

Predicción de los patrones de propagación de enfermedades de contacto con ordenadores

Predicting patterns of contact diseases propagation with computers

José J. Ramasco

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC (CSIC-UIB)

Correspondencia

José J. Ramasco,
Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC (CSIC-UIB)
Campus UIB. Carretera de Valldemossa km. 7,5
07122 Palma de Mallorca. Islas Baleares
E-mail: jramasco@ifisc.uib-csic.es

Recibido: 15 – XI - 2012

Aceptado: 2 – XII - 2012

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.41

Resumen

La formulación de problemas epidémicos en forma de modelos matemáticos es una práctica que cuenta casi con tres siglos de antigüedad. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos se ha restringido a algunos aspectos teóricos de la propagación de enfermedades o a zonas geográficas muy limitadas. La situación ha cambiado drásticamente en tiempos recientes abriéndose la posibilidad de analizar la propagación de enfermedades infecciosas a escala planetaria. La razón del cambio, a parte de un mejor conocimiento de los procesos biológicos, es la abundancia de datos que las nuevas tecnologías proporcionan sobre la movilidad humana y la capacidad que los ordenadores nos dan para incorporar esa información en los modelos. En este artículo se revisan los avances más recientes en el área con un énfasis especial en explicar la filosofía de las metodologías computacionales empleadas, describir el tipo de datos necesarios y la potencialidad que las técnicas de simulación tienen para producir distintos niveles de información sobre la propagación de epidemias.

Palabras clave: Epidemiología computacional, predicción de patrones epidémicos, modelos basados en datos.

Abstract

The use of a mathematical framework to deal in a quantitative way with epidemiological problems is a relatively old field counting with almost three centuries. However, the applicability of the models proposed has been mainly restricted to some theoretical aspects of disease spreading or to the propagation in very localized geographical areas. This situation has drastically changed in the last few years and it is now possible to study the unfolding of epidemics at planetary scale. The reason behind this change is, apart of a better knowledge of the biological processes, the wealth of data that new technologies provide regarding human mobility as well as the ability to implement them into the models that the computers introduce. In this paper, the recent advances in this area are reviewed paying special attention to the computational frameworks, the detail of the data required by each of them and the quality of the outputs they produce concerning epidemic disease propagation.

Key words: Computational epidemiology, forecast epidemic patterns, data-driven models.

Introducción

Como otras áreas de las ciencias de la salud, la matemática aplicada a modelos epidemiológicos dio sus primeros pasos con el estudio de la viruela. En un trabajo presentado ante la Academia de las Ciencias de París en 1760, Daniel Bernoulli propuso un modelo de dinámica de poblaciones para analizar los efectos cuantitativos que la inoculación de bebés tenía en la tasa de mortalidad¹. Sus estimaciones, aunque no muy precisas, demostraban para un amplio rango de parámetros del modelo los beneficios de la inoculación a pesar de los riesgos que implicaba para la vida del bebé.

La evolución posterior del campo fue de la mano de los avances en medicina y en estadística, como por ejemplo los resultados de John Snow sobre la mortalidad por cólera en Londres o los de Peter Anton Schleisner sobre el tétanos en Islandia. El objetivo de estos trabajos era estudiar la localización de la mortalidad y validar, típicamente a posteriori, los beneficios que la adopción de medidas sanitarias podía tener. Estos estudios aportan sólo una parte de los ingredientes necesarios para la modelización epidemiológica. Es importante tener información tanto de la distribución espacial de las enfermedades como sobre sus vectores de infección y más en general de la evolución clínica de las personas o animales infectados, sin embargo la plasmación

de estos procesos en modelos matemáticos requiere la introducción de un formalismo y un lenguaje que se desarrolló más tarde durante la primera mitad del siglo XX.

Modelos SIR, SIS, SEIR...

