

112404



Universidad Nacional Autónoma de México

SECRETARÍA DE SALUD



SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA  
Y CONTROL DE ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

“APLICACIÓN DE UN MODELO MATEMÁTICO PARA UNA  
EPIDEMIA DE INFLUENZA EN EL DISTRITO FEDERAL”

TESIS QUE, EN CUMPLIMIENTO PARCIAL PARA OBTENER EL  
DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

P R E S E N T A N :

DR. ENRIQUE ALEJANDRO MARTÍNEZ RAMÍREZ  
DR. JULIO CÉSAR JAN GÓMEZ

DIRECTORES:  
FIS. MAT. FERNÁNDO GALVÁN CASTILLO  
DR. PABLO KURI MORALES

ASESORA  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

MÉXICO, D. F. SEPTIEMBRE DE 2005



0350762



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## LIBERACION DE TESIS

---

**TITULO:** Aplicación de un modelo matemático para una epidemia de influenza en el Distrito Federal.

**ALUMNOS:** Dr. Enrique Alejandro Martínez Ramírez  
Dr. Julio César Jan Gómez

**DIRECTORES:** Fís. Mat. Fernando Galván Castillo. Subdirector de Diagnóstico y Análisis Epidemiológico, DGAE, SSA.  
Dr. Pablo Kuri Morales, Director General de la Dirección General Adjunta de Epidemiología, SSA.

**ASESORA:** Dra. Patricia Cravioto Quintana, Directora de Investigación Operativa Epidemiológica, DGAE, SSA.

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



---

DR. PABLO KURI MORALES

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA

DGAE, SSA.



---

DRA. PATRICIA DEL CARMEN  
CRAVIOTO QUINTANA

COORDINADORA DE LA RESIDENCIA  
EN EPIDEMIOLOGIA DGE, SSA



---

FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN  
CASTILLO

SUBDIRECTOR DE DIAGNÓSTICO  
Y ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO,  
DGAE, SSA

- TÍTULO:** Aplicación de un modelo matemático para una epidemia de influenza en el Distrito Federal
- ALUMNOS:** Dr. Enrique Alejandro Martínez Ramírez  
Dr. Julio César Jan Gómez
- DIRECTORES:** Fís. Mat. Fernando Galván Castillo, Subdirector de Diagnóstico y Análisis Epidemiológico, DGAE, SSA.  
Dr. Pablo Kuri Morales, Director de la Dirección General de Epidemiología, SSA.
- ASESORA:** Dra. Patricia Cravioto Quintana, Directora de Investigación Operativa Epidemiológica, DGAE, SSA.

**RESUMEN FINAL DE TESIS**

**Objetivo:** Describir el comportamiento de una posible epidemia de Influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México mediante la aplicación de un modelo matemático.

**Material y métodos:** Describiremos los tipos de modelos matemáticos utilizados para simular epidemias. Propondremos uno para utilizarlo en la simulación y explicaremos la interpretación biológica y epidemiológica de sus parámetros para simular una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México, en escenarios sin intervención de los Servicios de Salud y por último describiremos los resultados.

**Resultados:** Mencionamos los tipos generales de modelos matemáticos, sus ventajas y desventajas, sus aplicaciones y necesidades de información. Antes de entrar en ellos profundizamos en los conceptos básicos de transmisión y dinámica de enfermedades en poblaciones humanas para entender los supuestos y principios del modelaje, la relación entre sus parámetros, su interpretación biológica y epidemiológica. De esa forma pudimos aplicar un modelo determinístico SIR, que proporciona una aproximación del comportamiento que nos daría un modelo estocástico, es sencillo de explicar y de realizar además puede usarse para entender las propiedades de los sistemas de transmisión. Posteriormente comprobamos con la simulación de escenarios esta relación existente entre los parámetros que intervienen en el desarrollo de una epidemia.

**Conclusiones:** Dada la posibilidad de una epidemia de influenza en México, existe varios modelos matemáticos que nos puede ayudar a predecir e interpretar el posible comportamiento epidemiológico que tendría el serotipo causal, a la evaluación e implementación de medidas de control en diferentes escenarios. Los modelos que pueden ser adoptados según las circunstancias que se deseen estudiar, en relación con la enfermedad, la comunidad que se estudie, los aspectos epidemiológicos contemplados, las fuentes de datos disponibles, las suposiciones que se asuman. Simulamos el comportamiento de una epidemia de influenza en el DF en 2005 con un modelo determinístico SIR, en un escenario sin intervención; no obstante sería deseable utilizar modelos más complejos, que tomen en cuenta parámetros que proporcionen mayor realismo, asumiendo tasas de contacto distintas por grupo de edad, regiones geográficas, centros de trabajo, escuelas. La disponibilidad de información sobre los parámetros es la única limitante, la investigación de ellos en cada enfermedad nos proporcionaría la capacidad de aplicar los modelos en el diseño, implementación y evaluación de programas e intervenciones de Salud Pública.

## AGRADECIMIENTOS

**A la Dra. Patricia Cravioto y al Lic. Fernando Galván** por su confianza depositada en nosotros, por todas sus enseñanzas, su tiempo, por su apoyo incondicional, su exigencias y entrega durante este trabajo y toda la residencia, con todo el respeto y aprecio.

**Al Dr. Pablo Kuri Morales**, por su apoyo, exigencias, liderazgo, visión y oportunidad de formar parte de esta gran familia,

**A nuestros maestros**, por transmitirnos el conocimiento que no está en los libros, por darnos parte de su experiencia e infundarnos la visión que el epidemiólogo hoy en día necesita. Mil gracias a todos ustedes, por tan agradable y productiva oportunidad.

**A nuestros compañeros residentes**, por todos los días que convivimos llenos de convicción en la búsqueda de un ideal, por ir tras de ese sueño compartido de ser especialistas, por ser tan diferentes y sin embargo únicos.

**A nuestros compañeros de trabajo**, a todas las personas que conocimos en esta importante etapa de nuestras vidas.

## **AGRADECIMIENTOS DE ENRIQUE**

**A mi mamá, Adita,** por todos tus consejos y apoyo, por tu dedicación y sacrificio de toda la vida para poder hacer de mí el hombre que soy y motivarme a seguir adelante, con todo mi amor.

**A mi osita, Chío,** por todo lo que significas en mi vida, por todo ese tiempo de plenitud y de alegría, por toda la esperanza e ilusiones que diste a mi vida, por tanto amor correspondido, gracias.

**A mi hermano, Víctor,** por ser compañeros del mismo camino, por todo lo que hemos luchado juntos, por todo lo que hemos alcanzado y alcanzaremos, gracias hermano por ser un buen hermano, un abrazo.

**A mi mamá Nati,** por ser un ejemplo para mí de valores y cualidades. Gracias por todo tu amor y cariño.

**A mi abuelita, Licha,** pilar de la familia, por toda tu entrega y cariño te estaré eternamente en deuda.

**A toda mi familia,** por el estímulo, por la comprensión y la fé, porque nunca voy a defraudarlos.

**A todos mis amigos y amigas,** porque nunca me han dejado solo, porque siempre he encontrado en ustedes una palabra de aliento, se qué siempre estarán a mi lado y ustedes contarán conmigo.

## **Agradecimientos de Julio**

### **Al Señor, Mi Dios**

Por darme la oportunidad de ser, de  
vivir y bendecirme cada día.

### **A María Lourdes**

Por que eres parte de mí, por ser  
el amor de mi vida, por tu amor,  
ternura, comprensión y exigencias  
hemos logrado juntos un paso  
más.

### **A Efraín, Zaira, Vane y**

#### **Jackie**

Por darme la bendita oportunidad  
de tener el honor de formar parte  
de un seno familiar único e  
inseparable, de ser hijo y hermano;  
de recibir todo el amor y apoyo  
incondicional siempre.

### **A Emelia, Aureliano, Emilio y**

#### **Rufina, Mis Abuelos.**

Por el amor, trabajo y esmero que cada  
uno de ustedes ha dedicó a la  
construcción de una gran familia.  
Gracias mil donde quiera que estén.

### **María José y Sofía**

A mis adoraciones preciosas por  
que a través de sus sonrisas y su  
mirar sé que los ángeles existen,  
por su infinita ternura.

### **A Carlos y Olga**

Por el apoyo incondicional, por  
ser un hijo para ustedes y  
brindarme la oportunidad de amar  
a su hija.

## ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b>  | <b>1</b>  |
| <b>II. ANTECEDENTES</b>   | <b>4</b>  |
| <b>II.1 INFLUENZA</b>   | <b>11</b> |
| II.1.1. INFLUENZA HUMANA  | 11        |
| II.1.1.1. Estructura y composición  | 12        |
| II.1.1.2 Clasificación y nomenclatura   | 13        |
| II.1.1.3 La hemaglutinina.  | 14        |
| II.1.1.4 La neuraminidasa.  | 15        |
| II.1.1.5. Replicación   | 16        |
| II.1.2 VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR  | 17        |
| II.1.2.1 Reservorio   | 18        |
| II.1.2.2 Modo de transmisión.   | 19        |
| II.1.2.3 Prevención y Control   | 20        |
| II.1.2.4 Influenza aviar en mamíferos   | 21        |
| II.1.3. INFLUENZA AVIAR EN HUMANOS  | 21        |
| II.1.3.1 VIRUS DE LA INFLUENZA A(H5N1)  | 23        |
| II.1.3.1.1 Resistencia a la acción física y química                           | 23        |
| II.1.3.1.2 Modo de transmisión  | 24        |
| II.1.3.1.3 Patogenia  | 25        |
| II.1.3.1.4 Huésped  | 25        |
| II.1.3.1.5 Fuentes de contaminación del virus                                 | 25        |
| II.1.3.1.6 Cuadro clínico   | 25        |
| II.1.3.1.7 Complicaciones   | 28        |
| II.1.3.1.8 Diagnóstico  | 29        |
| II.1.3.1.9 Diagnóstico diferencial  | 30        |
| II.1.3.1.10 Prevención  | 30        |
| II.1.3.1.11 Tratamiento   | 31        |
| II.1.3.1.12 Control   | 32        |
| II.1.3.2 Situación mundial de la influenza A(H5N1) en humanos                 | 33        |
| II.1.3.3 Influenza humana en México   | 37        |
| II.1.3.3.1 Situación zoonositaria actual en la República Mexicana             | 38        |
| <b>II.2 IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA</b>                                 | <b>39</b> |
| II.2.1 Riesgo de pandemia   | 40        |
| II.2.2 Preparación para la próxima pandemia                                   | 40        |
| II.2.2.1 Importancia de la preparación  | 41        |
| II.2.2.2 Plan Nacional de Preparación y Respuesta a una Pandemia de Influenza | 41        |
| <b>II.3 CONCEPTOS BÁSICOS DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES</b>                  | <b>45</b> |
| II.3.1 Estados de infección dentro de un huésped                              | 45        |
| II.3.2 Modelos de transmisión   | 47        |
| II.3.2.1 Modelos binomiales de probabilidad de infección                      | 49        |
| II.3.2.2 Otros Modelos de transmisión   | 50        |
| II.3.2.3 Modelos continuos para la probabilidad de infección.                 | 51        |
| II.3.2.4 Contactos con personas de estatus de infección desconocido           | 52        |
| II.3.3 Número Reproductivo Básico, $R_0$ .                                    | 53        |
| II.3.3.1 ¿Que Determina $R_0$ ?   | 56        |
| II.3.3.2 Una fórmula aproximada para $R_0$                                    | 57        |
| II.3.4 Dinámica de infección de la población.                                 | 58        |



|   |            |
|---|------------|
| II.3.5 Proceso de contacto y mezclado aleatorio.  | 58         |
| II.3.6 Estatus de la población huésped.   | 60         |
| II.3.7 Dinámica de una epidemia.  | 62         |
| II.3.8 Transmisión en una población abierta.  | 66         |
| II.3.9 Dinámica del huésped.  | 67         |
| II.3.9.1 Modelos de cadena binomial.  | 68         |
| II.3.9.2 Modelos dinámicos complejos y simulación.  | 71         |
| II.3.10 Mezclado no aleatorio.  | 71         |
| II.3.10.1 Unidades de transmisión en poblaciones.   | 72         |
| II.3.10.2 Subpoblaciones.   | 74         |
| <b>II.4 MODELOS MATEMÁTICOS PARA EPIDEMIAS</b>  | <b>78</b>  |
| II.4.1 Historia.  | 79         |
| II.4.2 Clasificación de los modelos matemáticos.  | 86         |
| II.4.2.1 Ajuste de curvas y predicción  | 86         |
| II.4.2.2 Modelos determinísticos  | 87         |
| II.4.2.3 Modelos estocásticos   | 87         |
| II.4.2.4 Otras formas de clasificación.   | 88         |
| II.4.3 Usos   | 89         |
| II.4.4 Perspectivas para el futuro  | 91         |
| <b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>  | <b>93</b>  |
| <b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>  | <b>95</b>  |
| <b>V. OBJETIVOS</b>   | <b>97</b>  |
| V.1 Objetivo general  | 97         |
| V.2 Objetivos específicos   | 97         |
| <b>VI. METODOLOGÍA</b>  | <b>98</b>  |
| <b>VI.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:</b>  | <b>98</b>  |
| <b>VI.2. MARCO CONCEPTUAL:</b>  | <b>98</b>  |
| <b>VI.3. UNIVERSO DE ESTUDIO:</b>   | <b>99</b>  |
| VI.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN:   | 99         |
| VI.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:   | 99         |
| VI.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:   | 99         |
| VI.3.4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:   | 99         |
| <b>VI.4. PLAN DE ANÁLISIS:</b>  | <b>100</b> |
| VI.4.1. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN   | 100        |
| VI.4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO  | 100        |
| <b>VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>  | <b>101</b> |
| <b>VIII. RESULTADOS</b>   | <b>102</b> |
| <b>TIPOS DE MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS EN LA SIMULACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA.</b> | <b>102</b> |
| <b>A. Modelos determinísticos:</b>  | <b>102</b> |
| <b>B. Modelos estocásticos o probabilísticos:</b>   | <b>103</b> |
| B.1 Modelos estocásticos con tiempo discreto.   | 104        |
| B.1.1 El modelo de cadena binomial de Greenwood   | 104        |

|   |            |
|---|------------|
| B.1.2 La cadena binomial de Reed - Frost  | 105        |
| B. 2 Modelos estocásticos con tiempo continuo   | 107        |
| B.2.1 Modelo de Epidemia simple SI  | 108        |
| B.2.2 Modelo de Epidemia General SIR  | 112        |
| B.2.3 Modelo de Portador Susceptible Recuperado (PSR)   | 115        |
| B.2.4 Modelos Epidémicos Espaciales   | 118        |
| <b>SELECCIONANDO EL MODELO E INTERPRETANDO LOS PARÁMETROS</b>   | <b>119</b> |
| <b>COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA DE INFLUENZA A(H5N1) EN EL DISTRITO FEDERAL, MÉXICO EN UN ESCENARIO EN EL QUE NO SE REALIZA INTERVENCIÓN POR PARTE DE LOS SERVICIOS DE SALUD.</b> | <b>127</b> |
| <b><i>IX. ANÁLISIS</i></b>  | <b>129</b> |
| <b><i>X. DISCUSIÓN</i></b>  | <b>135</b> |
| <b><i>XI. CONCLUSIONES</i></b>  | <b>143</b> |
| <b><i>XII. LIMITANTES Y RECOMENDACIONES</i></b>   | <b>147</b> |
| <b><i>XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i></b>  | <b>149</b> |
| <b><i>Anexo: Notación matemática</i></b>  | <b>155</b> |

## ***I. INTRODUCCIÓN***

Un modelo matemático de la transmisión de los agentes infecciosos dentro de una comunidad, pueden ayudar a entender e interpretar la tendencia epidemiológica observada, en el diseño de programas para el control de enfermedades y para predecir en diferentes escenarios el comportamiento de un proceso infeccioso dentro de una población.

Una pandemia de influenza ocurre cuando aparece un nuevo virus de influenza contra el cual la población humana no tiene inmunidad, con una gran probabilidad de morbilidad y mortalidad. La influenza es importante por la rapidez con que se propaga, su morbilidad extensa y la gravedad de las complicaciones, en particular, las neumonías vírica y bacteriana.

En el pasado, nuevas cepas han generado pandemias con importante disrupción social, en el siglo XX la más grande ocurrió entre 1918 y 1919 y causó aproximadamente 40 a 50 millones de defunciones en todo el mundo. Se ha proyectado mediante modelos matemáticos que una pandemia en este momento, resultaría en 2 a 7.4 millones de muertes a nivel mundial, 134 a 233 millones de visitas a consulta externa y de 1.5 a 5.2 millones de ingresos hospitalarios<sup>1,2</sup>.

En los años recientes la atención mundial se ha centrado en el virus de influenza que ha saltado la barrera de especies, causando morbilidad y mortalidad en humanos en países del sureste asiático. Fue en 1997 que se documentó por primera vez la transmisión directa del virus de Influenza A(H5N1) de aves al humano.

La ocurrencia potencial de una pandemia provocada por este virus de alta patogenicidad en humanos ha provocado gran preocupación, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) activó su Plan de Preparación ante una Pandemia de Influenza y en este año se ha publicado una nueva versión que viene a sustituir a la anterior, la cual contempla la posibilidad de un virus de influenza aviar (IA) con potencial pandémico, como el subtipo H5N1.

En México tenemos un sistema de vigilancia epidemiológica y un Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, en él se establecen los mecanismos de coordinación entre las diferentes áreas que intervienen en la atención de la salud, para contender de manera oportuna y organizada con esta eventualidad.

Ya que anticiparse a lo que podría pasar es la clave para fortalecer nuestros planes de acción, la utilización de modelos matemáticos en epidemias puede

sernos de mucha utilidad para predecir la velocidad de diseminación y las posibles tasas de ataque, proporcionándonos la posibilidad de simular los distintos escenarios en los cuales las medidas preventivas y de control de infección proporcionen la mejor protección.

Para que la aplicación de un modelo matemático sea adecuado con la situación actual en nuestro país, se debe establecer primero ¿cuáles son los tipos de modelos matemáticos utilizados en la simulación del comportamiento de una epidemia de influenza y cuál utilizaríamos para aplicarlo en el Distrito Federal, México?, ¿qué parámetros biológicos y epidemiológicos utilizaríamos para dicho modelo? y ¿cómo se comportaría una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México, en un escenario en el que no se realiza intervención por parte de los Servicios de Salud?

Estas preguntas son las que pretendemos responder con la presente tesis.

## **II. ANTECEDENTES**

La Influenza es una enfermedad viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa<sup>1,3</sup>.

El virus de influenza es de origen animal y la infección en humanos podría situarse desde 2,000 años A.C., cuando el hombre comenzó a domesticar a los animales. Hipócrates describió una epidemia similar a la influenza en 412 A.C. y más tarde Lyvi en Roma describió un brote similar de enfermedad repentina, episodios similares fueron igualmente descritas en la edad media<sup>4</sup>.

El término influenza fue introducido en Italia a principios del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas. El término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo período los franceses la denominaron *grippe*.

La fuente primaria para todos los virus de influenza A en mamíferos y aves domésticas son las aves acuáticas<sup>5</sup>. Los virus de influenza aviar están constantemente mutando y pueden adaptarse con el tiempo para infectar y transmitirse entre humanos<sup>6</sup>.

Los brotes estacionales son causados por subtipos de virus de influenza que ya existen en la población humana y las pandemias son causadas por nuevos subtipos o por subtipos que nunca han circulado entre la población humana, o que no han circulado entre las personas por mucho tiempo.

La primera pandemia mejor recordada ocurrió en 1580 y se cree tuvo su origen en Asia, dispersándose de ahí hacia África y Europa, con alta mortalidad en algunas ciudades. Durante los siguientes tres siglos, hubo un número indefinido de epidemias. La investigación retrospectiva ha aclarado la naturaleza de la pandemia de 1889<sup>2,4</sup>.

#### Virus causantes de epidemias pasadas

|           |      |
|-----------|------|
| 1889-1891 | H3N8 |
| 1918-1919 | H1N1 |
| 1957-1958 | H2N2 |
| 1968-1969 | H3N2 |

**Fuente: Avian Influenza: assessing the pandemic threat, World Health Organization, January 2005, pre-publication WHO/CDS/2005.29**

La pandemia de influenza de 1918-1919 (gripe española) fue la más grande de la historia actual, causada por el serotipo H1N1, se estima que causó al menos 20 millones de muertes en todo el mundo, aunque posiblemente fue el doble<sup>6</sup>. Para darnos una idea de su gravedad, recordemos que durante los cuatro años de la primera guerra mundial fallecieron 8.3 millones de personas. La pandemia inició en marzo de 1918 en Europa, EE.UU., Asia y África. La primera onda ocurrió en la

primavera y el verano de 1918, fue altamente contagiosa pero no mortal, la segunda onda llegó a la Sierra Leona, Francia y los EE.UU., causando en éste último más de 500 mil defunciones afectando al 50% de los adultos jóvenes, cerca del mes de agosto del mismo año, se presentaron brotes explosivos con incrementos en las tasas de mortalidad de forma exponencial<sup>2</sup>. En la mayoría de las principales ciudades, los lugares públicos fueron cerrados, los hospitales estaban abarrotados y los servicios médicos se volvieron insuficientes. Adultos previamente sanos de entre 15 a 35 años, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas, no obstante la tasa de mortalidad más grande fue en los mayores de 60 años <sup>4</sup>. Todos los intentos para responder el por qué la pandemia pudo ser tan letal han fallado<sup>3</sup>. Sin embargo se ha establecido un vínculo entre esta pandemia con la influenza porcina: Oldston ligó los reportes y observaciones de J.S. Koen, veterinario e inspector de la oficina de industria animal en Fort Dodge, Iowa, EE.UU. quien observó en cerdos una enfermedad similar, esta similitud de la epidemia entre personas y la epidemia en cerdos fue tan cercana, que a un brote familiar le seguía un brote en cerdos, y viceversa. En 1923, Richard Shope mostró que las personas que vivieron durante 1918 y 1919 tenían anticuerpos contra el virus porcino, y aquellos que nacieron después de 1920 carecían de éstos<sup>5</sup>.

Esta pandemia llegó a México en junio de 1918 procedente de los Estados Unidos, y a los puertos de Tampico y Veracruz, traída por barcos de la Compañía Trasatlántica Española. La influenza causó gran número de enfermos y muertos



en la capital de la República y de ahí se extendió a los estados vecinos, en Puebla murieron alrededor de cinco mil personas. Según E. Oakes Jordan, la pandemia de influenza de 1918–1919 produjo en México –que entonces tenía 14 millones de habitantes– 500 mil víctimas mortales, con una tasa de mortalidad entre 22 y 35 por 1000 habitantes<sup>7</sup>.

La pandemia de 1957 (gripe asiática) fue causada por un virus H2N1, de menor virulencia que la de 1918, fue identificado en China a finales de febrero de 1957. En esa ocasión se implementó la vacunación como una medida de prevención, reduciendo la incidencia a cerca de dos tercios o más, además hubo disponibilidad de antibióticos para tratar los casos complicados y una respuesta adecuada de los servicios médicos y hospitalarios. A pesar de lo anterior, la rápida distribución de la enfermedad causó aproximadamente 2 millones de muertes en todo el mundo y 70 mil en EE.UU. Los patrones de distribución fueron diferentes en los diversos países afectados, por ejemplo, en Japón y en países tropicales la introducción del virus fue seguida inmediatamente de brotes. En contraste, en Europa y EE.UU. transcurrió un periodo de seis meses posterior a la introducción del virus para que aparecieran los primeros casos, lo que se conoce como lapso silencioso “de siembra”, y que se cree está asociado con el clima y con los días de inicio de los cursos escolares. En agosto del mismo año las vacunas estuvieron disponibles en los EE.UU., en octubre en Reino Unido y en noviembre en Japón, aunque la rápida distribución de los casos y la falta de infraestructura para la fabricación de

las mismas se vio rebasada por la demanda. Ese mismo año la OMS creó la Red Global de Vigilancia de la Influenza *FLUNET*<sup>2</sup>.

La epidemia de 1968 fue de propagación más lenta que la de 1957, la primera señal de la llegada de una pandemia fue la historia de un periódico del Reino Unido publicada a mediados de julio, en el cual se describía un brote de enfermedad respiratoria aguda en el sureste de China, en el mismo mes se había extendido a Hong Kong, donde rápidamente se distribuyó causando 500 mil casos. El serotipo causante fue aislado el 16 de agosto del mismo año (H3N2). En EE.UU. la epidemia inició en California en el mes de septiembre con el retorno de las tropas de la guerra en Vietnam, para diciembre del mismo año ya se había extendido a todo el país, con aproximadamente 34 mil muertes, en contraste con Canadá y algunos países europeos (Reino Unido) donde no causó tantas muertes y la epidemia inició en diciembre de 1968 y duró hasta abril de 1969, asociándose con un aumento de la demanda de los servicios médicos y muertes asociadas a neumonía en menor número que en años anteriores.

Se estima que esta pandemia causó aproximadamente 1 millón de muertes como el virus fue genéticamente similar al de pandemias previas, gran parte de la población mundial probablemente tenían una protección parcial contra la infección grave. Algunos países tropicales presentaron epidemias a inicios de 1969<sup>5</sup>.

Algunas de las lecciones aprendidas de las tres pandemias anteriores son las siguientes:

- Las pandemias se comportan de manera tan impredecibles como los virus que las causan. En el siglo pasado se observaron grandes variaciones en cuanto a la mortalidad, gravedad y patrones de distribución de la enfermedad.
- Una importante característica de las pandemias es la aparición rápida de los casos y su aumento exponencial en un tiempo muy breve, a menudo en semanas. La gravedad de la enfermedad causada por cada virus influenciará la capacidad de los servicios médicos, por lo que siempre una pandemia ocasionará un aumento repentino en la necesidad de la asistencia médica.
- Aparte de la mortalidad inherente al virus, la capacidad de causar enfermedad grave en grupos de edad no tradicionales (adultos jóvenes), es un determinante importante del impacto total de una pandemia; aunque históricamente las pandemias se han caracterizado por enfermedad grave y exceso de muertes en los extremos de la vida (muy jóvenes y ancianos).
- La mayoría de las pandemias se han originado en países de Asia con poblaciones densas de seres humanos que viven cerca de patos y cerdos. En esta parte del mundo, la vigilancia de la influenza animal y de las enfermedades respiratorias inusuales en seres humanos tiene una función importante en la detección temprana de una pandemia.

- Algunas intervenciones de salud pública pudieron retrasar la extensión internacional de las últimas pandemias, pero no pudieron pararlas, dicha extensión se ha asociado al contacto cercano y al hacinamiento. Las restricciones de cuarentena y de tránsito han demostrado poco efecto y la prohibición temporal de accesos a sitios públicos y el cierre de escuelas son medidas potencialmente eficaces.
- Es conveniente retrasar la transmisión de una pandemia para aplanar el pico epidemiológico de los casos un período mayor. Tener pocos enfermos en la población en un momento dado, aumenta la probabilidad que los servicios médicos y otros servicios esenciales puedan mantenerse funcionando adecuadamente, ayudando a mejorar la capacidad de hacer frente a un aumento en la demanda.
- Ya que las ondas tardías de las pandemias tienden a ser más graves, el tiempo de aplicación de vacunas para prevenir enfermedad grave en poblaciones con riesgo elevado es amplio; aunque los intervalos entre las ondas sucesivas pueden ser tan pequeños como un mes.

