la Figura 14a, las ecuaciones reproducen bien el comportamiento observado en las simulaciones, con las limitaciones del modelo SIR que se pueden consultar en la sección 8.1 de este trabajo.

A continuación, estudiaremos el caso para mutaciones altas del patógeno ( $D = 10$ ), que está descrito en la Figura 14b. En dicho caso, se produce una transición de primer orden, en la que pasamos de tener una fase sana a una epidémica. Este comportamiento es el esperado, ya que también en el modelo SIRI original se observaba dicha transición. Sin embargo, este comportamiento es muy distinto al observado en la Figura 7 para el valor de  $\lambda' = 0,15$ , ya que en nuestro caso al aumentar el valor de la infectividad  $\lambda$ , siendo  $\lambda > \lambda_c$ , la fracción de recuperados disminuirá. Este comportamiento es debido a que la probabilidad de reinfección  $\lambda'$  aumenta con la infectividad de nuestro patógeno siguiendo la ecuación (23).

Por último, analizamos el caso de mutaciones intermedias de la enfermedad ( $D = 0,1$ ). En este caso nuestro modelo no es capaz de reproducir el comportamiento del sistema que se observan en las simulaciones de Monte Carlo, por lo que nos centraremos en explicar el comportamiento de dichas simulaciones. Para explicar correctamente el comportamiento

mencionado anteriormente, analizamos la dependencia de la fracción de recuperados con respecto a  $\lambda$ , que se observa en las simulaciones MC de la Figura 14c.

Comenzaremos estudiando la rama central, que se comporta como un SIR. En otros términos, la probabilidad de reinfección no es lo suficientemente alta como para provocar que la fracción de recuperados comience a reducirse y por tanto observar la transición de primer orden en el umbral epidémico. Por otro lado, la rama superior refleja una transición abrupta que pasa de una fase sana, a una fase en la que todos los individuos han superado la enfermedad, pero no se observa un equilibrio endémico. Por último analizamos el caso de la rama inferior, que para valores de  $\lambda > \lambda_c$  refleja el comportamiento de un estado RIR, en el que se produce un equilibrio endémico entre individuos infectados y recuperados.

Observando la Figura 14c y después de haber explicado el comportamiento de las ramas una a una, concluimos que el caso de  $D = 0,1$  se puede dividir en 4 fases según los rangos de  $\lambda$ :

- La primera es una fase no epidémica, en la que la fracción de individuos sanos es aproximadamente nula,  $S^* \approx 0$ .
- La segunda fase tiene una biestabilidad entre una rama superior con  $R^* \approx 1$  y una rama que se comporta como un SIR.
- La tercera fase también se observa una biestabilidad, en este caso la rama superior será la que se comporte como un SIR, y la rama inferior sigue la dependencia de un RIR.
- La cuarta fase tiene una única rama estable que corresponde al comportamiento RIR.

Esas biestabilidades observadas en el sistema no son consecuencia de las condiciones iniciales del sistema, como ocurría en el modelo SIRI con reinfección independiente del sistema, sino de la naturaleza propia del sistema, ya que la conducta estocástica del Monte Carlo es capaz de llevar el equilibrio a un punto fijo estable o a otro metaestable.

El modelo propuesto reproduce perfectamente el comportamiento para mutaciones muy bajas y muy altas del patógeno, tanto cualitativamente como cuantitativamente. Sin embargo, para mutaciones intermedias de la enfermedad no es capaz de reproducir las biestabilidades del sistema, aunque es apto para captar una dependencia aproximada de la epidemia.

### 5.3.1. Dependencia temporal para $D = 0,1$

Para poder comprender mejor lo que ocurre para mutaciones intermedias de la enfermedad veremos la dependencia temporal para el caso de  $\lambda = 0,12$ ,  $\lambda = 0,17$  y  $\lambda = 0,25$ , correspondientes a las fases II, III y IV, ya definidas en el anterior apartado.

Las Figuras 15, 16 y 17 están compuestas por 40 simulaciones Monte Carlo. Se observan 3 colores que corresponden a los 3 estados, de cada color existen 2 gamas de colores, una más clara y con líneas discontinuas y otra más oscura y con línea sólida, esta separación corresponde a las 2 ramas que se forman en el sistema, separando así en el régimen transitorio, la biestabilidad

observada en el régimen estacionario.

