

Modelización matemática de la propagación de
enfermedades humanas.
Aplicación al caso de la reciente epidemia de ébola.

Análisis de sensibilidad del modelo.



Alumno: Marcos González Bernal

Directores: Benjamín Ivorra, Ángel Manuel Ramos

Índice

1. Introducción

2. Formulación Matemática

3. Estimación de los parámetros EVD

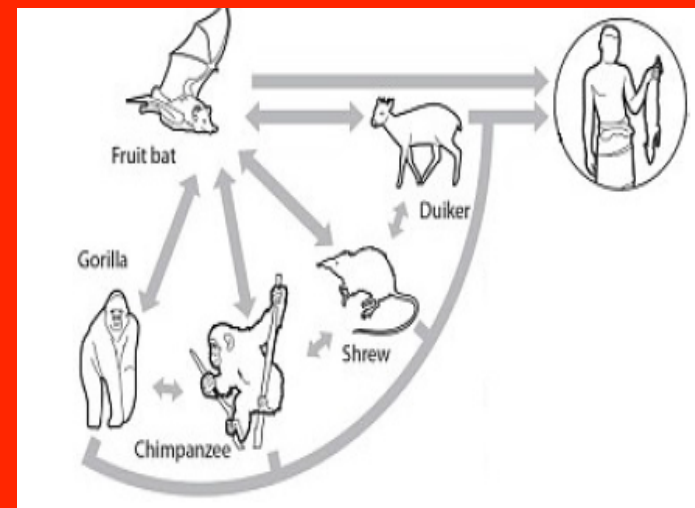
4. Sensibilidad de parámetros

5. Conclusiones

1.Introducción

- El virus del ébola (EVD, Ebola Virus Disease) es una enfermedad grave con tasa de mortalidad de hasta el 90% en el ser humano.
- Su primera aparición se dió en el continente Africano con dos brotes en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo). Se han dado distintos brotes a lo largo de la historia 1995, 2003, 2007, 2014.
- Consideramos el brote de EVD 2014-2015, los países mas afectados fueron Guinea, Liberia y Sierra Leona en donde el porcentaje de mortalidad se redujo del 72,8% (Marzo 2014) al 47,5% (Abril 2015) debido a las medidas de control.
- Las formas mas comunes de la transmisión de la enfermedad:

1. Transmisión del virus de animales a personas.
(Esporádicos)
2. Transmisión del virus entre personas.



2.1 Características epidémicas del EVD

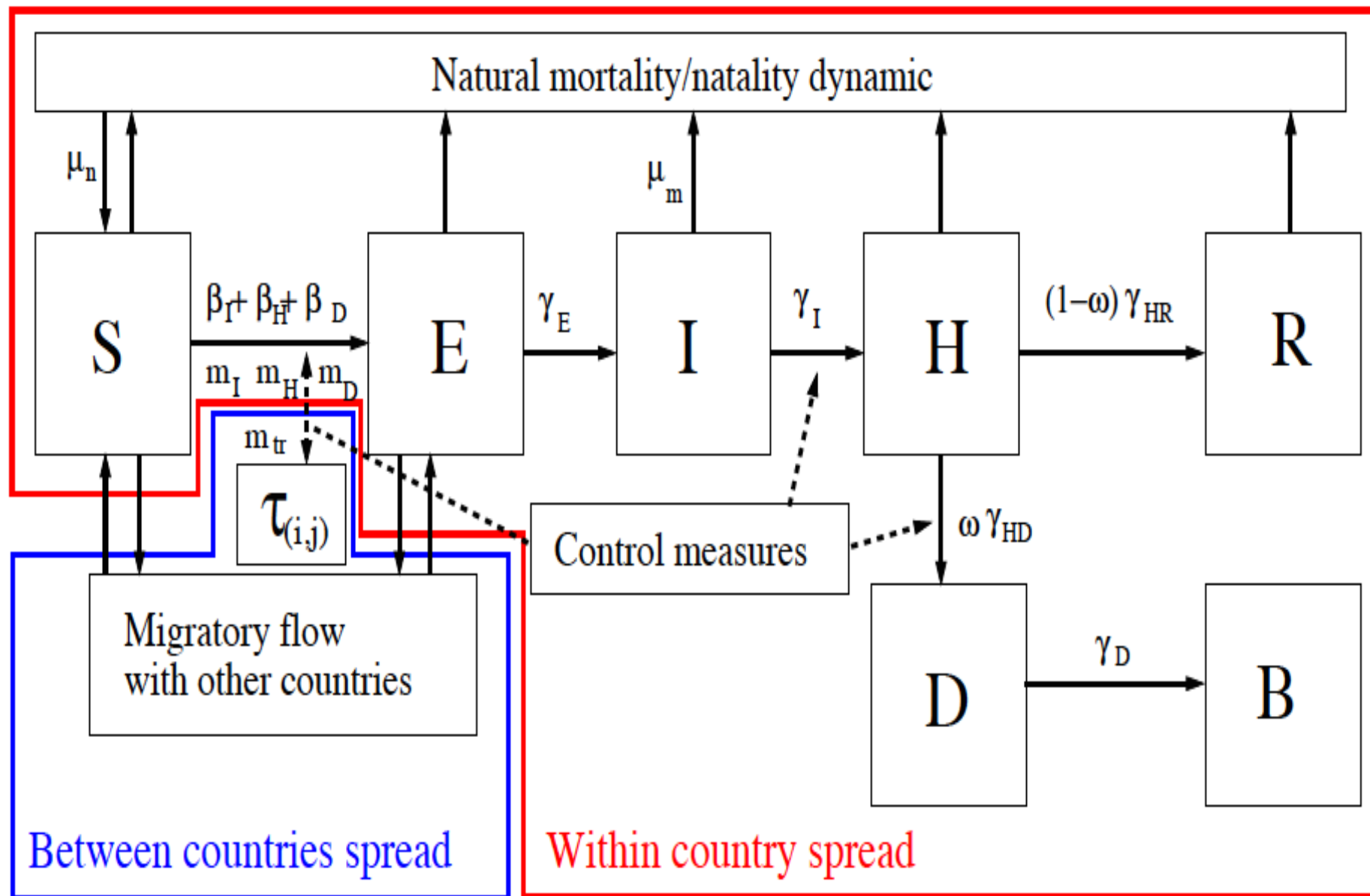
Estados posibles durante un brote de Ébola:

- Sana (S)
- Infectada (E)
- Infecciosa (I)
- Hospitalizada (H)
- Muerto (M)
- Recuperado (R)
- Enterrado (B)

Cuando se detecta un caso las medidas de control que se ponen en marcha:

- Aislamiento
- Cuarentena
- Seguimiento
- Aumento de las condiciones sanitarias

2.2 Descripción general



2.3 Propagación entre países

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(i, t)}{dt} &= - \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
 &\quad - \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) S(i, t) \\
 &\quad + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) \\
 &\quad + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t), \\
 \frac{dE(i, t)}{dt} &= \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
 &\quad + \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) E(i, t) \\
 &\quad + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) X_{ent}(E(j, t)) \\
 &\quad - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) X_{ent}(E(i, t)) - \gamma_E X_{ent}(E(i, t)), \\
 \frac{dI(i, t)}{dt} &= \gamma_E X_{ent}(E(i, t)) - (\mu_m(i) + \gamma_I(i, t)) I(i, t), \\
 \frac{dH(i, t)}{dt} &= \gamma_I(i, t) I(i, t) - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) \right) H(i, t), \\
 \frac{dR(i, t)}{dt} &= (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) H(i, t) - \mu_m(i) R(i, t), \\
 \frac{dD(i, t)}{dt} &= \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) H(i, t) - \gamma_D D(i, t), \\
 \frac{dB(i, t)}{dt} &= \gamma_D D(i, t),
 \end{aligned}$$

2.4 Salidas del modelo

- $\text{Cumul}_{\text{cases}}(i,t)$: $\text{cumul}_{\text{cases}}(i,t) = \text{cumul}_{\text{cases}}(i,0) + \int_0^t \gamma_I \cdot I(i,t) dt.$
- $\text{Cumul}_{\text{deaths}}(i,t)$: $\text{cumul}_{\text{deaths}}(i,t) = \text{cumul}_{\text{deaths}}(i,0) + \omega(i,t) \int_0^t \gamma_{HD} \cdot H(i,t) dt.$
- R_0 : Factor que permite determinar la dinámica global de una epidemia estimando su crecimiento inmediato en el caso de tener solo una persona infectada en la población sana
- $\text{TRS}(i)$:
$$\text{TRS}(i) = \sum_{t=0}^T \sum_{i \neq j} \tau(i,j) m_{\text{tr}}(i,j,t) E(i,t).$$
- $\text{TRI}(i)$:
$$\text{TRI}(i) = \sum_{t=0}^T \sum_{i \neq j} \tau(j,i) m_{\text{tr}}(j,i,t) E(j,t).$$
- $\text{MNH}(i)$:
$$\text{MNH}(i) = \max_{t=0 \dots T} \left\{ H(i,t) + R(i,t) - R(i,t - C_o) \right\}.$$

