

DINÁMICA DEL VIRUS PANDÉMICO AH1N1/09 EN LA POBLACIÓN DE VENEZUELA

Gilberto González-Parra, Rafael J. Villanueva y Lupe Segovia

RESUMEN

La dinámica de la prevalencia del virus pandémico AH1N1/09 en Venezuela, entre Mayo y Diciembre 2009, es de interés y no es fácil de predecir de manera sencilla. Se presentan las dinámicas del virus AH1N1/09 a nivel poblacional, así como los principales aspectos a tomar en cuenta para construir modelos que puedan predecir o reproducir las dinámicas del virus AH1N1/09 en la población venezolana. Estos modelos son importantes ya que a pesar de las medidas de control sa-

nitarias una cantidad importante de personas son hospitalizadas y algunas de ellas mueren. Para esta investigación se ha utilizado series temporales de casos confirmados con el virus AH1N1/09 en varias regiones del país. Los resultados sugieren que los principales modelos epidémicos matemáticos clásicos como el SI, SIR y SEIR no permiten predecir de una forma transparente las diferentes dinámicas del virus AH1N1/09 en diferentes regiones de Venezuela.

DYNAMICS OF THE AH1N1/09 PANDEMIC VIRUS IN THE VENEZUELAN POPULATION

Gilberto González-Parra, Rafael J. Villanueva and Lupe Segovia

SUMMARY

The dynamics of the prevalence of the pandemic virus AH1N1/09 in Venezuela, between May and December 2009, is of interest and not easily predictable. The dynamics at the population level of the AH1N1/09 virus and their main issues are presented in order to construct models that can predict or reproduce the dynamics of AH1N1/09 virus in the Venezuelan population. These models are important since despite the control

of sanitary measures, an important amount of persons are hospitalized and some of them die. Time series of confirmed virus AH1N1/09 cases are used. The results suggest that the main classical epidemic mathematical models such as the SI, SIR and SEIR cannot predict in straightforward way the different dynamics of the AH1N1/09 in several regions of Venezuela.

Introducción

La influenza o gripe porcina es una enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa en cerdos, causada por uno de los varios virus de influenza A de porcinos. La morbilidad es alta y la mortalidad es baja (Salinas, 2009). Los primeros signos de la influenza AH1N1 son parecidos a la gripe o catarro (influenza estacional), incluyendo fiebre, escalofríos, tos, dolor de cabeza, dolor de músculos y articulaciones, dolor de garganta

y flujo nasal, y algunas veces vómitos o diarrea. Los síntomas son similares a la influenza estacional y van desde ser asintomática hasta neumonía severa y muerte.

Las personas infectadas por el virus de la influenza porcina pueden transmitir la enfermedad mientras se mantengan con los síntomas y posiblemente hasta siete días después del inicio de la enfermedad. Hasta ahora no hay confirmación de transmisión entre cerdos y humanos. No se ha demostrado que la

influenza porcina se transmite por comer carne de cerdo indebidamente manipulada, preparada o cocinada, o por productos derivados del cerdo (Salinas, 2009).

Algunos autores estiman que la pandemia de influenza AH1N1 se inició en California, EEUU, el 17 de abril de 2009, después de la identificación de dos casos en niños, pero fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mientras ocurrían casos en México, hacia fines del mismo mes. El reporte, al 9 de

junio de 2009, incluyó la infección de 25000 personas en 73 países diferentes. El virus de influenza llamado AH1N1 es una mezcla compleja de genes de origen aviar, humano y porcino, y puede transmitirse de humano a humano (Salinas, 2009; CDC, 2010). Es de resaltar que América ha sido el continente donde se han registrado más casos, con 98242 casos confirmados y 1008 muertes confirmadas, pero sin duda los casos reales han sido un número mucho mayor (Aristizábal y Suárez, 2009).

PALABRAS CLAVE / AH1N1/09 / Modelado / Pandemia / Población /

Recibido: 28/07/2010. Modificado: 14/03/2012. Aceptado: 16/03/2012.

Gilberto González-Parra. Doctor en Matemática Multidisciplinar, Universidad Politécnica de Valencia (UPV), España. Profesor Universidad de Los Andes (ULA), Venezue-

la. Dirección: Grupo de Matemática Multidisciplinar (GMM), Departamento de Cálculo, Facultad de Ingeniería, ULA, Mérida, Venezuela. e-mail: gcarlos@ula.ve

Rafael J. Villanueva. Doctor en Matemática, Universidad de Valencia, España. Profesor, UPV, España.

Lupe Segovia. Profesora, Facultad de Medicina, ULA, Venezuela, Coordinación de Epidemiología de la Corporación de Salud, Mérida, Venezuela.

