

Modelización matemática de la propagación de
enfermedades humanas. Aplicación al caso de la reciente
epidemia de Ébola.
Análisis de sensibilidad del Modelo propuesto

8 de Septiembre de 2015



Alumno: Marcos González Bernal
Directores: Benjamín Ivorra, Ángel Manuel Ramos

Abstract:

Este trabajo tiene como objetivo estudiar desde un punto de vista matemático la reciente epidemia de ébola producida en 2014-2015 principalmente en el continente Africano. El trabajo se basa en el modelo Be-CoDiS (Between-Countries Disease Spread) [1] cuyo objetivo es el análisis de sensibilidad del modelo.

La organización del trabajo podríamos dividirla en:

Sección:1. Se da una introducción al virus del ébola.

Sección: 2. Se describe la formulación Matemática. En 2.1 se introduce los diferentes estados de la enfermedad y la notación usada. En 2.2 Se da una descripción general modelo, argumentada mediante un diagrama de flujo. En 2.3 se estudia la propagación de la enfermedad dentro del país. En 2.4 se estudia la propagación de la enfermedad entre países. En 2.5 se estudian las salidas del modelo matemático.

Sección:3 Se adapta el modelo al caso del ébola.

Sección:4 Se realiza un estudio de sensibilidad de parámetros. Dado los parámetros de entrada del modelo se varian estos en un rango y se estudia como influyen sobre las variables de salida del modelo.

Sección:5 Conclusiones al trabajo.

Índice

1. Introducción	4
2. Formulación Matemática	5
2.1. Características epidémicas del EVD	5
2.2. Descripción general	8
2.3. Propagación de la enfermedad dentro de un país	9
2.4. Propagación de la enfermedad entre países	12
2.5. Salidas del modelo	14
3. Estimación de los parámetros EVD:	15
3.1. Indicadores País	16
3.2. Condiciones Iniciales	16
3.3. Tasa de flujo migratoria $\tau(i, j)$	17
3.4. Características EVD	17
3.5. Medidas de Control	19
4. Sensibilidad de parámetros	21
4.1. Variable γ_E (dure en el código matlab)	21
4.2. Variable γ_I (duri en el código matlab)	23
4.3. Variable γ_{HD} (durhd en el código matlab)	25
4.4. Variable γ_{HR} (durhr en el código matlab)	27
4.5. Variable d_g (varduri en el código matlab)	29
4.6. Variable $\gamma_D(i, t)$ (durd en el código matlab)	31
4.7. Variable $\beta_I(i)$ (Xbet en el código matlab)	33
4.8. Ratio $\beta_H(i)/\beta_I(i)$ (coefh en el código matlab)	35
4.9. Ratio $\beta_D(i)/\beta_I(i)$ (coefd en el código matlab)	37
4.10. Variable $\kappa(i)$ (Xcmes en el código matlab)	39
4.11. $X_{\epsilon_{\text{fit}}}(E(i, t))$ (filtE en el código matlab)	41
4.12. $\sum_{i \neq j} m_{\text{tr}}(i, j, t) \tau(i, j) X_{\epsilon_{\text{fit}}}(E(i, t))$ (filtT en el código matlab)	41
4.13. Cota inferior de $\omega(i, t)$ (edrmi en el código matlab)	42
4.14. Cota superior de $\omega(i, t)$ (edrma en el código matlab)	44
5. Conclusiones	46

1. Introducción

El virus del ébola, antes llamado fiebre hemorrágica del ébola es una enfermedad grave y a menudo letal en el ser humano, teniendo una tasa de mortalidad del 90 %, se detectó por primera vez en 1976 con dos brotes simultáneos en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo), habiendo mas brotes en 1995, 2003, 2007, 2014. En el brote de 2014-2015, se inició en Guinea en Diciembre 2013 y se extendió a Liberia y Sierra Leona. En Marzo 2014, debido a la gravedad de la situación en estos tres países la comunidad internacional decide actuar.

La situación el 24 Abril 2015 (fecha considerada para los experimentos numéricos), había un total de 26307 personas infectadas de EVD entre Guinea, Liberia, Sierra Leona y Nigeria [6]. Además se detectaron 15 casos aislados en Mali, Senegal , España y Estados Unidos. Siendo en España y Estados Unidos los dos países primeros en ser contagiados de ébola fuera del continente Africano. El porcentaje de mortalidad de la enfermedad se redujo del 72,8 % (Marzo 2014) al 47,5 % (Abril 2015).

Las formas mas comunes de transmisión de la enfermedad son:

Transmisión del virus entre personas:

Por contacto directo (a través de membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel) con órganos, sangre, secreciones, u otros líquidos corporales de personas infectadas, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos. Además de las ceremonias de inhumación en las cuales los integrantes del cortejo fúnebre tienen contacto directo con el cadáver.

Transmisión del virus de animales a personas:

Se puede introducir en la población humana por contacto estrecho con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales infectados. En África se han documentado casos de infección asociados a la manipulación de chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines infectados que se habían encontrado muertos o enfermos en la selva.

2. Formulación Matemática

En la subsección 2.1 se detallan las características epidemiológicas de EVD (Ebola Virus Disease). En la subsección 2.2, se da una descripción general del modelo, en la subsección 2.3 un modelo de propagación dentro de un país, en la subsección 2.4 un modelo de propagación entre países.

2.1. Características epidémicas del EVD

Introducimos las siguientes notaciones [2] [3] [4] [5]

- Sana (S) : Susceptible, si una persona sana (libre de enfermedad) es infectada, pasando por los siguientes estados.
- Infectados (E) : Infectado por EVD, no hay signos visibles (fiebres, hemorragias, etc), no puede contagiar a otras personas, la duración es de media 11,4 días [2,21], luego pasa a:
- Infeccioso (I) : Presentan signos diversos y pueden infectar a otras personas. La duración es de media 5 días [0,10], pasando luego a:
- Hospitalizado (H) : La persona pasa a estar hospitalizada y puede infectar a otras personas pero con menor probabilidad que en el estado de infeccioso, la duración del estado hospitalizado es de media 4,5 días [1,11]. Entre el 25 y el 72,8 % (dependiendo de los servicios sanitarios del país), las personas pasan al estado de muerto (M ver abajo). También pueden transitar al estado de recuperado (R), tras una duración media de 5 días. El estado de hospitalizado no recoge a aquellas personas que no pueden infectar a otras, estas son recogidas en el estado de recuperado que se explicará a continuación. La duración media de un paciente con EVD que permanece en el hospital hasta su alta es de 11,8 días, [7,7; 17,9].
- Muerte (M) : No sobrevive al EVD, se ha observado que en anteriores epidemias de ébola, los cadáveres de personas infectadas pueden infectar a otras personas hasta que son enterrados. Siendo la probabilidad de infección la misma que el producido por personas infectadas.
- Enterrado (B) : La persona ha muerto por EVD. Su cadáver es enterrado y no son considerados ya como personas infecciosas.
- Recuperado (R) : La persona sobrevive al EVD, surgiendo una inmunidad natural durante un tiempo a la enfermedad.

Una vez que una persona infectada por EVD es hospitalizada, las autoridades aplican diversas medidas de control con el fin de frenar la propagación.

- Aislamiento: Las personas infectadas, no pueden tener contacto con otras personas salvo con los profesionales sanitarios, aunque la contaminación de los sanitarios también puede producirse. Las personas aisladas reciben un tratamiento medico adecuado que reduce la tasa de mortalidad de EVD.
- Cuarentena: Se restringe el acceso en donde se ha detectado a la persona infectada, estableciendo puntos de control sanitarios en los aeropuertos.
- Seguimiento: Haber identificado posibles personas infectadas que pueden infectar a personas sanas.
- Aumento de las condiciones sanitarias: Los cadáveres infectados son controlados por personal sanitario con el fin de reducir los contagios entre cadáveres y personas susceptibles.

Notacion	Valor	Descripcion
$T_{m\acute{a}x}$	$[0, +\infty)$	Maximo de dias simulados (dias)
Δt	1	T Discretizacion de tiempo en dias
$\beta_I(i)$	$[0.1657, 0.2671]$	Tasa de contagio de una persona infectada en estado I en el pais i (dia^{-1})
$\beta_H(i)$	$0,04 \cdot \beta_I(i)$	Tasa de contagio de una persona en estado de hospitalizado H en el pais i (dia^{-1})
$\beta_D(i)$	$\beta_I(i)$	Tasa de contagio de una persona muerta D en el pais i (dia^{-1})
γ_E	0.0877	Tasa de transmision de una persona infectada sin sintomas E (dia^{-1})
$\gamma_I(i, t)$	$[0.2, 0.5]$	Tasa de transmision de una persona infectada con sintomas I (dia^{-1}) en el pais i en el instante t .
$\gamma_{HR}(i, t)$	$[0.14, 0.2]$	Tasa de transmision de una persona hospitalizada H a recuperada R (day^{-1}) en el pais i en el instante t ,
$\gamma_{HD}(i, t)$	$[0.13, 0.24]$	Tasa de transmision de una persona hospitalizada H a muerta D (dia^{-1}) en el pais i en el instante t .
C_o	12.9	Nº días que la persona esta en el hospital (dia)
$\mu_m(i)$	$[0.012, 0.023]$	Tasa natural de mortalidad en el pais i (dia^{-1})
$\mu_n(i)$	$[0.22, 1.37] \cdot 10^{-4}$	Tasa de natalidad en el pais i (dia^{-1})
$\omega(i, t)$	$[0.25, 0.728]$	Porcentaje de mortalidad por enfermedad en el país i en el instante t .
δ	0.53	proporcion de $\omega(i, t)$ que puede ser reducida debido a las medidas de control
$\kappa(i)$	$[0.001, 0.281]$	Eficiencia de las medidas de control en el pais i (dia^{-1})
$\lambda(i)$	$[0, +\infty)$	primer día de las medidas de control en el país i (dia)
$m_I(i, t)/m_H(i, t)$	$[0, 1]$	Eficiencia de las medidas de control (%) en el pais i , en el instante t aplicado a personas en el estado I o H .
$m_{tr}(i, j, t)$	$[0, 1]$	Eficiencia de la medida de control (%) aplicado a personas que migran desde el pais i al pais j en el instante t .
$\tau(i, t)$	$[0, 2.4 \cdot 10^{-5}]$	Tasa (%) diaria migratoria desde el pais i al pais j (dia^{-1})
N_{CO}	176	Numero de paises
$NP(i, t)$	$[2.5 \cdot 10^5, 1.4 \cdot 10^9]$	Numero de personas en el pais i en el instante t
$S(i, t)/E(i, t)$	$[2.5 \cdot 10^5, 1.4 \cdot 10^9]$	Numero de personas en estado S, E, I, H, R, D, B en el pais i en el instante t
$I(i, t)/H(i, t)$		
$R(i, t)/D(i, t)$		
$B(i, t)$		

Cuadro 1: Valores de referencia usados en Be - CoDiS

2.2. Descripción general

El modelo Be- CoDiS (Between-Countries Disease Spread) se utiliza para evaluar la propagación de una enfermedad humana dentro de un país y entre países durante un intervalo de tiempo fijo.

Al comienzo de la simulación, los parámetros del modelo son establecidos por el usuario (se describen en la sección 3). En el momento inicial ($t = 0$), solo hay personas susceptibles (S) (sanas libres de enfermedad) en el país que esta libre de enfermedad, mientras que en el país en el que halla infectados los estados posibles serían (S),(E),(I),(H),(R),(D) y (B).

Luego durante un tiempo $[0, T_{max}]$ con T_{max} el número máximo de días simulados, se aplican las técnicas descritas en la sección 2.3; pudiendo darse una de las dos circunstancias siguientes:

1. Si existe un t ; $0 < t < T_{max}$ tal que todas las personas de todos los países están en estado susceptible (S) se detiene la simulación.
2. De no darse la condición anterior, la simulación continua hasta $t = T_{max}$.

Por otra parte tener en cuenta que las medidas de control pueden ser activadas o no, al iniciarse el modelo, con el fin de medir la eficacia de estas para reducir así la magnitud y la duración de la epidemia de EVD.

