

Martingalas en la teoría de epidemias

HELMUT KNOLLE*

Resumen

Este artículo, de carácter divulgativo, trata del modelamiento estocástico en tiempo discreto de una epidemia en una población cerrada y homogénea. La población se divide en cuatro clases: los susceptibles (S), los infectados latentes (L), los infecciosos (I), y los inmunes o removidos (R). Un susceptible, una vez infectado por un infeccioso, será infectado latente, luego infeccioso y por fin removido del proceso de la epidemia. Para obtener un modelo en tiempo discreto se asume que el periodo latente tiene una duración constante 1 y que el periodo infeccioso se reduce a un punto. Así, un susceptible que se infecta en el instante t , será infeccioso en $t + 1$ y después removido. Entonces se define una cadena de Markov bivariada homogénea (S_t, I_t) , donde S_t es el número de susceptibles e I_t es el número de infecciosos en el tiempo t . Si una vez $I_t = 0$, no ocurren más infecciones, o sea la epidemia se acaba. El tamaño final de la epidemia es $S_0 - S_T$, donde $T = \min\{t : I_t = 0\}$. Como Lefèvre & Picard (1989) demostraron, se puede asociar a la cadena de Markov (S_t, I_t) una familia de martingalas, y el teorema de parada opcional facilita el cálculo de la distribución del tamaño final de la epidemia.

Palabras clave: Tamaño final de una epidemia, cadena de Markov, martingala, teorema de parada opcional.

Abstract

A closed and homogeneously mixing population is subdivided into four classes, the susceptibles (S), the latent infected (L), the infectious (I), and the immune or removed persons (R). It is assumed that infectious persons may have contacts with any other member of the population with equal probability. Any susceptible, once contacted by an infective, becomes latent infected, then infective and at last immune or removed from the infection process. In order to get a stochastic epidemic model

*Profesor visitante. Departamento de Estadística. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá. E-mail: hknolle@escuelaing.edu.co

in discrete time it is assumed that the latent period has fixed length 1 whereas the infectious period reduces to a point. Thus, if a susceptible is infected at time t , he (she) will be infectious at time $t + 1$ and then removed. An epidemic model of the *SIR* type in discrete time is a bivariate homogeneous Markov chain (S_t, I_t) with specified transition probabilities, where S_t is the number of susceptibles and I_t is the number of infectives at time t . Once $I_t = 0$, no further infection can occur, i.e. the epidemic is extinct. $T = \min\{t : I_t = 0\}$ is a stopping time and $S_0 - S_T$ is the final size of the epidemic, i.e. the number of persons who became infected during the epidemic. Lefevre & Picard (1989) have shown that a certain function of S_t, I_t and an integer-valued parameter r is a martingale, where $1 \leq r \leq n = S_0$. Applying the optional stopping theorem, they obtain a triangular system of n linear equations from which the distribution of the final size of the epidemic can be calculated.

Keywords: *Final size of an epidemic, Markov chain, Martingale, Optional stopping theorem.*

1. Introducción

En series de tiempo de la incidencia de enfermedades infecciosas en una población determinada se han observado, desde la antigüedad, dos patrones muy diferentes: oscilaciones moderadas alrededor de un nivel constante (patrón endémico), o curvas dentadas con puntas agudas entre períodos de muy baja incidencia o ausencia completa de la enfermedad (patrón epidémico). Desde los años 80, cuando apareció el Sida, se conoce un patrón diferente de los dos anteriores, porque se parece a una curva logística que empieza con un crecimiento fuerte y luego tiende a un nivel constante.

El fenómeno de las epidemias ha llamado la atención de muchos matemáticos desde finales del siglo XIX, así que en el año 1979 se contaban cerca de 600 artículos publicados sobre la teoría matemática de las epidemias. La mayor parte de esta investigación no ha suscitado interés en las instituciones de salud pública, porque los modelos presentados no han sido convalidados empíricamente. La falta de contexto empírico se debe, de un lado a una repugnancia de los matemáticos hacia lo empírico y, de otro lado, al hecho de que en muchos países las estadísticas de salud son deficientes. Parece que estos dos factores están en interacción. De hecho, donde existen estadísticas de salud muy buenas, como en Inglaterra, florece también la investigación sobre modelos matemáticos de epidemias en relación con datos empíricos.