RESUMO

A dinâmica da prevalência do vírus pandêmico AH1N1/09 na Venezuela, entre Maio e Dezembro de 2009, é de interesse e não é fácil de prever de maneira simples. Apresentam-se as dinâmicas do vírus AH1N1/09 a nível populacional, assim como os principais aspectos a tomar em conta para construir modelos que possam prever ou reproduzir as dinâmicas do vírus AH1N1/09 na população venezuelana. Estes modelos são importantes já que a pesar das medidas de controle sanitárias

uma quantidade importante de pessoas são hospitalizadas e algumas delas morrem. Para esta investigação se utilizou séries temporais de casos confirmados com o vírus AH1N1/09 em várias regiões do país. Os resultados sugerem que os principais modelos epidêmicos matemáticos clássicos como o SI, SIR e SEIR não permitem prever de uma forma transparente as diferentes dinâmicas do vírus AH1N1/09 em diferentes regiões de Venezuela.

Este vírus de influenza nunca havia sido identificado como causa de infecciones en personas antes de la pandemia de AH1N1/09. Análisis genéticos del virus muestran que tuvo su origen en el virus de influenza animal y que no tiene relación con el virus estacional de influenza H1N1. Adicionalmente, análisis antígenicos muestran que los anticuerpos del virus estacional H1N1 no protegen contra el virus pandémico AH1N1. Sin embargo, otros estudios muestran que un porcentaje significativo de personas mayores de 65 años tienen alguna inmunidad contra el virus pandémico H1N1/09. Esto sugiere que ciertas personas mayores pueden tener alguna protección debido a la exposición a virus que han circulado en un tiempo más lejano (Rios-Doria y Chowell, 2009).

Debido a la importancia de la pandemia de influenza AH1N1 en el mundo, es importante hacer mediciones y predicciones sobre su evolución en las poblaciones (Aristizábal y Suárez, 2009; Rey-Benito *et al.*, 2009; Takeuchi y Kuroda, 2010). Un estudio de la influenza pandémica AH1N1/09 es importante para el desarrollo de la infectología y la epidemiología, y permite el buen uso de las vacunas y la evolución de las políticas sanitarias. Cabe resaltar que de la casuística nacional se han publicado pocos trabajos y hasta donde sabemos, nos se ha publicado modelo alguno que permita predecir o repro-

ducir la dinámica de la pandemia de influenza AH1N1/09 en Venezuela. También es importante mencionar que debido a la introducción de vacunas en los años 2010, 2011 y 2012, es necesario considerar otros modelos para los datos epidemiológicos de esos años, que incluyan subpoblaciones adicionales como la de vacunados.

Modelado de la Dinámica del Virus Pandémico AH1N1/09

La epidemiología nace como una ciencia de la observación de las enfermedades de las personas que ocurren en poblaciones y comunidades. El primer y más obvio evento para medir es la mortalidad y sus causas, el indicador más certero que podemos tener. Después viene el conteo de los enfermos, pero aquí surgen los problemas propios de las debilidades de los métodos, las incertidumbres de la realidad o la efectividad de los casos (Lilienfeld and Stolley, 1994; Arenas *et al.*, 2009).

Los modelos de predicción son importantes para poder optimizar la utilización de recursos y evitar la propagación del virus en la población. De igual forma, estos modelos permiten estudiar la implementación de terapias antivirales o posibles vacunas. Hay diversas publicaciones sobre modelos de epidemias donde se analizan

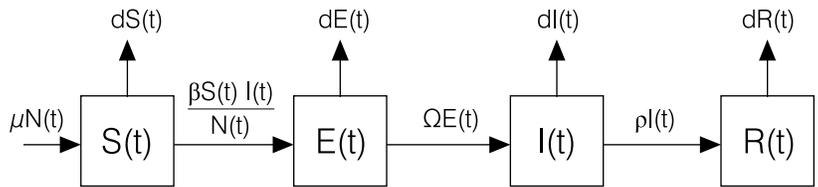


Figura 1. Modelo epidemiológico SEIR.

los costos económicos de la aplicación de campañas de vacunación (Brouwers *et al.*, 2009; Acedo *et al.*, 2010).

Uno de los modelos comúnmente usado en el modelado de la dinámica de epidemias, desarrollado por Kermack y McKendrick (1927), es el modelo SIR (Brauer y Castillo-Chávez, 1992; Hethcote, 2000). El mismo fue desarrollado para modelar la epidemia de peste bubónica en 1908 en la India, y como resultado del estudio se publicó el artículo más citado de la literatura matemática sobre epidemias (Kermack y McKendrick, 1927). Este modelo tiene muchas variantes, incluyendo el modelo más general conocido como SEIR (Brauer y Castillo-Chávez, 1992).

El modelo SEIR divide la población en cuatro clases: los susceptibles S(t), es decir aquellos individuos sanos que pueden contagiarse; la clase de latentes E(t), los cuales están infectados pero aun no contagian; la clase de los infecciosos I(t), que son los que estando enfermos pueden transmitir la enfermedad; y finalmente la clase de los removidos R(t), que corresponden a aquellos que, habiéndose

se enfermado y aliviado, han adquirido inmunidad.

