



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EVOLUCIÓN DE RASGOS DE
VARIANTES VIRALES QUE COMPITEN**

Autor:

Ander Gabarrús Ordóñez

Directores:

Dr. Jesús Gómez Gardeñes

Santiago Lamata Otín

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE CIENCIAS

Julio 2025

Índice

1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
2.1. Modelización de epidemias	2
2.1.1. Modelos compartimentales	2
2.1.2. Umbral epidémico	3
2.1.3. Mutación de parámetros	3
2.2. Redes complejas	4
2.2.1. Algoritmos de modificación de redes	6
3. Modelo para la coevolución de transmisibilidad y escape antigénico	8
4. Endemicidad de virus sin evolución en la transmisibilidad	10
4.1. Influencia de la estructura social en la endemicidad	11
4.2. Derivación analítica de la transición a la endemicidad	14
5. Endemicidad de virus con evolución en la transmisibilidad	17
5.1. Influencia de la estructura social en la endemicidad	19
5.2. Influencia de la estructura social en la no monotonidad	20
6. Conclusiones	23
Referencias	25
Apéndices	26
A. Colección de parámetros y siglas	26
B. Endemicidad en redes de individuos sin evolución en la transmisibilidad	28
C. Endemicidad en redes de individuos con evolución en la transmisibilidad	29
D. Análisis de los parámetros del desarrollo teórico	30

1. Introducción

La Física Estadística consiste en el estudio de las leyes que gobiernan el comportamiento y las características de la naturaleza a escala macroscópica, a partir del conocimiento acerca de sus partes microscópicas. Más allá de los sistemas físicos tradicionales, la Física de los Sistemas Complejos busca comprender fenómenos colectivos que involucran un gran número de componentes, ya sean físicos, biológicos o sociales. Los sistemas complejos son aquellos donde la interacción entre sus partes implica la emergencia de propiedades que no pueden ser explicadas únicamente a partir de las características individuales de los elementos que los conforman. Las redes complejas o grafos son los objetos matemáticos que capturan estas interacciones, permitiendo caracterizar de forma cuantitativa los elementos del sistema y sus relaciones [1]. En las últimas décadas, este enfoque ha permitido analizar la estructura de sistemas complejos tan variados como las relaciones ecológicas entre especies, los patrones de movilidad humana en grandes ciudades, o el esqueleto de interacciones en el cerebro humano [2].

La pandemia del SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto la importancia de la modelización matemática como herramienta para comprender la dinámica y propagación de un patógeno [3, 4, 5]. En particular, la inmensa complejidad de las interacciones sociales y de las redes de transporte hace que la ciencia de los sistemas complejos y las redes complejas sean especialmente útiles para entender cómo las relaciones entre los individuos afectan a cómo se propagan los patógenos. La modelización de epidemias mediante las herramientas de estas áreas ha permitido anticipar y responder de forma más eficaz ante posibles epidemias.

No obstante, al modelizar una epidemia, generalmente se tiende a obviar la evolución en el propio patógeno debido a los procesos de mutación. En el caso del SARS-CoV-2 o la Influenza, numerosos estudios empíricos han comprobado la relevancia de estos mecanismos evolutivos en el desarrollo de una epidemia [6, 7]. La aparición de nuevas variantes puede modificar drásticamente el transcurso de un brote, poniendo a prueba la eficiencia de las intervenciones sanitarias, y llegando a suponer un reto a la hora de entender y anticipar posibles escenarios. En concreto, algunas variantes del SARS-CoV-2 han mostrado aumentos en la transmisibilidad respecto a otras anteriores, mientras que otras han demostrado una capacidad elevada de escape inmune, reduciendo la eficacia de la vacunación o la inmunidad adquirida tras una infección natural [7]. Esto último ha permitido la transición observada en el SARS-CoV-2 hacia un régimen endémico.

Para comprender cómo la evolución en los diferentes rasgos de un virus determina su endemidad, en este trabajo vamos a emplear un modelo coevolutivo propuesto por Soriano-Paños [8], que mezcla la evolución en la transmisibilidad y en el espacio antigénico de un patógeno. Después de introducir el modelo, estudiaremos de manera aislada cómo la evolución de rasgos antigénicos modifica las trayectorias epidémicas de un brote, para después encontrar una estimación analítica de la probabilidad de que un brote llegue al estado endémico. Posteriormente, pasaremos a considerar las dos vías evolutivas al mismo tiempo. De esta manera, podremos observar qué consecuencias tiene en la endemidad de un virus la evolución en rasgos antigénicos y no antigénicos. Finalmente, variaremos la estructura de la población, y observaremos qué impacto tienen en la transición a la endemidad. Remarcablemente, relacionaremos las características de cada tipo de topología con los resultados observados, identificando cuáles modifican de manera notable el desarrollo de la epidemia.

2. Marco teórico

2.1. Modelización de epidemias

Los modelos epidemiológicos son herramientas fundamentales para comprender y predecir la propagación y mutación de patógenos, estimar la cantidad de individuos que se verán afectados o determinar qué medidas de contención serán necesarias.

Existe una gran variedad de modelos, a diferentes niveles de complejidad, que describen este tipo de procesos. Los más simples están basados en aproximaciones de campo medio: suponen una población homogéneamente mezclada, y dejan de lado las características específicas de cada individuo. En contraste, los más refinados caracterizan a cada individuo según unos atributos particulares, e incorporan patrones de interacción más realistas mediante redes complejas.

2.1.1. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales son la base de la modelación de epidemias. En estos modelos, la población se divide en diferentes grupos, dependiendo del estado de los individuos respecto al patógeno, y las transiciones entre cada grupo están gobernadas por ciertas tasas. Estos modelos se pueden estudiar mediante ecuaciones deterministas o a partir de un enfoque estocástico, incorporando aleatoriedad a la dinámica del sistema.

El modelo SIR es uno de los más simples. En este modelo se divide la población en tres compartimentos: susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R). De acuerdo a la Fig. 2.1.A, los individuos susceptibles pueden contraer el patógeno con una tasa λ por contacto con un infectado. Los individuos infectados se recuperan de acuerdo a una tasa μ inversamente proporcional al tiempo promedio de recuperación. En el estado estacionario del modelo, únicamente prevalece la población susceptible y recuperada, así que el parámetro de orden que refleja el impacto final de la epidemia es la cantidad de recuperados en el equilibrio R^∞ .

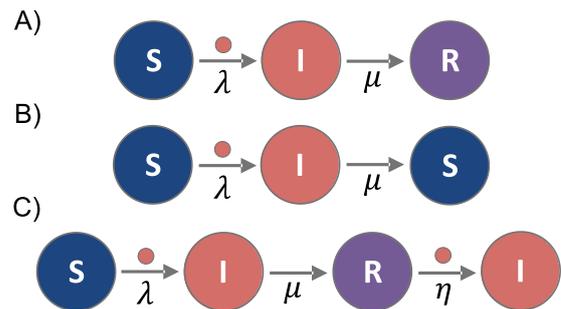


Figura 2.1. **Modelos compartimentales.** A) Esquema del modelo compartimental SIR. B) Esquema del modelo SIS. C) Esquema del modelo SIRI.

Dependiendo de la naturaleza del patógeno, se pueden modificar los compartimentos, incorporando nuevos estados posibles en la población. Un ejemplo sencillo es el modelo SIS, que considera que los individuos no desarrollan inmunidad al patógeno al recuperarse, y por tanto vuelven al compartimento de susceptibles (Fig. 2.1.B). Por tanto, el modelo SIS únicamente considera los grupos de susceptibles e infectados. En este caso, en el estado estacionario, todos los individuos pertenecen a una de estas dos clases, por lo que el parámetro de orden es la fracción de infectados en el equilibrio I^∞ . Nótese que, a diferencia del modelo SIR, el modelo SIS presenta un equilibrio endémico. Finalmente, existen modelos híbridos tipo SIRI, en los cuales la inmunidad adquirida es temporal, permitiendo que los individuos puedan volver a infectarse en función de una tasa η (Fig. 2.1.C).

2.1.2. Umbral epidémico

El umbral epidémico es el valor crítico de la tasa de contagio (λ_C), a partir del cual ($\lambda > \lambda_C$) tiene lugar un brote epidémico. Esta cantidad define la transición de fase entre la fase absorbente, para la cual un patógeno siempre se extingue, y la fase activa, para la que el patógeno llega al estado endémico. En el modelo SIR (SIS), podemos distinguir las dos fases en función de la cantidad R^∞ (I^∞), al superar el umbral λ_C , esta cantidad pasa a ser $R^\infty \neq 0$ ($I^\infty \neq 0$).

El número reproductivo básico $R_0 = \lambda k / \mu$ es la cantidad de contagios que lleva a cabo un individuo infectado en una población sana en la que tiene k contactos por unidad de tiempo. Por lo tanto, si $R_0 > 1$, un individuo infectado es capaz de infectar a más de una persona, dando lugar a la fase activa de la epidemia ($R^\infty \neq 0$ o $I^\infty \neq 0$). Si $R_0 < 1$, la epidemia no llega a tener éxito, por lo que se encuentra en fase absorbente ($R^\infty = 0$ o $I^\infty = 0$).

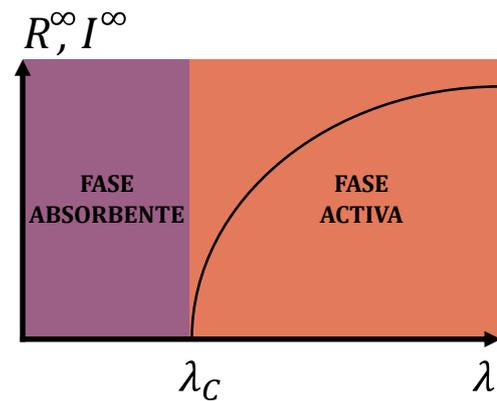


Figura 2.2. **Umbral epidémico.** Diagrama de fases de una epidemia en el que el valor de crítico de transmisibilidad λ_C diferencia entre la fase absorbente y la fase activa.

2.1.3. Mutación de parámetros

Un aspecto esencial en la evolución y propagación de una epidemia es la capacidad del virus para mutar. Esta capacidad hace que, a pesar de sufrir la respuesta inmune neutralizadora de los individuos, un virus pueda persistir en la población gracias a la variación de sus propiedades antigénicas [9].

Las propiedades antigénicas de un patógeno determinan cómo es reconocido por el sistema inmunitario del huésped. En particular, los antígenos son moléculas presentes en virus o bacterias, que producen una respuesta en el sistema inmune, generalmente en forma de anticuerpos específicos contra ellos. Por tanto, diferencias en estas propiedades permiten que algunas variantes escapen del sistema inmune, dando lugar a nuevas infecciones. Estas propiedades se pueden representar como diferentes posiciones en un espacio hiperdimensional denominado espacio antigénico. Variantes similares desde el punto de vista antigénico tendrán posiciones similares, mientras que aquellas que sean muy distintas se situarán más alejadas. Así, diferentes variantes del virus se identifican con posiciones en este espacio. En este trabajo vamos a considerar un espacio antigénico unidimensional (1D), para el que se ha demostrado [9] que la interacción entre la presión inmune y la evolución del virus da lugar a olas epidémicas que se mueven en el espacio antigénico (ver Fig. 2.3), generando suficiente diversidad viral para que un virus persista en la población.

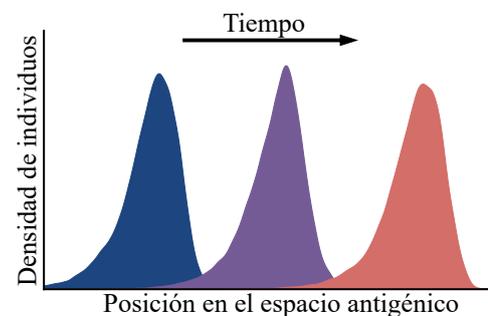


Figura 2.3. **Espacio antigénico 1D.** Desplazamiento de la distribución de cepas en la población debido a la interacción entre la presión inmune y las mutaciones. Cada pico representa la densidad de individuos infectados por cepas con una cierta posición en el espacio antigénico 1D para distintos momentos temporales.

No obstante, los procesos evolutivos también modifican rasgos no antigénicos, como la transmi-

bilidad o la virulencia. En concreto, se ha comprobado que el virus SARS-CoV-2 ha evolucionado tanto en el espacio antigénico como en la transmisibilidad, lo cual motiva trabajos teóricos que combinan estos dos caminos evolutivos, buscando entender cómo las variaciones en la transmisibilidad y en el espacio antigénico de un virus debido a mutaciones, dan lugar a diferentes comportamientos endémicos [8].

2.2. Redes complejas

Una red o grafo $\mathcal{G} = (\mathcal{N}, \mathcal{L})$ es un conjunto de N nodos o vértices y L enlaces o *links*, que representan las interacciones a pares entre nodos. Para capturar todas las interacciones entre nodos dadas en un grafo, empleamos la matriz de adyacencia $\mathbf{A}_{N \times N} = \{a_{ij}\}$. Cada componente a_{ij} corresponde con la interacción entre el nodo i y el nodo j , si la hay $a_{ij} \neq 0$, si no $a_{ij} = 0$.

Podemos clasificar los grafos en no dirigidos, si los enlaces (i, j) entre nodos son bidireccionales, y dirigidos si tienen una dirección concreta. En el caso de que los *links* tengan un valor o peso asociado, nos referimos a un grafo pesado, por lo que la matriz de adyacencia toma los valores de estos pesos $a_{ij} = w_{ij}$. En grafos no pesados, las componentes de la matriz indican si hay conexión (1) o no (0) entre dos nodos, por lo que sus componentes son $a_{ij} = \{0, 1\}$.

Existe una amplia variedad de métricas que permiten caracterizar un grafo y su topología, tales como la distribución de grado, el coeficiente de agrupamiento (*clustering*), distancias promedio entre nodos o medidas de centralidad, entre otras. En concreto, el grado k_i de un nodo i indica el número de enlaces en los que participa. En las redes no dirigidas, se calcula sumando los componentes de la fila de la matriz de adyacencia correspondiente al nodo i , $k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij}$. La probabilidad de que un nodo aleatorio de grafo \mathcal{G} tenga k vecinos, viene dada por la distribución de grado $P(k)$. A partir de esta distribución de grado se puede definir el n -ésimo momento de la distribución $\langle k^n \rangle = \sum_{k=0}^{N-1} k^n P(k)$, cuyo primer momento $\langle k \rangle$ corresponde con el valor medio del grado, y el segundo $\langle k^2 \rangle$ con la varianza.

La asortatividad es la métrica que captura la tendencia de los nodos a conectarse con otros de grado similar. Matemáticamente, la asortatividad relacionada con el grado k , viene dada por:

$$r(\mathcal{G}) = \frac{\sum_{(i,j) \in \mathcal{L}} (k_i - \langle k \rangle)(k_j - \langle k \rangle)}{\sum_{(i,j) \in \mathcal{L}} (k_i - \langle k \rangle)^2}, \quad (2.1)$$

donde el numerador mide la covarianza de los grados en los enlaces y el denominador es la dispersión de los grados. Este coeficiente está comprendido en el rango $-1 \leq r \leq 1$. Si $r > 0$, la red es asortativa, por tanto, los nodos tienden a conectarse con otros de grado similar. Si $r < 0$, la red es disasortativa, los nodos de alto grado tienden a conectarse con nodos de bajo grado. Por último, si $r = 0$, no hay correlación entre los grados de los nodos conectados.

