



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"



Gobierno del
Estado de Sonora

Secretaría de
Salud Pública

PROYECTO UNISON COVID-19

REPORTE PRELIMINAR DEL EQUIPO DE BIOMATEMÁTICA

Escenarios de Modelación

Dra. Gudelia Figueroa Preciado (Responsable del Proyecto)

Integrantes del Equipo de Biomatemática:

Dr. José Montoya Laos (Responsable del Equipo)

Dr. Daniel Olmos Liceaga

Dr. Manuel Adrian Acuña Zegarra

Dr. Jesús Adolfo Minjárez Sosa

Dr. Benjamín Burgos Flores

Dr. Pablo Alejandro Reyes Castro (COLSON)

7 de mayo de 2020

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

R E C I B I D O

07 MAYO 2020

XOCHIL

Subsecretaría de Servicios de Salud

Resumen

La identificación de SARS-CoV-2 en Sonora, de acuerdo a la Secretaría de Salud Pública del Estado, inicia con un primer caso que se confirma en marzo 17 y desde ese momento se establece una medida de confinamiento para detener la diseminación de este virus.

En este reporte preliminar se explora el efecto que esta medida tiene en la posible evolución del número de infectados, cuando se consideran diferentes porcentajes de personas en confinamiento; así como el regreso de ciertos porcentajes de habitantes, en algunas fechas de retorno consideradas a nivel federal.

Los escenarios presentados en este reporte se obtienen utilizando un modelo de compartimentos que resulta de una adaptación de un modelo SEIR (Susceptible, Expuesto, Infectado, Recuperado), donde se incluye una clase de personas protegidas de la infección, resultado de adoptar las medidas de mitigación implementadas por el gobierno. Los escenarios se realizan para las principales ciudades del Estado de Sonora.

1. Introducción

A mediados de marzo del presente año la Secretaría de Salud del Estado de Sonora tiene un acercamiento con la Universidad de Sonora, para solicitar su apoyo en diferentes aspectos que conlleven el enfrentar a la pandemia de la enfermedad COVID-19, provocada por el virus SARS-CoV-2, en el Estado de Sonora. Es bajo esas circunstancias que se desarrolla el proyecto **Unison COVID-19**, que contempla el trabajo de diversos equipos interdisciplinarios, que afrontan esta problemática desde su área respectiva de conocimiento, formándose tres equipos en las áreas de: Biología, Ciencia de Datos y Biomatemática. Este reporte preliminar se centra en presentar los avances del equipo de Biomatemática, relativo a modelar el comportamiento del brote COVID-19, a través del uso de un modelo matemático.

A raíz de que a finales de diciembre del 2019 se dio a conocer al mundo la existencia del virus SARS-CoV-2, en la ciudad de Wuhan, China, y su reportada letalidad, se ha desarrollado una movilización sin precedentes en todos los sectores de la comunidad científica internacional con el objetivo de estudiarlo, conocerlo y analizarlo, ello con el fin de poder enfrentarlo con las menores consecuencias letales. Por la novedad y características del virus,

todavía no hay un estudio concluyente. Al contrario, cada día aparecen investigaciones científicas que aportan información sobre su comportamiento, algunas de ellas enfocadas a una región particular del mundo, pero aún así sirven de experiencia para otras. Por lo tanto, como es un tema en investigación, muchos de los resultados de estas investigaciones pudieran ser refutados o validados en investigaciones posteriores.

El equipo de investigadores que participan en este proyecto se avocó al análisis de este fenómeno en el Estado de Sonora, centrándose en los siguientes aspectos: evolución del número de infectados y de muertes, capacidad hospitalaria, efecto de la medida de mitigación implementada por el gobierno (quédate en casa), y la reanudación de actividades. Este estudio se realizó desde un punto de vista de modelado matemático, tomando como antecedentes las investigaciones más aceptadas en el ámbito científico internacional.

El modelo utilizado en este estudio es una generalización de los modelos SIR (Susceptible, Infectado, Recuperado) y SEIR, ampliamente conocidos en el área de la epidemiología, adaptados a las características de la contingencia actual, como son las medidas de mitigación implementadas, y a los datos particulares del Estado de Sonora, proporcionados por la Secretaría de Salud. No se pretende hacer un estudio predictivo real ya que no se cuenta con información suficiente en términos sociales, políticos y/o económicos; ni historia suficiente de casos observados para poder establecer un valor real de algunos parámetros. Nuestra investigación proporciona escenarios sobre el desarrollo de la epidemia, mostrando tendencias cualitativas y no cuantitativas. Por lo tanto, si bien el modelo no debe ser considerado como una herramienta de predicción de valores numéricos; si constituye un instrumento para tener más claridad sobre el desarrollo de la epidemia en el Estado de Sonora, y permite contar con otros elementos para la toma de decisiones.

Tomando en cuenta el dinamismo de las investigaciones respecto al COVID-19, y que no hay aun un estudio irrefutable, el presente documento constituye un informe preliminar de escenarios, al 1ro de Mayo de 2020, sobre el impacto del virus COVID-19 en el Estado de Sonora en los aspectos antes mencionados.

2. Modelo Matemático

La modelación matemática de la epidemia está basada en una adaptación del modelo SEIR, que a su vez es una extensión del modelo SIR (Susceptible,

Infected, Recovered) desarrollado originalmente por Kermack and McKendrick [1]. Esta adaptación incluye las características propias de la epidemia del COVID-19 y la medida de mitigación llevada a cabo por el Gobierno de Estado de Sonora. Además, se incluyen elementos particulares como capacidad hospitalaria, personas en cuarentena, personas protegidas, entre otros, que influyen en la dinámica de la epidemia.

Dicha dinámica se representa en el siguiente diagrama de flujo:

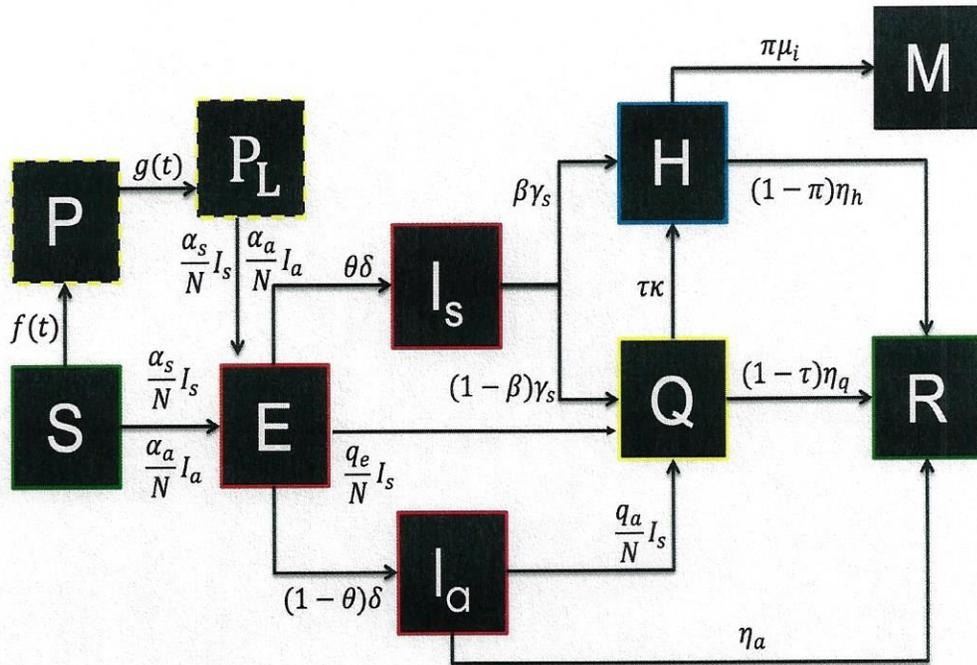


Figura 1: Modelo compartamental.

Notación: P : individuos protegidos; S : individuos susceptibles; E : individuos expuestos (etapa de latencia); I_a : individuos asintomáticos; I_s : individuos sintomáticos; R : individuos recuperados; Q : individuos en cuarentena; H : individuos hospitalizados; M : individuos muertos; P_L : Protegidos que se reinsertan a sus actividades cotidianas y su círculo más cercano.¹

Por simplicidad se supone que no existen cambios demográficos en la población y que ésta es homogénea.

¹Estos habitantes pueden ser amas de casa, estudiantes, empleados, adultos mayores, etcétera.

De acuerdo a este diagrama y bajo dichos supuestos, la dinámica se modela mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
\dot{S} &= -\alpha_s \frac{SI_s}{N} - \alpha_a \frac{SI_a}{N} - f(t)S \\
\dot{E} &= \alpha_s \frac{SI_s}{N} + \alpha_a \frac{SI_a}{N} + \alpha_s \frac{P_L I_s}{N} + \alpha_a \frac{P_L I_a}{N} - \delta E - q_e \frac{EI_s}{N} \\
\dot{I}_a &= (1 - \theta) \delta E - \eta_a I_a - q_a \frac{I_a I_s}{N} \\
\dot{I}_s &= \theta \delta E - \gamma_s I_s \\
\dot{H} &= \beta \gamma_s I_s - [(1 - \pi) \eta_h + \pi \mu_i] H + \tau \kappa Q \\
\dot{M} &= \pi \mu_i H \\
\dot{Q} &= (1 - \beta) \gamma_s I_s + q_e \frac{EI_s}{N} + q_a \frac{I_a I_s}{N} - [\tau \kappa + (1 - \tau) \eta_q] Q \\
\dot{R} &= \eta_a I_a + (1 - \pi) \eta_h H + (1 - \tau) \eta_q Q \\
\dot{P} &= f(t)S - g(t)P \\
\dot{P}_L &= g(t)P - \alpha_s \frac{P_L I_s}{N} - \alpha_a \frac{P_L I_a}{N}
\end{aligned}$$

donde $N = S + E + I_a + I_s + H + M + Q + R + P + P_L$.

