

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE
TELECOMUNICACIÓN

MÁSTER EN TRATAMIENTO ESTADÍSTICO
COMPUTACIONAL DE LA INFORMACIÓN



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

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

Jaime Magro García

Benjamín Ivorra y Ángel Manuel Ramos

Madrid, 2016

Resumen

El MERS (Middle East Respiratory Syndrome) es una infección respiratoria provocada por el coronavirus MERS-CoV(HCoV-EMC/2012). Desde 2012 los brotes más importantes provocados por este virus han sido el de Arabia Saudí en 2012 y el de Corea del Sur en 2015.

Este trabajo ha consistido en la elaboración de una base de datos detallando todos los casos conocidos de MERS en el mundo desde su descubrimiento en 2012, para ello se han utilizado principalmente las evaluaciones de riesgo del “European Centre for Disease Prevention and Control” [ECDC, 2012, ECDC, 2015] y de la Organización Mundial de la Salud [WHO, 2016b]. A partir de estos datos se ha tratado de ajustar al virus MERS-CoV el modelo epidemiológico Be-CoDiS [Ivorra et al., 2015] desarrollado en un principio para el virus Ébola. Este modelo simula la propagación de una enfermedad entre los distintos países del mundo; y por tanto, se puede utilizar para estudiar la evolución de una enfermedad teniendo en cuenta el flujo migratorio entre los países y los efectos de las posibles medidas de control.

Palabras clave: MERS (Síndrome respiratorio Oriente Medio), Be-CoDiS, Modelización epidemiológica.

Abstract

The MERS (Middle East Respiratory Syndrome) is a respiratory disease caused by the MERS-CoV (HCoV-EMC/2012). Since 2012 the major outbreaks caused by this virus were in Saudi Arabia in 2012 and in South Korea in 2015.

This work has involved the making of a database detailing all known cases of MERS around the world since it was discovered in 2012, this have been made using the risk assessments of the “European Centre for Disease Prevention and Control ” [ECDC, 2016] and “World Health Organization ” [WHO, 2016b]. Using this database we have tried to adjust the Be-CoDiS model [Ivorra et al., 2015] originally developed for the spread of the Ebola virus disease, to the MERS disease. This model simulates the spread of a disease between the different countries around the world; and therefore it serves to study the evolution of the disease taking into account the migratory flow between countries and the effects of possible control measures.

Keywords: MERS (Middle East Respiratory Syndrome), Be-CoDiS, Epidemiological Modeling.

Índice general

Capítulos	Página
Resumen	I
1. Introducción y objetivos	1
2. Síndrome Respiratorio de Oriente Medio - MERS	4
2.1. Etiología del virus	5
2.2. El virus MERS-CoV	6
3. Epidemiología	8
3.1. Breve historia de la epidemiología	10
3.2. Modelos epidemiológicos	12
4. Be-CoDiS	14
4.1. Modelo matemático - Diagrama	15
4.2. Propagación dinámica dentro de cada país	18
4.3. Propagación dinámica entre países	20
4.4. Salida del modelo	23
5. Base de datos MERS	24
5.1. Obtención y tratamiento de los datos	26
5.2. Parámetros globales	28
5.3. Base de datos migratorios	29
6. Ajuste del modelo	30
6.1. Ajuste de parámetros iniciales	30
6.2. Diferencias MERS-Ébola	33
6.3. Ajustes individuales	35
6.4. Ajuste del modelo completo	38
7. Conclusiones	43
Bibliografía	

1. Introducción y objetivos

El objetivo de este trabajo es adaptar el modelo epidemiológico espacio-temporal Be-CoDiS [Ivorra et al., 2015] diseñado para el Ébola al MERS - Síndrome Respiratorio de Oriente Medio [Zaki et al., 2012]. La modelización y la simulación son herramientas que combinadas con la medicina y la sociología pueden ser utilizadas para controlar o incluso ayudar a erradicar la difusión de algunas enfermedades como se verá más adelante. El desarrollo de estas herramientas aplicadas a la epidemiología permite predecir y entender la propagación de ciertas enfermedades. De esta forma se pueden tomar medidas sanitarias preventivas que ayuden a evitar una epidemia y salvar vidas, por ejemplo, controlando las fronteras, comprando reservas de medicamentos o preparando hospitales.

La epidemiología es una herramienta útil en la medicina preventiva y la salud pública además de una ciencia en auge, todas las instituciones y gobiernos buscan herramientas que permitan mejorar las condiciones de salud de los ciudadanos, tratando a su vez reducir los costes prediciendo posibles complicaciones sanitarias.

La bibliografía por tanto es extensa y variada ya que además es un campo multidisciplinar que engloba a profesionales del sector médico, matemático o sociológico entre otros.

Similar al estudiado en este trabajo, en el artículo *“Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission”* [Chowell et al., 2014] se propone un modelo de transmisión compartimental estocástico de tipo SEIR donde se clasifica a la población en nueve categorías distintas. Un detalle a tener en cuenta de este modelo es que distingue entre aquellos casos expuestos a una transmisión zoonótica (E_i), los transmitidos a los humanos a través de los reservorios animales y que se consi-

deran los principales en su estudio. Y los casos de contagio entre humanos, que clasifica como secundarios (E_s). Realizan esta distinción ya que según su estudio los casos zoonóticos son mucho más severos, mientras que de los secundarios sólo el 57% aproximadamente son sintomáticos.

En la siguiente imagen 1.1 se muestra el diagrama del modelo propuesto en [Chowell et al., 2014].

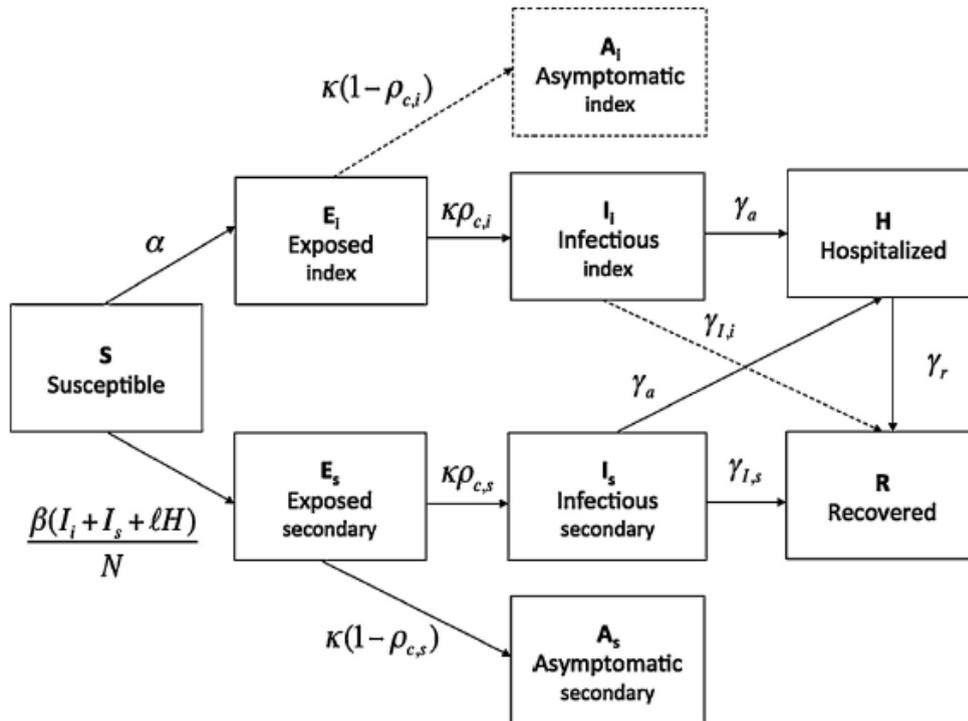


Figura 1.1: Esquema de transmisión de la enfermedad entre las distintas categorías [Chowell et al., 2014].

En la sección 4.1 se muestra el diagrama del Be-CoDiS (figura 4.1) aunque hay que tener en cuenta que no buscan modelizar la misma situación resulta curioso comparar ambos modelos y observar las similitudes y diferencias entre las dos modelizaciones.

En el caso del Be-CoDiS [Ivorra et al., 2015] se busca modelizar la propagación de una enfermedad dentro y entre los distintos países del mundo. Busca obtener una simulación a nivel global, intentando predecir las posibles vías de contagio de la enfermedad hacia otros países. Sin embargo, en el caso de

[Chowell et al., 2014] el trabajo se centra en estudiar la propagación de la enfermedad en la fase de diseminación más temprana y en cuantificar la contribución de los dos grupos de contagio y los casos de individuos hospitalizados.

Algunos de los trabajos que han precedido a este y han servido de inspiración son [Ivorra et al., 2015, Chowell et al., 2014, de Sousa et al., 2014, Serrano, 2015]

El trabajo está distribuido como de la siguiente manera: En el siguiente capítulo se realizará la descripción del virus MERS-CoV, se detallará su descubrimiento y posterior estudio hasta dar con su origen en repositorios animales (murciélagos y dromedarios). Además se comentarán los últimos descubrimientos sobre el virus.

En el tercer capítulo se pondrá de manifiesto la importancia de la epidemiología en la historia de la medicina y la salud pública. Además se describirán algunos de los modelos más habituales y se hará hincapié en la importancia de las matemáticas en este campo.

En el cuarto capítulo se explicará el funcionamiento del Be-CoDiS en su formato original tal y como se desarrolló para modelizar la epidemia de Ébola entre los años 2014-2016 [Ivorra et al., 2015].

En el quinto capítulo se expone cómo se ha construido la base de datos de los casos de MERS, indispensable para poder realizar un buen modelo epidemiológico. Además se explicarán el resto de datos utilizados y se detallará cómo se han calculado otros parámetros necesarios.

En el sexto capítulo se detallarán las modificaciones que han sido necesarias para poder ajustar el Be-CoDiS al MERS, los cambios en el modelo y en los parámetros necesarios para realizar la simulación. Además se detallarán los resultados obtenidos tras las simulaciones.

En el séptimo y último se comentarán las conclusiones y propondrán posibles mejoras de cara a futuros trabajos.

2. Síndrome Respiratorio de Oriente Medio - MERS

El MERS (Middle East Respiratory Syndrome) es una infección respiratoria viral provocada por el coronavirus MERS-CoV (HCoV-EMC/2012). Los dos brotes más importantes de MERS se han producido en Arabia Saudí en 2012 cuando se descubrió el virus y en Corea del Sur en Mayo 2015, esta última se originó a causa de un pasajero procedente de Arabia Saudí por vía aérea.

La infección por el virus puede provocar neumonía, problemas severos respiratorios, fallo multiorgánico, shock séptico y, en consecuencia, la muerte. Su sintomatología en los primeros estadios es similar a la gripe común por lo que su diagnóstico puede pasar desapercibido. La tasa de mortalidad observada en los pacientes se sitúa cerca del 35%. Desde Septiembre de 2012 se han notificado 1791 casos confirmados en laboratorio de infección por MERS-CoV de los cuales 640 han terminado con el fallecimiento del paciente. Un total de más de 25 países de todo el mundo han reportado casos de MERS [WHO, 2016a].

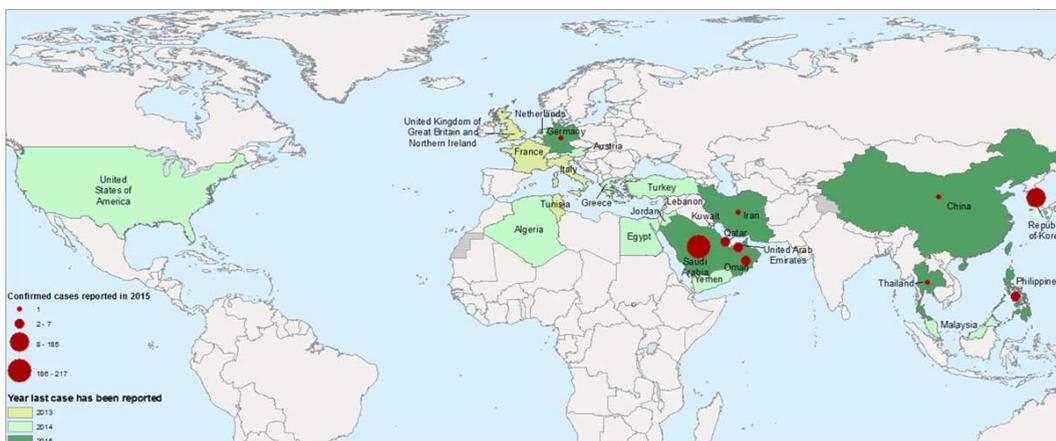


Figura 2.1: Mapa de la Organización Mundial de la Salud sobre la expansión del MERS-CoV hasta Julio de 2015

2.1. Etiología del virus

El primer caso confirmado de infección por el cornoavirus MERS-CoV se dio en un paciente Saudí de 60 años. Murió a consecuencia de una neumonía aguda complicada con una insuficiencia renal el 24 de Junio de 2012 en Yeda, Arabia Saudí. El descubrimiento del virus lo realizó el Dr. Ali Mohamed Zaki en Septiembre de 2012[Zaki et al., 2012].

Posteriormente, la Agencia de Protección de la Salud de Reino Unido confirmó el mismo diagnóstico en un segundo paciente, un hombre Qatarí de 49 años de edad que había llegado por vía aérea a Reino Unido desde Doha, Qatar para tratarse de una afección respiratoria. Este paciente murió en un hospital de Londres poco después. Ese mismo mes la Organización mundial de la Salud (OMS/WHO) advertía a todos los estados miembros de la presencia de este nuevo coronavirus [WHO, 2012].

