

Bases para la Modelación de Epidemias: el Caso del Síndrome Respiratorio Agudo Severo en Canadá

Modelling epidemics: the case of severe acute respiratory syndrome in Canada

Doracelly Hincapié¹ y Juan Ospina²

1. Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
doracely@guajiros.udea.edu.co

2. Universidad EAFIT, Medellín, Colombia. judoan@une.net.co

Recibido 23 Junio 2006/Enviado para Modificación 20 Enero 2007/Aceptado 8 Febrero 2007

RESUMEN

Objetivo Se ilustra el análisis de la propagación del síndrome respiratorio agudo severo en Canadá en 2003, mediante modelos simples, comparando la influencia de las medidas de aislamiento en dos ondas epidémicas.

Métodos Se utilizan los modelos Susceptible-Infectado y Susceptible- Infectado-Removido en versión determinista para ambas ondas epidémicas, utilizando información oficial publicada. Se estiman los parámetros deterministas con el programa NLREG 6,2 y se obtienen soluciones analíticas con Maple 9. Se obtienen indicadores para el análisis de la dinámica de la epidemia.

Resultados Se observó un adecuado ajuste de los datos con ambos modelos pero en la segunda onda se observó un menor ajuste con el modelo sin remoción. En la segunda onda, con un R_0 ligeramente menor a 1, a pesar de presentar la mayor incidencia (8,8 casos por día), se tuvo el más alto ritmo de infección (35 caso nuevos por 10 000 susceptibles) compensado con un alto ritmo de remoción (11,5 casos por día), lo que llevó a una menor duración de la epidemia (11,1 días) y una menor tasa de ataque (1 caso por cada cien susceptibles).

Conclusiones El modelo susceptible - infectado puede ser útil en la fase inicial de la epidemia, previo a la instauración de la remoción pero se requiere una vigilancia estrecha de la evolución de la epidemia para incorporar la modelación de la fuerza de remoción y derivar información que sustente las decisiones.

Palabras Claves: Modelos teóricos, síndrome respiratorio agudo severo, Canadá
(fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objective Severe acute respiratory syndrome propagation in Canada during 2003 is analysed by means of simple models, comparing the influence of isolation measures on two epidemic waves.

Methods Deterministic susceptible-infected and susceptible-infected-removed models were used for both epidemic waves, using official published information. NLREG 6.2 was used for estimating deterministic parameters and analytical solutions were obtained with Maple 9 software. Dynamical indicators were obtained for the epidemic.

Results Suitable adjustment of the data was observed with both models, but smaller adjustment was observed during the second wave with the non-removed model. The highest rate of infectiousness was shown (35 new cases per 10 000 susceptible people) during the second wave (with R_0 near to one), in spite of presenting greater incidence (8.8 cases per day), compensated for by a high rate of removal (11.5 cases per day) which lasted less than the epidemic (11.1 days), and a lower rate of attack (1 case per each 100 susceptible people).

Conclusions The susceptible-infected model can be useful during an epidemic's initial phase (prior to removal); however, closer monitoring of an epidemic's development is required for modelling the strength of removal and deriving useful information for decision-making.

Key Words: Theoretical model, severe acute respiratory syndrome, Canada (*source: MeSH, NLM*).

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) fue la primera epidemia del siglo XXI, reconocida en el ámbito mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mes de Febrero de 2003. Tres meses antes, en Noviembre de 2002, se detectó el primer caso de esta enfermedad en la provincia de Guangdong al sur de China, y desde allí se diseminó a Vietnam, Singapur y Canadá. A mediados de Marzo de 2003, estos países ya habían establecido medidas de protección y cuarentena en los hospitales. A mediados de Abril de 2003 se había identificado la secuencia completa del Coronavirus del SARS (SARS-Cov), reconocido como agente etiológico (1).

De acuerdo con la información de la OMS, el 23 de Abril/2003 se detectaron más de 4 000 casos de SARS, el 28 de Abril los casos registrados superaban los 5 000 y el 8 de mayo se acumulaban 7 000 casos procedentes de 30 países. Al 31 de julio/2003 se tenían registrados 8 096 casos, 774 defunciones y una tasa de letalidad de 9,6 %, al tiempo que la OMS declaraba que se había contenido la epidemia a nivel mundial aunque se continuaba con la vigilancia (2).

