

Capítulo 18

DINÁMICA POBLACIONAL DE LA EXPANSIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS COMO MODELO DE INVASIONES BIOLÓGICAS

Mauricio Canals L¹, Hugo Torres-Contreras²,
Sergio A. Castro³, Fabian M. Jaksic⁴

✿ Enfermedades infecciosas como invasiones biológicas

Las dinámicas de enfermedades infecciosas constituyen fenómenos equivalentes a las invasiones biológicas, pues la expansión de rango geográfico es análoga al proceso de colonización de un nuevo hospedero (Shigesada & Kawasaki 1997; Krushelnycky *et al.* 2010). En esta línea es interesante notar, por ejemplo, que los análisis de riesgo de plagas (ARP o en inglés, PRA) fueron originalmente concebidos a partir de modelos de propagación de enfermedades en salud pública, y en la actualidad, son ampliamente usados en el manejo de especies invasoras (e.g., Leung *et al.* 2002; Andersen *et al.* 2004). Bajo este marco, en el presente capítulo nos focalizaremos en los aspectos epidemiológicos de una enfermedad infecciosa. Específicamente, revisaremos las interacciones entre parásitos y hospederos, poniendo especial énfasis en los patrones de la interacción, modelos analíticos y conceptos biológicos relevantes, para terminar analizando el caso de

¹ Departamento de Ciencias Ecológicas, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile mcanals@uchile.cl

² Departamento de Educación, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile, htoresco@gmail.com

³ Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile sergio.castro@usach.cl

⁴ Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile fjaksic@bio.puc.cl

las enfermedades infecciosas en Chile y el impacto a escala mundial de la reciente epidemia de influenza A(H1N1).

La interacción entre una especie y el medioambiente biótico puede dar origen a una serie de relaciones interespecíficas que van desde el mutualismo al parasitismo y la depredación. Estas relaciones pueden ser tan simples como la interacción entre dos especies, por ejemplo entre *Homo sapiens* y un agente infeccioso, o involucrar un gran número de especies constituyéndose en un problema comunitario (véase Shigesada & Kawasaki 1997). Cuando en esta interacción la especie hospedera sufre un daño agudo o crónico, y la relación es de parasitismo, hablamos de una enfermedad infecciosa. En este contexto, desde la perspectiva ecológica la enfermedad infecciosa constituye una relación entre el hospedero y otra especie, el agente, inserta en un medioambiente particular. Esto es lo que constituye la conocida tríada ecológica de la enfermedad: hospedero-agente-ambiente (Canals & Cattán 2006).

Las enfermedades infecciosas constituyen una relación de parasitismo donde la población de parásitos recibe un beneficio, y el hospedero –individuo o población– recibe un daño. Es por tanto una interacción positivo-negativa. Sin embargo, tiene algunas particularidades como, por ejemplo, que esta interacción se produce entre una población de parásitos y un hospedero. De aquí surge el concepto de infrapoblación (o subpoblación), para definir el conjunto de parásitos de un particular estado de desarrollo viviendo en un individuo. Así, la población total de parásitos estaría constituida por un conjunto de unidades discretas, las infrapoblaciones. Desde la perspectiva médica, a los individuos que contienen estas infrapoblaciones los llamamos casos de una enfermedad.

Entre los tipos de interacción positivo-negativas que se dan entre poblaciones de distintas especies, donde una especie es beneficiada y la otra perjudicada, existen claras diferencias de comportamiento, tanto a nivel de la dinámica poblacional como a nivel de la dinámica y del daño individual. A pesar de que el parasitismo constituye un solo tipo de relación ecológica, una clara división se produce entre los denominados microparásitos y macroparásitos (May 1985; Dobson & Hudson

1986; Grenfell & Dobson 1995); los primeros incluyen a virus, bacterias y protozoos, y los segundos a nemátodos, platelmintos y artrópodos (Tabla 18.1).

Los microparásitos son en general muy pequeños en relación al hospedero, se reproducen directamente en el hospedero con tasas reproductivas (r) muy elevadas, tiempos generacionales cortos y sin hospederos intermediarios. En cambio, los macroparásitos tienen un tamaño corporal mayor, con menores tasas reproductivas, mayores tiempos generacionales y, en general, utilizan hospederos intermediarios. Estas diferencias ecológicas tienen consecuencias en los aspectos médicos, como la generación de inmunidad, la naturaleza transitoria de la enfermedad o la imposibilidad de tener una clara idea del número de individuos infectantes en el caso de los microparásitos, y también consecuencias a nivel de la dinámica poblacional de las enfermedades micro y macroparasitarias.

