

Modelado matemático de la transmisión de la gripe AH1N1

Elmer de la Pava Salgado
Universidad Autónoma de Occidente

Recibido Sep. 8, 2009 Aceptado Abr. 12, 2010

Abstract

Human influenza is transmitted directly from an ill person to a healthy one, through air, during the symptomatic period of the disease. The virulence and antigenicity of the virus, host immunity and the environment interact with each other, affecting the person to person transmission of the virus. The main hypothesis of this model is that infection is initiated only by foreigners infected and that infectious natives produce new cases. The population has been divided into the following epidemiological classes or subgroups: Susceptible S , Latent (L , infected but not infectious), infectious I and removed R . From the systemic model a system of ordinary differential equations describing these interactions has been obtained. A qualitative analysis of the equilibria has been made. We also have calculated the basic reproductive number, $\mathcal{R}_0$, which is a classic measure of the transmission of an infectious disease and, from a biological point of view, is defined as the number of secondary cases that come about when a typical infected individual is inserted in a fully susceptible host population during its effective period of infectivity. If $\mathcal{R}_0 < 1$, the disease dies out. If $\mathcal{R}_0 > 1$, there is an outbreak of the disease.

Keywords: Model, influenza A, infectious

MSC(2000): Primary: 92B05

Resumen

La influenza humana se transmite directamente de una persona enferma a otra sana, por vía aérea, durante el período sintomático de la enfermedad. La virulencia y la antigenicidad del virus, la inmunidad del huésped y el ambiente, interactúan entre sí, afectando la transmisión del virus persona-persona. La hipótesis más importante de este modelo es que la infección la inician sólo ciudadanos extranjeros infectados y los infecciosos autóctonos producen nuevos casos. La población ha sido dividida en las siguientes clases epidemiológicas o subgrupos: Susceptibles S , Latentes L (son infectados que no son infecciosos), infecciosos I y removidos R . Del modelo sistémico se han obtenido las ecuaciones diferenciales respectivas, con los equilibrios se ha realizado un análisis cualitativo. También se ha calculado el número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, que representa la clásica medida de transmisión de una enfermedad infecciosa y desde el punto de vista biológico se define como el número de casos secundarios producidos por un individuo infectado típico, cuando es introducido en una población de hospederos totalmente susceptible, durante su período efectivo de infectividad. Si $\mathcal{R}_0 < 1$ la enfermedad se extingue y si $\mathcal{R}_0 > 1$ se presenta un brote epidémico.

Palabras y frases claves: Modelo, influenza A, infecciosos

1 Introducción

Los virus de influenza están clasificados en tres tipos: A, B y C. Los tipos A y B son más frecuentes en humanos. La epidemiología del tipo A difiere significativamente de los tipos B o C. El tipo A induce altos niveles de enfermedad en humanos y circula en poblaciones de animales tales como pájaros, cerdos y caballos. Los tipos de virus B y C se propagan únicamente entre humanos. La influenza humana, se

transmite directamente de una persona enferma a otra sana, por vía aérea, durante el período sintomático de la enfermedad. La virulencia y la antigenicidad del virus, la inmunidad del huésped y el ambiente, interaccionan entre sí, afectando la transmisión del virus persona-persona. El virus influenza tipo A, por sus frecuentes variaciones antigénicas, posee mayor virulencia que los virus B y C. Los antígenos de superficie HA (Hemaglutinina) y NA (Neuraminidasa) muestran dos tipos de variaciones: las menores o fluctuaciones antigénicas que están asociadas a los virus tipos A, B y C y las mayores, que ocurren en el tipo A. El tipo de influenza A está clasificado en tres subtipos de acuerdo su potencial de cambiar la estructura antigénica que son: H1N1, H2N2 y H3N3, donde H y N describen específicamente las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa respectivamente [1]. La influenza AH1N1 afecta comúnmente a los cerdos. En Colombia, la prevalencia de este tipo de gripe es muy baja en los animales y hasta el momento no se han detectado casos de contagio directo del virus porcino hacia los humanos.