En la fase inicial de la epidemia, se desarrollaron modelos matemáticos complejos para orientar la magnitud del proceso epidémico como también el tipo de medidas a implementar. En tanto que Choi y Pak (3), propusieron

un modelo sobre la epidemia de SARS en Canadá, sin especificaciones matemáticas que pudiera implementarse en hoja de cálculo para predecir el número de casos y defunciones atribuidas a SARS, con la información de casos del 25 de febrero al 26 de mayo de 2003. Desafortunadamente mientras que los autores concluían que la epidemia estaría llegando a su fin tras la implementación de medidas de control en marzo de 2003, en la práctica se observó lo contrario.

De acuerdo con la información de la OMS sobre la situación de Canadá, un mes después de no detectar casos de SARS y tras levantar el 30 de abril la recomendación de limitar los viajes a Toronto al considerar que se había interrumpido la transmisión de SARS, se presentó una segunda onda epidémica de la enfermedad. Estos casos se captaron el 28 de mayo/2003, afectando especialmente a trabajadores de la salud, pacientes y visitantes de un Hospital de Toronto, debido posiblemente a la falta de aplicación de las medidas de aislamiento(4).

El análisis de la epidemia de SARS en Canadá ilustra la trascendencia de los hospitales y en general del sistema de salud para generar respuestas anticipadas y sostenidas para el control de una epidemia desde la fase inicial de detección de los primeros casos. En este trabajo se procura ilustrar a partir de la experiencia con la modelación de SARS en Canadá de Choi y Pak(3), y la información disponible de la OMS, a) qué tanto los modelos más simples permiten simular la evolución de la epidemia a partir de los datos sobre los casos observados en la fase inicial de ésta, b) qué tanto influyó el aislamiento o cuarentena al comparar la primera y segunda onda epidémica, en relación con la presencia o no de tales medidas y c) cuáles son las bases matemáticas de los indicadores clásicos utilizados en epidemiología para el estudio de epidemias.

MÉTODOS

Se construyen y aplican los modelos deterministas Susceptible-Infectado (S-I) que no considera la remoción de casos mediante aislamiento o cuarentena y el modelo Susceptible-Infectado-Removido (S-I-R) que si lo incluye, con la información disponible sobre los casos de SARS en Canadá, tanto en la primera como en la segunda onda epidémica (5).

La primera onda epidémica ocurrió del 25 de Febrero (Día = 0) al 26 de Mayo (día =90), con 148 casos de acuerdo con la información disponible en la página Web de la OMS y la información de Poutanen, citada por Choi y Pak

(3). La segunda onda epidémica se tomó del 28 de Mayo (día=92) al 11 de Julio (día=136), con 103 casos incidentes, de acuerdo con la información de la OMS (2).

Modelo Susceptible-Infectado (S-I)

En este modelo se asume que una comunidad con n individuos susceptibles entran en contacto efectivo a través de un proceso de "mezcla" homogénea, con a individuos infectantes quienes pueden contagiar a los demás de acuerdo con el ritmo β (beta) de infección. Al inicio del proceso epidémico $t=0$, hay un número a de infectados y dado que no hay remoción de infectados por aislamiento o cuarentena, recuperación o muerte, en el tiempo infinito $t=\infty$ hay $n+a$ individuos infectados, esto es, todos los individuos susceptibles serán contagiados de la enfermedad (5).

La ecuación diferencial [1] muestra la evolución temporal de los infectados en el tiempo denominado $I(t)$, de acuerdo con el contacto entre los susceptibles e infectados a un cierto ritmo de infección β :

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta(n+a-I(t))I(t) \quad [1]$$

La solución explícita de esta ecuación representa la prevalencia de la enfermedad [ecuación 2], entendida como el número de casos que existen en el tiempo t . Según dicha expresión, Los infectados I aumentan con el tiempo según una forma sigmoideal desde a hasta $n+a$, esto es, todos los individuos susceptibles se infectan y desarrollan la enfermedad.

$$I(t) = \frac{a(n+a)}{a + e^{-\beta(n+a)t}n} \quad [2]$$

Según la ecuación 3, la incidencia de la enfermedad es el surgimiento de casos nuevos a través del tiempo, obtenida como la derivada en el tiempo de $I(t)$, con configuración de campana simétrica en la que es posible identificar el pico de máxima incidencia.