3.1 Indicadores País

Los siguientes indicadores se han obtenido desde <http://data.worldbank.org>

- DEN_i : Densidad de población (personas/km²)
- $NP(i,0)$: Numero total de personas vivas, muertas o enterradas por EVD en $t=0$
- GNI_i : Ingreso nacional bruto anual per capita (US\$/persona*año)
- SAN_i : Gasto medio en salud per capita (US\$/persona*año)
- MLE_i : Esperanza media de vida (días)
- NR_i : Tasa de natalidad en el país i
- $\tau_{(i,j)}$: Movimiento de personas entre países

3.2 Parámetros EVD

Los parámetros usados para nuestro modelo son:

- $\mu_m(i) = 1/\text{MLE}_i \text{ (día}^{-1}\text{)}$
- $\omega(i) = 0,25 \cdot \frac{SAN_i}{\max_i(SAN_i)} + (0,728 \cdot m_I(i, t)) \cdot (1 - \frac{SAN_i}{\max_i(SAN_i)})$,
- $\gamma_E = 1/11,4 \text{ (día}^{-1}\text{)}, \gamma_D = 1/2 \text{ (día}^{-1}\text{)}.$
- $\gamma_I(i, t) = 1/(d_I - g(i, t)) \text{ (día}^{-1}\text{)}, \gamma_{HR}(i, t) = 1/(d_{HR} + g(i, t)) \text{ (día}^{-1}\text{)}, \gamma_{HD} = 1/(d_{HD} + g(i, t)) \text{ (día}^{-1}\text{)}$

3.2 Parámetros EVD

Por ajuste a datos reales:

- En Guinea,

$$\beta_I(Guinea)=0,2095$$

- En Sierra leona,

$$\beta_I(Sierra Leona)=0,3140 \text{ (día}^{-1}\text{)}.$$

- En Liberia,

$$\beta_I(Liberia) = 0,5055 \text{ (día}^{-1}\text{)}.$$

Para los demás países creamos una función general

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

Así, $a_\beta = 0,2574$, $b_\beta = -2,2026$, $c_\beta = 0,3515$ y $r_\beta = 8,7223$.

- $\beta_H(i) = (\beta_I(i)/25)(\text{día}^{-1})$.
- $\beta_D(i) = \beta_I(i) \text{ (día}^{-1}\text{)},$

3.3 Medidas de Control

Por ajuste a datos reales:

- En Guinea, $\kappa_{Guinea} = 0,001874(\text{día}^{-1})$.
- En Sierra leona, $\kappa_{SierraLeona} = 0,042883$.
- En Liberia, $\kappa_{Liberia} = 0,042883$

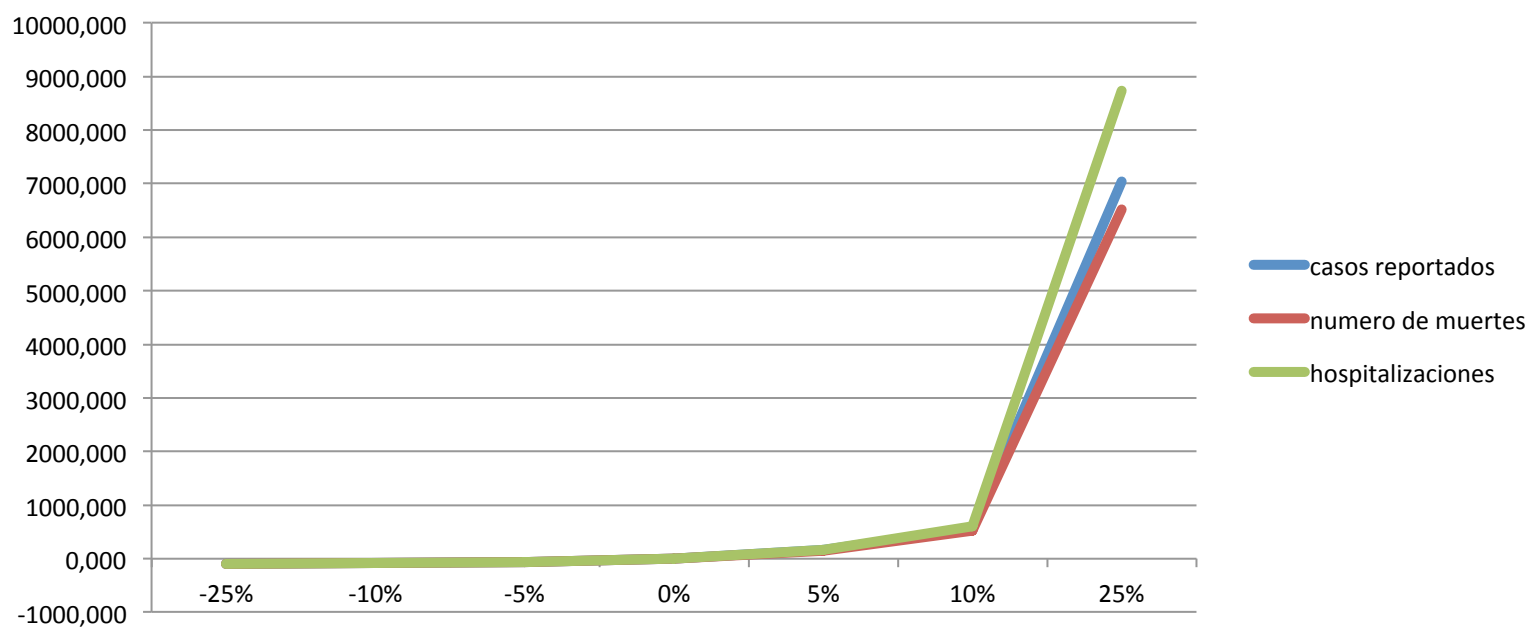
Creamos una función general para los demás países

$$\bar{\kappa}\left(r_{\kappa}\frac{\text{SAN}_i}{\text{DEN}_i}\right) = a_{\kappa} \arctan\left(r_{\kappa}\frac{\text{SAN}_i}{\text{DEN}_i} + b_{\kappa}\right) + c_{\kappa}$$

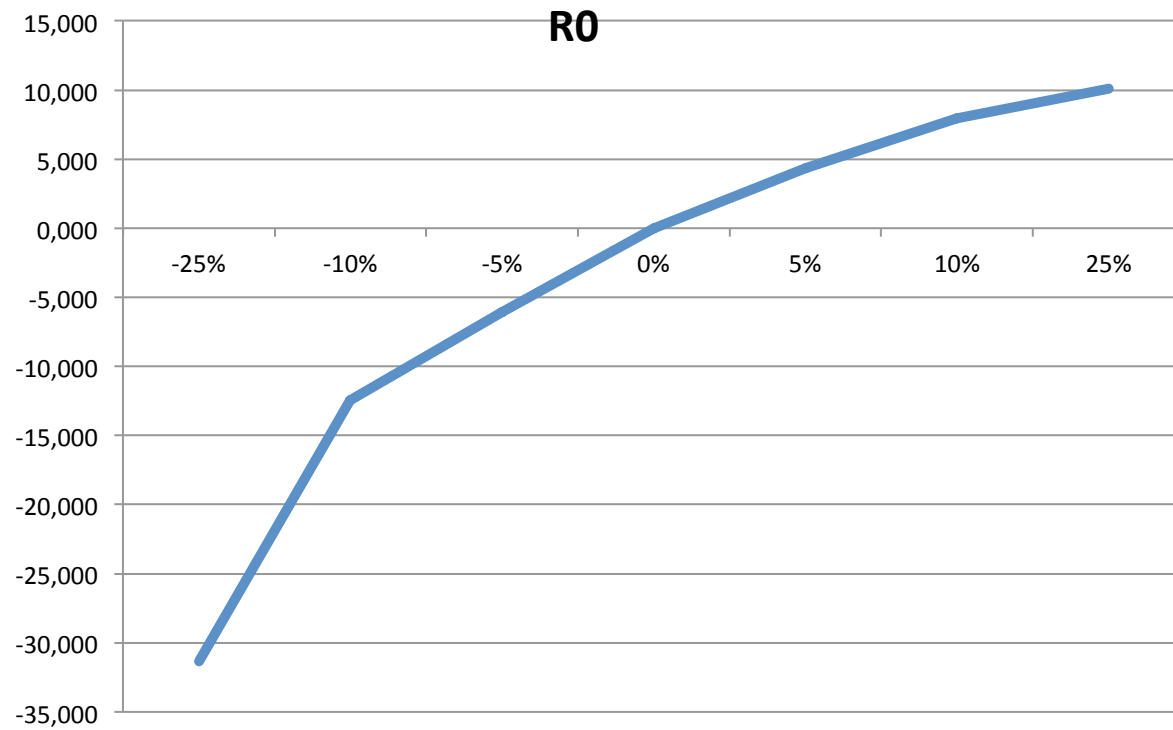
$$\kappa(i) = \max\left(\bar{\kappa}\left(r_{\kappa}\frac{\text{SAN}_i}{\text{DEN}_i}\right), 0,026961\right). \quad (\kappa_{Liberia} + \kappa_{SierraLeona})/2 = 0,026961.$$

