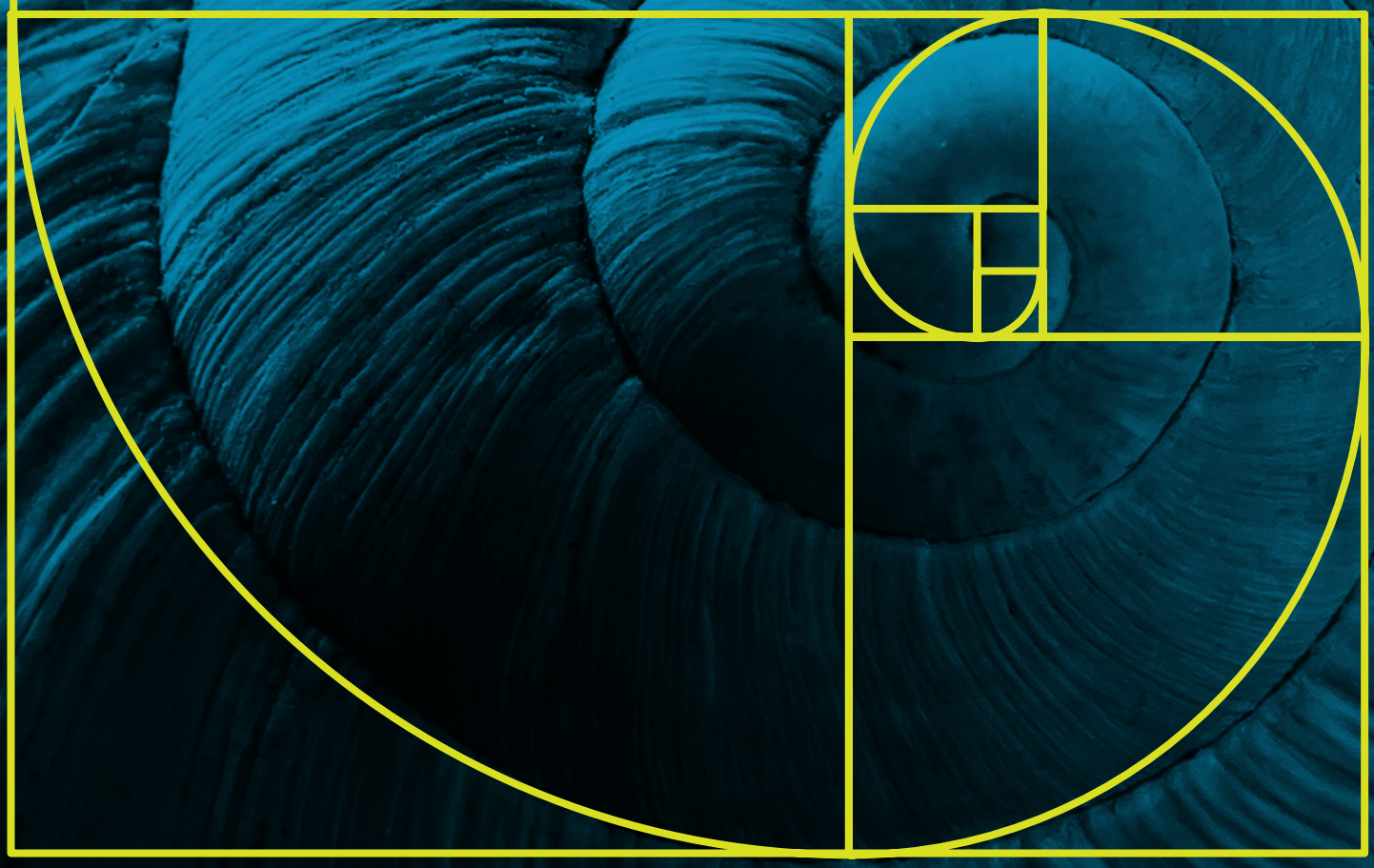
ISSN (ISSN-L) 2735-6817
ISSN (ONLINE) 2735-6817
ISSN (PRINT) 2735-7155
Volumen 2 • Número 1
Abril 2022

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA
del Estado de Chile
UTEM

Revista de **Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos**

Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemática
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA
del Estado de Chile

ISSN: 2735-6817
Volumen 2 • Número 1
Abril 2022

Revista de **Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos**

Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemática
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente

revistammsb.utem.cl

EDICIONES UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA METROPOLITANA

© UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA
Facultad de Ciencias Naturales, Matemáticas
y Medio Ambiente
Departamento de Matemática
Grupo MatBio-UTEM

Revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos
Journal of Mathematical Modelling of Biological Systems

ISSN online 2735-6817
ISSN print 2735-7155
ISSN-L 2735-6817
Volumen 2, Nº 1, abril 2022

COMITÉ EDITORIAL

Director
Dr. Miguel Montenegro Concha

Editor jefe
Dr. Ricardo Castro Santis

Editora técnica
Mariela Ferrada Cubillos

Comité ejecutivo
Dr. Humberto Brito Santana
Dr. Fernando Huncas Suarez
Dr. Fabio Lima Lopes

Editores nacionales

Dr. Pablo Aguirre
Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile.

Dr. Raimund Bürger
Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Dr. Ramiro Bustamante
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Dr. Fernando Córdova
Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Dr. Gonzalo Robledo
Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Dra. Katia Vogt Geisse
Universidad Adolfo Ibáñez, Santiago de Chile.

Editores extranjeros

Dr. Ignacio Barradas
Centro de Investigación en Matemáticas, Guanajuato, México.

Dr. Diego Griffon
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Dr. Eduardo Ibargüen-Mondragón
Universidad de Nariño, Colombia.

Dra. Diomar Cristina Mistro
Universidade Federal de Santa María, Santa María, Brasil.

Dr. Fernando R. Momo
Universidad de General Sarmiento, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Jorge Velasco-Hernández
Universidad Nacional Autónoma de México, Santiago de Querétaro, México.

COMITÉ TÉCNICO

Coordinación editorial
Nicole Fuentes
Cristián Jiménez
Ediciones UTEM

Corrección de estilo
Gonzalo López
Erick Pezoa
Siujen Chiang
Ediciones UTEM

Coordinador de diseño, web y difusión
Fabián Flores
Vicerrectoría de Transferencia Tecnológica y Extensión, UTEM

INFORMACIONES

Revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos
Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemáticas
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente

revistammsb.utem.cl
editorial.utem.cl
utem.cl

Dirección:
Las Palmeras 3360, Ñuñoa, Santiago, Chile
Teléfono: (56-2) 27877221

Correo electrónico:
revista.mmsb@utem.cl
editorial@utem.cl

La revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos utiliza la Licencia Creative Commons de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

Políticas Editoriales

1. Carácter: la revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos (MMSB) es una publicación en línea, de acceso abierto, universal, gratuita y sin restricciones de circulación de sus contenidos. MMSB busca ser reconocida por su calidad de contenidos y rigurosidad en los procesos de edición y publicación.

2. Misión: MMSB busca difundir trabajos originales e inéditos que incrementen el conocimiento y comprensión de sistemas biológicos a través del modelamiento matemático como herramienta principal de análisis. Las áreas temáticas incluidas en la revista son:

- Dinámica de Poblaciones
- Sustentabilidad
- Biodiversidad
- Epidemiología
- Enfermedades no infecciosas
- Biotecnología
- Biomateriales
- Neurociencia
- Genética
- Fisiología
- Biología celular
- Entre otros temas de origen biológico que puedan ser modelados y estudiados matemáticamente

3. Visión: MMSM promueve el acceso al conocimiento de manera democrática y sin fines de lucro, por lo tanto la revista no efectúa cobros por publicación a los autores ni cobros de acceso a los lectores, tampoco restringe la libre circulación de sus artículos (sin embargo, siempre se debe referenciar correctamente a la fuente).

Además, busca valorizar la investigación científica producida en América Latina y el Caribe, ofreciendo una vitrina para los trabajos de investigadores jóvenes de la región, sin perjuicio de que se trata de una publicación disponible para los investigadores de todo el mundo y de todas las edades.

4. Fecha y número de publicaciones anuales: MMSB publicará tres números regulares por cada volumen, en los meses de: abril, agosto y diciembre de cada año. También podrá publicar números especiales dedicados a una temática específica o vinculados a un evento científico determinado.

5. Alcance idiomático: Español-Inglés.

6.Política de publicación, acceso a los contenidos, derechos de explotación: MMSB tiene una política de acceso abierto (OA), bajo el principio de disponibilidad gratuita, a los productos de investigación para el público general.

Bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional License (CC BY 4.0). https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ A menos que se indique lo contrario

MMSM es libre de pago o APC (Article Processing Charge).

MMSM proporciona acceso inmediato a todos sus contenidos.

La revista adhiere a los principios de Investigación Abierta (Open Science) y a los Principios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable), para la gestión de datos científicos.

7. Para los autores: se autoriza establecer copia en repositorios institucionales o personales, de preprint o posprint, siempre y cuando se cite la fuente o sitio institucional donde han sido publicados originalmente.

8. Para los lectores: se autoriza la reproducción total o parcial de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite debidamente la autoría y fuente completa, así como la dirección electrónica de la publicación.

9. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de la editorial, la revista o de la Universidad Tecnológica Metropolitana (UTEM).

10. Código ético: la Revista adhiere al Código del Commitee on Publication Ethics (COPE) para discutir y o sancionar toda materia relativa a los aspectos de la ética de la publicación. Véase: COPE Principios de Transparencia y Mejores Prácticas en Publicaciones Académicas, disponible en: https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.13

11. Detección o prevención del plagio: la Revista emplea el sistema de detección de plagio de la Universidad (UTEM) (véase https://www.urkund.com/es/), con motivo de salvaguardar la pertinencia u originalidad de los contenidos que se publicarán.

Editorial Policies

1. Character. The Journal of Mathematical Modeling of Biological Systems (MMSM) is an official publication of the Metropolitan Technological University, published through Ediciones UTEM.

2. Mission. MMSB seeks to disseminate original and unpublished works that increase the knowledge and understanding of biological systems through mathematical modeling as the main tool of analysis. The subject areas included in the journal are:

- Population Dynamics
- Sustainability
- Biodiversity
- Epidemiology
- Non-infectious diseases
- Biotechnology
- Biomaterials
- Neuroscience
- Genetics
- Physiology
- Cell biolog
- Among other topics of biological origin that can be modeled and studied mathematically.

3. Vision. MMSM promotes access to knowledge in a democratic and non-profit manner, therefore the journal does not charge authors for publication or access charges for readers, nor does it restrict the free circulation of its articles (however, the source must always be correctly referenced).

In addition, it seeks to value the scientific research produced in Latin America and the Caribbean, offering a showcase for the work of young researchers in the region, without prejudice to the fact that it is a publication available to researchers from all over the world and of all ages.

4. MMSB will publish an annual volume, with three issues per volume, with a publication date in April, August and December of each year.

MMSB will also publish special volumes that can be dedicated to a specific topic or linked to a scientific event.

5. Language scope: Spanish-English.

6. Publication policy and access to content. MMSB has an open access policy, under the principle of free availability, to research products for the general public.

Under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

7. For authors. it is authorized to establish a copy in institutional or personal repositories, preprint or postprint, as long as the source or institutional site where they were originally published is cited.

8. For readers. the total or partial reproduction of the texts published here is authorized as long as the authorship and full source are duly cited, as well as the electronic address of the publication.

9. The opinions expressed by the authors do not necessarily reflect the position of the publisher, the journal or the Universidad Tecnológica Metropolitana (UTEM).

10. Code of Ethics. the Journal adheres to the Code of the Committee on Publication Ethics (COPE) to discuss and or sanction all matters related to ethical aspects of the publication. See: COPE Principles of Transparency and Best Practices in Academic Publications, available at: https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.13

11. Code of Ethics. Detection or prevention of plagiarism. MMSB uses the University's plagiarism detection system (UTEM) (see https://www.urkund.com/es/), in order to safeguard the relevance or originality of the content to be published.

Tabla de contenidos

	AUTOR(ES)	PAÍS	INSTITUCIÓN	TÍTULO
1	Maria Eliza Antunes	BRASIL	São Paulo State University	Metastatic papillary thyroid cancer under treatment with different I-131 protocols: a mathematical model
	Izabel Cristina Rodrigues da Silva	BRASIL	University of Brasília	
	Rafael Martins de Morais	BRASIL	Sírio Libanês Brasília	
	Jairo Gomes da Silva	BRASIL	Federal Institute of Mato Grosso	
	Paulo Fernando de Arruda Mancera	BRASIL	São Paulo State University	
2	Rodrigo Del Valle Salamanca	CHILE	Universidad Católica del Maule	Un modelo de población animal afectada por una enfermedad tipo SIR y fragmentación de hábitat
	M. Eugenia Solís Ganga	CHILE	Universidad Católica del Maule	
	Kuo Shou Chiu	CHILE	Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación	
3	Tomaz Veloz	BELGIUM	Vrije Universiteit Brussel	A metapopulations epidemic model and its measures for potential mitigation
		CHILE	Universidad Andres Bello	
		CHILE	Fundación para el Desarrollo Interdisciplinario de la Ciencia, la Tecnología y las Artes - DICTA	
4	Ramiro O. Bustamante	CHILE	Universidad de Chile	Modelos Metapoblacionales y su importancia en ecología: más allá de Richard Levins

Metastatic papillary thyroid cancer under treatment with different I-131 protocols: a mathematical model

Maria Eliza Antunes[1], Izabel Cristina Rodrigues da Silva[2], Rafael Martins de Morais[3], Jairo Gomes da Silva[4] and Paulo Fernando de Arruda Mancera[5]

[1] *Graduate Program in Biometrics (UNESP), São Paulo State University, Institute of Biosciences, Botucatu, SP, Brazil*
[2] *Faculty of Ceilândia, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil*
[3] *Sírio Libanês Brasília, Brasília, DF, Brazil*
[4] *Federal Institute of Mato Grosso, Barra do Garças, MT, Brazil*
[5] *São Paulo State University, Institute of Biosciences, Botucatu, SP, Brazil*

Reception date of the manuscript: 20/01/20220
Acceptance date of the manuscript: 23/02/2022
Publication date: 29/04/2022

Abstract—A mathematical model was used to study numerically, the metastatic papillary thyroid cancer (PTC) response to protocols of treatment with radioiodine I-131 (RAI), considering different values for the RAI efficiency ratio. Besides that, scenarios with decreasing amounts of doses, and a higher dose first, followed by smaller ones, were also proposed. In some simulations the number of tumor cells did not decrease, indicating a resistance against RAI treatment conditions. The failure may mean a poorly structured treatment protocol regarding the type of therapy, doses, application intervals, or any of their combinations. RAI treatment scenarios with alternating dosages, starting with a higher dose followed by smaller ones, presented a possible successful treatment response, i.e., tumor elimination. This variation is not common in clinical practice, but the scenario sheds light on new possible forms of treatment. Through numerical simulations with the ordinary differential equations system, it was shown that mathematical models are important tools in the study of thyroid cancer and could assist in determining the most suitable treatment protocols for metastatic PTC.

Keywords—Ordinary differential equations, Allee effect, Interleukin, Iodine, Metastasis, Thyroglobulin.

Resumen— Se utilizó un modelo matemático para estudiar numéricamente, la respuesta del cáncer papilar de tiroides metastásico (CPT) a los protocolos de tratamiento con radioyodo I-131 (RAI), considerando diferentes valores para el ratio de eficiencia del RAI. Además, también se propusieron escenarios con cantidades decrecientes de dosis, y una dosis más alta primero, seguida de otras más pequeñas. En algunas simulaciones el número de células tumorales no disminuyó, lo que indica una resistencia a las condiciones de tratamiento con RAI. El fracaso puede significar un protocolo de tratamiento mal estructurado en cuanto al tipo de terapia, las dosis, los intervalos de aplicación o cualquiera de sus combinaciones. Los escenarios de tratamiento con RAI con dosis alternas, comenzando con una dosis más alta seguida de otras más pequeñas, presentaron una posible respuesta exitosa al tratamiento, es decir, la eliminación del tumor. Esta variación no es habitual en la práctica clínica, pero el escenario arroja luz sobre nuevas formas posibles de tratamiento. Mediante simulaciones numéricas con el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, se demostró que los modelos matemáticos son herramientas importantes en el estudio del cáncer de tiroides y podrían ayudar a determinar los protocolos de tratamiento más adecuados para el PTC metastásico.

Palabras clave— Ecuaciones diferenciales ordinarias, Efecto Allee, Interleucina, Yodo, Metástasis, Tiroglobulina

Introduction

Thyroid cancer, which is mainly restricted to the thyroid gland and regional lymph nodes, is one of the most common neoplasms worldwide, reaching 586,202 new cases identified only in 2020 (Kunadharaju et al., 2015; ACS, 2021). This sort of cancer is histopathologically classified, and its emergence depends on numerous factors such as age, sex, family history, and radiation exposure. Differentiated thyroid cancer (DTC) subtype - derived from follicular thyroid cells - accounts for 95 % of all thyroid cancers and includes papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC). In this scenario PTC represents approximately 80 % of DTCs. Physicians typically diagnosed this neoplasm after discovering gland nodules in routine imaging exams (e.g., magnetic resonance and ultrasound), and most of their patients are asymptomatic at the time of initial diagnosis (Ospina et al., 2020; Ramundo et al., 2020).