En algunas redes reales, como las de colaboraciones científicas, se observa el fenómeno *rich-club*, en el que nodos de alto grado tienden a estar más conectados entre ellos que nodos de menor grado. Este fenómeno se cuantifica mediante el coeficiente de *rich-club* [10]:

$$\phi(k) = \frac{2E_{>k}}{N_{>k}(N_{>k} - 1)}. \quad (2.2)$$

Donde $N_{>k}$ es el número de nodos con grado mayor que k , y $E_{>k}$ es la cantidad de enlaces entre

esos nodos. Por tanto, $\phi(k)$ mide la fracción de enlaces que hay en la red entre los nodos de alto grado respecto al número máximo posible de enlaces.

Otra métrica relevante que permite obtener información sobre la proximidad entre nodos es el diámetro de una red. Esta cantidad se define como la mayor de las distancias más cortas entre dos nodos de la red. Se entiende como distancia más corta entre dos nodos como el mínimo número de enlaces a recorrer para ir de uno a otro. Matemáticamente, el diámetro es el máximo de la cantidad l_{ij} de todos los pares de nodos (i, j) , siendo l_{ij} el camino más corto entre el nodo i y j .

Una vez definido el concepto de red y algunas métricas relevantes, vamos a introducir las redes utilizadas en este trabajo. En primer lugar, vamos a considerar una estructura tiempo-variante regular aleatoria (Annealed, AN) en la que para cada instante t , cada nodo establece k enlaces elegidos al azar. Es decir, en cada paso de tiempo se genera una nueva red regular dirigida.

El resto de estructuras utilizadas son estáticas (los enlaces no varían entre instantes de tiempo), y además no dirigidas (Fig. 2.4). Las redes de tipo *Random Regular Graph* (RRG) (Fig. 2.4.A), son aquellas en las que todos los nodos tienen el mismo grado z y las conexiones se establecen al azar. Para este tipo de red, la distribución de grado viene dada por una delta de Dirac $P(k) = \delta(k - z)$. En cambio, en las redes aleatorias, como las de Erdős-Renyi (ER), cada enlace se genera de acuerdo a una probabilidad $p = \langle k \rangle / (N - 1)$, dando lugar a una distribución de grado de tipo Poisson (Fig. 2.4.B).

Las redes anteriores, dada la naturaleza aleatoria de los enlaces, carecen de estructura espacial. Por contra, en redes *Random Geometric Graph* (RGG), los nodos se distribuyen aleatoriamente en el espacio, y dos nodos se conectan mediante un enlace si la distancia entre ellos es inferior a un radio r . Este tipo de redes también siguen una distribución de Poisson, como se puede ver en la Fig. 2.4.C. Una consecuencia en la topología de la red debida a la regla de conexión por proximidad espacial, es que presentan una asortatividad positiva. Esto se debe a que, para que un nodo tenga alto grado, debe encontrarse en una zona densamente poblada, donde hay muchos nodos a los que conectarse. A su vez, estos vecinos estarán próximos entre sí, haciendo que se conecten entre ellos. Esto favorece a que nodos de alto grado se conecten entre sí, generando una correlación positiva entre el grado de un nodo y el de los nodos adyacentes. Estas características reflejan que las conexiones entre nodos están muy localizadas, y a su vez estas regiones densamente conectadas presentan escasa interconexión entre ellas, dando lugar a un diámetro de red elevado.

No obstante, la topología de muchas redes reales, como redes de comercio o de distribución eléctrica, se aproxima al de las redes libres de escala (*Scale Free*, *SF*), caracterizadas por presentar una distribución de grado que sigue una ley de potencias $P(k) \propto k^{-\gamma}$. Como se puede ver en la Fig. 2.4.D, esto implica que en la red hay unos pocos nodos con una conectividad muy alta, denominados *hubs*, y una gran cantidad con muy pocos enlaces. Típicamente, en las redes libres de escala, el exponente γ se encuentra en el rango $2 < \gamma \leq 3$. Para esos valores, el primer momento de la distribución correspondiente a la media es finito, mientras que el segundo momento y superiores divergen. Esta divergencia del segundo momento $\langle k^2 \rangle$, relacionado con la varianza del grado k , es indicativo de la coexistencia de nodos de alto grado con nodos de bajo grado. El modelo de Barabási-Albert permite generar estas redes con $\gamma = 3$ mediante un mecanismo de unión preferencial. Partiendo de una red inicial de m_0 nodos conectados aleatoriamente, en cada

instante de tiempo se añade un nuevo nodo que lanza m enlaces que se conectan con los nodos ya existentes con una probabilidad proporcional al grado de estos. De esta manera, los nodos más conectados atraen nuevos nodos con mayor probabilidad, dando lugar a una distribución de grado que sigue una ley de potencias. Otra consecuencia de este método es que los *hubs* tienden a conectarse entre ellos, dándose el fenómeno *rich-club*. Un modelo de red más simple que considera la existencia de hubs y nodos poco conectados es el grafo estrella (*Star Graph*, *SG*), formado por un *hub* central al que se conectan el resto de nodos (*leaves*), pero estos no están conectados entre ellos (Fig. 2.4.E).

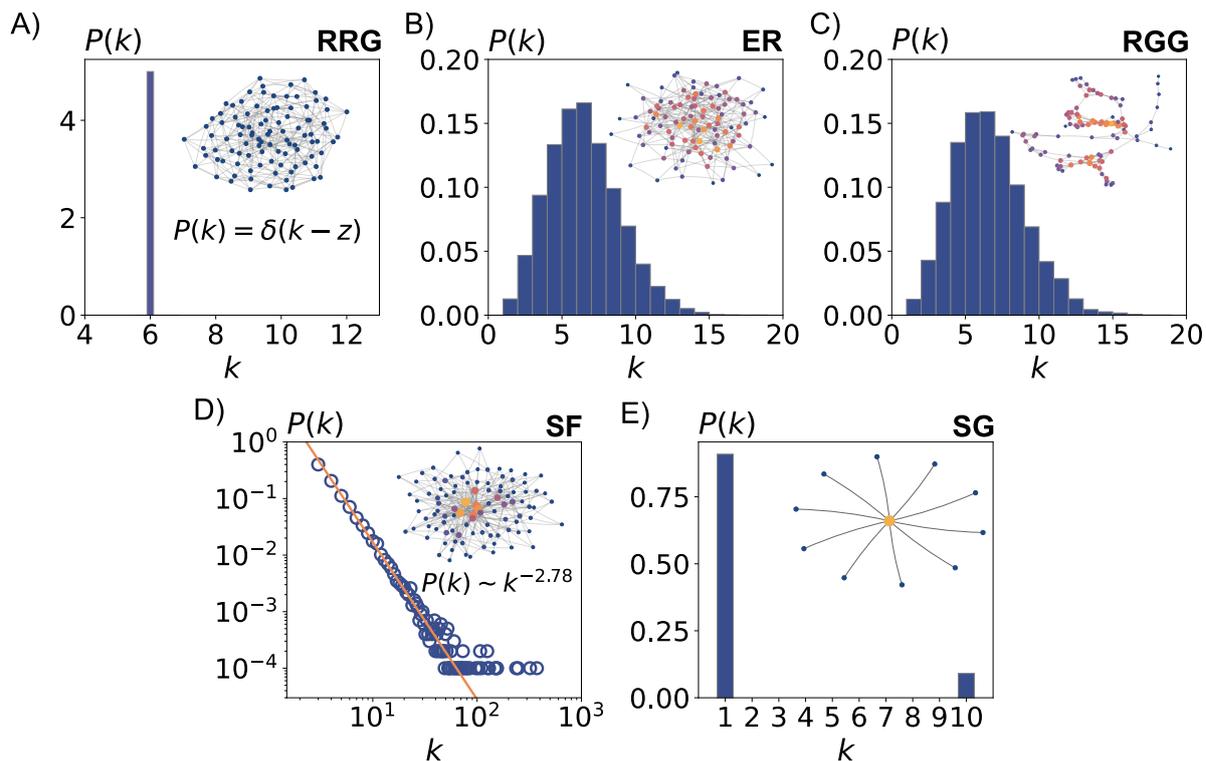


Figura 2.4. **Redes complejas y sus distribuciones de grado.** **A)** Red de tipo *Random Regular Graph* con $N = 100$ y $z = 6$. **B)** Red tipo Erdős-Rényi ($N = 10000$ y $\langle k \rangle = 6$). **C)** Red libre de escala ($N = 10000$ y $m = 3$), obtenida mediante el método de Baràbasi-Albert. Se presentan los ejes en escala logarítmica y la forma de la distribución, con $\gamma = 2.78$. **D)** Red tipo *Random Geometric Graph* ($N = 10000$ y $\langle k \rangle = 6$). **E)** Red estrella con 10 *leaves*. Todas las redes se han generado con la librería de python *NetworkX*.

2.2.1. Algoritmos de modificación de redes

Para el análisis que vamos a llevar a cabo en secciones posteriores en función de la red de contactos presente en la población, van a ser necesarios varios algoritmos que nos permitan modificar diferentes características de estas redes.

El primero de ellos va a servir para realizar una interpolación entre una red libre de escala y una red Erdős-Rényi, modificando, en función de un parámetro α , la homogeneidad (o heterogeneidad) de la distribución de grado. Este algoritmo está introducido y descrito en la Ref. [11], pero en rasgos generales puede entenderse como un mecanismo para generar redes que mezcla dos procesos de conexión entre nodos: uno aleatorio y otro basado en unión preferencial. El parámetro α permite controlar el peso de estos dos mecanismos; con una probabilidad α , el enlace entre un nodo i y otro j se realiza con una probabilidad uniforme, mientras que con

probabilidad $(1 - \alpha)$, se emplea el mecanismo de unión preferencial, en el que la probabilidad de crear el enlace es una función del grado del nodo j . Esta regulación del mecanismo de unión mediante el parámetro α permite interpolar entre una red libre de escala, $\alpha = 0$, y una red Erdős-Rényi, $\alpha = 1$.

El segundo algoritmo permite modificar la asortatividad de redes mediante el siguiente mecanismo de reconfiguración de enlaces:

1. Partimos de un grafo inicial $\mathcal{G}_0(\mathcal{N}, \mathcal{L})$ de N nodos y L enlaces. De esta red inicial medimos su asortatividad r_0 de acuerdo a la Ec. (2.1).
2. Eliminamos las correlaciones estructurales, creando un nuevo grafo \mathcal{G}_c a partir del original \mathcal{G}_0 . Para ello, partimos de la secuencia de grados $\{k_i\}$ del grafo \mathcal{G}_0 , y creamos tantos semi enlaces para cada nodo como grado tenga. Después, de manera aleatoria se escogen dos semi enlaces del conjunto total y se unen. Este proceso se repite hasta que se agotan los semi enlaces, dando lugar a un grafo con la misma distribución de grado que la red original. Al eliminar las correlaciones estructurales, este nuevo grafo garantiza que las modificaciones posteriores se deban únicamente al proceso de reconfiguración y no a características específicas del grafo original \mathcal{G}_0 .
3. Escogemos dos enlaces al azar $l_1, l_2 \in \mathcal{L}$, identificamos los nodos involucrados y los ordenamos en función del grado de cada uno. Estos enlaces se reordenan según queramos aumentar o disminuir la asortatividad:
 - a) Si buscamos una red más asortativa, reorganizamos los enlaces para conectar los nodos de grado similar, es decir, por un lado conectamos los dos de menor grado y por otro los de mayor grado.
 - b) Si buscamos una red más disasortativa, conectamos los nodos de mayor y menor grado entre ellos y los intermedios entre ellos.
4. Tras a reconfiguraciones, medimos la asortatividad de la nueva red; en el caso de que se modifique de la manera buscada, en comparación con r_0 , guardamos la nueva red.
5. Se repite el paso 3) y 4) hasta realizar $n > a$ reconfiguraciones.

3. Modelo para la coevolución de transmisibilidad y escape antigénico

Las diferencias en las propiedades antigénicas entre variantes facilitan los eventos de reinfección, debido a que algunas variantes son capaces de escapar de la respuesta inmune del huésped. Por ejemplo, el virus SARS-CoV-2 combina la evolución en propiedades antigénicas y no antigénicas, lo que le ha permitido transitar de una fase epidémica a otra endémica [12]. A partir de esta idea, Soriano-Paños [8] propone una modificación del modelo SIR (Fig. 3.1.A) que permite integrar la evolución de patógenos, tanto en su transmisibilidad como en sus características antigénicas. La Fig. 3.1 representa las principales características del modelo. Consideramos una población de N individuos homogéneamente mezclados, en la que cada uno de ellos realiza k contactos por instante de tiempo. Es decir, empleamos una red de tipo tiempo-variante generada aleatoriamente en cada paso de tiempo (AN). Para poder incorporar las reinfecciones a causa de variantes con propiedades antigénicas distintas, caracterizamos cada virus j con su transmisibilidad λ_j y su posición en el espacio antigénico x_j . Como hemos comentado antes, ambos espacios los vamos a considerar unidimensionales (1D) [9].

Cada instante de tiempo lo dividimos en una etapa en la que se llevan a cabo todos los procesos epidemiológicos y otra en la que el virus evoluciona. Todos los procesos que modifican el estado epidemiológico de la población se presentan en la Fig. 3.1. En la infección (Fig. 3.1.B), asumimos que un individuo susceptible que entra en contacto con otro infectado de la cepa j , se infecta de acuerdo a una tasa λ_j . La probabilidad de que un individuo susceptible se contagie al entrar en contacto con k individuos infectados vendrá dada por:

$$P(S_i \rightarrow I) = 1 - \exp\left(-\sum_{l \in \Gamma(i)} \lambda_l \Delta t\right), \quad (3.1)$$

donde $\Gamma(i)$ es el conjunto de individuos infectados con los que entra en contacto el susceptible i . Esta expresión se justifica suponiendo que los eventos de infección siguen un proceso de Poisson. Bajo esta suposición, el segundo término del miembro de la derecha es la probabilidad de que ocurran exactamente cero infecciones durante un intervalo de tiempo Δt , entonces la Ec. (3.1) es la probabilidad de que se infecte. Si el individuo se infecta, la variante se escoge de manera proporcional a la transmisibilidad de cada una, por lo que la probabilidad de que se infecte de una en concreto será:

$$P(S_i \rightarrow I_j) = \frac{\lambda_j}{\sum_{l \in \Gamma(i)} \lambda_l} P(S_i \rightarrow I). \quad (3.2)$$

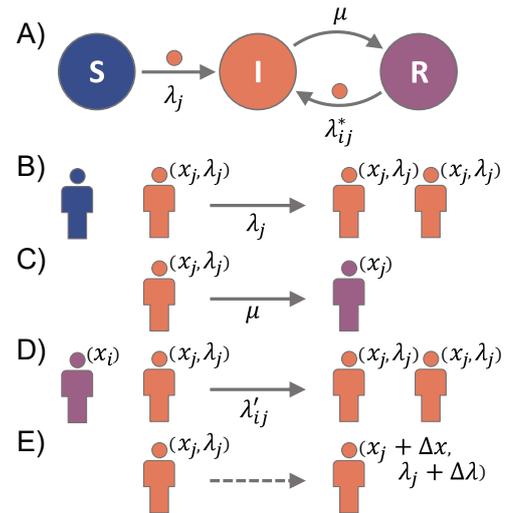


Figura 3.1. **Modelo SIRC con mutaciones.** Esquema de los procesos epidemiológicos y evolutivos en el modelo SIR modificado. **A)** Modelo compartimental SIR modificado. La modificación incorpora las reinfecciones con una tasa λ'_{ij} que depende de las características de las variantes que participan. **B)** Infecciones a individuos susceptibles ocurren con una tasa λ_j . **C)** Las recuperaciones ocurren con tasa μ . **D)** Las reinfecciones ocurren con una tasa λ'_{ij} , dada por la Ec. (3.4). **E)** La evolución del virus en su transmisibilidad y espacio antigénico en individuos infectados. Las variaciones $(\Delta x, \Delta \lambda)$ en cada paso temporal vienen dadas por la Eq. Ec. (3.6).