El virus tiene una gran capacidad de mutación, con lo cual cambia algunas de sus características, de tal manera que la cepa de virus circulante en una temporada puede ser diferente a la de la temporada anterior. Esta gran capacidad de mutación es muy difícil de controlar, por lo cual la gripe no se puede erradicar y sigue siendo una de las enfermedades más frecuentes.

Las variaciones antigénicas que se producen en el virus de la gripe son de dos tipos: *antigenic shift* o variaciones mayores: Los virus influenza A sufren reordenamientos, razón por la cual, en una célula infectada simultáneamente por dos virus diferentes, los viriones descendientes pueden contener mezclas de los genes de los virus parentales. Añadiendo a esta propiedad la habilidad del virus influenza A para infectar animales que viven cercanos a los humanos tenemos una situación en la cual infecciones dobles con virus humano y no humano originan un resultado impredecible de nuevas cepas con composiciones genéticas muy diferentes. Este reordenamiento de genes, conocido como *antigenic shift* puede darse también entre dos cepas de origen humano. Si estos cambios se dan en los genes que codifican para la HA, la NA o ambas, la cepa resultante del reordenamiento tendrá una ventaja selectiva frente al sistema inmune de la población, inmunidad que es mediada por anticuerpos para estos antígenos será relativamente ineficaz. De esta forma el *antigenic shift* puede causar epidemias de influenza A ampliamente dispersadas.

La otra situación es *antigenic drift* o variaciones menores: Los virus de RNA tienden a tener elevadas tasas de mutación, 10000 veces mayor que el DNA, y esto se da en todos los virus de influenza. Estas mutaciones también pueden llegar a dar cambios en el material genético, y desde aquí producir cambios en los polipéptidos víricos, los cuales sufren dos o tres sustituciones de aminoácidos cada año; pero dado que ocurren cambios tan progresivos y acumulativos no son tan dramáticos como los causados por el *antigenic shift*. La capacidad de las cepas con este tipo de cambio de propagarse en la comunidad depende de si se ven afectados los antígenos de HA y NA. Pero ya que los cambios son menos pronunciados en el

antigenic shift estas cepas tienden a causar brotes más localizados y no grandes epidemias [1].

La transmisión de este virus se está dando de persona a persona de forma similar a lo que ocurre en la transmisión de la gripe estacional, una persona enferma al toser o estornudar libera en el ambiente microgotas que contienen gran cantidad de virus los cuales son inhalados por las personas que están en contacto a una distancia menor de 2 metros, estas partículas virales van a través del tracto respiratorio al organismo y de esta manera se adquiere la enfermedad. También la enfermedad es adquirida por contaminación de las manos, cuando la persona enferma estornuda o tose tapándose la boca con las manos y luego dándoles la mano a otras personas para saludarla; de otra parte al tocar objetos de uso común como el teléfono, utensilios de cocina, pasamanos, que pueden estar contaminados con las secreciones de personas enfermas.

Los síntomas de esta enfermedad son similares a los síntomas de la gripe humana o resfriado común; fiebre, malestar general, tos, molestias en la garganta, dolores en el cuerpo, dolor de cabeza, congestión y secreción nasal. En la gripe común la evolución de estos síntomas es de 3 a 5 días, en la influenza AH1N1 a los anteriores síntomas se suman: vómito, diarrea, escalofríos, fatiga y dificultad para respirar. El cuadro clínico severo puede presentarse entre el quinto y el décimo día de la enfermedad y puede evolucionar a neumonía, falla respiratoria e incluso la muerte.

Varios investigadores han modelado el proceso de transmisión de la gripe como también las medidas de intervención destinadas a reducir sus diferentes consecuencias y explorar nuevas opciones para el control de una pandemia de gripe [[2] - [8]]. Muchos de estos estudios sugieren que antivirales farmacéuticos y vacunas son las intervenciones más eficaces como medidas de control. Con la aparición de un nuevo virus de influenza, pocas semanas después de la transmisibilidad de humano a humano, la estrategia global de control se centra inicialmente en la contención de los brotes epidémicos [9].

