

**Modelado del umbral de eliminación de rubéola**

**Doracelly Hincapie Palacio**

**Universidad de Antioquia  
Facultad Nacional de Salud Pública**

**Héctor Abad Gómez**

**Medellín**

**2010**

**Modelado del umbral de eliminación de rubéola**

**Doracelly Hincapié Palacio**  
**Enfermera Magister en Epidemiología**

**Tesis para optar al título de Doctora en Epidemiología**

**Asesor en Epidemiología**  
**Rubén Darío Gómez Arias**  
**MD. Doctor en Salud Pública**

**Asesor en Matemática**  
**Juan F. Ospina Giraldo**  
**Matemático**

**Universidad de Antioquia**  
**Facultad Nacional de Salud Pública**  
**Héctor Abad Gómez**  
**Medellín**  
**2010**

## Tabla de contenido

<b>1. A modo de síntesis</b>	9
1.1 Introducción	9
1.2 La tesis y la epidemiología teórica	11
1.3 El conocimiento teórico acumulado hace posible el desarrollo de la tesis	16
1.3.1 La construcción de la modelación matemática y del umbral por diferentes disciplinas	16
1.3.2 El umbral de eliminación en modelos con heterogeneidad	21
1.4 La modelación del umbral por estrato social y condición sub clínica en la eliminación de rubéola	23
1.5 Las visiones convergentes y divergentes sobre la eliminación	33
1.5.1 Las visiones sobre la definición de la eliminación de la enfermedad	33
1.5.2 Implicaciones de los resultados en la vigilancia epidemiológica	37
Referencias	40
<b>2. La tesis</b>	44
Publicación 1 Artículo: the epidemic threshold theorem with social and contact heterogeneity	45
Publicación 2 Artículo: epidemic thresholds in SIR and SIIR models applying an algorithmic method	58
Publicación 3 Poster en evento internacional de epidemiología: thresholds for subclinical disease elimination in heterogeneous population applied to rubella	71
Publicación 4 Artículo: contact tracing in asymptomatic diseases under elimination	73
Publicación 5 Manuscrito enviado: inmunidad poblacional para rubéola con un estudio de base poblacional, Medellín Colombia 2009	75
Publicación 6 Artículo: simulación del nivel de eliminación de sarampión y	85

rubéola según la estratificación e interacción social

Publicación 7 Manuscrito enviado: títulos de IgG para rubéola y potenciales factores asociados en un estudio poblacional. Medellín, 2009 99

Publicación 8 Proyecto de extensión originado en la tesis. Taller de epidemiología teórica: enfermedades inmuno prevenibles 122

---

## Resumen

**Objetivo:** comparar el umbral de eliminación de enfermedades como rubéola cuando la población es homogénea y cuando hay heterogeneidad social (estratos sociales alto y bajo y de diversidad en el número promedio de contactos) y clínica (casos clínicos y subclínicos). Se obtuvo la proporción crítica de inmunes y de búsqueda de contactos necesarios para sostener la eliminación.

**Métodos:** se dedujo el umbral de eliminación a partir de un modelo matemático SIR (Susceptibles Infectados Recuperados) con y sin heterogeneidad social y clínica. Se simuló el umbral en cada caso, con los datos más recientes de incidencia de rubéola (1998 y 2005) de América Latina y el Caribe. Se analizó la interacción entre individuos del estrato social alto y bajo con diferente número promedio de contactos mediante un análisis de red aleatoria bipartita. La proporción crítica de inmunes se obtuvo con datos de una encuesta poblacional de seroprevalencia de rubéola en Medellín, con una muestra aleatoria y representativa de 2 124 hombres y mujeres de 6 a 64 años de edad de la zona urbana y rural. El modelado y las simulaciones se ejecutaron en MAPLE 12 (Maplesoft Inc, Ontario Canadá).

**Resultados:** cuando hay heterogeneidad social o clínica, se deben alcanzar dos umbrales de eliminación. Si hay dos estratos y casos subclínicos, resultan cuatro umbrales. En la población socialmente homogénea se reprodujo el avance en la eliminación en los dos períodos de tiempo. En el estrato alto y bajo, se lograría la eliminación en 2005, sólo si hay alto ritmo de inmunidad en el estrato bajo. Si varía el número promedio de contactos habituales, no se lograría la eliminación de rubéola ni con un ritmo de inmunidad de 95 %. Cuando hay casos subclínicos es mayor la proporción crítica de búsqueda de contactos para alcanzar la eliminación. En Medellín, la proporción observada de mujeres protegidas para rubéola ( $p= 89,9$  IC95%: 88,1 – 91,7) fue menor que la proporción crítica para lograr la eliminación ( $P_C= 91,5$  IC95%: 69,0-93,0).

**Conclusión:** para sostener la eliminación de enfermedades como rubéola se debería prestar atención a comunidades confinadas en condiciones de hacinamiento como cárceles, grupos de desplazados, instituciones educativas, hospitales, etc. También monitorear el umbral de eliminación por subgrupos de la población, según las propias condiciones.

**Palabras clave:** Modelos teóricos, simulación por computadora, número básico de reproducción, rubéola, factores socioeconómicos, inmunidad poblacional, seroepidemiología.

---

## Abstract

**Objective:** to compare the threshold of eliminating diseases such as rubella when the population is homogeneous and when there are social heterogeneity (high and low social strata and diversity in the average number of contacts) and clinical (clinical and subclinical cases). We obtained the critical proportion of immune and contact tracing necessary to sustain disease elimination.

**Methods:** the threshold was derived from a SIR (Susceptible Infected Recovered) mathematical model with and without social and clinical heterogeneity. Threshold was simulated in each case, with the most recent rubella incidence data (1998 and 2005) in Latin America and the Caribbean. The interaction between individuals of high and low social strata with different average number of contacts was analyzed by analysis of bipartite random network. The critical proportion of immune data was obtained with a population survey of seroprevalence of rubella in Medellín, a representative random sample of 2 124 men and women from 6 to 64 years old, who lived in urban and rural areas. The modeling and simulations were implemented in Maple 12 (Maplesoft Inc., Ontario Canada).

**Results:** If there are social or clinical heterogeneity, it must meet two thresholds of elimination. If there are two strata and sub-clinical cases, are four thresholds. In socially homogeneous population was reproduced the progress in rubella elimination in the two time periods. In the upper and lower strata would provide the elimination in 2005, only if there is high rate of immunity in the lower strata. If the average number of contacts were varied, then rubella would not be eliminated, even with a 95 % immunity rate. An increased number of contacts should be traced to sustain elimination of a disease with subclinical cases. In Medellín, the observed proportion of protected women for rubella ( $p = 89.9$ ; CI 95%: 88.1 to 91.7) was lower than the critical proportion to achieve the elimination ( $P_C = 91.5$ ; CI 95%: 69.0 -93.0).

**Conclusion:** To sustain the elimination of diseases such as rubella attention should be given to communities confined in crowded conditions such as prisons, displaced groups,

educational institutions, hospitals, etc. Also monitor the threshold of elimination by population subgroups, according to local conditions.

**Key words:** Theoretical models, computer simulation, theoretical model, basic reproduction number, rubella, socio economic status, herd immunity, seroepidemiology.

---

## **1. A modo de síntesis**

### ***1.1. Introducción***

Esta primera parte de la tesis resume el significado epidemiológico del umbral o nivel de eliminación de enfermedades como rubéola, obtenido a partir del modelado matemático.

En la tesis se estudió la rubéola cuya meta de eliminación se planteó en 2010 en América Latina y el Caribe, según se propuso en la 44ª sesión del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (1).

En América, la incidencia de la rubéola ha disminuido de 135.000 casos notificados en 1998 a 5.296 en 2005, después del inicio de la vacunación masiva a mediados de los años 90 (2). Sin embargo, aún circula el virus de la rubéola como se demostró en la epidemia ocurrida entre 2006 y 2008, con más de 18.000 casos confirmados de rubéola y 25 casos confirmados de rubéola congénita, en Brasil, Chile, Argentina, Perú y Colombia, entre otros (3).

En países como Estados Unidos - con ausencia de la transmisión endémica de la rubéola desde 2004- se han descrito brotes en poblaciones confinadas como escuelas, hospitales, grupos de personas que no aceptan la vacunación e inmigrantes (4)

La tesis tuvo como eje central, el modelado y simulación del umbral de eliminación, cuando la población es socialmente heterogénea con la existencia de los estratos sociales alto y bajo y cuando existe diversidad en el número promedio de contactos habituales considerando la alta transmisibilidad de la rubéola en condiciones de hacinamiento. También analizó el umbral de eliminación en la presencia de casos clínicos y sub clínicos, que para la rubéola pueden representar el 25 al 40% de los casos totales (5)

El ámbito de análisis para las simulaciones del umbral de eliminación por estrato social fue América Latina y El Caribe, donde la inequidad y la disparidad en el acceso a los servicios sociales y de salud son notorias (2). La información sobre esta región se obtuvo desde fuentes secundarias.

Para la modelación del umbral de eliminación por heterogeneidad social se utilizaron datos de fuente primaria obtenidos en Medellín, donde se ha observado la acumulación de individuos no vacunados en las zonas más deprimidas, deterioro de las condiciones de vida, desnutrición, hacinamiento, aumento de la pobreza y desplazamiento forzado por la violencia. (6) (7).

La parte central de la tesis es el modelado matemático elaborado a partir de las publicaciones desarrolladas durante el doctorado, que se pueden consultar en el capítulo dos. Esta síntesis, dirigida especialmente a personal de salud pública y epidemiología, se expone en cuatro apartados.

El primero ilustra la naturaleza deductiva de la modelación matemática como método de la epidemiología teórica, para la representación y comprensión de fenómenos complejos como es el umbral de eliminación de las enfermedades transmisibles.

En la segunda parte se describen los trabajos de algunos autores en la construcción de la modelación matemática y en la deducción del umbral de eliminación denominado en este trabajo como  $R$ , ritmo reproductivo, también identificado en la literatura como número, tasa o razón de tasas, sin que exista un consenso al respecto (8).

El número reproductivo básico ( $R_0$ ) es usualmente definido como el número promedio de casos secundarios generados por un caso índice durante su período de infecciosidad cuando un caso es introducido en una población completamente susceptible, mientras que el umbral efectivo de reproducción ( $R$ ), se utiliza cuando la población es parcialmente susceptible (9).

En la tercera parte se explican los elementos para la construcción del modelo y la forma de obtención del umbral de eliminación. Los resultados de la modelación no se presentan en esta parte, sin embargo pueden ser consultados con detalle en el capítulo dos.

La construcción del modelo y el análisis de su significado desde el punto de vista epidemiológico se facilitaron con la consulta a expertos en eventos internacionales (Publicaciones 1, 2, 3 y 4) y con la realización de simulaciones para la valoración de la adecuación del modelo con el patrón observado de la incidencia de la enfermedad

(Publicaciones 3, 4 y 6). Adicionalmente se obtuvo información de fuente primaria y secundaria para corroborar y afianzar la bondad del modelo de acuerdo con el patrón epidemiológico de la enfermedad (Publicaciones 5, 6 y 7).

El análisis de las implicaciones en la práctica epidemiológica de los resultados del modelo, se centró en la búsqueda de contactos y en la estimación de la proporción mínima de individuos a inmunizar para sostener la eliminación de la enfermedad.

En la búsqueda de contactos, se comparó la proporción mínima de contactos a buscar cuando hay casos clínicos y sub clínicos y cuando sólo hay casos clínicos. Esto permitió verificar la magnitud del esfuerzo requerido en la búsqueda de contactos cuando se desea eliminar enfermedades con alta frecuencia de casos sub clínicos (Publicación 4).

La proporción mínima de individuos a inmunizar para sostener el umbral de eliminación se estimó a partir del cálculo de  $R$  y de la proporción de individuos protegidos según las variables de edad, sexo, zona de residencia y estrato social en Medellín (Publicación 5). El dato de la proporción de individuos protegidos para rubéola se obtuvo mediante una encuesta de seroprevalencia en el área urbana y rural de la ciudad a 2124 individuos de 6 a 64 años de edad, con un muestreo aleatorio por conglomerados.

En la cuarta parte se analizan las visiones convergentes y divergentes de los resultados de los modelos y la perspectiva epidemiológica sobre la eliminación, con la intención de visualizar hacia el futuro, las posibilidades de seguimiento del umbral por vigilancia epidemiológica (Publicación 8) (10) (11).

## **1.2. *La tesis y la epidemiología teórica***

Aquí se presenta la modelación matemática como un área de la epidemiología teórica tal como se ha entendido durante el desarrollo de la tesis. Sin embargo esta conversación se rodea de preguntas:

¿Acaso existe la epidemiología teórica? ¿No sería mejor hablar de epidemiología teórico – práctica o referirse a la epidemiología sin apellidos, asumiendo que la epidemiología es teórico – práctica?

Estas preguntas se las podría formular cualquier persona que haya revisado los libros de fundamentos y métodos en epidemiología, quizás no encuentre mayor alusión al tema. Si se hojeara el libro de Lilienfield (12), se encontraría en un enunciado rápido y en el anexo, la existencia de la epidemiología teórica como un área, junto con los estudios experimentales, observacionales y los experimentos naturales. El color amarillo de las páginas del libro podría hacer pensar al lector desatento en la prehistoria de la disciplina o en un desarrollo de élites cuyos modelos sólo aparecen en publicaciones especializadas.

Pareciera que los desarrollos teóricos están en un capítulo olvidado, pero en realidad hacen parte del desarrollo actual y futuro de la epidemiología(12)

La utilización de modelos matemáticos en epidemiología ha evolucionado y se ha expandido alrededor de la comprensión de fenómenos complejos mediante “experimentos conceptuales” (13) sobre problemas de salud específicos.

En las últimas décadas se ha incrementado el interés en los modelos matemáticos para comprender la forma de contener y entender las epidemias y las pandemias, incluso antes de identificar el agente infeccioso como ocurrió con la influenza por el virus AH1N1(14), o para comparar el impacto de los diferentes medios de control de la pandemia de SARS en su fase inicial de diseminación (15).

En las enfermedades prevenibles por vacunación, los modelos han permitido comprender los efectos deletéreos de la vacunación a nivel poblacional, por el cambio en el perfil de la susceptibilidad y el incremento de la incidencia con la edad, incluso cuando había consenso sobre los beneficios de su aplicación a nivel individual(16).

En cuanto a la erradicación y eliminación, si bien los pioneros en matemática se preocuparon por la identificación de las condiciones para la erradicación de las enfermedades vectoriales (17), en la última década ha resurgido el interés por la sistematización del conocimiento teórico – matemático para el seguimiento de las

enfermedades bajo eliminación como sarampión (10) (11) aunque en particular en América Latina y el Caribe, la formulación de políticas y estrategias de eliminación de las enfermedades prevenibles por vacunación, ha estado orientada por la experiencia más que por las formulaciones matemáticas.

Esta experiencia es muy valiosa, pero conviene promover el diálogo con la teoría, en especial cuando existe la necesidad de comprender fenómenos complejos no perceptibles directamente por la observación o la experiencia. La epidemiología teórica debe su evolución a la tensión entre lo empírico y lo racional, lo observable y no observable, la teoría y la práctica. Desde la perspectiva de la investigación teórica (18), “el crecimiento del papel del método de la modelación en el conocimiento científico esta determinado ante todo, por la lógica interna del desarrollo de la ciencia, en particular, por la frecuente necesidad de un “reflejo mediatizado de la realidad”

La necesidad de un mediador supone la presencia de un obstáculo para comprender - a partir de la percepción sensorial - la interrelación entre los fenómenos, para hacer visible la evolución de un sistema como un todo, anticipar las variaciones en los elementos de un sistema por la interacción de sus partes y reconocer además las regularidades y los mecanismos centrales que podrían explicarlos.(18)

Por ejemplo, la eliminación se comprende usualmente como la ausencia de casos pero si no se preguntan cuáles son los procesos que influyen en la presencia de personas enfermas, no se advertiría la conveniencia de captar la evolución de la susceptibilidad de la población con el paso del tiempo por la influencia de las fuerzas demográficas como la natalidad, la mortalidad o la migración, ni se podría prever el esfuerzo requerido para controlar la diseminación de la enfermedad.

En otras palabras, en epidemiología se suele analizar la incidencia de la enfermedad, la susceptibilidad y las medidas de control, como aspectos importantes pero no siempre articulados. Los modelos matemáticos ayudan a comprender la interrelación, a poner en diálogo, a conectar, la incidencia de la infección, la enfermedad, la susceptibilidad y la forma de control, como hechos dinámicos, en su evolución en el tiempo, más allá de la percepción sensorial. En la tesis, también se analizó la influencia de la estructura social en

la ocurrencia de la transmisión de la enfermedad en un momento histórico, en una determinada organización de la sociedad, como se explicará más adelante.

En epidemiología no siempre se logra establecer las relaciones entre los fenómenos por la dificultad para conectar la visión inductiva basada en la experiencia con la perspectiva deductiva.

En el enfoque deductivo de la investigación teórica se parte de la formulación de hipótesis expresadas en términos matemáticos, para luego corroborarlas a partir del razonamiento, la lógica simbólica y del desarrollo teórico.

Esta tesis formula una hipótesis sobre la estructura social, los estados e interacciones en la dinámica de la transmisión de la enfermedad a partir de los datos, pero también se muestran las contradicciones entre los nuevos hechos y las representaciones teóricas previas permitiendo sistematizar el material empírico acumulado. (18)

Se utilizan ecuaciones matemáticas por la dificultad para crear una imagen visual de este complejo proceso de transmisión con fuerzas contradictorias y simultáneas entre la infección y el control. Inicialmente se identifican las variables y las características de los estados y las interacciones según el conocimiento epidemiológico acumulado sobre la historia natural y social de la enfermedad, para después expresar mediante una ecuación el proceso del paso entre los estados.

Los modelos estadísticos utilizados en epidemiología desde una perspectiva inductiva, son similares a los modelos en ecuaciones matemáticas en cuanto al reconocimiento de un problema, la definición de supuestos y la interrelación entre los fenómenos, pero se diferencian por la forma de representar el fenómeno estudiado.

En los modelos de regresión lineal y múltiple por ejemplo, se procura representar el nivel de asociación causal entre una variable dependiente o efecto y las variables independientes o factores explicativos, partiendo de la valoración del ajuste de los datos observados a una función conocida o distribución de probabilidad definida previamente (logística, normal, gamma, etc)

En los modelos matemáticos se desconoce la función que expresa la interrelación de los fenómenos estudiados y su evolución en el tiempo. Por esto se parte de la formulación de las hipótesis sobre los fenómenos y sus interacciones y se deduce una función que sintetiza tales relaciones. En esta tesis, por ejemplo, se dedujo el umbral de eliminación a partir de un sistema de ecuaciones, como una función que integra en una sola expresión matemática los procesos que facilitan y los que limitan la diseminación de la infección.

Sin embargo, la elaboración teórica no solo permite la visualización de los procesos que influyen en la transmisión de la enfermedad, sino que propone el diálogo y la conexión con la práctica. Si bien pueden existir pruebas estadísticas para valorar el ajuste de modelos con los datos empíricos, el “criterio de verdad” es la práctica epidemiológica (18), no sólo como la fuente para la reformulación de los modelos sino también para identificar las alternativas para superar los obstáculos.

Como lo plantea Bailey (19), se necesita un pensamiento teórico centrado en el reconocimiento de los problemas en grupos humanos concretos como guía para la práctica, pero también se necesita en la práctica, un acercamiento conceptual a los desarrollos teórico – matemáticos sobre la forma de entender los problemas epidemiológicos.

El modelo no es una bola de cristal que resuelve nuestras preguntas con la magia de la matemática. Aún mejor, es un medio para aproximarse a la comprensión de una situación que observamos compleja, problemática. Ante tal dificultad, se necesita un diálogo entre los matemáticos y el personal de salud en la identificación del problema a modelar, la formulación de las hipótesis, la interpretación de las funciones matemáticas deducidas, el análisis de las opciones para superar el problema, y el acompañamiento para darle significado práctico a los hallazgos y a las nuevas hipótesis.

### ***1.3. El conocimiento teórico acumulado hace posible el desarrollo de la tesis.***

Esta tesis no habría sido posible si previamente otras personas y grupos no hubiesen logrado avances en el campo de la investigación teórica en general y en particular en la epidemiología teórica. Por eso es necesario mencionar algunos aspectos relacionados con la acumulación de conocimientos que se han dado en estos campos a lo largo de la historia (20)

El carácter grupal del desarrollo del conocimiento es difícil de documentar porque la literatura suele ilustrar la evolución de la ciencia alrededor de autores individuales, omitiendo información sobre el aporte de otros - predecesores o contemporáneos - que contribuyeron y en especial porque con frecuencia, no se mencionan las condiciones que propiciaron la construcción de colectivos de pensamiento. (20)

Este capítulo identifica los trabajos pioneros en la modelación matemática y en la construcción del concepto del umbral de eliminación, desde diferentes disciplinas. Posteriormente se describen los enfoques para el análisis de la heterogeneidad del umbral, como una etapa en la evolución de la modelación de las enfermedades prevenibles por vacunación.

#### ***1.3.1. La construcción de la modelación matemática y del umbral por diferentes disciplinas***

Entre los siglos XV y XIX el pensamiento imperante en occidente pretendía ir más allá de las creencias religiosas y responder a la necesidad del desarrollo tecnológico en la revolución industrial. La humanidad podría comprender las leyes que regulan la naturaleza y formular los principios o representaciones universales de los fenómenos, apoyada por la filosofía y la matemática(21)

Para Galilei (1564 – 1642) “el libro de la naturaleza está escrito en lenguaje matemático”, un lenguaje que bien podría representar el movimiento de los astros y en forma análoga, la gravedad de los cuerpos como en los trabajos de Newton (1624 – 1727) o la interacción de los elementos en el campo electromagnético según Maxwell (1831-1879).(21)

Aunque se ha reconocido la influencia de la física clásica en el desarrollo de la modelación matemática, con el principio de semejanza de los fenómenos, su desarrollo como método de conocimiento teórico sólo se dio en el siglo XX con la incorporación de la matemática a la ciencias naturales y sociales, a la elaboración del enfoque cibernético de los sistemas complejos, al desarrollo de la teoría general de los sistemas y a la investigación experimental en física cuántica. (21).

La elaboración teórica sobre la dinámica de la transmisión de las enfermedades, ha sido posible por la experiencia en la modelación de fenómenos similares en ecología, demografía y genética de poblaciones, pero también está anclada en los intentos de los colectivos científicos para comprender los problemas de su época.

En este camino se ubica la preocupación de Ross (22) por la modelación de las epidemias de fiebre amarilla y malaria tras los procesos de colonización en los inicios del siglo XX, el análisis de las condiciones para el surgimiento y control de las epidemias estudiado por Kermack y Mackendrick en la misma época, y los aportes en demografía para comprender las condiciones del crecimiento poblacional ante la creciente industrialización y urbanización de las ciudades en el siglo XIX (22).

En el campo de las enfermedades prevenibles por vacunación, se destaca la modelación del impacto de la variolización en la reducción de la mortalidad por viruela, descrito por Daniel Bernouilli en el siglo XVIII. Este matemático suizo fue al parecer quien desarrolló los primeros modelos matemáticos de estados o compartimientos, para deducir la ganancia en la esperanza de vida al nacer si la viruela fuera eliminada como una causa de muerte (23).

El trabajo de Bernouilli hizo parte de la profusa elaboración estadística y matemática en Inglaterra y Francia en el siglo XVIII, dirigida a soportar la discusión sobre la práctica de la variolización para la prevención de la viruela, enfermedad cuya letalidad había aumentado

paulatinamente en los últimos siglos. La variolización fue introducida en 1721 en Inglaterra proveniente de Turquía, con la expectativa de inducir inmunidad de larga duración.

El modelo de Bernouilli consideraba la población dividida en dos compartimientos relacionados entre sí: los susceptibles o aun no infectados y quienes tenían inmunidad de por vida después de una infección. Los individuos susceptibles en una determinada edad, podían entrar en contacto con individuos infectados de acuerdo con una cierta fuerza de infección o ritmo de cambio del estado susceptible al de infectado. Una parte de estos individuos moría por viruela o por una causa no relacionada con la infección; los otros sobrevivían como inmunes (23).

El aporte de este autor es especialmente reconocido en el ámbito de los estudios actuariales y del riesgo competitivo de muerte (23), pero también propuso modelos matemáticos para comprender las epidemias y los procesos que influyen en su aparición, evolución y control resumidos en el denominado “umbral epidémico”.

El estudio de las epidemias desde la perspectiva de la epidemiología teórica moderna se debe a los trabajos de En'ko (1889), Hamer (1906), Ross (1908) y Kermack y Mckendrick (1927) (24)

Para Hamer el curso de una epidemia depende del ritmo de contacto entre individuos susceptibles e infectantes, según el principio de acción de masas en la transmisión directa de enfermedades virales y bacterianas. Desde esta perspectiva, el ritmo neto de diseminación de la infección es proporcional al producto de las densidades de personas susceptibles e infectantes. Este autor formuló un modelo de tiempo discreto, pero en 1908, Ronald Ross desarrolló un modelo de tiempo continuo para estudiar la dinámica de la transmisión de malaria (24).

A partir de los trabajos de Ross y Hudson en 1915 -1917, Kermack y McKendrick (25) sistematizaron el teorema del umbral epidémico. El objetivo del trabajo fue comprender el efecto de los factores que gobiernan la diseminación de las enfermedades infecciosas, mediante un modelo matemático sobre el curso de la infección luego del contacto con

individuos susceptibles, y la posterior recuperación o muerte, según un conjunto de “ritmos vitales” llamados también ritmos de infección, recuperación y muerte.

En esa época fue aceptada la descripción de la forma de campana de la curva epidémica sugerida por estos autores; sin embargo, la controversia se centró en el factor o los factores que determinan tanto la magnitud de la epidemia como su terminación dentro de una población, pues en el ámbito médico se pensaba que la extinción de una epidemia se debía al agotamiento de la población de susceptibles o a la pérdida de virulencia del agente infeccioso (25).

Los autores realizaron una investigación sobre el progreso de una epidemia en una población homogénea, describiendo la curva epidémica. En el modelo asumieron: 1) la ocurrencia de la infección en una población cerrada, sin nacimientos, muerte, migración o emigración 2) todos los miembros de la comunidad son igualmente susceptibles a la enfermedad, 3) la población es homogénea en el sentido de tener la misma probabilidad de contacto entre individuos susceptibles e infectados, 4) la infección confiere inmunidad completa desde el primer episodio 5) un individuo no es infectante en el momento de contraer la infección. Enunciaron el umbral epidémico de la siguiente forma:

*“Se verá con estas suposiciones que el curso de una epidemia no finaliza necesariamente por el agotamiento de los miembros susceptibles de la comunidad. Parecerá que para cada conjunto particular de ritmos de infecciosidad, recuperación y muerte, existe una densidad de la población crítica o umbral. Si la densidad de población actual es igual o por debajo del valor de este umbral, la introducción de una o varias personas infectadas no da lugar a una epidemia, mientras que si la población es sólo ligeramente más densa se produce una pequeña epidemia. Aparecerá también que el tamaño de la epidemia aumenta rápidamente a medida que se supera el umbral de densidad, de tal manera que cuanto mayor sea la densidad de población en el comienzo de la epidemia, más pequeño será al final de la epidemia. En tal caso, la epidemia sigue aumentando mientras que la densidad de la población afectada es mayor que el umbral de la densidad, pero cuando este punto*

*crítico se logra, la epidemia comienza a declinar y finalmente cesa. Este punto puede ser alcanzado cuando sólo una pequeña proporción de los miembros susceptibles de la comunidad ha sido afectada”(25)*

Según Anderson,  $R$  se encuentra embebido en el concepto de “densidad umbral” de Kermack y Mackendrick, aunque estos autores no usaron tal denominación. (24)

Para Anderson, el umbral es análogo al concepto de Fisher (1890-1962) del ritmo neto de reproducción, utilizado en genética, ecología y demografía, donde se plantea la influencia de “fuerzas vitales” en el crecimiento y estabilización o decaimiento de subgrupos de la población en interacción (24)

De acuerdo con el trabajo de Nishiura (26), el concepto del ritmo reproductivo en demografía pudo darse a finales del siglo XIX con los trabajos de Lotka (1880-1949) bajo el concepto de reproducción en cuanto al número esperado de descendientes nacidos durante la vida media de una mujer (8). Para estos autores, en forma independiente se dieron los trabajos en epidemiología de Theophil Lotz (1880) y Adolf Gottstein (1897) sobre la progresión geométrica de las enfermedades de transmisión directa, en una perspectiva inductiva.

Para Heesterbeek (22) el concepto de umbral o densidad crítica estaba presente en los trabajos sobre la transmisión de las enfermedades infecciosas de Ross, Hudson, Kermack, Mackendrick y Macdonald, pero la definición de  $R$ , como es conocido hoy en día, sólo se desarrolló completamente en la década de los 70 y los 80, con el aporte de Hethcote y Dietz en 1975, sistematizado en ecología por Anderson y May entre los años 80 y 90. Para Heesterbeek, fue Dietz quien estableció claramente la definición de  $R_0$  como “la tasa reproductiva que representa el número de casos secundarios que un caso puede producir si se introduce en una población susceptible”, aunque fue Macdonald quien introdujo el nombre de “*basic reproductive rate*”.(22)

### ***1.3.2. El umbral en modelos con heterogeneidad***

Las diferentes etapas en la propagación y control de una epidemia fueron descritas por Kermack y Mackendrick a partir del umbral epidémico que se refiere al contacto entre los individuos susceptibles e infectantes con una igual probabilidad de transmisión de la enfermedad (25). Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado la necesidad de deducir el umbral epidémico en condiciones de heterogeneidad (22).

La heterogeneidad se refiere a las diferencias en las características epidemiológicamente importantes para la comprensión de la transmisión, no sólo considera a las variables relacionadas con la enfermedad (mecanismo de transmisión, periodo de latencia e infecciosidad, susceptibilidad o resistencia genética), sino también a los factores geográficos, demográficos, económicos, culturales o sociales (27) (28)

Podría identificarse, en las diferentes décadas, un interés marcado por desarrollar modelos bajo heterogeneidad según las preguntas de cada momento. En la década de los ochenta, tras el inicio de la vacunación masiva con varios biológicos, se desarrollaron modelos con heterogeneidad por edad para la comprensión del impacto de la vacunación, bajo la consideración del diferente patrón de contacto e infección entre niños y adultos (16)

En los noventa se trabajaron modelos con heterogeneidad por sexo ante el reconocimiento del SIDA, con base en los desarrollos previos de la modelación (29). Desde comienzos del siglo XXI, se ha impulsado el análisis del umbral en tiempo real y se ha prestado nuevamente atención a los modelos espaciales y a la movilidad geográfica, con la emergencia de nuevas enfermedades, en especial de las pandemias.

Una aplicación de la modelación con heterogeneidad por edad y sexo, se ha dado en el análisis de las estrategias de vacunación para sarampión y rubéola. Para esta última se compararon las estrategias de vacunación que permitieran la erradicación de la enfermedad, la reducción del síndrome de rubéola congénita y el análisis de los costos de tales estrategias (30) (31) En los noventa se analizaron los cambios en la incidencia de rubéola en el corto y largo plazo, luego de la instauración de la vacunación en países desarrollados

y en desarrollo mediante modelos teóricos y teórico – empíricos (32) incluyendo la ausencia de vacunación masiva gratuita (33) y la estimación de la magnitud del síndrome de rubéola congénita (34).

En el caso de sarampión se planteó la necesidad de analizar la eliminación en condiciones de heterogeneidad, pero dicha heterogeneidad suele entenderse como la influencia de los casos importados por procesos migratorios (4).

En el presente siglo surge el interés por modelar la duración de la inmunidad artificial luego de veinte o treinta años del inicio de la vacunación masiva. El trabajo de Gomes (35) refleja la preocupación de finales de los años noventa alrededor de la reducción de las coberturas de vacunación con triple viral en varios países de Europa; la vacunación sub óptima y la reducción de la inmunidad temporal o parcial.

Si bien se han reconocido las brechas en el acceso a la vacunación según el estrato social, no se conocen modelos que planteen como fuente de heterogeneidad la existencia de estratos sociales en la estructura de la población y que deduzcan el umbral de eliminación desde el punto de vista simbólico.

La modelación y la simulación trabajadas en esta tesis, se facilitaron, por los aportes en el análisis algorítmico de Brown y colaboradores (36),. Estos autores dedujeron el umbral en forma simbólica a partir de modelos matemáticos complejos con los estados básicos de susceptibilidad, infecciosidad y remoción, además de otros estados como el de expuesto no infeccioso, la protección con anticuerpos maternos, el efecto de los tratamientos y la pérdida de inmunidad.

Como se explicará más adelante, la técnica para deducir el umbral de eliminación trabajado en esta tesis es el análisis de estabilidad local desarrollado en el siglo XX y motivado por la aplicación de esta técnica en los modelos de Bailey (19) y Greenhalgh (37), estos autores realizaron un trabajo simbólico dispendioso y manual, sin el apoyo computacional disponible hoy en día.

#### **1.4. *La modelación del umbral por estrato social y condición sub clínica en la eliminación de rubéola***

En este apartado se explica el proceso de formulación y corroboración de las hipótesis sobre los estados y fuerzas que influyen en la dinámica de la transmisión de la rubéola, expresadas en un sistema de ecuaciones diferenciales.

El trabajo partió del concepto de “dinámica de la transmisión de las enfermedades”, dado que no se conoce una elaboración teórica explícita más allá del mensaje que provee el simbolismo matemático.