Tumoral biomarkers are macromolecules present in the tu-

mor that act as indicators of the presence of cancer. For PTC, an important biomarker is thyroglobulin (Tg), responsible for predicting the evolution of the disease, as its levels are used to determine the patient's response to treatment (Barbolosi et al., 2017; Haugen et al., 2016). In addition, interleukin 6 (IL-6), a cytokine that plays a central role in the regulation of inflammatory and immune processes, is widely studied regarding its influence on cancer, including in thyroid cancer, whose overexpression can be related to a poor prognosis (Guarino et al., 2010; Lumachi et al., 2010). Among available treatments for PTC, therapy with radioiodine I-131 (RAI) is included; this therapy has been used for more than 60 years and consists of systemic administration of I-131 to irradiate remaining thyroid tissue (Schmidbauer et al., 2017). Its success depends on some factors such as the amount of iodine that is absorbed by the gland, which can be measured through the sodium/iodide symporter (NIS) (Barbolosi et al., 2017; Silva et al., 2020). Defining the dose of RAI to be used involves taking into account the size and number of lesions, metastases, lymph node involvement, degree of radioactive iodine uptaken before treatment, patient's clinical condition, among others (Haugen et al., 2016).

Considering all the patients diagnosed with DTC, up to 10% develop distant metastases, in particular affecting lung and bone. Metastases can be discovered at the initial stage of the disease or can be identified during longitudinal follow-up (Haugen et al., 2016; Schmidbauer et al., 2017). In these situations, treatment with radioiodine is indicated if the disease is responsive to it (Schmidbauer et al., 2017; Barbolosi et al., 2017) and the best responders are patients with highly avid metastases without structural correlate on high-resolution imaging studies. There is no standard protocol established for the treatment of metastasis, but what usually occurs in clinical practice are periodic administrations of 4–11GBq, not exceeding an average cumulative activity of 22.2GBq (Barbolosi et al., 2017; Schmidbauer et al., 2017). In Belerwaltes et al. (1982), data from 532 patients undergoing DTC and PTC with distant metastases treated with RAI (doses between 3.7GBq and 6.5GBq) were used to assess the survival time and remission. As a result, those considered free of metastasis after RAI therapy survived three times longer than those who could not be healed.

Another study involving 109 patients who had DTC bone metastases is presented in Bernier et al (2000), aiming to evaluate survival time and the best therapeutic approach to be used. The patients underwent total thyroidectomy followed by RAI treatment. The treatment was either with a single ablative dose of RAI or with periodic treatment (6-18 months). Thus, the therapeutic dose of RAI ranged from 3.7–7.4 GBq, and the cumulative dose received by patients ranged from 3.7–44.4GBq. As a result, through a multivariate analyses the authors established that the cumulative dose of RAI, together with other factors such as the detection of bone metastases are independent prognostic features associated with improved survival in those patients.

Two-thirds of patients may become refractory to RAI, hindering the continuation of treatment itself and making it necessary to use other therapeutic modalities, such as targeted therapy and immunotherapy (Kunadharaju et al., 2015; Schmidbauer et al., 2017; Tirro et al., 2019). There are some absolute contraindications regarding the use of RAI, such as pregnancy and breastfeeding. In addition, relative contraindications include bone marrow depression, restricted pulmonary function and central nervous system metastases (Schmidbauer et al., 2017).

In recent years, mathematical modeling has expanded cancer knowledge by describing the phenomenon as tumor growth, for example, besides predicting responses to different treatment protocols (Kebew et al., 2000; Esnaola et al., 2001; Eftimie et al., 2011; Beerenwinkel et al., 2015). In Silva et al. (2019), a systematic review of works published between 2006 and 2019 was presented, involving the mathematical modeling of thyroid cancer using differential equations or similar. From this review, two studies are highlighted. In Barbolosi et al. (2017), an ordinary differential equation (ODE) model was proposed to assess the efficacy of RAI treatment in patients who underwent thyroidectomy, but later developed metastasis. In Traino and Martino (2006), the authors used linear-quadratic models to theoretically discuss the amounts of RAI administered in cases of metastasis and ablation of cells remaining in the thyroid after surgery.

An ecology concept used in cancer research from mathematical modeling is the Allee effect (Silva et al., 2020; Delitala and Ferraro, 2020). This effect is defined as a positive association between any individual fitness component and the number or the population density in the same species (Stephens et al., 1999). The Allee effect is observed in some populations where the population is extinct below a certain threshold, that is, at an unstable equilibrium where, below it, the population decreases toward extinction. Recent progress in cancer research has shown that tumors, like other species that fight for survival, harbor an intricate population dynamics, suggesting the possibility of exploring their ecology for possible treatments (Silva et al., 2020; Kebew et al., 2000; Korolev et al., 2014).

The aim of this work is to evaluate, through numerical simulations of a mathematical model, the metastatic PTC response to different treatment protocols regarding doses and numbers of applications of RAI. The model to be described consists of a system of ODEs, whose variables are the used doses of RAI, the number of tumor cells, and the serum concentrations of IL-6 and thyroglobulin.

MATHEMATICAL MODEL

Metastatic PTC cases under treatment with the RAI is the topic under modeling. In these cases, the therapy usually consists of periodic administrations of RAI, but it is possible to apply a treatment with periodic administrations and different doses (Barbolosi et al., 2017). The mathematical model used in the simulations was proposed by Silva et al. (2020) and takes into account the Allee effect associated with the tumor dynamics and the PTC treatment with RAI. The system of equations has four variables, all depending on the time, t, where A represents the used dose of radioiodine, N represents the number of tumor cells, I represents the serum concentration of IL-6 and T_g represents the serum concentration

of thyroglobulin. The model is given by:

$$\begin{cases} \dfrac{dA}{dt} = -a\log(2)A, \\ \dfrac{dN}{dt} = \alpha(1-k\exp(-(\beta I))N\left(\frac{N}{Q}-1\right)\left(1-\frac{N}{K}\right) - \rho AN, \\ \dfrac{dI}{dt} = \sigma + \frac{cN}{\gamma+N} + bA - mI, \\ \dfrac{dT_g}{dt} = pN - d\ T_g. \end{cases} \tag{1}$$

Table 1 presented the description of the parameters and the values used in the simulations are present in Table 2.

TABLE 1: PARAMETERS AND DESCRIPTIONS.

Parameter	Description
a	Elimination rate of RAI presenting delay in tumor cells
α	Proliferation rate of tumor cells under the influence of IL-6
k	Coefficient on the action of IL-6 on tumor proliferation
β	Rate of influence of IL-6 on tumor proliferation
Q	Population threshold of the Allee effect
K	Carrying capacity of the tumor
ρ	Efficiency rate of RAI on tumor cells
σ	Rate of normal production of IL-6
c	Rate of production of IL-6 by tumor mass
γ	Relationship between IL-6 production and tumor size
b	IL-6 production rate due to RAI treatment
m	IL-6 natural elimination rate
p	Rate of Tg production by tumor cells
d	Rate of Tg elimination from the blood flow

TABLE 2: PARAMETERS, USED VALUES, UNITS AND REFERENCES.

Parameter	Value	Unit	Reference
a	3	month^{-1}	Barbolosi et al. (2017)
α	7.5×10^{-1}	month^{-1}	Silva et al. (2020)
k	7.2×10^{-1}	-	Silva et al. (2020)
β	2×10^{3}	$({}^{\dagger}\text{pg}^{-1}\times\text{mL}^{**})$	Silva et al. (2020)
Q	5×10^{8}	cells	Wilkie and Hanhnfeldt (2013)
K	1×10^{10}	cells	Wilkie and Hanhnfeldt (2013)
ρ	-	$(\text{GBq}^{*}\times\text{month})^{-1}$	Barbolosi et al. (2017)
σ	5×10^{-2}	${}^{\dagger}\text{pg}\times(\text{mL}^{**}\times\text{month})^{-1}$	Silva et al. (2020)
c	5×10^{-1}	${}^{\dagger}\text{pg}\times(\text{mL}^{**}\times\text{month})^{-1}$	Silva et al. (2020)
γ	1×10^{9}	cells	Silva et al. (2020)
b	2×10^{-2}	${}^{\dagger}\text{pg}\times(\text{mL}^{**}\times\text{month}\times\text{GBq}^{*})^{-1}$	Silva et al. (2020)
m	2.38×10^{-2}	month^{-1}	Silva et al. (2020)
p	3.86×10^{-9}	${}^{\ddagger}\mu\text{g}\times(\text{L}\times\text{month})^{-1}$	Barbolosi et al. (2017)
d	3.19×10^{-1}	month^{-1}	Barbolosi et al. (2017)

As presented in Silva et al. (2020), the first equation comes from the exponencial decay law $A(t) = A_0\exp(\lambda t)$, and represents the continuous therapeutic effect of RAI on tumor cells. For the a parameter, we used the biological half-life concept, which is the closest to the elimination rate of RAI with delay in tumor cells (Schmidbauer et al., 2017). This half-life is an important factor to determine the effectiveness of radioiodine therapy because it is generally shorter in tumors than in normal thyroid tissue. For instance, biological iodine half-life in the thyroid is 80 days in patients with normal thyroid function, 5 to 40 days in patients with hyperthyroidism, and approximately 10 days in patients with DTC (Amdur and Mazzaferi, 2000). Thus, we considered $a = 3$ month^{-1}. The expression $\alpha(1-k\exp(-(\beta I))$ represents the proliferation rate of metastatic tumor cells under the influence of IL-6. The parameter Q represents the Allee threshold, with $0 < Q < K$, where K is the tumor cells' carrying capacity, i.e., the maximum of tumor cells in the microenvironment can achieve with the available nutrients (Sachs et al., 2001). The threshold Q denotes a maximum cancer resistance to antitumor immune action and treatment with RAI. If N decreases to values close enough to Q during treatment, the rate $\frac{dN}{dt}$ will always become negative, representing a therapeutic efficacy capable of tumor elimination (Silva et al., 2020; Delitala and Ferraro, 2020). The third equation represents the influence of IL-6 on tumor cells, considering its natural production (σ), the one caused by the tumor ($\frac{cN}{\gamma+N}$), the increase in its levels due to RAI treatment (b) and its natural elimination (m). The last equation deals with thyroglobulin levels, considering a production rate by tumor cells (p) and also an elimination rate (d).

The model has three equilibrium points that represent scenarios of

- tumor elimination $(N < Q)$, $P_1 = \left(0, 0, \dfrac{\sigma}{m}\right)$;
- the threshold of the Allee effect $(N = Q)$, $P_2 = \left(0, Q, \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Qc}{(Q+\gamma)m}\right)$;
- the progression to metastasis $(N > Q)$, $P_3 = \left(0, K, \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Kc}{(K+\gamma)m}\right)$.

In the analysis of the equilibrium points of the studied model (1), the last equation is not considered. The reason for this choice is because the variable Tg does not affect the others one, but it is a crucial tumor marker (Silva et al., 2020). The ODE system was solved numerically in MATLAB ©[1] using the fourth-order Runge-Kutta method. In all simulations the initial conditions were $N(0) = 1.12\times10^{9}$ cells, $I(0) = 7.98$ pg/mL and $Tg(0) = 10$ µg/L, with t given in months and $Q = 5\times10^{8}$cells (Silva et al., 2020).

NUMERICAL SIMULATIONS

We numerically simulated different treatment scenarios for metastatic PTC with RAI, including alternation in the value of doses (which is not always part of clinical practice), seeking to assess which therapeutic approaches regarding tumor cell elimination would be the best. According to Schmidbauer et al. (2017), for metastatic thyroid cancer, RAI doses between 4-11GBq are administered, depending on the patient's characteristics, which is the interval considered here. Different values for the RAI efficiency rate in tumor cells, ρ, were used based on the value proposed by Barbolosi et al. (2017) ($\bar{\rho} = 0.00407$ $(\text{GBq}\times\text{t})^{-1}$). The results are shown below.

RESULTS AND DISCUSSION

Figures 1 and 2 show treatment scenarios with doses of 4GBq of activity every five months, which is one of the protocols shown in IPEN (2015), respecting the fact that, during treatment, the average cumulative activity (defined as the sum of the round dosages) does not exceed 22.2GBq. As noted in Figure 2, RAI treatment eliminates the tumor cell population over time for larger values for ρ, which in a clinical setting represents a potential success. The ρ threshold

[1]License 41047170

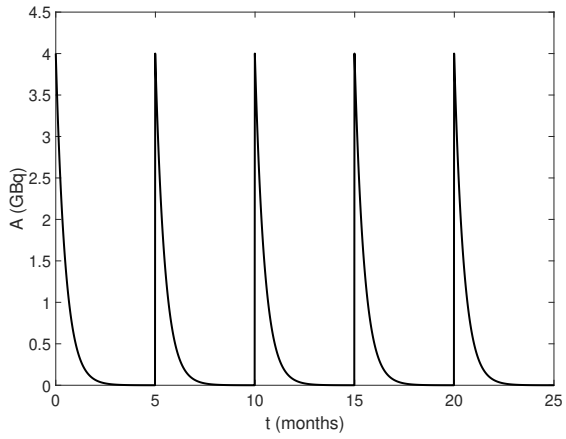


Figure 1: Representation of the treatment with periodic doses of 4GBq every five months, respecting the average cumulative activity.

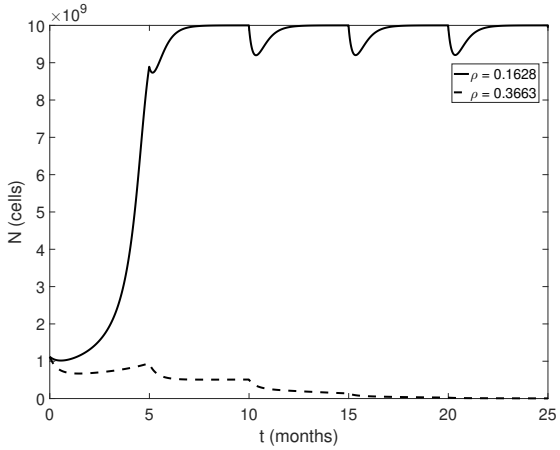


Figure 2: Number of tumor cells under treatment with doses of 4GBq of activity every five months, with $N(0) = 1.12 \times 10^9$ cells and different values for ρ $(\text{GBq}\times\text{month})^{-1}$.

that determines the success or failure of this treatment is close to $(85\bar{\rho})$, that is, $\rho = 0.3459$, as seen in Figure 3. For $\rho = 0.3418$ $(\text{GBq} \times \text{t})^{-1}$ $(\approx 84\bar{\rho})$ and values smaller than it, the cancer cells tend to carrying capacity, even with RAI treatment.

The model proposed by Barbolosi et al. (2017) aimed to identify the need to change the concentration and even the quantity of the RAI administration. Therefore, a treatment scenario with dosage change (Figures 4 and 5) was simulated. This alternation is not common in clinical practice, but it may be a possibility for future treatments. Based on the range of values presented in Schmidbauer et al. (2017), RAI treatment was administered every five months, with the first dose being 11GBq, followed by 4GBq, 2GBq and 4GBq.

Using $\rho = 0.1628$ $(\text{GBq}\times\text{month})^{-1}$ (Figure 5) and an alternating administration of RAI doses (Figure 4), it is possible to observe the number of tumor cells heading towards zero. In a clinical scenario, this result can be interpreted as a possible successful treatment. It is possible to observe that the levels of IL-6 and Tg vary over the time dependind on the number of tumor cells. This was expected and is aligned

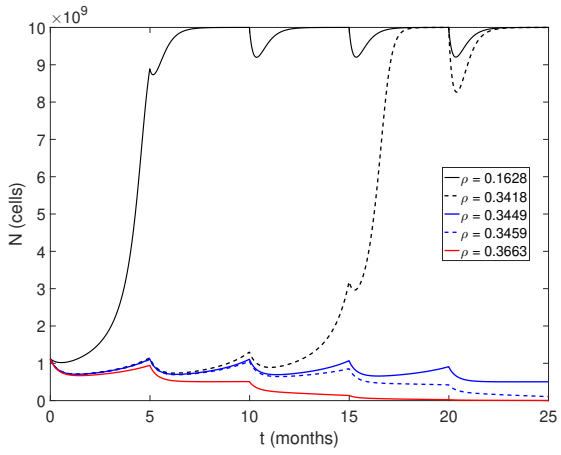


Figure 3: Number of tumor cells under RAI treatment considering different values for ρ.