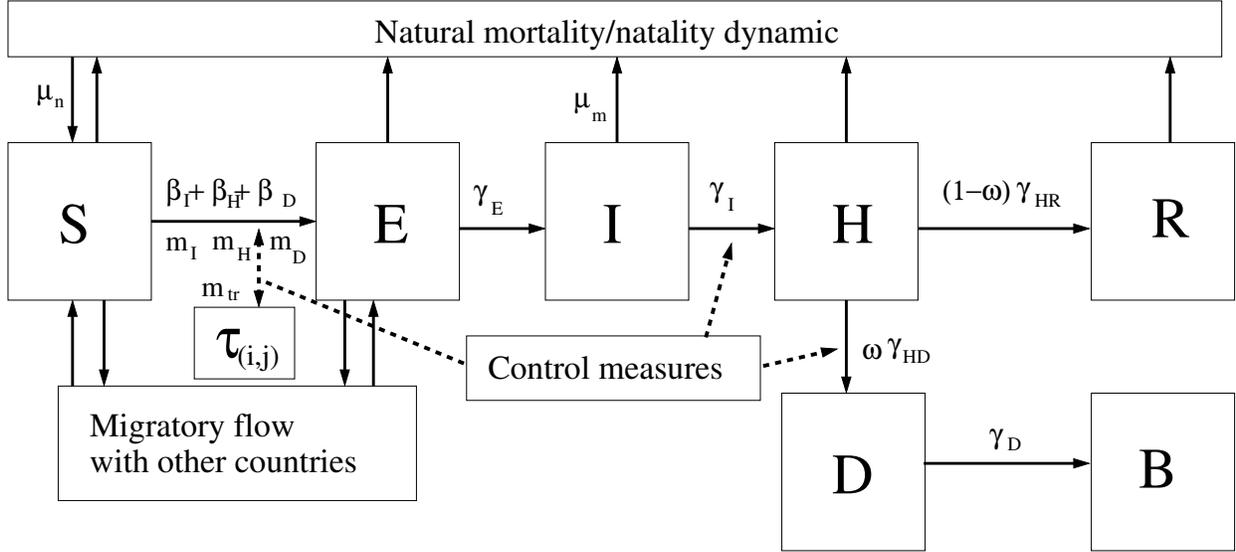


Figura 1: Diagrama resumen de la estructura del modelo

2.3. Propagación de la enfermedad dentro de un país

La enfermedad se extiende en un país i y se modeliza de forma determinista [11].

Supongamos que la gente de un país se caracteriza por estar en uno de estos estados:

Susceptible (S), Infectado sin síntomas (E), Infectado con síntomas (I), hospitalizado (H), recuperado (R), muerto (D), enterrado (B).

Por simplicidad se supone que la población dentro del país se distribuye de manera homogénea (esto puede llevarse a cabo diciendo un país en regiones más pequeñas de características similares.), por tanto podemos omitir la distribución espacial de la población. Además suponemos que los nuevos nacimientos son personas susceptibles y no considerando la relación entre países.

Bajo estos supuestos tenemos: $S(i,t)$, $E(i,t)$, $I(i,t)$, $H(i,t)$, $R(i,t)$, $D(i,t)$, $B(i,t)$, que denotan el número de personas susceptibles, infectadas que no lo manifiestan, infectadas que lo manifiestan, hospitalizadas, recuperadas, muertas y enterradas en el país i en el instante t , de forma respectiva, modelizado desde ecuaciones diferenciales ordinarias:

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

Donde:

- $i \in \{1, \dots, N_{CO}\}$.
- $N_{CO} \in N$ es el número de países.

- $NP(i, t) = S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) + D(i, t) + B(i, t)$ es el número de personas (vivas y muertas y también enterradas a causa de EVD) en el país i en el instante t .
- $\mu_n(i) \in [0, 1]$ tasa de natalidad (día^{-1}) en el país i : El número de nacimientos per capita en el país i .
- $\mu_m(i) \in [0, 1]$ tasa de mortalidad (día^{-1}) en el país i : El número de fallecidos per capita en el país i .
- $\omega(i, t) \in [0, 1]$ porcentaje de mortalidad en el país i en el instante t : Porcentaje de personas que no sobreviven a la enfermedad.
- $\beta_I(i) \in R^+$ Tasa efectiva de contagio (día^{-1}) de una persona en estado I en el país i : número medio de contactos efectivos (e.d: los contactos necesarios para transmitir la enfermedad) de una persona en estado I por día, antes de aplicar las medidas de control.
- $\beta_H(i) \in R^+$ Tasa efectiva de contagio (día^{-1}) de una persona en estado H en el país i .
- $\beta_D(i) \in R^+$ Tasa efectiva de contagio (día^{-1}) de una persona en estado D en el país i .
- $\gamma_E(i, t), \gamma_I(i, t), \gamma_{HR}(i, t), \gamma_{HD}(i, t), \gamma_D(i, t) \in (0, +\infty)$ denota la tasa de transmisión (día^{-1}) por persona en estado E, I, H, R o D al estado I, H, R, D or B , respectivamente: El número de personas por día y per capita que pasan de un estado a otro. Observamos que $\gamma_I(i, t), \gamma_{HR}(i, t), \gamma_{HD}(i, t)$ en el instante t y país i dependen de las medidas de control tomadas.
- $m_I(i, t), m_H(i, t), m_D(i, t) \in [0, 1]$ (%) son funciones que representan la eficacia de las medidas de control aplicadas a personas no hospitalizadas, hospitalizadas y cadáveres infectados respectivamente en el país i en el instante t para erradicar los brotes. Centrándose en la aplicación de las medidas de control, que en el EVD consiste en el aislamiento de las personas y en el control de las areas de riesgos, además de mejorar las condiciones sanitarias y de los funerales; multiplicamos las tasas de contagio de la enfermedad (e.d $\beta_I(i), \beta_H(i)$ y $\beta_D(i)$) por las funciones que simulan la reducción del numero de contactos efectivos.

$$m_I(i, t) = m_H(i, t) = m_D(i, t) = \exp \left(- \kappa(i) \text{máx}(t - \lambda(i), 0) \right), \quad (2)$$

Donde $\kappa(i) \in [0, +\infty)$ (día^{-1}) simula la eficiencia de las medidas de control (mayor valor implica menor valor de las tasas de contagio de la enfermedad); y $\lambda(i) \in R \cup \{+\infty\}$ (día) marca el primer día de aplicación de esas medidas de control.

El sistema de EDOs anteriormente definido viene completado con las condiciones iniciales: $S(i, 0), E(i, 0), I(i, 0), H(i, 0), R(i, 0), D(i, 0)$ y $B(i, 0)$ definidas en R , con $i=1, \dots, N_{CO}$.

Observamos que todos los parámetros del sistema (1) deben adaptarse a la enfermedad considerada y al país, calibrando estos sistemas mediante datos reales.

2.4. Propagación de la enfermedad entre países

Los países se clasifican en uno de los siguientes estados:

Libres de enfermedad (F) o con brotes (O) [12].

Asumimos que en el país i en el instante t esta en el estado (O) si: $E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + D(i, t) \geq 0$ (Es decir si existe al menos una persona infectada en el país). Si no sucede esto, entonces el país esta en estado (F). Consideraremos que el flujo de personas entre los países i, j en el instante t es la única forma de introducir la enfermedad del país i en estado (O) a j en estado (F). Se considera la matriz $(\tau(i, j))_{i, j=1}^{N_{CO}}$, donde $\tau(i, j) \in [0, 1]$ es la tasa transferencia (día⁻¹) de personas en el país i en estado (O) que viajan al país j en estado (F), expresado en %. Además se asume que sólo las personas en estado S, E pueden viajar; asumimos también que las tasas pueden variar en el tiempo y pueden multiplicarse por la función $m_{tr}(i, j, t)$.

Nuevamente podemos considerar el sistema (1), teniendo en cuenta la llegada de personas de otros países, como la salida de la gente del país. Además se tiene una función de filtro artificial $X_{\epsilon_{fit}}(x)$ para evitar la propagación de la epidemia por valores insignificantes de x . Donde: $X_{\epsilon_{fit}}(x) = x$ si $x \geq \epsilon_{fit}$, $X_{\epsilon_{fit}}(x) = 2x - \epsilon_{fit}$ si $(\epsilon_{fit}/2) \leq x \leq \epsilon_{fit}$, y 0 en otro caso, $\epsilon_{fit} \geq 0$ (parámetro de pequeña tolerancia).

$$\begin{aligned}
\frac{dS(i, t)}{dt} &= -\frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
&\quad -\frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) S(i, t) \\
&\quad + \mu_n(i) \left(S(i, t) + E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + R(i, t) \right) \\
&\quad + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) S(j, t) - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) S(i, t), \\
\frac{dE(i, t)}{dt} &= \frac{S(i, t) \left(m_I(i, t) \beta_I(i) I(i, t) + m_H(i, t) \beta_H(i) H(i, t) \right)}{NP(i, t)} \\
&\quad + \frac{S(i, t) \left(m_D(i, t) \beta_D(i) D(i, t) \right)}{NP(i, t)} - \mu_m(i) E(i, t) \\
&\quad + \sum_{i \neq j} m_{tr}(j, i, t) \tau(j, i) X_{\text{eff}}(E(j, t)) \\
&\quad - \sum_{i \neq j} m_{tr}(i, j, t) \tau(i, j) X_{\text{eff}}(E(i, t)) - \gamma_E X_{\text{eff}}(E(i, t)), \\
\frac{dI(i, t)}{dt} &= \gamma_E X_{\text{eff}}(E(i, t)) - (\mu_m(i) + \gamma_I(i, t)) I(i, t), \\
\frac{dH(i, t)}{dt} &= \gamma_I(i, t) I(i, t) - \left(\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) \right) H(i, t), \\
\frac{dR(i, t)}{dt} &= (1 - \omega(i, t)) \gamma_{HR}(i, t) H(i, t) - \mu_m(i) R(i, t), \\
\frac{dD(i, t)}{dt} &= \omega(i, t) \gamma_{HD}(i, t) H(i, t) - \gamma_D D(i, t), \\
\frac{dB(i, t)}{dt} &= \gamma_D D(i, t),
\end{aligned} \tag{3}$$

El sistema anterior se completa con las condiciones iniciales $S(i, 0)$, $E(i, 0)$, $I(i, 0)$, $H(i, 0)$, $R(i, 0)$, $D(i, 0)$ and $B(i, 0)$ definidas en $[0, +\infty)$; con $i=1, \dots, N_{CO}$.

Observación: La solución explicita del sistema anterior y los valores iniciales no están disponibles generalmente; con el fin de obtener una aproximación de la solución se puede utilizar alguna método de aproximación numérica.

2.5. Salidas del modelo

A continuación, presentamos las salidas utilizadas para analizar los resultados simulados, realizados en la secciones:3, 4. En particular, teniendo en cuenta el intervalo de tiempo $[0, T]$, para cada país i , calculamos los siguientes valores:

- $\text{cumul}_{\text{cases}}(i, t)$: El número acumulativo de casos de EVD en el país i en el instante t , que se puede calcular como:

$$\text{cumul}_{\text{cases}}(i, t) = \text{cumul}_{\text{cases}}(i, 0) + \int_0^t \gamma_I \cdot I(i, t) dt.$$

- $\text{cumul}_{\text{deaths}}(i, t)$: Número de casos acumulados de muertes por EVD en el país i en el instante t , que puede calcularse como:

$$\text{cumul}_{\text{deaths}}(i, t) = \text{cumul}_{\text{deaths}}(i, 0) + \omega(i, t) \int_0^t \gamma_{HD} \cdot H(i, t) dt.$$

- R_0 : Definido como el número medio de infecciones que puede llevar a cabo una persona durante el estado de infección (I) en una población no infectada (Basic reproduction number https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number). En nuestro modelo los parámetros dependientes son el tiempo y el país, por tanto con el fin de aproximar R_0 se propone la siguiente metodología. En primer lugar, teniendo en cuenta el enfoque propuesto en Gomes et al (2014); Legrand et al (2007), calculamos $\overline{CR_0}(i, t)$ y una estimación de R_0 obtenida a partir del Sistema (1) con los parámetros: país (i) y tiempo (t), dado por:

$$\begin{aligned} \overline{CR_0}(i, t) &= \frac{m_I(i, t)\beta_I(i)}{\mu_m(i) + \gamma_I(i, t)} + \frac{\omega(i, t)m_I(i, t)\beta_D(i)}{\gamma_D(i, t)} \\ &+ \frac{m_I(i, t)\beta_H(i)\gamma_I(i, t)}{(\mu_m(i) + \gamma_I(i, t)) \cdot (\mu_m(i) + (1 - \omega(i, t))\gamma_{HR}(i, t) + \omega(i, t)\gamma_{HD}(i, t))}. \end{aligned}$$

Entonces, de acuerdo con el número de personas infectadas en cada país en el instante t se calcula el ratio de media básica reproductiva en t , denotado por $\overline{R_0}(t)$, como

$$\overline{R_0}(t) = \text{mean}_{i=1, \dots, N_p} \left(\frac{\overline{CR_0}(i, t) \cdot (E(i, t) + I(i, t) + H(i, t) + D(i, t))}{\sum_{j=1}^{N_p} E(j, t) + I(j, t) + H(j, t) + D(j, t)} \right).$$

Finalmente, calculamos

$$R_0 = \text{mean}_{t \in [0, T_{\text{máx}}]} \overline{R_0}(t) \text{ and } CR_0(i) = \text{mean}_{t \in [0, T_{\text{máx}}]} \overline{CR_0}(i, t). \quad (4)$$

- TRS(i): Riesgo total del país i para difundir EVD a otros países, teniendo en cuenta el intervalo $[0, T]$, calculado como:

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

TRS (personas) es el número de personas infectadas enviadas a otros países, durante el tiempo considerado.