Al infectarse, el individuo susceptible adquiere la variante viral del infectado, con su transmisibilidad λ_j y posición antigénica x_j que la identifican.

Para los individuos infectados, las recuperaciones (Fig. 3.1.C) ocurren de acuerdo a una tasa μ , y asumimos que siguen el mismo proceso de Poisson que las infecciones. Así que la probabilidad de que un individuo infectado se recupere es

$$P(I \rightarrow R) = 1 - \exp(-\mu\Delta t) . \quad (3.3)$$

Nótese que el individuo recuperado mantiene la posición x_j , de la variante de la que ha adquirido inmunidad.

Por último, los eventos de reinfección siguen la misma lógica que las infecciones (Fig. 3.1.D), pero las tasas cambian dependiendo del individuo recuperado i , ya que deben depender de la distancia antigénica entre la variable de la que ha adquirido respuesta inmune x_i y la del individuo infectado x_j con el que entra en contacto:

$$\lambda'_{ij} = \begin{cases} \lambda_j (1 - e^{-(x_j - x_i)}) & \text{si } x_j \geq x_i \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad \text{o} \quad \lambda'_{ij} = \Theta(x_j - x_i) \lambda_j (1 - e^{-(x_j - x_i)}) . \quad (3.4)$$

Donde $\Theta(x)$ es la función de Heaviside. Esta expresión implica que la reinfección únicamente ocurre cuando $x_j > x_i$ y, por tanto, se generan olas de variantes moviéndose con velocidad positiva en el espacio antigénico 1D (Fig. 2.3). Además, asumimos que la inmunidad que adquieren los individuos recuperados a cepas antiguas no desaparece con el tiempo. La probabilidad de contagio por reinfección y de contagio de un patógeno en concreto tienen la misma forma que en el proceso de infección,

$$P(R_i \rightarrow I) = 1 - \exp\left(-\sum_{l \in \Gamma(i)} \lambda'_{il} \Delta t\right) \quad \text{y} \quad P(R_i \rightarrow I_j) = \frac{\lambda'_{ij}}{\sum_{l \in \Gamma(i)} \lambda'_{il}} P(R_i \rightarrow I) , \quad (3.5)$$

y el individuo que se reinfecta adquiere la cepa del individuo por el que se ha infectado.

Por último, los procesos evolutivos ocurren únicamente en individuos infectados, variando la transmisibilidad y posición antigénica en una cantidad $\Delta\lambda$ y Δx , respectivamente. Tras haber actualizado el estado epidemiológico de la población, el virus evoluciona mediante un proceso difusivo de acuerdo a las expresiones:

$$\begin{aligned} \lambda_j(t + \Delta t) &= \lambda_j + D_\lambda \Delta t \mathcal{N}(0, 1) , \\ x_j(t + \Delta t) &= x_j + D_x \Delta t \mathcal{N}(0, 1) , \end{aligned} \quad (3.6)$$

donde $\mathcal{N}(0,1)$ representa un número aleatorio generado a partir de la distribución normal de media estándar. La varianza de la distribución se modela mediante los parámetros D_λ y D_x , que determinan la velocidad de la evolución de la transmisibilidad y del espacio antigénico.

En el modelo empleamos varios parámetros relevantes que nos permiten caracterizar tanto el estado epidemiológico de la población como la dinámica evolutiva subyacente. En primer lugar, la fracción de población infectada $\rho_I(t)$ y la varianza en el espacio antigénico $\sigma_x^2(t) = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2$, proporcionan información sobre la evolución temporal de la epidemia, permitiendo distinguir

entre distintos regímenes epidémicos y analizar las características antigénicas de los patógenos en cada instante. Por otro lado, la fracción de brotes endémicos $f_{endemic}$, definida como la proporción de brotes simulados que logran persistir en la población al cabo de un tiempo suficientemente largo, permite identificar la transición entre escenarios en los que los brotes se extinguen y aquellos en los que se mantienen de forma endémica.

Para obtener las trayectorias epidémicas que se muestran en las secciones de resultados, se realizan simulaciones estocásticas a tiempo discreto, tomando $\Delta t = 1$. En cada paso temporal se evalúan todas las posibles infecciones, recuperaciones y reinfecciones. Para cada una, se genera un número aleatorio $\omega \in (0, 1)$ que se compara con la probabilidad correspondiente del proceso. Si ω es menor que dicha probabilidad, se considera exitoso el proceso y se lleva a cabo; en caso contrario, no ocurre. Una vez evaluados todos los contagios, recuperaciones y reinfecciones posibles, se actualiza simultáneamente (en paralelo) el estado de la población. Tras esto, se permite que un virus evolucione de acuerdo a las Ecs. (3.6), donde $\mathcal{N}(0, 1)$ se genera mediante el algoritmo de *Box-Muller*.

4. Endemicidad de virus sin evolución en la transmisibilidad

Para analizar cómo influye la evolución antigénica en las trayectorias epidémicas, vamos a considerar primero que la evolución en la transmisibilidad es nula, $D_\lambda = 0$, y simular para diferentes brotes variando la velocidad en el espacio antigénico D_x . Además, a no ser que se indique lo contrario, durante todas las simulaciones vamos a utilizar una población de $N = 10^4$ individuos haciendo $k = 10$ contactos por día y una tasa de recuperación $\mu = 1/7$ días⁻¹. Cada individuo realiza los k contactos de manera aleatoria, por lo que la red considerada es de tipo AN.

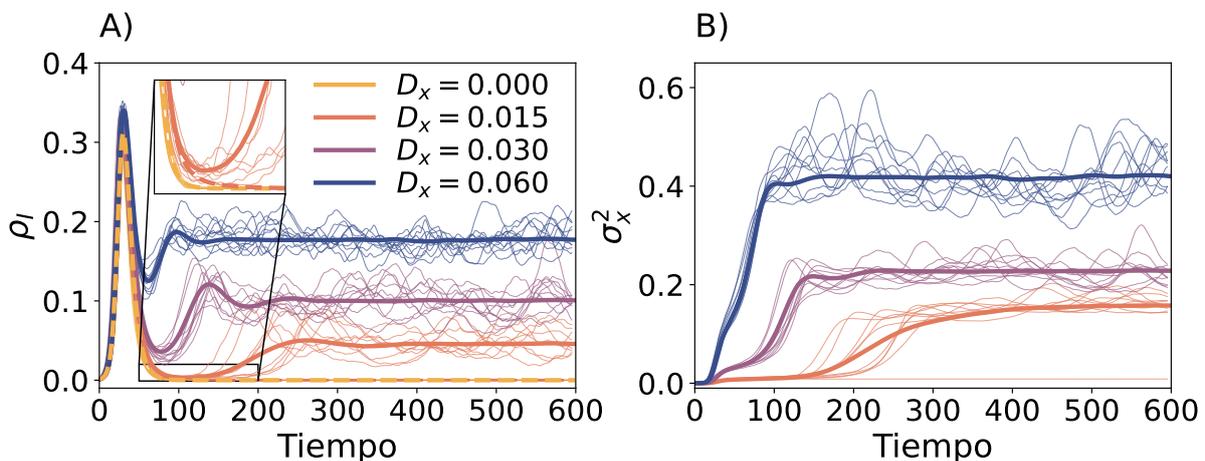


Figura 4.1. **Transición a la endemicidad por escape antigénico.** **A)** Evolución temporal de la fracción de infectados ρ_I para diferentes velocidades de evolución antigénica D_x . **B)** Evolución temporal de la varianza σ_x^2 de la distribución de variantes en el espacio antigénico σ_x^2 para varios valores de D_x . Las curvas sólidas y discontinuas se han obtenido promediando 1000 brotes epidémicos con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente, $R_0^{wt} = 3$, $k = 10$ y $\mu = 1/7$ días⁻¹ y representan aquellos que llegan a ser endémicos y cuales no, respectivamente. Las curvas finas son 10 trayectorias epidémicas individuales. La red empleada es la de tipo AN.

La Fig. 4.1.A representa la evolución temporal de la fracción de infectados en la población ρ_I en función de la velocidad de evolución antigénica D_x . En la figura se observan los tres posibles estados epidémicos en los que se puede encontrar un patógeno cuya variante original tiene un

número reproductivo básico $R_0^{wt} = \lambda k / \mu = 3$. Si $D_x = 0$ se recupera el resultado típico del modelo SIR clásico, caracterizado por una primera ola epidémica seguida de la extinción de la población infectada. Para valores más altos de la velocidad de evolución, $D_x = 0.03$ y 0.06 , tras la primera ola, se observa un comportamiento oscilante amortiguado que lleva a un estado estacionario con prevalencia fija. Para estos valores, ningún brote se extingue, llegando a un valor de ρ_I estable que aumenta en función de la velocidad de la evolución. La trayectoria $D_x = 0.015$ muestra que tras la primera ola hay muy pocos individuos infectados que actúan como un cuello de botella, haciendo que algunos brotes se extingan antes de llegar a la fase endémica debido a fluctuaciones estocásticas. Otras variantes son capaces de persistir, ya que hay suficiente diversidad antigénica para que lleguen a la fase endémica, como se puede ver en la Fig. 4.1.B. Comparando con la evolución temporal de ρ_I , se puede notar que los aumentos de la población infectada coinciden con periodos de aumento de la diversidad antigénica. Además, cuánto mayor sea D_x , mayor es la diversidad necesaria para llegar a estados endémicos con un valor de ρ_I mayor.

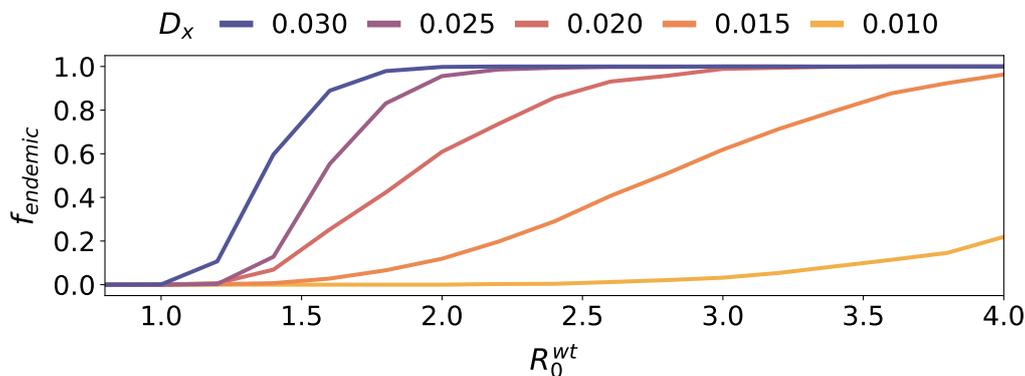


Figura 4.2. **Influencia de la velocidad de mutación en la endemidad.** Fracción de cepas que sobreviven en la población $f_{endemic}$ tras $t = 2000$ días como función de R_0^{wt} y D_x . Para cada valor de (R_0^{wt}, D_x) se han simulado 1000 brotes, con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria, $k = 10$ contactos diarios y $\mu = 1/7$ días $^{-1}$. La red empleada es la de tipo AN.

Para comprender cómo la evolución en las propiedades antigénicas determina la endemidad del virus, la Fig. 4.2.B muestra la fracción de brotes epidémicos que sobreviven después de $t = 2000$ días, en función de R_0^{wt} y D_x . La endemidad del virus aumenta de manera monótona con la infectividad de la variante original R_0^{wt} , independientemente de la velocidad de evolución antigénica D_x . Además, para un valor fijo de R_0^{wt} , la endemidad aumenta con D_x , siendo más probable el escape inmune.

4.1. Influencia de la estructura social en la endemidad

Hasta ahora hemos asumido que la estructura de la población es aleatoria, y además cambia en cada instante de tiempo. En esta sección estudiamos cómo se modifica la endemidad del patógeno sin evolución en la transmisibilidad ($D_\lambda = 0$) en presencia de una población con una estructura concreta, generada a partir de los modelos de redes complejas comentados en la Subsección 2.2. Todas las redes que vamos a emplear tienen $N = 10^4$ nodos y grado promedio $\langle k \rangle = 10$ y vamos a estudiar cómo la estructura social influye en el observable $f_{endemic}$, es decir, en la fracción de brotes que llegan al estado endémico. La Fig. 4.3.A muestra la cantidad $f_{endemic}$ en función de R_0^{wt} y el tipo de red de contactos en la población, con una velocidad de evolución

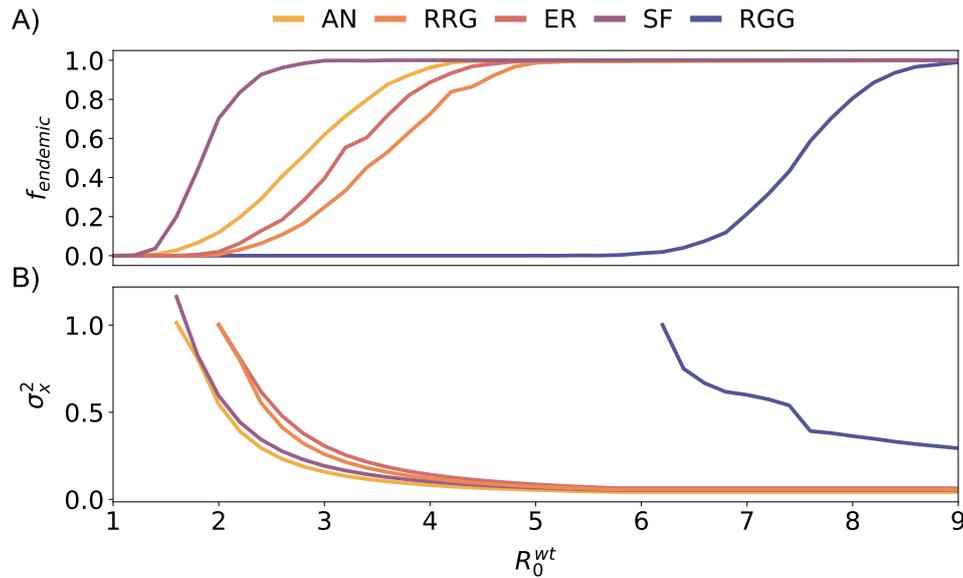


Figura 4.3. **Influencia de la estructura de red en la endemicidad.** **A)** Comparación de la fracción de brotes que llegan a endemicidad pasados $t = 2000$ días en función de R_0^{wt} . **B)** Varianza en el espacio antigénico σ_x^2 en función del número reproductivo básico de la variante original R_0^{wt} y de la estructura de la población. Cada punto de las curvas se ha obtenido promediando en el estado estacionario de la epidemia para 1000 brotes con una velocidad de evolución en el espacio antigénico de $D_x = 0.015$. Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$. Todas las redes empleadas tienen grado promedio $\langle k \rangle = 10$ y un tamaño de $N = 10^4$.

en el espacio antigénico fija de $D_x = 0.015$. Podemos ver que en todos los casos, al introducir una estructura estática concreta en la población, surgen diferencias en la transición a la endemicidad respecto al caso de la estructura AN.