Por otra parte, al ser tan particular la relación parásito-hospedero y existir una gran diferencia de tamaño entre el hospedador y el hospedero, hay grandes diferencias en los problemas asociados a los niveles o escalas en que se enfoca el estudio (Holmes & Price 1986; Jaksic & Marone 2007). Así por ejemplo, la infrapoblación corresponde a la población presente en un individuo y el problema de interés es el patrón de uso del microhábitat, como el intestino en el caso de los enteroparásitos. En cambio, en el caso de la infracomunidad interesa la segregación del nicho entre las distintas especies al interior del hospedero. A nivel de la población de hospederos es de especial relevancia la invasión y colonización de estos (Shigesada & Kawasaki 1997) por parte de infrapoblaciones de una o más especies parásitas (Tabla 18.2).

✿ Modelos y patrones de interacción directa entre parásitos y hospederos

La transmisión de un parásito o agente infeccioso puede ocurrir en forma directa o indirecta a través de un vector o bien de un hospedero intermediario. La transmisión directa puede ocurrir por simple contacto, por inhalación (vía respiratoria), ingestión (vía digestiva o entérica) o penetración de la piel por heridas o excoりaciones. La

TABLA 18.1				
Características de los diferentes subgrupos ecológicos de micro y macroparásitos, parasitoides y depredadores.				
Características	Microparásitos	Macroparásitos	Parasitoides	Depredadores
Razón entre las esperanzas de vida	< <	<	≈	>
Razón entre los tamaños corporales	Mucho menor que el hospedero	Menor que el hospedero	Estados maduros similares	Mayor que la presa
Tasa intrínseca de crecimiento	Mucho mayor que la del hospedero	Mayor que la del hospedero	Comparable a la del hospedero	Menor que la del hospedero
Efecto en el hospedero	Mediana o altamente deletérea	Variable o intermedia	Letal	Letal
Razón entre el número de especies	Muchas especies e individuos en cada hospedero	Mediana cantidad de especies con pocos individuos en cada hospedero	Varios hospederos por parasitoide	Varias presas por depredador

TABLA 18.2	
Escala de estudio en el parásito	
Escala de estudio en el hospedador (problemas y conceptos asociados)	
Infrapoblación: población presente en un hospedador	Individuo (patrón de uso de microhábitat)
Infracomunidad: conjunto de infrapoblaciones en un hospedador	Individuo (exclusión competitiva, segregación de nicho)
Comunidad componente: conjunto de infracomunidades en una población de hospedadores	Población (colonización, invasión, distribución núcleo-satélite, biogeografía de islas)
Comunidad compuesta: conjunto de infracomunidades en una comunidad de hospedadores	Comunidad (estructura, abundancia, superposición de nicho, especificidad de hospedador)

transmisión indirecta puede involucrar la picadura de un vector o la ingestión de hospederos intermediarios. Todos estos tipos de transmisión son considerados transmisión horizontal para diferenciarlos de la transmisión vertical, que incluye la transmisión transplacentaria o por huevos.

✿ Transmisión directa de microparásitos

Aunque este tipo de interacción es más característico de virus y bacterias, también puede ocurrir en las protozoosis y su modelación es de gran utilidad conceptual (Canals *et al.* 1989a, 1989b; Canals & Labra 1999).

En términos básicos de dinámica poblacional, cuando existe una interacción directa microparásito-hospedero, la tasa de producción de nuevos individuos infectados (dY/dt) es proporcional tanto al número de infectados o casos (Y) como al número de individuos susceptibles (X) de adquirir la infección. Esto se puede expresar en la siguiente ecuación básica de “la ley de acción de masas” de la epidemiología: $dY/dt = \beta XY$ (Soper 1929; Bailey 1975).