En esta tesis se concibe la dinámica de la transmisión de la rubéola como un proceso que refleja las formas de tránsito del fenómeno de contagio de la enfermedad de un individuo o grupo de individuos a toda la población susceptible, cuyos estados y flujos inciden en la propagación de la enfermedad.

Aunque la transmisión es un proceso que surge aparentemente de la relación unicausal entre un individuo infectado (por el virus de la rubéola) y un individuo susceptible, es realmente un fenómeno grupal que se encuentra inmerso en los procesos generales de la organización social que se suele representar con un sistema de ecuaciones diferenciales para reflejar el ritmo de cambio en el tiempo de un estado a otro.

La dinámica de la transmisión de la enfermedad estudiada a través de un sistema de ecuaciones diferenciales tiene relación con la pretensión de la epidemiología de entender los estados de salud en la población como un proceso más que como un estado fijo, entendiendo el surgimiento y evolución de estados interconectados entre sí como un todo, reconociendo la existencia de fuerzas en diferentes direcciones para que se manifiesten el malestar, el deterioro y la enfermedad en grupos humanos concretos, a través del tiempo; pero sobre todo, tratando de observar esa dinámica en su continuo movimiento y contradicción.

Se trabajó un modelo determinista con un sistema de ecuaciones diferenciales que asumen tres estados como lo propone el modelo SIR (Susceptible, Infectado y Recuperado). A continuación se explican los elementos del modelo propuesto en la tesis. Se da cuenta de

los estados, los ritmos de transición, los supuestos, la deducción del umbral y la crítica del modelo (19) (38):

- **Los estados del sistema:** el modelo pretende captar la interacción de los estados básicos de la transmisión de la rubéola como son la susceptibilidad (S) o no protección a la enfermedad, la infecciosidad (I) y la recuperación (R) por vacunación o resolución de la enfermedad, bajo el supuesto que cada individuo de la población hace parte de uno de estos estados.

En el caso de la rubéola se definió el paso de susceptible a infectado en lugar de enfermo, por la ausencia de un periodo de latencia y la corta duración del período de incubación, de tal forma que el estado de infectado se homologó al de enfermo (5)

La transmisión de la rubéola se facilita por un contacto prolongado entre individuos susceptibles e infectantes en condiciones de hacinamiento, lo que implica un diferencial para la propagación por estrato social debido a las relaciones de proximidad entre los individuos y a su capacidad para interactuar con un número promedio de contactos habituales (5). Bajo esta hipótesis, se comparó el nivel o umbral de eliminación cuando la población es socialmente homogénea o sin estratos sociales, y cuando hay tal diferencial, considerando la interacción de individuos susceptibles, infectados y recuperados de estrato social alto y bajo.

En el modelo sólo se analizó la presencia de estos dos grandes estratos por la exigencia computacional del manejo de largas desigualdades matemáticas, especialmente en los modelos más complejos con dos estratos y dos estados de infectados. Tampoco fue posible plasmar un elemento contextual sobre la forma de la organización de la sociedad más allá de la pertenencia a un determinado estrato social por parte de los segmentos de la población.

El trabajo asume que un modelo determinista constituye una aproximación inicial al estudio de fenómenos poblacionales como es la eliminación de una enfermedad. En estos modelos, el curso de los eventos se puede establecer a partir de ciertas condiciones iniciales, los valores de los parámetros y la estructura del modelo.

Los modelos deterministas son válidos en poblaciones numerosas donde se espera que las fluctuaciones estadísticas sean reducidas como puede suceder en una gran ciudad, en una región como América Latina y el Caribe o en el ámbito mundial. Según Bailey (19), “para discusiones hipotéticas con fuertes implicaciones prácticas de naturaleza cualitativa, puede ser adecuado ignorar los aspectos probabilistas”. Estos modelos se eligen también porque son más manejables desde el punto de vista matemático, en comparación con los modelos probabilistas que son la aproximación usual a la identificación del patrón de contactos de los individuos, mediante la construcción de la matriz de “quien infectó a quien”.

El abordaje empírico de la reconstrucción de las redes de contactos se ha utilizado en las infecciones de transmisión sexual, pero en enfermedades como rubéola, con síntomas leves, presencia de casos asintomáticos y baja frecuencia, es difícil obtener estos datos. Una posibilidad sería la identificación de alguna regularidad en las formas de relación social de acuerdo con la organización de los grupos humanos en los territorios, posibilitando una aproximación cualitativa y cuantitativa a la distribución de tales relaciones y a los mecanismos de contagio.

Además de la presencia de dos estratos sociales, en el modelo se incluyó un término que reflejara la probabilidad de infección según el número promedio de contactos habituales de los individuos por estrato (Publicación 1). La inclusión de un término probabilista en un sistema de ecuaciones deterministas, responde a recientes desarrollos (39), donde cada vez se hace más borrosa la diferenciación entre la regularidad y el azar, en correspondencia con la teoría del caos.

En el trabajo también se comparó el modelo SIR, denominado homogéneo sin especificación del estado clínico, con respecto a un modelo SIIR que contempla la presencia de dos grupos de infectados: el infectado clínico (reconocido, diagnosticado) y el infectado sub clínico (no reconocido ni diagnosticado pero transmisor de la enfermedad). En ambos modelos no se tuvo en cuenta la estructura social (Publicación 2).

- **Los parámetros** que indican la transición de un estado a otro por unidad de tiempo.

En el modelo elaborado, uno de los parámetros básicos es el ritmo de infección beta ( $\beta$ ) que indica el paso del estado de susceptible al de infectado por unidad de tiempo.

En los análisis realizados se simuló el nivel o umbral de eliminación de rubéola y sarampión en América Latina y el Caribe, donde el ritmo de infección se homologó a la tasa de incidencia de las enfermedades, esto es, el número de nuevos casos dividido por la población susceptible y multiplicada por uno, al asumirse la ocurrencia de la transmisión de la enfermedad por un único caso (Publicación 6).

Ante la ausencia de datos sobre la tasa de incidencia por estrato social, se asumió un valor del parámetro para cada estrato a partir de la tasa de incidencia global y que mejor reprodujeran el patrón de eliminación de la enfermedad en la simulación. Al diseñar el modelo, se tuvo en cuenta el efecto del hacinamiento en la transmisión y se asumió un ritmo de infección diferente por estrato social; según este supuesto, el ritmo de infección sería mayor entre individuos del estrato bajo descendiendo consecutivamente entre individuos del estrato bajo al alto, alto a bajo y alto a alto. Para la simulación se asignaron valores diferentes a cada uno de estos ritmos y se examinó el cambio en el patrón epidemiológico de las enfermedades reportado en la literatura.

La tesis documentó la diferencia en la transmisión de la infección por estrato social, lo cual se detalla en la Publicación 6. En el estudio poblacional realizado en Medellín sobre los títulos de IgG para rubéola, se observó asociación significativa en el nivel promedio de títulos de anticuerpos con un índice socio económico global, construido mediante un análisis de componentes principales (Ver Publicación 7). El proceso de simulación puso en evidencia la necesidad de contar en los sistemas de información en salud, con datos desagregados por estrato social a partir de una construcción conceptual sobre el tema.

Otro de los parámetros incluidos en el modelo SIR es el ritmo de remoción denotado gamma ( $\gamma$ ), el cual refleja el paso de infectado a recuperado por diagnóstico, aislamiento, cuarentena o mejoría de la enfermedad. Dada la ausencia de estos datos para la simulación, se utilizó el valor del parámetro que mejor reproducía el incremento de la incidencia de sarampión en 1980 y de rubéola en 1998, en América Latina y el

Caribe, y la posterior reducción en 2005. En el modelo con dos estratos sociales, se asumió la existencia de un ritmo de remoción específico para cada estrato. La simulación también hizo evidente la necesidad de contar con datos sobre el número de enfermos o infectados que se recuperan, están aislados o son tratados, por unidad de tiempo, lo cual permitiría analizar el curso de la recuperación natural o debida a la atención en salud, y de las complicaciones o iatrogenias.

El ritmo de ganancia de inmunidad ( $p$ ) es otro de los parámetros del modelo y se refiere a la protección artificial o natural de los individuos susceptibles, quienes entran al grupo de recuperados a un determinado ritmo temporal. El ritmo de ganancia de inmunidad puede ser un parámetro general cuando no se tiene en cuenta la estratificación social o un parámetro específico para cada estrato. En el modelo con casos clínicos y sub clínicos se comparó el umbral de eliminación en presencia o ausencia de ganancia de inmunidad. En la simulación, se obtiene un aproximado de este parámetro con el dato de cobertura de vacunación, relacionando las dosis de vacuna suministradas con respecto a la población susceptible y asumiendo una alta efectividad del biológico (Publicación 3).

Otro parámetro de interés fue el ritmo de pérdida de inmunidad ( $q$ ) que se refiere al paso de individuos recuperados al estado de susceptible, por unidad de tiempo. Para la simulación se utilizaron diferentes valores del parámetro y se seleccionó aquel que mejor reproducía el patrón de incidencia de sarampión y rubéola en América Latina y el Caribe (Publicación 6).

- Los **supuestos centrales** del modelo son:
  - Se asume una población cerrada cuyos procesos demográficos de natalidad, mortalidad y migración no tienen una influencia relevante en la dinámica de la transmisión de la enfermedad en el periodo de infecciosidad, durante el cual las poblaciones son fijas sin entradas ni salidas considerables.
  - Se asume una mezcla homogénea entre la población de susceptibles e infectados, donde todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser

contagiados. En el modelo con heterogeneidad social, la población está conformada por dos estratos sociales, pero hay mezcla homogénea al interior de cada estrato y entre los estratos.

- El ritmo de contacto entre individuos susceptibles e infectantes sigue la ley de acción de masas, es decir, es proporcional al tamaño de la población de susceptibles.
  - La condición inicial se refiere a la presencia de susceptibles que entran en contacto con un individuo en periodo de infecciosidad o transmisibilidad de la enfermedad, en el tiempo inicial representado por  $t=0$ .
- Los métodos utilizados para la **resolución simbólica de las ecuaciones diferenciales** para la deducción del umbral.

El umbral se dedujo, en forma simbólica, mediante el análisis de la estabilidad local de los puntos de equilibrio del sistema dinámico reflejado en las ecuaciones diferenciales.

El análisis de estabilidad local era necesario porque las variables que describen la transmisión de la enfermedad no se comportan de forma no lineal sino que interactúan estrechamente entre sí como un sistema integrado, de modo que un pequeño cambio en el valor de un parámetro puede conducir a rápidos y considerables cambios, tanto en el comportamiento cualitativo como cuantitativo del sistema.

Siguiendo la analogía de la física, un sistema en estado equilibrio es aquel que ha alcanzado su valor máximo de desorden o entropía, esto es, son los puntos del sistema cuando los ritmos o tasas de cambio de los números de susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R) son iguales a cero, es decir, se anula el movimiento del sistema.

El equilibrio en sentido epidemiológico puede ser: libre de la infección o endémico. En el equilibrio libre de la infección o de la enfermedad, las variables relacionadas con la presencia de la enfermedad en la población son nulas, esto es, el ritmo de cambio de los infectados es cero. Si este equilibrio es asintóticamente estable, esto es, estable a largo plazo, se puede presentar un pequeño número de infectados, pero estos regresarán nuevamente al valor nulo (36).

El sistema tiene un equilibrio endémico si después de igualar todas las derivadas a cero, hay una solución en la cual, las variables relacionadas con la presencia de la enfermedad son positivas (36).

En esta tesis se deducen las condiciones en los parámetros para la estabilidad local del equilibrio libre de la enfermedad y la existencia del equilibrio endémico, con un algoritmo en álgebra de computadora, utilizando MAPLE (MATHematical PLEasure). Esto fue posible por la experiencia en la obtención del umbral de Kermack y Mackendric con Maple (40) y el enfoque algorítmico presentado por Brown (36).

El algoritmo es el siguiente:

- Paso 1: definición del sistema de ecuaciones. En el modelo SIR se formulan las ecuaciones diferenciales para cada uno de los estados de Susceptibles (S), Infectados (I) y Recuperados o removidos (R).
- Paso 2: definición de los parámetros del modelo, esto es, el ritmo de infecciosidad, recuperación o remoción, vacunación y pérdida de la inmunidad. Por el sentido biológico de los parámetros siempre deberán ser positivos, lo mismo que los valores de las variables S, I y R.
- Paso 3: derivación de los niveles de equilibrio del modelo; es decir deducir las expresiones matemáticas de S, I y R, cuando los ritmos de cambio son nulos.
- Paso 4: computación del Jacobiano del sistema. El campo vectorial representa todas las fuerzas que determinan los ritmos de cambio de las variables S, I, R, esto es el lado derecho del sistema de ecuaciones. En este paso se define la expresión matemática del Jacobiano, cuyos símbolos representan la variación del campo vectorial de fuerzas debido a perturbaciones en las variables S, I y R.
- Paso 5: evaluación del Jacobiano en los niveles de equilibrio. En este paso, se sustituyen los valores de equilibrio hallados en el paso 3, en el Jacobiano.
- Paso 6: determinación de los autovalores o del polinomio característico del Jacobiano. En este algoritmo los autovalores representan los ritmos de crecimiento exponencial para las sub poblaciones de S, I y R; y el polinomio

característico es la ecuación algebraica que determina los autovalores. El analista interpreta los resultados; si el autovalor incluye un componente real positivo, la subpoblación de infectados crece exponencialmente y por tanto, hay una epidemia. Si es negativo, la subpoblación de infectados se extingue y no se presenta epidemia.

- Paso 7: aplicación del teorema Routh – Hurwitz. El teorema se aplica cuando no es posible obtener explícitamente los autovalores del Jacobiano, dado que el orden de las ecuaciones es alto y solamente se dispone de la ecuación característica o algebraica del Jacobiano. Si es positivo se tiene inestabilidad local, es decir, el sistema amplifica las pequeñas perturbaciones. Si es negativo, el sistema es localmente estable, no será afectado por las pequeñas perturbaciones o variaciones en los niveles de equilibrio para S, I y R.
- Paso 8: deducción y análisis de la fórmula del umbral como una razón entre los ritmos de infección y de remoción. A partir de los autovalores se reorganiza la expresión con el fin de facilitar su comprensión.

En el modelo SIR por ejemplo, con un ritmo de infección  $\beta$  y de recuperación o remoción  $\gamma$ , la condición de estabilidad luego de la resolución simbólica del sistema de ecuaciones es  $\beta * S \leq \gamma$ , lo cual es análogo a  $\frac{\beta}{\gamma} * S \leq 1$  que corresponde a la expresión del umbral de eliminación, donde  $\beta * S$  susceptibles se infectan por cada unidad de tiempo, durante el período de infecciosidad  $\frac{1}{\gamma}$ . Es decir, para que la desigualdad sea menor igual a uno, propio de un nivel de eliminación de la enfermedad, el ritmo de recuperación o de capacidad de los sistemas de salud para controlar la diseminación de la enfermedad, debe ser mayor que el ritmo de infección o propagación.

Estas operaciones algebraicas en un modelo simple se pueden hacer manualmente, pero cuando se incorporan otros parámetros de la transmisión por estrato social o según el carácter clínico y sub clínico, como se hace en la tesis, se necesitan procedimientos computacionales potentes para resolver estos sistemas de ecuaciones más complejos.

La ventaja de esta elaboración simbólica es la posibilidad de visualizar, en la expresión algebraica del umbral, la influencia de los parámetros de infección y recuperación, lo que no se logra con las aproximaciones numéricas o gráficas. En otros trabajos de la autora se estimó el umbral epidémico para varicela a partir de datos de brotes de la enfermedad en instituciones educativas de Medellín (41). Para un abordaje probabilista en un pequeño grupo, fue necesario utilizar un método gráfico para obtener el valor del umbral, por la dificultad para resolver el sistema de ecuaciones con las diversas probabilidades enunciadas en el modelo (42). Otra forma de calcular el umbral fue la estimación de parámetros con técnicas de ajuste de los datos a una función definida previamente según el comportamiento exponencial de los casos acumulados (43). Esta técnica también fue utilizada para la estimación del umbral de rubéola en Medellín (Publicación 5).

- **Crítica al modelo:**

Para facilitar la comprensión del significado y las implicaciones de cada modelo se utilizaron datos de fuente primaria y secundaria y se realizaron consultas con expertos.

Con datos de fuente primaria se estimaron los umbrales de rubéola y la proporción crítica de personas a inmunizar para lograr la inmunidad poblacional en Medellín, de forma diferencial por edad, sexo, zona y estrato social (Publicación 5).

El cálculo de la proporción crítica a inmunizar para Medellín se hizo a partir del dato de la proporción de individuos protegidos por edad, sexo y zona. Para obtener el dato, se realizó un estudio transversal en una muestra aleatoria representativa por edad, sexo y zona de 2124 individuos de 6 a 64 años de edad en la ciudad. Se siguió un muestreo probabilístico polietápico, considerando la manzana o sector, la vivienda y el hogar como conglomerados. Se utilizó una encuesta estructurada, indagando variables del

individuo y del hogar, medidas de peso y talla y determinación de IgG para rubéola en suero, previo consentimiento informado. El nivel de anticuerpos fue cuantificado mediante técnicas de análisis inmunoenzimático RUBELLA IgG (AxSYM®), y RUB IgG II (VIDAS®).

Con este estudio se obtuvo evidencia de la adecuación del supuesto de exposición diferencial al virus de rubéola por estrato social, mediante la construcción de un índice socioeconómico obtenido a través de un análisis de componentes principales que incluyó las siguientes variables: años de estudio, personas por dormitorio, índice de masa corporal, años de residencia del hogar, tiempo de ocio y sueño efectivo en horas, ajustados por la edad.

Los datos de fuente secundaria permitieron la estimación de los parámetros y la simulación de la heterogeneidad social y clínica. Se utilizaron referencias bibliográficas sobre el patrón de cambio de la incidencia, la vacunación y la inmunidad de sarampión y rubéola en el tiempo y datos de América Latina y el Caribe de la incidencia de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005), la proporción de población pobre en 2005, la tasa bruta de mortalidad en 2000-2005 y la cobertura de vacunación en cada período de tiempo (Publicación 6).

Si bien se consultaron expertos y se utilizaron datos de fuente primaria y secundaria para valorar la adecuación del modelo, sólo se podrá valorar su utilidad mediante un monitoreo continuo del umbral que dé cuenta de la evolución de la transmisión diferencial de la rubéola. En este sentido, se está ejecutando un proyecto de extensión para la estimación del umbral en enfermedades prevenibles por vacunación, con los datos de vigilancia epidemiológica, para facilitar que los epidemiólogos vinculados al servicio incorporen el análisis del umbral en su práctica cotidiana (Publicación 8).

### **1.5. *Las visiones convergentes y divergentes sobre la eliminación***

La presente tesis pretende promover el diálogo sobre la eliminación de las enfermedades, según la epidemiología teórica y el conocimiento epidemiológico tradicional.

Se detallan las implicaciones de la modelación de la heterogeneidad por estrato social y la presencia de casos sub clínicos aplicados a la rubéola. Se parte del análisis de las diversas visiones sobre la elaboración teórica del umbral y la forma como se ha definido la eliminación de la enfermedad. También se analizan las implicaciones del monitoreo del umbral epidémico y de eliminación en la vigilancia epidemiológica.

#### **1.5.1. *Las visiones sobre la definición de la eliminación de la enfermedad.***

En epidemiología existen hoy en día dos perspectivas diferentes sobre los conceptos de eliminación y erradicación, sin que se haya dado un diálogo entre ellas. Por un lado se encuentra el conocimiento epidemiológico basado en la experiencia de los programas de control de las enfermedades y por otro lado, las elaboraciones teóricas basadas en la modelación del umbral.

En la perspectiva empírica, se han establecido consensos a partir de reuniones de expertos pero existen diferentes interpretaciones sobre los alcances del control, la eliminación, la erradicación y la extinción.

Uno de los consensos sobre estos conceptos tuvo lugar en 1997 en el seminario de Dahlem, Alemania (44) sobre la erradicación de las enfermedades infecciosas. En este evento se definió la eliminación de una enfermedad como “la reducción a cero de la incidencia de una enfermedad específica en un área geográfica como resultado de un esfuerzo deliberado; donde se requieren medidas de intervención continuas”. Por su parte la erradicación se planteó como la permanente reducción a cero de la incidencia de la enfermedad causada por un agente específico en el ámbito mundial con la subsecuente suspensión de las medidas de intervención.

Posteriormente en 1998, en Atlanta, en la Conferencia Global de la Eliminación y Erradicación de las enfermedades como estrategias de salud pública, se identificó la falta de consenso sobre estos términos y se propuso no utilizar el término de eliminación sino sólo de erradicación en diferentes ámbitos geográficos (45)

En 2003, Arita y otros autores propusieron la revisión de la definición de erradicación como la extinción de un patógeno específico en la población mundial aunque no necesariamente en el ambiente y sin la cesación de todas las medidas de control como la vacunación por consideraciones de costo - beneficio. Para los autores la inadecuada inversión de recursos sería inconveniente en un mundo interconectado donde “la guerra, los refugiados, el hambre, la reducción de la autoridad nacional, las disputas en las fronteras y el terrorismo internacional han influenciado el curso de la transmisión de muchas enfermedades”(46).

Stanley Plotkin, considerado una autoridad por su experiencia en el desarrollo de programas de vacunación en América, se preguntó si acaso las metas mundiales en la reducción de la incidencia de rubeola deberían plantearse en términos de control, eliminación, o erradicación, pues si bien la vacuna se encuentra disponible desde 1970 y se han observado cambios considerables en su epidemiología, sólo cerca de la mitad de los países del mundo la utilizan (47).

Barret (48), propuso que en lugar de control se hable mejor de erradicación para facilitar la financiación internacional de los programas de vacunación, con la perspectiva de suspender posteriormente esta inversión cuando ella se logre.

Como diría Henderson, la utilización de estos términos, se hace de una forma mecánica sin una completa justificación en el contexto donde se desarrollan. Para el autor “trabajamos en una niebla de consignas, de oscuros objetivos mal definidos y de filosofía más que de programas científicamente definidos” refiriéndose a la necesidad de centrar el esfuerzo en programas de control de las enfermedades, con fundamento en conocimientos rigurosos (49).

Desde el punto de vista matemático, en la investigación teórica no se diferencia eliminación y erradicación, pues existe consenso en establecer como un indicador del estado de eliminación o erradicación el sostenimiento de un  $R$  menor de uno ( $R < 1$ ) sin tomar en cuenta el ámbito local, regional o mundial.

Desde la perspectiva teórica no existen ambigüedades en la definición del criterio de eliminación de las enfermedades, por la naturaleza precisa del lenguaje matemático; sin embargo, cuando se divulga el aporte de  $R$ , sólo se enuncia un significado único y general sin considerar el modelo matemático del cual se dedujo, lo cual dificulta el diálogo sobre el concepto de eliminación.

Mientras en la perspectiva epidemiológica la definición de la eliminación se enfoca en la ausencia de casos o la reducción a cero de la incidencia de la enfermedad, en los modelos se tienen en cuenta los procesos que influyen en la diseminación o el control de la enfermedad.

En la mayoría de los textos de epidemiología se enuncia  $R$  como *el número promedio de casos secundarios a partir de un único caso* bajo ciertas condiciones, lo cual es válido para los modelos tipo SIR en condiciones de homogeneidad. Como se observa en esta tesis, el umbral resultante incorporan otras hipótesis sobre la estructura social y el comportamiento clínico – sub clínico de la enfermedad, según el modelo que procura explicar el fenómeno.

El intento de simplificar las definiciones del umbral, acorde con expresiones cercanas a la experiencia clínica y epidemiológica, facilita la comprensión de la noción general pero dificulta su apropiación y aplicación por los servicios de epidemiología.

En la vigilancia epidemiológica, la identificación de casos secundarios a partir de un caso índice ha sido una práctica establecida, pero no se tienen en cuenta las fuerzas o ritmos que interactúan para el surgimiento o reducción de los casos y, tampoco se tienen elementos teóricos para anticipar la ocurrencia de la transmisión o para reducirla.

Desde el punto de vista teórico pueden identificarse tales interacciones, pero si se aplica una definición única y general del umbral, puede subestimarse la verdadera magnitud

de la transmisión como sucede, por ejemplo, al considerar la homogeneidad de la población por estrato social, según se mostrará más adelante.

Un aspecto común en la conceptualización de la eliminación y erradicación desde el punto de vista teórico y empírico es el énfasis en la enfermedad como fenómeno biológico, posiblemente originado en el esfuerzo intensivo por establecer las campañas pioneras de erradicación de las enfermedades transmitidas por vectores.

Como lo planteó Soper (50) el concepto de erradicación surgió en relación con la identificación de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas y en rechazo al concepto de generación espontánea.

Para Breilh (51), citando un trabajo de García, la visión unicausal en los programas epidemiológicos de principios del siglo XX hizo pensar que el perfeccionamiento de las técnicas para “destruir agentes y vectores posibilitaría una extirpación radical de los diferentes males transmisibles” Para los autores, en las campañas para la erradicación de vectores en la postguerra, se difundió el uso metafórico en el campo de la epidemiología de términos militares empleados en la literatura bélica de la guerra fría como contención, aniquilamiento y vigilancia.

Esta perspectiva se sostuvo a pesar del fracaso de las campañas de erradicación de las enfermedades vectoriales, en los procesos de colonización de los años 30, su resurgimiento entre 1940 - 1970 y el optimismo con la erradicación de la viruela planteada en 1958 y declarada por la Organización Mundial de la Salud en 1980 (45).

Desde otra perspectiva, Virchow cuyo trabajo sobre los determinantes sociales de las epidemias en Silesia alrededor de 1848, fue recopilado por Waitzkin (52), para la prevención y erradicación de epidemias, el “cambio social” es tan importante como las intervenciones médicas o acaso más; “el mejoramiento de la medicina podría eventualmente prolongar la vida humana, pero el mejoramiento de las condiciones sociales podría lograr este resultado aún más rápido y exitosamente” (45).

Para Henderson (49), director del programa de erradicación de viruela de la Organización Mundial de la Salud, la erradicación de las enfermedades son fenómenos

complejos que no suceden en el vacío, por lo que se requiere una mirada al pasado, para la comprensión de las posibilidades presentes y futuras.

Este autor propuso formular las metas alrededor del “*control intensificado*” omitiendo el término de la *erradicación*, por la dificultad para repetir la experiencia de la viruela, por las peculiaridades biológicas de cada enfermedad, porque no se logró la extinción del virus dado que éste se conserva en laboratorios de Estados Unidos y Rusia, y por la amenaza del resurgimiento de casos de viruela a principios del siglo XXI.

### ***1.5.2. Implicaciones de los resultados en la vigilancia epidemiológica***

El seguimiento del umbral epidémico y posteriormente del umbral de eliminación, podría realizarse a través de la vigilancia epidemiológica, con un subsistema de información vinculado al sistema de información en salud, para el análisis diferencial de la dinámica de la transmisión de las enfermedades. La práctica de la eliminación debería partir de políticas generales pero con acuerdos y acompañamiento local, pues implica la observación de las propias condiciones y posibilidades.

En 2000, De Serres y otros autores (10) propusieron la estimación del umbral con datos del tamaño y duración de los brotes de casos importados para verificar que se cumple  $R < 1$ , como criterio para el seguimiento de la eliminación de la enfermedad.

Para estos autores, no es realista el concepto de eliminación de la enfermedad como ausencia completa de casos, pues si se presentaran “casos importados”, aparecerían otros a menos que todas las personas fueran inmunes. Para ellos, “la eliminación debería ser considerada como una situación donde la transmisión endémica se ha detenido, no puede ocurrir transmisión sostenida dado que la proporción de personas susceptibles es suficientemente baja y la diseminación de casos secundarios por importaciones terminaría naturalmente sin intervención” (10).

Si bien su propuesta fue discutida desde el punto de vista de la aplicación en la vigilancia epidemiológica del sarampión, señalaron como una limitación del modelo la existencia de homogeneidad en la susceptibilidad y en la mezcla de la población.

De Serres consideró un solo umbral para la eliminación; en esta tesis tras la consideración de heterogeneidad por estrato social se observó la existencia de dos umbrales, y aún de cuatro umbrales, si además de dos estratos sociales se incluyeran los casos sub clínicos.

La perspectiva usual sería el seguimiento de la transmisión en cada subgrupo, en especial el que tiene más transmisión. Cuando se considera la interacción de dos estratos sociales (Publicaciones 1 y 6) el modelo obtiene  $R$  que mezclan los parámetros de infecciosidad, recuperación, ganancia y pérdida de inmunidad de cada estrato, en lugar de resultar un umbral para cada subgrupo.

Travis y Lenhart (53), obtuvieron un modelo similar al de este estudio, pero dedujeron un umbral para cada sub población. Esto se explica por la manera de formular el modelo. En esta tesis se asumió un ritmo de inmunidad proporcional a la población susceptible, mientras estos autores definieron una proporción de vacunación acorde con el ritmo de natalidad y el tamaño de toda la población.

En el análisis de heterogeneidad en el caso de la eliminación de sarampión, Gay (11) consideró ineficiente la reducción de la proporción de susceptibles en cada sub población para lograr la eliminación. Se preferiría reducir la susceptibilidad en el grupo de mayor riesgo para la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, dicho autor se refirió a modelos probabilistas aplicados a pequeños grupos, donde se tiene la dificultad de obtener datos del patrón de contactos en cada sub población y se procura estimar un  $R$  grupal.

En relación con la modelación de la presencia de casos clínicos y sub clínicos, la deducción de cuatro umbrales, puso de manifiesto la dificultad para lograr la eliminación en enfermedades con casos subclínicos como se ha reportado en poliomielitis (54).

Las implicaciones de los resultados del modelo, se ilustraron con la simulación del esfuerzo en la búsqueda de contactos cuando se considera la presencia de dos estratos

sociales y casos subclínicos (Publicación 4) y con la estimación de la proporción mínima de individuos a inmunizar para sostener la eliminación (Publicación 5).

Para sostener un umbral menor de 1 ( $R < 1$ ) se deben buscar un mayor número de contactos cuando hay casos sub clínicos, siendo conveniente acordar los porcentajes de contactos a estudiar por caso.

Para la estimación de la proporción crítica o mínima de personas a inmunizar contra rubéola desagregado por edad, sexo, zona y estrato social, se estimaron los umbrales a partir de un ajuste de los datos observados a una curva parabólica. Un trabajo posterior podría estimar la fuerza o ritmo de infección (55) con tales datos, como otra aproximación a la estimación del umbral de eliminación diferencial.

Un asunto clave en la discusión sobre los conceptos de eliminación – erradicación ha sido la decisión de suspender o no la vacunación en caso que se documentara el logro de la erradicación.

En este trabajo, en el caso de rubéola si no se inmunizara a la población se tendría un  $R$  de 7,17 aún en el modelo sin estratos sociales, lo que podría reflejar la necesidad de sostener las medidas de inmunización durante un tiempo mayor para lograr el umbral de eliminación (Publicación 6). También se observó la necesidad de considerar las condiciones de hacinamiento en las poblaciones confinadas, pues al modelar la interacción entre los dos estratos sociales y la diversidad en el número promedio de contactos no se lograría dicho umbral, aún con una alta proporción de personas inmunes en ambos estratos sociales.

En la simulación de sarampión sin estratos sociales y sin inmunización, el umbral sería menor de uno en 2005, posiblemente por la persistencia en la reducción de la transmisión de la enfermedad durante un tiempo más prolongado que en rubéola, lo cual podría indicar la influencia del sostenimiento de las medidas de control en forma sistemática y continua, tal como lo planteaba Henderson en 1980, o la factibilidad de lograr la eliminación de las enfermedades transmisibles básicamente en poblaciones socialmente homogéneas.

## Referencias

1. OPS. Mantenimiento de los programas de vacunación – eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC). Organización Panamericana de la Salud. 44 Consejo Directivo; 2003; Washington. 2003.
2. PAHO. Health conditions and trends. En: Health in the Americas Washington, D.C: PAHO; 2007. p. 58-207.
3. Castillo C. Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome--the Americas, 2003-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Oct 31;57(43):1176-9.
4. CDC. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome--United States, 1969-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Mar 25;54(11):279-82.
5. Banatvala J PC. Rubella viruses: perspectives in medical virology.p. 19-38; 2007.
6. OPS. Salud y desplazamiento en Colombia. Comparación de la situación de salud entre población en situación de desplazamiento y receptora en seis ciudades 2002 - 2003. 1-36. . 2005.
7. Castaño E. Evolución de las condiciones de vida y re estimación del indicador de calidad de vida para la ciudad de Medellín. Centro de Estudios de Opinión Universidad de Antioquia. 2005.
8. Heffernan JM, Smith RJ, Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. J R Soc Interface. 2005 Sep 22;2(4):281-93.
9. Diekmann O. Heesterbeeck JAP. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation. New York: John Wiley and Sons; 2000.
10. De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. Am J Epidemiol. 2000 Jun 1;151(11):1039-48; discussion 49-52.
11. Gay NJ. The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies. J Infect Dis. 2004 May 1;189 Suppl 1:S27-35.
12. Lilienfeld A, Lilienfeld D. Bases fundamentales: El enfoque epidemiológico de la enfermedad. Fundamentos de epidemiología. México: Fondo Ed. Interamericano: 1983.
13. Becker N. The uses of epidemic models. Biometrics. 1979 Mar;35(1):295-305.
14. Flahault A, Vergu E, Boelle PY. Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1). BMC Infect Dis. 2009;9:129.

15. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 15;160(6):509-16.
16. Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect.* 1988 Aug;101(1):1-20.
17. McKenzie FE, Samba EM. The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Aug;71(2 Suppl):94-6.
18. Academia de Ciencias URSS. Metodología del conocimiento científico. La Habana: Editorial de Ciencias Sociales; 1975.
19. Bailey N. The mathematical theory of epidemics. London: Charles Griffin; 1957.
20. Schafer L, Schnelle T. Los fundamentos de la visión sociológica de Ludwik Fleck de la teoría de la ciencia. Fleck L. La génesis y desarrollo de un hecho científico Madrid: Alianza Editorial; 1986. p. 9-38.
21. Academia de Ciencias de la URSS. La dialéctica y los métodos científicos generales de investigación. La Habana: Editorial de Ciencias Sociales; 1985.
22. Heesterbeek JA. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. *Acta Biotheor.* 2002;50(3):189-204.
23. Dietz K, Heesterbeek JA. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Math Biosci.* 2002 Nov-Dec;180:1-21.
24. Anderson RM. Discussion: the Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem. *Bull Math Biol.* 1991;53(1-2):3-32.
25. Kermack W.O Mckendrick G. Contribution to the mathematical theory of epidemics. *I Proc R Soc Lond A.* 1927(115):701-21.
26. Nishiura H, Inaba H. Emergence of the concept of the basic reproduction number from mathematical demography. *J Theor Biol.* 2007 Jan 21;244(2):357-64.
27. Hethcote H, Van Ark J. Epidemiological models for heterogeneous populations: proportionate mixing, parameter estimation, and immunization programs. *Mathematical Biosciences.* 1987;84(1):85-118.
28. Getz W. LSJ, Cross P., Bar David S., Johnson P., Porco T, Sanchez M. Modeling the Invasion and Spread of Contagious Diseases in Heterogeneous Populations. DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science. 2005:1-32.

29. Anderson RM, May RM. Spatial, temporal, and genetic heterogeneity in host populations and the design of immunization programmes. *IMA J Math Appl Med Biol.* 1984;1(3):233-66.
30. Hethcote HW. Measles and rubella in the United States. *Am J Epidemiol.* 1983 Jan;117(1):2-13.
31. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond).* 1983 Apr;90(2):259-325.
32. Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *Int J Epidemiol.* 1999 Dec;28(6):1176-84.
33. Amaku M, Coutinho FA, Azevedo RS, Burattini MN, Lopez LF, Massad E. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2003 May;67(5 Pt 1):051907.
34. Vynnycky E, Gay NJ, Cutts FT. The predicted impact of private sector MMR vaccination on the burden of Congenital Rubella Syndrome. *Vaccine.* 2003 Jun 20;21(21-22):2708-19.
35. Gomes MG, White LJ, Medley GF. Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection: epidemiological perspectives. *J Theor Biol.* 2004 Jun 21;228(4):539-49.
36. Brown C KM, Novotni D, Weber A. Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modeling. *Journal of Symbolic Computation.* 2006;41:1157-73.
37. Greenhalgh D. Vaccination in density-dependent epidemic models. *Bull Math Biol.* 1992 Sep;54(5):733-58.
38. Anderson R, May R. *Infectious diseases of humans: dynamics and control.* New York: Oxford University Press. 1992.
39. Masuda N, Konno N. Multi-state epidemic processes on complex networks. *J Theor Biol.* 2006 Nov 7;243(1):64-75.
40. Ospina J, Hincapie D. Mackendrick: A Maple Package Oriented to Symbolic Computational Epidemiology. *Lect Not in Comput Scienc.* 2006(3991):920-3.
41. Ospina Giraldo J, Hincapie Palacio D. Deterministic SIR (Susceptible-Infected-Removed) models applied to varicella outbreaks. *Epidemiol Infect.* 2008 May;136(5):679-87.
42. Hincapie Palacio D, Ospina Giraldo JF. Application of Whittle's stochastic threshold theorem to a chickenpox outbreak. *Rev Saude Publica.* 2006 Aug;40(4):656-62.

43. Hincapie D, Ospina J. Modelling epidemics: the case of severe acute respiratory syndrome in Canada. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007 Jan-Mar;9(1):117-28.
44. Dowdle W, Hopkins D. The eradication of infectious diseases: Dahlem Workshop reports. Chichester: John Wiley; 1998.
45. De Quadros CA. History and prospects for viral disease eradication. *Med Microbiol Immunol*. 2002 Oct;191(2):75-81.
46. Arita I, Wickett J, Nakane M. Eradication of infectious diseases: its concept, then and now. *Jpn J Infect Dis*. 2004 Feb;57(1):1-6.
47. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine*. 2001 May 14;19(25-26):3311-9.
48. Barrett S. Eradication versus control: the economics of global infectious disease policies. *Bull World Health Organ*. 2004 Sep;82(9):683-8.
49. Henderson DA. Smallpox eradication. *Public Health Rep*. 1980 Sep-Oct;95(5):422-6.
50. Soper F. Rehabilitation of the eradication concept in prevention of communicable diseases. *Public Health Reports*. 1965;80(10):855-69.
51. Breilh J. Epidemiología, economía, medicina y política. México: Editorial Fontamara; 1989.
52. Waitzkin H. One and a half centuries of forgetting and rediscovering: Virchow's lasting contributions to social medicine. *Social Medicine*. 2006;1(1):5-10.
53. Travis C, Lenhart S. Eradication of Infectious Diseases in Heterogeneous Populations *Mathematical Biosciences*. 1987;83:191-8.
54. Arita I, Nakane M, Fenner F. Public health. Is polio eradication realistic? *Science*. 2006 May 12;312(5775):852-4.
55. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999 Apr 29;354(1384):757-68.

---

## 2. La tesis

---

**Publicación 1 Artículo: the epidemic threshold theorem with social and contact heterogeneity**

# The epidemic threshold theorem with social and contact heterogeneity

Doracelly Hincapié Palacio<sup>1</sup>, Juan Ospina Giraldo<sup>2</sup>, Rubén Darío Gómez Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de epidemiología  
Facultad Nacional de Salud Pública  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia  
{doracely, rdgomez}@guajiros.udea.edu.co

<sup>2</sup>Logic and Computation Group  
Department of Physical Engineering  
School of Sciences and Humanities  
EAFIT University  
Medellín, Colombia  
jospina@eafit.edu.co

**Abstract.** The threshold theorem of an epidemic SIR model was compared when infectious and susceptible individuals have homogeneous and heterogeneous social status and when individuals of random networks have contact heterogeneity. Particularly the effect of vaccination in such models is considered when: individuals or nodes are exposed to impoverished, vaccination and loss of immunity. An equilibrium analysis and local stability of small perturbations about the equilibrium values were implemented using computer algebra. Numerical simulations were executed in order to describe the dynamic of transmission and changes of the basic reproductive rate. The implications of these results are examined around the threats to the global public health security.

**Keywords:** Threshold theorem, SIR model, Routh-Hurwitz theorem, basic reproductive rate, random networks, computer algebra.

## 1. Introduction

The 2007 World Health Report entitled *A safer future: global public health security in the 21st century*, outlines some of the human factors behind public health insecurity including inadequate investment in public health resulting from a false sense of security in the absence of infectious disease outbreaks; unexpected policy changes such as a decision temporarily to halt immunization and conflict situations when forced migration obliges people to live in overcrowded, unhygienic and impoverished conditions heightening the risk of epidemics, among others[1].

The need for global preparation in response to outbreaks of infectious diseases is important in conditions of poverty, overcrowding, malnutrition and deteriorating health care system, both in developed [2] and developing countries where such living conditions affects population health [3].

The mathematical and computational epidemiology is able to give elements for understanding the recent epidemics and pandemics that have threatened global health, through the threshold theorem, estimating the basic reproductive rate, that is, the average number of secondary cases of infection generated by a typical infectious individual in a population of susceptible [4].

Brown et al (2006) [5] presented a fully algorithmic method to determine the basic reproductive rate with homogeneous mixing between susceptible and infectious individuals corresponding to complex epidemic models. In this work we will consider the potential control by vaccination of infectious diseases, estimating the basic reproductive rate when population is divided in susceptible, infectious and removed including loss of immunity, when: a) the pattern of mixing

between susceptible and infectious is homogeneous b) the pattern of mixing is homogeneous but there are social heterogeneity described by a system of coupled differential equations between sub population classified by socio economic status and c) there are social and contact heterogeneity described by random networks. Given our problem demands analytical or symbolic solutions, we use computer algebra software, specifically Maple, using an automatic standard symbolic stability analysis. Numerical simulations were used to give sense to symbolic calculations.

## 2. Method

### 2.1. Homogeneous SIR model

To illustrate the kind of symbolic computation made in this work, in the following lines the standard symbolic stability analysis is summarized for a simplest SIR model described by the equations:

$$\frac{d}{dt} X(t) = -\beta X(t) Y(t) \quad (1) \quad \frac{d}{dt} Y(t) = \beta X(t) Y(t) - \gamma Y(t) \quad (2) \quad \frac{d}{dt} Z(t) = \gamma Y(t) \quad (3)$$

where  $X(t)$  represents the number of susceptible individuals at time  $t$ ,  $Y(t)$  is the number of infected individuals at time  $t$  and  $Z(t)$  represents the number of removed individuals at such instant of time. The infectiousness constant is denoted  $\beta$  and the removal constant is denoted  $\gamma$ . The invariant subspace for the system (1)-(3) is given by (4),

$$X(t) + Y(t) + Z(t) = N \quad (4) \quad Y = 0, X = X, Z = Z \quad (5) \quad X + Z = N \quad (6)$$

where  $N$  is a constant and represents the number of individuals in that population. The equilibrium configuration for the system (1)-(3) is only the point given by (5), which corresponds to a free disease configuration without infected-infectious individuals and only with susceptible and removed individuals. The point (5) according with (4) satisfies (6). The standard stability analysis is based on the spectrum of the Jacobian-matrix of the studied dynamical system. In the case of the system (1)-(3) the Jacobian is given by (7) and when it is evaluated in the point (5) is simplified to (8) for which eigenvalues are given by (9).

$$\begin{bmatrix} -Y\beta & -\beta X & 0 \\ Y\beta & \beta X - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{bmatrix} \quad (7) \quad \begin{bmatrix} 0 & -\beta X & 0 \\ 0 & \beta X - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{bmatrix} \quad (8) \quad 0, 0, \beta X - \gamma \quad (9)$$

Now according with the standard stability analysis, the point (5) is locally stable if all the eigenvalues (9) are smaller or equal to zero; it is to say when (10) is satisfied.

$$\beta X - \gamma \leq 0 \quad (10) \quad R_0 \leq 1 \quad (11) \quad R_0 = \frac{\beta X}{\gamma} \quad (12)$$

The inequality (10) is the thesis of the threshold theorem for the simple SIR model (1)-(3), and contains conditions under which an initial case or focus of infection can be amplified until epidemic scales. The inequality (10) is usually expressed in epidemiology as a critical condition in the form (11), where  $R_0$  is called the basic reproductive rate for diseases and in the particular case of a simple SIR model (1)-(3) assumes the form (12).

The equations (12) together with (11) indicate that three possible control measures to curtailing the epidemics are: do  $\beta \rightarrow 0$ , reduction of crowding; do  $\gamma \rightarrow \infty$ , increasing surveillance; and do  $X \rightarrow 0$ , increasing immunization. Note that for the simple SIR model (1)-(3), the condition (11) is a sufficient condition for local stability.

### 2.2. Heterogeneous SIR model

We consider here an extension of the simple SIR model (1)-(3), when population is divided in two sub-populations which are interacting between them and individuals in both subpopulations can make transitions from one subpopulation to the other. Equations of the extended SIR model considered here are:

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = -\beta_{1,1} X_1(t) Y_1(t) - \beta_{1,2} X_1(t) Y_2(t) - p_1 X_1(t) + q_1 Z_1(t) \quad (13)$$

$$\frac{d}{dt} Y_1(t) = \beta_{1,1} X_1(t) Y_1(t) + \beta_{1,2} X_1(t) Y_2(t) - \gamma_1 Y_1(t) \quad (14)$$

$$\frac{d}{dt} Z_1(t) = \gamma_1 Y_1(t) + p_1 X_1(t) - q_1 Z_1(t) \quad (15)$$

$$\frac{d}{dt} X_2(t) = -\beta_{2,2} X_2(t) Y_2(t) - \beta_{2,1} X_2(t) Y_1(t) - p_2 X_2(t) + q_2 Z_2(t) \quad (16)$$

$$\frac{d}{dt} Y_2(t) = \beta_{2,2} X_2(t) Y_2(t) + \beta_{2,1} X_2(t) Y_1(t) - \gamma_2 Y_2(t) \quad (17)$$

$$\frac{d}{dt} Z_2(t) = \gamma_2 Y_2(t) + p_2 X_2(t) - q_2 Z_2(t) \quad (18)$$

In the model (13)-(18), the considered population is divided in two subpopulations labeled 1 and 2; and each population is divided in the usual epidemiological classes Susceptible, Infected - infectious, Removed. The parameters of this model are:

$\beta_{1,1}$  : infectiousness from infected individuals of subpopulation 1, for susceptible of subpopulation 1.  $\beta_{1,2}$  : infectiousness from infected individuals of subpopulation 2, for susceptible of subpopulation 1.  $\beta_{2,1}$  : infectiousness from infected individuals of subpopulation 1, for susceptible of subpopulation 2.  $\beta_{2,2}$  : infectiousness from infected individuals of subpopulation 2, for susceptible of subpopulation 2.  $\gamma_1$  : remotion constant for subpopulation 1,  $\gamma_2$  : remotion constant for subpopulation 2.  $p_1$  : rate of continue vaccination of susceptible of subpopulation 1.  $p_2$  : rate of continue vaccination of susceptible of subpopulation 2.  $q_1$  : rate of continue lost of immunity for removed individuals of subpopulation 1.  $q_2$  : rate of continue lost of immunity for removed individuals of subpopulation 2.

For the model (13)-(18) the invariant space is

$$X_1(t) + Y_1(t) + Z_1(t) + X_2(t) + Y_2(t) + Z_2(t) = N \quad (19)$$

From other side, the model (13)-(18) incorporates also vaccination of susceptible people and the lost of immunity for removed (vaccinated) individuals. Then, the computational problem to be solved here consists in to obtain the explicit form of the basic reproductive rate for the extended SIR model described by equations (13)-(18). To solve such problem we use certain algorithm adapted from Brown et al [5].

### 2.3. SIR model with social and contact heterogeneity

The SIR model with social heterogeneity (13)-(18) is valid only when contact among individuals is described by a homogeneous mixture, but real human contacts are heterogeneous and in such case it is necessary to apply the theory of random networks. In consequence the relevant equations are now:

$$\frac{d}{dt} X_{1,k}(t) = -\beta_{1,1} X_{1,k}(t) k \Theta_{1,1} - \beta_{1,2} X_{1,k}(t) k \Theta_{1,2} + q_1 Z_{1,k}(t) - p_1 X_{1,k}(t) \quad (19A)$$

$$\frac{d}{dt} Y_{1,k}(t) = \beta_{1,1} X_{1,k}(t) k \Theta_{1,1} + \beta_{1,2} X_{1,k}(t) k \Theta_{1,2} - \gamma_1 Y_{1,k}(t) + a Y_{2,k}(t) \quad (19B)$$

$$\frac{d}{dt} Z_{1,k}(t) = \gamma_1 Y_{1,k}(t) - q_1 Z_{1,k}(t) + p_1 X_{1,k}(t) \quad (19C)$$

$$\frac{d}{dt} X_{2,k}(t) = -\beta_{2,1} X_{2,k}(t) k \Theta_{2,1} - \beta_{2,2} X_{2,k}(t) k \Theta_{2,2} + q_2 Z_{2,k}(t) - p_2 X_{2,k}(t) \quad (19D)$$

$$\frac{d}{dt} Y_{2,k}(t) = \beta_{2,1} X_{2,k}(t) k \Theta_{2,1} + \beta_{2,2} X_{2,k}(t) k \Theta_{2,2} - \gamma_2 Y_{2,k}(t) - a Y_{2,k}(t) \quad (19E)$$

$$\frac{d}{dt} Z_{2,k}(t) = \gamma_2 Y_{2,k}(t) - q_2 Z_{2,k}(t) + p_2 X_{2,k}(t) \quad (19F)$$

The equations (19A)-(19F) are the generalizations of the equations (13)-(18) when the contact heterogeneity is described by a network for which the nodes are individuals and the edges are social relations. The random networks are described via probability densities for a certain random variable which is named the degree of the network and it is denoted  $k$ . In the equation (19A),  $X_{1,k}(t)$  represents the probability that a randomly chosen node of the network be occupied by a susceptible individual of the class 1 with degree  $k$ , and so, the others dynamical variables. The parameters in (19A)-(19F) are the same in (13)-(18) and the following definitions are completing the model:

$E(k)_{1,1} = \sum_{k=0}^{\infty} k P_{1,1,k}$	$E(k)_{2,2} = \sum_{k=0}^{\infty} k P_{2,2,k}$	$E(k)_{2,1} = \sum_{k=0}^{\infty} k P_{2,1,k}$	$E(k)_{1,2} = \sum_{k=0}^{\infty} k P_{1,2,k}$
$E(k^2)_{1,1} = \sum_{k=0}^{\infty} k^2 P_{1,1,k}$	$E(k^2)_{2,2} = \sum_{k=0}^{\infty} k^2 P_{2,2,k}$	$E(k^2)_{2,1} = \sum_{k=0}^{\infty} k^2 P_{2,1,k}$	$E(k^2)_{1,2} = \sum_{k=0}^{\infty} k^2 P_{1,2,k}$
$\Theta_{1,1} = \frac{\sum_{k=0}^{\infty} k P_{1,1,k} Y_{1,k}(t)}{E(k)_{1,1}}$	$\Theta_{2,2} = \frac{\sum_{k=0}^{\infty} k P_{2,2,k} Y_{2,k}(t)}{E(k)_{1,1}}$	$\Theta_{2,1} = \frac{\sum_{k=0}^{\infty} k P_{2,1,k} Y_{1,k}(t)}{E(k)_{1,1}}$	$\Theta_{1,2} = \frac{\sum_{k=0}^{\infty} k P_{1,2,k} Y_{2,k}(t)}{E(k)_{1,1}}$

Where  $P_{i,j,k}$  represents the probability density for the degree  $k$  in the random network that underlies the social interactions between the sub-populations  $i$  and  $j$ , with  $i,j=1,2$ .

The more complex computational problem to be solved here consists in to obtain the explicit form of the basic reproductive rate for the more extended SIR model described by equations (19A)-(19F). To solve such complex problem we use again the adapted algorithm from Brown et al [5], jointly with papers [10,11] and the Maple package called *GraphTheory*.

### 3. Results

The following results are obtained, when our adapted algorithm is executed using as input the extended SIR model given by (13)-(18).

#### 3.1. Equilibrium Points

The equilibrium equations that result from (13)-(18) are

$$-\beta_{1,1} X_1 Y_1 - \beta_{1,2} X_1 Y_2 - p_1 X_1 + q_1 Z_1 = 0 \quad \beta_{1,1} X_1 Y_1 + \beta_{1,2} X_1 Y_2 - \gamma_1 Y_1 = 0 \quad \gamma_1 Y_1 + p_1 X_1 - q_1 Z_1 = 0$$

$$-\beta_{2,2} X_2 Y_2 - \beta_{2,1} X_2 Y_1 - p_2 X_2 + q_2 Z_2 = 0 \quad \beta_{2,2} X_2 Y_2 + \beta_{2,1} X_2 Y_1 - \gamma_2 Y_2 = 0 \quad \gamma_2 Y_2 + p_2 X_2 - q_2 Z_2 = 0$$

and the corresponding equilibrium points are:

Free disease equilibrium point  $\{ Y_2 = 0, Y_1 = 0, X_2 = X_2, X_1 = X_1, Z_1 = \frac{p_1 X_1}{q_1}, Z_2 = \frac{p_2 X_2}{q_2} \}$  (20)

Partial endemic equilibrium point ( $Y_1=0$ )  $\{ Y_1 = 0, Z_1 = 0, Z_2 = \frac{\gamma_2 (\beta_{2,2} Y_2 + p_2)}{\beta_{2,2} q_2}, X_1 = 0, Y_2 = Y_2, X_2 = \frac{\gamma_2}{\beta_{2,2}} \}$  (21)

Partial endemic equilibrium point ( $Y_2 = 0$ )  $X_2 = 0, X_1 = \frac{\gamma_1}{\beta_{1,1}}, Y_2 = 0, Y_1 = Y_1, Z_2 = 0, Z_1 = \frac{\gamma_1 (\beta_{1,1} Y_1 + p_1)}{\beta_{1,1} q_1}$  (22)

Full endemic equilibrium point  $\{ X_2 = X_2, Z_1 = \frac{\gamma_1 (-Y_1 \beta_{2,2} X_2 \beta_{1,1} + Y_1 \beta_{2,1} X_2 \beta_{1,2} + Y_1 \gamma_2 \beta_{1,1} - p_1 \beta_{2,2} X_2 + p_1 \gamma_2)}{(-\beta_{2,2} X_2 \beta_{1,1} + \beta_{2,1} X_2 \beta_{1,2} + \gamma_2 \beta_{1,1}) q_1},$   
 $Y_2 = -\frac{Y_1 \beta_{2,1} X_2}{\beta_{2,2} X_2 - \gamma_2}, X_1 = -\frac{\gamma_1 (\beta_{2,2} X_2 - \gamma_2)}{-\beta_{2,2} X_2 \beta_{1,1} + \beta_{2,1} X_2 \beta_{1,2} + \gamma_2 \beta_{1,1}},$   
 $Z_2 = -\frac{X_2 (\gamma_2 Y_1 \beta_{2,1} - p_2 \beta_{2,2} X_2 + p_2 \gamma_2)}{(\beta_{2,2} X_2 - \gamma_2) q_2}, Y_1 = Y_1 \}$  (23)

### 3.2. Jacobian-of the system

The Jacobian of the system (13)-(18) has the form

$$\begin{bmatrix} -\beta_{1,1} Y_1 - \beta_{1,2} Y_2 - p_1 & -\beta_{1,1} X_1 & q_1 & 0 & -\beta_{1,2} X_1 & 0 \\ \beta_{1,1} Y_1 + \beta_{1,2} Y_2 & \beta_{1,1} X_1 - \gamma_1 & 0 & 0 & \beta_{1,2} X_1 & 0 \\ p_1 & \gamma_1 & -q_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_{2,1} X_2 & 0 & -\beta_{2,2} Y_2 - \beta_{2,1} Y_1 - p_2 & -\beta_{2,2} X_2 & q_2 \\ 0 & \beta_{2,1} X_2 & 0 & \beta_{2,2} Y_2 + \beta_{2,1} Y_1 & \beta_{2,2} X_2 - \gamma_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_2 & \gamma_2 & -q_2 \end{bmatrix} \quad (24)$$

### 3.3. Results of stability Analysis for free disease state.

The Jacobian (24) evaluated at the free-disease point (20) gives

$$\begin{bmatrix} -p_1 & -\beta_{1,1} X_1 & q_1 & 0 & -\beta_{1,2} X_1 & 0 \\ 0 & \beta_{1,1} X_1 - \gamma_1 & 0 & 0 & \beta_{1,2} X_1 & 0 \\ p_1 & \gamma_1 & -q_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_{2,1} X_2 & 0 & -p_2 & -\beta_{2,2} X_2 & q_2 \\ 0 & \beta_{2,1} X_2 & 0 & 0 & \beta_{2,2} X_2 - \gamma_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_2 & \gamma_2 & -q_2 \end{bmatrix} \quad (24A)$$

and the corresponding characteristic polynomial is

$$\lambda^2 (q_2 + \lambda + p_2) (\lambda^2 + \lambda \gamma_1 - \lambda \beta_{1,1} X_1 + \lambda \gamma_2 - \lambda \beta_{2,2} X_2 - \beta_{2,2} X_2 \gamma_1 - \beta_{1,2} X_1 \beta_{2,1} X_2 + \gamma_1 \gamma_2 + \beta_{2,2} X_2 \beta_{1,1} X_1 - \gamma_2 \beta_{1,1} X_1) (\lambda + q_1 + p_1) = 0,$$

and the eigenvalues are determined by

$$\lambda = 0,$$

$$\lambda = -p_1 - q_1,$$

$$\lambda = -p_2 - q_2,$$

$$\lambda^2 + (\gamma_1 - \beta_{1,1} X_1 - \beta_{2,2} X_2 + \gamma_2) \lambda + \gamma_1 \gamma_2 - \beta_{1,2} X_1 \beta_{2,1} X_2 + \beta_{2,2} X_2 \beta_{1,1} X_1 - \beta_{2,2} X_2 \gamma_1 - \gamma_2 \beta_{1,1} X_1 = 0$$

Then the conditions for local stability of the free-disease point (20) are

$$0 < \beta_{1,1} X_1 \beta_{2,2} X_2 - \beta_{1,1} X_1 \gamma_2 - \gamma_1 \beta_{2,2} X_2 + \gamma_1 \gamma_2 - \beta_{1,2} X_1 \beta_{2,1} X_2, \quad 0 < -\beta_{1,1} X_1 - \beta_{2,2} X_2 + \gamma_2 + \gamma_1,$$

which are reduced to

$$0 < \frac{\beta_{1,1} N_1 q_1 \beta_{2,2} N_2 q_2}{(q_1 + p_1)(q_2 + p_2)} - \frac{\beta_{1,1} N_1 q_1 \gamma_2}{q_1 + p_1} - \frac{\gamma_1 \beta_{2,2} N_2 q_2}{q_2 + p_2} + \gamma_1 \gamma_2 - \frac{\beta_{1,2} N_1 q_1 \beta_{2,1} N_2 q_2}{(q_1 + p_1)(q_2 + p_2)} \quad (25)$$

$$0 < -\frac{\beta_{1,1} N_1 q_1}{q_1 + p_1} - \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2}{q_2 + p_2} + \gamma_2 + \gamma_1 \quad (26)$$

The conditions (25) and (26) are compacted as

$$R_0 < 1 \quad \rho_0 < 1 \quad (27)$$

where  $R_0$  and  $\rho_0$  are defined as

$$R_0 = \frac{\frac{\beta_{1,2} N_1 q_1 \beta_{2,1} N_2 q_2}{(q_2 + p_2)(q_1 + p_1)} + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \gamma_1}{q_2 + p_2} + \frac{\gamma_2 \beta_{1,1} N_1 q_1}{q_1 + p_1}}{\gamma_1 \gamma_2 + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \beta_{1,1} N_1 q_1}{(q_2 + p_2)(q_1 + p_1)}} \quad \rho_0 = \frac{\frac{\beta_{1,1} N_1 q_1}{q_1 + p_1} + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2}{q_2 + p_2}}{\gamma_1 + \gamma_2} \quad (28)$$

The conditions for local instability of the free-disease point (20) are:  $\rho_0 > 1$  whatever being the value of  $R_0$ ; or  $\rho_0 < 1$  but now with  $R_0 > 1$ . It is remarkable that the condition  $R_0 > 1$  is not a sufficient condition for local instability. More over the condition  $R_0 < 1$  is not sufficient condition for local stability. From the mathematical point of view this peculiar behavior of  $R_0$  is a consequence of the application of the Routh-Hurwitz theorem to the characteristic polynomial associated with the jacobian (24A).

### 3.4. Results of stability analysis for partial endemic state

For the equilibrium point (21) the corresponding eigenvalues are determined now by

$$\lambda = 0$$

$$\lambda^2 + (q_1 + \beta_{1,2} Y_2 + \gamma_1 + p_1) \lambda + p_1 \gamma_1 + \gamma_1 \beta_{1,2} Y_2 + \beta_{1,2} Y_2 q_1 + q_1 \gamma_1 = 0 \quad (29)$$

$$\lambda^2 + (\beta_{2,2} Y_2 + p_2 + q_2) \lambda + \gamma_2 \beta_{2,2} Y_2 + \beta_{2,2} Y_2 q_2 = 0 \quad (30)$$

The stability conditions in this case are automatically satisfied given that all coefficients in (29) and (30) are positive. This means that the partial endemic equilibrium (21) is always locally stable when exists and the condition for this is

$$\text{that } 0 \leq -\gamma_2 q_2 - p_2 \gamma_2 + N_2 \beta_{2,2} q_2, \quad \text{or equivalently } 1 \leq \frac{N_2 \beta_{2,2} q_2}{\gamma_2 (q_2 + p_2)}$$

Similarly for the other partial endemic point given by (22), such point is always locally stable when exists and the condition for this is that  $1 \leq \frac{N_1 \beta_{1,1} q_1}{\gamma_1 (p_1 + q_1)}$

### 3.5. Results of the stability analysis for full endemic state

For full endemic equilibrium point (23), the corresponding results are very large and hard to handle yet using computer algebra. In this point it is necessary use the Routh-Hurwitz theorem but the resulting inequalities are difficult to manipulate and simplify. According with our computations we are conjecturing that the full endemic state (23) is locally stable when exists but the conditions for this are biologically more restrictive.

### 3.6. Threshold theorem for a model with transitions among subpopulations

When to the model (13)-(18) is added a term of transition between subpopulations the following system is obtained

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_1(t) &= -\beta_{1,1} X_1(t) Y_1(t) - \beta_{1,2} X_1(t) Y_2(t) + q_1 Z_1(t) - p_1 X_1(t) \\ \frac{d}{dt} Y_1(t) &= \beta_{1,1} X_1(t) Y_1(t) + \beta_{1,2} X_1(t) Y_2(t) - \gamma_1 Y_1(t) + a Y_2(t) \\ \frac{d}{dt} Z_1(t) &= \gamma_1 Y_1(t) - q_1 Z_1(t) + p_1 X_1(t) \\ \frac{d}{dt} X_2(t) &= -\beta_{2,1} X_2(t) Y_1(t) - \beta_{2,2} X_2(t) Y_2(t) + q_2 Z_2(t) - p_2 X_2(t) \\ \frac{d}{dt} Y_2(t) &= \beta_{2,1} X_2(t) Y_1(t) + \beta_{2,2} X_2(t) Y_2(t) - \gamma_2 Y_2(t) - a Y_2(t) \\ \frac{d}{dt} Z_2(t) &= \gamma_2 Y_2(t) - q_2 Z_2(t) + p_2 X_2(t) \end{aligned}$$

where  $a$  is the transition rate from the subpopulation 2 to the subpopulation 1. In this case the equilibrium points are

$$Y_1 = 0, Y_2 = 0, Z_1 = \frac{p_1 X_1}{q_1}, Z_2 = \frac{p_2 X_2}{q_2}, X_1 = X_1, X_2 = X_2 \quad (30)$$

$$Y_2 = 0, X_2 = 0, Z_2 = 0, Y_1 = Y_1, X_1 = \frac{\gamma_1}{\beta_{1,1}}, Z_1 = \frac{\gamma_1 (Y_1 \beta_{1,1} + p_1)}{\beta_{1,1} q_1} \quad (31)$$

The equilibrium point (30) is locally stable when the following inequalities are satisfied

$$R_0 < 1, \quad \rho_0 < 1 \quad (32)$$

where

$$R_0 = \frac{\frac{(\gamma_2 + a) \beta_{1,1} N_1 q_1}{q_1 + p_1} + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \gamma_1}{q_2 + p_2} + \frac{\beta_{1,2} N_1 q_1 \beta_{2,1} N_2 q_2}{(q_2 + p_2)(q_1 + p_1)} + \frac{a q_2 N_2 \beta_{2,1}}{q_2 + p_2}}{\gamma_1 (\gamma_2 + a) + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \beta_{1,1} N_1 q_1}{(q_2 + p_2)(q_1 + p_1)}} \quad (33)$$

$$\rho_0 = \frac{\frac{\beta_{1,1} N_1 q_1}{q_1 + p_1} + \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2}{q_2 + p_2}}{a + \gamma_1 + \gamma_2} \quad (34)$$

The equilibrium point (31) is locally stable when exists.

### 3.7. Numerical simulations of the threshold theorem.

Finally we make simulations of the threshold theorem given by (32), (33) and (34).

#### 3.7.1. Example with instability

For numerical computations and by computational reasons we put  $\beta=b$  ,  $\gamma =g$  . The values for the first numerical simulation are:

$$b[1,1]:=0.730;b[1,2]:=0.60;b[2,1]:=0.640;b[2,2]:=0.830;a:=0.4;p[1]:=0.2;p[2]:=0.3;N[1]:=100;N[2]:=100;g[1]:=0.4;g[2]:=0.6;q[1]:=0.3;q[2]:=0.5;$$

for these values the critical parameters (33) and (34) take the values:

$$\rho_0 = 68.33928571 \quad R_0 = 0.6691015500$$

Then according with the threshold theorem (32)-(34) in this case the instability is expected and in fact such is this case given the corresponding eigenvalues are

$$-0.5551115123 \cdot 10^{-16}, -0.5000000000, 85.47767353, 8.797326471, -0.8000000000, \\ 0.1110223025 \cdot 10^{-15}$$

and the instability is clearly manifested. All this is reconfirmed by the graphics in figure 1 that are showing that an epidemic is occurring: the number of infected individuals is exponentially increasing with the time.

#### 3.7.2. Example with stability

In this example the numerical values as

$$b[1,1]:=0.730;b[1,2]:=0.60;b[2,1]:=0.640;b[2,2]:=0.830;a:=0.4;p[1]:=0.2;p[2]:=0.3;N[1]:=100;N[2]:=100;g[1]:=150.4;g[2]:=160.6;q[1]:=0.3;q[2]:=0.5;$$

and the corresponding critical parameters take the values:

$$\rho_0 = 0.3072414900 \quad R_0 = 0.6157772679$$

For these values the stability is expected and it is observed given that the eigenvalues are

$$0., -0.5000000000, -146.0409482, -69.68405181, -0.8000000000, -0.1387778781 \cdot 10^{-16}$$

and the figures 2 shows that the disease dies out.