Se consideraron las siguientes condiciones iniciales: $S(0) = s$, $E(0) = e$, $I_a(0) = i_a$, $I_s(0) = i_s$, $H(0) = 0$, $M(0) = 0$, $Q(0) = 0$, $R(0) = 0$, $P(0) = 0$ y $P_L(0) = 0$. Los parámetros α_s y α_a controlan qué tan frecuentemente los susceptible sintomáticos y susceptibles asintomáticos resultan en un nuevo expuesto. El parámetro δ es la tasa a la que una persona expuesta se vuelve infectada, y θ es la proporción de ellos que resultan sintomáticos. Por otra parte, el parámetro γ_s es la tasa a la que una persona sintomática efectúa una llamada de emergencia al 911 por COVID-19, y transita al grupo de hospitalizados o de cuarentena, con probabilidades β y $(1 - \beta)$, respectivamente. Los parámetros κ y η_q son las tasas en que un individuo en cuarentena cambia al grupo de hospitalizados o de recuperados, respectivamente; mientras que τ es la proporción de individuos en cuarentena que pasan a estar hospitalizados. Los parámetros μ_i y η_h de mortalidad y de recuperación de individuos hospitalizados, mientras que π es la proporción de individuos hospitalizados cuyo desenlace es un deceso. Por otro lado, el parámetro η_a es la tasa a la que una persona asintomática se mueve al grupo de recuperados. Los parámetros q_e y q_a controlan qué tan frecuentemente el contacto entre expuesto-sintomático y asintomático-sintomático, resulta en personas en cua-

rentena, respectivamente. La función $f(t)$ controla la tasa de cambio de clase entre los susceptibles y protegidos. Dicha función tiene la característica de que su valor es igual a cero previo al inicio de las medidas de control, tras lo cual toma un valor determinado que tiene como objetivo que la población de protegidos alcance cierta proporción respecto a la población total. Una vez que la clase de protegidos alcance dicha proporción, la función $f(t)$ volverá a tomar un valor igual a cero. Por otro lado, la función $g(t)$ controla el cambio de la clase de los protegidos hacia los protegidos que se reinsertan a sus actividades cotidianas. Esta función tiene como objetivo actualizar el número de individuos presentes en la clase P_L provenientes de P a través de pulsos, es decir, $g(t)$ tomará valores distintos de cero para algunos valores del tiempo. En otros casos será igual a cero.

Para este modelo se implementaron diferentes tasas de transmisión (t.t.), (α_a, α_s) , ver Cuadro 1. Sin embargo para evaluar diferentes regímenes, los valores de α_a y α_s se cambiaron a $\alpha_a \pm sd$ y $\alpha_s \pm sd$, a partir del tiempo de regreso a las actividades cotidianas, donde $sd = 0.24$ es la desviación estándar de las tasas de transmisión.

En el caso de π , ésta será considerada como una función del número de hospitalizados por unidad de tiempo, $\pi = \pi(H)$. Esto es, se establece un valor de H correspondiente al número de camas disponibles, de manera que cuando existe disponibilidad de éstas, la tasa de mortalidad toma un valor particular, el cual se incrementa en el caso de que el número de individuos solicitantes sea mayor que el número de camas disponibles. Esta función π se modela de la siguiente manera:

$$\pi(H) = \begin{cases} \pi_U & , \text{ if } H \geq U_h, \\ \pi_L & , \text{ if } H < U_h, \end{cases} \quad (1)$$

donde U_h es la capacidad de camas del servicio hospitalario público de la población bajo análisis. El parámetro π_L es la proporción de personas hospitalizadas que fallecen y pasan al grupo de muertos, mientras que π_U es la proporción que muere por estar rebasado el servicio hospitalario.

3. Resultados: escenarios propuestos

Los escenarios se obtienen a partir de la implementación del modelo matemático, fijando los valores de los parámetros. Algunos de ellos corresponden a las características particulares de la población correspondiente, los cuales

fueron calculados por medio de la información proporcionada por la Secretaría de Salud del Estado de Sonora. Dentro de esta información se destaca que la presencia de SARS-CoV-2 en el Estado inicia con un primer caso que se confirma en Marzo 17, y desde ese momento se estableció una medida de confinamiento para detener la diseminación del virus.

Debido a la poca información del virus COVID-19 el Estado de Sonora, otros parámetros se han obtenido de la literatura más confiable en el área y de las experiencias exitosas de otros países. Los valores asignados a los parámetros son:

Parámetro	Valor	Referencias
α_s	0.88	Liu et al. [2]
α_a	0.88	Liu et al. [2]
δ	1/6	WHO [4]
θ	65 %	Mizumoto et al. [3]
β	7.5 %	Yang et al. [6]
κ	1/17	WHO-China [5]
μ_i	1/7	Yang et al. [6]
η_a	1/14	WHO-China [5]

Cuadro 1: Parámetros del modelo.

La literatura reciente maneja varios valores para la tasa de transmisión de la enfermedad. Para la implementación del modelo se tomó la mediana de las tasas reportada en [2], como un valor aceptable; sin embargo, esta elección permite presentar otros escenarios al hacerla variar en términos estadísticamente aceptables. En este sentido se consideran dos escenarios adicionales, el primero con una tasa de transmisión de una desviación estándar arriba de la mediana y el segundo con una tasa de transmisión de una desviación estándar abajo de la mediana.

A continuación se presentan las gráficas correspondientes a los escenarios de las principales ciudades en Sonora, considerando dos posibles porcentajes de personas que acataron la medida de confinamiento: 62 % y 75 %, el primero proporcionado por la Secretaría de Salud y el segundo obtenido de bancos de información, análisis que se hizo sólo por completez del trabajo. Para cada uno de estos porcentajes de personas en confinamiento, se analiza el retirar de la población protegida un 34 % de ésta, tanto en una sola extracción, como de manera dosificada, en dos etapas. Este procedimiento se analiza para las cuatro ciudades, considerando la posibilidad de variar la tasa de transmisión.

En la siguiente sección se explica detalladamente la construcción de cada una de los escenarios construidos para la Ciudad de Hermosillo. La construcción de escenarios para las ciudades de Obregón, Nogales y San Luis Río Colorado, se realizó de manera similar.

3.1. Escenarios para algunas ciudades de Sonora

A continuación se presentan algunos escenarios construidos para las ciudades de Hermosillo, Obregón, Nogales y San Luis Río Colorado.

Los escenarios que se presentan en las Figuras 2 a la 9 corresponden a la Ciudad de Hermosillo, Sonora y muestran la incidencia de individuos sintomáticos, las muertes acumuladas y la ocupación hospitalaria. En ésta última se podrán observar dos líneas correspondientes al límite de camas censables (LCC), así como la suma (LCC+LCNC) de camas censables y no censables, para cada una de las ciudades bajo análisis.

En la Figura 2 se considera extraer un 34 % de los habitantes protegidos, analizado ésto en tres diferentes fechas; mientras que en la Figura 3 se contempla dosificar la extracción de este porcentaje de habitantes protegidos, analizando tres fechas posibles. Una primera extracción en cada una de las fechas indicadas en el recuadro y la segunda, realizada un mes después. Por otra parte, en la Figura 4, se considera una única extracción del 34 % de habitantes protegidos, en dos posibles fechas, variando la tasa de transmisión (t.t); donde los signos (+) y (-) indican que a la mediana de esta tasa se sumó y restó una desviación estándar (0.88 ± 0.24). En el caso de la Figura 5, la extracción del 34 % de habitantes, del grupo de personas protegidas, se realiza nuevamente de manera dosificada, tal como se realizó para la construcción del escenario mostrado en la Figura 3, sólo que aquí se varía nuevamente la tasa de transmisión, de la manera anteriormente explicada. Para los escenarios presentados en las Figuras 6 a la 9, el análisis es similar, sólo debe considerarse que el porcentaje de población que se supone adoptó la medida de confinamiento, es ahora del 75 %.

Se realizó el mismo procedimiento de análisis para las ciudades de Obregón, Nogales y San Luis Río Colorado, sólo variando el tamaño de población y la primer fecha de inicio de síntomas de los casos reportados en la localidad respectiva.

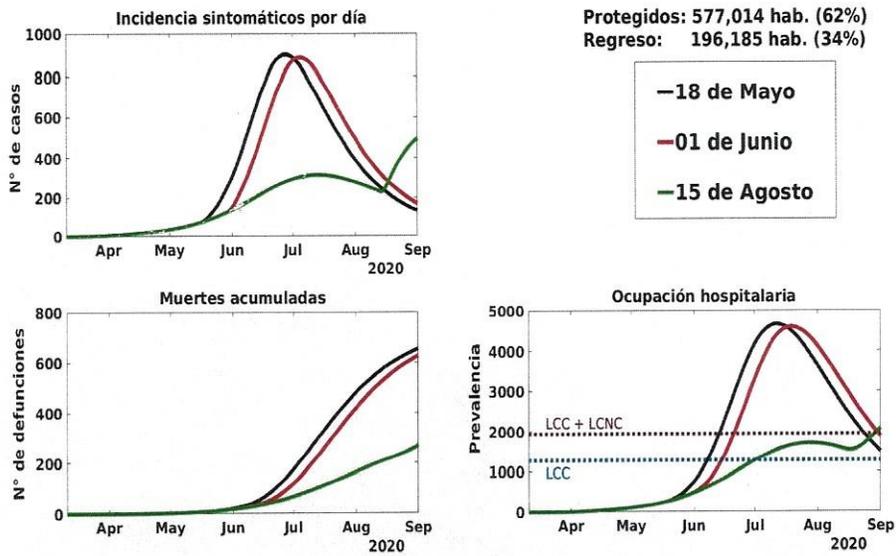


Figura 2: Hermosillo: 62% protegido, efecto del tiempo.

