



**Máster Oficial en Estadística Aplicada**

*Departamento de Estadística e Investigación Operativa*

*Trabajo Fin de Máster*

**MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS EN R:  
EL LIBRO EPIESTIM**

Luis Gómez Maldonado

Tutor: Andrés González Carmona

Granada, Septiembre de 2012

*Trabajo Fin de Máster*

**MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS EN R:  
EL LIBRO EPIESTIM**

Fdo.: Luis Gómez Maldonado	Vº Bº El Tutor  Fdo.: Andrés González Carmona
----------------------------	--

Granada, Septiembre de 2012



# ÍNDICE

## Capítulo I: Introducción y marco teórico

<b>1.1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas.....</b>	<b>2</b>
1.2.1. Conceptos básicos de epidemiología .....	2
1.2.2. Modelo <i>SI</i> .....	4
Simulación con R de un modelo <i>SI</i> .....	5
1.2.3. Modelo <i>SIS</i> .....	8
Simulación con R de un modelo <i>SIS</i> .....	10
1.2.4. Modelo <i>SIR</i> .....	12
Simulación con R de un modelo <i>SIR</i> .....	15
<b>1.3. Interpretación de las curvas epidémicas .....</b>	<b>18</b>

## Capítulo II: Descripción del libro *EpiEstim*

<b>2.1. Resumen del libro <i>EpiEstim</i>.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. La función <i>DiscrSI</i>.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3. La función <i>EstimateR</i> .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4. Conjunto de datos <i>Flu1918</i>.....</b>	<b>33</b>
<b>2.5. Conjunto de datos <i>Flu2009</i>.....</b>	<b>35</b>
<b>2.6. Conjunto de datos <i>Measles1861</i> .....</b>	<b>36</b>
<b>2.7. La función <i>OverallInfectivity</i>.....</b>	<b>37</b>
<b>2.8. Conjunto de datos <i>SARS2003</i> .....</b>	<b>38</b>
<b>2.9. Conjunto de datos <i>Smallpox1972</i> .....</b>	<b>39</b>

## Capítulo III: Aplicación con datos reales

<b>3.1. Análisis de las curvas epidémicas.....</b>	<b>42</b>
3.1.1. Epidemia de sarampión en Hagelloch (1861) .....	43
3.1.2. Datos de la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore .....	44

3.1.3. Epidemia de viruela en Kosovo (1972).....	46
3.1.4. Epidemia de SARS en Hong Kong (2003) .....	47
3.1.5. Datos de la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania .....	49
<b>3.2. Cálculo de la distribución discreta del intervalo de serie .....</b>	<b>51</b>
3.2.1. Distribución discreta del intervalo de serie de la gripe .....	51
3.2.2. Distribución discreta del intervalo de serie del sarampión .....	52
3.2.3. Distribución discreta del intervalo de serie de la viruela .....	54
3.2.4. Distribución discreta del intervalo de serie del SARS .....	55
<b>3.3. Estimación del número reproductivo básico <math>R_0</math>.....</b>	<b>56</b>
3.3.1. Estimación de $R_0$ para la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861).....	57
3.3.2. Estimación de $R_0$ para la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore.....	59
3.3.3. Estimación de $R_0$ para la epidemia de viruela en Kosovo (1972) .....	61
3.3.4. Estimación de $R_0$ para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003).....	63
3.3.5. Estimación de $R_0$ para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania.....	65
<b>3.4. Cálculo de la infectividad global <math>\lambda_t</math>.....</b>	<b>68</b>
3.4.1. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861).....	69
3.4.2. Cálculo de $\lambda_t$ para la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore.....	70
3.4.3. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de viruela en Kosovo (1972) .....	72
3.4.4. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003).....	73
3.4.5. Cálculo de $\lambda_t$ para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania .....	75
<b>Bibliografía .....</b>	<b>78</b>



# Capítulo I: Introducción y marco teórico

## 1.1. Introducción

La construcción de modelos matemáticos es una de las herramientas utilizadas hoy en día para el estudio de problemas en Medicina, Biología, Fisiología, Bioquímica, Epidemiología, Farmacocinética, entre otras áreas del conocimiento; sus objetivos primordiales son describir, explicar y predecir fenómenos y procesos en dichas áreas.

En el presente trabajo se estudiarán diferentes modelos matemáticos utilizados en el ámbito de la Epidemiología para explicar y predecir el comportamiento de agentes infecciosos y potencialmente dañinos a poblaciones, principalmente humanas.

En Epidemiología es probable que se formularan teorías sobre la naturaleza de las enfermedades infecciosas desde tiempos remotos, sin embargo, el primer artículo conocido que incluye un modelo explícito para una enfermedad infecciosa apareció en 1760. El documento fue publicado por Daniel Bernouilli (1700-1782), quien tenía conocimientos médicos y matemáticos. Desde entonces se han hecho una gran cantidad de modelos para analizar la evolución de distintas enfermedades en poblaciones de interés.

Los modelos matemáticos en Epidemiología no son solo descriptivos sino también predictivos, ayudando a prevenir pandemias (epidemias que se propagan por áreas y poblaciones de enorme tamaño) o interviniendo en las políticas sobre vacunación y adquisición de medicamentos. Por ello las epidemias son un tema de gran relevancia en la actualidad y existe un gran interés en utilizar métodos cuantitativos basados en modelos matemáticos para estudiar la dinámica y control de las enfermedades infecciosas. Sin duda algunas enfermedades como el dengue o el SIDA tienen una amplia dificultad en la construcción de un modelo, dado que intervienen muchos factores. No obstante, ninguno de estos modelos podría ser construido sin las bases de los modelos simplificados, que en un principio, más que darnos toda la información de una enfermedad, nos da su comportamiento general.

El objetivo fundamental de nuestro trabajo es el de implementar algunos de los modelos estudiados en R, un potente lenguaje estadístico capaz de realizar numerosos análisis, utilizando las órdenes de libros ya creados como *EpiEstim* o *deSolve*.

## 1.2. Principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas

Existen dos tipos de modelos matemáticos: determinísticos y estocásticos. En un modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por tanto se pueden predecir con exactitud sus resultados. En un modelo estocástico no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y en consecuencia no produce simples resultados únicos. Cada uno de los resultados posibles se genera con una función de probabilidad que le adjudica una probabilidad a cada uno de estos, por ejemplo un modelo para predecir el tamaño de una epidemia en una población de  $N$  individuos. Para el caso determinístico se proporciona un valor único,  $C$ , mientras que el modelo estocástico permite la posibilidad de obtener desde cero hasta  $N$  individuos y se adjudica una cierta probabilidad a cada uno de estos sucesos. La diferencia es más grande de lo que parece, ya que en un modelo matemático determinístico en el contexto epidemiológico; un solo sujeto causa una epidemia generalizada, mientras que bajo un modelo estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga.

### 1.2.1. Conceptos básicos de Epidemiología

**Número reproductivo básico:** El principal parámetro utilizado en Epidemiología es el número reproductivo básico,  $R_0$ , definido como el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando este es introducido en una población de susceptibles e intenta capturar la capacidad reproductiva de la enfermedad.<sup>1</sup> Hernández-Suárez<sup>2</sup> propone otra definición de  $R_0$  y la expresa en términos de contactos:  $R_0$  es el número esperado de contactos que un individuo infeccioso tiene durante su periodo completo de infección, definiendo como un contacto cualquier actividad que pueda causar la infección de un susceptible. Si  $R_0 > 1$  los individuos infecciosos al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones, es decir, se producirá un brote epidémico, y si por el contrario  $R_0 < 1$  los individuos enfermos serán, como

---

<sup>1</sup> Diekman O, Heesterbeek JAP, Metz J. *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models of infectious diseases in heterogeneous populations.* J Math Biol 1990;28:365-382.

<sup>2</sup> Hernández-Suárez CM. *A Markov chain approach to calculate  $R_0$  in stochastic epidemic models.* J Theor Biol 2001;215:83-93.



población, transmisores poco eficientes y la enfermedad acabará por desaparecer. Si  $R_0 = 1$  cada individuo simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un brote epidémico.

**Tamaño de la epidemia:** Esta es una de las propiedades asintóticas más importantes en los modelos epidemiológicos y se define como el número total de individuos infectados en una epidemia.<sup>3</sup> Es una medida cuantitativa muy importante porque se relaciona de forma estrecha con los costos de la epidemia.

**Intervalo de serie:** Es el tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

**Incidencia:** Es el número de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un periodo de tiempo específico. La incidencia muestra la probabilidad de que una persona en esa población resulte afectada por la enfermedad.

**Infectividad:** Se denomina infectividad en Epidemiología a la capacidad de un agente patógeno (bacteria, virus...) para invadir un organismo y provocar en él una infección. La infectividad viene dada por la expresión  $(N^{\circ} \text{ infectados} / N^{\circ} \text{ susceptibles}) \times 100$ .

Una vez que hemos visto la clasificación de los modelos matemáticos y algunos conceptos básicos en Epidemiología, pasaremos a estudiar los principales modelos matemáticos aplicados en el ámbito de la Epidemiología.

En los modelos epidemiológicos estándar se parte del supuesto de que los individuos se encuentran en uno de varios estados posibles. En función de dichos estados, la población puede incluirse en algunas categorías: individuos susceptibles ( $S$ ), infectados ( $I$ ) o recuperados ( $R$ ), etc. Los modelos más importantes son  $SI$ ,  $SIS$  y  $SIR$ , que pueden modelarse en forma determinista o estocástica y en todos ellos se asume que la interacción es aleatoria.<sup>4</sup> A continuación se describen de modo sinóptico los modelos  $SI$ ,  $SIS$  y  $SIR$  bajo sus dos versiones: determinística y estocástica.

---

<sup>3</sup> Dietz K. *Epidemics and Rumors: A survey*. JR Stat Soc [Ser A] 1967;130(4):505-528.

<sup>4</sup> Anderson R, May RM. *Infectious diseases of humans*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

### 1.2.2. Modelo SI

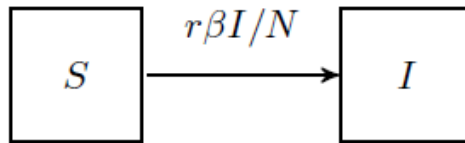


Figura 1.1. Esquema del modelo SI (Susceptible-Infecioso)

La siguiente ecuación presenta el modelo SI en su versión determinística, es decir, como un modelo continuo en su forma más simple, consistente en un sistema de dos ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dS}{dt} = -r\beta S(t) \frac{I(t)}{N},$$

$$\frac{dI}{dt} = r\beta S(t) \frac{I(t)}{N}$$

Dado que el tamaño de la población es fijo, podemos reducir el sistema a una dimensión con la sustitución  $S(t) = N - I(t)$ , para obtener la ecuación logística:

$$\frac{dI}{dt} = r\beta(N - I(t)) \frac{I(t)}{N}. \quad (*)$$

Podemos resolver analíticamente (\*) con  $I(0) = I_0$  obteniendo que,

$$I(t) = \frac{I_0 N}{(N - I_0)e^{-r\beta t} + I_0}.$$

En el sistema de ecuaciones diferenciales del modelo SI aparecen dos variables dependientes: el número de personas susceptibles ( $S$ ) y el número de personas infectadas ( $I$ ). En este modelo, bajo su versión estocástica, cada individuo infeccioso tiene contacto con otro, escogido al azar, a una tasa  $r$  (contactos por unidad de tiempo), con una probabilidad,  $\beta$ , de transmitir la enfermedad por contacto producido. Por lo tanto, la variable aleatoria  $t_k$ , tiempo transcurrido entre la infección del individuo  $k-1$  y el individuo  $k$ , para  $k=1,2,3,\dots$ , tiene una distribución exponencial de parámetro  $\beta$ , una

constante que no varía con el tiempo. Esto significa que la variable  $X(t)$ , que se refiere al número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ , es un proceso de Poisson homogéneo. Los estados del proceso en el tiempo  $t$  se identifican por  $X(t) = \{S(t), I(t)\}$ , esto es el número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ . Por consiguiente, cuando hay  $I$  infectados y  $S$  susceptibles, las probabilidades de transición son:

$$P(X(t + \delta) = \{S(t) - 1, I(t) + 1\} | X(t) = \{S(t)\}) = r\beta I(t)/S(t)/N$$

Donde  $o(\delta)$  es una cantidad que tiende a cero cuando  $\delta$  tiende a cero. Para cada valor de tiempo bajo ambos modelos  $N = S(t) + I(t)$ , donde  $N$  es el tamaño de la población. Además, el significado de un contacto es cualquier actividad que resulta en la infección de un susceptible por un individuo infeccioso. También este modelo en ambas versiones es homogéneo para las personas, ya que se presupone que cada individuo tiene el mismo número *esperado* de contactos, de tal forma que es posible afirmar que el modelo presupone una interacción aleatoria. La solución a este modelo en ambas versiones describe una trayectoria en forma de S, según se muestra en la figura 1.6, debido a que el número de individuos infectados que puede transmitir la infección es bajo en las primeras etapas del proceso, mientras que el número de individuos susceptibles es bajo en las últimas etapas. Como resultado, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia del proceso.

### **Enfermedades que pueden ser modelizadas mediante un modelo *SI***

Este modelo resulta útil para describir la dinámica de enfermedades en las que la infección es de por vida. Un ejemplo de enfermedad que puede describirse adecuadamente mediante el modelo *SI* es el VIH, al menos en el mundo occidental.

### **Simulación con R de un modelo *SI***

Dentro de la gran variedad de libros (*packages*) que podemos descargar de Internet para trabajar con R, *deSolve* nos permite resolver sistemas de ecuaciones diferenciales y, en consecuencia, simular algunos modelos epidemiológicos. Nosotros nos centraremos en las versiones determinísticas de los modelos *SI*, *SIS* y *SIR*.

Comenzaremos implementando en R el modelo más sencillo de los tres citados, el modelo *SI*.

A modo de ejemplo, consideraremos un modelo *SI* de parámetros  $r = 5$ ,  $\beta = 0.2$ ,  $S = 999$  e  $I = 1$ :

```
#Modelo SI

#Definimos la función SI que nos permite calcular las derivadas del
modelo SI

SI <- function(t, x, parametros){

#Al no ser r y beta variables globales, deberemos especificar mediante
la orden "with" que queremos utilizar los valores de r y beta del
vector parametros para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales

with(as.list(c(parametros, x)),{

dS <- - r*beta*S*I/(S+I)

dI <- + r*beta*S*I/(S+I)

derivadas <- c(dS, dI)

#Devolvemos las derivadas calculadas a través de una lista

return(list(derivadas))

})

}

#Cargamos el libro deSolve

library(deSolve)

#Definimos los parámetros del modelo, r y beta

parametros <- c(r=5, beta=0.2)

#Definimos los valores iniciales, S e I

v_iniciales <- c(S=999, I=1)

#Definimos los valores de tiempo t para los que deseamos evaluar
nuestro modelo

dt <- seq(0, 20, 0.1)

#Mediante la función "ode" resolvemos el sistema de ecuaciones
diferenciales

simulacion.si <- as.data.frame(ode(y=v_iniciales, times=dt, func=SI,
parms=parametros))
```

```
#Esta orden nos permite hacer referencia de manera directa a las
columnas de los resultados obtenidos
```

```
attach(simulacion.si)
```

```
#Calculamos el tamaño de la población
```

```
N <- sum(v_iniciales)
```

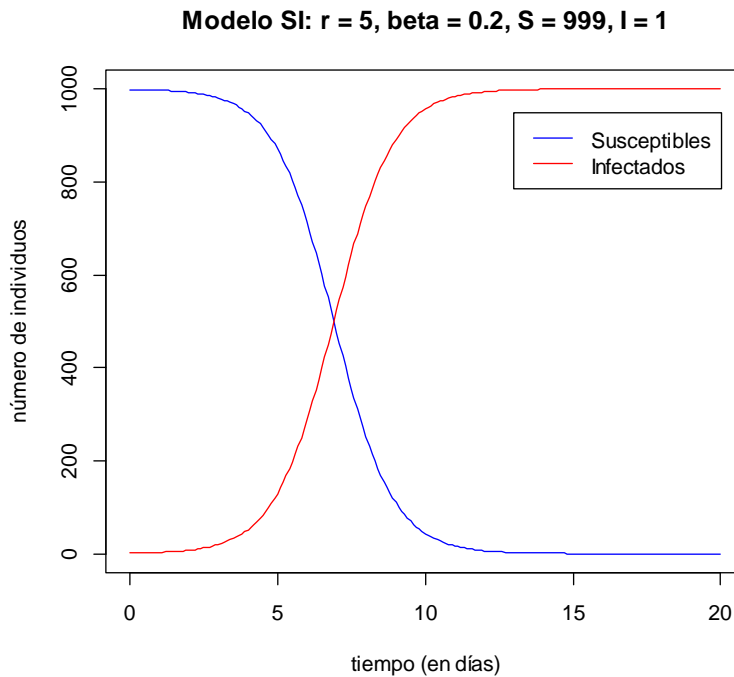
```
#Representamos gráficamente los resultados obtenidos
```

```
plot(dt, S, type="l", col="blue", ylim=c(0, sum(v_iniciales)),
xlab="tiempo (en días)", ylab="número de individuos")
```

```
lines(dt, I, type="l", col="red")
```

```
title("Modelo SI: r = 5, beta = 0.2, S = 999, I = 1")
```

```
legend(13, 950, legend=c("Susceptibles", "Infectados"), col=c("blue",
"red"), lty=rep(1, 2))
```



Los parámetros utilizados para el modelo *SI* son  $n=1000$ ,  $r=5$  y  $\beta=0.2$ .  
 Figura 1.2. Dinámica de la enfermedad para el modelo *SI* determinístico.

Tal y como cabía esperar al tratarse de un modelo *SI*, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia del proceso.

### 1.2.3. Modelo SIS

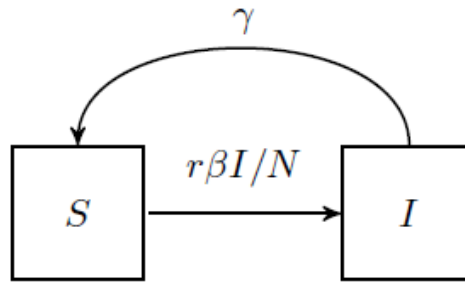


Figura 1.3. Esquema del modelo SIS (Susceptible-Infecioso-Susceptible)

El modelo SIS puede formularse como un sistema de dos ecuaciones diferenciales, como se ilustra a continuación:

$$\frac{dS}{dt} = -r\beta S(t) \frac{I(t)}{N} + \gamma I(t),$$

$$\frac{dI}{dt} = r\beta S(t) \frac{I(t)}{N} - \gamma I(t),$$

Dado que el tamaño de la población es fijo, análogamente al modelo SI, podemos reducir el sistema a una dimensión con la sustitución  $S(t) = N - I(t)$ , para obtener:

$$\frac{dI}{dt} = r\beta(N - I(t)) \frac{I(t)}{N} - \gamma I(t). \quad (**)$$

Podemos resolver analíticamente (\*\*) con  $I(0) = I_0$  obteniendo que,

$$I(t) = \frac{\frac{N}{r\beta}(r\beta - \gamma)}{1 + \left(\frac{N}{r\beta} \frac{r\beta - \gamma}{I_0} - 1\right) e^{-(r\beta - \gamma)t}}.$$

El número reproductivo básico para el modelo SIS viene dado por  $R_0 = \frac{r\beta}{\gamma}$ , siendo:

$r$ : número de contactos por unidad de tiempo.

$\beta$ : probabilidad de transmitir la enfermedad por contacto producido.

$1/\gamma$ : tiempo promedio de infección (para un solo individuo).