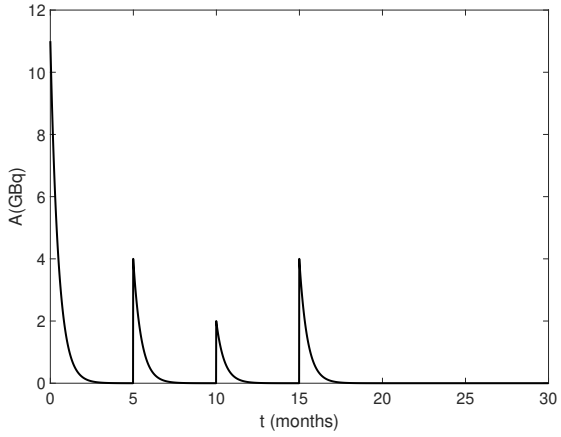


Figure 4: Representation of dose change over time, starting with 11GBq, followed by doses of 4GBq, 2GBq and 4GBq every five months.

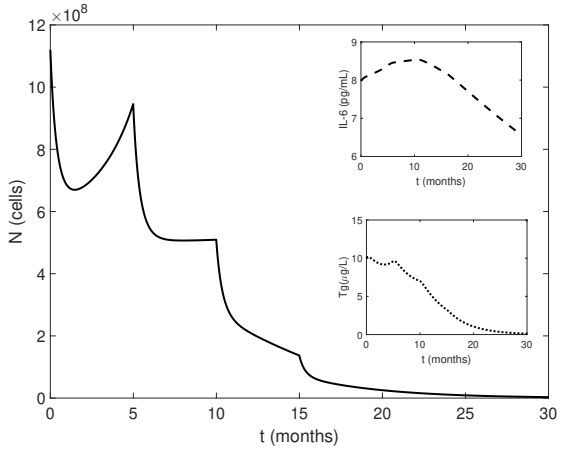


Figure 5: The effect of the treatment on the cell population with RAI with different doses, where $\rho = 0{,}1628$ $(\text{GBq}\times\text{month})^{-1}$, $N(0) = 1.12 \times 10^9$ cells, $I(0) = 7.98$pg/mL and $Tg(0) = 10\mu$g/L.

with their use in clinical practice as biomarkers. Without the alternating doses, as presented in Figure 2, the tumor cells tend towards carrying capacity.

Still using the same efficiency rate $\rho = 0.1628$

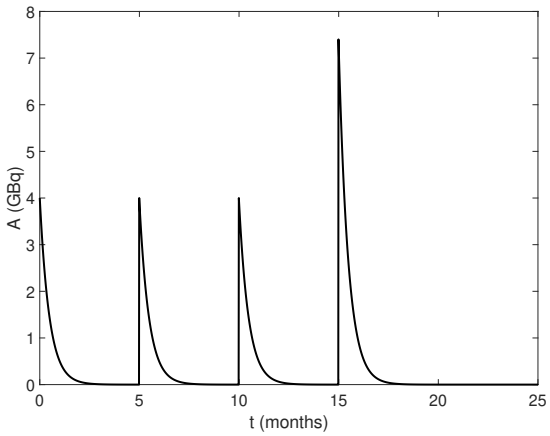


Figure 6: Representation of the treatment with three doses of 4GBq every five months and a 4th dose of 7.4GBq.

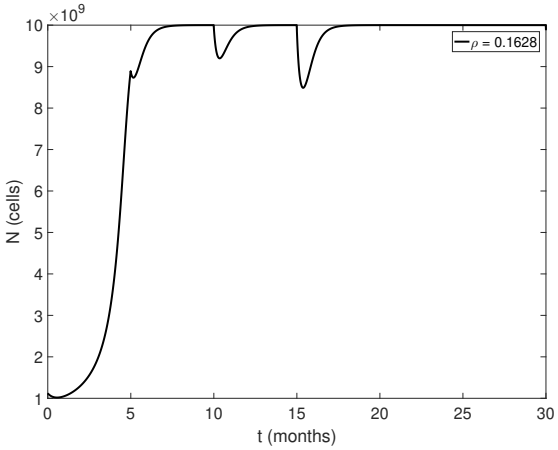


Figure 7: Number of tumor cells under treatment with alternating doses, where $\rho = 0.1628$ (GBq×month)$^{-1}$ and $N(0) = 1.12 \times 10^9$ cells.

(GBq×month)$^{-1}$, a third treatment scenario with doses of 4GBq every five months was simulated. In this case, the first three doses were 4GBq and, before the fourth dose, the effectiveness of the treatment in eliminating the tumor population was verified. If the number of tumor cells did not decrease to the limit associated with the Allee effect, the fourth dose of RAI would be 7.4GBq (see Figure 7). Otherwise, the fourth dose would remain at 4GBq. As treatment with doses of 4GBq of activity every five months was not sufficient for tumor elimination, the fourth dose of 7.4GBq was necessary. However, even applying the four doses, as shown in Figure 7, tumor cells tend to carrying capacity over time.

Through the presented results, it is noted that the tumor will only possibly be eliminated if the population of tumor cells is reduced to a value close to the parameter $Q = 5 \times 10^8$ cells (Figures 2 and 5). This is easier when there is a combination of a high dose of RAI at the beginning of treatment, when there are fewer tumor cells. Otherwise, as the population already tends to carrying capacity, the Allee effect threshold is more difficult to be reached, and therefore, the treatment tends to have no effect on elimination (Figures 1 and 7).

Figure 8 shows the relationship between the initial dose

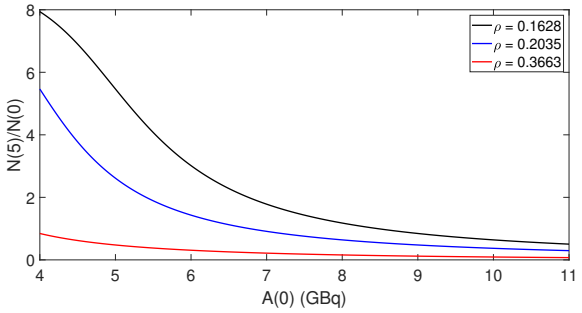


Figure 8: The effect of the initial dose of radioiodine $A(0)$ on the behaviour of the number of tumor cells at $t = 5$ months, $N(5)$ divide by its initial number, $N(0)$.

$A(0)$ and the ratio $N(5 \text{ months})/N(0)$. For $\rho = 0.1628$, an initial dose approximately 10GBq would be necessary for the number of tumor cells at the end of five months to be lower than $N(0)$. Considering $\rho = 0.2035(50\bar{\rho})$, the same result would be possible for an initial dose starting at 8GBq. Finally, for $\rho = 0.3663$, a initial dose starting at 4GBq already promote $N(5) < N(0)$.

Thus, the scenarios obtained with simulations of different doses show that the largest applications must be administered in the first doses for a possible successful treatment. In a personalized treatment, the ideal would be for this alternation of doses to be accompanied by the measurement of Tg indices, given that the objective in this case is precisely to reduce the size or number of doses throughout the treatment.

CONCLUSIONS

Using the model proposed by Silva et al. (2020), we simulated different treatment scenarios for metastatic PTC using RAI. The low values attributed to the parameter ρ, based in Barbolosi et al. (2017), may be associated with the lack of response to treatment, or correlated with the tumor undergoing a series of molecular changes (Smith et al., 2009; Ringel et al., 2001). Usually, in such cases, patients are refractory to RAI treatment due to a reduction in NIS, requiring other therapeutic modalities not based on iodine incorporation. A strategy that proved to be efficient in a potentially successful treatment was the alternation of doses of RAI, where the treatment started with a higher dose and was followed by smaller doses, even in cases where low values were attributed to ρ. For this alternation to be used in clinical practice, more studies and clinical trials are needed. Also, we observed that mathematical modelling is an important tool in cancer clinical studies as they might assist in determining the most effective treatment protocols for metastatic PTC and, thereby, avoid harmful side effects or ineffective treatments.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. No potential conflicts of interest were disclosed.

REFERENCES

[1] ACS (2021). *Cancer Facts & Figures 2021*. American Cancer Society.

[2] Amdur, R. J. and Mazzaferi, E. L. (2000). *Essentials os Thyroid Cancer Management*, volume 1. Springer.

[3] Barbolosi, D., Summer, I., Meille, C., Serre, R., Kelly, A., Zerdoud, S., Bournaud, C., Schvartz, C., Toubeau, M., Toubert, M., Keller, I., and Taïeb, D. (2017). "Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine". *Oncotarget*, 8(24):305–316.

[4] Beerenwinkel, N., Schwarz, R. F., Gerstrung, M., and Markowetz, F. (2015). "Cancer evolution: mathematical models and computational inference". *Bulletin of Mathematical Biology*, 64(1):e1–e25.

[5] Belerwaltes, W. H., Nishiyama, R. H., Thompson, N. W., Copp, J. E., and Kubo, A. (1982). "Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following university of Michigan therapy". *Journal of Nuclear Medicine*, 23(4):561–568.

[6] Bernier et al, M. (2000). "Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4):1568–1573.

[7] Delitala, M. and Ferraro, M. (2020). "Is the Allee effect relevant in cancer evolution and therapy?" *AIMS Mathematics*, 6(5):7649–7660.

[8] Eftimie, R., Bramson, J., and Earn, D. (2011). "Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models". *Bulletin of Mathematical Biology*, 73(1):2–32.

[9] Esnaola, N. F., Cantor, S. B., Sherman, S. I., Lee, J. E., and Evans, D. B. (2001). "Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decisionanalysis". *Surgery*, 130(06):1321–1331.

[10] Guarino, V., Castellone, M. D., Avilla, E., and Melillo, R. M. (2010). "Thyroid cancer and inflammation". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 321(1):94–102.

[11] Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., and Wartofsky, L. (2016). "2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". *Thyroid*, 26(1):1–133.

[12] IPEN (2015). "Bula do iodeto de sódio ^{131}I". Technical report Nº 0015, *Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)*, Rio de Janeiro.

[13] Kebew, E., Duh, K. Y., and Clark, O. H. (2000). "Total thyroidectomy or thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated thyroid cancer: Surgical decision analysis of a controversy using a mathematical model". *World Journal of Surgery*, 24(1):1295–1302.

[14] Korolev, K. S., Xavier, J. B., and Gore, J. (2014). "Turning ecology and evolution against cancer". *Nature Reviews Cancer*, 14(1):371–380.

[15] Kunadharaju, R., Goyal, G., Rudraraju, A., and Silberstein, P. T. (2015). "New treatment options for metastatic thyroid cancer". *Federal Practitioner*, 32:21S–26S.

[16] Lumachi, F., Basso, S. M. M., and Orlando, R. (2010). "Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer". *Cytokine*, 50(3):229–233.

[17] Ospina, N. S., Iñiguez-Ariza, N. M., and Castro, M. R. (2020). "Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment". *Hormone and Metabolic Research*, 52(8):1–20.

[18] Ramundo, V., Goia, C. R. T., Falcone, R., Lamartina, L., Biffoni, M., Giacomelli, L., Filetti, S., Durante, C., and Grani, G. (2020). "Diagnostic performance of neck ultrasonography in the preoperative evaluation for extrathyroidal extension of suspicious thyroid nodules". *World Journal of Surgery*, 44(8):2669–2674.

[19] Ringel, M. D., Anderson, J., Souza, S. L., Burch, H. B., Tambascia, M., Shriver, C. D., and Tuttle, R. M. (2001). "Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer". *Modern Pathology*, 14(4):289–296.

[20] Sachs, R. K., Hlatky, L. R., and Hahnfeldt, P. (2001). "Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment". *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12):1297–1305.

[21] Schmidbauer, B., Menhart, K., Hellwig, D., and Grosse, J. (2017). "Differentiated thyroid cancer treatment: state of the art". *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1292):1–17.

[22] Silva, J. G., Morais, R. M., Silva, I. C. R., Adimy, M., and Mancera, P. F. A. (2020). "A mathematical model for treatment of papillary thyroid cancer using the Allee effect". *Journal of Biological Systems*, 28(03):701–718.

[23] Silva, J. G., Morais, R. M., Silva, I. C. R., and Mancera, P. F. A. (2019). "Mathematical models applied to thyroid cancer". *Biophysical Reviews*, 11(1):183–189.

[24] Smith et al., V. E. (2009). "A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer". *Journal of Cell Science*, 122(18):3393–3402.

[25] Stephens, P., Sutherland, W., and Freckleton, R. (1999). "What is the Allee effect?" *Oikos*, 85:185–190.

[26] Tirro, E., Martorana, F., Romano, C., Vitale, S. R., Motta, G., Gregorio, S. D., Massimino, M., Pennisi, M. S., Stella, S., Puma, A., Gianì, F., Russo, M., Manzella, L., and Vigneri, P. (2019). "Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice". *Genes*, 10(9):1–33.

[27] Traino, A. C. and Martino, F. D. (2006). "Dosimetric algorithm for patient-specific ^{131}i therapy of thyroid cancer based on a prescribed target-mass reduction". *Physics in Medicine & Biology*, 51(1):6449–6456.

[28] Wilkie, K. P. and Hanhnfeldt, P. (2013). "Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion". *interface Focus*, 3(4):20130010.

Un modelo de población animal afectada por una enfermedad tipo SIR y fragmentación de hábitat

A model of animal population affected by a SIR-type disease and habitat fragmentation

Presentado por: Fernando Córdova-Lepe

Rodrigo Del Valle Salamanca[1], M. Eugenia Solís Ganga[1] y Kuo Shou Chiu[2]

[1] *Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile*
[2] *Departamento de Matemática, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago, Chile*

Fecha de recepción del manuscrito: 18/04/2022
Fecha de aceptación del manuscrito: 18/04/2022
Fecha de publicación: 29/04/2022

Resumen—Este trabajo presenta un modelo matemático que asume la existencia de una población animal que, desde el punto de vista epidemiológico, está siendo afectada por una enfermedad infecciosa del tipo SIR y, desde el punto de vista ecológico, su hábitat se encuentra en un proceso paulatino de fragmentación. Realizamos una primera aproximación a su comportamiento dinámico mediante representaciones gráficas de simulaciones numéricas.

Palabras clave— Eco-epidemiología, Enfermedades SIR, Fragmentación de Hábitat

Abstract—This work presents a mathematical model that assumes the existence of an animal population that, from an epidemiological point of view, is being affected by an infectious disease of the SIR type and, from an ecological perspective, its habitat is in a gradual process of fragmentation. We make a first approximation to its dynamic behavior through graphical representations of numerical simulations.

Keywords—Eco-epidemiology, SIR Diseases, Habitat Fragmentation

Introducción

Es sabido que uno de los factores claves para desestabilizar poblaciones animales, causando pérdida de biodiversidad, es la fragmentación de sus territorios, lo que está fuertemente documentado (Wu, 2013), (Fahrig, 1998), (Fahrig, 2001), (Fahrig, 2003), (Tischendorf et al., 2005), (Forman, 1995), (Franklin et al., 2002), (Heberner et al., 2012), (Hurrison y Bruna, 1999) y (Lindenmayer y Fischer, 2006). En Del-Valle y Córdova-Lepe (2014) y Córdova-Lepe et al. (2018b) se presentan modelos matemáticos de procesos de fragmentación de hábitat, asumiendo el sentido de quiebre (pérdida progresiva de conectividad) sin pérdida de hábitat. Esto es, un borde interno crece gradualmente y finaliza dividiendo el hábitat en dos pedazos, parches adjuntos. En mencionados trabajos, la principal novedad matemática fue considerar un solo sistema de ecuaciones diferenciales para representar el periodo total del proceso de fragmentación progresiva de un hábitat, desde un territorio continuo hasta la división en dos parches aislados, pero adyacentes.

Otro elemento que perjudica a las poblaciones es el desarrollo de enfermedades en éstas, en particular, aquellas que son transmisibles de individuo a individuo por la presencia de un patógeno que viaja a un nuevo huésped por contacto. La bibliografía referente a modelos matemáticos que representan el desarrollo de brotes epidémicos en poblaciones es abundante. En particular, los que siguen la perspectiva de los compartimentos sin posibilidad de reinfección, que clasifican a un individuo de la población como susceptible, infeccioso y apartado del sistema. En otras palabras, un miembro de la población está expuesto al patógeno, infectando a otros con el agente, o ya está retirado del sistema (ya sanó, aislado o ya murió). Nos referimos a los denominados modelos tipo SIR.

La principal novedad de nuestro enfoque es cruzar, en un único modelo matemático poblacional, el fenómeno ecológico de la fragmentación con el desarrollo de una enfermedad infecciosa. Lo anterior con el fin de estudiar las consecuencias epidemiológicas. En este sentido, tomamos el modelo de fragmentación (sin pérdida de hábitat) de uno a dos parches, presentado en (Córdova-Lepe et al., 2018b), pero subdividiendo sus variables de estado en compartimentos sanitarios, como se hace en un modelo SIR clásico (Kermack y McKendrick, 1827), (Hethcote, 1989) y (Córdova-Lepe et al., 2018a). Por lo que, el modelo resultante puede considerarse como un objeto propio del campo de la eco-epidemiología.

