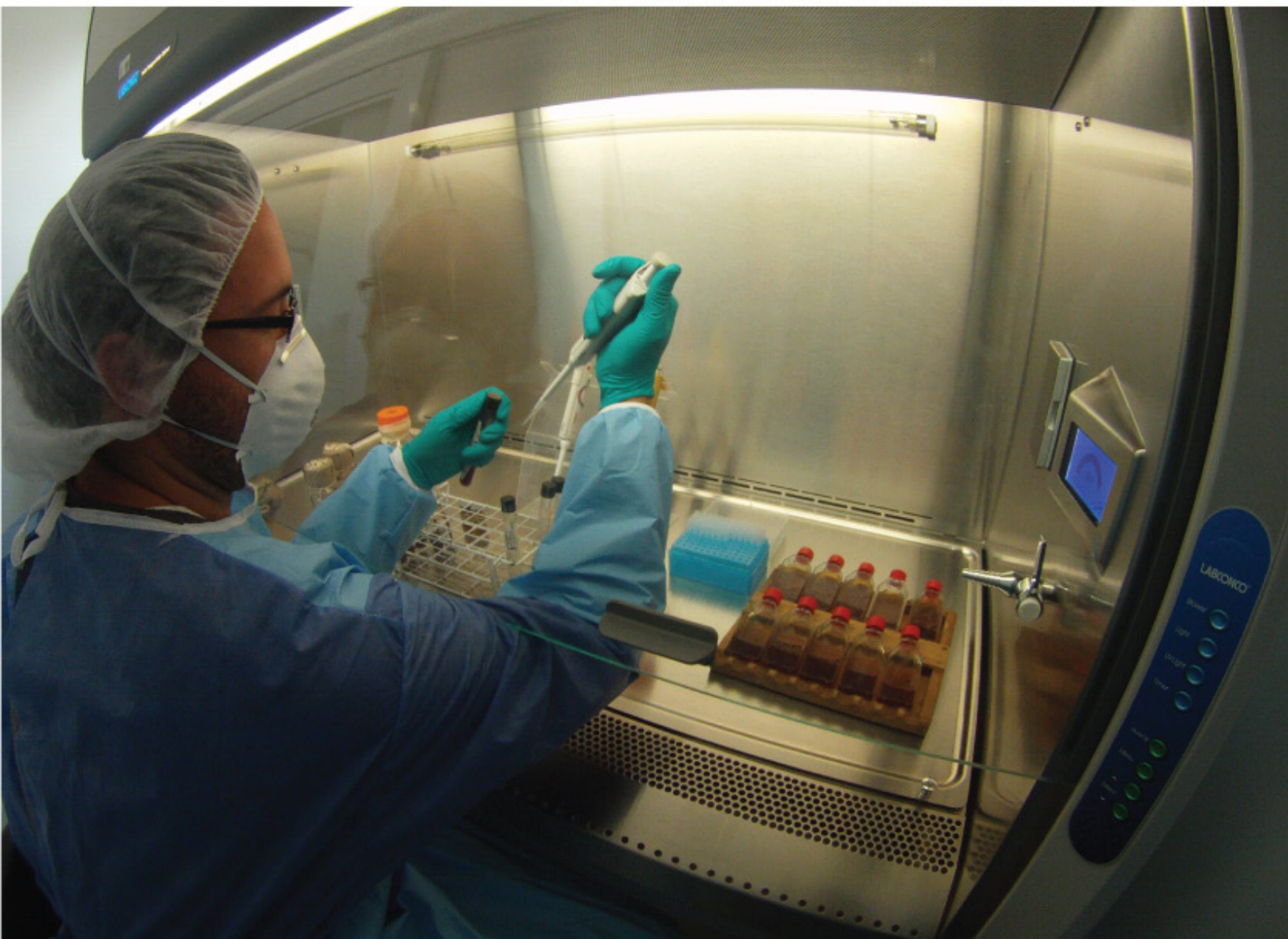




Modelación de la propagación de enfermedades infectocontagiosas: revisión de literatura	16
---	----

Ministro de Salud y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe

Dirección de Epidemiología y Demografía

Martha Lucía Ospina Martínez

Director General, Instituto Nacional de Salud

Fernando Pio de la Hoz Restrepo

Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

Máncel Enrique Martínez Durán

Comité Editorial

Oscar Eduardo Pacheco García

Andrea Patricia Villalobos Rodríguez

Ivonne Natalia Solarte Agredo

Jacqueline Espinosa Martínez

Liliana Castillo Rodríguez

Pablo Enrique Chaparro Narváez

Vilma Fabiola Izquierdo

Natalia Muñoz Guerrero

Milena Rodríguez

Máncel Martínez Ramos

Angélica María Olaya Murillo

Edición y corrección de estilo

Angélica María Olaya Murillo

Diseño y Diagramación

Claudia P. Clavijo A.

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, INS

Instituto Nacional de Salud

Avenida calle 26 n.º 51-20

Bogotá, D.C., Colombia

El Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) es una publicación de la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

Los datos y análisis pueden estar sujetos a cambio. Las contribuciones enviadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad, y todas deberán ceñirse a las normas y principios éticos nacionales e internacionales.

El comité editorial del IQEN agradece el envío de sus contribuciones a la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud; mayor información en el teléfono 220 77 00, extensiones 1382, 1486.

