

Modelado y Simulación de Sistemas Epidemiológicos Multiescala

Mariana Bergonzi*, Ernesto Kofman*, Esteban Lanzarotti† y Rodrigo Castro†

*CIFASIS - CONICET, FCEIA, Universidad Nacional de Rosario

Email: bergonzi, kofman@cifasis-conicet.gov.ar

†ICC - CONICET, Departamento de Computación - UBA

Email: rcastro@dc.uba.ar

Resumen—En este trabajo presentamos un modelo de simulación basado en agentes que combina la dinámica de la infección viral en los huéspedes con la transmisión del virus entre individuos mediante el ambiente. Se muestra que el modelo es capaz de reproducir evoluciones típicas de la propagación de una epidemia en una población y permite estudiar el impacto de distintos parámetros biológicos y de comportamiento individual en las curvas de contagio.

Desde el punto de vista computacional, se muestra la conveniencia de utilizar métodos de integración por cuantificación en este tipo de modelos debido a la combinación de rigidez, ralitud y presencia de discontinuidades.

Index Terms—Modelos Epidemiológicos, Modelos basados en Agentes, Quantized State Systems

I. INTRODUCCIÓN

El modelado matemático de la propagación de enfermedades infecciosas entre humanos admite representaciones muy variadas y a diversas escalas espacio-temporales [13] orientando la descripción del sistema a distinguir diferentes estados epidemiológicos para conjuntos de personas (subpoblaciones) o personas individuales (agentes). En todos los casos existe el concepto de compartimientos, que representan las proporciones de una población que se encuentran en alguno de los estados considerados para la infección (típicamente, Susceptibles, Infectados, Recuperados, Muertos, por mencionar los más utilizados). La técnica de modelado elegida suele depender de la información disponible para ajustar los parámetros del modelo y de la pregunta a responder. Así, por ejemplo, si el tipo de movilidad de los agentes en una ciudad es un aspecto relevante, se utilizarán modelos basados en agentes espacialmente explícitos [12]. En cambio, si se cuenta con información acerca de las probabilidades de encuentro entre grupos de agentes, se prefiere un modelo de red estocástica de contactos [3], [11] en donde los arcos denotan interacción entre un par de agentes (vértices). Cuando la descripción de la intensidad de interacciones entre agentes de distintos compartimientos puede subsumirse en un único parámetro (usualmente el número reproductivo R) el sistema puede representarse por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [1], [7].

Si bien existe una amplia variedad de modelos posibles, la gran mayoría se centra en la interacción entre subpoblaciones (o entre sus individuos). A este nivel existen dos tipos de dinámicas importantes que suelen ser subsumidas en parámetros: a) el proceso biológico interno de cada agente

(huésped del virus) y b) las condiciones sociales y ambientales en las cuales se producen las interacciones entre agentes. Para representar el proceso biológico se recurre a información estadística sobre los tiempos característicos de una enfermedad (tiempos de latencia, incubación y recuperación, por mencionar los más importantes). Para representar las condiciones socio-ambientales se recurre a estudios empíricos que ofrecen medidas de probabilidades de que un encuentro redunde en un contagio, dependiendo de factores de comportamiento (distancia social, uso de barbijo) y de la condición ambiental (concentración de aerosoles infectivos en el aire).

A su vez, existe una gran variedad de modelos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias que modelan los diferentes niveles en los que se desencadena la respuesta inmune de un organismo ante la presencia de un agente patógeno viral. Estos modelos se usan para simular las diferentes poblaciones de células tanto para la respuesta inmune humoral como para la respuesta inmune celular [2]. A su vez, en el caso de la respuesta inmune celular, también encontramos modelos que hacen foco en distintos aspectos como ser la diferenciación de los estados por lo que pasan los linfocitos T durante el desarrollo de la respuesta inmune. También se modela la capacidad infectiva de las partículas virales combinada con la dinámica de infección y recuperación de las células (o el tejido celular) que son infectadas [5].