La investigación matemática en esta área se ha concentrado en el intento de

responder a dos preguntas esenciales. La primera es: ¿cuáles son las condiciones en que una epidemia es posible? Si tales condiciones se cumplen, la segunda pregunta es: ¿cuál será el tamaño final de la epidemia, esto es, el número acumulado de casos de infección al final de la epidemia? Este artículo trata la segunda pregunta, basado en un modelo estocástico de Lefèvre & Picard (1989).

2. Modelos de tipo SLIR y SIR

Recordemos que los seres humanos son susceptibles a una multitud de enfermedades virales agudas como el sarampión, la rubeola, la poliomelitis, la viruela y otras. La viruela –hoy erradicada–, causó la muerte en un alto porcentaje de los infectados, pero dejaba a los recuperados en un estado de inmunidad permanente. Las demás enfermedades virales agudas causan mucho menos o ninguna mortalidad, pero siempre dejan a la persona infectada, cuando se recupere, en inmunidad permanente. Si denotamos el estado de inmunidad con R (de removido), el estado de ser infectado o infeccioso con I , y el estado que precede la infección con S (de susceptible), entonces en cada momento la población de tamaño N se divide en $S(t)$ susceptibles, $I(t)$ infectados y $R(t)$ removidos, donde t es el tiempo, y en cada individuo que algún día se infecta, la sucesión de estados es $S - I - R$. Los modelos con esta estructura general se llaman modelos de tipo SIR . Si queremos tener en cuenta el período de infección latente, e.d. el período en que una persona infectada no está infecciosa todavía, entonces llegamos a un modelo de tipo $SLIR$. Para las enfermedades que no producen inmunidad se tienen modelos de tipo SIS o SI , y para las que producen una inmunidad temporal los modelos son del tipo $SIRS$.

Un modelo de epidemia de tipo $SLIR$ en tiempo continuo es un proceso de Markov con estados en \mathbb{N}^4 en el cual las transiciones posibles son del estado (s, l, i, r) a los estados:

$$\begin{aligned} (s - 1, l + 1, i, r), & \quad \text{cuando un susceptible se infecta,} \\ (s, l - 1, i + 1, r), & \quad \text{cuando un latente se hace infeccioso,} \\ (s, l, i - 1, r + 1), & \quad \text{cuando un infeccioso se recupera,} \end{aligned}$$

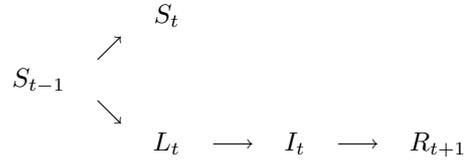
y las probabilidades de transición en $(t, t + h)$ son respectivamente:

$$\begin{aligned} \beta s i h + o(h) \\ \alpha l h + o(h) \\ \gamma i h + o(h), \end{aligned}$$

mientras la probabilidad de permanencia en el estado (s, l, i, r) es el complemento de los anteriores.

Como un caso límite para $\alpha \rightarrow \infty$, se obtiene un modelo con período latente 0. Este es un modelo de tipo *SIR* en tiempo continuo que según Bailey (1975) se llama *the general stochastic epidemic*. En cambio, para obtener un modelo en tiempo discreto, el período infeccioso se hace contraer a un punto y al período latente se le asigna el papel de la unidad de tiempo. Eso sería, en sentido estricto un modelo de tipo *SLR*, pero es costumbre llamarlo un modelo *SIR* en tiempo discreto. La idea de deducir ambos modelos de tipo *SIR* de un modelo más general de tipo *SLIR* se debe a Becker (1979). En forma general, el modelo que se va a estudiar se puede describir como sigue.