- TRI(i): Riesgo total de introducción de EVD al país i desde otros países, puede calcularse como:

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

TRI (personas) es el número total de infectados recibidos de otros países en el tiempo $[0, T]$.

- MNH(i): Número máximo de personas hospitalizadas en el país i en el intervalo de tiempo $[0, T]$; calculado como:

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

Recordamos (ver sección 2.1), que C_0 es el número total de días que una persona permanece hospitalizada incluyendo el periodo de convalecencia. Este número puede usarse para estimar el número de camas necesarias en caso de un brote de EVD.

3. Estimación de los parámetros EVD:

Se han utilizado la mayor cantidad de parámetros robustos como sea posible, debido a la falta de información sobre el comportamiento del ébola fuera de África, algunos de ellos se han estimado utilizando hipótesis empíricas. Esta última parte debe ser claramente mejorada en cuanto haya información disponible. Ahora entramos en detalle en cada tipo de parámetro por su categoría.

3.1. Indicadores País

Para el país i , los indicadores usados son:

- $DEN_i \in R^+$: Densidad de población (personas/km².)
- $NP(i, 0) \in N$: Número total de personas vivas o muerta o enterradas por EVD en el instante $t = 0$.
- $GNI_i \in R^+$: Ingreso nacional bruto anual per capita (US\$.persona⁻¹.año⁻¹). Recordamos que la renta nacional bruta es un indicador de la economía del país: la producción nacional y extranjera total producida por los residentes del país i .
- $SAN_i \in R^+$: Gasto medio en salud per capita (US\$.persona⁻¹.año⁻¹). Este es un indicador económico del sistema de salud del país. (La cantidad de dinero invertido por las instituciones públicas y privadas nacionales e internacionales en el sistema sanitario del país.)
- $MLE_i \in R^+$: Esperanza media de vida (días).
- $\mu_n(i) \in [0, 1]$: Ver seccion 2.3

Todos los datos se han obtenido desde el Banco Mundial de datos: <http://data.worldbank.org>.

3.2. Condiciones Iniciales

Considerando el sistema de EDOs (dado en 2.4), correspondiente al estado de la epidemia EVD en varias fechas [6].

Para cada país i en el instante t , podemos estimar la cantidad de personas en estado E, I, H, R, D, B en el instante $t=0$, usando las características del EVD (sección:2.1) y teniendo en cuenta que en cada país i en el instante t denotamos $NRC(i, t)$: Número de afectados (no hospitalizados), $NRD(i, t)$: Número muertes y enterramientos en el instante t , ambas cantidades contadas a partir del 23 Marzo 2014.

- Como la duración en H es de 4,5 días, calculamos $H(i, 0)$ como el número de casos reportados que están vivos en $t=0$, menos el número de casos reportados que están vivos en 4,5 días.

$$H(i, 0) = ((NRC(i, 0) - NRD(i, 0)) - (NRC(i, -4, 5) - NRD(i, -4, 5)))$$

- Como la duración en D es 2 días, calculamos $D(i, t)$ como:

$$D(i, 0) = (NRD(i, 0) - NRD(i, -2))$$

- Como la duración media en los estados E, I y H es 11,4; 5 y 4,5 días respectivamente, consideramos:

$$E(i, 0) = \frac{11,4}{4,5} \cdot TH(i, 0) \text{ y } I(i, 0) = \frac{5}{4,5} \cdot TH(i, 0)$$

Donde: $TH(i,0) = NRC(i,0) - NRC(i,-4,5)$: Número total de personas que alguna vez han estado en estado H en cualquiera de los últimos 4,5 días.

- El número de recuperados $R(i,0)$:

$$R(i, 0) = (NRC(i, 0) - NRD(i, 0) - H(i, 0))$$

- El número de enterrados $B(i,0)$:

$$B(i, 0) = (NRD(i, 0) - D(i, 0))$$

- El número de personas susceptibles $S(i,0)$:

$$S(i, 0) = (NP(i, 0) - E(i, 0) - I(i, 0) - H(i, 0) - R(i, 0) - D(i, 0) - B(i, 0))$$

Todos estos números se redondean al entero mas próximo

3.3. Tasa de flujo migratoria $\tau(i, j)$

La información con respecto a los flujos de migración de 2005-2010 entre países, fueron tomadas de [7], y la base de datos en <http://www.global-migration.info>.

3.4. Características EVD

Los parámetros siguientes se asume que pueden ser debidamente estudiados al disponer de varios conjuntos de datos de cara al brote de ébola del 2014-2015. Haciendo uso de los datos de 2.1 y 3.1, podemos estimar los parámetros de nuestro modelo:

- $\mu_m(i) = 1/MLE_i$ (dia⁻¹)
- $\omega(i) = 0,25 \cdot \frac{SAN_i}{\max_i(SAN_i)} + (0,728 \cdot m_I(i, t)) \cdot (1 - \frac{SAN_i}{\max_i(SAN_i)})$, sabemos que en la epidemia EVD, los porcentajes de mortalidad oscilan entre [25,72.8] %, dependiendo del servicio sanitario [3]. Además de acuerdo a [6], la tasa máxima de mortalidad se ha reducido con la aplicación de las medidas de control, por tanto se ha modelado este efecto multiplicando por la tasa $m_I(i, t)$.
- $\gamma_E = 1/11,4$ (dia⁻¹), $\gamma_D = 1/2$ (dia⁻¹).
- $\gamma_I(i, t) = 1/(d_I - g(i, t))$ (día⁻¹), $\gamma_{HR}(i, t) = 1/(d_{HR} + g(i, t))$ (día⁻¹), $\gamma_{HD} = 1/(d_{HD} + g(i, t))$ (día⁻¹). Donde d_I , d_{HR} y d_{HD} denotan la duración media en días de una persona que pasa del estado I a H, de H a R y de H a D respectivamente sin la aplicación de las medidas de control; $g(i, t) = d_g \cdot (1 - m_I(t, h))$ representa la disminución de la duración

d_I debido a la aplicación de las medidas de control en el país i en el instante t ; i ; y d_g es el máximo número de días que d_I puede ser reducido debido a las medidas de control. Según la sección:2.1, consideramos $d_I = 5$, $d_{HR} = 5$, $d_{HD} = 4,2$ y $d_g = 3$ (Suponiendo que en caso de tener fuertes medidas de control como en Reino Unido, d_I puede ser reducido a 3 días).

- $\beta_I(i)$: Existen varios trabajos para calcular la tasa de contagio $\beta_I(i)$ (modelo SIR). Sin embargo, el valor de esta tasa depende de las características de la epidemia (País, año,etc). Por otra parte el modelo propuesto recoge características novedosas respecto a otros modelos, incluye el movimiento entre países, medidas de control, personas hospitalizadas. Por tanto hemos calculado nuestras propias tasas por un método de regresión considerando tres conjuntos particulares de datos asociados con la evolución del ébola en Guinea, Liberia y Sierra Leona. [6]

- En Guinea, país de origen de EVD, el primer caso se dió en un joven que murió el 6 de Diciembre 2013 y tres personas mas infectadas de su familia. El 24 de Marzo 2014, antes de la aplicación de las medidas de control por las autoridades nacionales e internacionales, se informó de 86 casos y 59 muertos [6]. Después de esta fecha la ayuda internacional hizo bajar la tasa de contagio $\beta_I(\text{Guinea})$. Entonces considerando el sistema de EDOs (1) con $t=0$ (6 de Diciembre 2013), $D=1, E=3$ y todos las demás personas S (susceptibles); el modelo se aplicó hasta $T_{max} = 108$ días (24 de Marzo 2014). En esta simulación no se consideran las medidas de control, es decir (para todo $(i, j, t) \in N \times N \times R$, $m_I(i, t) = m_H(i, t) = m_{tr}(i, j, t) = 1$). Todos los demás parámetros son el conjunto de valores introducidos previamente. Considerando un valor particular de $\beta_{Guinea}^I \in R^+$, al final de la simulación calculamos el error del modelo. Definiendo $\text{Err}(\beta_{Guinea}^I)$ como el valor absoluto del número de casos acumulados hasta el final de nuestra simulación menos $\text{NRC}(\text{Guinea}, T_{max})$. Minimizamos $\text{Err}(\beta_{Guinea}^I)$, considerando un algoritmo dicotómico, empezando $\beta_I(\text{Guinea})=0.117$ (día⁻¹) con óptimo $\beta_I(\text{Guinea})=0,2095$ (día⁻¹)).
- En Sierra Leona, se dieron 33 casos y 10 muertes, el 6 de Julio 2014. Las medidas principales de control se aplicaron el 27 Julio 2014, cuando el número de casos totales acumulados fueron 533 y 233 muertes. Se utilizó la misma técnica de ajuste que en Guinea, con el sistema (1), sin medidas de control, $t=0$ (6 Julio 2014) con $E=85, I=37, H=33, D=10, R=145, B=117$ y todas las demás personas en estado S (Susceptibles), considerando como tiempo máximo $T_{max}=21$ días (fecha final 27 Julio 2014), aplicando la misma técnica que en Guinea. Encontramos $\beta_I(\text{Sierra Leona})=0,3140$ (día⁻¹).
- En Liberia, 131 casos y 84 muertes el 6 Julio 2014. El 4 Agosto 2014, se aplican las medidas de control, 516 casos y 282 muertes. Dado el sistema (1), se inicia con $t=0$ (sin medidas de control), considerando $E=38, I=17, H=15, D=9, R=116, B=75$. $T_{max}=29$ días. Aplicando la misma técnica que para Sierra Leona y Guinea, $\beta_I(\text{Liberia}) = 0,5055$ (día⁻¹).

Teniendo en cuenta estas tres tasas, pues la tasa de países no Africanos es desconocida (por falta de datos), se realiza una regresión no lineal empírica para estimar $\beta_I(i)$. Para ello se supone que $\beta_I(i)$ es una función no decreciente $\beta_I(r_\beta \cdot \text{DEN}_i/\text{GNI}_i)$ donde $r_\beta \in [0, +\infty)$ ($\text{km}^2 \cdot \text{US\$} \cdot \text{personas}^{-2} \cdot \text{año}^{-1}$) es un parámetro que determina la importancia de DEN_i sobre el valor de β_I en comparación con GNI_i . De hecho la variable $r_\beta \cdot \text{DEN}_i/\text{GNI}_i$ es escogida por las siguientes razones:

- 1) Asumimos que cuanto mayor es la población de un país, mayor es la probabilidad de contagio y es el valor superior $\beta_I(i)$
- 2) Cuanto mayor es el nivel de economía de un país, el nivel de educación, menor es el riesgo de transmisión de EVD, siendo $\beta_I(i)$ menor.

Además se propone utilizar una función de la forma:

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

Donde a_β (día^{-1}), b_β (no dimensional) and c_β (día^{-1}) $\in R$. Encontramos los siguientes datos usando el comando 'nlinfit' implementado en Matlab.

- $(\text{DEN}_{\text{Guinea}}/\text{GNI}_{\text{Guinea}}, \beta_I(\text{Guinea})) = (0,1820, 0,2095)$,
- $(\text{DEN}_{\text{SierraLeona}}/\text{GNI}_{\text{SierraLeona}}, \beta_I(\text{Sierra Leona})) = (0,2357, 0,314)$,
- $(\text{DEN}_{\text{Liberia}}/\text{GNI}_{\text{Liberia}}, \beta_I(\text{Liberia})) = (0,3307, 0,50555)$,
- y el punto(0,0) (e.d: suponemos que en las areas no pobladas la tasa de contagio es 0)

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

- $\beta_H(i) = (\beta_I(i)/25)(\text{día}^{-1})$, como la probabilidad de ser infectado por el contacto con personas hospitalizadas (H), es 25 veces menor que ser infectado por personas en estado I (como se explica en la sección 2.1)
- $\beta_D(i) = \beta_I(i)$ (día^{-1}), como la probabilidad de ser infectado por el contacto con personas en el estado D es la misma que en el estado I, (ver sección 2.1)

3.5. Medidas de Control

Estimamos los parametros usados en la ecuacion (2):

- $\lambda(i)$: Primer día t de aplicar las medidas de control en el país i ; $H(i, t) \geq 1$, para todo los países salvo Guinea, Liberia, Mali, Nigeria y Sierra Leona. Para estos países las medidas de control no son aplicadas hasta después de un tiempo de la aparición del primer caso de EVD [6].