En la Figura 15 se representa la evolución temporal característica de las curvas epidémicas cuando el sistema se encuentra en la fase II anteriormente descrita ( $\lambda = 0,12$ ). En dicha figura, observamos dos comportamientos claramente diferenciados. Por un lado, las trayectorias representadas por líneas discontinuas muestran la evolución temporal esperada de una dinámica SIR en la que se produce una única ola epidémica dando lugar a un estado estacionario caracterizado por la ausencia de individuos infecciosos y una fracción estable de sanos y recuperados. Por otro lado, las trayectorias mostradas con líneas continuas muestran cómo los eventos de reinfección alteran el comportamiento anterior, produciendo diferentes olas epidémicas que conducen a un estado estacionario sin individuos susceptibles, es decir, en el que toda la población ha contraído la enfermedad.

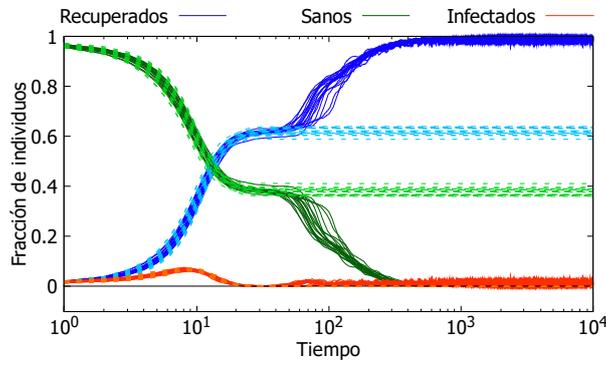


Figura 15: En la gráfica se observa la dependencia temporal del sistema para  $\lambda = 0,12$ ,  $D = 0,1$ ,  $\mu = 0,8$  y una red Erdős-Rényi con  $N = 10000$  y  $\langle k \rangle = 10$ .

En la Figura 16 que corresponde a una fase III ( $\lambda = 0,17$ ), observamos un comportamiento análogo al caso anterior. Sin embargo, a diferencia del anterior caso observamos que el sistema permanece en un estado metaestable que, tras un largo periodo de tiempo, desata una cascada de infecciones, cambiando así la estabilidad del sistema hacia un equilibrio RIR.

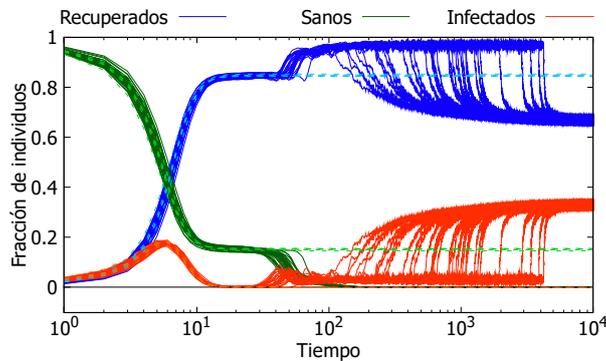


Figura 16: En la gráfica se observa la dependencia temporal del sistema para  $\lambda = 0,17$ ,  $D = 0,1$ ,  $\mu = 0,8$  y una red Erdős-Rényi con  $N = 10000$  y  $\langle k \rangle = 10$ .

En la Figura 17, a la que se le asocia la fase IV ( $\lambda = 0,25$ ), la escala temporal en la que el sistema está en el estado metaestable, es mucho más corta que en el caso anterior, y además

desaparece la biestabilidad, ya que sólo tenemos una única rama en la que  $S^* = 0$ . Asimismo, en la curva de infectados podemos observar como se producen las olas de infección a lo largo del tiempo. Vemos como inicialmente se produce una primera ola, una vez se alcanza una fracción de recuperados suficientemente alta, esta ola comienza a decrecer hasta que empieza una segunda ola, esta vez causada por la reinfección de los individuos recuperados que pierde intensidad y acto seguido continúa una tercera ola que acaba con un estado endémico en el equilibrio.

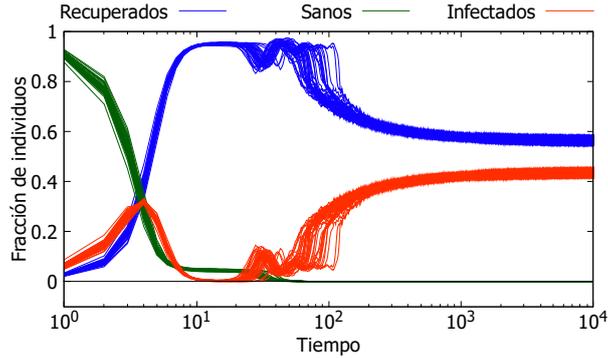


Figura 17: En la gráfica se observa la dependencia temporal del sistema para  $\lambda = 0,25$ ,  $D = 0,1$ ,  $\mu = 0,8$  y una red Erdős-Rényi con  $N = 10000$  y  $\langle k \rangle = 10$ .