La Figura 1 muestra el diagrama del modelo SEIR que presenta la dinámica de un individuo en general. El modelo puede describirse con el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu - \beta S(t) \frac{I(t)}{N(t)} - dS(t) \quad (1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t) \frac{I(t)}{N(t)} - \Omega E(t) - dE(t) \quad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \Omega E(t) - \rho I(t) - dI(t) \quad (3)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \rho I(t) - dR(t) \quad (4)$$

donde t: tiempo y N(t): población total.

Las principales suposiciones básicas de este modelo clásico epidemiológico SEIR son:

1) El contagio es proporcional al producto de la población de susceptibles por la proporción de infecciosos sobre la población total. Esta suposición es llamada generalmente ley de la acción de masas.

2) Todos los individuos son igualmente susceptibles.

3) La población es lo suficientemente grande como para garantizar una descripción determinista.

4) La población esta homogéneamente mezclada, es decir, cada individuo tiene la misma probabilidad de entrar en contacto con cualquier otro.

5) La tasa de mortalidad d de todas las clases se asume igual, despreciando la tasa de mortalidad debido al virus AH1N1. La tasa de natalidad se asume igual a μ .

6) Individuos que se infectan entran primero en un periodo de latencia donde no muestran síntomas y tampoco contagian el virus.

7) Los valores Ω y ρ son el tiempo medio que permanece un individuo en las clases $E(t)$ e $I(t)$, respectivamente.

El modelo SEIR tiene muchas variantes que surgen de no tomar en consideración los nacimientos y muertes o incluir una tasa de contagio estacional. Cabe resaltar que este modelo clásico epidemiológico SEIR ha sido utilizado para estudiar y predecir la evolución de muchas enfermedades, incluyendo otro tipo de influencias como la H5N1 o la de 1918-1919 la cual ha sido la más devastadora (Chowell, 2006; Andreasen *et al.*, 2008; Lunelli *et al.*, 2009). Sin embargo, no está claro que este modelo sea el conveniente para reproducir o predecir la dinámica de propagación del virus de la influenza AH1N1 en la población. Un caso particular del SEIR es el SIR, el cual también ha sido utilizado para modelar la influenza AH1N1 en la población de los EEUU (Towers and Feng, 2009). En este último caso se utilizó una función estacional forzada para generar dos picos. De igual forma, el modelo SEIR ha sido usado para predecir el número de personas infectadas y el déficit de camas en hospitales para una ciudad de Japón (Takeuchi y Kuroda, 2010). También se empleó el modelo para evaluar la posible introducción de vacunas bajo cuatro programas de vacunación. Por

ultimo, también cabe mencionar que el modelo SEIR ha sido mezclado con métodos estadísticos para producir estimaciones a futuro de las prevalencia de la influenza AH1N1 en Singapur (Ong *et al.*, 2010). Este enfoque es más complejo y con mayor grado de incertidumbre que el SEIR clásico, ya que necesita de una mayor cantidad de suposiciones, pero a su vez proporciona intervalos de confianza para la dinámica pronosticada por el modelo. En las siguientes secciones se muestran algunos inconvenientes que presenta la utilización del modelo epidemiológico clásico SEIR para estudiar la dinámica del virus AH1N1 en distintas regiones de Venezuela y el mundo.

Dinámica del Virus Pandémico AH1N1/09 en Distintas Regiones

El modelo SEIR presentado en la sección anterior puede ser modificado para considerar distintas variantes de cada región. Una variante comúnmente usada en este modelo es menospreciar la tasa de natalidad y mortalidad, si el estudio se realiza sobre un tiempo relativamente corto donde la población total $N(t)$ no sufre grandes variaciones. Otra forma de considerar una población constante N es asumir la tasa de natalidad μ igual a la de mortalidad d . Por otra parte, en algunos casos, la clase de latentes $E(t)$ es obviada debido a que el tiempo de incubación es corto en relación a otras etapas del proceso epidémico. Otro aspecto a resaltar en el ajuste del modelo SEIR a series temporales de casos confirmados es conocer la cantidad de individuos en las clases $S(t)$, $E(t)$ y $R(t)$. Por ejemplo, la clase $I(t)$ se puede asumir proporcional al número de casos confirmados reportados por las autoridades sanitarias.

Datos del modelo SEIR para el virus de influenza AH1N1

Los principales datos necesarios para el modelo son la población total $N(0)$ al inicio del tiempo de estudio o simu-

lación, las poblaciones iniciales de cada clase $S(0)$, $E(0)$, $I(0)$ y $R(0)$, las tasas de natalidad μ , de mortalidad d y de contagio β , la tasa media del período de incubación Ω y la tasa media del período de infección ρ .