Cualquier información contenida en el IQEN es de dominio público y puede ser citada o reproducida mencionando la fuente.

Cita sugerida:

Estrategia de priorización en vigilancia y control de leptospirosis humana en Colombia, lineamientos para notificación negativa, Sivigila;19 (1): 1-14.

Modelación de la propagación de enfermedades infectocontagiosas: revisión de literatura

Milena Borbón Ramos¹

Hernán Borbón Ramos²

Resumen

Introducción: en este artículo se presenta una revisión bibliográfica de la modelación de sistemas para el análisis y simulación de enfermedades infectocontagiosas y las situaciones relacionadas con ellas que tienen gran relevancia en la actualidad, en especial por influenza, tomando como base el modelo SIR (Susceptible-Infectado-Recuperado).

Objetivo: el objetivo de la revisión sistemática de la literatura fue identificar y resumir publicaciones relacionadas con modelación de enfermedades infectocontagiosas, en especial por influenza.

Materiales y métodos: se llevó a cabo la búsqueda de información en distintas bases de datos, se evaluó la elegibilidad de los artículos a partir de los títulos de las referencias y resúmenes, seleccionando 42 artículos que cumplieron con la elección de palabras clave.

Resultados: se describe la implementación de un modelo dinámico SIR que permite reproducir manifestaciones epidémicas, endémicas y de extinción de la población y se ilustra el papel de la sociedad en la propagación y control de procesos epidemiológicos; se evidencia además la fuerte relación existente entre la posibilidad de controlar una epidemia y el número de reproducción básico (R_0), cuyo valor fue calculado recientemente para la influenza A (H1N1). Finalmente se apunta a una estrategia de cooperación esencial para controlar una pandemia.

Palabras clave: modelación, epidemia, influenza, pandemia, modelo SIR.

Introducción

A lo largo de la historia se conocen varios procesos infecciosos en los que la propagación de epidemias toma características de pandemia, algunos de estos casos fueron registrados como, por ejemplo, “la muerte negra” en la Europa Medieval que eliminó un cuarto de la población del continente, la “epidemia de gripe” en los comienzos del siglo XX, así como la expansión del cólera en Asia y Europa oriental en los sesenta [1].

La literatura relacionada con modelos epidemiológicos y enfermedades infectocontagiosas es extensa y cubre un amplio campo al intentar abarcar los diversos aspectos que conforman las situaciones epidemiológicas. Es importante elaborar descripciones fenomenológicas de procesos relacionados, así como consolidar estudios epidemiológicos basados en modelos matemáticos de la evolución, propagación y control de epidemias asociadas principalmente a enfermedades transmisibles de persona a persona [1].

Los resultados encontrados permiten predecir valores finales de la densidad de individuos que serán afectados por la enfermedad [2,3,4], la existencia de umbrales en la densidad de infectados a partir de los cuales se desata una epidemia [5,6], la influencia de factores externos o estacionales [7,8] y en algunos casos la propagación espacial de las epidemias [8,9].

¹ Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

² Ingeniero electrónico, especialista en bioingeniería.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para identificar y resumir publicaciones relacionadas con modelación de enfermedades infectocontagiosas, en especial por influenza. Se seleccionaron artículos de acuerdo con su título y resumen hasta obtener estudios originales.

Se efectuó la búsqueda de información en las bases de datos: Medline (Pub-Med), Science Direct (Elsevier) y Scielo. Las estructuras de búsqueda se diseñaron usando palabras identificadas en artículos relevantes, palabras clave según la base de datos consultada y sinónimos extractados de las bases de datos y publicaciones disponibles en idioma español e inglés.

Se evaluó la clasificación de los artículos a partir de los títulos de las referencias y resúmenes, finalmente se eligieron 42 artículos que cumplieron con la selección de palabras clave, así: sobre enfermedades infectocontagiosas 7 artículos (17%), sobre influenza pandémica 11 artículos (26%), modelación epidemiológica 8 artículos (19%), modelación e influenza 12 artículos (29%), y modelación y sistemas de información geográfico 4 artículos (10%).

Al tratarse de una revisión de bases de datos sin ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales, este estudio se clasifica dentro de la categoría de investigación sin riesgo, según el Artículo 11 de la Resolución N.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social.

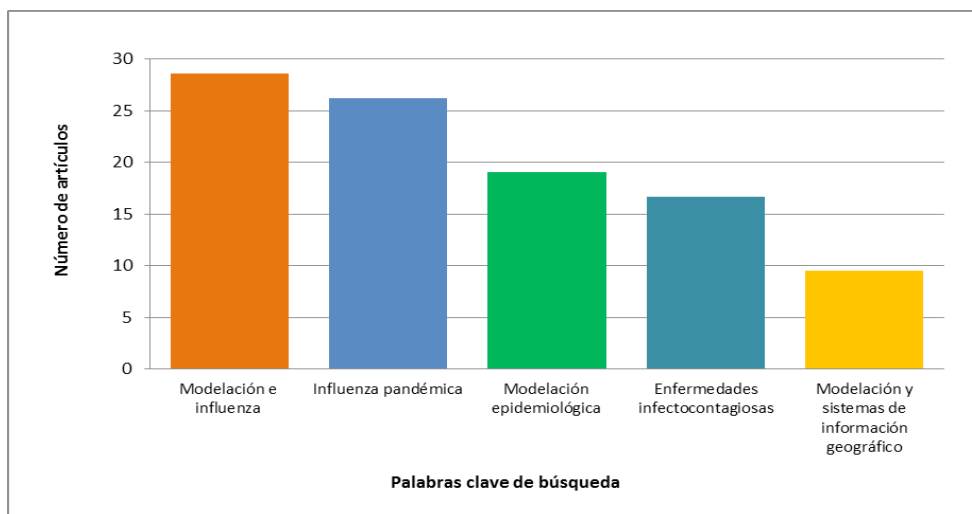


Figura 1. Artículos seleccionados según palabras clave
Fuente: elaboración propia