En este trabajo buscamos ampliar el rango de las escalas estudiadas, permitiendo modelar explícitamente, y de manera combinada, la dinámica biológica propia de cada agente (escala microscópica) y dinámicas socio-ambientales como la evolución de la concentración de partículas infectivas en el aire de un ambiente compartido (escala macroscópica) la cual, a su vez dependerá parcialmente de la carga viral emitida mediante exhalaciones por parte de cada agente.

Como veremos, este enfoque permitirá asociar la variación de parámetros locales de los individuos con el impacto correspondiente en las curvas de contagios a nivel poblacional. Una dificultad que presenta el enfoque es que al agrandar la población los costos computacionales asociados a la simulación mediante algoritmos clásicos se tornan demasiado elevados. Sin embargo, mostraremos que el uso de métodos basados en cuantificación permite subsanar este inconveniente.

Aclaremos que en este trabajo no buscamos reflejar una situación realista concreta, sino que el objetivo se limita a

explorar la factibilidad de trabajar con modelos multi-escala de estas características.

II. PRELIMINARES

II-A. Modelos en Huésped

Hay diversos modelos matemáticos que representan la dinámica en huésped de una infección viral.

En este trabajo adoptaremos como base el modelo presentado en [6], que incluye tanto la dinámica de la replicación del virus como la respuesta inmune, y que está caracterizado por las siguientes ecuaciones:

$$\dot{V} = \gamma_V I - (\gamma_{VA} S A - \gamma_{VH} H - \alpha_V) V - \frac{a_{V1} V}{1 + a_{V2} V} \quad (1a)$$

$$\dot{H} = b_{HD} D(H + R) + a_R R - \gamma_{HV} V H - b_{HD} F H \quad (1b)$$

$$\dot{I} = \gamma_{HV} V H - b_{IE} E I - a_I I \quad (1c)$$

$$\dot{M} = (b_{MD} D + b_{MV} V)(1 - M) - a_M M \quad (1d)$$

$$\dot{F} = b_F M + c_F I - b_{FH} H F - a_F F \quad (1e)$$

$$\dot{R} = b_{HF} F H - a_R R \quad (1f)$$

$$\dot{E} = b_{EM} M E - b_{EI} E I + a_E(1 - E) \quad (1g)$$

$$\dot{P} = b_{PM} M P + a_P(1 - P) \quad (1h)$$

$$\dot{A} = b_{AP} P - \gamma_{AV} S A V - \gamma_{AA} A \quad (1i)$$

$$\dot{S} = r P(1 - S), \quad (1j)$$

donde

La variable V representa la carga viral medida en cantidad de partículas virales en un dado volumen. El valor de V está escalado y vale 1 por cada 10^{10} partículas virales en $1ml$ de fluido celular. Las variables H (Sanas), I (Infectadas), D (Muertas) y R (Resistentes) representan el ciclo de vida celular de las células que son infectadas por las partículas virales. Dado que se mantiene una ley de conservación entre estas células, D no tiene una ecuación diferencial asociada sino que se puede calcular como $D = 1 - H - R - I$. La cantidad de células presentadoras de antígeno están representadas por la variable M . La variable F representa la cantidad de interferón α y β producido tanto por las células presentadoras de antígeno como por las células infectadas. Las variables E y P representan la concentración de células efectoras y células de plasma, respectivamente, y por último, A representa la concentración de antígeno.

II-B. Métodos de QSS

El objetivo de este trabajo es analizar un modelo que combine la dinámica en huésped de la Ec.(1) para cada individuo con los contagios que se producen a través de la carga viral que intercambian las personas a través del ambiente. El modelo resultante, al tener muchos individuos, será de gran escala, rígido (puede verse de hecho que la Ec.(1) es rígida) y tendrá discontinuidades ya que consideraremos que las personas ingresan y salen de un recinto. Estas características combinadas hacen que la simulación sea muy costosa desde el punto de vista computacional, ya que hay que utilizar métodos implícitos que deben invertir matrices de gran tamaño y que

deben detectar discontinuidades y reiniciar la simulación ante su ocurrencia.