Hay una segunda perspectiva interpretativa de nuestro trabajo. Sabemos que ante brotes epidémicos (*v.g.*, en animales) de mayor riesgo social o económico, la autoridad sanitaria normalmente está facultada para implementar medidas de emergencia de orden drástico. Uno de estos es la cuarentena, la separación y restricción de traslados de animales que puedan haber estado en contacto (Britannica, 1). Esto está relacionado con los cordones sanitarios que denota la barrera ejecutada para evitar la propagación de una enfermedad infecciosa. Tenga en cuenta que no siempre se puede establecer una barrera en términos inmediatos, como a través de una simple orden de cerrar los puntos de cruce en una frontera ya establecida, a veces será necesario construir físicamente dicha barrera, lo que siempre lleva tiempo hasta que se logre el cierre totalmente. Este es un significado interpretado que es posible dar a nuestro modelo. Aquí, no nos referimos al aislamiento, porque en sentido estricto es la separación de un individuo enfermo de los sanos. Estamos pensando en la fragmentación por aislar una parte del territorio que lleva un tiempo de implementación material hasta que no es permeable. Notemos que durante este tiempo la dinámica de contagio continúa dentro de las áreas en aislamiento, pero la probabilidad de contactos (traducido en contagios) de un individuo susceptible con uno infeccioso de un fragmento diferente comienzan a disminuir.

Una propuesta de modelo matemático para entender cómo un proceso de fragmentación paulatino altera la prevalencia de una enfermedad, tanto en las partes en las que se está separado la población original como en su conjunto, es el principal objetivo del presente trabajo. Lo anterior, con el fin de otorgar herramientas teóricas para la toma de decisiones en el ámbito ecológico y/o epidemiológico. En este escrito, este estudio se limita a presentar posibilidades dinámicas a partir de simulaciones numéricas del modelo.

EL MODELO SIR CON FRAGMENTACIÓN

Ley de acción de masas

Consideramos una población determinada de tamaño N y cuyos individuos comparten un territorio Ω de medida $m(\Omega)$ en el que se distribuyen con completa uniformidad. En esta población irrumpe una enfermedad para la cual categorías como sexo y edad de un individuo no son importantes. Además, se asume que un modelo de transmisión para la enfermedad es el que compartimenta la población en tipos susceptibles, infecciosos y recuperados (SIR), cuyas abundancias en el tiempo se denotan respectivamente mediante funciones $S(t), I(t)$ y $R(t)$. Se asume también que existen dos flujos básicos (por unidad de tiempo): el flujo infeccioso ($S \to I$) y el de recuperación ($I \to R$). Con respecto a la primera, la ley de acción de masas (Voit et al., 2015) se usa clásicamente para cuantificar la $\mathscr{J}$ incidencia. Esto supone que el número de propagaciones susceptibles por unidad de tiempo es proporcional a la densidad $I/m(\Omega)$ de la subpoblación infecciosa y toma la forma

$$\mathscr{J} = \beta_* S\{I/m(\Omega)\}, \tag{1}$$

donde β_* es la constante de proporcionalidad. Bajo este supuesto de uniformidad en la distribución de la población, tenemos $m(\Omega) = N/\delta$, con δ denotando la densidad en Ω. De modo que,

$$\mathscr{J} = \beta SI/N, \tag{2}$$

donde β es la tasa de contagio dada por $\beta_*\delta$. Las expresiones (1) y (2), obviamente son equivalentes, pero en este trabajo hacemos uso de (1).

Ahora, si el hábitat de la población se está dividiendo para llegar a ser la unión de dos zonas A y B ($\Omega = A \cup B$), tendremos $S = S_A + S_B$, $I = I_A + I_B$ y $N = N_A + N_B$, donde los subíndices indican membresía (a la respectiva zona) de los individuos contabilizados.

Notemos que, los individuos susceptibles de A se infectan con respecto a la densidad del grupo infectado de acuerdo a

$$\beta S_A \frac{I_A + I_B}{N_A + N_B} \quad \text{o} \quad \beta S_A \frac{I_A}{N_A}, \tag{3}$$

dependiendo de si A y B están respectivamente totalmente conectados o desconectados y, esto será, de manera similar (simétrica) para los susceptibles en B. Una novedad del modelo que presentamos es conjeturar una expresión intermedia (durante el proceso de fragmentación) para los infectados (3) que conectará el caso de hábitat totalmente acoplado con el de totalmente fragmentado.

Modelo SIR basal

La dinámica SIR de la enfermedad incorporando nacimientos y muertes por unidad de tiempo, pero manteniendo la población en equilibrio, se representa por la ecuación

$$\begin{cases} S' &= -\beta_* S\{I/m(\Omega)\} + \mu(N - S) \\ I' &= +\beta_* S\{I/m(\Omega)\} - (\gamma + \mu)I \\ R' &= +\gamma I - \mu R, \end{cases} \tag{4}$$

donde γ y μ son los parámetros de las tasas per cápita de recuperación y mortalidad (igual a la natalidad); y β_* la mencionada tasa de contagio.

Se sabe que al inicio de la enfermedad ($t = t^*$), cuando $I(t^*) = 1$ y $S(t^*) = N$, es decir, a la llegada de un primer infeccioso, la rapidez de partida del contagio viene dado por el número reproductivo básico (NRB), éste está dado por:

$$\mathscr{R}_0 = \beta_* \frac{N}{m(\Omega)} \frac{1}{\gamma + \mu} = \frac{\beta_* \delta}{\gamma + \mu} = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \tag{5}$$

Nótese que $I'(t^*) = (\gamma + \mu)\{\mathscr{R}_0 - 1\}$.

Nota 1 *Dada la expresión (5), es importante rescatar cómo el segundo término de las igualdades da cuenta de la dependencia del NRB del tamaño de los hábitats en poblaciones que se encuentran uniformemente distribuidas.*

Incorporando fragmentación

Ahora, pensando que el territorio de una determinada población de animales se está fragmentando paulatinamente, para luego terminar éste dividido en dos parches, denotados por A y B. Es natural el preguntarnos por las consecuencias epidemiológicas de este proceso.

Asumiremos que el proceso de fragmentación comienza en un instante t_i y termina en $t_f > t_i$, por lo que, para las zonas A y B que componen el territorio, este proceso determina tres escenarios secuenciados en el tiempo:

C: Las zonas A y B están completamente **conectadas** durante un período $[0,t_i]$,

F: Está ocurriendo un proceso de **fragmentación**, que va desconectando A y B, en el intervalo de tiempo $[t_i,t_f]$, y

D: El proceso de fragmentación ya terminó y ahora A y B son parches completamente **desconectados**, esto para todo $t \geq t_f$.

Nos interesa describir con un solo sistema diferencial la dinámica de propagación del contagio en estas etapas.

Asumiremos que no existe diferenciación del parámetro β_*, que denominaremos *tasa de contagio no territorial*, entre las zonas A y B. Así, si consideramos el uso de un subíndice X, $X \in \{A,B\}$, para denotar la pertenencia de un subgrupo epidémico S, I o R, y además, la ecuación del compartimento infeccioso en (4), tenemos los siguientes escenarios:

C: (**Conectadas**) Para cada instante en el intervalo $[t_0,t_i]$, se satisface

$$\left\{\begin{array}{rcl} I_A' &=& \beta_* S_A \left\{\frac{I_A+I_B}{m(A)+m(B)}\right\} - (\gamma+\mu) I_A \\ I_B' &=& \beta_* S_B \left\{\frac{I_B+I_A}{m(B)+m(A)}\right\} - (\gamma+\mu) I_B. \end{array}\right. \tag{6}$$

Ya que $m(\Omega) = m(A)+m(B)$ $(A \cap B = \phi)$, notemos que sumando ambas ecuaciones en (6), conseguimos la segunda ecuación de (4).

La condición de crecimiento de la enfermedad a la llegada a la población ($S_A = N_A$ y $S_B = N_B$) de un primer infectado en el instante t^* es $I'(t^*) = I_A'(t^*) + I_B'(t^*) > 0$. Si en este caso uno llega a A, tenemos $I_A(t^*) = 1$ e $I_B(t^*) = 0$. Así,

$$I_A'(t^*) = \beta_* \frac{N_A}{m(\Omega)} - (\gamma+\mu) \quad \text{e} \quad I_B'(t^*) = \beta_* \frac{N_B}{m(\Omega)}.$$

De modo que $I'(t^*) = \beta_* \delta - (\gamma+\mu) > 0$, esto es, si $\mathscr{R}_0 > 1$. Si el primer infectado hace su llegada por la zona B, se obtiene la misma condición por simetría.

F: (**Fragmentación**) Ubicados en el tiempo en cualquier instante t en el periodo $[t_i,t_f]$, definiremos subzonas $A(t)$ y $B(t)$ de A y B respectivamente, que para cada par de instantes t_1 y t_2, $t_1 < t_2$, ambos tiempos en $[t_i,t_f]$, satisfacen

$$A = A(t_i) \supset A(t_1) \supset A(t_2) \supset A(t_f) = \phi, \tag{7}$$

lo mismo al remplazar B por A en (7). Es decir, representan territorios decrecientes. En otras palabras, tanto $A(t)$ como $B(t)$, son funciones conjuntistas, que como subconjuntos de A y B, en ese período de tiempo decrecen y pasan de ser del todo a la nada.

La idea, al introducir $A(t)$ y $B(t)$, es que, por ejemplo con respecto a A, el territorio $B(t)$ represente la parte máxima de B con la que interactúa. Es decir, la zona $A \cup B(t)$ se visualiza como la unidad territorial de interacción epidemiológica, en el instante t del proceso de fragmentación. Unidad que según (7) comienza $(t = t_i)$ siendo $A \cup B$, es decir Ω, y termina $(t = t_f)$ convertida en A.

Así, la tasa a la que los susceptibles en A se infectan con los infectivos en $A \cup B(t)$, según (1), en el instante t de la fragmentación, es:

$$\mathscr{J} = \beta_* S_A \frac{I_A + I_{B(t)}}{m(A)+m(B(t))}, \tag{8}$$

donde $I_B(t)$ representa el número de infectivos en $B(t)$. Similarmente si miramos con respecto a B.

Entonces, en instantes en $[t_i,t_f]$, una representación factible de la variación de grupos infecciosos, pues se han mantenido los significados, es:

$$\left\{\begin{array}{rcl} I_A' &=& \beta_* S_A \left\{\frac{I_A+I_{B(t)}}{m(A)+m(B(t))}\right\} - (\gamma+\mu) I_A \\ I_B' &=& \beta_* S_B \left\{\frac{I_B+I_{A(t)}}{m(B)+m(A(t))}\right\} - (\gamma+\mu) I_B. \end{array}\right. \tag{9}$$

D: (**Desconectados**) Luego de la fragmentación de las poblaciones en A y B, los procesos de transmisión en estos parches son completamente independientes, por lo tanto, para $t > t_f$, se tiene:

$$\left\{\begin{array}{rcl} I_A' &=& \beta_* S_A \frac{I_A}{m(A)} - (\gamma+\mu) I_A \\ I_B' &=& \beta_* S_B \frac{I_B}{m(B)} - (\gamma+\mu) I_B. \end{array}\right. \tag{10}$$

Notemos que el sistema (9) incluye las posibilidades (6) y (10), entendiendo que $X(t) = X$ si $t < t_i$ y $X(t) = \phi$ si $t > t_f$, para $X \in \{A,B\}$. Luego si un primer infectado, en un instante t^* cualquiera llega a Ω, entonces independiente de los casos **C**, **F** o **D**, la condición $I'(t^*) = I_A'(t^*) + I_B'(t^*)$, menor, igual o mayor que cero, es equivalente a

$$\frac{\beta_*}{\gamma+\mu} \left\{ N_A \frac{I_A + I_{B(t^*)}}{m(A)+m(B(t^*))} + N_B \frac{I_B + I_{A(t^*)}}{m(B)+m(A(t^*))} \right\}$$

menor, igual o mayor que uno. Considerando que $\mathscr{R}_0 = (N/m(\Omega))[\beta_*/(\gamma+\mu)]$, esta condición es

$$\mathscr{R}_0 \left\{ \frac{N_A}{N} \frac{I_{A \cup B(t^*)}}{m(A \cup B(t^*))/m(\Omega)} + \frac{N_B}{N} \frac{I_{A(t^*) \cup B}}{m(A(t^*) \cup B)/m(\Omega)} \right\}$$

menor, igual o mayor que uno. Notemos que $I_{A\cup B(t^*)}$ y $I_{A(t^*)\cup B}$ son cero o uno, pero no son ambos nulos. Esta última expresión es $\mathscr{R}_0$ si $t^* < t_i$ y es equivalente a

$$\mathscr{R}_0 \cdot \text{máx}\left\{\frac{N_A/N}{m(A)/m(\Omega)}, \frac{N_B/N}{m(B)/m(\Omega)}\right\} > 1, \qquad (11)$$

cuando $t > t_f$. En este caso, resaltamos que sólo, únicamente, cuando la representación en número de personas de una zona $X \in \{A,B\}$ respecto al conjunto coincide con la de las respectivas medidas de los territorios, es decir $N_X/N = m(X)/m(\Omega)$, la expresión se reduce a $\mathscr{R}_0$.

El modelo

Dado $X \in \{A,B\}$, introducimos la función auxiliar $\eta_X : [t_i, t_f] \to [0,1]$ definida por

$$\eta_X(t) = N_{X(t)}/N_X,$$

la cual es decreciente con $\eta_X(t) = 1$ si $t \le t_i$ y $\eta_X(t) = 0$ si $t \ge t_f$. Así, considerando condiciones de uniformidad en la distribución poblacional, el proceso $\mathbf{C} \to \mathbf{F} \to \mathbf{D}$ se resume en una ley dinámica unificada para todo instante, dada por el sistema diferencial:

$$\left\{\begin{array}{rcl} S_A' &=& -\beta_A S_A\left(\frac{I_A+\eta_B(t)I_B}{N_A+\delta_{ab}\,\eta_B(t)N_B}\right)+\mu(N_A-S_A) \\ S_B' &=& -\beta_B S_B\left(\frac{I_B+\eta_A(t)I_A}{N_B+\delta_{ba}\,\eta_A(t)N_A}\right)+\mu(N_B-S_B). \\ I_A' &=& +\beta_A S_A\left(\frac{I_A+\eta_B(t)I_B}{N_A+\delta_{ab}\,\eta_B(t)N_B}\right)-(\gamma+\mu)I_A \\ I_B' &=& +\beta_B S_B\left(\frac{I_B+\eta_A(t)I_A}{N_B+\delta_{ba}\,\eta_A(t)N_A}\right)-(\gamma+\mu)I_B. \\ R_A' &=& +\gamma I_A-\mu R_A \\ R_B' &=& +\gamma I_B-\mu R_B, \end{array}\right. \qquad (12)$$

donde $\beta_X := \beta_*\delta_X$, $\delta_X := N_X/m(X)$ para $X \in \{A,B\}$; $\delta_{ab} := \delta_A/\delta_B$ y $\delta_{ba} := 1/\delta_{ab}$.

SIMULACIONES Y GRÁFICAS

En todas las simulaciones se considera un horizonte temporal total $[0,T]$, que contiene al intervalo de tiempo en el que ocurre la fragmentación $[t_i,t_f]$, $0 < t_i < t_f < T$. Más precisamente $T = 500$, $t_i = 100$ y vamos a suponer que las funciones de conectividad $\eta_A(\cdot)$ y $\eta_B(\cdot)$ son iguales a

$$\eta(t) = \left(\frac{t_f - t}{t_f - t_i}\right)^n, \quad \text{para} \quad t \in [t_i, t_f];$$

además, esta función estrictamente decreciente en el intervalo de fragmentación es uno (*resp.* cero) antes de t_i (*resp.* después de t_f). Se considera el caso $n = 75$.

Los parámetros comunes a las simulaciones son: $m(A) = 6\times10^8$, $m(B) = 1\times10^8$, $\beta_* = 2\times10^1$, $\delta_{ab} = \delta_{ba} = 1$, $I_A(t^*) = 100$ y $I_B(t^*) = 100$.

Los parámetros de fragmentación t^* (instante de llegada de infectivos) y $t_f - t_i$ periodo de duración de la fragmentación definen cinco casos según la Tabla 1. Por otro lado, los parámetros eco-epidemiológicos que diferencian las zonas A y B se listan en la Tabla 2.

TABLA 1: LONGITUD INTERVALO DE FRAGMENTACIÓN E INSTANTE DE INGRESO DE LOS PRIMEROS INFECTADOS.

Caso	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
$t_f - t_i$	50	100	150	100	100
t^*	100	100	100	50	150

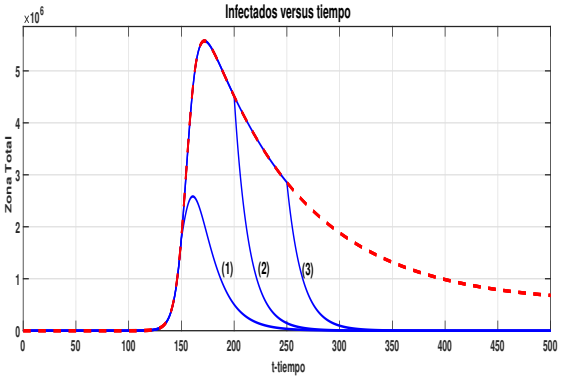


Figura 1: Comparación del total de infectivos (activos) en Ω según los casos (1), (2) y (3). La línea roja y por trazos corresponde a la situación sin fragmentación, mientras que la azul y continua al caso con fragmentación.