La ecuación para el modelo *SIS* difiere de la del modelo *SI* porque se agrega el término  $\gamma I(t)$ , que describe el ritmo al que los individuos se recuperan de la enfermedad o se convierten en susceptibles, por lo que se aplica en ambas ecuaciones. En el modelo *SIS* estocástico la tasa de contacto es también  $r$  (contactos por unidad de tiempo), siendo igualmente  $\beta$  la probabilidad de transmitir la enfermedad por contacto producido. De nuevo, la variable aleatoria  $t_k$ , tiempo transcurrido entre la infección del individuo  $k-1$  y el individuo  $k$ , para  $k=1,2,3,\dots$ , tiene una distribución exponencial con parámetro  $\beta$ . Del mismo modo, la variable aleatoria  $s_k$ , tiempo transcurrido entre la recuperación del individuo  $k-1$  y el individuo  $k$ , para  $k=1,2,3,\dots$ , tiene una distribución exponencial con parámetro  $\gamma$ . Ambas,  $\beta$  y  $\gamma$ , son constantes que no cambian con el tiempo. Por lo tanto, la variable aleatoria  $X(t)$ , que alude al número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ , es un proceso Poisson homogéneo y también  $N = S(t) + I(t)$ , de manera que los estados del proceso en el tiempo  $t$  se identifican por  $X(t) = \{S(t), I(t)\}$ , es decir, el número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ . Aquí, cuando hay  $I$  infectados y  $S$  susceptibles, las probabilidades de transición son:

$$P(X(t + \delta) = \{S(t) - 1, I(t) + 1/X(t)\} = \{S(t), I(t)\}) = r\beta I(t)S(t)/N$$

$$P(X(t + \delta) = \{S(t) - 1, I(t) + 1/X(t)\} = \{S(t), I(t)\}) = \gamma I(t) + o(\delta)$$

De igual manera,  $o(\delta)$  es una cantidad que tiende a cero cuando también lo hace  $\delta$ . La solución al modelo *SIS* en ambas versiones también muestra que se debería esperar una trayectoria en forma de S en la cifra de infectados. No obstante, la trayectoria *SIS* difiere de la *SI* en que el número de personas infectadas al mismo tiempo nunca alcanza al total de la población (lo que no excluye la posibilidad de que cada uno de los individuos pueda infectarse en algún otro momento). Por el contrario, el proceso alcanza un equilibrio cuando exactamente el mismo número de individuos infecciosos se convierte en susceptible o viceversa.

### **Enfermedades que pueden ser modelizadas mediante un modelo *SIS***

Para modelizar la mayor parte de las enfermedades de transmisión sexual (ETS), resulta muy útil el modelo *SIS*, ya que tan solo un número reducido de ETS confiere inmunidad tras la infección.

## Simulación con R de un modelo SIS

A continuación, implementaremos en R el modelo SIS, considerando como parámetros  $r = 5$ ,  $\beta = 0.2$ ,  $\gamma = 0.15$ ,  $S = 999$  e  $I = 1$ :

```
#Modelo SIS

#Definimos la función SIS que nos permite calcular las derivadas del
modelo SIS

SIS <- function(t, x, parametros){

#Al no ser r, beta y gamma variables globales, deberemos especificar
mediante la orden "with" que queremos utilizar los valores de r, beta
y gamma del vector parametros para resolver el sistema de ecuaciones
diferenciales

with(as.list(c(parametros, x)),{

dS <- - r*beta*S*I/(S+I) + gamma*I

dI <- + r*beta*S*I/(S+I) - gamma*I

derivadas <- c(dS, dI)

#Devolvemos las derivadas calculadas a través de una lista

return(list(derivadas))

})

}

#Cargamos el libro deSolve

library(deSolve)

#Definimos los parámetros del modelo, r, beta y gamma

parametros <- c(r=5, beta=0.2, gamma=0.15)

#Definimos los valores iniciales, S e I

v_iniciales <- c(S=999, I=1)

#Definimos los valores de tiempo, t, para los que deseamos evaluar
nuestro modelo

dt <- seq(0, 30, 0.1)

#Mediante la función "ode" resolvemos el sistema de ecuaciones
diferenciales

simulacion.sis <- as.data.frame(ode(y=v_iniciales, times=dt, func=SIS,
parms=parametros))
```



```

#Esta orden nos permite hacer referencia de manera directa a las
columnas de los resultados obtenidos

attach(simulacion.sis)

#Calculamos el tamaño de la población

N <- sum(v_iniciales)

#Calculamos el número reproductivo básico

R_0 <- with(as.list(parametros), {r*beta/gamma})

print(paste("R_0 = ", R_0), quote=FALSE)

#Representamos gráficamente los resultados obtenidos

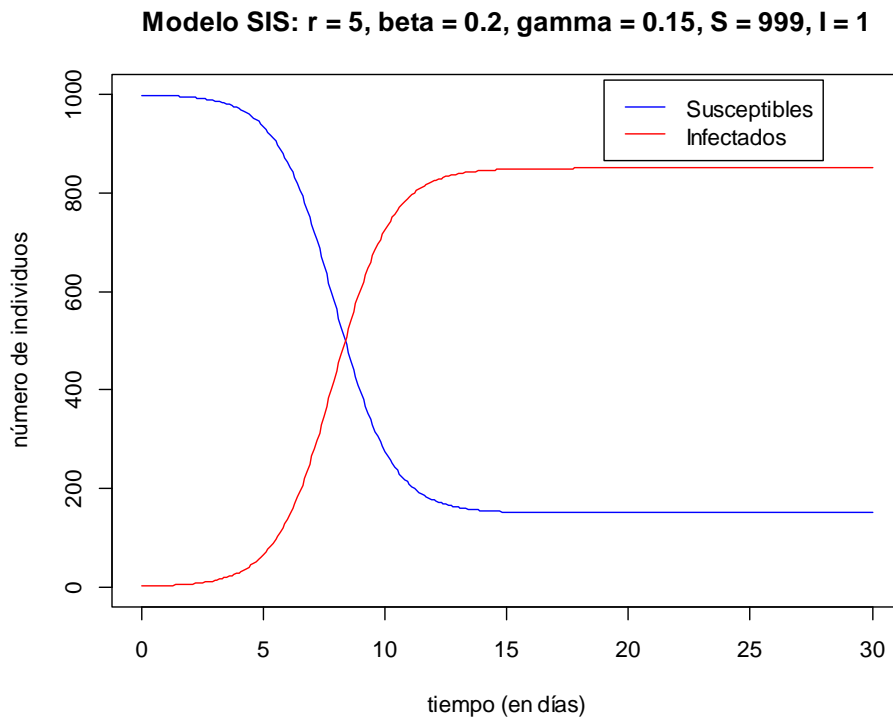
plot(dt, S, type="l", col="blue", ylim=c(0, sum(v_iniciales)),
xlab="tiempo (en días)", ylab="número de individuos")

lines(dt, I, type="l", col="red")

title("Modelo SIS: r = 5, beta = 0.2, gamma = 0.15, S = 999, I = 1")

legend(19, 1030, legend=c("Susceptibles", "Infectados"), col=c("blue",
"red"), lty=rep(1, 2))

```



Los parámetros utilizados para el modelo *SIS* son  $n=1000$ ,  $r=5$ ,  $\beta=0.2$  y  $\gamma=0.15$ .  
 Figura 1.4. Dinámica de la enfermedad para el modelo *SIS* determinístico.

Tal y como podemos observar en la gráfica obtenida, el número de personas infectadas al mismo tiempo nunca alcanza al total de la población en el caso del modelo *SIS*.

En la ventana de la consola de R hemos obtenido que el número reproductivo básico es  $R_0 = 6.6667$ , lo que significa que el individuo infeccioso introducido en la población de susceptibles contagiará en promedio a otras 6.6667 personas.

```
> #Calculamos el número reproductivo básico
> R_0 <- with(as.list(parametros), {r*beta/gamma})
> print(paste("R_0 = ", R_0), quote=FALSE)
[1] R_0 = 6.66666666666667
```

#### 1.2.4. Modelo *SIR*

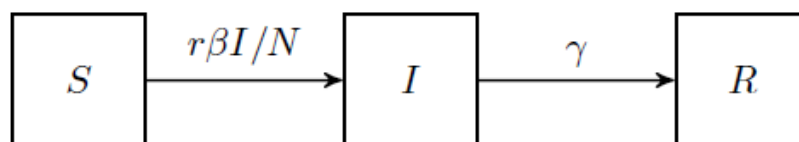


Figura 1.5. Esquema del modelo *SIR* (Susceptible-Infeccioso-Recuperado)

En 1927, W.O. Kermack y A.G. McKendrick crearon el modelo *SIR*, que en su forma más simple puede formularse como un conjunto de ecuaciones diferenciales, tal y como se muestra a continuación:

$$\frac{dS}{dt} = -r\beta S(t) \frac{I(t)}{N},$$

$$\frac{dI}{dt} = r\beta S(t) \frac{I(t)}{N} - \beta I(t),$$

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

Dado que el tamaño de la población es fijo, podemos reducir el sistema a otro con dos ecuaciones, con  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ . Para centrarnos en la proporción de individuos que son infecciosos,  $i(t)$ , y susceptibles,  $s(t)$ , también podemos normalizar las variables dividiendo por el tamaño de la población,

$$s(t) = \frac{S(t)}{N},$$

$$i(t) = \frac{I(t)}{N},$$

Con  $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$ . Realizando algunos cálculos obtenemos que,

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{N} \frac{dS}{dt} = -r\beta s(t)i(t),$$

$$\frac{di}{dt} = \frac{1}{N} \frac{dI}{dt} = r\beta s(t)i(t) - \gamma i(t).$$

A diferencia de los modelos anteriores, el modelo *SIR* no tiene solución analítica, por lo que deberemos recurrir al paquete R para poder realizar simulaciones numéricas.

Al igual que para el modelo *SIS*, el número reproductivo básico para el modelo *SIR* viene dado por  $R_0 = \frac{r\beta}{\gamma}$ , siendo:

$r$ : número de contactos por unidad de tiempo.

$\beta$ : probabilidad de transmitir la enfermedad por contacto producido.

$1/\gamma$ : tiempo promedio de infección (para un solo individuo).

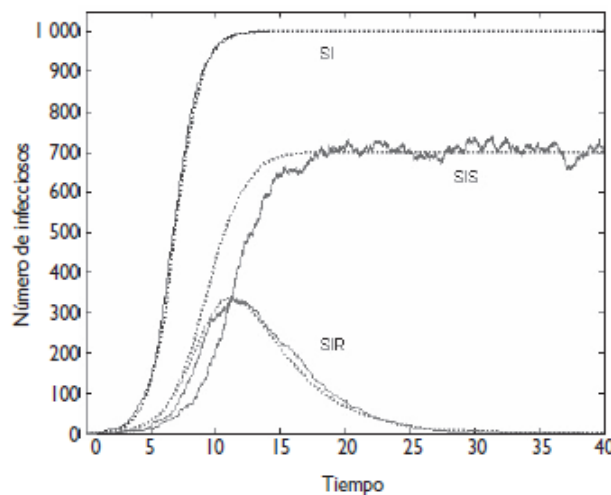
Por último, en el modelo *SIR* estocástico cada individuo infeccioso tiene también contacto con otro, escogido al azar, a una tasa  $r$  (contactos por unidad de tiempo), con una probabilidad  $\beta$  de transmitir la enfermedad por contacto producido. A diferencia del modelo *SIS*, un individuo infectado se recupera y en lugar de susceptible se vuelve inmune a una tasa  $\gamma$ . De nuevo, la variable aleatoria  $t_k$ , tiempo transcurrido entre la infección del individuo  $k-1$  y el individuo  $k$ , para  $k=1,2,3,\dots$ , muestra una distribución exponencial con parámetro  $\beta$ . Del mismo modo, la variable aleatoria  $r_k$ , tiempo transcurrido entre la recuperación (el sujeto se vuelve inmune) de los individuos  $k-1$  y  $k$ , para  $k=1,2,3,\dots$ , tiene una distribución exponencial con parámetro  $\gamma$ . Ambas,  $\beta$  y  $\gamma$ , son constantes que no varían en el tiempo. Por consiguiente, la variable aleatoria  $X(t)$ , que denota al número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ , es un proceso Poisson homogéneo y aquí  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ ; en consecuencia, los estados del proceso en

el tiempo  $t$  pueden identificarse por  $X(t) = \{S(t), I(t)\}$ , esto es, el número de susceptibles e infectados en el tiempo  $t$ . Aquí, las probabilidades de transición son:

$$P(X(t + \delta) = \{S(t) - 1, I(t) + 1\} | X(t) = \{S(t), I(t)\}) = r\beta I(t)S(t)/N$$

$$P(X(t + \delta) = \{S(t), I(t) - 1\} | X(t) = \{S(t), I(t)\}) = \gamma I(t) + o(\delta)$$

También en este caso,  $o(\delta)$  es una cantidad que tiende a cero cuando  $\delta$  también lo hace. El modelo *SIR* describe el proceso en las tres distintas etapas. La solución al modelo *SIR* muestra asimismo una trayectoria en forma de S en las primeras fases de la epidemia. Este modelo difiere tanto del modelo *SI* como del *SIS* porque muestra una propensión a acabar en cero infectados a largo plazo.



Los parámetros utilizados para el modelo *SI* son  $n=1000$ , y  $\lambda=r\beta=1$ ; para los modelos *SIS* y *SIR* los parámetros son  $n=1000$ ,  $\lambda=r\beta=1$  y  $\gamma=0.3$ .  
 Figura 1.6. Trayectorias de crecimiento (dinámica de la enfermedad) para los tres modelos epidemiológicos en sus dos versiones (determinística y estocástica). La trayectoria irregular corresponde a modelos estocásticos.

### Enfermedades que pueden ser modelizadas mediante un modelo *SIR*

El mejor método para modelizar enfermedades infantiles como el sarampión o la rubeola consiste en emplear un modelo *SIR* ya que la infección de ellas conlleva una inmunidad vitalicia para el individuo.

## Simulación con R de un modelo *SIR*

A continuación, implementaremos en R el modelo *SIR*, considerando como parámetros  $r = 5$ ,  $\beta = 0.2$ ,  $\gamma = 0.15$ ,  $S = 999$ ,  $I = 1$  y  $R = 0$ :

```
#Modelo SIR

#Definimos la función SIR que nos permite calcular las derivadas del
modelo SIR

SIR <- function(t, x, parametros){

#Al no ser r, beta y gamma variables globales, deberemos especificar
mediante la orden "with" que queremos utilizar los valores de r, beta
y gamma del vector parametros para resolver el sistema de ecuaciones
diferenciales

with(as.list(c(parametros, x)),{

dS <- - r*beta*S*I/(S+I+R)

dI <- + r*beta*S*I/(S+I+R) - gamma*I

dR <- gamma*I

derivadas <- c(dS, dI, dR)

#Devolvemos las derivadas calculadas a través de una lista

return(list(derivadas))

})

}

#Cargamos el libro deSolve

library(deSolve)

#Definimos los parámetros del modelo, r, beta y gamma

parametros <- c(r=5, beta=0.2, gamma=0.15)

#Definimos los valores iniciales, S, I y R

v_iniciales <- c(S=999, I=1, R=0)

#Definimos los valores de tiempo, t, para los que deseamos evaluar
nuestro modelo

dt <- seq(0, 40, 0.1)

#Mediante la función "ode" resolvemos el sistema de ecuaciones
diferenciales
```

```

simulacion.sir <- as.data.frame(ode(y=v_iniciales, times=dt, func=SIR,
parms=parametros))

#Esta orden nos permite hacer referencia de manera directa a las
columnas de los resultados obtenidos

attach(simulacion.sir)

#Calculamos el tamaño de la población
N <- sum(v_iniciales)

#Calculamos el número reproductivo básico
R_0 <- with(as.list(parametros), {r*beta/gamma})

print(paste("R_0 = ", R_0), quote=FALSE)

#Representamos gráficamente los resultados obtenidos

plot(dt, S, type="l", col="blue", ylim=c(0, sum(v_iniciales)),
xlab="tiempo (en días)", ylab="número de individuos")

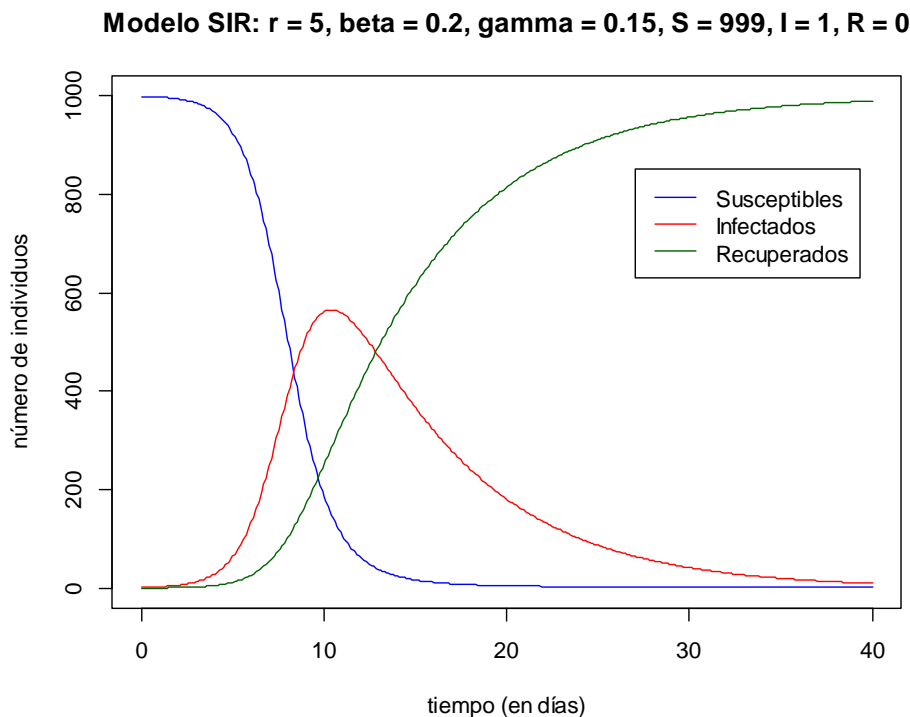
lines(dt, I, type="l", col="red")

lines(dt, R, type="l", col="darkgreen")

title("Modelo SIR: r = 5, beta = 0.2, gamma = 0.15, S = 999, I = 1, R
= 0")

legend(27, 850, legend=c("Susceptibles", "Infectados", "Recuperados"),
col=c("blue", "red", "darkgreen"), lty=rep(1, 3))

```



Los parámetros utilizados para el modelo SIR son  $n=1000$ ,  $r=5$ ,  $\beta=0.2$  y  $\gamma=0.15$ .  
 Figura 1.7. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIR determinístico.

Tal y como se observa en la figura anterior, la solución al modelo *SIR* sigue una trayectoria en forma de S durante las primeras fases de la epidemia. Este modelo se diferencia de los anteriores en que muestra una tendencia a que desaparezcan los infectados a largo plazo.