En puntos discretos del eje de tiempo algunos susceptibles se hacen latentes y cada latente se hace infeccioso y en el mismo instante se remueve; en símbolos:



donde,

$$\begin{aligned}
 S_{t-1} &= \text{Número de susceptibles durante } [0, t-1], \\
 L_t &= \text{Número de latentes durante } (t-1, t), \\
 I_t &= \text{Número de infecciosos en } t, \\
 R_{t+1} &= \text{Número de removidos en } (t, t+1].
 \end{aligned}$$

Ya que para los compartimentos S, L, I las salidas son iguales a las entradas y R no tiene salida, tenemos:

$$S_{t-1} = S_t + L_t, \quad (1a)$$

$$I_t = L_t, \quad (1b)$$

$$R_{t+1} = I_0 + I_1 + \dots + I_t. \quad (1c)$$

3. Cadenas de binomiales y modelos colectivos

En este marco general caben dos clases de modelos. En la primera clase los susceptibles en $t = 1, 2, \dots$ se someten a ensayos de Bernoulli independientes

con los resultados posibles infectado (igual a latente) o susceptible. Por lo tanto, las probabilidades de transición de la cadena de Markov (S_t, I_t) pertenecen a una distribución binomial $\text{Bin}(n, p)$ con $n = S_t$ y $p = p(l)$, donde $p(l)$ es la probabilidad de que un susceptible se infecte en la presencia de l infecciosos. Un modelo de esta forma se llama *cadena de binomiales* o, en inglés, *chain-binomial model*.

Hay varios subtipos de este modelo según la forma de $p(l)$. Si uno supone que un solo contacto con un infeccioso es suficiente para infectarse y que la probabilidad de contacto con un infeccioso cualquiera es β , entonces $p(l)$ es la probabilidad de por lo menos un contacto con uno de los infecciosos, o sea:

$$p(l) = 1 - (1 - \beta)^l.$$

El modelo de cadena de binomiales con esta forma de $p(l)$ se llama *modelo de Reed-Frost*. Como se ve, este modelo supone una población homogénea en la cual la probabilidad de contacto entre dos personas cualesquiera es igual. Si β y l son pequeños, entonces $(1 - \beta)^l \simeq 1 - \beta l$, o sea, $p(l) = \beta l$ y la esperanza de la distribución $\text{Bin}(s, p(l))$ es βsl . Esto quiere decir que en la unidad de tiempo hay en promedio de βsl infecciones nuevas, lo cual recuerda la ley de acción de masas en reacciones químicas.

La segunda clase de modelos *SIR* en tiempo discreto se conoce apenas desde los años 80, debido sobre todo a los trabajos de Lefèvre & Picard. Estos autores acuñaron el término *modelos colectivos* para indicar el énfasis en subconjuntos de susceptibles. En un modelo colectivo se supone que la transición de (S_t, I_t) a (S_{t+1}, I_{t+1}) se efectúa a través de $2^{S_t} - 1$ ensayos de Bernoulli, uno por cada subconjunto no vacío de los S_t susceptibles, en que un éxito es el evento tal que todo el subconjunto escape de la infección en presencia de los I_t infecciosos. Sea $Q(r, I_t)$ la probabilidad de este evento para subconjuntos de tamaño r . Aunque dichos ensayos de Bernoulli no son independientes (dos subconjuntos pueden tener elementos en común), el número esperado de éxitos es $\binom{S_t}{r} Q(r, I_t)$. De otro lado, los subconjuntos de tamaño r de los susceptibles en $t+1$ son aquellos subconjuntos de tamaño r de los susceptibles en t que escaparon de la infección. Por lo tanto:

$$E\left[\binom{S_{t+1}}{r} \middle| S_t, I_t\right] = \binom{S_t}{r} Q(r, I_t) \quad 1 \leq r \leq S_t, \quad t \geq 0. \quad (2)$$

Para explicar esta fórmula recordamos que $\binom{x}{r} = 0$ si $x < r$ y que $S_{t+1} \leq$

