



TRABAJO FIN DE MÁSTER

MODELIZACIÓN MARKOVIANA DE LA EXPANSIÓN DEL VIRUS VARICELA-ZÓSTER EN UNA RESIDENCIA

**MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA
FACULTAD DE ESTUDIOS ESTADÍSTICOS**

SEPTIEMBRE 2021

Autora: M^a Isabel López Arcicollar
Tutora: María Jesús López Herrero

AGRADECIMIENTOS

En mi primer lugar, mostrar mi agradecimiento a mi tutora M^a Jesús López, sin su dedicación no hubiese sido posible. Gracias por hacerme sentir que este trabajo formaba parte de las dos.

Por último, y no menos importante, dar las gracias a mis padres, a Javier y a mis amigos por la paciencia, el cariño y el apoyo incondicional mostrado durante esta etapa.

Todo lo que soy es vuestro.

INDICE

1. Introducción	11
1.1 Evolución de la enfermedad	13
2. Objetivos	15
3. Metodología	17
3.1 Modelización matemática	17
3.2 Simulación del modelo	23
3.3 Validación del modelo	27
3.4 Número de simulaciones.....	27
4. Resultados	29
4.1 Influencia del parámetro η sobre el número de infectados anuales por varicela..	29
4.2 Estudio del comportamiento del VVZ las residencias de larga estancia y cuidados intensivos	32
4.2.1 Número de casos de varicela en un año	32
4.2.2 Número máximo de infectados simultáneos en un año	33
4.2.3 Tiempo hasta el pico de la epidemia	34
4.2.4 Duración del brote	36
4.2.5 Tiempo en estado crítico	38
4.3 Estudio del comportamiento del VVZ en las residencias de recuperación.....	38
4.3.1 Número de casos de varicela en un año	39
4.3.2 Número máximo de infectados simultáneos en un año	40
4.3.3 Tiempo hasta el pico de la epidemia	41
4.3.4 Duración del brote	42
4.3.5 Tiempo en estado crítico	43
5. Conclusiones	45
6. Bibliografía	47
7. Anexos	49

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Virus varicela-zóster	11
Figura 3. Evolución de la incidencia del VVZ en la residencia infantil.....	14
Figura 4. Diagrama de transición	19
Figura 5. Tasas de transición	25
Figura 6. Esquema explicativo de la simulación del cambio de estado	26
Figura 7. Precisión definida para cada una de las variables en estudio.....	28
Figura 8. Distribución del máximo de infectados simultáneos en residencias.....	33
de larga estancia.....	33
Figura 9. Distribución del máximo de infectados simultáneos en residencias.....	33
de cuidados intensivos	33
Figura 10. Distribución del tiempo en días hasta el pico de la epidemia en residencias de larga estancia.....	35
Figura 11. Distribución del tiempo en días hasta el pico de la epidemia en residencias de cuidados intensivos	35
Figura 12. Distribución de la duración del del brote en residencias de larga estancia..	36
Figura 13. Distribución de la duración del del brote en residencias de cuidados intensivos.....	37
Figura 14. Distribución del número de infectados por varicela partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$	39
Figura 15. Distribución del número máximo de infectados partiendo de los distintos .	40
estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$	40
Figura 16. Diagrama de cajas del tiempo hasta el pico de la epidemia partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$	41
Figura 17. Distribución de la duración del brote partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$	43
Figura 18. Distribución del tiempo en estado crítico partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de los parámetros del modelo.....	20
Tabla 2. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario I.....	22
Tabla 3. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario II	22
Tabla 4. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario III	22
Tabla 5. Valores de los parámetros del modelo el Escenario IV	23
Tabla 6. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario V	23
Tabla 7. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VI.....	23
Tabla 8. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VII.....	23
Tabla 9. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VIII	23
Tabla 10. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario IX.....	23
Tabla 11. Medias y desviaciones típicas del número de infectados de varicela para cada una de las residencias según el valor de η	31
Tabla 12. Estimaciones puntuales y por intervalos del número de casos de varicela ... en un año.....	32
Tabla 13. Estimaciones puntuales y por intervalos del número máximo de infectados en un año.....	33
Tabla 14. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo en días hasta el pico de la epidemia	36
Tabla 15. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de la duración del brote	37
Tabla 16. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de los..... casos de varicela en un año.....	40
Tabla 17. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del máximo de infectados en un año	40
Tabla 18. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo hasta el pico de la epidemia.....	42
Tabla 19. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de la duración del brote	43
Tabla 20. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo en estado crítico	44

Palabras clave: Virus Varicela Zóster, modelos epidemiológicos, cadenas de Markov, simulación.

Keywords: Varicella Zoster virus, epidemiological models, Markov chains, simulation.

RESUMEN

Actualmente el estudio de enfermedades contagiosas tiene un gran interés científico por las situaciones de emergencia que estas desencadenan, sobre todo, en el ámbito sanitario. Los modelos epidemiológicos y la simulación son herramientas que nos permiten mejorar nuestra comprensión de la dinámica de transmisión de estas enfermedades y así poder planificar situaciones de contingencia.

En este trabajo nos proponemos conocer la evolución del Virus Varicela Zóster (VVZ) en una residencia. Nuestro interés se centra en poder cuantificar a largo plazo el número de infectados en una residencia, así como tener la información necesaria para controlar los brotes de la enfermedad.

Para llevar a cabo el estudio se considera un modelo estocástico en tiempo continuo. Concretamente, se utilizan las cadenas de Markov, para describir la variación del estado de salud de los residentes durante los brotes de la enfermedad y el tiempo en el que la población en estudio se encuentra en un estado crítico.

ABSTRACT

Currently the study of contagious diseases is of great scientific interest due to the emergency situations they trigger, especially in the health field. Epidemiological models and simulation are tools that allow us to improve our understanding of the transmission dynamics of these diseases and thus be able to plan contingency situations.

In this work we propose to know the evolution of Varicella Zoster Virus (VZV) in a nursing home. Our interest arises in being able to quantify in the long term the number of infected people in a nursery home, as well as to have the necessary information to control the outbreaks of the disease.

To carry out the study, a stochastic model in continuous time is considered. Specifically, Markov chains are used to describe the variation in the health status of residents during outbreaks of this disease and the time when the underlying population is in a critical state.

1. Introducción

Desde hace años es muy común la aparición de enfermedades contagiosas provocadas por virus, como la gripe, el sida o el ébola. Este tipo de enfermedades han llegado a ocasionar importantes epidemias o pandemias a lo largo de la historia [1]. El principal problema de las enfermedades infectocontagiosas, aparte de las diversas complicaciones que ponen en peligro nuestra salud, es su rápida propagación. Puede que sea este el punto más crítico, ya que cuando se reacciona suele ser tarde, la epidemia ya está instaurada y hay que recurrir a medidas de contención.

El virus varicela-zóster (VVZ) es el agente responsable de producir la varicela y el herpes zóster (Figura 1).

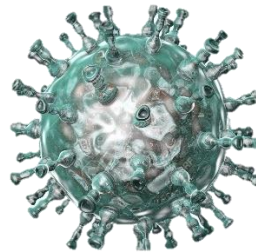


Figura 1. Virus varicela-zóster. Obtenida de [2]

Mientras que la varicela es una enfermedad característica de la edad infantil, aproximadamente el 90% de la población ha presentado varicela antes de llegar a la etapa adulta, el herpes zóster puede manifestarse a cualquier edad, aunque solo un 15%-20% de los infectados por el virus desarrolla herpes zóster en algún momento de su vida [3].

La varicela se caracteriza por la aparición de una erupción de vesículas por toda la piel que provocan una intensa picazón. Esta enfermedad es muy común y en general es leve, aunque puede llegar a complicarse en los bebés, en los adultos y en las personas inmunodeprimidas. En estos casos las complicaciones suelen ser cutáneas, respiratorias o del sistema nervioso, puede llegar a requerir hospitalización [3].

Por otro lado, el herpes zóster (HZ) se manifiesta clínicamente por una erupción de vesículas que se localiza sobre un dermatoma. La complicación más frecuente es la neuralgia postherpética (NPH), que puede llegar a ocasionar gran discapacidad física y

alteraciones emocionales. En otros casos, puede causar alteraciones oculares que llevan a la pérdida de visión, problemas neurológicos o infecciones bacterianas en la piel [4].

Es importante destacar que un individuo contagiado por el virus varicela-zóster solo podrá contagiar a individuos susceptibles y que, en caso de infección, la primera infección será varicela. Una vez pasada la varicela, el virus permanecerá inactivo en nuestro organismo y podrá reactivarse en repetidas ocasiones provocando herpes zóster.

El único reservorio del VVZ es el ser humano. La varicela se transmite al tocar las ampollas de un infectado, a través de su saliva o a través de los flujos nasales, mientras que el herpes zóster se puede transmitir con las secreciones del sarpullido causado [5].

Se conoce que el periodo promedio de incubación de la infección por varicela es de 14 a 16 días, aunque este intervalo puede variar de 10 a 21 días [6]. Un individuo puede contagiar el VVZ desde un día antes de la aparición del sarpullido hasta 5 días después de dicha aparición o hasta que las lesiones se hayan secado.

En cuanto al tiempo de curación, se conoce que la varicela tiene un periodo de permanencia en el organismo en torno a los 7 días [7] mientras que el tiempo de curación del herpes zóster suele ser de 20 días [7].

En la actualidad se disponen de vacunas de virus vivos atenuados para la prevención de estas dos enfermedades: la vacuna atenuada de la varicela que previene la infección primaria del VVZ y la vacuna atenuada frente al herpes zóster para la prevención de la reactivación endógena clínica del VVZ de los individuos previamente infectados por el virus [8].

Conocer las características de ambas manifestaciones de la infección por virus varicela-zóster permitirá plantear medidas adecuadas para controlar los brotes epidémicos y así poder prevenir situaciones perjudiciales tanto en el ámbito sanitario como en el ámbito económico.

1.1 Evolución de la enfermedad

Para poder describir el VVZ y conocer su comportamiento vamos a presentar la evolución de la enfermedad en dos escenarios:

- El primero de los escenarios es una **residencia de mayores** donde residen 100 individuos de 60 años o más. Dadas las características de este virus, un alto porcentaje de los residentes ya ha pasado la enfermedad y nos encontramos con un número reducido de individuos susceptibles.

Aunque no se den muchos casos de varicela en edades avanzadas, es importante el estudio de este tipo de virus en residencias de mayores por sus complicaciones en personas con otras patologías.