Hay sin embargo una familia de métodos numéricos que permite subsanar estos problemas. Estos algoritmos, denominados QSS (por *Quantized State Systems* [9]), reemplazan la discretización temporal de los métodos de integración numérica clásicos por la cuantificación de las variables de estado. En consecuencia, estos algoritmos funcionan de manera asíncrona realizando cálculos sólo en los instantes de tiempo y en las variables de estado en las que ocurren cambios significativos. Estas características implican grandes ventajas para simular sistemas discontinuos [8], de gran escala y rígidos [10].

Los métodos de QSS se pueden implementar en herramientas de simulación por eventos discretos basadas en el formalismo DEVS [14]. Existe también una herramienta específica, denominada *Stand Alone QSS Solver* [4], que resulta más eficiente y tiene implementada la familia completa de métodos de QSS.

El *Stand Alone QSS Solver* permite describir los modelos utilizando un subconjunto del lenguaje Modelica denominado μ -Modelica que luego traduce para generar el código de simulación, permitiendo usar tanto los métodos de QSS como los principales algoritmos clásicos entre los que se encuentran DASSL, CVODE y DOPRI entre otros. En todos los casos, el código de simulación generado se encuentra optimizado para sistemas de gran escala explotando la presencia de estructuras ralas.

III. MODELO PROPUESTO

Presentaremos un modelo que combina la dinámica de la infección en cada individuo con la dinámica de la concentración viral en un ambiente compartido con el cual los individuos intercambian partículas virales. De esta manera, el modelo permitirá asociar parámetros biológicos, sociales y ambientales con la propagación de la enfermedad en la población.

El modelo considera un número N de personas que podrán eventualmente contraer, desarrollar y transmitir una infección viral. Para la representación del desarrollo de la infección utilizaremos el modelo de huésped de la Ec.(1) y propondremos un modelo simple para la evolución de la concentración de la carga viral en el ambiente. La interacción entre cada individuo y el ambiente, en tanto, se representará mediante ecuaciones que modelan el intercambio de partículas virales.

III-A. Modelo de Huésped

Para representar la dinámica de cada huésped, quién potencialmente podrá desarrollar una infección viral, utilizaremos, como indicamos previamente, el modelo de la Ec.(1), donde reemplazaremos la Ec.(1a) por la siguiente:

$$\dot{V} = \gamma_V I - (\gamma_{VA} S A - \gamma_{VH} H - \alpha_V) V - \frac{a_{V1} V}{1 + a_{V2} V} + r(t) V_L \quad (2)$$

donde V_L es la concentración de carga viral en el ambiente y $r(t)$ es un parámetro que representa el nivel de recepción de carga viral del individuo. En los instantes de tiempo t en los que la persona se encuentre fuera del ambiente, tomaremos

$r(t) = 0$. Cuando la persona esté dentro del ambiente $r(t)$ asumirá valores positivos que permitirán modelar distintas situaciones (uso del barbijo y la calidad del mismo, por ejemplo).

Notar que el modelo además permite representar distintas condiciones del sistema inmunológico de las personas tanto cambiando parámetros como definiendo condiciones iniciales para la memoria inmune $S(t)$ y/o para el nivel de anticuerpos $A(t)$.

III-B. Modelo de Ambiente

La evolución de la concentración de carga viral en el ambiente la representaremos mediante la siguiente ecuación:

$$\dot{V}_L = V_{pob} - \delta V_L \quad (3)$$

donde V_L indica la concentración de carga viral del ambiente, δ su velocidad de disminución. Este parámetro depende de las características propias del ambiente (volumen de la habitación, ventilación, etc.) y de la viabilidad del virus con el tiempo. Por último, V_{pob} es la entrada de carga viral al ambiente por parte de la población de individuos presentes, calculada de la siguiente manera:

$$V_{pob} = \sum_{i=1}^N e_i(t) V_i \quad (4)$$

donde $e_i(t)$ es el factor de transmisión de carga viral hacia el ambiente del i -ésimo individuo. De manera similar al factor de recepción $r(t)$, este parámetro valdrá 0 cuando la persona se encuentre fuera del ambiente y adoptará valores positivos en el interior del mismo que dependerán del uso del barbijo y su calidad, de la actividad que esté realizando, etc.