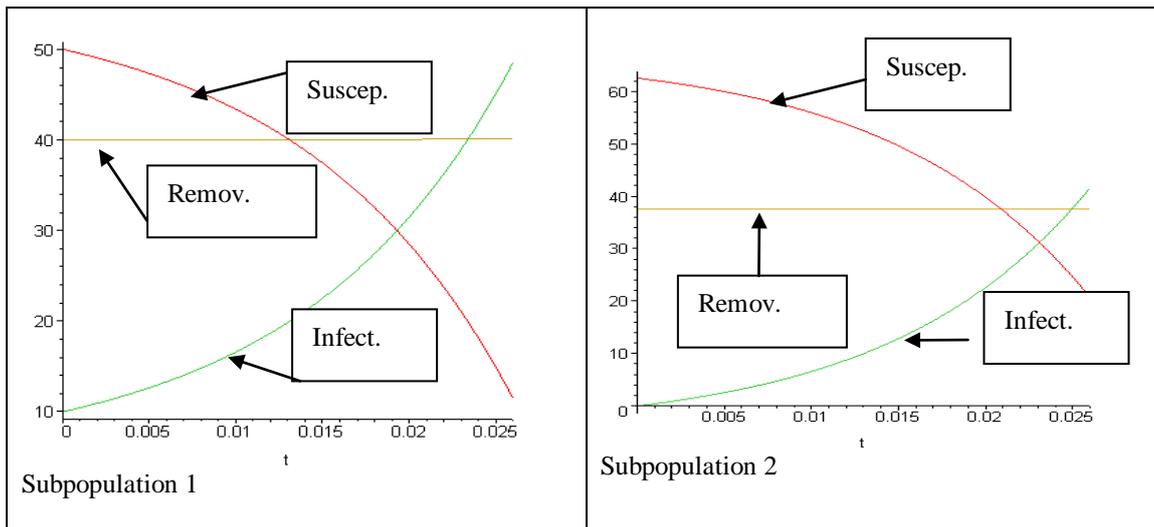


Figure 1. Epidemic curves for two subpopulations. The case of instability of the free-disease point is illustrated. The epidemic occurs and the number of infected individuals is exponentially increasing with the time.

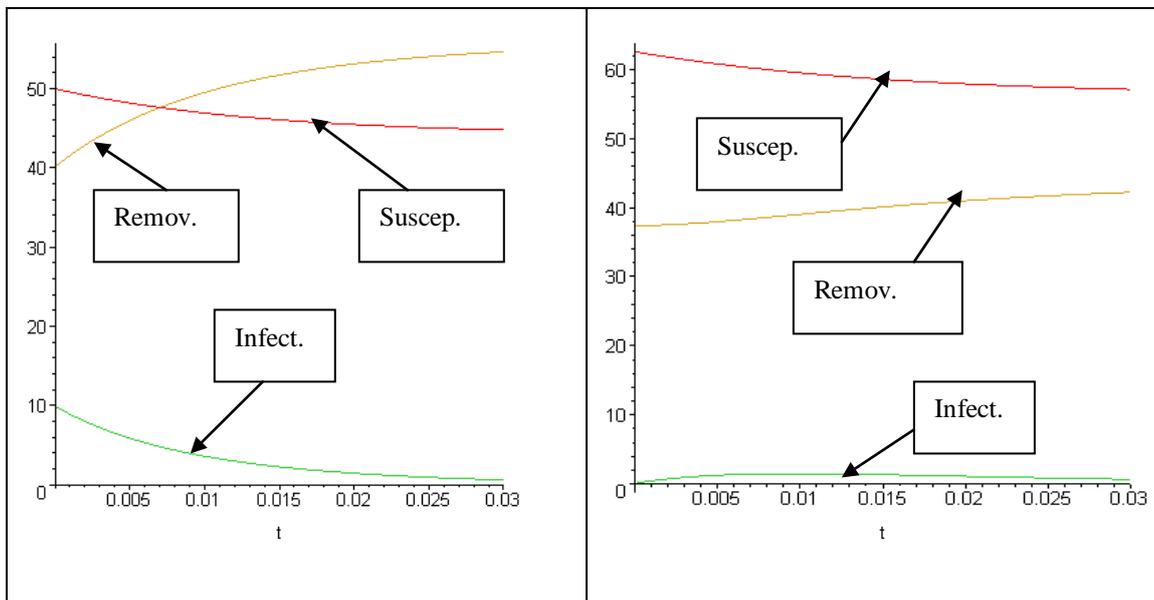


Figure 2. Epidemic curves of two subpopulations. The case of stability of the free-disease point is illustrated. The epidemic does not occur and the number of infected individuals is exponentially decreasing with the time until the infection dies out.

### 3.8. Example with networks

For the system (19A)-(19F) in subsection 2.3, the conditions for local stability of the free-disease point (20) are again  $R_0 < 1$  and  $\rho_0 < 1$  but now with the following expressions:

$$R_0 = \left( \frac{N_1 q_1 \beta_{1,1} E(k^2)_{1,1}}{(q_1 + p_1) \gamma_1 E(k)_{1,1}} + \frac{q_2 N_2 \beta_{2,2} E(k^2)_{2,2}}{(q_2 + p_2) (\gamma_2 + a) E(k)_{2,2}} \right. \\ \left. + \frac{\beta_{2,1} N_2 q_2 \beta_{1,2} N_1 q_1 E(k^2)_{2,1} E(k^2)_{1,2}}{(q_1 + p_1) (q_2 + p_2) \gamma_1 (\gamma_2 + a) E(k)_{2,1} E(k)_{1,2}} + \frac{a q_2 N_2 \beta_{2,1} E(k^2)_{2,1}}{(q_2 + p_2) \gamma_1 (\gamma_2 + a) E(k)_{2,1}} \right) \\ \left/ \left( \frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \beta_{1,1} N_1 q_1 E(k^2)_{2,2} E(k^2)_{1,1}}{(q_1 + p_1) (q_2 + p_2) \gamma_1 (\gamma_2 + a) E(k)_{2,2} E(k)_{1,1}} + 1 \right) \right. \quad (35)$$

$$\rho = \frac{N_1 q_1 \beta_{1,1} E(k^2)_{1,1}}{(q_1 + p_1) (a + \gamma_1 + \gamma_2) E(k)_{1,1}} + \frac{N_2 q_2 \beta_{2,2} E(k^2)_{2,2}}{(q_2 + p_2) (a + \gamma_1 + \gamma_2) E(k)_{2,2}} \quad (36)$$

We use the probability densities for simulating the degree of random networks given in the figure 3.

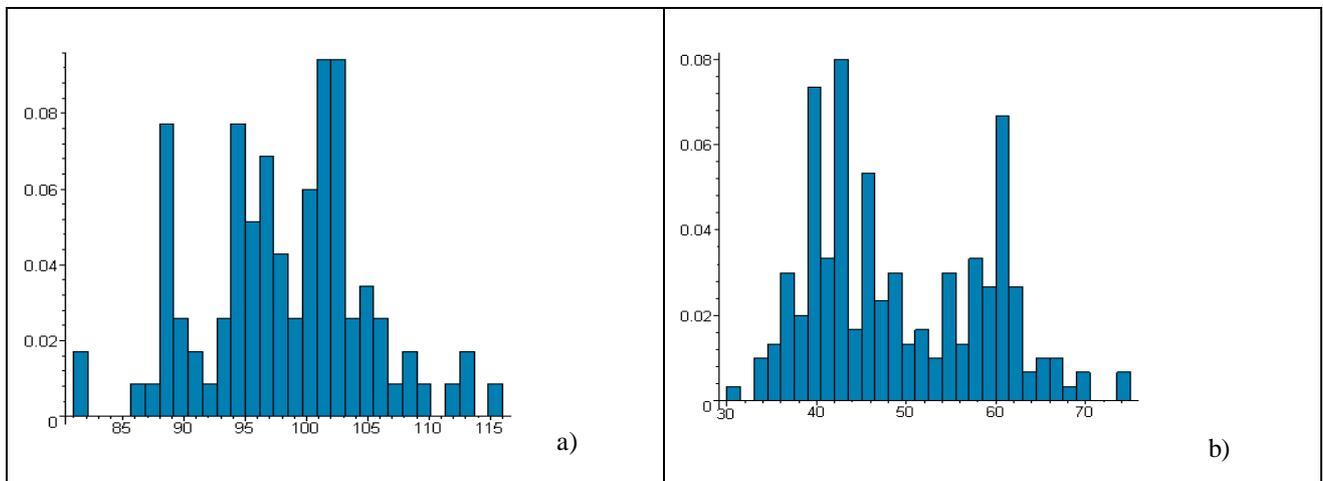


Figure 3. Probability densities for the degree of random networks used in simulations

The probability density in a) of the figure 3 is a simulation of  $P_{1,1,k}$  and  $P_{2,2,k}$ . The probability density in b) is a simulation of  $P_{1,2,k}$  and  $P_{2,1,k}$ .

Using (35) and (36) with the parameter values given in the example with instability in the subsection 3.7.1 we obtain:

$$R_0 = 0.1692344514 \quad \rho = 6739.249284$$

Which again correspond to local instability. In contrast when the parameter values given in the example with stability in the subsection 3.7.2, are replaced in (35) and (36) we obtain

$$R_0 = 0.2349813387 \quad \rho = 30.29848747$$

and these values indicate that the instability is generated. All this shows that the contact heterogeneity induces local instability.

#### 4. Conclusions

In this work, a threshold theorem for a SIR epidemic model with social heterogeneity with transitions among socio economic status and with contact heterogeneity described via random networks was derived and simulated using computer algebra software.

The original contribution to the symbolic computational epidemiology of this work consists in the explicit forms of the threshold theorem for the SIR epidemic model with social and contact heterogeneity implemented in Maple. This algorithm is a direct implementation of the standard stability analysis for linear and non-linear dynamical systems. We apply the Routh-Hurwitz theorem for characteristic polynomials of Jacobians evaluated over equilibrium points. The crucial step is when the large set of Routh-Hurwitz inequalities are reduced to only few inequalities from which is direct to extract the threshold theorem and the explicit form of the basic reproductive rate. In general it is hard problem to solve inequalities using computer algebra and precisely one of most important contributions of Brown [5] is justly a computerized method to handle very large sets of Routh-Hurwitz inequalities. In this work the implementation of the standard symbolic stability analysis, was made in a semi-automatic manner, like an intermediate stage between computations only by hand [9] and computations completely automatic [5]. The ideal is a fully automatic procedures applied to determine the threshold theorems corresponding to complex epidemic models, including models with spatial degrees of freedom [7,8].

Usually, the basic reproductive rate is the most important indicator for estimating measures to control epidemics but when social and contact heterogeneity are considered, other thresholds must be monitored as part of global preparation in response to outbreaks of infectious diseases. When susceptible and infectious individual have homogeneous mixing, the free diseases equilibrium point is locally stable if  $R_0 < 1$ , that is, the epidemic can be controlled. If interactions between susceptible and infectious individuals of low and high socio economic status is analyzed,  $R_0 < 1$  is not sufficient condition for local stability because additionally  $\rho_0 < 1$ . If there is contact heterogeneity between and within of subpopulations described by random networks,  $R_0 < 1$  and  $\rho_0 < 1$  must be satisfied for local stability, but  $\rho_0$  could be much higher than 1 even if  $R_0 < 1$ , then the epidemic could not be controlled even with vaccination.

#### Acknowledgment

This work was supported in part by Colciencias - Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología "Francisco José de Caldas" (Contract number 241-2007)

#### References

- [1] World Health Organization. The World Health Report 2007. A safer future: global public health security in the 21st century, Geneva, 2007.
- [2] Kleven M. and Luman E. U.S. Children Living in and Near Poverty Risk of Vaccine-Preventable Diseases. *Am J Prev Med* 2001;20(4S):41–46
- [3] Andre F et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; DOI: 10.2471/BLT.07.040089.
- [4] Diekmann O., Heesterbeek J.A.P. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. New York: John Wiley and Sons; 2000
- [5] Christopher W. Brown, M'hammed El Kahoui, Dominik Novotni, Andreas Weber Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modeling. *Journal of Symbolic Computation* 2006; 41: 1157–1173.
- [6] Charles J Mode, Candace K Sleeman. *Stochastic Process in Epidemiology: HIV/AIDS, Other Infectious Disease and Computers*. Singapore: World Scientific, 2000.

- [7] Ospina J, Hincapié D. Mackendrick: A Maple Package Oriented to Symbolic Computational Epidemiology. International Conference on Computational Science Lecture Notes in computer science 2006; 3991: 920-923.
- [8] Hincapié D, Ospina J. Spatial Epidemic Patterns Recognition Using Computer Algebra. Biosurveillance 2007: LNCS 4506 , 216-221, 2007.
- [9] Greenhalgh D. Vaccination in Density-Dependent Epidemic Models, Bulletin of Mathematical Biology 1992; 54 (5): 733-758.
- [10] Masuda Naoki, Konno Norio. Multi-state epidemic processes on complex networks, Journal of Theoretical Biology, 243, 64-75 (2006). ArXiv:cond-mat/0504329.
- [11] Chowell Gerardo, Hiroshi Nishiura, Quantifying the transmission potential of pandemic influenza, to appear in Physics of Life Reviews, arXiv:0711.3088,2007.

---

**Publicación 2 Artículo: epidemic thresholds in SIR and SIIR models applying an algorithmic method**

# Epidemic Thresholds in SIR and SIIR Models Applying an Algorithmic Method

Doracelly Hincapié P.<sup>1</sup>, Juan Ospina G.<sup>2</sup>, Anthony Uyi Afuwape<sup>3</sup>,  
and Ruben D. Gómez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública Universidad de Antioquia  
doracely@guajiros.udea.edu.co, rdgomez@guajiros.udea.edu.co

<sup>2</sup> Grupo de Lógica y Computación, Universidad EAFIT  
jospina@eafit.edu.co

<sup>3</sup> Grupo de Modelamiento en Ecuaciones Diferenciales, Universidad de Antioquia  
aafuwape@matematicas.udea.edu.co

**Abstract.** Epidemic thresholds were deduced and simulated from SIR models of Susceptible – Infected – Recovered individuals, through local stability analysis of the disease free and endemic equilibrium, with an algorithmic method. One and two types of infected individuals were modeled, considering the influence of sub clinical, undiagnosed or unrecognized infected cases in disease transmission.

**Keywords:** Mathematical model, basic reproduction number.

## 1 Introduction

Recently, Brown et al. [1], proposed an algorithm for symbolic deduction of the basic reproductive rate through a local analysis of the disease-free state and endemic equilibrium.

The basic reproductive rate ( $R_0$ ) is a critical magnitude or epidemic threshold that helps to understand the dynamics of emerging and re emerging disease transmission, identify measures to prevent and control epidemics and establish criteria for elimination / eradication of diseases. [2]

$R_0$  measures the average number of secondary cases generated by a primary case during its period of infectivity, when the case is introduced into a partially susceptible population. [3],[4]

When  $R_0$  is the critical parameter deduced from a SIR model with homogeneous mixing between susceptible and infectious individuals,  $R_0$  is a ratio between the infection rate of susceptible individuals and the recovered rate of infected individuals and multiplied by the susceptible size of population. [4]

Epidemic threshold is established according to  $R_0$ : If  $R_0 > 1$ , there will be instability of disease and outbreaks will occur because susceptible individuals accumulate long enough to start the outbreak or the infection rate is higher than the recovered rate. If  $R_0 < 1$ , there will be stability of disease, outbreak will be minor or will not occur at all because there are less susceptible individuals or there is a lower

infection rate than the recovered rate by increasing of immunization, quarantine or mortality. [1]

A disease-free equilibrium is one in which all dependent variables corresponding to the presence of the disease in the population are zero. This equilibrium is asymptotically stable, if after a long period of time a state involving a small number of infected individuals will converge back to this disease-free equilibrium i.e.,  $R_0 < 1$ . It will be unstable, if secondary cases of the disease are generated i.e.,  $R_0 > 1$ . [1]

Brown et al., analyzed the epidemic threshold in the following models in differential equations: the SEIRS model (susceptible, exposed –not yet infected-, infected, recovered –currently immuned-; the SEIT model adding a group T of individuals under treatment for the disease, the MSEIRS model whose newborn children of mothers (M) who are immune to a specific disease are passively protected by maternal antibodies for a certain time and the SIS model (susceptible, infected and vaccinated). [1]

These authors discussed the desirability of symbolic computation to analyze the properties of the parameters and influence of these in the epidemic threshold with an algorithmic approach that avoids tedious work by hand. [1]

This work continues Brown's algorithm by comparing the epidemic threshold in the SIR model with a single infected state and the SIIR model with two infected states. In both cases, the influence of immunization rate and loss of immunity rate are analyzed.

Modeling two infected states is important to understand the dynamics of transmission of sub clinical infections or asymptomatic cases, unrecognized or undiagnosed cases and diseases with different levels of severity. This is especially important when "undiagnosed" infected individuals may influence the transmission of infection, either by threatening the reemergence of the disease or limiting its elimination, such as influenza, SARS, polio, rubella, some sexually transmitted diseases, among others. [5], [6], [7]

## 2 Methods

An epidemic model is defined by a system of differential equations which describes the evolution of the number of individuals in each state of the epidemic process. [2], [8].

The SIR model reflects transitions from susceptible state to infected state when individuals have effective contact, according to the infection rate ( $\beta$ ). Similarly, infected individuals are transferred to recovery state according to the recovery rate ( $\gamma$ ), through isolation and recovery of infected individuals or through immunization of susceptible individuals [8].

In the SIIR model, susceptible individuals may be transferred to infected state number 1 (clinical, diagnosed, and recognized) or to the infected state number 2 (sub clinical, undiagnosed, and unrecognized), according to the infection rate  $\beta_1$  and  $\beta_2$ , respectively. Similarly, infected individuals in each state are transferred to recovery state at the recovery rate  $\gamma_1$  and  $\gamma_2$ . Immunization of susceptible individuals ( $p$ ) and loss of immunity of recovered individuals ( $q$ ) are analyzed in both models.

Throughout this paper we assume that birth and death rates ( $\mu$ ) are equal keeping a constant host population size, the population is homogeneously mixed and transmission is according to the mass-action principle. [8]

Epidemic thresholds are deduced through an analysis of local stability with a semiautomatic algorithm. [1] The algorithm is implemented in Maple 11 (Maplesoft Inc, Ontario Canada) and simulations are executed showing epidemic thresholds when there are changes of critical population size ( $N=10$ ,  $N=100$ ,  $N=1000$ ). Packages for Groebner basis and Polynomial Ideals are exploited using as a background the power packages “LinearAlgebra” and “LargeExpressions”.

## 2.1 The SIR Model

The system of equations describing the change in time of susceptible  $X(t)$ , infected  $Y(t)$ , and recovered  $Z(t)$  individuals, without immunization and loss of immunity rate, is:

$$\frac{d}{dt} X(t) = \mu N - \beta X(t) Y(t) - \mu X(t) \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt} Y(t) = \beta X(t) Y(t) - \gamma Y(t) - \mu Y(t) \quad (2)$$

$$\frac{d}{dt} Z(t) = \gamma Y(t) - \mu Z(t) \quad (3)$$

## 2.2 The SIR Model with Immunization and Loss of Immunity

The differential equations are:

$$\frac{d}{dt} X(t) = \mu N - \beta X(t) Y(t) - p X(t) + q Z(t) - \mu X(t) \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt} Y(t) = \beta X(t) Y(t) - \gamma Y(t) - \mu Y(t) \quad (5)$$

$$\frac{d}{dt} Z(t) = \gamma Y(t) + p X(t) - q Z(t) - \mu Z(t) \quad (6)$$

## 2.3 The SIIR Model

This model describes the epidemics with four states: Susceptible individuals  $X(t)$ , Infected individuals of type 1-  $Y_1(t)$  (clinical, diagnosed, recognized), Infected individuals of type 2 -  $Y_2(t)$  (sub clinical, undiagnosed, unrecognized) and Recovered individuals  $Z(t)$ . Immunization and loss of immunity rates are not included in this model.

$$\frac{d}{dt} X(t) = \mu N - \beta_1 X(t) Y_1(t) - \beta_2 X(t) Y_2(t) - \mu X(t) \quad (7)$$

$$\frac{d}{dt} Y_1(t) = \beta_1 X(t) Y_1(t) - \gamma_1 Y_1(t) - \mu Y_1(t) \quad (8)$$

$$\frac{d}{dt} Y_2(t) = \beta_2 X(t) Y_2(t) - \gamma_2 Y_2(t) - \mu Y_2(t) \quad (9)$$

$$\frac{d}{dt} Z(t) = \gamma_1 Y_1(t) + \gamma_2 Y_2(t) - \mu Z(t) \quad (10)$$

## 2.4 The SIIR Model with Immunization and Loss of Immunity

The corresponding system of equations is now:

$$\frac{d}{dt} X(t) = \mu N - \beta_1 X(t) Y_1(t) - \beta_2 X(t) Y_2(t) - \mu X(t) - p X(t) + q Z(t) \quad (11)$$

$$\frac{d}{dt} Y_1(t) = \beta_1 X(t) Y_1(t) - \gamma_1 Y_1(t) - \mu Y_1(t) \quad (12)$$

$$\frac{d}{dt} Y_2(t) = \beta_2 X(t) Y_2(t) - \gamma_2 Y_2(t) - \mu Y_2(t) \quad (13)$$

$$\frac{d}{dt} Z(t) = \gamma_1 Y_1(t) + \gamma_2 Y_2(t) - \mu Z(t) + p X(t) - q Z(t) \quad (14)$$

## 3 Results

### 3.1 Analysis of Local Stability

The points of diseases-free and endemic equilibrium of each model are presented in Table 1. The SIR models have a unique epidemic threshold with the presence of a single point of disease -free and endemic equilibrium, regardless of the presence of immunization and loss of immunity rates.

The SIIR models have both disease-free equilibrium states as endemic equilibrium states. This model exhibits two critical magnitudes corresponding to the basic reproductive rate of two sub-populations of infected individuals considered separately.

Details of the algorithm implementation are presented only to the SIIR model with immunization and loss of immunity rates.

**Theorem 1.** The system (11)-(14) admits the following equilibrium points:

$$a) \left\{ Z = \frac{p N}{\mu + q + p}, Y_1 = 0, Y_2 = 0, X = \frac{(\mu + q) N}{\mu + q + p} \right\}$$

$$b) \left\{ \begin{aligned} Y_2 &= -\frac{\mu^2 + p\mu - \mu N\beta_2 + \mu\gamma_2 + \mu q - qN\beta_2 + q\gamma_2 + p\gamma_2}{\beta_2(\mu + \gamma_2 + q)}, Y_1 = 0, X = \frac{\gamma_2 + \mu}{\beta_2}, \\ Z &= \frac{-\mu\gamma_2 + p\gamma_2 + p\mu + N\beta_2\gamma_2 - \gamma_2^2}{\beta_2(\mu + \gamma_2 + q)} \end{aligned} \right\}$$

**Table 1.** Disease free and endemic equilibrium points and thresholds by SIR and SIIR model, with or without immunization rate (p) and loss of immunity rate (q)

Model	Disease free- equilibrium	Thresholds
SIR	$\{X = N, Z = 0, Y = 0\}$	$R_0 = \frac{N\beta}{\gamma + \mu}$
SIR pq	$Z = \frac{pN}{\mu + p + q}, Y = 0, X = \frac{(q + \mu)N}{\mu + p + q}$	$R_0 = \frac{N\beta(q + \mu)}{(\mu + p + q)(\gamma + \mu)}$
SIIR	$\{X = N, Y_2 = 0, Y_1 = 0, Z = 0\}$	$R_{0,1} = \frac{N\beta_1}{\gamma_1 + \mu}$ $R_{0,2} = \frac{N\beta_2}{\gamma_2 + \mu}$
SIIR pq	$Z = \frac{pN}{\mu + q + p}, X = \frac{(\mu + q)N}{\mu + q + p}, Y_1 = 0, Y_2 = 0$	$R_{0,1} = \frac{\beta_1(q + \mu)N}{(\mu + q + p)(\gamma_1 + \mu)}$ $R_{0,2} = \frac{\beta_2(q + \mu)N}{(\mu + q + p)(\gamma_2 + \mu)}$
Model	Endemic equilibrium	Thresholds
SIR	$Z = \frac{\gamma(N\beta - \gamma - \mu)}{\beta(\gamma + \mu)}, Y = \frac{\mu(N\beta - \gamma - \mu)}{\beta(\gamma + \mu)}, X = \frac{\gamma + \mu}{\beta}$	$R_0 = \frac{N\beta}{\gamma + \mu}$
SIR pq	$X = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, Z = -\frac{-p\gamma - p\mu - N\beta\gamma + \gamma^2 + \mu\gamma}{\beta(\gamma + q + \mu)},$ $Y = -\frac{p\gamma + p\mu - qN\beta + q\gamma + \mu q - \mu N\beta + \mu\gamma + \mu^2}{(\gamma + q + \mu)\beta}$	$R_0 = \frac{N\beta(q + \mu)}{(\mu + p + q)(\gamma + \mu)}$
SIIR	a) $\{Y_1 = -\frac{\mu(-N\beta_1 + \gamma_1 + \mu)}{\beta_1(\gamma_1 + \mu)}, Z = -\frac{\gamma_1(-N\beta_1 + \gamma_1 + \mu)}{\beta_1(\gamma_1 + \mu)}, Y_2 = 0, X = \frac{\gamma_1 + \mu}{\beta_1}\}$ b) $\{X = \frac{\gamma_2 + \mu}{\beta_2}, Y_1 = 0, Y_2 = -\frac{\mu(-N\beta_2 + \gamma_2 + \mu)}{\beta_2(\gamma_2 + \mu)}, Z = -\frac{\gamma_2(-N\beta_2 + \gamma_2 + \mu)}{\beta_2(\gamma_2 + \mu)}\}$	a) $R_{0,1} := \frac{N\beta_1}{\gamma_1 + \mu}$ , b) $R_{0,2} := \frac{N\beta_2}{\gamma_2 + \mu}$
SIIR	a)	a)

**Table 1.** (continued)

pq	$\left\{ Y_1 = -\frac{\mu^2 + p\mu - \mu N\beta_1 + \mu\gamma_1 + \mu q - qN\beta_1 + q\gamma_1 + p\gamma_1}{\beta_1(\mu + \gamma_1 + q)}, Y_2 = 0, X = \frac{\gamma_1 + \mu}{\beta_1}, \right.$ $Z = \frac{-\mu\gamma_1 + p\gamma_1 + p\mu + N\beta_1\gamma_1 - \gamma_1^2}{\beta_1(\mu + \gamma_1 + q)} \left. \right\}$	$R_{0,1} = \frac{\beta_1(\mu + q)N}{(\gamma_1 + \mu)(\mu + q + p)}$
b)	$\left\{ Y_2 = -\frac{\mu^2 + p\mu - \mu N\beta_2 + \mu\gamma_2 + \mu q - qN\beta_2 + q\gamma_2 + p\gamma_2}{\beta_2(\mu + \gamma_2 + q)}, Y_1 = 0, X = \frac{\gamma_2 + \mu}{\beta_2}, \right.$ $Z = \frac{-\mu\gamma_2 + p\gamma_2 + p\mu + N\beta_2\gamma_2 - \gamma_2^2}{\beta_2(\mu + \gamma_2 + q)} \left. \right\}$	$R_{0,2} := \frac{\beta_2(q + \mu)N}{(\mu + q + p)(\gamma_2 + \mu)}$

c)

$$\left\{ Y_1 = -\frac{\mu^2 + p\mu - \mu N\beta_1 + \mu\gamma_1 + \mu q - qN\beta_1 + q\gamma_1 + p\gamma_1}{\beta_1(\mu + \gamma_1 + q)}, Y_2 = 0, X = \frac{\gamma_1 + \mu}{\beta_1}, \right.$$

$$Z = \frac{-\mu\gamma_1 + p\gamma_1 + p\mu + N\beta_1\gamma_1 - \gamma_1^2}{\beta_1(\mu + \gamma_1 + q)} \left. \right\}$$

Proof:

Equations of equilibrium

$$\mu N - \beta_1 X Y_1 - \beta_2 X Y_2 - \mu X - p X + q Z = 0 \tag{15}$$

$$\beta_1 X Y_1 - \gamma_1 Y_1 - \mu Y_1 = 0 \tag{16}$$

$$\beta_2 X Y_2 - \gamma_2 Y_2 - \mu Y_2 = 0 \tag{17}$$

$$\gamma_1 Y_1 + \gamma_2 Y_2 - \mu Z + p X - q Z = 0 \tag{18}$$

Resolving (15)-(18) was obtained a), b) y c)

**Theorem 2.** In the system (11)-(14), the disease – free equilibrium point is locally stable if and only if,  $R_{0,1} < 1$  and  $R_{0,2} < 1$ , where

$$R_{0,1} = \frac{\beta_1(q + \mu)N}{(\mu + q + p)(\gamma_1 + \mu)}, \quad R_{0,2} = \frac{\beta_2(q + \mu)N}{(\mu + q + p)(\gamma_2 + \mu)}$$

Proof:

The Jacobian of the system (11)-(14) evaluated at the disease – free equilibrium point is:

$$\begin{bmatrix} -\mu - p & -\frac{\beta_1 (\mu + q) N}{\mu + q + p} & -\frac{\beta_2 (\mu + q) N}{\mu + q + p} & q \\ 0 & \frac{\beta_1 (\mu + q) N}{\mu + q + p} - \gamma_1 - \mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_2 (\mu + q) N}{\mu + q + p} - \gamma_2 - \mu & 0 \\ p & \gamma_1 & \gamma_2 & -\mu - q \end{bmatrix},$$

and the corresponding stability conditions are

$$0 < \mu^2 + p \mu - \mu N \beta_1 + \mu \gamma_1 + \mu q - q N \beta_1 + q \gamma_1 + p \gamma_1$$

$$0 < \mu^2 + p \mu - \mu N \beta_2 + \mu \gamma_2 + \mu q - q N \beta_2 + q \gamma_2 + p \gamma_2 .$$

These two stability conditions can be rewritten respectively as  $R_{0,1} < 1$  and  $R_{0,2} < 1$ , where

$$R_{0,1} = \frac{\beta_1 (\mu + q) N}{(\gamma_1 + \mu) (\mu + q + p)}, \quad R_{0,2} = \frac{\beta_2 (\mu + q) N}{(\gamma_2 + \mu) (\mu + q + p)} .$$

**Theorem 3.** In the system (11)-(14), the first point of the endemic equilibrium is locally stable when it exists, that is, when  $R_{0,2} > 1$ , where

$$R_{0,2} := \frac{\beta_2 (q + \mu) N}{(\mu + q + p) (\gamma_2 + \mu)}$$

Proof:

The Jacobian for the first endemic equilibrium point is:

$$AAIIPq2 := \begin{bmatrix} \frac{\mu q - q N \beta_2 + q \gamma_2 + \mu^2 + p \mu - \mu N \beta_2 + \mu \gamma_2 + p \gamma_2}{\mu + q + \gamma_2} - \mu - p & -\frac{\beta_1 (\gamma_2 + \mu)}{\beta_2} & -\mu - \gamma_2 & q \\ 0 & \frac{\beta_1 (\gamma_2 + \mu)}{\beta_2} - \gamma_1 - \mu & 0 & 0 \\ -\frac{\mu q - q N \beta_2 + q \gamma_2 + \mu^2 + p \mu - \mu N \beta_2 + \mu \gamma_2 + p \gamma_2}{\mu + q + \gamma_2} & 0 & 0 & 0 \\ p & \gamma_1 & \gamma_2 & -q - \mu \end{bmatrix}$$

and the corresponding stability condition is:  $R_{0,2} > 1$ ; where

$$R_{0,2} := \frac{\beta_2 (q + \mu) N}{(\mu + q + p) (\gamma_2 + \mu)} .$$

Finally, given that

$$Y_2 = \frac{(\gamma_2 + \mu) (R_{0,2} - 1) (\mu + q + p)}{\beta_2 (\mu + \gamma_2 + q)},$$

The condition of existence of the first endemic state is  $R_{0,2} > 1$ .

**Theorem 4.** In the system (11)-(14), the second point of the endemic equilibrium is locally stable when it exists, that is, when  $R_{0,1} > 1$ , where

$$R_{0,1} = \frac{\beta_1 (\mu + q) N}{(\gamma_1 + \mu) (\mu + q + p)}$$

Proof: In analogy with the demonstration of Theorem 3.

### 3.2 Numerical Simulations

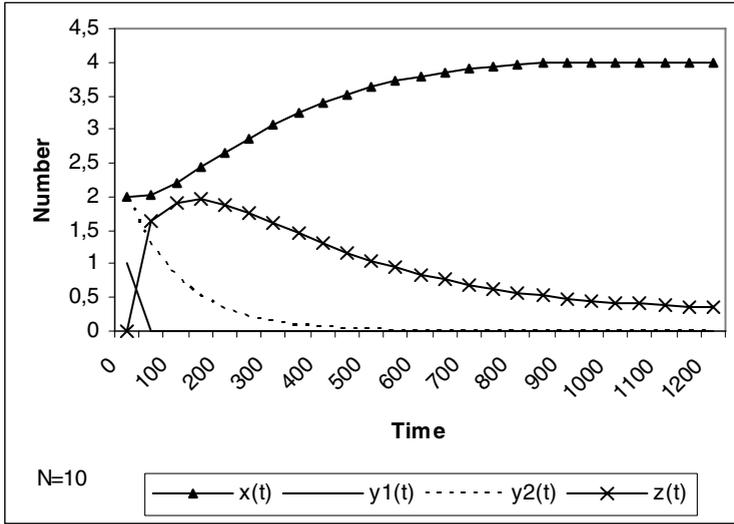
The Table 2 shows numerical simulation of epidemic thresholds and mathematical expressions for  $y_1(t)$  clinical and  $y_2(t)$  subclinical cases, with different critical population sizes and according to Theorem 2. Parameter values correspond to data from rubella (infection rate ~ incidence rate) in Latin America and the Caribbean in 1998, a few years after the start of mass vaccination against rubella. It is assumed a relationship 2:1 of clinical to subclinic infection, because 30-40% of rubella cases are subclinical.[9]

In the first simulation,  $R_{0,1} < 1$  and  $R_{0,2} < 1$ , there is not epidemic outbreak. The Figure 1 a) shows the corresponding epidemic curves and the typical behaviour of stability are observed: the number of infected individuals is decreased to zero and finally only susceptible and recovered individuals remain; which means there is not an outbreak.