### 5.3.2. Diagrama de fases $\lambda$ y $D$

Hasta ahora hemos visto 3 casos concretos de  $D$ , pero no tenemos información de qué ocurre para todo valor de  $D$  entre 0,01 y 10. El propósito de este apartado es comprender cómo es el diagrama de fases de el sistema. Así, se podrá obtener información de dónde empieza la transición de SIR a la biestabilidad, y en qué momento acaba y comienza un comportamiento semejante al observado en el caso  $D = 10$ .

La Figura 18 se construye a partir de realizaciones Monte Carlo de un modelo de campo medio. Lo que se aprecia en la gráfica es el promedio de 50 realizaciones. Se trata de un campo medio con 1000 individuos y una conectividad de  $\langle k \rangle = 10$ .

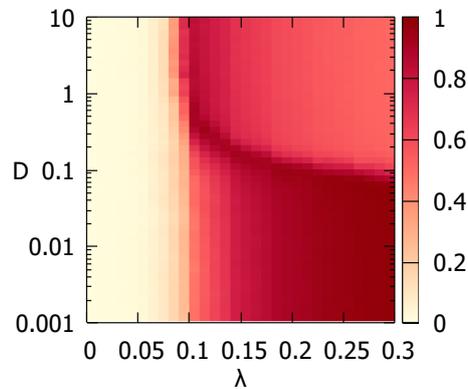


Figura 18: Es un diagrama de fases en el que vemos el espacio de parámetros ( $\lambda$ ,  $D$ ) y el gradiente de color indica la fracción de individuos recuperados en el estado estacionario.

Tal y como esperábamos, tenemos una región para  $D < 0,1$  en la que vemos un comportamiento semejante al modelo SIR. Observamos también que para  $D > 1$  existe la misma dependencia que la observada para el caso  $D = 10$  en la Figura 14b. Por otro lado, para  $D \approx 1$  no podemos observar el régimen biestable que aparece en la Figura 14c, ya que en el diagrama se muestra el promedio de las realizaciones.

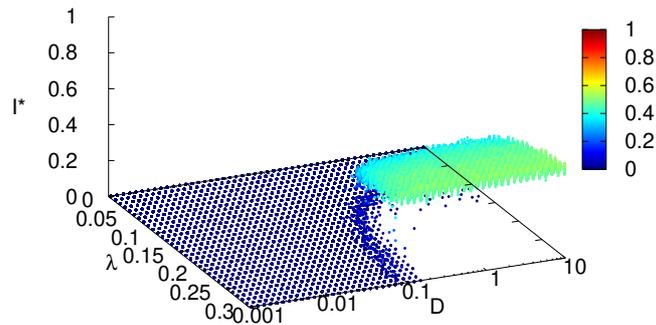


Figura 19: En la gráfica observamos el diagrama de fases para individuos infectados en el régimen estacionario y la escala de color indica la fracción de individuos infectados.

Precisamente para observar la biestabilidad en la región de  $D \approx 0,1$  representamos explícitamente todas las realizaciones en un gráfico como el de la Figura 19. Dicha biestabilidad aparece para un rango de  $D$  muy pequeño en el entorno de  $D \approx 0,1$ . Este diagrama nos da información de las distintas fases del sistema en función de  $\lambda$  y  $D$ , y nos permite afirmar que en efecto se observan los 3 comportamientos descritos en la Figura 14 y explicados en los anteriores párrafos de este apartado.

## 6. Conclusiones

Los modelos epidemiológicos han supuesto una mejora sustancial para la sociedad, ya que nos permiten mitigar en cierta medida los efectos de un virus a gran escala mediante la toma de decisiones. Sin embargo, ha quedado patente que en la dinámica epidemiológica aparecen distintos fenómenos no triviales que la modifican. Uno de ellos, quizá de los más importantes actualmente, es la reinfección de los individuos producida por las variantes de un mismo patógeno. En este trabajo hemos estudiado modelos simplistas de este problema que hacen posible que tengamos una base para poder enfocar dicho problema desde otra perspectiva más realista respecto a otros modelos anteriores.