III-C. Clasificación de los Individuos

Para analizar la evolución de los contagios a nivel poblacional, clasificamos los individuos en tres categorías:

- Susceptibles: individuos con nivel de anticuerpos y memoria inmune por debajo de cierto umbral.
- Infectados: individuos cuya carga viral superó cierto umbral dentro de un intervalo de tiempo reciente.
- Recuperados: individuos que estuvieron infectados y mantienen respuesta inmune (y por lo tanto no están incluidos en los dos grupos anteriores).

IV. SIMULACIONES Y RESULTADOS

A continuación se describen los distintos escenarios de simulación analizados. En todos los casos, el modelo se simuló utilizando la herramienta *Stand Alone QSS Solver* [4].

En todos los escenarios que analizaremos consideramos una población de 500 personas, con el 1% de las personas inicialmente infectadas con carga viral $V(0) = 20$ y ninguna recuperada.

Los parámetros de la dinámica en huésped de todas las personas se consideraron idénticos a los de la referencia [6]. Por otro lado, los niveles de recepción y transmisión correspondientes a cada individuo dentro del ambiente ($r_i(t)$

y $e_i(t)$) se variaron de forma aleatoria dentro de ciertos intervalos.

Además, se considera que las personas inicialmente infectadas se encuentran dentro de la habitación desde el inicio de la simulación ($r_i(0) > 0$ y $e_i(0) > 0$) y todo el resto afuera. A partir de allí, se determina aleatoriamente para cada persona una sucesión de instantes de ingreso y egreso en función de tiempos de permanencia y de recurrencia mínimos y máximos determinados por ciertos parámetros.

Partiendo de estas características, se simularon diferentes escenarios modificando la velocidad de dispersión de la concentración viral del ambiente (con el parámetro δ de la Ec. (3)), la tasa de intercambio de carga viral de las personas con el ambiente (con los parámetros $r_i(t)$ y $e_i(t)$ de las Ecs. (2), (4)), el tiempo de permanencia máximo dentro del lugar y los niveles de inmunización inicial de la población (inicializando la variable $S(0)$ de la Ec. (1j)).

IV-A. Escenario intermedio de base

En el primer escenario consideraremos valores intermedios para los parámetros mencionados, que posteriormente variaremos en ambos sentidos analizando la incidencia de los mismos en las curvas de contagios. Estos parámetros son los siguientes:

- Velocidad de dispersión de la carga viral del ambiente $\delta = 100$. Este valor implica una constante de tiempo de 0.01 días, por lo que en aproximadamente 1 hora se dispersa prácticamente toda la carga viral.
- La mitad de las personas tiene bajo intercambio con el ambiente ($r(t) = e(t) \in [0.04, 0.14]$, aleatorio con distribución uniforme), y la otra mitad alto intercambio ($r(t) = e(t) \in [0.14, 0.4]$, aleatorio con distribución uniforme). Esto podría asociarse al uso de barbijo y/o a las actividades realizadas.
- 0% de la población inmunizada previamente.
- El tiempo de permanencia diario en el ambiente de cada persona entre 0 y 2 horas (aleatorio con distribución uniforme).

La Figura 1 muestra el resultado de la propagación de la infección en este escenario, donde se ve que la misma finaliza tras contagiarse aproximadamente la mitad de la población al cabo de unos 45 días.

IV-B. Escenario A: Variaciones en la velocidad de dispersión de la concentración viral del ambiente

En este escenario, realizamos una variación del $\pm 50\%$ en la velocidad de dispersión de la concentración viral del ambiente. Llamaremos A0 al escenario intermedio de base, A1 al correspondiente a $\delta = 50$ y A2 al de $\delta = 150$.

La Figura 2 muestra la propagación de la infección en la población frente a estos cambios, permitiendo ver el efecto de este parámetro (que podría asociarse a la ventilación) en la curva de contagios.