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{(n+a)^2 a \beta e^{-\beta(n+a)t} n}{(a + e^{-\beta(n+a)t} n)^2} \quad [3]$$

También se obtiene la tasa de incidencia [ecuación 4], expresada como el ritmo de cambio por unidad de tiempo de la incidencia. Se observa que la

incidencia llega al valor máximo cuando el ritmo de cambio de la incidencia es nulo, entonces se deduce el tiempo hasta el pico de la epidemia [ecuación 5], y los valores de la incidencia [ecuación 6] y de la prevalencia [ecuación 7] en el tiempo de la ocurrencia de tal pico.

$$\frac{d^2}{dt^2} I t = - \frac{(n+a)^3 a \beta^2 e^{-\beta(n+a)t} n (-e^{\beta(n+a)t} n + a)}{(a + e^{-\beta(n+a)t} n)^3} \quad [4]$$

$$t_{\max} = -\ln\left(\frac{a}{n}\right) \beta^{-1} (n+a)^{-1} \quad [5]$$

$$\left. \frac{dI(t)}{dt} \right|_{t_{\max}} = \frac{(n+a)^2 \beta}{4} \quad [6]$$

$$I(t_{\max}) = \frac{n+a}{2} \quad [7]$$

Modelo Susceptible-Infectado-Removido (S-I-R)

En el tiempo inicial $t=0$ hay $S(0)$ individuos susceptibles, $I(0)$ individuos infectados y $R(0)$ individuos removidos en una población de tamaño n , de tal manera que $n = S(0) + I(0) + R(0)$.

Si se da un proceso de "mezcla" homogénea de esta población e ingresa un individuo infectado en periodo de contagiosidad, se propaga la enfermedad según la siguiente dinámica: los individuos susceptibles disminuyen en la medida que adquieren la infección, de acuerdo con el ritmo β de infección [ecuación 8]. A medida que pasa el tiempo aumentan los individuos infectados según tal ritmo de infección, pero éstos son a su vez removidos de circulación por aislamiento, recuperación, muerte o inmunización, según un cierto ritmo de remoción γ [Ecuación 9], lo que hace que aumente el grupo de individuos removidos [Ecuación 10] (5).

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t) I(t) \quad [8]$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t) I(t) - \gamma I(t) \quad [9]$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad [10]$$

Este sistema no es posible resolverlo en forma explícita debido a su no linealidad (5). La solución aproximada se presenta en la ecuación [11], en términos de $R(t)$, el acumulado de casos removidos en el tiempo t .

$$R(t) = \frac{\rho^2}{S(0)} \left\{ \frac{S(0)}{\rho} - 1 + \alpha \tanh\left(\frac{1}{2} \alpha \gamma t - \phi\right) \right\}$$

donde

$$\alpha = \sqrt{\left(\frac{S(0)}{\rho} - 1\right)^2 + \frac{2S(0)I(0)}{\rho^2}} \quad [11]$$

$$\phi = \tanh^{-1} \left\{ \frac{1}{\alpha} \left(\frac{S(0)}{\rho} - 1\right) \right\}$$

En la solución se involucra el concepto del ritmo relativo de remoción definido como la razón entre el ritmo de remoción y el ritmo de infección.

