

Modelización matemática de la propagación de enfermedades humanas. Aplicación a diversos casos.

Jaime Magro García

Tutores Académicos:

Benjamín Ivorra – Ángel Manuel Ramos

MERS - Etiología

- Síndrome Respiratorio de Oriente Medio ¿Qué es el MERS?

Be-CoDiS

- Modelo y diagrama
- Sistema de ecuaciones y salida

Bases de datos

- Casos reportados a nivel mundial
- Migración entre países

Be-CoDiS aplicado al MERS

- Modificaciones
- Ajuste de parámetros
- Resultados
- Posibles modificaciones futuras

Bibliografía

MERS - Etiología

- Síndrome Respiratorio de Oriente Medio ¿Qué es el MERS?

Be-CoDiS

- Modelo y diagrama
- Sistema de ecuaciones y salida

Bases de datos

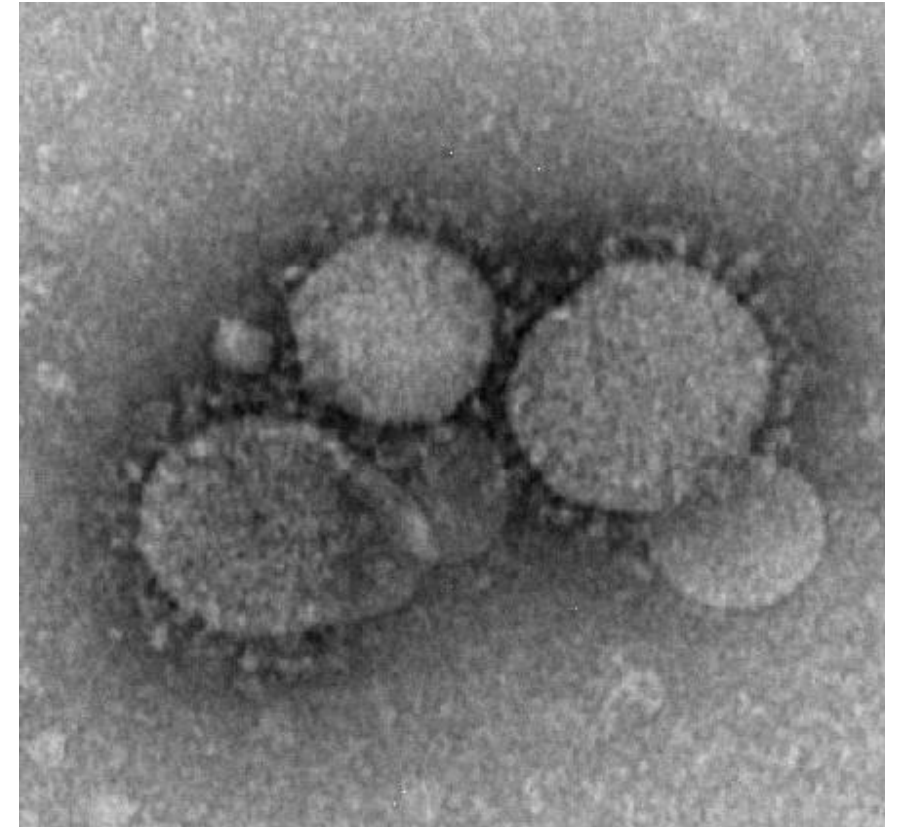
- Casos reportados a nivel mundial
- Migración entre países

Be-CoDiS aplicado al MERS

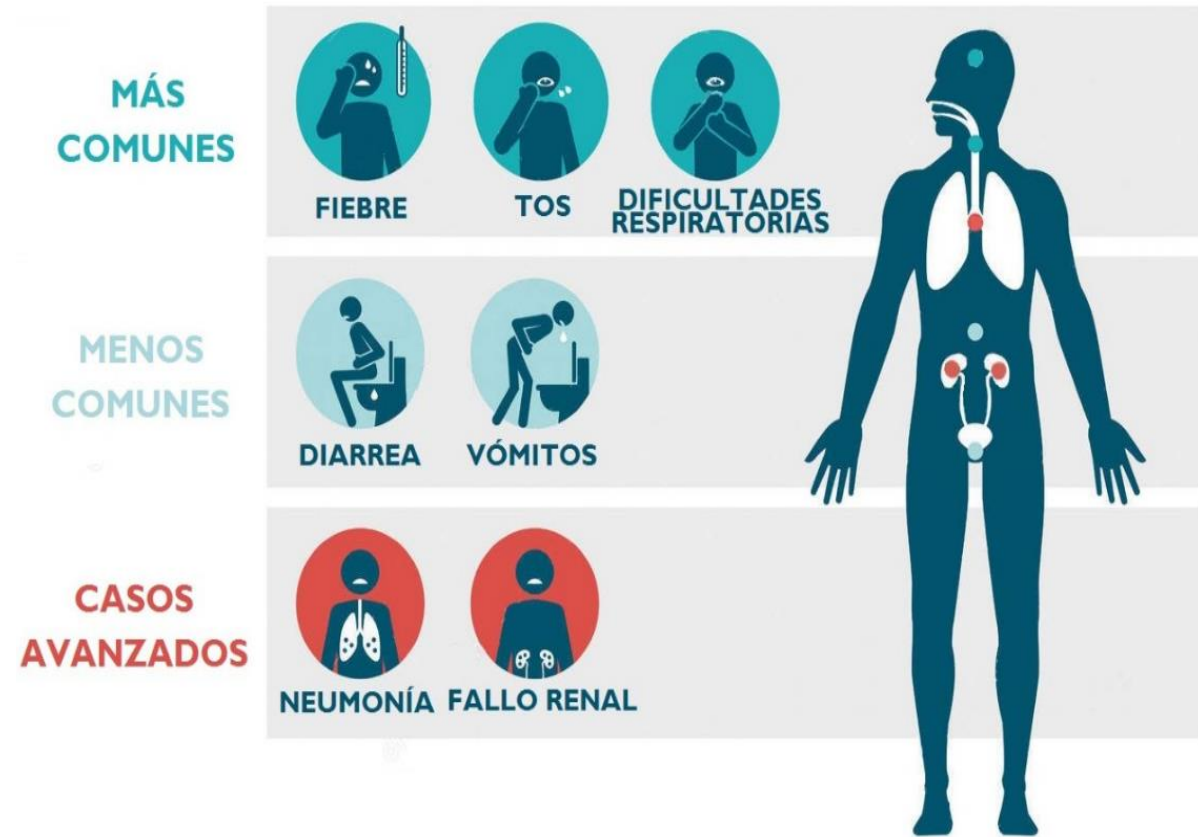
- Modificaciones
- Ajuste de parámetros
- Resultados
- Posibles modificaciones futuras

Bibliografía

- MERS = Middle East Respiratory Syndrome
= Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
- Enfermedad provocada por el coronavirus
MERS-CoV.
- Descubierta en 2012 por el Dr. Alí Mohamed
Zaki en Arabia Saudí.
- Tres principales brotes: Arabia Saudí,
Emiratos Árabes Unidos y Corea del Sur