- κ_i : Con el fin de adaptar κ_i , consideramos los datos dados por Guinea, Sierra Leona, y Liberia. Además consideramos que $m_{tr}(i, j, t) = m_I(i, t)m_I(j, t)$. En Guinea, las primeras medidas de control se aplican en Marzo de 2014. El número de casos detectados era de 1978 en Diciembre de 2014. Considerando el sistema (1), en $t=0$ (6 de Diciembre de 2013), considerando 3 personas en estado I, 1 persona en estado D y todas las demás libres de enfermedad. el modelo fue simulado con $T_{max} = 306$ días (correspondiente hasta el 7 de Diciembre 2014). En este modelo, las medidas de control fueron aplicadas después de $t=108$ días (es decir $\lambda(\text{Guinea})=108$ días), podemos calcular el error del modelo $\text{Err}(\kappa_{Guinea})$, previamente definido. Para minimizarlo podemos considerar un algoritmo dicotómico que empiece en $\kappa_{Guinea} = 0,001$ y encontrar el valor óptimo $\kappa_{Guinea} = 0,001874(\text{día}^{-1})$.

- En Sierra Leona, las medidas de control intensivas se aplican a partir del 27 de Julio 2014. El 9 de Noviembre 2014, el número de casos reportados era 5368. Usando el mismo método que en Guinea, y considerando el sistema (1) con las mismas condiciones se calcula $\beta_{SierraLeona}^I$. el sistema empieza con $T_{max}=133$ días y medidas de control aplicadas $\lambda(\text{Sierra Leona})=64$ (27 de Julio 2014), encontramos $\kappa_{SierraLeona} = 0,042883$.

- En Liberia, las medidas de control intensivas comenzaron el 4 de Agosto 2014, el 7 Diciembre 2014, el número de afectados era 6822. Utilizando el mismo método de ajuste que Guinea y considerando el sistema (1) con las mismas condiciones se calcula $\beta_{Liberia}^I$, el sistema empieza con $T_{max}=99$ días y medidas de control aplicadas $\lambda(\text{Liberia})=36$, encontramos $\kappa_{Liberia} = 0,042883$.

Teniendo en cuenta estos tres valores se puede llevar acabo una regresión similar a la hecha anteriormente para estimar β_I y así estimar κ_i . Asumimos que κ_i es una función no decreciente, $\bar{\kappa}(r_\kappa \cdot \text{SAN}_i/\text{DEN}_i)$ donde $r_\kappa \in [0, +\infty)$ ($\text{personas}^2 \cdot \text{año} \cdot \text{km}^{-2} \cdot \text{US } \$^{-1}$), valor que determina la importancia de SAN_i en el valor β_I en comparación con DEN_i , de hecho la variable $r_\kappa \cdot \text{SAN}_i/\text{DEN}_i$, se elige por:

- A mayor gasto sanitario más eficacia en las medidas de control aumenta el valor κ_i
- A más densidad de población DEN_i baja la tasa κ_i .
Se propone la ecuación:

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

Donde a_κ (día^{-1}), b_κ (no- dimensional) y c_κ (día^{-1}) $\in R$. Por el método de regresión no lineal en matlab 'nlinfit', se estima:

- $(\text{SAN}_{Guinea}/\text{DEN}_{Guinea}, \bar{\kappa}(\text{Guinea}))=(0.6697,0.00125)$,
- $(\text{SAN}_{SierraLeona}/\text{DEN}_{SierraLeona}, \bar{\kappa}(\text{Sierra Leona}))=(1.1344,0.00227)$,

- $(\text{SAN}_{\text{Liberia}} / \text{DEN}_{\text{Liberia}}, \bar{\kappa}(\text{Liberia})) = (1.4686, 0.00270)$, Con $a_{\kappa} = 0,0132$, $b_{\kappa} = -0,3222$, $c_{\kappa} = -0,1523$ and $r_{\kappa} = 0,0475$

Sin embargo, las medidas de control durante la actual epidemia y la ayuda internacional para erradicar los brotes de EVD proporcionada a partir de Agosto, se asume que los países afectados por EVD tienen un coeficiente de control κ_i de al menos $(\kappa_{\text{Liberia}} + \kappa_{\text{SierraLeona}})/2 = 0,026961$. Consideramos entonces:

$$\kappa(i) = \text{máx} \left(\bar{\kappa} \left(r_{\kappa} \frac{\text{SAN}_i}{\text{DEN}_i} \right), 0,026961 \right).$$

4. Sensibilidad de parámetros

Se considera la simulación a partir de los index cases conocidos de la actual epidemia de EVD, comenzando la simulación referente al 6 Diciembre de 2013 y se deja pasar la epidemia hasta el final (es decir, el tiempo necesario para que el numero de personas en los estados E,I,H,D sean inferiores a 1) o hasta 10 años de simulaciones. Se considera por ello el sistema (3) que se inicio con $t=0$ (6 de Diciembre 2013) con 3 personas en estado infectado (I) y una persona en estado muerto (D) en Guinea, estando el resto de la población en estado libre de enfermedad (S). Los parámetros usados se establecieron en la sección 3.

En las siguientes subsecciones consideramos los diferentes parámetros de entrada del modelo Be-CoDiS y vamos variando sus parámetros calibrados en un rango del 25 %, 10 %, 5 %, -5 %, -10 %, -25 % para observar la influencia de estos sobre las variables de salida, estas a su vez las agruparemos en tres grupos, en un **primer grupo**: numero de casos, muertes y hospitalizaciones. En un **segundo grupo**: la variable R_0 y en un **tercer grupo**: el riesgo de introducir la enfermedad en otro país y el riesgo de propagación dentro de cada país.

4.1. Variable γ_E (dure en el código matlab)

Outputs/dure	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	11220	-60,779	18672	-34,729	23124	-19,167	28607
Cumulative number of deaths	4908	-58,586	7854	-33,727	9659	-18,496	11851
Number of hospitalized persons	573	-65,544	1028	-38,184	1310	-21,227	1663
Estimated RO	1,849	0,735	1,8398	0,234	1,8363	0,044	1,836
Cumulative risk of EVD introduction	0,0075	-29,907	0,0087	-18,692	0,0096	-10,280	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0477	-12,956	0,0552	0,730	0,0527	-3,832	0,0548

Cuadro 2: Relación entre las variables de salida con la variable dure (Duración media de una persona en estado de infectada que no lo manifiesta), e.d en estado (E)

Se puede observar en la tabla:2, figura:2, que si aumentamos la duración media de una persona en estado E, el número de casos, muertes y hospitalizaciones disminuye. (Pues la enfermedad no es todavía contagiosa).

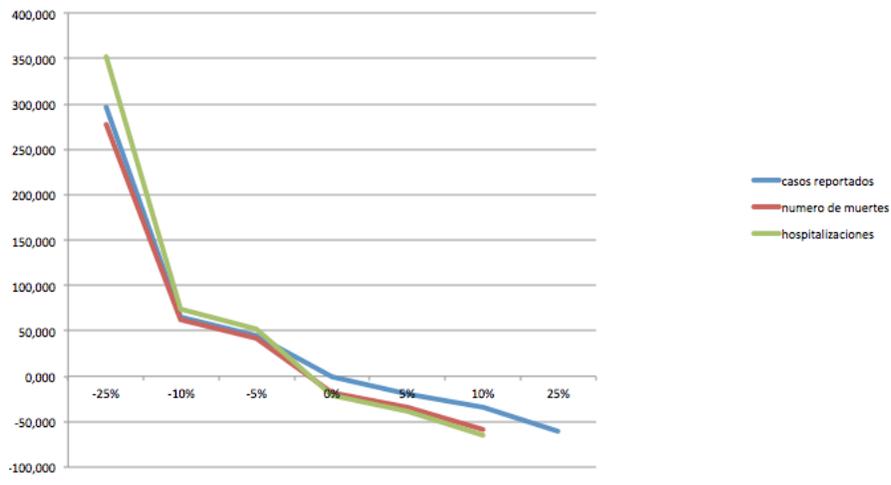


Figura 2: Relación entre la variable dure y el primer grupo de variables de salida

Con R_0 , observando la tabla:2, figura:3, la relación es creciente, lo que quedaría decir que R_0 aumenta, si aumenta el número de días que una persona esta en estado E.

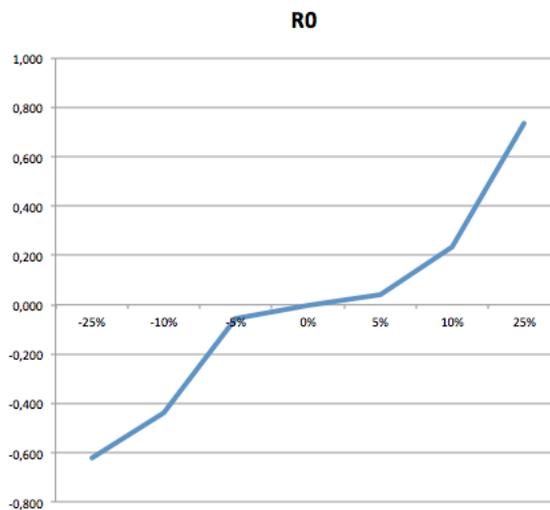


Figura 3: Relación entre la variable dure y el segundo grupo de variables de salida

Con respecto a la variables de transmisión de la enfermedad entre países y dentro de cada país, viendo la tabla:2, figura:4 se observan que no aumentan al no estar la enfermedad todavia en un estado contagioso.

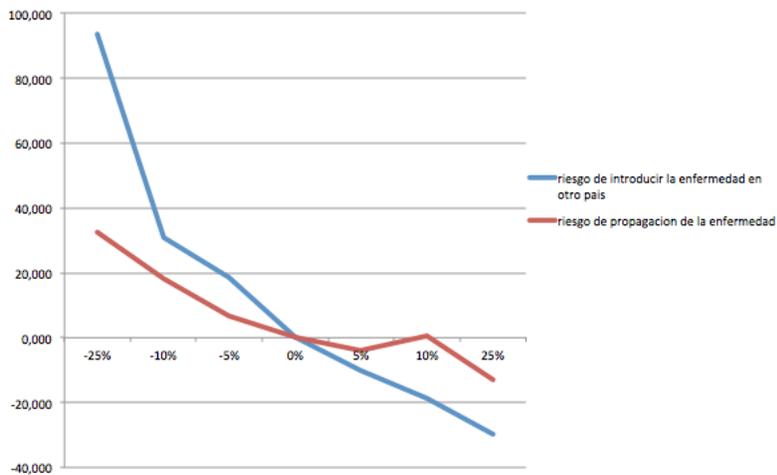


Figura 4: Relación entre las variable dure y el tercer grupo de variables de salida

4.2. 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
Cumulative number of deaths	784252	6517,602	72995	515,940	29543	149,287	11851
Number of hospitalized persons	146823	8728,803	11609	598,076	4431	166,446	1663
Estimated RO	2,0211	10,112	1,9817	7,965	1,9152	4,342	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,381	3460,748	0,0475	343,925	0,0228	113,084	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,6875	1154,562	0,1315	139,964	0,0838	52,920	0,0548

Cuadro 3: Relación entre las variables de salida con la variable de entrada duri (Duración media de una persona en estado de infectada que lo manifiesta), e.d en estado (I)

Viendo la tabla:3, figura:5, vemos que si aumentamos el tiempo medio de una persona en estado I, aumentan los casos reportados, el número de muertes y de hospitalizaciones con incremento exponencial a partir del 10%.

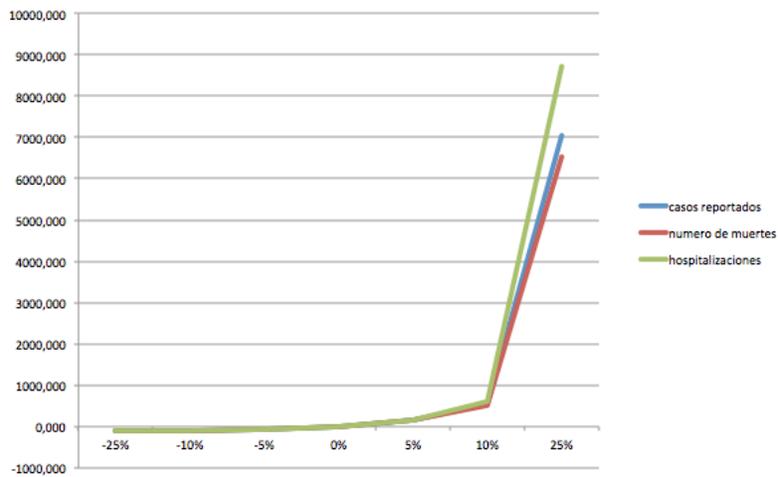


Figura 5: Relación entre la variable duri y el primer grupo de variables de salida

Observando la tabla:3, figura:6, podemos ver que aumentando la duración media de una persona en estado I, aumenta R_0 .