S_t debido a (1a). Entonces:

$$E\left[\binom{S_{t+1}}{r}\right] = \sum_{x=r}^{S_t} \binom{x}{r} P\left[\binom{S_{t+1}}{r} = \binom{x}{r}\right] \quad 1 \leq r \leq S_t,$$

así que el número de sumandos decrece en la medida en que r crece. Por lo tanto las S_t ecuaciones (2) son en realidad un sistema de ecuaciones lineales en forma triangular, y las incógnitas:

$$P\left[\binom{S_{t+1}}{r} = \binom{x}{r} \middle| S_t, I_t\right] = P[S_{t+1} = x \mid S_t, I_t] \quad 1 \leq x \leq S_t,$$

se pueden despejar una por una. Por ejemplo, para $S_t = 3$, $I_t = 1$ se tiene:

$$\begin{aligned} P(S_{t+1} = 1) + 2P(S_{t+1} = 2) + 3P(S_{t+1} = 3) &= 3Q(1, 1), \\ P(S_{t+1} = 2) + 3P(S_{t+1} = 3) &= 3Q(2, 1), \\ P(S_{t+1} = 3) &= Q(3, 1). \end{aligned}$$

Así, queda claro que las probabilidades de transición de la cadena de Markov (S_t, I_t) están completamente determinadas por la ecuación (2) y la condición $P(S_{t+1} = 0) + P(S_{t+1} = 1) + \dots + P(S_{t+1} = S_t) = 1$.

4. El modelo de Lefèvre y Picard

En el paso siguiente se trata de aclarar en qué forma $Q(r, I_t)$ depende de I_t y de r .

Lefèvre & Picard (1989) suponen:

- a. Durante la epidemia no hay ni migración, ni nacimientos, ni muertes.
- b. Cada persona infecciosa tiene un número aleatorio R de contactos con los demás. Las *v.a.* de diferentes personas son distribuidas de manera idéntica e independiente con la función generatriz $g(z)$.
- c. Cada contacto ocurre con una persona escogida al azar entre los $N - 1$ restantes.
- d. En $t = 0$ hay $S_0 = n$ susceptibles, $I_0 = m$ infectados y ningún inmune.

La independencia de los infecciosos implica que: $Q(r, j) = Q(r, 1)^j$. Denotemos por $Q(r) = Q(r, 1)$ la probabilidad de que un conjunto de r susceptibles evite los contactos con un infeccioso cualquiera. Un contacto de este infeccioso ocurre con probabilidad $1 - \frac{r}{N-1}$ fuera de aquel conjunto. Si el infeccioso hace k contactos, la probabilidad de que todo el conjunto escape de la infección es $\left(1 - \frac{r}{N-1}\right)^k$. Entonces, por ley de probabilidad total:

$$Q(r) = P(R=0) + P(R=1)\left(1 - \frac{r}{N-1}\right) + P(R=2)\left(1 - \frac{r}{N-1}\right)^2 + \dots$$

es decir, $Q(r) = g\left(1 - \frac{r}{N-1}\right)$.

Definición 1. El modelo colectivo de tipo *SIR* de Lefèvre & Picard es una cadena de Markov bivariada (S_t, I_t) , $t = 0, 1, 2, \dots$, con valores enteros no negativos que satisface:

$$\begin{aligned} S_t &= S_{t+1} + I_{t+1}, \\ E\left[\binom{S_{t+1}}{r} \middle| S_t, I_t\right] &= \binom{S_t}{r} Q(r)^{I_t} \quad 1 \leq r \leq S_t, \quad t \geq 0, \quad (3) \\ Q(r) &= g\left(1 - \frac{r}{N-1}\right), \end{aligned}$$

donde N es el tamaño de la población y g es la función generatriz del número de contactos según la hipótesis.

Lo atractivo de este modelo es que se le puede aplicar la teoría de martingalas.

Teorema 1. Sea (S_t, I_t) un modelo colectivo de tipo *SIR* con $S_0 = n$. Entonces para cada r , $1 \leq r \leq n$, el proceso:

$$X_t = \binom{S_t}{r} Q(r)^{S_t + I_t},$$

es una martingala con respecto a (S_t, I_t) .