Como estrategia de búsqueda término a término, se utilizaron las siguientes palabras clave en español y su correspondiente en inglés: modelación, modelación salud pública, modelación de enfermedades infectocontagiosas, modelación e influenza, modelación y epidemiología, modelación y sistemas de información geográfica.

Resultados

1. Modelo Susceptible-Infectado-Recuperado (SIR) para epidemias

A partir de 1950 la modelación matemática ha sido utilizada en la promoción efectiva de acciones de salud, sin embargo el origen de la organización de los modelos de epidemias se remonta años atrás cuando el modelo Susceptible-Infectado-Recuperado (SIR), que ha impactado significativamente en el área de organización de modelos y control de epidemias, fue desarrollado por el químico escocés William Kermack y el matemático McKendrick y presentado en dos artículos (1927 y 1932) [10].

Ambos artículos cayeron en el olvido hasta 1979 cuando un conocido texto de Anderson y May en la revista Nature [6] los convirtió en el punto de partida de los modelos actuales.

La relevancia del modelo SIR se manifiesta desde diferentes ángulos, entre los que se destacan su simplicidad, su valor didáctico, su aplicación a datos reales, su extensión para el estudio de epidemias con mecanismos más complejos, como es el caso de epidemias inducidas por vectores, así como la posibilidad de estimar sus parámetros y las nuevas aplicaciones prácticas basadas en el modelo.

Durante el proceso infeccioso y dependiendo de la enfermedad, los individuos pueden pasar por todas o algunas de las siguientes fases [1]:

- Susceptibles (S): estado en el cual el individuo puede ser contagiado por otro agente infectado.
- Infectado (I): estado durante el cual el individuo se halla infectado y puede además infectar.
- Recuperado (R): estado durante el cual el individuo no puede ser infectado por haber adquirido inmunidad (temporal o permanente), ni infectar (por haber recuperado o haber superado la etapa contagiosa de la enfermedad).

1.1 División de los modelos epidemiológicos matemáticos según los estadios relacionados con un proceso infeccioso

Entre las enfermedades infectocontagiosas se encuentran las que confieren inmunidad al infectado (temporal o permanente) una vez recuperado y las que, una vez recuperado, el individuo vuelve a ser susceptible de inmediato. En el primer grupo, la mayoría de enfermedades son de origen viral (sarampión, varicela, poliomielitis); en el segundo grupo, la mayoría de enfermedades son causadas por agentes bacterianos (enfermedades venéreas, peste, algunas meningitis) o protozoos (malaria) [1].

Teniendo en cuenta dichos estadios asociados a procesos infecciosos, los modelos se dividen en:

- SIR (Susceptible-Infectado-Removido): se relaciona con las enfermedades que confieren inmunidad permanente y un ciclo típico que incluye los tres estadios. Lo anterior no quiere decir que todos los individuos de una población deban pasar por dichas etapas, algunos no serán infectados y permanecerán sanos, es decir, siempre en estado S; otros serán inmunizados artificialmente por vacunación o algún otro método y pasarán a ser R sin haber estado infectados.
- SIRS (Susceptible-Infectado-Removido-Susceptible): aplicable a casos en que la inmunidad no es permanente y el individuo vuelve a ser susceptible después de un cierto periodo, como la gripe.
- SIS (Susceptible-Infectado-Susceptible): aplicable en casos en que la enfermedad no confiere inmunidad y el individuo pasa de estar infectado a susceptible de nuevo, saltando la etapa R.

1.2 Implementación de modelos dinámicos SIR de enfermedades infectocontagiosas

El modelo dinámico general está basado en el modelo de Kermack y McKendrick con el fin de simular una amplia gama de enfermedades infecciosas, lo cual permite reproducir manifestaciones epidémicas,

endémicas y de extinción de la población [11]. El modelo que se observa en la figura 2 está conformado por tres variables de estado, seis variables de flujo, seis parámetros y cuatro variables auxiliares, que se relacionan a través de ecuaciones.

enfermedades: la tasa de contacto entre individuos susceptibles e infectados y la probabilidad de transmisión de la enfermedad a partir de un contacto.