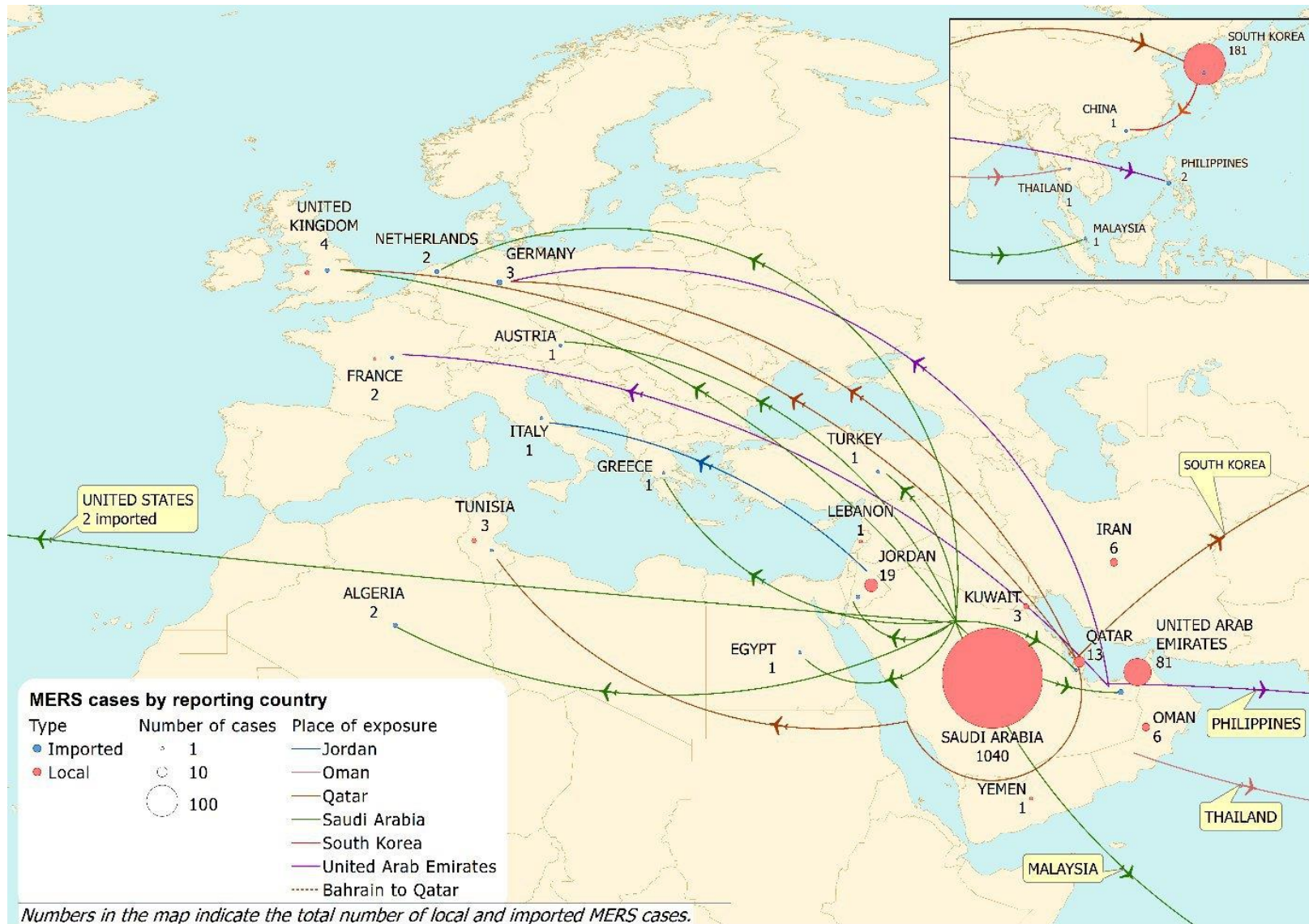


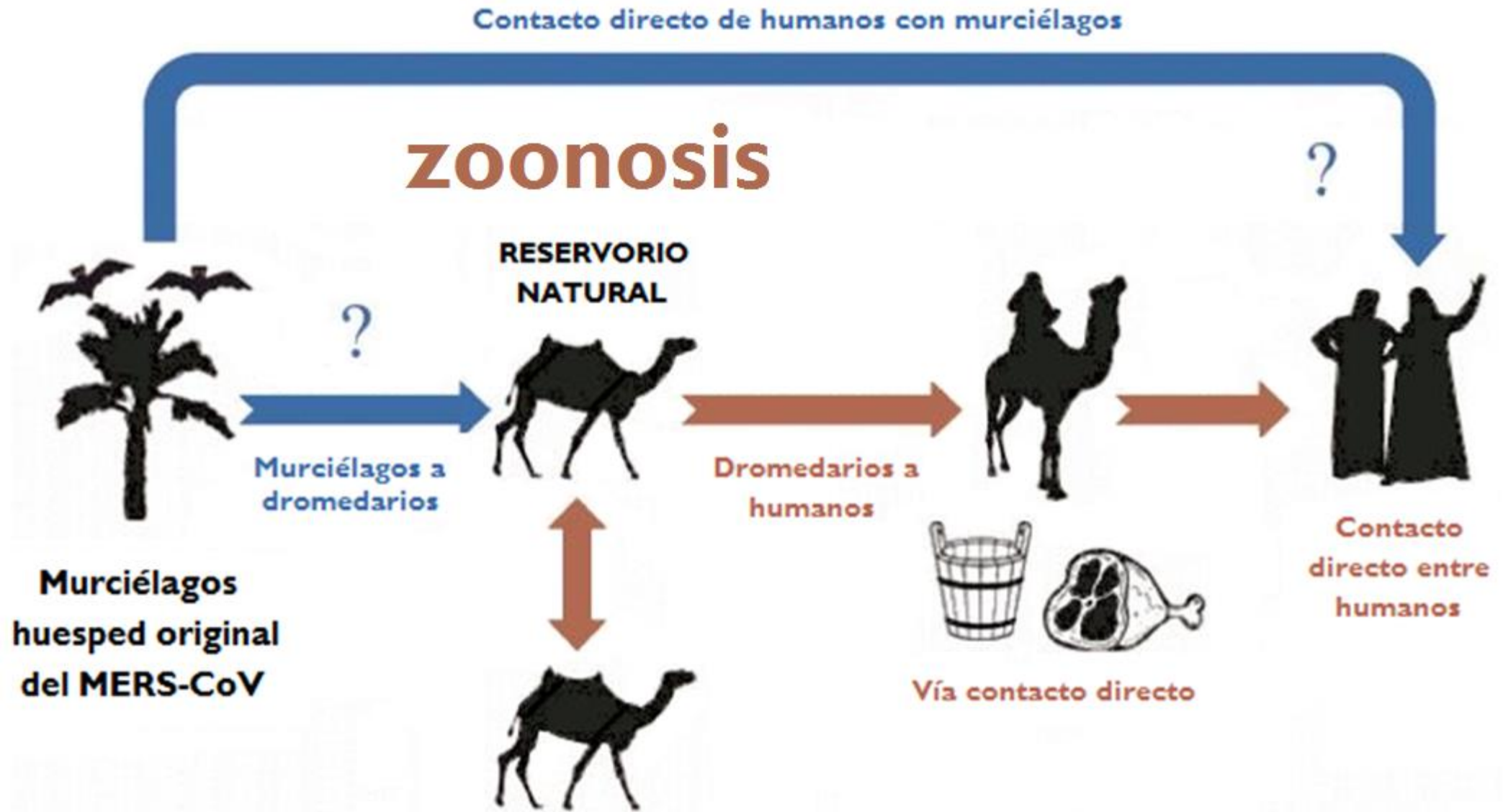
- MERS = Middle East Respiratory Syndrome = Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
- Enfermedad provocada por el coronavirus MERS-CoV.
- Descubierta en 2012 por el Dr. Alí Mohamed Zaki en Arabia Saudí.
- Tres principales brotes: Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos y Corea del Sur
- Síntomas similares a la gripe, difícil diagnóstico.

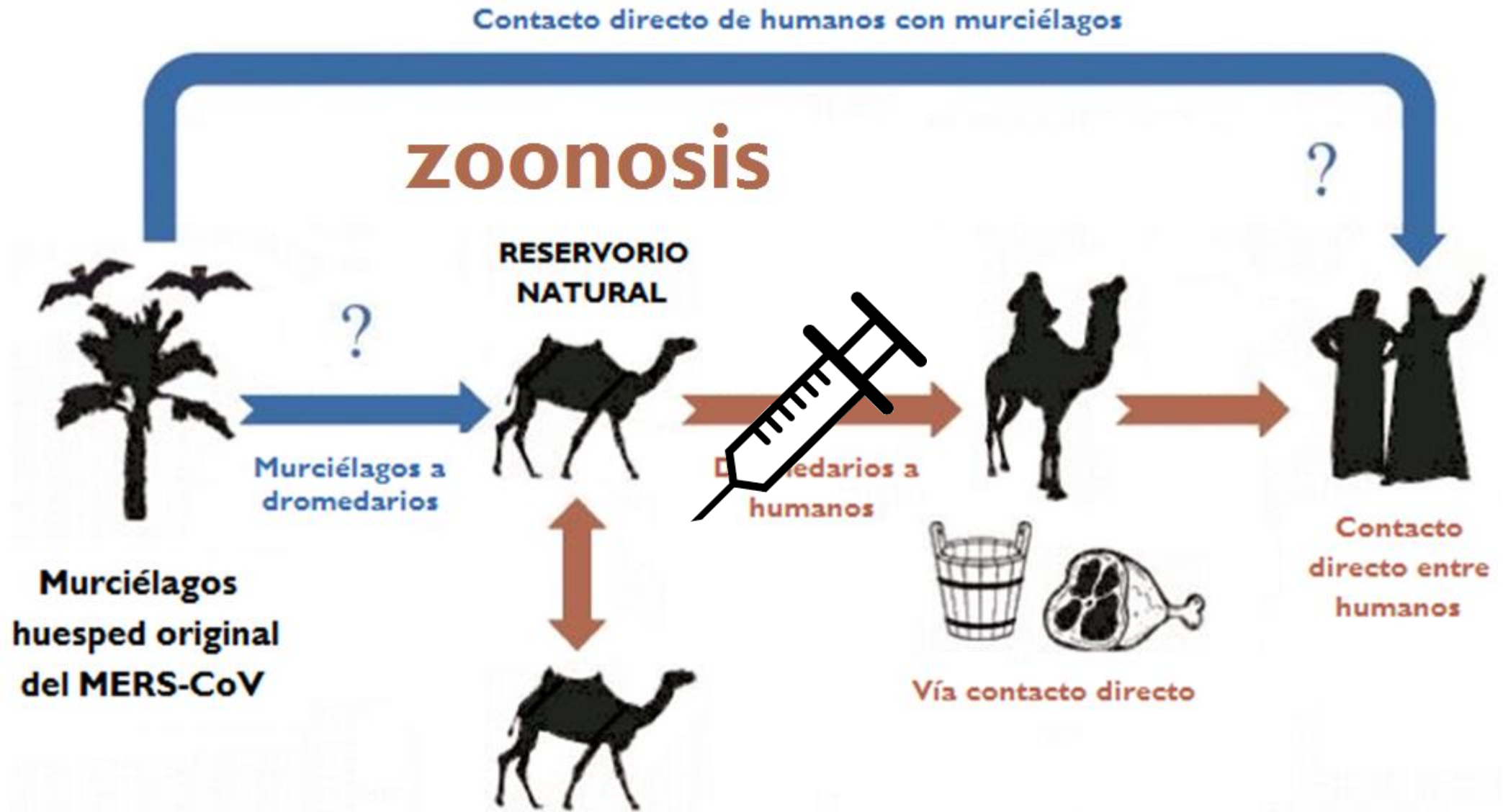












MERS - Etiología

- Síndrome Respiratorio de Oriente Medio ¿Qué es el MERS?

Be-CoDiS

- Modelo y diagrama
- Sistema de ecuaciones y salida

Bases de datos

- Casos reportados a nivel mundial
- Migración entre países

Be-CoDiS aplicado al MERS

- Modificaciones
- Ajuste de parámetros
- Resultados
- Posibles modificaciones futuras

Bibliografía

- Be-CoDiS [Ivorra et al., 2014]: Between Countries Disease Spread - Difusión de enfermedades entre países.
- Modelo matemático diseñado por Benjamín Ivorra, Ángel M. Ramos y Diène Ngom para predecir el riesgo de propagación de enfermedades humanas dentro y entre los distintos países.
- Es un modelo epidemiológico espacio temporal determinístico de tipo SEIHRDB, con siete posibles subpoblaciones dentro del modelo. Combina dos modelos, uno para la simulación dentro de cada país y otro para la simulación entre países.



m → las medidas de control para cada grupo.