En Noviembre de 2012 el Erasmus Medical Center de Rotterdam secuenció e identificó una muestra de este virus enviada por Ali Mohamed Zaki al virólogo Ron Fuchier. Este, junto con su equipo, secuenciaron exitosamente el genoma completo del nuevo coronavirus, nombrando a la cadena viral como "Human Coronavirus-Erasmus Medical Center" (HCoV-EMC)[van Boheemen et al., 2012] En Mayo de 2013, el Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Virus, adoptó como designación oficial el nombre de Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) nombre que luego fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud y por toda la Comunidad Internacional [de Groot et al., 2013].

Ese mismo mes se creó una gran controversia al descubrir las intenciones del Erasmus Medical Center de Rotterdam de patentar el virus, este hecho propició que se demoraran posibles estudios y trajo de nuevo a la actualidad la cuestión ética que plantean las patentes de virus que puedan suponer un riesgo para la salud pública [elmundo.es, 2013].

Investigaciones posteriores creen haber descubierto de manera retrospectiva que se habrían producido casos de MERS en Jordania anteriores al descubrimiento del virus por parte del Dr. Ali Mohamed Zakien [Hijawi et al., 2013].

2.2. El virus MERS-CoV

El virus MERS-CoV (HCoV-EMC/2012), que se puede observar en la imagen 2.2, fue descubierto por el Dr. Ali Mohamed Zaki [Zaki et al., 2012] y secuenciado en su totalidad, creando cierta controversia [elmundo.es, 2013], por el virólogo Ron Fuchier y su equipo del Erasmus Medical Center de Rotterdam [van Boheemen et al., 2012].

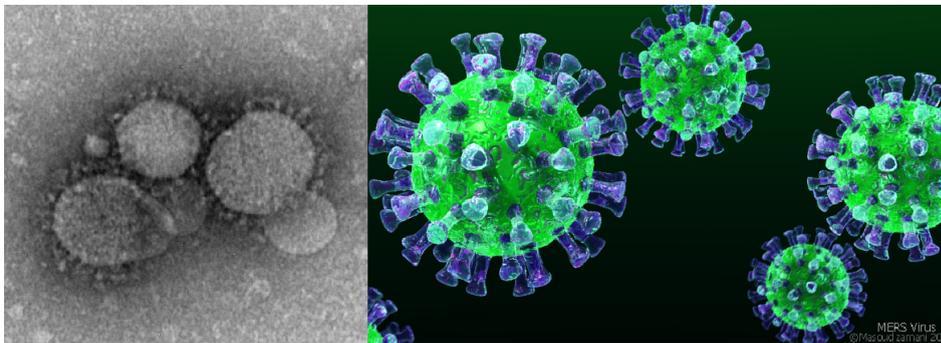


Figura 2.2: A la izquierda la imagen al microscopio del MERS-CoV. A la derecha la imagen tridimensional coloreada del virus

El MERS-CoV es un virus de grupo IV (Virus ARN monocatenario positivo), del género Betacoronavirus y pertenece a la familia de los Coronaviridae.

Al principio se especuló con la idea de que el virus tuviese relación con un tipo de murciélago, en concreto el *Taphozous perforatus*, presente en zonas de África, Oriente Medio y Asia. Más tarde se confirmó que esta hipótesis era cierta [Memish et al., 2013]. Además se demostró que los murciélagos podían ser el origen del virus y uno de sus reservorios naturales (hospedadores de largo plazo de un patógeno que causa una enfermedad infecciosa zoonótica). Esto supone que para contraer el virus era necesario que los afectados hubiesen entrado en contacto de alguna forma con murciélagos o sus excrementos. El MERS-CoV es un virus cuya transmisión entre personas se produce mediante un contacto directo o cercano, por lo que suele predominar el contagio entre familiares o personal sanitario. No se terminaba de entender la aparición de algunos casos aislados en zonas separadas geográficamente.

Basándose en esta suposición y en que los casos se concentraban principalmente en la península arábiga se descubrió que los dromedarios eran otro reser-

vorio del virus y que sus secreciones nasales eran transmisores de la enfermedad [WHO, 2014, Chu et al., 2014]. Países como Arabia Saudí o Emiratos Árabes Unidos tienen miles de granjas de dromedarios, ya que producen y consumen grandes cantidades de carne de este animal. Es probable que la enfermedad sea una zoonosis, es decir, una enfermedad infecciosa que puede ser transmitida entre especies diferentes y que los murciélagos, los portadores originales del virus, se lo hubiesen transmitido a los dromedarios y estos a su vez a los humanos. Similar a lo ocurrido con la gripe A(H1N1) cuya cepa pasó de aves a cerdos y posteriormente a humanos generando una pandemia en 2010.

Estudios recientes confirmaron que los dromedarios no sólo son el reservorio principal, puede que además hayan sido el origen del contagio del MERS-CoV en humanos mientras que los murciélagos sean el reservorio último del virus (<https://www.niaid.nih.gov/topics/coronavirus/Pages/MERSCoVBats.aspx>). Se ha observado además una relación directa en casos de personas contagiadas tras estar en contacto con dromedarios infectados [Chu et al., 2014, WHO, 2014].

El hecho de que el mayor brote de MERS se encuentre en Arabia Saudí hace que exista una complicación adicional a la hora de controlar la propagación del virus por el mundo, las peregrinaciones a la Meca: el Hajj y el Umrah [ECDC, 2015].

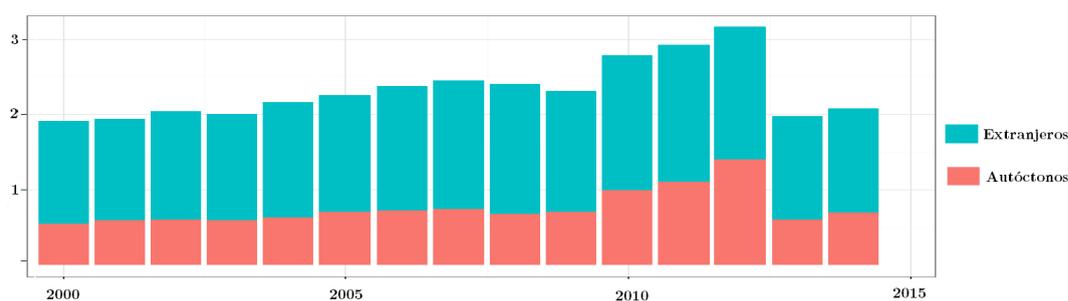


Figura 2.3: Número (millones) de peregrinos que han participado en el Hajj durante los años 2000-2015

Para el Hajj, cada año, millones de musulmanes (véase la imagen 2.3) provenientes de todas las partes del mundo emprenden su peregrinaje a La Meca, en Arabia Saudí, para llevar a cabo los rituales que tienen su origen en los tiempos de Abraham. La importancia del Hajj, el peregrinaje mayor, radica en que está considerado uno de los cinco pilares que conforman la fe islámica. Por ello se les

exige a los musulmanes realizar dicha peregrinación si es que se encuentran en las condiciones adecuadas para ello, lo cual implica estar en buen estado físico y tener los medios para poder costearla. El Umrah, el peregrinaje menor, afecta de manera menos significativa ya que se puede hacer en cualquier momento del año y no congrega en un mismo lugar a tanta cantidad de gente. Aún así hace que el número de viajeros con destino a Arabia Saudí se vea incrementado.

Para terminar con este capítulo se va a comentar cómo se distribuyen los casos de MERS en la población. Utilizando datos relativos a 2014, de los 654 casos confirmados sólo se tiene la información completa (edad, sexo, etc) de 595 [ECDC, 2015]. Como se puede apreciar en la imagen 2.4, aproximadamente dos tercios de los infectados son hombres. Se aprecia además que el MERS ha afectado principalmente a gente de mediana edad que es donde se acumulan el mayor número de casos tanto en hombres como en mujeres, siendo la media de edad de los afectados aproximadamente 50 años.

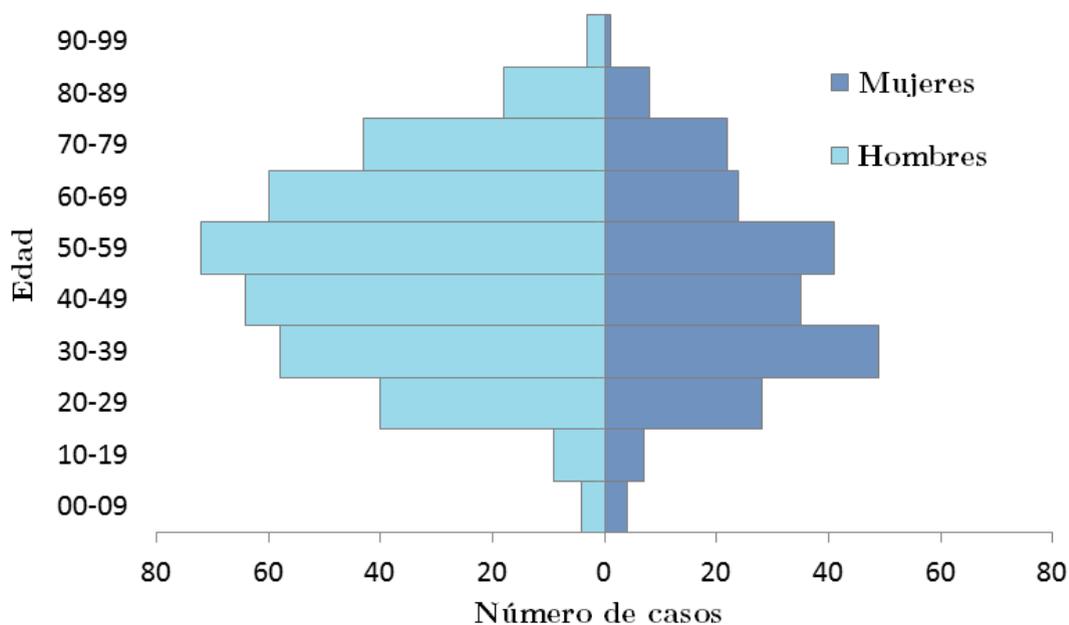


Figura 2.4: Distribución de los casos confirmados (n=595) entre Marzo 2012 y Mayo 2014 por edad y sexo

3. Epidemiología

“La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes.”

World Health Organisation[WHO, 2016c]

En muchas áreas científicas es posible llevar a cabo experimentos para obtener información y con ésta probar ciertas hipótesis. Evidentemente, los experimentos sobre enfermedades infecciosas en la población humana son imposibles de realizar por muchas razones. Este tipo de limitaciones se salva con la ayuda de modelos matemáticos y simulaciones numéricas, que permiten llevar a cabo experimentos teóricos con gran variedad de parámetros y bases de datos. Por ejemplo, en el contexto de una enfermedad endémica (esto es, que permanece todo el tiempo en la población), los modelos matemáticos dan información acerca de cómo los niveles de endemidad están relacionados con factores que pueden ser controlados por la intervención de las autoridades sanitarias.

Algunos de los objetivos de la epidemiología son:

- Describir la historia natural de una enfermedad, la evolución del proceso patológico que se produciría sin intervención médica.
- Descubrir los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de contraer una enfermedad, su etiología.
- Determinar si una enfermedad o problema de salud se puede prevenir o controlar.

3.1. Breve historia de la epidemiología

La palabra epidemiología proviene del griego, donde “*epi-*” (επι-) significa en o sobre, “*-demos-*” (-δemos-) significa pueblo o gente y “*-logos*” (-λογος) quiere decir habla, estudio o historia. Por lo que literalmente se podría traducir por algo así como “el estudio de lo que está sobre la gente”.

Hay quien considera que Hipócrates (460–370AC) además del padre de la medicina fue el primer epidemiólogo de la historia. Hipócrates fue un físico de la antigua Grecia que entre otras cosas intentó explicar cómo se propagaban las enfermedades y cómo estas afectaban a las personas. Observó que había enfermedades influenciadas por las condiciones del entorno y las conductas humanas. Hipócrates fue quien acuñó los términos epidémico (enfermedades que aparecían y desaparecían con el paso del tiempo) y endémico (enfermedades específicas de determinadas regiones) que se siguen utilizando a día de hoy [Merrill, 2009]. Aunque sus conceptos no eran del todo correctos (Hipócrates achacaba estos males a un desequilibrio en los niveles sanguíneos de las personas), lo cierto es que sus pensamientos proporcionaron la idea de que se podría entender el origen y la conducta de las enfermedades [Merrill, 2010].

A lo largo del siglo XVII, el físico Inglés Thomas Sydenham (1624–1689) describió y clasificó algunas enfermedades como la disentería, la malaria, la viruela, la gota, la sífilis o la tuberculosis. Para ello observó cómo afectaban estas enfermedades a la población. Sus observaciones fueron publicadas en su libro *Observationes Medicae, 1676*

En el siglo XVIII “*Los ejércitos perdían más hombres por enfermedad que por la espada*”. James Lind (1716-1794) fue un cirujano naval escocés perteneciente a la Marina Real Británica célebre por encontrar un tratamiento para el escorbuto. Durante sus múltiples viajes observó y estudió la influencia de la dieta y de las condiciones higiénicas en la salud de los marineros. Así descubrió que con una dieta con alto contenido en vitamina C y mejorando la salubridad en los barcos los muertos por la enfermedad se reducían drásticamente [Merrill, 2010]. Daniel Bernoulli en 1766, diseñó un modelo matemático para defender la campaña de vacunación contra la viruela, sus cálculos mostraron que una vacunación universal podría incrementar la esperanza de vida de las personas de 2 a 3 años.