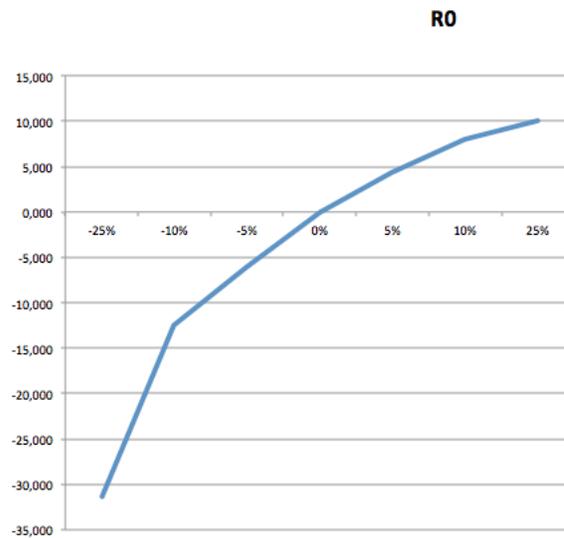


Figura 6: Relación entre las variable duri y el segundo grupo de variables de salida

A partir de la tabla:3, figura:7, podemos observar que aumentando la variable duri, también aumenta tanto el riesgo de introducir la enfermedad a otros países como la de propagación de la enfermedad dentro del país, de forma exponencial.

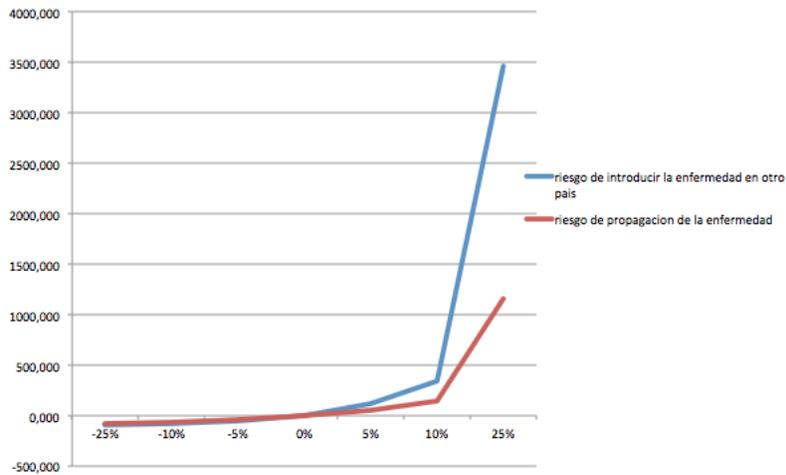


Figura 7: Relación entre las variable duri y el tercer grupo de variables de salida

4.3. 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
Cumulative number of deaths	4981	-57,970	8234	-30,521	9789	-30,521	11851
Number of hospitalizedpersons	862	-48,166	1254	-24,594	1431	-24,594	1663
Estimated R0	1,9175	4,467	1,8781	2,321	1,8524	2,321	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0048	-55,140	0,008	-25,234	0,0091	-25,234	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0349	-36,314	0,0466	-14,964	0,05	-14,964	0,0548

Cuadro 4: Relación entre las variables de salida con la variable durhd (duración media de una persona del estado hospitalizada a fallecida)

Viendo la tabla:4, figura:8, podemos observar que retrasar la muerte de una persona, retrasa el número de casos reportados, las muertes y las hospitalizaciones.

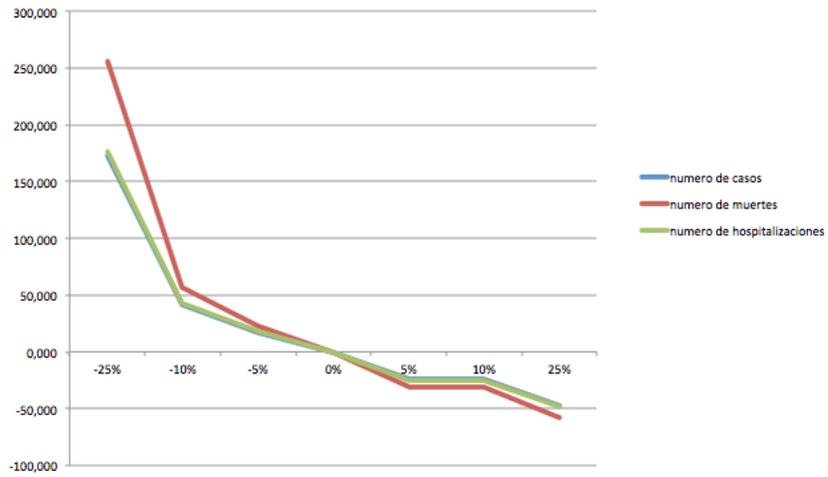


Figura 8: Relación entre la variable durhd y el primer grupo de variables de salida

A partir de la tabla:4, figura:9, podemos observar que retrasar la muerte de una persona hospitalizada aumenta R_0 pero de forma mas moderada que una persona en estado I (pues la tasa beta efectiva de alguien en estado H es 30 veces mas pequeño que alguien en estado I)

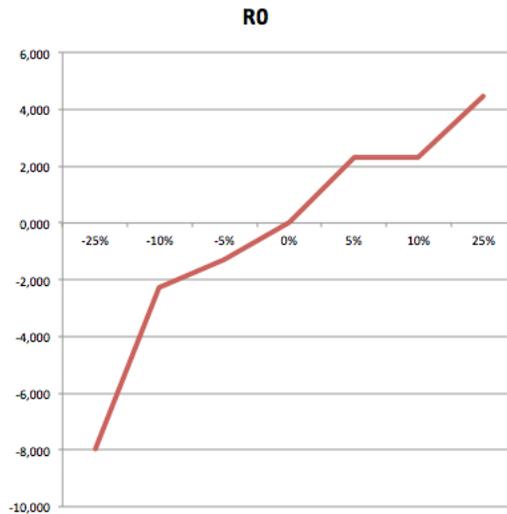


Figura 9: Relación entre la variable durhd y el segundo grupo de variables de salida

A partir de la tabla:4, figura:10, observamos que retrasar la muerte de una persona hospitalizada, retrasa el riesgo de propagación de la enfermedad entre los países y también dentro

de cada país.

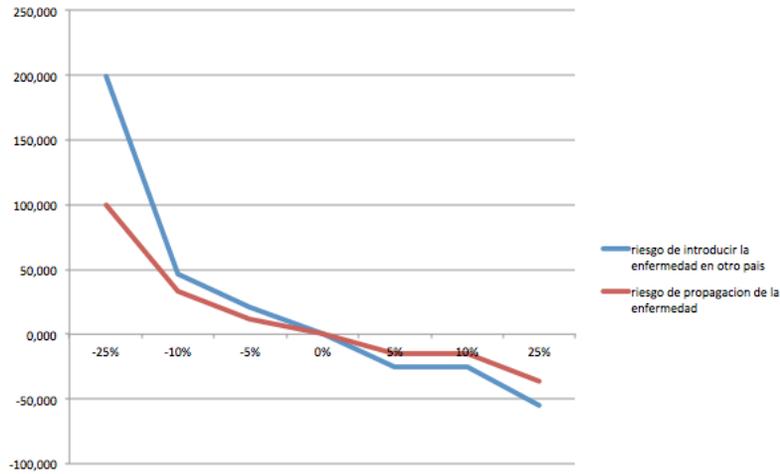


Figura 10: Relación entre la variable durhd y el tercer grupo de variables de salida

4.4. Variable γ_{HR} (durhr en el código matlab)

Outputs/durhr	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	54297	89,803	28607	0	28607	0	28607
Cumulative number of deaths	26244	121,450	11851	0	11851	0	11851
Number of hospitalized persons	3407	104,871	1663	0	1663	0	1663
Estimated RO	1,9070	3,895	1,8355	0	1,8355	0	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0191	78,505	0,0107	0	0,0107	0	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0790	44,161	0,0548	0	0,0548	0	0,0548

Cuadro 5: Relación entre las variables de salida con la variable durhr (duración media de una persona del estado hospitalizada a recuperada)

Viendo la tabla:5, figura:11 se observa que aumentando la duración media de una persona en estado de hospitalizada a recuperada, aumentan el número de casos reportados, muertes y hospitalizaciones a partir del incremento del 25 % en el valor del parámetro.

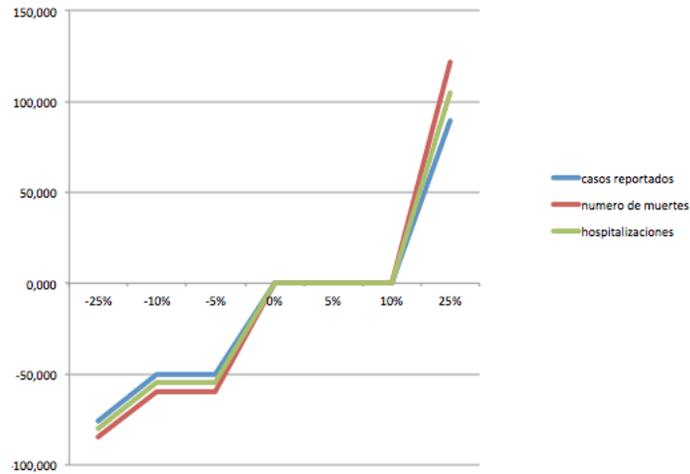


Figura 11: Relación entre la variable durhr y el primer grupo de variables de salida

La relación entre la variable durhr y la variable R_0 , podemos observar la tabla:5 y figura:12, que retrasar la recuperación de una persona hospitalizada aumenta el valor R_0 , aunque no tanto como en el caso de la variable durhd.

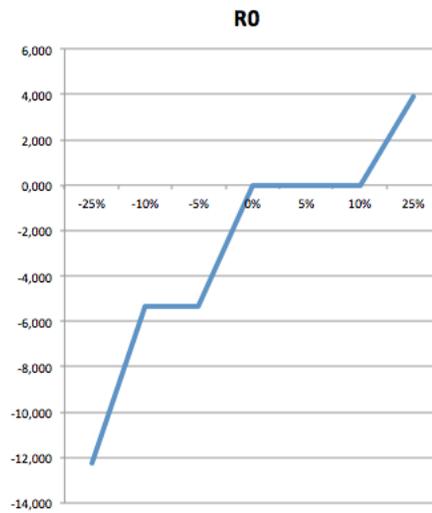


Figura 12: Relación entre la variable durhr y el segundo grupo de variables de salida

A partir de la tabla:5, figura:13, observamos que aumentar el valor de durhr, aumenta el riesgo de introducir la enfermedad en otro país y la propagación de la enfermedad dentro del país a partir de un aumento en el parámetro de la variable durhr del 25%.

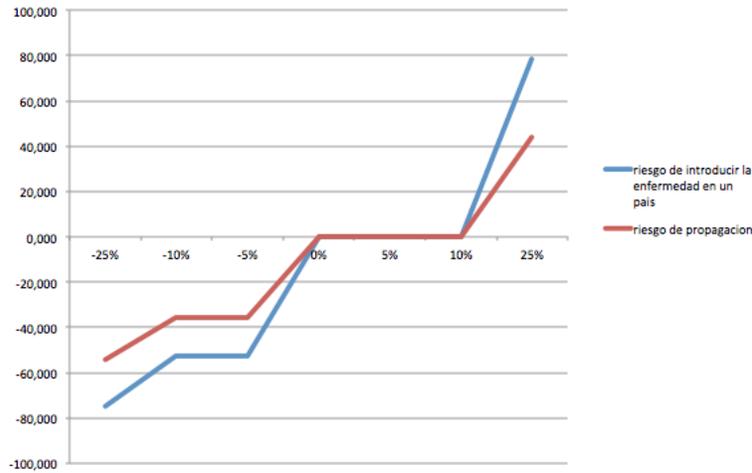


Figura 13: Relación entre la variable durhr y el tercer grupo de variables de salida

4.5. 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
Cumulative number of deaths	10138	-14,454	11108	-6,270	11469	-3,223	11851
Number of hospitalized persons	1448	-12,928	1570	-5,592	1615	-2,886	1663
Estimated R0	1,8272	-0,452	1,832	-0,191	1,8337	-0,098	1,8355
Cumulative risk of EVD introduccion	0,0098	-8,411	0,0103	-3,738	0,0105	-1,869	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0534	-2,555	0,0545	-0,547	0,0556	1,460	0,0548

Cuadro 6: Relación entre las variables de salida con la variable varduri (reducción máxima de una persona en estado I, debido a las medidas de control)

Como podemos observar en la tabla:6, figura:14, la relación entre la variable varduri y las variables de salida del primer grupo, aumentando la reducción máxima de una persona en estado I, debido a las medidas de control, se reducen el número de casos, muertes y hospitalizaciones.