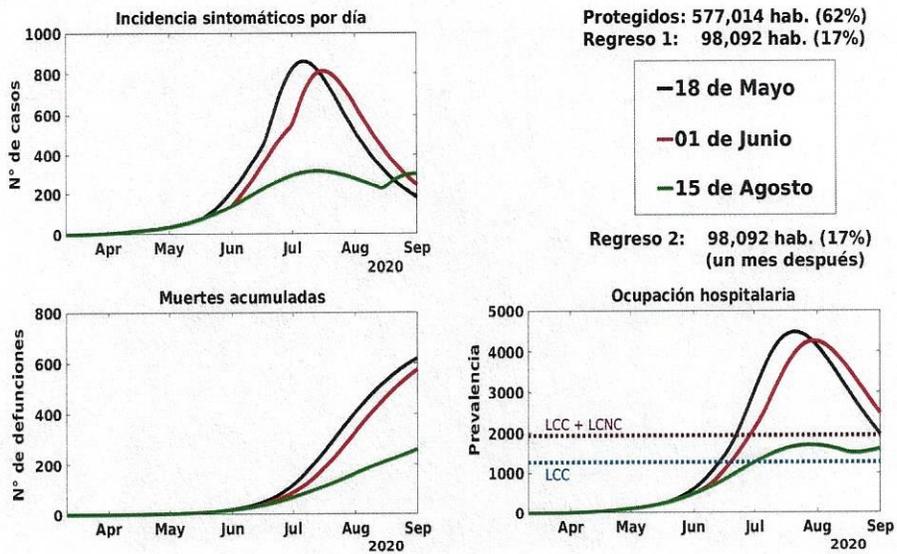


Figura 3: Hermosillo: 62% protegido, efecto de dosificación.

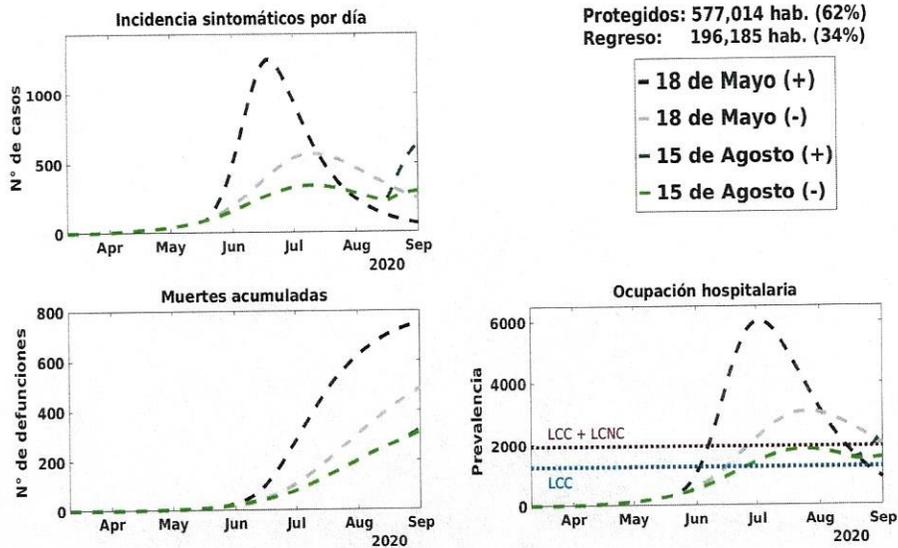


Figura 4: Hermosillo: 62% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd$.

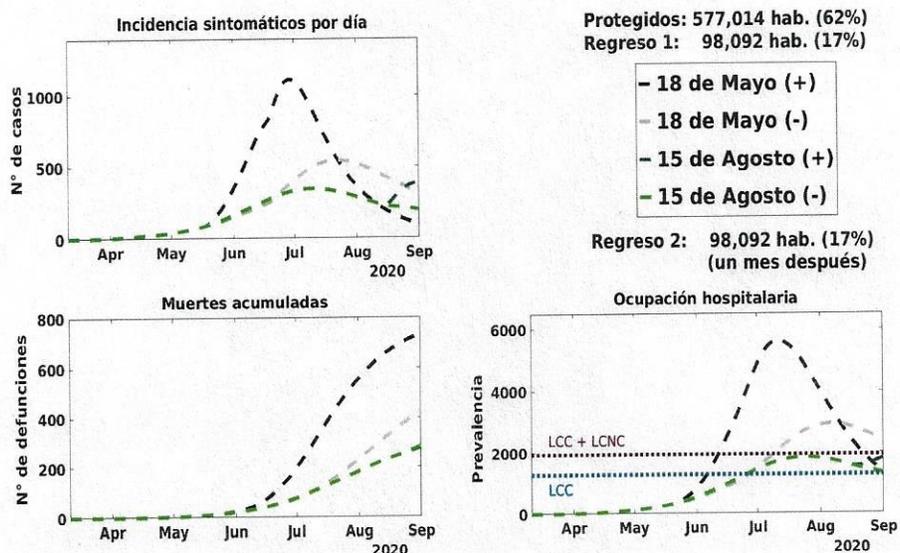


Figura 5: Hermosillo: 62% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd$.

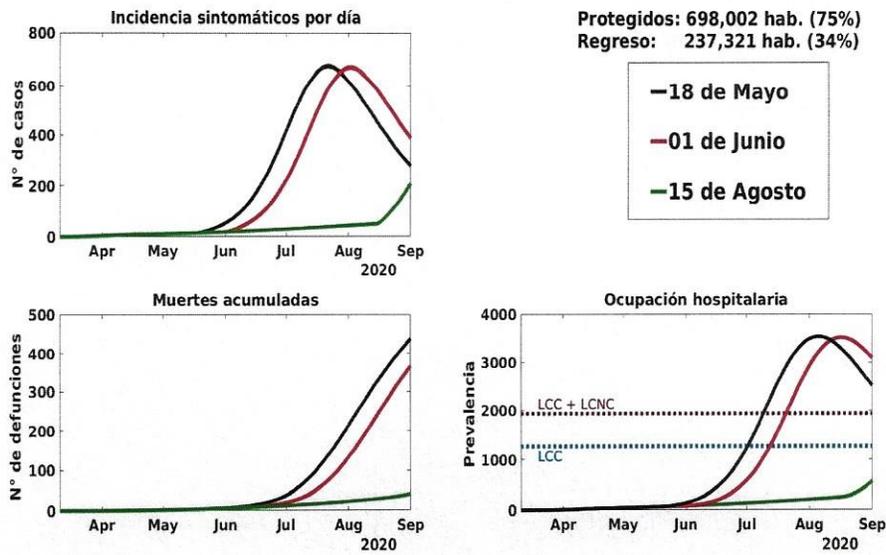


Figura 6: Hermosillo: 75 % protegido, efecto del tiempo.

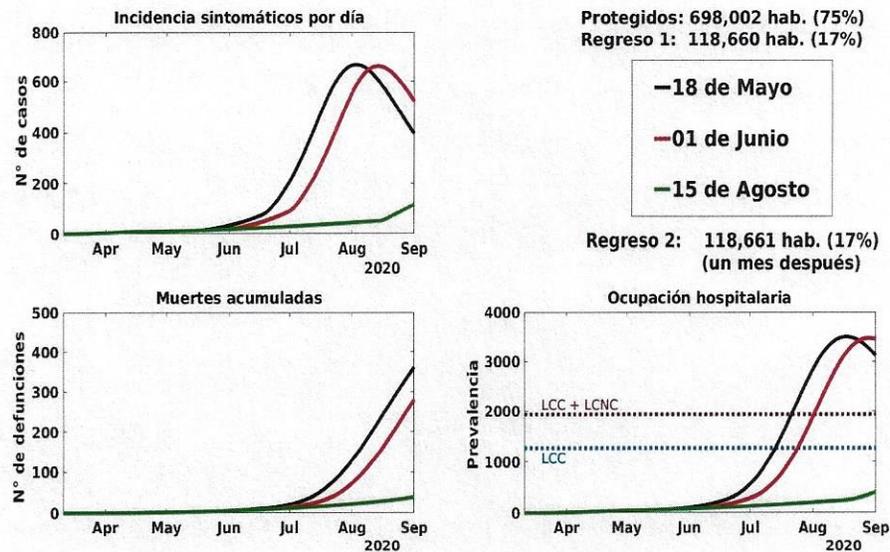


Figura 7: Hermosillo: 75 % protegido, efecto de dosificación.