## II.1 INFLUENZA

Una de las características del virus de influenza en el humano es que cuando un nuevo subtipo del virus aparece y causa una pandemia, el subtipo que circulaba previamente desaparece al ser reemplazado por el nuevo subtipo. En la actualidad hay por lo menos 15 serotipos H (hemaglutinina) del virus de Influenza A, pero la inmunidad de la población se limita a no más de 3 serotipos. La posibilidad de erradicar al virus es lejana ya existe un amplio número de hospederos animales que actúan como reservorio del virus<sup>8</sup>.

El primer paso hacia una pandemia es la aparición de un nuevo virus de influenza como resultado de un cambio antigénico mayor repentino (*shift*), para causar una pandemia el nuevo virus debe transmitirse fácilmente de persona a persona<sup>6</sup>.

### II.1.1. INFLUENZA HUMANA

El virus de la influenza A fue aislado en 1933 por Smith, Andrews y Laidlaw, y Francis aisló el virus de la influenza B en 1936<sup>9,10</sup>.

Se han identificado tres tipos de virus de la influenza: A, B y C. Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Los tipos A y B constituyen un género y el C otro<sup>11</sup>.

### II.1.1.1. Estructura y composición

Las partículas del virus de la influenza son por lo general esféricas, con diámetro aproximado de 100 nm, aunque los viriones pueden mostrar gran variación en tamaño<sup>11, 12</sup>.

Los genomas de RNA de cadena sencilla de los virus A y B están fraccionados en 8 segmentos. Cuando una célula es coinfectada por 2 virus diferentes de un tipo dado, los viriones de la progenie pueden ser mezcla de los progenitores; este fenómeno se llama *reordenamiento genético* y puede producir cambios súbitos en los antígenos de superficie virales, explicando las características epidemiológicas de la influenza y los problemas para el desarrollo de vacunas<sup>12</sup>.

Las partículas virales contienen 7 proteínas estructurales, tres proteínas grandes (PB1, PB2 y PA) unidas al RNA viral, que se encargan de la transcripción y replicación; la nucleoproteína (NP) unida al RNA viral y la proteína de matriz (M) bajo la cubierta de lípidos, importante en la morfogénesis y que es la más abundante en el virión. Una cubierta de lípidos rodea a la partícula viral, 2 glucoproteínas, una hemaglutinina (H) y una neuraminidasa (N) están insertadas en la cubierta y son antígenos que determinan los diferentes subtipos de los virus. Los virus de la influenza muestran resistencia relativa y pueden almacenarse de 0 a 4 °C por semanas sin pérdida de viabilidad. Su infecciosidad se pierde con más rapidez a -20°C que a +4°C. El éter y los desnaturizantes de proteínas

destruyen su infecciosidad. Los virus de la influenza resisten más a la inactivación en medios alcalinos que en pH ácido<sup>3, 12</sup>.

### II.1.1.2 Clasificación y nomenclatura

Todos los *ortomixovirus* identificados son virus de la influenza. El tipo vírico depende de las propiedades antigénicas de dos proteínas estructurales internas relativamente estables: la nucleoproteína y la proteína de la matriz.

Las diferencias antigénicas de las proteínas estructurales NP y M clasifican los virus en los tipos A, B y C, estas proteínas no producen reactividad cruzada<sup>13, 11 12</sup>.

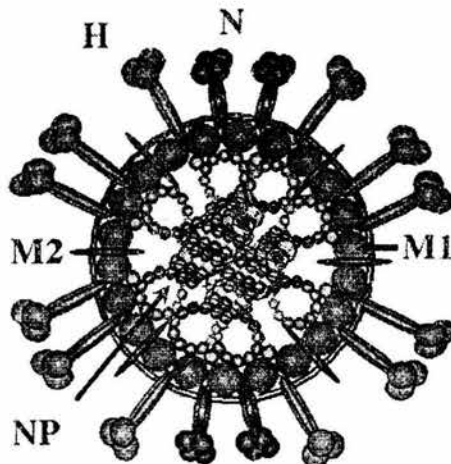
Los subtipos de influenza A se clasifican por las propiedades antigénicas de las glucoproteínas de superficie: H y N.

El sistema de nomenclatura para virus de influenza incluye: tipo, huésped de origen, área geográfica de procedencia, número de cepa, año del aislamiento y subtipo descripciones antigénicas de H y N se ponen en paréntesis para el tipo A. Ejemplo: cepas A/Texas/36/91 (H1N1); es decir "tipo: A / área geográfica de procedencia: Texas, / número de cepa: 36 / año de aislamiento: 1991 (subtipo: H1N1)". Para cepas de origen humano se omite el huésped de origen en la nomenclatura.

Se han recuperado 15 subtipos de H (H1 a H15) y 9 subtipos de N (N1 a N9) en muchas combinaciones diferentes. Del hombre se han aislado 3 subtipos de H (H1 a H3) y dos de N (N1 y N2)<sup>12, 13</sup>.

### II.1.1.3 La hemaglutinina.

La hemaglutinina une las partículas virales a las células susceptibles, es el antígeno principal contra el que se dirigen los anticuerpos neutralizantes y aglutina eritrocitos en ciertas condiciones. Se compone de dos subunidades que necesitan separarse para que la partícula sea infecciosa y eso ocurre en el exterior de la célula por las proteasas de las vías respiratorias. Los virus con el dímero H unido pueden adherirse a los receptores celulares, pero no son infecciosos. El extremo amino de H2 expuesto por la separación, se requiere para que la cubierta viral se fusione con la membrana celular.





#### II.1.1.4 La neuraminidasa.

La espícula en la partícula viral es un tetrámero compuesto de monómeros idénticos. Hay un sitio catalítico de N en la cresta de cada cabeza, cada espícula contiene 4 sitios activos. La N funciona al final de cada ciclo vital del virus, retira ácido siálico de los glucoconjugados, facilita la liberación de partículas virales de las superficies celulares durante la gemación y ayuda a evitar la autoagregación de viriones por eliminación de residuos de ácido siálico de proteínas virales.

Los virus de la influenza cambian frecuentemente sus características antigénicas de H y N, estas variantes tienen ventaja sobre la cepa original en presencia de anticuerpos contra ésta última.

Las alteraciones antigénicas menores se denominan desviaciones antigénicas (*drift*), y las alteraciones importantes en H o N cambios antigénicos (*shift*) que conducen a la aparición de un subtipo nuevo.

La desviación antigénica se debe a mutaciones puntuales en el gen que resultan en cambios de aminoácidos en la proteína. Estos cambios en la secuencia de aminoácidos pueden alterar los sitios antigénicos de la molécula haciendo que el virión escape al sistema inmunitario del huésped. Una variante debe experimentar 2 o más mutaciones antes de que surja una cepa nueva con importancia epidemiológica, estos cambios ocurren en los 3 tipos (A, B o C) <sup>2, 5</sup>.

El cambio antigénico refleja alteraciones drásticas en la secuencia de una o ambas proteínas de la superficie viral, por redistribución de segmentos de genomas en células doblemente infectadas. Esto sucede por entrecruzamiento o reordenamiento genético entre virus de influenza humanos y no humanos, en especial los de origen aviario. Se piensa que las condiciones favorables para que se produzca un cambio genético son las personas que tienen convivencia cercana con aves de corral y cerdos. Dado que los cerdos son susceptibles a la infección tanto por virus aviar como por virus de mamíferos, incluyendo las cepas humanas, éstos pueden comportarse como recipiente de *mezcla*, en el que se combina el material genético de los virus humanos y aviar, originando un nuevo subtipo de virus.

Los virus B y C no muestran cambio antigénico, quizá porque existen pocos virus semejantes en los animales.

#### **II.1.1.5. Replicación**

El ciclo de multiplicación viral es rápido, los nuevos virus se forman entre 8 y 10 horas. El 90% de las partículas producidas no son infecciosas y pueden causar hemaglutinación e interferir en la replicación de virus intactos <sup>5</sup>.

Los virus A con sus subtipos nuevos en períodos irregulares (por cambio antigénico) son los responsables de las pandemias y son consecuencia de la

recombinación de los antígenos humanos, porcinos y aviarios. Los cambios antigénicos relativamente menores (desviación antigénica) en los virus A y B causan las epidemias y brotes regionales estacionales y obligan a la reformulación periódica anual de la vacuna contra influenza <sup>1</sup>.

El tipo A tiene una variedad antigénica notable e incluye tres subtipos (H1N1, H2N2 y H3N2) que han provocado epidemias intensas y pandemias. El tipo B puede mostrar cambios antigénicos y se ha vinculado pocas veces con epidemias, y el tipo C tiene antigenicidad estable y provoca casos esporádicos y localizados<sup>1,6</sup>.

## **II.1.2 VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR**

La influenza aviar (IA) es una enfermedad infecciosa de las aves por cepas A del virus de la influenza<sup>6</sup>, identificada por primera vez en Italia hace más de 100 años, de distribución mundial, puede infectar y replicarse en mamíferos. La influenza aviar puede ser de baja o alta patogenicidad.

Para que un virus se considere de alta patogenicidad debe reunir uno o más de los siguientes tres criterios<sup>51</sup>:

- a) Cualquier virus de influenza con una letalidad igual o mayor del 75 por 100 aves susceptibles que tengan de 4 a 6 semanas de edad dentro de los diez

días a partir de la inoculación intravenosa con 0.2 ml en una dilución 1:10 de fluido alantoideo infeccioso libre de bacterias.

- b) Cualquier virus H5 ó H7 que no cumple con el criterio A pero que tiene una frecuencia de aminoácido en el sitio H compatible con el virus de alta patogenicidad.
- c) Cualquier virus de influenza que no sea subtipo H5 ó H7 y que mate de 1 a 5 de las aves inoculadas y crezcan en cultivos celulares en ausencia de tripsina.

La distribución amplia de infecciones por influenza aviar de alta patogenicidad y la circulación prolongada en la población animal puede resultar en mutaciones y recombinación que podría incrementar el potencial de enfermedad en humanos<sup>15</sup>.

#### **II.1.2.1 Reservorio**

Todos los subtipos de virus de influenza circulan en aves domésticas y silvestres (gansos, patos, cisnes, aves costeras y marinas) los cuales funcionan como reservorios. En estos animales las infecciones están localizadas generalmente en el intestino y altas concentraciones de virus son eliminadas en las heces, sin causar enfermedad en el huésped ya que se encuentran en equilibrio con él.

### **II.1.2.2 Modo de transmisión.**

Las aves silvestres especialmente las acuáticas, pueden adquirir la infección por influenza aviar de alta patogenicidad sin signos de enfermedad, la mayoría de especies de aves domésticas y salvajes parecen ser susceptibles a Influenza A H5N1.

Los virus de baja patogenicidad son capaces de mutar a alta patogenicidad y algunas cepas de alta virulencia han evolucionado desde cepas suaves después de pases seriados a través de poblaciones de aves, pudiendo iniciar brotes en aves de corral por contaminación de la comida y de los suministros de agua para beber (lagos). Las infecciones en aves domésticas pueden ser más graves y los pavos son más comúnmente infectados que los pollos.

La transmisión más común es la intra-especie, y recientemente se ha comprobado transmisión inter-especie (de aves a humanos). Las heces y secreciones respiratorias de aves infectadas (aves acuáticas en las dos primeras semanas de infección) pueden producir grandes cantidades de virus frecuentemente defecadas directamente en el agua, la contaminación del ambiente acuático parece ser el método más eficiente de transmisión del virus. La transmisión también puede producirse por: equipos contaminados, calzados y ropa, aire, aves en mercados, exhibiciones, traspatios y áreas recreativas.

Por tal motivo, la exposición de las aves comerciales a aves acuáticas migratorias, las migraciones internacionales de aves, el movimiento de equipo de granja y personas incrementan el riesgo para la introducción de cepas de Influenza Aviar. Los mercados de aves vivas son un reservorio de infección porque sirven como punto focal para reunir y alojar muchas especies de aves.

Las aves infectadas diseminan el virus en la saliva, secreciones nasales y en las heces. Las aves susceptibles se infectan por contacto con excreciones contaminadas o superficies contaminadas con estas excreciones<sup>6</sup>.

### **II.1.2.3 Prevención y Control**

Las vacunas antiinfluenza aviar son limitadas y no pueden ser desarrolladas en huevos embrionados. La única cepa aviar que se ha desarrollado en huevos es la cepa A/Pato/Singapur/97(H5N3). No se ha encontrado una cepa semilla para H5N1, aunque se han buscado otras estrategias de elaboración de vacunas para influenza aviar mediante ingeniería genética<sup>10</sup>. El sacrificio inmediato de toda la población avícola de Hong Kong en 1997, fue la acción que probablemente evitó una pandemia<sup>24</sup>.

#### **II.1.2.4 Influenza aviar en mamíferos**

Seguramente la transmisión inicial a los mamíferos, incluyendo cerdos y caballos, ocurre por contaminación fecal del agua. Se ha postulado que el uso de materia fecal de los patos en la piscicultura en Asia puede contribuir en la transmisión a los cerdos. Otro método directo de transmisión es la alimentación de cerdos con basura y desechos<sup>8, 24</sup>.

#### **II.1.3. INFLUENZA AVIAR EN HUMANOS**

Todos los subtipos diferentes de virus de influenza pueden encontrarse en aves. No obstante, cuando hablamos de virus de influenza aviar, nos referimos a aquellos subtipos que ocurren principalmente en aves y que no infectan usualmente a humanos, aunque algunos sí.

Cuando hablamos de virus de influenza humana, nos referimos a subtipos que circula ampliamente en humanos. Hay sólo tres subtipos conocidos de virus de influenza humana (H1N1, H2N2 y H3N2). Las aves pueden ser portadoras de ellos también<sup>6</sup>.

Las infecciones por virus de la influenza aviar (virus de la influenza en aves) en humanos han sido extremadamente raras. La mayoría han causado cuadros menores en forma de conjuntivitis viral seguidos de recuperación completa.

### Brotos previos de Influenza Aviar altamente patógena en el mundo

|            |                        |      |           |  |      |
|------------|------------------------|------|-----------|--|------|
| 1959       | Escocia                | H5N1 | 1994-1995 | México*                                  | H5N2 |
| 1963       | Inglaterra             | H7N3 | 1994      | Pakistan*                                | H7N3 |
| 1966       | Ontario (Canadá)       | H5N9 | 1997      | New S. Wales (Australia)                 | H7N4 |
| 1976       | Victoria (Australia)   | H7N7 |           | Hong Kong (Área Especial Administrativa) | H5N1 |
| 1979       | Alemania               | H7N7 |           | Italia                                   | H5N2 |
|            | Inglaterra             | H7N7 | 1999-2000 | Italia*                                  | H7N1 |
| 1983- 1985 | Pensilvania (EEUU)     | H2N2 | 2002      | Hong Kong (Área Especial Administrativa) | H5N1 |
| 1983       | Irlanda                | H5N8 |           | Chile                                    | H7N3 |
| 1985       | Victoria (Australia)   | H7N7 | 2003      | Países Bajos*                            | H7N7 |
| 1991       | Inglaterra             | H5N1 | 2004      | Pakistan                                 | H7N3 |
| 1992       | Victoria (Australia)   | H7N3 |           | Texas (EEUU)                             | H5N2 |
| 1994       | Queensland (Australia) | H7N3 |           | Columbia Británica (Canadá)              | H7N3 |
|            |                        |      |           | Sudáfrica                                | H5N2 |

\* Brotes con distribución significativa a numerosas granjas, resultado en una pérdida económica importante

Fuente: Avian influenza: assessing the pandemic threat, World Health Organization, January 2005, pre-publication WHO/CDS/2005.29

El serotipo H9N2 en Hong Kong produjo síntomas similares a la influenza clásica. En los Países Bajos en un brote por H7N7, el 90% de personas cursó con conjuntivitis, sólo 8% con síntomas respiratorios, la mayoría leves, excepto un veterinario que presentó neumonía intersticial con progresión a síndrome de dificultad respiratoria fatal<sup>10</sup>. El serotipo A(H5N1) ha sido la excepción ya que puede causar enfermedad grave y mortalidad en aves de corral y humanos, la muerte en aves de corral puede ocurrir dentro del primer y segundo día de la infección<sup>15</sup>.

Durante años los subtipos H1, H2 y H3 han circulado en humanos, pero cuando un virus originado en una especie animal entra en otra especie diferente de hospedero el virus sufre una rápida evolución<sup>8</sup>.



### II.1.3.1 VIRUS DE LA INFLUENZA A(H5N1)

Es un subtipo de virus de Influenza A que ocurre principalmente en aves. Fue aislado por primera vez en una gaviota en Sudáfrica en 1961, de circulación amplia entre aves, es muy contagiosa y puede ser mortal<sup>27, 20</sup>.

Es un *Ortomixovirus* tipo A que reúne las características descritas para los virus de influenza mencionados anteriormente. Su simetría es helicoidal con proyecciones glucoproteicas y su genoma segmentado tiene ocho genes que codifican 10 proteínas<sup>11, 21</sup>.

#### II.1.3.1.1 Resistencia a la acción física y química

Dependiendo de las condiciones ambientales, los virus pueden permanecer infecciosos en desechos orgánicos (tejidos, heces), agua, suelo y en equipo contaminado al menos 35 días y quizás hasta tres meses en climas más fríos<sup>15</sup>.

El virus es inactivado a temperaturas de 56°C durante 3 horas y a 60°C durante 30 minutos, el pH ácido lo inactiva. Es inactivado también por agentes oxidantes, dodecil sulfato de sodio, disolventes de lípidos,  $\beta$ -propiolactona y desinfectantes (detergentes, compuestos halogenados con cloro y yodo), sales de amonio cuaternaria, fenoles sintéticos, álcalis, formaldehído y glutaraldehído<sup>11, 20, 21</sup>.

#### II.1.3.1.2 Modo de transmisión

El riesgo de influenza aviar en humanos es generalmente bajo, los virus afectan principalmente aves y no humanos<sup>6</sup>. Se cree que la mayoría de casos de influenza aviar en humanos ha resultado del contacto con aves de corral infectadas o superficies contaminadas con heces fecales y secreciones respiratorias de aves, también por gotitas y por transferencia mecánica a través de fomites contaminados (ropa, calzado, equipo de granja, jaulas, herramientas, otros materiales y vehículos). Los fomites son un mecanismo importante en la transmisión del virus. Pueden contaminar huevos y carne de aves de corral, incluso aves de corral congeladas o empacadas pueden presentar riesgo de infección a humanos, ya que los virus de influenza aviar altamente patógena (IAAP) pueden sobrevivir en cadáveres congelados y sangre por semanas<sup>6, 15</sup>.

Desde 1997, se han confirmado infecciones humanas con virus de influenza aviar en 5 ocasiones con capacidad de transmisión limitada. Las experiencias previas con IA sugieren que la transmisión persona - persona limitada de los virus H5N1 podría ocurrir<sup>9</sup>. En brotes de aves de corral (pollos, patos, pavos) hay riesgo para las personas en contacto con las aves o superficies contaminadas con excreciones de aves infectadas. En dichas circunstancias, las personas deben evitar el contacto con aves infectadas o superficies contaminadas y deben ser cuidadosas al manejar y cocinar aves de corral<sup>6</sup>.

#### **II.1.3.1.3 Patogenia**

En la transmisión persona a persona se afectan leucocitos, macrófagos, monocitos, células secretoras de moco, ciliadas y epiteliales; la diseminación hacia la parte inferior del tracto respiratorio puede traer como consecuencias graves la neumonía y después a la muerte<sup>9</sup>.

#### **II.1.3.1.4 Huésped**

Los microorganismos aislados de influenza aviar altamente patógena se han obtenido principalmente de gallinas y pavos<sup>10</sup>. El humano también ha sido un huésped ocasional.

#### **II.1.3.1.5 Fuentes de contaminación del virus**

Heces, secreciones respiratorias y fomites<sup>6</sup>.

#### **II.1.3.1.6 Cuadro clínico**

Los síntomas de influenza aviar H5N1 en humanos van desde los síntomas típicos de la influenza humana como malestar general, fiebre mayor de 38 grados, tos, odinofagia, mialgias, conjuntivitis y dificultad respiratoria que evolucionan hacia un cuadro grave con dificultad respiratoria secundaria a una neumonía viral con alteraciones radiológicas inespecíficas y otras complicaciones graves que ponen

en peligro la vida. Los más afectados han sido adultos y niños previamente sanos y algunos pacientes con enfermedades crónicas<sup>9,10, 15</sup>.

Entre los 15 casos de Vietnam y Tailandia ocurridos desde diciembre de 2003 hasta el 9 de febrero de 2004, de los que se tiene una descripción detallada del cuadro clínico se observó linfopenia marcada y siete de ellos presentaron un cuadro diarreico<sup>14, 22, 23</sup>.

La letalidad entre los casos hospitalizados es alta, ocurriendo la muerte entre los 6 y los 29 días desde el inicio de síntomas (mediana de 9 días)<sup>6</sup>. Afectó a 4 niños varones sanos entre 6 y 7 años, 4 con el antecedente de defunciones en aves de corral propiedad de su familia, 2 tocaron un pollo enfermo y uno de ellos tenía pollos enfermos en su vecindario y jugó cerca de una jaula<sup>9</sup>; todos estaban previamente sanos, ninguno involucrado en la eliminación de aves de corral. Ingresaron al hospital entre 2 y 6 días después de la aparición de fiebre y tos.

Otros síntomas iniciales fueron odinofagia (27%), rinorrea (7%) y mialgias (7%), disnea en todos los pacientes de 1 a 5 días después de la aparición de los síntomas, ninguno reportó diarrea ni vómito. Los cambios radiológicos en todos los pacientes fueron infiltrados irregulares en (27%), intersticiales en (7%), linfopenia (27%), elevación de transaminasas de leve a moderada (27%). Todos tuvieron fallo respiratorio y requirieron intubación (mediana 7 días). Requirieron inotropismo por disminución de la función cardíaca (20%), 13 % con daño renal como última

manifestación. Ninguno tuvo evidencia documentada de infección bacteriana secundaria, 3 niños murieron de 2 a 4 semanas después de la instalación de los síntomas, un niño y un adulto murieron 8 días después del inicio de los síntomas, 3 pacientes fueron tratados tardíamente con oseltamivir (Tamiflu®), un antiviral cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la neuraminidasa del virus de influenza, no obstante los 3 fallecieron. Todos fueron diagnosticados con influenza A(H5N1) por RT-PCR (Transcriptasa Reversa por Reacción de la Cadena de la Polimerasa). En 3 casos fue aislado en cultivo y se identificaron antígenos por IF (Inmunofluorescencia)<sup>24</sup>.

En Hong Kong en 1997, los pacientes con influenza aviar A(H5N1) desarrollaron fiebre, amigdalitis, tos y en varios de los casos fatales, dificultad respiratoria grave secundaria a neumonía viral; afectó adultos previamente sanos, niños y personas con enfermedades crónicas. Además produjo manifestaciones poco comunes como conjuntivitis, diarrea y síndrome hemofagocítico<sup>10</sup> (proliferación de histiocitos que fagocitan elementos hematopoyéticos asociado a neoplasias e infecciones virales<sup>25</sup>). Este brote tuvo una letalidad de 6.33 por 100<sup>9</sup>.

Durante el 2004 en Vietnam este mismo serotipo produjo fiebre, tos y diarrea en el 70% de los casos, así como dificultad respiratoria; y en Tailandia: fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, mialgia, dificultad respiratoria; la mayoría de los pacientes eran pediátricos, con una letalidad del 72% hasta octubre de 2004<sup>10</sup>.

#### II.1.3.1.7 Complicaciones

En algunas personas, la influenza puede exacerbar enfermedades crónicas subyacentes (enfermedad pulmonar o cardíaca) y/o conducir a neumonía bacteriana secundaria o a neumonía viral primaria<sup>9, 10</sup>.

La complicación más frecuente es la neumonía, las complicaciones se presentan más a menudo en personas mayores de 65 años, personas menores de 65 años que tienen ciertas condiciones médicas como inmunosupresión, leucemia, etc.; y niños menores de 2 años. La gravedad del cuadro se ha asociado con mayor edad, retraso en la hospitalización, afección de tracto respiratorio inferior y con leucopenia y linfopenia en el momento de la admisión hospitalaria. Además, todos tuvieron manifestaciones digestivas, alteración de enzimas hepáticas, fracaso renal y pancitopenia. Los pacientes mayores de 13 años presentaron una clínica de mayor gravedad, alcanzando la epidemia una letalidad del 33%<sup>15, 24</sup>.

No se conocen factores que modifiquen el pronóstico de la enfermedad, que invariablemente conduce a la muerte en las aves y algunas veces en los humanos.

En los humanos, los riesgos de complicaciones, hospitalización y muerte por influenza son más altas entre personas mayores de 65 años y personas de cualquier edad con antecedentes de enfermedades crónicas<sup>9, 24</sup>.

#### II.1.3.1.8 Diagnóstico

Se realiza a través de técnicas de aislamiento viral, detección de antígenos virales y determinación de anticuerpos.

La subtipificación puede ser realizada por técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, inhibición de la hemaglutinación y PCR<sup>6,910</sup>.

La determinación de anticuerpos requiere de al menos 2 muestras separadas por 10 a 15 días, lo que limita su uso para el diagnóstico clínico al inicio de la enfermedad<sup>9</sup>.

El aislamiento se realiza comúnmente en la membrana alantoidea de huevo de gallina embrionado o en cultivo celular y demora 3 a 7 días en detectarse, lo que puede acortarse a 48 horas si se usan técnicas de detección rápida.

La detección de antígenos puede realizarse mediante inmunofluorescencia directa, indirecta o ELISA, técnicas que ofrecen ventajas en rapidez, costo y confiabilidad para el diagnóstico clínico<sup>27, 32, 33</sup>. Existen pruebas rápidas de detección de antígenos comerciales los cuales no permiten la identificación del subtipo, algunos ejemplos son Directigen Flu A+B®, Binax NOW®<sup>26</sup>.

Se recomienda que el aislamiento de virus en especímenes respiratorios se realice en niveles de bioseguridad nivel 3<sup>6, 10, 15</sup>, aunque los especímenes clínicos pueden ser procesados mediante PCR o RT-PCR en laboratorios de nivel de bioseguridad 2. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC, por sus siglas en inglés) han desarrollado protocolos de PCR en tiempo real para influenza A y B y comercialmente están disponibles pruebas de detección de antígeno usando niveles de bioseguridad 2. Algunas de estas pruebas para Influenza humana pueden detectar el virus de influenza A(H5N1) y su sensibilidad es mayor que el cultivo viral o PCR<sup>9</sup>.

#### **II.1.3.1.9 Diagnóstico diferencial**

Debe hacerse con enfermedades respiratorias agudas por otros virus respiratorios y con *Mycoplasma pneumoniae*, faringitis estreptocócica grave o el comienzo de una neumonía bacteriana<sup>19</sup>.

#### **II.1.3.1.10 Prevención**

Los medicamentos de elección en una pandemia son los inhibidores de la neuraminidasa, debido al poco riesgo de efectos adversos y a la baja resistencia a este grupo de antivirales.



La profilaxis antiviral a corto plazo (10-21 días) podría ser efectiva a dosis de 75 mg de oseltamivir una vez al día en adultos y mayores de 13 años<sup>28,30</sup>.

El oseltamivir puede ser usado para proteger a los grupos de riesgo con fines profilácticos (trabajadores de la salud, familiares y contactos cercanos de los casos)<sup>19</sup>.

Dado los suministros inadecuados de vacunas y el papel incierto de los antivirales, se han emitido intervenciones para mitigar el impacto inicial de la pandemia; que incluyen higiene personal, uso de cubrebocas, búsqueda de contactos y tamizaje a viajeros, los cuales pudieran reducir las posibilidades de transmisión al inicio de una pandemia.