La constante de proporcionalidad β se denomina coeficiente de transmisión o transmisibilidad, y corresponde al número de casos nuevos por unidad de tiempo, caso y susceptible. Este parámetro es de gran importancia en la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas porque determina la incidencia y prevalencia de una infección, y además incorpora implícitamente el componente ambiental en la interacción entre casos y susceptibles, pues este es fuertemente dependiente del ambiente. La transmisibilidad tiene dos componentes: la tasa de contacto (b) y la probabilidad de que dicho contacto resulte en una infección ($P(i/c)$) (Anderson 1993; Anderson & May 1979, 1982, 1991; Canals & Cattán 2006), por lo cual $\beta = b P(i/c)$. Así, una infección será más transmisible en la medida en que aumente la tasa de contacto con un agente infeccioso, o que se haga más probable la infección a partir de un contacto, como podría ser un aumento de la temperatura o el déficit inmunitario de un hospedero.

La ecuación básica de la epidemiología describe adecuadamente la situación epidémica que ocurre cuando en una población cerrada de N individuos hay Y_0 casos de una enfermedad, sin mediar inmunidad. En este caso la incidencia de la enfermedad ($W(t)$) se puede expresar como:

$$W(t) = \frac{\beta Y_0 (N - Y_0) N^2 \cdot e^{-\beta t}}{[(N - Y_0) \cdot e^{-\beta t}]^2}$$

Esta relación describe la curva tradicionalmente conocida que sigue una epidemia en una población cerrada (Figura 18.1), como podría ser una isla (Bailey 1975; Anderson 1993), donde la enfermedad termina afectando a toda la población susceptible.

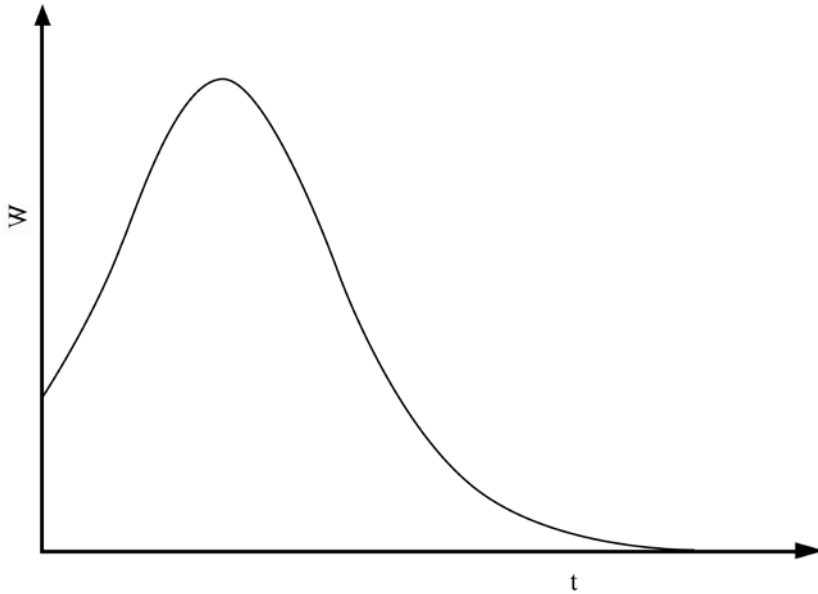
Cuando se relaja la condición de población cerrada, permitiendo la recuperación de los susceptibles por medio de nacimientos (μ : tasa de nacimiento), y se incorpora la tasa de recuperación de la enfermedad (γ), se obtiene el modelo de Soper (1929):

$$\begin{aligned} dX / dt &= \mu - \beta XY \\ dY / dt &= \beta XY - \gamma Y \end{aligned}$$

En este caso, a diferencia de lo que ocurre en una población cerrada, la dinámica de casos no sigue una curva epidémica, sino que se tienen ciclos de epidemias recurrentes. Estas se explican porque el aumento de los casos agota los susceptibles, lo que disminuye la probabilidad de reclutar nuevos casos. Al decrecer esta última es posible apreciar el aumento de los susceptibles por medio de nacimientos, pero esto trae consigo un nuevo incremento en la probabilidad de reclutamiento de casos, produciendo el rebrote de la enfermedad. En general el período entre epidemias (T) se puede estimar a partir de la edad promedio de infección (E) y el tiempo medio de espera entre la adquisición de un agente infeccioso y su transmisión (τ): $T = 2\pi\sqrt{E \cdot \tau}$

FIGURA 18.1

Curva epidémica en una población cerrada. W representa la incidencia y t el tiempo.