En el siglo XIX, John Snow(1813–1858) fue un médico inglés famoso por sus investigaciones sobre el cólera. A raíz de estos estudios se le conoce como el padre de la epidemiología moderna. Para sus investigaciones sobre el cólera realizó un estudio de la población del distrito de Soho de Londres y utilizó métodos descriptivos y analíticos para identificar los posibles patrones que seguía la enfermedad. Descubrió que la propagación del cólera se debía principalmente a la presencia de fuentes de agua contaminada que servían como puntos de propagación de la epidemia que asolaba la ciudad a mediados del siglo XIX[Merrill, 2010].

Se considera que la teoría epidemiológica moderna comenzó en el siglo XX cuando Ronald Ross ganó el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1902 por su trabajo sobre la transmisión de la malaria. Este trabajo precedió al modelo determinista propuesto en 1927 en “*A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*”[Kermack and McKendrick, 1927]. Otro epidemiólogo de prestigio fue William Heaton Hamer (1862-1936) que formuló un modelo temporal discreto en un intento de explicar la aparición regular de epidemias de sarampión en Inglaterra. Otros célebres epidemiólogos fueron Richard Doll y Bradford Hill famosos por su trabajo donde demostraron la incidencia de fumar tabaco en el aumento de cáncer de pulmón [Doll and Hill, 1950].

La epidemiología es por tanto una ciencia relativamente moderna. En el siglo XVII ya se realizaban estudios epidemiológicos pero fue en los siglos XIX y XX donde realmente se consolidó como herramienta importante en el ámbito de la salud pública. Históricamente su misión ha sido la de identificar factores determinantes en enfermedades humanas. Uno de los descubrimientos más importantes en este campo fue la demostración de que el humo de los cigarrillos provoca cáncer de pulmón en los fumadores y que reducir la exposición a este humo previene la aparición del cáncer.

A día de hoy la epidemiología no se utiliza únicamente para temas médicos, se utiliza en todo tipo de ámbitos, desde la seguridad informática a las redes sociológicas de comportamiento. Por tanto el concepto de epidemiología se podría considerar como *ciencia de la causalidad del bienestar de la población* [Morabia, 2004].

3.2. Modelos epidemiológicos

Los modelos matemáticos pueden ayudar a predecir el curso de una epidemia dentro de una población, pueden también ser una herramienta útil para detectar los umbrales de población mas allá de los cuales existe el riesgo de una epidemia.

La modelización y la simulación de enfermedades infecciosas son herramientas que han sido utilizadas como mecanismo para estudiar la propagación de enfermedades, para predecir la evolución de una epidemia o para evaluar las medidas de control necesarias para detener el avance de una enfermedad, como puede observarse en el libro de [Daley and Gani, 2001]. El primer modelo matemático de una enfermedad se le atribuye a Daniel Bernoulli en 1766.

Los modelos matemáticos tienen los siguientes objetivos:

- Verificar las conjeturas e hipótesis sobre las que se han construido los modelos.
- Estimar parámetros de interés de la enfermedad para el ajuste de los datos.
- Realizar comparaciones entre distintas enfermedades o poblaciones.
- Encontrar datos o comportamientos anómalos durante el desarrollo de la simulación.

También hay que tener en cuenta que los modelos tienen sus limitaciones. No hay que olvidar que la modelización no deja de ser una simplificación de la realidad y que no se pueden modelizar todas las variables que afectan en el día a día. Además los modelos deterministas no incluyen ningún tipo de azar y por tanto no reflejan la incertidumbre que existe en el mundo real.

Existen dos tipos de modelos epidemiológicos:

Estocásticos:

Un modelo se considera estocástico cuando alguna de las variables que forman el modelo es una variable aleatoria. Se utilizan principalmente en poblaciones pequeñas cuando las variaciones pueden ser importantes. Son una herramienta para estimar las distribuciones de probabilidad de brotes potenciales .

Determinísticos:

Cuando se parte de grandes poblaciones se suelen utilizar los llamados modelos compartimentales. En estos modelos se asigna a los individuos en categorías representando los distintos estados de la epidemia (H: Hospitalizado, D: Muerto, etc.). Las variaciones en los distintos grupos se expresan matemáticamente utilizando ecuaciones diferenciales.

A continuación se comentará el modelo compartimental determinístico más sencillo, el SIR que guarda similitud con los empleados en este trabajo. Cada enfermedad tiene sus propias características y por tanto es necesario adaptar cada modelo para poder conseguir unos resultados realistas. En este caso el MERS guarda ciertas similitudes con el Ébola que se pondrán de manifiesto más adelante. Por ello se ha elegido el modelo propuesto Be-CoDiS ya que al ser enfermedades semejantes podría ser compatible.

El modelo SIR lo propusieron [Kermack and McKendrick, 1927] para explicar la rápida crecida y posterior caída en el número de pacientes infectados en epidemias como la de peste de Londres(1665-1666) y Bombay(1906) o la de cólera en Londres(1865). Se denomina SIR porque se clasifica a la población en tres posibles “compartimentos”:

- $S(t)$ se utiliza para los individuos Susceptibles de contraer la enfermedad a tiempo t .
- $I(t)$ para los individuos Infectados con la enfermedad a tiempo t y que pueden contagiar a los individuos del grupo S .
- $R(t)$ para los individuos Removidos, que ya no pueden contagiarse ni transmitir la enfermedad, porque se han inmunizado a la misma o porque han muerto.

El flujo queda por tanto definido de la siguiente forma:

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R \tag{3.1}$$

Utilizando $N = S(t) + I(t) + R(t)$ como el tamaño de la población, fijado de antemano.

3.2. MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las ecuaciones que propusieron para el modelo SIR son:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} \quad (3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I \quad (3.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (3.4)$$

En este modelo se considera la tasa de contagio de la enfermedad β igual para toda la población. Entonces, la probabilidad de caer enfermo es la misma para todos los individuos y la variación de los individuos susceptibles es la tasa de contagio multiplicada por la proporción de individuos que pueden ser contraer la enfermedad dentro de la población, como se aprecia en la ecuación (3.2).

Se puede apreciar la sencillez del modelo, el tamaño de la población N se considera estable por lo que no se ve afectado por las tasas de nacimiento o muerte naturales. La tasa γ presente en (3.3) y (3.4) es la tasa de recuperación/muerte que afecta sólo a los individuos afectados.

El nombre del modelo se asocia con el tipo de compartimentos. Por ejemplo, existen modelos más complejos y con más compartimentos como el MSEIR que incluye dos categorías adicionales: M - Infantes con inmunidad pasiva y E - Tasa promedio de nacimientos. El Be-CoDiS es un modelo SEIHRDB como se explicará más adelante.

4. Be-CoDiS

El Be-CoDiS (Between-Countries Disease Spread)[Ivorra et al., 2015] es un modelo matemático diseñado para predecir el riesgo de propagación de enfermedades humanas. La validación del modelo se hizo utilizando los datos del brote de Ébola que se produjo entre los años 2014 y 2015. Una versión gratuita de Be-CoDiS en MATLAB se puede descargar en <http://www.mat.ucm.es/momat/software.htm>.

El Be-CoDiS es un modelo epidemiológico determinístico espacio temporal que simula la expansión de una enfermedad humana dentro y entre los distintos países del mundo. Este modelo está inspirado en otro llamado Be-FAST (Between Farm Animal Spatial Transmission) que se centraba en la propagación de enfermedades animales en y entre granjas.

El modelo Be-CoDiS se basa en la combinación de dos modelos determinísticos. Uno para simular la propagación de la enfermedad dentro de cada país y otro para simular las interacciones entre los distintos países a través de los flujos migratorios.

A continuación se detallará la modelización del Be-CoDiS original y en el siguiente capítulo se mostrarán las modificaciones que han sido necesarias para adaptarlo al MERS.

4.1. Modelo matemático - Diagrama

Lo primero que hay que tener en cuenta a la hora de plantear un modelo epidemiológico son las características de la enfermedad. Hay que estudiar en cuántos y cuáles son los compartimentos en los que se puede clasificar la población en caso de que se produzca una epidemia. Por ejemplo, en el caso del Ébola

hubo que tener en consideración que los cuerpos de las personas ya fallecidas podían seguir contagiando la enfermedad durante un periodo de tiempo.

El Be-CoDiS es un modelo SEIHRDB, una persona puede pasar por siete estados diferentes:

- S** → **Susceptible:** La persona es susceptible de contraer la enfermedad.
- E** → **Infectado:** El individuo ha contraído la enfermedad pero no tiene síntomas ni puede contagiar, se encuentra en el periodo de incubación y después pasará al estado I(Infecioso).
- I** → **Infecioso:** La persona empieza a desarrollar síntomas y puede contagiar a otras personas, el periodo medio en este estado se puede ver modificado por la medidas de control. Tras este periodo el individuo pasa automáticamente a clasificarse como hospitalizado.
- H** → **Hospitalizado:** Las personas hospitalizadas pueden seguir contagiando pero con menor probabilidad. Los pacientes pueden morir en el hospital a causa de las complicaciones por la enfermedad, en ese caso pasan al estado D(Muerto). En caso de sobrevivir más tiempo se considera que se han recuperado y pasan al estado R. El periodo en este estado puede variar en función de los servicios sanitarios de cada país.
- D** → **Muerto:** La persona no ha sobrevivido a la enfermedad pero puede seguir contagiando aunque con menor probabilidad ya que hay pocas personas en contacto con cadáveres. Tras un periodo el cuerpo pasa al estado B, enterrado.
- B** → **Enterrado:** El cuerpo del fallecido se entierra y por tanto no puede contagiar.
- R** → **Recuperado:** El individuo ha sobrevivido al virus, no es contagioso y no puede contraer la enfermedad de nuevo pues ha desarrollado inmunidad natural.

En caso de epidemia, la Organización Mundial de la Salud y sus miembros activan protocolos de seguridad. Ponen en marcha medidas de control con el objetivo de vigilar y reducir el posible impacto de la epidemia. Estas medidas se tienen en consideración en el modelo:

Aislamiento: Las personas infectadas son aisladas del resto de la población para evitar contagios.

Cuarentena: Se realizan controles en la zona del contagio y se restringen los movimientos de posibles personas infectadas.

Seguimiento: Se rastrean individuos potencialmente sospechosos de haber estado en contacto con una persona infectada.

Incremento de recursos: Se aumenta el número de camas en hospitales y el personal sanitario se pone en alerta. En el caso del Ébola, se realizan controles a los servicios funerarios para minimizar el contacto con los cadáveres.

A continuación se muestra el esquema del modelo Be-CoDiS para el Ébola:

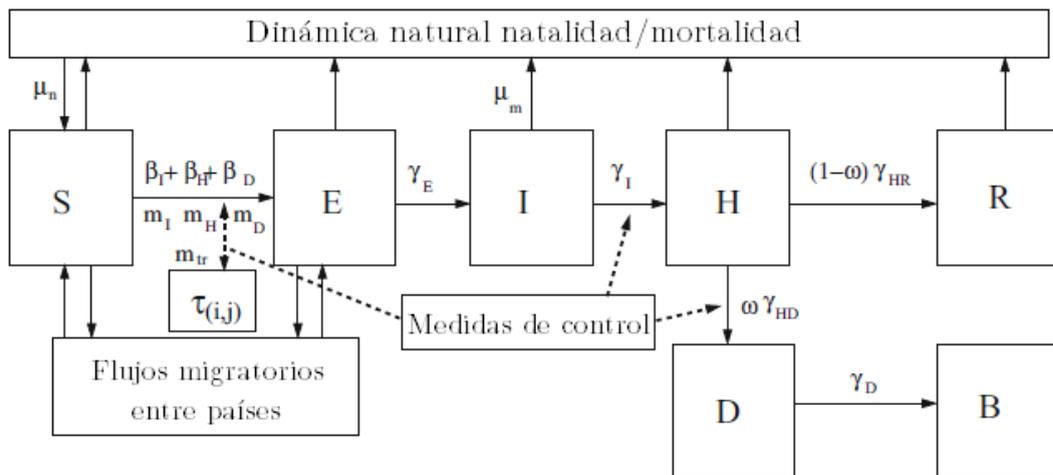


Figura 4.1: Diagrama Be-Codis

Los parámetros que aparecen son: 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 y γ el parámetro de transición entre un estado y otro. La matriz $\tau(i, j)$ indica los flujos migratorios y ω es la tasa de mortalidad de la enfermedad. El valor NP determina el número de personas en el país i en el instante t .

$$NP(i, t) = S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) + D(i, t) + B(i, t)$$

4.2. Propagación dinámica dentro de cada país

Para modelizar la propagación dentro de un país i en concreto, se utiliza un modelo compartimental determinístico. Se asume que las poblaciones son homogéneas y que los nuevos nacimientos también son susceptibles de contraer la enfermedad.