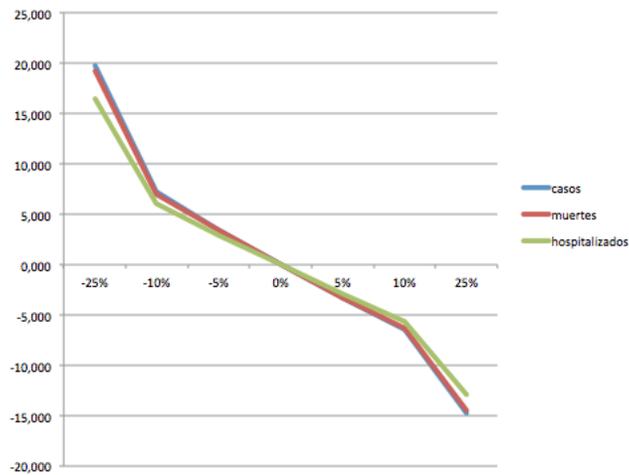


Figura 14: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable varduri

Viendo la tabla:6, figura:15, la relación entre la variable varduri y la variable R_0 , aumentando la reducción máxima de una persona en estado I, debido a las medidas de control, se reduce el valor de R_0 .

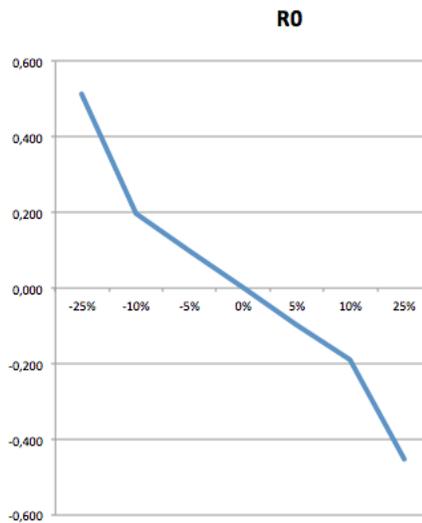


Figura 15: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable varduri

A partir de la tabla:6, figura:16, se tiene que aumentar la variable varduri, reduce tanto el riesgo de introducir la enfermedad en otro país, como la propagación dentro del país.

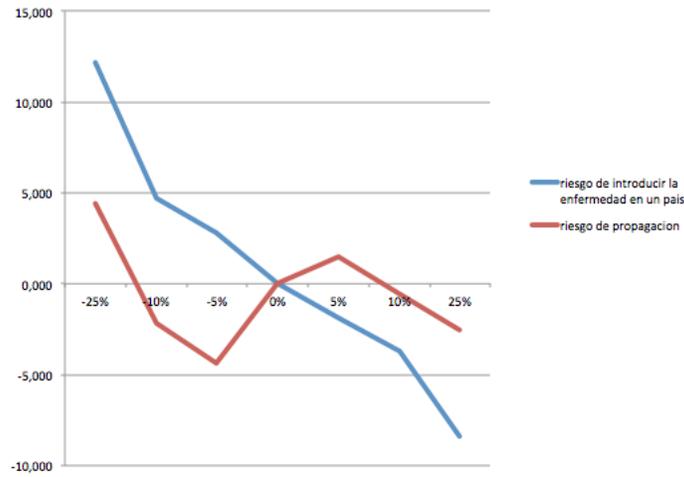


Figura 16: Relación entre el grupo tercero de las variables de salida con la variable varduri

4.6. Variable $\gamma_D(i, t)$ (durd en el código matlab)

Outputs/durd	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	61603	115,342	39147	36,844	33324	16,489	28607
Cumulative number of deaths	25999	119,382	16312	37,642	13868	17,020	11851
Number of hospitalized persons	3601	116,536	2275	36,801	1941	16,717	1663
Estimated R0	1,8164	-1,041	1,8374	0,104	1,8333	-0,120	1,8355
Cumulative risk of EVD introduccion	0,0246	129,907	0,0151	41,121	0,0127	18,692	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0926	68,978	0,07	27,737	0,061	11,314	0,0548

Cuadro 7: Relación entre las variables de salida con la variable durd (duración media de una persona en estado fallecida en días)

Según se puede observar en la tabla:7, figura:17, la relación entre la variable durd y las variables de salida del primer grupo, aumentando la duración media de una persona en estado de fallecida en días, aumenta el número de casos, muertes y hospitalizaciones.

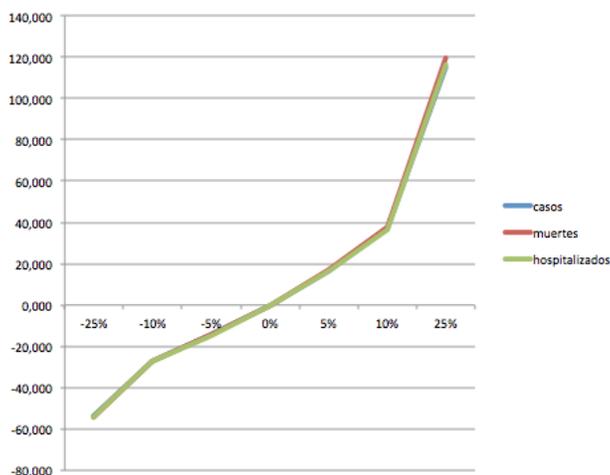


Figura 17: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable durd(duración media de una persona en estado fallecida en días)

A la vista de la tabla:7, figura:18, la variable durd no es significativa sobre la variable R_0 .

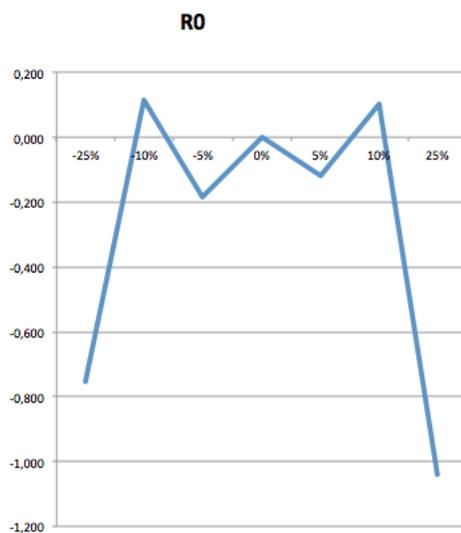


Figura 18: Relación entre el grupo segundo de las variables de salida con la variable durd (duración media de una persona en estado fallecida en días)

A partir de la tabla:7, figura:19, aumentando la variable durd, aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países y dentro de cada país.

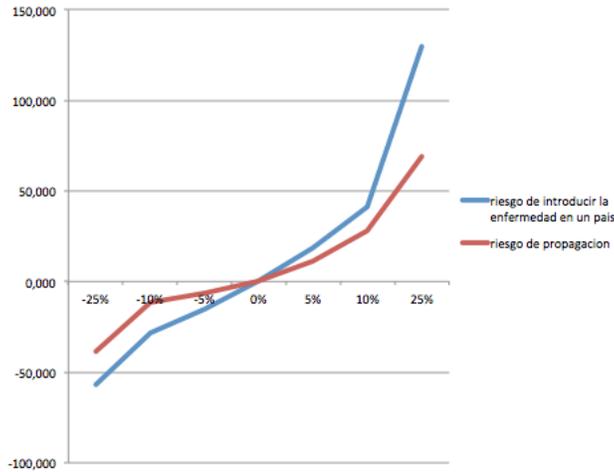


Figura 19: Relación entre el grupo tercero de la variables de salida con la variable durd

4.7. 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 hospitalizedpersons	429249	25711,726	21381	1185,689	6095	266,506	1663	0	458	-72,459	127	-92,363	5	-99,699
Estimated RO	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 introduccion	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

Cuadro 8: Relación entre las variables de salida con la variable Xbet (tasa de transmisión beta entre los países Liberia, Sierra Leona y Guinea)

Observando la tabla:8, figura:20,la relación entre la variable Xbet y las variables de salida del primer grupo, podemos observar que incrementar el valor de la tasa de transmisión de la enfermedad de los tres países Africanos hace que crezcan de forma exponencial el número de casos reportados, muertes y hospitalizaciones.

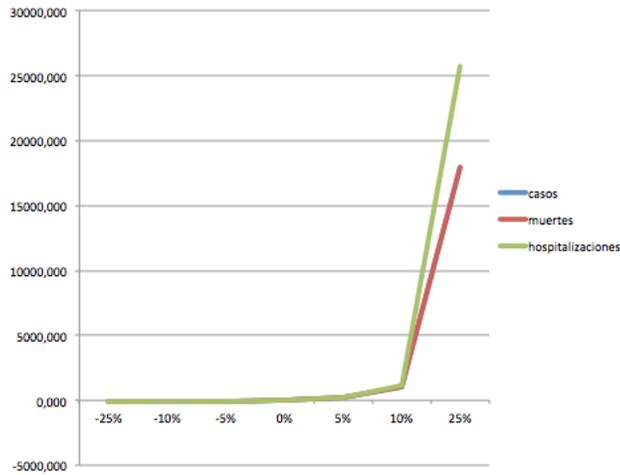


Figura 20: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable Xbet (tasa de transmisión beta entre los países Liberia, Sierra Leona y Guinea)

A partir de la tabla:8, figura:21, se observa un aumento de R_0 , si aumentamos la variable Xbet (tasa de transmisión beta entre los países Liberia, Sierra Leona y Guinea), salvo en +25 % del valor Xbet que presenta una caída brusca, lo cual es causa del redondeo al manejar numero pequeños.

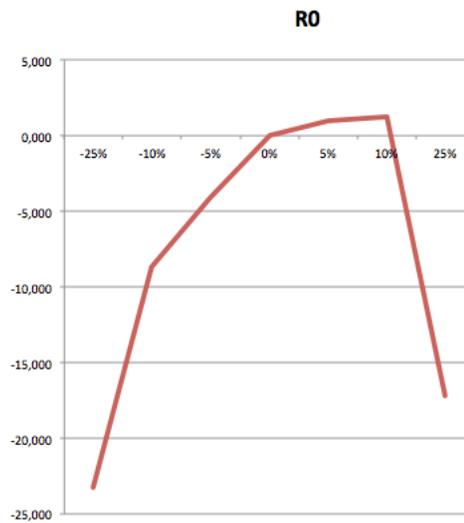


Figura 21: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable Xbet(tasa de transmisión beta entre los países Liberia, Sierra Leona y Guinea)

Viendo la tabla:8, figura:22, aumentando la variable Xbet de los países Liberia, Sierra Leona y Guinea, aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países y dentro

de cada país, de forma exponencial, sobre todo el riesgo de transmisión a otros países.

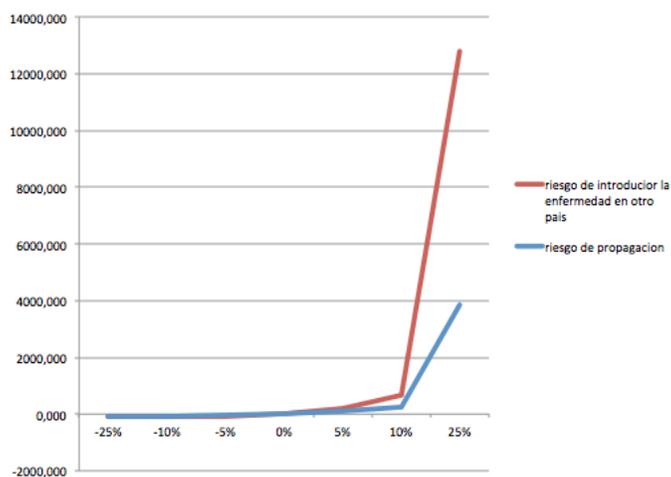


Figura 22: Relación entre el grupo tercero de las variables de salida con la variable Xbet (tasa de transmisión beta entre los países Liberia, Sierra Leona y Guinea)

4.8. 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
Cumulative number of deaths	14399	21,500	12799	7,999	12346	4,177	11851
Number of hospitalized persons	2050	23,271	1803	8,419	1741	4,690	1663
Estimated RO	2,0335	10,787	1,9175	4,467	1,8766	2,239	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0127	18,692	0,01115	4,206	0,0111	3,738	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0605	10,401	0,0548	0,000	0,0532	-2,920	0,0548

Cuadro 9: Relación entre las variables de salida con la variable coefh

Viendo la tabla:9, figura:23, la relación entre la variable coefh y las variables de salida del primer grupo, podemos observar que presenta un crecimiento casi lineal.