4.1. Variable γ_I (duri en el código matlab)

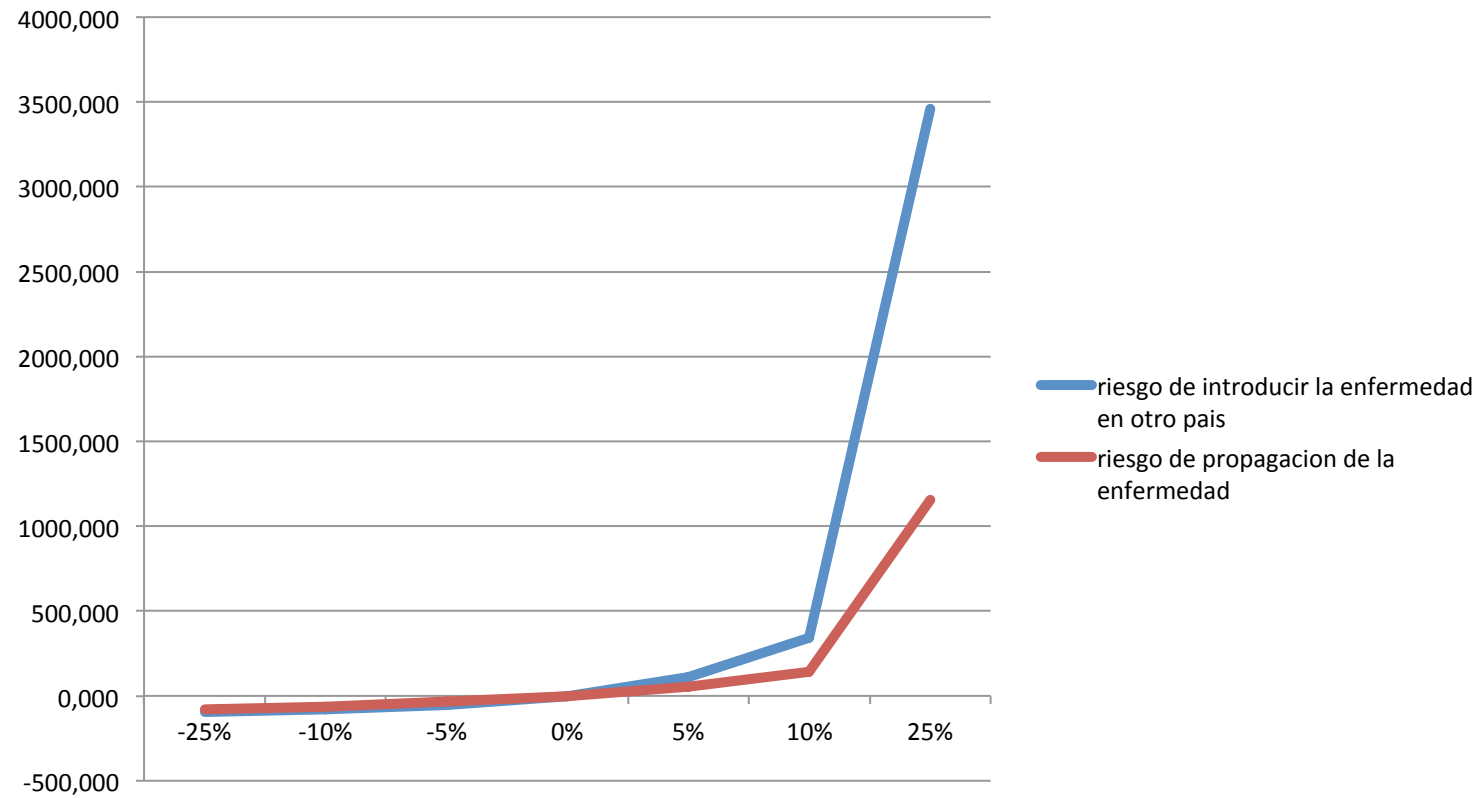
Outputs/duri	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	2043767	7044,290	185858	549,694	73472	156,832	28607	0	11111	-61,160	4107	-85,643	268	-99,063
Cumulative number of deaths	784252	6517,602	72995	515,940	29543	149,287	11851	0	4766	-59,784	1804	-84,778	138	-98,836
Number of hospitalized persons	146823	8728,803	11609	598,076	4431	166,446	1663	0	616	-62,959	217	-86,951	11	-99,339
Estimated RO	2,0211	10,112	1,9817	7,965	1,9152	4,342	1,8355	0	1,724	-6,075	1,6069	-12,454	1,26	-31,354
Cumulative risk of EVD introduction	0,381	3460,748	0,0475	343,925	0,0228	113,084	0,0107	0	0,005	-53,271	0,0021	-80,374	0,000295	-97,243
Cumulative risk of EVD spread	0,6875	1154,562	0,1315	139,964	0,0838	52,920	0,0548	0	0,0364	-33,577	0,0194	-64,599	0,0106	-80,657