Así la evolución de los distintos grupos $S(i, t)$, $E(i, t)$, $I(i, t)$, $H(i, t)$, $R(i, t)$, $D(i, t)$ y $B(i, t)$ según el país i en el instante de tiempo t mostrados anteriormente en la sección 4.1 quedan definidos por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dS(i, t)}{dt} = & - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & - \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) S(i, t) + \\ & + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) \end{aligned} \quad (4.1)$$

La ecuación (4.1) muestra la variación de los individuos susceptibles de contraer la enfermedad en función del tiempo. Esto se calcula como el número total de nacimientos en función del tamaño de la población viva, menos el número de muertes dentro de S . A eso se le resta la proporción de individuos en S del total $NP(i, t)$, ponderada por la suma de los grupos I, H, D con sus correspondientes medidas de control m y tasas de contacto β .

$$\begin{aligned} \frac{dE(i, t)}{dt} = & \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\ & + \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) E(i, t) + \\ & - \gamma_E E(i, t) \end{aligned} \quad (4.2)$$

La ecuación (4.2) muestra la variación del número de infectados E , es muy similar a la ecuación (4.1). El primer término es el mismo cambiado de signo, a este se le restan las muertes dentro de ese grupo y el número de personas que abandonan este estado E .

$$\frac{dI(i, t)}{dt} = \gamma_E E(i, t) - \left(\mu_m(i) + \gamma_I(i, t) \right) I(i, t) \quad (4.3)$$

La ecuación (4.3) es la variación del número de individuos infecciosos I . Es decir, las personas que cambian del estado E al I , menos las que abandonan el estado I tanto por muerte natural como por transición a otro estado.

$$\begin{aligned} \frac{dH(i, t)}{dt} = & \gamma_I(i, t) I(i, t) \\ & - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) \right) H(i, t) \end{aligned} \quad (4.4)$$

La ecuación (4.4) muestra la variación en el número de hospitalizados H . Esto es, las personas que provienen del estado I menos la proporción de H que se recuperan o mueren (por la enfermedad γ_{HD} o por causas naturales μ_m).

$$\frac{dR(i, t)}{dt} = (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) H(i, t) - \mu_m(i) R(i, t) \quad (4.5)$$

La ecuación (4.5) muestra la evolución del número de recuperados R . Aquellos provenientes del estado H , menos los que mueren por otras causas.

$$\frac{dD(i, t)}{dt} = \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) H(i, t) - \gamma_D D(i, t) \quad (4.6)$$

La ecuación (4.6) es la variación del número de muertos D a causa de la enfermedad, los que provienen del estado H menos los que se entierran y abandonan el estado D .

$$\frac{dB(i, t)}{dt} = \gamma_D D(i, t) \quad (4.7)$$

La ecuación (4.7) muestra la evolución del número de cadáveres enterrados B por lo que es el producto del número de muertos D por la tasa de personas que abandonan ese estado.

Las medidas de control que se aplican en el caso del Ébola y que serán las mismas que se utilizarán para el MERS consisten en aislar a las personas o las zonas de riesgo y mejorar las condiciones sanitarias. Para conseguir este efecto se multiplican los parámetros como las tasas de contacto β , transporte, etc.. por una función decreciente en el intervalo $[0, 1]$ simulando la reducción

del número de contactos cuando se ponen en marcha las medidas de control [Lekone and Finkenstädt, 2006]:

$$m_I(i, t) = m_H(i, t) = m_D(i, t) = \exp \left(- \kappa(i) \max(t - \lambda(i), 0) \right) \quad (4.8)$$

Donde $\kappa(i)$ representa la eficacia de las medidas de control y $\lambda(i)$ representa el primer día en el que se aplican dichas medidas.

Los valores iniciales del sistema $S(i, 0)$, $E(i, 0)$, $I(i, 0)$, $H(i, 0)$, $R(i, 0)$, $D(i, 0)$ y $B(i, 0)$ se deben adaptar a cada país y a cada enfermedad, estos suelen calcularse utilizando datos reales.

4.3. Propagación dinámica entre países

Para modelizar la propagación de una enfermedad entre los distintos países se ha utilizado un modelo espacial determinístico individual. Los países se clasifican en uno de los siguientes estados: libre de enfermedad (“Free” F) o con brotes (“Outbreak” O). Se considera que cada país i en el instante t está en el estado O si $I(i, t) + H(i, t) \geq 1$. En caso contrario se considera que el país i se encuentra en estado F .

En el Be-CoDiS se considera que el flujo de personas entre el país i y el país j en el instante t es la única manera de introducir la enfermedad de un país en estado O a otro en estado F . Se presupone que sólo pueden viajar aquellas personas en estado S o E .

Para introducir esta característica en el modelo se utiliza la matriz $\tau(i, j)$ que es la tasa de transferencia de personas del país i al país j . Se considera que en las medidas de control pueden afectar a este parámetro por lo que se multiplicará por la función $m_{tr}(i, j, t)$.

El sistema de ecuaciones diferenciales resultante es una modificación del mostrado en la sección 4.2.

La siguiente ecuación (4.9) es prácticamente igual a la (4.1) pero se añaden los términos relativos a las personas en estado S que entran y salen del país i .

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(i,t)}{dt} = & - \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\
 & - \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{NP(i,t)} - \mu_m(i) S(i,t) \\
 & + \mu_n(i) \left(S(i,t) + E(i,t) + I(i,t) + H(i,t) + R(i,t) \right) \\
 & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) S(j,t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) S(i,t)
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

Igual que pasaba con la anterior, la siguiente ecuación (4.10) es muy similar a la (4.2) salvo porque esta incluye los términos correspondientes a los flujos de personas.

$$\begin{aligned}
 \frac{dE(i,t)}{dt} = & \frac{S(i,t) \left(m_I(i,t) \beta_I(i) I(i,t) + m_H(i,t) \beta_H(i) H(i,t) \right)}{NP(i,t)} \\
 & + \frac{S(i,t) \left(m_D(i,t) \beta_D(i) D(i,t) \right)}{NP(i,t)} - \mu_m(i) E(i,t) + \\
 & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j,i,t) \tau(j,i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j,t)) \\
 & - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i,j,t) \tau(i,j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i,t))
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

El resto de ecuaciones del sistema no varían prácticamente. Se aprecia que los estados en los que no se permite viajar H , R , D y B no han sufrido ninguna modificación y en el resto aparece la función $\mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(x)$:

$$\mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(x) = \begin{cases} x & \text{si } x > \epsilon_{fit} \\ 2x - \epsilon_{fit} & \text{si } \frac{\epsilon_{fit}}{2} \leq x \leq \epsilon_{fit} \\ 0 & \text{si } x \leq \frac{\epsilon_{fit}}{2} \end{cases} \tag{4.11}$$

El parámetro $\epsilon_{fit} \gtrsim 0$ se considera un valor de tolerancia, así la función filtro $\mathcal{X}(x)$ se utiliza para evitar una propagación artificial de la enfermedad para valores despreciables de x .

El sistema final del Be-CoDiS queda:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(i, t)}{dt} = & - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
 & - \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) S(i, t) \\
 & + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) \\
 & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t)
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dE(i, t)}{dt} = & \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
 & + \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) E(i, t) + \\
 & + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(j, t)) \\
 & - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t))
 \end{aligned} \tag{4.13}$$

$$\frac{dI(i, t)}{dt} = \gamma_E \mathcal{X}_{\epsilon_{fit}}(E(i, t)) - \left(\mu_m(i) + \gamma_I(i, t) \right) I(i, t) \tag{4.14}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dH(i, t)}{dt} = & \gamma_I(i, t) I(i, t) \\
 & - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) \right) H(i, t)
 \end{aligned} \tag{4.15}$$

$$\frac{dR(i, t)}{dt} = (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) H(i, t) - \mu_m(i) R(i, t) \tag{4.16}$$

$$\frac{dD(i, t)}{dt} = \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) H(i, t) - \gamma_D D(i, t) \tag{4.17}$$

$$\frac{dB(i, t)}{dt} = \gamma_D D(i, t) \tag{4.18}$$

Este sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias propuesto en 4.3 formado por las ecuaciones (4.12), (4.13), (4.14), (4.15), (4.16), (4.17) y (4.18) es una modificación del mostrado anteriormente en la sección 4.2 y es el que utiliza Be-CoDiS.

El sistema se completa con los valores iniciales $S(i, 0)$, $E(i, 0)$, $I(i, 0)$, $H(i, 0)$, $R(i, 0)$, $D(i, 0)$ y $B(i, 0)$ que deben calcularse previamente para cada país y para la enfermedad que se quiera estudiar. El diagrama de este modelo final puede encontrarse en la imagen 4.1.

4.4. Salida del modelo

A continuación se detallarán algunos de los parámetros resultantes tras realizar la simulación:

$cumul_{cases}(i, t) \rightarrow$ Devuelve en número de casos acumulados en el país i en el instante t . Se calcula de la siguiente manera:

$$cumul_{cases}(i, t) = cumul_{cases}(i, 0) + \int_0^t \gamma_I I(i, t) dt \quad (4.19)$$

$cumul_{deaths}(i, t) \rightarrow$ Devuelve en número acumulado de muertes provocadas por la enfermedad en el país i en el instante t . Queda:

$$cumul_{deaths}(i, t) = cumul_{deaths}(i, 0) + \omega(i, t) \int_0^t \gamma_{HD} H(i, t) dt \quad (4.20)$$

$RS(i) \rightarrow$ Para cada país i , $RS(i)$ es el riesgo inicial de propagar la enfermedad al resto de países. Se puede interpretar como la cantidad de personas infectadas que dejan el país i en el instante $t = 0$.

$$RS(i) = \sum_{i \neq j} \tau(i, j) m_{tr}(i, j, 0) E(i, 0) \quad (4.21)$$

$TRS(i) \rightarrow$ Para cada país i , es el riesgo total acumulado de propagar la enfermedad al resto de países. Es decir, el número total de personas que estando

infectadas salen del país durante el intervalo de tiempo de la simulación.

$$TRS(i) = \sum_{t=0}^T \sum_{i \neq j} \tau(i, j) m_{tr}(i, j, t) E(i, t) \quad (4.22)$$

$RI(i)$ → Es el riesgo inicial de que la enfermedad entre en el país i procedente del resto de países. O lo que es lo mismo, la cantidad de personas infectadas que entran en el país i en el instante $t = 0$.

$$RI(i) = \sum_{j \neq i} \tau(j, i) m_{tr}(j, i, 0) E(j, 0) \quad (4.23)$$

$TRI(i)$ → Es el riesgo total de que la enfermedad entre en el país i transcurrido todo el tiempo de simulación, es decir, el número de personas infectadas que han entrado en el país i desde el inicio hasta el final de la simulación.

$$TRI(i) = \sum_{t=0}^T \sum_{i \neq j} \tau(j, i) m_{tr}(j, i, t) E(j, t) \quad (4.24)$$

$MNH(i)$ → Es el máximo número de personas hospitalizadas al mismo tiempo en el país i durante el intervalo $t = [0, \dots, T]$. El valor C_0 indica el periodo de convalecencia de la enfermedad.

$$MNH(i) = \max_{t=0 \dots T} \left\{ H(i, t) + R(i, t) - R(i, t - C_0) \right\} \quad (4.25)$$

Algunos de los parámetros que se tendrán en cuenta para considerar la magnitud de la epidemia son: El máximo número de camas utilizadas durante la epidemia en cada país $MNH(i)$ y el riesgo inicial de introducción de la enfermedad en cada país $RI(i)$.

Los parámetros más destacados serán $cumul_{cases}(i, t)$ y $cumul_{deaths}(i, t)$ ya que aportan información sobre la dimensión de la epidemia y además son los principales indicadores que utilizan la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) para evaluar la magnitud de una epidemia [WHO, 2014, ECDC, 2015].

5. Base de datos MERS

En este capítulo se detallará una de las partes más engorrosas del trabajo, la recopilación de los datos necesarios para poder realizar simulaciones que se ajusten lo más posible a la realidad. Este trabajo utiliza tres bases de datos indispensables para el buen funcionamiento del modelo.

La primera consta de una matriz de datos en formato Matlab, en ella se encuentra la información relativa a todos los países del mundo: nombre, código asociado, estadísticas del país (nacimientos, muertes, densidad de población), etc. Es decir, esta matriz contiene gran parte de los parámetros necesarios para que funcione el modelo a nivel global. La segunda la forma el flujo migratorio de personas entre los distintos países. Esta es indispensable en el Be-CoDiS para poder simular la propagación de la enfermedad por el mundo. La tercera base de datos contiene todos los casos conocidos de MERS para poder estimar los parámetros y contrastar los resultados. Uno de los principales problemas que surgieron a la hora de realizar el trabajo fue la imposibilidad de encontrar una base de datos de casos de MERS acorde con nuestras necesidades. Por ello ha sido necesario crearla a partir de todos los casos que se han reportado y confirmado en laboratorio a nivel mundial según el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (WHO).

Aun siendo dos de las organizaciones más importantes a nivel mundial en materia sanitaria, estos datos tienen un inconveniente en la precisión de la información. El MERS-CoV es un virus cuya sintomatología puede pasar por una gripe agravada con complicaciones respiratorias. Además al ser los dromedarios la principal fuente zoonótica de contagio se cree que pueden haber existido más casos de MERS en zonas rurales de la península Arábiga y que estos hayan pasado desapercibidos a las autoridades sanitarias y a la Comunidad Internacional.