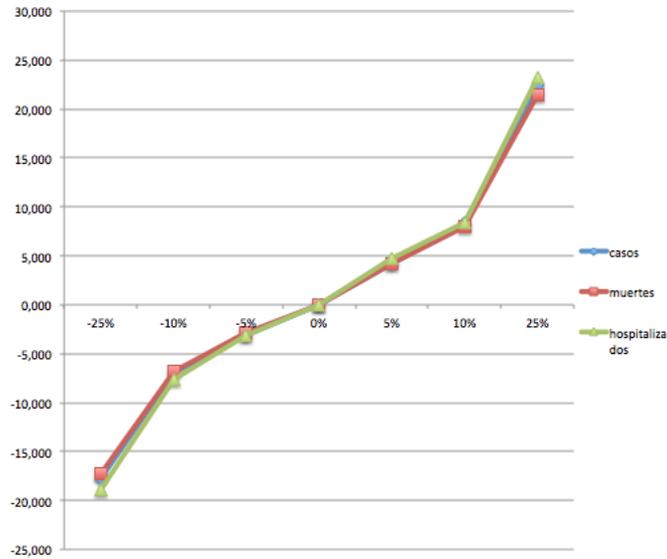


Figura 23: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable coefh

A partir de la tabla:9, figura:24, se presenta un aumento en R_0 , si aumentamos la variable coefh, esto se debe a un aumento en la tasa $\beta_H(i)$ y la tasa $\beta_I(i)$ se queda igual

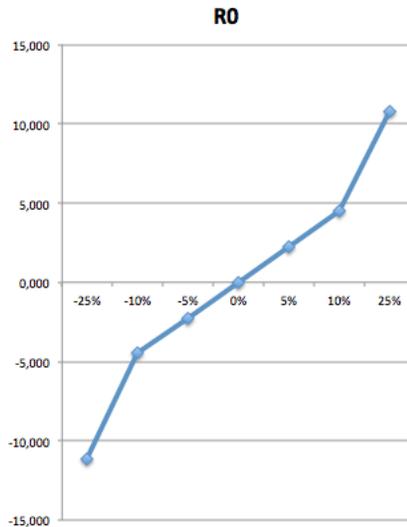


Figura 24: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable coefh

Con la tabla:9, figura:25, la relación coefh con las variables de salida del tercer grupo, aumentando la variable coefh aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países así como el riesgo de propagación dentro del país.

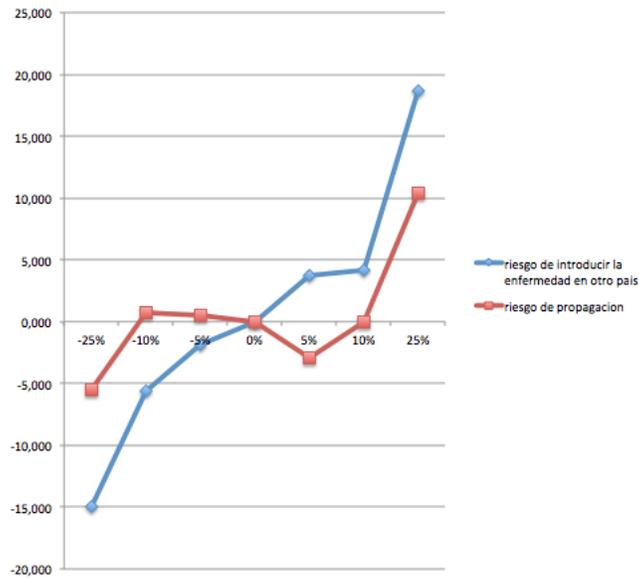


Figura 25: Relación entre el grupo tercero de las variables de salida con la variable coefh (tasa de transmisión de personas infectadas a hospitalizadas)

4.9. Ratio $\beta_D(i)/\beta_I(i)$ (coefd en el código matlab)

Outputs/coefd	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	64502	125,476	39590	38,393	33690	17,768	28607
Cumulative number of deaths	27214	129,635	16530	39,482	14017	18,277	11851
Number of hospitalized persons	3783	127,480	2313	39,086	1966	18,220	1663
Estimated R0	1,8149	-1,122	1,8374	0,104	1,8332	-0,125	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0127	18,692	0,0153	42,991	0,0128	19,626	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0605	10,401	0,071	29,562	0,0614	12,044	0,0548

Cuadro 10: Relación entre las variables de salida con la variable coefd

Observando la tabla:10, figura:26, la relación entre la variable coefd y las variables de salida del primer grupo, podemos observar que al aumentar el parámetro coefd, el número de casos, infectados y muertos aumentan de manera mucho más rápida que en el caso de la variable coefh. Por lo que podríamos decir que las personas muertas tienen mayor riesgo de propagar la enfermedad que las personas hospitalizadas.

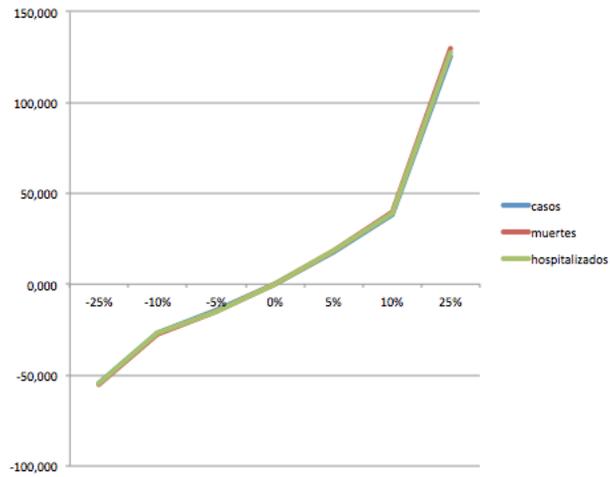


Figura 26: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable coefd

Viendo la tabla:10, figura:27, podemos decir que la variable coefd no tiene impacto significativo sobre la variable R_0 , lo cual se debe a errores numéricos, pues debería aumentar o disminuir de forma significativa al variar la tasa $\beta_D(i)$.

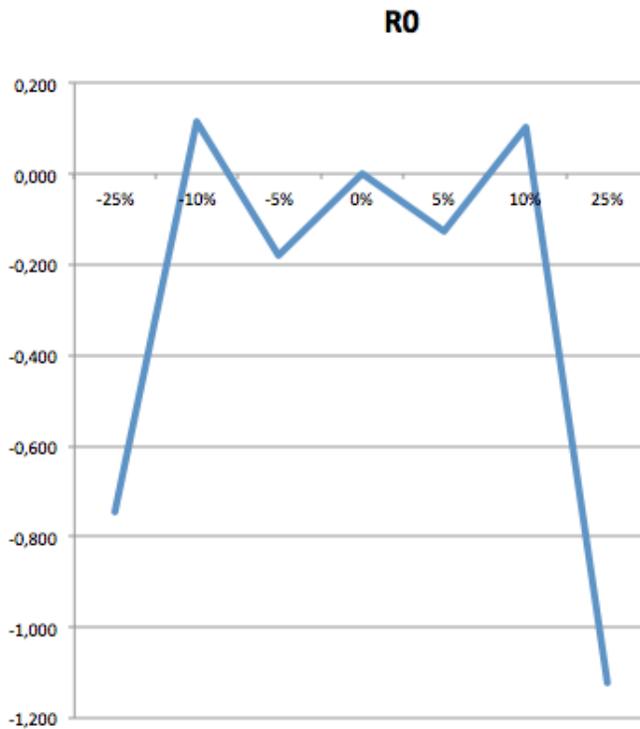


Figura 27: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable coefd

Viendo la tabla:10, figura:28, la relación entre la variable coefd con las variables de salida del tercer grupo, aumentando la variable coefd aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países así como el riesgo de propagación dentro del país.

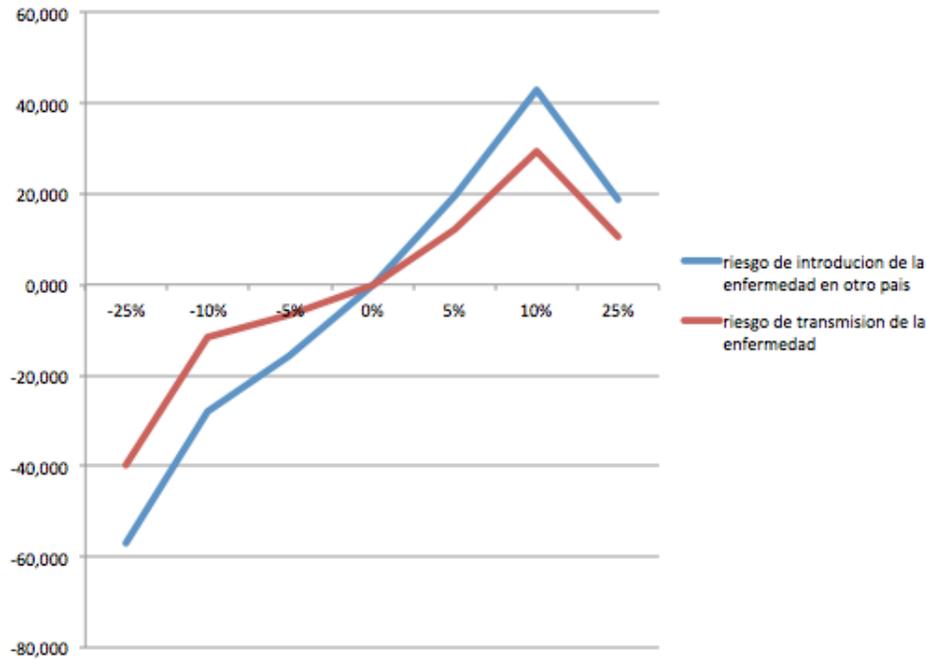


Figura 28: Relación entre el grupo tercero de las variables de salida con la variable coefd

4.10. 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
Cumulative number of deaths	7970	-32,748	10080	-14,944	10896	-8,058	11851
Number of hospitalized persons	1145	-31,149	1437	-13,590	1541	-7,336	1663
Estimated R0	1,8434	0,430	1,8363	0,044	1,8357	0,011	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,008	-25,234	0,0095	-11,215	0,0101	-5,607	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0504	-8,029	0,0517	-5,657	0,055	0,365	0,0548

Cuadro 11: Relación entre las variables de salida y la variable Xcmes

A partir de la tabla:11, figura:29, la relación entre la variable Xcmes y las variables de salida del primer grupo, un aumento en las medidas de control, disminuye el número de casos, muertes y hospitalizaciones.

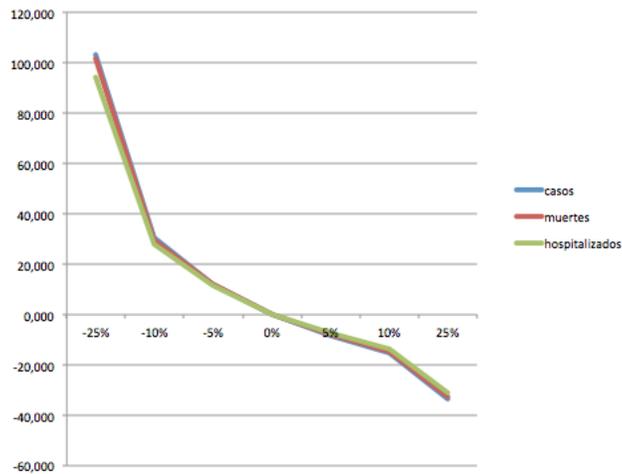


Figura 29: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable Xcmes

Viendo la tabla:11, figura:30, la variable Xcmes no parece tan significativa como Xbet sobre el valor R_0 .

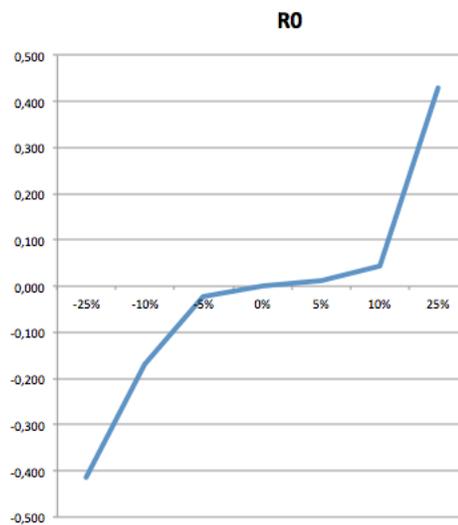


Figura 30: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable Xcmes

La relación entre la variable Xcmes con las variables de salida del tercer grupo, viendo la tabla:11, figura:31, aumentando la variable Xcmes disminuyen los riesgos de introducir la enfermedad en otros países así como el riesgo de propagación dentro del país.