Proponemos para ello una forma de tratar el problema que incorpora la alta dependencia temporal de la evolución de las variantes. El modelo matemático planteado es capaz reproducir de forma oportuna la dinámica de una epidemia con variantes de un patógeno de baja mutación y de alta mutación, en comparación con las simulaciones de agentes. También hemos sido capaces de caracterizar a través de simulaciones Monte Carlo un sistema para mutaciones intermedias del patógeno, diferenciando cuáles son las fases en función de la infectividad y caracterizando los regímenes transitorios para dichas fases. De esta forma, hemos demostrado que existen regímenes metaestables que generan, para determinados parámetros del sistema, biestabilidades a causa del comportamiento estocástico del MC.

De esta forma, incluir mutaciones del patógeno en la dinámica de la epidemia nos permite hallar un régimen endémico en el que se produce un equilibrio entre individuos infectados y recuperados. Tener este tipo de sistemas hace que erradicar una epidemia sea extremadamente complejo y diferente a lo que ocurre en un sistema sin reinfección de los individuos. Por lo tanto, es fundamental tener en cuenta las variantes si queremos tener información suficiente para tomar las medidas oportunas que permitan acabar con la epidemia.

En este trabajo, hemos desarrollado un modelo diseñado para una única población de individuos, sin diferenciar a los individuos en localizaciones y por lo tanto sin tener en cuenta su movilidad. No obstante, es el primer paso antes de incluir la movilidad de los individuos. Al incluirla se podrá ver cómo afecta el desarrollo de la epidemia en una población en función de cómo evolucionan las variantes en cada uno de los subgrupos formados. Es decir, podemos ver cómo avanza una pandemia global en función de qué forma evolucionan las variantes en cada uno de los países. Los futuros resultados, nos podrían hacer cuestionarnos las estrategias de vacunación, que pueden permitir que determinados países, ante la ausencia de vacunas, desarrollen variantes del virus que puedan generar resistencia a las mismas [10] y por lo tanto, un estado endémico en el sistema.

En definitiva, hemos comprobado la gran importancia de las variantes de un patógeno en el desarrollo y control de una epidemia. Además, este trabajo sienta las bases sobre las que construir un modelo más completo y realista que se podrá utilizar para la toma de medidas sobre confinamientos de países, vacunación o desconfinamientos de la población. Dichas medidas han demostrado ser muy relevantes en los últimos meses y no sólo son útiles para esta pandemia, sino para todas las epidemias que azotan cientos de países cada año.

## 7. Bibliografía

- [1] C. Castellano, S. Fortunato, and V. Loreto, *Reviews of modern physics* **81**, 591 (2009).
- [2] J. G. Orlandi, J. Soriano, E. Alvarez-Lacalle, S. Teller, and J. Casademunt, *Nature Physics* **9**, 582 (2013).
- [3] J. Bascompte, *Science* **329**, 765 (2010).
- [4] R. Pastor-Satorras, C. Castellano, P. Van Mieghem, and A. Vespignani, *Reviews of modern physics* **87**, 925 (2015).
- [5] R. Albert and A.-L. Barabási, *Reviews of modern physics* **74**, 47 (2002).
- [6] L. M. Hedges, J. C. Brownlie, S. L. O'Neill, and K. N. Johnson, *Science* **322**, 702 (2008).
- [7] J. Gómez-Gardenes, D. Soriano-Panos, and A. Arenas, *Nature Physics* **14**, 391 (2018).
- [8] S. Kojaku, L. Hébert-Dufresne, E. Mones, S. Lehmann, and Y.-Y. Ahn, *Nature Physics* **17**, 652 (2021).
- [9] A. Reyna-Lara, D. Soriano-Paños, S. Gómez, C. Granell, J. T. Matamalas, B. Steinegger, A. Arenas, and J. Gómez-Gardeñes, *Physical Review Research* **3**, 013163 (2021).
- [10] E. C. Wall, M. Wu, R. Harvey, G. Kelly, S. Warchal, C. Sawyer, R. Daniels, P. Hobson, E. Hatipoglu, Y. Ngai, et al., *The Lancet* (2021).
- [11] J. Gómez-Gardeñes, A. S. D. Barros, S. T. Pinho, and R. F. Andrade, *EPL* **110**, 58006 (2015), ISSN 12864854.
- [12] X. Zhang, Z. Ruan, M. Zheng, J. Zhou, S. Boccaletti, and B. Barzel (2021), URL <http://arxiv.org/abs/2102.11066>.
- [13] R. M. Anderson, C. Vegvari, J. Truscott, and B. S. Collyer, *The Lancet* **396**, 1614 (2020).