La efectividad de estas intervenciones dependerá del comportamiento del virus, su patogenicidad, del modo principal de transmisión (gotitas o aerosol), de su concentración en los diferentes grupos de edad, la duración de la eliminación del virus, y la susceptibilidad a los antivirales. Actualmente no existe vacuna para proteger a los humanos contra el virus H5N1, los esfuerzos están en proceso<sup>20,27</sup>.

#### **II.1.3.1.11 Tratamiento**

Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que los medicamentos aprobados para tratar la influenza humana pueden ser eficaces en la prevención de la

infección por la influenza aviar en humanos; sin embargo, algunas veces pueden volverse resistentes a estas drogas y no siempre pueden ser eficaces.

La secuenciación genética de los 5 aislamientos virales en el sureste asiático demuestra que este virus tiene características genéticas asociadas con resistencia a la amantadina y rimantadina<sup>9, 17, 18</sup>.

Se considera que todos los subtipos de influenza son susceptibles a los medicamentos más nuevos, el oseltamivir ha sido usado en el tratamiento de casos en Tailandia y Vietnam al parecer con efectividad<sup>9</sup>. La dosis oral recomendada de oseltamivir para el tratamiento de influenza en adultos y adolescentes mayores de 13 años es de 75 mg dos veces al día durante 5 días, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 2 días de la instalación de los síntomas de influenza. Se ha propuesto el uso de inmunomoduladores en el tratamiento, pero es necesario antes entender con más detalle la patogénesis de la Influenza A (H5N1).

#### **II.1.3.1.12 Control**

En pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza A(H5N1), se recomienda aislar al paciente en un cuarto con presión negativa y realizar cambios de aire de 6 a 12 veces por día. El personal de salud debe utilizar mascarilla protectora y las muestras de laboratorio deben manejarse con Nivel de Bioseguridad 3<sup>16</sup>.

Un reto en el control de la influenza es la diversidad de los reservorios animales en los que el virus es capaz de subsistir, la imposibilidad de preparar reactivos y vacunas contra todas las cepas de influenza de los reservorios animales, y por consiguiente, los subtipos víricos deben priorizarse para su preparación. Resultados preliminares han identificado a los subtipos H2, H5, H6, H7 y H9 de la influenza tipo A como muy probables de transmitirse a los humanos. La influenza tipo A que actualmente está circulando ampliamente en los humanos corresponde a los subtipos H1 y H3, los cuales siguen experimentando cambios antigénicos<sup>15</sup>.

24

#### **II.1.3.2 Situación mundial de la influenza A(H5N1) en humanos**

En 1997 en Hong Kong, la influenza tipo A(H5N1) infectó a pollos y a humanos, siendo la primera vez en que se confirmó la transmisión de este virus de influenza directamente de las aves a los humanos. Durante este brote, 18 personas fueron hospitalizadas y 6 de ellas murieron<sup>10, 15</sup>. Este brote de influenza aviar en humanos se asoció con otro en aves de corral por el mismo patógeno; la conclusión de las investigaciones fue que la convivencia cercana con las aves infectadas vivas y no el consumo de productos avícolas había sido el origen de la infección humana, para controlar este brote las autoridades mataron a cerca de 1.5 millones de pollos para eliminar la fuente del virus<sup>10, 20</sup>.

En el año 2003 se presentaron dos casos de Influenza A(H5N1) entre miembros de una familia de Hong Kong que había viajado a China, una persona se recuperó y la otra murió y no se pudo determinar cómo o cuándo se infectaron. Otro miembro de la familia murió de una enfermedad respiratoria en China pero no se le hicieron pruebas para confirmar la presencia del virus. No se reportaron casos adicionales<sup>2</sup>.

El 12 de diciembre de 2003 en la República de Corea inició un brote de influenza aviar altamente patógena en aves de corral causada por la cepa A(H5N1), que posteriormente afectó Camboya, China (incluyendo Taiwán), Corea, Indonesia, Japón, Laos, Tailandia y Vietnam<sup>2,9</sup>.

En enero del 2004 se produjo alarma cuando la OMS confirmó en muestras de laboratorio la presencia del virus de influenza aviar A(H5N1) en personas con síntomas respiratorios graves en el norte de Vietnam, con 23 casos y 18 defunciones, de los cuales 10 eran pacientes mayores de 18 años. Al 24 de febrero de los 32 casos confirmados hasta ese momento en Vietnam y Tailandia el 69% había fallecido. Este virus era antigénica y genéticamente distinto a los aislados en Hong Kong en 1997, sin evidencia de reordenamiento genético entre virus de influenza humanos y aviáres, sin asociarse con infecciones fatales entre aves de corral y silvestres. A pesar de las diferencias antigénicas y genéticas, las siguientes características clínicas fueron similares a los de 1997: la enfermedad fue grave, los síntomas iniciales fueron fiebre, anorexia, tos y linfopenia. Otros

órganos involucrados incluyeron hepatitis y daño cardíaco y renal, con diferencia en los síntomas gastrointestinales, no fueron prominentes<sup>9, 24</sup>.

Para el 25 de marzo de 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportaba en Tailandia y Vietnam 34 casos humanos confirmados en el laboratorio, de los cuales 23 (67.6%) habían fallecido por este virus, todos eran individuos previamente saludables.

Ya que todos los virus de la influenza tienen la capacidad de cambiar genéticamente y adquirir la capacidad de transmitirse de persona a persona, la emergencia de un nuevo subtipo con estas características implicaría que la población humana no tendría protección inmunológica contra él y estaríamos en riesgo de una pandemia<sup>2, 17, 18</sup>. Por lo anterior, la OMS ha iniciado acciones que incluyen apoyo a las autoridades nacionales en la investigación de brotes en Asia, producción de pruebas diagnósticas para la detección rápida de la infección H5N1 en seres humanos, producción de vacunas para la prevención y antígenos, y reactivos de laboratorio para diagnóstico en los centros nacionales de influenza<sup>1</sup>.

Desde la emergencia de la influenza aviar en enero de 2004, la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES) da seguimiento a la información sobre influenza que día a día se publica a nivel mundial a través de organismos oficiales (OMS, CDC, OPS, OIE, Eurosurveillance, etc.) y los medios de

comunicación masiva; en el cuadro siguiente presentamos el registro de casos y defunciones por influenza aviar en humanos hasta el día 08 de septiembre del 2005.

| País         | Casos confirmados por OMS |                   |                   | Defunciones según OMS |                   |                   | Casos en medios** |                   |                   | Estado mundial según OMS |
|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
|              | 2004 <sup>g</sup>         | 2005 <sup>†</sup> | ACUM <sup>‡</sup> | 2004 <sup>g</sup>     | 2005 <sup>†</sup> | ACUM <sup>‡</sup> | 2004 <sup>g</sup> | 2005 <sup>†</sup> | ACUM <sup>‡</sup> |                          |
| Indonesia    | 0                         | 1                 | 1                 | 0                     | 1                 | 1                 | 0                 | 4                 | 4                 | Fase 0, Nivel 2*         |
| Camboya      | 0                         | 4                 | 4                 | 0                     | 4                 | 4                 | 0                 | 4                 | 4                 |                          |
| Tailandia    | 17                        | 0                 | 17                | 12                    | 0                 | 12                | 17                | 5                 | 22                |                          |
| Vietnam      | 27                        | 63                | 90                | 20                    | 20                | 40                | 27                | 66                | 93                |                          |
| <b>Total</b> | <b>44</b>                 | <b>68</b>         | <b>112</b>        | <b>32</b>             | <b>25</b>         | <b>57</b>         | <b>44</b>         | <b>79</b>         | <b>123</b>        |                          |

\* Fase 0 de actividades Nivel de preparativos 2, infección humana confirmada.  
Fuente: OMS, fecha de última actualización de casos 05 de agosto de 2005.

\*\* Casos en medios de comunicación revisados hasta el 04 de septiembre de 2005.

<sup>g</sup> Casos de enero a diciembre de 2004.

<sup>†</sup> Casos acumulados desde el 1° de enero de 2005.

<sup>‡</sup> Casos acumulados desde enero de 2004.

Expertos de la OMS aseguran que no se podría evitar la diseminación del virus a escala mundial pero se podría retardar. Se estima que al virus le tomaría entre cuatro y ocho meses viajar alrededor del mundo y la vacunación sería la principal defensa de la población. Sin embargo, no se ha logrado desarrollar una vacuna eficaz. De los 190 países miembros de la OMS únicamente 36 naciones cuentan con un programa de contingencia en caso de una pandemia, entre ellas México<sup>2,17</sup>.

### II.1.3.3 Influenza humana en México

La identificación del virus de la influenza se realiza en México desde el año de 1957. En el año 2000 se llevó a cabo un reforzamiento del sistema con la incorporación y capacitación de una Red de laboratorios para el procesamiento y diagnóstico de muestras. En ese mismo año México se incorporó a la red de notificación mundial de Influenza *Flunet*, en donde semanalmente se están reportando los casos probables, confirmados y los subtipos identificados en el país<sup>21, 32</sup>.

Actualmente y con base a esta vigilancia virológica que está activa en 19 estados sabemos que los virus que se han identificado en México son similares a los virus encontrados en países como Estados Unidos y Canadá<sup>34</sup>.

En 1994 en México se tuvo el reporte de la presencia del virus H5N2 en pollos, ocasionando brotes con distribución significativa y grandes pérdidas económicas<sup>2</sup>, rastreando el virus se supo que el subtipo provenía de Asia y que de ahí pasó a EUA y a México<sup>8</sup>. En el 2004 afectó a los estados de Jalisco, San Luis Potosí y Estado de México. Actualmente circula un solo serotipo, el H5N2 (influenza aviar de baja patogenicidad), el último foco reportado fue en la región de La Laguna (Durango y Coahuila), al norte del país en abril de 2005<sup>35</sup>.

Las cepas virales de influenza humana que han sido identificadas en México, se describen a continuación:

Cepas Aisladas en los Estados Unidos Mexicanos, 1957-2003\*

| AÑO       | CEPA AISLADA  |
|-----------|---|
| 1957      | A/ASIAN/57 (H2N2)   |
| 1974-1975 | A/PORT CHALMERS/1/72, A/MEXICO/1/75 (H3N2)  |
| 1975-1976 | A/VICTORIA/3/75, A/MEXICO/4-6/76 (H3N2)   |
| 1979-1980 | A/BANGKOK/1/79 (H3N2)   |
| 1980-1981 | A/BANGKOK/1/79 (H3N2)   |
| 1983-1984 | A/AICHI/2/68 (H3N2)   |
| 1984-1985 | B/FILIPINAS/1/56, A/CHILE/1/83 (H1N1)   |
| 1987-1988 | A/LENINGRADO/360/86 (H3N2)  |
| 1990-1991 | A/WASHINGTON/15/91 (H3N2), A/BEIJING/353/89-LIKE (H3N2)   |
| 1991-1992 | A/BEIJING/353/89-LIKE (H3N2), B/PANAMA/45/90  |
| 1992-1993 | A/TAIWAN/1/86 (H1N1)  |
| 1993-1994 | A/WASHINGTON/15/91 (H3N2), A/BEIJING/32/92-LIKE (H3N2), B/PANAMA/45/90  |
| 1997-1998 | B/BEIJING/184/93, B/GUANGDONG/05/94, B/HARBIN/07/94   |
| 1999-2000 | A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1), A/SIDNEY/05/97 (H3N2), B/YAMANASHI/166/98, B/BEIJING/184/93                                   |
| 2000-2001 | A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1), A/PANAMA/2007/99 (H3N2), B/YAMANASHI/166/98   |
| 2001-2002 | A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1), A/PANAMA/2007/99 (H3N2), B/SICHUAN/379/99, B/HONG KONG/330/2001                               |
| 2002-2003 | A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1), A/PANAMA/2007/99 (H3N2), B/SICHUAN/379/99, B/HONG KONG/330/2001, A/KOREA/770/2002-LIKE (H3N2) |

\* Fuente: Manual para la Vigilancia, Diagnóstico, Prevención y Control de la Influenza, Secretaría de salud, México, 2004

### II.1.3.3.1 Situación zoonositaria actual en la República Mexicana

Desde el 17 de marzo de 2005 la Región Lagunera y Coahuila se encuentran bajo cuarentena condicionada (restricción de la movilización de animales), conforme a la NOM-054-ZOO-1996 (Establecimiento de Cuarentena para Animales y sus Productos), debido a la alerta epidemiológica generada por la detección de anticuerpos y aislamiento del virus de influenza aviar de baja patogenicidad. Las medidas restrictivas a la movilización son las de las fases del proceso de



erradicación y vacunación establecidas en la NOM-044-ZOO-1995 (Campaña Nacional contra la Influenza Aviar)<sup>34</sup>.

En relación al virus A(H5N1), por el momento no existe ningún riesgo de contraer la enfermedad, ya que no se importan aves de ninguno de los países afectados, pero debido a la proximidad de los cambios mayores de los virus de la influenza que ocurren cada cuarenta años, la Secretaría de Salud ha incrementado la sensibilidad del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y formulado el Plan Nacional de Preparación y Respuesta a una Pandemia de influenza, estableciendo los mecanismos de coordinación entre las diferentes áreas que intervienen en la atención de la salud, para contender de manera oportuna y organizada esta eventualidad<sup>21</sup>.

## **II.2 IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

Los brotes de influenza aviar de alta patogenicidad por H5N1 que iniciaron en 2003 es de particular importancia para la salud pública. En 1997, variantes de H5N1 demostraron una capacidad para infectar directamente a los humanos y han vuelto a hacerlo en 2004. La diseminación de la infección entre las aves aumenta las oportunidades de infección directa de humanos, si más personas adquieren la infección con el paso del tiempo también aumenta el riesgo de que los humanos, si están infectados conjuntamente por cepas de influenza aviar y humana, podrían

servir de recipientes de mezcla para la aparición de un nuevo subtipo con suficientes genes humanos para transmitirlo fácilmente de persona a persona<sup>24</sup>.

### **II.2.1 Riesgo de pandemia**

Además del riesgo inmediato de transmisión a los seres humanos en estrecho contacto con aves infectadas, la presencia geográfica generalizada de H5N1 aumenta las oportunidades para la coinfección humana con virus de la influenza de aves y humanos, sucesos que aumentan las oportunidades de recombinación genética y la aparición de un nuevo subtipo de influenza con potencial pandémico<sup>19, 24</sup>.

Los antecedentes históricos, la epidemiología y la ecología de los reservorios naturales permiten suponer la aparición de una nueva pandemia<sup>10</sup>.

### **II.2.2 Preparación para la próxima pandemia**

En EE.UU. sin medidas de control (vacunas, antivirales), se ha estimado mediante modelos matemáticos que una pandemia de nivel medio, podría causar<sup>36</sup>:

- 89-207 mil defunciones
- 314-734 mil hospitalizaciones
- 18-42 millones de consultas
- 20-47 millones más de enfermos

- y su impacto económico sería de 71.3 a 166.5 billones de dólares.
- Pacientes en riesgo: el 15% de la población, el 84% de estos fallece<sup>6</sup>.

#### **II.2.2.1 Importancia de la preparación**

Los brotes recientes de Influenza Aviar en Hong Kong, en 1997, 1998, 2002 y la diseminación actual de brotes en aves de corral en Asia, muestran la importancia de prepararse para una pandemia. Es importante completar planes que respondan pronto y adecuadamente. Aunque la transmisión persona a persona es rara, y no ha continuado por más de una persona, todos los virus de influenza tienen la capacidad de mutar, por lo que existe preocupación de que el virus sea capaz de infectar a humanos y transmitirse fácilmente de una persona a otra. Ya que estos virus no infectan comúnmente a los humanos, hay poca o nula respuesta inmune contra ellos en la población humana. Si el virus fuera capaz de infectar personas y transmitirse fácilmente de persona a persona, podría comenzar una pandemia de influenza. Nadie puede predecir cuando, hay que prepararse<sup>20, 27</sup>.

#### **II.2.2.2 Plan Nacional de Preparación y Respuesta a una Pandemia de Influenza**

Ante la proximidad de los cambios mayores de los virus de la influenza y anticipándose a la probable ocurrencia de una pandemia, la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos ha elaborado también su Plan Nacional de Preparación y Respuesta<sup>38</sup>, en el se establecen los mecanismos de coordinación

entre las diferentes áreas que intervienen en la atención de la salud, para contender de manera oportuna y organizada esta eventualidad.

Los objetivos de este plan son los siguientes:

- asegurar la coordinación, toma de decisiones y comunicación efectiva entre los diferentes niveles de atención y a la población en general,
- protección del personal del equipo que interviene,
- fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y virológica de la influenza en humanos y animales,
- definición de estrategias de vacunación dirigidas a grupos prioritarios y monitoreo de la seguridad y efectividad de la vacuna,
- uso racional de medicamentos antivirales para evitar la resistencia a los mismos y atención médica
- reserva estratégica de medicamentos e insumos; e implementación de medidas para disminuir la diseminación de la enfermedad, basadas en la evolución pandémica.

Con el fin de identificar las diferentes etapas de desarrollo de una Pandemia de Influenza, se definieron cinco etapas:

- Etapa prepandémica
- Etapa prepandémica con casos en Asia
- Etapa pandémica con casos en dos continentes, no en América

- Etapa pandémica con casos en dos continentes, incluyendo América
- Etapa pandémica con casos en México
- Difusión y movilización social

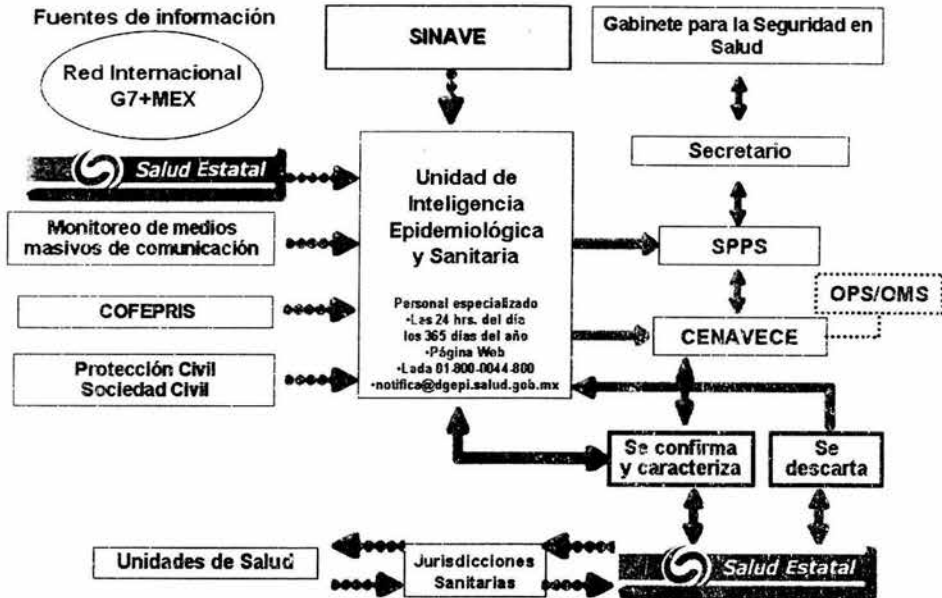
Cada etapa contiene líneas de acción específicas (coordinación, vigilancia epidemiológica y sanitaria, reserva estratégica, atención médica, difusión y movilización social).

Un punto clave del plan es el tiempo de la velocidad de respuesta, el cual es determinante para asegurar la protección de la población vulnerable por la ocurrencia de situaciones que pueden convertirse en una crisis, por lo que incluye la realización y evaluación de simulacros de atención. El eje central del sistema de notificación oportuna de casos de influenza es la Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES), encargada de vincular el flujo de información entre los sistemas de salud (jurisdicciones sanitaria, unidades de salud, servicios de salud estatales, CENAVECE, SINAVE, OPS, OMS), las instituciones y dependencias del gobierno federal (COFEPRIS, gabinete para la seguridad en salud, SPPS, Protección Civil), y la sociedad civil que intervienen en el plan

Los datos que deberán estar disponibles para toma de decisiones son entre otros, información de los sistemas de transporte, lugares de concentración, necesidades

de reactivos, vacunas, antivirales y medicamentos, ocupación hospitalaria y saturación de servicios.

### Sistema de Notificación



Entre las líneas de acción que propone el plan se contempla la estimación de casos de influenza con base poblacional, el análisis de los datos de las unidades centinelas, la identificación de áreas y factores de riesgo para la transmisión en humanos. Lo anterior ayudará a la identificación oportuna de brotes en humanos y animales, proveer la atención médica y hospitalaria y la seguridad del personal de salud, además de proporcionar el tiempo disponible para preparar las intervenciones y proponer medidas para evitar la diseminación de la enfermedad.

## II.3 CONCEPTOS BÁSICOS DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES

Para desarrollar un modelo matemático, debemos tener presentes los conceptos fundamentales acerca de la dinámica de transmisión de enfermedades y de epidemias, los cuales se explican a continuación.

### II.3.1 Estados de infección dentro de un huésped

La historia natural de la infección dentro de un huésped puede ser descrita en función de su contagiosidad o enfermedad, ambas comienzan con la infección exitosa de un hospedero susceptible. La **historia natural de la contagiosidad** incluye el **período de latencia**, intervalo de tiempo desde la infección hasta que se vuelve contagioso, y el **período de contagiosidad**, tiempo durante en el cual el huésped puede infectar a otro huésped o vector. Eventualmente el huésped se vuelve no contagioso, por resolución de la infección, desarrollo de inmunidad, o defunción. El huésped puede también volverse no contagioso mientras alberga al microorganismo. El huésped puede ser un portador asintomático si se recupera de la enfermedad pero permanece contagioso<sup>39</sup>.

La **historia natural de la enfermedad** en el huésped infectado incluye el **período de incubación**, el tiempo desde que se infecta hasta que desarrolla la enfermedad sintomática y el **período sintomático**. La probabilidad de desarrollar enfermedad sintomática después de ser infectado depende de la **patogenicidad**

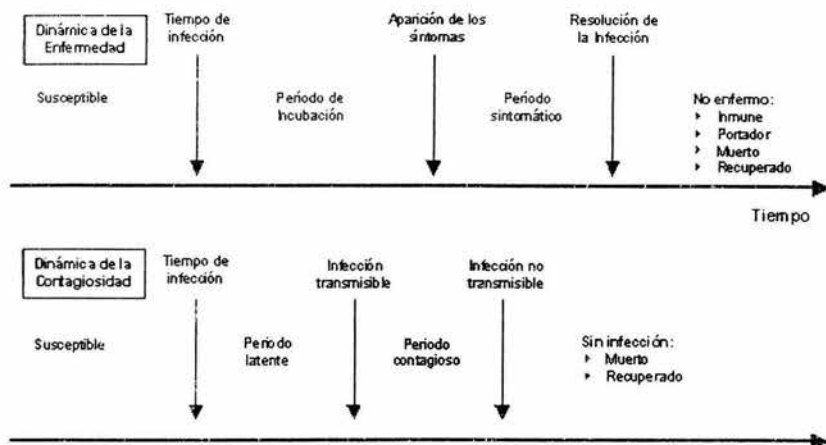
del agente y de la susceptibilidad del huésped. El huésped deja el estado sintomático porque se recupera o muere. Si el microorganismo provocó respuesta autoinmune, los síntomas pueden continuar incluso cuando el microorganismo es eliminado. Un **caso subclínico o infección silente** es una infección que no produce síntomas en el huésped. Los casos inaparentes pueden ser contagiosos<sup>40</sup>.

Mientras el proceso de enfermedad y su tiempo de evolución son importantes para la persona infectada y el médico, la dinámica de la contagiosidad es importante para la propagación del microorganismo y la salud pública. La relación entre estas dos líneas de tiempo es específica para cada microorganismo y puede tener implicaciones importantes para el diseño de estudios, modelaje y salud pública. Elveback desarrolló un modelo de influenza que distinguió entre enfermedad y tasas de ataque de infección. Las personas infectadas se vuelven contagiosas, pero sólo una fracción de ellos desarrolla enfermedad clínica.

En muchos estudios de agentes infecciosos, es más fácil usar enfermedad clínica como consecuencia, en vez de infección, ya que la infección puede ser difícil de determinar. Si muchas infecciones son subclínicas, usar enfermedad clínica resultaría en subestimar el nivel de exposición a la infección en la población. La estimación de los periodos de incubación y de latencia pueden ser difíciles de determinar ya que el momento de la infección y la instalación de los síntomas son difíciles de identificar.



### Líneas de tiempo de la historia natural para la enfermedad y la infección



Tomado de: *Epidemiologic Methods for the Study Of Infectious Disease*, Oxford University Press, 2001

### II.3.2 Modelos de transmisión

La transmisión de un huésped a otro es fundamental para la supervivencia de la mayoría de agentes infecciosos. Cada microorganismo tiene su ciclo de vida propio, sus modos de transmisión, dinámicas de población, procesos evolutivos, interacciones moleculares e inmunológicas con su huésped. El ciclo de transmisión puede involucrar o no un insecto o vector y su ecología. Los estudios y las intervenciones necesitan tomar en cuenta la transmisión, dinámica y biología de cada agente infeccioso.

Algunos principios de transmisión y dinámica son comunes a muchas de las enfermedades infecciosas. Ya que la población humana es el nicho ecológico del

agente infeccioso, algunos de los principios generales provienen de las teorías poblacionales, evolución y ecología. Otros principios tienen sus orígenes en la epidemiología de las enfermedades infecciosas<sup>39</sup>.

**Transmisión de un agente infeccioso de un huésped contagioso a un huésped susceptible durante el contacto**



La probabilidad de transmisión depende de:

- Tipo de contacto
- Microorganismo
- Huésped Contagioso
- Huésped Susceptible

---

Tomado de: *Epidemiologic Methods for the Study Of Infectious Disease*, Oxford University Press, 2001

Una medida del éxito de un agente infeccioso es cuán efectivamente se transmite. **La probabilidad de infección "p"** es la probabilidad de que en un contacto entre una fuente contagiosa y un huésped susceptible, ocurra la transferencia exitosa del agente de tal forma que éste último se infecte.

La probabilidad de infección es una cantidad clave en epidemiología y en modelos de enfermedades infecciosas.

### II.3.2.1 Modelos binomiales de probabilidad de infección

El modelo binomial de transmisión puede ayudar a contestar las siguientes preguntas. ¿Cuál es el efecto de una intervención en una población? ¿Cómo interpretamos las suposiciones sobre cómo un factor de riesgo o intervención afectan la probabilidad de transmisión? ¿Qué tan bien se transmite un agente infeccioso?

Cuando se tienen los datos apropiados, el modelo binomial se puede usar para estimar la probabilidad de transmisión<sup>46</sup>.

La idea básica del modelo binomial es que la exposición a la infección ocurre en contactos discretos y que cada contacto es independiente de otro. Definimos “ $p$ ” como la probabilidad de infección durante un contacto entre una persona susceptible y una persona contagiosa u otra fuente de infección. Entonces la probabilidad de que la persona susceptible no se infecte durante el contacto es “ $q=1-p$ ”.