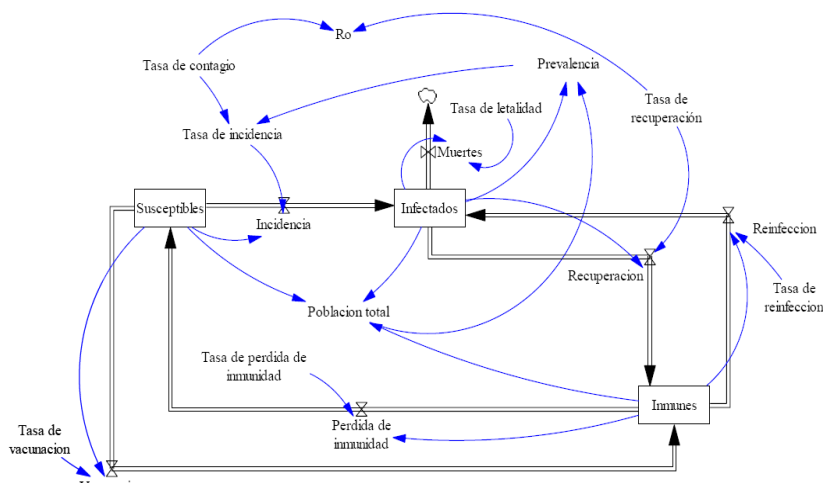


Figura 2. Modelo SIR general que permite reproducir manifestaciones epidémicas, endémicas y de extinción de poblaciones
Fuente: Tomado de Kuperman M. 2001

- Las variables de estado corresponden a los grupos en los cuales se divide la población según su estado (Susceptibles-Infectados-Recuperados).
- Las variables de flujo representan los correspondientes cambios de estado en la población y las muertes como consecuencia de la enfermedad (incidencia, recuperación, muertes, reinfección, pérdida de inmunidad y vacunación).
- Los parámetros tasa de recuperación, tasa de pérdida de inmunidad, tasa de reinfección y tasa de vacunación representan las proporciones de un determinado grupo de población que cambia de un estado a otro.
- El parámetro tasa de letalidad representa la proporción de infectados que fallecen como consecuencia de la enfermedad.
- El parámetro tasa de contagio, llamado también coeficiente de transmisión, recoge dos factores de las

- Las variables auxiliares son población total, prevalencia (proporción de la población que presenta un determinado trastorno debido a la enfermedad), tasa de incidencia (proporción de susceptibles que pasan a ser infectados) y número reproductivo básico (referenciado como R_0 , número de nuevos casos que produce una persona infectada durante el periodo de contagio).

2. Papel de la estructura social en la propagación y control de enfermedades infectocontagiosas

Si se tiene una población de tamaño (S) en principio sana y a la cual se introduce un determinado número de individuos infectados con una enfermedad contagiosa, el conjunto de individuos susceptibles a ser contagiados por uno o más individuos infectados, vinculados estos últimos con el entorno establecido generalmente por los vecinos más cercanos, está

determinado de manera significativa por la distribución espacial [1], toda vez que es la misma cercanía espacial entre dos individuos la que aumenta la probabilidad de transmisión de una enfermedad contagiosa entre ellos. En consecuencia, dicha distribución espacial podrá establecer grupos sociales a los cuales un individuo podrá contagiar o de los cuales podrá infectarse.

Es evidente el marcado papel que juega la estructura misma de la sociedad en la propagación de una epidemia, por ejemplo, en el siglo XIX la tasa de epidemias y el porcentaje de población infectada se vieron incrementados a causa de cambios en patrones sociales y con la aparición de grandes asentamientos humanos relacionados a la industrialización [1].

Milgram en 1967 [12], analizando la estructura de la sociedad contemporánea, describió lo que se conoce como fenómeno de mundo pequeño. Suponiendo que se quiere enviar una carta a una persona que no se conoce directamente pasándola a un amigo más cercano, este puede que conozca o no al destinatario final, en cuyo caso continuará la cadena pasando la carta a un amigo suyo más cercano al destinatario. Milgram concluye que el número promedio de eslabones de la cadena que conecta dos individuos cualesquiera, que no se conocen directamente, mediante el vínculo de un conocido común es sorprendentemente pequeño: seis.

Las redes del mundo pequeño [13,14] están conformadas por nodos distribuidos en el espacio y relacionados mediante vínculos, cuya ubicación determina si es una red ordenada, desordenada o intermedia.

En una red ordenada cada individuo cuenta con la misma cantidad de vínculos y estos solo están presentes entre nodos vecinos cercanos; en una red desordenada las conexiones de cada nodo no presentan correlación alguna con su distribución espacial y cuentan con más vínculos entre nodos alejados espacialmente, lo que presenta individuos con pocos vínculos o viceversa. Se tiene que el parámetro (P) determina el desorden de estas redes tomando valores entre cero (ordenado) y uno (desordenado).

Dos medidas caracterizan las redes: la distancia social, ligada al ejemplo de los eslabones, que mide el número promedio de intermediarios entre dos individuos, y el agrupamiento, que mide la cantidad de amigos de un individuo que son amigos entre sí. Por lo tanto, una red ordenada presenta una distancia social relativamente alta y alto agrupamiento y una red desordenada presenta una baja distancia social y bajo agrupamiento [1].

Al observar la evolución diacrónica de una epidemia dada en tres redes sociales de diferentes características, Kuperman *et al* [1] muestra que la susceptibilidad a la propagación de una epidemia depende fuertemente de la estructura social. Sin inmunización externa, las sociedades altamente agrupadas, relacionadas con comunidades rurales o nucleadas en torno al ámbito familiar, presentan baja probabilidad de propagación y muy bajas tasas de infección endémica; mientras que en las sociedades más desordenadas, asociadas a estructuras urbanas, las epidemias pueden entrar en ciclos periódicos con altos picos en el número de infectados, produciendo epidemias estacionales de alta incidencia.