Al igual que en el modelo *SIS*, se ha obtenido que el número reproductivo básico es  $R_0 = 6.6667$ .

```
> #Calculamos el número reproductivo básico
> R_0 <- with(as.list(parametros), {r*beta/gamma})
> print(paste("R_0 = ", R_0), quote=FALSE)
[1] R_0 = 6.66666666666667
```

Finalizaremos este apartado representando en un mismo gráfico la evolución del número de infectados para los distintos modelos estudiados. Para ello, en primer lugar, tendremos que volver a simular los tres modelos en función de un mismo periodo de tiempo, en nuestro caso el intervalo [0, 40 días]. Una vez realizada esta tarea, bastará con ejecutar el siguiente programa:

```
#Dinámica de la enfermedad para los modelos determinísticos SI, SIS y SIR

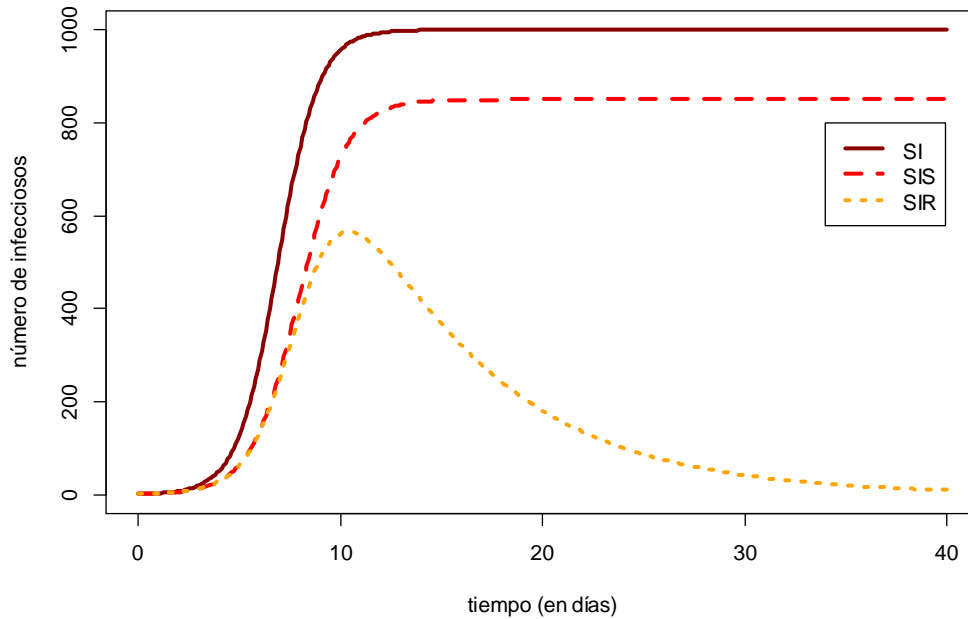
plot(dt, simulacion.si$I, type="l", col="darkred", lwd=3, ylim=c(0,
sum(v_iniciales)), xlab="tiempo (en días)", ylab="número de
infecciosos")

lines(dt, simulacion.sis$I, type="l", col="red", lty=2, lwd=3,
ylim=c(0, sum(v_iniciales)), xlab="tiempo (en días)", ylab="número de
infecciosos")

lines(dt, simulacion.sir$I, type="l", col="orange", lty=3, lwd=3,
ylim=c(0, sum(v_iniciales)), xlab="tiempo (en días)", ylab="número de
infecciosos")

title("Dinámica de la enfermedad para los modelos determinísticos SI,
SIS y SIR")

legend(34, 800, legend=c("SI", "SIS", "SIR"), col=c("darkred", "red",
"orange"), lty=c(1, 2, 3), lwd=3)
```

**Dinámica de la enfermedad para los modelos determinísticos SI, SIS y SIR**

Los parámetros utilizados para el modelo *SI* son  $n=1000$ ,  $r=5$  y  $\beta=0.2$ ; y para los modelos *SIS* y *SIR* son  $n=1000$ ,  $r=5$ ,  $\beta=0.2$  y  $\gamma=0.15$ .  
 Figura 1.8. Dinámica de la enfermedad para los modelos *SI*, *SIS* y *SIR* en su versión determinística.

### 1.3. Interpretación de las curvas epidémicas

En relación con las enfermedades infecciosas, el recuento de los casos en una epidemia, nos permite sacar provecho de la información recogida y utilizarla en forma apropiada; esto se hace creando una curva epidémica. Mientras que las investigaciones de epidemias pueden arrojar muchas curvas inesperadas, la curva epidémica es una de las principales curvas que debe ser creada en cada situación potencial de epidemia.

En este apartado explicaremos qué son las curvas epidémicas y cómo son utilizadas en el ámbito de la Epidemiología.



### *¿Qué es exactamente una curva epidémica y cómo puede ayudar en una epidemia?*

Una curva epidémica es una representación gráfica del número de casos epidémicos de acuerdo con la fecha de aparición de la enfermedad. Es útil porque puede proveernos información acerca de:

- El patrón de propagación de la epidemia.
- La magnitud de la misma.
- Casos aislados.
- Tendencia en el tiempo.
- Periodo de exposición y/o incubación de la enfermedad.

Cada uno de estos aspectos de una curva epidémica será estudiado en detalle.

#### *Patrón de propagación de la epidemia*

La forma global de la curva epidémica puede revelar el tipo de epidemia ante el que nos encontramos (origen común, origen puntual o propagado).

Una **epidemia de origen común** es aquella en la cual la gente está expuesta intermitente o continuamente a una fuente dañina común. El periodo de exposición puede ser corto o largo. Una exposición intermitente en una epidemia de origen común, frecuentemente presenta en su curva epidémica picos irregulares que reflejan el tiempo y la extensión de la exposición. La figura 1.9 muestra un ejemplo de una epidemia de origen común con exposición intermitente. La exposición continua hará, frecuentemente, que los casos aumenten gradualmente (y posiblemente en *meseta* más que en *pico*). La figura 1.10 presenta un ejemplo de exposición continua.

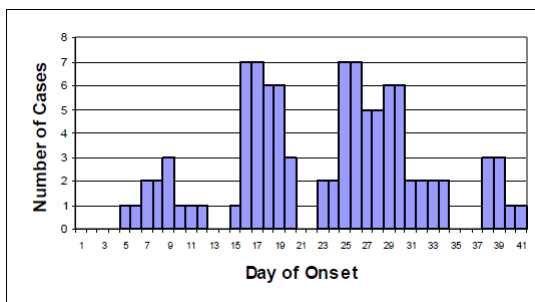


Figura 1.9. Ejemplo de una curva epidémica de origen común con exposición intermitente.

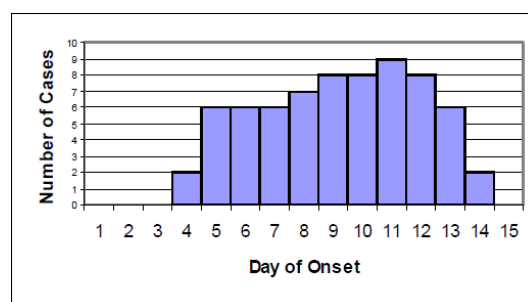


Figura 1.10. Ejemplo de una curva epidémica de origen común con exposición continua.

Una curva epidémica con una pendiente aguda hacia arriba y una pendiente gradual hacia abajo, normalmente describe una **epidemia de origen puntual**. Una epidemia de origen puntual es una epidemia de origen común, en la cual el periodo de exposición es relativamente corto y todos los casos ocurren dentro de un periodo de incubación. La figura 1.11 ilustra una curva epidémica de origen puntual.

Una **epidemia propagada** es aquella que pasa de persona a persona, por lo cual este tipo de epidemias pueden durar más que las de origen común y pueden llevar a múltiples oleadas de infección si ocurren casos secundarios y terciarios. La clásica curva epidémica propagada tiene una serie de picos progresivamente más altos, siendo cada uno un periodo de incubación aparte, pero en realidad la curva epidémica puede verse algo diferente. La figura 1.12 es un ejemplo de curva epidémica propagada.

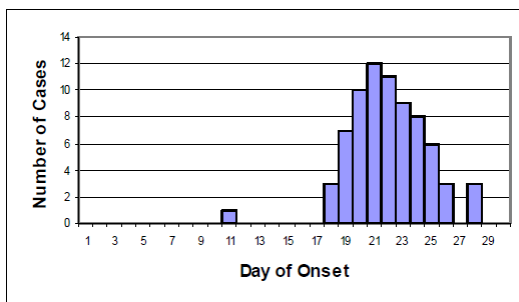


Figura 1.11. Ejemplo de una curva epidémica de origen puntual.

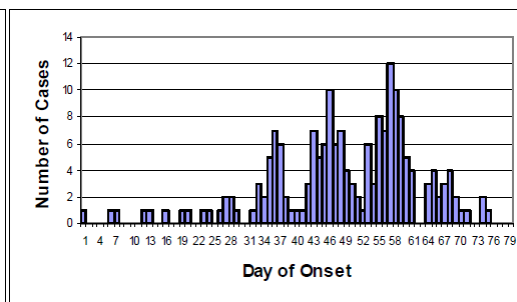


Figura 1.12. Ejemplo de una curva epidémica propagada.

### ***Magnitud de la epidemia***

Una curva epidémica también puede dar una idea de la magnitud de la epidemia. Por ejemplo, hubo 73 casos registrados en la epidemia de origen puntual mostrada en la figura 1.11, una epidemia bastante significativa para ciertas enfermedades en un área geográfica pequeña. Se puede obtener información adicional acerca de la magnitud de la epidemia entre subpoblaciones estratificando la curva epidémica, es decir, separando la muestra en varias submuestras según criterios específicos, tales como sexo, edad, síntomas clínicos o ubicación geográfica.

### ***Tendencia en el tiempo de la epidemia***

De nuevo, usando la epidemia de origen puntual (figura 1.11) como ejemplo, la curva epidémica nos permite extraer información útil acerca de la tendencia en el tiempo. La aparición de la enfermedad para el primer paciente caso fue en el día 11 y los casos continuaron siendo registrados durante el resto del mes. La epidemia alcanzó su punto máximo en el día 21 y luego empezó a disminuir. Ningún otro paciente caso fue registrado a partir del día 28. A no ser que haya habido una propagación secundaria (casos de enfermedad adquirida de un caso primario), de acuerdo con esta curva, la epidemia parece estar terminada.

### ***Casos aislados de la epidemia***

Los pacientes caso al comienzo o al final que no parecen estar relacionados con la epidemia, son denominados *casos aislados*. Lo primero que se debe hacer cuando se consideren casos aislados, es asegurarse de que no haya errores debidos a mala codificación o problemas de entrada de datos. Asumiendo que no hay errores de este tipo, los casos aislados pueden proveer información importante. Por ejemplo, un caso temprano puede no ser parte de la epidemia; más bien, puede representar el *nivel basal*<sup>5</sup> de la enfermedad. Sin embargo, este también puede representar la fuente de la epidemia, como un manipulador de alimentos enfermo, o puede ser un caso expuesto antes que los otros. Un caso tardío puede no ser parte de la epidemia; pero alternativamente, un caso tardío puede representar a un individuo que tuvo un periodo de incubación largo, que fue expuesto más tarde que los demás, o que fue un caso secundario (adquirió la enfermedad de un caso primario).

### ***Periodo de exposición/periodo de incubación de la epidemia***

Si el tiempo de la supuesta exposición es conocido, las curvas epidémicas pueden ser usadas para estimar el periodo de incubación de la enfermedad, y esto puede facilitar la identificación del agente causal. El periodo entre el tiempo de exposición, conocido o hipotético, y el pico de la curva epidémica, representa la mediana hipotética del periodo de incubación. La figura 1.13 fue creada a partir de los datos de una epidemia de norovirus gastroenteritis en el Ejército de los Estados Unidos en 1998. En este caso, se pensó que la exposición había ocurrido el 26 o 27 de agosto. Basados en la

---

<sup>5</sup> Casos prevalentes: casos que ya tenían la enfermedad al comienzo del periodo del estudio.

curva epidémica, la mediana hipotética del periodo de incubación fue muy corta, de 24 a 36 horas, lo cual es consistente con los norovirus que tienen un periodo de incubación promedio de 12 a 48 horas.

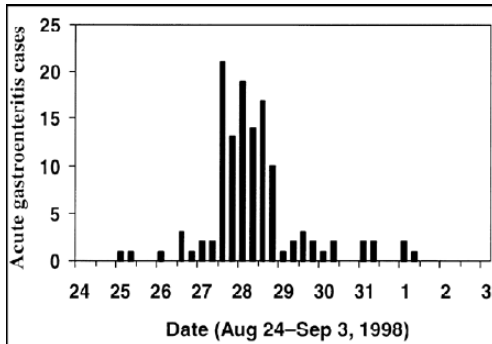


Figura 1.13. Curva epidémica de norovirus gastroenteritis en el Ejército de EE.UU. en 1998.

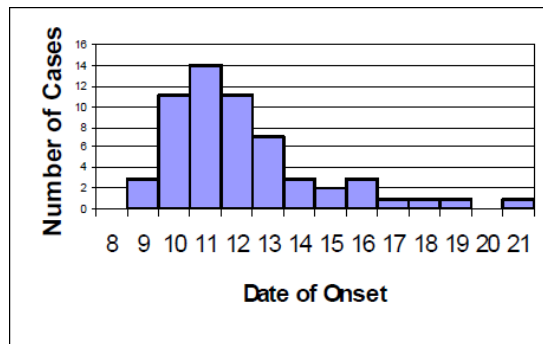


Figura 1.14. Curva epidémica para estimar el periodo de exposición.

En epidemias de origen común, que involucran enfermedades con periodos de incubación conocidos, las curvas epidémicas pueden ayudar a determinar el periodo probable de exposición. Esto puede hacerse ubicando el periodo de incubación promedio para el organismo y desde el caso pico contar hacia atrás el tiempo promedio de incubación. Para determinar el periodo de incubación mínimo de la epidemia en cuestión, se cuenta hacia atrás el tiempo del periodo de incubación mínimo del organismo a partir del primer caso de la curva epidémica.

Idealmente los periodos de incubación mínimo y promedio deben estar cerca, y el tiempo entre ellos representará el periodo de exposición probable. Ya que esta técnica no es precisa, es recomendable ampliar el periodo de exposición identificado entre un 10% y un 20% en ambos sentidos para no perder una exposición potencial.

Usando la figura 1.14 como ejemplo, suponiendo que el organismo causante es el *vibrio cholerae* y que los periodos de incubación promedio y mínimo son de 3 y 1 días respectivamente, tres días hacia atrás desde el caso pico (el 11) sería el día 8 del mes. Contando 1 día hacia atrás desde el primer caso, sería también el 8. De esta manera, la fecha de exposición hipotética es el 8 del mes. Debido a que esta técnica no es precisa, el periodo de exposición debe ampliarse varios días a cada lado, lo cual dará aproximadamente un periodo probable de exposición desde el 5 hasta el 11. Ahora las exposiciones potenciales durante este marco de tiempo pueden ser investigadas con la esperanza de encontrar la fuente de la epidemia.



## Capítulo II: Descripción del libro *EpiEstim*

El libro *EpiEstim* proporciona una serie de herramientas especialmente diseñadas para cuantificar la transmisibilidad a lo largo de una epidemia a partir del análisis de series temporales de incidencia.

Este libro ha sido creado por la Dra. Anne Cori ([a.cor@imperial.ac.uk](mailto:a.cor@imperial.ac.uk)) del prestigioso Imperial College de Londres, una de las mejores universidades del Reino Unido, y la quinta a nivel mundial.



Figura 2.1. Sitio web del Imperial College de Londres (<http://www3.imperial.co.uk>).

### *Breve currículum de la Dra. Anne Cori*

Anne Cori se unió al Centro de Análisis y Modelización de Brotes y Epidemias del Imperial College como investigadora asociada en noviembre de 2010. También forma parte del grupo de investigación de Epidemiología Evolutiva dirigido por el profesor Christophe Fraser.

Su investigación se centra en la modelización de la heterogeneidad y variabilidad temporal en la transmisión de enfermedades infecciosas. La cuantificación de la heterogeneidad en la transmisión de la enfermedad es un paso fundamental para las medidas de control específicas, y cuantificar el patrón temporal de los riesgos de

infección permite evaluar la eficacia de las medidas de control, ya sea a partir de datos reales, o de datos simulados.

Hasta ahora, ha estado trabajando principalmente en las enfermedades de transmisión directa como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la gripe, centrándose también en la búsqueda de métodos matemáticos genéricos para ayudar a diseñar medidas de control en caso de epidemias, sin tener en cuenta el patógeno causante de la epidemia.

Su investigación consiste esencialmente en técnicas de estimación para modelos complejos en un marco bayesiano, generalmente mediante el método *Markov chain Monte Carlo (MCMC)*, con el aumento de los datos cuando sea necesario, y simulaciones.

Anne Cori es también coorganizadora del curso *Introduction to Mathematical Models of the Epidemiology & Control of Infectious Diseases* que impartirá el Departamento de Epidemiología del Imperial College de Londres entre los días 10 y 21 de septiembre de este año (<http://www.infectiousdiseasemodels.org/>).

Una vez conocida la trayectoria investigadora de la Dra. Anne Cori, pasamos a describir las diferentes órdenes contenidas en la guía en formato pdf correspondiente al libro *EpiEstim*. Dicha guía se encuentra disponible en la dirección <http://cran.r-project.org/web/packages/EpiEstim/EpiEstim.pdf>.

## 2.1. Resumen del libro *EpiEstim*

---

**EpiEstim-package**      *El libro EpiEstim*

---

### Descripción:

La cuantificación de la transmisibilidad durante las epidemias es esencial para calibrar y ajustar las respuestas de salud pública. La transmisibilidad, es decir, la

capacidad de propagación de la enfermedad, puede medirse mediante el número de reproducción  $R$ , el número medio de casos secundarios causados por un individuo infectado. Existen varios métodos para estimar  $R$  en el transcurso de una epidemia, aunque suelen resultar difíciles de implementar y a menudo son específicos para una epidemia en particular. En este libro, se proporciona una herramienta capaz de estimar  $R$  a partir del análisis de series temporales de incidencia. Esta herramienta utiliza novedosas estimaciones analíticas de  $R$ , incorporando también incertidumbre sobre la distribución del *intervalo de serie*<sup>6</sup>.

Las funciones implementadas en este libro son:

- ***DiscrSI***: que calcula la distribución discreta del intervalo de serie con una media y desviación típica dadas.
- ***OverallInfectivity***: que calcula, para cada tiempo,  $t$ , la infectividad global debida a las personas previamente infectadas.
- ***EstimateR***: que calcula, para cada unidad de tiempo, el número de reproducción,  $R$ , dadas la serie temporal de incidencia y la distribución del intervalo de serie.

Junto con el libro, se incluyen unos pocos conjuntos de datos que contienen las series temporales de incidencia y las distribuciones del intervalo de serie de las siguientes epidemias:

- ***Measles1861***: epidemia de sarampión en Hagelloch (Alemania), año 1861.
- ***Flu1918***: datos de la pandemia de gripe española de 1918 en Baltimore (EE.UU.).
- ***Smallpox1972***: epidemia de viruela en Kosovo (antigua Yugoslavia), año 1972.
- ***SARS2003***: síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Hong Kong (China), año 2003.
- ***Flu2009***: datos de la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 en una escuela de Pensilvania (EE.UU.).

#### Autores:

Anne Cori ([a.cori@imperial.ac.uk](mailto:a.cori@imperial.ac.uk)) con la colaboración de Simon Cauchemez, Neil Ferguson, Cristophe Fraser y Thibaut Jombart.

---

<sup>6</sup> Tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.



Referencias:

Cori, A. et al. *A new tool to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics* (presentado).

**2.2. La función *DiscrSI***


---

<b>DiscrSI</b>	<b><i>Generación discretizada de la distribución del tiempo asumiendo una distribución Gamma desplazada</i></b>
----------------	---

---

Descripción:

*DiscrSI* calcula la distribución discreta del intervalo de serie, suponiendo que el intervalo de serie sigue una distribución Gamma desplazada, con desplazamiento 1.

Sintaxis:

***DiscrSI(k, mu, sigma)***

Argumentos:

- ***k***: número entero positivo para el cual se desea calcular la distribución discreta.
- ***mu***: número real positivo que indica el valor de la media de la distribución Gamma.
- ***sigma***: número real no negativo que indica el valor de la desviación típica de la distribución Gamma.

Detalles:

Suponiendo que el intervalo de serie sigue una distribución Gamma desplazada con media  $\mu$ , desviación típica  $\sigma$  y desplazamiento 1, la probabilidad discreta,  $w_k$ , de que el intervalo de serie sea igual a  $k$  es:

$$w_k = kF_{\{\mu-1,\sigma\}}(k) + (k-2)F_{\{\mu-1,\sigma\}}(k-2) - 2(k-1)F_{\{\mu-1,\sigma\}}(k-1) +$$

$$(\mu-1) \left( 2F_{\left\{\mu-1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}, \sigma\sqrt{1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}}\right\}}(k-1) - F_{\left\{\mu-1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}, \sigma\sqrt{1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}}\right\}}(k-2) - \right.$$

$$\left. F_{\left\{\mu-1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}, \sigma\sqrt{1+\frac{\sigma^2}{\mu-1}}\right\}}(k) \right)$$

Donde  $F_{\{\mu,\sigma\}}$  es la función de distribución de una distribución Gamma con media  $\mu$  y desviación típica  $\sigma$ .

### Resultados:

*DiscrSI(k, mu, sigma)* proporciona la probabilidad discreta,  $w_k$ , de que el intervalo de serie sea igual a  $k$ .

## 2.3. La función *EstimateR*

---

<b>EstimateR</b>	<i>Número de reproducción estimado, R</i>
------------------	---

---

### Descripción:

*EstimateR* permite estimar el número de reproducción  $R$  de una epidemia, dadas la serie temporal de incidencia y la distribución del intervalo de serie.