Desde el punto de vista estructural, la red RRG es la más cercana a la red AN, ya que todos los individuos realizan el mismo número de contactos en cada instante de tiempo, pero estos contactos no cambian en el tiempo. Por otro lado, la red ER tiene una distribución de grado de tipo Poissoniana de grado promedio $\langle k \rangle = 10$, por lo que introduce cierta variabilidad en el grado de los nodos. Estas similitudes con la red AN hacen que el comportamiento de la endemicidad en la red RRG y ER sea el más parecido al del modelo original. A pesar de estas semejanzas entre estructuras, la red AN resulta más eficiente a la hora de promover el estado endémico de la epidemia para cualquier valor de la velocidad de D_x , como se puede ver en la Fig. B.1 del Apéndice B. En esta estructura, el hecho de que se modifiquen los contactos entre individuos en cada instante de tiempo, permite una exploración más eficiente de la población por parte del patógeno. Debido a esta dinámica de contactos, el valor crítico de la transición se reduce, permitiendo que un virus necesite una transmisibilidad menor para alcanzar el estado endémico que en otras estructuras.

La red de tipo RGG, también tiene una distribución de Poisson, pero incluye la componente espacial en la disposición de los nodos que induce de manera natural un alto índice de clusterización (formación de estructuras cerradas como por ejemplo triángulos: *los vecinos de mis vecinos son mis vecinos*). Este factor estructural provoca que el umbral de realizaciones endémicas aumente considerablemente para cualquier valor de D_x (véase la Fig. B.2 del Apéndice B) respecto

al resto de redes. El diámetro elevado de este tipo de redes dificulta la propagación del patógeno, ya que la mayoría de conexiones están muy localizadas y a su vez, estas regiones de alta conectividad están muy poco interconectadas. Por tanto, se necesita una transmisibilidad mucho más alta para que un brote llegue a ser endémico. En definitiva, la estructura espacial dificulta la propagación del virus, aumentando la probabilidad de extinción de los brotes iniciales.

Por otro lado, la red libre de escala SF, se diferencia en la heterogeneidad del grado de los nodos debido a la coexistencia de los *hubs* con nodos muy poco conectados. En la Fig. 4.3 podemos ver que la probabilidad de que un brote llegue a ser endémico aumenta considerablemente incluso para valores bajos de D_x , en comparación con el resto de estructuras. Los *hubs*, por estar muy conectados, permiten que una variante tenga acceso a una gran cantidad de nodos, promoviendo la propagación de la epidemia. En consecuencia, las redes altamente heterogéneas promueven el escape inmune debido a un motivo puramente estructural; los *hubs* actúan como focos de propagación, difundiendo rápidamente variantes capaces de escapar de la respuesta inmune de la población. Por último, al igual que en el resto tipo de redes, cuanto más eficiente es el escape inmune del patógeno, mayor probabilidad de que este llegue a ser endémico, como se puede ver en la Fig. B.2 del Apéndice B.

Para comprender mejor cómo varía el mecanismo de escape inmune en función de la transmisibilidad y la estructura, la Fig. 4.3.B muestra la varianza en el espacio antigénico σ_x^2 en el estado estacionario en función del número reproductivo básico R_0^{wt} para los distintos tipos de estructuras de población. Podemos ver que para todos los tipos de red, para valores cercanos al umbral epidémico de cada una, se genera una mayor diversidad antigénica. Este aumento de la diversidad en el estado endémico indica que, para compensar una transmisibilidad baja, un brote necesita generar variantes más distantes en el espacio antigénico para que el escape inmune sea eficiente. Además, esta diversidad se modifica para cada tipo de red. Por un lado, la red SF y AN presentan una varianza menor que la red RRG y ER, indicando que la dinámica en estas estructuras compensa la falta de elementos estructurales que promueven la propagación del brote con el aumento de la diversidad antigénica. Por otro lado, la red RGG presenta el mismo comportamiento, pero la varianza disminuye más lentamente con la infectividad que en el resto de redes. Esto refleja que las características espaciales de esta red hacen que, incluso para valores altos de la transmisibilidad, se necesite una varianza en el espacio antigénico mayor. En general, en todos los tipos de estructura, conforme aumenta la transmisibilidad, el mecanismo de escape inmune se vuelve menos relevante, por lo que la diversidad antigénica se reduce.

En resumen, estos resultados demuestran que la topología de la red de contactos de la población es un factor más a tener en cuenta en la endemidad de un patógeno, aparte de su infectividad y de la diversidad antigénica. La Fig. 4.3 muestra que podemos considerar dos extremos: la red libre de escala SF presenta el umbral más bajo, mientras que la RGG tiene el umbral más alto, y la AN, RRG y ER, se sitúan entre las dos primeras. La estructura heterogénea de la SF promueve la propagación de la epidemia, mientras que el componente estructural de la RGG la dificulta. La red AN, al permitir que las conexiones varíen en el tiempo, favorece una exploración más eficiente de la población por parte del virus, incrementando la probabilidad de que un brote alcance el estado endémico en comparación con sus versiones estáticas RRG y ER.

4.2. Derivación analítica de la transición a la endemidad

Hemos visto que la estructura de la población influye directamente en la endemidad de un brote epidémico. En el caso concreto de la red libre de escala (SF), los *hubs* desempeñan un papel esencial en la propagación del patógeno, ya que para que un brote se convierta en endémico, los *hubs* deben ser capaces de reinfectarse. Esto requiere que la velocidad de evolución en el espacio antigénico, D_x , supere un valor crítico que permita generar la suficiente diversidad antigénica, facilitando el escape inmune y la reinfección del *hub*. Para aproximar este valor crítico de manera analítica, vamos a emplear la red de tipo *Star Graph*, SG, ya que es el modelo de red más simple que permite capturar el concepto de *hub*.

En la Fig. 4.4 se muestra un esquema del proceso que consideramos para derivar la expresión buscada. Partimos de un SG con N nodos, el *hub* central y $N - 1$ *leaves*, en presencia de un patógeno de infectividad λ , y una tasa de recuperación μ . En el instante inicial el *hub* está infectado (ver Fig. 4.4.A) y asumimos que el número de vecinos a los que infecta I_1 viene dado por el número reproductivo básico $I_1 = R_0 = \lambda_0(N - 1)/\mu$. Asumimos también que tras infectar a sus vecinos, el *hub* se recupera adquiriendo inmunidad al patógeno (ver Fig. 4.4.B). A partir de esta situación nos preguntamos cuál es la probabilidad de que el *hub* se reinfecte a modo de condición simplificada para lograr la endemidad.

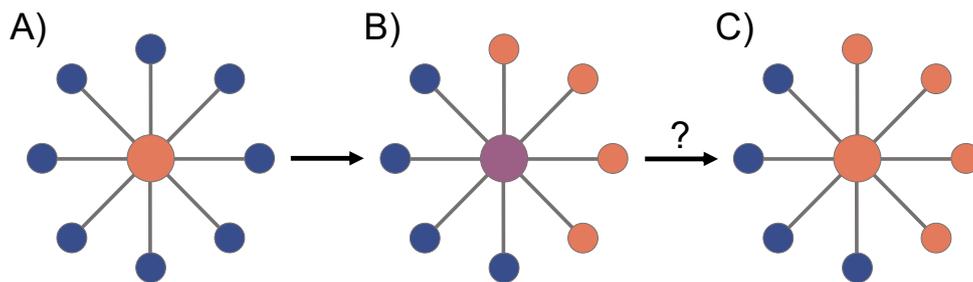


Figura 4.4. **Esquema de la situación considerada en el desarrollo teórico basado en la estructura *Star Graph*.** En la situación **A)** el *hub* está infectando. En el siguiente instante **B)** el *hub* infecta a $R_0 = \lambda(N - 1)/\mu$ *leaves* y el *hub* se recupera. Nos preguntamos cuál es la probabilidad de que el *hub* se reinfecte, dada por la situación **C)**.

Para derivar dicha probabilidad, vamos a suponer que la evolución temporal de la posición en el espacio antigénico sigue una relación lineal $x(t) = D_x t$. En ausencia de evolución en la transmisibilidad, $\lambda' = \lambda = cte$, la probabilidad de que el *hub* se reinfecte en un tiempo t sería:

$$P = 1 - e^{-\lambda t} . \quad (4.1)$$

Pero como λ' varía con el tiempo por la deriva antigénica, debemos considerar una infectividad dependiente del tiempo $\lambda'(t)$, entonces

$$P = 1 - \exp\left(-\int_0^\infty \lambda'(t) dt\right) . \quad (4.2)$$

Además, consideramos que la infectividad entre las *leaves* infectadas y el *hub* varía en el tiempo de la forma:

$$\lambda'(t) = \lambda_0 I_1 e^{-\mu t} (1 - e^{-D_x t}) , \quad (4.3)$$

donde λ_0 es la infectividad base del patógeno, el término $I_1 e^{-\mu t}$ representa la fracción de *leaves* infectadas al cabo de un tiempo t (siendo la tasa de recuperación $1 - e^{-\mu t}$) y $1 - e^{-D_x t}$ refleja

la pérdida de inmunidad del *hub* por la deriva antigénica (notar que asumimos que las *leaves* no evolucionan). Ahora, introduciendo esta expresión en la integral de la Ec. (4.2) llegamos a que:

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \lambda'(t) dt &= \lambda_0 I_1 \int_0^\infty e^{-\mu t} (1 - e^{-D_x t}) dt = \\ &= \int_0^\infty (e^{-\mu t} - e^{-(\mu + D_x)t}) dt = \frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \\ \implies \int_0^\infty \lambda'(t) dt &= \lambda_0 I_1 \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right). \end{aligned} \quad (4.4)$$

Así, la probabilidad de que el *hub* se reinfecte queda:

$$P = 1 - \exp \left[-\frac{\lambda_0^2 (N-1)}{\mu} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right]. \quad (4.5)$$

Como hemos comentado anteriormente, podemos asumir que la propagación de un patógeno únicamente ocurre si los *hubs* en una red libre de escala son capaces de reinfectarse. Por ello, la probabilidad de reinfección derivada en la Ec. (4.5) proporciona una estimación analítica para la fracción de brotes que alcanzan el estado endémico, $f_{endemic}$, en la configuración simplificada de una red estrella (SG). Dado un valor concreto de dicha probabilidad P , puede determinarse el valor crítico de la velocidad de evolución antigénica D_x^C , por encima del cual el escape inmune es lo suficientemente eficaz como para permitir la reinfección del *hub*:

$$D_x^C = \left[\frac{1}{\mu} + \frac{\mu \ln(1-P)}{\lambda_0^2 (N-1)} \right]^{-1} - \mu. \quad (4.6)$$

Como hemos visto en los resultados de la sección anterior (Fig. 4.3.A) en los que comparamos la endemidad de distintos brotes en función de la estructura de la población, hay una diferencia clara entre el caso de la red libre de escala (SF) y la red Erdős-Rényi (ER). Es por eso que pretendemos extender este desarrollo teórico al caso de una red ER, con el objetivo de tener una herramienta analítica que permita capturar esta discrepancia entre las dos estructuras.

Si consideramos redes suficientemente grandes, el grado medio de una red SG cumple que

$$\langle k \rangle = \frac{2(N-1)}{N} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} 2, \quad (4.7)$$

por este motivo, y para poder comparar ambos escenarios bajo condiciones similares, vamos a considerar una red ER con grado medio $\langle k \rangle = 2$. La principal diferencia que introduce el cambio en la estructura es que la cantidad de infecciones iniciales I_1 pasa a ser $I_1^{ER} = \lambda_0 \langle k \rangle / \mu = \lambda_0 2 / \mu$. Así, la probabilidad dada por la Ec. (4.5) para una red ER queda:

$$P^{ER} = 1 - \exp \left[-\frac{\lambda_0^2 2}{\mu} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right]. \quad (4.8)$$

Tanto la expresión para la probabilidad de reinfección en una red SG (Ec. (4.5)) y la de una red ER (Ec. (4.8)), proporcionan una aproximación teórica de la cantidad $f_{endemic}$. La comparación

de estas expresiones teóricas con las simulaciones numéricas se presenta en la Fig. 4.5. Para obtener las curvas teóricas se han empleado las expresiones

$$P^{SG} = 1 - \exp \left[-A(N, D_x) \cdot \frac{R_0^2(N-1)\mu}{4} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right] \quad (4.9)$$

$$P^{ER} = 1 - \exp \left[-A(N, D_x) \cdot \frac{R_0^2\mu}{2} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right], \quad (4.10)$$

en las que hemos introducido $\lambda_0 = R_0\mu/\langle k \rangle = R_0\mu/2$ y el factor de ajuste $A(N, D_x)$ (Véase el Apéndice D para más detalle en la elección). Los resultados mostrados utilizan redes de tamaño $N = 1169$, y $D_x = 1.25$, haciendo que el factor de escala valga $A = 0.19$. Además, para facilitar la comparación entre estructuras, hemos asumido que el factor de ajuste no depende de la topología de la red de contactos, sino únicamente del tamaño de la población N y de la velocidad de evolución en el espacio antigénico D_x . La dependencia de este factor con los parámetros del modelo y la estructura de la población se muestra en el Apéndice D, junto a ejemplos concretos para cada tipo de red.

A pesar de que el ajuste entre las expresiones teóricas y los resultados de las simulaciones podría ser mejor, el modelo teórico es capaz de capturar la diferencia en la endemividad debida únicamente al cambio de estructura, de SG a ER. Claramente, la heterogeneidad en la red de contactos favorece la endemividad del virus. Por tanto, el desarrollo analítico está capturando el papel esencial que desempeñan los *hubs* en la propagación de la epidemia. Sin embargo, el modelo tiene limitaciones. Para valores bajos de R_0 , predice que el brote podría mantenerse en la población, porque asume que el *hub* siempre infecta a varios vecinos y puede ser reinfectado. No obstante, en escenarios más realistas que el esquema de 3 etapas descrito en la Fig. 4.4, cuando $R_0 < 1$ la mayoría de los brotes se extinguen rápido. Por ello, el modelo sobrestima la endemividad del patógeno para valores reducidos de R_0 .