β → la tasa de contacto dentro de cada grupo

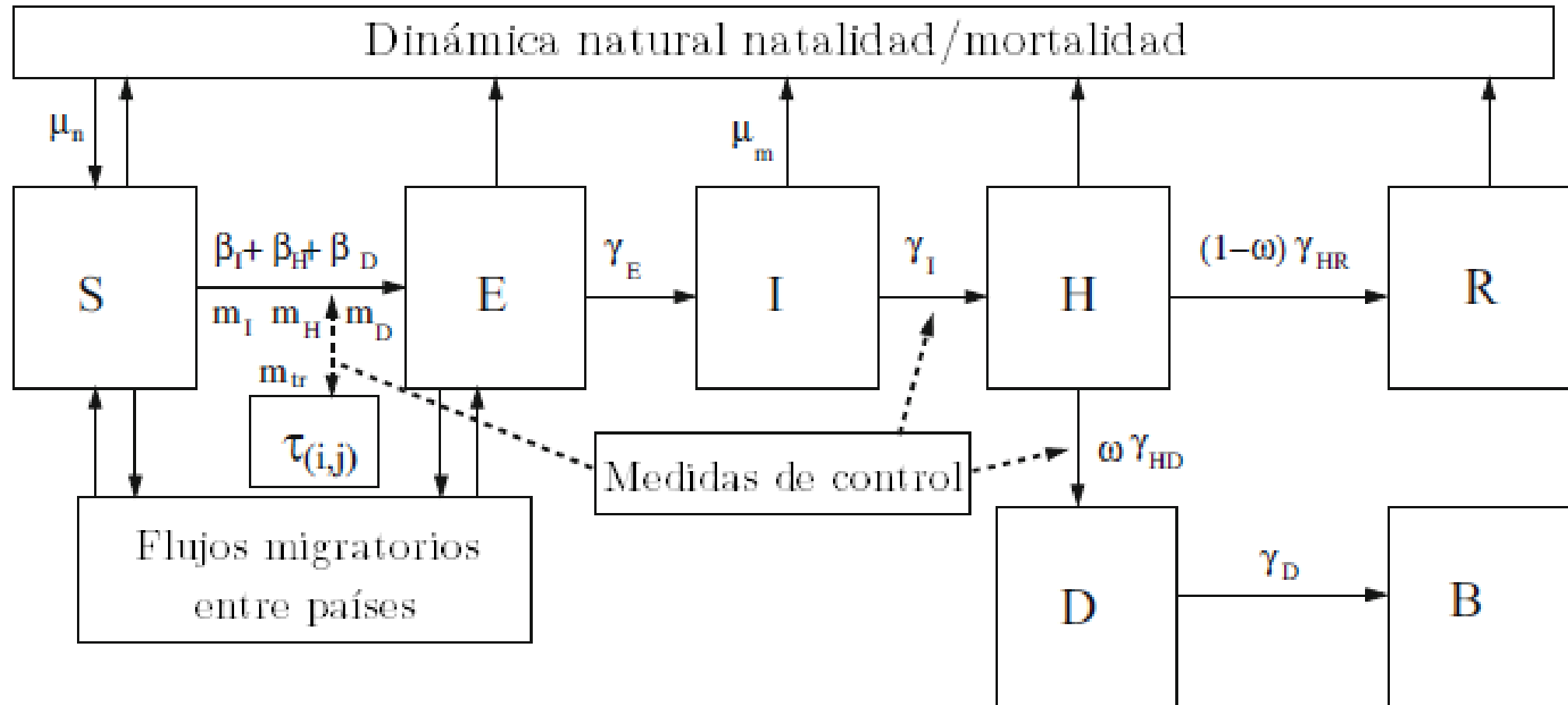
μ_n → la tasa de nacimiento

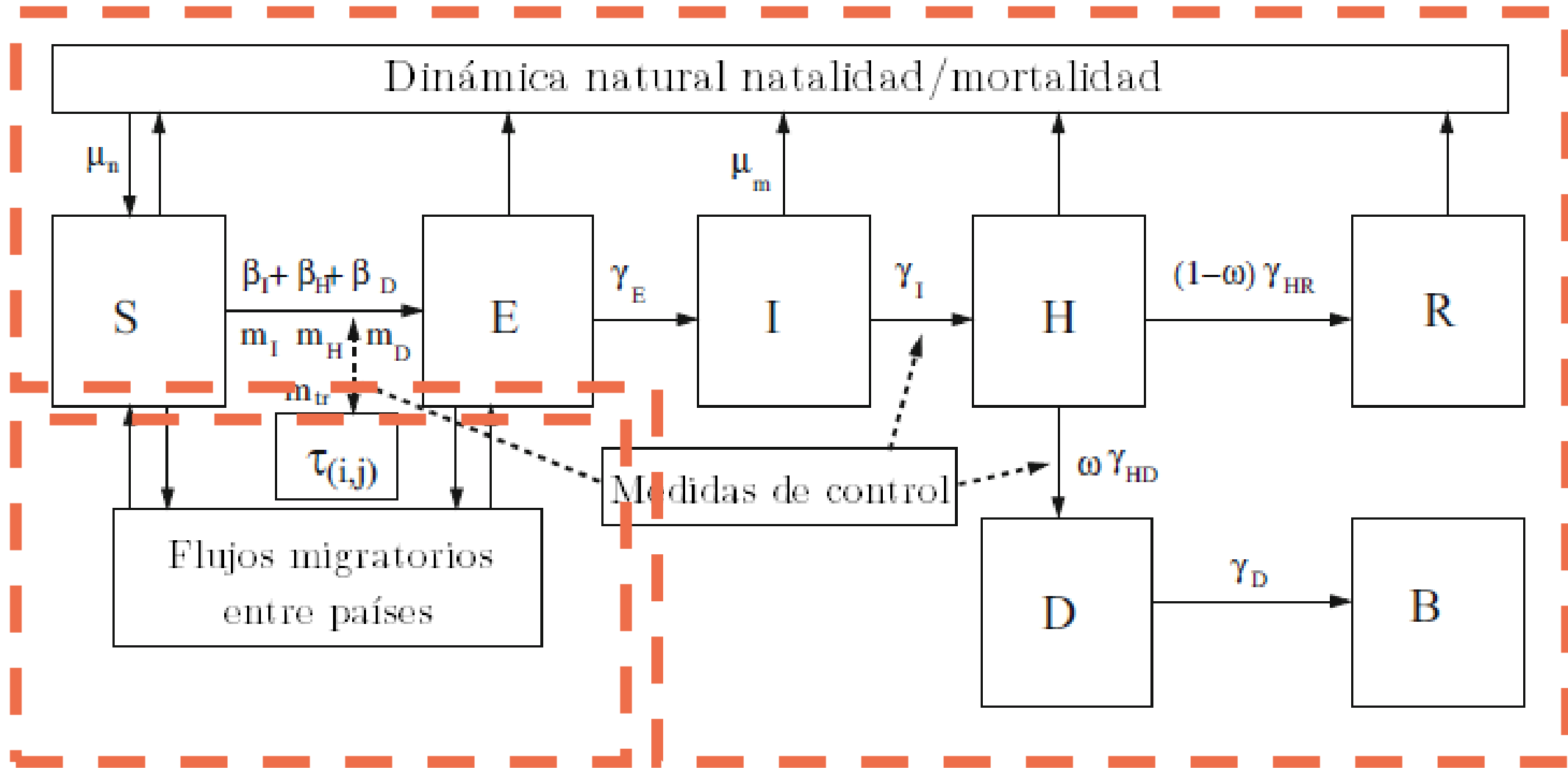
μ_m → la tasa de mortalidad

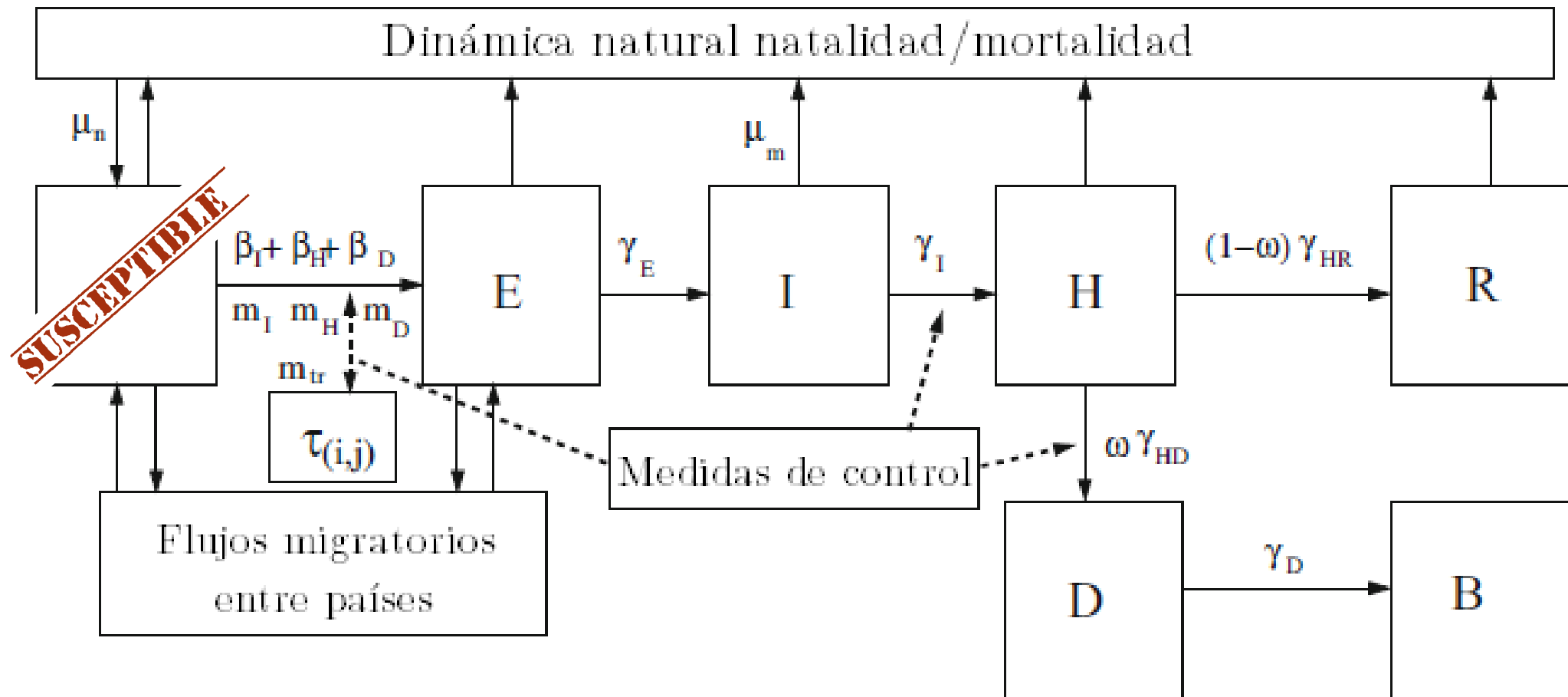
γ → el parámetro de transición entre un estado y otro.

$\tau(i, j)$ → indica los flujos migratorios

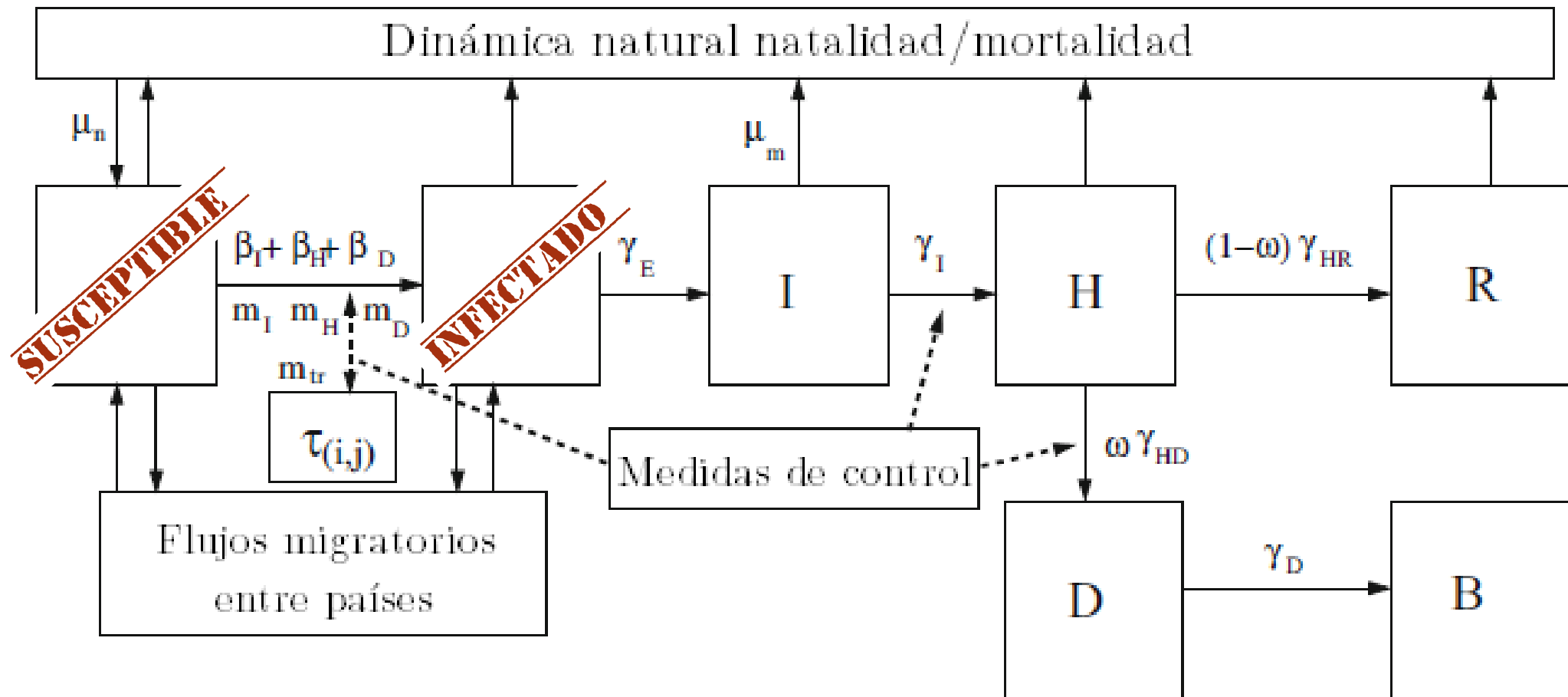
ω → es la tasa de mortalidad de la enfermedad.