En particular, fueron un matemático y un médico escoceses quienes dieron el primer paso para el desarrollo de un marco formal para los modelos epidémicos. Kermack y McKendrick propusieron en un artículo publicado en 1926 el llamado modelo SIR^{2,3}. Estos son en general modelos de poblaciones, en espíritu parecidos al desarrollado por Bernoulli. Las variables fundamentales en cada uno de ellos son números de individuos y cuando se representan en forma de ecuaciones diferenciales se hace además la aproximación de números altos. Las distintas letras de las siglas que identifican el modelo representan los estados en los cuales puede estar cada individuo. Por ejemplo, en el SIR: S significa susceptible, I infectado y R viene del inglés "removed" que quiere decir que estos individuos son inmunes y no pueden contraer de nuevo la enfermedad. Si mantenemos los mismos nombres para las variables: S es el número de personas susceptibles, I de infectados y R de inmunes, la dinámica del modelo SIR se rige por el conjunto de ecuaciones:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I S, \quad \frac{dI}{dt} = \beta I S - \mu I,$$

$$\frac{dR}{dt} = \mu I.$$

La primera ecuación simplemente indica que la población de susceptibles sufre un decremento debido a los encuentros con individuos infectados a un ritmo marcado por el parámetro de infectividad β . La segunda muestra que la población de infectados se incrementa con el ritmo complementario y pierde individuos cuando estos se inmunizan al ritmo dado por el parámetro de recuperación μ . Por fin, la última ecuación no es necesaria porque la población total en el modelo N es fija y por tanto el número de individuos inmunes se puede calcular simplemente sustrayendo los susceptibles e infectados de N . Distintos valores de los parámetros sirven para modelar la evolución de enfermedades de contacto diferentes. En general, si la infectividad es muy baja, el modelo predice que la epidemia muere rápidamente y no produce un gran número de casos. Por otro lado, si fuese alta aparece una curva característica para la prevalencia con un fuerte incremento en el número de casos iniciales, un pico y finalmente un decaimiento lento en el número de individuos infectados.

La configuración de los posibles estados de los individuos en el modelo SIR es bastante simple, con sólo tres estados, y mecanismo de infección por contacto entre individuos. Aun así, este modelo se ha usado como punto de partida para caracterizar la propagación de algunas

enfermedades infecciosas como el SARS⁴. Si uno quiere tener en cuenta otros estados de los individuos tales como la latencia, infectados asintomáticos o un proceso diferente para individuos hospitalizados es necesario añadir un mayor número de variables y sus correspondientes siglas al nombre del modelo. Al modelar, por ejemplo, la propagación de la gripe es necesario tener en cuenta al menos el estado de latencia que los individuos infectados presentan y que puede durar en torno a uno o dos días. Esto hace que los modelos usados estén basados en elaboraciones del SEIR donde E significa "exposed" o infectado latente⁵⁻⁸. En modelos más realistas el número de estados y las transiciones entre ellos puede ser mucho mayor, pero a pesar de ello el formalismo matemático permanece relativamente inalterado.

Redes de contacto y movilidad

Los términos relacionados con la infectividad en los modelos anteriores asumen que cada individuo susceptible tiene una probabilidad fija de contactar con alguien infectado. Ciertamente esta probabilidad depende del número de infectados en la población, pero no del individuo susceptible en particular. Esta es una aproximación de gran calado que sirve para entender parte de la dinámica de la propagación de una enfermedad infecciosa pero que también limita la capacidad de estos modelos para realizar predicciones realistas. Los contactos entre individuos en una sociedad estructurada pueden ser considerados aleatorios sólo en una aproximación muy grosera de la realidad. Cada persona tiene amigos, colegas, familiares o vecinos que encuentra más frecuentemente y con quien pasa la mayor parte del tiempo. Dado que la probabilidad de contagio de las enfermedades infecciosas, especialmente aquellas de contacto, se beneficia de la proximidad entre individuos, es necesario tener en cuenta este tipo de interacciones si se quiere avanzar en el modelado de la propagación de epidemias.

En este punto entra otra de las ciencias clásicas, que se he desarrollado de forma independiente y que es necesario tener en cuenta para dar el siguiente paso conceptual. En sociología, las interacciones entre individuos en una sociedad ha sido modeladas tradicionalmente como redes o grafos casi desde el inicio del siglo XX⁹. La idea es representar los individuos como nodos y las relaciones entre ellos como conexiones. Esto permite formalizar el sistema desde el punto de vista matemático y aplicar o desarrollar conceptos relacionados con la llamada teoría de grafos. Por ejemplo, la representación de las relaciones como redes permite la definición precisa de la centralidad de un nodo en la red y por tanto la búsqueda de individuos que juegan papeles importantes o influyentes en los sistemas sociales.