5.1. Obtención y tratamiento de los datos

Para hacer funcionar el Be-CoDiS y comprobar los resultados era necesaria una base de datos que contuviera los casos acumulados día a día de los distintos países en los que se ha producido algún contagio por MERS. La Organización Mundial de la Salud (WHO) y el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) han publicado desde 2012 hasta 2015 informes con los casos confirmados hasta la fecha [ECDC, 2015, WHO, 2014] (véase la imagen 5.1). Para completar y reafirmar esta información se ha utilizado entre otros el repositorio del NCBI (The National Center for Biotechnology Information).

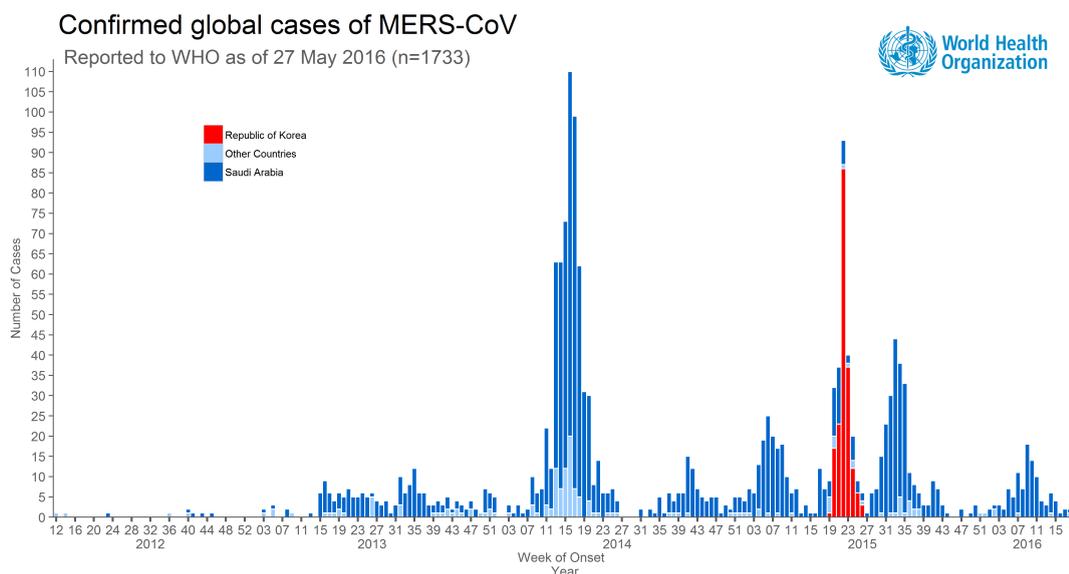


Figura 5.1: Casos reportados por la WHO hasta 2016

El Be-CoDiS necesita la evolución diaria de los casos que se dan de la enfermedad. Esto es imposible de conseguir ya que no existe ningún organismo que, a nivel mundial, actualice los datos sanitarios diariamente. Para salvar este problema se ha realizado una interpolación con el objetivo de completar los datos que se han ido obteniendo de los reportes del European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC, 2015] y de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Dependiendo de la magnitud de la epidemia, las fechas de estos informes han ido variando en periodos que oscilaban entre 15 y 30 días. Además dado que son informes que reportan casos a nivel mundial, en alguna ocasión se omiten casos puntuales en informes que sí aparecían en informes previos.

5.1. OBTENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Por ejemplo en España, se incluyeron dos casos de MERS en Noviembre 2013 que no pudieron ser confirmados por lo que en el Abril de 2014 se eliminaron de los informes. Un problema a tener en cuenta es que a día de hoy existen discrepancias entre los datos proporcionados por la ECDC y la WHO, la diferencia entre fallecimientos por MERS entre Septiembre de 2012 y Abril de 2016 es de 40 personas, más de un 6 %.

Una vez recopilados los datos originales, se ha realizado con Matlab un programa con el objetivo de realizar una interpolación y completar la base de datos. El resultado para algunos de los países más afectados por el virus MERS se muestra en la imagen 5.2. Las líneas discontinuas son los valores interpolados entre los datos obtenidos de los repositorios oficiales, que están señalados con asteriscos para los casos y cruces para las muertes por MERS. Se utiliza un método de interpolación de Hermite cúbico ya que respeta mejor la forma original de los datos respetando además el valor mínimo y máximo.

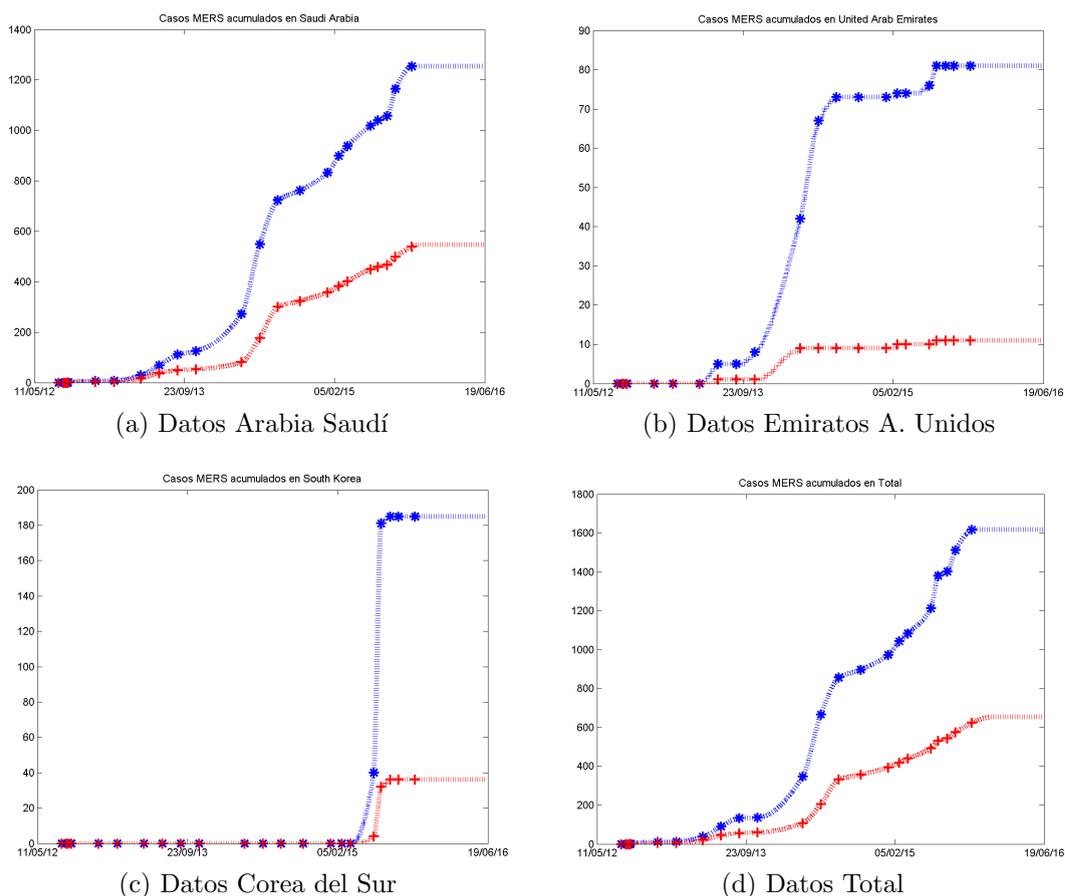


Figura 5.2: Datos reales de los principales brotes de MERS

5.2. Parámetros globales

Los indicadores de cada país que conforman la matriz de datos de Matlab son los mismos que los utilizados en el trabajo original de Be-CoDiS [Ivorra et al., 2015] y son datos procedentes del año 2013. Estos mismos datos y muchos más se pueden obtener de manera gratuita de la página del World Data Bank <http://data.worldbank.org>.

Algunos de los parámetros que se pueden encontrar en la matriz de datos y que hacen referencia a cada país i son:

TMP $_i(t)$ → Temperatura media en el país i el día t .

MLE $_i$ → Esperanza media de vida de cada país medida en años, se utiliza para calcular por ejemplo: $\mu_m(i) = \frac{1}{MLE_i}$

$\mu_n(i)$ → Es la tasa de natalidad, número de nacimientos diarios per cápita.

NP($i, 0$) → Número total de personas en el instante inicial.

DEN $_i$ → Densidad de población del país i .

GNI $_i$ → El producto interior bruto per cápita, como indicador del nivel económico del país.

SAN $_i$ → Es la media del gasto sanitario per cápita. Es otro indicador económico que aporta información para calcular las medidas de control.

Los parámetros como la densidad (DEN $_i$), el producto interior bruto (GNI $_i$) o el gasto sanitario de cada país (SAN $_i$) se emplearán para calcular las medidas de control. Se presupone que en países con mayor nivel económico las medidas de seguridad serán más importantes, de ahí que se utilicen indicadores como el producto interior bruto y el presupuesto sanitario. También se presupone que en países con mayor densidad de población se producirán más contactos entre individuos por lo que tendrán mayor tasa de contacto y más probabilidad de contagiarse.

5.3. Base de datos migratorios

Para que el Be-CoDiS pueda funcionar correctamente es necesario tener datos sobre los movimientos migratorios. De esta forma es posible simular la propagación de una enfermedad por el mundo, utilizando como vectores de contagio las personas que viajan de un país a otro.

La imagen 5.3 muestra el tránsito de personas entre continentes durante los años 2005-2010, los datos y la imagen provienen de [Abel and Sander, 2014] y se pueden descargar de manera gratuita desde su página web <http://www.global-migration.info>. Estos datos se almacenan en la matriz $\tilde{\tau}(i, j)$.

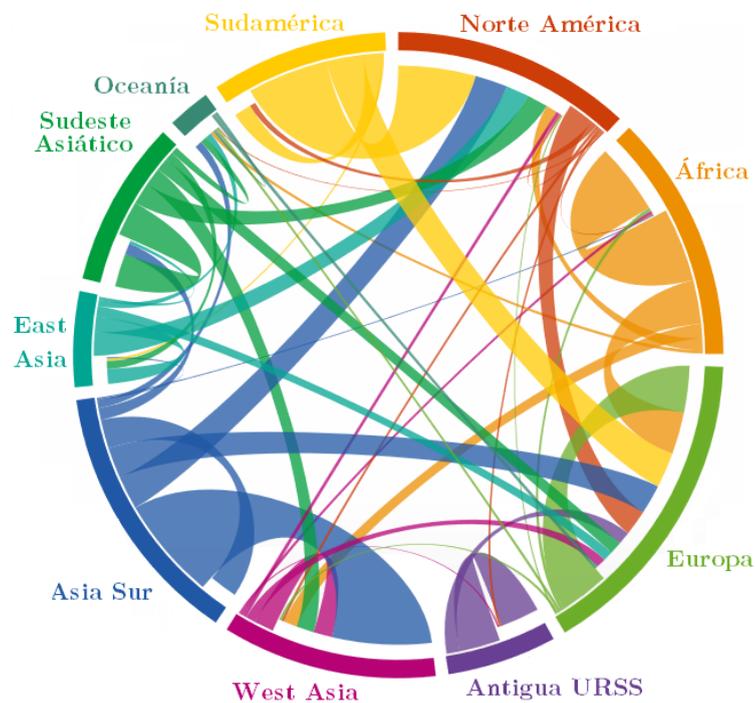


Figura 5.3: Migraciones entre los continentes

Hay que tener en cuenta que se busca no sólo el movimiento turístico si no también los viajes por necesidad, de duración más corta (como las que se realizan entre parientes o por trabajo). Esto pone en relieve las limitaciones y la complejidad de esta base de datos además de la necesidad de que esta que incluya todos los tipos de migraciones y por todos los medios posibles, tierra, mar y aire.

6. Ajuste del modelo

En esta sección se comentarán los pasos seguidos para poner en marcha el modelo. Empezando por explicar la forma de calcular las condiciones iniciales del sistema, los parámetros de la enfermedad y las estimaciones para las tasas de contagio y otros valores.

Para adaptar el modelo Be-CoDiS del Ébola al MERS además de cambiar los parámetros ha sido necesario eliminar la categoría B ya que no se ha encontrado ningún caso en el que el contagio se haya producido por estar en contacto con un cadáver. Por tanto, el tipo B del Ébola será equivalente al D del MERS, para ello se considerará que la tasa de contacto de $\beta_D = 0$ y $\gamma_D = 1$.

6.1. Ajuste de parámetros iniciales

Una vez que se tienen disponibles las bases de datos se llamará $NRC(i, t)$ al número de casos reportados acumulados en el país i en el instante t y $NRD(i, t)$ al número de muertes acumuladas reportadas en el país i en el instante t .