La hipótesis más importante de este modelo es que la infección la inicia sólo ciudadanos extranjeros infectados y los infecciosos autóctonos producen nuevos casos. La población ha sido dividida en las siguientes clases epidemiológicas o subgrupos: Susceptibles S , Latentes L (son infectados que no son infecciosos), infecciosos I y removidos R . I_e son ciudadanos extranjeros infecciosos que llegan al país.

2 Métodos

Se definen tres tipos de variables para la construcción de un modelo de dinámica de sistemas. Variables de *nivel*, variables de *flujo* y variables *auxiliares* [[10], [11]].

Los *niveles* suponen la acumulación en el tiempo de una cierta magnitud. Son las variables de estado del sistema en cuanto que los valores que toman determinan la situación en la que se encuentra el mismo. Los *flujos* expresan

de manera explícita la variación por unidad de tiempo de los niveles. Es decir, son responsables del cambio de las variables de estado. Las variables *auxiliares* o *parámetros* son, como su nombre indica, variables de ayuda en el modelo. Su papel auxiliar consiste en colaborar en la definición de las variables de flujo y en documentar el modelo haciéndolo más comprensible. Se llaman *parámetros* aquellos valores constantes durante la ejecución del modelo [10].

La hipótesis más importante de este modelo es que la infección la inicia sólo ciudadanos extranjeros infectados y los infecciosos autóctonos producen nuevos casos. La población ha sido dividida en las siguientes clases epidemiológicas o subgrupos: Susceptibles S , Latentes L (son infectados que no son infecciosos), infecciosos I y removidos R . I_e son ciudadanos extranjeros infecciosos que llegan al país. Los parámetros del modelo son: Λ es la tasa de recrutamiento de la población susceptible, μ es la tasa per cápita de muerte, μ_e tasa per cápita de muerte inducida por la enfermedad, β es la probabilidad que un individuo susceptible sea infectado por contacto con el virus por unidad de tiempo, ρ es la tasa a la cual un individuo en estado latente pasa a ser infeccioso. El parámetro σ es la tasa a la cual aquellos individuos que son rápidamente tratados y aislados pasan a la clase de removidos, α es la tasa de transición de latentes a infecciosos. En este modelo se considera la posibilidad de que algunos individuos que han sido removidos si llegan a tener contacto con el virus pasan a la clase de latentes nuevamente a una tasa de transición λ .

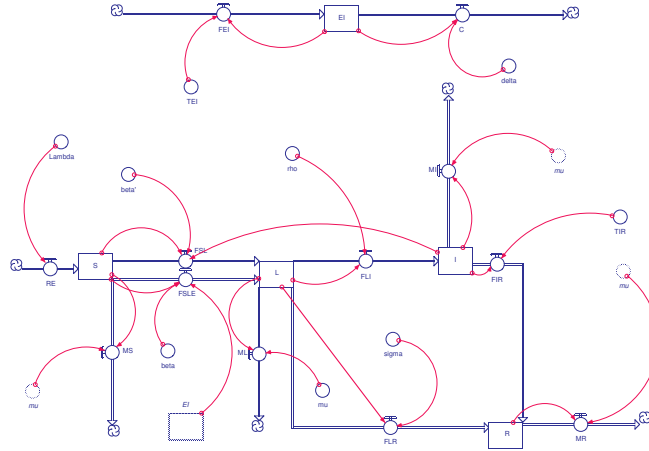


Figura 1: Diagrama de Forrester

2.1 Modelo sistémico

Desde la perspectiva del modelista, la primera tarea consiste en establecer los elementos que integran el modelo de acuerdo con los objetivos establecidos y las

interacciones entre estos elementos. Entonces el diagrama de flujo correspondiente está dado en la figura 1.