Volviendo a la propagación de epidemias, las representación de las interacciones sociales como redes hacen

necesario una pequeña modificación de los modelos tipo SIR para tener en cuenta la estructura de la red. Ya no es tan fácil escribir ecuaciones como en la forma inicial de los modelos pero aún puede hacerse bajo ciertas aproximaciones¹⁰ y se pueden extraer conclusiones sobre el efecto que la red tiene en la propagación epidémica. Uno de los primeros resultados en este sentido concierne la capacidad de las enfermedades para propagarse. Anteriormente se ha mencionado que el parámetro de infectividad determinaba si existía o no una epidemia. Las enfermedades con un β muy bajo, menor que un cierto valor de corte, puede ser que se transmitan entre un pequeño grupo de gente pero no a nivel global a toda la población. Esto es cierto en la forma clásica de los modelos pero no es siempre así cuando se generalizan para tener en cuenta las redes de interacción. Si los individuos de la red son altamente heterogéneos en el número de conexiones, con algunos siendo mucho más sociables que otros, se ha demostrado que ese valor límite tiende a cero¹⁰. Cualquier enfermedad de contacto por pobre que sea en infectividad puede transmitirse a una fracción apreciable de toda la población.

Por experiencia uno sabe que éste no es el caso habitualmente. Esto tiene que ver con que las redes de interacción social puede que no sean tan heterogéneas como puede pensarse, algo que aun está en discusión, con el hecho que sean dinámicas ya que no pasamos todo el tiempo con nuestros contactos, primero nos encontramos con uno y luego con otros y por tanto existe un cierto orden que se debe respetar para que un patógeno se pueda transmitir, y también con que la distribución de la población en un país o un continente no está concentrada en un único punto. En realidad, la geografía es culpable en parte de la forma de la red de contactos humanos porque gente que vive muy separada tendrá en general pocas ocasiones de encontrarse cara a cara. Atención, porque pocas no significa ninguna, de hecho cuando lo que se persigue es entender como un patógeno pasa de Asia a África o de América a Europa, cuanta gente se mueve y como lo hace se convierte en un asunto esencial.

Aquí entran en la argumentación otras dos líneas del conocimiento y en particular de la ingeniería. Los patógenos infecciosos necesitan huéspedes para propagarse y es la capacidad de los huéspedes para cubrir grandes distancias en tiempo corto lo que produce que las enfermedades de contacto puedan pasar en pocos días o semanas de un continente a otro. Las posibilidades para viajar a larga distancia se ha incrementado enormemente en las últimas décadas gracias a los avances en ingeniería aeroespacial. Se estima además que el tráfico aéreo aumentará de forma continua en los próximos años, con lo que su importancia en epidemiología sólo puede crecer. El otro aspecto necesario y que también ha sido desarrollado recientemente es la capacidad para almacenar y analizar información de forma automática.

La información sobre movilidad tanto de larga distancia, como la derivada del tráfico aéreo, como de corta distancia con viajes entre casa y el lugar de trabajo son esenciales para el modelado realista de los patrones de propagación de enfermedades de contacto. La razón por la que el acceso a estos datos es tan importante es que en general los flujos de movilidad son altamente heterogéneos^{11,12,13}. Mientras que algunas rutas son seleccionadas por una buena parte de las personas que viajan, otras apenas se usan. Las rutas con mayor flujo marcan cuales son los caminos más probables para la propagación de enfermedades incrementando de esta forma la predictibilidad de los patrones espacio-temporales de propagación¹⁴⁻¹⁷. Los datos sobre movilidad pueden ser colectados de varias fuentes: por un lado están las oficinas del censo, que normalmente mantienen registros sobre cuanta gente vive en un municipio y trabaja en otro vecino. Por otro lado, están las oficinas de transporte de los distintos ministerios con relación al transporte y que suelen mantener bases de datos sobre el uso de los distintos medios de transporte. Finalmente, parte de esta información se puede encontrar también en los registros de asociaciones profesionales como, por ejemplo, IATA, asociación internacional de líneas aéreas.