4.1. Variable γ_I (duri en el código matlab)

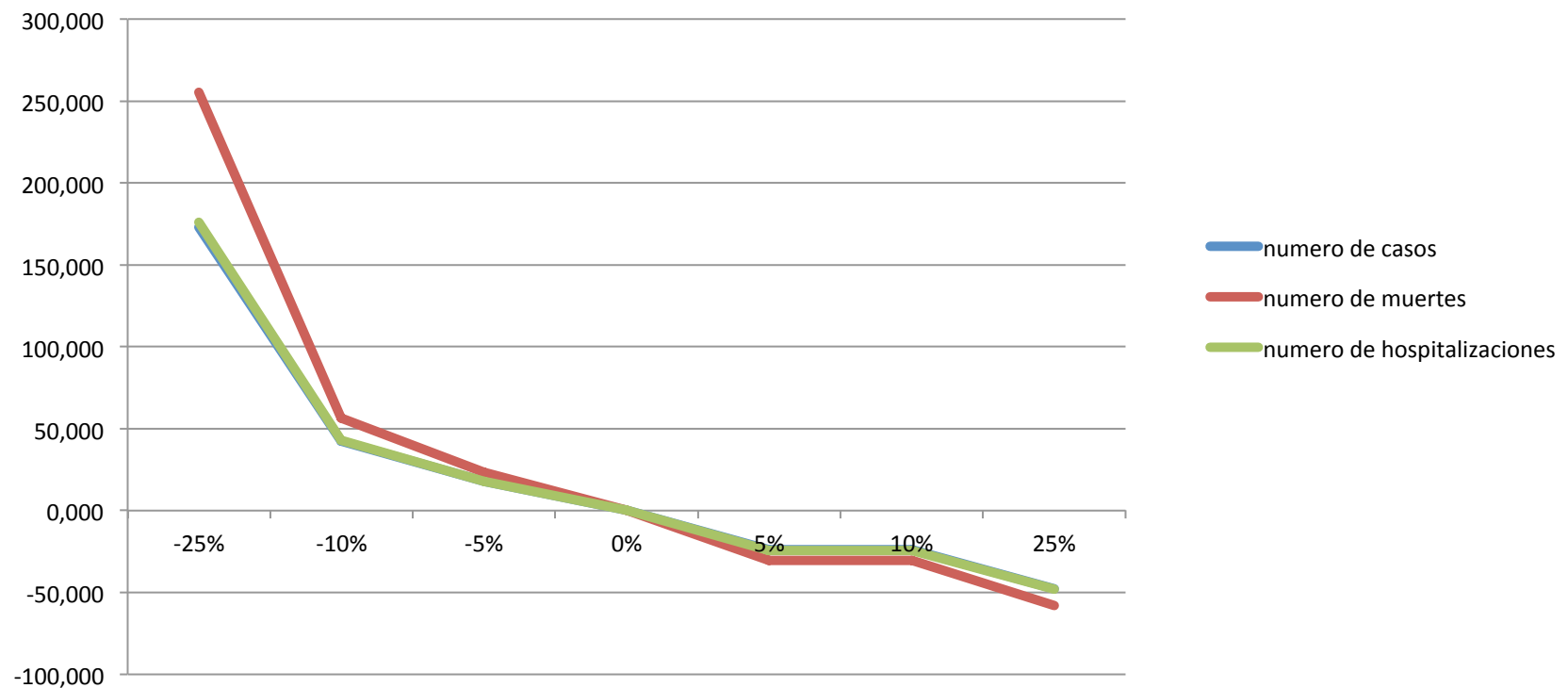


4.1. Variable γ_I (duri en el código matlab)

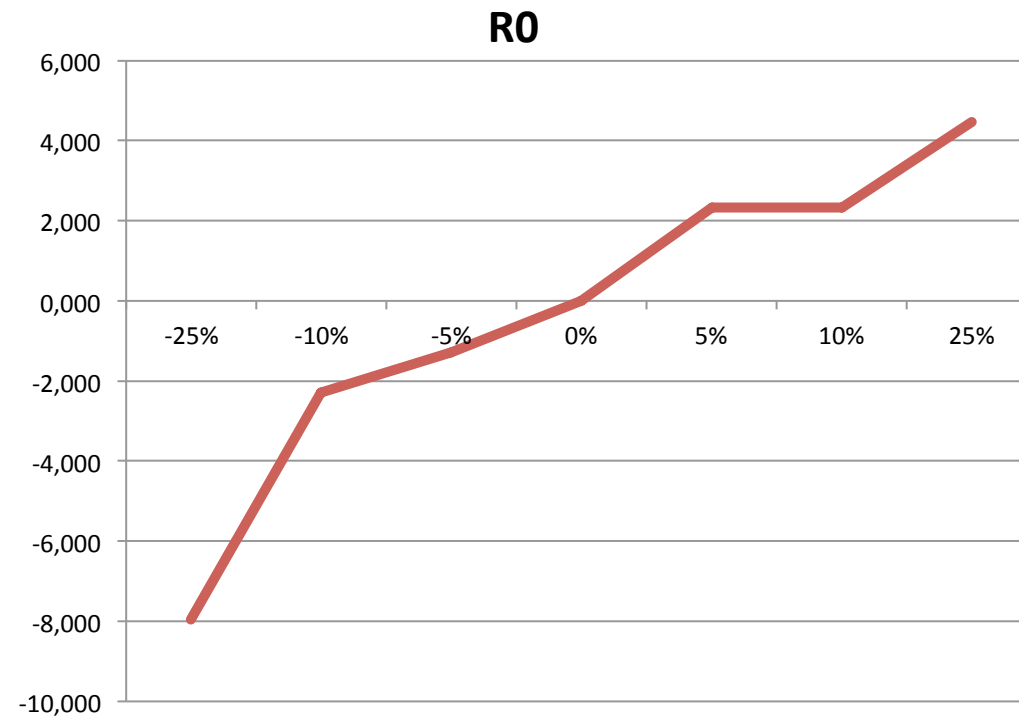


4.2. Variable γ_{HD} (durhd en el código matlab)

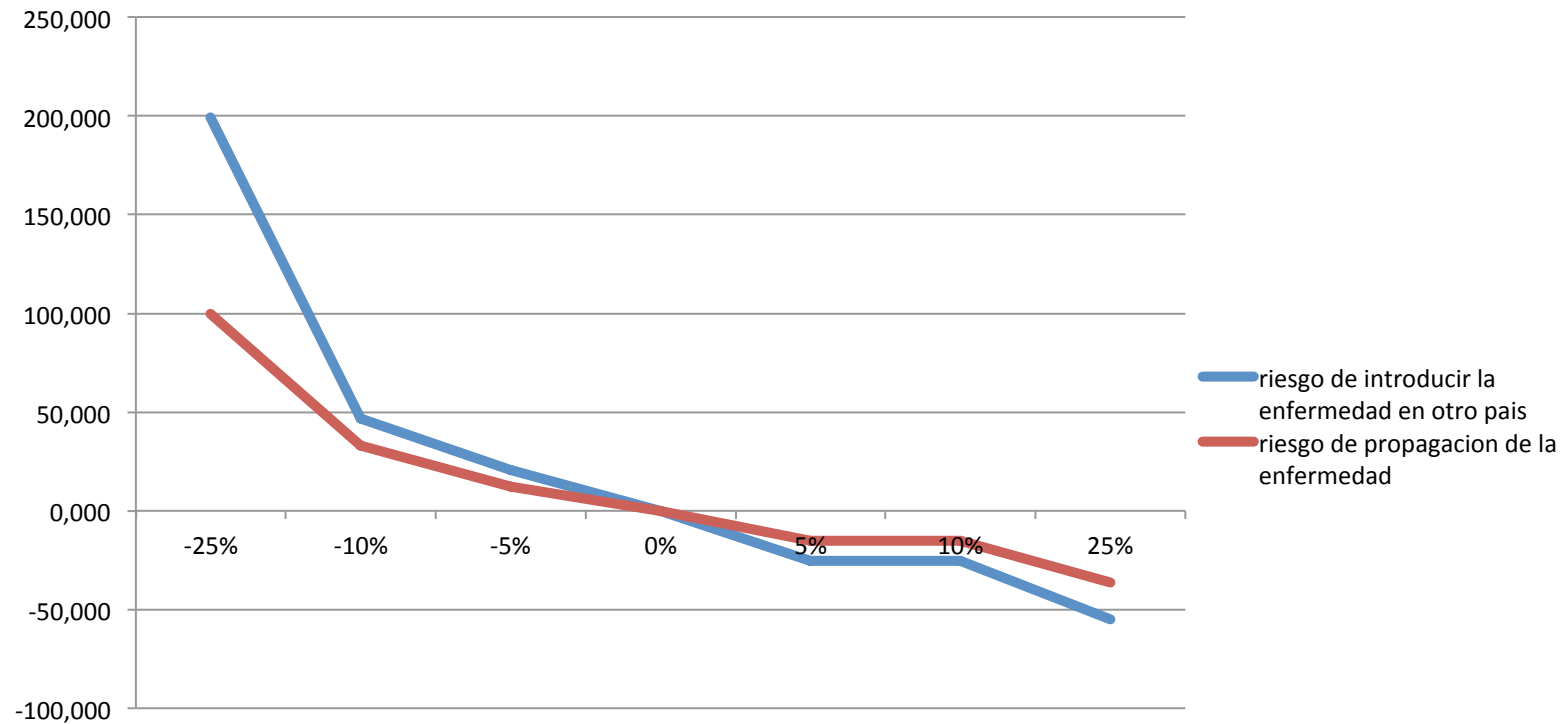
Outputs/durhd	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	14941	-47,772	21706	-24,123	24712	-24,123	28607	0	33637	17,583	40674	42,182	78160	173,220
Cumulative number of deaths	4981	-57,970	8234	-30,521	9789	-30,521	11851	0	14613	23,306	18554	56,561	42108	255,312
Number of hospitalized persons	862	-48,166	1254	-24,594	1431	-24,594	1663	0	1962	17,980	2380	43,115	4591	176,067
Estimated R0	1,9175	4,467	1,8781	2,321	1,8524	2,321	1,8355	0	1,8119	-1,286	1,7936	-2,283	1,6893	-7,965
Cumulative risk of EVD introduction	0,0048	-55,140	0,008	-25,234	0,0091	-25,234	0,0107	0	0,0129	20,561	0,0157	46,729	0,032	199,065
Cumulative risk of EVD spread	0,0349	-36,314	0,0466	-14,964	0,05	-14,964	0,0548	0	0,0614	12,044	0,0728	32,847	0,1094	99,635