Sumado a esto, existen modelos cuyos individuos se asumen inmóviles, así como otros que toman individuos que migran y de esta forma desplazan la infección.

3. Modelo epidemiológico básico para la influenza

El modelo SIR ha sido usado como base para modelos de influenza (figura 3). Al simular dicha epidemia, en la cual un individuo infectado (I) es introducido a un grupo cerrado de individuos susceptibles (S), con probabilidad β de transmisión de la influenza de un individuo infectado a uno susceptible, el número de susceptibles disminuye conforme la incidencia (por ejemplo, el número de individuos infectados por unidad de tiempo se incrementa). En un punto determinado la curva de la epidemia presenta un pico máximo y luego decae, puesto que individuos infectados se recuperan y cesan de transmitir el virus.

La severidad de la epidemia y la tasa inicial de crecimiento depende del número de reproducción básico (R_0), definido como el número promedio de nuevas infecciones que un caso genera en una población susceptible durante el tiempo que está infectado. Si R_0 es mayor que 1 ocurrirá una epidemia y si R_0 es menor que 1 el brote desaparecerá.

Los individuos que adquieren la infección se ubican en la clase (I), procedentes de la clase (S) a una tasa que depende de la infectividad del virus y la prevalencia de



Figura 3. Modelo SIR de la transmisión de enfermedades

Fuente: adaptado de Coburn, B., Wagner, B., Blower, S., 2009

la infección. Los individuos recuperados van a la clase (R), donde serán inmunes a futuras infecciones. El modelo puede ampliarse a casos en que la inmunidad se desvanece con el tiempo [16].

Dicho valor R_0 puede estimarse al examinar el modelo SIR con datos de incidencia recolectados durante la fase de crecimiento exponencial, o también puede ser calculado a partir del tamaño final de la epidemia mediante regresión [16].

La ampliación más simple del modelo SIR incluye el aspecto demográfico, con datos de entrada y salida de individuos en la población. Mediante el análisis de estos modelos puede esperarse que la epidemia de influenza presente una oscilación de carácter amortiguado, hasta lograr un nivel endémico estable. Al modificar

el sistema base introduciendo otras variables, como estacionalidad, puede mostrarse que la epidemia de influenza presenta una oscilación prolongada [17,18].

El modelo SIR también ha sido extendido para representar o predecir la dinámica espacial de una epidemia de influenza. El primer modelo espacio-temporal fue desarrollado a final de la década del sesenta por Rvachev [19]; en los ochenta, él y su grupo ampliaron su modelo de red para evaluar el efecto de viajes aéreos en las pandemias de gripe [20,21]. Desde entonces, otros estudios han cuantificado la importancia de viajes aéreos en la propagación geográfica [22,23].

La influenza A(H1N1) es una enfermedad zoonótica que puede infectar una variedad de especies huéspedes. Las cepas pueden ser transmitidas entre especies y así emerger nuevas “súper” cepas mediante infección cruzada y recombinación genética en huéspedes intermedios [16]. El primer modelo de la influenza A (H1N1) fue publicado recientemente basado en un modelo SIR, aplicado a datos de un brote inicial en México y estimando el valor de R_0 de la cepa entre 1.4 y 1.6 [42].

La posibilidad de controlar una epidemia depende críticamente del valor del número básico de reproducción (R_0). El valor de R_0 calculado para influenza A (H1N1) se encuentra en el extremo inferior de valores R_0 estimados para la cepa de la pandemia de 1918-1919 ($R_0 \sim 2$; rango entre 1.4 y 2.8) [26], y es comparable a valores de R_0 estimados para cepas de influenza estacional ($R_0 \sim 1.3$; rango entre 0.9 y 2.1) [16].

Resultados de estudios de modelos concluyen que es teóricamente posible que una pandemia de influenza A (H1N1) pudiera ser contenida [16]. Sin embargo, es necesaria una estrategia mundial de cooperación para que países en vía de desarrollo no sufran de una elevada morbilidad y mortalidad.

3.1 Modelo epidemiológico para la influenza con intervenciones de salud pública de tipo biomédico y de comportamiento

Algunos procedimientos y estrategias de salud pública fueron considerados y adicionados al modelo básico SIR para ser modelados [24,26]. En la figura 4 se observa una extensión del modelo SIR que incluye dos intervenciones de tipo biomédico: la vacunación de individuos susceptibles (V) y el tratamiento con antivirales de individuos infectados (T).

Los individuos susceptibles (S) que son vacunados van a la clase (V) donde son considerados inmunes. Después de tratamiento, individuos infectados (I) van a la clase (T), donde su infecciosidad se reduce [16].