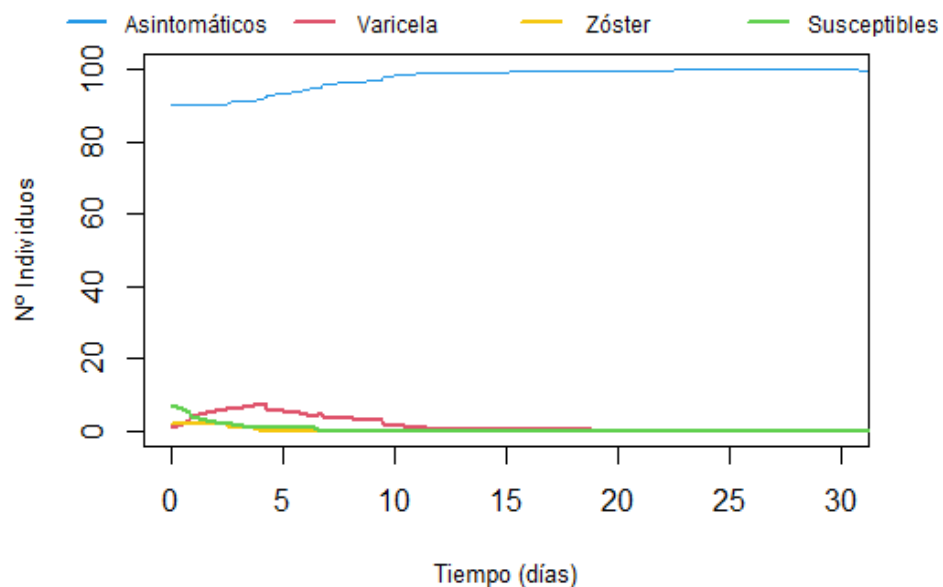


Figura 2. Evolución de la incidencia del VVZ en la residencia de mayores

- El segundo escenario es una **residencia infantil** donde se encuentran acogidos 100 niños menores de tres años. En este caso el número de individuos susceptibles es mayor que en el escenario anterior, la mayoría de los niños aún no ha pasado la enfermedad por su temprana edad y puede ocurrir que muchos de ellos no estén vacunados.

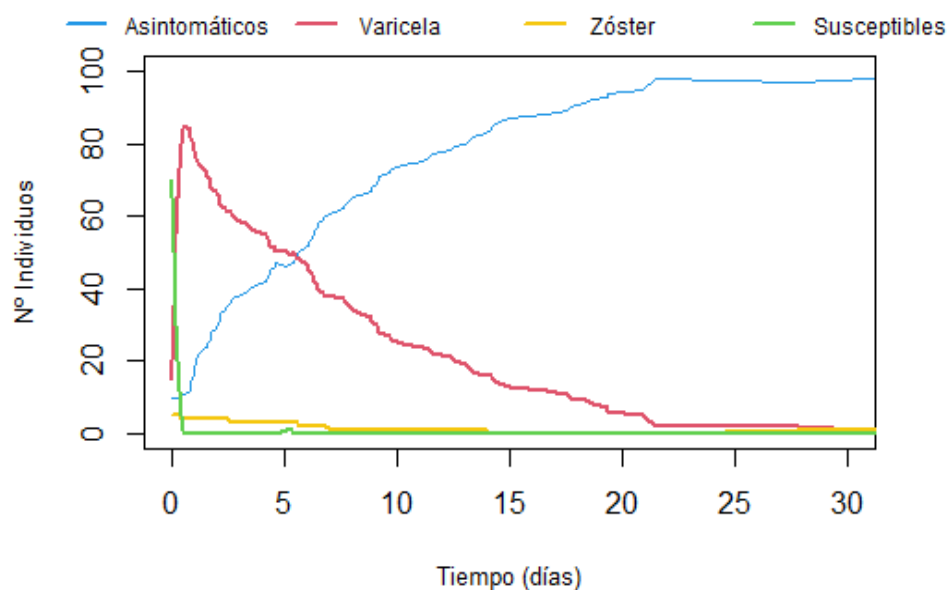


Figura 3. Evolución de la incidencia del VVZ en la residencia infantil

En la Figuras 2 y 3 aparece representada la evolución en el número de residentes asintomáticos, infectados por varicela, infectados por zóster y susceptibles de cada una de las residencias mencionadas anteriormente, durante un mes. Ambas figuras nos ayudan a ver de manera intuitiva el comportamiento de la enfermedad.

En la residencia de mayores, los escasos individuos susceptibles que se encuentran en la residencia en el tiempo 0, son infectados de varicela de manera progresiva. En la Figura 2 se observa que, una vez curada la enfermedad, los residentes pasan a ser individuos asintomáticos y a partir de ese momento las trayectorias se estabilizan.

En la residencia infantil ocurre lo mismo, pero de una manera más brusca. Los individuos susceptibles son infectados rápidamente por el virus, produciéndose así el pico de infecciones por varicela al comienzo del período en estudio. Cuando estos individuos se recuperan pasan a formar parte del grupo de los individuos asintomáticos. En la Figura 3 se aprecia como a partir de las tres primeras semanas las trayectorias tienen un comportamiento estable.

2. Objetivos

Para conocer más sobre este virus, planteamos como objetivo principal del trabajo estudiar, mediante simulación, el comportamiento a largo plazo del VVZ en residencias de adultos de diferentes características. De manera adicional, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- ✓ Determinar la influencia de la tasa de transmisión del herpes zóster en el número de casos de varicela durante un año
- ✓ Determinar el número de casos de varicela en un año
- ✓ Determinar el número máximo de residentes infectados simultáneamente a lo largo de un año
- ✓ Determinar el tiempo hasta obtener el número máximo de residentes infectados simultáneamente a lo largo de un año, conocido también como pico de la epidemia
- ✓ Determinar la duración de los brotes
- ✓ Determinar el tiempo en el que una residencia se encuentra en estado crítico. Esta información es importante para poder estimar los recursos necesarios durante dicho periodo y sus costes

3. Metodología

3.1 Modelización matemática

Como se ha expuesto anteriormente el VVZ es una enfermedad contagiosa. El estudio de este tipo de enfermedades es complejo ya que, normalmente, los virus no tienen un comportamiento idéntico en toda la población.

Para conocer la evolución del VVZ en una residencia, vamos a necesitar identificar los estados de salud de los residentes y definir unas variables de apoyo. En cada instante de tiempo, el estado de cada uno de los residentes podrá ser cualquiera de los siguientes:

- $V(t)$ = nº de casos de varicela en un tiempo t .
- $Z(t)$ = nº de casos de zóster en un tiempo t .
- $A(t)$ = nº de individuos asintomáticos en un tiempo t .
- $S(t)$ = nº de individuos susceptibles al virus en un tiempo t .

El modelo matemático que describe la evolución de la enfermedad se basa en una cadena de Markov. Como el número de residentes N se supone que no varía, es posible describir la evolución de la incidencia de la enfermedad mediante una cadena tridimensional que, en cada instante de tiempo, resume los casos de varicela, zóster y asintomáticos. Se toma el año como unidad de tiempo, aunque para la presentación de los resultados el tiempo se expresará en días para su mejor comprensión.

$$X = \{V(t), Z(t), A(t): t > 0\}$$

Las cadenas de Markov reciben este nombre gracias al matemático ruso Andréi Markov (1856-1922). Son modelos probabilísticos empleados para predecir la evolución y el comportamiento, a corto y a largo plazo, de determinados sistemas. Son un tipo especial de proceso estocástico donde conocida la situación actual del proceso, la evolución futura del mismo no depende de la trayectoria seguida hasta este instante. Esta propiedad se conoce como Propiedad Markoviana [9].

Por este motivo se dice que las cadenas de Markov tienen memoria reciente o a corto plazo, pues solo recuerdan el último estado, que condiciona al estado futuro.

Para la construcción del modelo se asume en cada residencia una población homogénea de tamaño fijo N :

$$N = V(t) + Z(t) + A(t) + S(t)$$

Se debe tener en cuenta que:

- El contagio se produce con el contacto de un susceptible y un infectado, bien sea de varicela o de zóster
- Cualquier individuo puede fallecer o abandonar la residencia. En estos casos, se admite, de manera inmediata, a un nuevo individuo siempre que no muestre signos de varicela o herpes zóster
- El número de total de susceptibles viene dado por

$$S(t) = N - V(t) - Z(t) - A(t)$$

- Los individuos que han pasado la varicela están en riesgo de tener zóster

Teniendo en cuenta el modelo planteado, se proponen los siguientes eventos que modifican la situación en la residencia:

Ev1: Recuperación de varicela (el residente pasa a tener el virus inactivo en su organismo)

Ev2: Recuperación de herpes zóster (el residente pasa a tener el virus inactivo en su organismo)

Ev3: Fallecimiento de un individuo infectado de varicela y admisión de un nuevo residente susceptible

Ev4: Fallecimiento de un individuo infectado de varicela y admisión de un nuevo residente asintomático

Ev5: Fallecimiento de un individuo asintomático y admisión de nuevo residente susceptible

Ev6: Fallecimiento de un individuo con herpes zóster y admisión de un nuevo residente susceptible

Ev7: Fallecimiento de un individuo con herpes zóster y admisión de un nuevo residente asintomático

Ev8: Fallecimiento de un individuo susceptible y admisión de nuevo residente asintomático

Ev9: Nueva infección, un individuo susceptible se contagia por contacto de un infectado de varicela o con zóster activo: la primera infección es varicela

Ev10: Reactivación del VVZ (un individuo asintomático muestra signos de zóster)

Cabe destacar que los eventos 1 y 4 conducen a la misma situación (la población tiene un individuo asintomático más y un infectado de varicela menos), lo mismo ocurre con los eventos 2 y 7. Por ello, a partir de ahora, denotaremos los diferentes tipos de estados como $e_1, e_2, e_3, \dots, e_8$ siendo $e_1 = Ev_1 \cup Ev_4, e_2 = Ev_2 \cup Ev_7, e_3 = Ev_3, e_4 = Ev_5, e_5 = Ev_6, e_6 = Ev_8, e_7 = Ev_9$ y $e_8 = Ev_{10}$.

El espacio de estados de la cadena X es:

$$S = \{(v, z, a): 0 \leq v \leq N, 0 \leq z \leq N, 0 \leq a \leq N - v - z\}$$

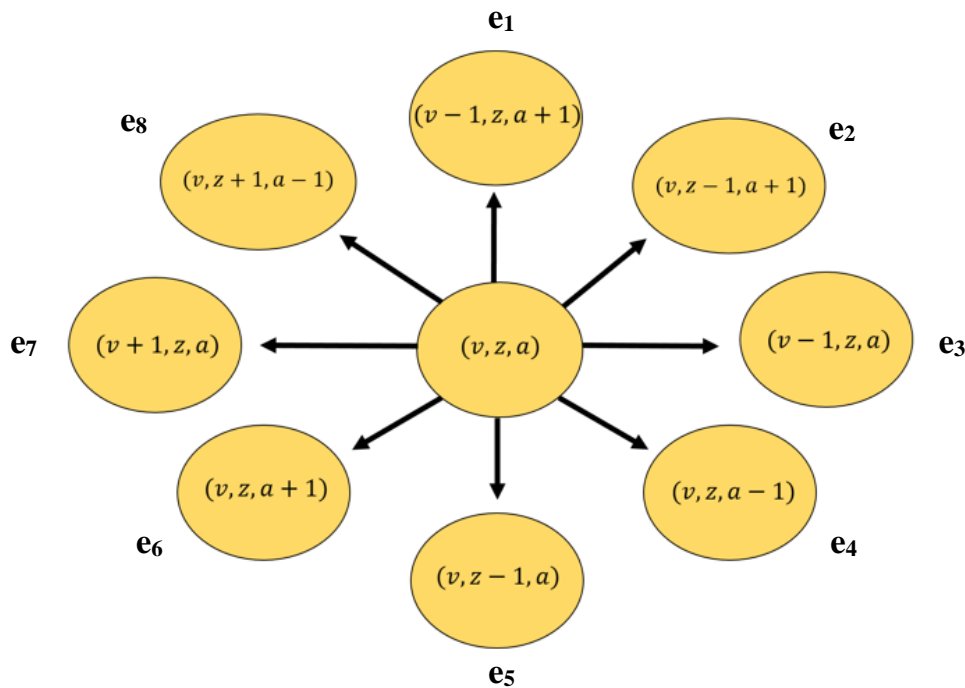


Figura 4. Diagrama de transición

La Figura 4 muestra el diagrama de transición de la cadena de Markov. Los distintos estados que puede tomar el proceso forman el espacio de estados S , siendo el estado de partida el estado inicial del proceso.