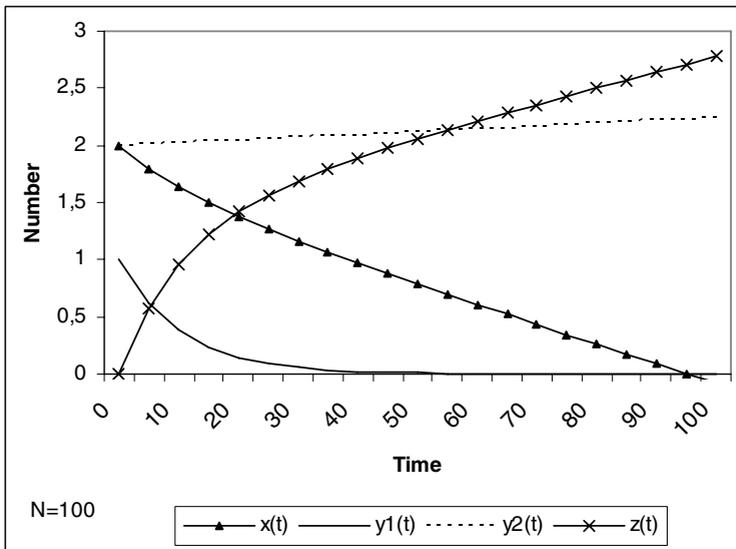
The Table 2 shows the second numerical simulation corresponding with the case when  $R_{0,1} < 1$  and  $R_{0,2} > 1$ . We observe explicitly that  $y_1(t)$  decays exponentially but  $y_2(t)$  grows exponentially, which is a symptom of instability, and in this case there is partially developed outbreak. The Figure 1b) shows the corresponding epidemic curves and the typical behaviour of instability: the number of susceptible individuals is decreased to zero and the number of infected people grows exponentially, which means there is a partially developed outbreak.

**Table 2.** Simulations of epidemic thresholds and prevalence of clinical and subclinical cases according to the critical population size

Simulation	Critical population size N	$R_{0,1}$ (clinical cases)	$R_{0,2}$ (sub clinical cases)	$y_1(t)$ Prevalence of clinical cases	$y_2(t)$ Prevalence of sub clinical cases
1	10	0,019	0,112	$y_1(t)=e^{(-0,11^*t)}$	$y_2(t)=2^*e^{(-0,008^*t)}$
2	100	0,195	1,123	$y_1(t)=e^{(-0,09^*t)}$	$y_2(t)=2^*e^{(-0,001^*t)}$
3	1000	1,955	11,143	$y_1(t)=e^{(0,11^*t)}$	$y_2(t)=2^*e^{(0,10^*t)}$

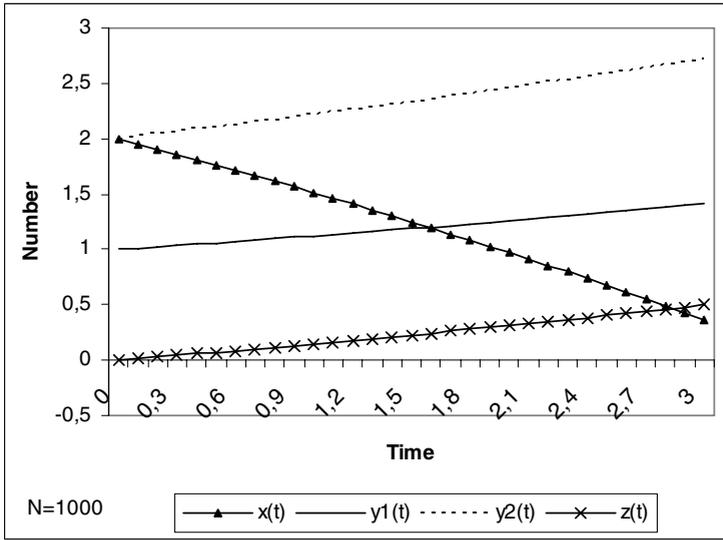


(a)



(b)

**Fig. 1.** Simulations of susceptible individuals ( $x(t)$ ), clinical infected individuals ( $y_1(t)$ ), subclinical infected individuals ( $y_2(t)$ ), and removed individuals ( $z(t)$ ) by time, according to the critical population size: a)  $N=10$ , b)  $N=100$ , c)  $N=1000$ . Parameter values: Clinical infection rate ( $\beta_1$ )= 0,00025; subclinical infection rate ( $\beta_2$ )=0,00012; natality/mortality rate ( $\mu$ )=0,00002; loss of immunity rate ( $q$ )=0,003; immunization rate ( $p$ )=0,0002; recovery rate of clinical cases ( $\gamma_1$ )=0,12; recovery rate of sub clinical cases ( $\gamma_2$ )=0,01.



(c)

Fig. 1. (continued)

Finally, the Table 2 shows the third numerical simulation corresponding with the case when  $R_{0,1} > 1$  and  $R_{0,2} > 1$ . We observe explicitly that both  $y_1(t)$  and  $y_2(t)$  grow exponentially with the time, which is a sign of instability, and in this case there is a fully developed outbreak. The Figure 1b) shows the corresponding epidemic curves and the typical behaviour of instability: the number of susceptible individuals is decreased to zero and the number of infected people grows exponentially, which means there is a fully developed outbreak.

### 4 Discussion

The Table 1 shows that the simple SIR model only has one critical parameter,  $R_0$ . In contrast, according with Theorem 2, the SIIR model has two critical parameters, namely  $R_{0,1}$  and  $R_{0,2}$ . It is a consequence of the introduction of two type of infected states: clinical and sub-clinical individuals. More over, the stability condition for the simple SIR model is merely  $R_0 < 1$ ; but the stability condition for the SIIR model is more stringent because the Theorem 2 demands  $R_{0,1} < 1$  and  $R_{0,2} < 1$ . The endemic states are more difficult to compute than the disease-free states. In general, computation of the endemic states demands the application of tools in computational commutative algebra and algebraic geometry. [10]

The epidemiology of sub clinical infections is largely unknown because there is not a reliable method to diagnose such infections, and follow-up studies about loss of immunity rate are scarce. However, from a theoretical point of view, studies about the effect of these sub clinical infections on the levels of infection, and the effect of waning and boosting of immunity on levels of infection in individuals with low (but

detectable) levels of immunity, who have experienced mild or sub clinical infections on contact with the virus, have been analyzed. [11], [12], [13].

The usefulness of this model is the theoretical illustration of two thresholds when considering clinical and sub clinical cases, although there are no real values of parameters for simulating the behavior of the disease with sub clinical infection. Simulation with rubella incidence in Latin America and the Caribbean in 1998 reflect the pattern of disease occurrence, although there are no data on infection rate for sub clinical infection over time. [9]

The algebraic expressions of the basic reproductive rate of the SIIR model give a synthesis of all epidemic parameters in the model and for this reason it is possible to appreciate the modifications of the basic reproductive rate when one or several epidemic parameters are altered, including cases when numerical values of such parameters are unknown and hard to obtain. It permits to derive control measures tending to reduce the basic reproductive rate, such as quarantine, surveillance, vaccination, education, sanitation, and so on.

This study describes the dynamics of the disease with two types of infected individuals but does not compare intervention strategies which could be useful especially when stochastic approaches of transmission in communities of households are considered. [6] However, it is observed that an epidemic with two type of infected people, according to a SIIR model, is more difficult to control than an epidemic ruled by the simple SIR model with only clinical infected individuals. Intensive contact tracing, syndromic surveillance and innovations in case detection could be required, when sub clinical and clinical infected individuals are considered. [4,6,13,14]

## References

1. Brown, C., El Kahoui, M., Novotni, D., Weber, A.: Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modelling. *Journ. Symb. Comp.* 41, 1157–1163 (2006)
2. Anderson, R.M., May, R.M.: *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, New York (1992)
3. Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P.: *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. John Wiley and Sons, New York (2000)
4. Chowell, G., Hengartner, N.W., Castillo-Chavez, C., Fenimore, P.W., Hyman, J.M.: The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda. *Journal of Theoretical Biology* 229(1), 119–126 (2004)
5. Hsua, S.-B., Hsieh, Y.-H.: On the Role of Asymptomatic Infection in Transmission Dynamics of Infectious Diseases. *Bulletin of Mathematical Biology* 70, 134–155 (2008)
6. Ball, F., Becker, N.: Control of transmission with two types of infection. *Mathematical Biosciences* 200, 170–187 (2006)
7. Águas, R., Gonçalves, G., Gabriela, M., Gomes, M.: Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing Transmisión. *Lancet Infect. Dis.* 6, 112–117 (2006)
8. Bailey, N.T.J.: *The mathematical theory of epidemics*, p. 194. Charles Griffin and company limited, London (1957)
9. Panamerican Health Organization. *Health conditions and trends. Health in the Americas*, edn. Washington, DC, pp. 58–207 (2007)

10. Ospina, J., Hincapie, D.: Mackendrick: A Maple Package Oriented to Symbolic Computational Epidemiology. In: Alexandrov, V.N., van Albada, G.D., Sloot, P.M.A., Dongarra, J. (eds.) ICCS 2006. LNCS, vol. 3991, pp. 920–923. Springer, Heidelberg (2006)
11. Glass, K., Grenfell, B.T.: Waning immunity and subclinical measles infections in England. *Vaccine* 22, 4110–4116 (2004)
12. Glass, K., Grenfell, B.T.: Antibody Dynamics in Childhood Diseases: Waning and Boosting of Immunity and the Impact of Vaccination. *J. theor. Biol.* 221, 21–131 (2003)
13. Van Boven, M., Melker, H., Schellekens, J., Kretzschmar, M.: Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands. *Mathematical Biosciences* 164, 161–182 (2000)
14. Eames, K., Keeling, M.: Contact tracing and disease control. *Proc. R. Soc. Lond. B* 270, 2565–2571 (2003)

---

**Publicación 3 Poster en evento internacional de epidemiología: thresholds for subclinical disease elimination in heterogeneous population applied to rubella**

# THRESHOLDS FOR SUB CLINICAL DISEASE ELIMINATION IN HETEROGENEOUS POPULATION APPLIED TO RUBELLA



Facultad Nacional de Salud Pública  
Héctor Abad Gómez

Doracelly Hincapié P.(1), Juan Ospina G.(2),  
Ruben D. Gómez A.(1), Anthony Yui Afuwape (3)

(1) Grupo de Epidemiología  
Facultad Nacional de Salud Pública Universidad de Antioquia  
doracelly@guajiros.udea.edu.co, rdgomez@guajiros.udea.edu.co

(2) Grupo de Lógica y Computación  
Programa de Ingeniería Física, Escuela de Ciencias y humanidades,  
Universidad EAFIT, jospina@eafit.edu.co

(3) Grupo de Modelamiento en Ecuaciones Diferenciales, Departamento de Matemática  
Universidad de Antioquia, afuwape@matematicas.udea.edu.co

Medellín, Colombia



COLCIENCIAS  
COLOMBIA

## OBJECTIVE

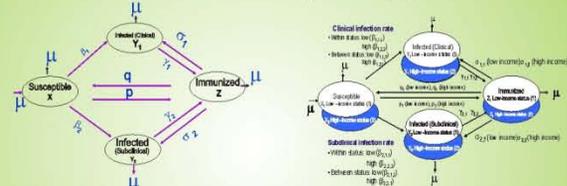
To compare thresholds for disease elimination (usually named the basic reproductive rate) applied to rubella with clinical and sub clinical infections, when there is homogeneous and heterogeneous population by two socio economic status (low and high- income status).



## METHOD

Deterministic models on differential equations are designed (Figure 1). Thresholds for disease elimination are derived with the Brown algorithm<sup>1</sup> on Maple 11(Maplesoft Inc). An automatic stability analysis and the Routh- Hurwitz's theorem were obtained. Simulations are executed for rubella, taking into account global incidence rate of Latin America and the Caribbean<sup>2</sup>.

Figure 1 Flowchart of the model with clinical and sub clinical infected individuals in a homogeneous and heterogeneous population



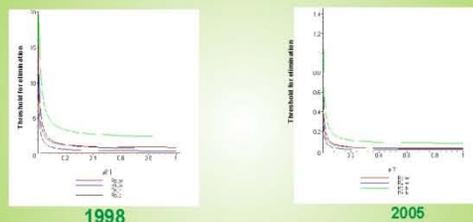
Susceptible individuals are infected in a  $\beta_1$  clinical infection rate and  $\beta_2$  sub clinical infection rate. They increase according to  $\lambda$ , mortality rate and loss of immunity rate. They decrease in  $\mu$ , mortality rate and loss of immunity rate and  $\nu$  by loss of vaccine-induced immunity.

Immunized individuals include natural immunity for clinical( $\beta_1$ ) and subclinical infection ( $\beta_2$ ) rates and immunity vaccine-induced according to immunization by vaccination rate. There is clinical infection( $\beta_1$ ) and subclinical infection ( $\beta_2$ ) by loss of vaccine-induced immunity.

a) Clinical and sub clinical infected individuals in a homogeneous population

b) Clinical and sub clinical infected in a heterogeneous population by two socioeconomic statuses an interactions of susceptible and infected individuals within and between statuses.

Figure 3 Simulation of thresholds for rubella elimination by immunization rate, assuming a heterogeneous population, taking into account global incidence rate of rubella in Latin America and the Caribbean, 1998 and 2005



Four thresholds for rubella elimination should be achieved: a) thresholds for clinical infection, when there is interaction between socioeconomic status ( $R_{w,c} < 1$ ) and interaction within socioeconomic status ( $R_{w,w,c} < 1$ ); and b) thresholds for sub clinical infection, when there is interaction between socioeconomic status ( $R_{w,s} < 1$ ) and interaction within socioeconomic status ( $R_{w,w,s} < 1$ ).

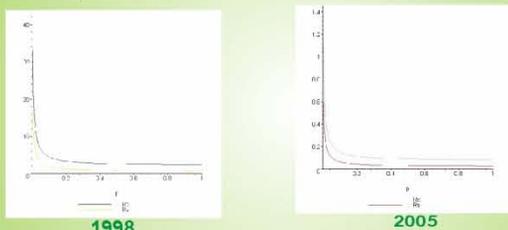
**IF YOU WOULD LIKE TO REPLICATE THE MODEL, THESE PARAMETER VALUES AND MATHEMATICAL EXPRESSIONS OF THRESHOLDS FOR ELIMINATION, MAY BE USEFUL!!! ....**

**HOWEVER, DO NOT FORGET THE MOST IMPORTANT THING: THE CENTRAL MESSAGE OF THE MODEL AND EMAILS OF AUTHORS**

## RESULTS

Explicit algebraic expressions for thresholds were deduced. Models had both disease-free and endemic equilibrium states. The model on homogeneous population showed two thresholds for clinical ( $R_c$ ) and sub clinical infections ( $R_g$ ), separately. If a heterogeneous population by two socioeconomic statuses were considered, four thresholds would be achieved for diseases elimination. (Figures 2 and 3)

Figure 2 Simulation of thresholds for rubella elimination by immunization rate, assuming a homogeneous population, taking into account global incidence rate of rubella in Latin America and the Caribbean, 1998 and 2005



Thresholds for rubella elimination should be achieved both for clinical ( $R_c$ ) and sub clinical ( $R_g$ ) infections. In 1998,  $R_c$  and  $R_g$  would be bigger than one. Thus, rubella elimination could not be achieved even with high immunization rate. In 2005 threshold for rubella elimination could be achieved because  $R_c < 1$  and  $R_g < 1$ .

## Parameters values

	Homogeneous population		Heterogeneous population	
	1998	2005	1998	2005
Global incidence rate:	2.8E-01	1 E-02	2.8 E-01	-01 1E-02
$\beta_1$	3 E-01	1.0E-02	$\beta_{1,1}$	3E-01 1E-02
$\beta_2$	1.5E-01	5 E-03	$\beta_{2,1}$	1E-03 1E-05
$\mu$	6 E-03	6 E-03	$\beta_{2,2}$	1.5E-01 5E-03
$\nu$	1 E-08	1 E-08	$\beta_{2,3}$	6 E-04 5E-09
$\sigma_1$	5 E-02	5 E-02	$\beta_{2,4}$	7.8 E-02 2.6 E-05
$\sigma_2$	2.5E-02	2.5E-02	$\beta_{1,2}$	5 E-03 5 E-05
$\tau_1$	1 E-03	1 E-03	$\beta_{1,4}$	6 E-03 6 E-03
$\tau_2$	5 E-04	5 E-04	$\beta_{1,6}$	2 E-03 2E-03
			$\sigma_1$	1E-08 1E-08
			$\sigma_2$	1E-09 1E-09
			$\sigma_3$	5E-02 5E-02
			$\sigma_4$	8.3E-03 8.3E-03
			$\sigma_5$	1.7E-02 1.7E-02
			$\sigma_6$	2.5E-02 2.5E-02
			$\tau_{1,1}$	1E-03 1E-03
			$\tau_{2,2}$	5E-03 5E-03
			$\tau_{1,2}$	1E-02 1E-02
			$\tau_{2,1}$	5E-04 5E-04

## Thresholds for elimination

Homogeneous population	Heterogeneous population
$R_c = \frac{\beta_1}{\mu + \nu}$	$R_{c,1} = \frac{\beta_{1,1}}{\mu + \nu}$
$R_g = \frac{\beta_2}{\mu + \nu}$	$R_{g,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu}$
$R_{w,c} = \frac{\beta_1}{\mu + \nu + \sigma_1}$	$R_{w,c,1} = \frac{\beta_{1,1}}{\mu + \nu + \sigma_1}$
$R_{w,w,c} = \frac{\beta_1}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2}$	$R_{w,w,c,1} = \frac{\beta_{1,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2}$
$R_{w,s} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu}$	$R_{w,s,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu}$
$R_{w,w,s} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1}$	$R_{w,w,s,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1}$
$R_{w,w,s,2} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2}$	$R_{w,w,s,2,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2}$
$R_{w,w,s,3} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3}$	$R_{w,w,s,3,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3}$
$R_{w,w,s,4} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4}$	$R_{w,w,s,4,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4}$
$R_{w,w,s,5} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5}$	$R_{w,w,s,5,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5}$
$R_{w,w,s,6} = \frac{\beta_2}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5 + \sigma_6}$	$R_{w,w,s,6,1} = \frac{\beta_{2,1}}{\mu + \nu + \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5 + \sigma_6}$

## REFERENCES

- Brown C., El Kahoui M, Novotni D., Weber A. Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modeling. Journ Symb Comp 2006; 41:1157-1163.
- Panamerican Health Organization. Health conditions and trends. Health in the Americas 2007 Edition. Washington DC: 2007. p. 88-207.

---

**Publicación 4 Artículo: contact tracing in asymptomatic diseases under elimination**

# Contact tracing in asymptomatic diseases under elimination

Doracelly Hincapié-P<sup>1</sup>, Rubén Darío Gómez-A<sup>1</sup>, Juan Ospina-G<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Epidemiology Group, University of Antioquia, <sup>2</sup> Logic and Computation Group, EAFIT University, Medellín –Colombia.

## OBJECTIVE

This study analyzes the critical tracing fraction ( $f_c$ ) to eliminate diseases like rubella when both asymptomatic and symptomatic cases are considered.

## BACKGROUND

Contact tracing, potentially identifies new cases of a disease from an index case and therefore prevents the spread of infection. This strategy is particularly useful to control minor outbreaks during elimination of diseases when the incidence of disease is low. In asymptomatic cases, contact tracing allows recognizing undiagnosed people who may possibly transmit the infection [1]. The critical tracing fraction ( $f_c$ ) has been previously used [1] from estimation of the basic reproductive rate ( $R_0$ ), the expected number of secondary cases generated by a single infectious individual in a partially susceptible population [2].  $R_0$  is deduced, as a ratio between the infection rate ( $\beta$ ) and recovery rate ( $\gamma$ ), including symptomatic and asymptomatic cases, to  $R_0 < 1$  namely to eliminate a disease. This is applied to rubella, whose cases are asymptomatic of 20-40%. The goal is to eliminate rubella and congenital rubella syndrome in Latin America and the Caribbean in 2010[3].

## METHODS

The critical tracing fraction is estimated from  $R_0$  ( $f_c = 1 - 1/R_0$ ).  $R_0$  is deduced with a standard local analysis of stability from two models: a SIR (Susceptible-symptomatic Infected-Recovered) model and a SIIR (Susceptible-asymptomatic Infected - symptomatic Infected-Recovered) model [4].  $f_c$  is simulated for different a number of contacts per individual and probability of disease transmission ( $w = \beta/\gamma + \beta$ ). Parameters values are chosen according to the epidemiological profile of rubella in Latin America and the Caribbean: a mortality rate (2000-2005) of  $6.0 \times 1000$ , a loss of immunity of  $1 \times 10^{-8}$ , a recovery rate for symptomatic infected of  $1 \times 10^{-3}$  and for asymptomatic infected of  $5 \times 10^{-4}$ . An immunization rate of 95% is assumed [3]. Sensitivity analyses to changing parameter values were examined.

## RESULTS

In symptomatic cases, fifty five contacts should be traced if  $f_c = 90\%$  and a transmission probability of 0, 2 (90% of 60 contacts per individual) to sustain rubella elimination with an immunization rate of 95%. If  $f_c = 50\%$ , five contacts should be traced (50% of 10 contacts per individual) (Figure 1a). In asymptomatic cases, with a  $f_c = 90\%$  and a transmission probability

of 0, 2, ninety cases should be traced (90% of 100 contacts per individual) and ten contacts should be traced (50% of 20 contacts per individual) with a  $f_c = 50\%$  and a transmission probability of 0,2, (Figure 1b).

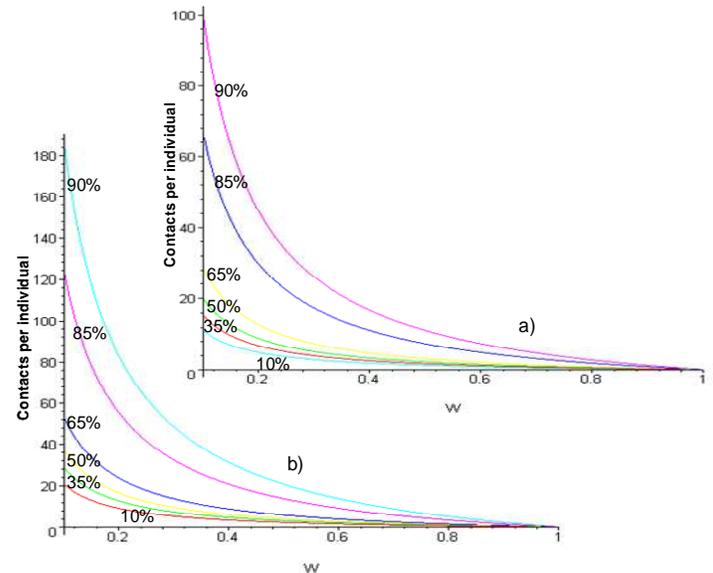


Figure 1 – Critical tracing fractions by contacts per individual and probability of disease transmission ( $w$ ) when there are a) only symptomatic cases b) asymptomatic cases.

## CONCLUSIONS

An increased number of contacts should be traced to sustain elimination of a disease with asymptomatic cases such as rubella when analysing critical fraction by contacts, a number of contacts by individuals, and a low probability of diseases transmission. A coordinated-integrated surveillance and vaccination systems are required, including monitoring of key parameters of the model.

## REFERENCES

- [1] Eames KTD. Contact tracing strategies in heterogeneous population. *Epidemiology and Infection* 2007; 135(3): 443-454
- [2] Diekmann O., Heesterbeek J. *Mathematical Epidemiology of Infectious*. New York: John Wiley and Sons, 2000.
- [3] Panamerican Health Organization. *Health conditions and trends. Health in the Americas 2007 Edition*. Washington DC: 2007. p. 58-207.
- [4] Sze-Bi Hsu, Ying-Hen Hsieh. On the Role of Asymptomatic Infection in Transmission Dynamics of Infectious Diseases. *Bulletin of Mathematical Biology* (2008) 70: 134-155.

Further Information: Doracelly Hincapié P. email: [doracely@guajiros.udea.edu.co](mailto:doracely@guajiros.udea.edu.co)

---

**Publicación 5. Manuscrito enviado: inmunidad poblacional para rubéola con un estudio de base poblacional, Medellín Colombia 2009**

## **Inmunidad colectiva para rubéola basado en una encuesta de seroprevalencia poblacional en Medellín Colombia, 2009**

Doracelly Hincapié<sup>1</sup>, Juan Ospina<sup>2</sup>, Viviana Lenis<sup>1</sup>, Francisco J. Díaz<sup>3</sup>, Marta Ospina<sup>4</sup>, Marta Arroyave<sup>5</sup>, Nora Hoyos<sup>6</sup>, Rita Almanza<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Grupo de epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Email: [doracely@guajiros.udea.edu.co](mailto:doracely@guajiros.udea.edu.co) Calle 62 No 52-59 Medellín Colombia Teléfono (574) 219 6827 Fax (574) 219 6831. A quien se dirige la correspondencia. Email: [vileba15@gmail.com](mailto:vileba15@gmail.com)

<sup>2</sup> Grupo de Lógica y Computación, Escuela de Ciencias y Humanidades, Universidad EAFIT, Medellín, Colombia. [jospina@eafit.edu.co](mailto:jospina@eafit.edu.co)

<sup>3</sup> Grupo de inmunovirología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Email: [franciscodiaz314@gmail.com](mailto:franciscodiaz314@gmail.com)

<sup>4</sup> Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, Medellín, Colombia. Email: [MOspinao@antioquia.gov.co](mailto:MOspinao@antioquia.gov.co)

<sup>5,6</sup> Medellín, Colombia. Email: [marroyavel1@une.net.co](mailto:marroyavel1@une.net.co), [munieca24@hotmail.com](mailto:munieca24@hotmail.com)

<sup>7</sup> Secretaria de Salud de Medellín, Medellín, Colombia. Email: [rita.almanza@medellin.gov.co](mailto:rita.almanza@medellin.gov.co)

## Resumen

### Objetivo

Calcular la cobertura crítica para el logro de la inmunidad colectiva para rubéola en Medellín (Colombia) en 2009, por edad, sexo, zona de procedencia y estrato social.

### Métodos

La cobertura crítica se obtuvo a partir de la estimación del ritmo básico y efectivo de reproducción. El ritmo básico se estimó mediante una regresión cuadrática de los títulos promedio de IgG para rubéola por edad en los individuos protegidos no vacunados. El ritmo efectivo se estimó con el ritmo básico y la proporción de inmunes por edad, sexo, zona y estrato social. Los datos provienen de una encuesta de seroprevalencia poblacional, con una muestra aleatoria de 2124 individuos entre 6 y 64 años, representativa por edad, sexo y zona.

### Resultados

La proporción observada de seropositividad para rubéola fue de 89,5 (IC95%: 88,1-90,7) y la cobertura crítica fue de 90,0% (88,6-95,2). Para lograr la inmunidad colectiva debería protegerse al 88,6%(85,5-92,8) de los hombres, 91,5% (69,0-93,0) de las mujeres, 89,9% (86,8-94,7) de los individuos de estrato bajo, 94,7% de estrato alto, 87,4% (85,2-87,8) de la zona urbana y 90,2% (84,2-95,0) de la zona rural.

### Conclusión

Se reprodujo la curva de los títulos promedio de anticuerpos IgG para rubéola por edad, sexo y zona a pesar de un tamaño de muestra limitado en el estrato social alto. Se requieren diferentes niveles de la cobertura crítica para lograr la inmunidad colectiva para las variables analizadas. Se recomienda concertar opciones prácticas para sostener el nivel de protección por subgrupos poblacionales, especialmente en mujeres.

Palabras clave: número básico de reproducción, inmunidad poblacional, rubéola.

# **Herd immunity to rubella in a population- based seroprevalence study in Medellín Colombia, 2009**

## **Summary**

### Objective

The study aimed to calculate the critical coverage to achieve herd immunity for rubella in Medellin (Colombia) in 2009, by age, sex, zone and social status.

### Methods

The critical coverage was obtained from the estimate of the basic and the effective reproduction rates. The basic reproduction rate was estimated from the adjustment of a quadratic regression equation to average titres of rubella IgG by age from protected unvaccinated individuals. We estimated the effective reproduction rate, with the basic reproduction rate and the proportion of immune individuals by age, gender, zone and social status. The data was obtained in a population- based seroprevalence study for rubella with a random sample of 2124 individuals aged 6 to 64 years, representative for age, sex and zone.

### Results

The observed proportion of seropositivity for rubella was 90,2 (95% CI: 88,1-90,7) and the critical coverage was 90,0% (88,6-95,2). To achieve herd immunity, should be protected 88.6%(85,5-92,8) of men, 91.5% (69,0-93,0) of women, 89,9% (86,8-94,7) of individuals from low social status, 94.7% of individuals from upper social status, 87,4% (85,2-87,8) of individuals from the urban zone and 90,2% (84,2-95,0) of individuals from the rural zone.

## Conclusions

The curve of the average titles for rubella IgG antibody by age, sex and zone was reproduced but in the upper social status was limited the sample size. To achieve herd immunity, different levels of critical coverage in the analyzed variables are required. Options should be concerted to support the level of protection for rubella in population subgroups, especially in women.

**Key words:** basic reproduction number, herd immunity, rubella.

## **Introducción**

Topley y Wilson, citados por Fine<sup>9</sup>, publicaron por primera vez el término inmunidad colectiva o poblacional en 1923, sugiriendo se estudiara la inmunidad de “rebaño”, separada de la inmunidad individual. En 1840, W. Farr había verificado la reducción de la incidencia de la viruela por medio de la vacunación, a pesar de que sólo una parte de la población estaba protegida.

Según Theophil Lotz<sup>11</sup> (1880) cuando se vacuna, no sólo se obtiene un beneficio individual, sino que este se extiende a las personas susceptibles no protegidas dentro de una comunidad. Lotz ilustró la importancia de este concepto comparando la diseminación espacial de una epidemia con un incendio: [...] “manteniendo otras circunstancias constantes, una conflagración dentro de un lugar ocurre mucho más rápido y causa más daño si son más numerosas las construcciones con paja, esto es, susceptibles al fuego. En cambio las construcciones sólidas, menos susceptibles al fuego, no sólo se protegen a sí mismas sino que también protegen de la propagación del fuego a las construcciones de paja cercanas o aún a una fila completa de casas” [...] <sup>10</sup>.

Para J. Vaqué<sup>15</sup>, el término inmunidad colectiva se refiere a la resistencia que una comunidad tiene frente a una infección cuando gran parte de los habitantes tienen inmunidad. Otros lo utilizan para verificar el efecto de los programas vacunales en la interrupción de la transmisión y en el nivel de cobertura requerido para la eliminación.

Para Anderson y May<sup>1</sup> (1991) la identificación de la proporción mínima o crítica de individuos que deberían permanecer inmunes para el logro de la inmunidad colectiva, también denominado como cobertura crítica de inmunes, es un criterio crucial para la erradicación o la eliminación de una enfermedad.

Para la determinación de la cobertura crítica de inmunes se requiere la estimación del ritmo básico y efectivo de reproducción. El ritmo básico de reproducción ( $R_0$ )<sup>6</sup> es el número promedio de casos secundarios generados por un caso primario durante su período de infecciosidad cuando es introducido en una población completamente susceptible, mientras que el ritmo efectivo de reproducción ( $R$ ), se utiliza cuando la población es parcialmente susceptible<sup>6</sup>. El ritmo básico se aplica para el período prevacunal y el ritmo efectivo cuando se ha instaurado la vacunación masiva.<sup>6</sup>

Para que se logre la inmunidad colectiva, se requiere el control o eliminación de la transmisión, en cuyo caso el ritmo efectivo de reproducción sería menor de uno ( $R < 1$ ); se pueden generar nuevos casos pero la transmisión de la enfermedad no se sostiene, por la presencia de individuos inmunes, por la reducción de la población susceptible o por el incremento de las medidas de control.<sup>5</sup>

Este trabajo estimó el nivel de inmunidad colectiva para rubéola en Medellín, Colombia, considerando la meta de eliminación para las Américas en 2010.<sup>12</sup>

Medellín, es la segunda ciudad de Colombia con 2,6 millones de habitantes. Es una ciudad industrial, comercial y turística, ubicada al noroeste de Bogotá, la capital de Colombia. La ciudad esta organizada en 16 comunas de la zona urbana y cinco corregimientos de la zona rural.

Los datos se obtuvieron en Medellín en 2009, por un estudio poblacional que determinó los títulos de anticuerpos tipo IgG para rubéola en una muestra aleatoria de 2124 individuos de 6 a 64 años, con probabilidad conocida de ser elegidos por zona, sexo y edad.

