

MODELADO Y SIMULACIÓN EFICIENTE DE SISTEMAS EPIDEMIOLÓGICOS MULTIESCALA

Mariana Bergonzi[†], Ernesto Kofman[†], Esteban Lanzarotti[‡] y Rodrigo Castro[‡]

[†]CIFASIS - CONICET, FCEIA, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

[‡]ICC - CONICET, Departamento de Computación - UBA, Argentina

Resumen: En este trabajo presentamos un modelo de simulación basado en agentes que combina la dinámica biológica de una infección viral de SARS-Cov-2 en los huéspedes con la transmisión del virus entre individuos de una población mediante un ambiente compartido, produciendo así un modelo multiescala. 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 parámetros biológicos y comportamientos sociales en las curvas de contagio. Desde el punto de vista computacional, mostramos la conveniencia de utilizar métodos de integración por cuantificación.

Palabras clave: *modelos epidemiológicos, quantized state systems, modelos multiescala*

2000 AMS Subject Classification: 37M05

1. INTRODUCCIÓN

Los modelos matemáticos han demostrado ser una valiosa herramienta para intentar comprender y predecir distintos aspectos epidemiológicos. Alguno de ellos son útiles para estudiar la propagación de un virus a nivel poblacional (como los de tipo SIR [1, 2]), mientras que otros se ocupan de aspectos a nivel individual, para describir la dinámica biológica de la infección viral en los huéspedes [3, 4]. 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 las 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 por cada agente mediante sus exhalaciones.

Como veremos, este enfoque permitirá asociar la variación de parámetros individuales de cada agente con su impacto correspondiente en las curvas de contagios a nivel poblacional. Una dificultad presente en modelos multiescala en general, es que al agrandar el tamaño del problema 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.

2. ANTECEDENTES

2.1. DINÁMICA EN HUÉSPED

En este trabajo adoptaremos como base un modelo presentado en [3] que fue desarrollado teniendo en cuenta la dinámica particular de la replicación del SARS-Cov-2 y la respuesta inmune del huésped, que está caracterizado por las siguientes ecuaciones:

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

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

$$\dot{L} = \gamma_{HV} V H - \gamma_{LI} L \quad (1c)$$

$$\dot{I} = \gamma_{LI} L - b_{IE} E I - a_I I \quad (1d)$$

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

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

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

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

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

$$\dot{A} = b_A P - \gamma_{AV} S A V - \gamma_A A \quad (1j)$$

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

Las variables de estado son: V (carga viral), H , L , I , R (fracciones de células sanas, latentes, infectadas y resistentes), M (células presentadoras de antígeno), F (cantidad de interferón α y β), E , P (concentración de células efectoras y células de plasma), A (concentración de anticuerpos) y S (capacidad de los anticuerpos por reconocer los antígenos del virus). El tiempo se expresa en días.

2.2. MÉTODOS DE QSS

El modelo que utilizaremos representará muchos individuos con su respectiva carga viral representada por la Ec.(1). En consecuencia, tendremos un modelo de gran escala, rígido (Ec.(1) es rígida) y discontinuo (representaremos que los individuos entran y salen de un recinto compartido). Esto hará que la simulación sea computacionalmente muy costosa no sólo por el tamaño del sistema, sino también por la necesidad de reducir el paso o utilizar métodos implícitos por la rigidez, además de detectar y tratar las discontinuidades.

Existe una familia de métodos numéricos llamados QSS (*Quantized State Systems*) que permite subsanar estas dificultades reemplazando la discretización temporal de los métodos de integración clásicos por la cuantificación de las variables de estado. Los algoritmos de QSS funcionan de manera asíncrona realizando cálculos sólo en los instantes de tiempo y en las variables de estado en las que ocurren cambios significativos, lo que implica grandes ventajas para simular sistemas discontinuos, de gran escala y rígidos [5].

La herramienta más eficiente para usar los métodos de QSS es el *Stand Alone QSS Solver* [6], que implementa tanto la familia completa de métodos de QSS como también los principales algoritmos clásicos (DASSL, CVODE y DOPRI entre otros).