IV-C. Escenario B: Variaciones de la tasa de intercambio entre las personas y el ambiente

En este escenario, modificamos los porcentajes de población con alta y baja tasa de intercambio con el ambiente. Llamamos

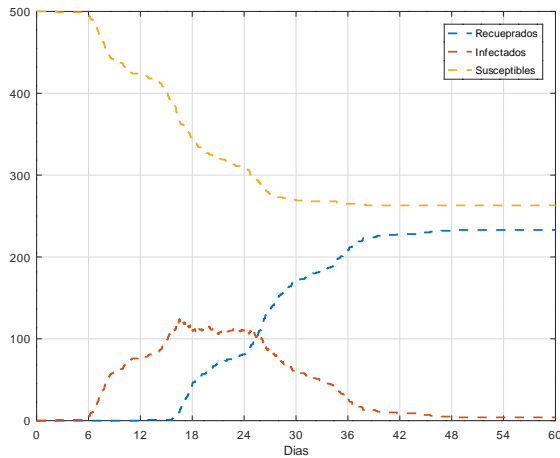


Figura 1. Escenario 0 - Intermedio de base)

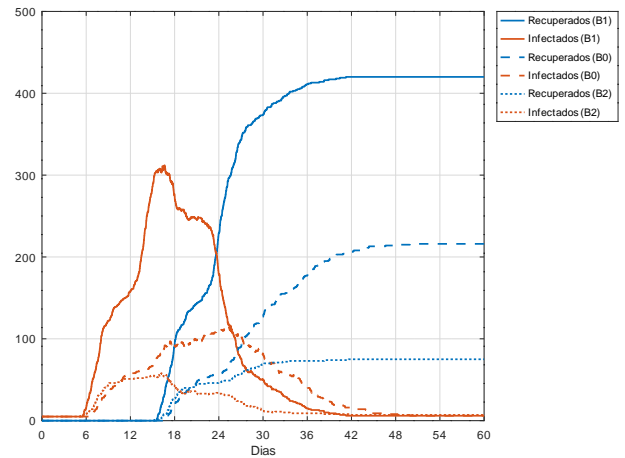


Figura 3. Escenario B - Variaciones en la tasa de intercambio con el ambiente

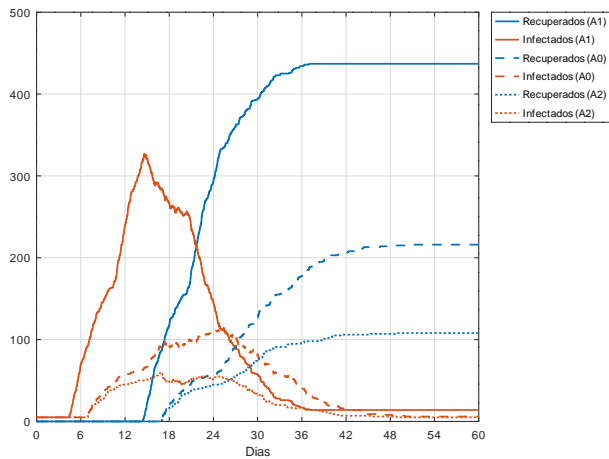


Figura 2. Escenario A - Variaciones en la velocidad de dispersión de la concentración viral del ambiente

La Figura 4 muestra los cambios en la curva de contagios que causa esta variación del tiempo de permanencia.

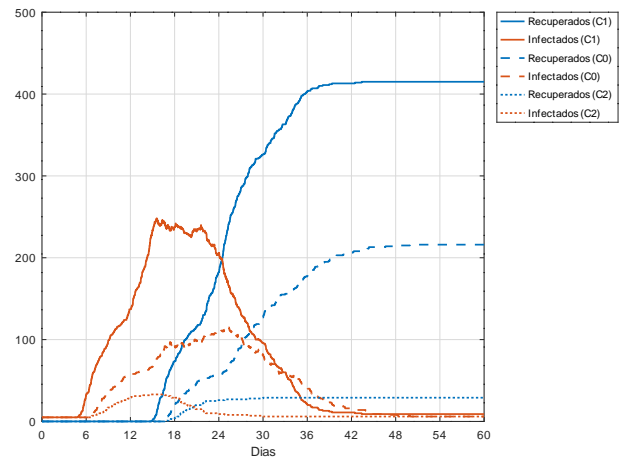


Figura 4. Escenario C - Variaciones en tiempo máximos de permanencia

B0 al escenario intermedio de base presentado anteriormente, B1 a un escenario igual pero sólo con un 25% de la población con alto intercambio y B2 al escenario con 75% de la población con alto intercambio.