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los principales problemas que se presentan en el modelado de epidemias es que las series temporales no representan exactamente todos los casos de infectados. Adicionalmente, como la gripe pandémica simula los signos y síntomas de muchas enfermedades infecciosas comunes, es frecuente que los médicos no sospechen la infección por el virus gripal AH1N1 y no hagan pruebas de diagnóstico. Esto sucede sobre todo en los países en desarrollo, donde las defunciones por enfermedades respiratorias, en particular la neumonía, son comunes (Rey-Benito *et al.*, 2009). Además, las pruebas corrientes para diagnosticar la gripe pandémica son costosas y difíciles, y están fuera del alcance de la mayoría de estos países. Como se ha demostrado en estudios recientes (Rey-Benito *et al.*, 2009), algunas pruebas para diagnosticar la infección por el virus gripal A (H1N1) no son totalmente fiables, y los falsos negativos son un problema frecuente. Por añadidura, la obtención de resultados exactos de las pruebas depende de la manera

y el momento en que se recogen las muestras. Algunos médicos han informado que, aun en los hospitales mejor equipados, se observan pacientes con un cuadro clínico distintivo y casi idéntico, pero las pruebas solo dan positivo en algunos (CDC, 2010).

Series temporales para casos confirmados

Para cada región las relaciones sociales, las condiciones sanitarias, las condiciones climatológicas y las densidades de población no son iguales; por lo tanto, es razonable esperar que los reportes de casos confirmados en cada región puedan variar según las variables mencionadas. Adicionalmente, el 20 de abril de 2009 el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de los EEUU informó de la existencia de una nueva cepa del virus de influenza del tipo AH1N1, la cual tiene un componente porcino (CDC, 2010). Por lo tanto las series temporales de datos confirmados para el virus de influenza AH1N1 en diversas partes del mundo aparecen a partir de los meses de abril, mayo y junio.

En la Figura 2 se muestra la evolución del número de casos confirmados con el virus de influenza AH1N1 durante las semanas 23 a la 52 del año 2009 en Venezuela. Como se aprecia, aparecen dos picos; el pri-

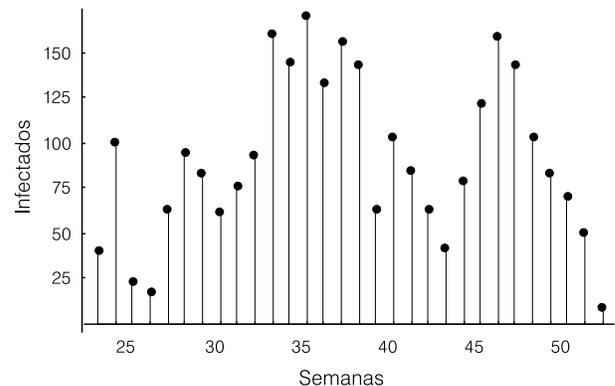


Figura 2. Evolución del número de casos confirmados con el virus de influenza AH1N1 durante las semanas 23 a la 52 del 2009 en Venezuela.

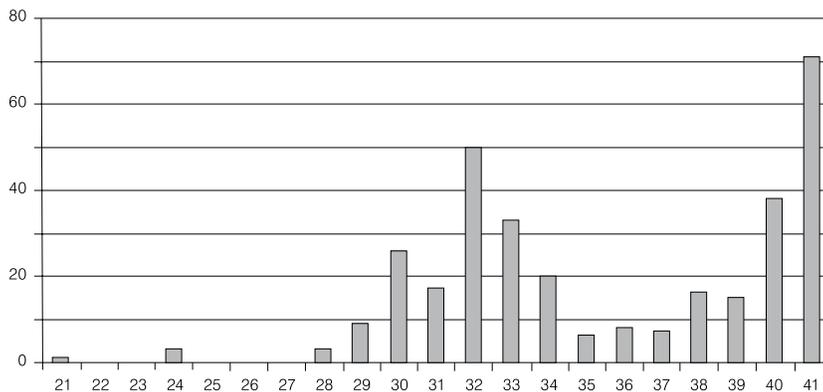


Figura 3. Evolución del número de casos confirmados con el virus de influenza AH1N1 durante el 2009 en Islandia.