### Sintaxis:

*EstimateR(I, T.Start, T.End,*

*method=c("NonParametricSI", "ParametricSI", "UncertainSI"),*

*n1=NULL, n2=NULL, Mean.SI=NULL, Std.SI=NULL,*

*Std.Mean.SI=NULL, Min.Mean.SI=NULL, Max.Mean.SI=NULL,*

*Std.Std.SI=NULL, Min.Std.SI=NULL, Max.Std.SI=NULL,*

*SI.Distr=NULL, Mean.Prior=5, Std.Prior=5, CV.Posterior=0.3,*

*plot=FALSE, leg.pos="topright")*

Argumentos:

- ***I***: vector de enteros no negativos que contiene la serie temporal de incidencia.
- ***T.Start, T.End***: sendos vectores de enteros positivos que indican los tiempos de inicio y final de cada intervalo con los que se procederá a estimar el número de reproducción ***R***. Dichos intervalos deben ser introducidos en orden ascendente, cumpliendo además que para todo ***i***,  $T.Start[i] \leq T.End[i]$ . ***T.Start[1]*** debería considerarse únicamente después del primer día con incidencia no nula.
- ***method***: uno de entre estos tres; ***“NonParametricSI”***, ***“ParametricSI”*** o ***“UncertainSI”***. (Ver detalles).
- ***n1***: para el método ***“UncertainSI”***; número entero positivo que indica el tamaño de la muestra a extraer a la hora de considerar los pares  $(\mu_{Int.Serie}, \sigma_{Int.Serie})$ .
- ***n2***: para el método ***“UncertainSI”***; número entero positivo que proporciona el tamaño de la muestra extraída de cada posterior distribución condicionada a un par  $(\mu_{Int.Serie}, \sigma_{Int.Serie})$ . (Ver detalles).
- ***Mean.SI***: para los métodos ***“ParametricSI”*** y ***“UncertainSI”***; número real positivo que indica la media del intervalo de serie (método ***“ParametricSI”***) o el promedio de las medias de los intervalos de serie (método ***“UncertainSI”***).
- ***Std.SI***: para los métodos ***“ParametricSI”*** y ***“UncertainSI”***; número real no negativo que proporciona la desviación típica del intervalo de serie (método ***“ParametricSI”***) o el promedio de las desviaciones típicas de los intervalos de serie (método ***“UncertainSI”***).
- ***Std.Mean.SI***: para el método ***“UncertainSI”***; desviación típica de la distribución de la que provienen las medias del intervalo de serie.
- ***Min.Mean.SI***: para el método ***“UncertainSI”***; cota inferior de la distribución de la que provienen las medias del intervalo de serie.
- ***Max.Mean.SI***: para el método ***“UncertainSI”***; cota superior de la distribución de la que provienen las medias del intervalo de serie.
- ***Std.Std.SI***: para el método ***“UncertainSI”***; desviación típica de la distribución de la que provienen las desviaciones típicas del intervalo de serie.

- **Min.Std.SI:** para el método “*UncertainSI*”; cota inferior de la distribución de la que provienen las desviaciones típicas del intervalo de serie.
- **Max.Std.SI:** para el método “*UncertainSI*”; cota superior de la distribución de la que provienen las desviaciones típicas del intervalo de serie.
- **SI.Distr:** para el método “*NonParametricSI*”; vector de probabilidades que nos proporciona la distribución discreta del intervalo de serie, comenzando con *SI.Distr[1]* (probabilidad de que el intervalo de serie sea cero), que debe de ser igual a cero.
- **Mean.Prior:** número positivo que indica la media de la distribución a priori común para todos los números de reproducción (ver detalles).
- **Std.Prior:** número positivo que proporciona la desviación típica de la distribución a priori común para todos los números de reproducción (ver detalles).
- **CV.Posterior:** número positivo que indica el coeficiente objetivo de variación a posteriori (ver detalles).
- **plot:** valor lógico. Si *plot=TRUE* (por defecto, *plot=FALSE*), los resultados obtenidos se representan gráficamente (ver resultados).
- **leg.pos:** una de entre las siguientes opciones; “*bottomright*”, “*bottom*”, “*bottomleft*”, “*left*”, “*opleft*”, “*top*”, “*topright*”, “*right*”, “*center*” o *xy.coords(x, y)*, con *x* e *y* números reales. Este argumento especifica la posición de la leyenda dentro del gráfico. Alternativamente, podremos utilizar la opción *locator(1)* que permitirá ubicar la leyenda en la posición que deseemos con solo hacer clic en ella.

#### Detalles:

Según *Cori, A. et al.*<sup>7</sup>, las estimaciones analíticas del número de reproducción, *R*, de una epidemia en los intervalos de tiempo predefinidos también pueden obtenerse dentro de un marco bayesiano, para una determinada distribución discreta del intervalo de serie.

---

<sup>7</sup> Cori, A. et al. “A new tool to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics”.

Cuanto mayor sea el número de nuevos casos de una enfermedad (*incidencia*) observados durante un intervalo de tiempo, menor será el coeficiente de variación a posteriori (CV, calculado como el ratio entre la desviación típica y la media) del número de reproducción, **R**. Podremos especificar un CV objetivo mediante el argumento **CV.Posterior** (por defecto es 0.3), y en el caso de que para alcanzar dicho CV la incidencia sea demasiada baja para alguno de los intervalos de tiempo considerados, el programa mostrará una advertencia indicándolo.

Los métodos varían en la manera en que se especifica la distribución del intervalo de serie. Los gráficos son también diferentes de acuerdo con el método utilizado.

#### -----Método “NonParametricSI”-----

La distribución discreta del intervalo de serie se especifica directamente en el argumento **SI.Distr**.

Si **plot=TRUE**, el programa generará tres gráficos. El primero representa la curva epidémica, mientras que el segundo muestra la mediana a posteriori y el intervalo de credibilidad al 95% del número de reproducción, **R**. La estimación para un intervalo de tiempo se representa gráficamente al final de dicho intervalo. La posición de la leyenda en el gráfico puede ser controlada mediante el argumento **leg.pos** (el valor predeterminado es “*topright*”). Finalmente, el tercer gráfico muestra la distribución discreta de probabilidad del intervalo de serie.

#### -----Método “ParametricSI”-----

La media y la desviación típica de la distribución continua del intervalo de serie se indican en los argumentos **Mean.SI** y **Std.SI**, respectivamente. La distribución discretizada del intervalo de serie se obtiene automáticamente mediante el argumento **DiscrSI**. Si **plot=TRUE**, el programa genera tres gráficos idénticos a los obtenidos mediante el método “*NonParametricSI*”.

-----Método “*UncertainSI*” -----

El método “*UncertainSI*” nos permite representar la incertidumbre sobre la distribución del intervalo de serie. Mediante este método permitiremos que la media y la desviación típica del intervalo de serie varíen según distribuciones normales truncadas. Tomamos una muestra de  $n1$  pares de medias y desviaciones típicas,  $(\mu^{(1)}, \sigma^{(1)})$ ,  $(\mu^{(2)}, \sigma^{(2)})$ , ...,  $(\mu^{(n1)}, \sigma^{(n1)})$ , tomando primero muestras de la media  $\mu^{(k)}$  a partir de su distribución normal truncada (con media *Mean.SI*, desviación típica *Std.Mean.SI*, mínimo *Min.Mean.SI* y máximo *Max.Mean.SI*), y luego tomarlas de la desviación típica  $\sigma^{(k)}$  también a partir de su distribución normal truncada (con media *Std.SI*, desviación típica *Std.Std.SI*, mínimo *Min.Std.SI* y máximo *Max.Std.SI*), pero imponiendo que  $\sigma^{(k)} < \mu^{(k)}$ . Esta restricción asegura que la función de densidad de probabilidad Gamma del intervalo serie es nula en el tiempo  $t = 0$ . El programa nos avisará cuando las distribuciones normales truncadas no sean simétricas respecto a la media. Para cada par  $(\mu^{(k)}, \sigma^{(k)})$ , se extraerá entonces otra muestra de tamaño  $n2$  en la distribución a posteriori del número de reproducción  $R$  para cada intervalo de tiempo, condicionada a esta distribución del intervalo de serie. Tras la agrupación, obtendremos una muestra de tamaño  $n1 \times n2$  de la distribución conjunta a posteriori del número de reproducción  $R$  para cada intervalo de tiempo. El programa también nos proporcionará una salida con la media a posteriori, la desviación típica y los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción  $R$  para cada intervalo de tiempo a partir de dicha muestra.

Si *plot=TRUE*, el programa R generará 4 gráficos. El primero representa la curva epidémica, mientras que el segundo muestra la mediana a posteriori y el intervalo de credibilidad al 95% del número de reproducción,  $R$ . La posición de la leyenda en el gráfico puede ser controlada mediante el argumento *leg.pos* (el valor predeterminado es “*topright*”). Finalmente, los gráficos tercero y cuarto representan sendos histogramas de las medias y las desviaciones típicas muestreadas del intervalo de serie.

Resultados:

*EstimateR* proporcionará una tabla integrada por:

- ✓ **R**: un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica y los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo.
- ✓ **SIDistr**: un conjunto de datos que contiene: para el método “*NonParametricSI*”, la media y la desviación típica de la distribución discreta del intervalo de serie; para el método “*ParametricSI*”, la distribución discretizada del intervalo de serie; y para el método “*UncertainSI*”, las medias y las desviaciones típicas del intervalo de serie muestreado con el objeto de considerar incertidumbre en la distribución del intervalo de serie (ver detalles).

## 2.4. Conjunto de datos *Flu1918*

---

**Flu1918**    *Datos de la pandemia de gripe española de 1918 en Baltimore (EE.UU.)*

---

Descripción:

Este conjunto de datos incluye:

1. La incidencia diaria de aparición de la enfermedad en Baltimore durante la pandemia de gripe española de 1918 (ver fuente y referencias).
2. La distribución discreta diaria del intervalo de serie de la gripe A, asumiendo una distribución Gamma desplazada con una media de 2.6 días, la desviación típica 1.5 días y desplazamiento 1 día (ver referencias).

Sintaxis:

*Flu1918*

Formato:

Una lista de dos elementos:

1. **“Incidence”**: un vector que contiene 92 días de observaciones.
2. **“SI.Distr”**: un vector que contiene un conjunto de 12 probabilidades.

Fuente:

Frost W. and E. Sydenstricker (1919). *Influenza in Maryland: preliminary statistics of certain localities. Public Health Rep. (34): 491-504.*

Referencias:

- ❖ Cauchemez S. et al. (2011). *Role of social networks in shaping disease transmission during a community outbreak of 2009 H1N1 pandemic influenza. Proc Natl Acad Sci U S A 108(7), 2825-2830.*
- ❖ Ferguson N.M. et al. (2005). *Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 437(7056), 209-214.*
- ❖ Fraser C. et al. (2011). *Influenza Transmission in Households During the 1918 Pandemic. Am J Epidemiol 174(5): 505-514.*
- ❖ Frost W. and E. Sydenstricker (1919). *Influenza in Maryland: preliminary statistics of certain localities. Public Health Rep. (34): 491-504.*
- ❖ Vynnycky E. et al. (2007). *Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data. Int J Epidemiol 36(4): 881-889.*
- ❖ White L.F. and M. Pagano (2008). *Transmissibility of the influenza virus in the 1918 pandemic. PLoS One 3(1): e1498.*



## 2.5. Conjunto de datos *Flu2009*

---

**Flu2009**

*Datos de la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009  
en una escuela de Pensilvania (EE.UU.)*

---

### Descripción:

Este conjunto de datos incluye:

1. La incidencia diaria de aparición de la enfermedad respiratoria aguda (ERA, que se considera como tal con la presencia de al menos dos síntomas de entre fiebre, tos, dolor de garganta y secreción nasal), entre los niños de una escuela de Pensilvania durante la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 (ver fuente y referencias).
2. La distribución discreta diaria del intervalo de serie de la gripe A, asumiendo una distribución Gamma desplazada con una media de 2.6 días, la desviación típica 1.5 días y desplazamiento 1 día (ver referencias).

### Sintaxis:

***Flu2009***

### Formato:

Una lista de dos elementos:

1. ***“Incidence”***: un vector que contiene 32 días de observaciones.
2. ***“SI.Distr”***: un vector que contiene un conjunto de 12 probabilidades.

### Fuente:

Cauchemez S. et al. (2011). *Role of social networks in shaping disease transmission during a community outbreak of 2009 H1N1 pandemic influenza. Proc Natl Acad Sci U S A 108(7), 2825-2830.*

Referencias:

- ❖ Cauchemez S. et al. (2011). *Role of social networks in shaping disease transmission during a community outbreak of 2009 H1N1 pandemic influenza. Proc Natl Acad Sci U S A 108(7), 2825-2830.*
- ❖ Ferguson N.M. et al. (2005). *Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 437(7056), 209-214.*

## 2.6. Conjunto de datos *Measles1861*

---

**Measles1861**     *Epidemia de sarampión en Hagelloch (Alemania), año 1861*

---

Descripción:

Este conjunto de datos incluye:

1. La incidencia diaria de aparición de los síntomas en Hagelloch (Alemania) durante la epidemia de sarampión de 1861 (ver fuente y referencias).
2. La distribución discreta diaria del intervalo de serie del sarampión, asumiendo una distribución Gamma desplazada con una media de 14.9 días, la desviación típica 3.9 días y desplazamiento 1 día (ver referencias).

Sintaxis:

***Measles1861***

Formato:

Una lista de dos elementos:

1. **“Incidence”**: un vector que contiene 48 días de observaciones.
2. **“SI.Distr”**: un vector que contiene un conjunto de 38 probabilidades.

Fuente:

Groendyke C. et al. (2011). *Bayesian Inference for Contact Networks Given Epidemic Data. Scandinavian Journal of Statistics* 38(3): 600-616.

Referencias:

Groendyke C. et al. (2011). *Bayesian Inference for Contact Networks Given Epidemic Data. Scandinavian Journal of Statistics* 38(3): 600-616.

## 2.7. La función *OverallInfectivity*

---

<b>OverallInfectivity</b>	<i>Infectividad global debida a las personas previamente infectadas</i>
---------------------------	---

---

Descripción:

*OverallInfectivity* calcula la infectividad global debida a las personas previamente infectadas.

Sintaxis:

*OverallInfectivity(I, SI.Distr)*

Argumentos:

- **I**: vector de enteros no negativos que contiene la serie temporal de incidencia.
- **SI.Distr**: vector de probabilidades que proporciona la distribución discreta del intervalo de serie.

Detalles:

La infectividad global,  $\lambda_t$ , en el tiempo  $t$  es igual a la suma de los individuos previamente infectados (dada por el vector de incidencia **I**), ponderados por su respectiva infectividad en el tiempo  $t$  (dada por la distribución discreta del intervalo de serie  $w_k$ ).

En términos matemáticos:

$$\lambda_t = \sum_{k=1}^{t-1} I_{t-k} W_k$$

Resultados:

*OverallInfectivity(I, SI.Distr)* proporciona un vector que contiene la infectividad global,  $\lambda_t$ , para cada tiempo,  $t$ .

## 2.8. Conjunto de datos *SARS2003*

---

<b>SARS2003</b>	<i>Datos sobre la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Hong Kong (China), año 2003</i>
-----------------	---

---

Descripción:

Este conjunto de datos incluye:

1. La incidencia diaria de aparición de los síntomas en Hong Kong (China) durante la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) del año 2003 (ver fuente y referencias).
2. La distribución discreta diaria del intervalo de serie del SARS, asumiendo una distribución Gamma desplazada con una media de 8.4 días, la desviación típica 3.8 días y desplazamiento 1 día (ver referencias).

Sintaxis:

***SARS2003***

Formato:

Una lista de dos elementos:

1. **“Incidence”**: un vector que contiene 107 días de observaciones.
2. **“SI.Distr”**: un vector que contiene un conjunto de 25 probabilidades.

Fuente:

Cori A. et al. (2009). *Temporal variability and social heterogeneity in disease transmission: the case of SARS in Hong Kong. PLoS Comput Biol* 5(8): e1000471.

Referencias:

- ❖ Cori A. et al. (2009). *Temporal variability and social heterogeneity in disease transmission: the case of SARS in Hong Kong. PLoS Comput Biol* 5(8): e1000471.
- ❖ Lipsitch M. et al. (2003). *Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. Science* 300(5627): 1966-1970.

## 2.9. Conjunto de datos *Smallpox1972*

---

<b>Smallpox1972</b>	<b><i>Datos sobre la epidemia de viruela en Kosovo (antigua Yugoslavia), año 1972</i></b>
---------------------	---

---

Descripción:

Este conjunto de datos incluye:

1. La incidencia diaria de aparición de los síntomas en Kosovo (antigua Yugoslavia) durante la epidemia de viruela de 1972 (ver fuente y referencias).
2. La distribución discreta diaria del intervalo de serie de la viruela, asumiendo una distribución Gamma desplazada con una media de 22.4 días, la desviación típica 6.1 días y desplazamiento 1 día (ver referencias).

Sintaxis:

***Smallpox1972***

Formato:

Una lista de dos elementos:

1. **“Incidence”**: un vector que contiene 57 días de observaciones.
2. **“SI.Distr”**: un vector que contiene un conjunto de 46 probabilidades.

Fuente:

Fenner F. et al. (1988). *Smallpox and its Eradication*. Geneva, World Health Organization.

Referencias:

- ❖ Fenner F. et al. (1988). *Smallpox and its Eradication*. Geneva, World Health Organization.
- ❖ Gani R. and S. Leach (2001). *Transmission potential of smallpox in contemporary populations*. *Nature* 414(6865): 748-751.
- ❖ Riley S. and N. M. Ferguson (2006). *Smallpox transmission and control: spatial dynamics in Great Britain*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(33): 12637-12642.



## Capítulo III: Aplicación con datos reales

Una vez estudiadas en el capítulo anterior todas las órdenes del libro *EpiEstim*, se presentan algunos ejemplos, con los conjuntos de datos epidemiológicos incluidos en el mismo, a los que vamos a aplicar dichas órdenes.

Recordemos cuáles son los conjuntos de datos incluidos en *EpiEstim*:

- ***Measles1861***: epidemia de sarampión en Hagelloch (Alemania), año 1861.
- ***Flu1918***: datos de la pandemia de gripe española de 1918 en Baltimore (EE.UU.).
- ***Smallpox1972***: epidemia de viruela en Kosovo (antigua Yugoslavia), año 1972.
- ***SARS2003***: síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Hong Kong (China), año 2003.
- ***Flu2009***: datos de la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 en una escuela de Pensilvania (EE.UU.).

Comenzaremos este capítulo con el análisis de la curva epidémica de cada una de las epidemias aquí citadas.

### 3.1. Análisis de las curvas epidémicas

Según ya vimos anteriormente en el apartado 1.3 (*Interpretación de las curvas epidémicas*), una curva epidémica es una representación gráfica del número de casos epidémicos de acuerdo con la fecha de aparición de la enfermedad que proporciona información sobre el patrón de propagación de la epidemia, su magnitud, la tendencia en el tiempo, los casos aislados y el periodo de exposición y/o incubación de la enfermedad.