Efecto de la longitud del periodo de fragmentación (Figura 1)

Consideremos los casos (1), (2) y (3) de la Tabla 1, esto es, tiempos totales de fragmentación iguales a 50, 100 y 150 respectivamente; a partir de un tiempo de inicio de la fragmentación coincidente con la llegada de los primeros infectivos ($t_i = t^* = 100$).

La figura 1 establece que, ante una entrada coincidente de los primeros individuos infectivos con el comienzo del proceso de fragmentación, existe una baja del número total de infectivos en la medida que este proceso de fragmentación tenga una duración menor. Esto es lo esperado, en cuanto el número de contactos por unidad de tiempo entre individuos susceptibles con infectivos se reduce.

Efecto del instante de llegada de casos antes o durante la fragmentación (Figuras 2 y 3)

En figura 2 observamos que cuando $t^* = 50$, la única ola de la curva epidémica ya ha tenido 50 unidades de tiempo para elevarse considerablemente antes del inicio del desacople de las zonas A y B. Mientras que, figura 3, si $t^* = 150$, la llegada de infectivos es justo en medio del intervalo de fragmentación, por lo que avanzada la desconexión, ya hay menos posibilidades de contactos, y es de esperar que las curvas de infectivos (desplazadas a la derecha en el tiempo) presenten menores cifras en ambas zonas.

TABLA 2: TASAS DE CONTAGIO, RECUPERACIÓN, MORTALIDAD (NATALIDAD) Y NÚMERO DE INDIVIDUOS.

X	β_X	γ_X	μ_X	N_X
A	2×10^{-1}	1×10^{-2}	1×10^{-3}	6×10^6
B	2×10^{-1}	1×10^{-2}	1×10^{-3}	1×10^6

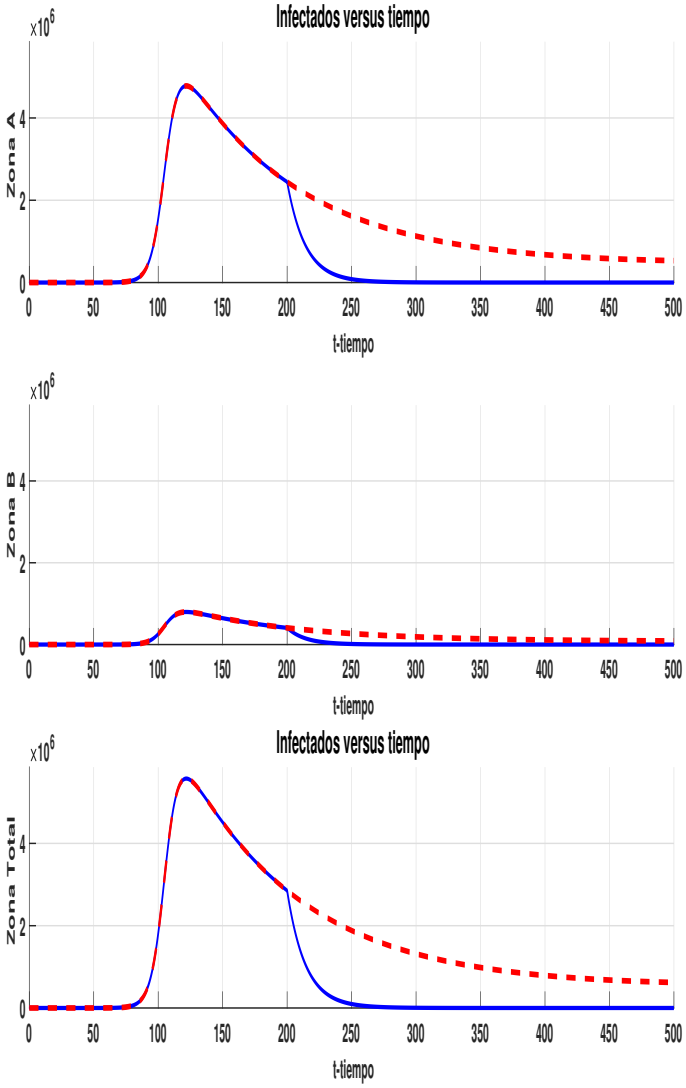


Figura 2: Caso (4): Infectados por zona (A y B) y en total (Ω) considerando $t^* = 50 < 100 = t_i$ como tiempo de entrada de los primeros infectivos. La línea roja y por trazos corresponde a la situación sin fragmentación, mientras que la azul y continua al caso con fragmentación.

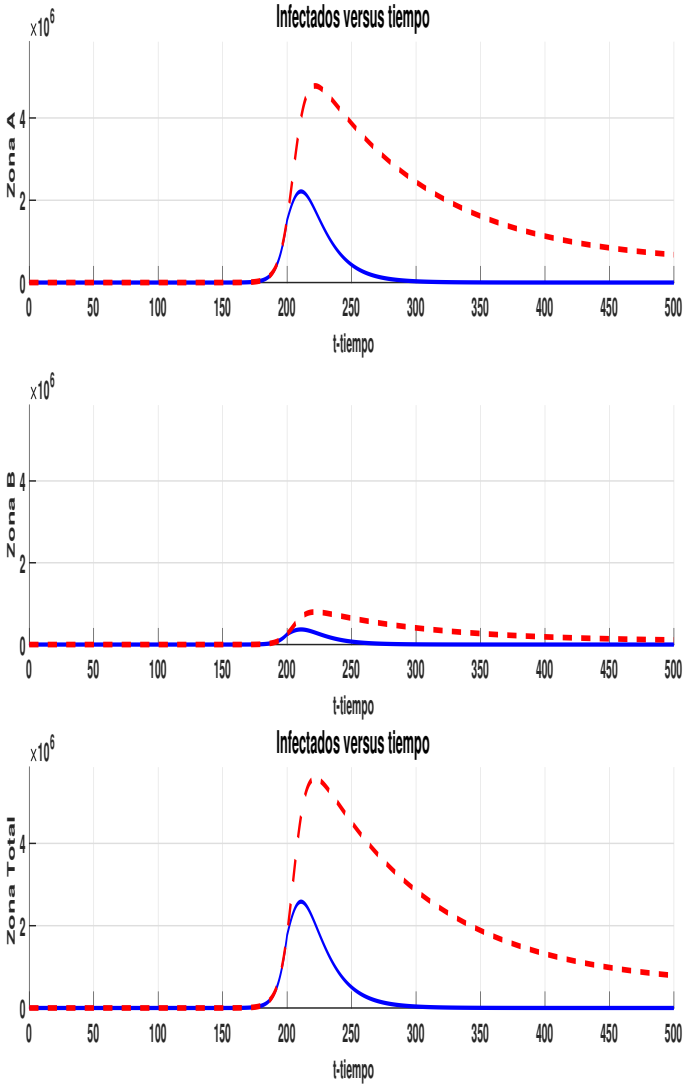


Figura 3: Caso (5): Infectados por zona (A y B) y en total (Ω) considerando $t^* = 150 > 100 = t_i$ como tiempo de entrada de los primeros infectivos. La línea roja y por trazos corresponde a la situación sin fragmentación, mientras que la azul y continua al caso con fragmentación.

CONCLUSIONES

Este artículo presentó un modelo de fragmentación, que lleva a un hábitat de una población, de uno a dos parches en un tiempo finito. Este modelo, cuyas variables llevan las cuentas de la abundancia en las zonas que finalmente serán los parches desconectados, tiene la característica de estar representado por un solo sistema diferencial, aspecto respaldado en Córdova-Lepe et al. (2018b). La novedad del trabajo está en instalar en la población una enfermedad que la divide en compartimentos susceptibles - infectivos -recuperados (*i.e.*, tipo SIR) y estudiar algunas consecuencias epidemiológicas. Se ejemplifica (a través de simulaciones) dos conjeturas: Por una parte, que procesos de fragmentación (pérdida de conectividad) rápidos generan menor número de casos activos y, por otro, que la aparición de la enfermedad ya adelantado el proceso de fragmentación, comparando con apariciones más tempranas, resulta más controlador en cuanto a número de casos activos.

Es necesario observar que, en cuanto al modelo matemático mismo, quedan pendiente las aproximaciones analíticas de regularidad del modelo y un estudio más acabado de sus posibilidades dinámicas.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Britannica, E. (1). *Quarantine (preventive medicine)*, volumen 1. NewYork, EU: Encyclopaedia Britannica Inc., http://britannica.com.

[2] Córdova-Lepe, Cabrera-Hernández, y Gutiérrez-Jara (2018a). "Modeling the epidemiological impact of a preventive behavioral group". *Medwave 18: e7396*.

[3] Córdova-Lepe, Del-Valle, y Ramos-Jiliberto (2018b). "The process of connectivity loss during habitat fragmentation and their consequences on population dynamics." *Ecological Modelling*, 376:68–75.

[4] Del-Valle y Córdova-Lepe (2014). "A mathematical model of a single population with habitat fragmentation in progress". *Vigo-Aguiar (ed). Proceedings of the 14th International Conference on Computational and Mathematical Methods in Science and Engineering, CMMSE 2014*, II:429–440.

[5] Fahrig (1998). "When does fragmentation of breeding habitat affect population survival?" *Ecol Model*, 105:273–292.

[6] Fahrig (2001). "How much habitat is enough?" *Biol Conserv*, 100:65–74.

[7] Fahrig (2003). "Effects of habitat fragmentation on biodiversity". *Annu Rev Ecol Syst*, 34:487–515.

[8] Forman (1995). *Land Mosaic: The Ecology of Landscape and Regions*. Cambrige University Press.

[9] Franklin, Noon, y George (2002). "What is habitat fragmentation ?" *Studies in Avian Biology*, 25:20–29.

[10] Heberner, Taverner, y Hobss (2012). "The distinc effects of habitat fragmentation on population size". *Theor Ecol*, 5:73–82.

[11] Hethcote (1989). "Three Basic Epidemiological Models, Biomathematics, vol 18". En: *Applied Mathematical Ecology*. Springer, Berlin, Heidelberg.

[12] Hurrison y Bruna (1999). "Habitat fragmentation and large. scale conservation". *Ecography*, 22:225–232.

[13] Kermack y McKendrick (1827). "A contribution to the mathematical theory of epidemics". *Proceedings of the Royal Society A*, 772:700–721.

[14] Lindenmayer y Fischer (2006). "Habitat fragmentation and landscape. an ecological and conservation synthesis". *CSIRO Publishing, Melbourne, Australia*.

[15] Tischendorf, Grez, Zavieso, y Fahrig (2005). "Mechanisms affecting population density in fragmented habitat". *Ecology and Society*, 10:7.

[16] Voit, Martens, y Omholt (2015). "150 years of mass action law". *PLOS Computational Biology*, 11:e1004012.

[17] Wu (2013). "Key concepts and research topics in landscape ecology revisited:30 years after the allerton park workshop". *Investigaciones marinas*, 28:3–11.

A metapopulations epidemic model and its measures for potential mitigation

Un modelo epidémico de metapoblaciones y sus medidas para su posible mitigación

Tomas Veloz[1,2,3]

[1] *Fundación para el Desarrollo Interdisciplinario de la Ciencia, la Tecnología y las Artes - DICTA, Santiago, Chile*
[2] *Centre Leo Apostel for Interdisciplinary Studies, Vrije Universiteit Brussel, Belgium*
[3] *Universidad Andres Bello, Facultad de Ciencias para la Vida, 8370146 Santiago, Chile*

Reception date of the manuscript: 01/03/2022
Acceptance date of the manuscript: 01/04/2022
Publication date: 29/04/2022

Abstract—Strategies attempting to reduce the impact of Covid19 attempted harnessing available geo-spatial, demographic, and behavioural data. Such data has shown to be extremely useful for identifying drivers behind the transmission of the disease. In this article, we develop a toy model emulating the spatial and demographic features of Santiago de Chile, quantify the presence and interaction among different groups in the different spaces defined by the model, and show that effects of the infection dynamics are hidden in the infection data that is usually fitted. In partiucular, we show that the distribution of contagion rates among different sectors distributes as a power-law regardless of the pandemic situation (outbreak vs full spread), and that the power-law distribution strongly depends on a social segregation.

Keywords—Biomathematics, Mathematical Biology, Mathematical Ecology, Mathematical Epidemiology, Mathematical Biotechnology

Resumen— Las estrategias que intentan reducir el impacto de Covid19 intentaron aprovechar los datos geoespaciales, demográficos y de comportamiento disponibles. Dichos datos han demostrado ser extremadamente útiles para identificar las razones detrás de la transmisión de la enfermedad. En este artículo, desarrollamos un modelo de juguete que emula las características espaciales y demográficas de Santiago de Chile, cuantificamos la presencia e interacción entre diferentes grupos en los diferentes espacios definidos por el modelo y mostramos que hay efectos espaciales de la dinámica de infección que están ocultos en las tasas de infección que se ajustan desde los datos. En particular, mostramos que la distribución de las tasas de contagio entre diferentes sectores se distribuye como una ley de potencia independientemente de la situación de pandemia (brote vs propagación total), y que la distribución de la ley de potencia depende fuertemente de un parametro que mide la segregacion social.

Palabras clave— Biomatemática, Biología Matemática, Ecología Matemática, Epidemiología Matemática, Biotecnología Matemática

Introduction

Ihyroid Identifying strategies to control the spread of Covid19 or future epidemics is a major challenge in mathematical biology. On the one hand it is necessary to optimize not only the prevention of new cases but also the well-being of people. On the other hand, strategies must be feasible from a logistic and political perspective. Hence, generating models that allow estimating the dynamics of an epidemic is an urgent endeavour in our new context of global pandemics (PhD et al., 2020; Haug et al., 2020; Prem et al., 2020; Gozzi et al., 2021).

Meta-population models (Calvetti et al., 2020) are specially suited to meet the abovementioned challenge. Namely, these models are able to consider multiple interaction sectors and establish different dynamics within them. These interaction sectors are not restricted to be defined by spatial conditions only. They can incorporate other sources of information that are relevant to specify how interactions occur. Examples of these can be whether the place is a restaurant or a park, whether the interaction sector is restricted to certain population conditions, (school, hospital, or areas that can only be reached by car), and determine different infection rates and types of interaction depending on the behavioural patterns

of people within and across sectors over time (Shinde et al., 2020; Lauer et al., 2020; Eubank et al., 2020; Chang et al., 2021; Gozzi et al., 2021).

As an example of our approach, we develop a metapopulation model based on the SEIR model inspired in the case of Santiago, Chile, assuming $n = 5$ spatial sectors which aggregate groups of sectors of different income, and the non-homogeneous inter-sector mobility of the city, and study the distribution of rates of infection corresponding to different kinds of interaction. Namely, for an interaction to take place we define three spatial sector indexes: one corresponding to the address of the susceptible individual, another corresponding to the address of the infected individual, and another corresponding to the location at which the interaction takes place. Therefore, the rate of interaction is a 3-dimensional tensor, so-called impact tensor.

Interestingly, we show that the distribution of infection rates of the impact tensor distribute as a power law irrespective of the pandemic situation (outbreak or spread infection), and explore the influence of a sociual segregation parameter which modulates how likely is to have an interaction among different social (inmcome) groups. This work is of exploratory nature, after showing the model and our numerical results we present a discussion with possible ways to extend this work.

A METAPOPULATIONS EPIDEMIC MODEL

The SEIR model

In order to introduce the reader to the epidemiologic modelling we will introduce the most common epidemiologic model, which does not consider metapopulations, but a collection of people interacting in a single sector by means of a deterministic Susceptible-Exposed-Infected-Recovered (SEIR) compartmental model (Li and Muldowney, 1995) (see Fig. 1). Susceptible individuals experience an incubation period (the 'exposed' state), such that the individual is infected but not yet infectious for a significant period of time.

Fig. 1 shows how individuals transit through the compartments representing different epidemic states in the model.

The parameter β corresponds to the probability of transmission of the disease given an interaction between a susceptible and an infectious individual. The incubation rate, σ, is the rate of latent individuals becoming infectious (average duration of incubation is $\frac{1}{\sigma}$). Recovery rate, $\gamma = \frac{1}{D}$, is determined by the average duration, D, of infection.

The equations that rule the evolution of the system are deduced from the following assumptions:

- β depends on the virus type only and thus is constant.
- The rate of interaction events for a susceptible individual is proportional to the density of infected people in the sector, given by $\frac{I}{N}$.

The equations of the SEIR model are thus

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -\beta \frac{SI}{N} \\ \dot{E} &= \beta \frac{SI}{N} - \sigma E \\ \dot{I} &= \sigma E - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I \end{aligned} \tag{1}$$

This infection dynamics of eq. (1) is a coarse approximation of a realistic epidemic situation because it assumes random mixing of people, and that the success rate of infection is independent. One common way to overcome this unrealistic assumption is to define a saturated infection rate Sun and Min (2014)

$$\dot{S} = -\beta \frac{SI}{1 + \alpha I} \tag{2}$$

where α is a parameter which measures the maximum amount of infection events that can occur per time unit. However, saturation rate might depend on factors that modulate the way people interact with each other such as age, behavioral attitudes, and time and space dependency of the population density (Takeuchi et al., 2000; Rohith and Devika, 2020; Kumar et al., 2020). We will thus make use of a metapopulations model in order to incorporate the latter aspect in this paper.