De la consideración que una vez iniciado el proceso epidémico se va incrementando con el tiempo la aparición de nuevos infectados, esto es $dI(t)/dt > 0$, se deduce el ritmo básico de reproducción R_0 mostrado en la ecuación [12].

$$R_0 = S(0) / \rho = \frac{\beta S(0)}{\gamma} \quad [12]$$

El parámetro R_0 se refiere al umbral para que se desencadene la epidemia como una balance directamente proporcional a $\beta S(0)$, el ritmo en el que los susceptibles van adquiriendo la infección e inversamente proporcional al ritmo de remoción gamma γ . Es decir, la epidemia se inicia si $R_0 > 1$, en la medida que aumente el ritmo de infección de susceptibles y sea menor el ritmo de remoción. Por el contrario, no se desata una epidemia si $R_0 < 1$, debido a que el ritmo de remoción de infectados supera el ritmo en el que nuevos susceptibles adquieren la infección.

Del sistema de ecuaciones originales se obtiene la curva epidémica esto es, la evolución de los removidos a través del tiempo, ecuación [13]. Además, el tamaño total de la epidemia que se refiere a la acumulación de removidos en un tiempo grande o infinito, expresado como $R(\infty)$, según la ecuación [14].

$$\frac{dR(t)}{dt} = \frac{\gamma \alpha^2 \rho^2}{2S(0)} \operatorname{sech}^2\left(\frac{1}{2} \alpha \gamma t - \phi\right) \quad [13]$$

$$R(\infty) = \frac{\rho^2}{S(0)} - 1 + \alpha \quad [14]$$

También se estima la tasa de ataque o medida de la gravedad de la enfermedad, determinada por la relación entre el tamaño de la epidemia, en comparación con el número de susceptibles al inicio del brote.

Estimación de parámetros y simulación

Se aplicó un método de mínimos cuadrados para la estimación de los parámetros del modelo S-I: n, β, a , y los parámetros del modelo S-I-R: $\gamma, \beta, S(0)$. En este método se minimiza la diferencia de la suma de los cuadrados entre la prevalencia observada de acuerdo con la información de casos reportados (6) y la prevalencia esperada según los modelos. Se utilizó el programa NLREG versión 6.2 para estimar los parámetros y las pruebas de bondad de ajuste en cada onda epidémica. La solución analítica del modelo S-I-R es obtenida en Maple versión 9, para ambas ondas epidémicas. La solución analítica, los algoritmos y las bases de datos se pueden obtener por solicitud a los autores.

RESULTADOS

Modelo Susceptible-Infectado (S-I)

De acuerdo con la Tabla 1, en la primera onda epidémica, con 145 individuos susceptibles al inicio del brote (IC 90 %: 142 - 148), un solo caso infeccioso generó 9 casos nuevos por día por cada 10 000 susceptibles, mientras que en la segunda onda epidémica, al presentarse el contacto de un solo individuo infectado con 88 individuos susceptibles (IC 90 %: 83-92), se generaron 35 casos nuevos por día por 10 000 susceptibles. En la primera onda, aunque el parámetro a , denominado número inicial de individuos infectados es inferior a 1, la prueba t muestra que este valor es diferente de cero, con un nivel de p estadísticamente significativo. Estos parámetros se obtuvieron con adecuado ajuste a los datos, especialmente para el primer brote. En el segundo brote aunque la proporción de varianza explicada en el modelo es superior al 95 %, el test Durbin Watson indica autocorrelación o la inadecuada selección del modelo.

En la Tabla 2 se observa la solución analítica de las ecuaciones de incidencia, prevalencia y tasa de incidencia, para la primera y segunda onda epidémica, que permitió estimar en cada unidad de tiempo tales indicadores. Allí se observa que en la primera onda, el pico de la máxima incidencia se presentó en el día 40, con 5 casos nuevos por día y cerca de 73 casos prevalentes. En tanto, el pico de la segunda onda se presentó en el día 97 con 9 casos incidentes por día y aproximadamente 198 casos prevalentes.

Modelo Susceptible-Infectado-Removido (S-I-R)

En la Tabla 1 se observan los parámetros estimados para este modelo, los cuales son estadísticamente significativos, con valor de p , inferiores a 0,05 además de un adecuado ajuste de los datos observados al modelo S-I-R.