### 3.1.1. Epidemia de sarampión en Hagelloch (1861)

Para obtener la curva epidémica de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Curva epidémica de la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos el conjunto de datos Measles1861

data("Measles1861")

#Representamos gráficamente la curva epidémica

plot(Measles1861$Incidence, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo
(días)", ylab="incidencia (nº de casos nuevos)", col="red", fg="grey")

title(main="Epidemia de Sarampión en Hagelloch (Alemania), 1861")
```

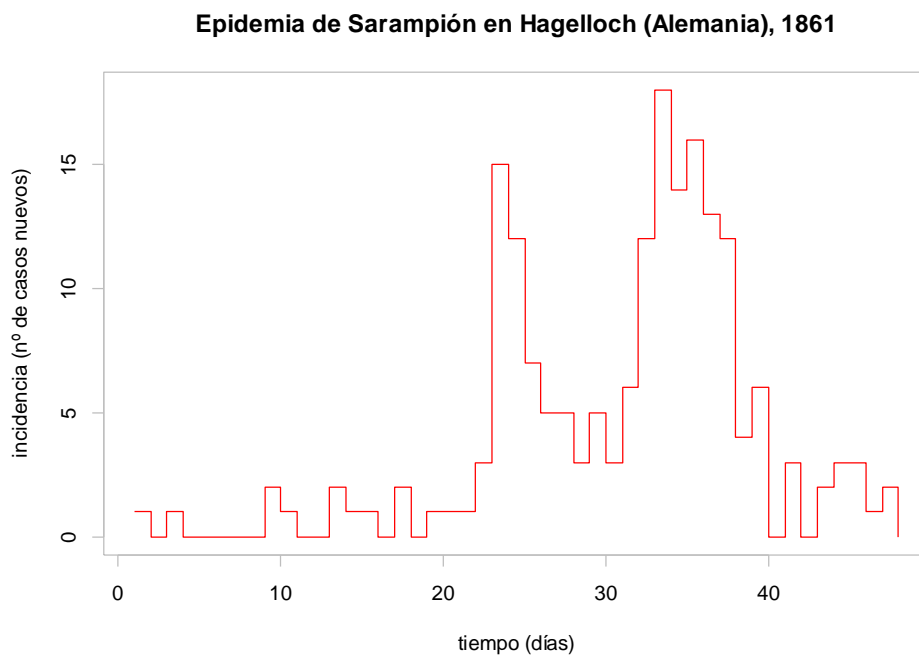


Figura 3.1. Curva epidémica de la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861).

Se observa cómo la curva epidémica presenta una serie de picos progresivamente más altos, siendo cada uno un periodo de incubación aparte, lo que nos hace pensar que nos encontramos ante un caso de epidemia propagada (la enfermedad pasa de persona a persona).

Mediante la orden `sum(Measles1861$Incidence)` podremos conocer la magnitud de la epidemia propagada de sarampión en Hagelloch del año 1861. Durante esta se registraron un total de 187 casos; se trata entonces de una epidemia bastante significativa al tratarse de un área geográfica pequeña.

Las primeras apariciones de la enfermedad se dieron en los días 1 y 3, con un paciente caso para cada día, no dándose nuevos casos hasta el noveno día. La epidemia alcanzó un primer punto máximo en el día 23 (15 casos), para luego disminuir hasta los 3 casos en el día 28, alcanzando después un segundo máximo en el día 33 (18 casos), para pasar a decrecer hasta el último día considerado (48), experimentado algunos ligeros repuntes en este intervalo de tiempo.

Los dos pacientes caso al comienzo no parecen estar relacionados con la epidemia, podrían ser considerados como casos aislados y representar el nivel basal de la enfermedad.

El periodo de incubación promedio y mínimo del sarampión es de 12 y 9 días respectivamente, contando doce días hacia atrás desde el primer caso pico (el 23) y desde el segundo (el 33) serían los días 11 y 21; entonces los periodos probables de exposición, con la ampliación recomendada de entre un 10 y un 20% en ambos sentidos, son desde el día 9 hasta el 25 y desde el 19 hasta el 35, respectivamente.

### ***3.1.2. Datos de la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore***

Para obtener la curva epidémica de esta pandemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Curva epidémica de la pandemia de gripe española en Baltimore (1918)
#Cargamos el libro EpiEstim
library(EpiEstim)
#Cargamos el conjunto de datos Flu1918
data("Flu1918")

#Representamos gráficamente la curva epidémica
```

```
plot(Flu1918$Incidence, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="incidencia (nº de casos nuevos)", col="blue", fg="grey")

title(main="Pandemia de Gripe Española en Baltimore, 1918")
```

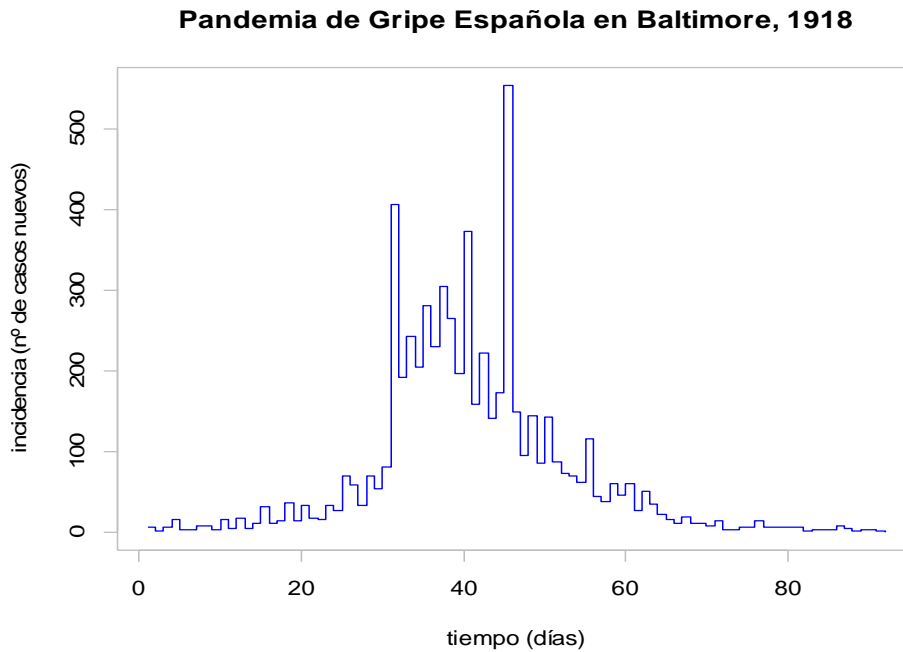


Figura 3.2. Curva epidémica de la pandemia de gripe española en Baltimore (1918).

Al igual que en el caso anterior, se observa cómo la curva epidémica tiene una serie de picos progresivamente más altos, siendo cada uno un periodo de incubación aparte, por lo que parece que nos encontramos ante un caso de epidemia propagada (la enfermedad pasa de persona a persona).

Mediante la orden `sum(Flu1918$Incidence)` podremos conocer la magnitud de la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore, obteniendo así que durante dicha epidemia se registraron un total de 6202 casos.

La aparición de la enfermedad para los primeros cinco pacientes caso fue en el día 1 y los casos continuaron siendo registrados durante 92 días. La epidemia alcanzó sendos puntos máximos en los días 31 y 45 (con 405 y 553 casos, respectivamente), para luego comenzar a disminuir hasta su desaparición en el día 92, experimentando algunos ligeros repuntes en este último intervalo de tiempo.

El periodo de incubación promedio y mínimo de la gripe es de 4 y 1 día respectivamente, contando cuatro días hacia atrás desde el primer caso pico (el 31) y

desde el segundo (el 45) serían los días 27 y 41; entonces los periodos probables de exposición, con la ampliación recomendada de entre un 10 y un 20% en ambos sentidos, son desde el día 27 hasta el 31 y desde el 41 hasta el 45, respectivamente.

### 3.1.3. Epidemia de viruela en Kosovo (1972)

Para obtener la curva epidémica de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Curva epidémica de la epidemia de viruela en Kosovo (1972)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos el conjunto de datos Smallpox1972

data("Smallpox1972")

#Representamos gráficamente la curva epidémica

plot(Smallpox1972$Incidence, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo
(días)", ylab="incidencia (nº de casos nuevos)", col="green",
fg="grey")

title(main="Epidemia de Viruela en Kosovo, 1972")
```

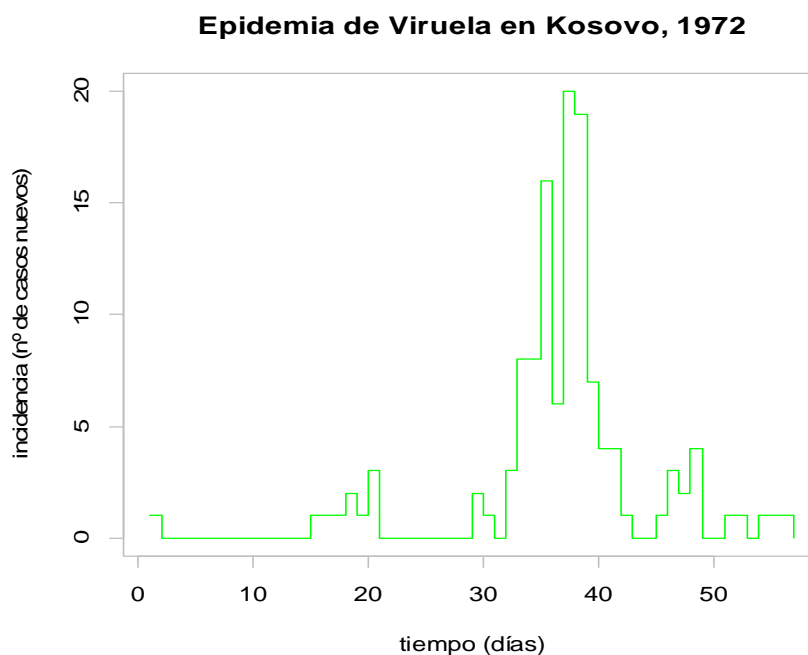


Figura 3.3. Curva epidémica de la epidemia de viruela en Kosovo (1972).

Se observa como la curva epidémica presenta algunos periodos relativamente largos en los que no se han registrado nuevos casos, lo que nos hace pensar que nos encontramos ante una de epidemia de origen común con exposición intermitente.

Mediante la orden `sum(Smallpox1972$Incidence)` podremos conocer la magnitud de la epidemia de viruela en Kosovo del año 1972, obteniendo así que durante dicha epidemia se registraron un total de 124 casos.

El primer caso de viruela se dio en el primer día, para posteriormente no volver a producirse nuevos casos hasta el día quince. La epidemia alcanzó su punto máximo en el día 37 (con 20 casos), y luego empezó a disminuir hasta su desaparición en el día 57, experimentado un ligero repunte entre los días 46 y 48.

El primer paciente caso al comienzo no parece estar relacionado con la epidemia, por lo que podría ser considerado como caso aislado y representar así el nivel basal de la enfermedad.

El periodo de incubación promedio y mínimo de la viruela es de 17 y 7 días respectivamente, contando diecisiete días hacia atrás desde el caso pico (el 37) sería el día 20; entonces el principal periodo probable de exposición, con la ampliación recomendada de entre un 10 y un 20% en ambos sentidos, estaría comprendido entre los días 18 y 39.

### ***3.1.4. Epidemia de SARS en Hong Kong (2003)***

Para obtener la curva epidémica de esta pandemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Curva epidémica de la epidemia de SARS en Hong Kong (2003)
#Cargamos el libro EpiEstim
library(EpiEstim)
#Cargamos el conjunto de datos SARS2003
data("SARS2003")
```

#Representamos gráficamente la curva epidémica

```
plot(SARS2003$Incidence, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo
(días)", ylab="incidencia (nº de casos nuevos)", col="purple",
fg="grey")
```

```
title(main="Epidemia de SARS en Hong Kong, 2003")
```

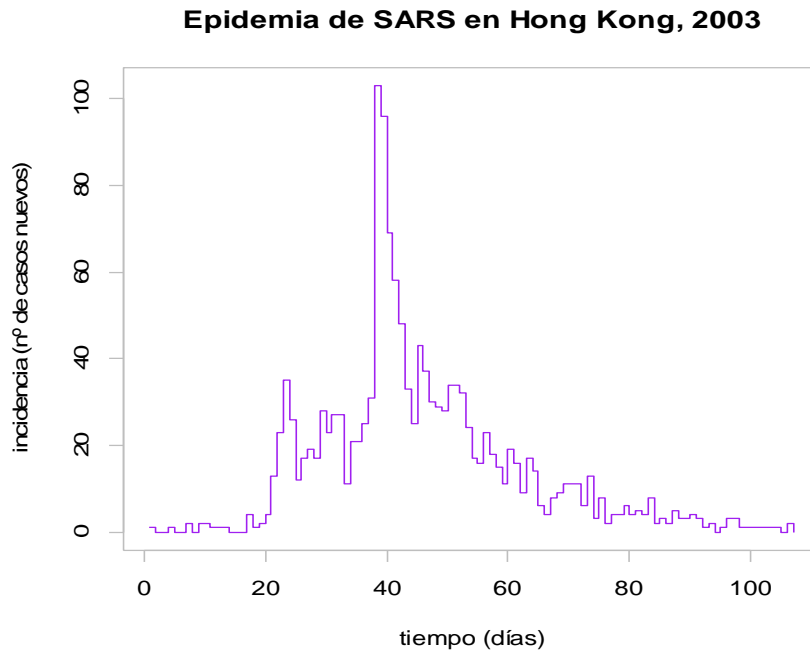


Figura 3.4. Curva epidémica de la epidemia de SARS en Hong Kong (2003).

Tal y como sucedía con las dos primeras epidemias, esta curva epidémica tiene también una serie de picos progresivamente más altos, siendo cada uno un periodo de incubación aparte, por lo que nos encontramos ante un caso de epidemia propagada (la enfermedad pasa de persona a persona).

Mediante la orden `sum(SARS2003$Incidence)` podremos conocer la magnitud de la epidemia propagada de SARS en Hong Kong del año 2003, obteniendo así que durante dicha epidemia se registraron un total de 1467 casos.

Las primeras apariciones de la enfermedad se dieron en los días 1 y 4, con un paciente caso para cada día, no dándose nuevos casos hasta el séptimo día. La epidemia alcanzó un primer punto máximo en el día 23 (35 casos), para luego disminuir hasta los 12 casos en el día 25, alcanzando después un segundo máximo en el día 38 (103 casos), para pasar a decrecer hasta su desaparición en el día 18, experimentado algunos ligeros repuntes en este intervalo de tiempo.

Los dos pacientes caso al comienzo no parecen estar relacionados con la epidemia, podrían ser considerados como casos aislados y representar el nivel basal de la enfermedad.

El periodo de incubación promedio del SARS es de hasta 10 días, contando diez días hacia atrás desde el primer caso pico (el 23) y desde el segundo (el 38) serían los días 13 y 28; entonces los periodos probables de exposición, con la ampliación recomendada de entre un 10 y un 20% en ambos sentidos, son desde el día 12 hasta el 24 y desde el 27 hasta el 39, respectivamente.

### ***3.1.5. Datos de la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania***

Para obtener la curva epidémica de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Curva epidémica de la pandemia de gripe A (H1N1) en una escuela de
Pensilvania (2009)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos el conjunto de datos Flu2009

data("Flu2009")

#Representamos gráficamente la curva epidémica

plot(Flu2009$Incidence, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="incidencia (nº de casos nuevos)", col="orange", fg="grey")

title(main="Pandemia de Gripe A en una escuela de Pensilvania, 2009")
```

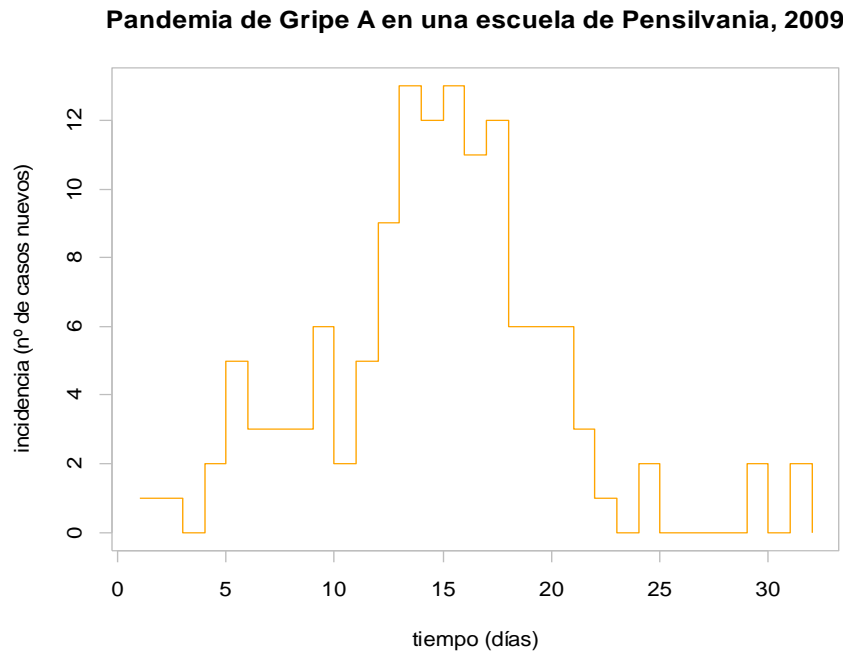


Figura 3.5. Curva epidémica de la pandemia de gripe A en una escuela de Pensilvania (2009).

Se observa como la curva epidémica presenta una serie de picos progresivamente más altos, siendo cada uno un periodo de incubación aparte, por lo que parece que nos encontramos ante un caso de epidemia propagada (la enfermedad pasa de persona a persona).

Mediante la orden `sum(Flu2009$Incidence)` podremos conocer la magnitud de la pandemia propagada de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania, obteniendo así que durante dicha epidemia se registraron un total de 129 casos; se trata entonces de una epidemia bastante significativa al tratarse de un área geográfica pequeña.

Las primeras apariciones de la enfermedad se dieron en los dos días iniciales, con un paciente caso para cada día. La epidemia alcanzó su punto máximo en los días 13 y 15 (con 13 casos), y luego empezó a disminuir hasta su desaparición en el día 32.

El periodo de incubación promedio y mínimo de la gripe es de 4 y 1 día respectivamente, contando cuatro días hacia atrás desde el primer caso pico (el 13) sería el día 9; entonces el principal periodo probable de exposición, con la ampliación recomendada de entre un 10 y un 20% en ambos sentidos, estaría comprendido entre los días 8 y 14, aproximadamente.



## 3.2. Cálculo de la distribución discreta del intervalo de serie

Tal y como ya definimos en el apartado 1.2.1 (*Conceptos básicos de Epidemiología*), entenderemos por intervalo de serie como el tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

Suponiendo que dicho tiempo sigue una distribución Gamma desplazada, con media  $\mu$ , desviación típica  $\sigma$  y desplazamiento 1, calcularemos en R la distribución discreta del intervalo de serie mediante la función *DiscrSI* del libro *EpiEstim*.

### 3.2.1. Distribución discreta del intervalo de serie de la gripe

Para obtener la distribución discreta del intervalo de serie de la gripe ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Distribución discreta del intervalo de serie de la Gripe

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Establecemos los valores de la media y la desviación típica de la
distribución Gamma desplazada del intervalo de serie de la Gripe

MediaGripeSI <- 2.6

SdGripeSI <- 1.5

#Definimos el vector para los valores de la distribución discreta del
intervalo de serie de la Gripe

DdGripeSI <- vector()

for(i in 0:20)
{
DdGripeSI[i+1] <- DiscrSI(i, MediaGripeSI, SdGripeSI)
}

#Representamos la distribución de probabilidad discreta del intervalo
de serie de la Gripe

plot(0:20, DdGripeSI, type="h", lwd=10, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="probabilidad", col="blue", fg="grey")

title(main="Distribución del intervalo de serie de la Gripe")
```

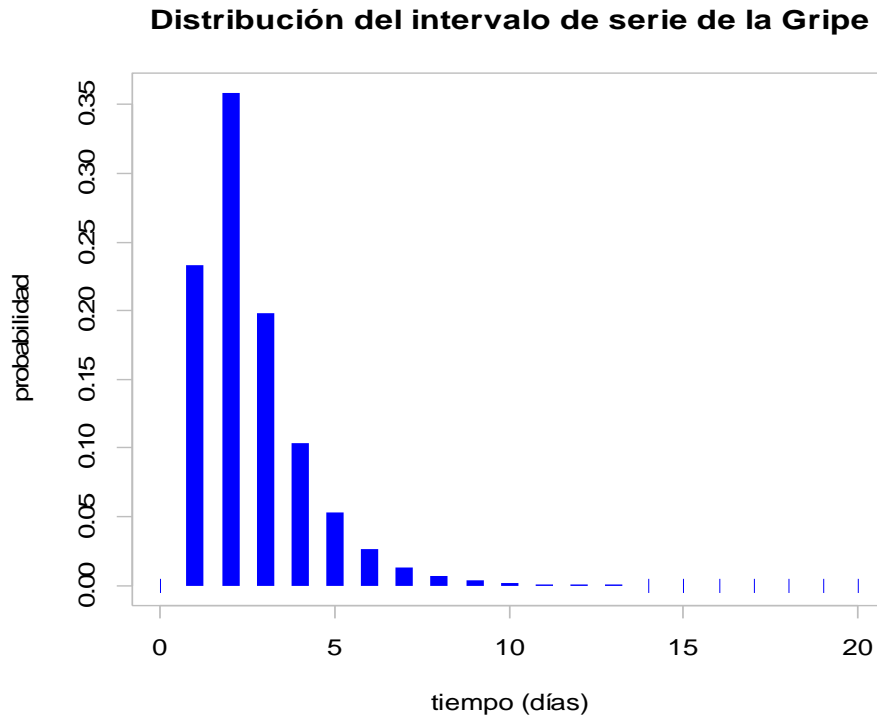


Figura 3.6. Distribución de probabilidad del intervalo de serie de la gripe.