## 8. ANEXOS

### 8.1. Limitaciones del modelo SIR variando $\mu$

El modelo SIR tiene algunas limitaciones que generan que las ecuaciones no se ajusten bien a las simulaciones de Montecarlo. Una de esas limitaciones es la interpretación probabilística del estado de los individuos. En particular, dicha naturaleza probabilística impide capturar de forma precisa el hecho de que un individuo infectado deje de ser contagioso tras recuperarse en las dinámicas SIR. En este sentido, cuando los eventos de recuperación no están definidos, lo que corresponde a valores de  $\mu \ll 1$ , individuos recuperados en la simulación conservan una cierta probabilidad de ser infecciosos en las ecuaciones, lo que da lugar a una sobrestimación del impacto de la epidemia.

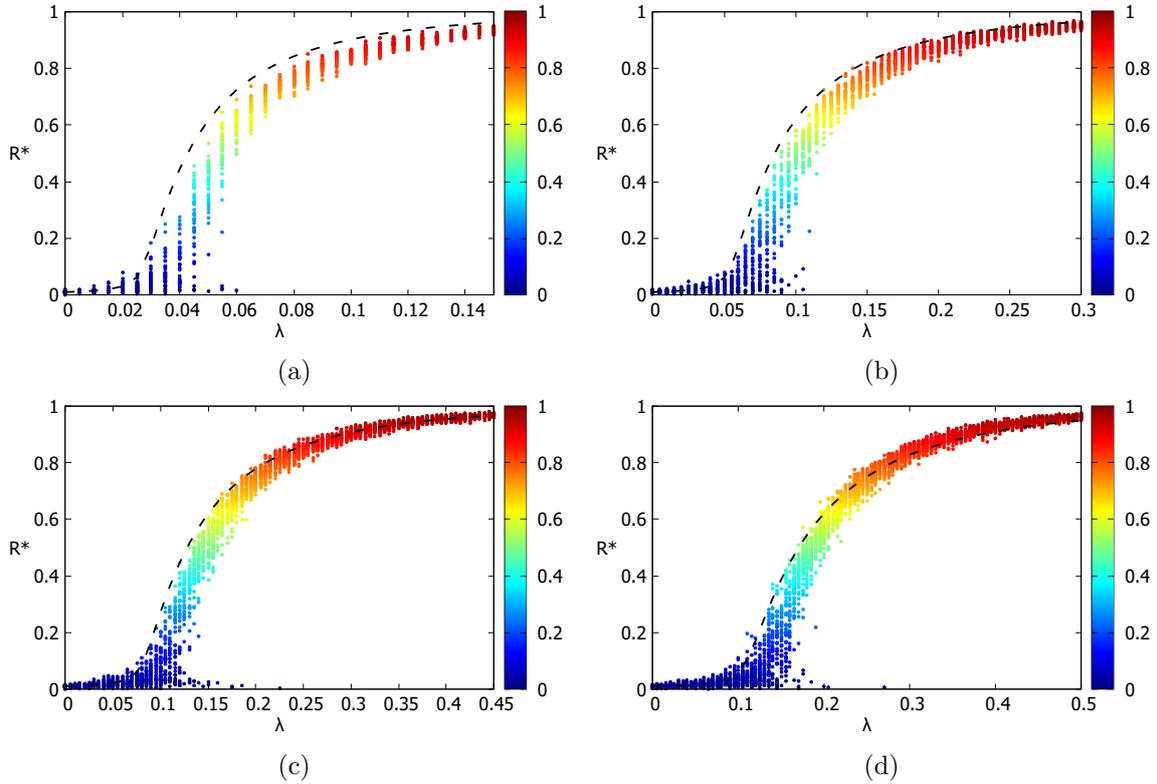


Figura 20: Fracción de individuos recuperados en el estacionario en función de  $\lambda$ . Las líneas negras corresponden al resultado de las ecuaciones del modelo, mientras que los puntos representan los resultados de 40 realizaciones de las simulaciones Monte Carlo. El código de colores representa la fracción de individuos recuperados en el estado estacionario. Los valores de la tasa de recuperación incluidos son  $\mu = 0,2$  (panel a),  $\mu = 0,4$  (panel b),  $\mu = 0,6$  (panel c) y  $\mu = 0,8$  (panel d).

En las 4 gráficas de la Figura 20 se observa que el fenómeno anteriormente descrito es especialmente relevante en las proximidades del umbral epidémico, debido al importante papel de las fluctuaciones estocásticas de las simulaciones en esa región. Asimismo, observamos que el acuerdo entre las simulaciones y las ecuaciones se mejora conforme se aumenta la probabilidad de recuperación  $\mu$ , debido a que los eventos de recuperación están mejor definidos en las ecuaciones.