Un modelo de Dinámica de Sistemas representa a un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias o de diferencia de primer orden [[10], [11], [12]]. En este caso se obtiene el sistema de ecuaciones para realizar un estudio más profundo del modelo planteado (ver apéndice). El sistema de ecuaciones diferenciales relacionadas con este modelo es el siguiente:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta SI_e - \beta' SI - \mu S, \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta SI_e + \beta' SI + \lambda RI_e - (\rho + \sigma + \mu)L, \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho L - (\alpha + \mu + \mu_e)I, \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I - \lambda RI_e + \sigma L - \mu R, \quad (4)$$

$$\frac{dI_e}{dt} = f(I_e) - \delta I_e, \quad (5)$$

donde la función $f(I_e)$ determina la distribución del virus en el ambiente por individuos infecciosos extranjeros, δ es la tasa a la cual el virus es controlado con las medidas aplicadas por los organismos de salud pública.

El equilibrio trivial para el modelo (1)-(5) está dado por $E^0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0)$, considerando que la propagación de la enfermedad es iniciada únicamente por individuos infecciosos extranjeros y aplicando el método del operador de la siguiente generación descrito por Heesterbeek [13] se obtiene que el número reproductivo básico está dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \left(\frac{\Lambda(\beta + \beta')}{\mu(\alpha + \mu + \mu_e)} \right) \left(\frac{\rho}{\rho + \sigma + \mu} \right).$$

Este número reproductivo básico está dado por el producto $\frac{(\beta + \beta')\Lambda}{\mu(\alpha + \mu + \mu_e)}$, que es el número promedio de susceptibles infectados por un individuo infeccioso durante su periodo efectivo de infecciosidad y $\frac{\rho}{\rho + \sigma + \mu}$, la fracción de la población que sobrevive al periodo latente. El número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, representa la clásica medida de transmisión de una enfermedad infecciosa y desde el punto de vista biológico se define como el número de casos secundarios producidos por un individuo infectado típico, cuando es introducido en una población de hospederos totalmente susceptible, durante su periodo efectivo de infectividad.

En este estudio se considera que la propagación del virus por ciudadanos extranjeros o personas que vienen de países donde la prevalencia e incidencia de la enfermedad es alta, tiene un comportamiento logístico, es decir, $f(I_e) = rI_e(1 - I_e)$, donde r es la tasa de propagación del virus en el ambiente donde la persona infectada se encuentre.

El siguiente teorema conecta el número reproductivo básico a la extinción de la enfermedad.

Teorema 1. *Si $\mathcal{R}_0 < 1$ el equilibrio libre de la enfermedad es globalmente asintóticamente estable. Mientras que si $\mathcal{R}_0 > 1$ entonces el único equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable.*

La siguiente notación es necesaria para la demostración del teorema. Para una función de valor real f acotada definida sobre el intervalo $[0, \infty)$ se define

$$f_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \inf f(t), \quad f^\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \sup f(t).$$

Lema 1. *Sea $f(t) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ acotada y dos veces diferenciable con segunda derivada acotada. Sea $\{t_n\}_{n=1}^\infty$ una sucesión y $f(t_n)$ converge a f^∞ o f_∞ cuando $n \rightarrow \infty$. Entonces*

$$f'(t_n) \rightarrow 0, \quad n \rightarrow \infty.$$

Prueba del Teorema 1: Sea $\mathcal{R}_0 < 1$. Se escoge una sucesión $\{t_n\}_{n=1}^\infty$ tal que

$$I(t_n) \rightarrow I^\infty, \quad \frac{d}{dt}I(t_n) \rightarrow 0.$$

Usando la ecuación para $\frac{d}{dt}I(t)$ en el sistema (1)-(5) y el Lema 1 se tiene

$$I^\infty \leq \frac{\rho}{\alpha + \mu + \mu_e} \leq L^\infty. \quad (6)$$

Similarmente, se escoge una sucesión $\{s_n\}_{n=1}^\infty$ tal que

$$L(s_n) \rightarrow L^\infty, \quad \frac{d}{dt}L(s_n) \rightarrow 0,$$

y considerando $I \approx I_e$ en la ecuación para $\frac{d}{dt}L(t)$ en el sistema (1)-(5) se obtiene

$$\begin{aligned} 0 &\leq (\beta + \beta') \frac{\Lambda \rho}{\mu(\alpha + \mu + \mu_e)} L^\infty - (\rho + \sigma + \mu) L^\infty \\ 0 &\leq (\rho + \sigma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1) L^\infty. \end{aligned}$$