Para estimar el número de personas en cada uno de los estados E , I , H , R , D y B en el instante inicial $t = 0$ es necesario conocer la duración media que un individuo debe estar en cada uno de ellos debido a la enfermedad. Estos valores se indican como d_E , d_I , d_H , d_{HR} , d_{HD} , y d_D . Además se utilizará el valor del número de personas que han estado hospitalizadas en los últimos d_H días:

$$TH(i, 0) = NRC(i, 0) - NRC(i, -d_H)$$

De esta forma los valores para los infectados y los infecciosos queda:

$$E(i, 0) = \frac{d_E}{d_H} TH(i, 0)$$

$$I(i, 0) = \frac{d_I}{d_H} TH(i, 0)$$

El número inicial de hospitalizados $H(i, 0)$ se calcula como el número de casos reportados en $t = 0$ menos el número de casos reportados d_H días antes:

$$\begin{aligned} H(i, 0) &= (\text{NRC}(i, 0) - \text{NRD}(i, 0)) - (\text{NRC}(i, -d_H) - \text{NRD}(i, -d_H)) \\ D(i, 0) &= (\text{NRD}(i, 0) - \text{NRD}(i, -d_D)) \end{aligned}$$

Ya con los valores anteriores calculados, el resto quedan:

$$\begin{aligned} R(i, 0) &= \text{NRC}(i, 0) - \text{NRD}(i, 0) - H(i, 0) \\ B(i, 0) &= \text{NRD}(i, 0) - D(i, 0) \\ S(i, 0) &= NP(i, 0) - E(i, 0) - I(i, 0) - H(i, 0) - R(i, 0) - D(i, 0) - B(i, 0) \end{aligned}$$

Los valores $d_E, d_I, d_H, d_{HR}, d_{HD}$ y d_D serán sustituidos por los valores correspondientes al MERS obtenidos de [Mackay and Arden, 2015, McIntosh et al., 2016, Drosten et al., 2013, Assiri et al., 2013].

Otros de parámetros indispensables para el funcionamiento del modelo son:

Tasa de mortalidad: Calculada a partir de de la esperanza media de vida para cada país i .

$$\mu_m(i) = \frac{1}{\text{MLE}(i)} \quad (6.1)$$

Tasa de mortalidad de la enfermedad:

$$\omega(i, t) = \delta \left((1 - m_I(i, t)) \underline{\omega} + m_I(i, t) W_i \right) + (1 - \delta) W_i \quad (6.2)$$

donde δ es la proporción que puede ser reducido el porcentaje de mortalidad si se aplican medidas de control y W_i es el porcentaje de mortalidad de la enfermedad en el país i cuando no se aplican medidas de control:

$$W_i = \frac{\text{SAN}_i}{\text{máx}_i(\text{SAN}_i)} \underline{\omega} + \left(1 - \frac{\text{SAN}_i}{\text{máx}_i(\text{SAN}_i)} \right) \bar{\omega} \quad (6.3)$$

siendo $\underline{\omega}$ y $\bar{\omega}$ los valores de la enfermedad mínimo y máximo y SAN_i el parámetro sanitario de cada país definido en la sección 5.2.

Tasa de transmisión entre grupos: Para el grupo E y D se calcula como:

$$\gamma_E = \frac{1}{d_E} \quad \text{y} \quad \gamma_D = \frac{1}{d_D} \quad (6.4)$$

Para I , HD y HR se tienen en cuenta las medidas de control:

$$\gamma_I = \frac{1}{d_I - g(i, t)} \quad \gamma_{HR} = \frac{1}{d_{HR} + g(i, t)} \quad \gamma_{HD} = \frac{1}{d_{HD} + g(i, t)} \quad (6.5)$$

donde d_I , d_{HR} y d_{HD} representan la media en días que tarda una persona de pasar de un estado a otro si no se aplican medidas de control.

La función $g(i, t) = d_g(1 - m_I(i, t))$ representa la aplicación de las medidas de control, siendo d_g el máximo número de días que puede reducirse d_I aplicando dichas medidas.

Tasa de contacto efectiva para I : El valor $\beta_I(i)$ depende de las características de la epidemia. Los valores para Arabia Saudí, Corea del Sur y Emiratos Árabes Unidos se han estimado realizando simulaciones y ajustando los parámetros al brote real. Para estimar $\beta_I(i)$ en el resto de países se ha realizado una regresión empírica no lineal utilizando los parámetros de los países más afectados calculados previamente.

Se considerará $\beta_I(i)$ como una función no decreciente $\beta_I(r_\beta \text{DEN}_i)$, donde r_β es un parámetro que determina la importancia de DEN_i para calcular β_I . Se ha utilizado DEN_i ya que se asume que en países con mayor densidad de habitantes la tasa de contacto será mayor. Se ha utilizado la función

$$\beta_I(r_\beta \text{DEN}_i) = a_\beta \arctan(r_\beta \text{DEN}_i b_\beta) + c_\beta \quad (6.6)$$

Tasa de contagio efectiva para H y D : La probabilidad de infectarse con individuos hospitalizados es mucho menor ya que estos están estrechamente controlados y se toman medidas de seguridad. Además en el caso del MERS la probabilidad de contagiarse a través de una persona muerta es nula por lo que:

$$\beta_H(i) = \frac{\beta_I(i)}{25} \quad \text{y} \quad \beta_D(i) = 0 \quad (6.7)$$

Medidas de control $\kappa(\mathbf{i})$: El parámetro de las medidas de control se calcula de manera similar al de la tasa de contacto. A partir de los países estudiados se realiza una regresión no lineal para estimar los valores en el resto de países.

En este caso la función utiliza además el parámetro de gasto sanitario de cada país SAN_i ya que se asume que este debería afectar a las medidas de control.

$$\kappa_I \left(r_\beta \frac{SAN_i}{DEN_i} \right) = a_\beta \arctan \left(r_\beta \frac{SAN_i}{DEN_i} + b_\beta \right) + c_\beta \quad (6.8)$$

Para el MERS se han mantenido iguales que para el Ébola las medidas de control.

Tasa de movimiento de personas entre países $\tau(i, j)$: Utilizando la base de datos de flujos migratorios descrita en la sección 5.3 se calcula la tasa de movimiento entre países. Así el porcentaje diario de personas que viajan del país i al país j es de:

$$\tau(i, j) = c_\tau \frac{\tilde{\tau}(i, j)}{5 \cdot 365 \cdot NP(i, 0)} \quad (6.9)$$

La matriz $\tilde{\tau}(i, j)$ es la matriz de datos migratorios. Para adaptar esta matriz a nuestros intereses necesitamos un valor diario, por lo que habrá que dividir entre el número de días y años. El valor c_τ se utiliza como parámetro de control del movimiento de personas.

6.2. Diferencias MERS-Ébola

Para adaptar el modelo Be-CoDiS al MERS, además de los parámetros que caracterizan al virus, ha sido necesario suprimir la categoría B . A diferencia del Ébola, no se ha encontrado ningún caso en el que el contagio se haya producido a través de una persona fallecida. Para ello se considerará que la tasa de contacto $\beta_D = 0$ (ya que no hay transmisión provocada por gente en estado D) y $\gamma_D = 1$. En la imagen 6.1 puede observarse el diagrama modificado.

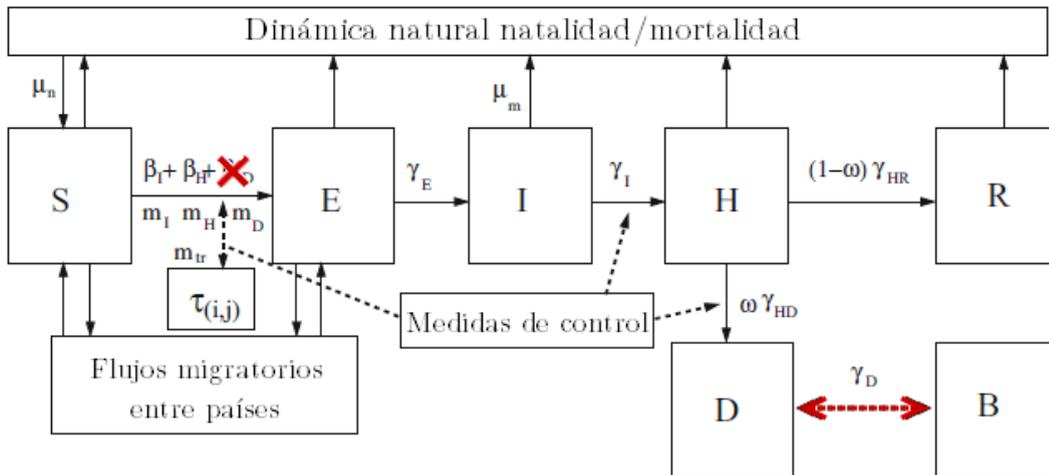


Figura 6.1: Diagrama Be-Codis adaptado al MERS

En la tabla 6.1 se muestran los datos epidemiológicos que caracterizan clínica y virológicamente al MERS y que se han obtenido de [Mackay and Arden, 2015, McIntosh et al., 2016, Drosten et al., 2013, Assiri et al., 2013, WHO, 2016a] y de otros informes debido a las diferencias observadas entre los distintos brotes.

Los parámetros epidemiológicos d_E , d_I , d_H , d_{HD} , d_{HR} , d_D y C_0 que determinan la duración media de un individuo entre las distintas categorías que se han considerado para el MERS son:

parámetro	d_E	d_I	d_H	d_{HD}	d_{HR}	d_D	C_0
días	8.0	5.0	7.2	7	7.5	1	15

Tabla 6.1: Duración Media (días) de los distintos estados

La tasa de mortalidad de la enfermedad descrita en la ecuación (6.2) se ha calculado a partir de los siguientes valores:

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

Tabla 6.2: Tasas de mortalidad mínima, máxima y tasa de reducción con medidas de control para el MERS

La tasa de contacto entonces para D es igual a 0 y la tasa de contacto para los casos hospitalizados tiene la misma proporción que la del Ébola:

$$\beta_H(i) = \frac{\beta_I(i)}{25} \quad \text{y} \quad \beta_D(i) = 0 \quad (6.10)$$

6.3. Ajustes individuales

Primero se ha realizado un estudio individual de la enfermedad en cada uno de los países que han tenido brotes significativos (Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos y Corea del Sur). Para ello se ha omitido la capacidad de transporte entre países haciendo $c_\tau = 0$.

Para poder comparar la magnitud de la epidemia real y la simulada, los datos originales se han trasladado en el caso de Arabia Saudí y Emiratos Árabes Unidos para que se ajusten a la fecha inicial predicha por el Be-CoDiS.

Para las medidas de control se han utilizado los parámetros estimados en el artículo del Be-CoDiS[Ivorra et al., 2015]. Así, a partir de los valores de Guinea, Sierra Leona y Liberia se tiene que los valores de $\kappa(i)$ estimados en el resto de países son los siguientes.

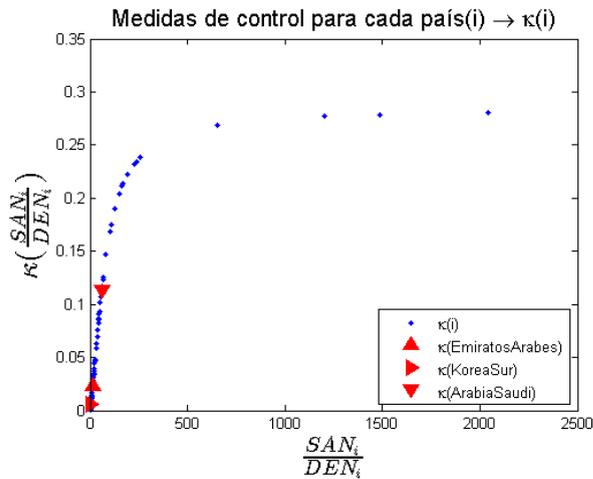


Figura 6.2: Medidas de control para cada país

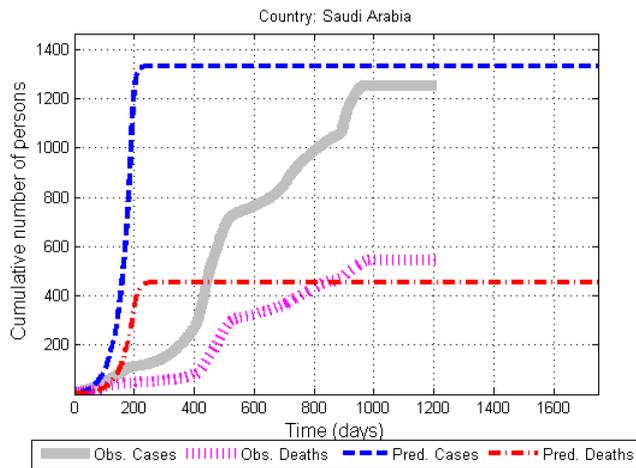
$\kappa(i)$	valor
$\kappa(\text{Gui})$	0.00125
$\kappa(\text{SL})$	0.00227
$\kappa(\text{Lib})$	0.0027
$\kappa(\text{AS})$	0.11338
$\kappa(\text{UAE})$	0.02287
$\kappa(\text{SK})$	0.006168

Tabla 6.3: Medidas de control para los principales brotes

A continuación se muestran los resultados obtenidos para el ajuste individual de los tres brotes más importantes, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos y Corea del Sur utilizando las medidas de control mostradas la imagen 6.2 y en la tabla 6.3, además de los parámetros comentados en la sección 6.2.

Arabia Saudí:

Se han realizado las simulaciones comenzando el 1 de Septiembre de 2012, fecha en la que se considera el primer caso. Se ha tratado de ajustar la magnitud de la enfermedad, reduciendo la diferencia entre los casos simulados y los observados al final del periodo de simulación. Un buen resultado ha sido el obtenido con el parámetro $\beta_{AS} = 0,2663$. La evolución de la epidemia puede verse en la imagen 6.3 y los resultados de la simulación en la tabla 6.4.



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

Figura 6.3: Gráfica Arabia Saudí

Tabla 6.4: Arabia Saudí

Arabia Saudí es el país que presenta mayor índice de casos en todo el mundo y donde se sitúa el origen de la enfermedad. El impacto de esta epidemia en Arabia Saudí no tiene comparación con ningún otro brote como se puede apreciar en la imagen 6.4.