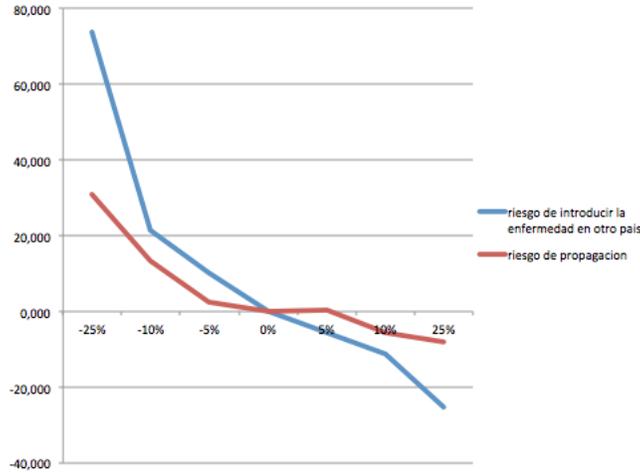


Figura 31: Relación entre el grupo tercero de la variables de salida con la variable Xcmes

4.11. $X_{\epsilon_{\text{fit}}}(E(i, t))$ (filtE en el código matlab)

filtE (Umbral de filtro para evitar la infección en países con bajo número de personas E (Infectadas que no manifiestan síntomas)),

Outputs/filtE	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	28781	0,608	28839	0,811	28863	0,895	28607
Cumulative number of deaths	11915	0,540	11945	0,793	11966	0,970	11851
Number of hospitalizedpersons	1652	-0,661	1666	0,180	1678	0,902	1663
Estimated RO	1,8357	0,011	1,8356	0,005	1,8355	0,000	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0108	0,935	0,0108	0,935	0,0108	0,935	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,055	0,365	0,055	0,365	0,0551	0,547	0,0548

Cuadro 12: Relación entre las variables de salida y el filtro filtE

4.12. $\sum_{i \neq j} m_{\text{tr}}(i, j, t) \tau(i, j) X_{\epsilon_{\text{fit}}}(E(i, t))$ (filtT en el código matlab)

filtT (Umbral de filtro para evitar la infección en países con bajo número de personas E (Infectadas que no lo manifiestan)),

Outputs/filtT	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	28607	0	28607	0	28607	0	28606
Cumulative number of deaths	11851	0	11851	0	11851	0	11851
Number of hospitalizedpersons	1663	0	1663	0	1663	0	1663
Estimated RO	1,8355	0	1,8355	0	1,8355	0	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0108	0,935	0,0108	0,935	0,0107	0	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0783	42,883	0,0747	36,314	0,0685	25	0,0548

Cuadro 13: Relación entre las variables de salida y el filtro fila

Viendo las tablas:12,13, podemos decir que el modelo es robusto, pues variaciones en los filtros filtE, filtT no presentan cambios significativos en las variables de salida.

4.13. Cota inferior de $\omega(i, t)$ (edrmi en el código matlab)

Outputs/edrmi	25 Variacion	10 Variacion	5 Variacion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	43672	52,662	34113	19,247	31435	9,886	28607
Cumulative number of deaths	20027	68,990	14704	24,074	13289	12,134	11851
Number of hospitalizedpersons	2496	50,090	1968	18,340	1826	9,802	1663
Estimated R0	1,8373	0,098	1,8338	-0,093	1,837	0,082	1,8355
Cumulative risk of EVD introduccion	0,0137	28,037	0,0119	11,215	0,0113	5,607	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0635	15,876	0,0567	3,467	0,0542	-1,095	0,0548

Cuadro 14: Relación entre las variables de salida y la variable edrmi

La relación entre la variable edrmi y las variables de salida del primer grupo, como podemos ver la tabla:14, figura:32, si aumentamos la tasa mínima de fatalidad, aumentan los casos reportados, las muertes y las hospitalizaciones.

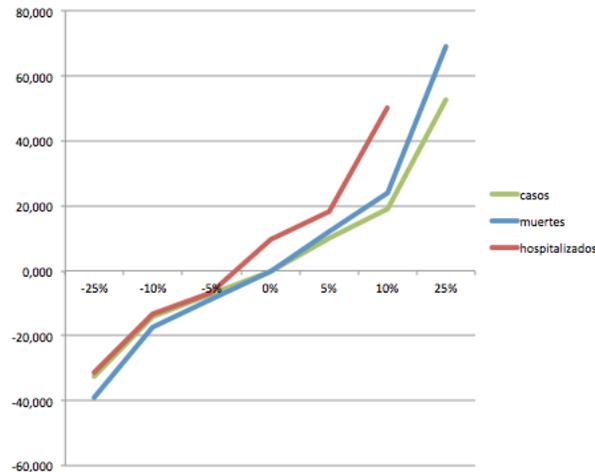


Figura 32: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable edrmi

Viendo la tabla:14, figura:33, la variable edrmi para R_0 no es significativo, esto se debe a que el parámetro es pequeño, luego el 25% de la variación no es demasiado. Por tanto debido a errores numéricos no se puede observar una relación clara.

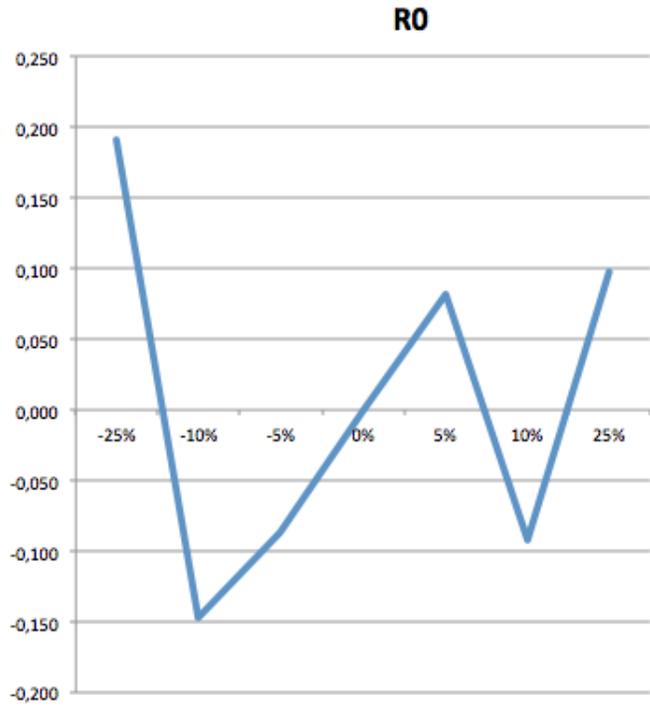


Figura 33: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable edrmi

A la vista de la tabla:14, figura:34, la relación entre la variable edrmi con las variables de salida del tercer grupo, aumentando la variable edrmi aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países así como el riesgo de propagación dentro del país.

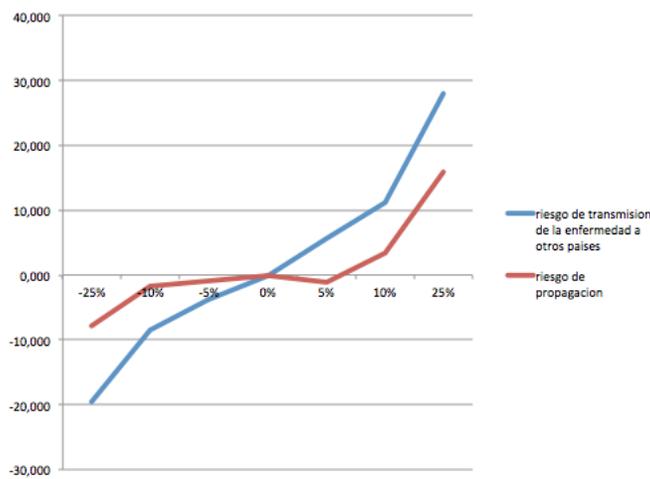


Figura 34: Relación entre el grupo tercero de la variables de salida con la variable edrmi

4.14. Cota superior de $\omega(i, t)$ (edrma en el código matlab)

Outputs/edrma	25 Variacion	10 Variacion	5 Valoracion	0 Variacion	-5 Variacion	-10 Variacion	-25 Variacion
Cumulative number of cases	43306	51,383	33632	17,566	31267	9,298	28607
Cumulative number of deaths	21304	79,765	14893	25,669	13378	12,885	11851
Number of hospitalized persons	2398	44,197	1916	15,213	1799	8,178	1663
Estimated RO	1,825	-0,572	1,8292	-0,343	1,8352	-0,016	1,8355
Cumulative risk of EVD introduction	0,0206	92,523	0,0139	29,907	0,0123	14,953	0,0107
Cumulative risk of EVD spread	0,0851	55,292	0,0665	21,350	0,0586	6,934	0,0548

Cuadro 15: Relación entre las variables de salida y la variable edrma

Observando la tabla:15, figura:35, la relación entre la variable edrma y las variables de salida del primer grupo, al aumentar la tasa de fatalidad aumenta el número de casos, de muertes y de hospitalizaciones.

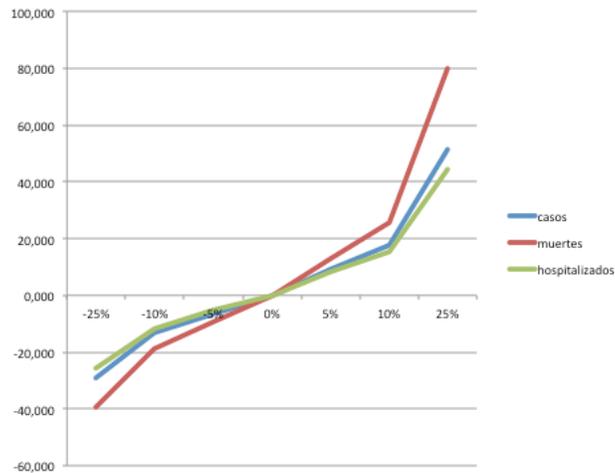


Figura 35: Relación entre el grupo primero de las variables de salida con la variable edrma

En la tabla:15, figura:36, se puede ver que la variable edrma para R_0 no es demasiado significativo, por la misma razón que sucedía con la variable edrmi.

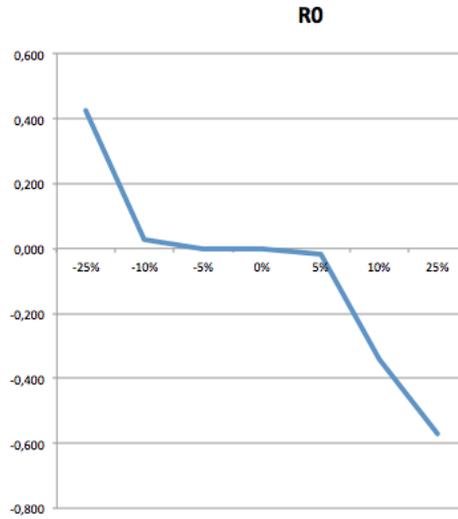


Figura 36: Relación entre el grupo segundo de la variables de salida con la variable edrma

A partir de la tabla:15, figura:37, podemos ver que aumentando la variable edrma aumentan los riesgos de introducir la enfermedad en otros países así como el riesgo de propagación dentro del país.

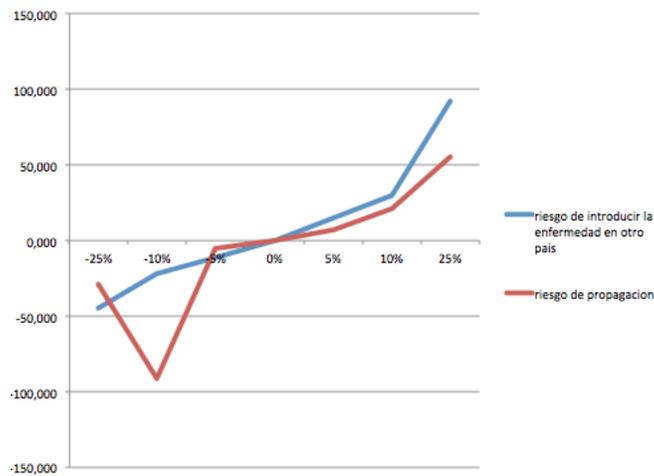


Figura 37: Relación entre el grupo tercero de la variables de salida con la variable edrma

5. Conclusiones

En este trabajo, se ha presentado una formulación matemática a un modelo epidemiológico particularizado al caso del ébola, esto se ha llevado a cabo con Be-CoDiS que considera un modelo determinista individual (cada país) y posteriormente una interacción entre países debido a la posible propagación. Ambos modelos basados en EDOs. Las principales características del modelo son la combinación de los efectos del flujo migratorio entre países y las medidas de control. El modelo ha sido validado considerando la epidemia de ébola 2014-2015 [1], que empezó en África y llegó a ser una amenaza global y reproduce de manera razonable la evolución de la epidemia.

Finalmente se realiza un análisis de sensibilidad de parámetros, en donde se ha obtenido que las variables que mas influyen aumentando la propagación de la epidemia son los parámetros:

- Duri: (duración media de una persona en estado de infectada) ,
- Xbet: (tasa de transmisión de los países Liberia, Sierra Leona y Guinea).

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

- Xcmes (valor de control del parámetro kappa:eficiencia de la medida de control) poca inversion produce una gran reducción de la propagación de la epidemia.
- Varduri (reducción máxima de una persona en estado I).
- Durhd: retrasar la muerte de personas hospitalizadas retrasa la evolución de la epidemia.
- Coefh: La tasa de transmisión de la enfermedad en personas hospitalizadas es mucho mas baja que la tasa de infección que se produce fuera del hospital (Xbet).

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.

Referencias

- [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.*