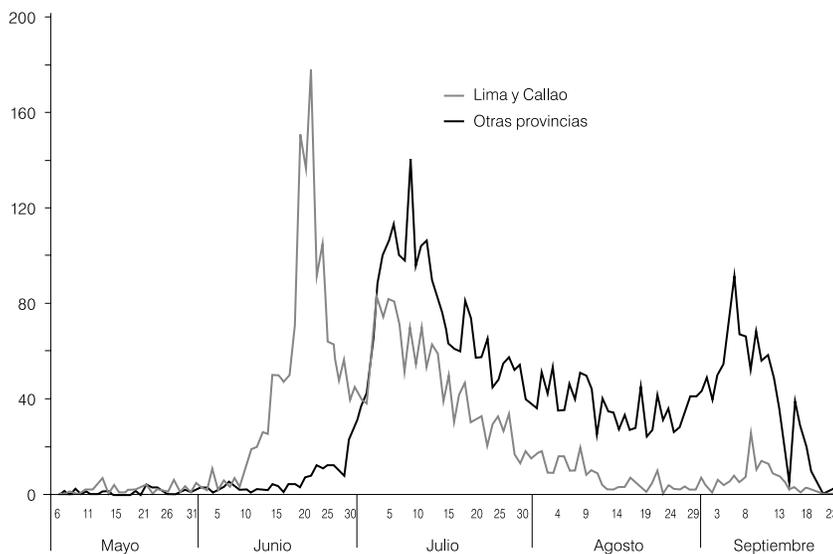


Figura 4. Evolución del número de casos confirmados con el virus de influenza AH1N1 durante el período del 6 de mayo al 25 de septiembre de 2009 en Perú. En Lima y Callao (azul) la epidemia llega a su máximo antes que en las otras regiones.

mero, de mayor intensidad, alrededor de la semana 37, y el otro, de menor intensidad, alrededor de la semana 47. Adicionalmente, en la Figura 3 también se puede observar la existencia de dos picos durante el 2009 en Islandia, donde el primero es de menor intensidad. Por otra parte, en la Figura 4 se observa que durante el período del 6 de mayo al 25 de septiembre de 2009 en Perú distintas regiones presentan diferencias temporales de los picos. En Lima y Callao la epidemia llega a su máximo antes que en las demás regiones del Perú.

El modelo SEIR presentado aquí no permite ajustar fácilmente series temporales con dos picos como los presenta-

dos, y tampoco permite que el primer pico tenga menor intensidad que el segundo, como ocurre con los datos de Islandia y Colombia. Debido a esta dificultad, cabe preguntarse si el modelo SEIR es el adecuado para estudiar la pandemia del virus de influenza AH1N1. Adicionalmente, en datos epidemiológicos se ha observado que los grupos por edades presentan distintos grados de incidencia, y por ende es razonable pensar que la población no es homogénea frente al virus. De hecho, hay estudios que sugieren que las personas de mayor edad son menos susceptibles al contagio de este virus AH1N1 que los jóvenes, debido a la posibilidad de que los mayores

hayan estado expuestos a otros virus similares al AH1N1, proporcionándoles cierta inmunidad (Chowell, 2006; Rios-Doria y Chowell, 2009). En la variante SIR del modelo, muy utilizada en el modelado de enfermedades contagiosas, no se considera la etapa de incubación (latencia); no obstante, este modelo presenta el mismo inconveniente del SEIR. Un modelo de influenza con dos picos ha sido presentado por Rios-Doria y Chowell (2009). En ese modelo, sin embargo, se consideran dos tipos de variantes del virus de influenza, así como una clase de individuos asintomáticos y otra clase para los diagnosticados, lo cual hace que se incrementen los parámetros desconocidos del modelo.

Dinámica del Virus Pandémico AH1N1/09 en Venezuela

En esta sección se presentan distintas series temporales para los casos confirmados del virus de influenza AH1N en distintos estados de Venezuela. Como ya se ha mencionado, estas series no incluyen exactamente todos los casos de infectados. Adicionalmente, para cada región las condiciones son distintas y por lo tanto las series variarán para cada estado. Las series temporales de datos confirmados para el virus de influenza AH1N1 en los distintos estados de Venezuela aparecen a partir de los meses de mayo y junio de 2009, ya que el primer

caso que reportó el Instituto Nacional de Higiene en Venezuela fue el de un ciudadano venezolano que viajó a Panamá el día 20 de mayo y regresó el día 25, habiendo asistido a un evento internacional donde asistieron cientos de personas de siete países del continente.

Uno de los objetivos primordiales de los modelos es predecir de manera fiable la evolución futura de las epidemias. Sin embargo, como se expuso en la sección anterior, las series temporales de cada región pueden presentar diferentes comportamientos cuantitativos y cualitativos que no se pueden explicar fácilmente, salvo modificando los parámetros del modelo SEIR o incluyendo variantes de éste.

El día 8 de junio de 2009 se atendió el primer caso de contagio con el virus de influenza AH1N1 en el Estado Mérida, ascendiendo a 13 los casos confirmados. Esta vez, el primer contagiado era un niño de nueve años que regresaba de un viaje a Cúcuta, Colombia, con sus padres, quienes no resultaron infectados.