El cambio de estado se produce solo si se cumplen las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} (v, z, a) &\rightarrow (v-1, z, a+1), \text{ si } v > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v, z-1, a+1), \text{ si } z > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v-1, z, a), \text{ si } v > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v, z, a-1), \text{ si } a > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v, z-1, a), \text{ si } z > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v, z, a+1), \text{ si } N-(v+z+a) > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v+1, z, a), \text{ si } N-(v+z+a) > 0 \\ (v, z, a) &\rightarrow (v, z+1, a-1), \text{ si } a > 0 \end{aligned}$$

El tiempo de transición entre los posibles estados sigue una distribución exponencial cuyo parámetro es la tasa de transición entre los estados.

Para recoger los distintos cambios de estados propuestos se presentan, en la Tabla 1, los parámetros del modelo y su interpretación.

Parámetro	Descripción
γ	Tasa de recuperación de la varicela
ϵ	Tasa de recuperación del herpes zóster
μ	Tasa de abandono de la residencia
q	Probabilidad de admisión de un nuevo residente asintomático
β	Tasa de contagio de varicela por el contacto entre un infectado de varicela y un susceptible
η	Tasa de contagio de varicela por el contacto entre un individuo con zóster activo y un individuo susceptible
δ	Tasa de reactivación del VVZ

Tabla 1. Descripción de los parámetros del modelo

Con el objetivo de realizar un estudio de calidad que pueda abarcar todas las situaciones posibles, se plantea estudiar tres tipos de residencias.

- I) **Residencia de larga estancia:** Los residentes permanecen en la residencia al menos 5 años. El rango de edad de los pacientes de las residencias de larga estancia se encuentra por encima de los 65 años.

- II) **Residencia de cuidados intensivos:** Residen pacientes con pronóstico grave o con alto riesgo de presentar complicaciones, la estancia media de los pacientes en la residencia es de 2 años. La media de edad de los pacientes de las residencias/unidades de cuidados intensivos se encuentra en torno a los 57 años [10].

- III) **Residencia de recuperación:** La estancia de los residentes es temporal (aproximadamente 6 meses) y puede variar en función de las necesidades de cada persona y sus familiares: rehabilitación física, recuperación post-operatoria o para descanso del cuidador familiar, entre otros motivos. El rango de edad de los individuos en este tipo de residencias es muy amplio.

Los valores de los parámetros (γ , ε , μ , q , β , η , δ) del modelo se han elegido de acuerdo a los siguientes supuestos:

- El valor del parámetro μ depende de la estancia media de los pacientes en la residencia [11,12], por lo que este parámetro variará según en el escenario que nos encontremos.
- Los residentes, en media, se recuperan de la varicela después de 7 días [7], fijamos $\gamma = 52.142$.
- La media del tiempo de recuperación del herpes zóster es de 20 días [7], fijamos $\varepsilon = 18.25$.
- Basándonos en la información existente sobre la tasa de reactivación del herpes zóster [7,13,14], fijamos $\delta = 0.065$.
- Se estima que aproximadamente 90% de la población ha pasado la varicela, por lo que fijamos para nuestro estudio $q = 0.9$.

- La varicela es una enfermedad altamente contagiosa pero su transmisión depende de varios factores como pueden ser el tipo de contacto entre los pacientes o las estrategias de prevención y contención adoptadas en la residencia [7, 13-15]. Es por eso que se proponen valores del parámetro $\beta \in \{38.0, 190.0\}$ siendo $\beta = 38.0$ el escenario más optimista y $\beta = 190.0$ el peor de los escenarios.

Dado que el VVZ actualmente es un patógeno del que se tiene bastante conocimiento y debido a su fuerte transmisión es una enfermedad muy controlada, supondremos el mejor de los escenarios y fijaremos para nuestro estudio $\beta = 38.0$.

- Se conoce que la tasa de transmisión desde un individuo con herpes zóster es menor que la tasa de transmisión desde un individuo con varicela [13]. Actualmente no se sabe con certeza cuál es esta tasa, por lo que estudiaremos valores de $\eta \in (0, \beta)$.

NOTA: Las unidades de las tasas son individuos por año.

En la Tabla 2-10 se presentan los parámetros del modelo según los escenarios propuestos, donde varía la tasa de transmisión del herpes zóster y el tiempo medio de estancia de los individuos en la residencia.

Escenario I: residencia de larga estancia con transmisión lenta

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.2	0.9	38	12.66	0.065

Tabla 2. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario I

Escenario II: residencia de larga estancia con transmisión media

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.2	0.9	38	19	0.065

Tabla 3. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario II

Escenario III: residencia de larga estancia con transmisión rápida

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.2	0.9	38	25.33	0.065

Tabla 4. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario III

Escenario IV: residencia de cuidados intensivos con transmisión lenta

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.454	0.9	38	12.66	0.065

Tabla 5. Valores de los parámetros del modelo el Escenario IV

Escenario V: residencia de cuidados intensivos con transmisión media

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.454	0.9	38	19	0.065

Tabla 6. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario V

Escenario VI: residencia de cuidados intensivos con transmisión rápida

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	0.454	0.9	38	25.33	0.065

Tabla 7. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VI

Escenario VII: residencia de recuperación con transmisión lenta

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	2	0.9	38	12.66	0.065

Tabla 8. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VII

Escenario VIII: residencia de recuperación con transmisión media

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	2	0.9	38	19	0.065

Tabla 9. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario VIII

Escenario IX: residencia de recuperación con transmisión rápida

γ	ϵ	μ	q	β	η	δ
52.142	18.25	2	0.9	38	25.33	0.065

Tabla 10. Valores de los parámetros del modelo para el Escenario IX

3.2 Simulación del modelo

El método de simulación usado se basa en el siguiente pseudocódigo:

- **Paso 1:** Inicializamos el proceso en el tiempo $t=0$ con un estado inicial S_0
- **Paso 2:** Se define el tiempo de transición entre el estado inicial y el siguiente estado (S_i):

$$t_i \sim Exp(\lambda_T)$$

- **Paso 3:** El tiempo total es la suma de cada uno de los tiempos de transición del proceso

$$t = t + t_i$$

- **Paso 4:** Se define una sentencia de control según la variable en estudio.

Para el estudio del número de casos de varicela, el número máximo de infectados, el tiempo hasta el pico de la epidemia y el tiempo en estado crítico:

Si $t < T_{\text{máximo}}$ se regresa al **Paso 2**

El periodo de tiempo en el que van a ser estudiadas cada una de estas características es un año por lo que fijamos $T_{\text{máximo}} = 1$.

Para el estudio de la duración de un brote:

Si $(v + z) > 0$ se regresa al **Paso 2**

- **Establecimiento del estado inicial**

Se define el estado inicial $S_0 = (v_0, z_0, a_0)$, donde v_0 es el número inicial de infectados de varicela, z_0 es el número inicial de infectados de herpes zóster y a_0 es el número inicial de asintomáticos en la residencia.

Para elegir el estado inicial de la cadena en el caso de las residencias de larga estancia y las residencias de cuidados intensivos se estudia su comportamiento a largo plazo y se toma el estado más probable en situación estacionaria.

Para las residencias de recuperación se proponen tres estados iniciales distintos para estudiar el comportamiento del VVZ dependiendo del estado inicial de salud de los residentes.

- **Tasas de cambio de estado**

El tiempo de transición entre los posibles estados es una variable aleatoria exponencial de tasa λ_T . Como ya hemos visto en la Figura 1, partiendo de un estado inicial S_0 se puede cambiar de estado con la ocurrencia de ocho eventos diferentes. En la Figura 5 se presentan las tasas de los ocho posibles cambios de estado.

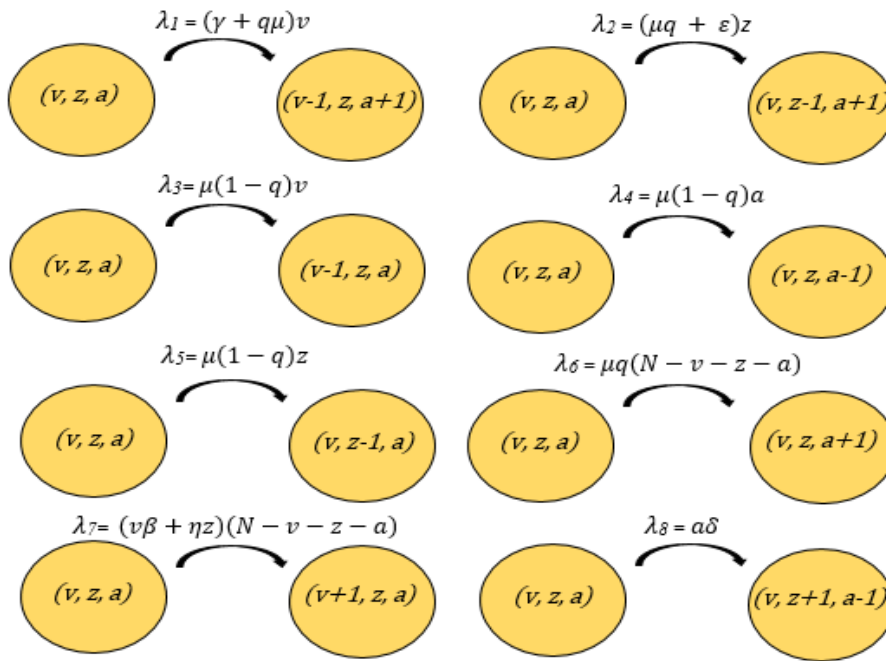


Figura 5. Tasas de transición

El tiempo hasta que ocurre el primer evento, independientemente de cuál sea el evento que modifica la situación, es una variable aleatoria exponencial con tasa λ_T .

$$\lambda_T = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 + \lambda_5 + \lambda_6 + \lambda_7 + \lambda_8$$

Por lo tanto, los tiempos de transición entre estados se generan mediante la simulación de una variable aleatoria de distribución exponencial con tasa λ_T .

▪ **Simulación de los eventos**

Es preciso conocer cuál es el próximo evento que va a ocurrir, para ello necesitamos calcular las probabilidades asociadas a cada una de las transiciones posibles.

Sabiendo que los tiempos son independientes y conocidas las propiedades de la distribución exponencial, la probabilidad de que ocurra cada uno de los cambios de estado propuestos viene dada por la siguiente expresión:

$$P_k = \frac{\lambda_k}{\lambda_T} \quad k = 1, 2, \dots, 8$$

Una vez calculadas las probabilidades, para poder identificar el cambio de estado que va a ocurrir simulamos una variable aleatoria uniforme $u \sim U(0,1)$.