4.2. Variable γ_{HD} (durhd en el código matlab)

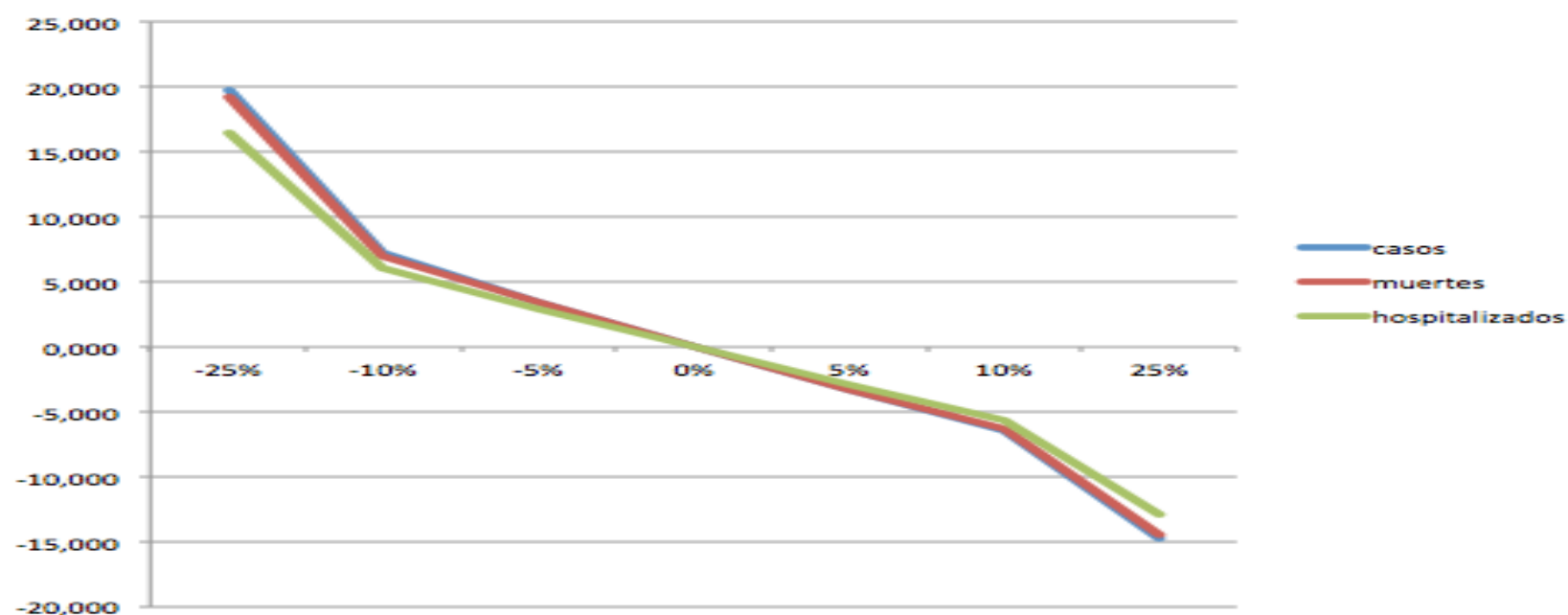


4.2. Variable γ_{HD} (durhd en el código matlab)

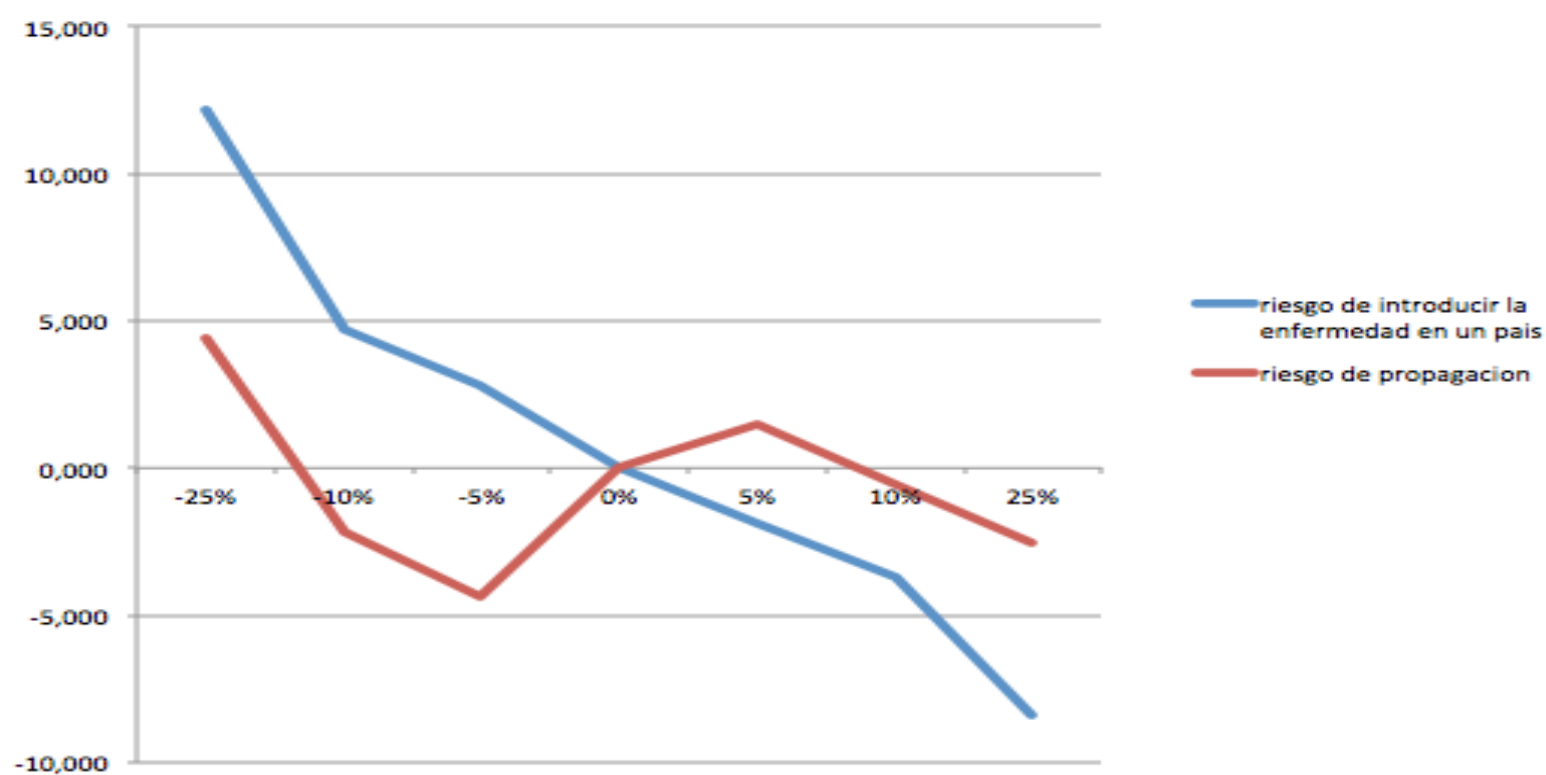


4.3. Variable d_g (varduri en el código matlab)

Outputs/varduri	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	24376	-14,790	26774	-6,408	27666	-3,289	28607	0	29608	3,499	30666	7,198	34250	19,726
Cumulative number of deaths	10138	-14,454	11108	-6,270	11469	-3,223	11851	0	12255	3,409	12684	7,029	14138	19,298
Number of hospitalized persons	1448	-12,928	1570	-5,592	1615	-2,886	1663	0	1712	2,946	1764	6,073	1937	16,476
Estimated R0	1,8272	-0,452	1,832	-0,191	1,8337	-0,098	1,8355	0	1,8373	0,098	1,8391	0,196	1,8449	0,512
Cumulative risk of EVD introduction	0,0098	-8,411	0,0103	-3,738	0,0105	-1,869	0,0107	0	0,0110	2,804	0,0112	4,673	0,012	12,150
Cumulative risk of EVD spread	0,0534	-2,555	0,0545	-0,547	0,0556	-1,460	0,0548	0	0,0524	-4,380	0,0536	-2,190	0,0572	4,380