Esto implica que $L^\infty \leq 0$, puesto que $\mathcal{R}_0 < 1$. Puesto que $L_\infty \geq 0$, se tiene que $L^\infty = L_\infty = 0$, y

$$L(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow \infty$$

Pero por (6) se tiene que

$$I(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow \infty.$$

Al adicionar las ecuaciones del sistema (1)-(4) se obtiene la ecuación

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \mu_e I.$$

Usando el Lema 1 se obtiene

$$N_\infty \geq \frac{1}{\mu}(\Lambda - \mu_e I^\infty) = \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Para $N > \frac{\Lambda}{\mu}$ se observa que $\frac{dN}{dt} < 0$. Por lo tanto, sin pérdida de generalidad, se asume sólo soluciones del sistema (1)-(5) con $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. Es fácil verificar que todas las soluciones del sistema (1)-(5) son positivas para cualquier conjunto de condiciones iniciales positivas. Entonces $N^\infty \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. Por consiguiente

$$N_\infty = N^\infty = \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Por lo tanto el equilibrio libre de la enfermedad es globalmente asintóticamente estable cuando $\mathcal{R}_0 < 1$.

Ahora se supone que $\mathcal{R}_0 > 1$. El sistema (1)-(4) bajos ciertos cálculos se reduce al sistema.

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \mu_e I. \quad (7)$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta(N - L - I)I - (\rho + \sigma + \mu)L, \quad (8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho L - (\alpha + \mu + \mu_e)I. \quad (9)$$

El único equilibrio endémico está dado por

$$N^* = \frac{\Lambda\beta\Gamma + \beta\Lambda\rho + \mu_e\Omega\Gamma}{\beta(\mu_e\rho + \mu\Gamma + \mu\rho)},$$

$$L^* = \frac{\mu\Omega\Gamma}{\beta(\mu_e\rho + \mu\Gamma + \mu\rho)} (\mathcal{R}_0 - 1),$$

$$I^* = \frac{1}{\beta(\mu_e\rho + \mu\Gamma + \mu\rho)} \left(\frac{\rho\Lambda}{\mathcal{R}_0} - 1 \right),$$

donde $\Omega = \rho + \sigma + \mu$ y $\Gamma = \alpha + \mu + \mu_e$. La matriz Jacobiana del sistema (7)-(9) es

$$J = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & \mu_e \\ \beta I^* & -\beta I^* - \Omega & \beta(N^* - L^* - 2I^*) \\ 0 & \rho & -\Gamma \end{pmatrix}$$

El polinomio característico es

$$P(\lambda) = \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C,$$

donde

$$A = (\Gamma + \beta I^* + \Omega + \mu),$$

$$B = \mu\beta I^* + \mu\Omega + \mu\Gamma + \Gamma\beta I^* + \Omega\Gamma\rho\beta L^* + 2\rho\beta I^* - \rho\beta N^*,$$

$$C = 2\rho\beta\mu I^* + \Omega\Gamma\mu + \rho\beta\mu L^* + \Gamma\mu\beta I^* + \rho\beta\mu_e I^* - \rho\beta\mu N^*.$$

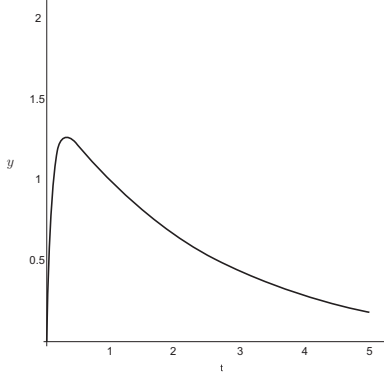


Figura 2: La población infectada no infecciosa desaparece rápidamente si $\mathcal{R}_0 < 1$.

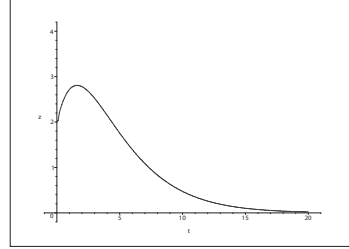


Figura 3: Para $\mathcal{R}_0 < 1$ la población infecciosa después del segundo día decrece rápidamente.