Metapopulations and effective populations

In a metapopulation model, we start from a population N inhabiting different sectors $i = 1, ..., n$. For simplicity we assume no birth occurs. For each sector $i = 1, ..., n$, we define $S_i(t), E_i(t), I_i(t), R_i(t)$ as the amount of susceptible, exposed, infected and recovered inhabitants of sector i, respectively, at time t. Note that $S_i(t) + E_i(t) + I_i(t) + R_i(t) = N_i(t)$ is constant, and $\sum_{i=1}^{n} N_i(t) = N$.

Since inhabitants of each sector can move to other sectors for their daily activities, we assume that a proportion $P_{ij}(t)$ of population from sector i is in sector j at time t. Clearly, $P_{ii}(t)$ corresponds to the proportion of inhabitants that stay at their own sector at time t. $P_{ij}(t)$ is called *mobility matrix*.

Since the rate of infection in the SEIR model is proportional to the density of infected individuals in a sector, and $P_{ij}(t)$ implies a change of suchg density over time, we need to obtain the *effective populations* of the different epidemic states at each sector. The total effective population of each sector i, denoted by $\bar{N}_i(t)$, corresponds to the total population of sector i minus its outflow to other sectors plus the inflow of populations from other sectors. Hence:

$$\begin{aligned} \bar{N}_i &= N_i - \sum_{j \neq i} P_{ij}(t) N_i + \sum_{j \neq i} P_{ji}(t) N_j \\ &= N_i - \left(\sum_{j=1}^{n} P_{ij}(t) N_i - P_{ji}(t) N_j \right) \end{aligned} \tag{3}$$

Note that in the right hand side of (3), the term $P_{ii}(t)N_i$ is added and subtracted, helping to simplify the presentation of the formula. However, it is possible to rewrite Eq. (3) in a simpler way by counting only those staying at sector i plus

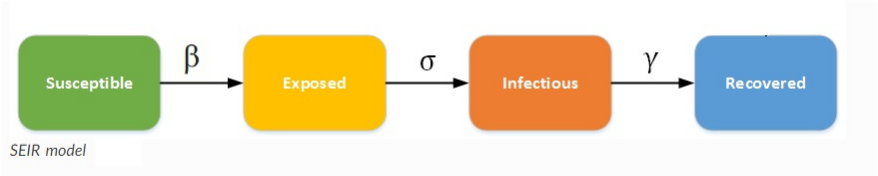


Figure 1: SEIR compartmental model.

the inflow from other sectors:

$$\bar{N}_i = N_i P_{ii}(t) + \sum_{j\neq i} N_j P_{ji}(t) = \sum_{j=1}^{n} N_j P_{ji}(t) \tag{4}$$

Similarly, the infected effective population of sector i is given by

$$\bar{I}_i = \sum_{j=1}^{n} I_j P_{ji}(t), \tag{5}$$

ssible ways in which incoming and outgoing groups can interact.

Mobility and demographics driven infection rates

In order to calculate the rate of infections in our metapopulation model, we must take into consideration that the infection event in formula (1) involves three entities that are now indexed by a sector coordinate. Namely, one coordinate denotes the sector associated to the susceptible individual, another coordinate denotes the sector of the infected individual, and another coordinate denotes the sector at which the interaction takes place. Hence, consider a sector k at time t, and let's estimate the rate p_{ijk} of interactions between the susceptible population from sector i (given by $P_{ik}(t)S_i(t)$) and the infected population from sector j (given by $P_{jk}I_j(t)$), out of a total of people in sector k (given by $\bar{N}_k$). In order to make our model reasonable with respect to mobility and for incorporating an example of how demographics changes the interactions we assume the following:

- Inhabitants of each sector $i = 1,...,n$ can be at home or not at home, and a parameter $0 \leq \lambda_i(t) \leq 1$ regulates the proportion of people from sector i at home during the course of a day.
- Mobility of people being not at home, from sector i to sector j is ruled by $P_{ij}(t)$.
- Each sector is associated to an income group which can be Low, Middle, or High, and there is function $g_{ij}(s)$ which weights the relative amount of interactions between the different groups given by

$$g_{ij}(s) = \begin{cases} 1 \text{ if } i \text{ and } j \text{ are of same income group} \\ s, \text{ if } i \text{ and } j \text{ are of neighboring income groups} \\ s^2, \text{ if } i \text{ and } j \text{ are of distant income groups} \end{cases} \tag{6}$$

- Interactions at home are ruled by a saturated dynamics (see eq. 2) with saturation parameter α, while interactions not at home are ruled by a mass-action dynamics (see eq. (1)).

Following these assumptions, we specify $p_{ijk}(t)$ in consistency with the assumptions as follows

$$p_{ijk}(t) = \begin{cases} \beta S_i(t) I_i(t) P_{ii}^2(t) \left(\frac{\lambda_i^2(t)}{1+\alpha I_i(t)} + \frac{(1-\lambda_i(t))^2}{\bar{N}_i(t)} \right), \text{ if } i = j = k \\ \beta g_{ij}(s) S_i(t) I_j(t) P_{ik}(t) P_{jk}(t) \frac{(1-\lambda_i(t))(1-\lambda_j(t))}{\bar{N}_k(t)}, \text{else} \end{cases} \tag{7}$$

Note that $p_{ijk}(t)$ depends on the choice of parameters α, and s, and the shape of $\lambda_i(t)$ and $g_{ij}(s)$. Different choices of these parameters correspond to different modeling situations. In order to obtain the contagion rate per sector, note that

$$\sum_{j,k=1}^{n} p_{ijk}(t) \tag{8}$$

indicates all the possible ways in which susceptible individuals from sector i can get infected. Therefore, the SEIR system of equations (1) can be easily extended to its metapopulation version as follows:

$$\begin{aligned} \frac{dS_i}{dt} &= -\sum_{j,k=1}^{n} p_{ijk}(t) \\ \frac{dE_i}{dt} &= \sum_{j,k=1}^{n} p_{ijk}(t) - \sigma E_i \\ \frac{dI_i}{dt} &= \sigma E_i - \gamma I_i \\ \frac{dR_i}{dt} &= \gamma I_i \end{aligned} \tag{9}$$

This model is equivalent to the SEIR model for the incubation and recovery dynamics, but since the contagion dynamics is modified by the fact that the infection event can occur in different sectors, and those events depend on the mobility, occupation of spaces and social differences, we call it 'SEIR*'. Note that the solution of the SEIR* model delivers the number of individuals at each epidemic-state at each sector over time. Since population data, infection data collected by authorities, demogaphic and mobility data collected by phone companies is associated to each person's home address, the SEIR* model is compatible with high spatial resolution data.

AN EXAMPLE OF SEIR* BASED ON SANTIAGO DE CHILE

The following example is inspired in the population and mobility structure of Santiago, Chile. We will use this example to illustrate the SEIR* model and the features of the impact tensor.

City structure and Population

Our model of Santiago corresponds to a division of its counties (comunas) into five sectors representing clusters having similar mobility and social-interaction-pattern structures. Our model of Santiago is composed by a central downtown sector ($i = 2$) surrounded by east ($i = 0$), north ($i = 1$), west ($i = 3$) and south ($i = 4$) sectors, such that the west, north, and south sectors, contain a large population having middle, low, and low income on average respectively, and that do not receive too many people from other sectors due to the lack of jobs and places of interest. Those populations tend to mobilize to the other two sectors for work and shopping. Those other two sectors, east and central, with high and medium income on average respectively, accumulate the majority of work places and concentrate the tourism and places of interest in general. Thus, the populations of these two sectors either move between each other or stay at their own sector. In addition, social-interactions are less frequent across groups of less similar average income.

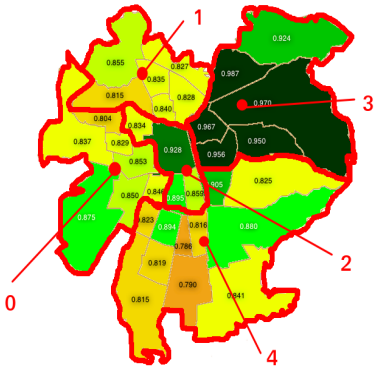


Figure 2: Sectorial division of Santiago, Chile. Color indicates a sociological variable that is correlated with average income of the sub-sector, where dark green indicates highest income and orange indicates lowest income.

Therefore, we have that

$$g_{ij}(s) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & s & s^2 & 1 \\ 1 & 1 & s & s^2 & s \\ s & s & 1 & s & s \\ 1 & 1 & s & s^2 & 1 \\ 1 & 1 & s & s^2 & 1 \end{pmatrix}. \tag{10}$$

The *segregation parameter* s helps to differentiate social structures with low segregation, i.e. where high and low income people occupy the same spaces, and thus interaction patterns do not depend on income (case $s \sim 1$), and social structures with high segregation, i.e. where high and low income people do not encounter in the same spaces, and thus interaction patterns strongly depend on income (case $s \sim 0$).

sector	N_i	Mobility tendency	ave. income
0	1.5M	$\{2,3,1,4\}$	Low
1	1.3M	$\{2,3,0,4\}$	Low
2	0.7M	$\{3,[0,1,4]\}$	Middle
3	1.1	$\{2,[0,1,4]\}$	High
4	1.8	$\{2,3,[0,1]\}$	Low

Figure 3: Description of our mobility and social income model. First column indicates sector, second column indicates population, third column indicates mobility preference (sectors in brackets there is equal preference), fourth column indicates average income.

Inter-sector daily mobility model

Inter-sector mobility changes over the course of the day. Thus, we will assume that mobility increases linearly from 4am to 16pm, and decreases linearly between 16pm to 4am, reaching not mobility at 4am.

For simplicity, we will re-scale time, so the hours of the day run cyclically between 0 and 1, with 4am corresponding to 0 and 16pm corresponding to $\frac{1}{2}$.

Hence, the proportion of people moving from sector i to sector j at time t is given by $P_{ij}(t)$ with $0 \leq t \leq 1$, with

$$P_{ij}(0) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \mathbf{1}, \tag{11}$$

when no mobility is happening, i.e. everyone at home, and

$$P_{ij}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} 0{,}4 & 0{,}1 & 0{,}25 & 0{,}2 & 0{,}05 \\ 0{,}1 & 0{,}4 & 0{,}25 & 0{,}2 & 0{,}05 \\ 0{,}1 & 0{,}1 & 0{,}5 & 0{,}2 & 0{,}1 \\ 0{,}05 & 0{,}05 & 0{,}2 & 0{,}65 & 0{,}05 \\ 0{,}05 & 0{,}05 & 0{,}25 & 0{,}25 & 0{,}4 \end{pmatrix}, \tag{12}$$

For the peak mobility moment of the day at 16pm. Since the change of mobility for $0 \leq t \leq \frac{1}{2}$ increases linearly, and decreases symmetrically between $\frac{1}{2} \leq t \leq 1$, we have that in general

$$\begin{aligned} P_{ij}(t) &= P_{ij}(0) - h(t)\left(P_{ij}(0) - P_{ij}\left(\frac{1}{2}\right)\right), \text{ with} \\ h(t) &= \begin{cases} 2t \text{ if } 0 \leq t \leq \frac{1}{2} \\ 2-2t, \text{ if } \frac{1}{2} \leq t \leq 1 \end{cases} \end{aligned} \tag{13}$$

Effective populations

The effective populations defined by (3) evolve during the day as shown in figure 4

Note that in fig. 4 sectors $k = 2$ and $k = 3$ have a high positive variation in their effective populations while other sectors have a negative variation. Indeed, population in sectors $k = 2$ and $k = 3$ increase nearly 2.5 and 1.5 times respectively, while the decrease of population in other sectors ranges between 0.6 and 0.7.

Another interesting phenomena that can be observed in fig. 4 is that the effective populations of sectors 2 and 3 become larger than the effective population of other sectors at different times. For example, $\bar{N}_3 > \bar{N}_1$ around 6am, and $\bar{N}_3 > \bar{N}_4$ around 9am, and due to our symmetric assumptions this is reversed at 2am and 23pm respectively. The latter implies that not only the effective population radically changes over time, but also that there are certain moments at which the effective population changes structurally, i.e. the ordering of sectors in terms of effective population changes.

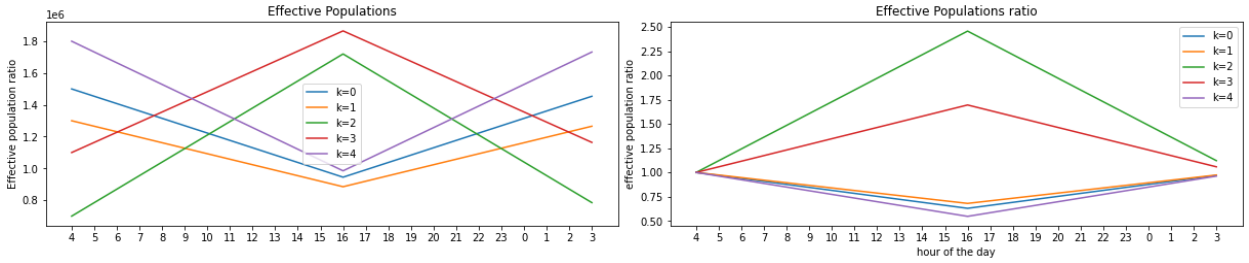


Figure 4: Population structure over the course of one day. Left:Effective populations. Right: Ratio between effective and total population. Colors $k = 1,...,5$.

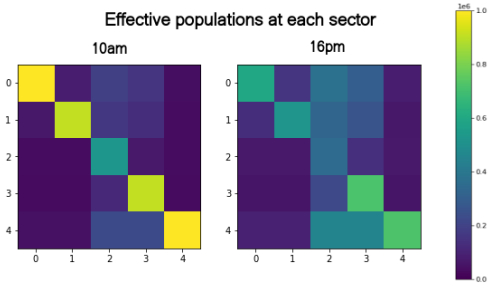


Figure 5: Effective populations from each sector at each sector. Left: 10am. Right: 16pm (peak mobility time).

In figure 5 we can observe the effective population from each sector at each other sector, i.e. the matrix $P_{ij}(t)N_i$ at two different times of the day. The assumption that sectors 0, 1, and 4 do not receive several people from other sectors, as well as the fact that sectors 2 and 3 have a more homogeneous population structure (specially 2), can be clearly seen in the right subfigure.

A first look on the distribution of infection rates

Since we observe that mobility induces major changes in the effective populations, we are interested in seeing the way in which the infection rates distribute in different circumstances. As a first attempt to understand such distributions, we will illustrate the difference of the distribution of rates at the moment of highest mobility (16pm) in two pandemic situations. The first situation corresponds to an outbreak in sector 3 (as it happened in reality), and we represent it by having 120 infected individuals in sector 3, and only 20 infected individuals in each of the other sectors. The second situation emulates dispersion of the epidemy, and is represented by having 1 % of the population infected in all sectors equally.

In fig. 6 we plot the distribution of rates of both situations choosing $s = 1$. There are various interesting aspects to mention about the plots. Before doing so we must mention that in order to obtain a 2D plot of an object which depends on 3 spatial indexes, we defined the following (bijective) function to represent the triplets representing the rate p_{ijk}

$$d(i, j, k) = (i + 5j + 25k) \tag{14}$$

The function d generates an index ranging from 0 to 124 to represent all possible combinations of triplets $\{i, j, k\}$ with $i = 0,...,4$. Hence, we do not have a direct view on the sector triplets where the distribution peaks. Thus, we will focus on general properties of the distribution rather in the values for specific triplets.

Regarding the shape of the distribution, first notice that in both the outbreak and dispersed situation the majority of triplets $\{i, j, k\}$ have a small associated rate, and only a few collections of triplets accumulate reach high values. This is an indication that the distribution of reaction rates might exhibit a power-law distribution. The latter is more clearly seen in the left orange curves. The power-law like distribution should not be unexpected for an outbreak situation, as most infected individuals are concentrated in a single sector and thus it is rare to encounter significant infection rates away from the interaction zone of sector 3. However, for the dispersed case we obtain a very similar distribution pattern, although the peaks can be seen to be different from those at the outbreak. This is a rather unexpected result because simple reasoning would indicate that in the situation of dispersion the infection rates should tend to homogeneize. However, we still see a strong accumulation in only some triplets. In order to better comprehend this aspect we take look to the right plots in fig. 6 which show the sorted (from larger to smaller) infection rates in log-scale. We observe that a linear curve provides a good approximation to the log-data, and that although the distribution in the dispersion case is fitted with a smaller slope than in the outbreak situation (which indicates that infection rates are more homogeneous in the case of dispersion), still the linear fit provides a good approximation. It is indeed of special interest the fact that in both cases the triplets with highest contagion rates (at the left of the curve) follow a different slope than the rest of the curve. We could perhaps provide a much better approximation of the data with a bi-modal linear approximation, one with higher slope in which all the high infection rate events concentrate, and another where the linear decay tendence is observed for the rest of the sectors.

In order to evidence the dependency of the results with the social segregation parameter, we rebuild these plots for the case $s = 0{,}4$ and plot them in fig. 7.