Para el modelado se asume una media de cinco días para el periodo de latencia (tránsito de clase E a I) y siete días para la recuperación (tránsito de clase I a R). Los datos semanales de casos infecciosos han sido reportados por la Corporación de Salud del Estado Mérida. Los datos utilizados corresponden a las semanas 22 a 51 del 2009. Utilizando estos datos en el modelo SEIR(1-4) es posible determinar la tasa de contagio β y el factor de relación entre los casos reportados y el total, que son los parámetros que faltan por estimar. En la Figura 5 se puede observar el mejor ajuste en el sentido de mínimos cuadrados del modelo SEIR a los datos del estado Mérida. Para este ajuste se utilizó el método de Nelder-Mead, el cual no precisa el cálculo de ninguna derivada ni gradiente (Nelder y Mead,

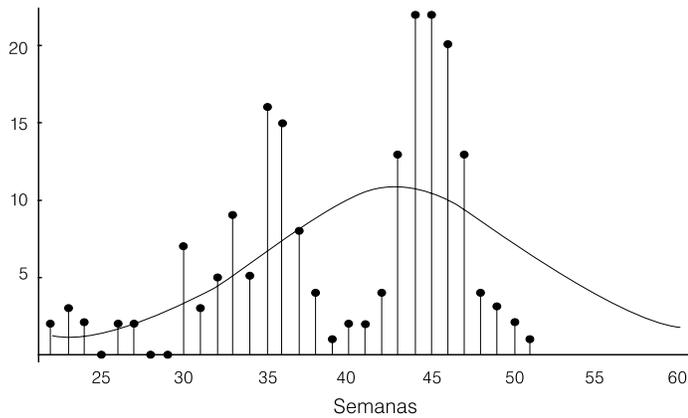


Figura 5. Ajuste del modelo SEIR para los casos confirmados de influenza por virus pandémico AH1N1/09 según semana epidemiológica en el estado Mérida durante las semanas de la 23 a la 51 del 2009.

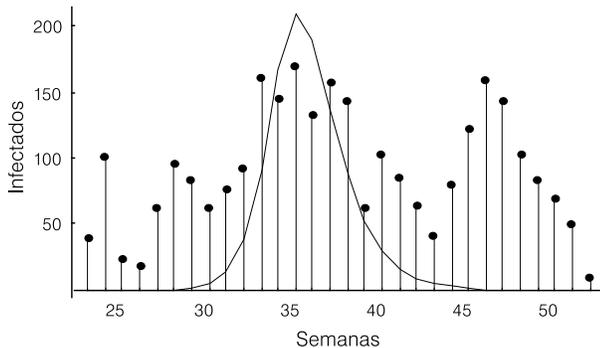


Figura 6. Ajuste del modelo SEIR para los casos confirmados de influenza por virus pandémico AH1N1/09 según semana epidemiológica en Venezuela durante las semanas de la 23 a la 51 del 2009.

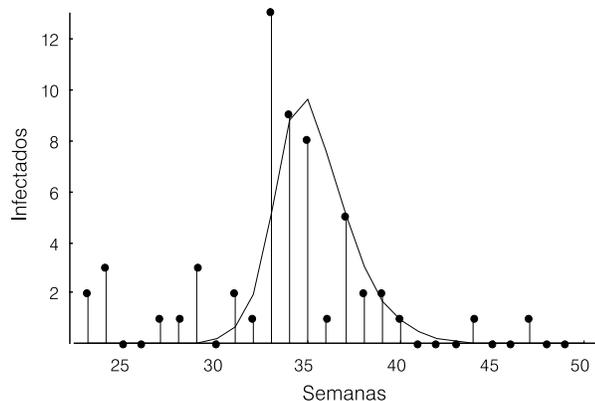


Figura 7. Ajuste del modelo SEIR para los casos confirmados de influenza por virus pandémico AH1N1/09 según semana epidemiológica en el estado Nueva Esparta durante las semanas de la 23 a la 51 del 2009.

1964). Como se puede apreciar, el modelo genera un solo pico. Si se observa con detenimiento, se podría afirmar que realmente existen dos picos y que el ajuste no es exacto, por lo que es necesario buscar otras estrategias de modelado.

Para los datos de Venezuela se utilizó también el mo-

delo SEIR y, como puede observarse en la Figura 6, el modelo no se ajusta correctamente, debido a que los datos presentan dos picos u olas. En la Figura 7 se muestran gráficamente los datos para el estado Nueva Esparta, los cuales sí se aproximan mejor al modelo epidemiológico clásico SEIR. Una

posible explicación a este hecho es que estos datos corresponden a una isla, lo que puede inducir a tener una estructura poblacional más homogénea por su aislamiento relativo. Por otra parte, en la Figura 8 se observan gráficamente los datos para el estado Miranda, el cual está compuesto por distintas poblaciones dispersas geográficamente.

Como se ha podido observar y analizar en esta sección, el ajuste del modelo SEIR es conveniente solo para ciertas series de tiempo de los casos confirmados contagiados del virus AH1N1, y que en otros casos donde aparecen varios brotes epidémicos es necesario buscar otras alternativas.