La Figura 3 muestra los cambios en las curvas de contagios causados por estas variaciones (que podría asociarse a la utilización de barbijos y a distintas actividades).

IV-D. Escenario C: Variaciones del tiempo de permanencia máximo

En este escenario, modificamos el tiempo máximo de permanencia dentro del lugar t_{max} . Llamamos C0 al escenario intermedio de base (donde $t_{max} = 2$ horas), C1 a un escenario igual pero aumentando el tiempo máximo de permanencia un 33% ($t_{max} = 3$ horas) y C2 al escenario que surge de disminuir el tiempo máximo de permanencia un 33% ($t_{max} = 1$ hora).

IV-E. Escenario D: Variaciones de porcentaje de población inmunizada inicialmente

En este escenario, modificamos el porcentaje inicial de gente inmunizada (lo que podría asociarse a gente vacunada o que se había contagiado anteriormente). Llamamos D0 al escenario intermedio de base presentado anteriormente (sin población inmunizada inicialmente, es decir, con la condición inicial $S(0) = 0.1$ para todas las personas). El escenario D1 se corresponde a un 20% de la población inicialmente inmunizada (con la condición inicial $S(0)$ tomando valores distribuidos uniformemente entre 0.3 y 0.8 para el 20% de la población) y el escenario D2 se corresponde a un 50% de la población inmunizada.

La Figura 5 muestra el efecto de estas condiciones iniciales de inmunización sobre la curva de contagios.

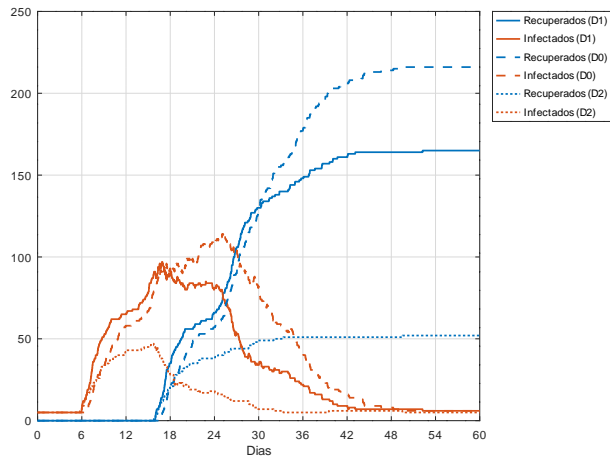


Figura 5. Escenario D - Variando porcentaje de inmunizados iniciales

IV-F. Eficiencia Computacional

En esta sección analizamos los costos computacionales de simular el modelo propuesto utilizando distintos métodos numéricos, particularmente DASSL y LIQSS2, variando el tamaño de la población. Se utilizaron estos métodos ya que el modelo es muy rígido y los algoritmos explícitos son incapaces de llevar a cabo la simulación en un tiempo razonable.

Todos los experimentos se realizaron con una computadora con procesador Intel Core i3-8130U @ 2.20GHz con sistema operativo Ubuntu 20.04. Se utilizó el *Stand Alone QSS Solver* para ejecutar las simulaciones con ambos algoritmos, seleccionando una precisión relativa de 10^{-3} y absoluta de 10^{-6} .

La Tabla I resume el tiempo que necesitó cada algoritmo para completar la simulación a medida que se incrementaba el número de personas.

| N | Tiempo DASSL (seg) | Tiempo LIQSS2 (seg) |
|------|--------------------|---------------------|
| 10 | 0.434 | 0.092 |
| 20 | 2.313 | 0.212 |
| 50 | 28.093 | 0.648 |
| 100 | 264.078 | 1.550 |
| 150 | 873.535 | 2.541 |
| 200 | NF | 3.638 |
| 500 | NF | 12.087 |
| 1000 | NF | 33.531 |

Tabla I

TIEMPOS DE SIMULACIÓN (SEGUNDOS) USANDO DASSL Y LIQSS2

El costo computacional de DASSL parece incrementarse por encima de forma cuadrática con el tamaño del problema. Esto es esperable, ya que es un algoritmo implícito que debe invertir matrices de manera frecuente para resolver las iteraciones de Newton involucradas.