The case $s = 0{,}4$ in the case of the outbreak exhibits a completely different profile than in the case $s = 1$, which can be seen in the right top plot in fig. 7. Namely, the profile does not resembles a linear curve, but instead a tri-modal form, one first part with high slope and high values, then a middle flat zone, and finally a high slope with small values. This is coherent with the fact that the interaction patterns are very different for the three social groups. The case of epidemic dispersion looks again like a power-law distribution, but with a much higher slope than in the case $s = 1$. This indicates that

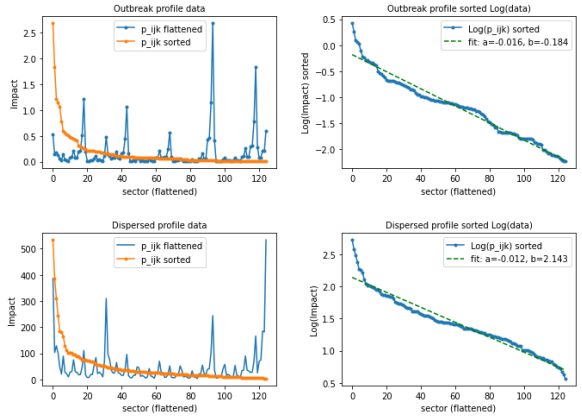


Figure 6: Distribution of infection rates when $s = 1$. Upper row corresponds to an outbreak situation, lower row corresponds to a situation of epidemic dispersion. The blue curves in the left plots display on the x−axis the triplet i, j, k by associating it to $d(i, j, k)$ defined in (14), and the y−axis shows the value p_{ijk} for the corresponding triplet. The orange curve shows how the distribution looks when sorted (irrespective of the indexes associated to the blue curve). The blue curve of the right plots show the log of the sorted rates, and the green curve shows the best linear fit of such sorted distribution as well as the values of slope (a) and intercept (b) that make such best fit.

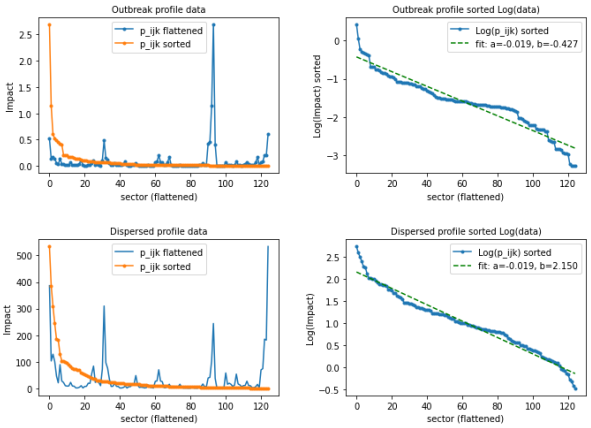


Figure 7: Distribution of infection rates when $s = 0{,}4$. Same description as in fig. 6

.

the sector triplets which are mostly responsible for the global contagion rates are much more highly concentrated in some specific interactions.

We conclude from this simple view that there seem to be a pattern of few specific triplets which regardless of the pandemic situation would have much higher kinetic rates than the large majority of other triplets. Therefore, mitigation strategies, i.e. interaction restrictions, could profit from this information to minimize the number of people participating in the mitigation strategy while maximizing the decrease of the infection rate. Moreover, the fact that in the case $s = 0{,}4$ we see that the slope approximating the log-curve of infection rates is higher than in the case $s = 1$, implies that efficient mitigation strategies could even be even more successful in the case of high social segregation.

Discussion

The results shown in this article open a large number of possible venues to explore First, the epidemic states and the features defining the individuals could be generalized. In this case we used the SEIR epidemic states, and applied only spatial and a social segregation parameter to identify populations. We could include age, sex, comorbilities, and several other demo demographic features, mobility profile, tendency to apply self-care measures, among others. Similarly, sectors could indicate sector use (grocery, store, park, restaurant, etc.). Therefore, we plan to extend our notation to incorporate these complexifications and thus represent the most advanced metapopulation models in a single framework (Fritz and Kauermann, 2020; Chang et al., 2021).

Second, we only worked out two pandemic situations but not the dynamical evolution of the system. This could be done by implementing the differential equations in a computational simulation, or by analytical studies.

Third, in case of trying to fit epidemic data we have that metapopulation models are multiparametric and non-linear, implying potentially strong sensitivity to parametric modifications, a change in parameters corresponding to a counterfactual measure, with respect to two parametric calibrations that fit equally good the known data, might lead to opposite conclusions. Therefore, it would be interesting to develop structural indicators, such as the slope of the sorted contagion rate curve (fig 7) or other aggregated indicators that might help to understand the dynamic of the pandemic.

We believe that explanatory mechanisms about the infection dynamics that take into consideration not only the epidemic time-series, but also the evolution of the multidimensional (geo-spatial, demographic, behavioural, etc.) structure of relevant events (infections, deaths, etc.) leading to the observed time-series shall be developed. We plan to do so in future work.

References

[1] Calvetti, D., Hoover, A. P., Rose, J., and Somersalo, E. (2020). "Metapopulation network models for understanding, predicting, and managing the coronavirus disease covid-19". *Frontiers in Physics*, 8:261.

[2] Chang, S., Pierson, E., Koh, P. W., Gerardin, J., Redbird, B., Grusky, D., and Leskovec, J. (2021). "Mobility network models of covid-19 explain inequities and inform reopening". *Nature*, 589(7840):82–87.

[3] Eubank, S., Eckstrand, I., Lewis, B., Venkatramanan, S., Marathe, M., and Barrett, C. L. (2020). "Commentary on ferguson, et al., impact of non-pharmaceutical interventions (npis) to reduce covid-19 mortality and healthcare demand". *Bull Math Biol*, 82(4):52.

[4] Fritz, C. and Kauermann, G. (2020). "On the interplay of regional mobility, social connectedness, and the spread of covid-19 in germany". *arXiv preprint arXiv:2008.03013*.

[5] Gozzi, N., Tizzoni, M., Chinazzi, M., Ferres, L., Vespignani, A., and Perra, N. (2021). "Estimating the effect of social inequalities on the mitigation of covid-19 across communities in santiago de chile". *Nature Communications*, 12(1):1–9.

[6] Haug, N., Geyrhofer, L., Londei, A., Dervic, E., Desvars-Larrive, A., Loreto, V., Pinior, B., Thurner, S., and Klimek, P. (2020). "Ranking the effectiveness of worldwide covid-19 government interventions". *Nature human behaviour*, 4(12):1303–1312.

[7] Kumar, A., Goel, K., et al. (2020). "A deterministic time-delayed sir epidemic model: mathematical modeling and analysis". *Theory in Biosciences*, 139(1):67–76.

[8] Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., and Lessler, J. (2020). "The incubation period of coronavirus disease 2019 (covid-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application". *Ann Intern Med*.

[9] Li, M. Y. and Muldowney, J. S. (1995). "Global stability for the seir model in epidemiology". *Mathematical biosciences*, 125(2):155–164.

[10] PhD, R. V., PhD, L. C. O., PhD, I. D., PhD, P. W., MSc, C. W., PhD, N. I., MMath, G. C.-D., MPH, H. T., PhD, P. G. T. W., PhD, H. F., MRes, A. D., PhD, J. T. G., PhD, M. B., PhD, S. B., MD, A. B., PhD, A. C., PhD, Z. C., PhD, R. F., PhD, K. G., MSc, W. G., MSc, A. H., PhD, W. H., PhD, D. L., PhD, G. N.-G., DPhil, P. S. R., van Elsland PhD, S., PhD, E. V., MSc, H. W., Wang, Y., MSc, X. X., ScD, P. C. A. D., PhD, P. A. C. G., and DPhil, P. N. M. F. (2020). "Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis". *The Lancet Infectious Diseases*, pages 1–9.

[11] Prem, K., Liu, Y., Russell, T. W., Kucharski, A. J., Eggo, R. M., Davies, N., Flasche, S., Clifford, S., Pearson, C. A., Munday, J. D., et al. (2020). "The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the covid-19 epidemic in wuhan, china: a modelling study". *The Lancet Public Health*, 5(5):e261–e270.

[12] Rohith, G. and Devika, K. (2020). "Dynamics and control of covid-19 pandemic with nonlinear incidence rates". *Nonlinear Dynamics*, 101(3):2013–2026.

[13] Shinde, G. R., Kalamkar, A. B., Mahalle, P. N., Dey, N., Chaki, J., and Hassanien, A. E. (2020). "Forecasting models for coronavirus disease (covid-19): a survey of the state-of-the-art". *SN Computer Science*, 1(4):1–15.

[14] Sun, Q. and Min, L. (2014). "Dynamics analysis and simulation of a modified hiv infection model with a saturated infection rate". *Computational and mathematical methods in medicine*, 2014.

[15] Takeuchi, Y., Ma, W., and Beretta, E. (2000). "Global asymptotic properties of a delay sir epidemic model with finite incubation times". *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 42(6):931–947.

Modelos Metapoblacionales y su importancia en ecología: más allá de Richard Levins

Metapopulation models and their importance in ecology: beyond Richard Levins

Ramiro O. Bustamante[1]

[1] *Departamento de Ciencias Ecológicas, Instituto de Ecología y Biodiversidad, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago, Chile*

Fecha de recepción del manuscrito: 01/04/2022
Fecha de aceptación del manuscrito: 21/04/2022
Fecha de publicación: 29/04/2022

Resumen— El estudio de las metapoblaciones ha tenido un rol fundamental en nuestra comprensión de la Ecología Espacial, las metacomunidades y la Biogeografía, entre otras áreas. Richard Levins, definió a la metapoblación como una sistema de poblaciones locales viviendo en paisajes heterogéneos y conectados entre sí por el movimiento de individuos. Formuló además un primer modelo basado en ecuaciones diferenciales, para indagar bajo qué condiciones una metapoblación puede persistir indefinidamente. El modelo de Levins releva la importancia del movimiento de individuos entre parches para asegurar la persistencia de las metapoblaciones. Esta idea ha permeado las políticas de conservación de especies. Otros modelos basados en el modelo de Levins han incorporado otros factores ecológicos entre los que se destaca el efecto lluvia de propágulos y el efecto rescate. En este ensayo hago una revisión de estos modelos, estudio sus propiedades dinámicas y comento algunas de sus implicancias teóricas y aplicadas.

Palabras clave— Metapoblación, colonización, extinción, equilibrio dinámico, lluvia de propágulos, efecto rescate

Abstract— The study of metapopulations has played a fundamental role in our understanding Spatial Ecology, Metacommunities and Biogeography, among other areas. Richard Levins, defined the metapopulation as a system of local populations existing in an heterogeneous landscape, connected to each other by the movement of individuals. He also formulated a first model based on differential equations, to investigate the conditions under which a metapopulation can persist indefinitely. The Levins´s model highlights the importance of the movement of individuals between patches to ensure the persistence of the metapopulations, an idea that has permeated species conservation policies. Other models based on the Levins´s model have incorporated other ecological factors, among which the rain effect of propagules and the rescue effect stand out. In this essay, I review these models, study their dynamic properties and comment on some of their theoretical and applied implications.

Keywords— Metapopulation, colonization, extinction, dynamic equilibrium, propagules rain, rescue effect

Introducción

Dentro del rango de distribución de una especie, sus poblaciones locales se distribuyen en forma heterogénea, esto es persisten en hábitat adecuados que les permiten a los individuos sobrevivir y reproducirse, rodeados por una matriz hostil que impide la sobrevivencia y reproducción, pero que permite el movimiento de individuos entre poblaciones locales. Un sistema de poblaciones locales, distribuidas en el espacio geográfico y que se conectan entre sí por el movimiento de individuos, constituye una metapoblación. Si bien este concepto, fue acuñado por Richard Levins el año 1969, la idea de que las poblaciones locales se conectan entre sí por el movimiento de individuos, ya existía entre genetistas y ecólogos de poblaciones, (Wright, 1931), (Andrewartha et al., 1954).

Además de acuñar el término, Richard Levins formuló un modelo de dinámica metapoblacional basado en ecuaciones diferenciales (Levins, 1969). Estas ideas permanecieron casi ocultas en la literatura hasta la década de los 80s, cuando surge la necesidad de entender cómo la fragmentación del

hábitat estaba afectando la persistencia de las especies en paisajes modificados por las actividades humanas. Frente a la escasez de evidencia empírica para dar respuestas, el modelo de Levins resurge con fuerza en Ecología y en Genética, proveyendo las primeras predicciones acerca de qué condiciones deberían darse para que una especie pueda persistir en un paisaje heterogéneo. Este ensayo pretende presentar los modelos y los conceptos más importantes que se han desarrollados en Ecología de Metapoblaciones. Se discuten además, sus aplicaciones hacia la Biología de la Conservación.

MODELO DE LEVINS

El modelo propuesto por Levins constituye actualmente, la piedra angular de la teoría metapoblacional; sobresale por su simplicidad y además porque la variable de estado en vez de ser la abundancia de individuos, es la proporción de parches (poblaciones locales) ocupadas por una especie. Este modelo supone que la persistencia de una metapoblación depende de procesos de colonización y extinción de parches. Al interior de los parches, se pueden dar dos situaciones: si $N = 0$, el parche está desocupado; si $N = K$ (K = capacidad de carga), el parche está ocupado. La dinámica poblacional local queda así minimizada y no juega un rol importante en la dinámica metapoblacional. Por otro lado, si bien se reconoce la existencia de heterogeneidad espacial, el modelo original de Levins no la incluye explícitamente. Además, no incluye el hecho de que los parches pueden ser de diferente tamaño y estar más o menos separados entre sí. El modelo de Levins se puede representar por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dp}{dt} = C - E$$

donde C es la tasa global de colonización a los parches y E es la tasa de extinción de parches. De acuerdo con el modelo de Levins, tanto C como E son una función de p, la proporción de parches ocupados. El modelo es de la siguiente forma:

$$\frac{dp}{dt} = cp(1-p) - ep$$

En esta ecuación, c es la tasa de colonización por parche, e es la tasa de extinción por parche y p es la proporción de parches ocupados ($0 \leq p \leq 1$). Por otro lado, esta ecuación representa el balance de dos fuerzas: $cp(1-p)$, la tasa de colonización global, representada por una parábola y el termino ep, la tasa de extinción global, representada por una recta. Por las propiedades dinámicas de este modelo, es claro que en el equilibrio ($\frac{dp}{dt} = 0$), si $c > i$ entonces $p > 0$. El punto de equilibrio es

$$\widehat{p} = 1 - \frac{e}{c}$$

A continuación, se muestra una representación gráfica del modelo de Levins. Se observa un punto en que $C = E$. Este es un punto de equilbrio estable (atractor), lo cual indica que la dinámica metapoblacional tenderá inevitablemente a ese punto (Figura 1).

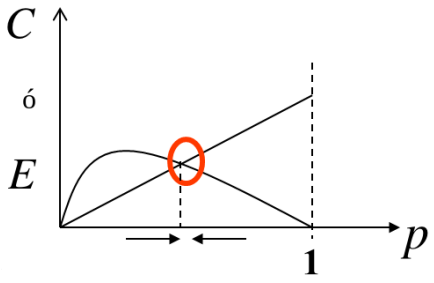


Figura 1: Representación gráfica del módelo de Levins. Se representa la tasa global de colonización C (función cuadrática) y la tasa de extinción global E (función lineal). El punto de equilibrio es aquel que en donde $C = E$ es un atractor

Comentarios:

No obstante su simplicidad, los resultados de este modelo han sido muy importantes en Ecología pues nos enseñan que si queremos mantener una metapoblación en un paisaje fragmentado, debemos desarrollar medidas que mantengan altos niveles de movimiento de individuos entre parches. Si no fuera posible que las especies puedan hacerlo por sus propios medios, entonces este movimiento deberían ser asistido por el Hombre a través de medidas de recolocación, una práctica que ha sido usada en el campo de la Conservación (Fischer y Lindenmayer, 2000). Existen algunas críticas a esta práctica pues indican que mover individuos entre poblaciones ignora el hecho de que en algunos casos, hay diferenciación genética que podría homogenizarse al mover individuos entre poblaciones genéticamente muy diferentes (Fischer y Lindenmayer, 2000).

El modelo de Levins fue el punto de partida para el desarrollo de la Ecología de metapoblaciones. Hay algunos factores ecológicos que este modelo no incluye. A continuación veremos algunas modificaciones del modelo básico que incluye de manera muy brillante dos factores: el efecto lluvia de propágulos y el efecto rescate (Gotelli, 1991). Mostraremos en forma breve las ecuaciones y comentaremos implicancias ecológicas y aplicadas de estos modelos, para un análisis más detatlado de estos modelos, ver (Gotelli, 1991).