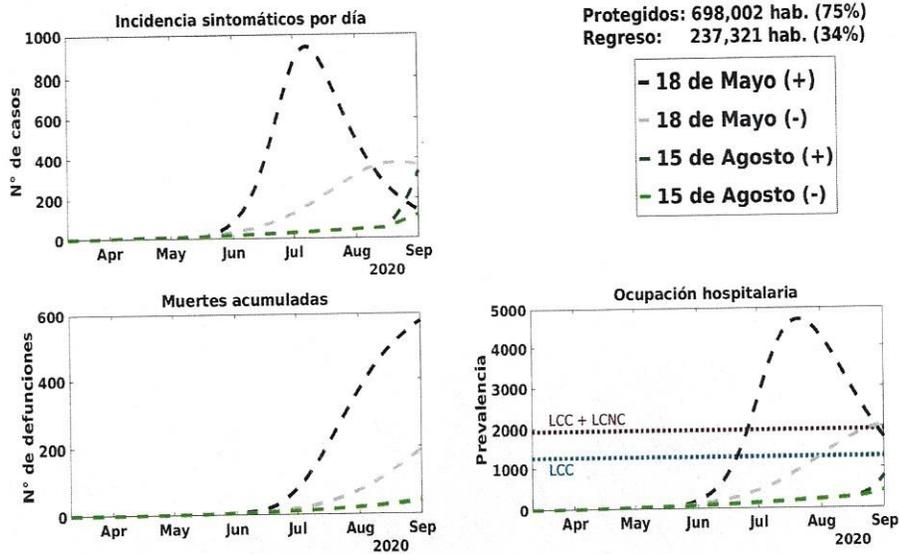


Figura 8: Hermosillo: 75% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd.$

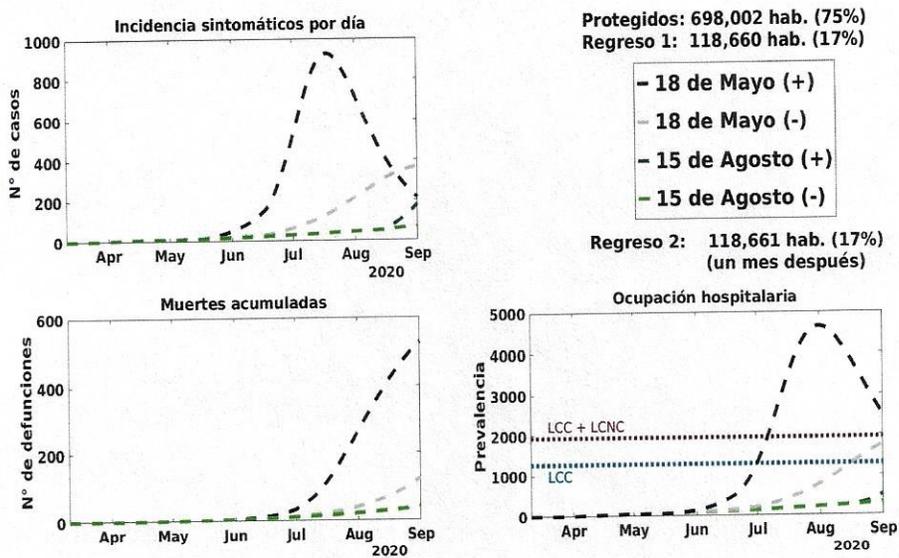


Figura 9: Hermosillo: 75% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd.$

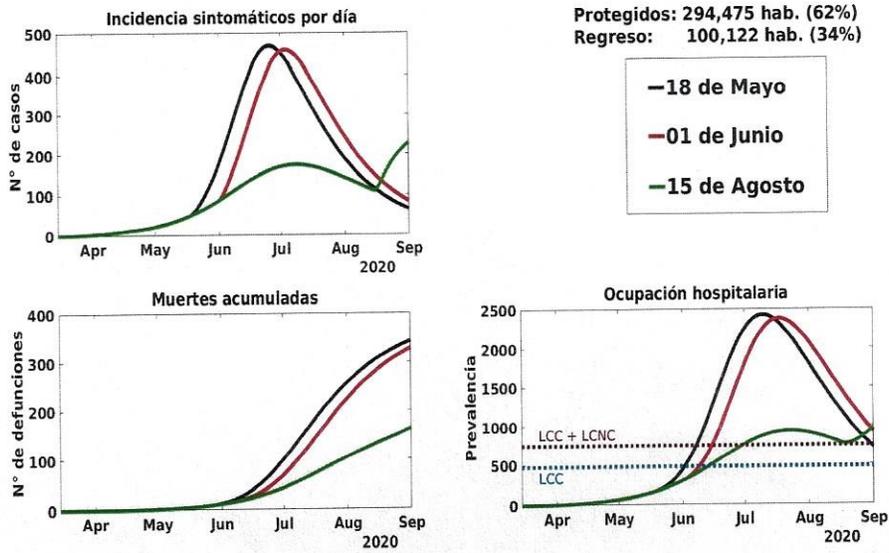


Figura 10: Obregón: 62 % protegido, efecto del tiempo.

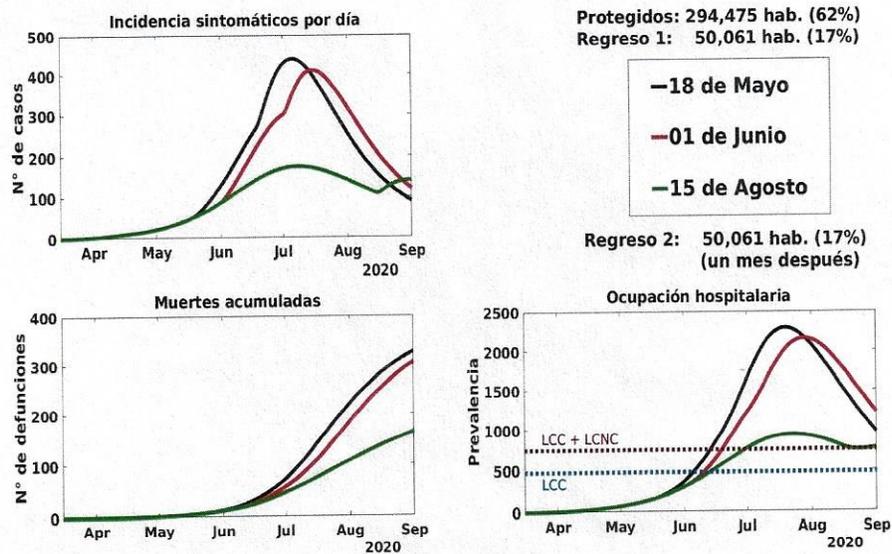


Figura 11: Obregón: 62 % protegido, efecto de dosificación.