La cantidad “ $q$ ” se llama probabilidad de no infección (escape). Por ejemplo, si la probabilidad de infección para una enfermedad es  $p=0.10$ , entonces la probabilidad de escape para un contacto es  $q=1-p=0.90$ . Si una persona susceptible tiene  $n$  contactos con personas contagiosas, entonces, asumiendo que todos los contactos son igualmente contagiosos e independientes, la probabilidad de escapar de la infección de todos los  $n$  contactos es “ $q^n=(1-p)^n$ ”. La

probabilidad de ser infectado después de  $n$  contactos con personas contagiosas es " $1-q^n = 1-(1-p)^n$ "<sup>40</sup>. Si suponemos que una persona tiene contacto con 6 personas contagiosas, la probabilidad de que se infecte sería igual a " $1-0.9^6 = 1-(1-0.1)^6 = 0.404$

### II.3.2.2 Otros Modelos de transmisión

Otra forma de modelar la probabilidad de infectarse es simplemente multiplicando el número de contactos con los individuos " $n$ " contagiosos por la probabilidad de infección (" $p$ "),  $np$ ". Tomando el ejemplo anterior, se tiene que  $np = 6 \times 0.1 = 0.6$ . La probabilidad marca límites entre 0 y 1, tanto " $n$ " ó " $p$ " ó ambas necesitan ser pequeñas; otra expresión muy utilizada para la probabilidad de no infectarse es " $\exp^{-np}$ ", así la probabilidad de infectarse es  $1 - \exp^{-np}$ . En el ejemplo ya mencionado, la probabilidad de no infectarse es  $\exp^{-6 \times 0.1} = \exp^{-0.6} = 0.549$  y la probabilidad de infectarse es  $1 - \exp^{-0.6} = 0.451$ . Comparando esto con la probabilidad de infectarse calculada en el modelo binomial (0.404) son similares<sup>45</sup>.

En el ejemplo anterior la probabilidad de transmisión es alta, y el producto de " $np$ " es grande. Si la probabilidad de transmisión o la tasa de contacto son muy pequeñas, los 3 métodos para calcular la probabilidad de infectarse proporcionan respuestas similares.

Supóngase 6 contactos infecciosos en un día, con una probabilidad de transmisión de infección de  $p=0.001$ . Usando el modelo binomial, la probabilidad de infectarse es  $1-(1-p)^n = 1-(0.999)^6 = 0.00599$ . Usando la expresión exponencial, la probabilidad de infectarse es  $1-\exp(-6 \times 0.001) = 0.00598$ , y basada en la expresión simple,  $np = 6 \times 0.001 = 0.006$ .

### II.3.2.3 Modelos continuos para la probabilidad de infección.

El modelo binomial asume contactos o unidades de tiempo discretas, otro enfoque para modelar la probabilidad de infectarse asume que los contactos ocurren en tiempo continuo. Este modelo está usualmente basado en la tasa de contactos por unidad de tiempo, la cual denotamos como “ $c$ ”. Por lo tanto, “ $\beta$ ” es la probabilidad de estar infectado por unidad de tiempo si todos los contactos son con personas contagiosas.

De manera análoga al modelo discreto, las expresiones “ $\exp(-\beta)$ ” y “ $1-\exp(-\beta)$ ” son las probabilidades de escapar a la infección o de infectarse por unidad de tiempo, respectivamente. Si la exposición ocurre en un período “ $\Delta t$ ”, entonces las probabilidades de escape o de infección son “ $\exp(-\beta\Delta t)$ ” y “ $1-\exp(-\beta\Delta t)$ ”, respectivamente. Los datos necesarios para usar este enfoque y estimar la probabilidad de transmisión son la tasa de contactos con personas contagiosas por unidad de tiempo, el intervalo y el estatus de infección de cada persona en el estudio<sup>39</sup>.

#### II.3.2.4 Contactos con personas de estatus de infección desconocido

Algunas veces los contactos se realizan con personas de estatus de infección desconocido. Se le llama " $Pu$ " a la probabilidad que un individuo con el que se tiene el contacto es contagioso, entonces la probabilidad de ser infectado por un contacto de estatus de infección desconocido es " $pPu$ ". La cantidad " $p$ " no es una probabilidad de transmisión estrictamente, sino una probabilidad de infección<sup>42</sup>.

La probabilidad de escapar a la infección del contacto con alguien de estatus de infección desconocido es " $1-pPu$ ". Bajo el modelo binomial, la probabilidad de infectarse después de  $n$  contactos es " $1-(1-pPu)^n = 1-(1-pu)^n$ ".

Supongamos el ejemplo ya mencionado, con una " $p$ "=0.3 pero con 6 contactos con estatus de infección desconocido. Si los individuos son escogidos aleatoriamente de una población con una prevalencia para esa enfermedad de  $Pu=0.4$ , entonces la probabilidad de ser infectado después de 6 contactos es  $1-(1-0.3 \times 0.4)^6 = 0.54$ .

Puede desarrollarse una expresión análoga para la probabilidad de infección para el modelo de tiempo continuo, la probabilidad de infectarse por unidad de tiempo es igual a la tasa de incidencia o tasa de riesgo de infección. Una expresión para la tasa de incidencia, " $I$ ", como función de la probabilidad de infección y la

prevalencia es " $TI = \beta PE$ ". Esta expresión para la tasa de incidencia como función de la prevalencia es una relación fundamental de sucesos dependientes (Ross, 1916) en enfermedades infecciosas.

La probabilidad de escapar a la infección dentro de un periodo " $\Delta t$ " es " $\exp(-\beta P \Delta t)$ " y de infectarse es " $1 - \exp(-\beta P \Delta t)$ ". A nivel poblacional, la probabilidad de infectarse en algún periodo de tiempo se relaciona con la proporción de la incidencia.

### II.3.3 Número Reproductivo Básico, $R_0$ .

La tasa reproductiva " $TR$ " es el potencial que tiene una enfermedad contagiosa para transmitirse de persona a persona en una población. Depende del riesgo de transmisión en un contacto y de la frecuencia de los contactos. Los determinantes de " $TR$ " son: 1) la probabilidad de transmisión de un contacto entre un huésped contagioso y un huésped susceptible, 2) la frecuencia de contactos en la población, 3) la contagiosidad de la persona, y 4) la proporción de la población que ya está inmune<sup>42</sup>.

La transmisión de enfermedades infecciosas depende de las características del patógeno o del huésped y de los patrones de contacto en la sociedad en estudio (¿Quién se encuentra con quién, con qué frecuencia y qué tipo de contacto tienen?).

El intervalo serial o tiempo de generación de las enfermedades que se transmiten de persona a persona es el tiempo entre la aparición de síntomas en generaciones sucesivas, es decir es el tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas en el caso primario y el inicio de síntomas en el caso secundario. Si la persona es contagiosa antes de desarrollar los síntomas, el intervalo serial será más corto que el tiempo de incubación<sup>44</sup>.

El número reproductivo básico se llama  $R_0$  (*en inglés se pronuncia como "R nought"*) es el número promedio de individuos directamente infectados por un caso infectado durante su periodo de contagiosidad cuando ingresa a una población totalmente susceptible<sup>39, 40, 45, 46</sup>.

La tasa de reproducción real disminuye conforme la infección se propaga, pero "TR" no es afectada por ésta,  $R_0$  es una abstracción. Para calcular una  $R_0$  promedio debemos primero introducir un caso en periodo de contagiosidad en una población y contar el número de casos secundarios. Una vez que la epidemia está desarrollándose la tasa de reproducción se denota simplemente como "TR". La condición necesaria para una que surja una epidemia es que  $R_0$  sea mayor a 1. Esto significa que cada persona infectada en promedio infecta a más de una persona. Los tres posibles escenarios son los siguientes:

- $R_0 < 1$  la enfermedad eventualmente desaparece
- $R_0 = 1$  la enfermedad se vuelve endémica



- $R_0 > 1$  habrá una epidemia

Si  $R_0 < 1$ , cada nueva onda de infección en la población consistirá de menos individuos que la anterior y eventualmente la enfermedad desaparecerá. Si  $R_0 = 1$ , entonces habrá aproximadamente el mismo número de personas infectadas todo el tiempo (endemia), y si  $R_0 > 1$ , habrá un número creciente de individuos infectados (epidemia)<sup>39</sup>.

Si las personas se vuelven inmunes después de la infección, conforme pasa el tiempo más y más personas se vuelven inmunes y en algún punto la mitad de la población se habrá vuelto inmune a la enfermedad. Esto significa que de todos los contactos de un caso en periodo de contagiosidad con otras personas, sólo transmitirán la infección a la mitad y "TR" habrá caído a la mitad del valor original de  $R_0$ . Mientras más individuos se vuelvan inmunes, la tasa de reproducción real continuará cayendo por debajo de 1 y la epidemia eventualmente desaparecerá.

Este razonamiento tiene implicaciones en las coberturas vacunales, si en vez de permitir que la infección natural aumente la proporción de individuos inmunes, vacunamos a la población contra una enfermedad para prevenir epidemias<sup>44</sup>.

Para prevenir epidemias de una enfermedad, la proporción de la población que debe ser inmunizada es igual a 1 menos el inverso de  $R_0$ :

$$p_i = 1 - 1/R_0$$

Ya que no todas las vacunas son 100% efectivas, los inmunizados pueden ser menos que los vacunados.

El nivel de inmunidad en una población que previene epidemias (aunque algunas transmisiones sigan ocurriendo) se llama **inmunidad de grupo**. Cuánto más alta es la  $R_0$  para una enfermedad, mayor proporción de la población tendrá que ser vacunada para alcanzar inmunidad de grupo.

Este razonamiento usó la OMS cuando elaboró una estrategia para erradicar la viruela en los 60's y para erradicar el sarampión de los EE.UU. en esa misma época<sup>39, 44</sup>.

### II.3.3.1 ¿Que Determina $R_0$ ?

La fórmula básica para calcular el valor real de  $R_0$  es:

$$R_0 = pck$$

Donde " $p$ " es la probabilidad de infección, " $c$ " es el número de contactos que una persona promedio en la población tiene normalmente por unidad de tiempo (en ausencia de enfermedad) y " $k$ " es la duración del periodo de contagiosidad de una persona infectada en la misma unidad de tiempo que  $c$ <sup>40</sup>.

Muchas medidas en salud pública para prevenir la transmisión de infecciones permiten disminuir el riesgo de transmisión por contacto “ $p$ ”, como usar cubrebocas, el lavado de manos, etc.

“ $c$ ”, el número promedio de contactos que una persona tiene por unidad de tiempo (tasa de contacto), es diferente según el modo de transmisión. Para estimar la transmisión de un resfriado común, debe conocerse el número de personas que normalmente pasarían dentro de la distancia de estornudo (91.4 cms)<sup>50</sup> —o que estrechen la mano de la persona en periodo de contagiosidad— en un día.

El aislamiento de casos es una medida de salud pública que permite disminuir “ $c$ ”, aunque frecuentemente no es efectivo.

“ $k$ ”, la duración promedio de la contagiosidad, es una constante biológica para cualquier enfermedad. A menudo con antibióticos se puede acortar “ $k$ ”, y ésta es una de las instancias donde la epidemiología de las enfermedades infecciosas es única, el tratamiento de enfermos reduce el riesgo a otros, aunque esto no aplica para todas las infecciones<sup>39, 40</sup>.

### II.3.3.2 Una fórmula aproximada para $R_0$

Cuanto mayor sea el valor de  $R_0$  para una infección que está diseminándose ampliamente en la población por contacto diario, más grande será el riesgo de

encontrar esta infección a inicios de la vida. Si el riesgo de transmisión es alto y si muchas personas son contagiosas, las oportunidades de que muchos niños sean infectados son altas. Son estas infecciones, las enfermedades de la niñez, las que tienen una  $R_0$  alta y confieren inmunidad duradera, ya que prácticamente todos los expuestos a ella son infectados en la infancia y quedan protegidos contra la enfermedad. Para dichas enfermedades existe una fórmula para estimar la  $R_0$  si se conoce la edad promedio de infección:  $R_0 = 1 + L/A$

Donde "L" es la esperanza de vida promedio de los individuos de la población, y "A" es la edad promedio de infección<sup>39, 40, 44</sup>.

#### **II.3.4 Dinámica de infección de la población.**

Bajo ciertas circunstancias un agente infeccioso invadirá y se establecerá en una población huésped susceptible, resultando en una epidemia que posteriormente terminará. Algunos agentes infecciosos invadirán y después de una infección inicial persistirán volviéndose endémica, con transmisión estacional u otro patrón epidémico.

#### **II.3.5 Proceso de contacto y mezclado aleatorio.**

Para describir la transmisión de un agente infeccioso en una población humana, es necesario describir cómo los huéspedes humanos y algunos vectores entran en

contacto para que el agente infeccioso pueda transmitirse<sup>46</sup>. Hay diferentes maneras de pensar sobre cómo los individuos en las poblaciones entran en contacto. Uno es que la población se comporte como "moléculas de gas" con la tasa de contacto determinada por la densidad<sup>39</sup>.



Mezclado aleatorio. Las siluetas negras representan personas infectadas. Las siluetas blancas representan personas susceptibles

Si las personas fueran "presionadas" a estar más cerca como en un ambiente urbano, contactarían el uno con el otro con más frecuencia que si ellos estuvieran distribuidos con menor densidad, como en un ambiente rural. Por lo tanto, para enfermedades como sarampión, influenza o parotiditis que se transmiten vía aérea o por gotitas, la densidad de población juega un papel importante en la determinación del valor  $R_0$ . Existen situaciones en la que la  $R_0$  está más influenciada por el comportamiento social por ejemplo, en enfermedades transmitidas sexualmente. En muchos casos, la densidad y el comportamiento

social jugarán un rol en determinar las tasas de contacto y los patrones de mezcla<sup>39, 44, 46</sup>.

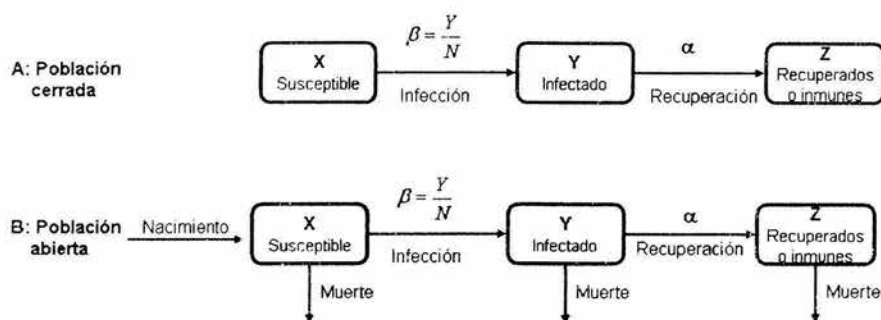
Sin tener en cuenta cómo los contactos se presentan, el supuesto más simple sobre el patrón de contacto en una población es el *mezclado aleatorio*. Bajo este supuesto, cada persona tiene igual oportunidad de tener contacto con otra persona. Como consecuencia, cada persona tiene igual probabilidad de estar expuesto a una infección ya que cada persona tiene la misma probabilidad de tener contacto con una persona infecciosa. El supuesto de igual exposición a la infección de personas en los grupos de comparación, es importante en muchos estudios de intervenciones y factores de riesgo afectando la susceptibilidad. Designamos “c” a la tasa de contacto constante que no cambia en el tiempo en una población que se mezcla aleatoriamente<sup>44, 46</sup>.

### **II.3.6 Estatus de la población huésped.**

Si se escoge modelar una enfermedad infecciosa, las personas en la población humana pasarán por tres estatus diferentes. Comienzan como susceptibles, denotados por “X”, luego se convierten en infectados y contagiosos, denotados por “Y”, después de lo cual se recuperan con inmunidad, “Z”.

Los modelos de este tipo de proceso de infección se llaman modelos SIR (susceptibles, infectados y recuperados). Otro ejemplo es el modelo SIS

(susceptible, infectado y susceptible) en el cual las personas se recuperan sin inmunidad y se vuelven susceptibles de nuevo<sup>39, 40, 44, 45</sup>.



**Modelo de transmisión para una enfermedad infecciosa en una población huésped.** Los tres compartimentos representan los huéspedes susceptibles (X), infectados (Y) e inmunes (Z) en el tiempo  $t$ . El total de la población hospedera es  $N = X + Y + Z$ . Los huéspedes X se infectan con una tasa de incidencia (fuerza de la infección) de  $\beta Y/N$ , donde  $\beta$  es la tasa de infección y  $Y/N$  es la prevalencia de huéspedes infectados en el tiempo  $t$ . La tasa de recuperación es  $\alpha$ . Las flechas representan las transiciones dentro y fuera de los compartimentos. Tomado de: *Epidemiologic Methods for the Study Of Infectious Disease*, Oxford University Press, 2001.

Para referirnos a las clases poblacionales Susceptibles, Infectados y Recuperados dentro de las ecuaciones usaremos la notación “XYZ”, en vez de SIR, y se asumirá que todas las personas del compartimento de Infectados son a su vez contagiosos. Si estos son los tres únicos estados posibles, cada persona en una población de  $N$  individuos está en cada uno de ellos, donde “ $X(t)$ ” es el número de personas susceptibles al tiempo  $t$ , “ $Y(t)$ ” es el número de infectados, y “ $Z(t)$ ” es el número de inmunes o recuperados. Este modelo simple ignora los períodos de latencia e incubación y asume que la infección, enfermedad e infecciosidad ocurren simultáneamente<sup>46</sup>.

El modelo SIR podría ser una representación simplificada para influenza, sarampión o varicela. Hay 2 formas de entrar y 2 formas de dejar una población. Los individuos pueden entrar a una población al nacer o al inmigrar.

En una población cerrada no hay nacimientos, inmigración, defunciones o emigración. Consideremos una población cerrada de  $N$  inicialmente susceptible que se asume están aleatoriamente mezclados con una tasa de contacto "c". La población es análoga a una cohorte cerrada. Inicialmente, al tiempo  $t = 0$ , todos en la población son susceptibles " $X$ "<sup>40, 44</sup>.

### II.3.7 Dinámica de una epidemia.

Suponga que un microorganismo como el virus de la influenza es introducido en una población cerrada por una persona que entra en estado infectado "Y". Una o varias personas contagiosas podrían entrar a una población  $N$  inicialmente susceptible, considerando un modelo determinístico, no caótico, que siempre da la misma respuesta y usualmente soluciona ecuaciones para poblaciones y no para individuos discretos.

La infección se transmite desde el primer infectado al número promedio  $R_0$  de susceptibles. Si las personas se recuperan en una tasa " $\alpha$ ", entonces serán infecciosos en promedio para el período de tiempo " $k=1/\alpha$ ". Si  $R_0 > 1$ , la epidemia



se propagará. El primer infectivo eventualmente se recupera con inmunidad al estado "Z", mientras la infección se propaga de aquellos que están infectados a los susceptibles. Ej. El número de infectados " $Y(t)$ ", aumenta inicialmente. Conforme la epidemia se transmite, el número de susceptibles, " $X(t)$ " disminuye, mientras el número de personas recuperadas, " $Z(t)$ ", comienza a aumentar<sup>40, 45, 46</sup>.

La incidencia y la prevalencia de infección aumentará hasta que el número de susceptibles disponibles se convierte en un factor limitante. Entonces el número de nuevos casos y la prevalencia comenzará a disminuir hasta que el microorganismo muere y ninguna persona se encuentra en el compartimiento de infectados, " $Y(t)$ ".

Un microorganismo en una población cerrada donde las personas se recuperan con inmunidad duradera inevitablemente morirá, ya que la clave para la persistencia en una población hospedera es el continuo suministro de susceptibles. Los susceptibles pueden producirse por nacimientos o inmigración dentro de la población, o por recuperación sin inmunidad o por *advertencia* de la inmunidad después que se adquiere. En este ejemplo de población cerrada no se producen nuevos susceptibles<sup>42, 46</sup>.

La dinámica de una epidemia está determinada por tres diferenciales o ecuaciones diferenciales que expresan la tasa de cambio del número de personas en cada uno de los tres estados. La tasa al tiempo  $t$  en el cual las personas dejan el

compartimiento de susceptibles “ $X$ ” y se convierten en infectados es la tasa de incidencia “ $TI(t)$ ” o tasa de riesgo o fuerza de infección. La prevalencia de infectados al tiempo  $t$ , “ $PE(t)$ ” es el número de personas infectadas, “ $Y(t)$ ”, dividido por el tamaño de la población  $N$ , o “ $Y(t)/N$ ”. La expresión para la tasa de incidencia como función de la prevalencia en la epidemia es

$$TI(t) = \beta PE(t) = \beta \frac{Y(t)}{N}$$

Esta es la expresión dependiente resultante. El aumento en el número de susceptibles, la población en riesgo de volverse infectados, “ $\Delta x(t)$ ”, por un intervalo de tiempo chico, “ $\Delta t$ ”, al tiempo  $t$  iguala la tasa de incidencia “ $TI(t)$ ”, multiplica el tamaño de la población en riesgo, “ $X(t)$ ”<sup>41, 42</sup>.

El aumento en el número de infectados, “ $\Delta Y(t)$ ”, es la diferencia entre el número de nuevos infectados y el número de infectados desarrollando inmunidad en el intervalo. El número de infectados desarrollando inmunidad en el intervalo “ $\Delta t$ ” es el cambio en el número de recuperados, “ $\Delta Z(t)$ ”. Las 3 ecuaciones diferenciales para el modelo epidémico serían

Aumento en susceptibles:

$$\frac{\Delta X(t)}{\Delta t} = TI(t)X(t) = -\beta \frac{Y(t)}{N} X(t)$$

Aumento en infectados:

$$\frac{\Delta Y(t)}{\Delta t} = \beta \frac{Y(t)}{N} X(t) - \alpha Y(t)$$

Aumento en recuperados:

$$\frac{\Delta Z(t)}{\Delta t} = \alpha Y(t)$$

Podemos asociar aspectos del proceso epidemiológico con medidas epidemiológicas comunes. Una estimación de la tasa de incidencia " $TI(t)$ ", estima " $\beta Y(t)/N$ ". Un estudio transversal para estimar prevalencia, " $PE(t)$ ", de infección real y produce un estimado de " $Y(t)/N$ ".

El número de nuevas infecciones en un intervalo de tiempo estima " $[\beta Y(t)/N]\Delta t$ ", la tasa de incidencia multiplica el  $n$  por el evento por el intervalo de tiempo. El proceso epidémico de una enfermedad que produce inmunidad duradera en una población cerrada siempre aumenta o disminuye. Una consecuencia importante para conducir estudios en epidemias en poblaciones cerradas es que no hay estado estacionario del proceso de enfermedad. Por lo tanto los métodos epidemiológicos, diseños de estudio, o métodos analíticos que asumen estacionalidad del proceso de enfermedad no son aplicables bajo condiciones de epidemias<sup>39, 42, 46</sup>.

El proceso epidémico además depende de la biología de la población. Ya que  $R_0$  es el producto de la tasa de contacto, la probabilidad de transmisión, el período de contagiosidad, en este modelo, " $R_0 = \beta/\alpha$ ". El número esperado de nuevos casos

por huésped infectado disminuye de  $R_0$  a " $TR=R_0x$ ", donde " $x=X(t)/N$ ", la proporción que permanece susceptible al tiempo  $t$ . La epidemia alcanza su pico y comienza a disminuir cuando  $TR$  es menos a  $1/R_0$ , ya que " $X(t)/N$ " es menos que  $1/R_0$ , esto es, cuando la proporción de la población que sigue susceptible se vuelve menor que el recíproco del número reproductivo básico. No todos los susceptibles necesitan volverse infectados antes de que el microorganismo muera. A mayor  $R_0$ , pocos susceptibles quedarán cuando la epidemia llegue a su pico y más pocos serán dejados antes al fin de la epidemia. Por lo tanto la proporción de incidencia, o tasa de ataque, después de una epidemia proporciona información de  $R_0$ . Si una intervención redujo algún aspecto de  $R_0$ , entonces la intervención resultaría en el pico de la epidemia cuando una mayor proporción de la población continúa susceptible, y menos personas se infectarían antes de que la epidemia se terminara<sup>39, 40, 44, 46</sup>.

### **II.3.8 Transmisión en una población abierta.**

Una población abierta puede tener personas entrando o saliendo, o ambas cosas. En una población abierta, los susceptibles forman una cohorte dinámica con la población en riesgo cambiando en el tiempo. En una población abierta, si la restauración del compartimento de los susceptibles es más rápida que la dinámica del microorganismo, éste no necesariamente desaparece. El microorganismo puede: invadir la población, establecerse, persistir o volverse endémico<sup>39, 40, 46</sup>.

Es posible que el microorganismo desaparezca si la restauración de los susceptibles no es tan rápida como la adquisición de la inmunidad contra el organismo. Los microorganismos pueden persistir brincando de una población a otra, y luego regresando una donde los susceptibles se hayan restaurado.

Cuando una enfermedad se introduce a una población, hay un período en que la dinámica no es estacionaria; por lo que no pueden usarse métodos epidemiológicos que asumen estacionalidad del proceso de enfermedad durante la fase epidémica. Si el agente infeccioso alcanza equilibrio dinámico pueden aplicarse algunas relaciones. Una población abierta con una cohorte dinámica en riesgo de infección está a disposición de la mayoría de diseños de estudio usados en cohortes dinámicas. Por lo tanto, al seleccionar diseños de estudio y métodos de análisis, necesitamos considerar la dinámica de transmisión está en equilibrio o cambiando.

### **II.3.9 Dinámica del huésped.**

La dinámica del agente infeccioso dentro de un huésped puede describirse también con modelos dinámicos que describen la interacción del microorganismo con células inmunes o anticuerpos que podrían atacarlo, y sus células blanco dentro del huésped<sup>46</sup>.

Se usan conceptos similares de teoría poblacional para modelar dinámicas del agente infeccioso dentro del huésped y para modelar la circulación del agente infeccioso en poblaciones humanas.

#### II.3.9.1 Modelos de cadena binomial.

Los modelos determinísticos dinámicos, de acción de masa, son útiles para la investigación científica y cuestiones biológicas; no han sido muy usadas para estimar cantidades de interés. Los **modelos de cadena binomial** son modelos dinámicos desarrollados a partir del modelo binomial simple, asumiendo que la infección se transmite de individuo a individuo en poblaciones con unidades discretas de tiempo produciendo cadenas de infección gobernadas por la distribución de probabilidad binomial<sup>44</sup>.

La distribución esperada de infecciones en un conjunto de poblaciones después de varias unidades de tiempo, pueden ser calculadas de la aplicación del modelo de **cadena binomial secuencial**. Ejemplo de éstos son los modelos de Reed-Frost y Greenwood, el modelo de Reed-Frost asume que la exposición en dos o más personas infectadas al mismo tiempo, son exposiciones independientes. El modelo de Greenwood asume que equivale a exponerse a una sola persona infectada<sup>44, 48</sup>.

Ejemplo de modelo de cadena binomial de Reed-Frost, considera la infección en un **grupo** de tres individuos, una persona es infectada y las otras dos son

inicialmente susceptibles. Se asume que el infectado inicial ya no es infectado después de la primera unidad de tiempo. En la primera unidad de tiempo pueden suceder tres cosas: ninguno de los dos se infecta, ambos se infectan, uno se infecta<sup>39, 44, 42, 48</sup>.

La probabilidad de que ninguno se infecte es la probabilidad de que ambos escapen de la infección " $q^{2n}$ "; en este caso, la cadena se termina, por lo que la probabilidad de esta cadena es  $q^2$ . Si ambos susceptibles se infectan en la primer unidad de tiempo, la cadena se termina, la probabilidad de que ambos se infecten en la primer exposición es " $p^{2n}$ ". La probabilidad de que una persona se infecte y la otra no " $pq$ ", ya que esto puede suceder de dos formas, la probabilidad de que uno se infecte en la primer unidad de tiempo es " $2pq$ ". Si un susceptible se infecta en la primer unidad de tiempo, entonces éste nuevo infectivo puede exponer al último susceptible, la exposición del último susceptible puede tener dos resultados, que se infecte o que no se infecte, con probabilidades " $p$ " o " $q$ ", respectivamente. Las probabilidades de cadena son " $2pq \times p = 2p^2q$  y  $2pq \times q = 2p^2q$ "<sup>39, 49, 44, 45</sup>.