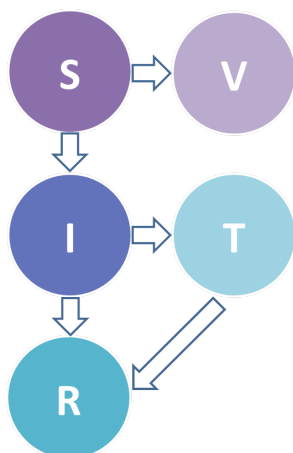


Figura 4. Modelo SIR que incorpora vacunación y tratamiento

Fuente: adaptado de Coburn, B., Wagner, B., Blower, S., 2009

Dos intervenciones de tipo comportamiento, cuarentena y aislamiento, se muestran en la figura 5. Individuos susceptibles pueden ser puestos en cuarentena (QS) y una vez se determine la no infección, retornar al estado (S). Ahora bien, individuos infectados, asintomáticos y aún no infectados (E), pueden ser puestos en cuarentena (QE); si ellos desarrollan síntomas y llegan a ser infecciosos, serán aislados (QI), al igual que las personas infectadas.

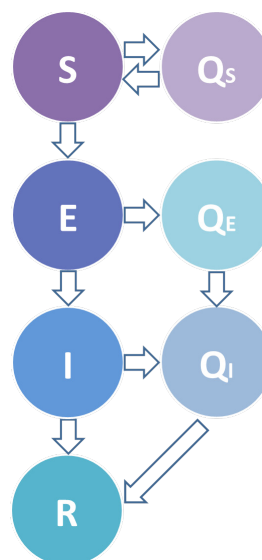


Figura 5. Modelo SEIR que incorpora medidas de cuarentena y aislamiento

Fuente: adaptado de Coburn, B., Wagner, B., Blower, S., 2009

La clase (E) representa una clase latente durante la cual un individuo expuesto al patógeno no está aún infectado y es asintomático. Individuos que podrían haber estado expuestos (S y E) son puestos en cuarentena y ubicados en las respectivas clases (Q: QS y QE). Cuando se establece que individuos susceptibles en cuarentena (QS) no están infectados, son retornados a la clase (S). Aquellos en cuarentena que desarrollan infección (QE) son aislados y ubicados en la clase (QI) al igual que individuos infectados [16].

Ahora que se han tenido en cuenta dichas intervenciones en el modelo, puede determinarse el número de control de reproducción (RC), definido como el número promedio de nuevas infecciones que un infectado genera en una población susceptible cuando se implementa una acción de control durante el periodo de infección. Dicho valor (RC) dependerá tanto del impacto de la intervención como de la gravedad de la epidemia en ausencia de la intervención (R_0).

El número (RC) siempre será menor que (R_0), pero si (RC) es menor que 1 la intervención producirá el fin de la epidemia, y si (RC) es mayor que 1 la intervención solamente reducirá la gravedad de la epidemia.

El efecto de intervenciones de tipo comportamiento tal como el cierre de escuelas, cuarentena de individuos infectados y restricciones de viajes han sido modeladas [25,26,27,30], y se ha demostrado que dichas intervenciones que incrementan la distancia social reducen el número acumulativo de casos de influenza de un 13 a 17% [27]. Los estudios han sido útiles al comparar intervenciones, por ejemplo Ferguson *et al.*, determinó que la cuarentena en casa podría ser más efectiva que el cierre de escuelas [26].

La efectividad potencial de intervenciones de tipo biomédico como la vacunación, tratamientos profilácticos con antivirales y tratamientos terapéuticos han sido modelados [31,32,33].

Muchos estudios han evaluado la efectividad potencial de intervenciones combinadas de tipo conducta y biomédico [26,29,30].

Algunos estudios demostraron la poca efectividad de ciertas intervenciones, por ejemplo Cooper *et al.*, Ferguson *et al.*, y Epstein *et al.* [26,28,34], encontraron que intensas restricciones en viajes aéreos solo retrasarían el brote de una pandemia un par de semanas.

No obstante, Colizza *et al.*, demostró que una pandemia podría ser contenida efectivamente si hay una estrategia de cooperación mundial en curso, por la cual un país dona alguna de sus reservas de antivirales a otros países necesitados [35]; no sorpresivamente todos los estudios mostraron que es esencial implementar las intervenciones tan rápido y temprano como sea posible.

4. Modelación dinámica de sistemas con sistemas de información geográfica

La modelación de la propagación de epidemias por medio de la dinámica de sistemas es útil en cuanto permite interpretar la fluctuación de las poblaciones en el tiempo en una determinada zona. Ahora bien, un modelo basado en Sistemas de Información Geográfica (SIG) permitirá adicionalmente observar la fluctuación espacial de las poblaciones por polígonos en una región de influencia [36].

A partir de la década de los noventa se ha venido usando SIG en el sector de la salud pública en lo concerniente a fenómenos epidemiológicos, para incrementar la eficiencia de los programas de salud, analizar el comportamiento de factores de riesgo, identificar áreas geográficas y las necesidades en salud de sus grupos poblacionales [37].

Se han desarrollado investigaciones para identificar *clusters* en espacio y tiempo, como por ejemplo en el estudio de la variación de tasas de enfermedades a través de regiones geográficas en el tiempo [38]. Para la vigilancia de enfermedades y su relación con el medio ambiente se han utilizado imágenes satelitales y sistemas de posicionamiento geográfico (GPS) [39, 40]. Se han llevado también a cabo estudios de patrones geográficos de transmisión de enfermedades, como es el caso del estudio de la tuberculosis en Baltimore, USA [41].