Nuevas Alternativas en el Modelado de la Dinámica del Virus

Como se expuso en la sección anterior, el modelo SEIR presentado no permite ajustar efectivamente series temporales con varios picos epidémicos como los que se han presentado en distintos países y en diversos estados de Venezuela. Debido a esta dificultad surge la idea de buscar modelos alternativos al modelo SEIR. A continuación se presentan cuatro alternativas con el fin de modelar varios picos en las series temporales de casos confirmados contagiados con el virus de influenza AH1N1:

1) Generar modelos SEIR para cada comunidad, ciudad o grupo social, y luego solaparlos para ajustarlos a las series de tiempo globales de la región considerada.

2) Crear modelos estructurados por edades de tal forma que reflejen la heterogeneidad en la susceptibilidad en los distintos grupos y las diferencias de contactos factibles de transmitir el virus entre los diferentes grupos.

3) Utilizar modelos espaciotemporales, que precisan del conocimiento previo del espacio geográfico donde se desarrolla la epidemia sujeta a estudio.

4) Utilizar la cantidad de infectados acumulados y ajustar una función a estos datos u otro método estadístico que permita reproducir la curva de casos confirmados acumulados.

Cabe resaltar que los modelos alternativos tienen ventajas y desventajas con respecto al modelo clásico SEIR presentado aquí. La primera alternativa implica que para cada comunidad se deben ajustar los parámetros desconocidos y sincronizarlos de tal forma que los modelos solapados puedan reproducir las series de casos confirmados globales de la región.

Por otra parte, la segunda alternativa implica crear una matriz de contactos entre los grupos de edades y estimar una gran cantidad de pará-

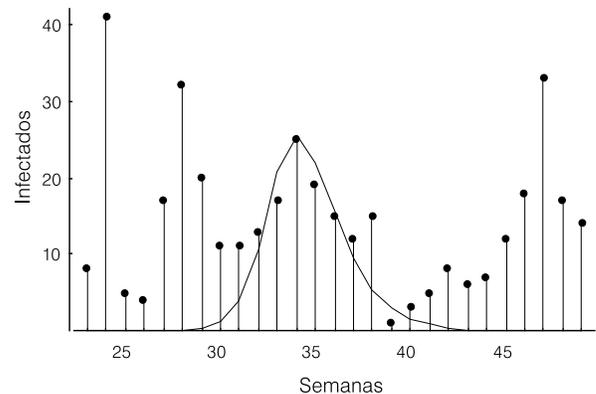


Figura 8. Ajuste del modelo SEIR para los casos confirmados de influenza por virus pandémico AH1N1/09 según semana epidemiológica en el estado Miranda durante las semanas de la 23 a la 51 del 2009.

metros, generalmente desconocidos para las autoridades sanitarias (Brouwers *et al.*, 2009). Esta segunda alternativa puede mezclarse con la primera para producir un modelo mucho más versátil y a su vez complejo, en el cual sea necesario estimar una gran cantidad de parámetros relacionados a las distancias geográficas. Un ejemplo de esta alternativa ha sido la aplicación de un modelo SEIR estructurado espacialmente y por grupos de edades para la influenza H5N1 en Italia (Lunelli *et al.*, 2009). Adicionalmente, otro modelo ha sido desarrollado para Vietnam, utilizando también relaciones entre humanos y animales (Boni *et al.*, 2009). Un trabajo interesante donde se utilizan métodos estadísticos para la predicción de la evolución de la influenza AH1N1 en Chile ha sido presentado por Canals (2010).

Los modelos espaciales se muestran prometedores, ya que parece claro que la transmisión entre individuos que viven en una misma comunidad es más probable. Sin embargo los pesos de estos contactos no son fáciles de estimar y necesitan de información sobre transporte y distancias geográficas. Una buena unidad geográfica utilizada en otros trabajos son los municipios, para los cuales un modelo de un país necesitaría una gran cantidad de parámetros.

Conclusiones

En este trabajo se estudia la dinámica del virus pandémico AH1N1/09 que se presentó en Venezuela entre mayo y diciembre del 2009. Se presenta el modelo clásico epidemiológico SEIR con el objetivo de predecir, reproducir y entender las distintas dinámicas presentadas en regiones de Venezuela y el mundo. Se presentan las dinámicas del virus AH1N1/09 a nivel poblacional y los principales aspectos a tomar en cuenta para

construir modelos que puedan reproducir y predecir las dinámicas del virus AH1N1/09 en la población Venezolana. El modelo SEIR es conveniente solo para ciertas series temporales de casos confirmados de contagiados por el virus AH1N1 y que en otros casos donde aparecen varios brotes epidémicos es necesario buscar otros modelos alternativos.

Algunas alternativas aquí planteadas para lograr modelar varios brotes epidémicos es la utilización de modelos SEIR para cada comunidad, ciudad o grupo social y luego solaparlos para ajustarlos a las series temporales globales de la región considerada. Adicionalmente, se propuso la creación de modelos estructurados por edades y espacio con la finalidad de reflejar la heterogeneidad de los individuos y poblaciones de una región. Se mencionaron las ventajas y desventajas de los modelos alternativos, donde se resalta que al aumentar los parámetros del modelo la complejidad crece. También, debido a la introducción de vacunas en los años 2010, 2011 y 2012, en futuros trabajos es necesario considerar otros modelos para los datos epidemiológicos de esos años que incluyan subpoblaciones adicionales como la de vacunados.