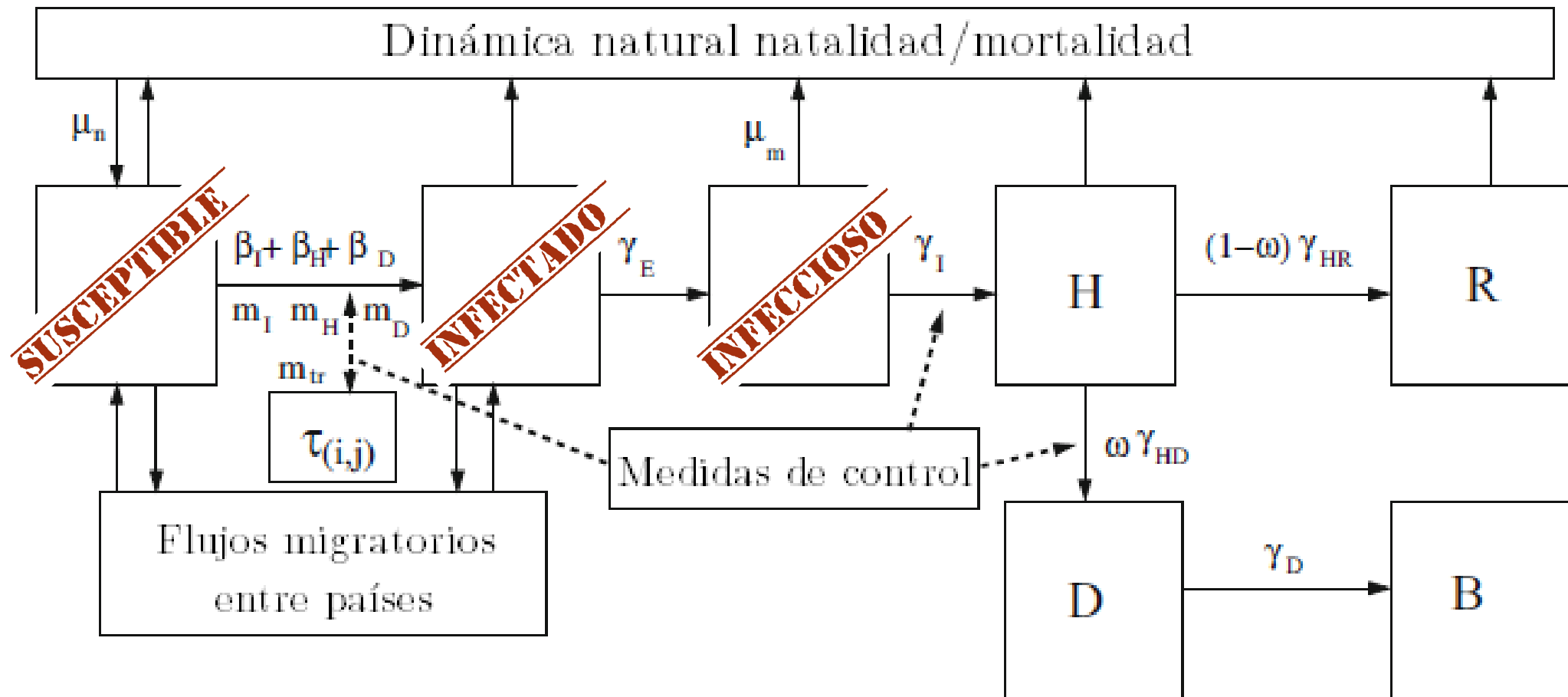




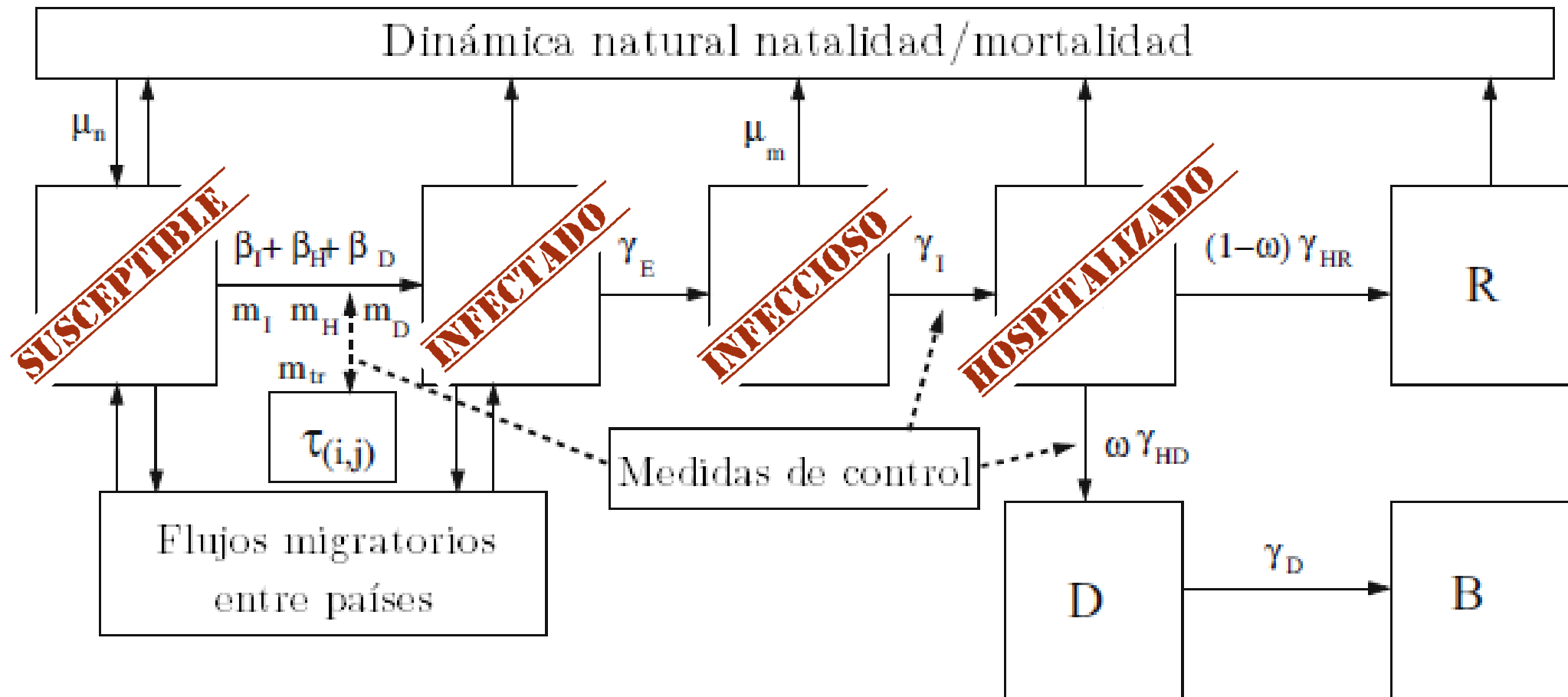
SUSCEPTIBLE Los individuos que pueden contraer la enfermedad



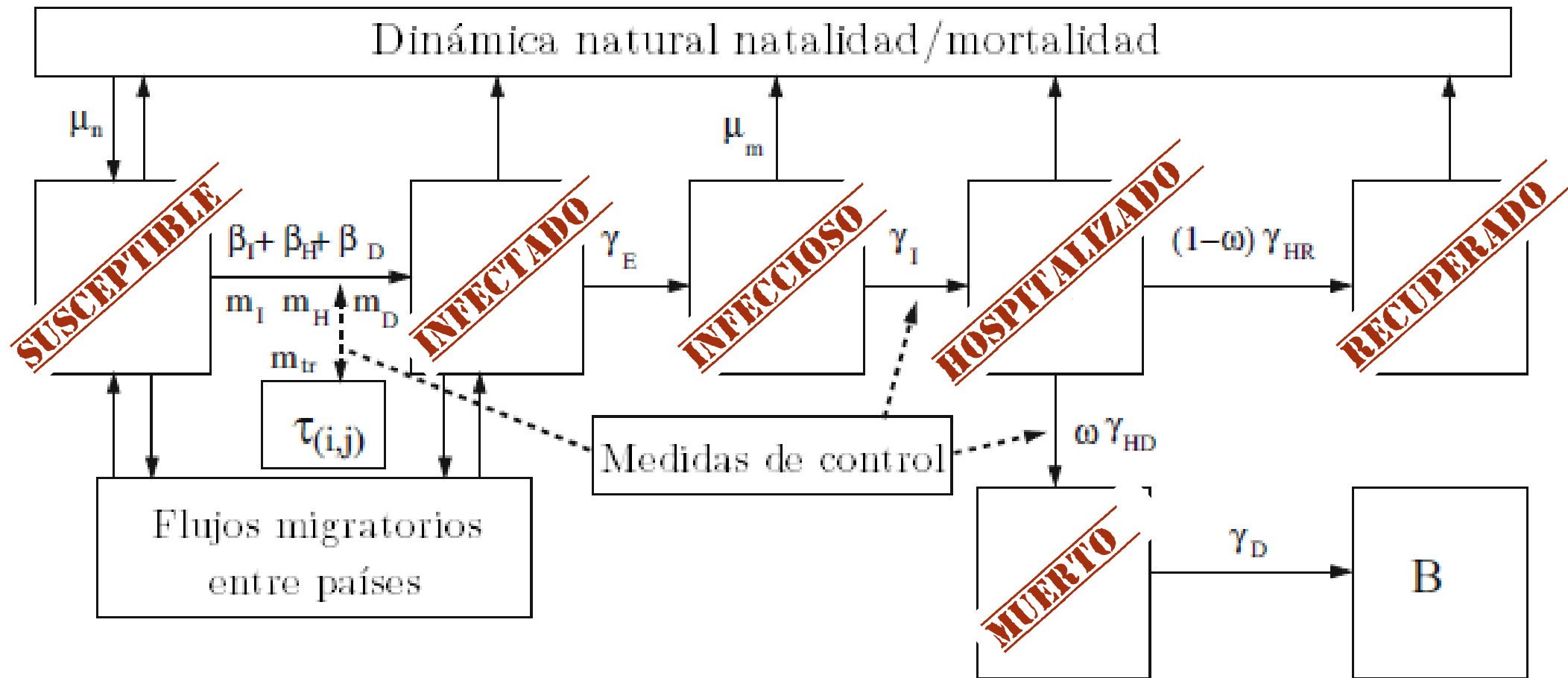
INFECTADO Sin síntomas y sin capacidad de contagio, se encuentran en el periodo de incubación



INFECCIOSO Individuos con síntomas y con capacidad de contagiar

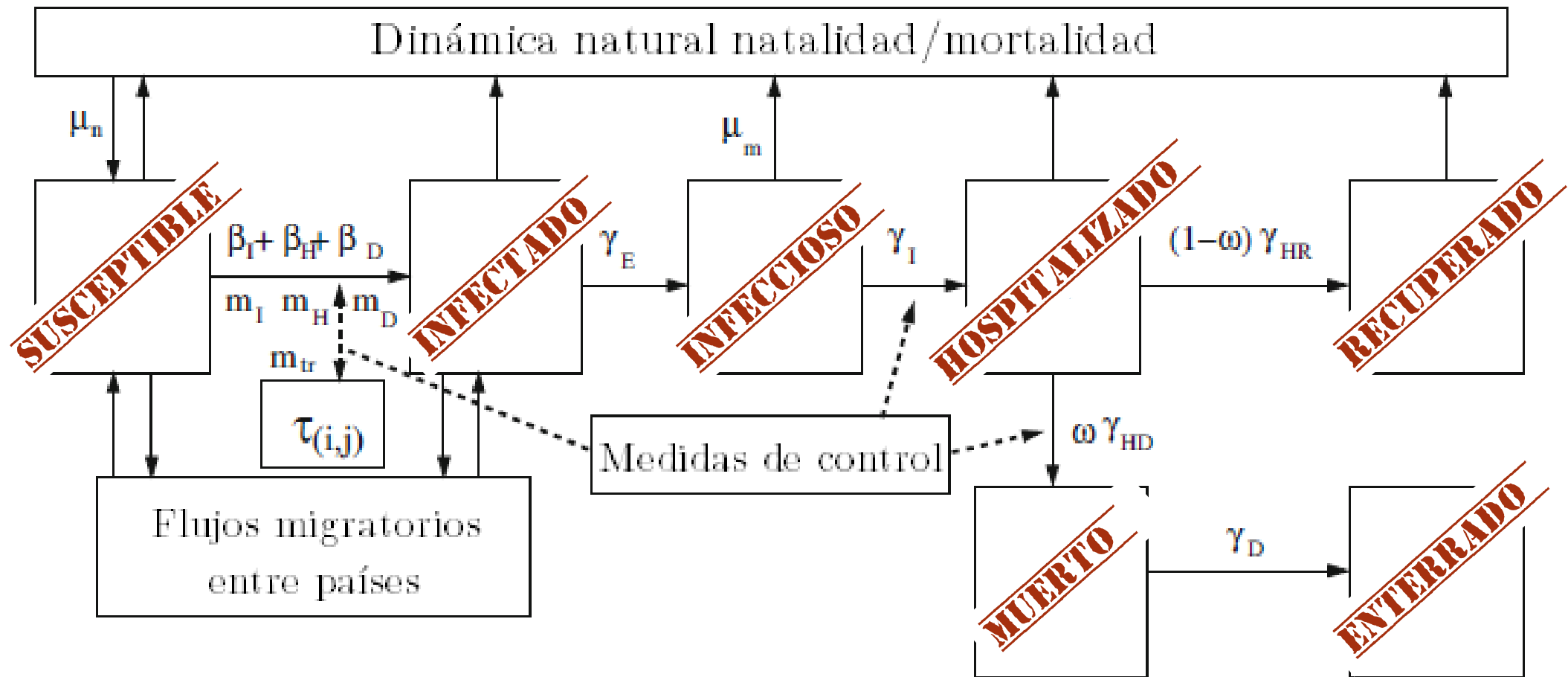


HOSPITALIZADO Pueden seguir contagiando pero con menor probabilidad



MUERTO O RECUPERADO

Después de la hospitalización hay dos posibles resultados



ENTERRADO En el caso del Ébola, los cadáveres podían seguir contagiando

$$\begin{aligned} \frac{dS(i,t)}{dt} = & - \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\ & - \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{NP(i,t)} - \mu_m(i) S(i,t) \\ & + \mu_n(i) \left(S(i,t) + E(i,t) + I(i,t) + H(i,t) + R(i,t) \right) \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) S(j,t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) S(i,t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(i,t)}{dt} = & \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\ & + \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{NP(i,t)} - \mu_m(i) E(i,t) + \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j,t)) \\ & - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) \end{aligned}$$

$$\frac{dI(i,t)}{dt} = \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) - \left(\mu_m(i) + \gamma_I(i,t) \right) I(i,t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH(i,t)}{dt} = & \gamma_I(i,t) I(i,t) \\ & - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i,t)) \gamma_{HR}(i,t) + \omega(i,t) \gamma_{HD}(i,t) \right) H(i,t) \end{aligned}$$

$$\frac{dR(i,t)}{dt} = (1 - \omega(i,t)) \gamma_{HR}(i,t) H(i,t) - \mu_m(i) R(i,t)$$

$$\frac{dD(i,t)}{dt} = \omega(i,t) \gamma_{HD}(i,t) H(i,t) - \gamma_D D(i,t)$$

$$\frac{dB(i,t)}{dt} = \gamma_D D(i,t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS(i, t)}{dt} = & - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) + m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & - \mu_m(i) S(i, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t) \\ & + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(i, t)}{dt} = & \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) + m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j, t)) \\ & - \mu_m(i) E(i, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dS(i, t)}{dt} = & - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) + m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & - \mu_m(i) S(i, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t) \\ & + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) \end{aligned}$$

- Abandonan el grupo S
- Muertes dentro de S
- Salen del país i

- Nacimientos
- Entran en el país i

$$\begin{aligned} \frac{dE(i, t)}{dt} = & \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) + m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j, t)) \\ & - \mu_m(i) E(i, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) \end{aligned}$$

- Procedentes de S
- Entran en el país i

- Muertes en E
- Salen del país i
- Abandonan E

$cumul_{cases}(i, t)$  Devuelve el número de casos acumulados en el país i en el instante t .

$$cumul_{cases}(i, t) = cumul_{cases}(i, 0) + \int_0^t \gamma_I I(i, t) dt$$

$cumul_{deaths}(i, t)$  Devuelve el número acumulado de muertes.

$$cumul_{deaths}(i, t) = cumul_{deaths}(i, 0) + \omega(i, t) \int_0^t \gamma_{HD} H(i, t) dt$$

$RI(i)$  Es el riesgo inicial de que la enfermedad entre en el país i .

$$RI(i) = \sum_{j \neq i} \tau(j, i) m_{tr}(j, i, 0) E(j, 0)$$

MERS - Etiología

- Síndrome Respiratorio de Oriente Medio ¿Qué es el MERS?