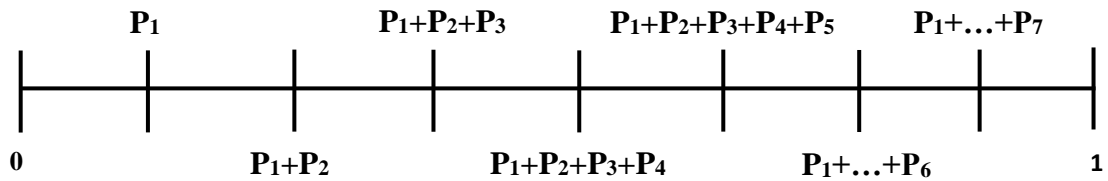


Figura 6. Esquema explicativo de la simulación del cambio de estado

Atendiendo al esquema de simulación de la Figura 6:

- Si $0 < u < P_1$ se produce el estado 1. Se pierde un individuo con varicela y el número de individuos asintomáticos aumenta una unidad.
- Si $P_1 < u < P_1 + P_2$ se produce el estado 2. El número de individuos con herpes zóster disminuye una unidad y el de individuos asintomáticos aumenta.
- Si $P_1 + P_2 < u < P_1 + P_2 + P_3$, el estado 3 es producido, fallece un individuo infectado de varicela.
- Si $P_1 + P_2 + P_3 < u < P_1 + P_2 + P_3 + P_4$, el estado 4 se produce. Fallece un individuo asintomático y un nuevo residente susceptible es admitido en la residencia.
- Si $P_1 + P_2 + P_3 + P_4 < u < P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5$, el estado 5 se produce, el número de individuos con herpes zóster disminuye una unidad.
- Si $P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 < u < P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 + P_6$, se produce el estado 6, el número de individuos asintomáticos se incrementa una unidad.
- Si $P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 + P_6 < u < P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 + P_6 + P_7$, se produce el estado 7, hay una nueva infección de varicela.
- Si $P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5 + P_6 + P_7 < u < 1$, el estado 8 es producido, el número de individuos asintomáticos disminuye una unidad mientras que el número de individuos con zóster activo aumenta en uno por la reactivación del virus.

3.3 Validación del modelo

Para la validación la simulación del modelo se comparan los resultados simulados con los resultados teóricos publicados en Gómez-Corral et al. [16].

3.4 Número de simulaciones

El tamaño de la muestra necesario está condicionado por los objetivos del estudio.

El Teorema Central del Límite describe la distribución de la media de una muestra aleatoria proveniente de una población con varianza finita. Cuando el tamaño de la muestra es lo suficientemente grande, la distribución de su media muestral se aproxima a una distribución normal con media μ y desviación típica $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ [17].

Por lo tanto, un intervalo de confianza asintótico para la media muestral es:

$$IC_{1-\alpha(\bar{x})} = \left(\bar{X}_n - z_{1-\alpha/2} \frac{\widehat{S}_n}{\sqrt{n}}, \bar{X}_n + z_{1-\alpha/2} \frac{\widehat{S}_n}{\sqrt{n}} \right)$$


Dado el intervalo de confianza, se considera que $z_{1-\alpha/2} \frac{S_n}{\sqrt{n}}$ es la precisión obtenida (con un nivel de confianza $1 - \alpha$).

Si el tamaño muestral requerido para conseguir la precisión propuesta implica tiempos de simulación muy grandes y gran capacidad de almacenamiento, rebajaremos el número de réplicas para que se pueda afrontar el estudio de una manera razonable.

Partiendo de un número de simulaciones de 500 residencias, se define en la Figura 7 la precisión requerida del intervalo de confianza al 95% para cada uno de los valores promedio estimados de las variables de interés.

Casos de varicela	Máximo de infectados	Tiempo hasta el pico de la epidemia	Duración del brote	Tiempo en estado crítico
-------------------	----------------------	-------------------------------------	--------------------	--------------------------

Con una precisión de:



± 1 caso de varicela	± 1 infectado	± 10 días	± 5 días	± 5 días
----------------------	---------------	-----------	----------	----------

Figura 7. Precisión definida para cada una de las variables en estudio

Con una muestra de 500 residencias se consigue la precisión fijada. Por consiguiente, para el estudio de cada una de las características objetivo, se realizará una simulación de 500 residencias.

4. Resultados

Cuando el horizonte del estudio sea un año, tanto en las residencias de larga estancia como en las residencias de cuidados intensivos se tomará como estado inicial $S_0 = (1,1,98)$ pues es el estado más usual a largo plazo.

La posibilidad de partir de otros estados es escasa dado que la edad de estos residentes es elevada, razón por la cual, el número de personas susceptibles siempre es muy reducido.

Por otro lado, en la residencia de recuperación, se partirán de distintos estados para ver si hay diferencias en el comportamiento del virus. En este caso el abanico de posibilidades es más amplio puesto que las edades de los individuos son más variadas.

- i. Residencia de recuperación de baja exposición: $S_0 = (10,10,60)$
- ii. Residencia de recuperación de alta exposición: $S_0 = (15,5,10)$
- iii. Residencia de recuperación con alta incidencia: $S_0 = (50,15,15)$

4.1 Influencia del parámetro η sobre el número de infectados anuales por varicela

Como mencionamos en la Sección 3.1, no se posee suficiente conocimiento del valor de la tasa de contagio de la varicela por el contacto entre un individuo con zóster activo y un individuo susceptible (η). El parámetro η puede tomar valores entre 0 y β , pero no sabemos si la variación de este parámetro influye en el número de infectados por varicela.

La variable de interés en este caso es el número de infectados por varicela puesto que, aunque sea un individuo con zóster el que provoque la transmisión del virus, la varicela es la primoinfección.

Para determinar si hay influencia del parámetro η sobre el número de individuos con varicela, se toman distintos valores de η y se realiza un estudio descriptivo.

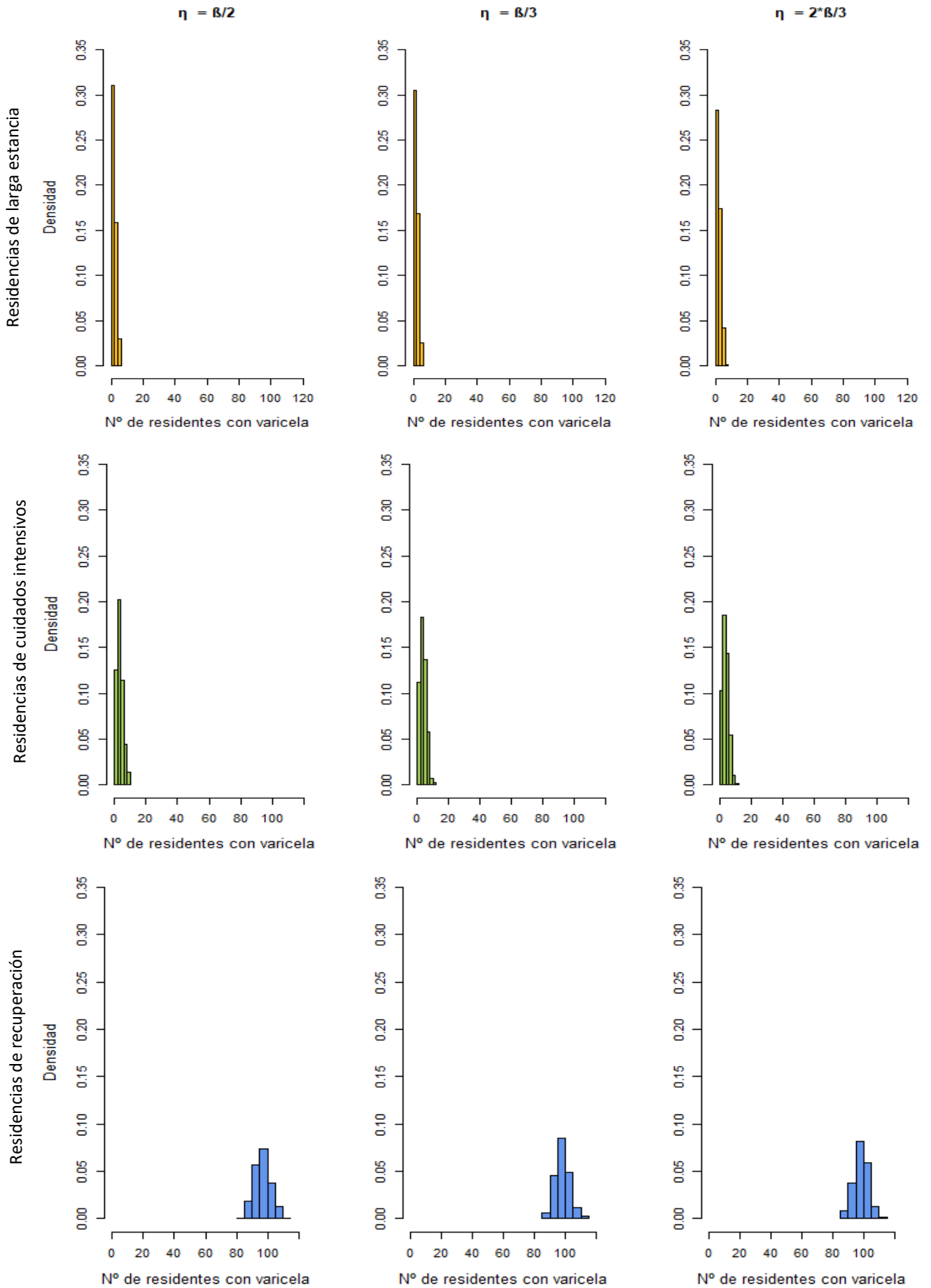


Figura 7. Histogramas del número de casos de varicela por residencia

En la Figura 7 se representa la distribución del número de casos de varicela por residencia, mediante histogramas de los datos simulados. Se presentan los tres tipos de residencias propuestas: residencia de larga estancia, residencia de cuidados intensivos y residencia de recuperación cuando η toma los valores $\frac{\beta}{3}, \frac{\beta}{2}, \frac{2}{3}\beta$.

Si nos fijamos en la Figura 7 se aprecia como, en cada tipo de residencia, las diferencias entre el número de individuos con varicela según el valor de η son mínimas. Si comparamos los gráficos de una misma fila, es decir para un mismo tipo de residencia, podemos observar que la distribución del número de infectados apenas varía al aumentar la tasa de contagio de la varicela desde un zóster. No obstante, se calcula posteriormente en la Tabla 11 la media y la desviación típica del número de infecciones por varicela en un año, modificando el valor de la tasa de transmisión del herpes zóster.

Por otro lado, en la Figura 7 vemos como la distribución del número de casos de varicela está concentrada en valores bajos en las residencias de larga estancia y cuidados intensivos y en valores altos en las residencias de recuperación. Debemos recordar que, la principal diferencia entre las tres residencias, además de la edad media de la población residente, es el tiempo medio de permanencia en la residencia que en nuestro modelo se presenta como la tasa de abandono (μ).

Como podemos ver en la Tabla 11, la variación del número medio de infectados por varicela al año es despreciable cuando η va tomando diferentes valores entre $(0, \beta)$. La dispersión de los valores respecto a la media dentro de cada residencia tampoco es destacable.

Sin embargo, cabe destacar que la dispersión es mayor cuanto mayor es la tasa de abandono de la residencia.