La utilización del análisis geoestadístico permite llevar a cabo estudios preliminares de las posibles tendencias de la propagación de la epidemia, teniendo presente que no se están incluyendo explícitamente todos los factores que inciden sobre el fenómeno de propagación; solo se tiene en cuenta la correlación espacial entre los datos partiendo del supuesto de que datos que están más cerca, es decir, la cercanía entre infectados, favorece la propagación de la epidemia. Estos análisis apoyarían la toma de decisiones por parte de los expertos en cuanto al control de la propagación del fenómeno [36].

Discusión

Se evidencia la pertinencia del modelo SIR gracias a su simplicidad, versatilidad, aplicabilidad y ampliación al considerar otros parámetros.

Los resultados de los estudios de modelos propuestos están en concordancia [1,10,11,16]. Las intervenciones de salud pública implementadas por los organismos encargados, tales como una muy alta vacunación y

altos niveles de tratamiento, serán necesarios para contener incluso una pandemia moderadamente severa [31,32,33].

La obtención de resultados de intervenciones de salud pública implementadas para el control y anulación de un proceso epidémico presentarán cierto grado de dificultad para los países no desarrollados. Evidentemente muchos países pobres y en vía de desarrollo no estarán en la capacidad de alcanzar los propósitos sin la ayuda y cooperación de los países desarrollados, debido a la dependencia del suministro de vacunas y antivirales.

Puede predecirse la existencia de umbrales en la densidad de infectados a partir de los cuales se desata una epidemia, valores finales de la densidad de individuos que serán afectados por la enfermedad, influencia de factores externos o estacionales y, en algunos casos, la propagación espacial de las epidemias. Sobre la base de estos resultados se pretende, entre otras cosas, establecer las mejores políticas de prevención y vacunación [24,26].

Es evidente el hecho de que si la estrategia de vacunación es buena, puede reducirse notablemente la cantidad de individuos para vacunar en carácter preventivo y lograr evitar la epidemia. Cuando se diseñan programas de prevención en áreas con bajo presupuesto, estas observaciones pueden ser de gran utilidad.

Como es de esperar, el nivel de los infectados al final de la epidemia decrece cuando es mayor el número de vacunados, es decir, la vacunación aun en bajos niveles inhibe considerablemente la propagación epidémica. Adicionalmente, cuanto más bajo el grado de desorden de la sociedad, más bajo será el nivel de vacunación crítico por encima del cual la epidemia no se podrá propagar [12,13,14].

El uso de herramientas como los Sistemas de Información Geográfica permiten desarrollar estudios de tendencias en propagación de epidemias, útiles en la toma de decisiones para controlar y evitar su propagación [36,37,38].

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito. Las opiniones y posiciones de los autores no necesariamente representan la posición oficial del Instituto Nacional de Salud.

Referencias bibliográficas

- 1] Kuperman, M. *Rol de la estructura social en la propagación y control de enfermedades infectocontagiosas*. Instituto Balseiro. Argentina. UN Cuyo 2001.
- 2] Murray, J.D. Dynamics of Infectious Diseases, en *Mathematical Biology: An Introduction*. New York. 3rd Ed. Springer, 2002, pp. 315-393.
- 3] Bailey, N.T. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. 2nd Edition. London and High Wycombe. Griffin, 1975.
- 4] Hoppensteadt, F.C. "Mathematical theories of populations: demographics, genetics and epidemics". *CBMS Lectures*. Vol 20. Philadelphia. SIAM publications, 1975.
- 5] Anderson, R.M., May, R.M. *Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination*. Science 215. 1982, pp.1053-1960.
- 6] Anderson, R.M., May, R.M. *Vaccination and herd immunity to infectious diseases*. Nature 1985; 318. 323-329.
- 7] Landa, P., Zaikin, A. Applied nonlinear dynamics and stochastic systems near the millenium. Edited by J. Kadtke and A. Bulsara. AIP Conference Proceedings, Woodbury. Vol. 411. New York. 1997. 321-329.
- 8] Kuperman, M., Wio, H.S. Front propagation in epidemiological models with spatial dependence. *Physica A* 272; 1999, pp. 206-222.
- 9] Fuentes, M., Kuperman, M.N. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence. *Physica A* 267; 1999, pp. 471-486.
- 10] Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics. I. *Proc. R. Soc. A*, 115. 1927, pp. 700-721.
- 11] Morilla, F., Donado, J.M. Modelo dinámico SII de enfermedades transmisibles. En: I Simposio en Ingeniería de Sistemas y Automática en Bioingeniería (SISAB'2005). España; Departamento de Informática y Automática de la UNED y Centro Nacional de epidemiología. 2005.
- 12] Milgram, S. *Psychology Today* 2, 60. 1967.
- 13] Watts, D.J., Strogatz, S.H. *Nature* 393, 440. 1998.
- 14] Watts, D.J. *Small Worlds*. Princeton University Press, 1999.
- 15] Mollison, D. *Stat. Soc. B* 30, 288. 1977.
- 16] Coburn, B., Wagner, B., Blower, S. *Modeling influenza epidemics and pandemics; insight into the future of swine flu (H1N1)*. BMC Medicine, 2009.