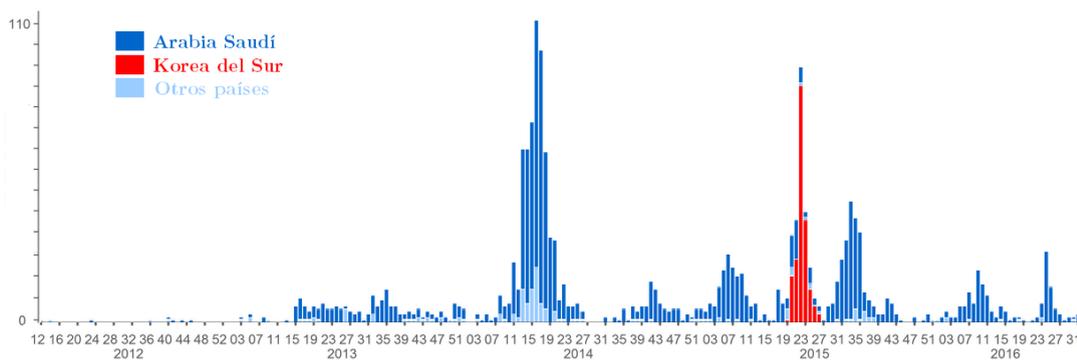


Figura 6.4: Casos de MERS por países

Emiratos Árabes Unidos:

En este caso se han realizado las simulaciones comenzando el 19 de Mayo de 2013, fecha de inicio del brote en Emiratos Árabes Unidos. El mejor resultado obtenido con $\beta_{UAE} = 0,259$ se puede ver en la imagen 6.5 y en la tabla 6.5.

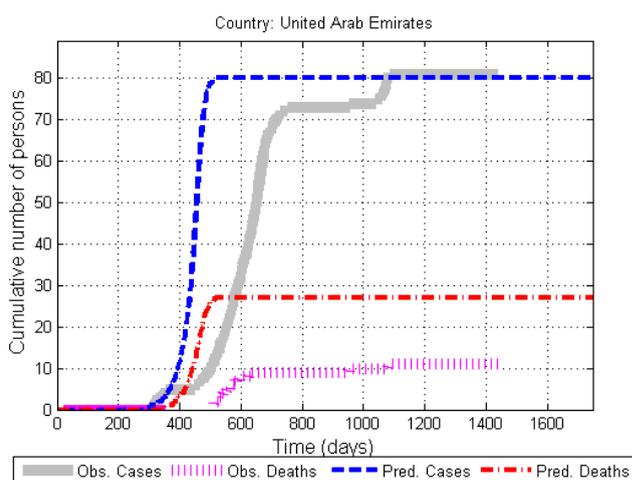


Figura 6.5: Gráfica Emiratos Árabes

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

Tabla 6.5: Emiratos A.

Corea del Sur:

Se han realizado las simulaciones comenzando el 02 de Abril de 2015, fecha en la que se registró el primer caso en Corea del Sur. Un buen resultado ha sido el obtenido con $\beta_{SK} = 0,373$ y puede observarse en la imagen 6.6 y en la tabla 6.6. En este caso se aprecia que además de la magnitud también se ajusta bien a la forma de la epidemia.

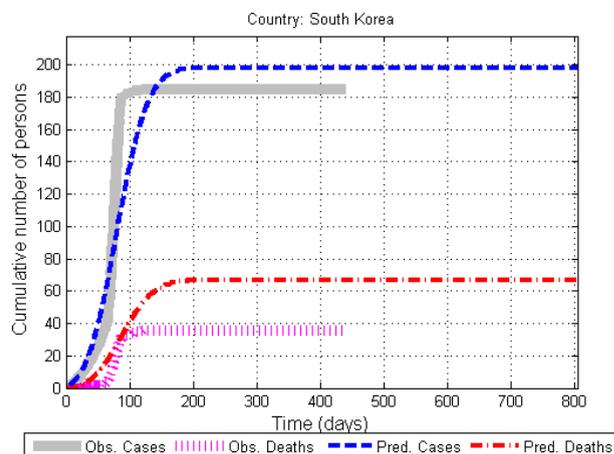


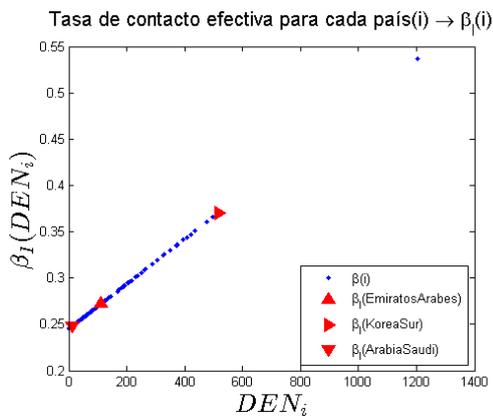
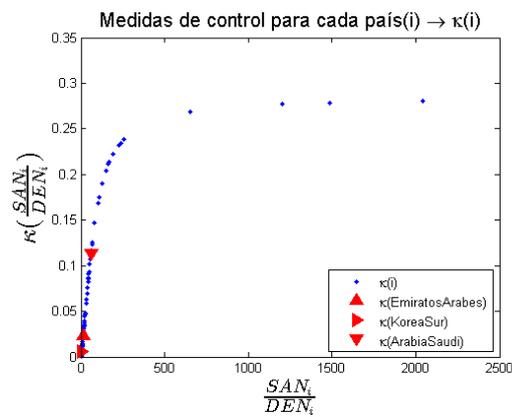
Figura 6.6: Gráfica Corea del Sur

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

Tabla 6.6: Corea del Sur

6.4. Ajuste del modelo completo

Una vez calculados los parámetros anteriores (en la sección 6.2 los referentes de forma global al MERS y en sección 6.3 los de cada uno de los países con brotes importantes). Se activa la capacidad de transporte para poder simular cómo sería la difusión de la enfermedad por el resto del mundo. Además es necesario interpolar los valores $\beta_I(i)$ para el resto de países y utilizar los $\kappa(i)$ para realizar la simulación (véanse las imágenes 6.7 y 6.8). Esto se consigue utilizando las ecuaciones (6.6) y (6.8) descritas anteriormente.

Figura 6.7: Función $\beta_I(i)$ Figura 6.8: Función $\kappa(i)$

Tras realizar varias simulaciones hasta conseguir ajustar los parámetros de transporte y de tolerancia para la propagación de la enfermedad dentro y entre países, se obtiene lo siguiente.

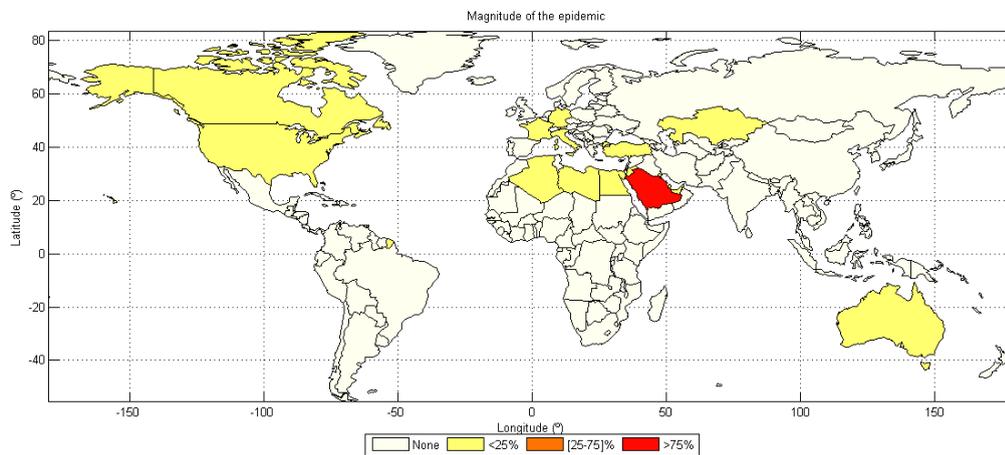


Figura 6.9: mapa de contagio

Se puede apreciar el mapa del mundo (imagen 6.9) en el que se indican los países que han tenido algún caso de MERS tras realizar la simulación. El resultado del Be-CoDiS tras realizar la simulación con fecha de origen el 01 de Septiembre de 2012 y fecha final de simulación el 15 de Junio de 2017 es que la enfermedad se propaga por un total de 16 países.

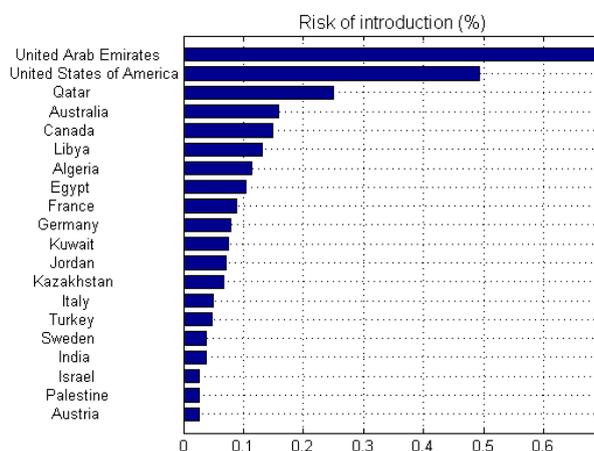


Figura 6.10: Gráfico con la probabilidad inicial de infectarse

El gráfico (véase imagen 6.10) indica los veinte países con mayor RI_i , riesgo inicial de introducción del MERS. De los 15 primeros países que aparecen en la lista cuatro no han tenido realmente ningún caso de MERS, Australia, Canadá, Kazajstán y Suecia. Aunque cabe recordar que el RI indica la probabilidad de contagio inicial. Por ejemplo Suecia no llega a infectarse a pesar de aparecer en la lista. En la tabla 6.7 se muestran los fallos del Be-Codis, países que indica como afectados pero que en la realidad no han reportado ningún caso. Cabe destacar que en la mayoría de estos países Be-CoDiS indica casos sueltos, no superiores a 3 infectados y a lo sumo 2 muertos.

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

Tabla 6.7: Fallos Be-Codis

6.4. AJUSTE DEL MODELO COMPLETO

En la tabla 6.8 se muestran aquellos países en los que la simulación acierta con la situación real.

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

Tabla 6.8: Aciertos Be-Codis

A continuación se muestran las gráficas (ver imágenes 6.11, 6.12) de los casos y las muertes para algunos de los países con mayores brotes como Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos y Jordania, además del resultado global de la epidemia. Se comprueba así como la simulación se ajusta a la magnitud real de la epidemia, no tanto así a la forma, en los principales países. Cabe resaltar que no aparece Corea del Sur, este inconveniente se detallará más adelante.

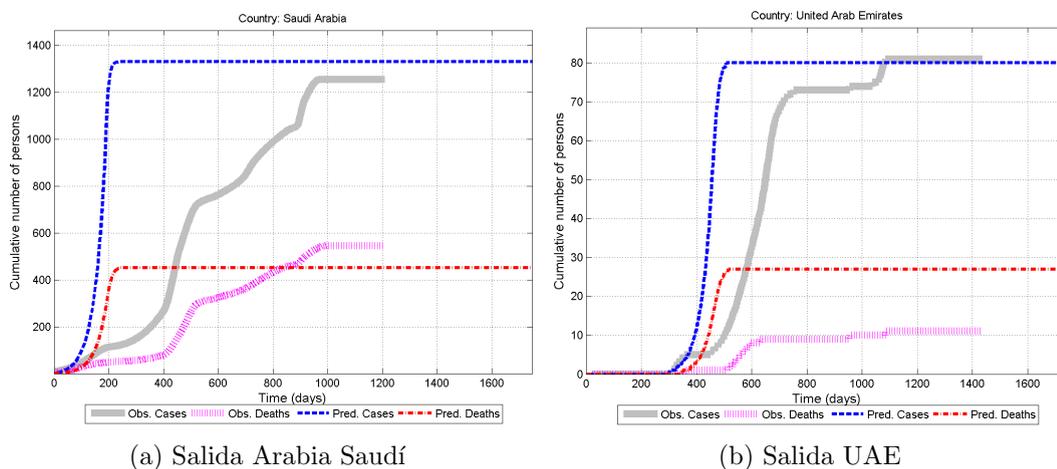


Figura 6.11: Salida Global Be-CoDiS - I

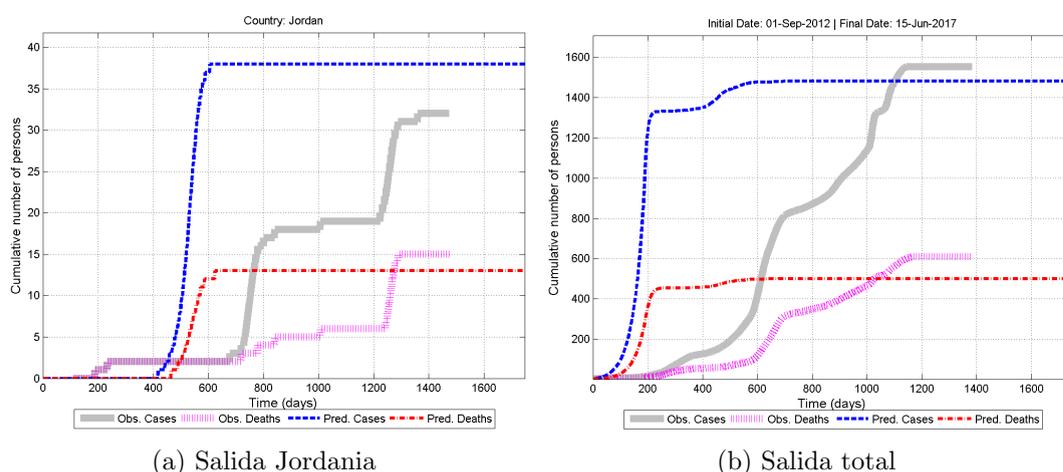


Figura 6.12: Salida Global Be-CoDiS - II

A continuación se muestra la tabla 6.9 con los resultados absolutos de la simulación y su comparación con los valores observados. El TRS indica la probabilidad de cada país de propagar el MERS al resto. FechaO hace referencia al origen de la epidemia en cada país.