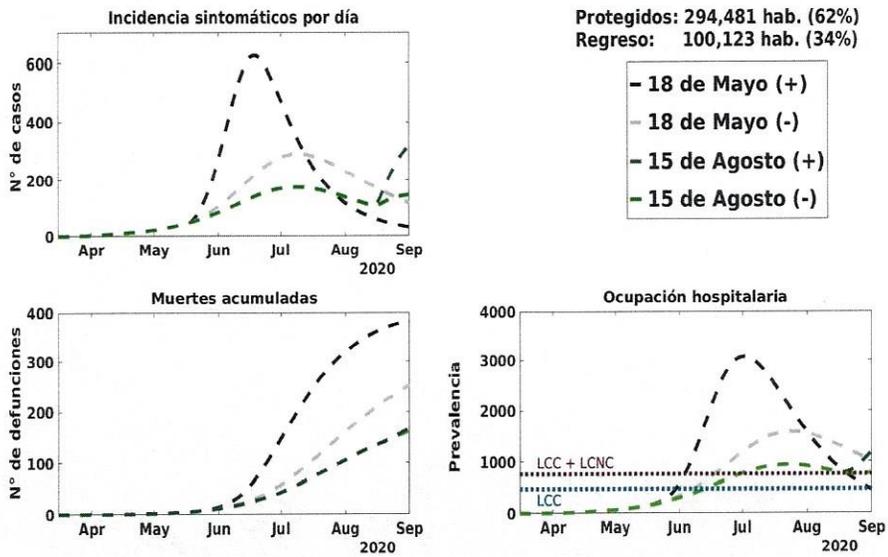


Figura 12: Obregón: 62% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd.$

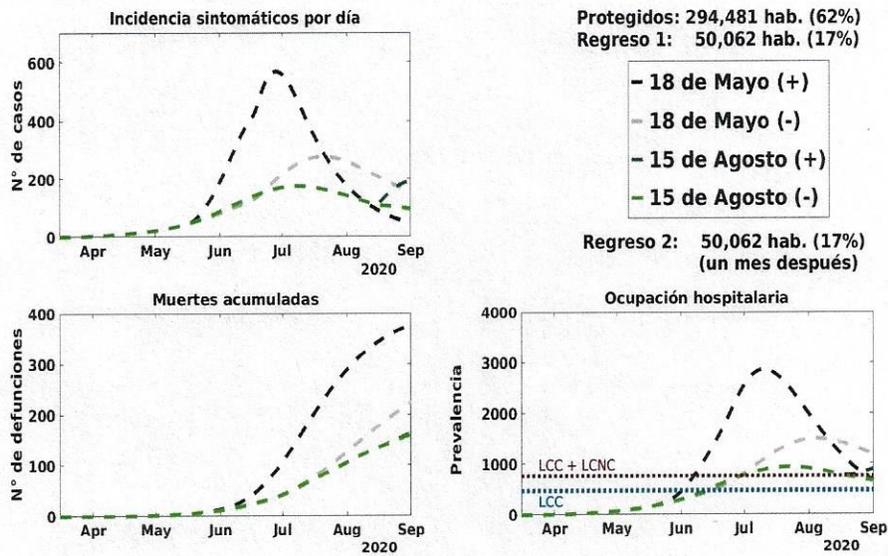


Figura 13: Obregón: 62% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd.$

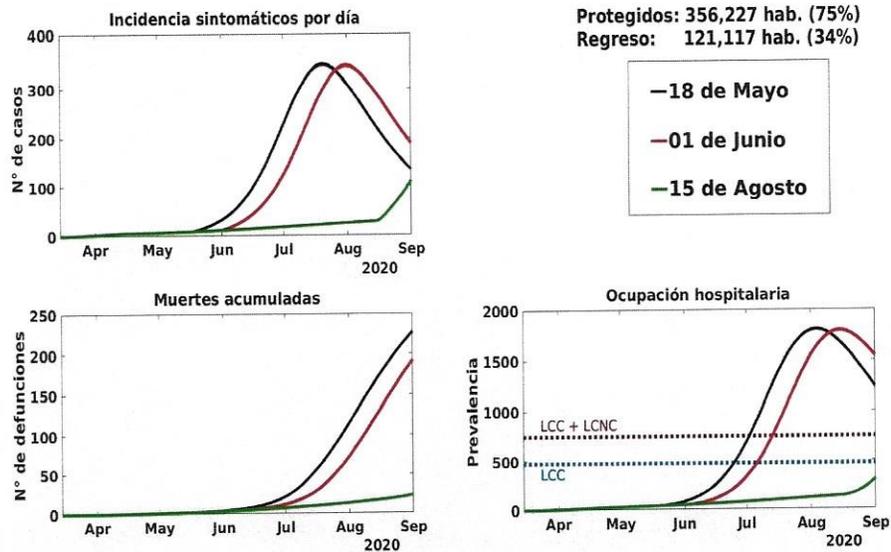


Figura 14: Obregón: 75% protegido, efecto del tiempo.

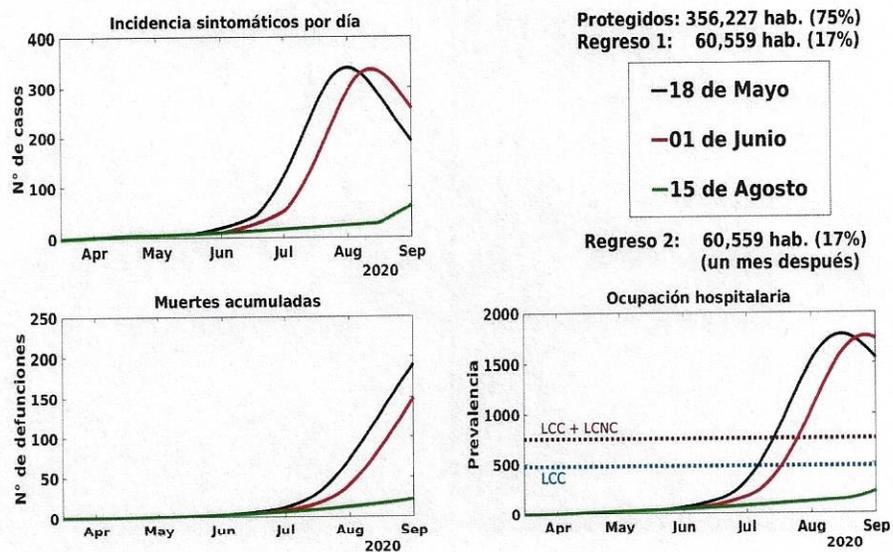


Figura 15: Obregón: 75% protegido, efecto de dosificación.

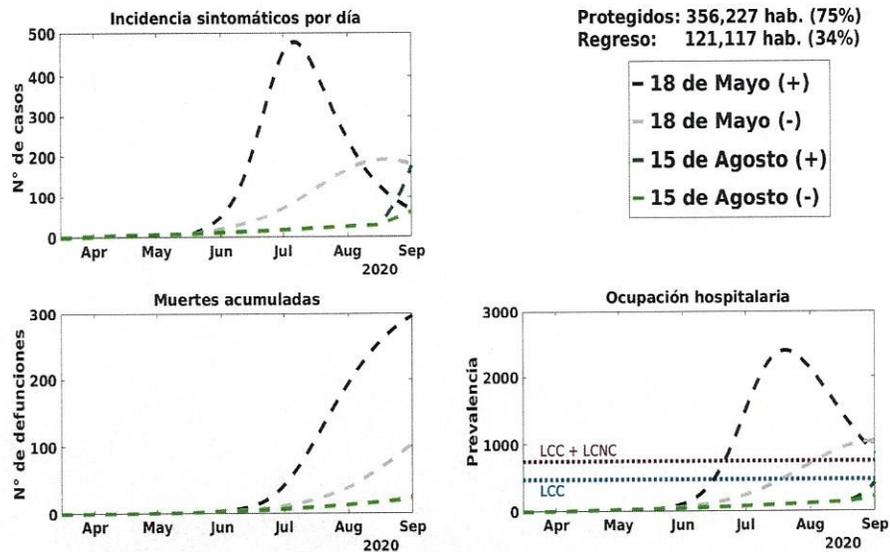


Figura 16: Obregón: 75% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd$.

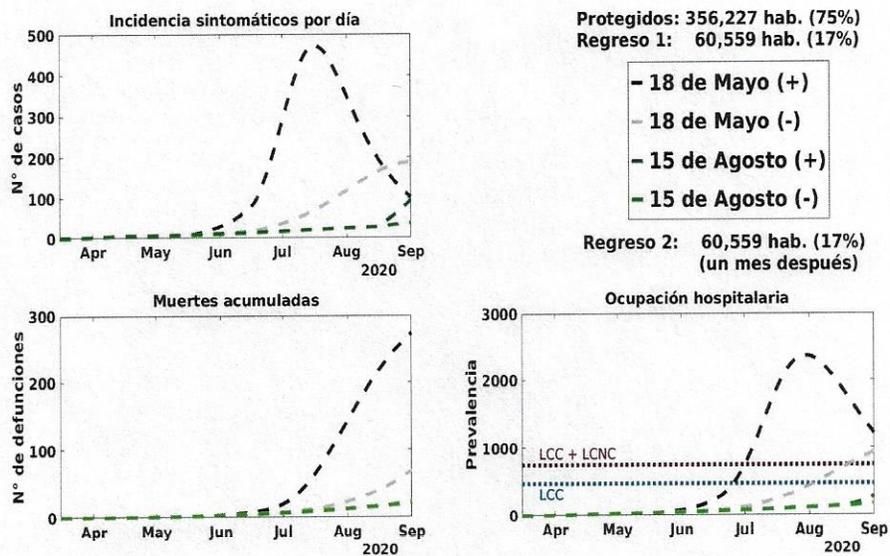


Figura 17: Obregón: 75% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd$.

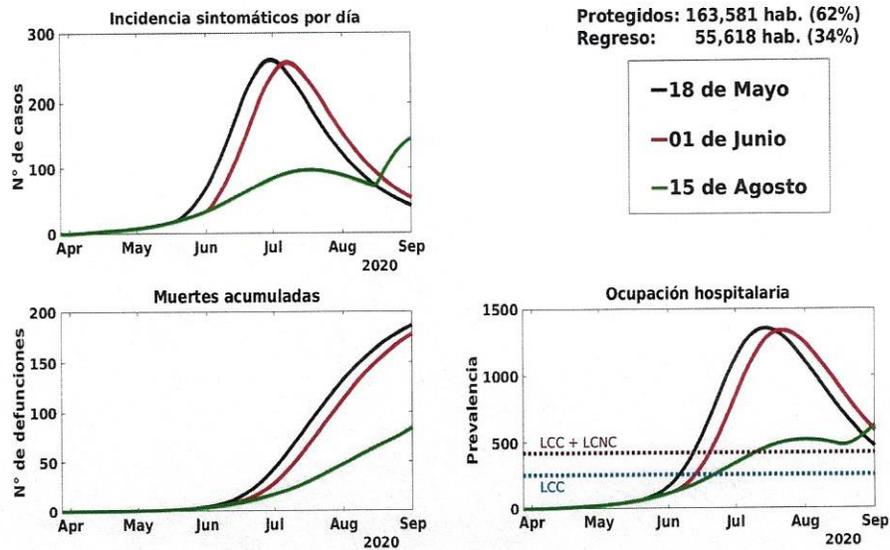


Figura 18: Nogales: 62% protegido, efecto del tiempo.

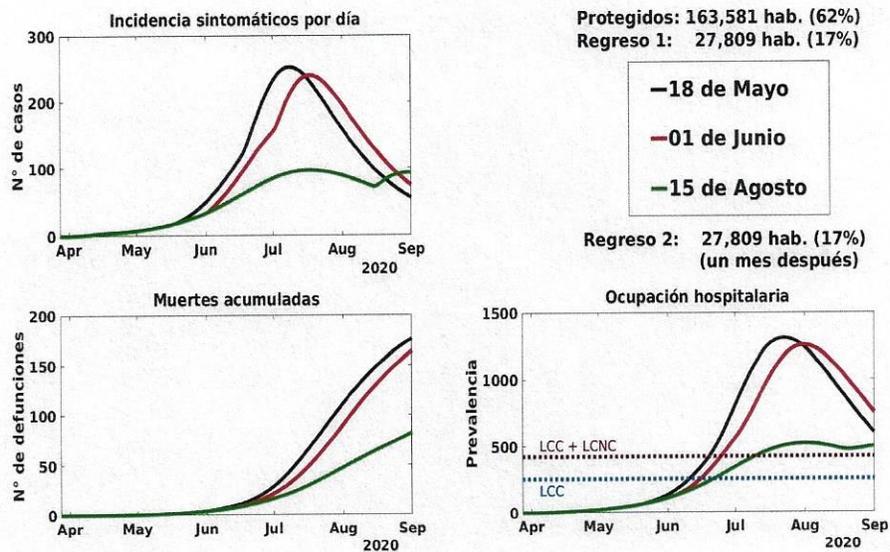


Figura 19: Nogales: 62% protegido, efecto de dosificación.