		$\eta = \frac{\beta}{3}$	$\eta = \frac{\beta}{2}$	$\eta = \frac{2}{3}\beta$
Residencia de larga estancia ($\mu = 0.2$)	\bar{x}	2.30	2.34	2.49
	$\hat{\sigma}$	1.23	1.17	1.27
Residencia de cuidados intensivos ($\mu = 0.454$)	\bar{x}	3.94	4.16	4.28
	$\hat{\sigma}$	2.07	2.00	2.00
Residencia de recuperación ($\mu = 2$)	\bar{x}	97.18	98.51	98.80
	$\hat{\sigma}$	5.19	4.74	4.66

Tabla 11. Medias y desviaciones típicas del número de infectados de varicela para cada una de las residencias según el valor de η

El parámetro η no tiene influencia sobre el número anual de infecciones de varicela. El comportamiento observado para la incidencia anual de varicela se aprecia también en el resto de variables por lo que a partir de ahora se presentan los resultados únicamente para un valor de η entre $(0, \beta)$.

4.2 Estudio del comportamiento del VVZ las residencias de larga estancia y cuidados intensivos

En esta primera parte se realiza un estudio sobre el VVZ en las residencias de larga estancia y cuidados intensivos. Esta agrupación se debe a la semejanza entre ambas residencias, en ellas el rango de edad de la población es similar por lo que, como ya hemos argumentado en el apartado anterior, el estado inicial de la cadena es el mismo.

De esta manera las comparaciones tendrán menos sesgo y se ajustarán mejor a la realidad.

4.2.1 Número de casos de varicela en un año

Esta característica ha sido estudiada en el apartado 4.1. No obstante, en la Tabla 12 se calculan además los intervalos de confianza para el número medio de casos de varicela en un año, cuando $\eta = \frac{\beta}{2}$.

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Residencia de larga estancia	2.34	(2.25, 2.43)
Residencia de cuidados intensivos	4.16	(4.01, 4.31)

Tabla 12. Estimaciones puntuales y por intervalos del número de casos de varicela en un año

En la Tabla 12 podemos ver como el número medio de infecciones por varicela es casi el doble en las residencias de cuidados intensivos. Además, los intervalos de confianza nos informan de cuánto puede variar el número medio de infectados en el 95% de los casos en los que se tienen muestras de 500 residencias.

4.2.2 Número máximo de infectados simultáneos en un año

Otra de las características de interés del estudio es la cantidad máxima de residentes infectados simultáneamente por el virus VVZ, que incluye tanto a individuos infectados por varicela como a individuos infectados por zóster. Es importante conocer una estimación del máximo de infectados para que se puedan adoptar las medidas de prevención convenientes en cada caso.

Para obtener una buena estimación se realizan múltiples simulaciones de las residencias de larga estancia y las residencias de cuidados intensivos.

Con los resultados obtenidos, se presentan en las Figuras 8 y 9 la distribución del máximo de infectados en año y en la Tabla 13 se recogen las estimaciones de la media del número máximo de infectados en un año y su intervalo de confianza al 95%.

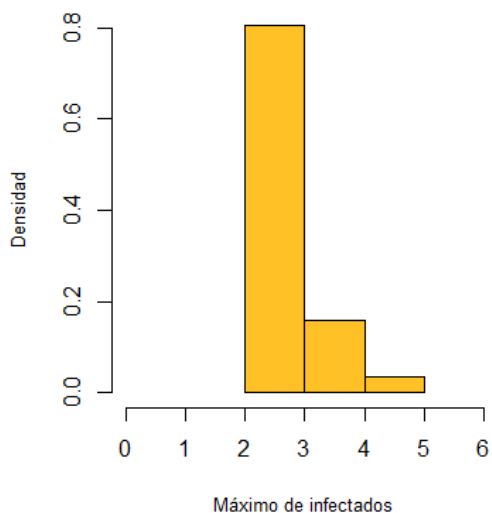


Figura 8. Distribución del máximo de Infectados simultáneos en residencias de larga estancia

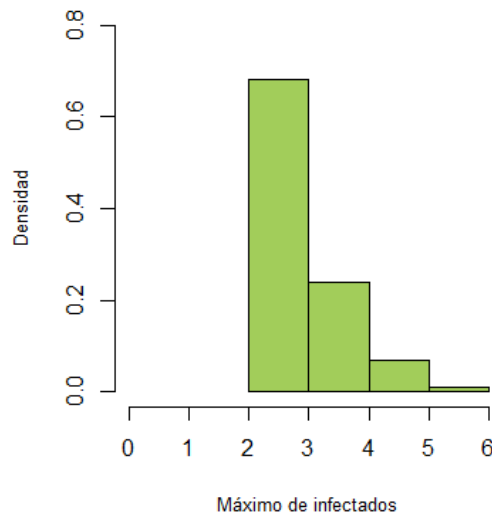


Figura 9. Distribución del máximo de Infectados simultáneos en residencias de cuidados intensivos

	\bar{x}	IC _{95%}
Residencia de larga estancia	3.12	(3.08, 3.17)
Residencia de cuidados intensivos	3.28	(3.22, 3.34)

Tabla 13. Estimaciones puntuales y por intervalos del número máximo de infectados en un año

Como podemos ver en los histogramas y en las estimaciones de los valores esperados la incidencia máxima simultánea toma valores similares en ambos escenarios.

4.2.3 Tiempo hasta el pico de la epidemia

La siguiente característica de interés es el tiempo hasta el pico de la epidemia, que es el momento en el que se alcanza el máximo de infectados. Para que los resultados sean más fáciles de interpretar, en las Figuras 10 y 11 se representa la distribución del tiempo hasta el máximo de infectados en días en cada una de las residencias.

En los histogramas de las Figuras 10 y 11 podemos ver como en ambas residencias el hecho más frecuente es que el pico de la epidemia ocurra en las primeras semanas del estudio anual. No obstante, vemos que hay residencias en las que no se llega al máximo de infectados hasta mediados de año o incluso hasta a finales de año. Este fenómeno se debe al pequeño número de susceptibles que residen en estos centros.

Una de las diferencias más notables entre ambas residencias, se observa en la forma de los histogramas. La distribución del tiempo hasta el pico de la epidemia en las residencias de larga estancia es mucho más asimétrica que la distribución en las residencias de cuidados intensivos. Esto quiere decir que el tiempo hasta obtener el número máximo de residentes infectados simultáneamente es más versátil en las residencias de cuidados intensivos.

Esta misma apreciación la podemos observar en los diagramas de cajas de las Figuras 10 y 11 donde se puede ver como el ancho de la caja es mayor en el caso de las residencias de cuidados intensivos.

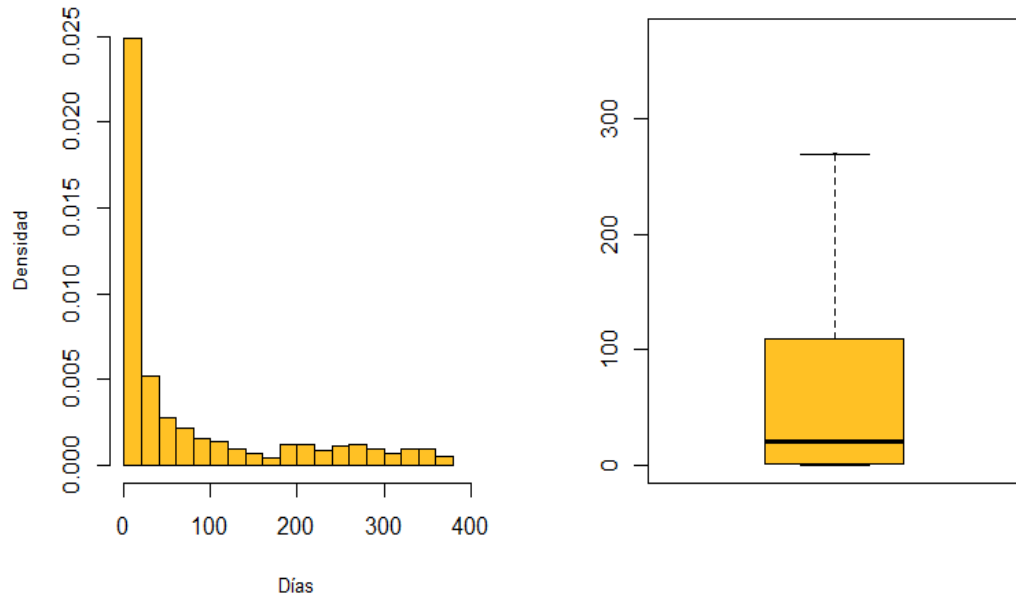


Figura 10. Distribución del tiempo en días hasta el pico de la epidemia en residencias de larga estancia

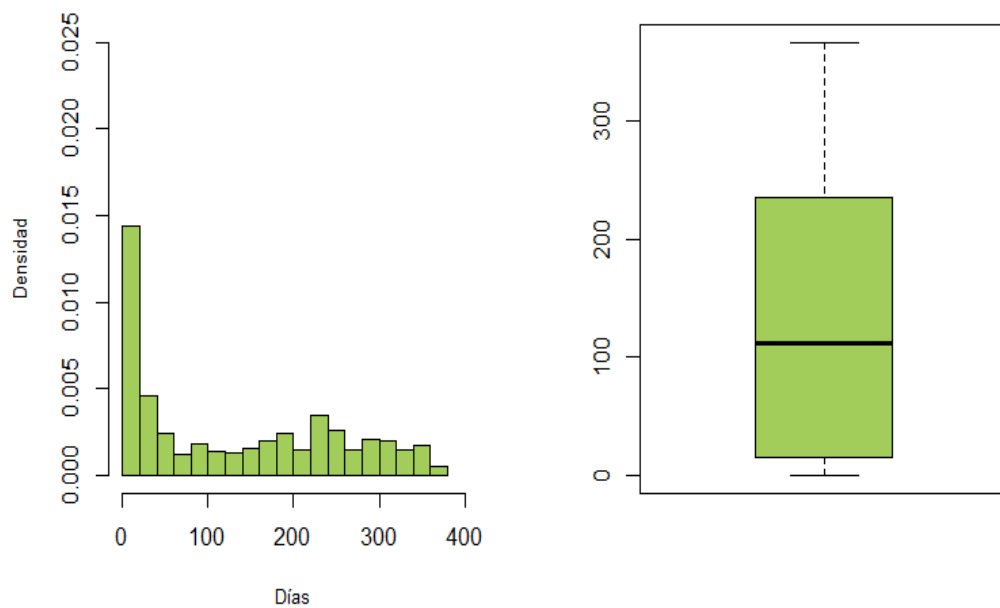


Figura 11. Distribución del tiempo en días hasta el pico de la epidemia en residencias de cuidados intensivos

Las estimaciones puntuales y por intervalos del tiempo medio transcurrido hasta el pico de la epidemia aparecen en la Tabla 14. El tiempo medio hasta llegar al máximo de infectados en las residencias de larga estancia es casi dos meses menor que en las residencias de cuidados intensivos. Esto se debe a que la tasa de abandono en las residencias de larga estancia es menor que la tasa de abandono en las residencias de cuidados intensivos, por lo que el número de nuevos residentes es mayor en las residencias de cuidados intensivos. Estos nuevos

individuos pueden ser susceptibles o asintomáticos. Si son muchos los susceptibles que ingresan en un corto periodo de tiempo puede pasar que, con su infección se retrase la llegada al pico de la epidemia.