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

Tabla 6.9: Resultados globales Be-CoDiS (MERS)

Se aprecia que los resultados finales se ajustan de manera aceptable a la realidad, siendo próximo el número de casos que devuelve el Be-CoDiS y el número real de afectados por el MERS. Como se puede observar Corea del Sur no aparece en la simulación. Ni entre los países infectados ni entre aquellos con mayor probabilidad de infectarse. Esto es en parte debido a que el riesgo de infectarse inicialmente es muy bajo: $RI(\text{CoreaSur})=7.4692e-06$.

6.4. AJUSTE DEL MODELO COMPLETO

Aunque Be-CoDiS no llega a predecir este brote, sí consigue ajustarse de manera local a la epidemia si se realiza la simulación comenzando en este territorio. Los resultados se ajustan bastante bien como puede verse en la sección 6.3.

Además el caso de Corea del Sur sorprendió a la Comunidad Internacional ya que no se consideraba un país susceptible de albergar casos de MERS, en parte por su baja cantidad de ciudadanos musulmanes, más propensos a viajar a la península arábiga. Este hecho propició un diagnóstico tardío, que acompañado a un fenómeno conocido como “superspreading”, hizo de este brote el más virulento hasta la fecha [Hui, 2016, Cho et al., 2016].

7. Conclusiones

El objetivo del trabajo era adaptar el Be-CoDiS, el modelo compartimental determinístico epidemiológico diseñado originalmente para el Ébola a otra enfermedad, el MERS. Si bien es cierto que se ha conseguido estimar con buenos resultados la magnitud de una posible epidemia hay que tener en consideración las limitaciones del modelo.

Se han utilizado tres bases de datos para llevar a cabo las simulaciones. Una para los indicadores de cada país, otra con los datos del MERS y una última con la los datos relativos a migraciones entre países. Estos datos son fundamentales para obtener un buen resultado, ya que a partir de ellos se calculan parámetros que hacen funcionar el modelo.

Una vez calibrados los parámetros se ha realizado la simulación obteniendo unos resultados coherentes con la magnitud de la epidemia como se aprecia en la tabla 7.1. Así el Be-CoDiS acierta en 13 de los 26 países infectados, y falla en 3 (Canadá, Australia y Kazajstán) al considerarlos infectados cuando no se ha reportado ningún caso.

TOTAL				
Fecha:	Realidad		Be-CoDiS	
	Casos	Muertes	Casos	Muertes
01/09/12				
15/10/15	1516	624	1480	500

Tabla 7.1: Resultado general Be-CoDiS

A la vista de los resultados, se ha conseguido ajustar correctamente la magnitud de la epidemia. Sin embargo, como se aprecia en las imágenes 6.11 y 6.12 del capítulo 6, la forma o virulencia de la misma no se ha logrado ajustar de manera tan satisfactoria. Con el fin de subsanar este inconveniente se proponen de cara a futuros trabajos algunas mejoras.

Haciendo referencia a las simulaciones individuales, en las imágenes 6.11 y 6.12 se puede apreciar que hay un escalón en el desarrollo de la epidemia a lo largo del tiempo. Esta variación repentina puede deberse a un posible efecto estacional provocado por los cambios en las temperaturas. Se ha observado esta característica en ciertos virus. A la hora de estimar los parámetros del MERS, el Be-CoDiS no contempla esta cuestión por lo que podría ser una buena opción considerar posibles efectos estacionales de cara a futuros trabajos.

Otra posible mejora sería, como se comentó en la introducción, utilizar el modelo propuesto en [Chowell et al., 2014] para la propagación dentro de cada país. Ya que este modelo enfoca el problema desde otra perspectiva. Sería por tanto interesante combinar ambos modelos, basarse en el modelo propuesto en el artículo para predecir la propagación dentro de los países y completar el modelo a escala global con el Be-CoDiS.

Además hay que tener en cuenta la importancia de los flujos migratorios a la hora de simular la propagación del MERS por el mundo. Se podría tratar de mejorar la base de datos que contiene esta información añadiendo datos de compañías aéreas y gobiernos, teniendo en cuenta además las migraciones religiosas comentadas anteriormente.

Por tanto aunque se haya conseguido simular de forma efectiva la magnitud de la epidemia. En futuros trabajos se podría tratar de mejorar las predicciones en cuanto a la virulencia o la forma con la que se propaga el virus.

Desde que se descubrió el virus en 2012[Zaki et al., 2012] se sigue trabajando por entender mejor su propagación ya que, aunque se ha frenado su expansión, la epidemia sigue activa y causando muertes en la península Arábiga. A día de hoy se sigue buscando una vacuna para el virus, ya se han conseguido avances para reducir la incidencia del virus en los dromedarios y se están realizando ensayos clínicos en humanos [Haagmans et al., 2015, Volz et al., 2015, Muthumani et al., 2015].

Bibliografía

- [Abel and Sander, 2014] Abel, G. J. and Sander, N. (2014). Quantifying global international migration flows. *Science*, 343(6178):1520–1522.
- [Assiri et al., 2013] Assiri, A., Al-Tawfiq, J. A., Al-Rabeeah, A. A., Al-Rabiah, F. A., Al-Hajjar, S., Al-Barrak, A., Flemban, H., Al-Nassir, W. N., Balkhy, H. H., Al-Hakeem, R. F., et al. (2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of middle east respiratory syndrome coronavirus disease from saudi arabia: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 13(9):752–761.
- [Cho et al., 2016] Cho, S. Y., Kang, J.-M., Ha, Y. E., Park, G. E., Lee, et al. (2016). Mers-cov outbreak following a single patient exposure in an emergency room in south korea: an epidemiological outbreak study. *The Lancet*. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30623-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30623-7/fulltext).
- [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.
- [Chu et al., 2014] Chu, D. K. W., Poon, L. L. M., Gomaa, M. M., Shehata, M. M., Perera, R. A. P. M., Zeid, D. A., Rifay, A. S. E., Siu, L. Y., Guan, Y., Webby, R. J., Ali, M. A., Peiris, M., and Kayali, G. (2014). Mers coronaviruses in dromedary camels, Egypt. *CDC-Emerging Infectious Disease*, 20(6):1049. <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0299>.
- [Daley and Gani, 2001] Daley, D. J. Gani, J. and Gani, J. M. (2001). *Epidemic Modelling: An Introduction*. Cambridge Studies in Mathematical Biology. Cambridge University Press.
- [de Groot et al., 2013] de Groot, R. J., Baker, S. C., Baric, R. S., Brown, C. S., Drosten, C., Enjuanes, L., Fouchier, R. A. M., Galiano, M., Gorbalenya, et al. (2013). Middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov): Announcement of the coronavirus study group. *Journal of Virology*, 87(14):7790–7792.
- [de Sousa et al., 2014] de Sousa, R., Reusken, C., and Koopmans, M. (2014). MERS coronavirus: Data gaps for laboratory preparedness. *Journal of Clinical Virology*, 59(1):4 – 11.

- [Doll and Hill, 1950] Doll, R. and Hill, A. B. (1950). Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J*, 2(4682):739–748. 14772469[pmid].
- [Drosten et al., 2013] Drosten, C., Seilmaier, M., Corman, V. M., Hartmann, W., Scheible, G., Sack, S., Guggemos, W., Kallies, R., Muth, D., Junglen, S., et al. (2013). Clinical features and virological analysis of a case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *The Lancet infectious diseases*, 13(9):745–751.
- [ECDC, 2012] ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Severe respiratory disease associated with a novel coronavirus. *Coronavirus infections*.
- [ECDC, 2015] ECDC (2015). European Centre for Disease Prevention and Control. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Coronavirus infections*. [17 May 2013 - 21 October 2015, 1st update - 21th update].
- [ECDC, 2016] ECDC (2016). European Centre for Disease Prevention and Control - coronavirus infections. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/pages/index.aspx>. [Online; accessed 1-August-2016].
- [elmundo.es, 2013] elmundo.es (2013). La patente del coronavirus saudí entorpece su control por María Valerio. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/05/24/noticias/1369411630.html>. [Online; accessed 1-August-2016].
- [Haagmans et al., 2015] Haagmans, B. L., van den Brand, J. M. A., Raj, V. S., Volz, A., Wohlsein, P., Smits, S. L., Schipper, D., Bestebroer, et al. (2015). An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after mers-cov infection in dromedary camels. *Science*.
- [Hijawi et al., 2013] Hijawi, B., Abdallat, M., Sayaydeh, A., Alqasrawi, S., Hadadin, A., Jaarour, N., Alsheikh, S., and Alsanouri, T. (2013). Novel coronavirus infections in jordan, april 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation/infections par le nouveau coronavirus en jordanie, avril 2012: résultats épidémiologiques d’une étude rétrospective. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 19:S12.
- [Hui, 2016] Hui, D. S. (2016). Super-spreading events of mers-cov infection. *The Lancet*. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30828-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30828-5.pdf).
- [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.

- [Kermack and McKendrick, 1927] Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 115:700–721.
- [Lekone and Finkenstädt, 2006] Lekone, P. E. and Finkenstädt, B. F. (2006). Statistical inference in a stochastic epidemic seir model with control intervention: Ebola as a case study. *Biometrics*, 62(4):1170–1177.
- [Mackay and Arden, 2015] Mackay, I. M. and Arden, K. E. (2015). Mers coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology Journal*, 12(1):1–21.
- [McIntosh et al., 2016] McIntosh, K., Hirsch, M. S., and Thorner, A. R. (2016). Middle east respiratory syndrome coronavirus: Virology, pathogenesis, and epidemiology. *uptodate.com*.
- [Memish et al., 2013] Memish, Z. A., Mishra, N., Olival, K. J., Fagbo, S. F., Kapoor, V., and Epstein, J. H. (2013). Middle east respiratory syndrome coronavirus in bats, saudi arabia. *CDC-Emerging Infectious Disease*, 19(11):1819. <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/11/13-1172>.
- [Merrill, 2009] Merrill, R. M. (2009). *Reproductive Epidemiology: Principles And Methods*. Jones & Bartlett Learning, 1 edition. Capítulo 1, pgn: 3-13.
- [Merrill, 2010] Merrill, R. M. (2010). *Introduction to Epidemiology*. Jones & Bartlett Learning. Capítulo 2, pgn: 23-46.
- [Morabia, 2004] Morabia, A. (2004). *A History of Epidemiologic Methods and Concepts*. Birkhäuser Basel, 1 edition.
- [Muthumani et al., 2015] Muthumani, K., Falzarano, D., Reuschel, E. L., Tingey, C., Flingai, S., Villarreal, D. O., Wise, M., Patel, A., Izmirly, A., Aljuaid, et al. (2015). A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Science Translational Medicine*, 7(301):301ra132–301ra132.
- [Serrano, 2015] Serrano, I. (2015). Modelización matemática de la propagación de enfermedades humanas. Aplicación al caso de la reciente epidemia de Ébola. Estimación de parámetros. Master’s thesis, Facultad de Ciencias Matemáticas, Universidad Complutense de Madrid.
- [van Boheemen et al., 2012] van Boheemen, S., de Graaf, M., Lauber, C., Bestebroer, T. M., Raj, V. S., Zaki, A. M., Osterhaus, A. D. M. E., Haagmans, B. L., Gorbalenya, A. E., Snijder, E. J., and Fouchier, R. A. M. (2012). Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio*, 3(6).

- [Volz et al., 2015] Volz, A., Kupke, A., Song, F., Jany, S., Fux, R., Shams-Eldin, H., Schmidt, J., Becker, C., Eickmann, M., Becker, S., and Sutter, G. (2015). Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus ankara (mva) delivering middle east respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *Journal of Virology*.
- [WHO, 2012] WHO (2012). Novel coronavirus infection - update: 25/09/2012. http://www.who.int/csr/don/2012_09_25/en/. [Online; accessed 1-August-2016].
- [WHO, 2014] WHO (2014). Novel coronavirus infection - update: 27/03/2014. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_27_March_2014.pdf?ua=1. [Online; accessed 1-August-2016].
- [WHO, 2016a] WHO (2016a). Middle East respiratory syndrome coronavirus (mers-cov). <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. [Online; accessed 15-August-2016].
- [WHO, 2016b] WHO (2016b). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. <http://www.who.int/csr/don/11-june-2015-mers-saudi-arabia/en/>. [Online; accessed 1-August-2016].
- [WHO, 2016c] WHO (2016c). Temas de salud - epidemiología. www.who.int/topics/epidemiology/es/. [Online; accessed 1-August-2016].
- [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.