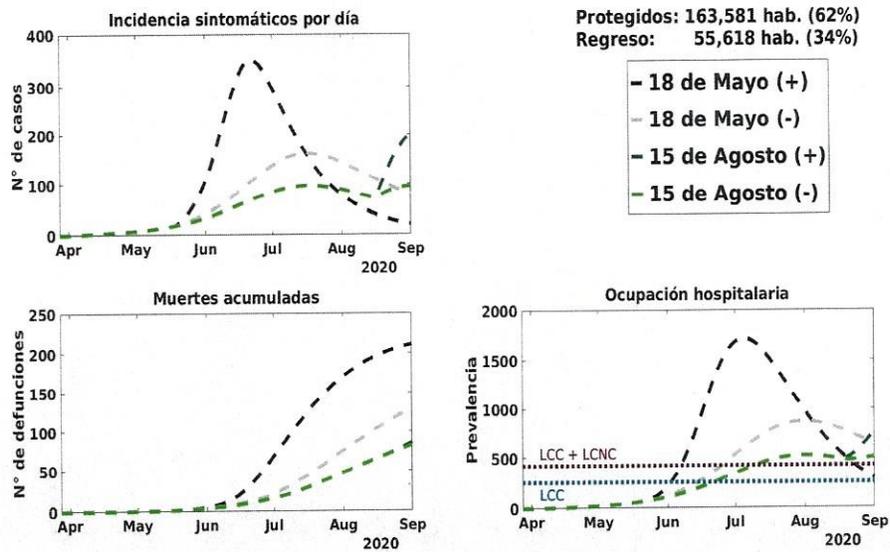


Figura 20: Nogales: 62% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd.$

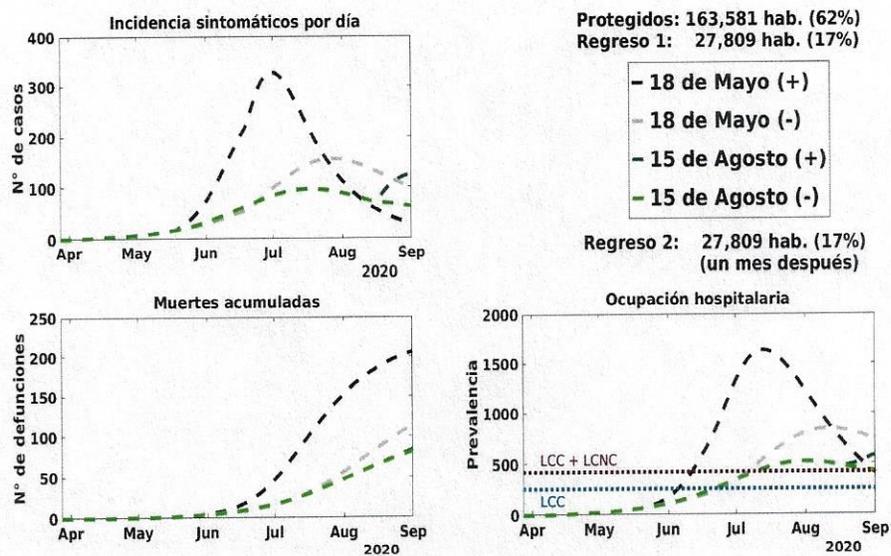


Figura 21: Nogales: 62% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd.$

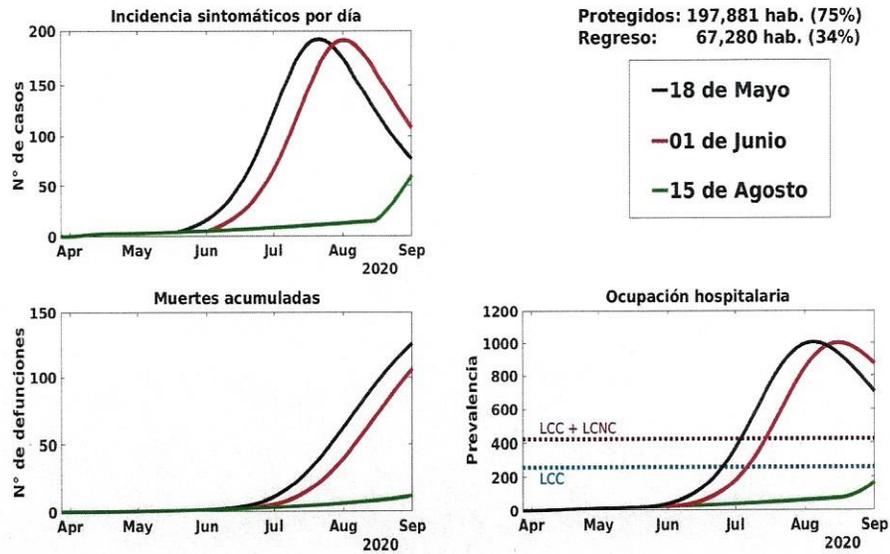


Figura 22: Nogales: 75 % protegido, efecto del tiempo.

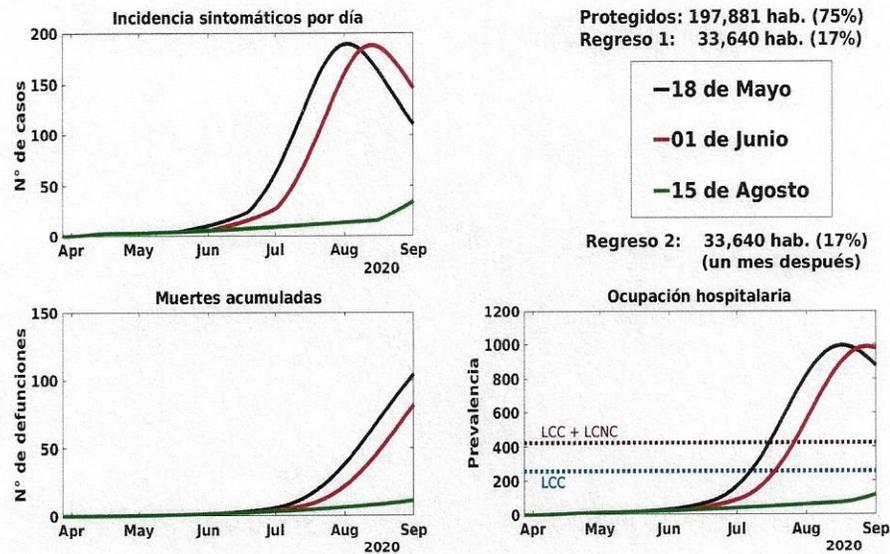


Figura 23: Nogales: 75 % protegido, efecto de dosificación.

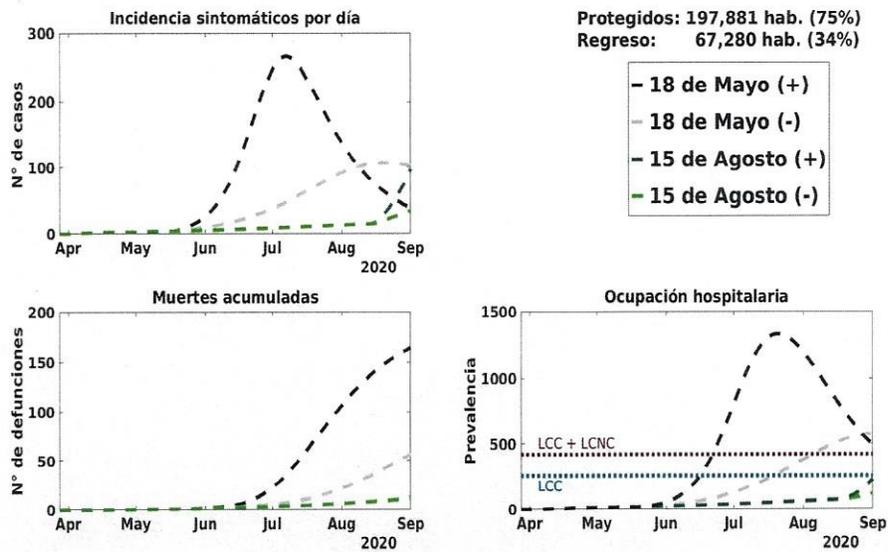


Figura 24: Nogales: 75 % protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd.$