Tabla 1. Estimación de parámetros de los modelos S-I y S-I-R determinista, primera y segunda onda epidémica de SARS, Canadá 2003

	Primera onda			Segunda onda		
MODELO S-I						
Parámetros ^a	a	n	β	a	n	β
Estimación	0,5	145	9,7 E-04	12,2	88	3,5 E-03
Lim inf (IC 90%)	0,2	142	8,7 E-04	7,8	83	2,8 E-03
Lim sup (IC 90%)	0,7	148	1,0 E-03	16,5	92	4,2 E-03
Error estándar	0,2	1,6	0,0001	2,6	2,7	0,0004
Prueba t	3,29	90,23	16,39	4,74	32,53	8,58
Valor p	0,002	0,00001	0,00001	0,00005	0,00001	0,00001
Prop. Varianza explicada	99,22			95,75		
Coef determinación múltiple ajustado	99,17			95,47		
Test Durbin Watson autocorrelación	0,85			0,638		
MODELO S-I-R						
Parámetros ^b	γ	β	$S(0)$	γ	β	$S(0)$
Estimación	0,072	6,5 E-04	322	11,59	0,0017	6 477
Lim inf (IC 90%)	0,04	4,5 E-04	268	^c	^c	^c
Lim sup (IC 90%)	0,104	8,2 E-04	376	^c	^c	^c
Error estándar	0,019	0,00009	31,8	0	0	0,0
Prueba t	3,8	6,64	10,31	1 000	1 000	1 000
Valor p	0,0006	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Prop. Varianza explicada	99,22			97,92		
Coef determinación múltiple ajustado	99,17			97,6		
Test Durbin Watson autocorrelación	0,844			1,687		

^a Número de infectados inicial: a ; Individuos susceptibles: n ; ritmo de infección: β ; ^b Ritmo de remoción: γ ; ritmo de infección: β ; susceptibles al inicio: $S(0)$; ^c No estima IC porque la matriz de covarianza no se puede calcular

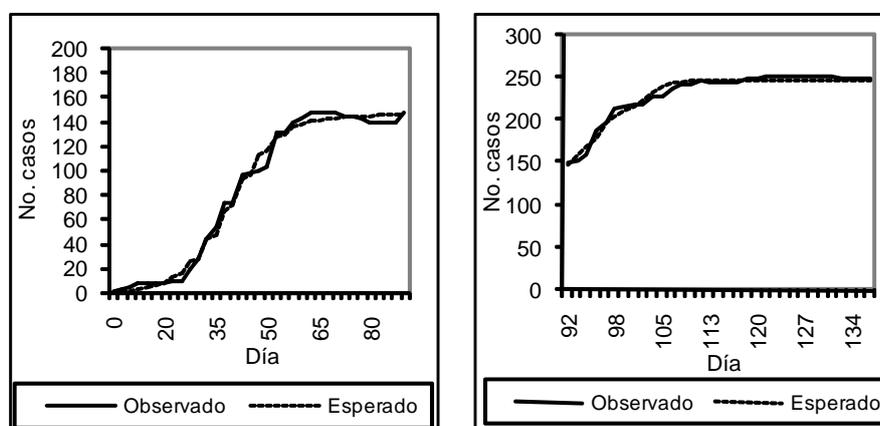
Tabla 2. Solución analítica aproximada de ecuaciones del modelo S-I y S-I-R determinista, primera y segunda onda epidémica de SARS Canadá, 2003

Indicador	Primera onda	Segunda onda
MODELO S-I		
Tiempo máxima incidencia	40,0	97,6
Incidencia en tiempo máximo	5,1	8,8
Prevalencia en tiempo máximo	72,7	198,0
MODELO S-I-R		
Ritmo reproductivo básico R_0	2,9	0,9
Tamaño de la epidemia	145	99
Tasa ataque	0,45	0,015

En la segunda onda epidémica, con un mayor número de susceptibles iniciales $S(0)$, se presenta un mayor ritmo de infección y de remoción. La fuerza de remoción fue tres veces mayor y la fuerza de remoción fue 160 veces más fuerte en la segunda onda en comparación con la primera.