	\bar{x}	IC _{95%}
Residencia de larga estancia	76.17	(68.41, 83.93)
Residencia de cuidados intensivos	132.56	(123.81, 141.30)

Tabla 14. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo en días hasta el pico de la epidemia

4.2.4 Duración del brote

Consideramos que hay un brote en la residencia cuando el número de infectados es mayor de 0. Para calcular la duración se cuantifica el tiempo desde que el número de infectados es mayor que 0 hasta que no hay infectados y la residencia se encuentra totalmente limpia.

A partir de los datos simulados representamos las distribuciones de la duración del brote epidémico en las Figuras 12 y 13. Los histogramas se concentran sobre intervalos bastante similares. De los diagramas de cajas se puede decir que el 75% de los brotes duran menos de 100 días en la residencia de larga estancia y menos de 75 días en la residencia de cuidados intensivos

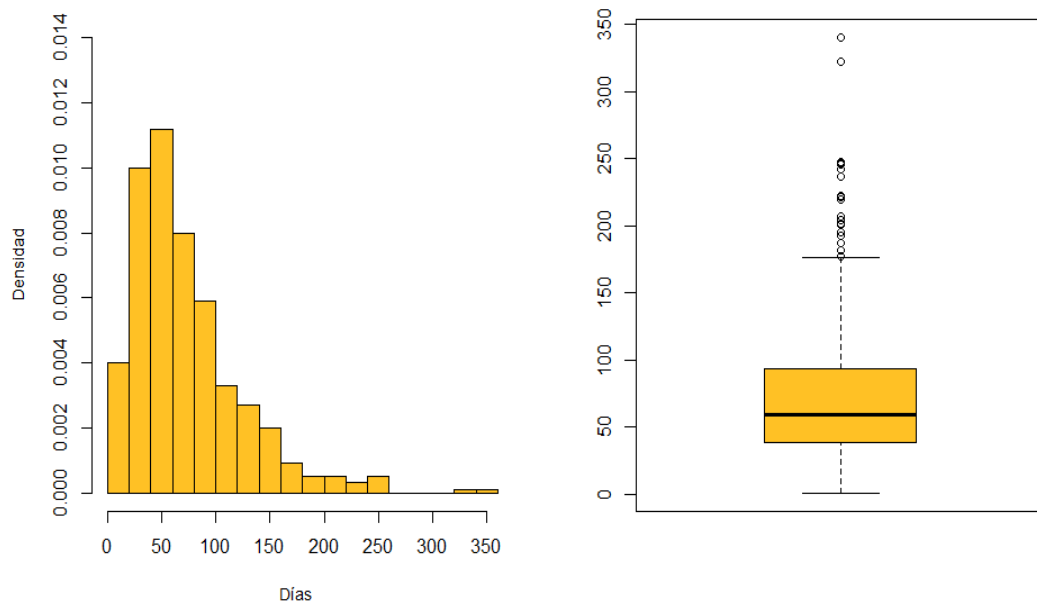


Figura 12. Distribución de la duración del del brote en residencias de larga estancia

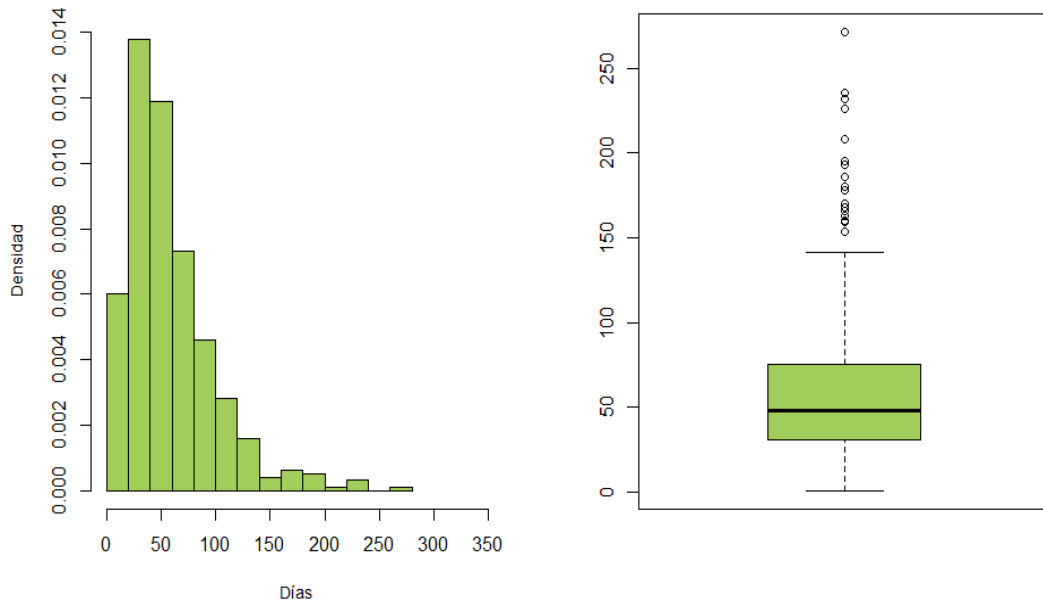


Figura 13. Distribución de la duración del del brote en residencias de cuidados intensivos

En la Tabla 15 aparecen calculadas las estimaciones puntuales y por intervalos del tiempo medio de duración del brote. En cuanto a la estimación puntual, la diferencia es de dos semanas, siendo mayor la duración media del brote en las residencias de larga estancia.

	\bar{x}	IC _{95%}
Residencia de larga estancia	72.54	(68.85, 76.24)
Residencia de cuidados intensivos	58.00	(55.03, 60.96)

Tabla 15. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de la duración del brote

Esta diferencia puede ser debida al tiempo de permanencia en cada una de las residencias. En las de cuidados intensivos la tasa de abandono es mayor por lo que puede ocurrir que sean los individuos infectados los que abandonen la residencia. Si esto ocurriese la residencia pasaría a no tener individuos infectados y el brote finalizaría.

4.2.5 Tiempo en estado crítico

Para establecer el estado crítico de una residencia es necesario conocer la cantidad máxima de pacientes infectados simultáneamente y que, por lo tanto, van a necesitar atención y cuidados especiales. Teniendo en cuenta que el personal asistencial es limitado, cuando hay muchos residentes infectados a la vez la calidad de los cuidados empeorará. En esta sección utilizaremos los datos observados para la variable Incidencia máxima simultánea para determinar el estado crítico y diremos que la residencia se encuentra en estado crítico cuando el número de infectados supere el tercio del máximo de infectados.

Para fijar el número de infecciones a partir del cual la residencia se encuentra en estado crítico, partimos de las estimaciones puntuales de la media del máximo de infectados en cada caso.

$$\bar{x}_n^{\circ} \text{ máximo de infectados en las residencias de larga estancia} = 3.12 \text{ infecciones}$$

$$\bar{x}_n^{\circ} \text{ máximo de infectados en las residencias de cuidados intensivos} = 3.28 \text{ infecciones}$$

La tercera parte del número medio del máximo de infectados es 1, por lo que parece un poco alarmista decir que el estado es crítico cuando hay una sola infección en la residencia. Es por este motivo por el cuál, esta característica no es estudiada para este tipo de residencias.

4.3 Estudio del comportamiento del VVZ en las residencias de recuperación

En esta segunda parte se analizan las residencias de recuperación. La principal diferencia de este tipo de residencias con las anteriormente estudiadas es el rango de edad de sus residentes y por lo tanto el número de susceptibles que podemos encontrar en ellas.

Los estudios de las características propuestas van a ser realizados para cada tipo de residencia de recuperación según su nivel de exposición y su incidencia.

- i. **Residencia de recuperación de baja exposición:** El estado inicial propuesto es $S_0 = (10, 10, 60)$, partimos de 10 infecciones por varicela, 10 infecciones por zóster y 60 individuos asintomáticos,

siendo el resto de individuos susceptibles. En este caso el número de individuos asintomáticos es elevado

- ii. **Residencia de recuperación de alta exposición:** Se propone un estado inicial $S_0 = (15, 5, 10)$ donde la mayoría de la población es susceptible
- iii. **Residencia de recuperación con alta incidencia:** El estado inicial del que se parte es $S_0 = (50, 15, 15)$. Hay un gran número de infecciones y además el 20% de la población aún no está infectada

4.3.1 Número de casos de varicela en un año

Se representan en la Figura 14 las distribuciones del número de infectados anuales de varicela en un año en cada una de las residencias de recuperación. Según los histogramas parece que las residencias más peligrosas son las de alta exposición y alta incidencia ya que los histogramas se concentran sobre intervalos en los que el número de individuos con varicela es muy elevado. El número de infecciones por varicela es mayor cuando aumenta la exposición, es decir, cuando se parte de un número elevado de individuos susceptibles.

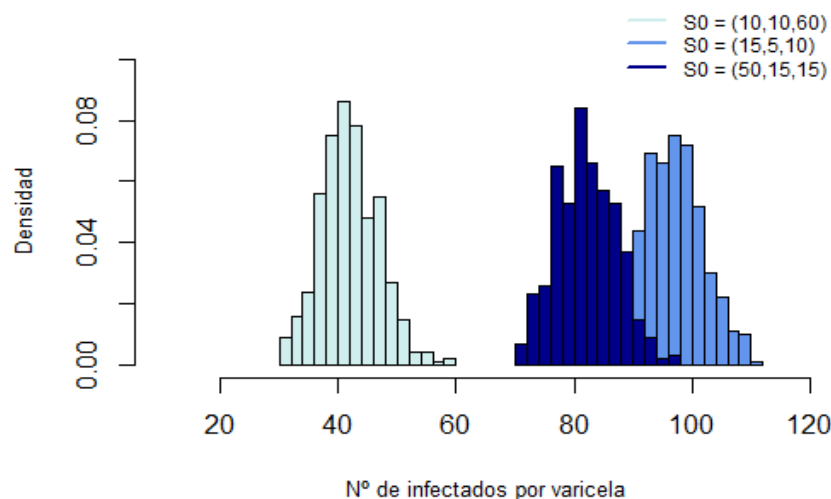


Figura 14. Distribución del número de infectados por varicela partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10, 10, 60)$, $S_0 = (15, 5, 10)$ y $S_0 = (50, 15, 15)$

Las medias estimadas de los infectados por varicela en un año en cada una de las residencias aparecen presentadas en la Tabla 16. Se puede ver como en el caso de baja exposición la media de infectados por varicela es, aproximadamente, la mitad

que en los otros casos. La amplitud de los intervalos de confianza es pequeña, por lo que, en muestras similares, las estimaciones puntuales de la media no serán muy diferentes a las obtenidas.

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Baja exposición	42.41	(42.05, 42.77)
Alta exposición	97.176	(96.79, 97.56)
Alta incidencia	82.562	(82.19, 82.94)

Tabla 16. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de los casos de varicela en un año

4.3.2 Número máximo de infectados simultáneos en un año

En la Figura 15 aparecen representadas las distribuciones del máximo de infectados de cada una de las residencias, donde vemos que el comportamiento de la variable en las residencias de baja exposición es diferente a las demás. Al contar con un gran número de residentes asintomáticos, el máximo de infectados oscila entre los 30 y 40. Sin embargo, las residencias con mayor exposición tienen un comportamiento muy parecido puesto que el número de susceptibles en el estado inicial es similar.