Finalmente se puede concluir que en los estados de Venezuela y en distintas regiones del mundo se presentan dinámicas cualitativamente distintas que requieren de enfoques de modelado distintos a los clásicos SIR y SEIR. Es apropiado recalcar que estos modelos permiten estudiar los efectos de distintas medidas de control sobre la propagación del virus AH1N1, tales como cierre de escuelas, restricciones de viajes, tratamientos y vacunaciones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de la Corporación de Salud del Estado

Mérida por los datos aportados, y al CCHDT-ULA por el financiamiento otorgado (Proyecto I-1289-11-05-A).

REFERENCIAS

- Acedo L, Díez-Domingo J, Morañón JA, Villanueva RJ (2010) Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiol. Infect.* 138: 853-860.
- Andreasen V, Viboud C, Simonsen L (2008) Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies. *J. Infect. Dis.* 197: 270-278.
- Arenas AJ, González-Parra G, Morañón JA (2009) Stochastic modeling of the transmission of respiratory syncytial virus (RSV) in the region of Valencia, Spain. *Biosystems* 96: 206-212.
- Aristizábal G, Suárez JO (2009) Cómo se ha venido afrontando la pandemia por A H1N1/09 desde el Distrito Capital y cuál es la situación actual en el mundo y en Colombia sobre el brote del 2009 de influenza A (H1N1). *Infectio* 13: 178-181.
- Boni MF, Manh BH, Thai PQ, Farrar J, Hien TT, Hien NT, Kinh NV, Horby P (2009) Modelling the progression of pandemic influenza A (H1N1) in Vietnam and the opportunities for reassortment with other influenza viruses. *BMC Med.* 7: 43.
- Brauer F, Castillo-Chavez C (2001) *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer. TAM 40, Springer-Verlag, Nueva York, EEUU. 416 pp.
- Brouwers L, Cakici B, Camitz M, Tegnell A, Boman M (2009) Economic consequences to society of pandemic H1N1 influenza 2009 - preliminary results for Sweden. *Euro Surveill.* 14(37): 19333.
- Caley P, Philp DJ, McCracken K (2009) Quantifying social distancing arising from pandemic influenza. *J. Roy. Soc. Interface* 5: 631-639.
- Canals M (2010) Predictibilidad a corto plazo del número de casos de la influenza pandémica AH1N1 basada en modelos determinísticos. *Rev. Chil. Infectol.* 27: 119-125.
- CDC (2010) Center of Disease Control. www.cdc.gov.
- Chowell G, Ammon C, Hengartner N, Hyman J (2006)

Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J. Theor. Biol.* 241: 193-204.

- Hethcote HW (2000) The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.* 42: 599-653.
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. A* 115: 700-727. Reimpreso (1991) en *Bull. Math. Biol.* 53: 33-55.
- Lilienfeld DE, Stolley PD (1994) *Foundations of Epidemiology*. Oxford University Press, Nueva York, EEUU. 384 pp.
- Lunelli A, Pugliese A, Rizzo C (2009) Epidemic patch models applied to pandemic influenza: contact matrix, stochasticity, robustness of predictions. *Math. Biosci.* 220: 24-33.
- Nelder JA, Mead R (1964) A simplex method for function minimization. *Comput. J.* 7: 308-313.
- Ong JBS, Chen MI-C, Cook AR, Lee HC, Lee VJ, Lin RTP, Tambyah PA, Goh LG (2010) Real-time epidemic monitoring and forecasting of H1N1-2009 using influenza-like illness from general practice and family doctor clinics in Singapore. *PLoS ONE* 5(4): e10036.
- Rey-Benito GJ, Castro-Jiménez MA, Castillo-Pabón JO (2009) Descriptive analysis of the first deaths for pandemic influenza (H1N1) 2009 in Colombia. *Infectio* 13: 254-258.
- Rios-Doria D, Chowell G (2009) Qualitative analysis of the level of cross protection between epidemic waves of the 1918-1919 influenza pandemic. *J. Theor. Biol.* 261: 584-592.
- Salinas PJ (2009) La influenza o gripe porcina A H1N1 de la infección hasta el tratamiento. *MedULA* 18: 4-7.
- Takeuchi S, Kuroda Y (2010) Predicting spread of new pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in local mid-size city: evaluation of hospital bed shortage and effectiveness of vaccination. *Nipp. Eiseigaku Zasshi* 65: 48-52.
- Towers S, Feng Z (2009) Pandemic H1N1 influenza: predicting the course of a pandemic and assessing the efficacy of the planned vaccination programme in the United States. *Euro Surveill.* 14 (41): 1-3.