Hay dos diferentes cadenas en las cuales se infectan tres personas. Si no fuéramos capaces de observar las cadenas reales, no conoceríamos el camino que la cadena hubiera tomado, tendríamos solo los datos finales (distribución de tamaño final). La  $R_0$  en este modelo, asumiendo que la duración de la contagiosidad es una unidad de tiempo, " $k=1R_0 = pN$ " o " $R_0=p(N-1)$ ", si hay un infectado inicial<sup>41, 44, 46</sup>.

En modelos determinísticos, si  $R_0 > 1$ , siempre despegar. Si  $R_0 < 1$ , nunca.

La probabilidad de que una epidemia no se propague de las personas infectadas inicialmente se llama **Probabilidad de no diseminación  $P_{ns}$** , que puede calcularse de: la probabilidad de transmisión (probabilidad de escape) " $q=1-p$ ", del número de infectados inicialmente en la población " $Y_0$ " y el número de personas susceptibles inicialmente " $X_0$ ".

La probabilidad de que una persona susceptible escape de la infección de todos los  $Y_0$  infectados iniciales es " $q^{Y_0}$ ". La probabilidad de que todos los  $X_0$  de los susceptibles escapen de la infección de todos los infectados es " $P_{ns}=(q^{Y_0})^{X_0}=0$ ".

Los términos **epidemia mayor y menor** distinguen situaciones en la cual hay poca diseminación de los infectivos iniciales y situaciones en que una epidemia aumenta y es auto-sostenible. Los modelos de cadena binomial pueden usarse para estimar la probabilidad de transmisión de la información reunida en cada generación o de la distribución final de infectivos dentro de conjunto de domicilios o unidades pequeñas de transmisión después de que una epidemia ha ocurrido<sup>44</sup>.

Un supuesto importante de la versión simple del modelo de Reed-Frost es que los domicilios o grupos mezclados son independientes el uno del otro. Una extensión



del modelo anterior que permite la interacción fuera de los domicilios o dentro de la comunidad son los modelos estocásticos<sup>39, 44</sup>.

### **II.3.9.2 Modelos dinámicos complejos y simulación.**

Muchas preguntas de interés requieren modelos más complejos que el que presentamos aquí. Si muchas personas son vacunadas la incidencia de infección disminuirá, por lo que la edad promedio de infección en los susceptibles aumentará. Algunas enfermedades son más graves si son adquiridas a mayor edad, por lo tanto el número de casos totales disminuirá debido al programa de vacunación y el número de casos graves se incrementará.

Modelos que incluyen edad (Schenzle, 1984) y estructuras mezcladas se requieren para estudiar preguntas complejas como esta, la regla general es que un modelo tiene que contener las características a la pregunta que se está haciendo o no se podrá obtener una respuesta. Anderson y May (1991) proporcionaron un panorama extenso de modelos determinísticos para estudiar la dinámica de enfermedades infecciosas e intervenciones<sup>40, 41, 45</sup>.

### **II.3.10 Mezclado no aleatorio.**

Los patrones de contacto juegan un papel central en la determinación de la transmisión y la exposición de la infección. La mayoría de las poblaciones no se

mezclan aleatoriamente, están compuestas de tipos diferentes de pequeñas unidades de transmisión o subpoblaciones que se mezclan de forma diferente con otras subpoblaciones<sup>41, 45</sup>.

La población se puede agrupar por ejemplo, de acuerdo al comportamiento sexual, a la edad, por escuelas, hogares o comunidades. Los individuos pueden pertenecer a diferentes grupos (incluyendo familias, escuelas y colonias). Nuestra investigación debe enfocarse a pensar acerca de la estructura de la población y cómo los individuos y grupos se mezclan.

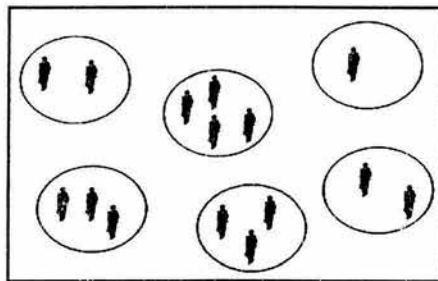
#### **II.3.10.1 Unidades de transmisión en poblaciones.**

Se han considerado dos posibles patrones de mezcla. Uno es el mezclado aleatorio en una población grande. El otro, en el contexto del modelo de la cadena binomial, es un conjunto de pequeñas poblaciones mezcladas aleatoriamente entre ellos, pero que no interactúan con otra población.

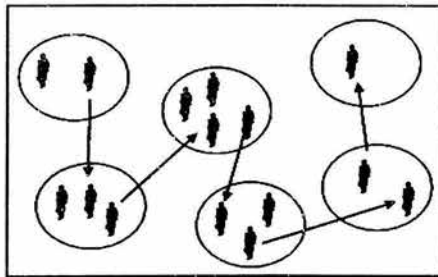
Si se considera una combinación de dos poblaciones con una población más grande compuesta de unidades de transmisión pequeñas, los individuos se mezclan con otros en sus propias unidades de transmisión de una manera y con miembros de la comunidad que pertenecen a otras unidades pequeñas de transmisión de otra forma.

Las unidades de transmisión pueden ser hogares, patrones sexuales, escuelas, lugares de trabajo o centros de atención médica, asilos, etc.

En el caso más simple, un individuo pertenece a una unidad de transmisión pequeña e interactúa aleatoriamente con otras personas de la población. Por ejemplo, una persona puede ser estable pero con un patrón sexual polígamo y tener contacto con su pareja pero también con otros individuos de la comunidad<sup>46</sup>.



A: Unidades de transmisión independiente



B: Unidades de transmisión dentro de una comunidad

Otro ejemplo, una persona puede tener contacto en una familia pero también con el resto de la comunidad. Cuando definimos la estructura de la comunidad de esta manera, se permite que un individuo susceptible pueda infectarse si se expone a una persona infectada dentro de una casa como también la posibilidad de iniciar el contagio en la comunidad durante el curso de una epidemia o mientras dure el

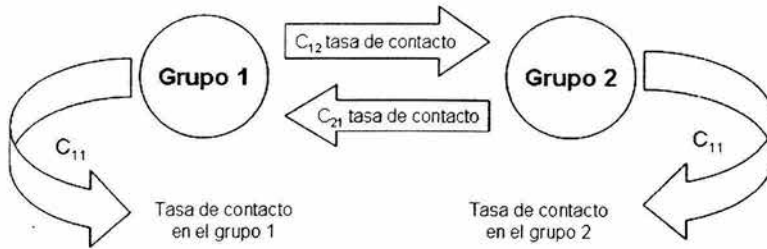
estudio, Longini y Koopman (1982) formularon un modelo que contiene ambas probabilidades<sup>40, 44, 46</sup>.

### **II.3.10.2 Subpoblaciones.**

Más que unidades de transmisión pequeñas, debemos pensar en una población como dividida en subgrupos grandes que se mezclan más con sus propios miembros que con otros grupos. Por ejemplo, al observar dos comunidades grandes que tienen un intercambio pequeño entre ellos, se puede dividir la población en dos diferentes subgrupos, los activos sexualmente que tienen contacto con personas solo de su comunidad y los que tienen algún contacto con los individuos de la otra comunidad.

En una población compuesta por dos grupos mezclados, el grupo 1 ( $i$ ) y el grupo 2 ( $j$ ), el patrón de contacto es descrito por una *matriz de mezcla* que tiene el mismo número de filas y columnas como el número de grupos mezclados. Las entradas en la matriz representan las tasas de contacto dentro de los individuos y entre los grupos.

### Patrones de mezcla en dos grupos de una población



Tomado de: *Epidemiologic Methods for the Study Of Infectious Disease*, Oxford University Press, 2001

La tasa de contacto de los individuos del grupo  $j$  con los individuos del grupo  $i$  ( $i, j = 1, 2$ ) es denotado por  $C_{ij}$ . El patrón de mezclado de dos grupos está representado por la matriz:

$$C = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} \\ C_{21} & C_{22} \end{pmatrix}.$$

En las diagonales están las tasas de contacto en los grupos,  $C_{11}$  y  $C_{22}$ . Las entradas  $C_{12}$  y  $C_{21}$  de las diagonales representan las tasas de contacto entre los grupos correspondiendo a las filas y columnas<sup>42</sup>.

La  $R_0$  sería más alta en el grupo con tasa de contacto más alta, asumiendo que la probabilidad de transmisión y el periodo contagioso son los mismos en ambos grupos. Si ocurre una epidemia y existe contacto entre los dos grupos, la epidemia en el grupo con las tasas de contacto más altas llevará la epidemia al grupo con tasas más bajas. El grupo con la  $R_0$  más alta podría servir como un *núcleo* de

*transmisión* de la infección, Thomas y Tucker (1995) han revisado estos y otros conceptos relacionados. La existencia de un núcleo de transmisión tiene consecuencias en los programas de intervención. Puede ser fácil reducir el promedio de  $R_0$  para toda la población por debajo de 1, y si la  $R_0$  en el núcleo de transmisión se mantiene por arriba de 1 la transmisión persistirá<sup>42, 44</sup>.

En general, cuando planeamos intervenciones en situaciones con transmisión heterogénea o distintos niveles de infección, la terapia principal o de prevención para los grupos con la transmisión o niveles de infección más altos es a menudo más efectiva en la reducción de la infección en una población grande.

Otro enfoque para la descripción de los patrones de contacto son las *redes sociales* de personas (Morris y Kretzschmar 1997, Koopman et al., 2000). El enfoque también permite que varias personas puedan estar en contacto con otros durante un intervalo y posteriormente distanciarse. Los patrones de transmisión producidos por esta *conurrencia* de contactos y las redes resultantes pueden ser comparados con la transmisión en la cual todos los contactos son secuenciales. En general, la propagación de epidemias es más rápida si varias personas pueden entrar en contacto simultáneamente<sup>42</sup>.

Como en muchas enfermedades infecciosas, los patrones de contacto son a menudo difíciles de determinar y usualmente no son medidos. Cuando se realizan estudios en enfermedades infecciosas donde la transmisión juega un papel

central, es importante para formular explícitamente la suposición subyacente hecha inicialmente con respecto a los patrones de contacto y la exposición a la infección. Ya que los grupos con diferentes tasas de contacto y patrones de mezclado pueden tener diferentes grados de exposición a la infección, la consideración de los patrones de contacto puede ser importante para interpretar las medidas de asociación. Si al comparar dos grupos no se toma en cuenta la exposición desigual a la infección se pueden producir estimaciones sesgadas de la asociación<sup>44, 46</sup>.

## II.4 MODELOS MATEMÁTICOS PARA EPIDEMIAS

Uno de los sueños de la humanidad ha sido poder predecir el futuro. La recurrencia regular de las epidemias y el comportamiento similar de epidemias recurrentes de una enfermedad ha motivado la elaboración de modelos matemáticos<sup>39</sup>.

Los modelos matemáticos son aproximaciones a la realidad, con datos tomados de pandemias anteriores y parámetros disponibles, podemos abstraer la realidad y representarla con símbolos matemáticos para predecir el posible comportamiento de una epidemia.

Los modelos pueden ser útiles para predicciones dentro de la epidemiología de enfermedades infecciosas, como una herramienta que puede identificar y simplificar los principales procesos en el desarrollo de una enfermedad determinada.

Los modelos matemáticos disponibles pueden ser adaptados a una diversa variedad de circunstancias prácticas, dependiendo de la enfermedad que se trate, la comunidad estudiada, el tipo de preguntas epidemiológicas y necesidades específicas de planeación de intervenciones, etc. Es importante tener en cuenta lo anterior para establecer parámetros de calidad.



Existen muchas enfermedades infecciosas que afligen a la humanidad y poco trabajo matemático, por lo que hay un campo de investigación extenso para la investigación conjunta de matemáticos, investigadores clínicos, epidemiólogos y autoridades sanitarias.

#### **II.4.1 Historia.**

Aunque un modelo para viruela fue formulado y resuelto por Daniel Bernoulli en 1760 para evaluar la efectividad de la variolización en la población, la aparición del modelaje epidemiológico determinístico tuvo sus inicios en el siglo XX. En 1906 Hamer formuló un modelo para entender la ocurrencia de la epidemia del sarampión. Su modelo fue el primero en asumir que la incidencia (número de casos nuevos por unidad de tiempo) depende del producto de la densidad de los susceptibles y los infectados. Ross estuvo interesado en la incidencia y control del paludismo, así que desarrolló modelos con ecuaciones diferenciales para el paludismo considerando la relación vector-huésped en la enfermedad en 1911. Otros modelos epidemiológicos determinísticos fueron desarrollados y publicados por Ross, Ross y Hudson, Martin, y Lotka. A inicios de 1926 Kermack y McKendrick publicaron un modelo epidémico y obtuvieron el umbral epidémico el cual establece que la densidad de susceptibles debe exceder un valor crítico para que un brote epidémico ocurra. La epidemiología matemática tuvo un crecimiento exponencial inicial desde la primera edición en 1957 del libro de Bailey<sup>42</sup>, así que una enorme variedad de modelos han sido formulados desde entonces y aplicados

a las enfermedades infecciosas. Modelos recientes han supuesto inmunidad pasiva, una pérdida gradual de la inmunidad de vacunas e inmunidad adquirida por enfermedades, etapas clínicas de la enfermedad, transmisión vertical, vectores de enfermedades, carga de macroparásitos, estructura de la edad, la mezcla de grupos sociales y sexuales, propagación espacial, vacunación, cuarentena y quimioterapia. Además se han formulado modelos específicos para enfermedades como sarampión, rubéola, varicela, tosferina, difteria, viruela, paludismo, enfermedad de Chagas, oncocercosis, filariasis, rabia, gonorrea, herpes, sífilis y VIH/ SIDA<sup>4, 41, 42</sup>.

La descripción de la distribución de una enfermedad en algún país, usando un tipo de modelo migracional fue descrito, desarrollado y aplicado por Baroyan y Rvachev en 1967 en la influenza en la Antigua URSS quienes consideraron al grupo total ( $n_i$ ), los susceptibles ( $x_i$ ), los infectados ( $y_i$ ) los inmunes ( $x_i$ ), el tipo de enfermedad y las personas aisladas. Una consecuencia de esta formulación es que por lo menos al inicio  $y_i$  debe ser observado directamente. Los autores admiten que en la práctica esto se dificulta por la disponibilidad y calidad de los expedientes, así como de los registros.

En los modelos anteriores, se utilizaron tasas de infección tipo " $\beta_i(t)$ " donde existía dependencia entre el grupo y el tiempo. Así la tasa de infección se pudo relacionar

con la densidad de población, la cual podría variar durante el curso de una epidemia por los susceptibles que se acumulaban en forma gradual. Sin embargo, en las últimas versiones de este modelo se asume una constante " $\beta$ " como una primera aproximación a la tasa de infección.

Si la enfermedad comienza en una sola ciudad, por la introducción de una mutación del virus en la comunidad, se puede estimar el parámetro  $\beta$  de los datos estadísticos en las etapas iniciales de la epidemia, mientras que  $\gamma$  se puede estimar de los índices observados en la recuperación de personas enfermas, tomando en cuenta un determinado coeficiente de migración de las observaciones en el sistema de transporte. La aceptación de una tasa de recuperación constante implica que el tamaño de cualquier grupo decaerá de manera exponencial. Sin embargo, el modelo de Baroyan y cols., la formula de una manera más sofisticada que permite cambios dependientes del tiempo de recuperación<sup>40, 42</sup>.

Tres años más tarde V.V. Ermakov (1970) recolectó datos epidemiológicos que mostraban la incidencia diaria de influenza en varias ciudades de la URSS de 10 años previos, éstos podrían compararse con algunos de los cálculos predictivos, comparándose con algunas de las predicciones por computadora que habían sido observadas para las 128 ciudades en una tesis de Rvachev. Las figuras comparativas estaban disponibles para 23 ciudades, éstas demostraron una

congruencia cualitativa extraordinaria entre las predicciones y las observaciones así como brotes secundarios, observados y predichos, en relativo espacio corto de tiempo. Un soporte adicional para este tipo de modelaje en el cual existe una característica migratoria importante con intervalos más largos de tiempo<sup>41</sup>.

Una de la mayores armas contra la propagación de enfermedades infecciosas es el uso de algunas formas de inmunización, las cuales crean inmunidad artificial en personas susceptibles. Esta protección toma diversas formas, discutiendo el modelo de la tuberculosis, se dice que el principal factor de control fue el uso de la vacuna BCG, ésta no previene que los susceptibles se infecten, pero reduce la probabilidad de que casos activos se compliquen si se infectaran. En el caso del cólera, las medidas adoptadas en saneamiento fueron más efectivos que procedimientos de vacunación.

**Cuando se inmuniza a gran escala para mantener a una enfermedad en niveles endémicos o de erradicarla, los costos de la intervención y los riesgos inherentes compensan las desventajas de enfermarse, tal fue el caso de la viruela en algunos países<sup>44</sup>.**

El Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) declara en 1971 que basándose en la experiencia europea, se requeriría 15 casos

importados por año para producir la misma mortalidad asociada a la vacunación contra la viruela en los EE.UU.<sup>37</sup>.

Existen muchísimas dificultades técnicas para realizar un análisis matemático exhaustivo, el cual fue realizado por Becker en 1972. Becker consideró un modelo basado en la representación de una epidemia como proceso de tiempo discreto con periodos de infecciosidad y latente variables. Este tratamiento limita atención al proceso unidimensional que describe la población de infectivos y descuida el número cambiante de susceptibles<sup>39</sup>.

Otro enfoque para estudiar las consecuencias cualitativas de un programa de vacunación ha sido hecho por Griffiths en relación al sarampión, usando los modelos para epidemias recurrentes.

Con una tasa de vacunación del 50% de una enfermedad prevenible por esta intervención, el intervalo interepidémico se duplicará. A pesar de que hay una desaparición permanente, prácticamente todos los susceptibles contraerán la enfermedad eventualmente, lo que tenderá a aumentar la edad promedio de ataque para aquellos susceptibles de contraer sarampión, con un aumento en la probabilidad de efectos adversos y complicaciones de la enfermedad en caso de que el agente entre en contacto con los susceptibles<sup>41</sup>.

Es en la vacunación donde estas técnicas tienen un uso más extenso, antes y después de las intervenciones en salud pública como inmunización-vacunación daría información sobre cómo la enfermedad se afecta, y así poder pronosticar los posibles efectos de una acción en salud pública a gran escala en una región o país. Se podría observar que la inmunización produjo una disminución pequeña de la duración del período de contagiosidad o en la tasa de infección. Se podrían calcular con mayor seguridad las implicaciones de inmunizar una proporción de una población grande en una campaña masiva, seguida de una estrategia de mantenimiento apropiada. El problema de optar por una estrategia óptima es importante, poco trabajo cuantitativo se ha dedicado a este aspecto de la toma de decisiones en Salud Pública<sup>44, 46</sup>.

Los modelos multi-estado pueden ser desarrollados para guiar la elección de estrategias en Salud Pública. Para la construcción de un modelo de tuberculosis y para estudios sobre distribución óptima de recursos, se han usado técnicas de programación lineal, también para tifoidea, tétanos y cólera<sup>44, 41</sup>.

Los cálculos implicados han sido realizados sobre modelos contruidos artificialmente, usando parámetros estimados de varias fuentes. Tienden a ser típicos de ciertas situaciones (diseminación de tétanos en un país en desarrollo), raramente pueden ser usados para sacar conclusiones altamente específicas sobre determinada comunidad, para este propósito se necesitan estimar

parámetros relacionados a la comunidad en cuestión y que el modelo sea seguro y confiable<sup>44</sup>.

Futuros esfuerzos deben ser realizados para mejorar el ajuste detallado de éstos a situaciones locales. Muchos problemas importantes de planeación, análisis de políticas y elección de estrategias pueden ser dilucidadas por medio de simulaciones computarizadas de modelos de enfermedad generales.

El desarrollo esperanzador sobre modelaje del paludismo en el estudio de comunidades nigerianas, relaciona la efectividad de medidas de control (larvicidas y adulticidas para eliminación de mosquitos) y la distribución de fármacos entre la población<sup>41</sup>.

Es frecuente que en países en desarrollo exista enfermedades interactuando y de amplia distribución, es importante realizar investigación teórica e investigaciones de campo empíricas enfocadas principalmente en aspectos epidemiológicos y de salud pública. Para una corta revisión de las potencialidades en la planeación y evaluación de medidas de control, con énfasis en la simulación de medidas de control y el uso de análisis de costo-efectividad y costo-beneficio puede revisarse a Cvjetanovic (1972).

Muchos autores han visto la posibilidad de aplicar métodos matemáticos de teorías de control estándar. La teoría de control es relevante a los procesos reales

de toma de decisiones, pero requiere más investigación. El trabajo posterior en esta dirección ayude al entendimiento para guiar las medidas de control. Existe además la posibilidad de extender los principios de la teoría de epidemias a otras áreas del campo de la salud, adaptaciones de conceptos epidemiológicos y de modelaje han sido usados para investigar la diseminación de la adicción a las drogas (heroína).

## **II.4.2 Clasificación de los modelos matemáticos.**

Como hemos visto, en la evolución del modelaje matemático de las epidemias se distinguen 3 principales técnicas:

### **II.4.2.1 Ajuste de curvas y predicción**

Son modelos basados en ajuste de curvas y predicciones que nacieron en el siglo XIX, fueron usados en salud pública pero luego abandonados por su inexactitud, ya que muchos eran de naturaleza empírica. El estudio de series cronológicas modernas en los últimos años ha revitalizado la modelación basada en ajuste de series y regresiones<sup>47</sup>.

Todos estos tópicos matemáticos y estadísticos se originaron en la estadística médica rudimentaria de Graunt y Petty, quienes estudiaron los registros de mortalidad de Londres en el siglo XVII<sup>42, 47</sup>.



#### **II.4.2.2 Modelos determinísticos**

La mayoría del trabajo inicial sobre enfermedades infecciosas a fines del siglo XIX y de 1900 a 1930 era **determinista**, es decir, no consideraba los aspectos de la probabilidad de los procesos estudiados<sup>40, 47</sup>.

Este tipo de modelos utiliza datos epidémicos reales y se basa en ecuaciones diferenciales que representan los mecanismos de transmisión cuyos parámetros se calculan a partir de los datos disponibles.

En los modelos determinísticos, de acción de masa, no estocásticos, las fracciones de la población se asignan a un estado particular en un momento dado.

Los modelos determinísticos no generan variabilidad de resultados, pero pueden usarse para entender las propiedades de los sistemas de transmisión. En muchas ocasiones, el modelo determinístico proporciona un promedio del comportamiento del modelo estocástico<sup>7, 39, 40</sup>.

#### **II. 4.2.3 Modelos estocásticos**

Los modelos estocásticos, que incorporan elementos de probabilidad, son usados comúnmente en el modelaje de enfermedades infecciosas<sup>44, 47</sup>.

El modelo de Reed-Frost puede simularse usando un número de generación aleatorio en cada paso para cada persona, para decidir si una persona expuesta se infecta. Los modelos estocásticos son útiles para generar información simulada con variabilidad, métodos de análisis pueden usarse posteriormente y comparar dicha información. Las simulaciones estocásticas son especialmente útiles para ayudar a diseñar estudios y desarrollar nuevos métodos de análisis<sup>39, 40, 46</sup>.

En un modelo de Markov con estadios, los individuos y no las poblaciones se mueven por los estados. Si una persona se mueve al siguiente estado en una unidad de tiempo dada tiene cierta probabilidad y es aleatoria. La propiedad de Markov significa que la probabilidad de moverse al siguiente estado es independiente del tiempo en el estado actual. Los modelos estocásticos utilizan mayor número de variables que conducen a la extinción de la infección<sup>45</sup>.

#### **II. 4.2.4 Otras formas de clasificación.**

Además de que los modelos matemáticos se clasifican en **estocásticos o determinísticos**, si tienen asociada o no la distribución de probabilidad, también pueden ser **estáticos o dinámicos**, según tengan o no la variable tiempo.

Los **modelos de grandes grupos** mejoran la información sobre el proceso epidémico, y pueden usarse en Salud Pública para el control de enfermedades. Los **modelos de grupos pequeños** mejoran la información sobre indicadores

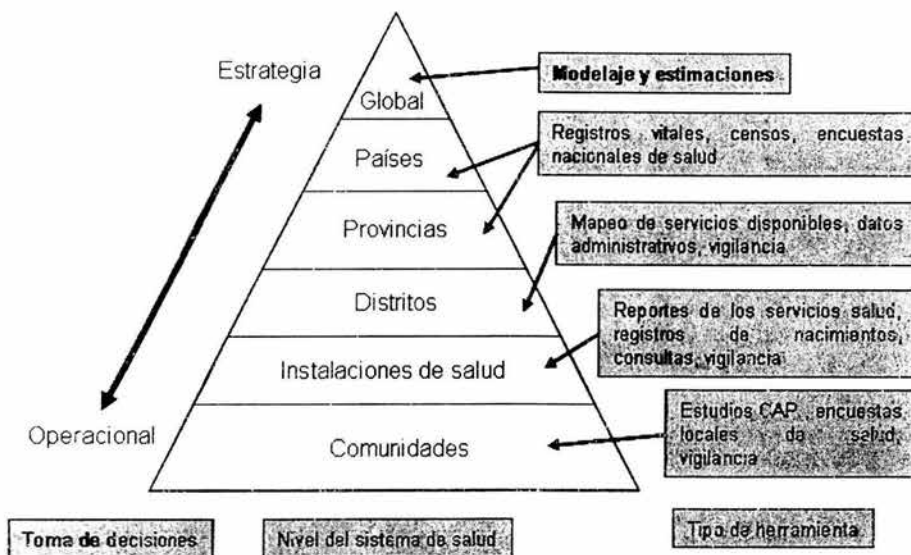
clínicos durante el periodo de incubación o de infección. Pueden emplearse simultáneamente y se complementan, pueden desarrollarse también por separado<sup>46</sup>.

El análisis de los patrones epidemiológicos observados con base en modelos matemáticos permite calcular numéricamente los parámetros de relevancia epidemiológica, las probabilidades de infección, la duración del periodo de incubación, y las pruebas estadísticas sobre la confiabilidad de la concordancia entre hipótesis y observación.

### **II.4.3 Usos**

Un requisito básico de cualquier programa de salud es su capacidad para indicar de manera inequívoca cuántas muertes se pueden evitar y qué proporción de la carga global de la enfermedad se tratará<sup>31</sup>. Para llenar los huecos que provoca la falta de datos, ha existido una proliferación de aproximaciones a las estimaciones globales, nacionales y regionales basados en modelos matemáticos sobre la mortalidad, morbilidad y la carga de la enfermedad, además de permitirnos hacer predicciones sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedades, mejoran la comprensión de mecanismos biomédicos o se prueban hipótesis sobre éstos.

### Datos necesarios y recursos en diferentes niveles del Sistema de Salud



CAP = Conocimientos, actitudes y prácticas

Tomado de: Health information systems: the foundations of public health, Bulletin of the World Health Organization (WHO), August 2005, 83 (8), pp:578-582

En la figura anterior, el primer nivel está dado por las comunidades en las cuales la información es necesaria para una toma de decisiones clínica eficaz y para determinar el grado en que los servicios están resolviendo las demandas y necesidades de las comunidades, en el nivel de distritos, la información de la salud permite a los planificadores y encargados de la salud tomar decisiones respecto al funcionamiento eficaz del total de las instalaciones y sistemas de salud. En los niveles situados en la parte más alta, la información sobre la salud es

necesaria para la asignación de recursos y políticas estratégicas, niveles en los cuales los modelos matemáticos son de mucha utilidad.