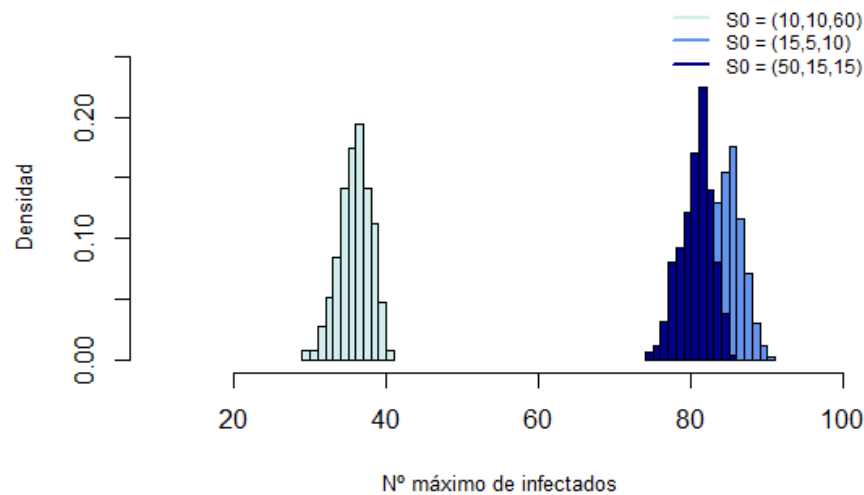


Figura 15. Distribución del número máximo de infectados partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Baja exposición	36.38	(36.22, 36.53)
Alta exposición	84.624	(84.43, 84.81)
Alta incidencia	81.144	(80.99, 81.30)

Tabla 17. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del máximo de infectados en un año

Dadas las estimaciones puntuales de la Tabla 17, podemos concluir que máximo de infectados depende de los individuos susceptibles que se encuentren en a la residencia. Parece lógica esta conclusión puesto que si el número de susceptibles aumenta las posibilidades de contagio también.

4.3.3 Tiempo hasta el pico de la epidemia

Para realizar el estudio del tiempo hasta que la residencia alcanza la cantidad máxima de infecciones nos centramos en el diagrama de cajas mostrado en la Figura 16. En este diagrama se observa como la anchura de las cajas va disminuyendo en función del número de infectados y susceptibles iniciales.

En la primera de las situaciones ($S_0 = (10, 10, 60)$) la residencia tiene un nivel de exposición bajo. Predomina el número de individuos asintomáticos por lo que el VVZ se transmite de manera progresiva entre los individuos susceptibles.

En la segunda situación, el VVZ se propaga de manera más rápida ya que el número inicial de susceptibles es mayor.

Por último, en la residencia de alta incidencia el proceso de infección se acelera aún más. Parte de la población se encuentra aún sin infectar y la gran mayoría está infectada, por lo que la probabilidad de contacto entre infectado y susceptible aumenta.

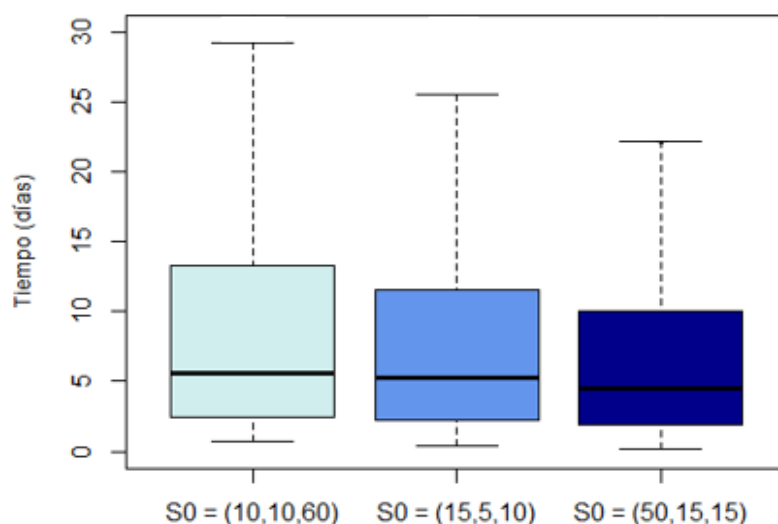


Figura 16. Diagrama de cajas del tiempo hasta el pico de la epidemia partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10, 10, 60)$, $S_0 = (15, 5, 10)$ y $S_0 = (50, 15, 15)$

Es importante destacar que los intervalos de confianza calculados en la Tabla 18 para la estimación de la media del tiempo hasta el pico de la epidemia en cada una de las residencias se solapan. Para ver si podemos admitir que las tres muestras tienen la misma media se realiza el siguiente contraste de hipótesis asumiendo normalidad asintótica:

$$\left[\begin{array}{l} H_0: \text{No hay diferencias entre las medias} \\ H_1: \text{Hay diferencias entre las medias} \end{array} \right.$$

Comparando las medias dos a dos, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos promedios de las residencias de baja exposición y alta incidencia.

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Baja exposición	9.56	(8.80, 10.32)
Alta exposición	8.50	(7.78, 9.22)
Alta incidencia	7.94	(7.25, 8.62)

Tabla 18. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo hasta el pico de la epidemia

En las residencias de baja exposición el tiempo hasta el pico de la epidemia es mayor que en las residencias de alta incidencia. Dicha contingencia puede ser debida a que en las residencias de alta incidencia el número inicial de infectados es muy alto y, además hay un porcentaje considerable de individuos susceptibles. En este caso la propagación del virus será más rápida que en el caso de las residencias de baja exposición.

4.3.4 Duración del brote

A pesar de que el pico de la epidemia se alcanza rápidamente, la duración del brote es más extensa. En la Figura 17 se observa como la distribución de la duración del brote no es muy diferente entre los tres tipos de residencias. Sin embargo, en la Tabla 19 podemos ver como en media, la duración del brote difiere en una semana aproximadamente entre los distintos centros.

Esto se debe al tiempo de curación del VVZ y a la cadena de infección que se puede llegar a generar en las residencias. La menor duración del brote se da en la

residencia con mayor número de personas susceptibles donde el contagio se produce de forma instantánea.

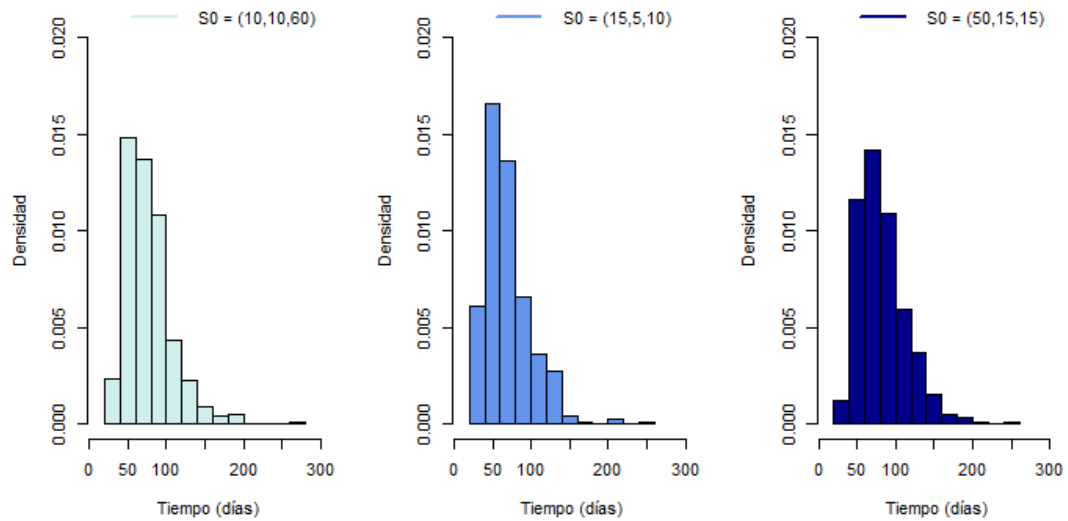


Figura 17. Distribución de la duración del brote partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10, 10, 60)$, $S_0 = (15, 5, 10)$ y $S_0 = (50, 15, 15)$

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Baja exposición	76.38	(74.13, 78.63)
Alta exposición	69.06	(66.88, 71.24)
Alta incidencia	82.85	(80.58, 85.13)

Tabla 19. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media de la duración del brote

A pesar de partir del mismo número de individuos susceptibles en las residencias de baja exposición y alta incidencia, observamos en la Tabla 19 que la duración media del brote en las residencias de alta incidencia es mayor. Debido a la alta incidencia el nivel de atención y cuidados del personal cuidador empeorará y, por tanto, la recuperación de estos individuos podrá ser más tardía, alargándose así la duración del brote.

4.3.5 Tiempo en estado crítico

Suponemos que una residencia se encuentra en estado crítico cuando el número de infectados supera la tercera parte del máximo de infectados. Se establecen los siguientes límites a partir de la estimación del promedio del máximo de infectados (Tabla 17):

- **Residencia de recuperación de baja exposición.** Se establece el estado crítico cuando se superan los 12 infectados.
- **Residencia de recuperación de alta exposición.** Se establece el estado crítico cuando se superan los 28 infectados.
- **Residencia de recuperación con alta incidencia** Se establece el estado crítico cuando se superan los 27 infectados.

El tiempo en estado crítico es bastante pequeño en los tres casos. En la Figura 18 se observa como en la mayoría de las residencias, el tiempo en estado crítico oscila entre los 5 y 25 días.

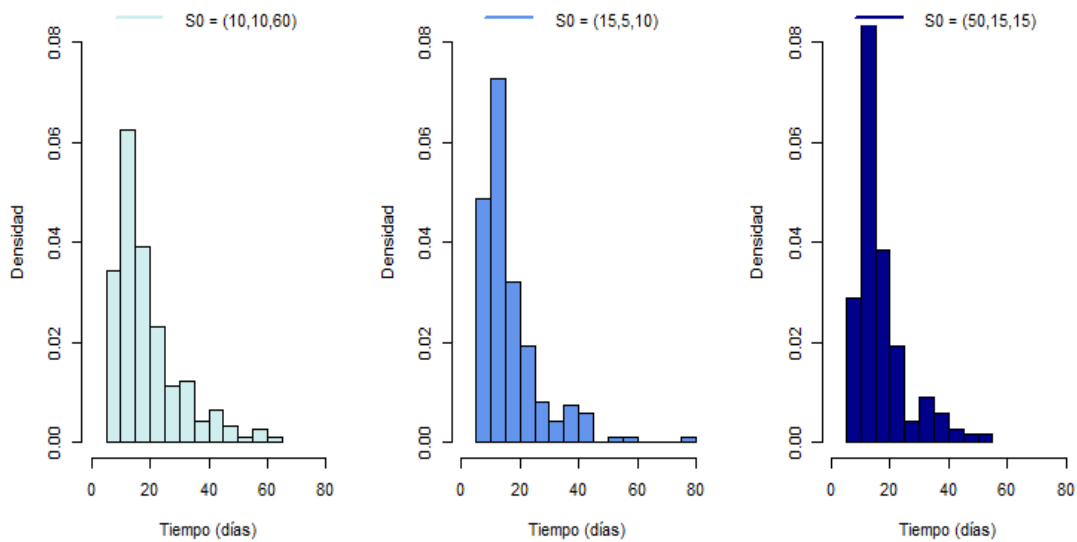


Figura 18. Distribución del tiempo en estado crítico partiendo de los distintos estados iniciales $S_0 = (10,10,60)$, $S_0 = (15,5,10)$ y $S_0 = (50,15,15)$

Atendiendo a los resultados de la Tabla 20, vemos que las diferencias entre a duración media de la situación en estado crítico son mínimas, lo cual puede ser debido a que el proceso de infección del VVZ es muy veloz. Rápidamente todos los individuos son infectados y a largo plazo no se producen nuevos picos de contagio.