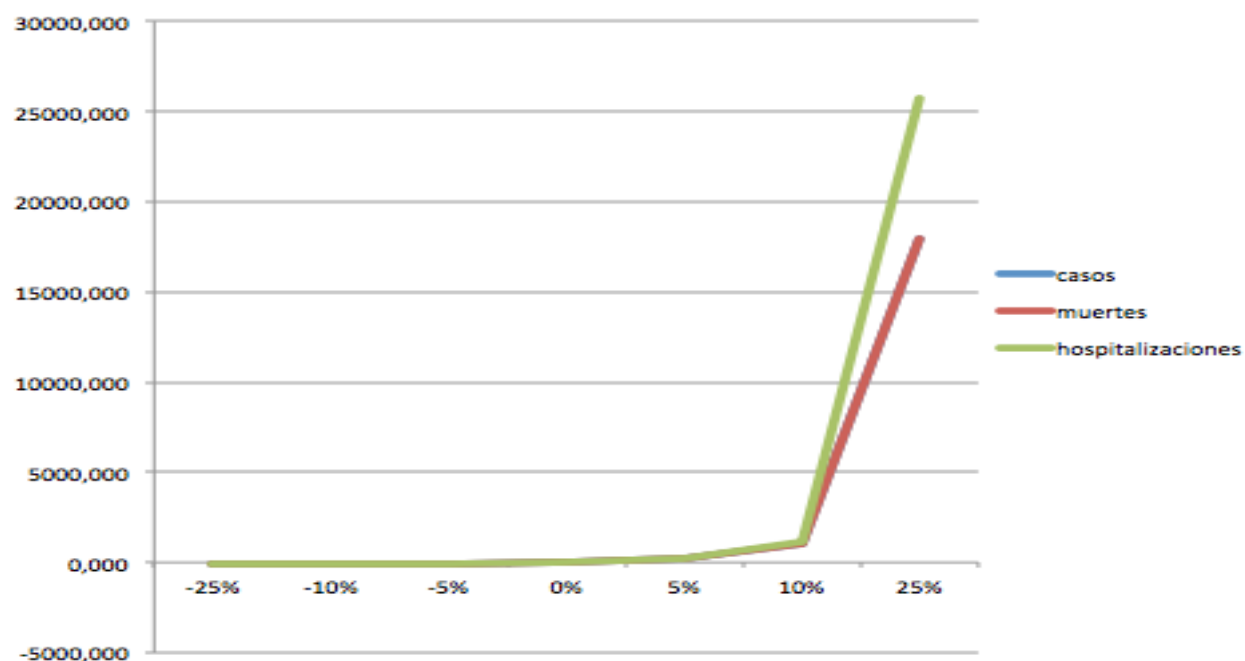


4.3. Variable d_g (varduri en el código matlab)

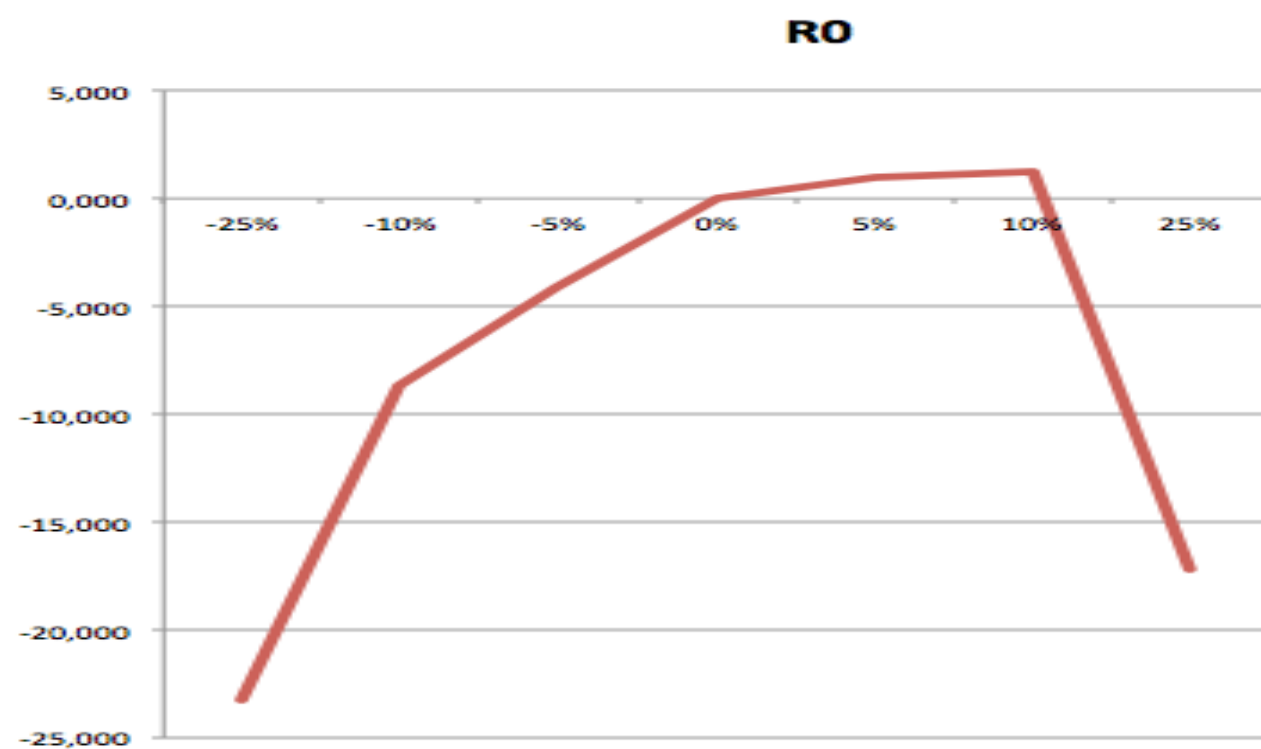


4.4. Variable $\beta_I(i)$ (Xbet en el código matlab)

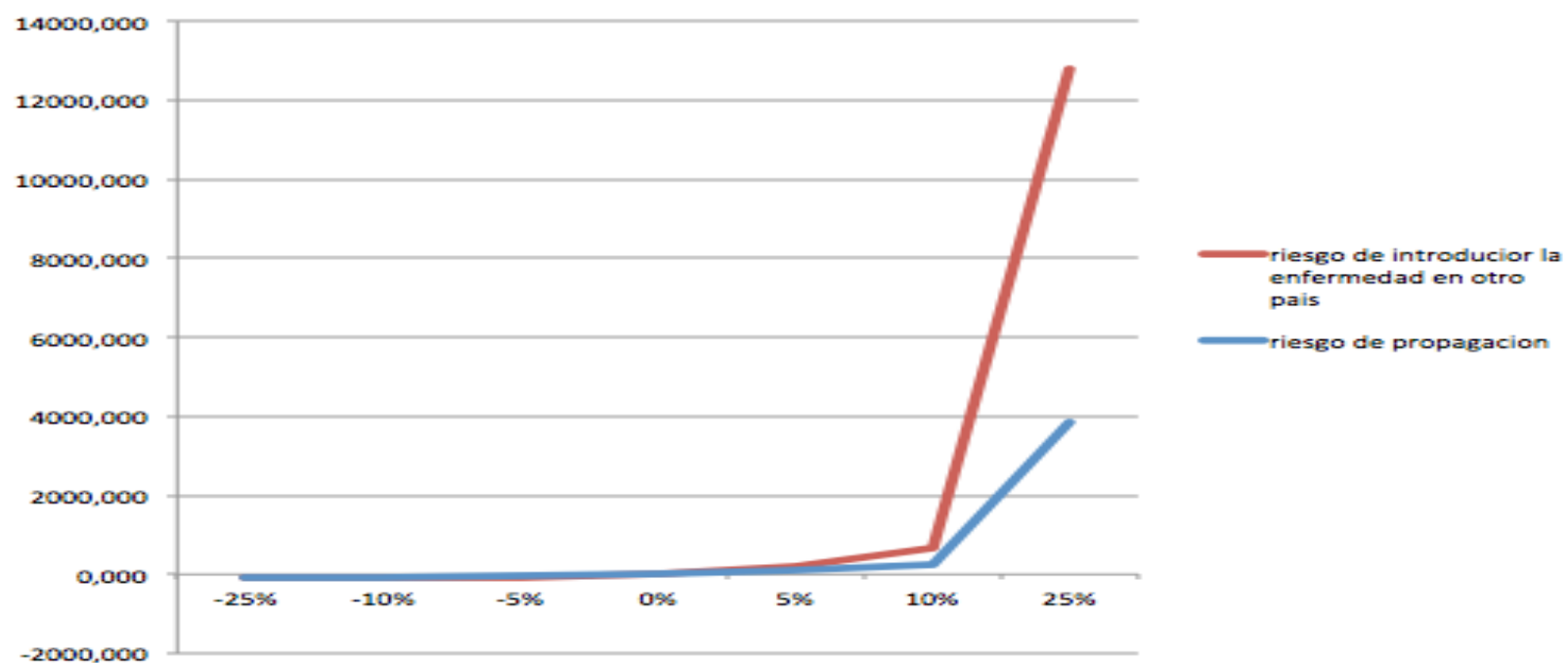
Outputs/Xbet	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	5165147	17955,535	330356	1054,808	99084	246,363	28607	0	8486	-70,336	2540	-91,121	64	-99,776
Cumulative number of deaths	2139431	17952,747	130293	999,426	39867	236,402	11851	0	3643	-69,260	1139	-90,389	40	-99,662
Number of hospitalized persons	429249	25711,726	21381	1185,689	6095	266,506	1663	0	458	-72,459	127	-92,363	5	-99,699
Estimated R0	1,5204	-17,167	1,8577	1,209	1,8532	0,964	1,8355	0	2	-4,124	1,6762	-8,679	1,4085	-23,263
Cumulative risk of EVD introduction	1,3795	12792,523	0,0817	663,551	0,03	180,374	0,0107	0	0,0039	-63,551	0,0015	-85,981	1,77E-04	-98,344
Cumulative risk of EVD spread	2,1563	3834,854	0,2009	266,606	0,1006	83,577	0,0548	0	0,0297	-45,803	0,0173	-68,431	0,0067	-87,774