3. MODELO PROPUESTO

Presentaremos un modelo que combina la dinámica de la infección de SARS-Cov-2 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 compartirán ocasionalmente un ambiente común pudiendo eventualmente contraer, desarrollar y transmitir la infección de SARS-Cov-2. El mismo combina los siguientes sub-modelos:

- **Modelo de Huésped:** Para la representación del desarrollo de la infección en cada huésped (que potencialmente puede contagiarse) utilizaremos el modelo de la Ec.(1), donde reemplazaremos la Ec.(1a) por la siguiente:

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

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 $r(t) = 0$ y cuando esté dentro, usaremos cierto valor $r(t) > 0$ que permitirá modelar situaciones como uso del barbijo o la calidad del mismo.

- **Modelo de Ambiente:** Representaremos la evolución de la concentración de carga viral V_L en el ambiente mediante la siguiente ecuación:

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

donde δ representa la tasa característica de disminución de concentración de carga viral en el ambiente (que depende de características como volumen de la habitación, ventilación, etc. y de la viabilidad del virus con el tiempo) y V_{pob} es la entrada de carga viral hacia el ambiente aportada por la población de individuos presentes y se calcula de la siguiente manera:

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

donde $e_i(t)$ es el factor de transmisión de carga viral hacia el ambiente del i -ésimo individuo (tomando $e_i(t) = 0$ cuando la persona esté fuera del ambiente y $e_i(t) > 0$ en el interior del mismo que dependerán del uso del barbijo y su calidad, de la actividad que esté realizando, etc.).

Finalmente para analizar la evolución de los contagios a nivel poblacional, clasificamos los individuos en tres categorías mutuamente excluyentes: **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) y **Recuperados** (individuos que estuvieron infectados y mantienen respuesta inmune)

4. SIMULACIONES Y RESULTADOS

Consideramos inicialmente una población de $N = 500$ personas, con el 1 % de las mismas inicialmente infectadas con carga viral $V(0) = 10$ y ninguna recuperada. Los parámetros de la dinámica en huésped son idénticos a los de la referencia [3].

Para cada persona además se consideran valores aleatorios dentro de ciertos intervalos para: **(a)** Los niveles de recepción y transmisión correspondientes a cada individuo dentro del ambiente ($r_i(t)$ y $e_i(t)$), **(b)** una sucesión de instantes de ingreso y egreso en función de tiempos de permanencia y de recurrencia mínimos y máximos y **(c)** un valor inicial de concentración de anticuerpos $A_i(0)$.

Para observar los resultados simulamos un escenario de base con los siguientes parámetros:

(1) $\delta = 100$: es la velocidad de dispersión de la carga viral del ambiente. Esto implica que en aproximadamente 1 hr se dispersa prácticamente toda la carga viral.

(2) $\alpha = 0,5$: es la proporción de personas que tienen bajo intercambio con el ambiente y el resto alto intercambio¹. Esto podría asociarse al uso de barbijo y/o a las actividades realizadas.

(3) $t_{max} = 2$: es el tiempo de permanencia diario máximo.

(4) $p = 0\%$ es el porcentaje de la población inmunizada previamente.

La Figura 1a 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 80 días.

Para analizar la incidencia en las curvas de contagio de la variación de cada uno de los cuatro parámetros anteriores se plantean distintos escenarios variando un parámetro a la vez y dejando los otros fijos.

En la Figura 1b se pueden observar los resultados de uno de los escenarios propuestos, llamado Escenario A, en donde se ha variado el parámetro (1) $\delta \pm 50\%$, permitiendo ver el efecto del mismo (que podría asociarse a la ventilación) en la curva de contagios. En el escenario con ventilación media (A0: $\delta = 100$), se contagia aproximadamente la mitad de la población luego de 90 días, mientras que con una ventilación baja (A1: $\delta = 50$) se terminan contagiando poco más del 80% luego de 100 días y con ventilación alta (A2: $\delta = 150$) un poco más del 20% luego de 70 días. Resultados variando los restantes parámetros no se incluyen por razones de espacio.