Los conceptos expuestos fueron derivados de modelos desarrollados por epidemiólogos y matemáticos para describir la dinámica de enfermedades infecciosas, pero desde una perspectiva ecológica no resulta inmediato visualizar en estos modelos –y su dinámica– la interacción entre dos especies, una actuando como una infrapoblación y la otra como individuo. Sin embargo, si identificamos un caso de enfermedad con una infrapoblación de un microparásito, la tasa de recuperación (γ) con la tasa de pérdida de una infrapoblación, y la transmisibilidad (β) con la tasa de incremento de infrapoblaciones por cada hospedero, el modelo se análoga a un modelo de densidad predador-presa tipo Lotka-Volterra, que describe adecuadamente las oscilaciones poblacionales de depredadores y presas. En este caso el depredador equivale a la infrapoblación de microparásitos (agente infeccioso) y la presa a *Homo sapiens*. Una diferencia importante es que

en este caso la disminución de los susceptibles no se debe a mortalidad, sino a la recuperación con adquisición de inmunidad, lo que les impide volver a ser susceptibles (Canals 1992, 1993).

Aunque existen refinamientos posteriores a estos modelos que incorporan formalmente la fracción de inmunes y recuperados en una población (modelos SEIR: susceptibles-enfermos-inmunes-recuperados), los modelos presentados aquí rescatan los aspectos principales de la dinámica poblacional de las enfermedades infecciosas de transmisión directa.

✿ El número reproductivo (R_0) y el teorema del umbral

Los modelos mencionados anteriormente conducen a una relación muy importante conocida como el teorema del umbral. Este teorema plantea que el brote de una enfermedad infecciosa requiere que la población de susceptibles supere un cierto valor (N_T) llamado umbral. Este se deduce directamente de la necesidad de que la tasa instantánea de producción de nuevos casos (dY/dt) sea mayor que cero. Como esta se puede expresar como la diferencia entre el reclutamiento de casos por infección (βXY) y la pérdida por recuperación (γ) y mortalidad (ψ), se puede escribir

$$dY/dt = \beta XY - (\gamma + \psi)Y > 0, \text{ o } \beta X - (\gamma + \psi) > 0, \text{ que lleva a } X > (\gamma + \psi)/\beta = N_T.$$

Es decir, el tamaño inicial de la población de susceptibles, que para estos efectos tradicionalmente se denota N (no X), debe ser mayor que un cierto tamaño umbral N_T , lo que es equivalente a decir $R_0 = N/N_T > 1$. Así, se define un nuevo parámetro de importancia epidemiológica y ecológica, el número reproductivo, tasa reproductiva neta o tasa reproductiva básica (R_0 ; Anderson & May 1979; May & Anderson 1979; May 1985; Heffernan *et al.* 2005):

$$R_0 = \frac{N}{N_T} = \frac{N\beta}{\gamma + \psi}$$

Se puede observar que esta corresponde al producto entre el potencial reproductivo o fuerza de infección ($N\beta$) y la esperanza de vida de un hospedero infectado ($1/(\gamma+\psi)$) (Anderson 1993; Canals & Cattán 2006).

Entonces, para que una enfermedad (o infrapoblación de microparásitos) se mantenga en una población es necesario que su número reproductivo sea mayor que la unidad. Si es menor, la enfermedad desaparecerá de la población. El número reproductivo de una enfermedad infecciosa representa el número de nuevos casos (o infrapoblaciones de microparásitos) que se producen por cada caso en el tiempo medio que dura la infección (tiempo generacional), es decir, corresponde exactamente a la tasa de ataque de la epidemiología clásica, y es también equivalente al concepto de tasa reproductiva neta de una población. Esta última se define como el número de crías hembras que produce cada hembra en una generación. En nuestro caso la hembra corresponde a la subpoblación de microparásitos.

Macroparásitos

A diferencia de los microparásitos, los macroparásitos son de mayor tamaño, mantienen subpoblaciones menos numerosas y en general no se reproducen directamente al interior de su hospedero. Mientras en los microparásitos la unidad de estudio es la subpoblación (o el caso), en los macroparásitos la unidad es el individuo. Las infecciones microparasitarias son de naturaleza transitoria, mientras que los macroparásitos tienden a mantenerse por largos períodos en su hospedero. Por tanto, su interacción con el sistema inmune del hospedero es larga y variable según la intensidad de la infección.