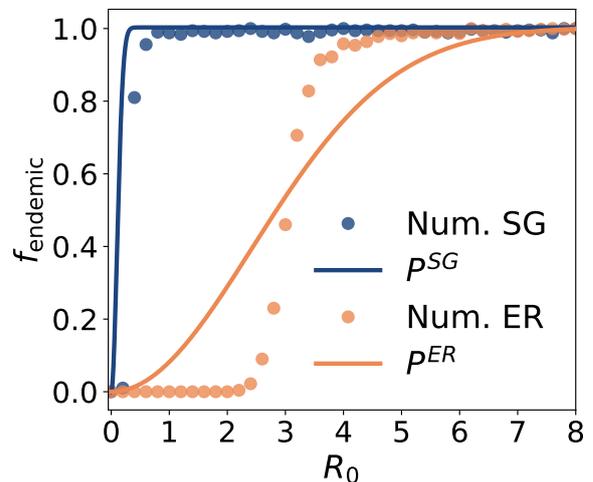


Figura 4.5. **Comparación de P^{SG} y P^{ER} con simulaciones teóricas.** Fracción de brotes que llegan a ser endémicos tras 500 días. Para cada punto se han simulado 500 brotes con redes de contactos entre individuos de tamaño $N = 1169$, con una velocidad de evolución en el espacio antigénico de $D_x = 1.25$, $\mu = 1/7$ días⁻¹.

5. Endemicidad de virus con evolución en la transmisibilidad

Hasta ahora hemos considerado que la transmisibilidad del virus no evoluciona. En esta sección, vamos a incluir esta vía evolutiva, planteándonos cómo la evolución conjunta de rasgos antigénicos y no antigénicos modifica la dinámica. Vamos a fijar la velocidad de evolución de ambos rasgos en $D_x = 0.015$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$ y analizar cómo varían las trayectorias epidémicas para varios valores del número reproductivo básico de la variante original del brote R_0^{wt} . De nuevo, vamos a considerar que cada individuo realiza k contactos de manera aleatoria en cada instante de tiempo, por lo que la red empleada es de tipo AN.

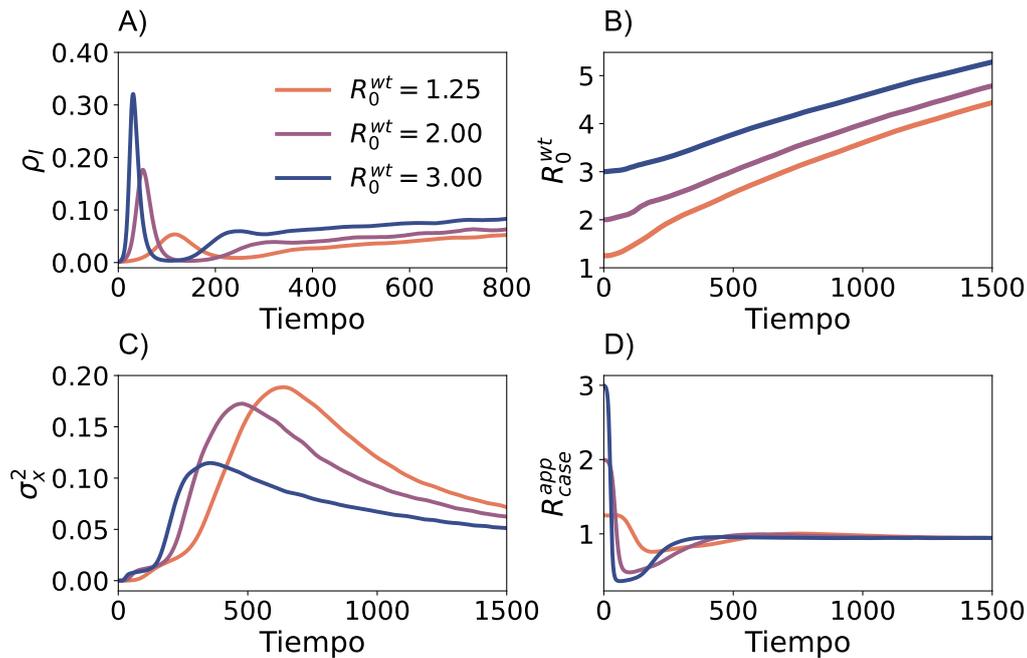


Figura 5.1. **Transición a la endemicidad con evolución en transmisibilidad.** Evolución temporal de varios observables en función del número reproductivo básico de la variante original R_0^{wt} . **A)** Fracción de la población infectada ρ_I . **B)** Número reproductivo básico R_0 . **C)** Varianza de la distribución de variantes virales en el espacio antigénico σ_x^2 . **D)** Aproximación del número de contagios realizados por un individuo infectado R_{case}^{app} . Cada curva es el promedio de 1000 brotes epidémicos para cada valor de R_0^{wt} , con una población de $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados iniciales elegidos de manera aleatoria, $k = 10$, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ y la red empleada es de tipo AN. Se fija $D_x = 0.015$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$.

La Fig. 5.1.A muestra que al implementar la evolución en la transmisibilidad, virus poco infecciosos con $R_0^{wt} = 1.25, 2$, son capaces de llegar a la fase endémica. Si comparamos con la Fig. 4.2.A, vemos que para esa combinación de parámetros la fracción de brotes endémicos es nula o muy baja teniendo en cuenta únicamente evolución en los rasgos antigénicos. También podemos notar que al inicio de la epidemia hay una primera ola epidémica (cuyo valor máximo depende del valor de R_0^{wt}) seguida de un cuello de botella. Después, la fase final de la epidemia no se caracteriza por un valor fijo de la fracción de infectados ρ_I . Sino que, independientemente de la infectividad de la variante original, la prevalencia de la epidemia crece a un ritmo constante una vez que el virus ha entrado en la fase endémica.

Para comprender mejor el efecto de la coexistencia de estas dos vías evolutivas en las trayectorias epidémicas, vamos a analizar cómo evolucionan los rasgos tanto antigénicos como no antigénicos del patógeno. La Fig. 5.1.B muestra la evolución temporal del número reproductivo básico R_0 para cada virus considerado. En todos los casos, la transmisibilidad evoluciona más rápido al

inicio del brote, siendo más pronunciado para virus con una infectividad menor. Por tanto, esta dinámica evolutiva da lugar a una evolución más rápida de la transmisibilidad en virus menos infecciosos ($R_0^{wt} = 1.25$) comparado con otros más infecciosos ($R_0^{wt} = 3$).

La evolución de las características antigénicas puede estudiarse mediante la varianza de la distribución de variantes en el espacio antigénico. La Fig. 5.1.C muestra, para los tres patógenos considerados, que la mayor parte de esta evolución ocurre durante la transición a la fase endémica, tras el cuello de botella (Fig. 5.1.A). Esto está representado por el rápido aumento de la diversidad antigénica para cada patógeno. Al comparar los tres patógenos considerados, se observa que una menor infectividad inicial da lugar a un pico en la varianza antigénica mayor. Este resultado es intuitivo: patógenos menos infecciosos deben escapar del sistema inmune de manera más eficiente para poder sobrevivir a largo plazo.

Además, al permitir la evolución tanto de rasgos antigénicos como no antigénicos, la diversidad antigénica tiende a reducirse progresivamente conforme el virus adquiere mayor infectividad, hasta estabilizarse en un valor menor. Esto contrasta con el escenario en que la transmisibilidad no evoluciona, donde el valor máximo y estable de diversidad antigénica se alcanzaba en el estado endémico del brote, y no antes (Fig. 4.1.B). Sin embargo, en ambos escenarios evolutivos, se conserva la tendencia de que una menor infectividad favorece una mayor diversidad antigénica en el brote (Fig. 4.3.B).

Para comprender mejor la interacción entre la evolución de rasgos antigénicos y no antigénicos, vamos a computar una aproximación del número de contagios a realizar esperados por un individuo infectado en un instante t :

$$R_{case}^{app}(t) = \frac{\langle \lambda \rangle k}{\mu} [\rho_S(t) + \rho_R(t)(1 - e^{-\sigma_x})] . \quad (5.1)$$

Encontrar la expresión exacta de esta cantidad requeriría conocer de manera exacta la distribución de la transmisibilidad y posición antigénica de las variantes. Por simplicidad, optamos por usar el valor medio de la transmisibilidad $\langle \lambda \rangle$ y asumimos que la desviación estándar en el espacio antigénico σ_x es la distancia típica entre variantes virales. La cantidad $R_{case}^{app}(t)$ aumenta si el virus tiene alta transmisibilidad $\langle \lambda \rangle$ y hay muchos susceptibles. Si hay poca diversidad antigénica (σ_x bajo), los recuperados no se reinfectan y $R_{case}^{app}(t)$ disminuye. Si la diversidad aumenta, entonces los recuperados pueden reinfectarse y la cantidad aumenta.

Como se observa en la Fig. 5.1.D, en $t = 0$ la cantidad es igual al número reproductivo básico de cada patógeno ($R_{case}^{app}(t = 0) = R_0^{wt}$). En los instantes siguientes se reduce, por la disminución de los individuos susceptibles, y finalmente se estabiliza en un valor constante en la fase endémica. Esto confirma que los rasgos antigénicos y no antigénicos se compensan, manteniendo un régimen endémico estable en las últimas etapas del brote.

Finalmente, en la Fig. 5.2 se representa la fracción de brotes que llegan al estado endémico, $f_{endemic}$, en función del número reproductivo básico de la variante original R_0^{wt} y la velocidad de evolución en el espacio antigénico D_x , manteniendo fija la evolución de la transmisibilidad en $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$. Al comparar estos resultados con los obtenidos previamente en ausencia de evolución de la transmisibilidad (líneas punteadas), observamos que la coevolución en los rasgos antigénicos y no antigénicos produce un aumento en la endemidad, reflejado por un incremento de la fracción $f_{endemic}$ respecto al caso en el que solo evoluciona el escape inmune.

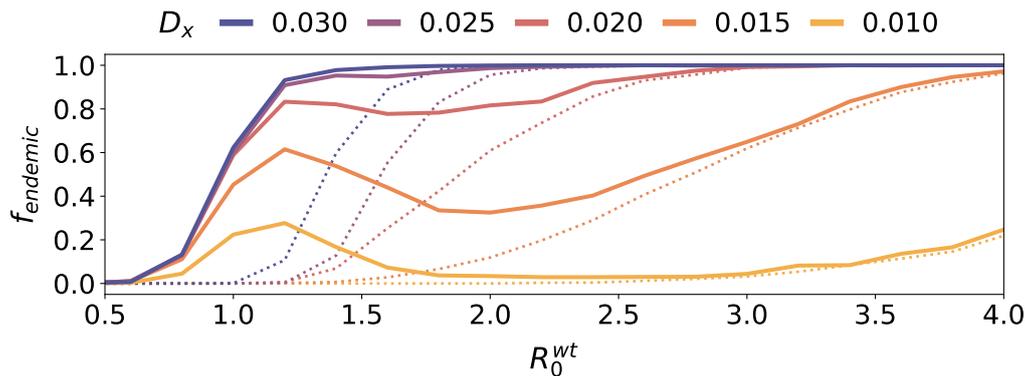


Figura 5.2. **Influencia de la evolución en transmisibilidad en la transición a la endemidad.** Endemidad $f_{endemic}$ en función del número reproductivo básico R_0^{wt} para varios valores de D_x . Las curvas sólidas representan los resultados para el marco evolutivo de transmisibilidad y espacio antigénico para $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$ y las punteadas los resultados con evolución en el espacio antigénico únicamente ($D_\lambda = 0$). El tamaño de la población es $N = 10^4$, haciendo $k = 10$ contactos aleatorios (red AN) diarios, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ e I_0 individuos iniciales infectados.

Además, para valores bajos de D_x , la evolución en transmisibilidad induce un comportamiento no monótono de la endemidad respecto a R_0^{wt} . La curva correspondiente a $D_x = 0.015$ revela que patógenos con un número reproductivo básico de $R_0^{wt} \simeq 1$ tienen mayor probabilidad de persistir en la población que otros con mayor infectividad. Este comportamiento no monótono desaparece cuando la presión inmune pierde relevancia, es decir, para valores altos de D_x .

5.1. Influencia de la estructura social en la endemidad

En la sección anterior se ha visto que la estructura de la población modifica de manera notable la endemidad de un patógeno. Ahora queremos estudiar cómo influyen los distintos modelos de redes en la endemidad de un brote cuando se combina la evolución de rasgos antigénicos y no antigénicos. En concreto queremos analizar los cambios en la tendencia no monótona observada en la fracción de brotes endémicos $f_{endemic}$ respecto al número reproductivo básico R_0^{wt} . Las redes empleadas son las mismas que en la Subsección 4.1 y fijamos la velocidad de evolución del escape inmune en $D_x = 0.015$ y la de transmisibilidad en $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$.

La Fig. 5.3 muestra una comparación de la fracción de brotes endémicos $f_{endemic}$ entre cada tipo de red. Lo primero que notamos es que hay grandes diferencias entre las redes con una distribución de grado homogéneo sin estructura espacial (las redes AN, RRG y ER), y las redes SF y RGG. En los tres primeros casos se pone en manifiesto el comportamiento no monótono de la endemidad, con patógenos con R_0^{wt} cercanos a 1 teniendo más probabilidad de convertirse en endémicos que otros con mayor número reproductivo básico. Al igual que en el caso de la red AN, en la Fig. C.1 del Apéndice C las redes RRG y ER muestran la misma dependencia con D_x : al ir aumentando la velocidad de evolución el comportamiento no monótono desaparece, ya que la presión inmune pierde relevancia.