Se obtuvo aceptación del estudio por parte del comité de ética de la Facultad Nacional de Salud Pública y se siguieron las disposiciones éticas del país para la investigación con seres humanos (Resolución 840 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia) y los principios de la Declaración de Helsinki.

Se obtuvo el consentimiento informado para la obtención de las muestras de sangre por flebotomía y la información fue consignada en una encuesta estructurada por personal de enfermería con experiencia y estandarización previa.

Las muestras se procesaron en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, siguiendo un protocolo para el transporte y almacenamiento. Se procesaron con la prueba AxSYM® Rubella IgG (Abbott) y aquellas cuyo resultado estuvo entre 5 – 20 UI/ml se procesaron con la prueba VIDAS RUB IgG II ® (BioMerieux) tomando este último como resultado definitivo por su mayor especificidad.<sup>7</sup>

El aporte de este trabajo fue estimar la cobertura crítica de inmunes en forma desagregada por edad, sexo, zona y estrato social procurando atender las diferencias en los subgrupos de población. También fue novedosa la técnica de estimación de los indicadores, utilizando los datos observados de la

distribución en forma de parábola de los títulos de IgG para rubéola por edad en los individuos no vacunados. No se contó con datos sobre los ritmos de contactos entre los individuos, por la dificultad para obtenerlos con una encuesta ni se dispuso de información seriada (conversiones) de la proporción de seropositividad por tratarse de un estudio transversal.<sup>1,8</sup>

---

**Publicación 6. Artículo: simulación del nivel de eliminación de sarampión y rubéola según la estratificación e interacción social**

# Simulación del nivel de eliminación de sarampión y rubéola según la estratificación e interacción social

## Simulating measles and rubella elimination levels according to social stratification and interaction

Doracelly Hincapié-Palacio<sup>1</sup>, Juan Ospina-Giraldo<sup>2</sup>, Rubén D. Gómez-Arias<sup>1</sup>, Anthony Uyi-Afuwape<sup>3</sup> y Gerardo Chowell-Puente<sup>4</sup>

1 Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. doracely@guajiros.udea.edu.co; rdgomez@guajiros.udea.edu.co

2 Escuela de Ciencias y Humanidades, Universidad EAFIT. Medellín, Colombia. jospina@eafit.edu.co

3 Departamento de Matemática, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. aafuwape@matematicas.udea.edu.co

4 Mathematical Computational and Modeling Sciences Center, Arizona State University. Tempe, Arizona, EEUU. gchowell@asu.edu

Recibido 6 Junio 2009/Enviado para Modificación 16 Enero 2010/Aceptado 2 Febrero 2010

### RESUMEN

**Objetivo** Comparar el nivel de eliminación de enfermedades como sarampión y rubéola en población homogénea y heterogénea según la existencia de estratos sociales con interacción entre individuos de estrato social alto y bajo y diversidad en el número promedio de contactos entre ellos.

**Métodos** Simulaciones del ritmo reproductivo efectivo, derivado de un modelo matemático tipo SIR (Susceptibles Infectados Recuperados), según diferentes ritmos de inmunidad. Se utilizaron datos de incidencia de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) de América Latina y el Caribe. Se analizó la interacción entre individuos del estrato social alto y bajo con diferente número promedio de contactos mediante análisis de red aleatoria bipartita. Las simulaciones se ejecutaron en MAPLE 12 (Maplesoft Inc, Ontario Canada).

**Resultados** En la población socialmente homogénea se reprodujo el avance en la eliminación de ambas enfermedades entre los dos períodos de tiempo. En el estrato alto y bajo, se lograría la eliminación en sarampión (2005) pero en rubéola (2005) sólo se lograría si hay alto ritmo de inmunidad en el estrato bajo. Si varía el número promedio de contactos habituales, no se lograría la eliminación de rubéola ni con un ritmo de inmunidad de 95 %.

**Conclusión** El seguimiento del nivel de eliminación de enfermedades como sarampión y rubéola demanda la consideración de la situación socioeconómica y del patrón de interacción de la población. Especial atención se debe prestar a comunidades con diversidad en el número promedio de contactos en espacios confinados como comunidades desplazadas, carcelarias, educativas, hospitalarias, etc.

**Palabras Clave:** Simulación por computadora, número básico de reproducción, sarampión, rubéola, factores socioeconómicos (*fuentes: DeCS, BIREME*).

**ABSTRACT**

**Objective** The study was aimed at comparing measles and rubella disease elimination levels in a homogeneous and heterogeneous population according to socio-economic status with interactions amongst low- and high-income individuals and diversity in the average number of contacts amongst them.

**Methods** Effective reproductive rate simulations were deduced from a susceptible-infected-recovered (SIR) mathematical model according to different immunisation rates using measles (1980 and 2005) and rubella (1998 and 2005) incidence data from Latin-America and the Caribbean. Low- and high-income individuals' social interaction and their average number of contacts were analysed by bipartite random network analysis. MAPLE 12 (Maplesoft Inc, Ontario Canada) software was used for making the simulations.

**Results** The progress made in eliminating both diseases between both periods of time was reproduced in the socially-homogeneous population. Measles (2005) would be eliminated in high- and low-income groups; however, it would only be achieved in rubella (2005) if there were a high immunity rate amongst the low-income group. If the average number of contacts were varied, then rubella would not be eliminated, even with a 95 % immunity rate.

**Conclusion** Monitoring the elimination level in diseases like measles and rubella requires that socio-economic status be considered as well as the population's interaction pattern. Special attention should be paid to communities having diversity in their average number of contacts occurring in confined spaces such as displaced communities, prisons, educational establishments, or hospitals.

**Key Words:** Computer simulation, theoretical model, basic reproduction number, measles, rubella, socio economic status (*source: MeSH, NLM*).

**E**n la teoría de la eliminación de enfermedades inmuno prevenibles, se ha identificado la necesidad de considerar la heterogeneidad en la dinámica de la transmisión de las enfermedades según género, edad, raza, estrato socio económico, entre otros (1), aunque se han reconocido las limitaciones computacionales en el manejo de modelos con múltiples parámetros (2,3).

En este trabajo se simula el avance en la eliminación de enfermedades como sarampión y rubéola en América Latina y el Caribe cuando en la población hay dos estratos socioeconómicos bajo y alto y cuando hay diferencias en el número promedio de contactos habituales entre los individuos del mismo estrato social o de otro estrato. Se construyó un algoritmo de álgebra de computadora en MAPLE Version 12 (Maplesoft Inc, Waterloo, Ontario Canada) (4) soportado en los datos publicados para la región sobre sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) (5,6).

En América Latina y el Caribe se tienen importantes avances en la eliminación de estas enfermedades tal vez a partir de la propuesta eliminación de sarampión para el año 2000 y de rubéola y rubéola congénita en 2010 (7,8). Con respecto a sarampión, es notoria la reducción del número anual de casos, pasando de cerca de 250 000 casos en 1980 a 85 casos en 2005. Sin embargo, se han presentado epidemias en 1997 en Brasil y en 2001-2002 en Venezuela y Colombia, considerada como la última zona de transmisión endémica de la enfermedad. Entre 2003 y 2006 se han reportado brotes en la región relacionados con casos importados de otros países (5).

En cuanto a rubéola, el camino es más tortuoso, en contraste con la vacunación contra sarampión que se inició en los años 70, la vacunación masiva para rubéola sólo se promovió en la segunda mitad de los años 90. Desde entonces, la incidencia de rubéola ha disminuido de 135 000 casos notificados en 1998 a 5 296 en 2005. Entre 2006 y 2008 se reportó una epidemia con más de 18 000 casos confirmados de rubéola y 25 casos confirmados de rubéola congénita, en países como Brasil, Chile, Argentina, Perú, entre otros (5,9).

Sin embargo, en una región caracterizada por la inequidad y la disparidad en el acceso a los servicios sociales y de salud, pueden ocultarse diferencias en la dinámica de la transmisión de las enfermedades entre los países y al interior de estos (6). En América, la disparidad en el acceso a inmunización y en la carga global de la enfermedad, han sido documentados (10,11). De acuerdo con la información del Banco Mundial (12), en 2005 la cobertura de vacunación para sarampión en América Latina y el Caribe fue de 84,3 % en el quintil más alto según un índice de bienestar y del 69 % en el quintil más bajo de la población. En Paraguay en 1990-2000 y en Haití- 2000 se observó una cobertura de vacunación contra sarampión del 50 % en el quintil más bajo de la población. Tal cobertura fue menor de 80 % en el quintil más bajo en Bolivia-2003, Colombia- 2005, Guatemala-1998/99 y Nicaragua-2001 (12).

El avance en la eliminación se analiza mediante el denominado "nivel de eliminación", deduciendo el ritmo reproductivo efectivo a partir de un modelo matemático. El ritmo reproductivo básico ( $R_0$ ), es el número promedio de casos secundarios generados por un caso primario durante su período de infecciosidad, cuando un caso es introducido en una población completamente susceptible (13). Para el caso de enfermedades recurrentes, el ritmo reproductivo efectivo ( $R$ ), es aplicado en el contexto de una población parcialmente susceptible, como es analizado en este trabajo. Asumiendo mezcla homogénea,  $R$  está relacionado con  $R_0$  por la fórmula  $R=(1-p)R_0$ , donde  $p$  es la fracción de la población efectivamente protegida.

En este trabajo se ilustra la forma de estimación del ritmo reproductivo efectivo, con las limitaciones de los datos disponibles y con la perspectiva de comprender estos fenómenos y promover la concertación de las decisiones de acuerdo con las condiciones propias de las poblaciones.

## MÉTODOS

El ritmo reproductivo efectivo se deduce a partir de un modelo matemático en ecuaciones diferenciales tipo SIR (Susceptibles-Infectados- Recuperados) que describe en el tiempo, el proceso de transmisión de la enfermedad debido al contacto de susceptibles e infectados y el posterior surgimiento de individuos recuperados luego de padecer la enfermedad o luego de la inmunización de los individuos susceptibles (15).

El proceso de transición del estado de susceptible a infectado, ocurre de acuerdo con un ritmo denominado beta ( $\beta$ ), el número de individuos susceptibles que adquieren la infección en cada unidad de tiempo. Otras fuerzas a considerar son: el ritmo gamma ( $\gamma$ ) o ritmo de recuperación de los individuos infectados en cada unidad de tiempo, el ritmo  $p$  de inmunidad de los individuos susceptibles, el ritmo  $q$  de pérdida de inmunidad y un cierto ritmo de natalidad y mortalidad denotado mu ( $\mu$ ).

El nivel de eliminación se logra cuando el ritmo reproductivo efectivo es menor de uno ( $R < 1$ ). En un modelo SIR con población homogénea,  $R$  es una razón entre dos tasas multiplicada por el tamaño de la población susceptible. Las dos tasas son la tasa o ritmo de infección dividido por la tasa o ritmo de recuperación.

De esta forma, si el ritmo de infección es mayor que el ritmo de recuperación, se tendrá  $R > 1$  y entonces se propagará la infección, generando brotes o epidemias de acuerdo con el tamaño de la población susceptible. Por el contrario, si el ritmo de infección es menor que el ritmo de recuperación se tendrá  $R < 1$  y la infección no se propagará y el eventual brote se extinguirá. Al lograr el nivel de eliminación, se puede propagar la infección a unos cuantos casos pero no se generan brotes debido ya sea a la reducción del tamaño de la población susceptible o al incremento del ritmo de recuperación por aislamiento, cuarentena, diagnóstico y tratamiento de los individuos infectados o enfermos (14).

En este trabajo se deduce  $R$  para tres escenarios:

1. La población es homogénea, esto es, no hay diferenciación por estratos socioeconómicos.

2. La población es socialmente heterogénea, con la existencia de dos estratos: bajo (subíndice 1- bajo ingreso) y alto (subíndice - alto ingreso). El ritmo de infección entre los estratos varía así: el ritmo en el que el individuo infectado del estrato bajo le transmite la infección a los individuos del mismo estrato  $\beta_{1,1}$  es mayor que la infección transmitida por un individuo del estrato bajo al estrato alto  $\beta_{2,1}$  y a su vez este es mayor que el ritmo en el que el individuo de estrato alto le transmite la infección al individuo de estrato bajo  $\beta_{1,2}$  y finalmente, es menor el ritmo de infección entre individuos de estrato alto  $\beta_{2,2}$ . También hay diferencias en los ritmos de adquisición de inmunidad natural o artificial del estrato bajo  $p_1$  y alto  $p_2$  y de los ritmos de pérdida de inmunidad del estrato bajo  $q_1$  y alto  $q_2$ .

3. Además de la heterogeneidad por la existencia de dos estratos sociales alto y bajo, varía el número promedio de contactos habituales de los individuos. Esto se describe mediante una red aleatoria bipartita, es decir, cada individuo de un estrato social tiene diferente número de contactos con individuos del mismo estrato y del otro estrato. En otros términos, la variable aleatoria  $k$ , representa el número de posibles contactos (o conexiones) de cada individuo (también denominado "nodo"). Partiendo de la existencia de este entramado de redes sociales, se estima la probabilidad  $P_{i,j,k}$  que alguno de los contactos sea con un individuo infectado ( $Y_{j,k}(t)$ ) de un determinado estrato social. Esta probabilidad se denota  $\theta$ , la cual es dada en términos de la distribución de probabilidad del número de contactos  $\kappa$  y el promedio de contactos según la siguiente expresión (16):

$$\theta_{i,j} = \frac{\sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa P_{i,j,\kappa} Y_{j,\kappa}(t)}{\sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa P_{i,j,\kappa}}$$

Se utilizó el paquete Graphtheory en Maple 12 (Maplesoft Inc, Waterloo, Ontario Canadá) para construir una red de contactos aleatorios a partir de los cuales se generaron muestras aleatorias para el número de contactos habituales de individuos *dentro* del estrato social con su respectiva densidad de probabilidad, media y varianza con  $n=100$ . Igualmente se simula una red aleatoria para el número promedio de contactos habituales de individuos *entre* diferentes estratos sociales, con  $n=100$ .

La deducción de  $R$  para estos tres escenarios se realiza mediante un algoritmo de análisis de estabilidad local del sistema de ecuaciones diferenciales (17). Los modelos y el análisis de estabilidad no se presentan en este trabajo por limitaciones de espacio, pero pueden solicitarse a los autores.

Se ilustra el logro del nivel de eliminación mediante la simulación de  $R$  para cada escenario y diferentes ritmos de inmunidad por estrato, con datos de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) en América Latina y el Caribe (5,6), mediante un algoritmo en Maple 12 (Maplesoft Inc, Waterloo, Ontario Canadá).

Los valores de los parámetros se presentan en el Anexo 1. El ritmo de infección global  $\beta$  es el número de nuevos casos de sarampión o rubéola, dividido por la población susceptible y multiplicado por uno, al asumirse la ocurrencia de la transmisión de la enfermedad por un único caso. El valor del  $\beta$  global se asume similar al dato de la incidencia global de la enfermedad para cada período. El ritmo de infección específico por estrato, se asume según la relación explicada antes con  $\beta_{1,1} > \beta_{2,1} > \beta_{1,2} > \beta_{2,2}$ , a partir del  $\beta$  global.

Se asumen valores constantes para los ritmos de recuperación y de pérdida de inmunidad que mejor reproducen el patrón epidemiológico de sarampión y rubéola de América.

## RESULTADOS

### Modelo SIR con población homogénea

Para rubéola en 1998 y sarampión en 1980, el ritmo reproductivo efectivo es mayor de uno, aún con la inmunización de 95 personas por cada 100 susceptibles por año; en general,  $R$  es mayor en sarampión que en rubéola (15) (Tabla 1). Para el segundo período de análisis se estaría logrando el nivel de eliminación en ambas enfermedades dado que  $R < 1$ . Es evidente la relación inversa entre la magnitud de  $R$  y el ritmo de inmunidad, a mayor ritmo de inmunidad, menor valor de  $R$ .

**Tabla 1.** Ritmo reproductivo de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) en Latinoamérica y el Caribe, según el ritmo de inmunidad en población socialmente homogénea

Proporción a inmunizar x100	Sarampión		Rubéola	
	1980	2005	1998	2005
0	413,9	0,1	248,6	7,1
0,1	23,4	0,01	14,0	0,4
0,25	9,6	0,004	5,8	0,16
0,4	6,1	0,002	3,6	0,10
0,5	4,9	0,002	2,9	0,08
0,75	3,2	0,001	1,9	0,05
0,85	2,8	0,001	1,7	0,05
0,95	2,5	0,001	1,5	0,04

La condición para el logro del nivel de eliminación es que el ritmo reproductivo sea menor de uno ( $R < 1$ )

**Modelo SIR con población socialmente heterogénea**

Cuando se considera la existencia e interacción de dos estratos sociales en la población, se deben cumplir dos ritmos reproductivos efectivos a fin de lograr el nivel de eliminación de las enfermedades, de tal forma que se cumpla que tanto  $R_1$  como  $R_2$  sean menores de uno (Anexo 2).

La condición para el logro del nivel de eliminación es que el ritmo reproductivo sea menor de uno ( $R < 1$ )

La condición para el logro del nivel de eliminación es que ambos ritmos reproductivos sean menores de uno ( $R_1 < 1$  y  $R_2 < 1$ )

En sarampión en 1980, no se logra el nivel de eliminación dado que  $R_1$  es mayor de uno en todos los casos, pero en 2005 se logra la eliminación ( $R_1 < 1$  y  $R_2 < 1$ ), independiente del ritmo de inmunidad entre los estratos excepto si el ritmo de inmunidad fuera nulo en ambos estratos, esto es, cuando  $p_1$  y  $p_2 = 0$  (Tabla 2). En rubéola en 1998 no se habría logrado el nivel de eliminación, dado que por lo menos uno de los ritmos reproductivos es mayor de uno. En 2005, sólo se lograría el nivel de eliminación cuando se tiene un ritmo de inmunidad alto (de 0,85–0,9) por lo menos en el estrato bajo, dado que  $R_1$  y  $R_2$  son inferiores a uno (Tabla 2).

**Tabla 2.** Ritmo reproductivo de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) en Latinoamérica y el Caribe, según el ritmo de inmunidad, en población con dos estratos sociales

Proporción a inmunizar x100	Sarampión				Rubéola			
	1980		2005		1998		2005	
	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$
$p_1=0$ $p_2=0$	5,0	7,9E09	5,0	9,0E04	5,0	5,0E05	5,0	2,0E07
$p_1=0,1$ $p_2=0,4$	95,9	79,0	0,04	0,004	60,0	5,5	2,0	0,18
$p_1=0,1$ $p_2=0,9$	96,6	9,17	0,04	0,004	60,4	5,5	2,0	0,18
$p_1=0,85$ $p_2=0,4$	11,8	1,07	0,005	0,0004	7,1	0,6	0,23	0,02
$p_1=0,85$ $p_2=0,9$	11,8	1,07	0,005	0,0004	7,1	0,6	0,23	0,02
$p_1=0,95$ $p_2=0,95$	10,6	0,9	0,004	0,0004	6,4	0,5	0,21	0,01

La condición para el logro del nivel de eliminación es que ambos ritmos reproductivos sean menores de uno ( $R_1 < 1$  y  $R_2 < 1$ )

**Modelo SIR con población socialmente heterogénea y diversidad en el número promedio de contactos habituales**

En individuos del mismo estrato social, se simuló un promedio de 98 contactos con varianza de 44 mientras que cuando la red de contactos habituales se establece en individuos de diferente estrato socio económico, el promedio de contactos es de 48, con una varianza de 94 (datos no mostrados).

Si se tiene dicha red de contactos,  $R_1$  y  $R_2$  son muy superiores a uno, sin que se logre la eliminación en ambas enfermedades en el primer período de análisis (Tabla 3). En el segundo período se estaría logrando el nivel de eliminación de sarampión en 2005, sólo si se tiene un alto ritmo de inmunidad especialmente en el estrato bajo, mientras que en rubéola en 2005, no se lograría el nivel de eliminación en ningún caso, dado que  $R_1$  y  $R_2$  son mayores de uno.

**Tabla 3.** Ritmo reproductivo de sarampión (1980 y 2005) y rubéola (1998 y 2005) en Latinoamérica y el Caribe, según el ritmo de inmunidad, en población con dos estratos sociales y red aleatoria de contactos

Proporción a inmunizar x100	Sarampión				Rubéola			
	1980		2005		1998		2005	
	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$	$R_1$	$R_2$
$p_1=0$ $p_2=0$	1,3	9,0E09	1,3	4,0E06	1,6	5,4E09	1,3	1,8E08
$p_1=0,1$ $p_2=0,4$	20,1	904,6	4,4	0,4	54,5	544,0	172,8	18,0
$p_1=0,1$ $p_2=0,9$	43,3	904,6	4,4	0,4	119,5	544,0	185,9	18,0
$p_1=0,85$ $p_2=0,4$	19,7	106,4	0,5	0,04	51,2	64,0	22,9	2,1
$p_1=0,85$ $p_2=0,9$	42,0	106,4	0,5	0,04	104,1	64,0	23,1	2,1
$p_1=0,95$ $p_2=0,95$	44,0	95,2	0,46	0,04	107,0	57,2	20,7	1,9

La condición para el logro del nivel de eliminación es que ambos ritmos reproductivos sean menores de uno ( $R_1 < 1$  y  $R_2 < 1$ )

## DISCUSIÓN

En este estudio se compara el nivel de eliminación, cuando en la población hay estrato social bajo y alto y hay diversidad en el número promedio de contactos habituales con respecto a una población no diferenciada por estrato social. Se realizan simulaciones con datos de sarampión y rubéola en América Latina y el Caribe, en dos períodos de tiempo.

En general, en el segundo período de tiempo se lograría el nivel de eliminación de ambas enfermedades cuando se tiene una población homogénea mientras que no se lograría si además de la existencia de diferenciación social, es diferente el número promedio de contactos habituales de las personas según el estrato social.

Esto refleja la importancia de considerar la dinámica de la transmisión por estrato social y aún más, considerar condiciones como el hacinamiento y las formas de interacción social de las comunidades, de tal forma que los programas de sostenimiento de la eliminación incluyendo vigilancia epidemiológica, inmunización y en general, las formas de protección y promoción de la salud, partan de las peculiaridades de la comunidad.

La principal limitación del estudio es la carencia de datos desagregados por estrato o nivel socioeconómico, lo cual restringe la verificación de los supuestos del modelo y la precisión en los parámetros simulados. Sin embargo, se logra reproducir el patrón general reportado en la literatura, en relación con la reducción de la incidencia de la enfermedad durante el período analizado, el avance en la eliminación de estas enfermedades, pero también la presencia de brotes de tamaño considerable, aún a pesar de la baja incidencia de la enfermedad, lo que refleja la acumulación de susceptibles, la interacción de susceptibles e infectados y la generación de varias cadenas de transmisión de la enfermedad.

La reproducción del avance en el nivel de eliminación y el patrón de reducción de la incidencia de sarampión y rubéola en la región en el periodo analizado, se logra asumiendo la similitud entre la tasa de incidencia y el ritmo de infección. Como se dijo antes, el ritmo de infección es el número de nuevos casos dividido por la población susceptible y multiplicada por un único individuo infeccioso. Esto corresponde con el cálculo usual de la tasa de incidencia aunque el denominador es la población total en el periodo de análisis y la constante es igual a uno.

La estimación del ritmo de infección a partir de la tasa de incidencia es más apropiado en el primer período de análisis cuando la población susceptible es aproximadamente igual al total de la población, sin embargo, en el segundo período el ritmo de infección podría estar subestimado por la reducción de la población susceptible cerca de 30 años después del inicio de vacunación contra sarampión y diez años luego del inicio de la vacunación contra rubéola (18,19). Un cálculo más cercano del ritmo de infección demandaría el seguimiento de cohortes con una identificación de casos nuevos y de la población susceptible en cada unidad de tiempo analizada, en este caso, también desagregado por estrato social.

En vigilancia epidemiológica no se cuenta con datos sistemáticos del ritmo de recuperación o remoción de casos, esto es, el número de enfermos o infectados que se recuperan, están en cuarentena o mueren por unidad de tiempo. En este trabajo se simuló el ritmo de recuperación que mejor reprodujo el patrón de reducción de la incidencia de sarampión y rubéola en los dos períodos de tiempo (5).

En relación con el ritmo de pérdida de inmunidad por unidad de tiempo según estrato socio económico, no se conocen estudios sobre la estimación de este indicador en la región, por lo que se estimó un valor bajo y constante en el período analizado (20).

El aporte de este artículo desde el punto de vista computacional es ilustrar el manejo de un modelo complejo dadas las interacciones de los individuos entre y dentro de los estratos sociales, con un algoritmo ejecutado en un software disponible en el medio. Si bien el análisis del ritmo reproductivo efectivo en condiciones de heterogeneidad ha sido propuesto por varios autores, la necesidad de resolver múltiples desigualdades lo hacía inmanejable sólo con lápiz y papel. El algoritmo es guiado por Brown et al, (17), quienes desarrollaron modelos adicionales al SIR aunque con menos parámetros a estimar.

En este trabajo se deducen dos ritmos reproductivos efectivos  $R_1$  y  $R_2$  a partir del modelo que procura reflejar el proceso de transmisión de la enfermedad cuando en la población hay dos estratos sociales. El ritmo reproductivo efectivo  $R$ , se deduce de un modelo SIR con población homogénea.

Con  $R$ , es posible identificar una relación inversa entre su magnitud y el ritmo de inmunización (a mayor ritmo de inmunización, menor  $R$ ). Con  $R_1$  y  $R_2$ , es más difícil reconocer estas relaciones a simple vista por la complejidad de las expresiones. Aún así, puede visualizarse la inclusión de los ritmos de infección entre y dentro de los estratos sociales en  $R_1$ , mientras que  $R_2$ , sólo incluye ritmos de infección dentro de los estratos sociales ( $\beta_{1,p}$  y  $\beta_{2,2}$ ). Otros autores han deducido  $R$  como una suma de  $R$  para cada grupo, por ejemplo de edad, asumiendo homogeneidad dentro de los subgrupos pero heterogeneidad entre ellos (1,21).

La simulación se centra en enfermedades como sarampión y rubéola, en proceso de eliminación. Cuando se considera la estructura de la población con dos estratos sociales y con interacción entre ellos, se deben obtener ambos ritmos reproductivos, para lograr el nivel de eliminación, esto es, se debe cumplir la condición de  $R_1 < 1$  y  $R_2 < 1$ .

El hecho de no cumplir esta condición en rubéola en el segundo período de tiempo, cuando se analiza la existencia de dos estratos y la diversidad en el número promedio de contactos debe llamar la atención especialmente, en poblaciones hacinadas en espacios confinados.

En Estados Unidos, donde se documentó la interrupción de la transmisión sostenida de rubéola en 2004, a pesar de los esfuerzos planeados para incrementar los niveles de inmunización entre los años 1980 y 1990, se presentaron brotes de rubéola en comunidades cerradas en donde el número promedio de contactos habituales podría ser mayor, como escuelas, universidades, bases militares, hospitales, prisiones, sitios de trabajo, comunidades de inmigrantes y entre individuos quienes rechazan la vacunación (22). Una experiencia similar, se ha descrito en la eliminación de sarampión y rubéola en otros países (23,24).

El logro del nivel de eliminación también se dificulta cuando se observa un bajo ritmo de *inmunidad* en el estrato bajo. Esta situación demanda políticas de largo plazo para el mejoramiento del “estado inmunitario” de la población de estrato bajo, más allá de la *inmunización*. Esto también indica la necesidad de considerar la “heterogeneidad y diversidad” de la comunidad socialmente estructurada, en las acciones de vigilancia epidemiológica, fomento, protección y promoción de la salud ♣

**Agradecimientos:** Este trabajo fue parcialmente financiado por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología COLCIENCIAS, contrato número 111540820522.

**Conflictos de interés:** Ninguno.

## REFERENCIAS

1. Gay N. The Theory of Measles Elimination: Implications for the Design of Elimination Strategies. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;189(Suppl 1):S27-35.
2. Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol* 1990; 28:365–82.
3. Hethcote H. An immunization model for a heterogeneous population. *Theor. Pop. Biol* 1978;14(3):338-49.
4. Hincapié-Palacio D, Ospina-Giraldo J, Gómez-Arias R. The epidemic threshold theorem with social and contact heterogeneity. *Proc of SPIE* 2008; 6973: 1-12.
5. Panamerican Health Organization. Health conditions and trends. Health in the Americas 2007 Edition. Washington, D.C.; 2007. p. 58-207.
6. Panamerican Health Organization. Health in the context of development. Health in the Americas 2007 Edition. Washington, D.C.; 2007. p. 28-57.
7. De Quadros C, Izurieta H, Carrasco P, Brana M, Tambini G. Progress toward Measles Eradication in the Region of the Americas. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 187(Suppl 1):S 102-10.
8. Organización Panamericana de la Salud. Nueva meta de los programas de vacunación en la Región de las Américas: eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14(5):359-63.

9. Castillo – Solórzano C, Marsigli C, Bravo Alcantar P, Andrus JK, Filippis AMB, Danovaro-Holliday MC, et al. Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome—The Americas 2003–2008. Centers for Diseases Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2008; 57 (43): 1176-1179.
10. Bates A, Wolinsky F. Personal, Financial, and Structural Barriers to Immunization in Socioeconomically Disadvantaged Urban Children *Pediatrics* 1998; 101: 591-596.
11. Findley S, Irigoyen M, Schulman A. Children on the move and vaccination coverage in a low income urban latino population. *Am Journal Public Health* 1999;89(11):1728-31.
12. Gwatkin D, Rutstein S, Johnson K, Suliman E, Wagstaff A, Amouzou A. Socio economic differences in health, nutrition and population within developing countries: an overview. World Bank, the Government of the Netherlands and the Swedish International Development Cooperation Agency; 2007.
13. Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. New York: John Wiley and Sons; 2000.
14. De Serres G, Gay N, Farrington P. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am Journ of Epidemiol* 2000; 151(11): 1039-1048.
15. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. New York: Oxford University Press; 1992.
16. Masuda N, Konno N. Multi-state epidemic processes on complex networks. *Journ Theoret Biol* 2006; 243(1):64-75.
17. Brown C, El Kahoui M, Novotni D, Weber A. Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modelling. *Journ Symb Comp* 2006; 41:1157-1163.
18. Hinman A, Hersh B, De Quadros C. Rational use of rubella vaccine for prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 1998;4(3):156-60.
19. Valenzuela M, O'ryan M. Logros y desafíos del Programa Ampliado de Inmunizaciones en la región de las Américas. *Rev. Méd. Chile* 2000; 128 (8): 911-922.
20. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000; 18: 3106-3112.
21. Hethcote H. Qualitative analyses of communicable diseases models. *Math Biosc* 1976; 28:335-56.
22. Centers for Diseases Control and Prevention. Achievements in Public Health: Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome. United States, 1969-2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 2005.
23. Galindo M, Santín M, Resik S, Ribas M, Guzmán M, Mas Lago P, et al. La eliminación del sarampión en Cuba. *Rev. Pan. Salud Publica* 1998; 4(3):171-177.
24. Rabo E, Taranger R. Scandinavian model for eliminating measles, mumps, and rubella. *British Med Journ* 1984; 289:1402-1404.
25. U.S. Census Bureau, International Data Base. [Internet]. Disponible en: <http://www.census.gov/ipc/www/idb/>. Consultado Abril de 2009.
26. Economic Commission for Latin America and the Caribbean. *Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean, 2005*. Santiago de Chile, 2006. [Internet]. Disponible en: <http://www.eclac.cl> Consultado Abril de 2009.

**ANEXO 1**

Valores de los parámetros para la simulación

Parámetros	Sarampión		Rubéola		Referencia
	1980	2005	1998	2005	
Incidencia (casos)	250 000	85	135 000	5 296	(5)
Población en miles (miles)	360 388	334 742	505 681	557 903	(25)
Población estrato bajo1 (40 %)	144 155	223 161	202 272	223 161	(26)
Ritmo global de infección $\beta$	$7 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-7}$	$3 \times 10^{-4}$	$9 \times 10^{-6}$	(5)
Ritmo de infección dentro del estrato bajo $\beta_{1,1}$	$7 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-7}$	$3 \times 10^{-4}$	$9 \times 10^{-6}$	
Ritmo de infección a individuos de estrato bajo por individuos del estrato alto $\beta_{1,2}$	$1 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	$9 \times 10^{-8}$	
Ritmo de infección a individuos de estrato alto por individuos del estrato bajo $\beta_{2,1}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-6}$	
Ritmo de infección dentro del estrato alto $\beta_{2,2}$	$1 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-10}$	$2,5 \times 10^{-7}$	$9 \times 10^{-9}$	
Ritmo de recuperación de individuos infectados del estrato bajo $\gamma_1$	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4}$	
Ritmo de recuperación de individuos infectados del estrato alto $\gamma_2$	$1 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-3}$	
Ritmo de pérdida de inmunidad de individuos recuperados del estrato bajo $q_1$	$1 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-8}$	
Ritmo de pérdida de inmunidad de individuos recuperados del estrato alto $q_2$	$1 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-9}$	
Tasa de mortalidad 2000 2005 ritmo de muerte $\mu$	$6 \times 10^{-3}$	$6 \times 10^{-3}$	$6 \times 10^{-3}$	$6 \times 10^{-3}$	

**ANEXO 2**

Expresiones matemáticas del ritmo reproductivo según la diferenciación social de la población

Ritmo reproductivo efectivo  $R$  con natalidad y mortalidad, sin estratificación social

$$R_0 := \frac{N \beta (q + \mu)}{(\mu + p + q) (g + \mu)}$$

Ritmo reproductivo 1  $R_1$  si hay dos estratos sociales bajo (subíndice 1) y alto (subíndice 2)

$$R_1 := \frac{\frac{N_1 q_1 \gamma_2 \beta_{1,1}}{q_1 + p_1} + \frac{q_2 N_2 \gamma_1 \beta_{2,2}}{q_2 + p_2} + \frac{\beta_{2,1} N_2 q_2 \beta_{1,2} N_1 q_1}{(q_1 + p_1)(q_2 + p_2)}}{\frac{\beta_{2,2} N_2 q_2 \beta_{1,1} N_1 q_1}{(q_1 + p_1)(q_2 + p_2)} + \gamma_1 \gamma_2}$$

Ritmo reproductivo 2  $R_2$  si hay dos estratos sociales bajo (subíndice 1) y alto (subíndice 2)

$$R_2 := \frac{\frac{N_1 q_1 \beta_{1,1}}{q_1 + p_1} + \frac{N_2 q_2 \beta_{2,2}}{q_2 + p_2}}{\gamma_1 + \gamma_2}$$

---

**Publicación 7 Manuscrito enviado: títulos de IgG para rubéola y potenciales factores asociados en un estudio poblacional. Medellín, 2009**

## **Títulos de IgG para rubéola y potenciales factores asociados en un estudio poblacional.**

**Medellín, 2009**

Doracelly Hincapié Palacio, Viviana Lenis Ballesteros, Nilton Montoya, Marta Arroyave Cadavid, Cesar Higueta, Nora Hoyos Muñoz, Consuelo Lopera, Matilde Jaramillo, Morelia Cadavid, Marta Ospina Ospina, Rubén Darío Gómez A., Francisco J. Díaz Castrillón, Rita Almanza P

### **Resumen**

**Objetivo:** establecer los títulos de anticuerpos IgG para rubéola y explorar la posible asociación con aspectos biológicos y socio económicos.