Niveles de resolución de los modelos

Tras decidir que estructura tipo SIR, SEIR, etc., ajusta mejor la biología del patógeno cuya propagación se quiere modelar y coleccionar información sobre los niveles de población y movilidad de las distintas zonas geográficas a incluir en el modelo queda aun una cuestión que debe decidirse antes de poder realizar simulaciones. Esta cuestión esta relacionada con el nivel de detalle que el modelo tendrá, cuáles son las piezas fundamentales del modelo. La cantidad y calidad de los datos que serán necesarios para hacer la simulación realista y también la eficiencia computacional del mismo dependen crucialmente de esta decisión. Esencialmente existen dos opciones¹⁸: o se sigue cada individuo en lo que hace y donde está en cada momento, lo que se llama simulación de agentes, o se focaliza la atención en poblaciones, que son normalmente zonas geográficas delimitadas (meta-población) donde la gente puede interaccionar frecuentemente y se consideran los flujos de gente viajando de una a otra como el mecanismo de conexión entre las distintas meta-poblaciones. Ambas formas de aproximar el problema tienen ciertas ventajas e inconvenientes. Los modelos de agentes distinguen los individuos unos de otros y por tanto aspectos como el sexo, la edad, los niveles socio-económicos, asistencia a escuelas, etc., que pueden ser muy importantes en la propagación de algunas enfermedades, se pueden considerar de forma explícita. Sin embargo, el nivel del empeño computacional necesario es muy alto cuando la simulación se extiende a un país o un continente entero y, además, dado que este nivel de información no está disponible para cada individuo, en

el modelo se hacen asunciones que se intentan cuadrar en forma promedio con las estadísticas observadas en el censo. Por ejemplo, se puede saber que en una casa viven tres personas según el censo pero no se explicita su edad, sexo o lugar de trabajo o estudio. El investigador recurre entonces a la información sobre que fracción de familias tienen miembros de una cierta edad, trabajan o estudian a una cierta distancia de casa y asigna a esa casa una familia virtual que sigue las estadísticas pero que no necesariamente se corresponde con el perfil de la gente que realmente vive allí. Los modelos de meta-poblaciones obvian estos detalles y sustituyen lo que sucede al interno de cada población por una probabilidad efectiva de interacción entre individuos. Los datos necesarios a ese nivel están disponibles, así que no hay que recurrir a asignar aleatoriamente características a los elementos de la simulación, y desde el punto de vista computacional son más eficientes lo que permite estudiar el conjunto de las poblaciones del planeta. Aunque tienen sus propias desventajas: se pierde detalle sobre las características de los individuos y, aunque hay formas efectivas de recuperar algunos de ellos, si estos aspectos son importantes para la propagación de la enfermedad en estudio las predicciones del modelo pueden tener un cierto sesgo. A continuación revisaremos los resultados y la situación actual para cada una de estas dos formas de aproximar el problema.

Modelos de Agentes

Esta revisión no pretende ser exhaustiva y se centra, además, en el modelado de enfermedades de contacto y en particular en resultados recientes sobre la gripe. Aun así el objetivo es que sea suficiente para ofrecer una idea de la situación tanto respecto a la capacidad algorítmica como computacional para realizar simulaciones de propagación de epidemias con modelos de agentes a gran escala. Uno de los primeros resultados en este sentido se basa en el proyecto TRANSIMS que desde el final de la década de los 90 se desarrolló en el laboratorio de Los Álamos en Nuevo México. El objetivo de TRANSIMS era realizar simulaciones de agentes realistas para la población de Portland, Oregón, basándose en los datos de población, movilidad, niveles de ingresos, precios del suelo, etc., colectados por el servicio de censo norteamericano¹⁹. El modelo aplicado a epidemias fue bautizado como EPI-SIMS y se ha utilizado para simular en distintos escenarios de propagación de viruela, gripe y sarampión en la ciudad de Portland con algo más de medio millón de habitantes²⁰. Poco tiempo después, en 2005, un modelo similar se aplicó para estudiar la propagación de la gripe aviar, H5N1, en el sudeste asiático²¹. El modelo simulaba una epidemia afectando a una zona centrada en Tailandia pero incluyendo algunos países vecinos. Esencialmente, se trata de un cuadrado de unos 100 km de lado y que incluía un total de 80 millones de personas o agentes. La simulación mostraba una situación sin intervención y los resultados en la disminución del número de casos tras in-

tervenciones con antivirales o tras tomar acciones orientadas a disminuir los contactos sociales en la población. Modelos semejantes se han usado también aplicados a los EE. UU. y el Reino Unido con poblaciones de cerca de 300 y 60 millones de habitantes respectivamente²²⁻²⁵. El gran detalle de los modelos de agentes permite estudiar escenarios con intervenciones muy específicas para intentar frenar la propagación de la infección, como por ejemplo cerrar escuelas, distintos protocolos de vacunación discriminado por edad, etc. Estas medidas se pueden tomar solas o conjuntamente y aplicarse de forma homogénea o por separado y con diferencias en distintas zonas geográficas^{22,23}. La última pandemia de gripe también ha sido objeto de estudio con modelos de agentes. En particular, el grupo de S. Merler en Trento ha creado un modelo con datos del censo de una serie de países de Europa Occidental que juntos incluyen una población total de más de 200 millones de habitantes^{18,26-29}.