Igualmente, en la Tabla 2, en relación con R_0 , se observa que en la primera onda epidémica, un único caso infeccioso generó 2,9 casos nuevos, mientras que en la segunda onda, este parámetro tomó un valor inferior a uno. En la primera onda epidémica, el tamaño final de la epidemia $R(\infty)$, se estima en 146, un valor muy cercano a 148 casos observados. En la segunda onda, el valor estimado fue aproximadamente de 100 casos, también similar a 102 casos observados. La tasa de ataque muestra que el primer brote fue de mayor severidad. En la primera onda, por cada cien susceptibles se diagnosticaron 45 casos mientras que en la segunda onda, se presentó un caso por cada cien susceptibles. En la Figura 1, se observa un adecuado ajuste entre la prevalencia observada por unidad de tiempo según los datos oficiales y la prevalencia estimada con el modelo.

Figura 1. Comparación de indicadores de prevalencia de SARS del modelo S-I-R determinista en la primera y segunda onda epidémica, Canadá 2003



DISCUSIÓN

En este estudio se observó que con los modelos S-I y S-I-R de SARS en Canadá, se logra un adecuado ajuste entre los datos observados y los estimados con los modelos para la primera onda epidémica, mientras que en el modelo S-I no se

logra un ajuste adecuado en la segunda onda, lo cual podría indicar que las medidas de control posiblemente tuvieron un papel importante en la dinámica de esta onda epidémica, teniendo sentido en este caso la utilización del modelo S-I-R. Por su parte el modelo S-I, tiene la ventaja que puede dar información útil en la fase inicial de la epidemia antes de instaurar las medidas de aislamiento, además de requerir menos información para la estimación de los parámetros.

Desde el punto de vista de la comparación de los parámetros, se observa un mayor ritmo de infección en el segundo brote en comparación con el primero, tanto en el modelo S-I como en el S-I-R, posiblemente por un contacto más efectivo para la transmisión de la enfermedad en individuos susceptibles a nivel hospitalario, lo cual fue sujeto de especial control en el segundo brote a través de medidas de aislamiento y protección a pacientes, visitantes y personal de salud (7,8). Incluso en el modelo S-I-R al estimar el R_0 se observa que el segundo brote pudo ser rápidamente controlado al obtener un valor cercano a uno, mientras que en el primer brote se estimó un valor de 2,9 indicando que el proceso epidémico estaba en pleno proceso de propagación. También desde este modelo se puede evidenciar una mayor tasa de ataque en el primer brote, quizás relacionado con el menor ritmo de remoción de infectados.

En el modelo S-I-R propuesto por Choi y Pak (3), cuya construcción es más fenomenológica que teórica, estima un ritmo reproductivo básico de 1,5 alrededor del 6 de abril de 2003, cuando lograron un mejor ajuste del modelo propuesto con los datos observados, sugiriendo que la epidemia podría estar bajo control, lo que coincide con otros autores, más no con la realidad, pues a finales de mayo se estaría iniciando la segunda onda epidémica. Al respecto, Nishiura (9) analiza la relevancia de obtener indicadores como R_0 con un intervalo de tiempo menor, por ejemplo semanal, en lugar de estimar un único R_0 para toda la epidemia. Desde el punto de vista práctico, esto señala la importancia de mantener una estrecha vigilancia epidemiológica de la ocurrencia de casos, como la forma más efectiva para controlar la epidemia, antes de declarar quizás en forma prematura, que ésta se encuentra en proceso de extinción.

Otros autores han llamado a la cautela en la interpretación de los modelos, siendo necesario reconocer los supuestos de los que parten además de sus limitaciones (10).

La comparación de los parámetros obtenidos en este trabajo tiene la limitación que la mayoría de los análisis además de proceder de modelos más

complejos, se refieren a la primera onda epidémica. Se observa una cierta consistencia con el resultado obtenido por Wallinga (11) quienes estimaron el ritmo reproductivo efectivo en 2,7 antes de implementar las medidas de control alrededor del 12 de marzo de 2003 en Canadá y de 1,0 después de esto. Por otro lado, Webb (12), estimó un ritmo reproductivo básico de 1,6 a nivel comunitario y de 4,5 a nivel hospitalario a través de un modelo S-E-I-R que considera la población dividida en población general y hospitalaria y asume aquellos removidos por hospitalización con la información de Canadá de marzo 18 a 1º de abril de 2003.