Al igual que en las enfermedades infecciosas, en las macroparasitosis es habitual usar la prevalencia (p) como descriptor poblacional de su impacto. Sin embargo, a nivel individual muchas veces es útil el uso de la intensidad de infección (M): $M = n_p/h$, donde n_p es el número de parásitos y h el número de hospederos. De las tres distribuciones poblacionales clásicas, i.e., subdispersión o regular, aleatoria y sobredispersión o agregada, los macroparásitos presentan en general este

último tipo. Este se caracteriza por pocos hospedadores con muchos individuos y muchos hospedadores con pocos individuos. Esta forma de distribución se encuentra probablemente asociada, por una parte, a la susceptibilidad diferencial de los hospedadores, donde algunos están genéticamente predispuestos a tolerar infecciones de alta carga, y por otra parte, al reclutamiento de formas infectantes. Tal tipo de conducta queda descrito empíricamente por la distribución estadística binomial negativa:

$$P(X = r) = \binom{k+r-1}{r} \cdot \theta^k \cdot (1-\theta)^r,$$

donde $P(X = r)$ es la probabilidad de que en un individuo se encuentren r parásitos, θ es un parámetro que caracteriza la colonización y k es un parámetro de agregación. A menor valor de k , mayor agregación. Su esperanza es $E(X) = k(1-\theta)/\theta$ y su varianza es $V(X) = k(1-\theta)/\theta^2$. Se ha propuesto que la prevalencia en este caso se encuentra relacionada con la intensidad media de infección y parámetro de agregación mediante: $p = 1 - (1 + M/k)^{-k}$ (Anderson 1993).

En contraste con los microparásitos, la mayoría de los macroparásitos no se multiplican en el interior de su hospedero, sino que producen uno o más estados intermedios que a su vez pueden colonizar otros hospederos intermediarios. Así, el número de parásitos en un hospedero es controlado por la tasa de inmigración de formas infectantes, lo que se conoce como una estrategia de inmigración-muerte, en contraste a la estrategia de reproducción-muerte de los microparásitos. La infrapoblación de parásitos se establece a menudo por largo tiempo en su hospedero, quedando sujeta a los efectos densodependientes de la competencia por los recursos espacio y alimento, y de la inmunidad de su hospedador. Es conocido el descenso en la producción de huevos, en la sobrevivencia y en la tasa intrínseca de crecimiento de los parásitos bajo altas intensidades de infección; por ejemplo, en *Ascaris* spp. y *Ancylostoma* spp. Estos procesos densodependientes

ocurren en cada estado intermediario, por lo que cada etapa se vuelve limitante de la etapa sucesiva.

El modelo clásico de la transmisión directa en macroparásitos se puede representar como sigue:

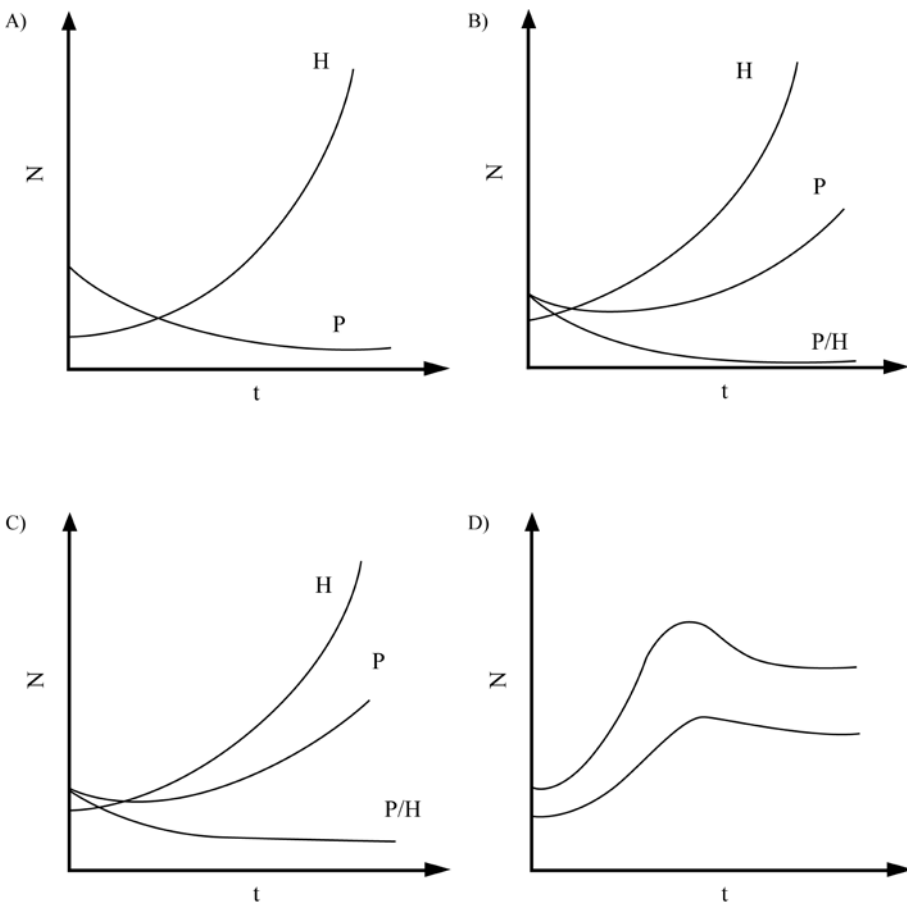
$$\begin{aligned} dH / dt &= rH - P \\ dP / dt &= \frac{\lambda PH}{H_0 + H} - sP - \alpha H \cdot E(i^2) \end{aligned}$$

donde r es la tasa de crecimiento de la población de hospederos, λ es la tasa de producción de estados infectantes, $H/(H+H_0)$ la proporción de ellos que llega a adulto, s la tasa de mortalidad del parásito (compuesta por la muerte del hospedador y la muerte natural del parásito), y $\alpha H E(i^2)$ la tasa neta de pérdida debida al parasitismo (May & Anderson 1979; Roberts 1995). Este modelo conduce a cuatro situaciones muy interesantes (Figura 18.2): (a) si la tasa de producción de estados infectantes es menor que las pérdidas, es decir, $\lambda < \alpha + s$, entonces la población de parásitos se extingue; (b) si la tasa de producción de estados infectantes cumple la condición $\alpha + s < \lambda < \alpha + s + r$, entonces crecen las poblaciones de parásitos y hospederos, pero la relación P/H tiende a cero; (c) si la tasa de producción de estados infectantes cumple $\alpha + s + r < \lambda < \alpha + s + r + r/k$, donde k es el parámetro de agregación en la distribución binomial negativa, entonces crecen las poblaciones de ambos, pero la relación P/H tiende a un límite finito; y (d) si $\lambda > \alpha + s + r + r/k$, entonces la población de parásitos regula la población de hospederos.

En este modelo se supone que la parasitosis aumenta la mortalidad del hospedero; sin embargo, en las poblaciones humanas a menudo son otros factores (e.g., pobreza o distribución de alimentos) los más importantes en la regulación poblacional. Por ello, con frecuencia la tasa intrínseca de crecimiento de la población de hospederos r es reemplazada por $r(K-H/K)$, regulación densodependiente, donde K es la capacidad de carga del sistema, es decir, la máxima población de hospederos que puede soportar el medio donde viven. Con esta modificación es posible llegar a que

FIGURA 18.2

Cuatro posibles dinámicas de las poblaciones de parásitos (P) y hospederos (H) ante una parasitosis de interacción directa (véase el texto). A) cuando la tasa de producción de estados infectantes es menor que las pérdidas ($\lambda < \alpha + s$); B) cuando la tasa de producción de estados infectantes cumple la condición $\alpha + s < \lambda < \alpha + s + r$; C) cuando la tasa de producción de estados infectantes cumple $\alpha + s + r < \lambda < \alpha + s + r + r/k$, donde k es el parámetro de agregación en la distribución binomial negativa; D) cuando $\lambda > \alpha + s + r + r/k$ (para más detalles véase el texto).



la población de parásitos no se puede mantener en la población de hospederos si $\lambda K / (H_0 + K)s < 1$, es decir,

$$R_0 = \frac{\lambda K}{(H_0 + K)s},$$

o de otra forma existe un umbral $K_T = sH_0 / (\lambda - s)$ de hospederos, bajo el cual la población de parásitos no se puede establecer.