4.4. Variable $\beta_I(i)$ (Xbet en el código matlab)

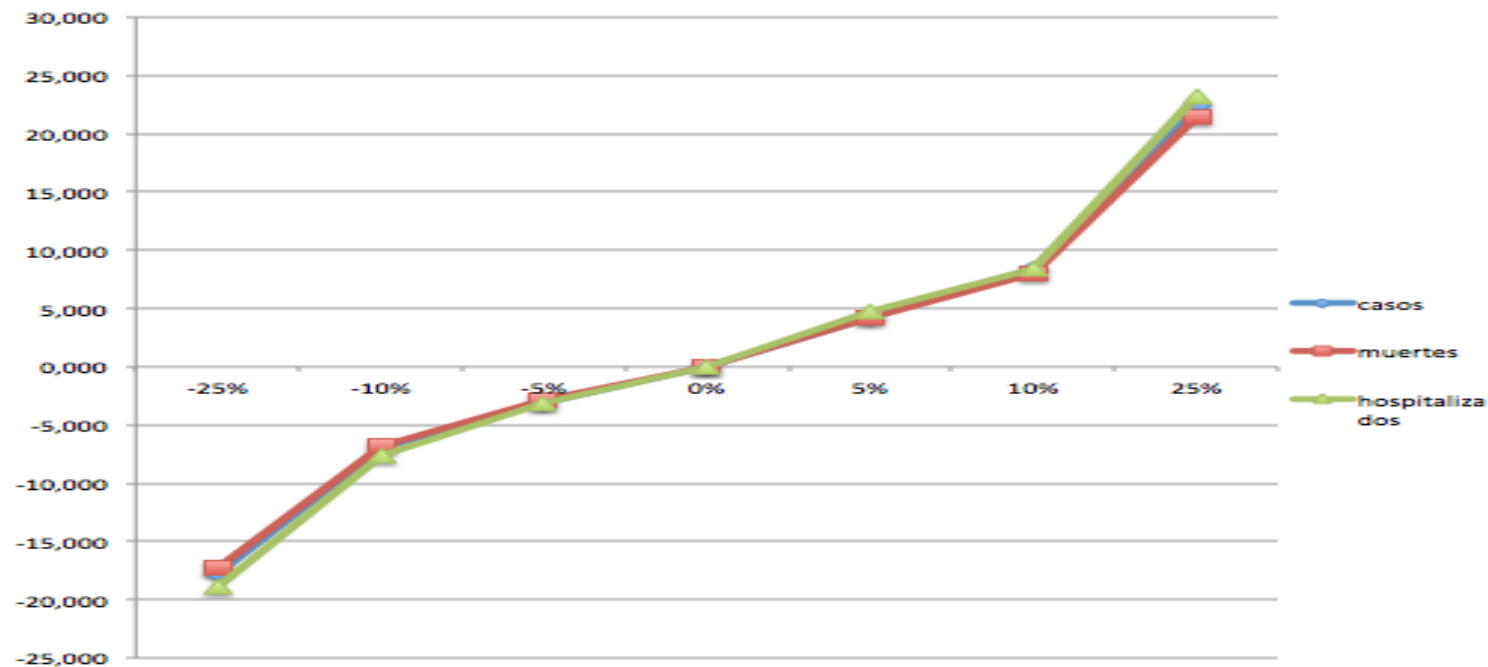


4.4. Variable $\beta_I(i)$ (Xbet en el código matlab)

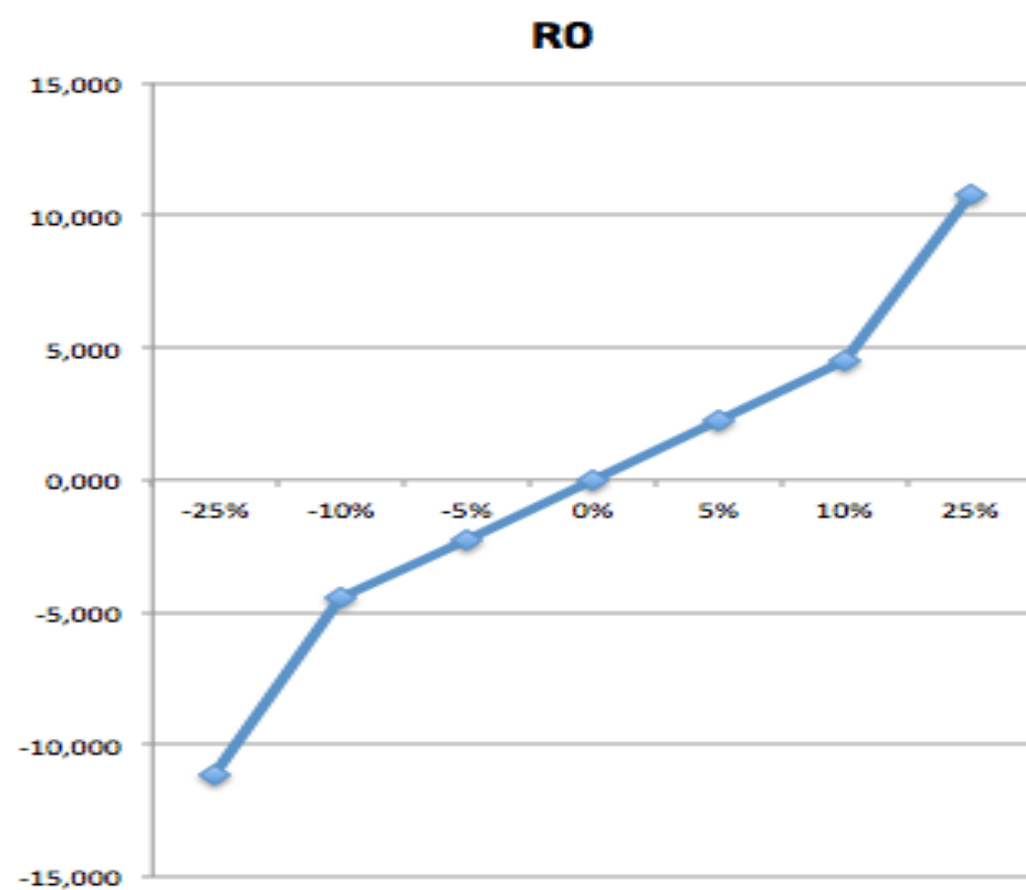


4.5. Ratio $\beta_H(i)/\beta_I(i)$ (coefh en el código matlab)

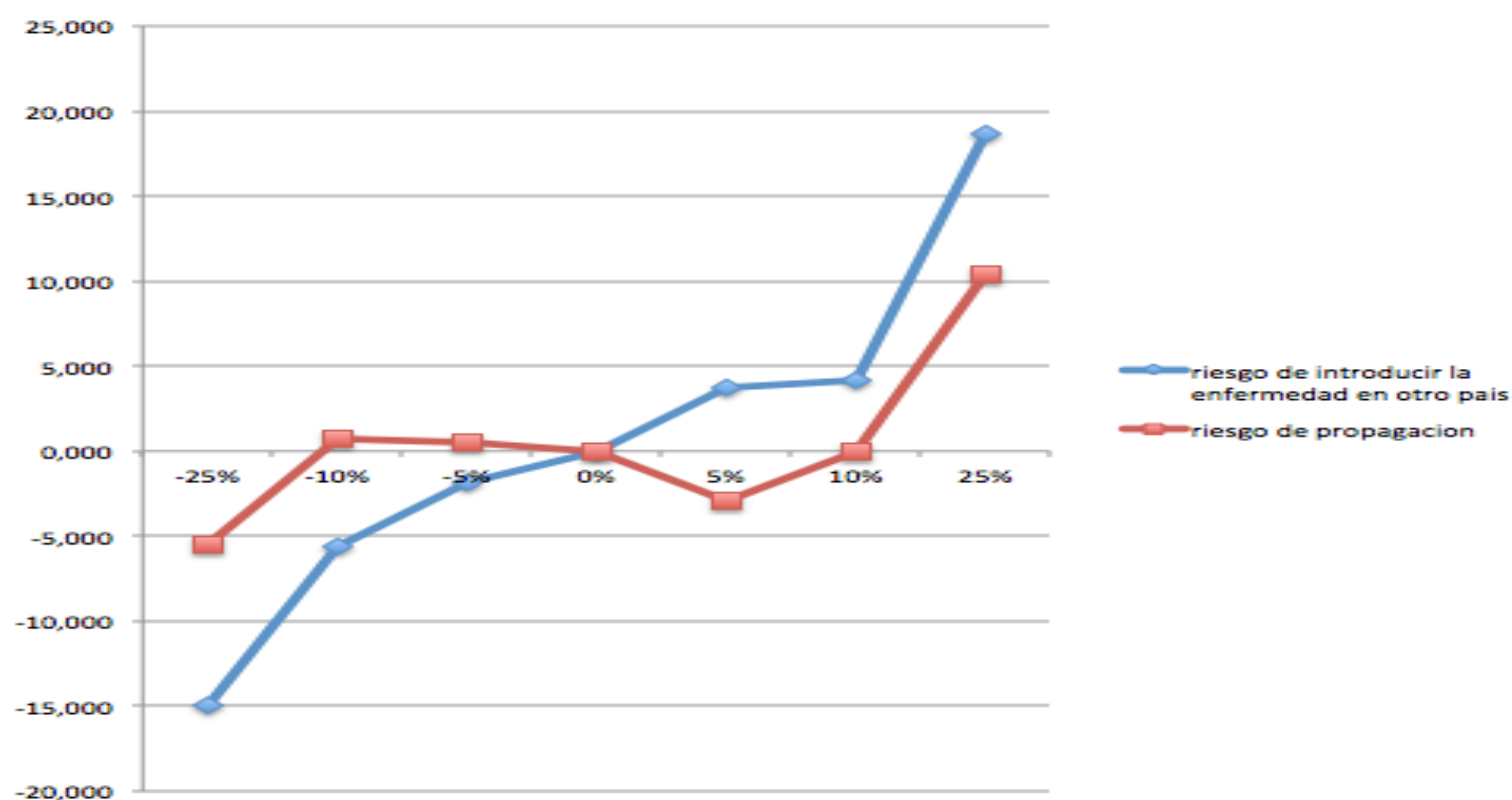
Outputs/coefh	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	34999	22,344	31004	8,379	29799	4,167	28607	0	27722	-3,094	26603	-7,005	23533	-17,737
Cumulative number of deaths	14399	21,500	12799	7,999	12346	4,177	11851	0	11505	-2,920	11038	-6,860	9804	-17,273
Number of hospitalized persons	2050	23,271	1803	8,419	1741	4,690	1663	0	1611	-3,127	1537	-7,577	1349	-18,882
Estimated R0	2,0335	10,787	1,9175	4,467	1,8766	2,239	1,8355	0	1,7944	-2,239	1,7533	-4,478	1,6314	-11,120
Cumulative risk of EVD introduction	0,0127	18,692	0,01115	4,206	0,0111	3,738	0,0107	0	0,0105	-1,869	0,0101	-5,607	9,10E-03	-14,953
Cumulative risk of EVD spread	0,0605	10,401	0,0548	0,000	0,0532	-2,920	0,0548	0	0,0551	0,547	0,0552	0,730	0,0518	-5,474