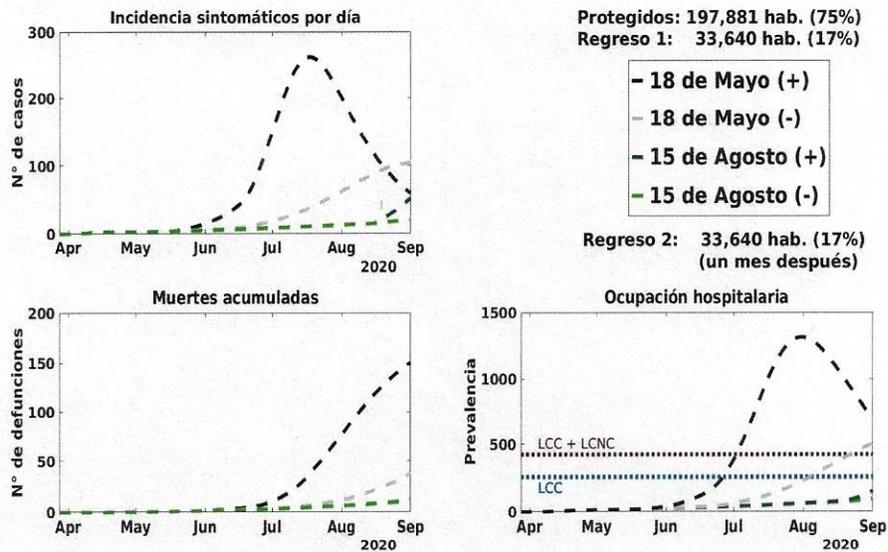


Figura 25: Nogales: 75 % protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd.$

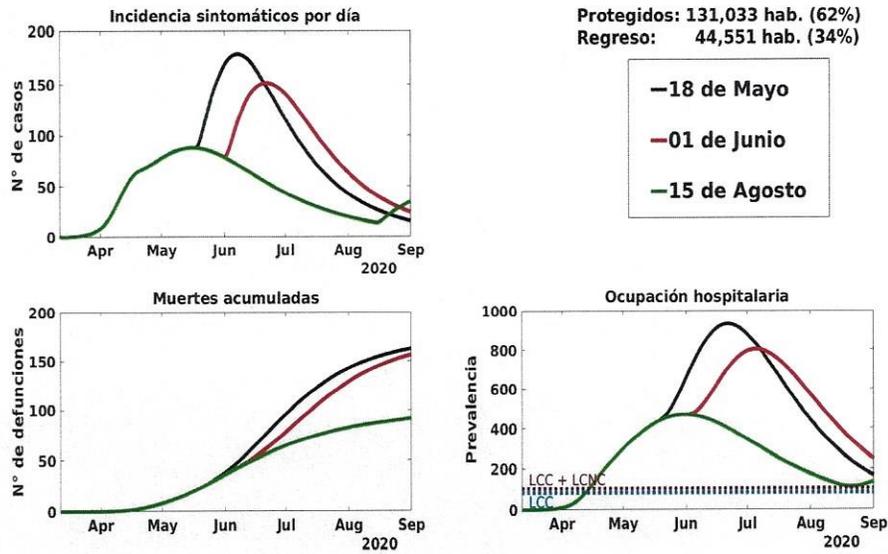


Figura 26: San Luis R.C.: 62% protegido, efecto del tiempo.

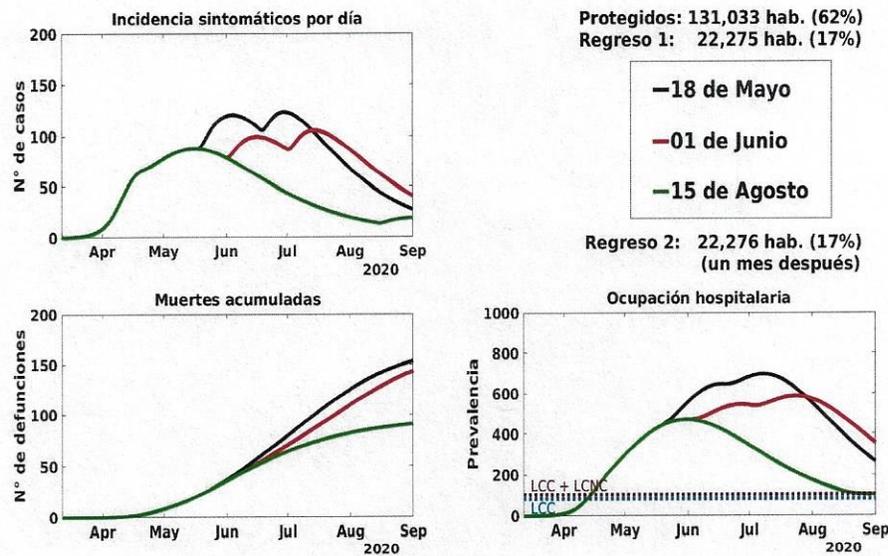


Figura 27: San Luis R.C.: 62% protegido, efecto de dosificación.

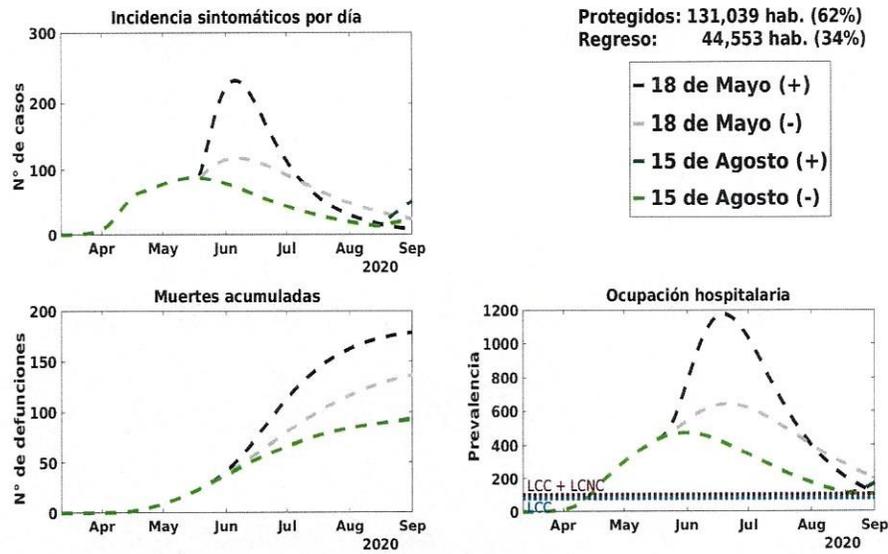


Figura 28: San Luis R.C.: 62% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd.$

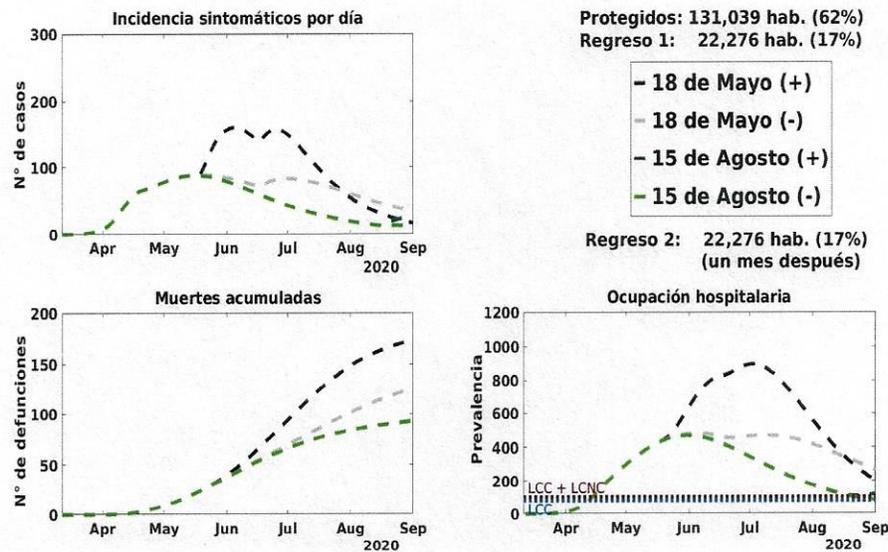


Figura 29: San Luis R.C.: 62% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd.$

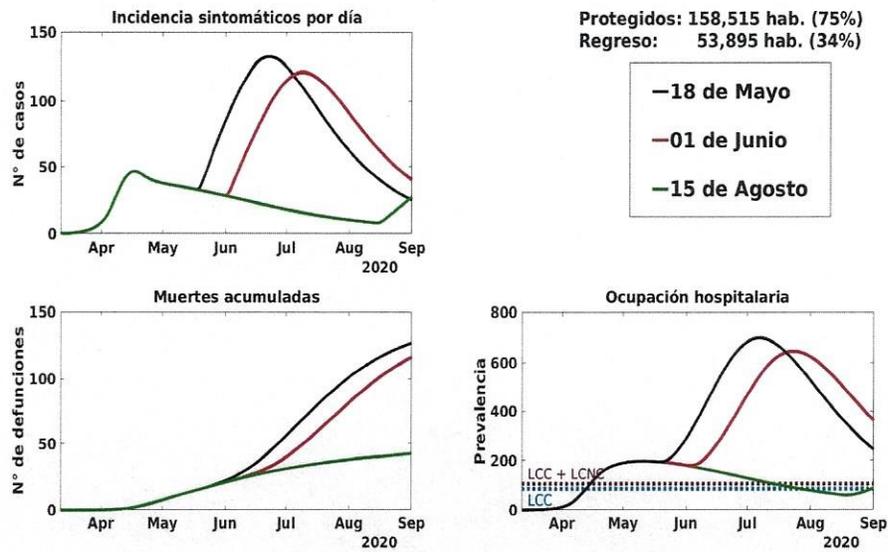


Figura 30: San Luis R.C.: 75% protegido, efecto del tiempo.