- 17] Dushoff, J., Plotkin, J.B., Levin, S.A., Earn, D.J.D. *Dynamical resonance can account for seasonal influenza epidemics*. Proc. Nat. Acad. Sci USA, 2004.
- 18] Stone, L., Olinky, R., Huppert, A. *Seasonal dynamics of recurrent epidemics*. Nature, 2007.
- 19] Rvachev, L.A. "Modeling experiment of a large-scale epidemic by means of a computer". Trans USSR Acad. Sci. Ser. *Mathematics and Physics*, 1968.
- 20] Baroyan, O.V., Rvachev, L.A., Basilevsky, U.V., Ermakov, V.V., Frank, K.D., Rvachev, M.A., Shashvov, V.A., *Modelling of influenza epidemics for the whole country (USSR)*. Adv. Appl. Probab. 1971.
- 21] Rvachev, L.A. *Longini IM. A mathematical model for the global spread of influenza*. Math. Biosci, 1985.
- 22] Flahault, A., Deguen, S., Valleron, A.J. "A mathematical model for the european spread of influenza". *Eur. J Epidemiol*, 1994.
- 23] Caley, P., Becker, N.G., Philip, D.J. "The waiting time for inter-country spread of pandemic influenza"; PLoS One, 2007.
- 24] Viboud, C., Bjornstad, O.N., Smith, D.L, Simonsen, L., Miller, M., Grenfell, B.T. *Synchrony, waves and spatial hierarchies in the spread of influenza*. Science, 2006.
- 25] Sattenspiel, L., Herring, D.A. Simulating the effect of quarantine on the spread of the 1918 flu in central Canada. 2003.
- 26] Ferguson, N.M., Cummings, D.A., Fraser, C., Cajka, J.C., Cooley, P.C. *Strategies for mitigating an influenza pandemic*. Nature, 2006.
- 27] Cauchemez, S., Valleron, A.J., Boelle, P.Y., Flahault, A., Ferguson, N.M. *Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data*. Nature, 2008.
- 28] Epstein, J.M., Goedecke, D.M., Yu, F., Morris, R.J., Wagener, D.K., Bobashev, G.V. *Controlling pandemic flu: the value of international air restrictions*. PLoS ONE, 2007
- 29] Longini, I.M., Nizam, A., Xu, S., Ungchusak, K., Hanshaworakul, W., Cummings, D.A., Halloran, M.E. *Containing pandemic influenza at the source*. Science, 2005
- 30] Halloran, M.E., Ferguson, N.M., Eubank, S., Longini, I.M., Cummings, D.A., Lewis, B., XU, S., Fraser, C., Vullikanti, A., Germann, T.C., Wagener, D., Beckman, R., Kadau, K., Barret, C., Macken, C.A., Burke, D.S., Cooley, P.C. *Modelling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States*. Proc Nat Acad Sci. USA, 2008.
- 31] Arino, J., Brauer, F., Watmough, J., Wu, J., "A model for influenza with vaccination and antiviral treatment". *J Theor Biol*, 2008.
- 32] Longini, I.M., Halloran, M.E., Nizam, A., Yang, Y. "Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents". Oxford Journals. Medicine. *American Journal of Epidemiology*; Volume 159, Issue 7. 623-633. 2004.

- 33] Riley, S., Leung, G.M. *Optimizing the dose of pre-pandemic influenza vaccines to reduce the infection attack rate*. PLoS Med, 2007.
- 34] Cooper, B.S., Pitman, R.J., Edmunds, W.J., Gay, N.J. *Delaying the international spread of a pandemic influenza*. PLoS Med, 2006.
- 35] Colizza, V., Barrat, A., Barthelemy, M., Valleron, A.J., Vespignani A. *Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions*. PLoS Med, 2007.
- 36] Castro, C.A., Londoño, L.A., Valdés, J.C. "Modelación y simulación computacional usando SIG con dinámica de sistemas aplicados a fenómenos epidemiológicos". Medellín, Colombia. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 034; 86-100.
- 37] Hossain, I., Firdausy, T., Behr, F. WHO's Public Health Mapping and GIS Programme. Department of Geomatics, Computer Science and Mathematics. University of Applied Sciences Stuttgart. 2010
- 38] Cuéllar, L. Prieto, V., Rodríguez, A., Bonet, M. "Distribución espacial de enfermedades seleccionadas en el municipio Centro Habana", 1993-1995. *Revista cubana de Higiene y Epidemiología*. Vol. 37 N.º 1. La Habana, Cuba. Enero-abril, 1999.
- 39] Glass, G.E, Schwartz, B.S, Morgan, J.M., Johnson, D.T., Noy, P.M., Israel, E. *Environmental risk factors for Lyme disease identified with geographic information systems*. Department of Molecular and Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University School of Higiene and Public Health, Baltimore, MD 21205, USA. *Am J Public Health* 85; 1995. 944-8.
- 40] Nicholson, M.C., Mather, T.N. *Methods for evaluating lyme disease risks using geographic information systems and geospatial analysis*. Center for Vector-Borne Disease, University of Rhode Island, Kingston 02882, USA. *J Med Entomol* 33; 1996, pp. 711-20.
- 41] Molina, I. Aplicación de los sistemas de información geográfica en epidemiología. *Boletín epidemiológico semanal*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba; Vol 2 N.º 2, abril-Junio, 2001.
- 42] Fraser, C., Donnelly, C., Cauchemez, S., Hanage, W.P., Van Kerkhove, M.D., Hollingsworth, T.D., *et al*. *Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings*. Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, Faculty of Medicine, Norfolk Place, London. *Science* 324; 2009. 1557-61.