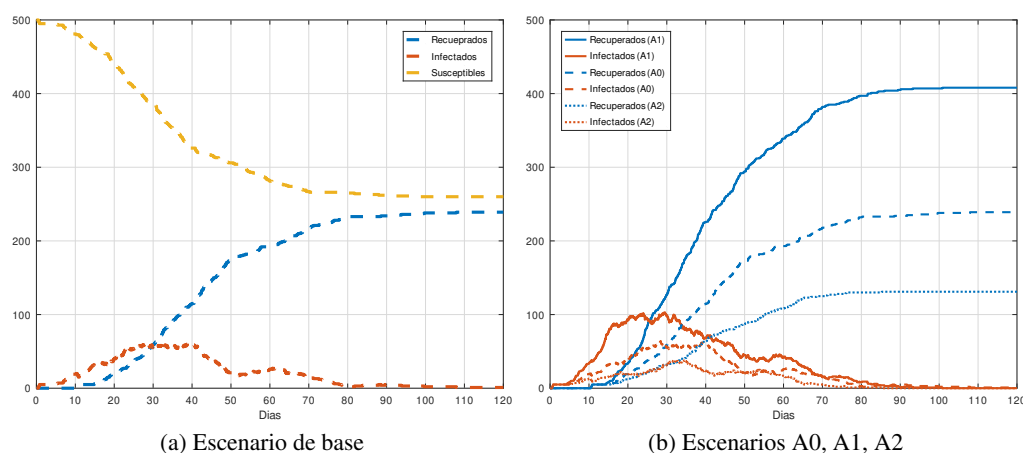


Figura 1: Escenario de base y Escenarios variando ventilación

¹bajo interc: $r(t) = e(t) \in [0.04, 0.14]$, alto interc: $r(t) = e(t) \in [0.14, 0.4]$, ambos aleatorios con distribución uniforme

4.1. EFICIENCIA COMPUTACIONAL

Simulamos el modelo propuesto (escenario de base) variando el tamaño de la población utilizando DASSL, DOPRI y LIQSS2 para analizar los costos computacionales. 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^{-2} y absoluta de 10^{-6} .

La Tabla 1 resume el tiempo que necesitó cada algoritmo para completar la simulación al variar N .

N	Tiempo DASSL (seg)	Tiempo DOPRI (seg)	Tiempo LIQSS2 (seg)
10	0.53	1.18	0.06
100	404.67	11.81	0.81
200	3070	26.41	1.89
400	NF	64.31	5.51
1000	NF	NF	21.78

Tabla 1: Tiempos de Simulación (segundos) usando DASSL, DOPRI y LIQSS2

Para pocos individuos DASSL funciona mejor que DOPRI ya que este último debe dar pasos muy pequeños porque el problema es rígido. Al incrementarse el tamaño del problema DASSL se torna mucho más lento por la necesidad de invertir matrices. Para valores de N grandes ambos algoritmos eventualmente fallan (DOPRI debido a que se vuelve demasiado pequeño el paso y DASSL por problemas de memoria). LIQSS2 es en todos los casos mucho más rápido y el costo crece algo más que lineal con el tamaño de la población. De hecho es esperable un costo del orden de $N \cdot \log(N)$ ya que el número de cálculos crece lineal y se agrega un costo logarítmico debido al algoritmo que agenda los eventos usando un árbol binario.

4.2. CONCLUSIONES

Se presentó un modelo de simulación multiescala 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.

REFERENCIAS

- [1] J. T. Wu, K. Leung, M. Bushman, N. Kishore, R. Niehus, P. M. de Salazar, B. J. Cowling, M. Lipsitch, and G. M. Leung, "Estimating clinical severity of covid-19 from the transmission dynamics in wuhan, china," *Nature Medicine*, pp. 1–5, 2020.
- [2] M. Bergonzi, E. Pecker-Marcosig, E. Kofman, and R. Castro, "Discrete-Time Modeling of COVID-19 Propagation in Argentina with Explicit Delays," *Computing in Science & Engineering*, vol. 23, no. 1, pp. 35–45, 2021.
- [3] M. Sadria and A. T. Layton, "Modeling within-host sars-cov-2 infection dynamics and potential treatments," *Viruses*, vol. 13, no. 6, p. 1141, 2021.
- [4] B. Hancioglu, D. Swigon, and G. Clermont, "A dynamical model of human immune response to influenza a virus infection," *Journal of theoretical biology*, vol. 246, no. 1, pp. 70–86, 2007.
- [5] 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*, vol. 35, pp. 118–136, 2013.
- [6] J. Fernández and E. Kofman, "A Stand-Alone Quantized State System Solver for Continuous System Simulation." *Simulation: Transactions of the Society for Modeling and Simulation International*, vol. 90, no. 7, pp. 782–799, 2014.