Meta-poblaciones y GLEaM

Los modelos de agentes son ya una realidad desde el punto de vista computacional. Pueden incluir muchos detalles de la vida real en la simulación y los resultados, incluyendo el análisis de escenarios de intervención, tienen también una muy alta resolución. Sin embargo, estos modelos tienen un problema en la validación y otro en el tiempo necesario para su ejecución. La primera cuestión viene del hecho de que el nivel de información sobre cada individuo necesario para la entrada de los modelos no está disponible en casi ninguna base de datos a gran escala. Existen diversas razones por las cuales esto es así: la protección de la privacidad es la más importante y, además, está el coste que requeriría coleccionar semejante nivel de información de cada individuo en encuestas directas. Por el contrario, los modelos de meta-poblaciones pierden en resolución pero aquellos realistas se basan en buena parte en datos disponibles en bases de datos públicas. Estos modelos tienen otra virtud añadida y es que su versión más simple permite un tratamiento analítico³⁰⁻³³. Aunque esto no es necesario cuando el objetivo es realizar simulaciones realistas, sirve para entender diversos aspectos de la propagación de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, en qué casos y como la estructura de la red de transporte condiciona el umbral de infectividad para la propagación de un patógeno a nivel global³⁴.

Son precisamente estos estudios teóricos los primeros en el tiempo con respecto al modelo de meta-poblaciones³⁰⁻³³. El paso siguiente para la modelización realista se ha dado a lo largo de la década de 2000-2010 cuando información sobre el tráfico aéreo y otros medios de transporte ha comenzado a estar disponible^{7,8}. Uno de los últimos modelos en este sentido es GLEaM, cuyo nombre es un acrónimo de "Global Epidemic and Mobility model" (<http://www.gleamviz.org>)¹³. GLEaM se basa en datos de población a alta resolución geográfica que divi-

den el mundo en zonas de 15'x15' de arco, aprox. 20x20 km², obtenidos por un proyecto de Columbia University en colaboración con la NASA. La información sobre movilidad proviene de datos de tráfico aéreo y de movilidad pendular (casa-trabajo) recogido en el censo de más de 30 países alrededor del mundo. La conjunción de datos de ambas formas de movilidad permite realizar predicciones más ajustadas a la realidad sobre la propagación de epidemias. De hecho, el modelo ha sido validado con información de la última pandemia de gripe como se detalla a continuación. La existencia de los dos tipos de movilidad posibilita, además, la evaluación de los efectos que cada una de ellas tiene en la propagación de enfermedades de contacto. Esto se hizo para la gripe en Ref. 13 y se encontró que mientras los viajes en avión son responsables de la difusión veloz entre áreas geográficas alejadas como la propagación entre continentes, si se quiere tener una buena referencia de los patrones de propagación locales es necesario tener en cuenta la movilidad de corta distancia porque es con mucho la más intensa a escalas espaciales por debajo de los 200 km.

Resultados sobre la reciente pandemia de gripe H1N1

La última pandemia de gripe ha sido una situación única hasta el momento en la que al tiempo que se desarrollaba la epidemia se han podido utilizar los modelos epidemiológicos, entender su capacidad de predicción comparando con datos reales y evaluar con ellos las posibles medidas de contención que los gobiernos han tomado como campañas de vacunación o el uso de las reservas estratégicas de antivirales. Las pandemias de gripe no son frecuentes pero tampoco raras, ya que en el siglo XX ha habido un total de 4 y en el presente siglo ya se ha contabilizado una. Suceden cuando aparece una mutación de los virus de la gripe suficientemente alejada del común como para que una parte importante de la población no tenga inmunidad contra ella. Se da entonces una epidemia a nivel planetario que puede desarrollarse de forma asombrosamente rápida. Las medidas de contención son relativamente estándar aunque su implementación y la adhesión de la población dependen en parte de la virulencia del patógeno. En la última pandemia de H1N1 se ha calculado que la infectividad era relativamente alta aunque la mortalidad de la enfermedad es incluso menor que la de la gripe estacional³⁵⁻³⁷. Sin embargo, la baja mortalidad no se conoció hasta meses después del inicio de la epidemia y en un primer momento hubo una respuesta dura de las autoridades sanitarias, especialmente en México donde se llegó a clausurar escuelas y actos como conciertos o pases de cine que implicasen la aglomeración de gente o se llegó a repartir mascarillas en el metro de la capital. Más tarde las medidas se fueron relajando según fue clara la baja peligrosidad del patógeno³⁷. Aun así, el alto nivel de alerta a escala mundial ha llevado a tener una gran cantidad

de datos de buena calidad en relación con el número de casos iniciales y la llegada de las primeras personas infectadas a cada país³⁵.