Demostración: X_t es acotado ya que $S_t + I_t \leq S_0 + I_0$. Multiplicando en ambos lados de (3) por $Q(r)^{S_t}$ se obtiene:

$$E\left[\binom{S_{t+1}}{r} Q(r)^{S_{t+1} + I_{t+1}} \middle| S_t, I_t\right] = \binom{S_t}{r} Q(r)^{S_t + I_t},$$

teniendo en cuenta la linealidad de la funcional E y la igualdad (3). \square

Sea $T = \min\{t : I_t = 0\}$. Entonces $I_t = 0$, $S_t = S_T$ para todo $t \geq T$ y $n - S_T = S_0 - S_T$ es el número de personas entre los S_0 susceptibles al inicio, que después contraen la infección. Numerosos trabajos han sido dedicados a determinar la distribución de S_T en este y otros modelos de tipo *SIR*. El teorema siguiente conduce a un sistema de ecuaciones lineales de forma triangular, cuyas incógnitas están relacionadas con la distribución del tamaño final de una epidemia.

Teorema 2. En el modelo colectivo de tipo *SIR* sea $S_0 = n$, $I_0 = m$ y $T = \min\{t : I_t = 0\}$. Entonces:

$$E\left[\binom{S_T}{r} [Q(r)]^{S_T}\right] = \binom{n}{r} [Q(r)]^{n+m} \quad 1 \leq r \leq n. \quad (4)$$

Demostración: Mientras $S_t > 0$ se tiene $S_{t+1} \leq S_t - 1$ ó $I_{t+1} = 0$. De otro lado, si $S_t = 0$, entonces $I_{t+1} = 0$. Esto quiere decir que la epidemia se acaba en $t = n + 1$ o antes. Por lo tanto, T es un tiempo de Markov (tiempo de parada). Además, $S_0 + I_0 = n + m$ es $I_T = 0$. Ahora, el teorema de parada opcional dice que para una martingala X_t y un tiempo de Markov T vale $E[X_T] = E[X_0]$. Aplicando este teorema a la martingala del teorema 1 se obtiene la ecuación (4). \square

5. Ejemplo

Supongamos que un miembro de un hogar de siete personas se infecta fuera del núcleo familiar, y que el número de contactos lo suficientemente cercanos para transmitir la infección dentro del hogar tiene una distribución de Poisson con $\lambda = 1.5$. En este caso tenemos:

$$N = 7 \quad g(z) = e^{\lambda(z-1)} \quad Q(r) = e^{-\lambda r/6}$$

La aplicación del Teorema 2 con estos valores y $n = 6$, $m = 1$ conduce a la siguiente tabla:

Tabla 1: Distribución del tamaño de la epidemia si $n = 6$, $m = 1$ y $\lambda = 1.5$.

Tamaño de la epidemia	0	1	2	3	4	5	6
Probabilidad	0.22	0.11	0.09	0.11	0.14	0.17	0.16

Este resultado es una verificación de un teorema que, según Becker, es la conclusión más importante del estudio de modelos de una epidemia. Se trata del famoso “teorema de umbral” (*epidemic threshold theorem*), el cual afirma: *in large populations there will be either minor epidemics or major epidemics with hardly any epidemics of a size between these two extremes* (Becker 1979). Aunque un hogar no es una “población grande”, en la tabla 1 se puede observar que las epidemias de un tamaño intermedio son lo menos probable.

Bibliografía

- Bailey, N. (1975), *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*, Charles Griffin & Co. London.
- Becker, N. (1979), ‘The uses of epidemic models’, *Biometrics* **35**, 295–305.
- Lefèvre, C. & Picard, P. (1989), ‘On the formulation of discrete-time epidemic models’, *Mathematical Biosciences* **95**, 27–35.
- Picard, P. (1980), ‘Applications of martingale theory to some epidemic models’, *Journal of Applied Probability* **17**, 583–599.