**Métodos:** se realizó un estudio transversal con una muestra aleatoria representativa de 2124 hombres y mujeres de 6 a 64 años de edad de la zona urbana y rural de Medellín en 2009. Previo consentimiento informado se hizo flebotomía, encuesta estructurada, toma de peso y talla. Se utilizó la prueba Rubella IgG (Abbot) ®; para la titulación de anticuerpos. Las muestras con valores entre 5 y 20 UI/ml se procesaron además con VIDAS RUB IgG II (Biomeriaux)®. Se construyó un índice socioeconómico mediante análisis de componentes principales con las variables: edad, años de estudio, personas por dormitorio, índice de masa corporal, años de residencia del hogar, tiempo de ocio y sueño efectivo en horas.

**Resultados:** Un 85,8% de los individuos seleccionados al azar aceptaron participar. El promedio de títulos de anticuerpos fue de 90,1 UI/ml (IC 95%: 86,0-90,4) y de 87,6 UI/ml (IC 95%: 81,5 - 93,6) en mujeres en edad fértil. La mediana fue de 58,5 UI/ml. El rango promedio de anticuerpos fue mayor en la zona urbana, en no vacunados, obesos y en quienes nacieron antes de la vacunación masiva en 1995. Por cada unidad del índice socio económico, los anticuerpos IgG para rubéola aumentarían en 0,03 UI/ml ( $p=0,000$ ) y disminuirían por cada dosis de vacuna anti rubéola en 7,5 UI/ml ( $p=0,051$ ).

**Conclusión:** Los títulos de anticuerpos se asociaron con el índice socioeconómico y las dosis de vacuna.

**Palabras clave:** rubéola, sero epidemiología, factores socioeconómicos (fuente: DeCS, BIREME).

## **Summary**

**Objective:** to determine IgG antibody titers for rubella, and explore possible association for biological and socioeconomic aspects.

**Methods:** We conducted a cross sectional study with a representative random sample of 2124 men and women of 6 to 64 years of age from urban and rural areas of Medellin in 2009. Data were collected with a structured survey, weight, height and phlebotomy, prior informed consent. Test used was Rubella IgG (Abbott) ® and samples with values between 5 and 20 IU / ml were processed with VIDAS RUB IgG II (RBG) (Biomeriaux) ®. A socioeconomic index was constructed using principal components analysis with variables: age, years of schooling, persons per bedroom in the home, body mass index, year of home residence, leisure time and sleep time in hours.

**Results:** 85.8% of randomly selected individuals agreed to participate. The average antibody titers was 90,1 UI/ml (IC 95%: 86,0-90,4) and 87.5 IU/ml (95% CI 81.5 to 93.6) in women of childbearing age. The median was 58.5 IU / ml. The average range of antibodies was greater in urban areas, in unvaccinated, obese and those who were born before the mass vaccination in 1995. For each unit of the socioeconomic index, rubella IgG antibodies would increase by 0.03 IU / ml (p = 0.00) and decrease for each dose of rubella vaccine by 7.5 IU / ml (p = 0.051).

**Conclusions:** The antibody titers were associated with a socioeconomic index and doses of rubella vaccine.

**Key words:** rubella virus, seroepidemiology, socio economic status (source: MeSH, NLM).

## **Introducción y objetivos**

La rubéola es una enfermedad benigna de etiología viral (*Rubéola virus*), importante en salud pública por su potencial teratogénico tras la infección de las mujeres en gestación y la ocurrencia del síndrome de rubéola congénita (SRC) (1).

La pandemia mundial de rubéola iniciada en el Reino Unido (1963-1964) y extendida a los Estados Unidos de América (1964-1965), permitió comprender la importancia de esta enfermedad y la necesidad de controlar su diseminación. Sólo en Estados Unidos, la epidemia generó cerca de 12.5 millones de casos de rubéola, 11 000 muertes fetales y 20 000 casos de SRC (1).

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud pretenden consolidar la eliminación de la rubéola y el SRC en el año 2010, mediante la aceleración de los programas de vacunación masiva, la integración de la vigilancia epidemiológica de sarampión y rubéola, la vigilancia epidemiológica del SRC y la confirmación diagnóstica por laboratorio de casos sospechosos (2, 3).

En la región de las Américas se observó entre 1998 y 2006 una ausencia de notificación de casos de SRC y una reducción de la incidencia pasando de 135 947 a 2 998 casos de rubéola; sin embargo, las epidemias ocurridas entre 2006 y 2008 constituyen evidencia de la circulación del virus (5). En este período se confirmaron 18 230 casos de rubéola, especialmente en Brasil, Chile y Argentina. Otros países como Venezuela, México y Colombia reportaron casos en más de un período de tiempo. En 2007 cuando se presentó el 72,3% de los casos de rubéola, se notificaron 975 casos sospechosos de SRC de los cuales 90 fueron confirmados por laboratorio. Este brote se presentó con mayor frecuencia en hombres jóvenes que no fueron incluidos en las campañas de vacunación, dirigidas en estos países a mujeres en edad fértil (4).

En Colombia las campañas de vacunación contra rubéola para la población menor de cinco años comenzaron en 1995, y en 2005 se vacunó a la población de 14 a 39 años de edad (5).

En el país hay poca información disponible sobre la seroepidemiología de la enfermedad en sus diferentes regiones. En Medellín se estimó que, entre 1984 a 1985, la seropositividad, en niñas de 0 a 14 años de edad, sólo alcanzaba el 15% (6). En 1997, Rodríguez y col. realizaron un estudio en 912 niños y niñas de 1 a 14 años de la ciudad de Medellín, y encontraron una seropositividad de anticuerpos tipo IgG del 75% (7).

En la documentación de la eliminación de rubéola se requieren estudios poblacionales de seroprevalencia, pues la presencia de casos subclínicos puede representar entre el 20 al 50% de los casos, lo que afecta la utilidad de los datos de vigilancia epidemiológica (1). Adicionalmente, la información de la cobertura de vacunación puede tener limitaciones por la ausencia de georeferenciación de los individuos vacunados y la imprecisión de los datos poblacionales por la movilidad interna de los habitantes de las grandes ciudades, como es el caso de Medellín.

Este trabajo determinó la seroprevalencia de anticuerpos tipo IgG para rubéola en Medellín, mediante un estudio poblacional con una muestra aleatoria representativa de hombres y mujeres de 6 a 64 años de edad, residentes en la zona urbana y rural de la ciudad.

Adicionalmente estudió la asociación potencial de los títulos de IgG para rubéola con variables biológicas (exposición natural y artificial al virus de rubéola) y con variables sociales (posición ocupacional, actividad laboral, posibilidad de reposición energética por el sueño y el reposo, educación, vivienda y alimentación).

## **Materiales y métodos**

Se realizó una encuesta poblacional, donde se determinaron los títulos de anticuerpos tipo IgG para rubéola y las condiciones biológicas y sociales de los individuos estudiados, en Medellín en 2009.

La muestra aleatoria se conformó con 200 individuos por cada celda de análisis, representativa por edad (6-17, 18-40 y 41-64 años), sexo y zona con una probabilidad conocida y diferente de ser elegidos (8). El tamaño de la muestra en cada celda era suficiente según se corroboró con una simulación de una distribución binomial para identificar el número mínimo necesario para detectar una proporción de seropositividad mínima de 75%, según los resultados del estudio de Rodríguez y colaboradores en 1997 (7). En dicho estudio se detectó una seropositividad global para rubéola de 74,8% (IC95%: 71, 2-78,1%), de 77,4% en el área urbana y 59,3% en el área rural, con una muestra de 864 individuos de 1 a 14 años de edad (7).

El tamaño muestral calculado ascendió a 2400 individuos, hombres y mujeres de 6 a 64 años de edad, residentes en el área urbana y rural de Medellín.

Se aplicó un método de muestreo probabilístico por conglomerados en varias etapas. En la zona urbana se seleccionaron las manzanas a estudiar en cada una de las 16 comunas. Luego del levantamiento del marco muestral en cada manzana se eligieron al azar cinco viviendas y en estas se seleccionó también al azar un hogar según la definición del DANE (9), hasta seleccionar finalmente un individuo mediante tablas de números aleatorios.

En la zona rural, la selección siguió un proceso secuencial vereda-sector-lote construido. Cada uno de los cinco corregimientos de Medellín se divide en veredas consideradas para el estudio como conglomerados y cada vereda está dividida en sectores. Para construir la muestra, se seleccionaron al azar inicialmente las veredas, y luego los sectores; seguidamente, en cada sector se identificaron y seleccionaron los lotes con construcciones, elegibles para la muestra. El número de lotes construidos a incluir en la muestra se distribuyó de manera proporcional en cada vereda del

corregimiento. El segundo conglomerado fue la vivienda y el tercero el hogar. Al igual que en la zona urbana, en la zona rural la unidad final de muestreo fue la persona perteneciente al hogar y cada unidad de muestreo se eligió mediante muestreo aleatorio simple.

Con el fin de inferir los datos de la muestra a la población, se ponderaron los valores muestrales con un factor de expansión dado por el recíproco de las probabilidades conocidas y diferentes de seleccionar los individuos, las viviendas y las manzanas. Este se multiplicó por un factor de corrección según la probabilidad que tiene un habitante de Medellín de ser hombre o mujer en cada uno de los grupos de edad usados en la distribución de la muestra.

Los criterios de inclusión fueron: ser hombre o mujer de 6 a 64 años de edad, residente en forma continua en el hogar elegido, cuya vivienda se encontraba incluida en la información cartográfica de la Alcaldía de Medellín. Los criterios de exclusión fueron: tener terapia de anticoagulación prolongada con medicamentos cumarínicos, padecer hemofilia, recibir quimioterapia en las últimas cuatro semanas, tener en ambos brazos erupciones cutáneas, gasas, vendajes, edema, parálisis, tubos, úlceras o heridas abiertas, extremidades faltantes, quemaduras.

Los datos de talla y peso, la toma de muestra de sangre para la determinación de IgG para rubéola y la encuesta estructurada fueron recolectados por personal de enfermería con experiencia, estandarizado en los procedimientos. Las muestras se procesaron en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, siguiendo un protocolo para el transporte, manejo y almacenamiento. Una vez se obtuvo la muestra por venopunción, se centrifugó, se separó el suero en cabina de seguridad biológica y se almacenó en viales estériles a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

El nivel de anticuerpos se determinó con la prueba Rubella IgG del sistema AxSYM® (Abbott) mediante la técnica de inmunoenzimología de micropartículas (MEIA), cuya sensibilidad puede oscilar entre 98,2 y 99,6% (11). En el sistema AxSYM, la casa comercial sugiere reportar una

prueba positiva con títulos mayores o iguales a 10,0 UI/ml, negativo con resultados inferiores a 5,0 UI/ml y en zona gris si los resultados oscilan entre 5,0 y 9,9 UI/ml (11).

Las muestras con valores entre 5 y 20 UI/ml se consideraron en zona gris y se procesaron con la prueba VIDAS RUB IgG II (RBG) ® (Biomeriaux) con la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) (12), cuya especificidad se estima en 95,8% (10). Los resultados de la prueba VIDAS, siguen también el patrón internacional propuesto por la OMS que considera como positivos valores mayores o iguales de 15U/ml, negativos los valores por debajo de 10UI/ml y en zona gris aquellos entre 10 y 15UI/ml (12).

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad Nacional de Salud Pública y se siguieron las disposiciones éticas nacionales para la investigación con seres humanos (Resolución 840 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia) y los principios de la Declaración de Helsinki. Los participantes y un testigo o el representante legal de los niños, firmaron un consentimiento informado.

Los datos se procesaron, depuraron y analizaron en SPSS versión 15. Se aplicó la ponderación de los casos para la inferencia de los datos en el análisis bivariado y multivariado. Se consideró como variable dependiente el título de IgG para rubéola como variable cuantitativa para el análisis de regresión lineal. Se realizó un análisis de componentes principales con el objetivo de agrupar las variables socioeconómicas cuantitativas en un índice cuyo puntaje se supone directamente proporcional a las mejores condiciones socioeconómicas.

## **Resultados**

De 2390 personas elegidas al azar, 22 no cumplieron los criterios de inclusión y 244 no accedieron a participar, para una muestra final de 2124 personas.

En relación con el tamaño muestral previsto, el porcentaje global de cumplimiento fue de 85,8%, 83,8% para la zona urbana y 93,3% para la zona rural. Las personas no participantes pertenecían a hogares de la zona urbana (52%) y de la zona rural (48%). La decisión de no participar obedeció a desconfianza en los procedimientos por parte de personas que sólo confían en la toma de muestra de sangre en una entidad de salud (10,1%); falta de tiempo por múltiples ocupaciones (9,7%), cambio de residencia (7,9%), no autorización por parte de los padres en menores de edad (7,5%), y miedo a las agujas para la toma de la muestra (4,8%).

Al comparar las características de participantes y no participantes mediante una regresión logística no se encontraron diferencias significativas por grupos de edad ( $X^2=4,895$ ;  $p= 0,087$ ) ni por zona de residencia ( $X^2=1,973$ ;  $p= 0,160$ ), pero si por sexo ( $X^2=6,618$ ;  $p= 0,010$ ), lo cual se ajustó con el factor de corrección por edad y sexo, para la inferencia de los resultados de la muestra a la población.

De los encuestados, un 60,8% eran mujeres. Según la edad, la muestra estuvo conformada por un 41,9% de personas de 18 a 40 años ( $n=889$ ), 30,8% de 41 a 64 ( $n=655$ ) y 27,3% de personas de 6 a 17 años ( $n=580$ ). La mediana de edad fue 28 años.

### **Títulos de IgG para rubéola**

Luego de expandir la muestra a la ciudad, el promedio de títulos de anticuerpos fue de 90,19 UI/ml (IC 95%: 86,03-90,3), con una mediana de 58,5 UI/ml. Este nivel de anticuerpos es considerablemente alto aún en el percentil 25 de la población con 31 UI/ml (Tabla 1).

Los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las medias de los títulos de anticuerpos según la fecha de nacimiento, muestran una amplitud importante, posiblemente por la variación biológica en los títulos entre 0 y 500 UI/ml, aunque el valor máximo corresponde con el tope detectado con la técnica (Figura 1).

El rango promedio en los títulos de IgG para rubéola en las personas nacidas antes del inicio de la vacunación masiva en 1995 fue significativamente más alto que en aquellos nacidos después de tal fecha (U Mann Whitney 334,6  $p = 0,000$ ). Estas diferencias también fueron significativas en los títulos promedio de anticuerpos de mujeres en edad fértil (10 a 49 años de edad,  $n=959$ ) ( $p=0,000$ ), los cuales siguieron el mismo patrón general de la muestra estudiada (datos no mostrados).

En mujeres en edad fértil, el promedio de los títulos de anticuerpos fue de 87,6 UI/ml (IC 95%: 81,5 - 93,6), diferente significativamente por zona ( $p=0,002$ ), con rango promedio mayor para la zona urbana (media de 97,6 UI/ml, IC 95%: 87,8-107,4) que para la zona rural (media de 79,5 UI/ml, IC95%: 71,9-87,1).

La proporción de seropositividad en las mujeres en edad fértil fue de 90,6% (IC 95%= 88,7-92,5), sin diferencias por zona ( $p=0,59$ ), con una proporción de 90,3% en la parte urbana y 90,7% en la rural.

De la población de estudio, un 39% ( $n=821$ ) recordó haberse vacunado contra la rubéola por lo menos con una dosis de vacuna (Tabla 1). Catorce personas (0,4%) tuvieron diagnóstico médico de la enfermedad, diez de ellas en el área urbana. Una persona reportó haber padecido SRC, pero no presentó secuelas. Sólo 40 personas (1,9%) recordaron la presencia de casos de rubéola cercanos, 25 en el área urbana.

El índice de masa corporal promedio fue de 23,6  $\text{kg}/\text{m}^2$ , según este criterio 48,4% de las personas estudiadas tuvieron un peso normal, 15,4% infrapeso, 24,9% preobesidad y 11,2% obesidad.

La Tabla 2 muestra las comparaciones en los títulos de anticuerpos según las variables biológicas estudiadas. Se observaron diferencias significativas por zona, edad, vacunación anti rubéola e índice de masa corporal. El rango promedio de los títulos (datos no mostrados) fue más alto en: las personas de la zona urbana, sujetos con edades mayores y en especial el grupo de 41 a 64 años, quienes no fueron vacunados ni recibieron un refuerzo de vacuna y quienes eran obesos.

## Aspectos socio económicos

Los participantes eran personas cuyo hogar estaba radicado en el mismo barrio o sector durante un tiempo considerable, con una mediana de 12 años (Tabla 1). La mayoría eran trabajadores (n=737, 34,9%) y obreros o empleados (n=419, 58,7%). En la población mayor de 18 años, el 53,2% (n=821) no trabajó en la semana inmediatamente anterior a la encuesta, con diferencias estadísticamente significativas por zona ( $X^2=4,634$ ;  $p = 0,031$ ), siendo mayor esta proporción en la zona rural con un 55,8% (n=464).

Más de la mitad de los hogares pertenecían al estrato socioeconómico dos según su factura de servicios públicos, 88,8% pertenecían a los estratos bajo (1,2 y 3) y 10,1% al estrato más alto (4,5 y 6); en 1,2% de las personas no se tuvo el dato del estrato.

En promedio, las personas estudiaron 8 años (Tabla 1), aunque un 22,7% (n=475) no aprobaron ningún nivel educativo, 39,2% (n=819) aprobaron primaria, 25,8% (n=540) secundaria y 3,5% (n=74) obtuvieron título universitario.

El promedio de horas de sueño efectivo, descontando tiempo de insomnio, fue de 8 horas y el tiempo de ocio, restando el tiempo de trabajo y estudio, fue 9 horas (Tabla 1); esta medición pudo estar influenciada por la jornada de los estudiantes (34,5%) y la dificultad para definir el tiempo de trabajo de las personas dedicadas a oficios del hogar (29,7%).

De las personas encuestadas, el 45,3% se encontraban afiliadas al régimen contributivo, 40,5% al subsidiado, 1,8% al régimen especial, un 12,1% de personas no tenían ninguna afiliación.

Según la Tabla 2, se observaron diferencias significativas en los títulos de anticuerpos en las siguientes variables socio económicas: nivel de escolaridad, ciertas actividades en la semana anterior, posición ocupacional, tipo de ocupación de la vivienda, padecer insomnio y percepción de la suficiencia del ingreso.

Los rangos promedios de los títulos fueron más altos en las siguientes variables (datos no mostrados): personas con máximo nivel de escolaridad aprobado en primaria, trabajar en la última semana, buscar trabajo, no estudiar, dedicarse a oficios del hogar, estar jubilado en la semana anterior a la encuesta, la posición ocupacional de patrón, ocupar la vivienda en arriendo, no percibir problemas graves en el hogar en el último año, percibir que el ingreso familiar cubría más de lo mínimo, padecer insomnio casi siempre.

Los títulos de anticuerpos eran directamente proporcionales al tiempo de ocio, años de estudio, personas por cuarto de vivienda y personas por dormitorio. Por el contrario, eran menores los títulos de anticuerpos mientras era mayor el tiempo efectivo de sueño, el tiempo de residencia del hogar en la zona y el número de personas en el hogar (Tabla 2).

El índice socio económico global (ISEG) incluyó las siguientes variables: edad, años de estudio, personas por dormitorio en la vivienda, índice de masa corporal, años de residencia del hogar en el barrio o corregimiento, tiempo de ocio en horas, sueño efectivo en horas; esta combinación fue adecuada según la prueba de esfericidad de Bartlett, dado que la matriz de correlación de las variables es diferente a la matriz identidad ( $p=0,000$ ). Seis componentes explicaron el 100% de la variabilidad del fenómeno, sin embargo siguiendo el criterio de Kaiser, se analizaron los tres primeros componentes, cuyo autovalor fue mayor que 1 y en conjunto proporcionaron una explicación de la variabilidad del 62,86%.

Una vez elaborado el ISEG, se construyeron modelos exploratorios de regresión, con los títulos de anticuerpos IgG para rubéola como variable dependiente. Según el modelo (Tabla 3), por cada unidad del ISEG, los anticuerpos tipo IgG aumentarían en forma significativa 0,03 UI/ml si se mantienen las dosis de vacuna constantes ( $p=0,00$ ). El modelo sugiere también que los anticuerpos IgG para rubéola disminuirían por cada dosis de vacuna anti rubéola en 7,5 UI/ml si el ISEG fuera constante ( $p=0,051$ ).

## Discusión y conclusiones

Este estudio poblacional determinó la seropositividad de anticuerpos tipo IgG para rubéola con una muestra aleatoria del área rural y urbana de Medellín, en un amplio rango de grupos de edad y se exploraron factores socioeconómicos y relacionados con la exposición natural o artificial al virus.

El diseño del estudio permitió inferir los resultados según zona, edad y sexo, pero no por estrato social aún así, en la regresión lineal se observó asociación significativa entre los títulos de anticuerpos y el índice socioeconómico. Los autores no conocen literatura sobre la frecuencia de los títulos de anticuerpos para rubéola según algún indicador de nivel socio económico que permita valorar la capacidad de la muestra para detectar tales diferencias. No obstante este hallazgo puede ser importante dado el reporte de asociación de los títulos de anticuerpos con ciertas variables socioeconómicas como zona, nivel educativo, estado de inmigración entre otros.

En 1990, la mayor proporción de seropositividad para la rubéola en las mujeres mexicanas se vio asociada con el incremento progresivo de la edad, la zona urbana y los altos niveles de escolaridad (13), hallazgos similares a los encontrados en este estudio.

En 1992, las mujeres de 10 a 14 años de México que residían en áreas rurales tenían mayor riesgo de susceptibilidad al virus que las que habitaban las áreas urbanas (14). Así mismo, Singla y col. en el 2004, encontraron que la seroprevalencia de rubéola en mujeres de 10 a 45 años en la provincia de Amritsar, India, presentaba diferencias entre aquellas procedentes de zona urbana de aquellas procedentes de zona rural (15). Si bien en este estudio se encontraron diferencias significativas en los promedios de anticuerpos por zona, la proporción de seropositividad (90,2% global, 89,5% urbano y 90,4% rural) no es diferente en estas áreas desde el punto de vista clínico y estadístico ( $p=0,68$ ). Esto también se observó en un estudio con 587 individuos de Bolivia para el 2002 (16).

En el presente estudio se encontró una proporción de seropositividad para rubéola en mujeres en edad fértil de 90,6% (IC 95%= 88,7-92,5). En un estudio en Taiwán en el 2000 se obtuvo una

seropositividad de 94,3% mujeres de 15 a 44 años (17) y en Haití en el 2002 en 503 mujeres embarazadas, se encontró una seropositividad del 95,2% (18).

Un hallazgo peculiar en el estudio es la diferencia en el promedio de títulos de anticuerpos IgG entre quienes nacieron antes del inicio de la vacunación masiva y quienes nacieron después. Esto podría tener relación con la mayor producción de anticuerpos debido a la exposición natural al virus en relación con la exposición vacunal (1). Sin embargo, convendría realizar un seguimiento de la duración de los títulos de anticuerpos IgG, por la relación inversa entre los títulos y las dosis de vacuna que se estaría mostrando en la regresión lineal. También estudiar las diferencias que ese estarían observando entre los títulos promedio con la obesidad y la relación inversa con el tiempo efectivo de sueño, el tiempo de residencia en la zona y el número de personas en el hogar, si bien hay una relación directa con los indicadores de hacinamiento según lo reportado en este estudio. Los autores no conocen estudios previos sobre estos aspectos, en particular para rubéola.

En conclusión, si bien los títulos promedio de anticuerpos según la fecha de nacimiento son significativamente menores en quienes han estado expuestos a la vacunación masiva que quienes posiblemente se expusieron en forma natural al virus, los títulos son superiores aún en el percentil 25 de la población (31 UI/ml), incluyendo a las mujeres en edad fértil. Los títulos promedio, estarían asociados en forma directa con el índice socioeconómico y en forma inversa con las dosis de vacuna antirubéola.

### **Conflictos de interés**

Ninguno

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen el apoyo de: Jader Yepes y Jhon Fredy Suárez con la georreferenciación; Byron Castellón por el muestreo en terreno; a Maritza Chate, Derly Jaramillo, Luisa Fernanda Arroyave y Lina Ospina por el apoyo administrativo. Al personal del Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, con especial mención a María Eugenia Gómez Delgado, Olga Lucia Pérez, Emilse Amparo Posada, Arcene Vásquez y Gloria Tobón.

Las fuentes de financiación fueron: Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología COLCIENCIAS (contrato 111540820522), la Universidad de Antioquia, la Secretaria de Salud de Medellín (convenio 4600018820). Se contó con el apoyo de la Dirección Seccional de Salud y Seguridad Social de Antioquia.

## Referencias

1. Banatvala J, Peckham C. (Editores). Rubella Viruses. En: Perspectives in medical virology, Vol. 15. Londres: Elsevier Editorial, 2007: 10.
2. Organización Mundial de la Salud. Lucha contra la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) en los países en desarrollo. 2003. Consultado: 15 de junio de 2009. Disponible en: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www744.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www744.pdf)
3. Organización Panamericana de Salud. 44th Directing Council, Sustaining immunization program; elimination of rubella and congenital rubella syndrome. Washington; 2003
4. Centers for Disease Control and Prevention. Progress towards Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome — the Americas, 2003–2008. En: Morbidity and mortality weekly report 2008; 57(43):1176-9.
5. Ministerio de Salud. Jornada de vacunación en adultos para la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita: lecciones aprendidas, Colombia-2005. En: XVII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. OPS, editor. Guatemala 25-27 de julio de 2006.
6. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Banco de sueros para rubéola en el Valle de Aburrá 1984 - 1985. Investigación inédita. Citado en: Hincapié D. Comportamiento de la rubéola en el Valle de Aburrá 1989 - 1994, y la evaluación de la política de vacunación a través de modelación matemática (Tesis Maestría). Medellín: Univ. de Antioquia, 1993.

7. Rodríguez M, Díaz F, Restrepo C, Uribe G, Melguizo M, Jaramillo N. Seroepidemiología del sarampión, la hepatitis B y la rubéola en población de 1 a 14 años. Medellín, Colombia. Colombia Méd 1999; 30(2):82-8.
8. Silva L C. Diseño razonado de muestras y captación de datos para la investigación sanitaria. Díaz de Santos: España, 2000.
9. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Población de Medellín según censo de 2005. Consultado: 03 de febrero de 2009. Disponible en: <http://190.25.231.242/cgi-bin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CG2005BASICO&MAIN=WebServerMain.inl>
10. Dimech W, Panagiopotopoulos L, Fancis B. Evaluation of eight Anti-Rubella virus inmonoglobulin G immunoassays the report results in international units per mililiter. J Clin Microbiol 2008; 46(6):1955-60.
11. Laboratorios Abbott. Abbott Axsym System: Rubella IgG-Inserto de prueba. 2005.
12. BioMérieux. VIDAS Rub IgG II - Inserto de prueba. 2006.
13. Gutierrez G, Muñoz O, Tapia-Conyer R, Bustamante-Calvillo M, Alvarez M, Guiscafré J, et al. Seroepidemiología de la rubéola en mujeres mexicana. Encuesta Nacional probabilística. Salud Public Mex. 1990; 32(6):623-31.
14. Tapia-Conyer R, Sepúlveda J, Salvatierra B, Muñoz O, Bustamante-Calvillo M, Álvarez M, et al. Factores determinantes de la rubéola en población de 10 a 14 años de edad en México. Salud Public Mex. 1992; 34:211-21.
15. Singla N, Jinfal N, Aggarwal A. The seroepidemiology of Rubella in Amritsar (Punjab). Indian J Medical Microbiol. 2004; 22(1):61-3.
16. Bartoloni A, Bartalesi F, Roselli M, Mantella F, Dini F, Carballo E, et al. Seroprevalence of varicella zoster and rubella antibodies among rural populations of the Chaco region, South-Eastern Bolivia. Trop Med and Internal Health. 2002;7(6):512-7.

17. Lee MS, Chien LJ, Yueh YY, Lu CF. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine induced measles IgG titers in Taiwan, 1995-1997. *Vaccine*. 2001; 19(32):4644-51.
18. Désnior OY, Ansélme RJP, Saint-Louis C, Bien-Aime JE. Seroprevalence of antibodies against rubella virus in pregnant women in Haiti. *Rev Panam Salud Public*. 2004; 15(3):147-50.