#### **II.4.4 Perspectivas para el futuro**

En modelaje matemático, existen 2 grandes tendencias en el desarrollo de la materia: 1) el aumento de trabajos matemáticos, con interés intrínsecamente matemático y que puede aplicarse ocasionalmente a problemas prácticos, 2) la segunda tendencia es en una dirección más realista e involucra el modelaje cuidadoso de enfermedades específicas, desafortunadamente esto raramente ha sido posible<sup>44</sup>.

Para modelar, es necesario estimar todos los parámetros críticos para cada situación específica.

Si el desarrollo futuro de la teoría matemática de epidemias no permaneciese como una curiosidad académica, las ideas científicas sobre el entendimiento de la dinámica poblacional de diseminación de enfermedades contagiosas podrían traducirse en acciones de intervención y control en Salud Pública.

Los orígenes de las investigaciones matemáticas y estadísticas en la diseminación de enfermedades contagiosas en los siglos XVII y XVIII fueron intentos primitivos

para entender y controlar brotes reales. Los mayores esfuerzos matemáticos en el futuro deben dirigirse hacia esos problemas teóricos, y si se resuelven, contribuirían de forma sustantiva a la erradicación o control de los principales azotes endémicos y epidémicos de la humanidad.

Hay, también, satisfacciones estéticas e intelectuales en la comprensión de mecanismos y procesos concernientes al mundo natural<sup>49</sup>.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La influenza A es una enfermedad respiratoria de rápida transmisión y con capacidad de producir morbilidad y mortalidad importantes. En el pasado, la aparición de nuevas cepas de este virus ha generado pandemias con un alto impacto en la salud pública.

En 1997 se documentó por primera vez la transmisión directa del virus de Influenza A(H5N1) de aves al humano; en enero del 2004 inició un brote en Asia con una tasa alta de letalidad en humanos, sin que hasta la fecha se haya podido contener. Existe el potencial de que este virus provoque una pandemia, por lo que la OMS elaboró un Plan de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Influenza, así mismo México cuenta con un Sistema de Vigilancia y un Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza.

En el pasado se ha utilizado modelos matemáticos para predecir la velocidad de diseminación y las posibles tasas de ataque de epidemias de influenza. Existen distintos tipos de modelo que en la actualidad se aplican en otros países.

El modelaje matemático es una herramienta que contribuirá a fortalecer nuestros planes nacionales de prevención y respuesta, además de permitirnos conocer y determinar los parámetros para predecir el impacto y magnitud de una epidemia de influenza, mediante la aplicación de un modelo matemático simularemos el

comportamiento de una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México, por la presente tesis responderá las siguientes preguntas:

¿Cuáles son los tipos de modelos matemáticos utilizados en la simulación del comportamiento de una epidemia de influenza, y cuál utilizaríamos para aplicarlo en el Distrito Federal, México?

¿Qué parámetros biológicos y epidemiológicos utilizaríamos para simular el comportamiento de una epidemia de Influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México?

¿Cómo se comportaría una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México en un escenario en el que no se realiza intervención por parte de los Servicios de Salud?



## IV. JUSTIFICACIÓN

Desde el modelo epidémico utilizado por Daniel Bernoulli en 1760 quien evaluó la efectividad de la variolización en las personas, la epidemiología matemática parece tener un crecimiento exponencial inicial en la mitad del siglo XX, una enorme variedad de modelos han sido formulados, analizados matemáticamente, y aplicados a las enfermedades infecciosas como sarampión, rubéola, varicela, tosferina, difteria, viruela, paludismo, enfermedad de Chagas, oncocercosis, filariasis, rabia, gonorrea, herpes, sífilis y VIH/ SIDA, y por supuesto, la influenza debido a la alta mortalidad que han provocado las pandemias anteriores.

El peligro de una posible pandemia por influenza A(H5N1) está latente en nuestros días, ante esto la Organización Mundial de la Salud emite un plan maestro de respuesta para todos los países. México ha realizado su propio Plan de Preparación y Respuesta ante una Epidemia de Influenza, con diversas líneas de acción por medio de las cuales se contendrá una pandemia de influenza.

El modelaje matemático ha sido utilizado como soporte adicional para la planeación, elección de estrategias de intervención y toma de decisiones en los tiempos apropiados que pueden evitar en forma temprana la afectación a un menor número de población, al tener la capacidad de predecir el comportamiento por medio de la simulación matemática de una epidemia de influenza.

Los cálculos obtenidos de modelos construidos artificialmente utilizan parámetros, los cuales debemos ajustar a la situación local, por lo que en la presente tesis propondremos los parámetros a considerar en el modelaje de una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México.

La presente tesis nos proporcionará los posibles escenarios en que se podría comportar una epidemia mediante la utilización en una herramienta matemática, permitiendo a los servicios sanitarios anticipar las necesidades de atención que esto implicaría y la planeación y toma de decisiones en salud pública.

## **V. OBJETIVOS**

### **V.1 Objetivo general**

Describir el comportamiento de una posible epidemia de Influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México mediante la aplicación de un modelo matemático.

### **V.2 Objetivos específicos**

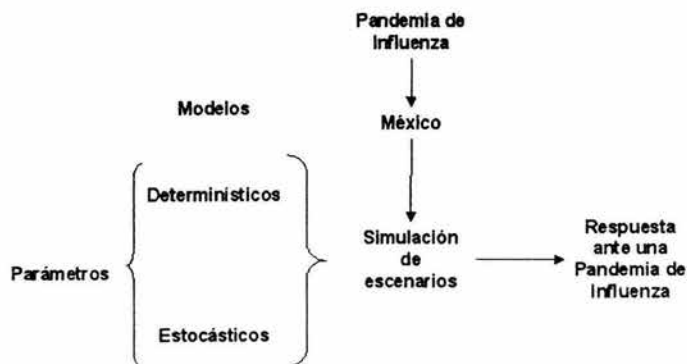
1. Describir los tipos de modelos matemáticos utilizados en la simulación del comportamiento de una epidemia.
2. Seleccionar un modelo matemático para simular el comportamiento de una epidemia de Influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México.
3. Conocer la interpretación biológica y epidemiológica de los parámetros que se utilizarán para un modelo epidémico de Influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México.
4. Simular el comportamiento de una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México en un escenario en el que no se realiza intervención por parte de los Servicios de Salud.

## VI. METODOLOGÍA

### VI.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Se describirán los tipos de modelos matemáticos que se utilizan para simular epidemias.
- Se propondrá uno para utilizarlo en la simulación de una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México.
- Se explicará la interpretación biológica y epidemiológica de los parámetros del modelo seleccionado.
- Se simulará el comportamiento de una epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal, México, en escenarios sin intervención de los Servicios de Salud, y analizaremos los resultados.

### VI.2. MARCO CONCEPTUAL:



### **VI.3. UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Población del Distrito Federal, de acuerdo a la proyección de población del Consejo Nacional de Población (CONAPO) correspondiente al año 2005.

#### **VI.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- No aplica para este estudio

#### **VI.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- No aplica para este estudio

#### **VI.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- No aplica para este estudio

#### **VI.3.4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- No aplica para este estudio

## **VI.4. PLAN DE ANÁLISIS:**

### **VI.4.1. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

- Revisión bibliográfica
- La información poblacional se obtuvo de las proyecciones de población de CONAPO.
- Los cálculos para la simulación matemática se realizarán en una hoja de cálculo de Excel de Microsoft®.

### **VI.4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

El modelaje nos permitirá caracterizar el comportamiento de una posible epidemia de influenza A(H5N1) en el Distrito Federal en el tiempo, proporcionando el número de casos que provocaría la epidemia sin intervención de los servicios de salud en los diferentes escenarios simulados, dependiendo del número de infecciosos introducidos en la ciudad, el número de contactos y del número de reproducción básica ( $R_0$ ).

## **VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente trabajo de investigación se considera sin riesgo, en los términos del Artículo 17, fracción I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## VIII. RESULTADOS

### TIPOS DE MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS EN LA SIMULACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA.

De los tipos de modelos matemáticos, existen dos enfoques principales que a continuación se describen.

#### **A. Modelos determinísticos:**

La mayoría del trabajo inicial sobre enfermedades infecciosas a fines del siglo XIX y de 1900 a 1930 fue determinista, es decir, sin consideraban los aspectos de la probabilidad de los procesos estudiados.

Este tipo de modelos utiliza datos epidémicos reales y se basa en ecuaciones diferenciales que representan los mecanismos de transmisión cuyos parámetros se calculan a partir de los datos disponibles.

Aunque el desarrollo de una epidemia en una población susceptible a enfermarse es un proceso estocástico (al azar), se puede algunas veces describir con precisión razonable a través de un modelo determinístico, siempre y cuando el número inicial de susceptibles sea suficientemente grande. Los resultados



determinísticos del número de susceptibles e infectados en la población en el tiempo  $t > 0$ , equivale a la media de los demás procesos estocásticos.

### **B. Modelos estocásticos o probabilísticos:**

Dan explicaciones mucho más satisfactorias que los modelos deterministas de los fenómenos observados tales como las oscilaciones epidémicas en brotes recurrentes. En un inicio estudiaban epidemias en grupos pequeños, familias o barrios en que los elementos de causalidad y variación se tornaron más relevantes.

Cuando el número inicial de susceptibles es moderado o pequeño, como en una escuela o en viviendas, el modelo determinístico es inadecuado, viniendo a ser necesario confiar en el modelo estocástico. Tal modelo puede ser construido en un tiempo discreto  $t = 0, 1, 2, \dots$ , con la unidad inicial del periodo latente de la infección, teniendo la posibilidad de considerar un día o una semana. Puede también ser construido en un tiempo continuo  $t = \geq 0$ . En ambos casos, los modelos son usualmente de tipo Markov.

La mayoría de los modelos asumen una mezcla homogénea (ley de acción de masa) en los cuales, la probabilidad de que un susceptible se infecte es proporcional al número de contactos posibles entre los susceptibles y los infectados o el producto de estos en la población en el instante de la infección.

Soluciones explícitas pueden encontrarse para algunos de los principales modelos estocásticos en uso.

### B.1 Modelos estocásticos con tiempo discreto.

Los modelos comúnmente usados en tiempo discreto son los modelos de cadena binomial; estos son dos, el de Greenwood y el de Reed-Frost.

#### B.1.1 El modelo de cadena binomial de Greenwood

En este modelo, se asume que el tiempo  $t = 0$ , hay  $X(0) = n$  sujetos susceptibles "X" a una infección en el cual no hay dependencia de la existencia en el número de infectados en la población. Seguimos el progreso de la epidemia en el tiempo  $t = 1, 2, \dots$ , durante un periodo en el cual se llevará el registro del número de infectados y sobrevivientes susceptibles. Se supone que la probabilidad "p" de infección de un susceptible en el tiempo  $t=0$  es  $p < 1$ . Si cada susceptible es infectado de forma independiente, entonces la distribución del resto de susceptibles en el tiempo  $t=1$  será binomial, con la probabilidad de no infectarse "q" es  $q = 1 - p$ , en tanto que:

$$\begin{aligned} & \Pr \{ X(1) = x_1 \mid X(0) = n \} \\ &= \binom{n}{x_1} q^{x_1} p^{n-x_1}, x_1 = 0, 1, 2, \dots, n \end{aligned}$$

Los infectados " $Y(t)=n-x$ " son ahora recuperados y el proceso de la infección es repetido para  $t=1, 2, \dots, T$  hasta que alguno no favorezca la infección sean producidos a  $T$ ,  $Y(T)=0$ , o todos los susceptibles hayan sido infectados. Entonces el proceso de infección cesa, y la  $T$  es referida como la duración de la epidemia. La evolución de la epidemia es dictada por la secuencia de la distribución, en la llamada "cadena binomial" del modelo. Gani & Jerwood denotaron el proceso  $\{X(t); t=0, 1, \dots, T\}$ , fue de hecho una cadena simple de Markov con una transición de probabilidad de la matriz.

Esta formulación permite llevar a cálculos simples en la probabilidad de tales cantidades como el número de infectados generados en el tiempo  $t$ , o la duración de la epidemia, dentro del marco de la cadena binomial de Markov. Por ejemplo, la probabilidad de la duración de  $T$  de la epidemia.

### **B.1.2 La cadena binomial de Reed - Frost**

Éste modelo es ligeramente más complejo, asumimos que en el tiempo  $t=0$ , existe " $X(0)=n$ " susceptibles y " $Y(0)=y_0$ " infectados. La infección es ahora dependiente del número de infectados " $y_0$ ". La probabilidad de contacto de cada susceptible con un infectado es de  $p < 1$ , con un contacto que resulta en infección; " $q=1-p$ " es la probabilidad de no contacto. Si cada infectado es independiente de todos los demás infectados, entonces la probabilidad de al menos un infectado será " $1-q^{y_0}$ ".

Si los susceptibles son también independientes, entonces en el tiempo  $t=1$ , con una " $x_1+y_1=n$ ".

$$\begin{aligned} & \Pr \{ X(1) = x_1, Y(1) = y_1 \mid X(0) = n, Y(0) = y_0 \} \\ &= \binom{n}{x_1} (q^{y_0})^{x_1} (1 - q^{y_0})^{y_1} \end{aligned}$$

Nota que si " $q^{y_0}$ " es reemplazada por " $q$ ", entonces se deduce a la fórmula de Greenwood.

Vemos que ahora tenemos una cadena bivariada de Markov  $\{X(t), Y(t); t = 0, 1, 2, \dots\}$  la cual nos provee de métodos estándar para el cálculo de las probabilidades relacionada a la epidemia. También observamos que para valores pequeños de  $p$ , la probabilidad de contacto con infectados menor a 1 es " $1 - q^{y_0} \sim py_0$ ", tal que la media del número de nuevos infectados es " $py_0n$ ", como por la ley de acción de masa. En  $t=1$  los infectados " $y_1$ " son de nuevo recuperados, no sin antes de que ellos hayan infectado al resto de susceptibles, con lo cual asumen que la infección se dio instantáneamente. Ahora los procesos se repiten para  $t = 2, 3, \dots, T$  hasta que alguien con  $Y(T) = 0, X(T) > 0$ , ó que  $X(T) = 0$ , cuando finaliza la epidemia.

Aunque la estructura de la cadena bivariada de Markov en el modelo de Reed-Frost es más compleja que la simple cadena de Markov en el modelo de Greenwood, ambos siguen los mismos principios básicos. Se debe señalar que

para  $X(0)=2$  y  $Y(0)=1$ , ambos modelos ofrecen exactamente las mismas probabilidades, pero no así para los valores largos de  $X(0)$  ó  $Y(0)$ .

Los modelos pueden ser modificados para permitir la inmigración y emigración de la población de sujetos que se infectan.

## **B. 2 Modelos estocásticos con tiempo continuo**

Existen muchos modelos de tiempo continuo en uso, de los cuales 3 son los más comunes. El primero es la epidemia simple (Modelo SI) en el cual las poblaciones están subdivididas en 2 categorías, susceptibles (S) e infectados (I). Esto no es totalmente realista, pero puede aproximarse a través de un periodo corto de tiempo. El segundo modelo es el de epidemia general (Modelo SIR), aquí existen 3 categorías, susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R), esto es, individuos que se han recuperado y son inmunes o quienes han fallecido por la enfermedad. Éste es un modelo más real para una población de tamaño fijo. El tercero es el tipo de epidemias con portadores (Modelo PSR), el cual consiste en portadores de la infección (P) o de la enfermedad quienes pueden no saber que están infectados y gradualmente agonizan, y una categoría separada de sujetos susceptibles (S) quienes portan la infección, y quienes han sido recuperados (R) directamente antes de que se hayan infectado.

### B.2.1 Modelo de Epidemia simple SI

En este modelo, debemos considerar una población inicial consistente de  $X(0)=n$  susceptibles, y  $Y(0)=1$  infectados, por simplicidad sujetos con una mezcla homogénea. En cualquier tiempo  $t>0$ , asumimos que en cualquier intervalo  $(t, t+\delta t)$ , la probabilidad de transición infinitesimal de favorecer la infección está determinado por:

$$\begin{aligned} & \Pr\{X(t+\delta t) = x-1, Y(t+\delta t) = y+1 \mid X(t) = x, Y(t) = y\} \\ & = \beta xy \delta t + o(\delta t) \end{aligned}$$

donde " $y=n+1-x$ ", y " $\beta$ " es la tasa de infección. Nótese que los infectados disminuyen a los infecciosos todo el tiempo, y " $X(t)+Y(t)=n+1$ ", así que necesitamos seguirle la pista solo a una cuantificación, es decir que  $X(t); t \geq 0$ . La ecuación de arriba indica que  $\{X(t); t \geq 0\}$  es una cadena binomial de Markov en tiempo continuo, concretamente un proceso de muerte con un estado dependiente del parámetro mortalidad " $\mu$ "

$$\mu_x = \beta x(n+1-x)$$

Esto realmente muestra que las probabilidades del estado  $p_x(t) = \Pr\{X(t)=x \mid X(0)=n\}$  satisface el sistema de Kolmogorov seguido de las ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dp_x}{dt} = \beta(x+1)(n-x)Px + 1 - \beta x(n+1-x)p_x, 0 \leq x \leq n-1,$$

$$\frac{dp_n}{dt} = -\beta np_n,$$

Los sujetos para la condición inicial " $P_n(0)=1$ ". Bailey ha mostrado que una solución explícita de esas ecuaciones es posible resolverlas con una ecuación diferencial parcial para el momento de generar la función (o la probabilidad de generar la función) del proceso, en términos de funciones hipergeométricas, pero esto demuestra más dificultades para su manejo.

Un método simple confía en el uso de las transformaciones (sustituir las incógnitas de una ecuación por sus valores expresados en forma algebraica) de Laplace del estado de probabilidades.

$$P^* x(s) = \int_0^{\infty} \exp(-st) Px(t) dt, \quad \text{Re}(s) > 0,$$

De

$$\frac{dp_x}{dt} = \beta(x+1)(n-x)Px + 1 - \beta x(n+1-x)p_x, 0 \leq x \leq n-1,$$

$$\frac{dp_n}{dt} = -\beta np_n,$$

se puede ver que

$$P^* x(s) = \frac{1}{s + \beta n},$$

o que " $P_n(t) = \exp(-\beta nt)$ ", y que

$$P^*_x(s) = \frac{\beta(x+1)(n-x)}{s + \beta x(n+1-x)} P^*_{x+1}(s), \quad 0 \leq x \leq n-1$$

Así, en principio, la transformación " $P^*_x(s)$ " puede encontrarse como:

$$P^*_x(s) = \frac{n!(n-x)!}{x!} \beta^{n-x} \prod_{j=x}^n \frac{1}{s + \beta j(n+1-j)},$$

en tanto que " $P_x(t)$ " puede ser derivado explícitamente. Desafortunadamente, los valores " $s + \beta j(n+1-j)$ " son repetidos para " $j=n$ " y " $j=1$ ", " $j=n$ " y " $j=2$ ", etc., con lo que resulta " $P_x(t)$ ", esto es mucho más complicado que una simple suma de exponenciales.

El problema puede venir por una aproximación en la cual se reemplaza la integral  $n$  por el número " $N=n+exp$ ", donde  $exp > 0$  es una cantidad positiva pequeña. Entonces, la transformación de Laplace " $P^*_x(s)$ " son sustituidas por la aproximación " $q^*_x(s)$ " en la forma

$$q^*_x(s) = \frac{n! = (n-x)!}{x!} \beta^{n-x} \prod_{j=x}^n \frac{1}{s + \beta j(n+1-j)},$$



donde los valores " $s+\beta j(n+1-j)$ " son ahora distintos de todos los valores de " $j$ ". Si continuamos que " $q_x(t)$ " es una suma de exponenciales de la forma

$$q_x^*(t) = \sum_{j=x}^n c_{xj} \exp[-\beta j(n+1-j)t],$$

para la cual, el coeficiente " $c_{xj}$ " puede fácilmente evaluado. Permittiéndonos que  $\exp \rightarrow 0$  para derivar los valores exactos de " $P_x(t)$ ".

Desde que los intervalos al azar entre cada infección tienen un exponencial negativo de densidad de funciones

$$\beta j(n+1-j) \exp[-\beta j(n+1-j)t], \quad 1 \leq j \leq n,$$

la media de la duración de la epidemia tuvo la forma

$$E(T) = \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta j(n+1-j)},$$

Esto puede ser aproximado por

$$\frac{1}{\beta(n+1)} \int_1^n \left( \frac{1}{x} + \frac{1}{n+1-x} \right) dx = \frac{2 \ln n}{\beta(n+1)}$$

Kendall ha obtenido el elegante resultado que para valores largos de  $n$ , la distribución de " $W=(n+1)T-2\ln n$ "  $n$  puede ser aproximadamente explícito por una modificación de Bessel del segundo grado.

### B.2.2 Modelo de Epidemia General SIR

Este es posiblemente el modelo epidémico de tiempo continuo más frecuentemente usado; fue publicado por McKendrick y analizado con más detalle por Bartlett. Aquí la población cerrada es subdividida en 3 categorías: susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R), con sus valores iniciales respectivamente " $X(0)=n, Y(0)=1$ " por simplicidad, y  $Z(0)=0$ , el resto del total de la población fija en  $n+1$ .

Asumimos que en cualquier intervalo de tiempo  $(t, t + \delta t)$ , la probabilidad de transición infinitesimal del proceso está determinado por la probabilidad de una infección posterior

$$\Pr \{X(t + \delta t) = x - 1, Y(t + \delta t) = y + 1 \mid X(t) = x, Y(t) = y\} \\ = \gamma xy \delta t + o \delta t$$

Esto se mantiene para todos  $0 \leq x \leq n, 0 \leq y \leq n+1-x$ , con " $\beta$ " como la tasa de infección y " $\gamma$ " como la tasa de removidos, **excepto** cuando los valores de  $X(t)$  ó  $Y(t)$  están fuera de sus rangos permisibles. Nota que " $x+y \leq n+1$ " para todo  $t=0$ ; no necesitamos seguir el valor de " $Z(t)$ ", desde que  $X(t)+Y(t)+Z(n)=n+1$  para todo  $t \geq 0$ .

En este modelo,  $\{X(t), Y(t); t \geq 0\}$  es una cadena bivariada de Markov en tiempo continuo.  $X(t)$  es un proceso de de muerte con parámetros " $\mu_{xy} = \beta xy$ ", dependientes ambos del número de susceptibles " $x$ " y el número de infectados " $y$ ", mientras que " $Y(t)$ " es un nacimiento o un proceso de muerte con parámetros de nacimiento " $\mu_{xy} = \beta xy$ " y parámetros de mortalidad " $\gamma$ ".

La probabilidad de estado

$$P_{xy}(t) = \Pr\{X(t) = x, Y(t) = y \mid X(0) = n, Y(0) = 1\}$$

satisface en adelante la ecuación diferencial de Kolmogorov

$$\begin{aligned} \frac{dp_{xy}}{dt} &= \beta(x+1)(y-1)p_{x+1, y-1} \\ &\quad -(\beta x + \gamma)y p_{xy} + \gamma(y+1)p_{x, y+1}, \\ &\quad 0 \leq x \leq n, \quad 0 \leq y \leq n+1-x, \end{aligned}$$

con  $P_{xy}(t) = 0$  cuando " $x$ " ó " $y$ " están fuera del rango permisible, y  $P_{n0}(0) = 1$ . Gani pudo obtener una solución explícita de las transformaciones de Laplace de la " $P_{xy}(0)$ " basada en la formulación de la matriz del problema, pero esto es muy complicado, y una simple aproximación como la de Griffiths et. al., puede ser de más provecho en la práctica.

Las cantidades de interés son el tamaño final de la epidemia, aparte de iniciar  $Y(0) = 1$ , y su distribución por parámetros variables " $\beta$ " y " $\gamma$ ", Bailey enlistó las probabilidades de este tamaño final para  $X(0) = 1, 2, 3, 4, 5$ , y  $Y(0) = 1$ , y exhibió

gráficas para los casos  $X(0)=10, 20, 40$  incrementando los valores de " $\rho=\gamma+\beta$ ". Pero quizás el resultado más asombroso a cerca del tamaño de la epidemia es el Teorema del Umbral de Whittle. Este es obtenido por limitación del proceso estocástico en el número " $Y(t)$ " de infectados por arriba y abajo de los procesos del nacimiento y muerte con un parámetro de nacimiento simple del valor actual de " $\beta xy$ ".

Asumiendo una intensidad de " $i$ " para la epidemia, en tanto que el número final de otros infectados que del inicial " $Y(0)=1$ " es " $n$ ", y escribiendo " $\rho=\gamma$ " y " $\beta y$ "

$$\pi_i = \sum_{w=0}^{ni} P_w$$

donde " $P_w=Pr\{X(\infty)=n-w\}$ ",  $0 \leq w \leq n$ , son las probabilidades del tamaño " $w$ " final de la epidemia, Whittle demostró que para una  $n$  larga

$$\begin{aligned} \frac{\rho}{n} = \pi_i &\leq \frac{\rho}{n(1-i)}, && \text{para } \rho < n(1-i), \\ \frac{\rho}{n} &\leq \pi_i \leq 1, && \text{para } n(1-i) \leq \rho \leq n, \\ \pi_i &= 1, && \text{para } n \leq \rho. \end{aligned}$$

De esta manera se interpreta como un estado de que si  $\rho \geq n$ , entonces hay una probabilidad de cero de que la epidemia exceda cualquier intensidad pre-asignada " $i$ ", mientras que si  $\rho < n$ , entonces la probabilidad de una epidemia de una

epidemia es aproximadamente de  $"1-\rho/n"$  para una  $"i"$  pequeña. Resultados similares sostienen para los casos donde  $"Y(0)=a>1"$  con una  $"\rho/n(1-i)"$ , ahora elevando el poder de  $"a"$  en las desigualdades.

Este Teorema del Umbral es el análogo estocástico del Teorema del Umbral de Kermack y McKendrick para una epidemia general determinística.

### B.2.3 Modelo de Portador Susceptible Recuperado (PSR)

En este modelo, los portadores  $"U(t), t \leq 0$ , forman una categoría separada, con un número inicial  $U(0)=b \geq 1$ . El proceso  $(U(t), t \leq 0)$  es un proceso de muertes puras con parámetros  $"\mu_v = \mu u"$ , tal que la probabilidad infinitesimal del portador que agoniza en  $(t, t + \delta t)$  es

$$\Pr\{U(t + \delta t) = u - 1 \mid U(t) = u\} = \mu u \delta t + o(\delta t), \quad 1 \leq u \leq b.$$

independiente del número de susceptibles en la población. Las probabilidades de estos procesos en cualquier tiempo  $t \geq 0$  son conocidos para ser de forma binomial

$$\begin{aligned} & \Pr\{U(t) = u \mid U(0) = b\} \\ &= \binom{b}{u} [\exp(-\mu u t)] [1 - \exp(-\mu t)]^{b-u}, \quad 0 \leq u \leq b. \end{aligned}$$

Los susceptibles  $X(t)$  están infectados mezclándose homogéneamente con los portadores  $U(t)$ , y la probabilidad infinitesimal de éste en una infección en cualquier intervalo  $(t, t + \delta t)$  donde  $U(t)=u \geq 1$ , es

$$\Pr\{X(t + \delta t) = x - 1, U(t + \delta t) = u \mid X(t) = x, U(t) = u\} = \beta x u \delta t + O(\delta t), \quad 1 \leq x \leq n,$$

donde " $\beta$ " es el parámetro de infección. Después de que se infecta, un susceptible es removido directamente de la población.