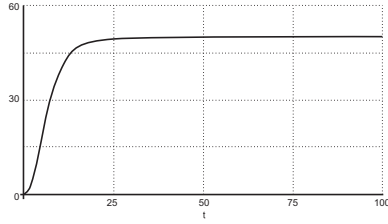


Figura 4: Para $\mathcal{R}_0 < 1$ la población infecciosa se recupera rápidamente.

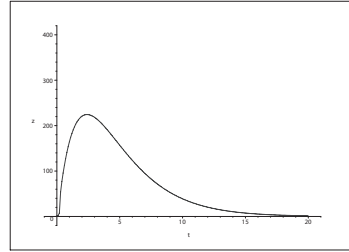


Figura 5: Para $\mathcal{R}_0 > 1$ la población infecciosa crece rápidamente

Es claro que para $\mathcal{R}_0 > 1$, se tiene que $A > 0$, $B > 0$. Se puede observar que entonces $AB > C$, las condiciones de estabilidad de Routh-Hurwitz están satisfechas. De esto se sigue que el único equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable [15].

2.2 Simulaciones

En esta sección se estudia el sistema (1)-(5) numéricamente para justificar los resultados analíticos como también para proporcionar que estos resultados son completamente válidos en situaciones más generales. Las gráficas 2, 3 y 4 soportan la primera parte de la demostración del teorema 1. Estas simulaciones están realizadas con valores para los parámetros para los cuales $\mathcal{R}_0 < 1$. En esta situación no es posible tener un brote epidémico de grandes proporciones.

2.3 Discusión y resultados

En este artículo se ha introducido un modelo sistémico para estudiar la dinámica de la influenza AH1N1 en Colombia. Los resultados muestran que con un control estricto a la llegada de ciudadanos extranjeros infecciosos es posible evitar un brote de grandes proporciones. Se ha demostrado que existe un equilibrio endémico localmente estable para $\mathcal{R}_0 > 1$, lo que implica que las medidas de control sobre los ciudadanos extranjeros tienen que ser muy efectivas para evitar brotes de la enfermedad dentro de la población más susceptible.

Referencias

- [1] M. Nuno, Mathematical models for the dynamics of influenza at the population and host level. Doctoral Thesis: Cornell University. 2005.
- [2] Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5935–5940. 2006.
- [3] Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing the pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 159:623-633. 2004.
- [4] Ferguson NM, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437:209-214. 2005.
- [5] Ferguson NM, et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature (Letters)* 442:448-452. 2006.
- [6] Nuno M, Chowell G, Gumel AB. Assessing the role of basic control measures, antivirals and vaccine in curtailing pandemic influenza: Scenarios for the US, UK, and the Netherlands. *Proc R Soc Interface* 505-521. 2007.
- [7] Longini IM, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 309 (5737):1083-1087. 2005.
- [8] Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 432(7019):904-906. 2004.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services (2007) Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation. Available at: <http://pandemicflu.gov/professional/community/>. Accessed on May 26, 2007.
- [10] J. Aracil. Introducción a la dinámica de sistemas. Alianza Universidad Textos. 1986. México.
- [11] H. Andrade, I. Dyner, A. Espinosa, H. López, R. Sotaquirá. Pensamiento Sistémico: Diversidad en Búsqueda de Unidad. Ediciones Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga 2001.

- [12] O. J. Bertoglio, Introducción a la Teoría General de Sistemas. Limusa. México. 2000.
- [13] H. Heesterbeek, Tesis Doctoral, 1992.
- [14] R.H. Thieme, Persistence under relaxed point-dissipativity (with applications to an endemic model). SIAM J. Math. Anal. 24: 407-435. 1993.
- [15] L. Edelstein-Keshet, Mathematical Models in Biology, New York: McGraw Hill, 1987.

Dirección del autor

Elmer de la Pava Salgado — Departamento de Matemáticas, Universidad Autónoma de Occidente, Cali, Colombia
e-mail: epava@uao.edu.co