De la figura anterior se deduce que los tiempos que pueden llegar a transcurrir con mayor probabilidad entre la aparición de un caso de gripe y el siguiente son 2 (prob. = 0.3586), 1 (prob. = 0.2332) y 3 días (prob. = 0.1981).

### 3.2.2. Distribución discreta del intervalo de serie del sarampión

Para obtener la distribución discreta del intervalo de serie de la gripe ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Distribución discreta del intervalo de serie del Sarampión
#Cargamos el libro EpiEstim
library(EpiEstim)
#Establecemos los valores de la media y la desviación típica de la
distribución Gamma desplazada del intervalo de serie del Sarampión
MediaSarampionSI <- 14.9
SdSarampionSI <- 3.9
```

```

#Definimos el vector para los valores de la distribución discreta del
intervalo de serie del Sarampión

DdSarampionSI <- vector()

for(i in 0:30)
{
DdSarampionSI[i+1] <- DiscrSI(i, MediaSarampionSI, SdSarampionSI)
}

#Representamos la distribución de probabilidad discreta del intervalo
de serie del Sarampión

plot(0:30, DdSarampionSI, type="h", lwd=10, lend=1, xlab="tiempo
(días)", ylab="probabilidad", col="red", fg="grey")

title(main="Distribución del intervalo de serie del Sarampión")

```

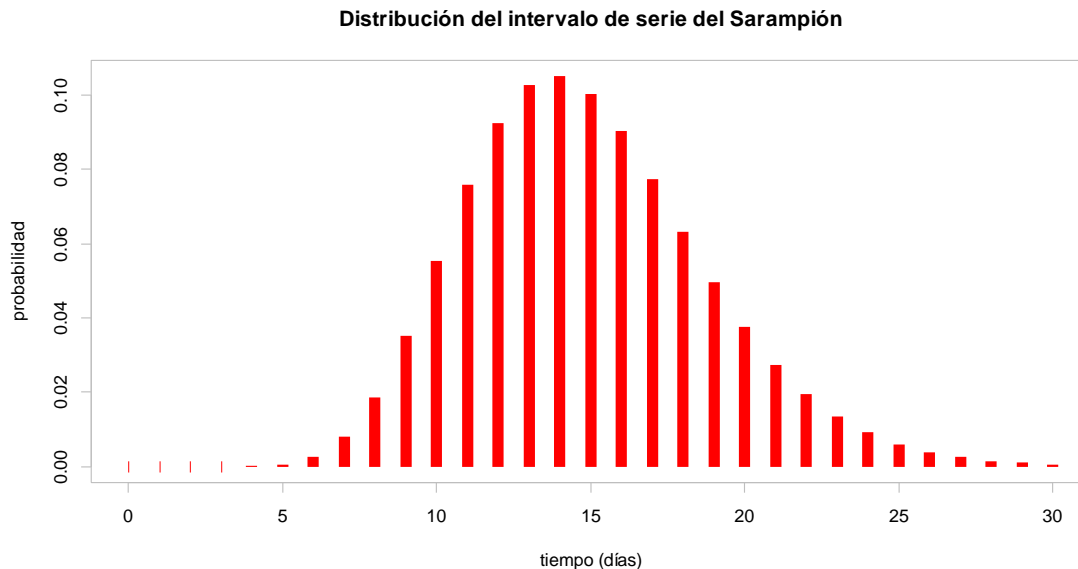


Figura 3.7. Distribución de probabilidad del intervalo de serie del sarampión.

Si observamos la figura 3.7 se concluye que el tiempo que puede transcurrir con mayor probabilidad entre la aparición de un caso de sarampión y el siguiente es de 14 (prob. = 0.1051), 13 (prob. = 0.1026) y 15 días (prob. = 0.1004).

### 3.2.3. *Distribución discreta del intervalo de serie de la viruela*

Para obtener la distribución discreta del intervalo de serie de la viruela ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Distribución discreta del intervalo de serie de la Viruela

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Establecemos los valores de la media y la desviación típica de la
distribución Gamma desplazada del intervalo de serie de la Viruela

MediaViruelaSI <- 22.4

SdViruelaSI <- 6.1

#Definimos el vector para los valores de la distribución discreta del
intervalo de serie de la Viruela

DdViruelaSI <- vector()

for(i in 0:45)

{

DdViruelaSI[i+1] <- DiscrSI(i, MediaViruelaSI, SdViruelaSI)

}

#Representamos la distribución de probabilidad discreta del intervalo
de serie de la Viruela

plot(0:45, DdViruelaSI, type="h", lwd=10, lend=1, xlab="tiempo
(días)", ylab="probabilidad", col="green", fg="grey")

title(main="Distribución del intervalo de serie de la Viruela")
```

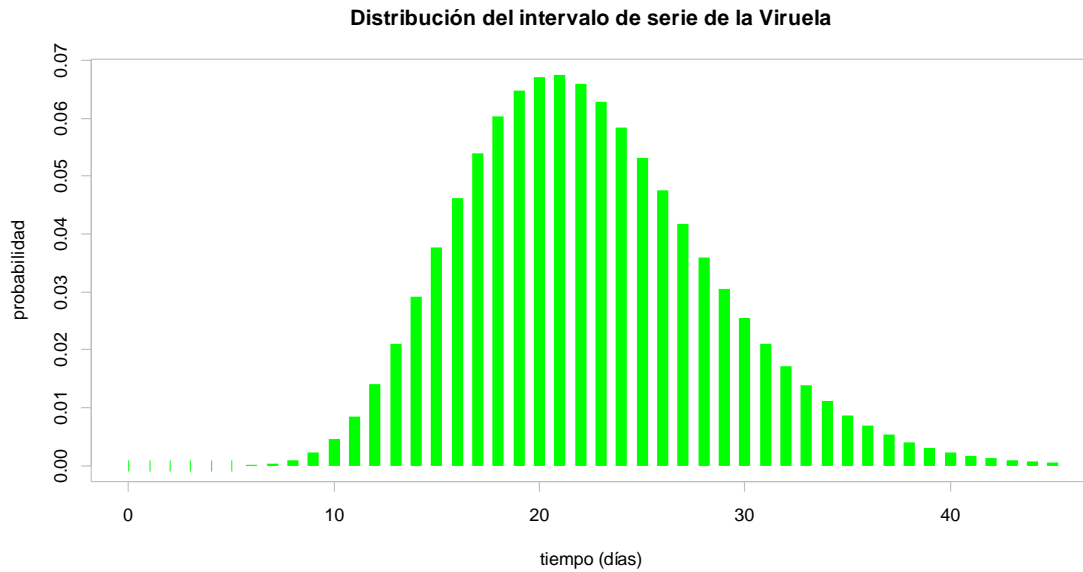


Figura 3.8. Distribución de probabilidad del intervalo de serie de la viruela.

De la figura 3.8 se deduce que el tiempo que puede llegar a pasar con mayor probabilidad entre la aparición de un caso de viruela y el siguiente es de 21 (prob. = 0.0675), 20 (prob. = 0.0671) y 22 días (prob. = 0.0659).

### 3.2.4. Distribución discreta del intervalo de serie del SARS

Para obtener la distribución discreta del intervalo de serie del SARS ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Distribución discreta del intervalo de serie del SARS

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Establecemos los valores de la media y la desviación típica de la
distribución Gamma desplazada del intervalo de serie del SARS

MediaSarsSI <- 8.4

SdSarsSI <- 3.8

#Definimos el vector para los valores de la distribución discreta del
intervalo de serie del SARS

DdSarsSI <- vector()

for(i in 0:30)
```

```

{
DdSarsSI[i+1] <- DiscrSI(i, MediaSarsSI, SdSarsSI)
}

#Representamos la distribución de probabilidad discreta del intervalo
de serie del SARS

plot(0:30, DdSarsSI, type="h", lwd=10, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="probabilidad", col="purple", fg="grey")

title(main="Distribución del intervalo de serie del SARS")

```

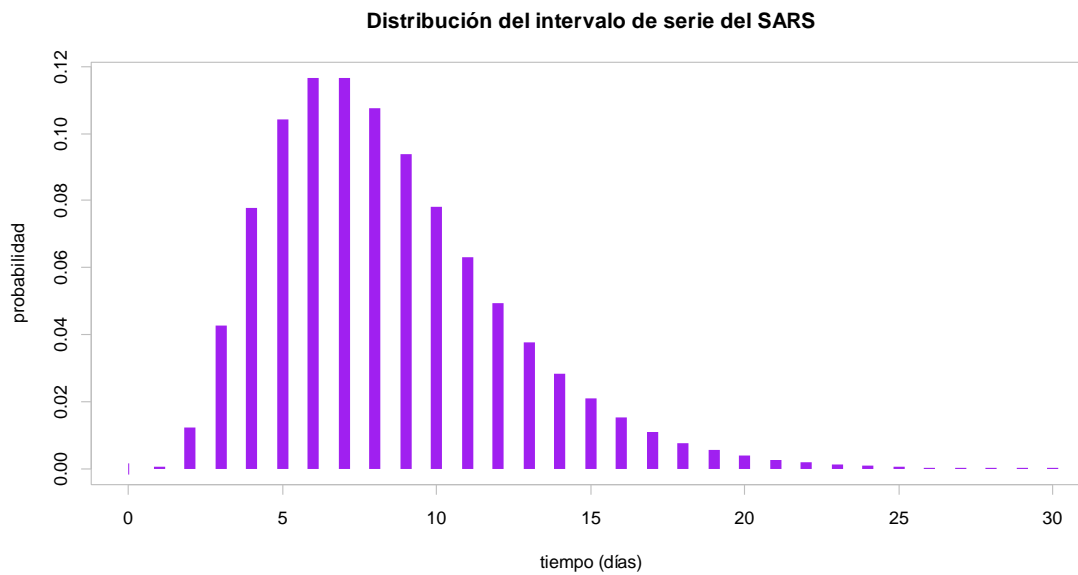


Figura 3.9. Distribución de probabilidad del intervalo de serie del SARS.

Si observamos la figura anterior se concluye que los tiempos que pueden llegar a transcurrir con mayor probabilidad entre la aparición de un caso de SARS y el siguiente son 6 (prob. = 0.1165), 7 (prob. = 0.1164) y 8 días (prob. = 0.1108).

### 3.3. Estimación del número reproductivo básico $R_0$

Comencemos este apartado recordando la definición del parámetro más importante utilizado en Epidemiología, el *número reproductivo básico*  $R_0$ : entenderemos por número reproductivo básico como el número esperado de casos nuevos que produciría una persona infectada durante su periodo de contagio en una población de personas susceptibles a la enfermedad, es decir, sin resistencia específica

frente a ese patógeno. No tiene en cuenta los casos secundarios no infecciosos ni los producidos por casos secundarios.

Estimaremos en R el número reproductivo básico mediante la función *EstimateR* del libro *EpiEstim*, centrándonos en los métodos *NonParametricSI* y *ParametricSI*.

### 3.3.1. Estimación de $R_0$ para la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861)

Para calcular  $R_0$  con los datos de esta epidemia mediante el método no paramétrico ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de R para la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la epidemia de sarampión en Hagelloch
del año 1861

data("Measles1861")

#Estimamos el número de reproducción R para la epidemia de sarampión
en Hagelloch del año 1861 (Método "NonParametricSI")

EstimateR(Measles1861$Incidence,      T.Start=17:42,      T.End=23:48,
method="NonParametricSI",

      SI.Distr=Measles1861$SI.Distr, plot=TRUE, leg.pos=locator(1))

# El segundo gráfico obtenido representa el número de reproducción R
para cada día

# El número de reproducción R para el día k se calcula considerando
los datos para el período de 7 días (k-6, k)

# P. ej. Para el día 23, R se ha estimado teniendo en cuenta los datos
del 17º al 23º día, y así, sucesivamente...
```

De los tres gráficos obtenidos nos centraremos en el segundo que es el que representa la estimación de  $R_0$ , ya que los otros dos ya los comentamos en los apartados anteriores de este capítulo.

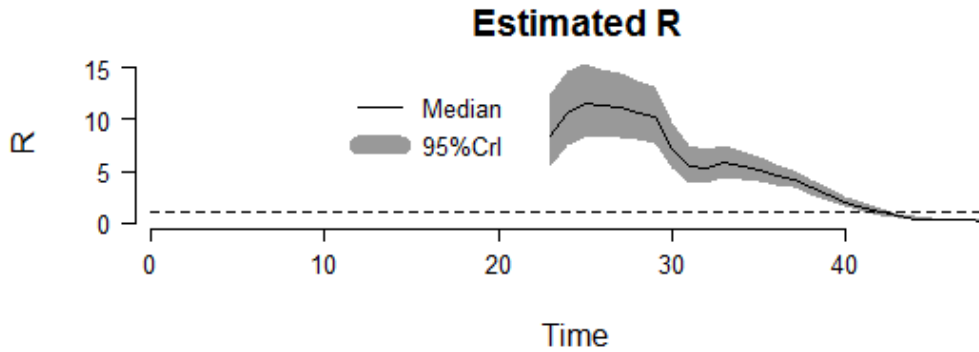


Figura 3.10. Estimación de  $R_0$  para la epidemia de sarampión en Haggeloch, 1861 (método no paramétrico)

Si observamos la figura 3.10, comprobamos como a partir del día 43  $R_0$  pasa a ser inferior a 1, por lo que la enfermedad acabará por desaparecer en pocos días.

Además de este gráfico, R nos proporcionará un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica, los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo y la media y la desviación típica de la distribución discreta del intervalo de serie.

§R	T.Start	T.End	Mean(R)	Std(R)	Quantile.0.025(R)	Quantile.0.05(R)
1	17	23	8.6132953	1.75818155	5.5187008	5.9392399
2	18	24	10.7914240	1.85071395	7.4733748	7.9380815
3	19	25	11.5516712	1.80406795	8.2896787	8.7528267
4	20	26	11.3527996	1.69237544	8.2808099	8.7197108
5	21	27	11.1992321	1.59989029	8.2852535	8.7038366
6	22	28	10.6817468	1.49574373	7.9532621	8.3461597
7	23	29	10.2316405	1.40542391	7.6642008	8.0347588
8	24	30	7.2411808	1.13088244	5.1963963	5.4867213
9	25	31	5.5086620	0.93113382	3.8369849	4.0716313
10	26	32	5.3814217	0.85087748	3.8445666	4.0624002

...

	Quantile.0.25(R)	Median(R)	Quantile.0.75(R)	Quantile.0.95(R)
1	7.3714424	8.4939661	9.7251937	11.6944808
2	9.4922951	10.6858121	11.9755031	14.0050727
3	10.2891615	11.4578921	12.7120090	14.6704447
4	10.1701740	11.2688164	12.4439212	14.2723953
5	10.0826748	11.1231396	12.2328791	13.9542128
6	9.6384910	10.6120131	11.6490195	13.2552255
7	9.2519313	10.1673630	11.1413104	12.6477997
8	6.4497749	7.1823952	7.9685401	9.1961882
9	4.8553606	5.4562883	6.1049082	7.1243703
10	4.7857325	5.3366436	5.9283260	6.8532052

...



```

$SIDistr
  Mean Discrete SI Std Discrete SI
1      14.89965      3.920153

```

### 3.3.2. Estimación de $R_0$ para la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore

Para calcular  $R_0$  con los datos de esta pandemia mediante el método paramétrico ejecutaremos el siguiente programa:

```

#Estimación de R para la pandemia de gripe española del año 1918 en
Baltimore

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la pandemia de gripe española del año
1918 en Baltimore

data("Flu1918")

#Estimamos el número de reproducción R para la pandemia de gripe
española del año 1918 en Baltimore (Método "ParametricSI")

EstimateR(Flu1918$Incidence,          T.Start=2:86,          T.End=8:92,
method="ParametricSI",

          Mean.SI=2.6, Std.SI=1.5, plot=TRUE, leg.pos=locator(1))

# El segundo gráfico obtenido representa el número de reproducción R
para cada día

# El número de reproducción R para el día k se calcula considerando
los datos para el período de 7 días (k-6, k)

# P. ej. Para el día 8, R se ha estimado teniendo en cuenta los datos
del 2º al 8º día, y así, sucesivamente...

```

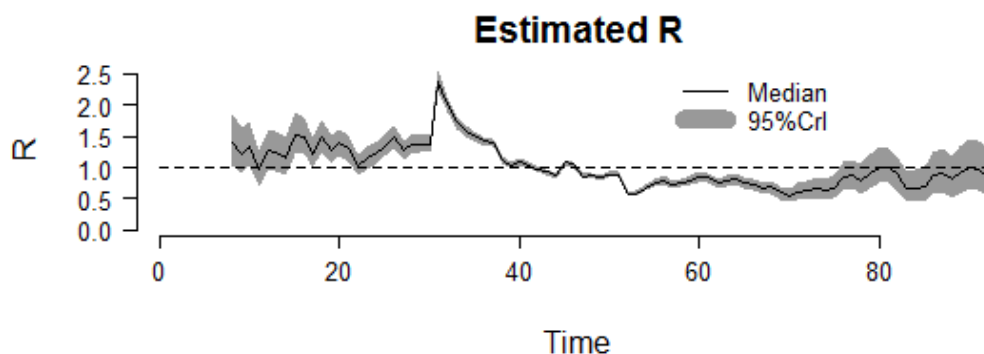


Figura 3.11. Estimación de  $R_0$  para la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore (método paramétrico)

Observando la figura anterior, podemos comprobar como a partir del día 42  $R_0$  pasa a ser inferior a 1, por lo que la enfermedad comenzará a desaparecer a partir de dicho día. No obstante, también se observa como a partir del día 80  $R_0$  comienza a oscilar en torno a 1, lo que significa que cada individuo simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un nuevo brote epidémico.

En este caso, R nos proporcionará un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica, los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo y la distribución discretizada del intervalo de serie.

```

$R
  T.Start T.End   Mean(R)   Std(R) Quantile.0.025(R) Quantile.0.05(R)
1         2     8 1.4144614 0.21570335         1.0236527         1.0793209
2         3     9 1.2381043 0.18665125         0.8996085         0.9478988
3         4    10 1.3590987 0.18668657         1.0180582         1.0672805
4         5    11 0.9734798 0.15021120         0.7015986         0.7402649
5         6    12 1.2703342 0.16825987         0.9621387         1.0068079
6         7    13 1.2406906 0.16291066         0.9421084         0.9854267
7         8    14 1.1676638 0.15074474         0.8910505         0.9312570
8         9    15 1.5368225 0.16768108         1.2258298         1.2717976
9        10    16 1.4892357 0.15442655         1.2020054         1.2446507
10       11    17 1.2246526 0.12837848         0.9860139         1.0214118

```

...

```

  Quantile.0.25(R) Median(R) Quantile.0.75(R) Quantile.0.95(R)
1         1.2636226 1.4035119         1.5533704         1.7869564
2         1.1076279 1.2287375         1.3583752         1.5602647
3         1.2289611 1.3505606         1.4799329         1.6800443
4         0.8684001 0.9657648         1.0701539         1.2330146
5         1.1531636 1.2629131         1.3794182         1.5591767
6         1.1272728 1.2335675         1.3463465         1.5202541
7         1.0627654 1.1611832         1.2655003         1.4261783
8         1.4206475 1.5307283         1.6463560         1.8226365
9         1.3823735 1.4839014         1.5902843         1.7520177
10        1.1357929 1.2201697         1.3086266         1.4431862

```

...

```

$SIDistr
  k      w[k]
1  0 0.000000e+00
2  1 2.331721e-01
3  2 3.585794e-01
4  3 1.981108e-01
5  4 1.033427e-01
6  5 5.290518e-02
7  6 2.682146e-02
8  7 1.351620e-02
9  8 6.783438e-03
10 9 3.394351e-03

```

...