4.5. Ratio $\beta_H(i)/\beta_I(i)$ (coefh en el código matlab)

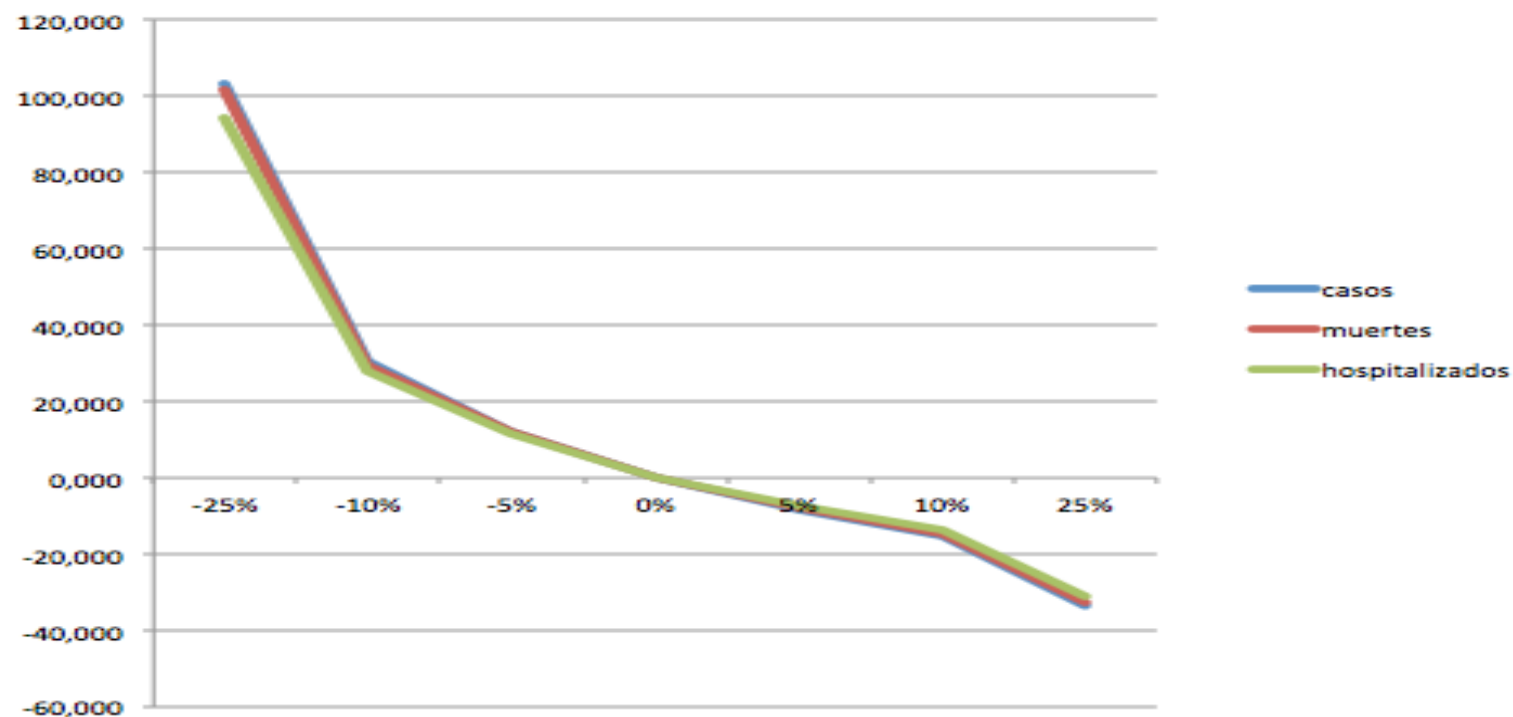


4.5. Ratio $\beta_H(i)/\beta_I(i)$ (coefh en el código matlab)

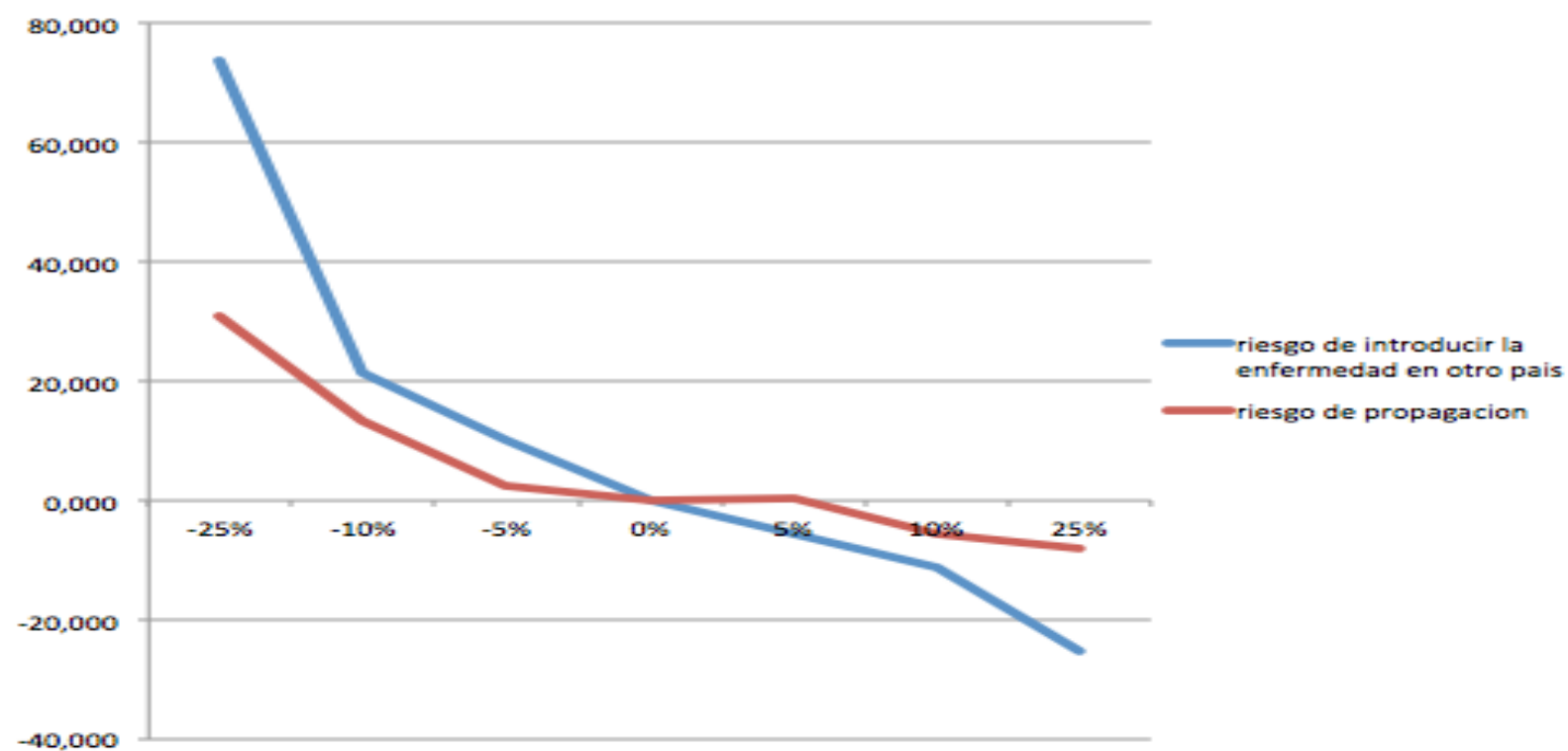


4.6. Variable $\kappa(i)$ (Xcmes en el código matlab)

Outputs/Xcmes	25 Variacion		10 Variacion		5 Variacion		0 Variacion		-5 Variacion		-10 Variacion		-25 Variacion	
Cumulative number of cases	19022	-33,506	24191	-15,437	26220	-8,344	28607	0	32139	12,347	37409	30,769	58219	103,513
Cumulative number of deaths	7970	-32,748	10080	-14,944	10896	-8,058	11851	0	13281	12,066	15371	29,702	23910	101,755
Number of hospitalized persons	1145	-31,149	1437	-13,590	1541	-7,336	1663	0	1852	11,365	2126	27,841	3228	94,107
Estimated R0	1,8434	0,430	1,8363	0,044	1,8357	0,011	1,8355	0	1,8351	-0,022	1,8324	-0,169	1,8279	-0,414
Cumulative risk of EVD introduction	0,008	-25,234	0,0095	-11,215	0,0101	-5,607	0,0107	0	0,0118	10,280	0,013	21,495	1,86E-02	73,832
Cumulative risk of EVD spread	0,0504	-8,029	0,0517	-5,657	0,055	0,365	0,0548	0	0,0562	2,555	0,0622	13,504	0,0717	30,839



4.6. Variable $\kappa(i)$ (Xcmes en el código matlab)



5. Conclusiones

Se ha presentado una formulación matemática a un modelo epidemiológico particularizado al caso del ébola, se realiza un análisis de sensibilidad de parámetros, obteniendo que las variables mas significativas son:

- Duri
- Xbet

Por otro lado las variables que mas reducen la propagación de la epidemia son:

- Xcmes
- Durhd
- Coefh

Finalmente se pone de manifiesto la limitación actual del enfoque propuesto, pues habría que añadir mas parámetros al modelo calibrados sobre datos reales, cuando se dispongan de estos.

Bibliografía

- [1] B. IVORRA, A.M. RAMOS, *Be-CoDiS: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread Between Countries*. *Bulletin of Mathematical Biology*. Accepted. 2015. DOI: 10.1007/s11538-015-0100-x.
- [2] J.LEGRAND, R.F GRAIS , P.Y.BOELLE, AND A.FLAHAULT *Understanding the dynamics of ebola epidemics. Med. Hypotheses, 135(4): 610-621, 2007.*
- [3] M.I.MELTZER, C.Y.ATKINS, S.SANTIBANEZ, B. KNUST, B.W. PETERSEN, E.D.ERVIN, S.T. NICHOL, I.K. DAMON, AND M.L. WASHINGTON., *Liberia and Sierra Leone, 2014-2015. Centers for Disease Control MMWR / Early Release, 63, 2014.*
- [4] C.J.PETERS AND J.W.PETERS, *An introduction to ebola : The virus and the disease. Journal of Infections Diseases, 179 (Supplement:1):ix-xvi, 1999.*
- [5] *World Health Organization Response Team. Ebola virus disease in West Africa - the first 9 months of the epidemic and forward protections. New England Journal of Medicine, 371:1481-1495, 2014*
- [6] *World Health Organization. Global alert and response: Ebola virus disease. World Health Organization Website, 2014.*
- [7] J.A.GUY AND S.NIKOLA *Quantifying global international migration flows. Science, 343(6178):1520-1522, 2014.*
- [8] H.W. HETHCOTE *The basic epidemiology models.*
- [9] *Centers for Disease Control.Ebola Disease Control Website, 2014.*
- [10] P.E. LEKONE AND B.F. FINKENSTADT *Statistical inference in a stochastic epidemic sir model with control intervention: Ebola as a case study. Biometrics, 62(4):1170-1177, 2006.*
- [11] F.BRAUER AND C.CASTILLO-CHAVEZ *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology. Texts in applied mathematics Springer, 2001.*
- [12] D.L. DEANGELIS AND L.J.GROSS *Individual-based Models and Approaches in Ecology: Populations, Communities, and Ecosystems. Chapman and Hall, 1992.*