Modelos semejantes nos muestran que en las macroparasitosis con ciclos de transmisión directa, con capacidad de autofertilización como, por ejemplo, *Hymenolepis nana* en el hombre, la tasa reproductiva básica se puede expresar como:

$$R_0 = \frac{\hat{\beta} \cdot N \cdot \lambda}{(\mu_1 + \phi)(\mu_2 + \hat{\beta}N)},$$

donde N corresponde al tamaño poblacional del hospedero, λ a la tasa de producción de huevos, y μ_1 , ϕ y μ_2 a las tasas de mortalidad del parásito adulto, del hospedador y de la forma infectante, respectivamente (Anderson 1993).

Como mencionamos anteriormente, a partir de esta relación se puede obtener la población umbral de hospederos necesarios para la mantención de la parasitosis en la población (N_T) simplemente despejando N . Por otra parte, en esta relación se pueden identificar los componentes más importantes para la mantención de una infección parasitaria directa: la contribución reproductiva del parásito ($\beta N \lambda$), la esperanza de vida del parásito adulto ($1/(\mu_1 + \phi)$), y la esperanza de vida de la forma infectante fuera del hospedero ($1/(\mu_2 + \beta N)$). En otros macroparásitos la transmisión es de tipo indirecto, con formas intermedias y numerosos hospedadores. En tal caso surgen algunas complicaciones en la modelación, aunque los conceptos se mantienen. Un ejemplo de estos modelos es el desarrollado para la esquistosomiasis, en los que se describen dos tipos de hospederos: caracoles como hospederos

intermediarios y humanos como hospederos definitivos. En este caso la tasa reproductiva neta adquiere la forma:

$$R_0 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \beta_1 \beta_2 N_1 N_2}{(\mu_1 + b_1)(\mu_2 + \beta_2 N_2)(b_2)(\mu_3 + \beta_1 N_1)},$$

donde λ_1 y λ_2 corresponden a la tasa de producción de huevos por hembra adulta y la tasa de producción de cercarias por caracol infectado, respectivamente, N_1 y N_2 a las densidades de humanos y caracoles, β_1 y β_2 a las tasas de transmisión de cercaria a humano y de miracidio a caracol, respectivamente, y b_1, b_2, μ_1, μ_2 y μ_3 a las tasas de mortalidad de humanos, caracoles infectados, gusanos adultos, miracidios y cercarias, respectivamente (Anderson 1993). Así, R_0 corresponde al potencial reproductivo de humanos y caracoles multiplicado por las esperanzas de vida de las formas parasitarias.

✿ Modelos de interacción indirecta de parásitos

Los vectores son aquellos seres vivos que, por sus hábitos de vida, son capaces de llevar el agente infectante desde la fuente de infección hasta el individuo susceptible. Se los puede dividir en vectores mecánicos, que son simples vehículos que transportan el agente sin participar en su ciclo biológico, y vectores biológicos, que presentan una estrecha relación con el agente. En estos últimos, el agente se multiplica en ellos, siendo un hospedero indispensable para la supervivencia del agente, constituyéndose en el hospedero intermediario o definitivo. La gran mayoría de estos vectores biológicos son insectos hematófagos que inoculan el agente directamente, como en la fiebre amarilla transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, mientras otros simplemente contaminan el área con un agente que posteriormente se introduce al hospedero por excoriaciones producidas por rascado o ingestión. Un ejemplo de este último caso es nuestra conocida enfermedad de Chagas.

Las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores son un problema de comunidades biológicas en que intervienen la población de microparásitos, la población de vectores y la población humana. De esta manera, la enfermedad resultante depende de una compleja red de factores propios de cada componente, modulados por las variaciones ambientales. Aquí, al igual que en las enfermedades de transmisión directa, juega un rol fundamental la tríada ecológica agente-ambiente-hospedero, agregando ahora un cuarto componente, el o los vectores, cuyas características biológicas, conductuales y ecológicas son muy relevantes en la transmisión.