En LIQSS2, por el contrario, el costo crece algo más que lineal. De hecho, en este tipo de problemas es esperable un costo del orden de $N \cdot \log(N)$ ya que el número de cálculos crece aproximadamente lineal y se agrega un costo logarítmico

correspondiente al algoritmo que agenda los eventos usando un árbol binario.

V. CONCLUSIONES

Se presentó un modelo de simulación basado en agentes que combina la dinámica en huésped de una infección viral con el intercambio de partículas virales entre individuos a través del ambiente, logrando emular de esta forma la dinámica de propagación de la enfermedad a nivel poblacional. Esto permite asociar las variaciones de parámetros biológicos y de comportamiento particulares de cada individuo con el impacto correspondiente en las curvas de contagio de la población.

Del análisis de las simulaciones realizadas se desprende que la dinámica de contagios resultante en la población se comporta de manera muy similar a la de los modelos epidemiológicos clásicos tipo SIR o SEIR, lo que sugiere que el enfoque tiene cierta consistencia.

A priori, la principal dificultad que ofrece este enfoque es el elevado costo computacional resultante a medida que se incrementa el tamaño de la población. Sin embargo, el uso de los métodos de integración basados en cuantificación permite subsanar en gran medida este problema.

Como trabajo futuro proponemos extender estos modelos para considerar situaciones más realistas incluyendo contagios por contacto directo entre personas, la presencia de distintos ambientes, etc. También pretendemos aplicar este enfoque a una enfermedad determinada (Covid-19, por ejemplo) y con escenarios concretos de interacción entre individuos (escuelas, oficinas, restaurantes, etc.).

Esto requerirá también tener en cuenta algunas cuestiones propias de los métodos de integración basados en cuantificación, donde se deberá optimizar la implementación para casos de estructura variable.

REFERENCIAS

- [1] Roy M Anderson and Robert M May. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992.
- [2] Guri I. Marchuk (auth.). *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*. Mathematics and Its Applications 395. Springer Netherlands, 1 edition, 1997.
- [3] Frank Ball and Peter Neal. Network epidemic models with two levels of mixing. *Mathematical biosciences*, 212(1):69–87, 2008.
- [4] Joaquín Fernández and Ernesto Kofman. A Stand-Alone Quantized State System Solver for Continuous System Simulation. *Simulation: Transactions of the Society for Modeling and Simulation International*, 90(7):782–799, 2014.
- [5] Baris Hancioglu, David Swigon, and Gilles Clermont. A dynamical model of human immune response to influenza a virus infection. *Journal of theoretical biology*, 246(1):70–86, 2007.
- [6] Baris Hancioglu, David Swigon, and Gilles Clermont. A dynamical model of human immune response to influenza a virus infection. *Journal of theoretical biology*, 246(1):70–86, 2007.
- [7] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. iii.—further studies of the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 141(843):94–122, 1933.
- [8] E. Kofman. Discrete Event Simulation of Hybrid Systems. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 25(5):1771–1797, 2004.
- [9] E. Kofman and S. Junco. Quantized State Systems. A DEVS Approach for Continuous System Simulation. *Transactions of SCS*, 18(3):123–132, 2001.

- [10] G. Migoni, M. Bortolotto, E. Kofman, and F. Cellier. Linearly Implicit Quantization-Based Integration Methods for Stiff Ordinary Differential Equations. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 35:118–136, 2013.
- [11] Yamir Moreno, Romualdo Pastor-Satorras, and Alessandro Vespignani. Epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 26(4):521–529, 2002.
- [12] Liliana Perez and Suzana Dragicevic. An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread. *International journal of health geographics*, 8(1):1–17, 2009.
- [13] Emilia Vynnycky and Richard White. *An introduction to infectious disease modelling*. OUP oxford, 2010.
- [14] B.P. Zeigler, A. Muzy, and E. Kofman. *Theory of Modeling and Simulation. 3rd Edition*. Academic Press, New York, 2018.