El proceso  $\{X(t), U(t); t \geq 0\}$ , es una cadena bivariada de Markov en tiempo continuo, en la cual  $U(t)$  es por sí misma una cadena de Markov independiente, lo cual influencia el proceso  $X(t)$ . Si denotamos la probabilidad en el tiempo  $t \geq 0$  por

$$P_{xu}(t) = \Pr\{X(t) = x, U(t) = u \mid X(0) = n, U(0) = b\}, \quad 0 \leq u \leq b, \quad 1 \leq x \leq n,$$

podremos derivar la siguiente ecuación diferencial de Kolmogorov en el proceso como

$$\frac{dp_{xu}}{dt} \beta(x+1)u p_{x+1,u} - (\beta x + \mu)u p_{xu} + \mu(u+1) p_{x,u+1},$$

con  $P_{xu}(t)=0$  cuando "x" ó "u" están fuera de los rangos permisibles, y  $P_{nb}(0)=1$ . El modelo fue originalmente formulado por Weiss, y lo resolvió junto con Dietz y Downton. Es un método sencillo de solución, también explicado por Bailey, supone la derivación de la ecuación diferencial parcial de la probabilidad de generar la función obtenida. Su solución es encontrada por el método de separación de variable. Un método alternativo confiable con un enfoque más general es presentado por Puri. Las probabilidades " $P_{xu}(t)$ " se encuentran de forma explícita como

$$P_{xu}(t) = \binom{n}{x} \binom{b}{u} \sum_{j=x}^n (-1)^{j-x} \binom{n-x}{j-x} \left( \frac{\mu}{\mu + j\beta} \right)^{b-u} (\exp -u(\mu + \beta)t) [1 - \exp -(\mu + \beta)t]^{b-u},$$

con la expectación de que  $X(t)$  sea dado por

$$E[X(t)] = n \left( \frac{\mu + \beta \exp -(\mu + \beta)t}{\mu + \beta} \right)^b$$

La distribución de la duración del tiempo  $T$  de la epidemia, la cual termina cuando  $U(t)=0$  ó  $X(t)=0$ , puedan ser derivados explícitamente. El modelo puede ser hecho de forma más compleja haciendo que los parámetros sean dependientes del tiempo, también permitiendo la emigración e inmigración tanto de susceptibles como de portadores.

#### B.2.4 Modelos Epidémicos Espaciales

Las enfermedades se propagan por dos diferentes mecanismos. Primero, infecta individuos que pueden emigrar a diferentes lugares, infectando de ese modo a los susceptibles en el nuevo sitio. Los patrones migratorios pueden ser locales, de medio alcance o global. Secundariamente, la enfermedad por sí sola puede propagarse por infección cruzada, local o globalmente. Algunas situaciones pueden suponer ambos mecanismos.

Si la migración o infección cruzada está altamente localizada, entonces los infectados/infección puede difundirse de manera importante a regiones continuas. En contraste, si resulta en cambios sustantivos en el lugar, entonces tendremos un proceso de *salto espacial* (plantas infectadas por esporas), o un proceso *progresivo* si la infección puede solamente ocurrir en sitios específicos (epidemias de influenza en asentamientos costeros de Islandia).

Dado que muchas poblaciones se desarrollaron dentro de sub-regiones bien definidas, es adecuado considerar primero el enfoque progresivo. Se asume un proceso como de distribución espacial entre  $n$  sitios, permitiendo migración e infección cruzada entre ellos. Esto involucra a los vecinos cercanos, todos los sitios con una tasa de transmisión igual, o todos los sitios con una tasa de transmisión cambiante con una distancia inter-sitio (llamada distribución de contacto). Tales escenarios de migración fueron primero planteados por Kimura en el contexto de la genética, pero el desarrollo sustantivo teórico realmente inició



siguiendo el proceso simple de migración–muerte–nacimiento de Bailey. En éste modelo la población se desarrolla en series infinitas de colonias (de este modo evitan los problemas del efecto de la edad), todos los individuos sufren el proceso simple de nacimiento–muerte con tasas “ $\gamma$ ” y “ $\mu$ ”, respectivamente, e individuos en colonias “ $i$ ” que pueden emigrar a tasas  $v_1, v_2$  para las dos personas más cercanas “ $i+1$ ” e “ $i-1$ ”. Para la equivalencia general de los procesos epidémicos, con  $X_i(t)$  susceptibles y  $Y_i(t)$  infectados, en la colonia “ $i$ ”, en el tiempo  $t$ , la población infectada en “ $i$ ” incrementos de tasa “ $\beta X_i(t) Y_i(t)$ ”. Al inicio de los escenarios “ $\beta X_i(t) \sim \beta X_i(0) = \lambda$ ”, existen dos procesos que son aproximados. Desafortunadamente, cuando el Proceso de Bailey se tambaleó en la era de la obstinación matemática, tales posibilidades para realizar trabajos teóricos sustanciales con procesos epidémicos espaciales más complicados son remotos. Reemplazando la migración con infección cruzada (tasa  $\alpha_1 \alpha_2$ ), esta situación incluso mucho peor, desde cambios en la tasa de nacimiento de la población infectada para “ $X_i(t) [\beta Y_i(t) + \alpha_1 Y_{i-1}(t) + \alpha_2 Y_{i+1}(t)]$ ”.

## SELECCIONANDO EL MODELO E INTERPRETANDO LOS PARÁMETROS

Para simular el comportamiento de una epidemia de influenza en el Distrito Federal, utilizaremos un modelo determinístico Susceptibles – Infectados – Recuperados (SIR).

Existen dos modelos clásicos SIR: los **modelos epidémicos**, que son usados para brotes rápidos que ocurren en menos de un año; y los **modelos endémicos**, que se usan para el estudio de enfermedades a través de largos periodos, durante el cual hay renovación del compartimiento de susceptibles por nacimiento o recuperación de la inmunidad temporal de las personas previamente infectados. Por lo tanto, utilizaremos un modelo SIR epidémico.

La población en un modelo matemático puede ser considerada de 2 formas:

- **Modelos epidémicos de poblaciones cerradas:** asumen que la escala de tiempo de la epidemia, es suficientemente pequeño como para que los cambios en la población puedan ser ignorados.
- **Modelos epidémicos de poblaciones abiertas:** Que asumen que nuevos susceptibles ingresan a la población a una tasa  $\nu$ , y todos los individuos mueren de causa natural a una tasa  $\mu$ .

Los modelos SIR tienen los siguientes supuestos:

- a) Todos los individuos entran en una de las siguientes categorías o clases poblacionales:
  - a. **Susceptibles (S):** Los que contraen la enfermedad. todas las personas que no cuentan con inmunidad (pasiva o activa) contra la influenza.

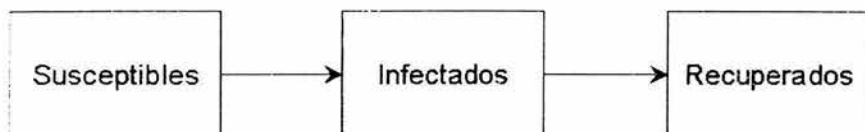
- b. **Infectados (I):** Quienes propagan la enfermedad. Individuos capaces de transmitir la infección.
- c. **Recuperados o personas recuperadas que adquirieron inmunidad (R):** quienes son inmunes y no pueden propagar la enfermedad. Son las personas que adquirieron inmunidad por la infección.

Como ya hemos mencionado en la presente tesis, este tipo de modelo ignora los periodos de latencia e incubación, y asume que la infección, enfermedad e infecciosidad ocurren simultáneamente. Este modelo podría haber sido utilizado para modelaje de influenza.

- b) **La población es grande**, pero de tamaño fijo en una región bien definida, en este caso el Distrito Federal (población cerrada).
- c) **La población está bien mezclada**, todos entran en contacto con la misma fracción de personas en cada categoría cada día.

En los modelos SIR, un individuo susceptible se infecta mediante un “contacto adecuado” con un infectivo. Luego permanece infectivo durante un período de tiempo antes de ser removido (ya sea por defunción, finalización de su período infeccioso o medidas de salud pública).

Las categorías de personas y la manera en que asumimos que se mueven a través de los compartimientos, es la siguiente:



### VARIABLES O PARÁMETROS DE UN MODELO SIR

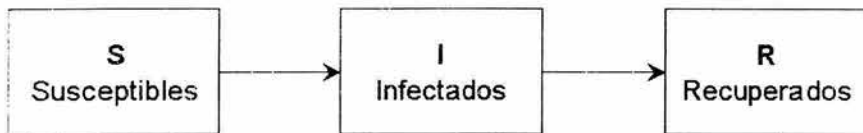
Los parámetros son letras que tienen un valor fijo durante una simulación pero pueden cambiar de una simulación a otra. Las propiedades principales de la epidemia deben expresarse en términos de estas variables para que nuestro modelo matemático sea capaz de calcular el número de personas en cada compartimiento en cada momento dado.

#### Variables:

- $t$  = el tiempo en días con  $t = 0$  al inicio de la observación.
- $S$  = el número de individuos susceptibles.
- $I$  = el número de individuos contagiosos.
- $R$  = el número de individuos removidos.

Estas variables representan el número de individuos en cada compartimiento. El tiempo  $t$  es la variable independiente, y los compartimientos  $S$ ,  $I$ ,  $R$  son

dependientes del tiempo (son funciones del tiempo). Estos se representan en la siguiente figura:



### DERIVACIÓN DE LAS ECUACIONES DE CAMBIO

Para describir la forma en que los individuos se mueven dentro de los compartimientos de susceptibles, infectados y removidos, debemos agregar los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , específicos de influenza.

#### ¿Cómo se recupera una persona?:

Asumiendo que los diferentes grupos en el compartimiento de los contagiosos son aproximadamente del mismo tamaño podemos decir que el número de personas que se agregan al compartimiento de los recuperados o inmunes (R) para el día siguiente es  $1/\text{duración del período contagioso (k)}$  del compartimiento de los infectados del día actual.

Una enfermedad general, de la cual uno se recupera y gana inmunidad, tiene el cambio del día en el compartimiento de recuperados dados por  $\alpha Y(t)$ . Donde el parámetro  $\alpha$  controla que tan rápido se recuperan las personas, y  $1/\alpha$  es el

número de días que uno permanece en el compartimiento de infectados. Las unidades son en "número de personas por día".

### ¿Cómo se propaga la enfermedad?:

Si una persona infectada se acerca a una persona susceptible, probablemente transmitirá la enfermedad a esa persona. Si se acerca a una persona inmune, no transmitirá la infección. Suponiendo que la población está bien *mezclada*, las personas contactan personas de cada compartimiento cada día. Los contactos a los que una persona infecciosa transmite la enfermedad están dados por el número de contactos cercanos con los susceptibles durante el período de contagiosidad. Asumimos que podemos encontrar un número promedio de dichos contactos para todos y llamar a este parámetro  $c$ .

$c$  = número promedio de contactos por cada infectado durante todo su período contagioso.

El parámetro  $c$  es el número de contactos cercanos totales promedio por infectado (contagiosidad),  $c$  puede ser medida indirectamente de los cálculos.

El número de contactos por infectado cada día está dado por  $\beta = c * \alpha$ , ya que  $\alpha = 1/k$ , esto significa que si las personas  $Y(t)$  infectadas en un día particular,  $\beta Y(t)$  = el número total de contactos adecuados por día.

Sólo los contactos con susceptibles originan un nuevo caso de la enfermedad, así que multiplicamos este total por la fracción de personas susceptibles. El parámetro final,  $n$ , es la población total fija. Lo anterior nos proporciona el número de nuevos casos de la enfermedad.

- Nuevos casos del día siguiente =  $\beta \frac{X(t)}{N} Y(t)$
- Donde  $N$  = la población total fija

#### PARÁMETROS DEL MODELO SIR

- $\alpha$  = 1/ número total de días infecciosos la tasa diaria de recuperación.
- $c$  = el número total promedio de contactos por persona contagiosa.
- $\beta = \alpha * c$  la tasa diaria de contactos por infectados.
- $N$  = el número total de personas en la población.

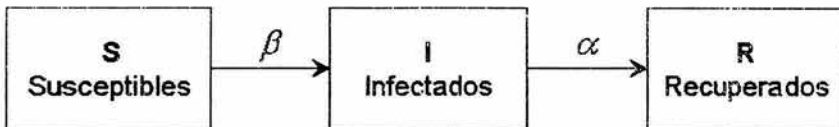
Las unidades de  $\beta$ ,  $\alpha$  y  $c$  son:

- $c$  = número promedio de contactos cercanos por infectado.
- $\alpha$  = 1/días o  $1/b$  = número de días contagioso.
- $\beta$  = en número (de contactos adecuados)/ número de (infectados) x días (contagioso).

Los nuevos casos ocasionan que el tamaño de  $S$  disminuya y el tamaño de  $I$  aumente en la misma cantidad. Los recuperados causan que el tamaño de  $I$  disminuya y el tamaño de  $R$  aumente esa cantidad. Es mejor escribir las ecuaciones en términos de incrementos en las variables  $S, I, R$ . La variable  $S$  tiene un incremento negativo:

$-\beta \frac{X(t)}{N} Y(t)$ , la variable  $R$  tiene un incremento positivo  $\alpha Y(t)$ , el compartimiento  $I$  tiene un ingreso del compartimiento de susceptibles y un egreso al compartimiento de recuperados,  $\beta \frac{X(t)}{N} - \alpha Y(t)$ .

La dirección del cambio se muestra en la siguiente figura



### ECUACIONES DE CAMBIO

- El aumento del día siguiente en  $S = -\beta \frac{X(t)}{N} Y(t)$
- El aumento del día siguiente en  $I = \beta \frac{X(t)}{N} - \alpha Y(t)$ .



- El aumento del día siguiente en  $R = \alpha Y(t)$

### PARÁMETROS PARA UN MODELO DETERMINÍSTICO SIR

| Notación  | Variable                           |
|-----------|------------------------------------|
| $S, I, R$ | Clases poblacionales               |
| $S$       | Susceptibles                       |
| $I$       | Infectados                         |
| $R$       | Personas recuperadas con inmunidad |
| $\beta$   | Tasa de infección                  |
| $\alpha$  | Tasa de recuperación               |
| $c$       | Número de contactos por persona    |
| $N$       | Población total                    |

### COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA DE INFLUENZA A(H5N1) EN EL DISTRITO FEDERAL, MÉXICO EN UN ESCENARIO EN EL QUE NO SE REALIZA INTERVENCIÓN POR PARTE DE LOS SERVICIOS DE SALUD.

Para la simulación matemática de los diversos escenarios en que podría ocurrir una epidemia de influenza en el Distrito Federal utilizaremos la proyección de población del Consejo Nacional de Población (CONAPO) del año 2005.

**Susceptibles:** Toda la población del Distrito Federal, en el compartimiento de susceptibles, asumiendo que nadie tendrá inmunidad contra este nuevo virus que causará la pandemia.

**Infecciosos:** Realizaremos simulaciones en las que ingresan al Distrito Federal 1 y 3 personas infecciosas con Influenza H5N1.

**Personas recuperadas con inmunidad:** El aumento en este compartimiento por día estará en función del número de infectados para el día previo.

**Tasa de contacto:** La tasa de contactos variará según el número de contactos por persona que asumamos.

**Tasa de recuperación:** Esta tendrá un valor constante de 0.17 para todas las simulaciones.

**Número de contactos por persona.** Para las siguientes simulaciones será de:

**Periodo de contagiosidad:** 6 días.

**Población total inicial:** Depende del número de infecciosos que ingresen al Distrito Federal.

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Susceptibles                       | <sup>A</sup> 8,814,797  |
| Infectados                         | 1 y 3   |
| Personas recuperadas con inmunidad | Dependerá del número de infectados en cada día y de <i>b</i>    |
| Tasa de infección                  | Dependerá del número de contactos de la simulación              |
| Tasa de recuperación               | 0.17  |
| Número de contactos por persona    | 2 Y 8   |
| Periodo de contagiosidad           | 6 días  |
| Población total inicial            | El número de susceptibles más los infectados en cada simulación |

A. Proyecciones de población 2000 – 2030, CONAPO

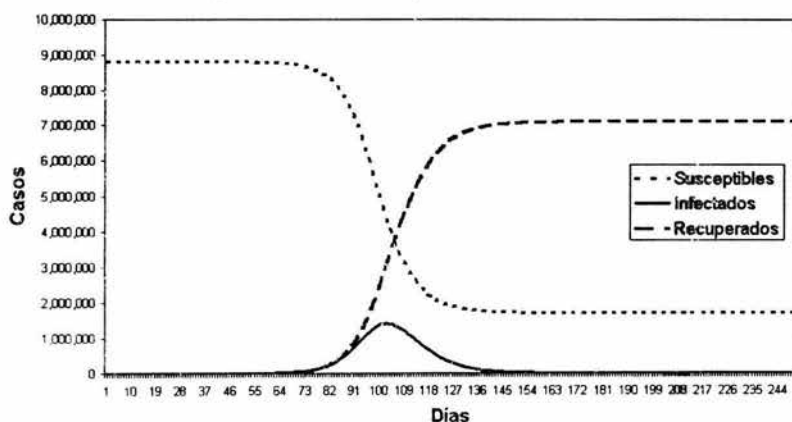
## IX. ANÁLISIS

A continuación presentamos los gráficos correspondientes a las simulaciones matemáticas de los diferentes escenarios propuestos, detallando los parámetros utilizados y los resultados.

### ESCENARIO 1

| Parámetros  |               |
|---|---------------|
| Total de la población                                       | $N$ 8,814,799 |
| Tasa de recuperación = $1/\text{número de días contagioso}$ | $\alpha$ 0.17 |
| Número de contactos promedio por persona infectada          | $c$ 2.8       |
| Tasa de contactos por infectado = $\alpha \cdot c$          | $\beta$ 0.33  |
| Número de días de contagiosidad por persona                 | 6             |
| Número de personas infectadas                               |               |

Distribución temporal de los compartimentos SIR del escenario 1



Al final de la epidemia quedan 1, 706,395 susceptibles y 7, 108,402 infectados.



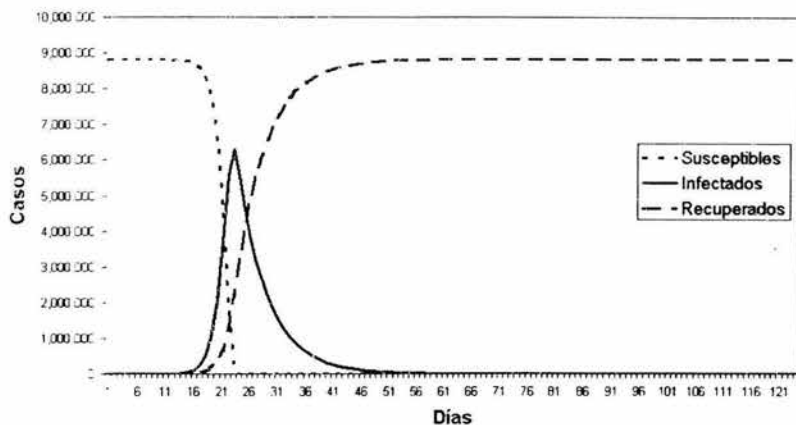
Con una persona infectada ingresando al Distrito Federal y 2 contactos diarios por infectado ( $R_0 = 2$ ), el primer caso se presenta el día 2, después del día 244 ya no se presentan casos, la epidemia dura 243 días. La mayor incidencia es el día 98 con 263,087 casos.

## ESCENARIO 2

| <b>Parámetros</b>                                    |                 |
|--|-----------------|
| Total de la población                                | $N = 1,735,735$ |
| Tasa de recuperación = 1 / número de días contagioso | $\alpha = 0.15$ |
| Número de contactos promedio por persona infectada   | $c = 8$         |
| Tasa de contactos por infectado = $\alpha \cdot c$   | $\beta = 1.33$  |
| Número de días de contagiosidad por persona          | $\delta = 6$    |
| Número de personas infectadas                        | $I = 1$         |

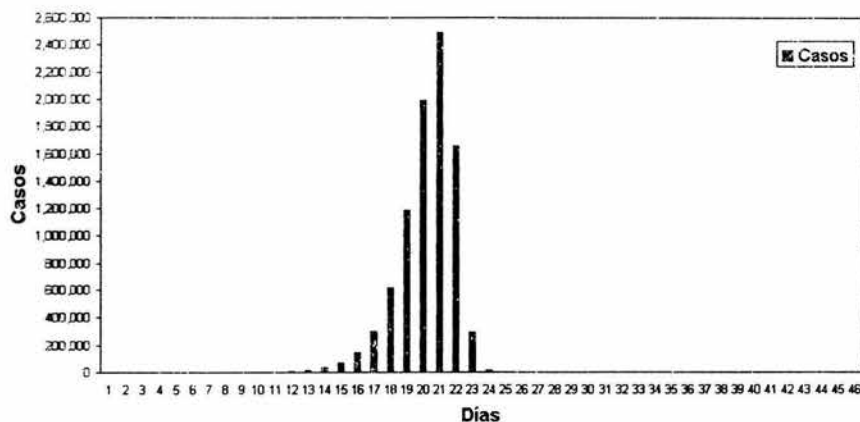
## Distribución temporal de los compartimentos SIR del escenario 2

Simulación de una epidemia por influenza A/H5N1 en el Distrito Federal, 2005



Al final de la epidemia quedan 10 susceptibles y 8, 814, 787 infectados.

## Curva epidémica del escenario 2



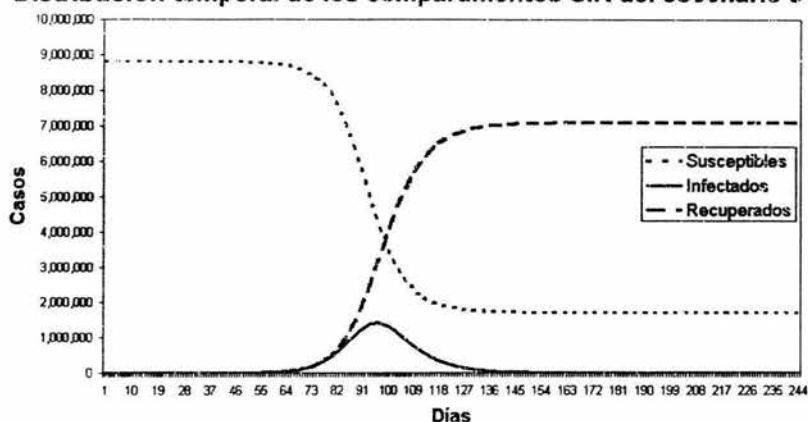
Con una persona infectada ingresando al Distrito Federal y 8 contactos diarios por infectado ( $R_0 = 8$ ), el primer caso se presenta el día 1, después del día 46 ya no se

presentan casos, la epidemia dura 46 días. La mayor incidencia es el día 21 con 2, 489, 035casos.

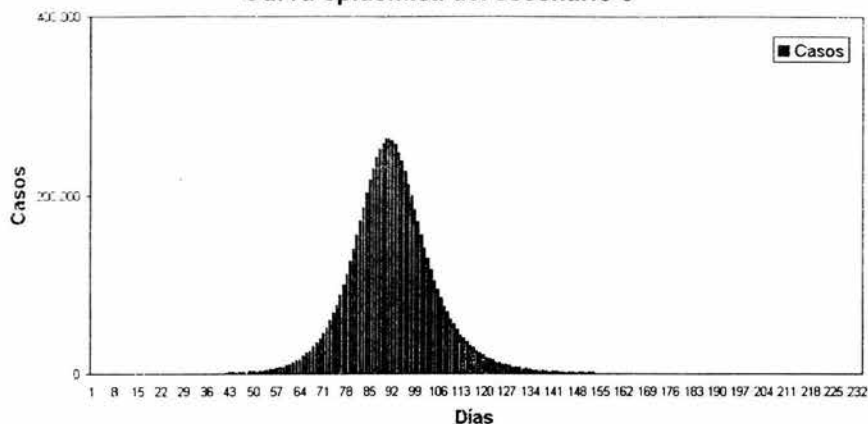
### ESCENARIO 3

| Parámetros  |               |
|---|---------------|
| Total de la población                                       | $N$ 8,814,800 |
| Tasa de recuperación = $1/\text{número de días contagioso}$ | $\alpha$ 0.17 |
| Número de contactos promedio por persona infectada          | $c$ 2         |
| Tasa de contactos por infectado = $\alpha \cdot c$          | $\beta$ 0.33  |
| Número de días de contagiosidad por persona                 | 6             |
| Número de personas infectadas                               | 3             |

Distribución temporal de los compartimentos SIR del escenario 3



Al final de la epidemia quedan 1, 706, 395 susceptibles y 7, 108, 402 infectados.

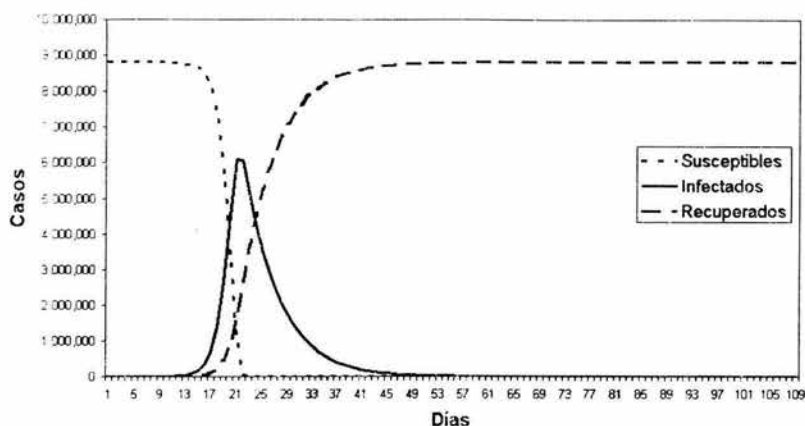
**Curva epidémica del escenario 3**


Con dos personas infectadas ingresando al Distrito Federal y 3 contactos diarios por infectado ( $R_0 = 2$ ), el primer caso se presenta el día 1, después del día 233 ya no se presentan casos, la epidemia dura 233 días. La mayor incidencia es el día 91 con 263, 035 casos.

**ESCENARIO 4**

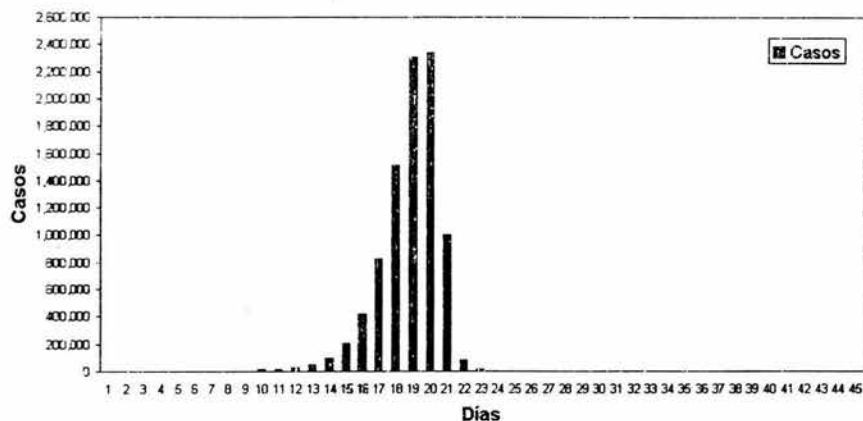
| Parámetros   |               |
|--|---------------|
| Total de la población  | $N$ 3,728,000 |
| Tasa de recuperación = $1/\text{número de días contagioso}$                              | $\alpha$ 0.17 |
| Número de contactos promedio por persona infectada                                       | $c$ 8         |
| Tasa de contactos por infectado = $c/\text{número de días de contagiosidad por persona}$ | $\beta$ 1.33  |
| Número de personas infectadas  | 3             |

### Distribución temporal de los compartimentos SIR del escenario 4



Al final de la epidemia quedan 11 susceptibles y 8, 814, 786 infectados.