### 3.3.3. Estimación de $R_0$ para la epidemia de viruela en Kosovo (1972)

Para calcular  $R_0$  con los datos de esta epidemia mediante el método no paramétrico ejecutaremos el siguiente programa:

```

#Estimación de R para la epidemia de viruela en Kosovo (1972)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la epidemia de viruela en Kosovo del
año 1972

data("Smallpox1972")

#Estimamos el número de reproducción R para la epidemia de viruela en
Kosovo del año 1972 (Método "NonParametricSI")

EstimateR(Smallpox1972$Incidence,      T.Start=27:51,      T.End=33:57,
method="NonParametricSI",

        SI.Distr=Smallpox1972$SI.Distr, plot=TRUE, leg.pos=locator(1))

# El segundo gráfico obtenido representa el número de reproducción R
para cada día

# El número de reproducción R para el día k se calcula considerando
los datos para el período de 7 días (k-6, k)

# P. ej. Para el día 33, R se ha estimado teniendo en cuenta los datos
del 27º al 33º día, y así, sucesivamente...

```

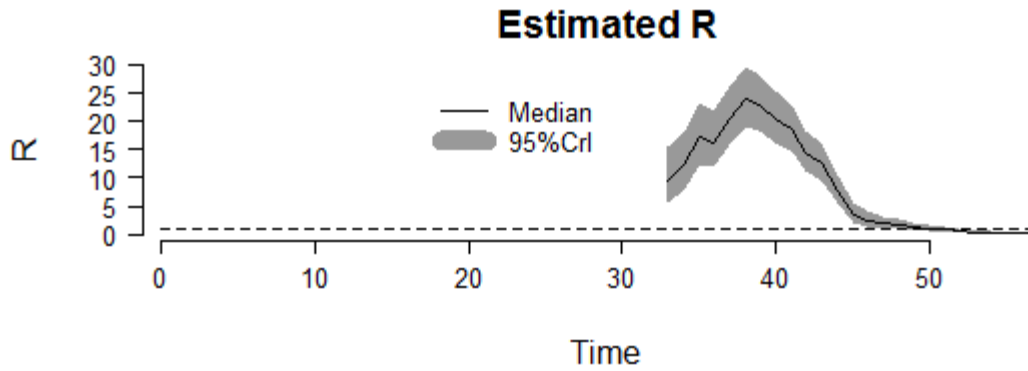


Figura 3.12. Estimación de  $R_0$  para la epidemia de viruela en Kosovo, 1972 (método no paramétrico)

Si observamos la figura 3.12, comprobamos como a partir del día 50  $R_0$  pasa a ser inferior a 1, por lo que la enfermedad acabará por desaparecer en pocos días.

$R$  también nos proporcionará un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica, los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo y la media y la desviación típica de la distribución discreta del intervalo de serie.

§R	T.Start	T.End	Mean(R)	Std(R)	Quantile.0.025 (R)	Quantile.0.05 (R)
1	27	33	9.8103336	2.53301723	5.49076922	6.04730575
2	28	34	12.3789020	2.58117951	7.84716202	8.46044006
3	29	35	17.5044883	2.80296140	12.44740237	13.16291395
4	30	36	16.4184803	2.50379478	11.88213563	12.52830816
5	31	37	20.6048521	2.61681883	15.79762196	16.49761243
6	32	38	24.0213523	2.66903915	19.07642111	19.80611894
7	33	39	23.0289894	2.49784461	18.39473883	19.08009070
8	34	40	20.5115219	2.27905799	16.28910914	16.91218867
9	35	41	18.5810811	2.11751071	14.66389861	15.24056983
10	36	42	14.4522145	1.83543307	11.08042995	11.57140229

...

	Quantile.0.25 (R)	Median (R)	Quantile.0.75 (R)	Quantile.0.95 (R)
1	8.0044499	9.5932085	11.3799027	14.3142485
2	10.5542815	12.1999673	14.0086636	16.9078634
3	15.5413701	17.3551068	19.3048610	22.3556839
4	14.6676058	16.2913822	18.0308783	20.7422476
5	18.7847137	20.4941798	22.3043899	25.0896361
6	22.1713297	23.9225717	25.7637230	28.5735567
7	21.2986479	22.9387429	24.6609782	27.2857457
8	18.9318115	20.4271744	21.9993097	24.3985903
9	17.1124198	18.5007057	19.9621499	22.1957782
10	13.1755719	14.3745891	15.6442678	17.5978357

...

```

$SIDistr
  Mean Discrete SI Std Discrete SI
1          22.383      6.064842

```

### 3.3.4. Estimación de $R_0$ para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003)

Para calcular  $R_0$  con los datos de esta epidemia mediante el método paramétrico ejecutaremos el siguiente programa:

```

#Estimación de R para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la epidemia de SARS en Hong Kong del
año 2003

data("SARS2003")

#Estimamos el número de reproducción R para la epidemia de SARS en
Hong Kong del año 2003 (Método "ParametricSI")

EstimateR(SARS2003$Incidence,      T.Start=14:101,      T.End=20:107,
method="ParametricSI",

          Mean.SI=8.4, Std.SI=3.8, plot=TRUE, leg.pos=locator(1))

# El segundo gráfico obtenido representa el número de reproducción R
para cada día

# El número de reproducción R para el día k se calcula considerando
los datos para el período de 7 días (k-6, k)

# P. ej. Para el día 20, R se ha estimado teniendo en cuenta los datos
del 14º al 20º día, y así, sucesivamente...

```

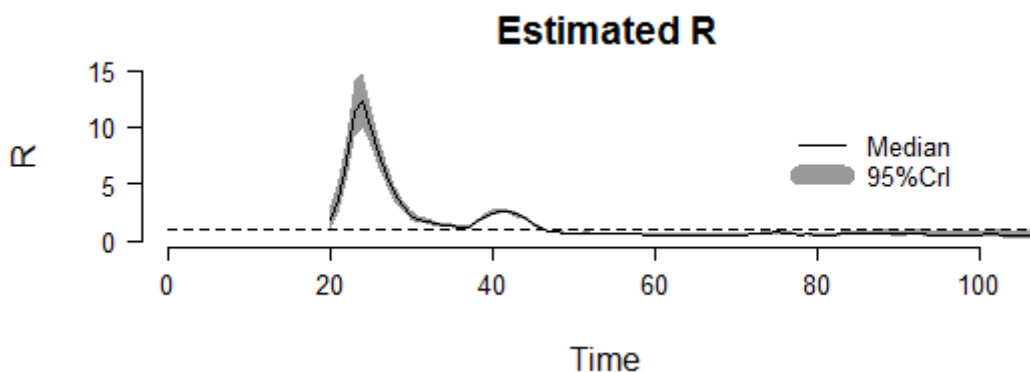


Figura 3.13. Estimación de  $R_0$  para la epidemia de SARS en Hong Kong, 2003 (método paramétrico)

Observando la figura anterior, podemos comprobar como a partir del día 47  $R_0$  pasa a ser inferior a 1, por lo que la enfermedad comenzará a desaparecer a partir de dicho día.

Además de este gráfico, R nos proporcionará un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica, los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo y la distribución discretizada del intervalo de serie.

§R	T.Start	T.End	Mean(R)	Std(R)	Quantile.0.025(R)	Quantile.0.05(R)
1	14	20	1.8748840	0.54123238	0.9687799	1.0818413
2	15	21	3.7944677	0.75889354	2.4555794	2.6382366
3	16	22	7.0525180	1.01794330	5.1999701	5.4657408
4	17	23	11.3885722	1.25005819	9.0709341	9.4133178
5	18	24	12.2558614	1.19604960	10.0240804	10.3570925
6	19	25	10.0878740	0.93663559	8.3358055	8.5982464
7	20	26	7.7364298	0.67593501	6.4684124	6.6591882
8	21	27	5.8051114	0.48043444	4.9016835	5.0381088
9	22	28	4.1884627	0.34198655	3.5450076	3.6422609
10	23	29	3.2074370	0.25762754	2.7223722	2.7957637

...

	Quantile.0.25(R)	Median(R)	Quantile.0.75(R)	Quantile.0.95(R)
1	1.4871933	1.8230689	2.2062033	2.8447480
2	3.2588470	3.7439965	4.2751209	5.1228962
3	6.3418801	7.0036031	7.7098588	8.8061663
4	10.5223639	11.3428677	12.2049710	13.5197380
5	11.4293453	12.2169759	13.0399969	14.2872784
6	9.4413244	10.0589008	10.7028456	11.6763365
7	7.2704284	7.7167531	8.1809850	8.8807927
8	5.4742470	5.7918631	6.1215359	6.6173067
9	3.9530054	4.1791587	4.4137790	4.7664023
10	3.0301161	3.2005420	3.3772426	3.6426309

...

```

$SIDistr
  k      w[k]
1  0 0.000000e+00
2  1 6.733229e-04
3  2 1.217358e-02
4  3 4.266901e-02
5  4 7.784691e-02
6  5 1.040573e-01
7  6 1.165135e-01
8  7 1.164488e-01
9  8 1.075556e-01
10 9 9.375227e-02
11 10 7.818005e-02
12 11 6.295463e-02
13 12 4.928027e-02
14 13 3.768541e-02
15 14 2.825888e-02
16 15 2.083931e-02
17 16 1.514822e-02
18 17 1.087422e-02
19 18 7.720653e-03
20 19 5.428471e-03

```

### 3.3.5. Estimación de $R_0$ para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania

Para calcular  $R_0$  con los datos de esta pandemia mediante el método paramétrico ejecutaremos el siguiente programa:

```

#Estimación de R para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en
una escuela de Pensilvania

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la a la pandemia de gripe A (H1N1) del
año 2009 en una escuela de Pensilvania

data("Flu2009")

#Estimamos el número de reproducción R para la a la pandemia de gripe
A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania (Método
"ParametricSI")

EstimateR(Flu2009$Incidence,          T.Start=2:26,          T.End=8:32,
method="ParametricSI",

        Mean.SI=2.6, Std.SI=1.5, plot=TRUE, leg.pos=locator(1))

# El segundo gráfico obtenido representa el número de reproducción R
para cada día

```

# El número de reproducción  $R$  para el día  $k$  se calcula considerando los datos para el período de 7 días ( $k-6, k$ )

# P. ej. Para el día 8,  $R$  se ha estimado teniendo en cuenta los datos del 2º al 8º día, y así, sucesivamente...

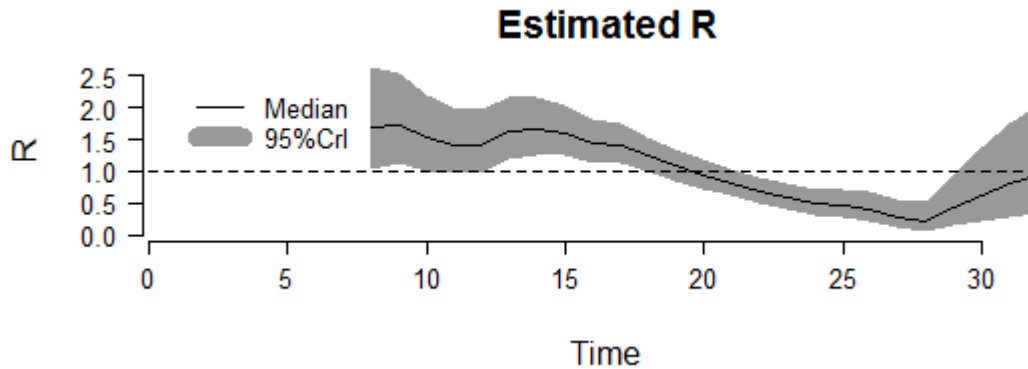


Figura 3.14. Estimación de  $R_0$  para la pandemia de gripe A del año 2009 en una escuela de Pensilvania (método paramétrico)

Si observamos la figura 3.14, comprobaremos como a partir del día 20  $R_0$  pasa a ser inferior a 1, por lo que la enfermedad comenzará a desaparecer a partir de dicho día. No obstante, también se observa como a partir del día 28  $R_0$  comienza a repuntar llegando casi a alcanzar la unidad. Cuando  $R_0 = 1$  significa que cada individuo simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un nuevo brote epidémico.

En este caso,  $R$  nos proporcionará un conjunto de datos que contiene: los tiempos de inicio y fin de cada intervalo de tiempo considerado; la media a posteriori, la desviación típica, los cuantiles 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95 y 0.975 del número de reproducción para cada intervalo de tiempo y la distribución discretizada del intervalo de serie.



§R						
	T.Start	T.End	Mean (R)	Std (R)	Quantile.0.025 (R)	Quantile.0.05 (R)
1	2	8	1.7357977	0.40913143	1.02874370	1.12193325
2	3	9	1.7491678	0.36472669	1.10882231	1.19547993
3	4	10	1.5370581	0.30741163	0.99470299	1.06869352
4	5	11	1.4318389	0.27059213	0.95144658	1.01766106
5	6	12	1.4227247	0.25150457	0.97314263	1.03580815
6	7	13	1.6353733	0.25234358	1.17863324	1.24358968
7	8	14	1.6639845	0.23300443	1.23894574	1.30015068
8	9	15	1.6161467	0.20692639	1.23622420	1.29149686
9	10	16	1.4344239	0.17656537	1.10938331	1.15686977
10	11	17	1.4087217	0.16159146	1.10991245	1.15387452
11	12	18	1.2479472	0.14221678	0.98486038	1.02359091
12	13	19	1.0821477	0.12579711	0.84971868	0.88387071
13	14	20	0.9371671	0.11449319	0.72629165	0.75712322
14	15	21	0.8196564	0.10762616	0.62239946	0.65101748
15	16	22	0.6910352	0.10188759	0.50592464	0.53240938
16	17	23	0.5896765	0.09967353	0.41073132	0.43584912
17	18	24	0.4992206	0.09984413	0.32306927	0.34710064
18	19	25	0.4729631	0.10850519	0.28475471	0.30971499
19	20	26	0.4176319	0.11583024	0.22237137	0.24703176
20	21	27	0.2978682	0.11258359	0.11975846	0.13979872
21	22	28	0.2400880	0.12004401	0.06541591	0.08200917
22	23	29	0.4573477	0.20453212	0.14849956	0.18020868
23	24	30	0.6734382	0.30117074	0.21866356	0.26535481
24	25	31	0.8591897	0.38424130	0.27897655	0.33854643
25	26	32	0.9975352	0.44611130	0.32389696	0.39305871

	Quantile.0.25 (R)	Median (R)	Quantile.0.75 (R)	Quantile.0.95 (R)
1	1.4451981	1.7037612	1.9915200	2.4589724
2	1.4913446	1.7238839	1.9794569	2.3891206
3	1.3200896	1.5166133	1.7317605	2.0751763
4	1.2412511	1.4148298	1.6039005	1.9040473
5	1.2459958	1.4079324	1.5833401	1.8601072
6	1.4588473	1.6224126	1.7977785	2.0713724
7	1.5014679	1.6531215	1.8146646	2.0648767
8	1.4721862	1.6073240	1.7504931	1.9708944
9	1.3117168	1.4271858	1.5492434	1.7366694
10	1.2966267	1.4025479	1.5140885	1.6846295
11	1.1493086	1.2425490	1.3407028	1.4907183
12	0.9948535	1.0772771	1.1641340	1.2970399
13	0.8576141	0.9325088	1.0116437	1.1331024
14	0.7447274	0.8149506	0.8894575	1.0043487
15	0.6198605	0.6860342	0.7567610	0.8667218
16	0.5197437	0.5840702	0.6535019	0.7626306
17	0.4287515	0.4925804	0.5624580	0.6739958
18	0.3959768	0.4646919	0.5409442	0.6644328
19	0.3348031	0.4069735	0.4888632	0.6246028
20	0.2162803	0.2838104	0.3641850	0.5039247
21	0.1521750	0.2204045	0.3066781	0.4653900
22	0.3081243	0.4272459	0.5739193	0.8372682
23	0.4537089	0.6291137	0.8450883	1.2328660
24	0.5788533	0.8026393	1.0781852	1.5729218
25	0.6720595	0.9318792	1.2517931	1.8261915

```

$SIDistr
      k      w[k]
1  0 0.000000e+00
2  1 2.331721e-01
3  2 3.585794e-01
4  3 1.981108e-01
5  4 1.033427e-01
6  5 5.290518e-02
7  6 2.682146e-02
8  7 1.351620e-02
9  8 6.783438e-03
10 9 3.394351e-03
11 10 1.694674e-03
12 11 8.445945e-04
13 12 4.203313e-04
14 13 2.089422e-04
15 14 1.037609e-04
16 15 5.148480e-05
17 16 2.552773e-05
18 17 1.264952e-05
19 18 6.264667e-06
20 19 3.101068e-06
21 20 1.534394e-06
22 21 7.589168e-07

```

### 3.4. Cálculo de la infectividad global $\lambda_t$

Tal y como estudiamos en el apartado 1.2.1 de nuestro trabajo, la infectividad global  $\lambda_t$  en el tiempo  $t$  viene dada por la suma de los individuos previamente infectados (dada por el vector de incidencia  $I$ ), ponderados por su respectiva infectividad en el tiempo  $t$  (dada por la distribución discreta del intervalo de serie  $w_k$ ).

En términos matemáticos:

$$\lambda_t = \sum_{k=1}^{t-1} I_{t-k} w_k$$

Estimaremos en R la infectividad global mediante la función *OverallInfectivity* del libro *EpiEstim*.