**Tabla 1.** Características de los participantes según las variables cuantitativas. Medellín, 2009

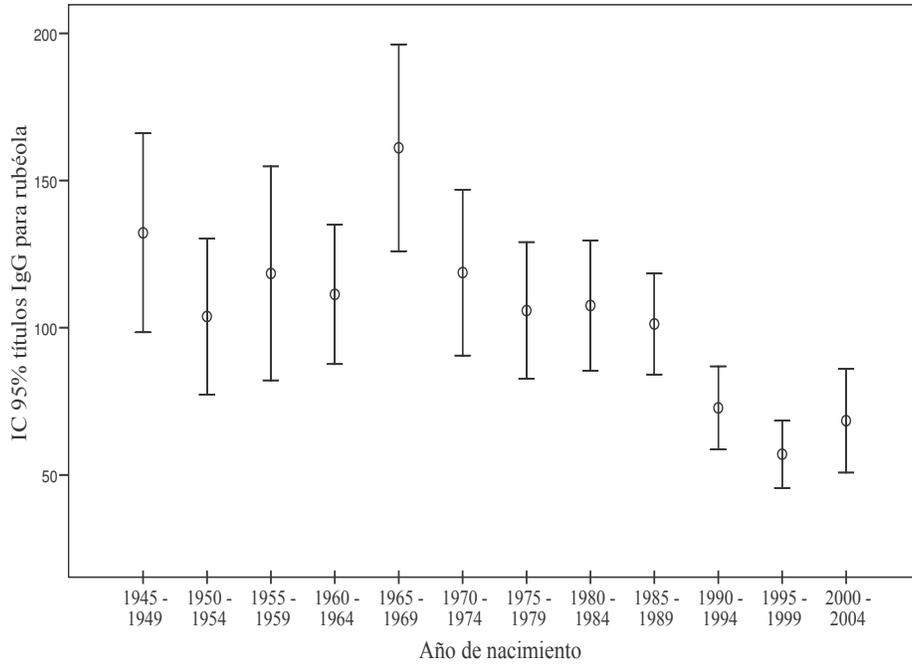
Variables	Número	Mínimo	Máximo	Media	IC 95%	Desv. típica	Mediana	Percentiles	
					Media			25	75
Edad en años	2124	6,0	64,0	31,4	39,7-32,1	16,1	28,6	17,9	44,4
Títulos IgG	2124	0,0	500,0	90,1	86,0-94,4	97,8	58,5	31,0	108,4
Numero de casos conocidos	38	1,0	5,0	1,3	1,0-1,6	0,8	1,0	1,0	1,0
Dosis de vacuna anti rubéola	821	0,0	3,0	1,1	1,1-1,2	0,9	1,0	0,0	2,0
Índice de masa corporal	2101	12,7	23,1	23,6	23,4-23,8	5,2	23,1	20,1	26,5
Años de residencia del hogar	2110	0,01	80,0	16,5	12,6-14,3	15,1	12,0	4,0	25,0
Personas por dormitorio	2124	0,1	8,0	0,7	0,66-0,72	0,4	0,7	0,5	1,0
Sueño efectivo en horas	2106	1,0	17,0	8,5	8,4-8,7	2,1	8,0	7,0	10,0
Tiempo de ocio en horas	2106	-8,0	23,0	10,1	8,9-9,5	4,7	9,0	6,5	14,5
Años de estudio	2102	0,0	40,0	8,2	8,0-8,3	4,4	8,0	5,0	11,0

**Tabla 2** Diferencias en el promedio de los títulos de IgG para rubéola por características biológicas y socio económicas, Medellín, 2009

Variables	Población general			Urbano			Rural		
	Estadístico	gl	Valor p	Estadístico	gl	Valor p	Estadístico	gl	Valor p
<b>Biológicas</b>									
Edad en años <sup>a</sup>	0,16	-	<b>0,00</b>	0,19	-	<b>0,00</b>	0,15	-	<b>0,00</b>
Sexo <sup>c</sup>	-1,25	-	0,20	-1,13	-	0,25	-0,89	-	0,36
Area <sup>c</sup>	-4,18	-	<b>0,00</b>	-	-	-	-	-	-
Historia previa de rubéola <sup>c</sup>	-0,99	-	0,31	-0,90	-	0,36	-0,11	-	0,90
Contacto con casos de rubéola <sup>c</sup>	-1,63	-	0,10	-0,67	-	0,49	-1,56	-	0,11
Vacuna anti rubéola <sup>c</sup>	-1,89	-	<b>0,05</b>	-0,78	-	0,43	-2,65	-	<b>0,008</b>
Dosis antirubéola <sup>c</sup>	-1,45	-	0,14	-0,89	-	0,37	-1,45	-	0,14
Refuerzo anti rubéola <sup>c</sup>	-2,62	-	<b>0,009</b>	-3,06	-	<b>0,002</b>	-0,87	-	0,38
Categorías nutricionales según IMC <sup>b</sup>	28,12	3	<b>0,00</b>	21,95	3	<b>0,00</b>	9,83	3	<b>0,02</b>
<b>Socioeconómicas</b>									
Insomnio <sup>b</sup>	9,50	3	<b>0,02</b>	2,54	3	0,46	7,03	3	0,07
Tiempo efectivo de sueño <sup>a</sup>	-0,05	-	<b>0,01</b>	-0,05	-	0,06	-0,03	-	0,21
Tiempo de ocio <sup>a</sup>	0,05	-	<b>0,01</b>	0,07	-	<b>0,02</b>	0,04	-	0,12
Máximo nivel escolar <sup>b</sup>	29,16	9	<b>0,001</b>	16,45	9	<b>0,05</b>	13,64	8	0,09
Años de estudio <sup>a</sup>	0,07	-	<b>0,00</b>	0,08	-	<b>0,008</b>	0,04	-	0,14
Trabajar última semana <sup>c</sup>	-5,46	-	<b>0,00</b>	-4,29	-	<b>0,00</b>	-3,34	-	<b>0,001</b>
Buscar trabajo última semana <sup>c</sup>	-2,91	-	<b>0,004</b>	-2,64	-	<b>0,008</b>	-1,40	-	0,15
Estudiar última semana <sup>c</sup>	-8,13	-	<b>0,00</b>	-6,76	-	<b>0,00</b>	-5,31	-	<b>0,00</b>

Variables	Población general			Urbano			Rural		
	Estadístico	gl	Valor p	Estadístico	gl	Valor p	Estadístico	gl	Valor p
Oficios de hogar <sup>c</sup>	-3,19	-	<b>0,001</b>	-3,07	-	<b>0,002</b>	-2,28	-	<b>0,02</b>
Pensionado última semana <sup>c</sup>	-0,17	-	0,86	-0,21	-	0,83	-0,36	-	0,71
Jubilado última semana <sup>c</sup>	-2,29	-	<b>0,02</b>	-1,97	-	<b>0,04</b>	-0,84	-	0,39
Patrón (posición ocupacional) <sup>c</sup>	-1,89	-	<b>0,05</b>	-1,78	-	0,07	-0,24	-	0,80
Trabajador por cuenta propia <sup>c</sup>	-0,68	-	0,49	-0,55	-	0,57	-0,57	-	0,56
Obrero - Empleado <sup>c</sup>	-1,01	-	0,31	-0,64	-	0,51	-0,62	-	0,53
Empleado domestico <sup>c</sup>	-0,34	-	0,73	-0,51	-	0,61	-0,60	-	0,54
Jornalero - Peón <sup>c</sup>	-0,975	-	0,33	-0,84	-	0,4	-2,04	-	<b>0,04</b>
Régimen de seguridad social <sup>b</sup>	3,96	3	0,26	10,61	3	<b>0,01</b>	0,20	3	0,97
Tiempo de residencia del hogar en la zona <sup>a</sup>	-0,04	-	<b>0,03</b>	-0,03	-	0,23	-0,04	-	0,10
Clase de ocupación de la vivienda <sup>b</sup>	12,34	4	<b>0,01</b>	8,12	4	0,08	6,01	4	0,19
Personas en el hogar <sup>a</sup>	-0,1	-	<b>0,00</b>	-0,08	-	<b>0,01</b>	-0,11	-	<b>0,0</b>
Personas por cuarto de vivienda <sup>a</sup>	0,07	-	<b>0,001</b>	0,03	-	0,30	0,08	-	<b>0,004</b>
Personas por dormitorio <sup>a</sup>	0,05	-	<b>0,007</b>	0,02	-	0,49	0,06	-	<b>0,02</b>
Estrato socioeconómico <sup>b</sup>	7,78	5	0,16	4,82	5	0,43	3,13	4	0,53
Problemas percibidos por el hogar en el último año <sup>c</sup>	-1,95	-	<b>0,05</b>	-1,39	-	0,16	-0,48	-	0,62
Percepción del ingreso <sup>b</sup>	7,29	2	<b>0,02</b>	2,96	2	0,22	5,02	2	0,08
Falta de dinero para alimentación <sup>b</sup>	2,64	2	0,26	3,24	2	0,19	0,53	2	0,76

En todos los casos, nivel de significancia p de 5%, <sup>a</sup>Coefficiente de correlación de Sperman, <sup>b</sup>Prueba de Kruscall.Wallis, <sup>c</sup>Prueba de U de Mann Whitney, - No aplica



**Figura 1.** Intervalos de confianza del 95% para el promedio de títulos de IgG para rubéola según año de nacimiento. Medellín, 2009

**Tabla 3.** Modelo exploratorio de regresión lineal múltiple. Variable dependiente títulos de anticuerpos IgG. para rubéola (UI/ml). Medellín, 2009

<b>Modelo</b>	<b>Coefficientes no estandarizados</b>		<b>Coefficientes estandarizados</b>		<b>Sig.</b>
	<b>B</b>	<b>Error típ.</b>		<b>t</b>	
(Constante)	43,35	11,97		3,62	,000
Índice socioeconómico global	0,034	0,006	,210	5,31	<b>,000</b>
Número de dosis aplicadas de vacuna anti rubéola	-7,55	3,86	-,077	-1,95	<b>,051</b>

# VII Encuentro Nacional

de investigación  
en enfermedades infecciosas



Paipa, 22 de mayo de 2010.

## VII ENCUESTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGIA

### OTORGA EL PRIMER PUESTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA PREMIO ACIN PFIZER

#### AL TRABAJO:

**Títulos de IgG para rubéola y potenciales factores asociados en un estudio poblacional.  
Medellín, 2009**

Puntaje obtenido: 86.5/100

#### **Autores:**

M.Sc. Doracelly Hincapie Palacio Ponente  
M.Sc. Viviana Lenis Ballesteros  
M.Sc. Nilton Montoya  
M.Sc. Marta Arroyave Cadavid  
Dr. Cesar Higueta  
M.Sc. Marta Ospina O  
Dr. Rubén Darío Gómez A  
Dr. Francisco Javier Díaz  
Enf. Rita Almanza  
Enf. Nora Hoyos Morelia Cadavid  
Enf. Consuelo Lopera Matilde Jaramillo

GRUPO: Facultad Nacional de Salud Pública Universidad de Antioquia

**VALOR DEL PREMIO: \$ 7'500.000**

**Dra. Sandra Liliana Valderrama Beltrán**  
Presidenta VII Encuentro Nacional de  
Investigación en Enfermedades Infecciosas

**Dr. Luis Angel Villar Centeno**  
Presidente  
Asociación Colombiana de Infectología



---

**Publicación 8 Proyecto de extensión originado en la tesis. Taller de epidemiología teórica: enfermedades inmuno prevenibles**



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3

***VICERRECTORÍA DE EXTENSIÓN  
Banco Universitario de Programas y Proyectos de  
Extensión –BUPPE-.2009***

***Proyecto de Extensión  
Taller de epidemiología teórica: enfermedades prevenibles por  
vacunación***

***Medellín - Colombia  
Agosto de 2009***

## FICHA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS A LA CONVOCATORIA DE EXTENSIÓN, 2009

### A. IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

1. Nombre del Proyecto:		Taller de epidemiología teórica: enfermedades prevenibles por vacunación.
2. Coordinador o responsable del proyecto:		Doracelly Hincapie Palacio
3. Nombres de los participantes del Proyecto:	Profesores vinculado:	Doracelly Hincapie Palacio
	Profesores ocasionales:	Jesús Ernesto Ochoa Acosta
	Profesores de cátedra:	
	Estudiantes:	Viviana Lenis Ballesteros Estudiante Maestría en Epidemiología
	Egresada:	Gloria Edilma Upegui Epidemiología E.S.E Metrosalud
	Personal administrativo:	
	Otra Universidad	Juan Ospina G., Grupo de Lógica y Computación Universidad Eafit
Entidad de Salud	Rita Almanza P. Epidemiología Secretaria de Salud Medellín	
Entidad de Salud	Luz Elena Serna Epidemiología E.S.E Metrosalud Norma Elena Urrego E.S.E Metrosalud	
4. Fecha de presentación:		30 de julio de 2009
5. Unidad Académica que presenta el Proyecto:		Facultad Nacional de Salud Pública
6. Número y fecha del acta del Consejo de la Unidad Académica que lo avala*:		
7. Número y fecha del acta del Comité de Extensión de la Unidad Académica que lo aprueba*.		

\* Los numerales 6 y 7 son diligenciados por los coordinadores de extensión de la respectiva unidad académica. Cuando sea presentado por varias unidades académicas indicar las respectivas actas.

### B. TEMÁTICAS EN LAS QUE SE INSCRIBE EL PROYECTO:

(Marque con una X el o los ejes temáticos en los que se inscribe el proyecto)

1. Fortalecimiento del vínculo de la universidad con la sociedad.	Marque con X
1.1 formulación, implementación y evaluación de política pública	
1.2 Fortalecimiento de la función social de la universidad.	
1.3 Divulgación de productos derivados de actividades de extensión	
1.4 Fortalecimiento y consolidación de grupos de extensión	<b>X</b>

1.5 Medición de impactos.	
<b>2. Fomento de procesos culturales institucionales, enmarcados en el plan de cultura de la universidad.</b>	
2.1 Emprendimientos sociales para el apoyo a comunidades que se encuentren en condición de vulnerabilidad.	
2.2 Capacitación de agentes culturales.	
2.3 Divulgación del patrimonio artístico y cultural. .	
<b>3. Fortalecimiento de la comunicación para contribuir a la construcción del sentido de lo público.</b>	
3.1 Divulgación de la gestión institucional	
<b>3.2</b> Fortalecimiento de los procesos comunicativos como espacios de práctica académica.	
3.3 Divulgación del patrimonio artístico y cultural.	
<b>4. Consolidación de las relaciones de la universidad con sus egresados</b>	
4.1 .Caracterización del perfil laboral de los egresados.	
4.2 Seguimiento a la actividad ocupacional de los egresados.	

## C. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

<p><b>1. Descripción general:</b></p> <p>Para Lilienfield y Lilienfield, existen cuatro áreas en epidemiología de acuerdo con los métodos utilizados: "experimentos naturales", epidemiología experimental, observacional y teórica (Lilienfield and Lilienfield, 1983).</p> <p>La epidemiología teórica se basa en el desarrollo de modelos matemáticos para la comprensión del proceso de surgimiento, evolución y superación de los problemas de salud en un determinado contexto.</p> <p>El estudio de un problema de salud en epidemiología teórica parte del análisis de la historia, los determinantes, la evolución y expresión del problema y sus implicaciones hacia el futuro, en una interlocución directa con los grupos de personas que lo padecen, lo enfrentan y lo estudian.</p> <p>Los elementos clave de los problemas de salud son sintetizados en los componentes del modelo: variables, estados, parámetros y flujos que procuran expresar relaciones simples de procesos complejos (Bailey, 1957)</p> <p>La Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales de los años 70, señaló los siguientes usos de los modelos en epidemiología: (Cvjetanovic B, 1978)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La planeación de programas de prevención y control de problemas de salud al simular el curso natural del problema y el potencial efecto de una medida de control a mediano y largo plazo.</li> <li>– La evaluación de programas de prevención y control al simular los resultados esperados y compararlos con los resultados observados.</li> <li>– La formulación de estrategias de atención al comprar diferentes opciones individuales o combinadas en la población general o grupos de alto riesgo.</li> <li>– La investigación epidemiológica de procesos epidémicos, especialmente los cambios en la dinámica de las enfermedades en el tiempo. Si se tiene un modelo adecuado y validado se puede usar para</li> </ul>
--

## 1. Descripción general:

reconstruir la distribución actual de las categorías epidemiológicas desde información fragmentada, por ejemplo, la estimación del número de portadores de una enfermedad en la población, la verificación de posibles cambios en los patrones de los brotes, la estimación de condiciones requeridas para la erradicación de enfermedades, entre otros aspectos.

- Entrenamiento y educación sobre los procesos epidemiológicos como por ejemplo la simulación por computadora de los efectos generados en una epidemia al cambiar algunos parámetros tales como el período de incubación, duración de la inmunidad o la fuerza de la infección.

La utilización de modelos matemáticos en la orientación de campañas de vacunación tiene su origen en la segunda mitad del siglo XIX con el auge de las vacunas y las discusiones sobre sus efectos benéficos y deletéreos en el individuo y en la comunidad (Scherer, 2002).

Estos modelos permiten comprender la dinámica de la transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación, consideran la serie de etapas y fuerzas para la ocurrencia del proceso de contagio de la infección, enfermedad, recuperación, muerte, pérdida de inmunidad o protección por inmunidad natural o artificial. Una vez se describe este proceso, es posible valorar la influencia de las medidas sanitarias y sociales en la superación de los problemas de salud.

El indicador central para la cuantificación y caracterización de la dinámica de la transmisión de las enfermedades es el ritmo básico de reproducción. Según Diekmann y Heesterbeek, el ritmo básico de reproducción es “el número promedio de casos secundarios producidos por un individuo típicamente infectante, durante su periodo de infecciosidad, cuando es introducido en una población completamente susceptible”(Diekmann y Heesterbeek 2000).

Desde el punto de vista teórico, este indicador se deduce de modelos en ecuaciones diferenciales en el que se asume homogeneidad en el contacto entre los individuos susceptibles o no protegidos y los infectados. Estos últimos, luego de transmitir la infección a los susceptibles, se recuperan por adquirir inmunidad natural o artificial.

En el ámbito local se cuenta con experiencia en la investigación para la estimación del ritmo reproductivo básico en varicela, sarampión y rubeola con modelos deterministas, estocásticos, en condiciones de homogeneidad y heterogeneidad en la estructura de la población (Hincapié y Ospina 2006-2008).

También se ha avanzado en el análisis de los objetivos, variables e instrumentos de la investigación epidemiológica de caso, con la perspectiva de analizar los datos y utilizar la información de vigilancia epidemiológica, incluyendo la estimación del ritmo reproductivo básico con los datos recopilados de los casos y los contactos. Este trabajo se ha realizado con los grupos de epidemiología de la Secretaría de Salud de Medellín, la E.S.E Metrosalud y la Facultad Nacional de Salud Pública.

La presente propuesta busca establecer las bases para el seguimiento de la dinámica de la transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación, a partir de las experiencias previas de investigación que han favorecido la relación entre la Universidad y los Entes municipales de salud.

En la actualidad, no se ha incorporado en la formación del personal de salud, el estudio y aplicación de modelos matemáticos. La experiencia de las conferencias y talleres anteriores sobre el seguimiento de la dinámica de la transmisión con el personal encargado de la vigilancia epidemiológica, así como las actividades de divulgación de la experiencia planteada en esta propuesta, facilitará el desarrollo de elementos pedagógicos y didácticos en el

## 1. Descripción general:

aprendizaje de la aplicación de la matemática en la vigilancia epidemiológica en particular y en la epidemiología y la salud pública en general.

Para Roy Anderson y Robert May, a pesar de la abundante y sofisticada literatura publicada en la última década sobre modelación matemática, "la comprensión que se ha logrado con el trabajo teórico ha tenido en general, poco impacto en la aproximación empírica de los estudios epidemiológicos y en el diseño de políticas de salud pública. En parte, esto es consecuencia de la naturaleza abstracta de la literatura matemática y de la lejanía con su base empírica" (Anderson and May, 1992).

Esta propuesta pretende facilitar la integración del trabajo de la Universidad y los Entes de Salud en el ámbito local a partir del trabajo cotidiano en vigilancia epidemiológica, se propone en síntesis, una especie de "prueba piloto" que permita la integración de la teoría y la práctica en la comprensión de la dinámica de la transmisión de las enfermedades.

Para Bailey, "estamos en el umbral hacia el desarrollo y uso de modelos validados en el contexto de toma de decisiones y de elección de estrategias de control en condiciones reales", sin embargo nos enfrentamos a dos peligros, por un lado, caer en una masa irrelevante de matemática pura o confiar en un complejo no validado de proyecciones computarizadas costosas. Se deben hacer esfuerzos en un pensamiento cuyo fundamento sea comprender los problemas actuales y necesidades de personas reales que viven dentro de una situación socioeconómica concreta. "Ni la mera relevancia práctica ni el poder matemático por si mismo, son suficientes (...). "Necesitamos comprensión teórica, modelos hipotéticos como guía general de situaciones practicas, modelos detallados ajustados con estimación de parámetros locales a datos de enfermedades especificas localmente relevantes, todos estos aspectos deben estar integrados a la práctica clínica, epidemiológica y de salud publica" (Bailey, 1985).

Para el desarrollo de la propuesta se conformarán tres grupos de enfermedades prevenibles por vacunación, según la complejidad de la enfermedad y de la modelación. En el grupo I se encuentran las enfermedades objeto de eliminación de baja incidencia representables con modelos simples (sarampión, rubeola, rubeola congénita, parálisis flácida), en el grupo II, las enfermedades de alta incidencia descritas por modelos simples (varicela y parotiditis). En el grupo III se encuentran enfermedades de frecuencia variable, con modelos complejos pero disponibles (difteria, tosferina, tuberculosis) y en el grupo IV están enfermedades con mecanismos de transmisión diferente al contacto directo, cuya modelación requiere mayor elaboración (hepatitis B y tétanos neonatal).

El trabajo se distribuye en cuatro fases, organizadas en forma secuencial y lineal sólo para facilitar su presentación:

1. Fase inicial de acercamiento, puesta en común de los objetivos, las expectativas, las formas de trabajo, de coordinación y comunicación. Se identifica una situación inicial en términos de las posibilidades y limitaciones para el abordaje de la epidemiología teórica en general y para el seguimiento de la dinámica de la transmisión en particular.
2. Diseño y puesta en marcha del análisis de la dinámica de la transmisión de las enfermedades de los grupos I y II. Se verificarán la pertinencia de las variables del actual instrumento de recolección de datos, los procesos de digitación y depuración de los datos, los objetivos esperados, el plan o ruta de análisis, la construcción de los resultados y la divulgación de los reportes.
3. Ajuste del proceso de análisis para los grupos de enfermedades III y IV, según la experiencia de la etapa 2 y las particularidades de las enfermedades mencionadas.

### 1. Descripción general:

4. Fase de síntesis y divulgación del significado de la experiencia en cuanto a la articulación de la Universidad y los Entes de salud, los aprendizajes y las limitaciones en pedagogía y didáctica, los aportes y limitaciones para la práctica de la epidemiología teórica y los retos para el fortalecimiento de la experiencia de extensión e investigación.

En la propuesta se observa la oportunidad de participación de una estudiante de maestría en epidemiología y más adelante, de estudiantes de pregrado y posgrado en trabajo de grado o en práctica académica. El grupo esta conformado por egresados de pregrado o posgrado de la Universidad de Antioquia, vinculados con entidades de salud de Medellín y profesores de los grupos de epidemiología de la Universidad de Antioquia y del grupo de lógica y computación de la Universidad Eafit.

El proyecto es viable técnicamente debido a la experiencia previa en vigilancia epidemiológica y en la modelación de enfermedades prevenibles por vacunación. Se cuenta con voluntad y respaldo de las instituciones y se ha reiterado el interés sobre la propuesta en talleres y reuniones previas. Los profesionales de salud quienes desarrollan actividades de vigilancia epidemiológica en la E.S.E. Metrosalud, consideraron que el análisis de la dinámica de la transmisión es necesario, posible y relevante. En particular, la demanda de análisis de la dinámica de la transmisión de enfermedades “emergentes” como SARS y la influenza AH1N1, han mostrado la necesidad de desarrollar la capacidad de los equipos de vigilancia para realizar el seguimiento de estos fenómenos con el conocimiento científico y tecnológico disponible.

En la fase inicial de implementación de propuestas innovadoras como estas, es lento el proceso de financiación, pero en la medida que se divulgan los resultados y se observa la conveniencia del trabajo, se puede paulatinamente asegurar su factibilidad y sostenibilidad.

La presente propuesta se inscribe dentro de la **Gestión tecnológica** como forma de extensión. En particular, se desarrollan acciones para la adecuación tecnológica de procesos, procedimientos y técnicas para el análisis de la dinámica de la transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación (Título II, Acuerdo Superior 124 de 1997)

La necesidad de esta adecuación surge de experiencias de investigación y brindará elementos para el desarrollo pedagógico en la temática de epidemiología – salud pública y matemática. Se busca la transferencia del conocimiento disponible en epidemiología teórica para el análisis de la dinámica de la transmisión en enfermedades prevenibles por vacunación, con la experiencia local en la investigación de casos y contactos y el rediseño de los procesos, procedimientos y técnicas para hacer posible estos análisis según las condiciones locales.

Una vez se avance en la adecuación tecnológica se requerirá el afianzamiento de la educación continuada del personal de salud en el tema y se buscarán oportunidades de práctica académica y trabajos de grado.

Esta propuesta es una oportunidad de difusión del conocimiento científico y tecnológico acorde con la misión de la extensión universitaria, a partir de la interacción de la Universidad con las instituciones encargadas de la vigilancia epidemiológica en el ámbito local, en un entorno de comunicación, cooperación e intercambio de información con otras universidades y organizaciones con trayectoria en el tema. (Título I capítulos I, II III, Acuerdo Superior 124 de 1997).

<b>2. Objetivos del proyecto (Formato ID-04: Descripción de objetivos del proyecto)</b>			
<b>Objetivo.</b>	<b>Indicador.</b>	<b>Meta</b>	<b>Fuente de Verificación.</b>
<p><b>General (según Problema, necesidad u oportunidad)</b> Desarrollar opciones para el seguimiento de la dinámica de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación</p>	<p><b>(Impacto)</b> Se analizará la racionalidad, enfoques, aportes y limitaciones del seguimiento de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación, a partir de la experiencia y la teoría.</p>	<p>Los participantes en el proceso de captura de los datos, procesamiento, análisis y generación de reportes, elaborarán un documento síntesis de las perspectivas sobre la racionalidad, enfoques, aportes y limitaciones del seguimiento de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación, a partir de la experiencia y la teoría.</p>	<p>Acta de reuniones, documento síntesis sobre las opciones de seguimiento de la dinámica de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación</p>
<p><b>Específico o propósito (según Proyecto)</b> Diseñar e implementar el análisis de la magnitud y características de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación – en casos típicos- a partir de la investigación epidemiológica de caso</p>	<p><b>(De Producto)</b> Número de algoritmos diseñados y probados para el análisis en relación con los planeados.</p>	<p>Se contará por lo menos con cuatro algoritmos de análisis de la magnitud y características de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación, uno por cada grupo de enfermedades.</p>	<p>Acta de reuniones. Manual de procedimientos Reporte de resultados</p>
<p><b>Específico (según Actividades)</b> Planear el análisis de la magnitud y características de la transmisión de enfermedades prevenibles por vacunación – en casos típicos- a partir de la investigación epidemiológica de caso</p>	<p><b>(De actividades)</b> Número de formularios de captura de los datos revisados en relación con el total de los formularios captados.  Tipo de punto crítico identificado  Tipo de expectativa y ruta de análisis en cada grupo de enfermedades.</p>	<p>Se revisará el 10% de los formularios de captura de los datos en la investigación epidemiológica de caso en cada grupo de enfermedades.  Se identificarán los puntos críticos en los procesos de digitación, depuración y análisis de los datos.  Se identificarán las expectativas y rutas de análisis en cada grupo de enfermedades</p>	<p>Acta de reuniones. Registro de procesos y procedimientos planeados y ejecutados Reporte de resultados.</p>

<b>2. Objetivos del proyecto (Formato ID-04: Descripción de objetivos del proyecto)</b>			
<b>Objetivo.</b>	<b>Indicador.</b>	<b>Meta</b>	<b>Fuente de Verificación.</b>
Realizar el análisis y reporte de la dinámica de la transmisión en casos típicos de las enfermedades prevenibles por vacunación (Grupos 1 y 2).	Número de reportes realizados en casos típicos de cada una de las enfermedades de los grupos I y II, en relación con los reportes planeados	Se elaborará el reporte del análisis de la magnitud y características de la dinámica de la transmisión en por lo menos un caso típico de cada una de las enfermedades de los grupos I y II de enfermedades prevenibles por vacunación, donde se tengan datos disponibles, en el primer semestre de 2010.	Acta de reuniones. Registro de procesos y procedimientos planeados y ejecutados Reporte de resultados.
Ajustar el proceso de captura de los datos, procesamiento, depuración, análisis, reporte y divulgación de la dinámica de la transmisión en casos típicos de las enfermedades prevenibles por vacunación (Grupos 3 y 4).	Número de reportes realizados en casos típicos de cada una de las enfermedades de los grupos III y IV, en relación con los reportes planeados	Se elaborará el reporte del análisis de la magnitud y características de la dinámica de la transmisión en por lo menos un caso típico de cada una de las enfermedades de los grupos III y IV de enfermedades prevenibles por vacunación, en el primer semestre de 2010, según la disponibilidad en los datos y la experiencia de análisis de los Grupos I y II.	Acta de reuniones. Registro de procesos y procedimientos planeados y ejecutados Reporte de resultados.
Divulgar los resultados del análisis de la dinámica de la transmisión, de acuerdo con las peculiaridades del público al que va dirigido.	Número de mecanismos de divulgación ejecutados en relación con los mecanismos planeados.	Si divulgarán los resultados sobre la magnitud y características de la transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación, al público interesado en el tema, según sus peculiaridades, con periodicidad trimestral.	Acta de reuniones. Registro de procesos y procedimientos planeados y ejecutados Reporte de resultados.

Enfermedades del grupo I: sarampión, rubeola, rubeola congénita, parálisis flácida. Grupo II varicela y parotiditis. Grupo III: difteria, tosferina, tuberculosis. Grupo IV: hepatitis B y tétanos neonatal.

<b>3. Costos del proyecto. (Formato PEV-05: Costos Totales)</b>		
<b>Horizonte del Proyecto:</b>		
<b>Descripción</b>	<b>Valor</b>	<b>Unidad</b>
1. Población Objetivo.	2.316.853	

<b>3. Costos del proyecto. (Formato PEV-05: Costos Totales)</b>		
<b>Horizonte del Proyecto:</b>		
<b>Descripción</b>	<b>Valor</b>	<b>Unidad</b>
2. Cantidad de productos.	5	
3. Costo total en valor presente.	\$ 22.408.559	
4. Costo por beneficiario.	\$10	
5. Costo por producto		
• Documento síntesis	\$ 269.234	
• Manual de procesos y procedimientos	\$ 8.408.387	
• Reporte de resultados	\$ 11.369.962	
• Divulgación de resultados	\$ 2.360.976	

**Nombre del Proyecto:** Taller de epidemiología teórica: enfermedades prevenibles por vacunación.

**PRG-01. Cronograma de Actividades.**

Actividades	Meses									Producto o subproducto	Costo	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Acercamiento inicial, discusión de la propuesta, plan de trabajo											Documento síntesis	\$ 269.234
<b>Grupos 1 y 2</b>												
Manual de procesos y procedimientos											Manual de procesos y procedimientos	\$ 8.408.387
Algoritmos de análisis											Reporte de resultados	\$ 11.369.962
Elaboración del reporte											Divulgación de resultados	\$ 2.360.976
Divulgación del reporte												
<b>Grupos 3 y 4</b>												
Manual de procesos y procedimientos												
Algoritmos de análisis												
Elaboración del reporte												
Divulgación del reporte												
Realimentación												

<b>5. Observaciones</b>

**Nombre y firma del coordinador o responsable del proyecto:** Doracelly Hincapie Palacio

---

Cédula de Ciudadanía: 21. 632.540

Teléfono: 219 6827-6823

E-mail: [doracely@quairos.udea.edu.co](mailto:doracely@quairos.udea.edu.co)

## REFERENCIAS

Lillienfeld A and Lillienfeld D. Fundamentos de epidemiología. México: Fondo Ed. Interamericano, 1983, p.9

Bailey N.T.J. The mathematical theory of epidemics. London: Charles Griffin and company limited., 1957.

Cvjetanovic B, Grab B and Uemura K. Dynamics of acute bacterial diseases. Génova: World Health Organization, 1978, p19. Ibid., p 23.

Almut Scherer, Angela McLean. Mathematical models of vaccination. British Medical Bulletin 2002; 62:187-199.

Diekmann O., Heesterbeek J.A.P. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation. New York: John Wiley and Sons, 2000.

Hincapié D. And Ospina J. The Application of the Whittle stochastic threshold theorem to a chickenpox outbreak. Rev Saúde Pública 2006;40(4):656-62

Hincapie P D., Ospina G J. Bases para la Modelación de Epidemias: el Caso del Síndrome Respiratorio Agudo Severo en Canadá. Revista Salud Pública 2007; 9(1):117-128

Ospina G J., Hincapie P D. Deterministic SIR (Susceptible-Infected-Removed) models applied to varicella outbreaks. Epidemiology and Infection 2008; 136:679-687

Doracelly Hincapié Palacio, Juan Ospina Giraldo, Rubén Darío Gómez Arias. The epidemic threshold theorem with social and contact heterogeneity. Data Mining, Intrusion Detection, Information Assurance, and Data Networks Security 2008. Edited by Dasarathy, Belur V. Proceedings of the SPIE, Volume 6973, pp. 69730A-69730A-12 (2008).

Doracelly Hincapié-P, Rubén Darío Gómez-A, Juan Ospina-G. Contact tracing in asymptomatic diseases under elimination. Advances in Disease Surveillance 2008; 5: 71.

Anderson R and May R. Infectious Diseases of Humans: dynamics and control. Oxford : Oxford University Press;, 1992. 757 p.

Bailey NTJ. The role of statistics in controlling and eradicating infectious diseases. The statistician 1985; 34(1): 3-17.

---

## Agradecimientos

Un reconocimiento especial a las personas que me ayudaron durante la formación de doctorado.

A Rubén Darío Gómez y a Juan Ospina, por mostrarme las fichas del rompecabezas de la tesis; a María Patricia Arbeláez por creer que era posible armarlo; a Alvaro Giraldo quien me ayudó a ver las fichas de otra manera; a Jesús Ochoa por observar las diferentes formas y tonalidades de las fichas ausentes y presentes; a los jurados Carlos Castillo – Chavez, Lyda Osorio y Aníbal Muñoz quienes me animaron a armar – y a desarmar, más rompecabezas. A Andrea y a Camilo, quienes me ayudaron a empacar las fichas y a olvidarme de ellas, hasta el otro día.

A la gente amable de Medellín que nos recibió en sus casas para el estudio de seroprevalencia de rubéola.

A las personas que recolectaron los datos con tenacidad y responsabilidad: Marta Arroyave, Viviana Lenis, Nora Hoyos, Morelia Cadavid, Consuelo Gómez y Matilde Jaramillo.

A Nilton Edu Montoya, Cesar Alexander Higueta, Jader Yepes , Byron Castrillón, Fabio Madrid y Jhon Fredy Suárez P quienes se encargaron del muestreo y la georeferenciación.

A las personas del Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, por el manejo del banco de sueros y el procesamiento de las muestras, en especial a María Eugenia Gómez Delgado, Marta Cecilia Ospina Ospina, Olga Lucia Pérez, Emilse Amparo Posada, Arcene Vásquez y Gloria Tobón

Agradecemos el apoyo administrativo de la Facultad Nacional de Salud Pública en especial a Vilma Salazar, Diana Quiñones, Edwin Castaño, Jorge, Gustavo, Guillermo, Carlos Julio, Gloria Molina, Lina Ospina, Nelly Berrio, Natalia Muñoz, Maritza Chate, Derly Jaramillo, Luisa Fernanda Arroyave.

La orientación del trabajo por los evaluadores y asesores de la Universidad de Antioquia, Francisco J Díaz y Carlos Aguirre. De la Secretaría de Salud de Medellín a Rita Almanza Payares; de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia a Lina María Vélez y a Blanca Isabel Restrepo.

El apoyo en la divulgación del trabajo por parte de María Livia Pérez de la Facultad Nacional de Salud Pública, a Gabriel Jaime Castaño Velásquez de la Arquidiócesis de Medellín y a los Representantes de COPACOS y Mesas de salud de la Secretaria de Salud de Medellín.

A las instituciones financiadoras: Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Colciencias (contrato 111540820522), Universidad de Antioquia: Grupo de Epidemiología y Fondo de Apoyo a la investigación Facultad Nacional de Salud Pública, Secretaria de Salud de Medellín (convenio 4600018820).