Be-CoDiS

- Modelo y diagrama
- Sistema de ecuaciones y salida

Bases de datos

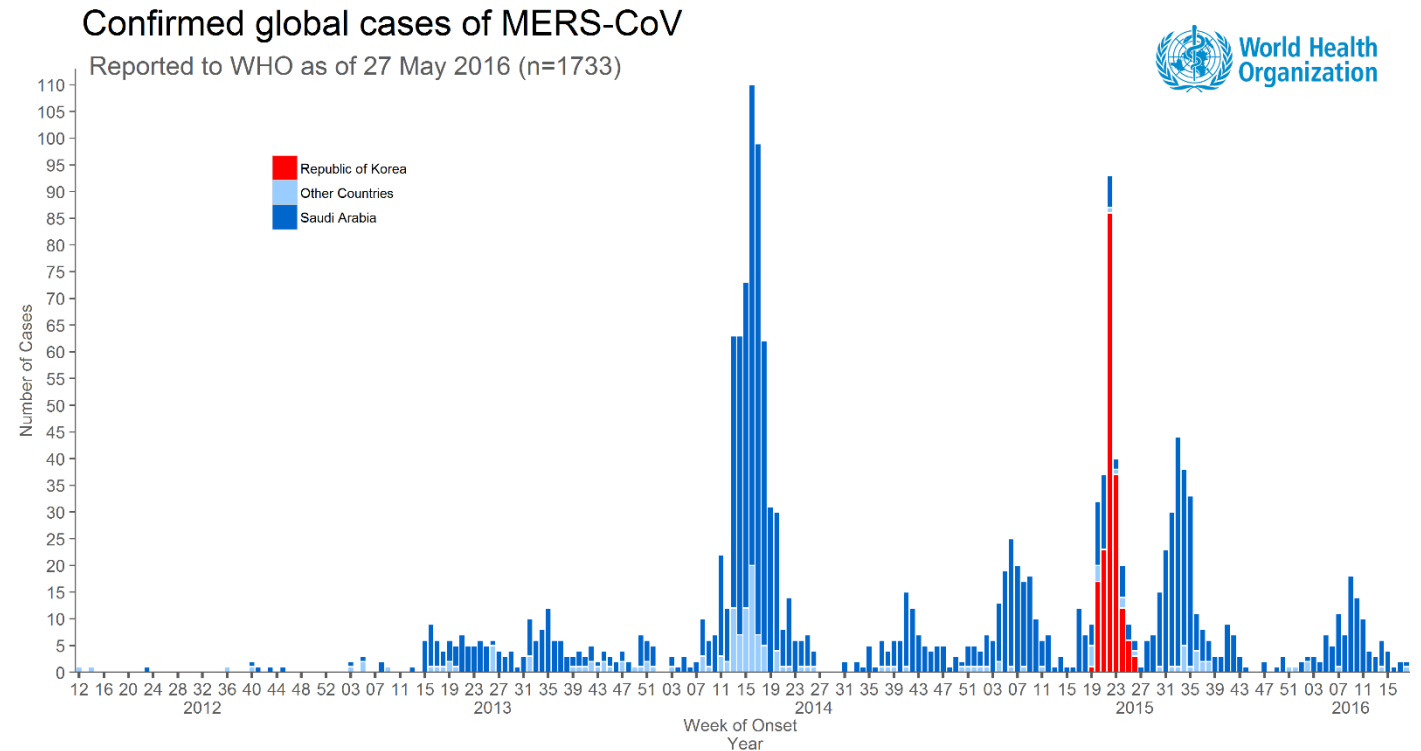
- Casos reportados a nivel mundial
- Migración entre países

Be-CoDiS aplicado al MERS

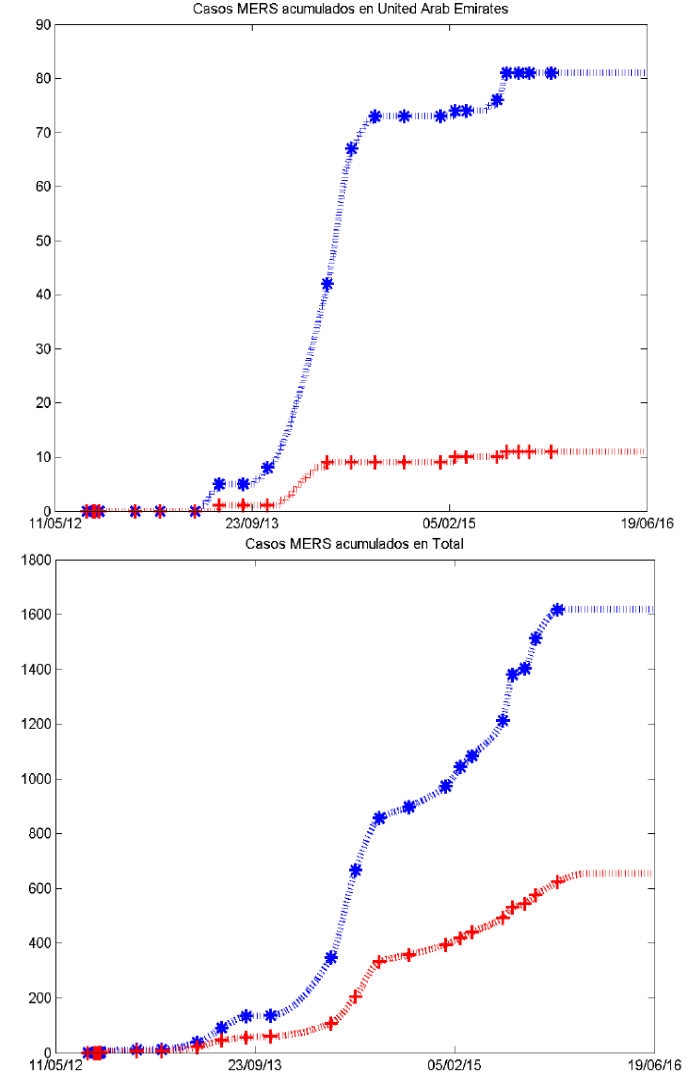
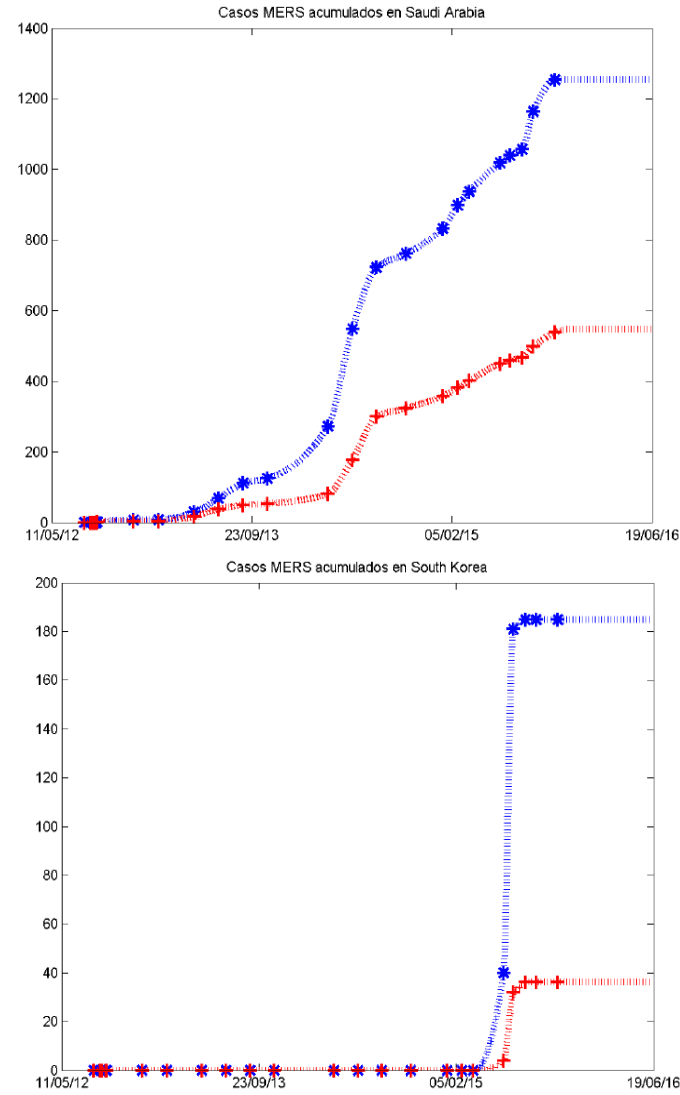
- Modificaciones
- Ajuste de parámetros
- Resultados
- Posibles modificaciones futuras

Bibliografía

- A partir de los datos de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)



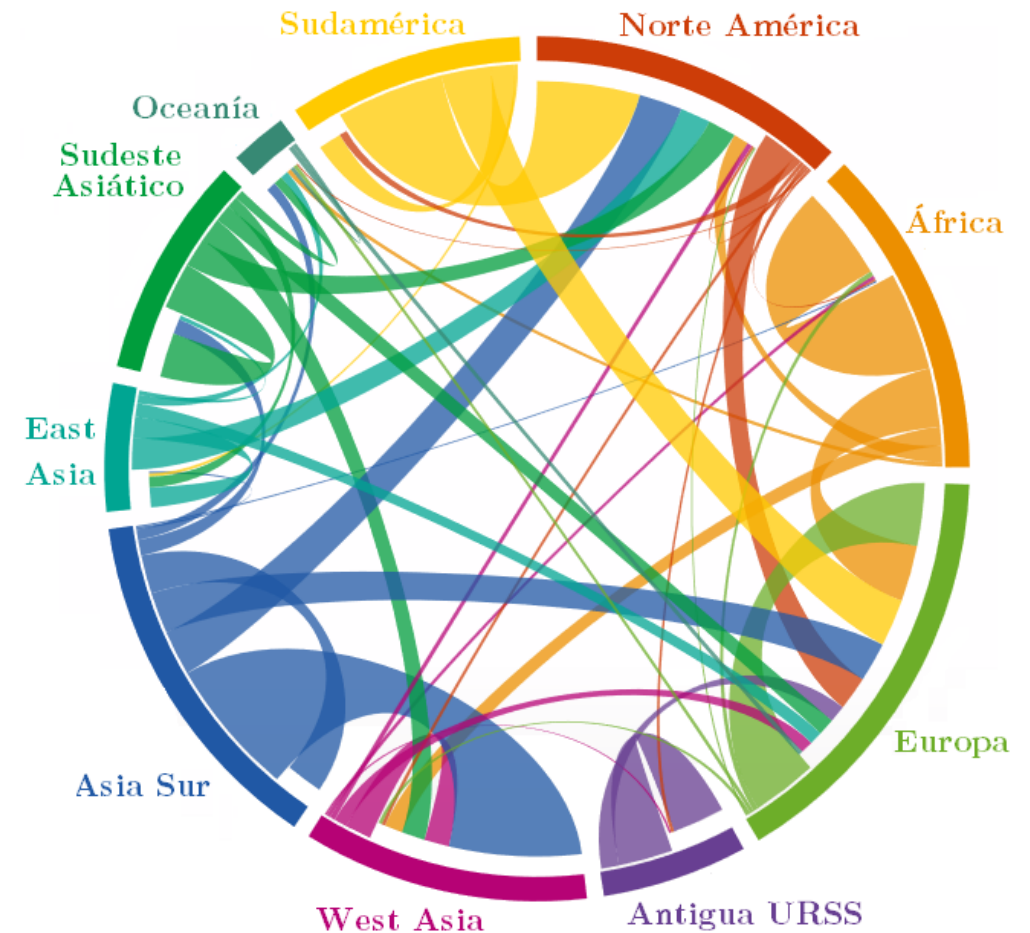
- A partir de los datos de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
- Datos acumulados interpolados según los reportes por país: casos (*) y muertes (+).