### Curva epidémica del escenario 4



Con tres personas infecciosas ingresando al Distrito Federal y 8 contactos diarios por infeccioso ( $R_0 = 8$ ), el primer caso se presenta el día 1, después del día 45 ya no se presentan casos, la epidemia dura 45 días. La mayor incidencia es el día 19 con 2, 299, 082 casos.



## X. DISCUSIÓN

Hemos revisado que los virus de influenza son un peligro real para la salud pública mundial por sus características inmunológicas y genéticas que les permite mutar continuamente y causar pandemias al encontrar una población humana sin inmunidad; estas últimas históricamente han ocasionado alta morbilidad y mortalidad con disrupción social y saturación de los servicios médicos.

Que la preocupación actual es por subtipos aviares que han saltado la barrera de especies y tienen potencial pandémico, tal es el caso del subtipo H5N1 que ha causado enfermedad grave y mortalidad en humanos, y en estos momentos se encuentra ampliamente distribuido en aves favorecido por la migración de las aves acuáticas, situación se ha estado presentando en las últimas semanas con la aparición de casos de influenza aviar A(H5N1) en aves de corral de Kazajstán, China, Rusia, Siberia, Japón). Lo anterior aumenta el riesgo de recombinación.

Mencionamos también que el virus H5N1 también puede transmitirse por fornítes, es altamente patógeno y tiene infecciosidad de larga duración en el ambiente, que aunque su capacidad de transmisión de persona a persona es limitada, pueden adquirirla. Que el virus no puede erradicarse por el amplio número de hospederos que pueden ser reservorios, y que no ha podido desarrollarse una vacuna adecuada.

Todo lo anterior nos ofrece un panorama nada esperanzador, por esta inminente pandemia y las dificultades que tendremos para enfrentarla, la OMS ha elaborado un plan de preparación y respuesta y México también tiene el suyo, desafortunadamente el comportamiento impredecible del virus y de las pandemias, dificultan la planeación.

Podríamos considerar que en México no existe riesgo de Influenza Aviar, ya que no hay importaciones de aves de países infectados, pero con la globalización, la migración y la movilización social no es remota la posibilidad de la introducción del virus; por lo que se ha aumentado la sensibilidad del SINAVE y se formuló el Plan Nacional de preparación y respuesta a una pandemia, el cual vino a reforzar el sistema de vigilancia de influenza previamente establecido, la red de laboratorios y la inclusión de México a la red de notificación mundial de influenza Flunet. También en la DGE nos encontramos monitorizando el desarrollo de la IA y la UIES es parte fundamental en el plan de respuesta.

### **¿Cual es el escenario?**

Tenemos un virus de características impredecibles cuya emergencia podría ser catastrófica, y los servicios de salud tenemos que responder adecuadamente.

Es en este punto, donde surge la utilidad del modelaje matemático, la simulación de diferentes escenarios nos permite predecir los posibles comportamientos de una epidemia, ya que un modelo es una aproximación a la realidad, con datos

tomados de pandemias anteriores y parámetros actuales disponibles, puede ser abstraída y representada mediante la representación simbólica de un modelo matemático, simulando y prediciendo el posible comportamiento de una epidemia.

Si simulamos el comportamiento de una epidemia, como parte de la estructura de salud organizada podrían simular también las intervenciones y conocer con relativa exactitud que medidas preventivas y de control serían las mejores, y así priorizar para brindar la mejor protección a la salud de los mexicanos.

La tesis que acabamos de presentar fue motivada por este interés, labor difícil, ya que en México existe poca o nula información que haya sido escrita sobre el tema.

Con el modelaje podemos simular tantos escenarios posibles (modificando los parámetros, incluyendo los parámetros que nos interesen), proponiendo escenarios con las variaciones de las anteriores pandemias o con las variaciones que imaginemos. Esa es la riqueza que nos permite el modelaje.

El modelaje puede también definir los puntos críticos de saturación de los servicios médicos y de ocupación hospitalaria y para evaluar nuestras intervenciones, predecir las ondas tardías de las pandemias que tienden a ser más graves, la velocidad de diseminación y las posibles tasas de ataque.

Pero antes de entrar de lleno a los modelos matemáticos, debimos también profundizar en los conceptos básicos de transmisión de enfermedades y dinámica

de enfermedades en poblaciones humanas, para entender los supuestos y principios del modelaje, la relación entre sus parámetros y así poder aplicarlos.

Comprendimos que la dinámica de la contagiosidad es importante en la propagación del microorganismo y para la salud pública; para comprenderla es indispensable conocer la transmisión, dinámica y biología del agente infeccioso, la teoría de poblaciones, la evolución, la ecología y la epidemiología de enfermedades infecciosas.

Entendimos que la probabilidad de transmisión es clave en la epidemiología y en los modelos de enfermedades infecciosas, la relación entre estos conceptos clave de transmisión y medidas epidemiológicas; que la probabilidad de infección por unidad de tiempo es igual a la tasa de incidencia y que la tasa de incidencia se puede calcular de la probabilidad de transmisión por la prevalencia. Que a nivel poblacional la probabilidad de infectarse está en relación a la proporción de la incidencia.

De la número reproductivo básico conocimos su importancia y que representa el potencial de que una enfermedad se transmita. Que del tamaño de  $R_0$  depende si se desarrolla o no una epidemia.

Nos constatamos de las aplicaciones prácticas de estos parámetros: sus implicaciones, de la ventajas de disminuir el riesgo de transmisión de contacto, de

disminuir el período infeccioso con antivirales, que el tratamiento de los enfermos disminuye el riesgo a otros, de la participación de los procesos de contacto en la transmisión del agente infeccioso.

Mencionamos que existen dos tipos generales de modelos matemáticos, los determinísticos que utilizan datos epidémicos reales y se basan en ecuaciones diferenciales que representan los mecanismos de transmisión cuyos parámetros se calculan a partir de los datos disponibles, y los estocásticos que incorporan elementos de probabilidad.

Se revisaron varios conceptos más que son tomados en cuenta para simulación con modelos estocásticos, uno de los más importante son los patrones de contacto que describen cómo los hospederos humanos y algunos vectores entran en contacto para que el agente infeccioso pueda transmitirse y juegan un papel importante en la determinación de  $R_0$ , así como el concepto de mezcla poblacional, ya que al proponer un modelo sin tener en cuenta cómo los contactos se presentan, se supone un patrón de contacto en una población como aleatorio por lo que cada persona tiene igual oportunidad de tener contacto con otra persona.; otro enfoque para la descripción de los patrones de contacto son las *redes sociales* de personas. En general, la propagación de epidemias es más rápida si varias personas pueden hacer contacto simultáneamente.

Los nacimientos, defunciones, migración y la mortalidad, determinan la variabilidad del tamaño poblacional. Si se consideran estos parámetros la población se

denominará abierta donde los susceptibles forman una cohorte dinámica con la población en riesgo cambiando en el tiempo, en caso contrario se denomina cerrada.

En cuanto a los modelos determinísticos, vimos la necesidad de dividir a la población en compartimentos, para modelar una enfermedad infecciosa

En este primer acercamiento al modelaje matemático usamos un modelo SIR, que proporciona aproximadamente un promedio del comportamiento del modelo estocástico. Además es sencillo de entender, de explicar y de realizar, así que gracias a estas características puede usarse para entender las propiedades de los sistemas de transmisión.

Describimos las ecuaciones diferenciales que expresan la tasa de cambio del número de personas en cada compartimento de este modelo y su asociación a procesos epidemiológicos: la estimación de la tasa de incidencia como estimador del cambio en los susceptibles y la prevalencia produciendo el compartimento de infecciosos.

Lo que comprobamos después con la simulación de escenarios fue el movimiento de la población por los diversos compartimentos, la incidencia y la prevalencia de infección aumentando hasta que el número de susceptibles se convierte en el factor limitante, que posterior a eso el número de casos disminuye hasta que el

organismo muere y ya no hay ninguna persona infecciosa. Apreciamos que a mayor  $R_0$  menos susceptibles encontramos en el momento en que la curva epidémica alcanza su pico y quedan menos susceptibles al final de la epidemia, y si el pico epidémico se da cuando existe la mayor proporción de susceptibles, menos personas se infectan antes de que termine la epidemia.

En las simulaciones se utilizaron parámetros fijos para el período de contagiosidad (6 días), la tasa de recuperación (0.17) y el compartimiento de susceptibles (población del Distrito Federal) y se modificaron el número de infectados que ingresaron (1 y 3 infectados) y el número de contactos diarios por cada infectado (2 y 8 contactos).

Al observar los diferentes escenarios obtenidos encontramos similitudes entre el comportamiento de la epidemia entre los escenarios 1 y 3, y también similitudes entre los escenarios 2 y 4.

Aunque entre los escenarios el número de personas infectadas en contacto con la población susceptible al tiempo cero y el número de contactos diarios por cada infectado eran distintos, sí comparten el mismo  $R_0$  y la tasa de infección, siendo estos los que influenciaron el comportamiento de la epidemia.

En las epidemias de los escenarios 1 y 3 con menor tasa de infección (0.3) y  $R_0$  (2), identificamos una tasa de ataque menor, durante toda la epidemia se

enfermaron menos personas (80.64%), quedando mayor número de susceptibles al final de ésta, con un desarrollo lento (duración de 244 y 233 días respectivamente) siendo los días de mayor incidencia los días 98 y 91 (con 263,067 y 263,035 casos respectivamente). Las diferencias entre estos dos escenarios en lo que respecta a la duración de la epidemia y el día en que se presentó el mayor número de casos pueden deberse a las diferencias en el número de infectados que ingresaron inicialmente (1 y 3 infectados), ya que los demás parámetros eran iguales para ambos escenarios.

En las epidemias de los escenarios 2 y 4 observamos mayor tasa de infección (1.33) y  $R_0$  (8), con una tasa de ataque mayor, enfermándose más personas (99.99%), quedando menor número de susceptibles al final de la epidemia, tuvieron desarrollo más rápido (duración: 46 y 45 días respectivamente) en comparación con los escenarios 1 y 3, siendo los días de mayor incidencia los días 21 y 19 (con 2,489,035 y 2,299,082 casos respectivamente). Las diferencias en el comportamiento de los escenarios 2 y 4 pueden ser debidas a las diferencias en el número de infectados que ingresaron inicialmente (1 y 3 infectados), ya que los demás parámetros eran iguales para ambos escenarios.



## XI. CONCLUSIONES

Dado el peligro latente de una posible epidemia de influenza en México, un modelo matemático nos puede ayudar a entender e interpretar la posible tendencia epidemiológica que tendrá el actual o nuevo serotipo que emergerá, a la evaluación e implementación de medidas de control ante posibles cambios así como predecir en diferentes escenarios posible comportamiento.

Actualmente se encuentra disponible una amplia gama de modelos que pueden ser adoptados a una variedad de circunstancias prácticas, en relación con la enfermedad de que se trate, la comunidad que se estudie, los aspectos epidemiológicos que se contemplen, las fuentes de datos disponibles, las suposiciones que se asuman y del resultado y fineza que se requiera, amén de los usos ya comentados.

Esta tesis significó un gran reto, las preguntas que nos planteamos de inicio han sido respondidas y simulamos el comportamiento de una epidemia de influenza en el Distrito Federal (D.F.) con un modelo determinístico SIR, pero éste es apenas el primer paso hacia el cambio de paradigmas en el análisis estadístico tradicional, hacia una nueva forma de describir la realidad y los procesos de salud y enfermedad. La presente tesis es un intento de presentarles de manera general las utilidades y ventajas que el modelaje matemático puede aportar al estudio del

binomio salud-enfermedad, en el contexto que se necesite y las necesidades de alimentación de información.

Planteamos un escenario sin intervención, pero es un hecho que las medidas de prevención y de control (vacunación, disponibilidad de antivirales y de antibióticos para las complicaciones, la vigilancia epidemiológica, la búsqueda activa de casos y contactos, la notificación oportuna, el diagnóstico temprano, la respuesta adecuada de los servicios médicos y hospitalarios, el aislamiento y la disminución del contacto social), disminuirían la incidencia.

Después de esta simulación en el D.F. con modelo determinístico SIR, lo ideal sería ahora utilizar modelos más complejos, que tomen en cuenta otros parámetros que proporcionen mayor realismo a nuestra simulación; asumir tasas de contacto distintas por grupo de edad, por regiones geográficas, por centros de trabajo y escuelas.

Claro está, que esto sólo será posible si existiera más información sobre todas estas variables. Por lo que una propuesta sería estudiar la dinámica de transmisión de influenza en nuestro medio.

Esto debe recordarnos que la vigilancia epidemiológica es de suma importancia para contener una epidemia, y que tenemos una función muy importante en la preservación de la salud.

La aplicación de modelos matemáticos puede fortalecer el plan nacional de preparación y traducirse en acciones de intervención y control de salud pública.

Existen muchos agentes infecciosos, poco modelaje matemático, hay un campo de investigación intenso para la investigación interdisciplinaria. En el futuro el modelaje debe encaminarse a enfermedades específicas.

La epidemiología matemática es una realidad, sin embargo la interdisciplina necesaria para que los conocimientos médicos y matemáticos se conjunten puede causar cierta resistencia. Cambiar de paradigma, utilizando la riqueza de conocimiento de ambas disciplinas es necesario para evolucionar.

Esperando que esta tesis sea de motivación para las nuevas generaciones de epidemiólogos y que sirva de ejemplo para innovar y explorar territorios no muy conocidos. Que la presente investigación y simulación ha sido de valor por la aportación que representa, por su aplicación.

### **¿En que debemos pensar para el futuro?**

En la posibilidad de tener los parámetros específicos de cada enfermedad, así en el instante en que comience una epidemia correr la simulación (simulación en tiempo real), predecir el comportamiento esperado tomando en cuenta nuestras intervenciones, y analizar si están funcionando adecuadamente.

## XII. LIMITANTES Y RECOMENDACIONES

No tenemos Información real para los parámetros, además que necesitamos más información para aplicar modelos estocásticos: transporte, lugares de concentración, necesidad de reactivos, de vacunas, de antivirales, medicamentos, ocupación hospitalaria y saturación de servicios.

Los supuestos de un modelo determinístico SIR conllevan las siguientes limitaciones relativas que son compensadas por la utilidad y bondad del modelo: la suposición de mezcla aleatoria, suponiendo heterogenicidad de la población del DF es arbitraria, sin embargo la temporalidad, inicio y fin de la posible epidemia pudieron ser determinados bajo los parámetros utilizados. En este tenor, las aproximaciones necesarias serán directa y proporcionalmente cercanas en la medida de la disponibilidad de todos los datos necesarios.

El modelo SIR utilizado al ignorar los periodos de latencia e incubación, asume que la infección, enfermedad e infecciosidad ocurren simultáneamente, resultando en distribuciones generales.

El modelo determinístico SIR utilizado, no caótico, siempre da la misma respuesta, utiliza solución de ecuaciones para poblaciones y no para individuos discretos.

Hay que impulsar la difusión de este conocimiento, para ampliar nuestra perspectiva sobre la dinámica de las epidemias y la transmisión de enfermedades.

El modelaje simple es importante en muchos estudios de intervenciones y factores de riesgo, por lo que programas y proyectos pueden ser planeados, monitoreados y evaluados antes, durante y después de su establecimiento.

En México existen varias enfermedades interactuando y de amplia distribución, el modelaje puede coadyuvar en la investigación teórica e investigaciones de campo empíricas epidemiológicas y de salud pública.

El modelaje es una herramienta útil en la planeación y evaluación de medidas de control, con énfasis en la simulación de medidas de control y el uso de análisis de costo-efectividad y costo-beneficio.

El modelaje con parámetros de distribución por grupos de edad en riesgo, para la próxima pandemia u otro problema de salud latente o presente, serán útiles en la programación, implementación de medidas de control y prevención específicas.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Public Health Foundation, Center for Disease Control and Prevention, 8ª Edition, 2ª impresión, 2004. Disponible en:  
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/>
2. Avian influenza: assessing the pandemic threat, World Health Organization, January 2005, pre-publication WHO/CDS/2005.29. Disponible en:  
[http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO\\_CDS\\_2005\\_29/en/](http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/).
3. Chin, James, El Control de las Enfermedades Transmisibles, 17 Ed. Organización Panamericana de la Salud, Washington, EEUU, 2001, pp: 375-382
4. Ayora-Talavera, G; Influenza: Historia de una Enfermedad, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México, Rev Biomed; Vol. 10, enero-marzo de 1999, pp:57-61.
5. Hollenbeck J. E., An Avian Connection As Catalyst To The 1918-1919 Influenza Pandemic, International Journal Of Medical Sciences 2005 2(2):87-90.
6. Information About Influenza Pandemics, Fact Sheet, Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, march 8, 2005.
7. Valdez, F. A., Pandemia de gripe Sinaloa 1918-19, Elementos 47, 2002, pp 37-47.
8. Manjanares, M. Virus Influenza: Enigma del Pasado y del Presente Rev Inst Nal Enf Resp Mex, Octubre-Diciembre, 1999. 12 (4), pp: 290-299.
9. Brotes de influenza Aviar A (H5N1) en Asia y Recomendaciones interinas para evaluación y reporte de casos sospechosos, US 2004. Morbidity and Mortality Weekly Report, Center for Disease Control, February 13, 2004 / Vol. 53 / No. 5.

10. Jofré L. Influenza: Reemergencia de una Antigua Enfermedad y el Potencial Riesgo de una Nueva Pandemia. Rev Chilena de Infectología, 2005; 22(1) pp: 75-88.
11. Facci y Cols., Principios de Medicina Interna de Harrison, editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 14ª edición, Vol 1, 1998, pp: 1273-1279.
12. Brooks. G. F., Microbiología de Jawetz, Melnick y Adelberg, editorial El Manual Moderno, 15ª edición, 1996, pp: 555-567.
13. WHO Weekly epidemiological record, February 2005, 80th No. 8, pp: 65-76.  
Disponible en: <http://www.who.int/wer/2005/wer8008.pdf>
14. Apisarnthanarak, A Atypical Avian Influenza H5N1 Emerging Infectious diseases Vol. 10 No. 7, Julio 2004, pp 1321-1324.
15. Public Health Considerations in the Application of Measures to Contain and Control Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) Outbreaks in Poultry. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines, April 26<sup>th</sup> 2005.
16. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO, available in the web site of WHO:  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_05\\_19/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_05_19/en/index.html)
17. WHO Inter-country Consultation, Influenza A/H5N1 in Humans in Asia, Manila May, 2005, Disponible en:  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/H5N1IntercountryAssessment.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/H5N1IntercountryAssessment.pdf)
18. Morbidity and Mortality Weekly Report, Center for Disease Control, April 9, 2004 / 53(13); 284-287.



19. MMWR, Prevention and Control of Influenza, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), July 29, 2005, 54(RR06); 1-40.  
Disponible en: <http://www.cdc.gov>
20. Avian Influenza A (H5N1) in Humans and in Poultry in Asia: Food Safety Considerations, World Health Organization, January 24<sup>th</sup> 2004. Disponible en: <http://www.who.int>
21. Echaniz, A.G. Influenza aviar: ¿debemos preocuparnos?, Salud Pública de México, Vol.46, no.2, marzo-abril de 2004, pp: 186-187.
22. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Centers for Disease Control and Prevention, EUA, feb 13<sup>th</sup> 2004, 53(5), pp: 97-109.
23. Prevention and Control of Influenza, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention, EUA, Jul 29<sup>th</sup>, 2005, 54(RR-8).
24. influenza Aviar. Boletín Epidemiológico, Organización Panamericana de la Salud, 2004. Disponible en: <http://www.paho.org>
25. Frenkel, M., y cols. Síndrome Hemofagocítico Asociado a Linfoma no Hodgking Oculito. Anales Médicos de la Asociación Médica del Hospital ABC, 47(4), octubre-diciembre 2002, pp: 223-227.
26. Enders K.O, et. Al. Influenza A H5N1 Detection. Emerging Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 11(8), August 2005. pp: 1303- 1305.  
Disponible en: <http://www.cdc.gov/eid>.
27. Avian Influenza: Food Safety Issues, World Health Organization, INFOSAN Information Note No. 2, December 17<sup>th</sup> 2004. Disponible en: <http://www.who.int>.
28. Tinh, Th, Avian Influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. New England Journal of Medicine March 18, 2004, Vol. 350 No. 12, pp:1179- 1188.

29. WHO Recommendations for Influenza Vaccine Composition. Disponible en:  
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/print.html>
30. Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals During influenza Pandemics, World Health Organization, 2004, WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8  
Disponible en: <http://www.who.int>.
31. Swayne, D., Diseases of Poultry, Cap. 5, Editorial Board for the American Association of Avian Pathology, Iowa State Press, EUA, 2003.
32. AbouZahr, C, Boerma, T. Health information system: the foundations of public health, Bulletin of the World Health Organization, 83 (8), August 2005, 578-583.
33. Manual para la Vigilancia, Diagnóstico, Prevención y Control de la influenza, Secretaría de Salud, México, 2004.
34. NORMA Oficial Mexicana NOM-054-ZOO-1996, Establecimiento de cuarentenas para animales y sus productos, Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Diario Oficial de la Federación, 10 de marzo de 1997.
35. Situación Zoonositaria en los estados de la Republica Mexicana, Servicio Nacional de Sanidad Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, SAGARPA, julio de 2005, disponible en:  
[http://web2.senasica.sagarpa.gob.mx/xportal/dgsa/czoo/Doc1935/sz\\_8\\_ago\\_2005.pdf](http://web2.senasica.sagarpa.gob.mx/xportal/dgsa/czoo/Doc1935/sz_8_ago_2005.pdf)
36. Comunicado de Prensa, SAGARPA, número 100/05 México, 3 de abril de 2005, disponible en:  
<http://www.sagarpa.gob.mx/cgcs/boletines/2005/abril/B100.htm>
37. Meltzer M., The Economic Impact of Pandemic Influenza in the United States: Priorities for Intervention. CDC, Atlanta, Georgia, USA. Emerging Infectious Diseases Vol 5 (5), September-october 1999, pp:

38. Piñón R. A., Influenza y vacunación. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Revista Biomed, Vol 16, No. 1, enero-marzo, 2005, pp: 45-53.
39. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Influenza, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, México, 2005. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
40. Giesecke, J. Modern Infectious Disease Epidemiology. Ed. Arnold, EUA, 2002, pp: 119-147.
41. Encyclopedia of Epidemiologic Methods (Wiley reference series in Biostatistics), Gail M.H, Benichou J, Ed. John Wiley & Son, Ltd, Reprinted 2001, pp: 367-373.
42. Bailey, N., The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications, Ed. Charles Griffin & Company, Ltd, 2<sup>nd</sup> Edition, 1975.
43. Hethcote, H. The Mathematics of Infectious Diseases, Journal of Society for Industrial and Applied Mathematics, 42 (4), pp: 599-653.
44. Mollison D., Epidemics Models: their Structure and Relation to Data, Ed. Denis Mollison, Cambridge University Press, 1995.
45. Mathematical Models of Transmission and Control, Anderson, R and Nokes J. Cap. 6.14 Methods of Public Health, Vol 2. Oxford Textbook of Public Health 4th Edition, Roger Detels, James McEwen, Robert Beaglehole Oxford University Press, 2002.
46. Diekman O., Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Model Building, Analysis and Interpretation, Ed. Wiley, 2000.
47. Thomas J., Weber D. Epidemiologic Methods for the Study of Infectious Diseases, Oxford University Press, 2001.
48. Chamorro, A. Modelación Matemática de Epidemias Simples. Revista de la Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia Colombia, Enero-Junio, Vol. 20 (1), pp: 161-163.

49. Smith D, Moore L, The SIR Model for Spread of Disease, Journal of Online Mathematics and its Applications, The Mathematical Association of America, 2001.  
Disponible en: <http://www.joma.org>
50. Stroyan, K, Calculus: The Language of Change, 3<sup>rd</sup> Edition. Academic Press; Bk&CD Rom edition, May, 1998. Disponible en: <http://www.math.uiowa.edu>
51. Preguntas frecuentes sobre SRAS, Centres for Disease Control and Prevention, CDC. Disponible en:  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/espanol/faq.htm>

## Anexo: Notación matemática

| NOTACIÓN          | SIGNIFICADO  |
|-------------------|--|
| $t$               | Tiempo   |
| $X, x$            | Susceptibles, fracción de susceptibles   |
| $Y, y$            | Infectados, fracción de infectados   |
| $Z, z$            | Recuperados, fracción de recuperados   |
| $U, u$            | Portadores, fracción de portadores   |
| $y_0, y_0^n$      | Infectados al tiempo 0, fracción de infectados al tiempo 0.  |
| $N$               | Población  |
| $p$               | Probabilidad de infección  |
| $q = 1 - p$       | Probabilidad de no infección (de escape). En la cadena binomial de Reed-Frost se asume que todos los contactos resultan en infección por lo que se le llama probabilidad de no contacto. |
| $T$               | Tiempo final de la epidemia  |
| $S, I, R$         | Estatus poblacionales  |
| $S$               | Clase de susceptibles (en el modelo)   |
| $I$               | Clase de infectados (en el modelo)   |
| $R$               | Clase de recuperados (en el modelo)  |
| $P$               | Clase de portadores (en el modelo)   |
| $t, t + \delta t$ | Intervalo en modelos estocásticos  |
| $\beta$           | Tasa de infección  |

**NOTACIÓN**
**SIGNIFICADO**

|            |   |
|------------|---|
| $\mu$      | Mortalidad  |
| $Pr$       | Probabilidad  |
| $d$        | Derivada  |
| Exp        | Exponencial   |
| $j$        | Cualquier valor   |
| $c_{xj}$   | Coefficiente $xj$   |
| $E$        | Epidemia  |
| $ln$       | Logaritmo natural   |
| $\gamma$   | Parámetro de nacimiento   |
| $i$        | Intensidad de la epidemia en modelos estocásticos   |
| $w$        | Tamaño final de la epidemia   |
| $\rho$     | Proporción de recuperados en función de los infectados en modelos espaciales                              |
| $c$        | Tasa de contacto  |
| $\Delta t$ | Intervalo   |
| $P_u$      | Probabilidad que un individuo con el que se tiene contacto es contagioso, cuando se desconoce su estatus. |
| $\rho_u$   | Probabilidad de ser infectado por un contacto de estatus de infección desconocido.                        |
| TI         | Tasa de incidencia  |
| PE         | Prevalencia   |
| TR         | Tasa reproductiva   |
| $R_0$      | Número reproductivo básico  |
| $P_i$      | Proporción de población que debe ser inmunizada   |

**NOTACIÓN** $K$  $L$  $A$  $r$  $Pns$ **SIGNIFICADO**

Duración del periodo de contagiosidad de una persona infectada por unidad de tiempo

Esperanza de vida promedio de los individuos de la población

Edad promedio de infección

Tasa de recuperación

Probabilidad de no diseminación de una epidemia