Los modelos de agentes han sido usados para simular la epidemia de gripe H1N1 aunque sus resultados se refieren normalmente a un ámbito geográfico más reducido como un país como Italia o parte de un continente como Europa Occidental^{28,29}. El nivel de detalle que tienen estos modelos ha sido útil a la hora de ponderar distintas medidas de contención a nivel más local¹⁸. Han sido, sin embargo, los modelos de metapoblaciones y en particular GLEaM la herramienta que se ha empleado de forma exhaustiva para estudiar la propagación de la gripe pandémica de 2009 en tiempo casi real^{35,38-41}. Los primeros resultados datan de mayo de 2009 cuando la existencia de la epidemia se hizo pública a mediados de enero. Se han utilizado para evaluar la infectividad del patógeno, predecir los tiempos de llegada a distintas zonas geográficas y para evaluar las posibles estrategias de contención en términos de uso de anti-virales o vacunas^{39,40}. Las predicciones del modelo han sido validadas a posteriori comparándolas con las observaciones reales en distintas zonas del planeta⁴¹. Los resultados son buenos en lo referente a tiempos de llegada, de pico de la epidemia y la distribución geográfica mientras que fallan parcialmente en la estimación del número de infectados. Para llegar a una evaluación correcta de ese número se hacía necesario un conocimiento sobre la inmunidad de la población a la enfermedad que sólo estuvo disponible en un tiempo posterior.

Conclusiones

La epidemiología computacional ha avanzado enormemente desde la introducción del modelo SIR a principios del siglo XX. Los nuevos modelos están incorporando cada vez más factores tales como la geografía, los niveles de población y de movilidad que son esenciales para aproximaciones más realistas. Esto permite que finalmente sea posible realizar predicciones en ordenador de los patrones de propagación de las enfermedades infecciosas que resultan validadas más tarde por los datos reales de propagación obtenidos por los sistemas de alerta epidemiológicos. Los modelos han prestado una atención especial a la gripe debido a su rápida propagación, al buen conocimiento clínico de la evolución de los pacientes y del comportamiento epidemiológico de los virus que la causan. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos no se limita sólo a la gripe sino que se pueden y de hecho se comienzan a usar para estudiar la propagación de otras enfermedades como la tuberculosis resistente, herpes, SARS, etc. Mucha de la información incluida en estos modelos se recoge aun por medios relativamente convencionales como el censo o las asociaciones profesionales, es probable

que las próximas generaciones de modelos se beneficie también de datos de movilidad, contactos y población con mucho mayor detalle provenientes de información recogidas por dispositivos móviles tales como teléfonos o tabletas. Es de esperar, por tanto, que modelos epi-

demiológicos cada vez más sofisticados se conviertan en herramientas utilizadas con más frecuencia por las autoridades de salud pública para la prevención de epidemias a nivel global evaluando con ellos las medias de contención antes de su aplicación real.