EFECTO DE LLUVIA DE PROPÁGULOS

El modelo de Levins supone que una metapoblación vive en un "vacío" y toda su dinámica depende de los procesos de colonización/extinción que se produce entre los parches componentes. Sin embargo, la evidencia indica que por ejemplo, en el paisaje pueden haber parches muy grandes que podrían actuar como fuentes de propágulos hacia el resto de los parches. Esto significa que no existirían limitaciones a la colonización; la ecuación diferencial que representa este efecto es la siguiente:

$$\frac{dp}{dt} = c(1-p) - ep$$

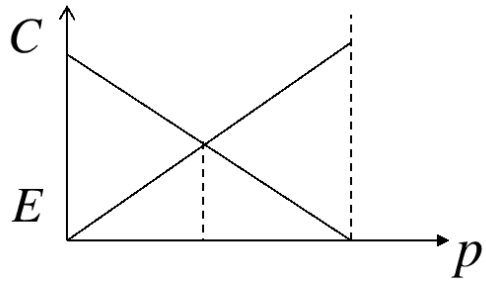


Figura 2: Representación gráfica del modelo efecto lluvia de propágulos. Se representa la tasa global de colonización C (función lineal que decrece con p) y la tasa de extinción global E (función lineal que incrementa en forma lineal con p). El punto de equilibrio en que $C = E$ es un atractor.

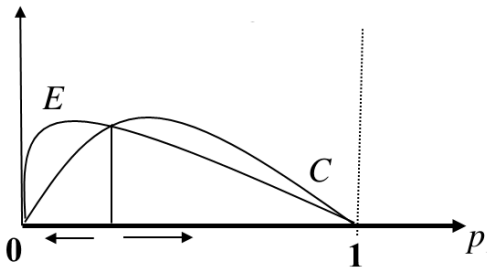


Figura 3: Representación gráfica del modelo con efecto rescate. Se representa la tasa global de colonización C (función cuadrática) y la tasa de extinción global E (función cudrática). El punto de equilibrio en que $C = E$, es un repulsor y por lo tanto p puede tender a 0 ó 1.

En esta ecuación, la ausencia de limitaciones a la colonización está representado por una línea recta de pendiente negativa, cuyo intercepto es c y la tasa de extinción global se mantiene igual al modelo de Levins. En el equilibrio, $\frac{dp}{dt} = 0$, es claro que para que $p > 0$, sólo es necesario que $c > 0$.

$$\widehat{p} = \frac{c}{c+e}$$

En el análisis gráfico (Figura 2), se aprecia además que la dinámica metapoblacional tiende a un punto de equilibrio estable, como se aprecia en la Figura 2.

Comentarios:

Este modelo destaca la importancia de la existencia de parches de gran tamaño en los paisajes y que cualquier iniciativa que se vaya a hacer para la conservación de especies requiere que estos parches sean conservados, pues de esta manera asegurarían la persistencia de la metapoblación. Esta practica, de proteger parches de gran tamaño es una de las más usadas (Wilson y MacArthur, 1967); sin embargo, producto de la fragmentación de los ecosistemas naturales, la distribución de tamaño de los parches está sesgada hacia los parches pequeños, siendo lo parches grandes muy poco frecuentes. Nuevas evidencias indican que los parches de tamaño pequeños también permiten la persistencia de las metapoblaciones, si existe una buena conectividad entre ellos (Wintle et al., 2019).

Otro aspecto que resalta en este modelo es que es matemáticamente idéntico al modelo que representa la Teoría de Biogeografía de islas (Wilson y MacArthur, 1967). Esto se debe a que en ambos modelos existe un parche o isla de gran tamaño (continente) que entrega propágulos (en el caso de la Teoría de Biogeografía de Islas son especies diferentes), a un conjunto de parches o islas que se encuentran distantes del continente y que en nuestro caso conforman la metapoblación.

EFECTO RESCATE

Los modelos metapoblacionales ya expuestos suponen que la tasa de extinción global aumenta con la fracción de parches ocupados; sin embargo ¿qué sucedería si al aumentar la proporción de parches ocupados la tasa de extinción empieza a decrecer? Una forma de explicar ésto es que al aumentar p, aumenta también la cantidad de migrantes dentro de la metapoblación contribuyendo así a aportar con individuos a los parches vacíos, disminuyendo así la tasa de extinción: esto es lo que se denomina efecto rescate. Una forma de representar matemáticamente este efecto:

$$\frac{dp}{dt} = cp(1-p) - ep(1-p)$$

Así, este modelo incluye dos funciones cuadráticas: una que representa la tasa de colonización global (igual que el modelo de Levins) y la otra, representando el efecto rescate, o sea una función que empieza a decrecer a partir de cierto valor de p. La pregunta ahora es si existen condiciones para que en este escenario la metapoblación puede persistir ($p > 0$).

Si llevamos al sistema a una condición de equilibrio, el modelo predice un punto de equilibrio inestable ($C = E$) y dos puntos de equilibrio estables (i) $p = 0$ ó (ii) $p = 1$. Esto se aprecia mejor en la Figura 3.

Comentarios:

Los resultados de este modelo han inspirado a los ecólogos a realizar algunas conjeturas. Por ejemplo, si ambos resultados son igualmente posibles, y si consideramos un conjunto de metapoblaciones dentro del rango de distribución de una especie, ¿es posible que hayan metapoblaciones en que p sea cercano a 0 y otras en que p sea cercano a 1, constituyendo así una distribución bimodal a nivel regional? La evidencia sugiere que al menos en algunos insectos, se cumple esta predicción (Hanski et al., 1999). Este patrón de distribución bimodal ha inspirado la hipótesis *core-satellite*, la cual predice que algunas especies tendrían una amplia distribución (especies *core*, $p\tilde{}1$) y otras especies tendrían distribución más restringida (especies *satellite*, $p\tilde{}0$) (Hanski et al., 1999).

Por otro lado, han existido discusiones si la mejor representación de la tasa de extinción es una parábola. De hecho, hay evidencias empíricas que sugieren que la tasa de extinción sería una función lineal con pendiente negativa Simberloff (1976), (Hanski et al., 1999), lo cual sugiere que el efecto

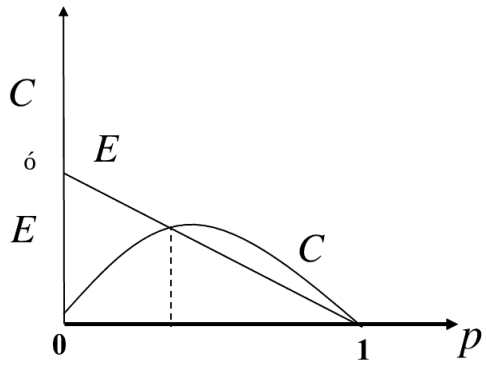


Figura 4: Representación gráfica alternativa del modelo con efecto rescate. Se representa la tasa global de colonización C (función cuadrática) y la tasa de extinción global E (función lineal que decrece con p). El punto de equilibrio en que $C = E$ es un repulsor y por lo tanto p va a tender a 0 ó a 1.

rescate empezaría a operar a bajos valores de p. Un modelo posible a esta nueva situación:

$$\frac{dp}{dt} = cp(1-p) - e(1-p)$$

Se aprecia en la Figura 4 que hay tres puntos de equilibrio: uno cuando $C = E$ (inestable) y dos puntos de equilibrio estable alternativos: $p = 0$ ó $p = 1$.

Efecto Rescate más Efecto Lluvia de Propágulos

La inclusión de ambos efectos tendrían un efecto estabilizador de la dinámica metapoblacional. El modelo matemático está formado por una función lineal y una parábolas, cada una representando las tasas de colonización y de extinción globales.

$$\frac{dp}{dt} = c(1-p) - ep(1-p)$$

En el equilibrio, se tiene que:

$$\widehat{p} = \frac{c}{e}$$

Comentarios:

Al integrar ambos efectos, se aprecia que las predicciones obtenidas son las mismas que al incorporar el efecto lluvia de propágulos en forma independiente, lo cual destaca la importancia del movimiento de individuos entre parches y la existencia de una fuente externa a la metapoblación para asegurar la persistencia metapoblacional. Se confirman así los planteamientos iniciales de Richard Levins quien de una manera mucho más sencilla también había llegado a la misma conclusión.

Discusión

El aporte de Richard Levins ha sido central en nuestro entendimiento de la dinámica de las metapoblaciones. El avance analítico (usando ecuaciones diferenciales) en este tema mantiene la esencia de sus ideas originales. De hecho,

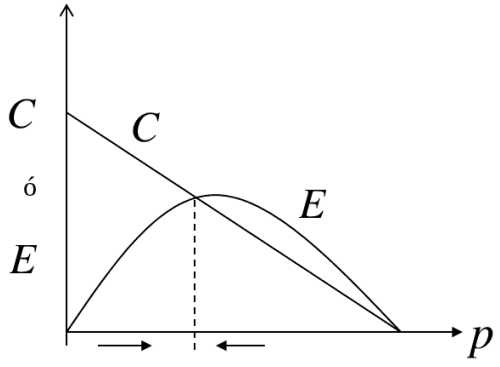


Figura 5: Representación gráfica para e modelo que incluye efecto de lluvia de propágulos y efecto rescate. Se muestra la tasa global de colonización C (función lineal) y la tasa de extinción global E (función cuadrática). El punto de equilibrio en que $C = E$, es un atractor.

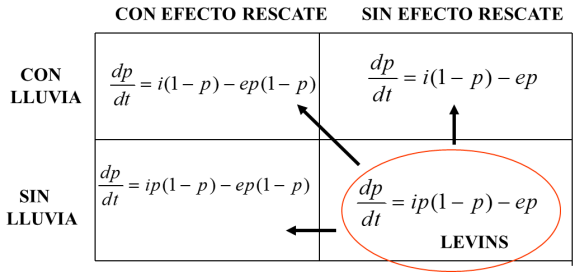


Figura 6: Esquema conceptual que integra los cuatro modelos metapoblacionales presentados en este ensayo. Se aprecia que el modelo de Levins es un caso particular de una familia de modelos que incorpora más realismo al análisis (modificado de Gotelli 1991).

uno puede pensar que el modelo de Levins es el modelo más restrictivo, sin efecto lluvia de propágulos y sin efecto rescate) y las variaciones del modelo, analizadas en este ensayo, al incorporar estos efectos, incorporan condiciones menos restrictivas para la persistencia metapoblacional. Un esquema conceptual que integra todos los modelos, como se aprecia en la Figura 6.

Si bien las predicciones del modelo de Levins se mantienen casi inalterables, este avance conceptual ha permitido destacar conceptos adicionales, que no estaban en el modelo de Levins, tales como: tamaño de los parches, efecto rescate, especies "core" y especies "satélite", que actualmente son de gran importancia para el manejo y diseño de áreas silvestres protegidas y la conservación de especies en paisajes heterogéneos producidos por los seres humanos.

En la medida que los modelos metapoblacionales han ido incorporando más factores a nivel de paisaje (distancia entre parches tamaño de los parches), o bien incorporando estocasticidad ambiental, las aproximaciones analíticas se hacen insuficientes para dar cuenta de las dinámicas metapoblaciones en paisajes complejos. En estos casos, se usan las simulaciones estocásticas, cuyos resultados se pueden visualizar en un mapa (Moilanen y Hanski, 1998). Estos avances, que tienen su sustento basal en los modelos de Levins y sus variaciones, han tenido una influencia clave hacia otras áreas

como la Ecología Metacomunitaria, la Ecología del Paisaje, la Genética y la Biogeografía.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Andrewartha, H. G., Birch, L. C., et al. (1954). *The distribution and abundance of animals.* Número Edn 1. University of Chicago press.

[2] Fischer, J. y Lindenmayer, D. B. (2000). "An assessment of the published results of animal relocations". *Biological conservation*, 96(1):1–11.

[3] Gotelli, N. J. (1991). "Metapopulation models: the rescue effect, the propagule rain, and the core-satellite hypothesis". *The American Naturalist*, 138(3):768–776.

[4] Hanski, I. et al. (1999). *Metapopulation ecology*. Oxford University Press.

[5] Levins, R. (1969). "Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control". *American Entomologist*, 15(3):237–240.

[6] Moilanen, A. y Hanski, I. (1998). "Metapopulation dynamics: effects of habitat quality and landscape structure". *Ecology*, 79(7):2503–2515.

[7] Simberloff, D. (1976). "Species turnover and equilibrium island biogeography: Critical field studies are needed to ascertain the frequency of local population extinction." *Science*, 194(4265):572–578.

[8] Wilson, E. O. y MacArthur, R. H. (1967). *The theory of island biogeography*, volumen 1. JSTOR.

[9] Wintle, B. A., Kujala, H., Whitehead, A., Cameron, A., Veloz, S., Kukkala, A., Moilanen, A., Gordon, A., Lentini, P. E., Cadenhead, N. C., et al. (2019). "Global synthesis of conservation studies reveals the importance of small habitat patches for biodiversity". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(3):909–914.

[10] Wright, S. (1931). "Evolution in mendelian populations". *Genetics*, 16(2):97.

Normas de publicación

Envío de los manuscritos:

1. MMSB publica artículos originales e inéditos (en español o inglés), por lo que el manuscrito sometido no puede estar publicado, total o parcialmente en otro medio.

2. Los autores interesados en presentar un trabajo a MMSB **declaran que el manuscrito es original y no ha sido presentado simultáneamente a evaluación en otra publicación y que su evaluación y publicación es autorizada tácita y expresamente por todos los autores, posteriormente** enviar una copia de su trabajo en formato PDF, procesado en LaTeX2e, a través del **sistema de envío de la revista**. **La dirección es https://revistammsb.utem.cl/envio-de-articulos/**

3. El envío debe realizarlo el autor y, de tratarse de dos o más autores, debe designarse un autor correspondiente para ello, quien debe proporcionar correo electrónico y filiación institucional.

4. El autor correspondiente debe proporcionar el correo electrónico de todos los coautores con el fin de comprobar el consentimiento.

5. Los manuscritos deben contar con título, abstract y palabras claves en español e inglés.

6. Todas las fuentes de financiamiento deben ser declaradas.

7. Posibles conflictos de interés deben ser declarados al momento del envío.

Formato:

1. Los trabajos **a ser publicados en MMSB** deben ser procesados en LaTeX2e, con uso del template proporcionado por la revista, **el que incluye la bibliografía en BibTeX.** Su uso es obligatorio, solo posterior a la aceptación del manuscrito.

Descargar template (versión en español).

Download template (english version).

1. Los artículos deben ser redactados según las normas establecidas en el Manual de Estilo de Ediciones UTEM (https://editorial.utem.cl/tematica/manual-de-estilo/). Se excluye de esta consideración el capítulo 1 del mentado manual.

2. Asimismo, este manual se ve complementado por el **documento de instrucción para los(as) autores(as).**

Descargar instrucciones en español.

Download english version.

Evaluación:

1. Revisión por pares (peer review): el editor(es) evaluarán la pertinencia del trabajo en la línea editorial de la revista, una vez confirmado, los trabajos serán enviados a dos revisores independientes determinados por el editor **de la revista al que fue** asignado al manuscrito, en modalidad **doble ciego.**

2. Los **revisores evaluarán la** originalidad, corrección teórica y métodos utilizados.

3. Los trabajos pueden ser aceptados, aceptados con observaciones o rechazados. **El editor(es) es el responsable de comunicar la decisión final de aceptación o rechazo.**

4. En caso de manuscritos aceptados con observaciones, estas serán enviadas al autor correspondiente, quien tendrá el plazo de **20 días hábiles**. Si estas no son respondidas en el plazo establecido o las respuestas son insatisfactorias, el artículo se dará por rechazado.

Publicación:

1. Aceptado un trabajo, el autor deberá proporcionar los archivos fuentes del artículo, incluyendo el archivo .tex, los archivos gráficos en alta calidad necesarios para la compilación y el archivo .bib de las referencias bibliográficas. En el caso de incorporar elementos adicionales, estos podrán ser solicitados por la entidad editora de la revista, con la finalidad de que sean optimizados para su publicación.

2. Los trabajos aceptados serán incluidos en el volumen siguiente a la aceptación del artículo, **a menos que el editor informe lo contrario.**

3. Previo a la publicación, se realizará una corrección de estilo al manuscrito, cuyos comentarios quedarán registrados en la herramienta que Adobe Acrobat dispone para ello. El editor enviará al autor esta versión con comentarios, para aprobación final del autor. El editor será el encargado de gestionar eventuales correcciones y de comunicar el visto bueno final a la entidad editora. El artículo no será publicado sino se cuenta con esta autorización.

4. Copyright y tipo de licencia: Universidad Tecnológica Metropolitana bajo la licencia Creative Commons Atribución - CC BY.

5. Permisos a los autores: Permite el auto-archivo de la versión editorial (Post-print) en la web personal o institucional de los autores.

Aspectos éticos:

• Las responsabilidades éticas y legales por plagio, falsificación de datos, utilización indebida de material protegido por derecho de autor u otra infracción a la ética científica **en conformidad a las pautas del Commitée on Publication Ethics (COPE) https://publicationethics.org/core-practices,** es de absoluta responsabilidad de los autores. **Si se identifica un error u otra situación anómala, el autor deberá informar o responder a los editores por las acciones correctivas pertinentes.**

Actualizado 25/ 04 / 2022

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA
del Estado de Chile

UTEM

EDICIONES UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA

VERSIÓN EN LÍNEA: ISSN 2735-6817

revistammsb.utem.cl