### 3.4.1. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de sarampión en Hagelloch (1861)

Para calcular  $\lambda_t$  con los datos de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de lambda para la epidemia de sarampión en Hagelloch
(1861)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la epidemia de sarampión en Hagelloch
del año 1861

data("Measles1861")

#Estimamos la infectividad global lambda para la epidemia de sarampión
en Hagelloch del año 1861

lambda <- OverallInfectivity(Measles1861$Incidence,
Measles1861$SI.Distr)

#Representamos gráficamente la infectividad global

plot(lambda, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="infectividad global", col="red", fg="grey")

title(main="Epidemia de Sarampión en Hagelloch (Alemania), 1861")
```

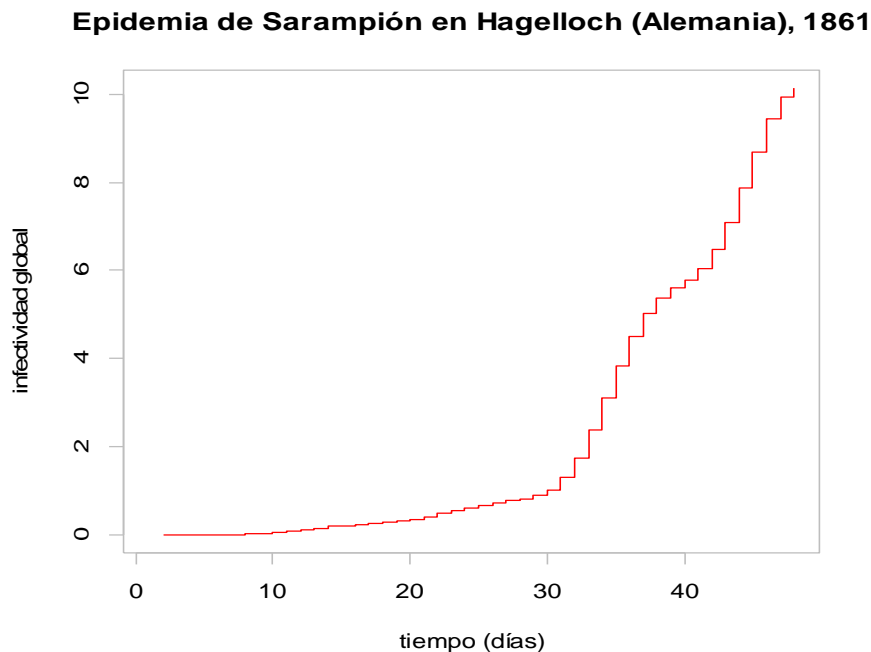


Figura 3.15.  $\lambda_t$  de la epidemia de sarampión en Hagelloch, 1861

```
> lambda
[1]      NA  0.00000  0.00000  0.00000  0.00006  0.00052  0.00255  0.00844
[9]  0.02115  0.04300  0.07396  0.11082  0.14790  0.17947  0.20305  0.22138
[17]  0.24085  0.26764  0.30479  0.35244  0.40913  0.47245  0.53909  0.60511
[25]  0.66626  0.71930  0.76396  0.80833  0.87796  1.02114  1.29668  1.74561
[33]  2.36329  3.09201  3.83802  4.50348  5.01864  5.36575  5.58745  5.77587
[41]  6.04064  6.46879  7.09109  7.86747  8.69459  9.43360  9.94672 10.13310
```

Si observamos la figura 3.15 y los valores de  $\lambda_t$  proporcionados por R, podemos destacar que el día en el que la epidemia tiene una mayor capacidad para provocar nuevas infecciones es el último día, el 48, con 10,1331 posibles nuevas infecciones, por lo que la epidemia continúa más allá de los días registrados en nuestros datos.

### 3.4.2. Cálculo de $\lambda_t$ para la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore

Para calcular  $\lambda_t$  con los datos de esta pandemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de lambda para la pandemia de gripe española del año 1918
en Baltimore

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la pandemia de gripe española del año
1918 en Baltimore

data("Flu1918")

#Estimamos la infectividad global lambda para la pandemia de gripe
española del año 1918 en Baltimore

lambda <- OverallInfectivity(Flu1918$Incidence, Flu1918$SI.Distr)

#Representamos gráficamente la infectividad global

plot(lambda, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="infectividad global", col="blue", fg="grey")

title(main="Pandemia de Gripe Española en Baltimore, 1918")
```

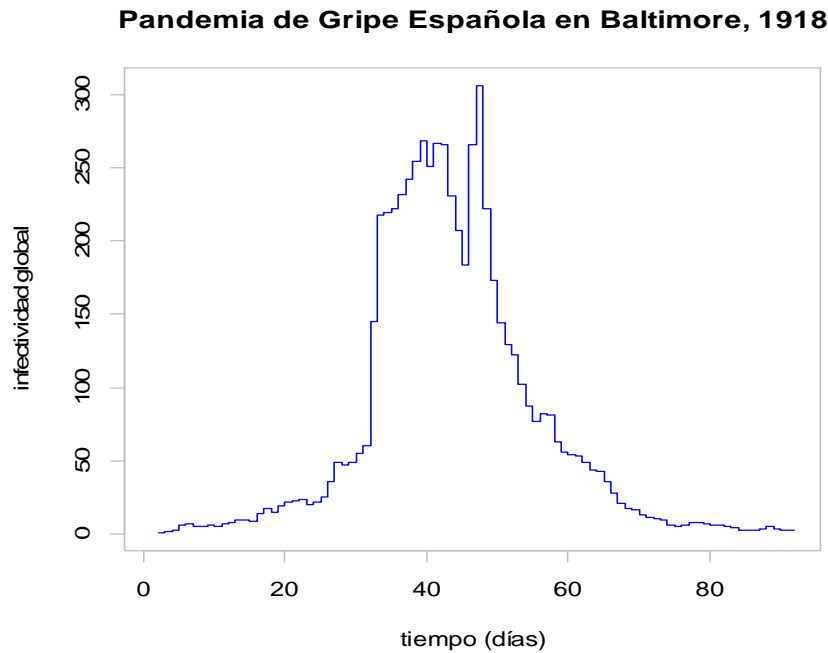


Figura 3.16.  $\lambda_t$  de la pandemia de gripe española del año 1918 en Baltimore

```
> lambda
[1]      NA    1.165    2.028    2.747    6.362    7.407    5.193    5.297    6.309
[10]  5.489    6.901    8.097    9.274    9.842    8.575   14.082   17.357   15.006
[19] 19.386   21.792   22.485   23.630   20.156   21.643   25.300   36.202   49.238
[28] 47.613   49.044   54.785   60.662  145.458  217.516  219.852  221.729  231.512
[37] 242.236  254.120  268.376  251.105  266.542  265.626  231.001  207.044  183.222
[46] 266.048  305.834  222.182  172.830  144.450  129.655  122.272  102.471  87.375
[55]  77.268   82.469   80.967   62.542   55.832   54.026   53.287   48.624   44.124
[64]  43.144   36.138   28.030   21.052   17.847   16.168   13.497   11.314   10.874
[73]   9.500    6.456    5.469    5.669    7.452    8.186    6.972    6.489    6.021
[82]   5.536    4.340    3.004    2.500    2.489    3.884    4.877    3.804    2.720
[91]   2.592    2.306
```

Observando la figura anterior y los valores de  $\lambda_t$  proporcionados por R, cabe reseñar que el día en el que la pandemia tiene una mayor capacidad para provocar nuevas infecciones es el día 39, con 268,376 posibles nuevas infecciones. Además, en el último día, el 92, la infectividad global decae hasta 2,306 posibles nuevas infecciones, por lo que podríamos decir que para ese día la pandemia de gripe española en Baltimore estaría llegando a su fin.

### 3.4.3. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de viruela en Kosovo (1972)

Para calcular  $\lambda_t$  con los datos de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de lambda para la epidemia de viruela en Kosovo (1972)

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la epidemia de viruela en Kosovo del
año 1972

data("Smallpox1972")

#Estimamos la infectividad global, lambda, para la epidemia de viruela
en Kosovo del año 1972

lambda      <-      OverallInfectivity(Smallpox1972$Incidence,
Smallpox1972$SI.Distr)

#Representamos gráficamente la infectividad global

plot(lambda,   type="s",   lwd=1,   lend=1,   xlab="tiempo   (días)",
ylab="infectividad global", col="green", fg="grey")

title(main="Epidemia de Viruela en Kosovo, 1972")
```

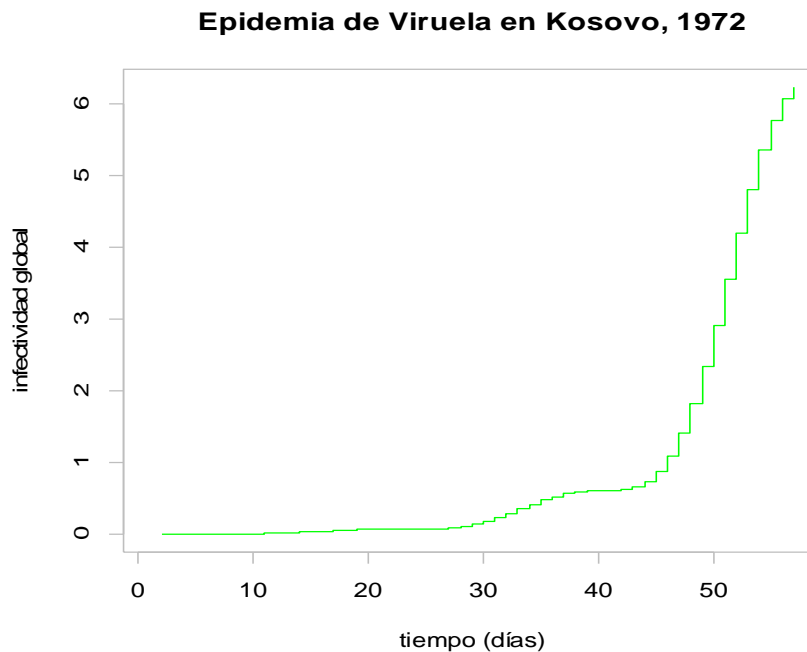


Figura 3.17.  $\lambda_t$  de la epidemia de viruela en Kosovo, 1972

```
> lambda
[1] NA 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.001 0.002 0.005 0.009
[13] 0.014 0.021 0.029 0.038 0.046 0.054 0.060 0.065 0.067 0.067 0.067 0.066
[25] 0.066 0.071 0.081 0.101 0.129 0.171 0.222 0.280 0.345 0.410 0.471 0.520
[37] 0.561 0.585 0.599 0.603 0.605 0.617 0.658 0.730 0.874 1.091 1.399 1.820
[49] 2.324 2.908 3.540 4.196 4.802 5.341 5.767 6.068 6.221
```

Si observamos la figura 3.17 y los valores de  $\lambda_t$  proporcionados por R, podemos destacar que el día en el que la epidemia tiene una mayor capacidad para provocar nuevas infecciones es el último día, el 57, con 6,221 posibles nuevas infecciones, por lo que probablemente la epidemia continúe más allá de los días aquí registrados.

#### 3.4.4. Cálculo de $\lambda_t$ para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003)

Para calcular  $\lambda_t$  con los datos de esta epidemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de lambda para la epidemia de SARS en Hong Kong (2003)
#Cargamos el libro EpiEstim
library(EpiEstim)
#Cargamos los datos relativos a la epidemia de SARS en Hong Kong del
año 2003
data("SARS2003")
#Estimamos la infectividad global lambda para la epidemia de SARS en
Hong Kong del año 2003
lambda <- OverallInfectivity(SARS2003$Incidence, SARS2003$SI.Distr)
#Representamos gráficamente la infectividad global
plot(lambda, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="infectividad global", col="purple", fg="grey")
title(main="Epidemia de SARS en Hong Kong, 2003")
```

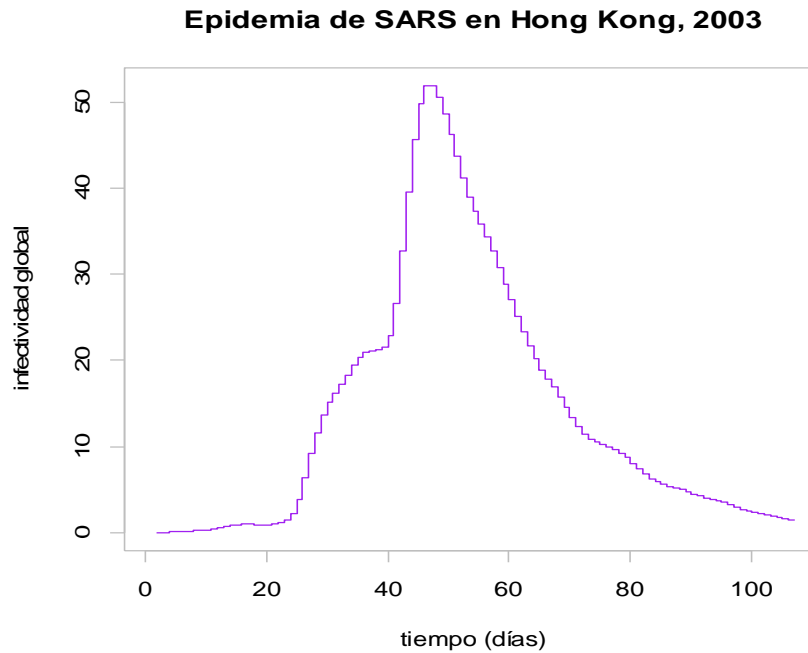


Figura 3.18.  $\lambda_t$  de la epidemia de viruela en Kosovo, 1972

```
> lambda
 [1]      NA  0.001  0.012  0.043  0.079  0.116  0.160  0.196  0.236  0.299
[11]  0.376  0.490  0.632  0.768  0.882  0.949  0.956  0.910  0.861  0.882
[21]  0.958  1.103  1.438  2.246  3.854  6.310  9.119 11.636 13.630 15.110
[31] 16.245 17.303 18.345 19.434 20.398 20.936 21.164 21.244 21.504 22.879
[41] 26.683 32.720 39.516 45.634 49.904 51.926 51.908 50.577 48.611 46.242
[51] 43.732 41.218 39.054 37.290 35.839 34.411 32.663 30.775 28.873 27.002
[61] 25.110 23.304 21.658 20.206 18.922 17.847 16.869 15.802 14.605 13.349
[71] 12.251 11.413 10.849 10.471 10.180  9.958  9.655  9.248  8.685  8.018
[81]  7.361  6.756  6.251  5.856  5.552  5.361  5.177  4.955  4.687  4.446
[91]  4.235  4.037  3.884  3.725  3.532  3.286  2.984  2.674  2.442  2.282
[101]  2.161  2.035  1.905  1.765  1.630  1.499  1.381
```

Observando la figura anterior y los valores de  $\lambda_t$  proporcionados por R, cabe señalar que el día en el que la epidemia tiene una mayor capacidad para provocar nuevas infecciones es el día 46, con 51,926 posibles nuevas infecciones. Por otro lado, en el último día, el 107, la infectividad global decae hasta 1,381 posibles nuevas infecciones, por lo que podríamos decir que para ese día la epidemia de SARS en Hong Kong estaría ya finalizando.



### 3.4.5. Cálculo de $\lambda_t$ para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania

Para calcular  $\lambda_t$  con los datos de esta pandemia ejecutaremos el siguiente programa:

```
#Estimación de lambda para la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009
en una escuela de Pensilvania

#Cargamos el libro EpiEstim

library(EpiEstim)

#Cargamos los datos relativos a la pandemia de gripe A (H1N1) del año
2009 en una escuela de Pensilvania

data("Flu2009")

#Estimamos la infectividad global, lambda, para la pandemia de gripe A
(H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania

lambda <- OverallInfectivity(Flu2009$Incidence, Flu2009$SI.Distr)

#Representamos gráficamente la infectividad global para la pandemia de
gripe A (H1N1) del año 2009 en una escuela de Pensilvania

plot(lambda, type="s", lwd=1, lend=1, xlab="tiempo (días)",
ylab="infectividad global", col="orange", fg="grey")

title(main="Pandemia de Gripe A en una escuela de Pensilvania, 2009")
```

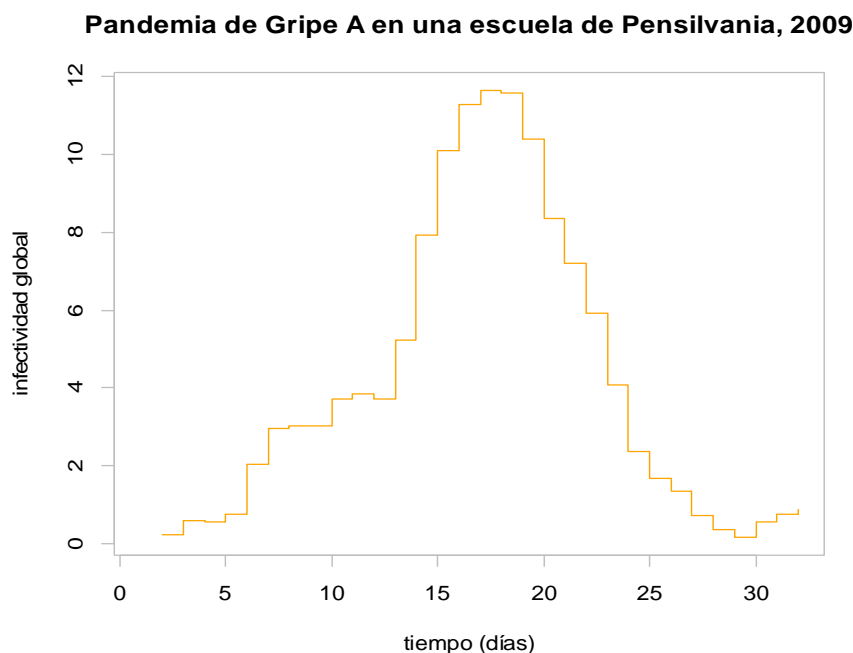


Figura 3.19.  $\lambda_t$  de la pandemia de gripe A en una escuela de Pensilvania (2009).

```
> lambda
 [1]      NA  0.233  0.592  0.557  0.767  2.039  2.970  3.013  3.012  3.707
[11]  3.850  3.707  5.230  7.937 10.112 11.282 11.645 11.598 10.392  8.344
[21]  7.208  5.920  4.074  2.372  1.692  1.339  0.709  0.359  0.177  0.554
[31]  0.761  0.881
```

Si observamos la figura 3.19 y los valores de  $\lambda_t$  proporcionados por R, podemos destacar que el día en el que la pandemia tiene una mayor capacidad para provocar nuevas infecciones es el día 17, con 11,645 posibles nuevas infecciones. Además, en el día 29, la infectividad global alcanza su valor mínimo (0,177 posibles nuevas infecciones) repuntando levemente durante los tres días siguientes, por lo que podríamos decir que para el último día (el 32) la pandemia de gripe A en la escuela de Pensilvania habría ya terminado.



## Bibliografía

- 📖 Diekman O, Heesterbeek JAP, Metz J. *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models of infectious diseases in heterogeneous populations*. J Math Biol 1990;28:365-382.
- 📖 Hernández-Suárez CM. *A Markov chain approach to calculate  $R_0$  in stochastic epidemic models*. J Theor Biol 2001;215:83-93.
- 📖 Dietz K. *Epidemics and Rumors: A survey*. JR Stat Soc [Ser A] 1967;130(4):505-528.
- 📖 Anderson R, May RM. *Infectious diseases of humans*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- 📖 W. O. Kermack y A. G. McKendrick. *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, Proc. Royal Soc. London 115 (1927), 700-721.
- 📖 J. D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer Verlag, Londres, 1989.
- 📖 J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts. *Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments*. Journal of Biological Systems, 3 (1995), 779-787.
- 📖 H. W. Hethcote. *The mathematics of infectious diseases*. SIAM Review, 42 (2000), 599-653.
- 📖 P. Van den Driessche and J. Watmough. *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. Mathematical Biosciences, 180 (2002), 29-48.
- 📖 Dwyer DM, Groves C. *Outbreak epidemiology*. In: Nelson KE, Masters Williams C, Graham NMH, eds. *Infectious disease epidemiology: theory and practice*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc, 2001: 119-148.
- 📖 Weber DJ, Menajovsky LB, Wenzel R. *Investigation of outbreaks*. In: Weber D, Thomas J, eds. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases*. NY, NY: Oxford University Press, Inc, 2001: 291-310.
- 📖 O. Montesinos-López y E. Hernández Suárez. *Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas*. Salud Pública Máx. 2007; 49 (3): 218-226.
- 📖 J. Calero, S. Gil, R. Herruzo y F. Rodríguez. *Fundamentos de Epidemiología*. Ramón Areces; 2007.
- 📖 A. Villa Romero, L. Moreno Altamirano y G. S. García de la Torre. *Epidemiología y Estadística en Salud Pública*. Ed. McGraw-Hill; 2012.

- 📖 I. Hernández-Aguado, A. Gil de Miguel, M. Delgado Rodríguez, F. Bolívar Montrull, F. G. Benavides, M. Porta Serra, C. Álvarez-Dardet Díaz, J. Vioque López, B. Lumbreras Lacarra. *Manual de Epidemiología y Salud Pública (para grados en ciencias de la salud)*. Ed. Médica Panamericana, 2011.
- 📖 A. J. Arriaza, F. Fernández y col. *Estadística Básica con R y R-Commander*. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz, 2008.
- 💻 *Enfoque en Epidemiología de Campo*. Instituto de Salud Pública de Carolina del Norte (EE.UU.): [http://cphp.sph.unc.edu/focus/index\\_esp.htm](http://cphp.sph.unc.edu/focus/index_esp.htm)
- 💻 Josep Vaqué Rafart. *Conceptos generales sobre la transmisión de enfermedades infecciosas*. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Facultad de Medicina. UAB (2012): <http://www.aspb.es/uitb/DOCS2/jvaque.pdf>
- 💻 J. M. Contreras García, E. Molina Portillo, P. Arteaga Cezón. *Introducción a la programación estadística con R para profesores*. Universidad de Granada (2010): <http://www.ugr.es/~batanero/ARTICULOS/libros/libroR.pdf>
- 💻 Karline Soetaert et al. *Manual electrónico de referencia del libro 'deSolve' para R* (2012): <http://cran.r-project.org/web/packages/deSolve/deSolve.pdf>
- 💻 Anne Cori. *Manual electrónico de referencia del libro 'EpiEstim' para R* (2012): <http://cran.r-project.org/web/packages/EpiEstim/EpiEstim.pdf>
- 💻 R bloggers: <http://www.r-bloggers.com/>