Tasa de movimiento de personas entre países: El tránsito de personas entre continentes durante los años 2005-2010, obtenidos de [Abel and Sander, 2014].

$$\tau(i, j) = c_{\tau} \frac{\tilde{\tau}(i, j)}{5 \cdot 365 \cdot NP(i, 0)}$$

(*) c_{τ} : parámetro de control



MERS - Etiología

- Síndrome Respiratorio de Oriente Medio ¿Qué es el MERS?

Be-CoDiS

- Modelo y diagrama
- Sistema de ecuaciones y salida

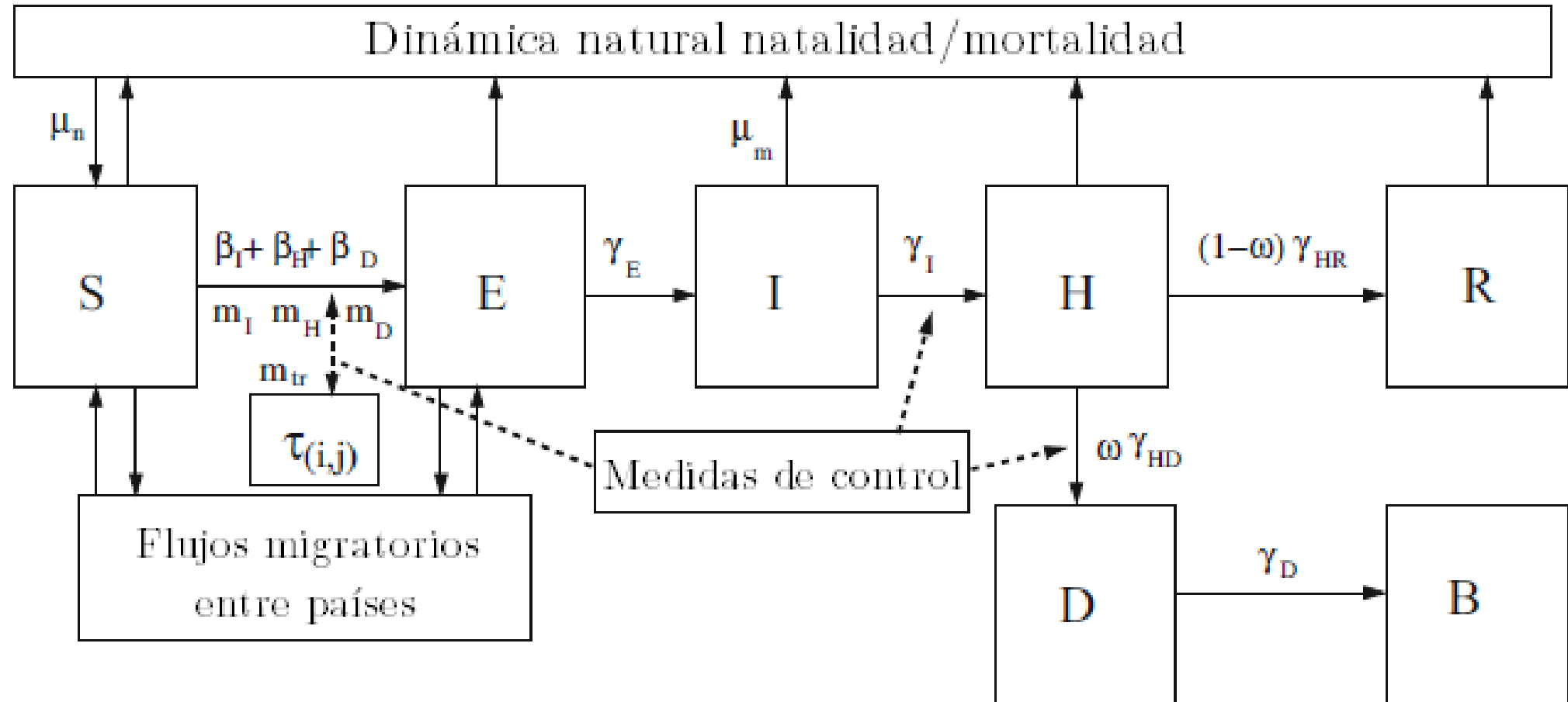
Bases de datos

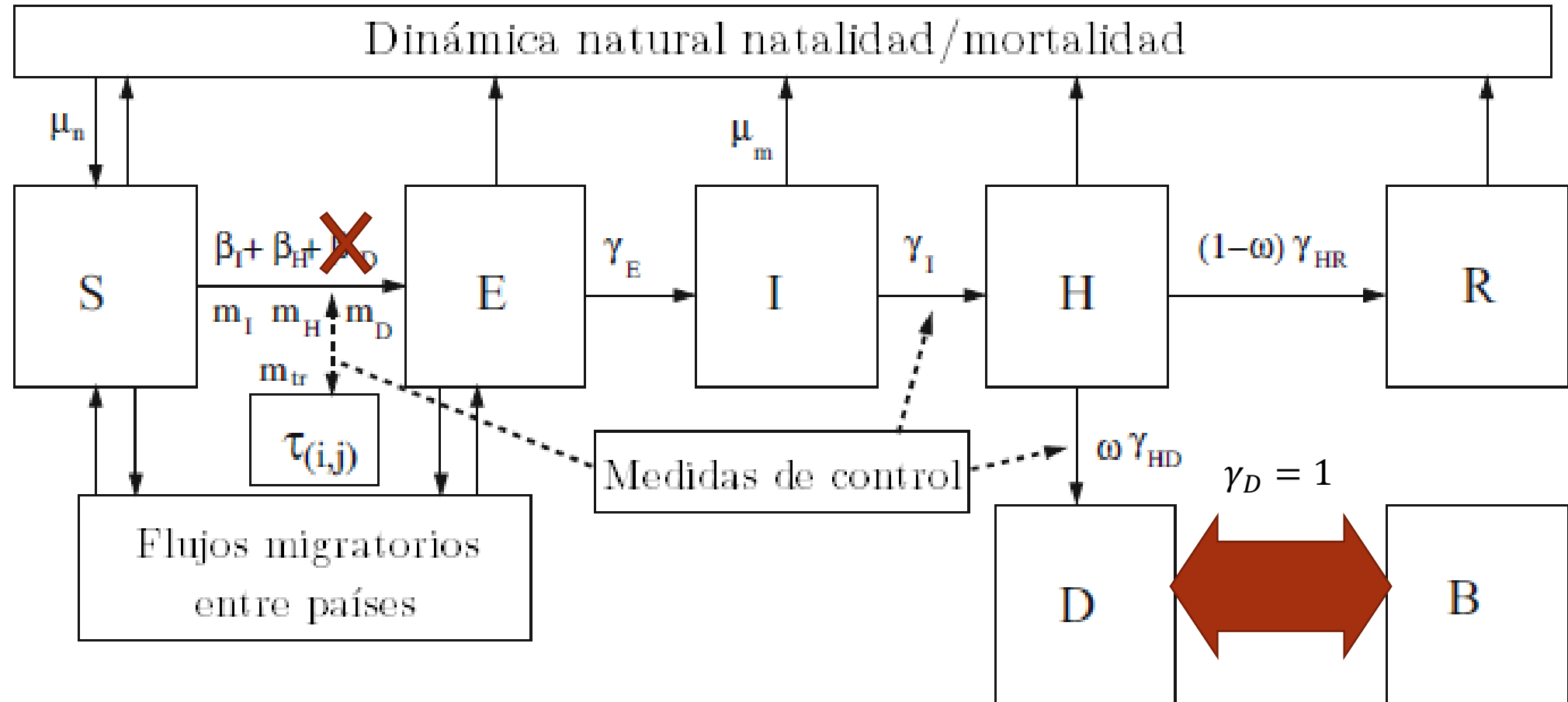
- Casos reportados a nivel mundial
- Migración entre países

Be-CoDiS aplicado al MERS

- Modificaciones
- Ajuste de parámetros
- Resultados
- Posibles modificaciones futuras

Bibliografía





$$\begin{aligned} \frac{dS(i, t)}{dt} = & - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & - \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) S(i, t) \\ & + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(i, t)}{dt} = & \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & + \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) E(i, t) + \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j, t)) \\ & - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) \end{aligned}$$

$$\frac{dI(i, t)}{dt} = \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \left(\mu_m(i) + \gamma_I(i, t) \right) I(i, t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH(i, t)}{dt} = & \gamma_I(i, t) I(i, t) \\ & - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) \right) H(i, t) \end{aligned}$$

$$\frac{dR(i, t)}{dt} = (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) H(i, t) - \mu_m(i) R(i, t)$$

$$\frac{dD(i, t)}{dt} = \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) H(i, t) - \gamma_D D(i, t)$$

$$\frac{dB(i, t)}{dt} = \gamma_D D(i, t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS(i,t)}{dt} = & - \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\ & - \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{P(i,t)} - \mu_m(i) S(i,t) \\ & + \mu_n(i) \left(S(i,t) + E(i,t) + I(i,t) + H(i,t) + R(i,t) \right) \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) S(j,t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) S(i,t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(i,t)}{dt} = & \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\ & + \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{P(i,t)} - \mu_m(i) E(i,t) + \\ & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j,t)) \\ & - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) \end{aligned}$$

$$\frac{dI(i,t)}{dt} = \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) - \left(\mu_m(i) + \gamma_I(i,t) \right) I(i,t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH(i,t)}{dt} = & \gamma_I(i,t) I(i,t) \\ & - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i,t)) \gamma_{HR}(i,t) + \omega(i,t) \gamma_{HD}(i,t) \right) H(i,t) \end{aligned}$$

$$\frac{dR(i,t)}{dt} = (1 - \omega(i,t)) \gamma_{HR}(i,t) H(i,t) - \mu_m(i) R(i,t)$$

$$\frac{dD(i,t)}{dt} = \omega(i,t) \gamma_{HD}(i,t) H(i,t) - \overset{\gamma_D = 1}{\cancel{\gamma_D}} D(i,t)$$

$$\frac{dB(i,t)}{dt} = \overset{\gamma_D = 1}{\cancel{\gamma_D}} D(i,t) = D(i,t)$$

Tasa de mortalidad de la enfermedad: Se tiene en cuenta las medidas de control, el gasto sanitario y depende del valor mínimo y máximo observados.

parámetro	$\underline{\omega}$	$\bar{\omega}$	δ
valor	0.32	0.42	0.4

$$\omega(i, t) = \delta \left((1 - m_I(i, t)) \underline{\omega} + m_I(i, t) W_i \right) + (1 - \delta) W_i$$

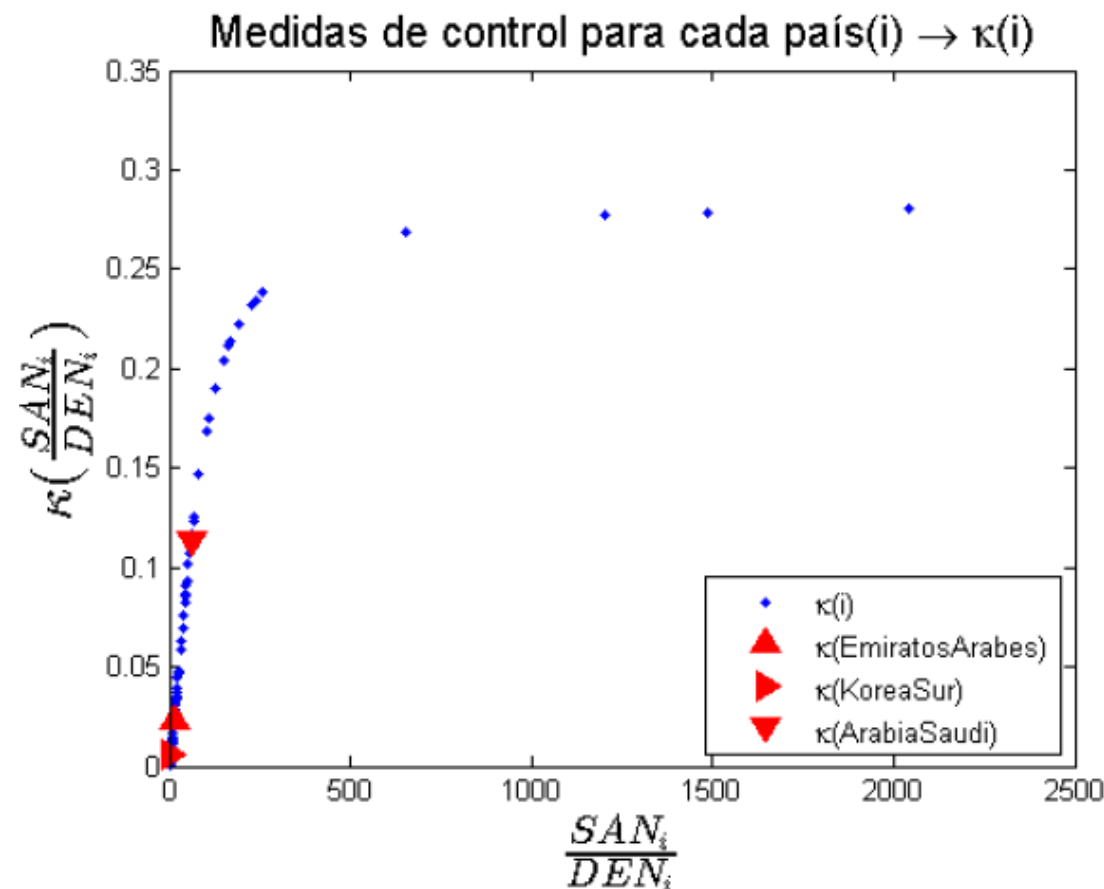
$$W_i = \frac{\text{SAN}_i}{\text{máx}_i (\text{SAN}_i)} \underline{\omega} + \left(1 - \frac{\text{SAN}_i}{\text{máx}_i (\text{SAN}_i)} \right) \bar{\omega}$$