En cambio, las redes que más se alejan de las características de la red del modelo original evidencian un comportamiento distinto (Fig. C.2). La red SF, caracterizada por una distribución de grado heterogénea, y la red RGG, caracterizada por la distribución espacial, no presentan este cambio en la monotonía. La componente espacial de la RGG, provoca que el comportamiento monótono se mantenga al incorporar la evolución en la transmisibilidad y, además, $f_{endemic}$ es

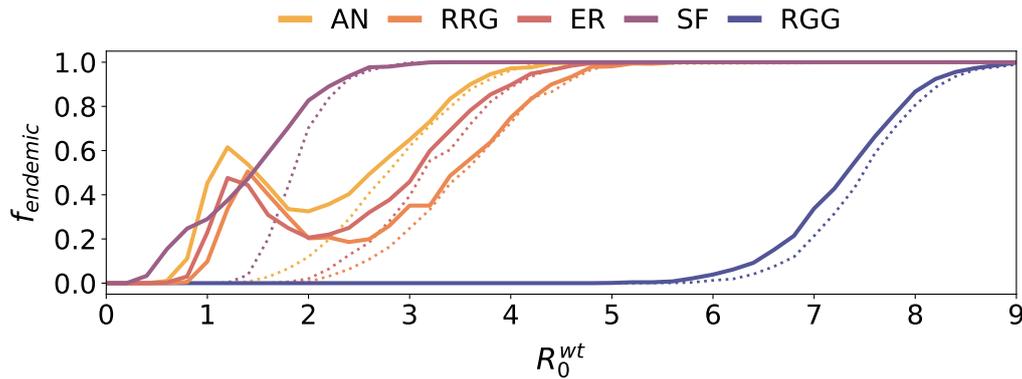


Figura 5.3. **Influencia de la estructura de red en la transición a la endemiasidad con evolución en transmisibilidad.** Comparación de la fracción de brotes que llegan a endemia pasados $t = 2000$ días en función de R_0^{wt} para $D_x = 0.015$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$ para las redes consideradas hasta ahora. Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$. Todas las redes empleadas tienen $\langle k \rangle = 10$ y tamaño $N = 10^4$. Las líneas punteadas son las curvas en el $D_x = 0.015$ y $D_\lambda = 0$, sin evolución en la transmisibilidad.

siempre mayor que en el marco evolutivo anterior (Fig. C.2). Aún así, el umbral de endemiasidad sigue siendo mucho mayor en este tipo de estructura que en el resto de redes. La red libre de escala SF, también da lugar al comportamiento monótono de la endemiasidad y permite que patógenos con una infectividad muy baja sean capaces de tener un impacto en la población.

Estos resultados indican que en poblaciones en las que los individuos tienen un número de contactos homogéneos, un patógeno menos infeccioso es capaz de persistir en la población con mayor probabilidad que otros más infecciosos. Además, en el caso de la red AN y ER, brotes con $R_0^{wt} \sim 1$, llegan a tener una endemiasidad superior a la red libre de escala. Este hecho contrasta con los resultados de la sección anterior, en la que solo considerábamos evolución en el espacio antigénico, donde la red libre de escala siempre mostraba una endemiasidad superior.

5.2. Influencia de la estructura social en la no monotonidad

En el marco evolutivo que consideramos en esta sección, la estructura de la población modifica la monotonía de la endemiasidad de un brote. En concreto, una red que tiene una distribución de grado homogénea como la Erdős-Rényi (ER), presenta un comportamiento no monótono (ver Fig. C.1) de la endemiasidad. En cambio, la red libre de escala (SF) que presenta una distribución de grado heterogénea, mantiene el comportamiento monótono. Además, el valor de la velocidad de evolución del escape inmune D_x , también modifica este comportamiento monótono: en el caso de que la presión inmune pierda relevancia, la no monotonía se pierde, mientras que para valores bajos de D_x , es cuando el comportamiento monótono se hace más evidente.

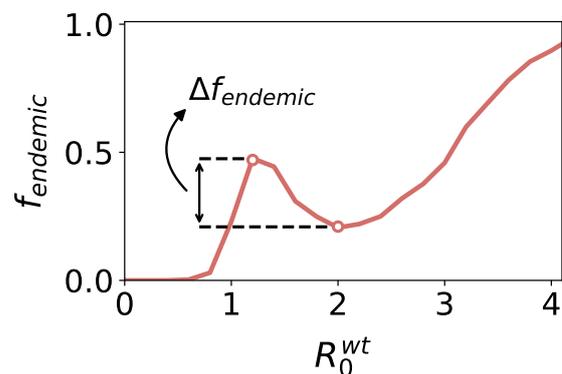


Figura 5.4. **Definición de la cantidad $\Delta f_{endemic}$.** Se ha utilizado como ejemplo el caso de la red Erdős-Rényi con $\langle k \rangle = 10$ y tamaño $N = 10^4$. Con $D_x = 0.015$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ e $I_0 = 10$ individuos iniciales infectados.

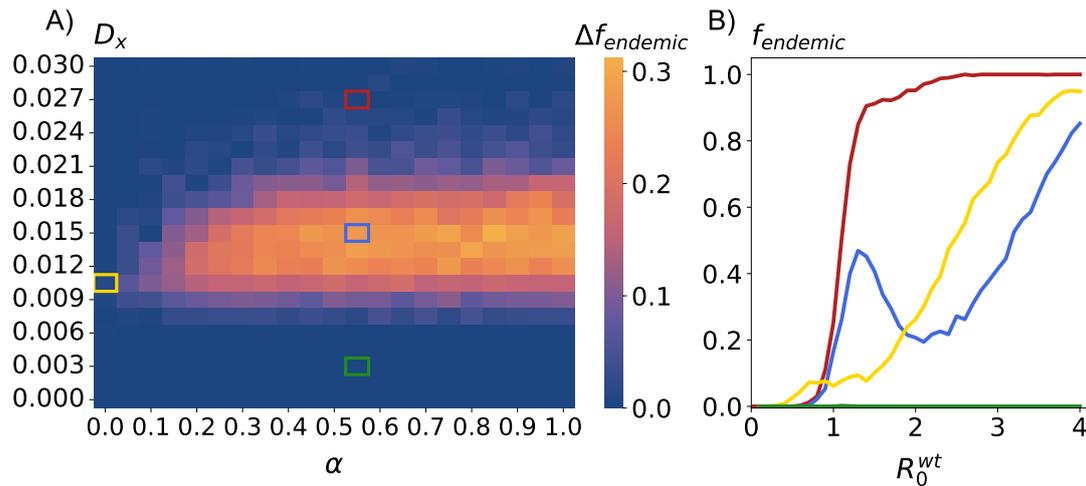


Figura 5.5. **Influencia de la heterogeneidad y la velocidad de evolución antigénica en la no monotonicidad.** **A)** Diagrama de interpolación entre la estructura SF ($\alpha = 0$) y la ER ($\alpha = 1$) de la cantidad $\Delta f_{endemic}$. Cada valor del diagrama se ha obtenido simulando 1000 brotes epidémicos con $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ e $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente para cada configuración (α, D_x) , obteniendo la dependencia $f_{endemic}(R_0^{wt})$ y midiendo $\Delta f_{endemic}$. En todos los casos se ha fijado la velocidad de evolución de la transmisibilidad en $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$. En todos los casos la red empleada tiene grado promedio $\langle k \rangle = 10$ y tamaño $N = 10^4$. **B)** Curvas concretas del diagrama.

A continuación, pretendemos analizar de manera más precisa este cambio en la monotonía en función de D_x y de la estructura de la red de población. Cuantificamos el cambio en la monotonía mediante $\Delta f_{endemic}$ (Fig. 5.4), que mide la diferencia en la fracción de brotes endémicos $f_{endemic}$ en los puntos donde la monotonía respecto al número reproductivo básico R_0^{wt} cambia. Por tanto, cuanto mayor sea esta cantidad, más pronunciada es la desviación respecto al comportamiento monótono. Para explorar cómo varía esta cantidad en función de la topología de la red, interpolamos en función de un parámetro α entre redes libres de escala (SF, $\alpha = 0$) y aleatorias (ER, $\alpha = 1$) utilizando el primer algoritmo presentado en Subsubsección 2.2.1.

La Fig. 5.5 muestra la dependencia de $\Delta f_{endemic}$ en función de α y D_x , fijada la velocidad de evolución en la transmisibilidad en $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$. En un punto central del panel ($\alpha = 0.55, D_x = 0.015$), obtenido a partir de la curva azul del panel derecho, consideramos una red de contactos cuya topología presenta cierta homogeneidad en la distribución de grado, dando lugar al comportamiento no monótono de la endemividad que ya se ha descrito anteriormente (Fig. 5.3). Al disminuir el valor de la velocidad de evolución en el espacio antigénico D_x , cruzamos a una región donde el mecanismo de escape inmune no es suficientemente eficiente, perdiendo por tanto el comportamiento no monótono, ya que los brotes se extinguen rápidamente debido a la presión inmune presente en la población, como muestra la curva verde en la Fig. 5.5.B ($\alpha = 0.55, D_x = 0.003$). Si aumentamos D_x , llegamos a la zona de configuraciones donde la diversidad antigénica de la distribución de variantes es capaz de vencer el mecanismo de respuesta inmune, recuperando la monotonía de la endemividad, como muestra la curva roja de la Fig. 5.5.B ($\alpha = 0.55, D_x = 0.027$). Tanto en la región donde el escape inmune es ineficiente como en la que es capaz de vencer la respuesta inmune, la estructura de la población no modifica la monotonía en la endemividad.

Si ahora nos desplazamos desde el punto ($\alpha = 0.55, D_x = 0.015$) hacia la derecha, el comportamiento monótono se mantiene hasta llegar a la red Erdős-Rényi ($\alpha = 1$). En cambio, si nos acercamos a la red libre de escala ($\alpha = 0$), modificando la topología de la red para considerar

una distribución de grado más heterogénea, la cantidad $\Delta f_{endemic}$ disminuye progresivamente. Solo cuándo la red de contactos tiene topología de red libre de escala ($\alpha = 0$) la endemividad se comporta de manera monótona independientemente del valor de D_x , ejemplificado por la curva amarilla del panel derecho ($\alpha = 0.00, D_x = 0.0105$).

En resumen, el panel de configuraciones estructura-escape inmune revela que hay ciertas condiciones óptimas en las que patógenos menos infecciosos son capaces de volverse endémicos con mayor probabilidad que otros con R_0^{wt} mayores. Las variantes con un escape inmune poco eficiente (D_x bajo) se extinguen rápidamente debido a la respuesta del sistema inmune de la población, mientras que aquellas capaces de vencer el sistema inmune fácilmente (D_x alto), presentan una endemividad que crece de manera monótona con la infectividad de la cepa original. Entre estos dos extremos es donde se presenta el comportamiento no monótono y donde se evidencia en este aspecto el efecto de la red libre de escala, siendo este el único caso donde la velocidad de evolución en el espacio antigénico no influye en la monotonía.

Como hemos comentado en secciones anteriores, la influencia de los *hubs* en las redes libres de escala (SF) es esencial para la propagación de un patógeno. Estos *hubs*, aparte de tener valores de conectividad k muy elevados, tienden a conectarse entre ellos, dando lugar a *hubs* asortativos. Esto se refleja en que el coeficiente de *rich-club* para estas redes es elevado. La presencia de *hubs* asortativos, permite que un mismo patógeno acceda a gran cantidad de nodos, promoviendo la epidemia a escala microscópica. A su vez, a escala macroscópica, si los *hubs* adquieren inmunidad y no son capaces de reinfectarse, actúan como inhibidores de la epidemia. Por ello, nos preguntamos si la anulación de la no monotonía es debida a la existencia de estos nodos muy conectados, o solo a su naturaleza asortativa.

Para responder a la cuestión planteada, vamos a dar uso del segundo algoritmo introducido en la Subsección 2.2.1, el cual permite modificar la asortatividad de una red, manteniendo la distribución de grado de la misma. En función de cómo se reorganizan las conexiones entre nodos, el algoritmo permite obtener tanto redes más asortativas como más disasortativas. En la situación que nos concierne buscamos modificar una red libre de escala (SF) con el objetivo de disminuir su asortatividad,

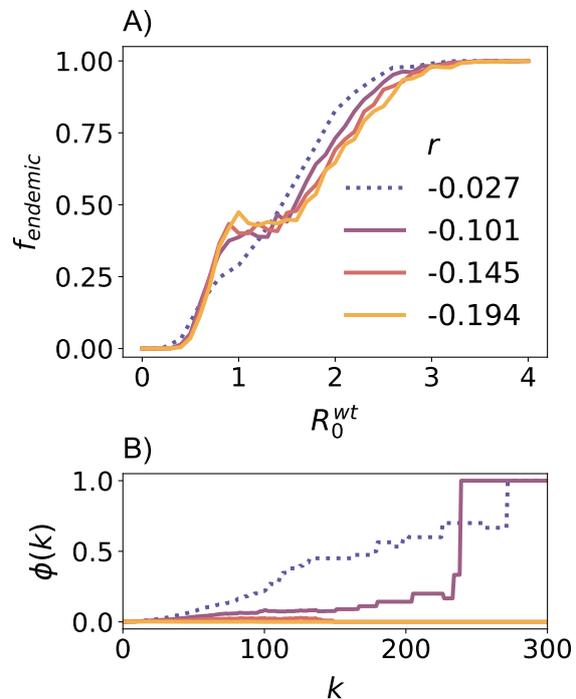


Figura 5.6. **Influencia de la asortatividad en la no monotonía.** Dependencia del coeficiente de *rich-club* en función del grado k para varios valores de la asortatividad r . Debajo se muestra la cantidad $f_{endemic}$ en función del número reproductivo básico R_0^{wt} para varios valores de la asortatividad. La línea punteada se refiere a la red libre de escala original con $N = 10^4$ y las sólidas a las redes resultantes de modificar la asortatividad de esta red original. EL tamaño de todas las redes es $N = 10^4$ y tienen grado promedio $\langle k \rangle = 10$. Cada curva se ha obtenido promediando para 1000 brotes epidémicos de $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ e $I_0 = 10$ individuos iniciales infectados.

ya que pretendemos romper las conexiones entre *hubs*. Partiendo de una red libre de escala de tamaño $N = 10^4$ y $m = 5$, vamos a reconfigurar los enlaces entre nodos a partir del algoritmo, obteniendo redes cada vez más disasortativas.

La Fig. 5.6.A muestra la fracción de brotes endémicos en función de R_0^{wt} y la asortatividad de la red r . En primer lugar, podemos notar que la monotonía de la endemividad respecto al número reproductivo básico cambia en comparación con la red libre de escala original (línea punteada) conforme disminuimos la asortatividad. En la Fig. 5.6.B se refleja la modificación en el coeficiente de *rich-club*, el cual permite comprobar el efecto que tiene la modificación de la asortatividad en la red a nivel de las conexiones entre nodos del mismo grado. Cuánto más disasortativa es la red, menor es el coeficiente $\phi(k)$ para un grado concreto. Esto refleja que el algoritmo es capaz de desconectar los *hubs* entre ellos. Esta reconfiguración de los enlaces da lugar a que el comportamiento de la endemividad en esta situación se acerque al del caso de una red de distribución de grado homogéneo, indicando que la presencia de *hubs* asortativos es una razón suficiente para inhibir la no monotonía.

Por otro lado, el análisis en función de la asortatividad muestra que, en torno al punto de cambio de la monotonía ($R_0^{wt} \sim 1$), la endemividad aumenta conforme disminuye la asortatividad. Sin embargo, para valores de R_0^{wt} superiores, la endemividad se incrementa con el aumento de la asortatividad.

6. Conclusiones

En este trabajo, a partir de un modelo coevolutivo, hemos caracterizado cómo la evolución combinada en rasgos antigénicos y no antigénicos modifica el transcurso y endemividad de un brote epidémico. Mediante simulaciones estocásticas, hemos concluido que la mutación viral modifica drásticamente la endemividad de un patógeno. Por otro lado, también hemos comprobado que la estructura de la población altera considerablemente los resultados del modelo original.