Bibliografía

1. Para una versión más accesible, ver por ejemplo la reedición del documento original por Sally Blower (2004). An attempt at a new analysis of the mortality by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Rev. Mod. Virol.* 14:275-288.
2. Anderson RM, May RM (1992), *Infectious Diseases in Humans* (Oxford Univ. Press, Oxford).
3. Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation*. New York: John Wiley and Sons.
4. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP: Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses – past, present, future. *Epidemiol* 2005, 16:791-801.
5. Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings D, Halloran ME (2005), Containing pandemic influenza at the source, *Science* 309:1083–1087.
6. Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T (2004), Forecast and control of epidemics in a globalized world, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 101:15124–15129
7. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A (2006), The role of airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 103:2015–2020.
8. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Valleron A-J, Vespignani (2007), Modeling the Worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions, *PLoS Medicine* 4:e13.
9. Freeman LC (2004), *The development of social network analysis: A study in the sociology of Science*, Empirical Press.
10. Pastor-Satorras R, Vespignani A (2001), Epidemic spreading in scale-free networks, *Phys. Rev. Lett.* 86:3200.
11. Viboud C, Bjornstad O, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT (2006), Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza, *Science* 312:447–451.
12. Barrat A, Pastor-Satorras R, Vespignani A (2004), The architecture of complex weighted networks, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 101:3747–3752.
13. Balcan D, Colizza V, Gonçalves B, Hu H, Ramasco JJ, Vespignani A (2009), Multiscale mobility networks and the large scale spreading of infectious diseases, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 106:21484.
14. Flahault A, Valleron A-J (1991), A method for assessing the global spread of HIV-1 infection based on air-travel, *Math. Popul. Stud.* 3:1–11.
15. Cooper BS, Pitman RJ, Edmunds WJ, Gay NJ (2006), Delaying the international spread of pandemic influenza, *PLoS Medicine* 3:e12.
16. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A (2006), The modeling of global epidemics: Stochastic dynamics and predictability, *Bull. Math. Bio.* 68:1893–1921.
17. Epstein JM et al. (2007), Controlling pandemic flu: The value of international air travel restrictions, *PLoS ONE* 2: e401.
18. Ajelli M et al. (2010), Comparing large-scale computational approaches to epidemic modeling: agent-based versus structured metapopulation models, *BMC Infectious Diseases* 10:190.
19. Riley S (2007). Large-Scale Spatial-Transmission Models of Infectious Disease. *Science* 316:1298–1301.
20. Simon PM, Nagel K (1999), Simple queuing model applied to the city of Portland, *International Journal of Modern Physics* 10:941-960.
21. Eubank S, Guclu H, Anil Kumar VS, Marathe MV, Srinivasan A, Torczkai Z, Wang N (2004), Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks, *Nature* 429:180–184.
22. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S et al. (2005), Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia, *Nature* 437:209–214.
23. Ferguson NM et al. (2006), Strategies for mitigating an influenza pandemic, *Nature* 442:448-452.
24. Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA (2006), Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 103:5935–5940.
25. Halloran ME et al (2008), Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 105:4639-4644.
26. Ajelli M, Merler S (2008), The impact of the unstructured contacts component in influenza pandemic modeling, *PLoS ONE* 3:e1519.
27. Ciofi degli Atti ML et al. (2008), Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: An individual based model considering different scenarios, *PLoS ONE* 3: e1790.
28. Merler S, Ajelli M (2009), The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza, *Proc. R. Soc. B* 277:557-565.
29. Merler S, Ajelli M, Pugliese A, Ferguson NM (2011), Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling, *PLoS Computational Biology* 7:e1002205.
30. Rvachev LA, Longini IM (1985), A mathematical model for the global spread of influenza, *Mathematical Biosciences* 75:3–22.
31. Sattenspiel L, Dietz K (1995), A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions, *Math. Biosci.* 128:71–91.
32. Keeling MJ, Rohani P (2002), Estimating spatial coupling in epidemiological systems: a mechanistic approach, *Ecology Letters* 5:20–29.

33. Grais RF, Hugh Ellis J, Glass GE (2003), Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza, *Eur. J. Epidemiol.* 18:1065–1072.
34. Colizza V, Vespignani A (2007), Invasion threshold in heterogeneous metapopulation networks, *Phys. Rev. Lett.* 99:149701.
35. Balcan D et al. (2009), Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility, *BMC Medicine* 7:45.
36. Fraser C et al. (WHO team) (2009), Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): Early findings, *Science* 324:1557-1561.
37. Donaldson et al. (2009), Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study, *British Medical Journal* 339:b5213.
38. Bajardi P et al. (2009), Estimate of Novel Influenza A/H1N1 cases in Mexico at the early stage of the pandemic with a spatially structured epidemic model, *PLoS Currents Influenza Knol.*
39. Bajardi P et al. (2009), Modeling vaccination campaigns and the Fall/Winter 2009 activity of the new A(H1N1) influenza in the Northern Hemisphere, *Emerging Health Threats Journal* 2:e11.
40. Bajardi P et al. (2011), Human mobility networks, travel restrictions, and the global spread of 2009 H1N1 pandemic, *PLoS ONE* 6:e16591.
41. Tizzoni M et al. (2012), Real time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 A/H1N1pdm, *BMC Medicine* .