(*) δ : proporción de ω que puede ser reducido con las medidas de control

Medidas de control: Se han utilizado las mismas que para Ébola, estimadas a partir de los brotes de Guinea, Liberia y Sierra Leona.

$$m_I(i, t) = m_H(i, t) = m_D(i, t) = \exp \left(- \kappa(i) \max(t - \lambda(i), 0) \right)$$

$$\kappa_I \left(r_\beta \frac{SAN_i}{DEN_i} \right) = a_\beta \arctan \left(r_\beta \frac{SAN_i}{DEN_i} + b_\beta \right) + c_\beta$$

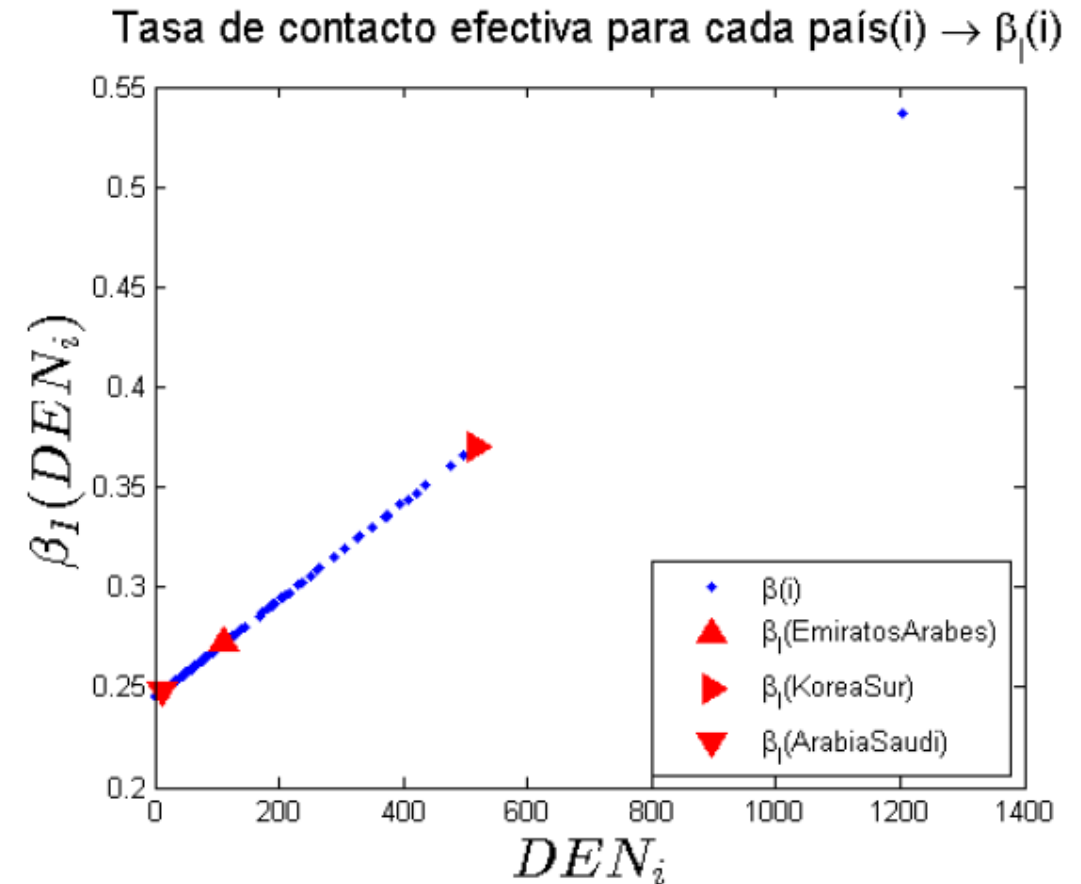


Tasa de contacto: Depende de la densidad y de los valores estimados en los principales brotes de MERS.

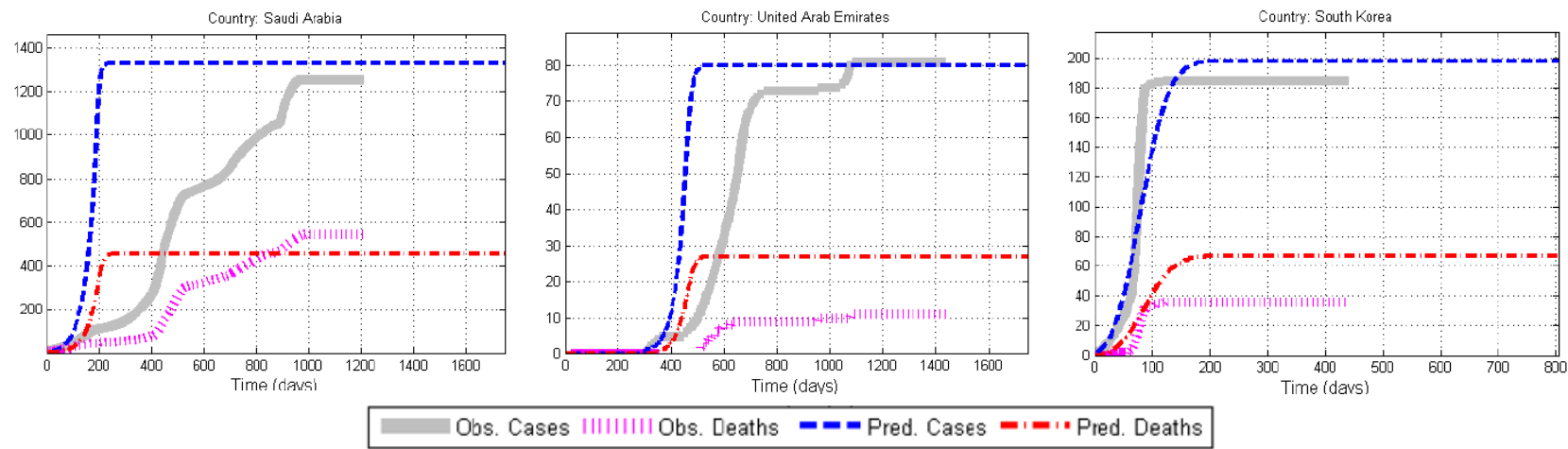
$$\beta_I(r_\beta \text{DEN}_i) = a_\beta \arctan(r_\beta \text{DEN}_i b_\beta) + c_\beta$$

$$\beta_D(i) = 0$$

$$\beta_H(i) = \frac{\beta_I(i)}{25}$$



Estimación y salida de los países con los principales brotes

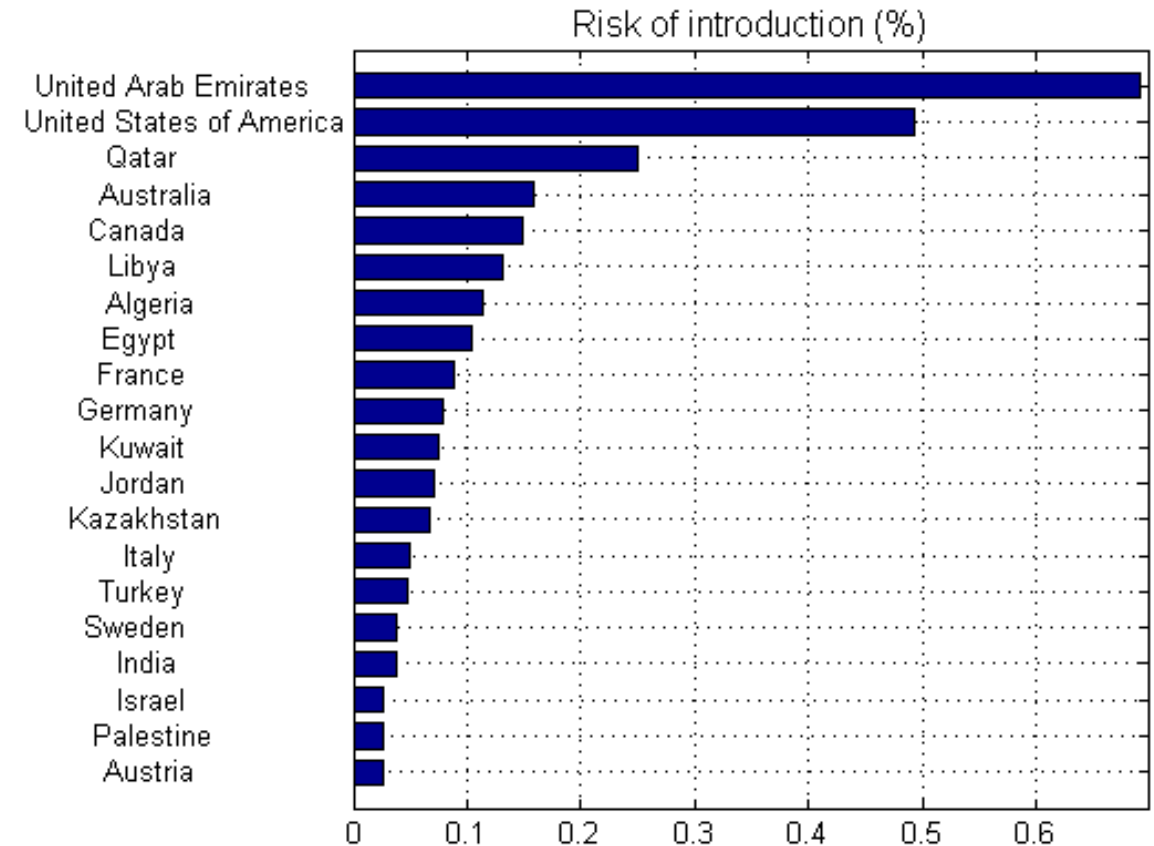


País	A.Saudí
IFecha	01/09/12
$\beta_I(AS)$	0.2663
$\kappa(AS)$	0.11338
ICasos	01
IMuertes	01
FCasos	1325
FMuertes	451
MNH	428

País	Emiratos A.
IFecha	19/05/13
$\beta_I(UAE)$	0.259
$\kappa(UAE)$	0.02287
ICasos	01
IMuertes	00
FCasos	83
FMuertes	28
MNH	23