En primer lugar, hemos observado que la evolución en el espacio antigénico hace que patógenos más infecciosos tengan mayor probabilidad de volverse endémicos. Al implementar diferentes topologías para modelizar la red de contactos entre individuos, han surgido diferencias significativas debido a las características de cada una de ellas. En las redes libres de escala, donde la distribución de grado es heterogénea, los patógenos tienen mayor probabilidad de convertirse en endémicos que cuando la estructura de la población se describe con redes con una distribución de grado homogénea, independientemente de la eficiencia del mecanismo de escape inmune. En el caso de que la topología considere la disposición espacial de los nodos, únicamente virus muy infecciosos son capaces de alcanzar el estado endémico, debido a la localización de las regiones poco interconectadas de grado muy alto. A su vez, hemos visto cómo aquellos brotes con una infectividad en su variante original baja, requieren una diversidad en el espacio antigénico muy grande para poder sobrevivir en comparación con otras más infecciosas. Esto indica que la evolución del mecanismo de escape inmune en un virus es esencial para su supervivencia. Para comprender los resultados de las simulaciones estocásticas, hemos derivado una aproximación analítica capaz de capturar las diferencias en la endemividad debido a la diferencia en la heterogeneidad de grado de la red social presente en la población.

Por otro lado, cuando existe evolución tanto en la transmisibilidad como en el espacio antigénico,

el estado endémico se caracteriza por un crecimiento constante en la cantidad de infectados, debido a que ambos tipos de rasgos se compensan. Además, hemos visto que un virus con un número reproductivo básico bajo $R_0^{wt} \simeq 1$, tiene mayor probabilidad de persistir en la población que otro con una infectividad intermedia $R_0^{wt} \simeq 2$. Este hecho se modifica en función de la estructura de la población. Cuando consideramos una red libre de escala o una red de tipo *Random Geometric Graph*, el comportamiento no monótono de la endemidad en función del número reproductivo básico desaparece. En cambio, redes con distribución de grado homogéneo mantienen este comportamiento no monótono. Esta diferencia en la endemidad, debida a la diferencia en la heterogeneidad de grado de la estructura de la población, la hemos caracterizado en detalle mediante el uso de varios algoritmos capaces de modificar la topología de la red. En concreto, hemos observado que la pérdida de conexiones entre nodos muy conectados (*hubs*) en la red libre de escala es una condición suficiente para perder el comportamiento no monótono de la endemidad. Con todo esto, concluimos que la infectividad, el escape inmune y la estructura de la población son factores clave para explicar la prevalencia de un brote epidémico.

Los resultados obtenidos han de servir para guiar el diseño de políticas de contención. En particular, en este trabajo se ha puesto de manifiesto que la reducción parcial del número reproductivo básico de los virus a través de medidas de contención puede desembocar a largo plazo en un escenario en el que el escape inmune del virus aumente el riesgo de su persistencia en la población. Obviamente, cabe remarcar que el marco evolutivo presentado tiene ciertas limitaciones. En particular, como línea a desarrollar en el futuro, destacamos deshacer la unidimensionalidad del espacio antigénico, para introducir patrones de evolución viral reales a través de redes de genotipos [13].

Referencias

- [1] Réka Albert y Albert-László Barabási. «Statistical mechanics of complex networks». En: *Rev. Mod. Phys.* 74 (1 ene. de 2002), págs. 47-97. DOI: [10.1103/RevModPhys.74.47](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.74.47).
- [2] S. Boccaletti et al. «Complex networks: Structure and dynamics». En: *Physics Reports* 424.4 (2006), págs. 175-308. ISSN: 0370-1573. DOI: [10.1016/j.physrep.2005.10.009](https://doi.org/10.1016/j.physrep.2005.10.009).
- [3] Ernesto Estrada. «COVID-19 and SARS-CoV-2. Modeling the present, looking at the future». En: *Physics Reports* 869 (2020), págs. 1-51. ISSN: 0370-1573. DOI: [10.1016/j.physrep.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.physrep.2020.07.005).
- [4] Arenas, Alex et al. «Epidemic spreading: Tailored models for COVID-19». En: *Europhysics News* 51.5 (2020), págs. 38-40. DOI: [10.1051/epn/2020507](https://doi.org/10.1051/epn/2020507). URL: [10.1051/epn/2020507](https://doi.org/10.1051/epn/2020507).
- [5] Alessandro Vespignani et al. «Modelling COVID-19». En: *Nature Reviews Physics* 2.6 (2020), págs. 279-281. DOI: [10.1038/s42254-020-0178-4](https://doi.org/10.1038/s42254-020-0178-4).
- [6] Martha I Nelson y Edward C Holmes. «The evolution of epidemic influenza». En: *Nature Reviews Genetics* 8.3 (2007), págs. 196-205.
- [7] Zhiyuan Chen et al. «Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing». En: *Nature Genetics* 54.4 (2022), págs. 499-507. DOI: [10.1038/s41588-022-01033-y](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01033-y).
- [8] David Soriano-Paños. «Eco-evolutionary constraints for the endemicity of rapidly evolving viruses». En: (2024). arXiv: [2411.02097 \[q-bio.PE\]](https://arxiv.org/abs/2411.02097).
- [9] Igor M. Rouzine y Ganna Rozhnova. «Antigenic evolution of viruses in host populations». En: *PLOS Pathogens* 14.9 (sep. de 2018), págs. 1-16. DOI: [10.1371/journal.ppat.1007291](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007291).
- [10] Julian J. McAuley, Luciano da Fontoura Costa y Tibério S. Caetano. «Rich-club phenomenon across complex network hierarchies». En: *Applied Physics Letters* 91.8 (ago. de 2007). ISSN: 1077-3118. DOI: [10.1063/1.2773951](https://doi.org/10.1063/1.2773951).
- [11] Jesús Gómez-Gardeñes y Yamir Moreno. «From scale-free to Erdos-Rényi networks». En: *Phys. Rev. E* 73 (5 mayo de 2006), pág. 056124. DOI: [10.1103/PhysRevE.73.056124](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.056124).
- [12] Lily E. Cohen, David J. Spiro y Cecile Viboud. «Projecting the SARS-CoV-2 transition from pandemicity to endemicity: Epidemiological and immunological considerations». En: *PLOS Pathogens* 18 (jun. de 2022), págs. 1-21. DOI: [10.1371/journal.ppat.1010591](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010591).
- [13] Santiago Lamata-Otín et al. «Genotype networks drive oscillating endemicity and epidemic trajectories in viral evolution». En: *arXiv preprint arXiv:2506.03279* (2025). DOI: [10.48550/arXiv.2506.03279](https://doi.org/10.48550/arXiv.2506.03279).

Apéndices

A. Colección de parámetros y siglas

- SIR: modelo compartimental Susceptibles-Infectados-Recuperados.
- SIS: modelo compartimental Susceptibles-Infectados-Susceptibles.
- SIRI: modelo compartimental Susceptibles-Infectados-Recuperados-Infectados.
- AN: red tiempo-variante (Annealed).
- RRG: red *Random Regular Graph*.
- ER: red Erdős-Rényi.
- RGG: red *Random Geometric Graph*.
- SF: red libre de escala (*Scale-Free*).
- SG: red estrella (*Star Graph*).
- λ : tasa de infección.
- μ : tasa de recuperación.
- η : tasa de reinfección del modelo SIRI.
- R^∞ : valor estacionario de recuperados del modelo SIR.
- I^∞ : valor estacionario de recuperados del modelo SIS.
- λ_C : tasa de infección crítica, indicando la transición de la fase absorbente a la fase activa de un brote.
- R_0 : número reproductivo básico.
- R_0^{wt} : número reproductivo básico de la variante original de un brote.
- \mathcal{G} : grafo.
- N : número de nodos en un grafo.
- L : número de enlaces en un grafo.
- \mathbf{A} : matriz de adyacencia de un grafo.
- k : grado de un nodo.
- $P(k)$: distribución de grado de un grafo.
- z : grado en una red RRG.
- m : cantidad de nodos en la red empleada para generar una red libre de escala a partir del método de Barbási-Albert.
- γ : exponente de la distribución de grado de una red SF.
- r : coeficiente de asortatividad.

- $\phi(k)$: coeficiente de *rich-club*.
- α : parámetro de control en el primer algoritmo de interpoación.
- \mathcal{G}_c : grafo resultante en el segundo algoritmo.
- l : enlace concreto empleado en el segundo algoritmo.
- λ'_{ij} : tasa de reinfección en el modelo empleado.
- x : posición en el espacio antigénico.
- Δx : modificación de la posición en el espacio antigénico debido a la evolución del escape inmune.
- $\Delta \lambda$: modificación de la tasa de infección debido a la evolución en la transmisibilidad.
- t : instante temporal.
- Δt : paso temporal.
- I_0 : número de infectados iniciales en la población.
- D_x : velocidad de evolución en el espacio anitgénico.
- D_λ : velocidad de evolución en la transmisibilidad.
- $\mathcal{N}(0,1)$; número aleatorio generado a partir de la distribución estándar.
- $\rho_I(t)$: fracción de infectados en la población en un instante t .
- $\rho_S(t)$: fracción de susceptibles en la población en un instante t .
- $\rho_R(t)$: fracción de recuperados en la población en un instante t .
- $R_{app}^{case}(t)$: estimación del número de infecciones realizadas por un individuo infectado en un instante t .
- $f_{endemic}$: fracción de brotes que llegan al estado endémico.
- I_1 : número de infectados en la primera generación considerado en el desarrollo teórico.
- λ_0 : tasa de infección en el desarrollo teórico.
- $\lambda'(t)$: tasa de infección teniendo en cuenta empleada en el desarrollo teórico.
- P^{SG} : probabilidad de reinfección en una red *Star Graph*.
- P^{ER} : probabilidad de reinfección en una red Erdős-Rényi.
- $A(N, D_x)$: factor de ajuste de la expresión anática del desarrollo teórico.
- $\Delta f_{endemic}$: medida del cambio en la monotonía de la dependencia $f_{endemic}(R_0^{wt})$.

B. Endemicidad en redes de individuos sin evolución en la transmisibilidad

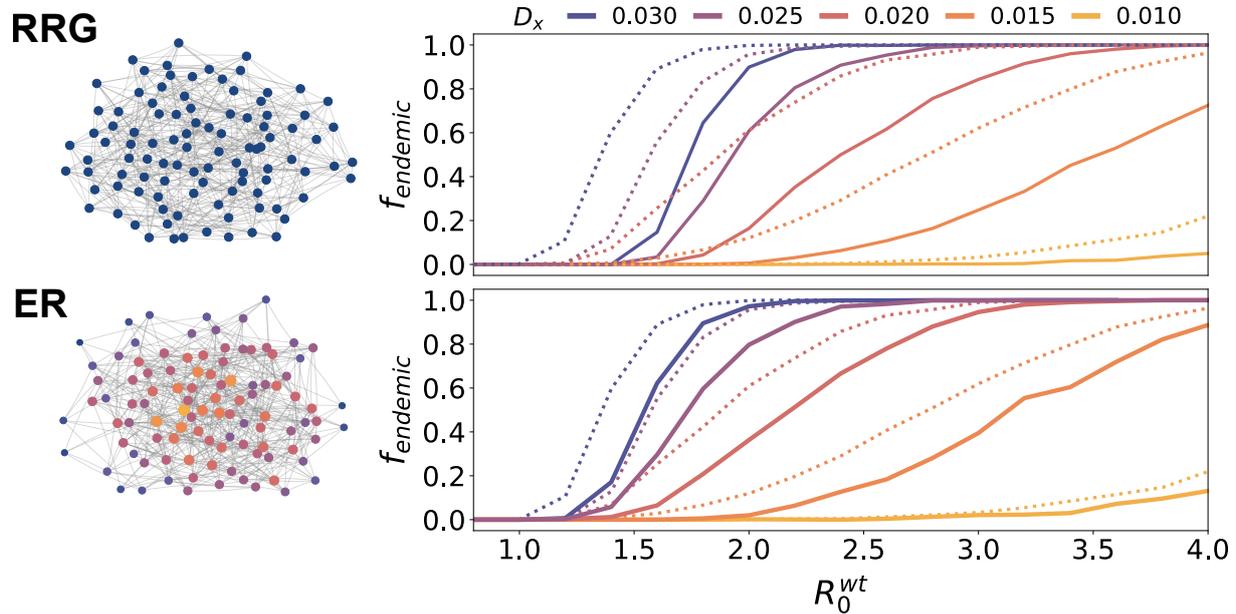


Figura B.1. Fracción de brotes que llegan al estado endémico tras $t = 2000$ días para la red de tipo *Random Regular Graph* (RRG) y Erdős-Rényi (ER) con $\langle k \rangle = 10$ en función de R_0^{wt} y D_x . Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ y $D_\lambda = 0$. Las curvas sólidas representan los resultados para las redes RRG y ER, y las punteadas los de la red AN del modelo original.

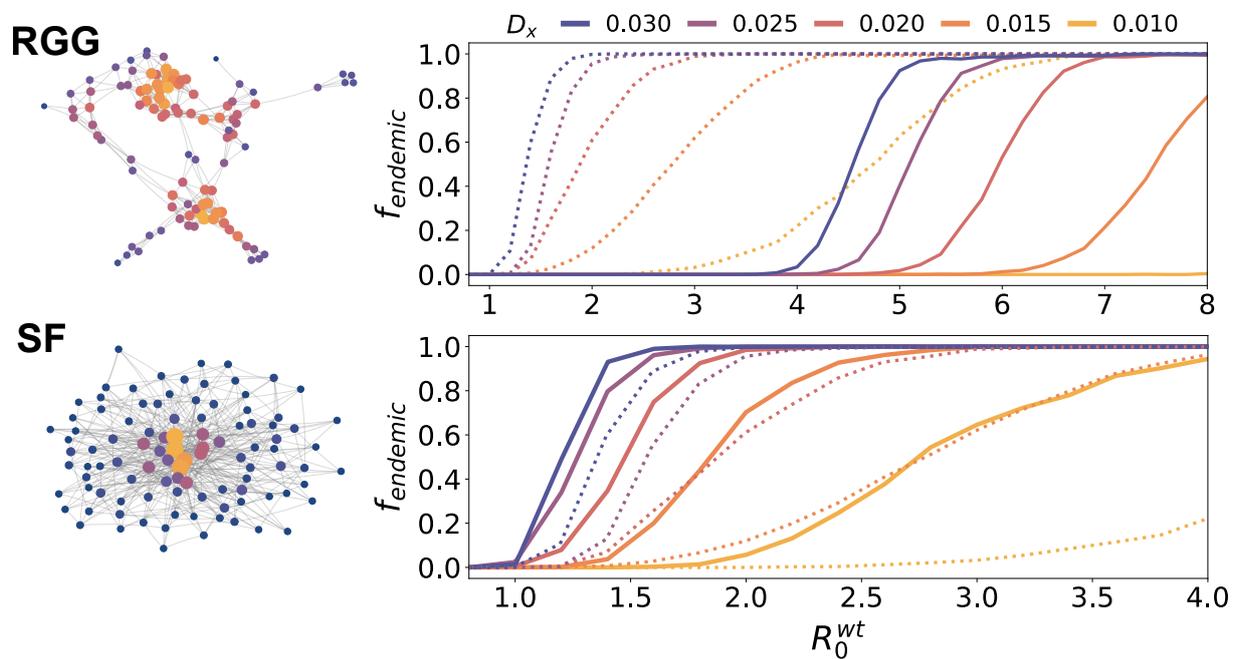


Figura B.2. Fracción de brotes que llegan al estado endémico tras $t = 2000$ días para la red de tipo *Random Geometric Graph* (RGG) con $\langle k \rangle = 10$ y *Scale-Free* (SF) con $m = 5$, en función de R_0^{wt} y D_x . Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ y $D_\lambda = 0$. Las curvas sólidas representan los resultados para las redes RGG y SF, y las punteadas los de la red tiempo-variante AN del modelo original.