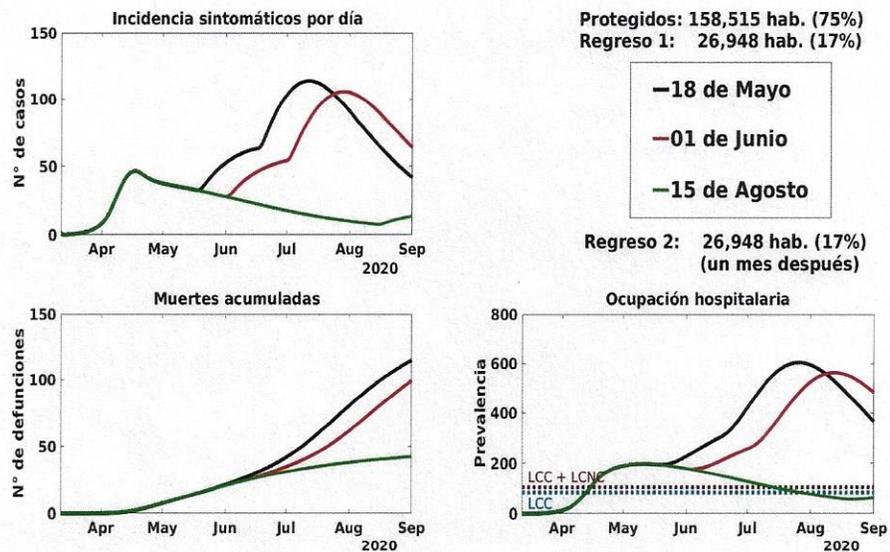


Figura 31: San Luis R.C.: 75% protegido, efecto de dosificación.

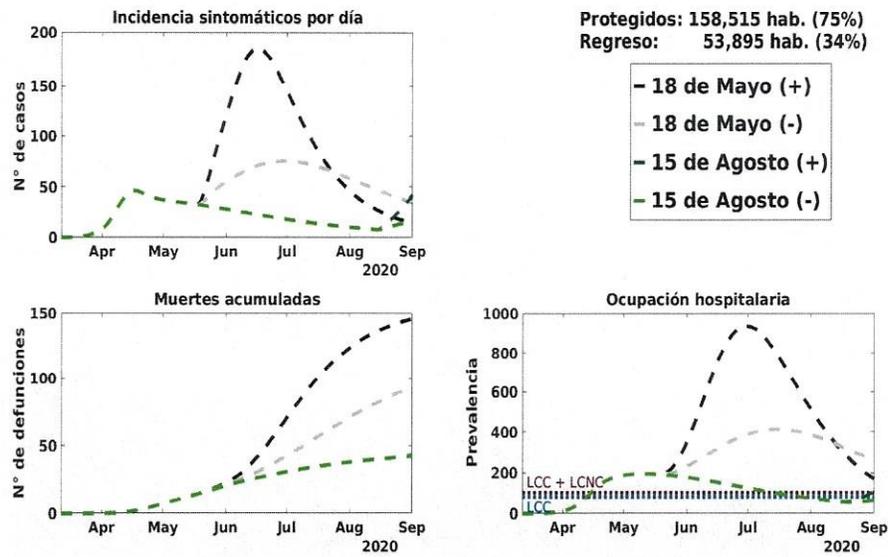


Figura 32: San Luis R.C.: 75% protegido, efecto del tiempo, $t.t. \pm sd$.

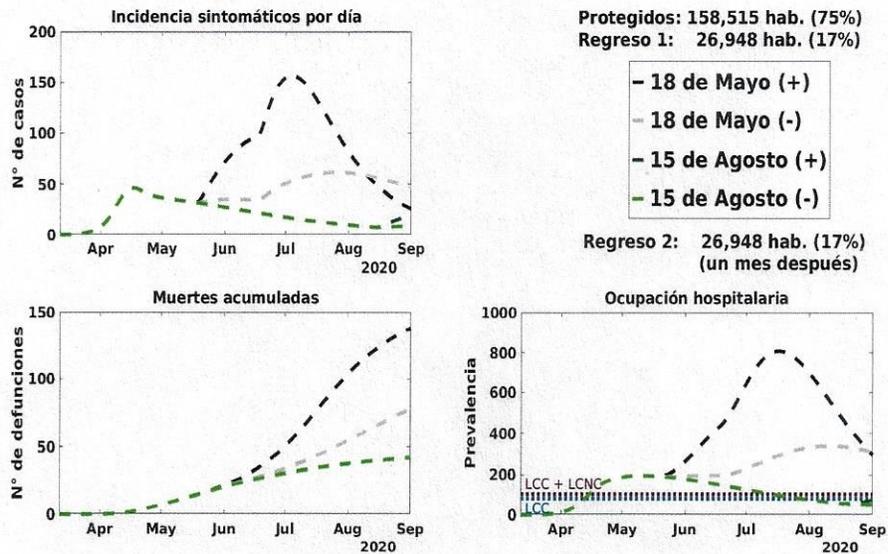


Figura 33: San Luis R.C.: 75% protegido, efecto de dosificación, $t.t. \pm sd$.

4. Conclusiones y consideraciones

En base a los escenarios generados por el modelo para todas las poblaciones consideradas, se tienen las siguientes conclusiones generales:

1. Respecto a la reincorporación de la población a sus actividades, los mejores escenarios, de acuerdo a la capacidad hospitalaria, se presentan cuando el fin del confinamiento se aplaza más tiempo evitando la reincorporación cuando la curva vaya en ascenso, combinado con un regreso dosificado, cuando se espere un descenso de la curva, para mitigar un segundo brote. Para implementar el modelo se tomaron las fechas oficiales propuestas para esta reincorporación y adicionalmente la relativa al 18 de mayo, que representa una fecha establecida para municipios sin casos observados, situación que no aplica en las localidades de estudio, pero que fue utilizada con el fin de análisis.
2. Aun cuando las medidas de mitigación, como el confinamiento implementado por el gobierno, es una medida natural, su eficacia será constatada dependiendo de la política de retorno. Un retorno dosificado de manera apropiada, proporciona mejores escenarios.
3. Se considera que cualquier medida eficaz de mitigación de la epidemia que se implemente se verá reflejada en una reducción de la tasa de transmisión, y por lo tanto el modelo arrojaría mejores escenarios. Sin embargo, es importante aclarar que la inclusión de la variabilidad dentro del modelo no constituye una valoración directa de la aplicación de dichas medidas.

Finalmente se tienen las siguientes consideraciones respecto al modelo:

1. El modelo no incorpora variables que midan aspectos económicos, políticos ni sociales. Sólo se centra en el comportamiento epidemiológico del fenómeno y la evolución del virus.
2. Cuando se hace referencia a la extracción de habitantes de una población protegida, se consideran proporciones de población en general y no sectores específicos de tipo social o económico.
3. El modelo no considera los efectos que pudiera tener el clima sobre el virus. Este punto es aún incierto y se encuentra bajo observación.

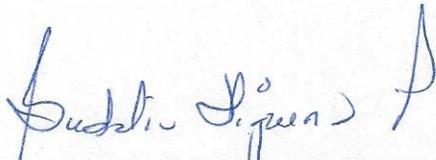
4. En el mismo sentido, el modelo no considera eventos extremos, inesperados y azarosos, por ejemplo, cualquiera que modifique la dinámica demográfica.
5. Algunos parámetros en el modelo se basan en la información proporcionada por la Secretaría de Salud del Estado de Sonora, la cual a su vez la toma de bancos de información que pudieran no estar actualizados. Por la poca información que se tiene en Sonora, y en el mundo, acerca de este virus, el valor de otros parámetros fueron tomados de la literatura internacional más reconocida en el área, y de experiencias de otros países. Los valores de dichos parámetros se pueden ir actualizando conforme se vaya teniendo más información del comportamiento local del virus.
6. Los resultados que arroja el modelo no tienen carácter predictivo del fenómeno en Sonora. El trabajo muestra escenarios de lo que ocurriría bajo condiciones bien establecidas, ya sea en el valor de los parámetros, como en las acciones que implemente el gobierno. En este sentido, no se puede predecir la incidencia máxima del brote, el momento de ocurrencia de ésta, ni tiempos específicos de intervención. Se recomienda seguir monitoreando el comportamiento de la epidemia, con el fin de tener más información acerca de los momentos claves de ascenso y descenso de la curva.

Finalmente, hay que observar que aún no existe seguridad ni certeza acerca del comportamiento epidémico del virus, a nivel global ni local. Cada día aparecen datos e información nueva que nutre nuestro conocimiento, ya sea para avanzar en nuestra investigación o para rectificar en la misma. Debido a este dinamismo en el estudio del virus, los resultados que se presentan en este documento se basan con información al 1ro de mayo de 2020. Aún así, este estudio representa un instrumento con elementos científicos, que puede ser útil en la toma de decisiones.

Referencias

- [1] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.

- [2] X. Liu, G. J. Hewings, M. Qin, X. Xiang, S. Zheng, X. Li, and S. Wang. Modelling the situation of covid-19 and effects of different containment strategies in china with dynamic differential equations and parameters estimation. *Available at SSRN 3551359*, 2020.
- [3] K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, and G. Chowell. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (covid-19) cases on board the diamond princess cruise ship, yokohama, japan, 2020. *Euro-surveillance*, 25(10):2000180, 2020.
- [4] WHO. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report - 73. April 2, 2020.*
- [5] WHO-China. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February, 16-24, 2020.*
- [6] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, H. Liu, Y. Wu, Y. Wang, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with sars-cov-2 pneumonia in wuhan, china: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020.



Dra. Gudelia Figueroa Preciado
Responsable del Proyecto
UNISON COVID-19



Dr. José A. Montoya Laos
Responsable del Equipo
de Biomatemática