	\bar{x}	$IC_{95\%}$
Baja exposición	18.73	(17.95, 19.51)
Alta exposición	16.48	(15.77, 17.19)
Alta incidencia	16.57	(15.94, 17.19)

Tabla 20. Estimaciones puntuales y por intervalos de la media del tiempo en estado crítico

5. Conclusiones

- I) El valor de la tasa de transmisión del VVZ por el contacto entre un individuo con zóster activo y un individuo susceptible no influye en el número total de casos de varicela en un año, siempre que esta tasa tome valores entre $(0, \beta)$, siendo $\beta = 38$ individuos por año.
- II) Las diferencias entre el comportamiento del VVZ en las residencias de larga estancia y cuidados intensivos son más notorias al estudiar el tiempo hasta el pico de la epidemia y la duración del brote.

- III) El número máximo de infecciones anuales se asocia con la alta exposición en la residencia, aunque también con la alta incidencia.

A medida que el número inicial de individuos susceptibles aumenta crece la cantidad de infectados. Si el VVZ no tiene medios por el cual transmitirse el número de infecciones permanece constante.

La cantidad inicial de infectados también debe considerarse, ya que con ella aumenta la probabilidad de contagio.

- IV) El virus VVZ precisa individuos susceptibles para propagarse. Este virus se caracteriza por su rápida transmisión, infectando a un gran porcentaje de susceptibles simultáneamente. Debido a esto, en las residencias de recuperación, donde el número de individuos susceptibles es mayor que en las residencias de larga estancia y cuidados intensivos, el tiempo hasta el pico de la epidemia es inferior.

- V) Según los resultados obtenidos del estudio, las residencias de alta exposición son las que más riesgo de infección tienen. Para este tipo de residencia se han alcanzado los mayores valores del número de infectados de varicela en un año y del máximo de infectados anuales.

- VI) En las residencias de recuperación la duración del brote es menor cuanto mayor es el número de individuos susceptibles.

VII) El tiempo en estado crítico es similar en las tres residencias de recuperación, esto es debido al rápido proceso de infección del VVZ. El tiempo de recuperación de la enfermedad puede estar relacionado con el tiempo de curación del VVZ. Dado que la infección ocurre de forma simultánea, la residencia permanece en estado crítico hasta que la mayoría de los individuos infectados superan la infección.

Como una posible línea de trabajo futura, se propone estimar a partir de la metodología bayesiana los parámetros del modelo. La mayoría de las tasas de transmisión de este virus son conocidos, sin embargo, la información sobre alguno de ellos aún es un poco difusa. El buen conocimiento del valor de estas tasas supondría poder realizar un mejor estudio y obtener unas estimaciones más precisas de las características de este virus.

6. Bibliografía

1. Pagani Balletti R. Enfermedades epidémicas y pandémicas: *Causas, cronología e implicaciones socioculturales*. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2020; 86:189-214
2. Kon K. *Varicela zóster o virus de la varicela*. [Internet]. Ilustración. Disponible en: www.alamy.es
3. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, Terres Arellano M, Alcalde Cabero E, Suárez Rodríguez B. *Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación*. Revista Española de Salud Pública. 2009; 83:711-24
4. Liesegang TJ. *Varicella zoster viral disease*. Mayo Clin Proceedings. 1999; 74(10): 983-98. doi: 10.4065/74.10.983
5. García A, Guerra-Tapia A, Torregrosa J-V. *Tratamiento y prevención del herpes zóster*. Medicina Clínica. 2005; 125(6): 215-20
6. Huesa Andrade M, González Lavandeira M. *Varicela con afectación palmoplantar: a propósito de un caso*. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2016; 42(8): 593-5.
7. Comba M, Martorano-Raimundo S, Venturino E. *A cost-effectiveness-assessing model of vaccination for varicella and zoster*. Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2012; 7(3): 62–77. doi:10.1051/mmnp/20127306
8. Salleras L, Salleras M, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Domínguez Á. *Vacunas frente al virus de la varicela zóster*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015; 33(6): 411–423
9. Karlin S, Taylor HM. *A First Course in Stochastic Processes*. Academic Press, 2nd Edition. 1975

10. Santana-Cabrera L, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M, Santana JDM, Hernández JRH. *Pronóstico de los pacientes médicos según la duración de su estancia en la unidad de cuidados intensivos*. *Medicina Intensiva*. 2014; 38(2): 126-7.
11. Forder J, Fernandez J-L. *Length of stay in care homes* [Internet]. 2011. Disponible en: www.pssru.ac.uk
12. Froggatt, K, Edwards M, Morbey H, Payne S. *Mapping Palliative Care Systems in Long Term Care Facilities in Europe*. *Palliative Care Older People*. 2016
13. Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I. *Presentation and management of herpes zóster (shingles) in the geriatric population*. *Pharmacology Therapeutics*. 2013; 38: 217–227
14. Zussman, J, Young L. *Zoster vaccine live for the prevention of shingles in the elderly patient*. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3: 241–250
15. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalinga, R, Nagel MA. *Varicella zoster virus infection: Clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency*. *Neurologic Clinics*. 2008; 26: 675–697
16. Gómez-Corral A, López-García M, Lopez-Herrero MJ, Taipe D. *On First-Passage Times and Sojourn Times in Finite QBD Processes and Their Applications in Epidemics*. *Mathematics*. 2020; 8(10): 1718
17. Fernández Casal R. *Simulación Estadística*. 2021. Disponible en: <https://rubenfcasal.github.io/simbook/>

7. Anexos

ANEXO 1: Programa de simulación de la epidemia en R.

```
#####EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD#####
##FUNCION TASAS
```

```
ftasas <- function(v,z,a){

  if (v>0){
    t1y4 <- (gamma+(q*mu))*v
  }else t1y4 <- 0

  if (z>0){
    t2y7 <- (mu*q+epsilon)*z
  }else t2y7 <- 0

  if (v>0){
    t3 <- mu*(1-q)*v
  }else t3 <- 0

  if (a>0){
    t5 <- a*mu*(1-q)
  }else t5 <- 0

  if (z>0){
    t6 <- z*mu*(1-q)
  }else t6 <- 0

  if ((N-v-z-a)>0){
    t8 <- mu*q*(N-v-z-a)
  }else t8 <- 0

  if ((v>0 | z> 0) && (N-v-z-a>0)){
    t9 <- (v*beta + z*eta)*(N-v-z-a)
  }else t9 <- 0

  if (a>0){
    t10 <- a*delta
  }else t10 <- 0

  return(cbind(t1y4, t2y7, t3, t5, t6, t8, t9, t10)}
```

```

##SIMULACION
N=100
mu=2 ##tasa de abandono de la residencia cada 6 meses (mu=1/0.5)
q=0.9 ##prob. admisión asintomático
beta=38 ##tasa de contagio de varicela por contacto entre varicela y susceptible
delta=0.065 ##tasa de reactivación del zoster
eta=12.66 ##tasa de contagio de varicela por contacto entre zoster y susceptible
gamma=52.142 ##recuperacion varicela
epsilon=18.25; ##recuperacion zoster

#Estado inicial
v0 <- 15
z0 <- 5
a0 <- 10
set.seed(31509)
st<-1 #st es una variable de recuento de alteraciones.
v <- c()
z <- c()
a <- c()
time <- c()

v[1]<-v0
z[1]<-z0
a[1]<-a0
time[1]<-0.0 #En años

tasas <- ftasas(v[1],z[1],a[1])
tasa_total <- sum(tasas[1,]) #tasa de salida=suma de todas las tasas

#Probabilidad de cada uno de los estados
p1 <- tasas[1,1]/tasa_total #prob. de estar en los estados e1 o e4
p2 <- tasas[1,2]/tasa_total #prob. de estar en los estados e2 o e7
p3 <- tasas[1,3]/tasa_total #...
p5 <- tasas[1,4]/tasa_total
p6 <- tasas[1,5]/tasa_total
p8 <- tasas[1,6]/tasa_total
p9 <- tasas[1,7]/tasa_total
p10 <- tasas[1,8]/tasa_total

```

```

while(time[st] < 1.00){

#Tiempo hasta el siguiente evento
t_inter <- -log(runif(1))/tasa_total
time[st+1] <- time[st] + t_inter

#Simulamos una uniforme (0,1)
u <- runif(1)

if (u < p1 & v[st]>0){
  v[st + 1]=v[st]-1
  z[st + 1]=z[st]
  a[st + 1]=a[st]+1
  #print("Caso 1 0 4:Muerte o recuperacion de varicela")

}else if (u < (p1+p2) & z[st]>0){
  v[st + 1]=v[st]
  z[st + 1]=z[st]-1
  a[st + 1]=a[st]+1

}else if (u < (p1+p2+p3) & v[st]>0){
  v[st + 1]=v[st]-1
  z[st + 1]=z[st]
  a[st + 1]=a[st]

}else if (u < (p1+p2+p3+p5) & a[st]>0){
  v[st + 1]=v[st]
  z[st + 1]=z[st]
  a[st + 1]=a[st]-1

}else if (u < (p1+p2+p3+p5+p6) & z[st]>0 ){
  v[st + 1]=v[st]
  z[st + 1]=z[st]-1
  a[st + 1]=a[st]

}else if (u < (p1+p2+p3+p5+p6+p8) & N-(v[st]+z[st]+a[st]) > 0){
  v[st + 1]=v[st]
  z[st + 1]=z[st]
  a[st + 1]=a[st]+1
}
}

```

```

}else if (u < (p1+p2+p3+p5+p6+p8+p9) & N-(v[st]+z[st]+a[st]) > 0 & (v[st]+z[st] >0) ){
  v[st +1]=v[st]+1
  z[st +1]=z[st]
  a[st +1]=a[st]

}else if(a[st]>0){
  v[st +1]=v[st]
  z[st +1]=z[st]+1
  a[st +1]=a[st]-1

}

#Se recalcula en cada cambio de estado
tasas <- ftasas(v[st+1],z[st+1],a[st+1])
tasa_total <- sum(tasas[1,]) #tasa de salida=suma de todas las tasas
#Probabilidad en cada uno de los estados
p1 <- tasas[1,1]/tasa_total #prob. de estar en los estados e1 o e4
p2 <- tasas[1,2]/tasa_total #prob. de estar en los estados e2 y 27
p3 <- tasas[1,3]/tasa_total
p5 <- tasas[1,4]/tasa_total
p6 <- tasas[1,5]/tasa_total
p8 <- tasas[1,6]/tasa_total
p9 <- tasas[1,7]/tasa_total
p10 <- tasas[1,8]/tasa_total

st= st+1
}

v <- v[seq(500, st,50)] #infectados por varicela
z <- z[seq(500, st,50)] #infectados por zoster
a <- a[seq(500, st,50)] #asintomaticos
s <- s[seq(500, st,50)] #susceptibles
i <- i[seq(500, st,50)] #infetados totales

##RESULTADOS DE CADA UNA DE LAS VARIABLES
summary(v)
summary(z)
summary(a)

```