C. Endemicidad en redes de individuos con evolución en la transmisibilidad

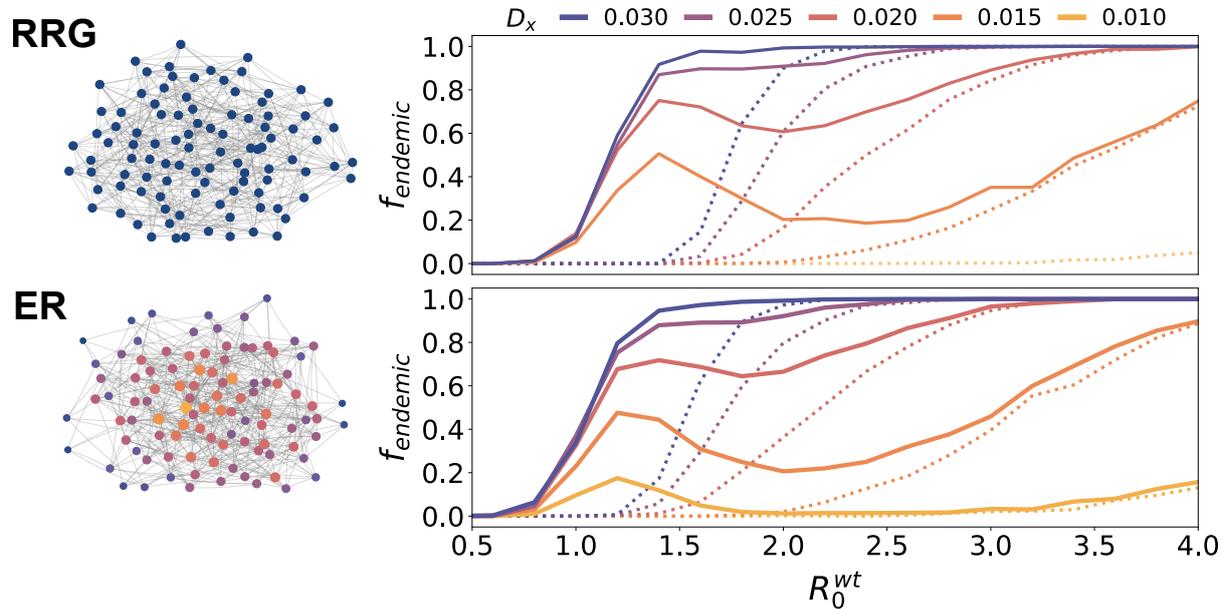


Figura C.1. Fracción de brotes que llegan al estado endémico tras $t = 2000$ días para la red de tipo *Random Regular Graph* (RRG) y Erdős-Rényi (ER) con $\langle k \rangle = 10$ en función de R_0^{wt} y D_x . Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$. Las curvas sólidas representan los resultados para las redes RRG y ER, y las punteadas los resultados para las mismas redes pero sin evolución en la transmisibilidad ($D_\lambda = 0$).

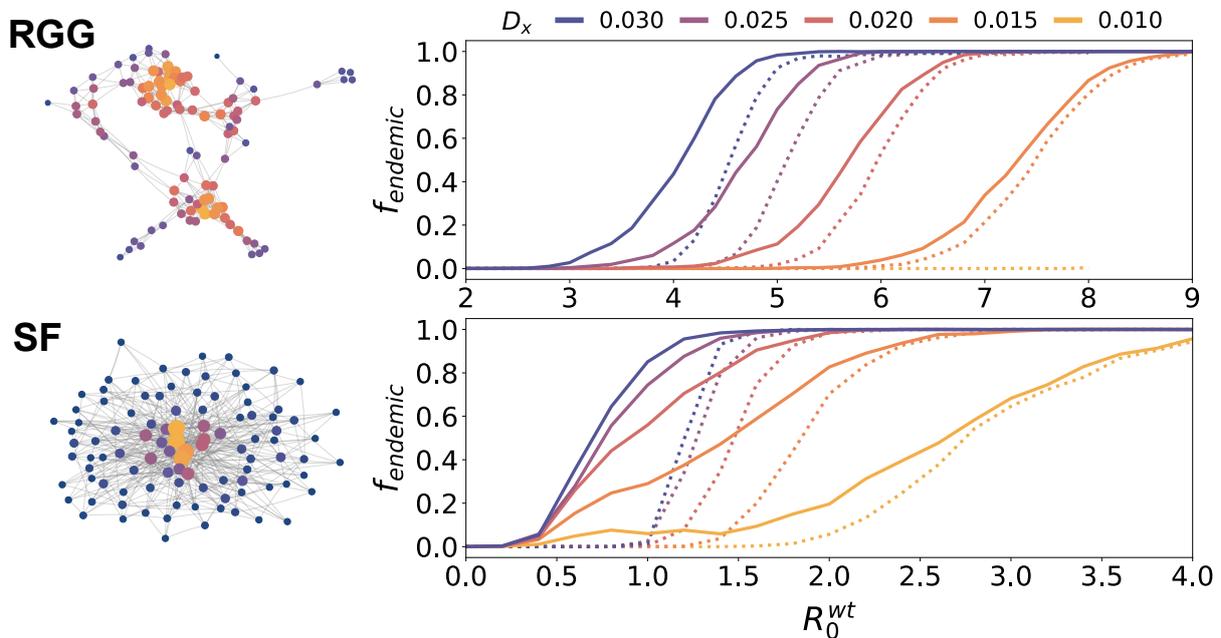


Figura C.2. Fracción de brotes que llegan al estado endémico tras $t = 2000$ días para la red de tipo *Random Geometric Graph* (RGG) con $\langle k \rangle = 10$ y *Scale-Free* (SF) con $m = 5$, en función de R_0^{wt} y D_x . Cada punto se ha obtenido simulando para 1000 brotes epidémicos con $N = 10^4$, $I_0 = 10$ individuos infectados inicialmente elegidos de manera aleatoria en la población, $\mu = 1/7$ días $^{-1}$ y $D_\lambda = 3 \times 10^{-4}$. Las curvas sólidas representan los resultados para las redes RRG y ER, y las punteadas los resultados para las mismas redes pero sin evolución en la transmisibilidad ($D_\lambda = 0$).

D. Análisis de los parámetros del desarrollo teórico

En este apéndice mostramos algunos ajustes de las expresiones empleadas en la Subsección 4.2 para estimar la endemicidad de un brote en la red *Star Graph* (SG) y Erdős Rényi (ER):

$$P^{SG} = K(N, D_x) \cdot \left(1 - \exp \left[-A(N, D_x) \cdot \frac{R_0^2 (N-1) \mu}{4} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right] \right), \quad (\text{D.1})$$

$$P^{ER} = 1 - \exp \left[-A(N, D_x) \cdot \frac{R_0^2 \mu}{2} \left(\frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu + D_x} \right) \right]. \quad (\text{D.2})$$

En la expresión de P^{SG} incluimos el factor $K(N, D_x)$, que únicamente es distinto de uno cuando N no es lo suficientemente grande, como se puede ver en la Fig. D.1.A. Para valores grandes de N , sustituimos por $K = 1$ (véase Fig. D.3.B) y únicamente empleamos el factor $A(N, D_x)$.

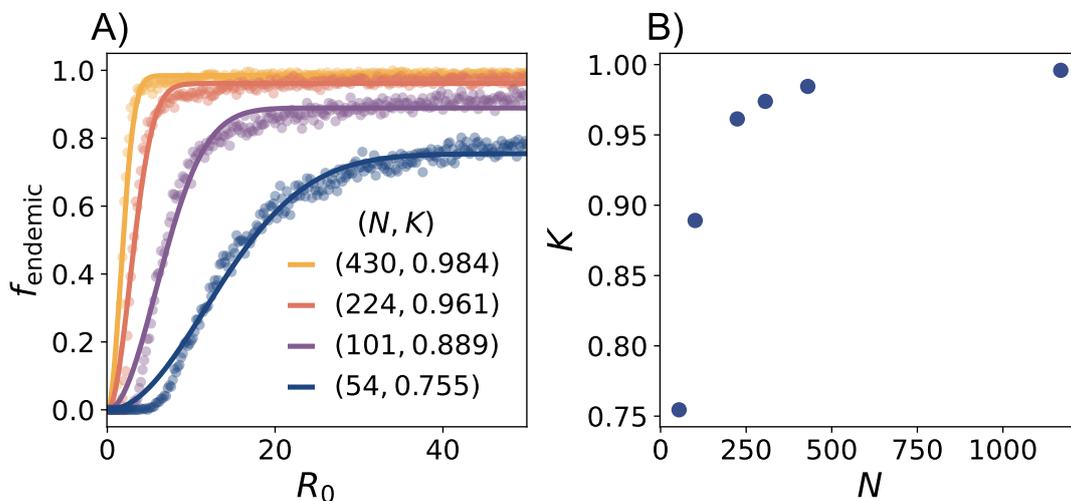


Figura D.1. Ajustes con el parámetro K en la red SG. **A)** Ajuste de la expresión de P^{SG} para la red SG para varios valores de N . **B)** Dependencia del parámetro K con el tamaño de la red N . Se ha empleado una red SG y para cada punto se han simulado 500 brotes durante $t = 500$ días. El resto de parámetros son $\mu = 1/7$ días $^{-1}$, $D_\lambda = 0$ y $D_x = 0.1$. Para obtener el parámetro K se ha hecho el ajuste de los resultados de las simulaciones a la expresión de P^{SG} .

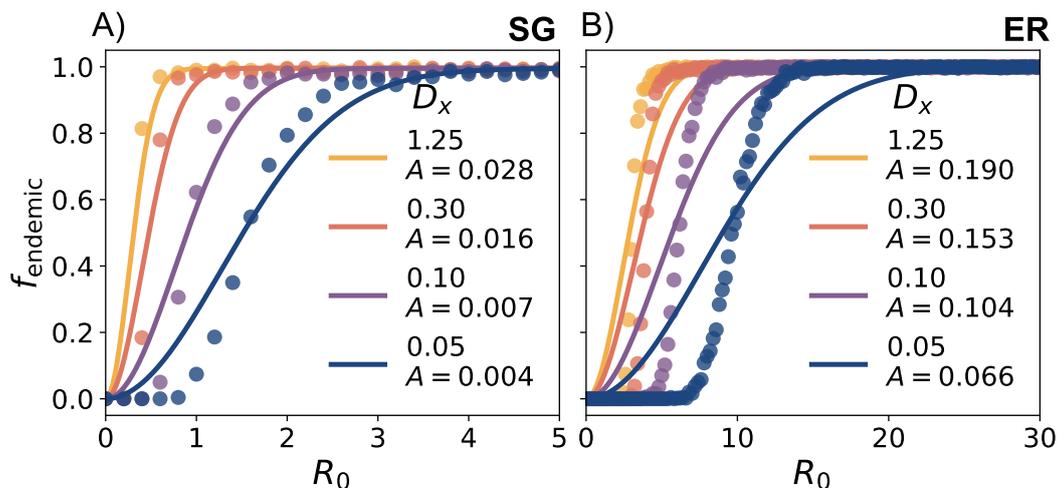


Figura D.2. Ajustes de la expresión teórica de la endemicidad. **A)** Ajuste de la expresión de P^{SG} para la red SG para varios valores de D_x . **B)** Ajuste de la expresión de P^{ER} para la red ER para varios valores de D_x . En ambos casos se ha empleado una red de tamaño $N = 1169$ y el grado promedio es $\langle k \rangle = 2$. Para cada punto se han simulado 500 brotes durante $t = 500$ días. El resto de parámetros son $\mu = 1/7$ días $^{-1}$, $D_\lambda = 0$.

Algunos ajustes concretos para cada tipo de red se presentan en la Fig. D.2. Comparando los resultados obtenidos para la red SF (Fig. D.2.A) y los de la ER (Fig. D.2.B), se observan diferencias en la forma en que el factor de ajuste A varía con la velocidad de evolución antigénica D_x . En el caso de la ER, la dependencia del factor $A(N = \text{cte}, D_x)$ se muestra en la Fig. D.3. Manteniendo N constante, el parámetro depende únicamente de la estructura y de la velocidad de evolución en el espacio antigénico.

Para poder comparar mejor los resultados entre estructuras en la Subsección 4.2 hemos tomado el mismo valor de A tanto para la red SG y la ER, procedente del ajuste a la expresión P^{ER} en el caso $N = 1169$ a los resultados de las simulaciones. En concreto, hemos empleado el valor de $A = 0.19$ para $D_x = 1.25$, ya que permite comparar mejor las diferencias en la expresión debidas a motivos puramente estructurales.

En la práctica hemos optado por tomar el mismo factor de ajuste, para facilitar la comparación cualitativa entre las expresiones de la SG y la ER. La expresión obtenida no es capaz de capturar de manera cuantitativa los resultados numéricos, pero resulta útil para describir las diferencias estructurales. No obstante, como muestran los ajustes realizados individualmente para cada tipo de red (Fig. D.2), los factores de ajuste muestran una dependencia clara con la topología. Por ello, un análisis más riguroso requeriría determinar de manera sistemática y explícita la dependencia de estos factores con los parámetros del modelo en cada estructura por separado, lo cual queda más allá del objetivo del trabajo.

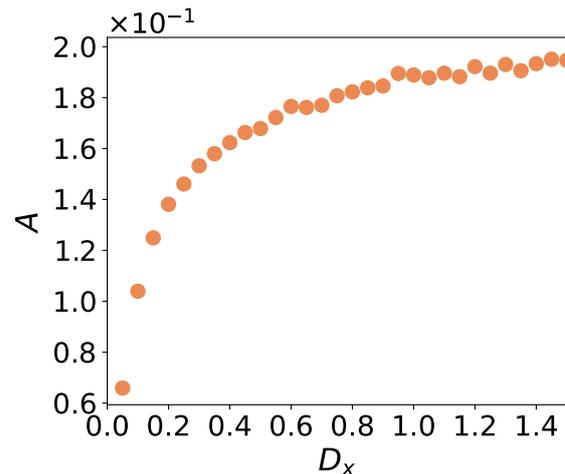


Figura D.3. **Dependencia del parámetro $A(D_x)$ para la red ER.** Para cada punto se han simulado 500 brotes con una red de tipo ER de tamaño $N = 1169$, sin evolución en la transmisibilidad y $\mu = 1/7$ días $^{-1}$. Posteriormente se ha hecho el ajuste de los resultados de las simulaciones a la expresión P^{ER} obteniendo el parámetro A .