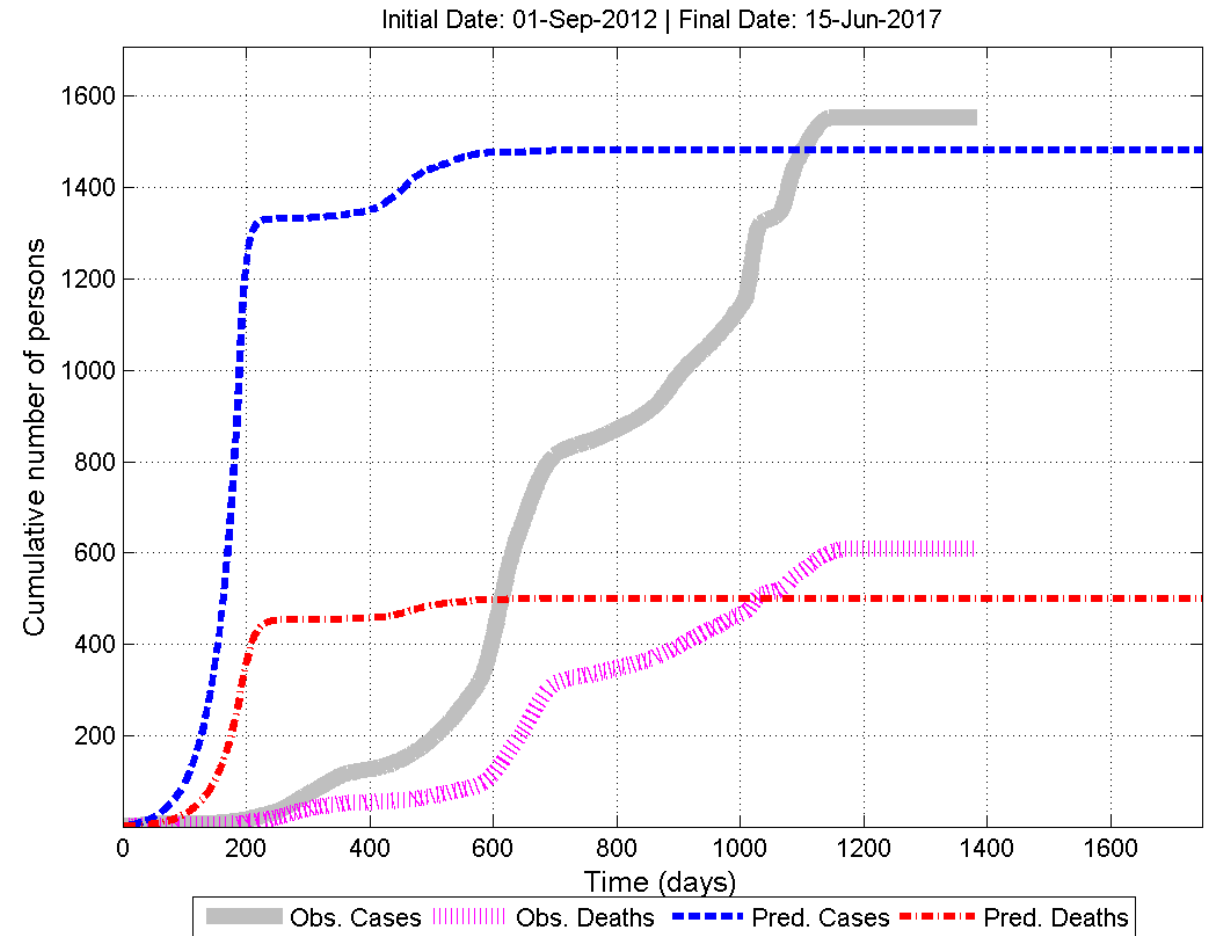
País	S.Korea
IFecha	02/04/15
$\beta_I(SK)$	0.373
$\kappa(SK)$	0.00616
ICasos	01
IMuertes	00
FCasos	198
FMuertes	67
MNH	39

- Lista de países con mayor riesgo de introducción inicial (RI).
- Es una probabilidad y depende del transporte $\tau(i, j)$ y de las medidas de control



País	Be-CoDiS	Realidad
Emiratos Árabes Unidos	Infectado	Infectado
Alemania	Infectado	Infectado
Argelia	Infectado	Infectado
Egipto	Infectado	Infectado
Francia	Infectado	Infectado
Italia	Infectado	Infectado
Jordania	Infectado	Infectado
Kuwait	Infectado	Infectado
Libia	Infectado	Infectado
Qatar	Infectado	Infectado
Arabia Saudí	Infectado	Infectado
Turquía	Infectado	Infectado
Estados Unidos	Infectado	Infectado

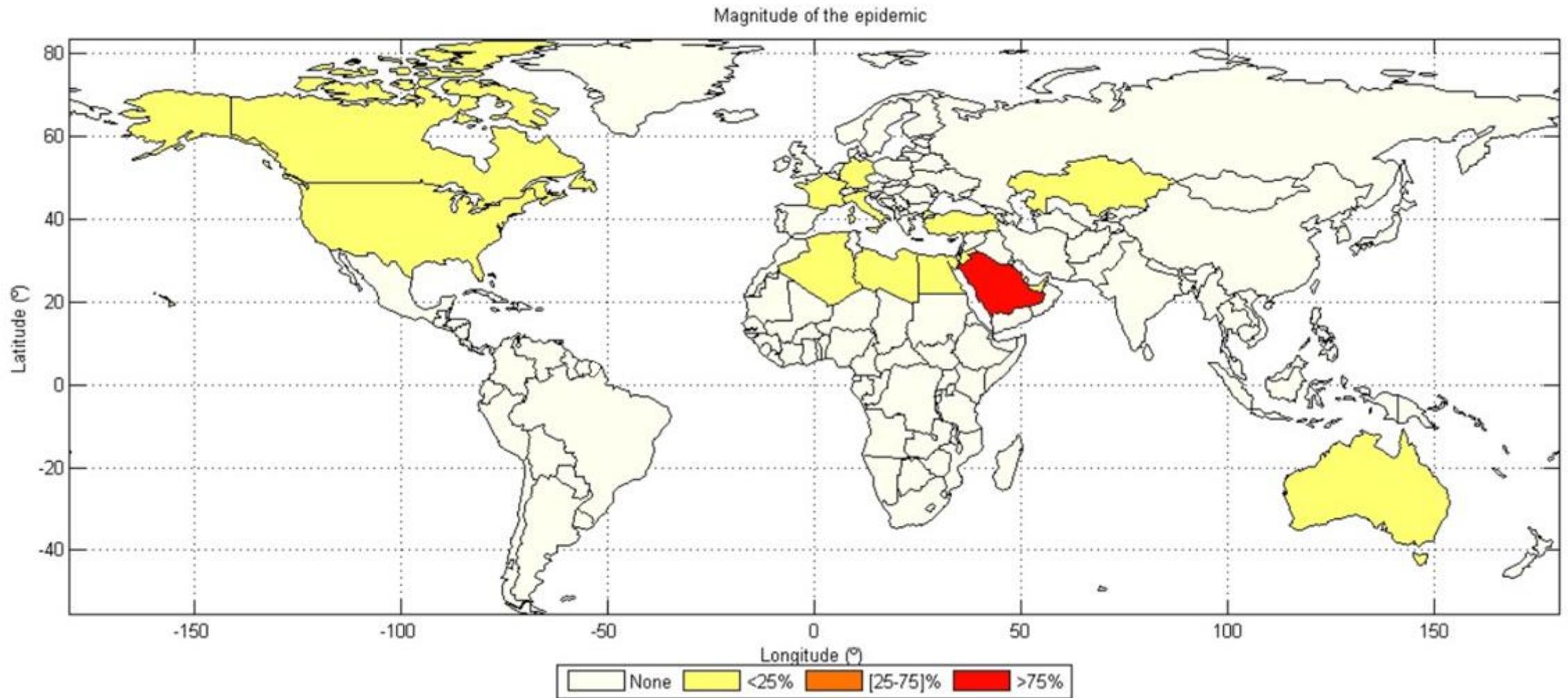
Aciertos (13/26)

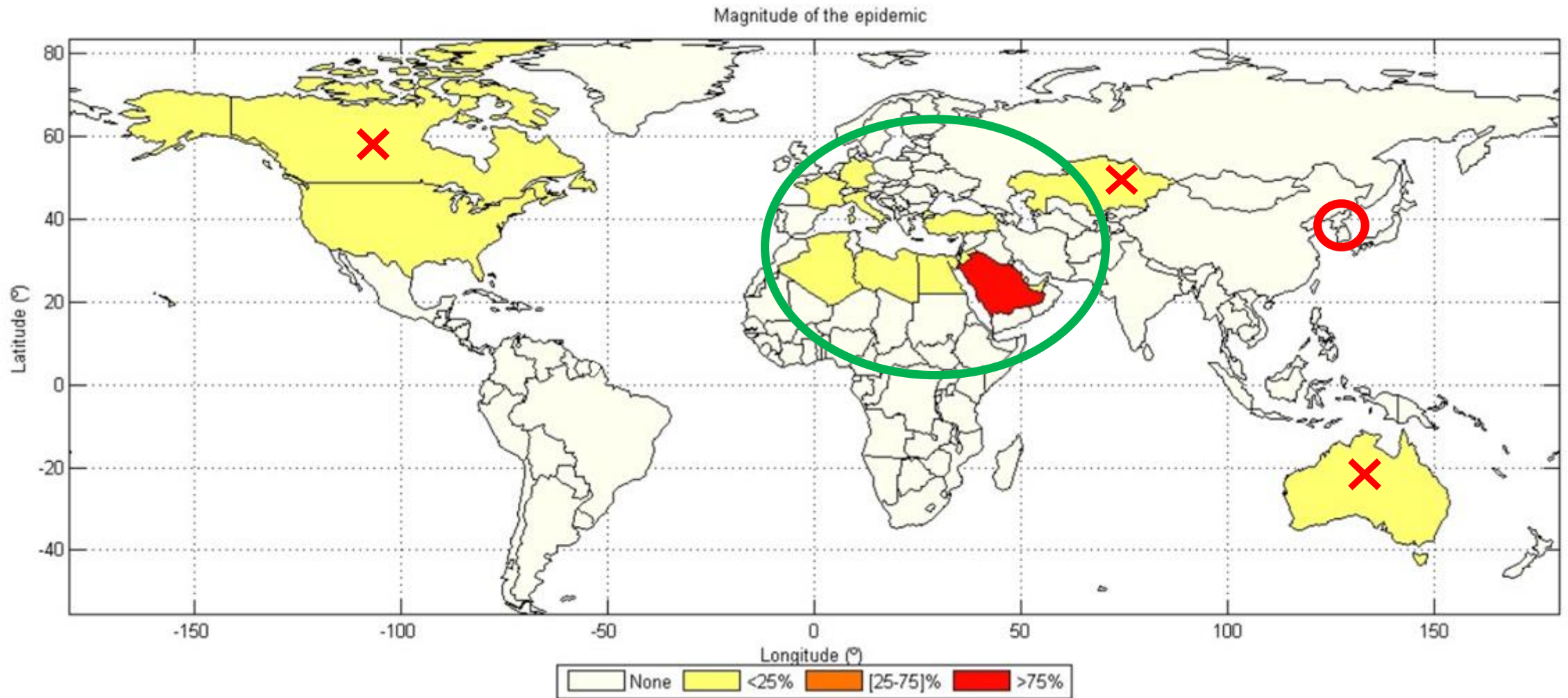


País	Be-CoDiS	Realidad	País	Be-CoDiS	Realidad
Omán	Libre	Infectado	Argelia	Libre	Infectado
Yemen	Libre	Infectado	Malasia	Libre	Infectado
Irán	Libre	Infectado	Filipinas	Libre	Infectado
Austria	Libre	Infectado	China	Libre	Infectado
Reino Unido	Libre	Infectado	Tailandia	Libre	Infectado
Grecia	Libre	Infectado	Candá	Infectado	Libre
Holanda	Libre	Infectado	Australia	Infectado	Libre
Túnez	Libre	Infectado	Kazajstán	Infectado	Libre

Fallos (13/26)+3

- La mayoría de los países en los que falla el Be-CoDiS el número de individuos infectados real no supera los 3 casos.





País	Simulación				Realidad		
	FechaO	Casos	Muertes	TRS	FechaO	Casos	Muertes
Arabia Saudí	01/09/12	1331	453	0.0287	01/09/12	1255	539
Emiratos Árabes	01/07/13	80	27	0.0024	19/05/13	81	11
Jordania	24/10/13	38	13	0.0006	02/10/12	35	15
Corea del Sur	-	-	-	-	02/04/15	185	36
Total	01/09/12	1480	500	-	15/10/15	1516	624

- Se consigue simular de manera satisfactoria la magnitud de la epidemia.
- Corea del Sur se considera un caso singular de '*super-spreading*'.

- Tener en cuenta la posible estacionalidad del virus en función de la climatología, como se ha observado en otros virus.
- Combinar el modelo Be-CoDiS con el modelo propuesto en el artículo *Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV* [Chowell et al., 2014] donde se diferencia entre casos primarios y secundarios.
- Mejorar la base de datos de transporte mediante el uso de datos de compañías aéreas y datos gubernamentales.

- [Ivorra et al., 2015] Ivorra, B., Ngom, D., and Ramos, Á. M. (2015). Be-CoDiS: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread between countries—validation and application to the 2014–2015 ebola virus disease epidemic. *Bulletin of Mathematical Biology*, 77(9):1668–1704.
- [Chowell et al., 2014] Chowell, G., Blumberg, S., Simonsen, L., Miller, M. A., and Viboud, C. (2014). Synthesizing data and models for the spread of MERS- CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics*, 9:40 – 51.
- [Abel and Sander, 2014] Abel, G. J. and Sander, N. (2014). Quantifying global international migration flows. *Science*, 343(6178):1520–1522.
- [Zaki et al., 2012] Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., and Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19):1814–1820. PMID: 23075143.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

FIN