Se han desarrollados modelos más complejos que incluyen el grupo de individuos expuestos (13), sospechosos y probables (14), diagnosticados y diferencias en la susceptibilidad de la población con alto y bajo riesgo (7), la comunidad y el personal hospitalario (12,15) y diferentes medidas de control (9). Estos modelos tienen restricciones a la hora de validar los resultados debido a la escasez de información precisa sobre los parámetros exigidos en el modelo, sin embargo, algunos autores plantean que se prefiere tener alguna ilustración sobre el patrón epidémico y tomar decisiones a partir de esto que obrar sin la orientación de alguna información (16).

Así, se observa que incluso modelos simples como el S-I y S-I-R propuestos en este trabajo, podrían dar información pertinente para describir el proceso epidémico en la fase inicial de su desencadenamiento y orientar si el ritmo de remoción de infectados a través del aislamiento por unidad de tiempo, por ejemplo cada semana, permitiría la extinción de la epidemia. Sin embargo, es evidente la necesidad de considerar el contexto en el que se desenvuelve la vigilancia epidemiológica incluso en su más antiguo propósito de detectar y controlar epidemias, dado el deterioro de la salud pública, motivo de discusión en Canadá a partir de esta epidemia (17,18)♦

REFERENCIAS

1. Kamps B, Hoffmann Ch (Editores). SARS reference. 3a edición. Flying publisher; 2003.
2. World Health Organization. Cumulative number of reported cases (sars) since march 17, 2003 [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sarscountry/en/> Consultado mayo de 2006.
3. Choi BCK, Pak AWP. A simple approximate mathematical model to predict the number of severe acute respiratory syndrome cases and deaths. J. Epidemiol Community Health 2003; 57:831-835.

4. Wallington T, Berger L, Henry B, Shahin R, Yaffe B, Mederski B, et al. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome-Toronto, Canadá, 2003. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004;52(23):547-550.
5. Bailey NTJ. *The Mathematical Theory of Epidemics*. London, Charles Griffin and Company Limited; 1957.
6. Allman E, Rhodes J. *Mathematical Models in Biology: An Introduction*. Cambridge: University Press; 2003.
7. Chowell G, Fenimore PW, Castillo-Garsow MA, Castillo-Chavez C. SARS outbreaks in Ontario, Hong Kong and Singapore: the role of diagnosis and isolation as a control mechanism. *Journal of Theoretical Biology*. 2003; 224:1-8.
8. Webb G, Blazer M, Zhu H, Ardal S, Wu H. Critical role of nosocomial transmission in the Toronto SARS. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2004; 1(1):1-13.
9. Nishiura H, Patanarapelert K, Sriprom M, Sarakorn W, Sriyab S, Ming Tang I. Modeling potential responses to severe acute respiratory syndrome in Japan: the role of initial attack size, precaution, and quarantine. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:186-191.
10. Castillo-Chavez C, Castillo-Gasow C, Yakuvo A. mathematical models of isolation and quarantine. *JAMA* 2003; 290 (21): 2876-2877.
11. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for Severe Acute Respiratory Syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160:509-516.
12. Webb G, Blaser M, Zhu H, Ardal S, Wu J. Critical role of nosocomial transmission in the Toronto SARS. *Mathematical biosciences and engineering* 2004; 1 (1): 1-13
13. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, Gopalakrishna G, Chew SK, Tan CC, Samore MH, Fisman D, Murray M. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300: 1966-1970.
14. Wang W, Ruan S. Simulating the SARS outbreak in Beijing with limited data. *Journal of Theoretical Biology* 2004; 227:369-379.
15. Lloyd-Smith J, Galvani A, Getz W. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc. R. Soc. Lond. B* 2003; 270:1979-1989.
16. Chris D, Nigel G. Modeling the SARS Epidemic. *Science* 2003; 300: 1884-1885.
17. Fidler D. Germs, governance, and global public health in the wake of SARS. *J. Clin. Invest* 2004; 113:799-804.
18. Gandey A. Canada's approach to public health must be reinvented: SARS report. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 169(8):824.