Desde una perspectiva poblacional, en la prevalencia de una enfermedad son relevantes tres preguntas en relación al o los vectores (Canals *et al.* 1993, 1998, 1999): (a) ¿cuál es la probabilidad de que un susceptible se infecte al ser picado por un vector? (Eficiencia vectorial: E_i); (b) ¿cuántas picadas potencialmente infectantes puede distribuir la población de un vector, a partir de la picada sobre un caso índice? (Capacidad vectorial: CV_i) (Garret-Jones 1964a, 1964b; Garret-Jones 1969); y (c) de una población de infectados, ¿qué proporción ha sido infectada por un determinado vector? (Impacto vectorial: I_i).

El primer concepto, eficiencia vectorial, involucra tres eventos. En primer lugar, que el vector i porte al agente (A_i), luego, que el vector i pique al hospedero (B_i) y, finalmente, que el hospedero resulte infectado (C). Considerando estos eventos, la eficiencia vectorial (E_i) se puede escribir como: $E_i = P(C / A_i \cap B_i) \cdot P(A_i)$

Así, un vector eficiente es aquel con una alta probabilidad de portar el agente ($P(A_i)$), y a la vez es un buen transmisor ($P(C/A_i \cap B_i)$). En este último factor es relevante el mecanismo de transmisión, siendo más probable la transmisión cuando el vector inocular al agente, que cuando la transmisión es por simple contaminación.

La capacidad vectorial (CV_i) fue definida por Garret-Jones (Lehane 1991) como el producto de: (a) la tasa de picada poblacional de un vector (α_i); (b) el tiempo promedio de vida en que el vector es infectante (esperanza de vida infectante: Γ_i); y (c) la tasa de picada individual de un vector o hábito de picar de un vector sobre un hospedero particular (a_i). Se puede notar que $\alpha_i = a_i m_i$, donde m_i es la abundancia

del vector, y que a_i es el producto de la tasa de picada general (b_i) por el índice de sangre humana (*human blood index*: h_i) o proporción de sangre humana en la dieta del vector. Así, la capacidad vectorial se puede expresar como: $CV_i = m_i a_i^2 \Gamma_i$.

Aunque puede parecer una expresión engorrosa, la capacidad vectorial identifica gran cantidad de características ecológicas y conductuales del vector relevante en la prevalencia de una enfermedad transmitida por vectores. Entre ellas, están la densidad poblacional (m_i), la sobrevivencia (relacionada con Γ_i), el hábito alimentario (h_i) y la tasa de picada (b_i).

El impacto vectorial (I_i) corresponde a la probabilidad condicional de que un individuo infectado haya tenido un evento infectante (Q_i) por la picada de un vector i : $I_i = P(Q_i/C)$. Se puede demostrar que el impacto de un vector i determinado, cuando hay varios vectores, se puede expresar como:

$$I_i = \frac{1}{1 + \sum_{j \neq i} c_{ji} ER_{ji}} .$$

En esta relación c_{ji} corresponde a la razón entre la probabilidad de ser picado por otro vector (j) y la probabilidad de ser picado por i , es decir, $c_{ji} = P(B_j)/P(B_i)$ (chance u odds), y ER_{ji} corresponde a la razón entre las eficiencias entre los otros vectores (j) y el vector i , es decir, $ER_{ji} = E_j/E_i$. De esta manera, el impacto que causa un vector es una medida relativa a los otros vectores. Así, si el resto de los vectores son muy eficientes o tienen una alta tasa de picada, el impacto del vector es pequeño, y a la inversa. El impacto vectorial se encuentra relacionado con la eficiencia vectorial a través de ER_{ji} y con la capacidad vectorial. Se puede demostrar que si un vector tiene mayor capacidad vectorial que otro, también tiene mayor chance c_{ji} .

En términos ecológicos, el impacto vectorial es interesante porque desde la perspectiva humana representa la proporción de una enfermedad que es debida a un determinado vector. Por ejemplo, 99,8 % de la enfermedad de Chagas no transfusional en Chile es debido a *Triatoma infestans* (Canals et al. 1999). En cambio, desde la perspectiva del microparásito, representa la proporción de

descendencia –en términos de infrapoblaciones– que el microparásito confía a un determinado vector.

La transmisibilidad de la enfermedad (β) en el caso de presencia de vectores corresponde como siempre al producto entre la tasa de contacto y la probabilidad de que este contacto resulte en infección. La tasa de contacto corresponde en este caso a la tasa de picadas sobre humanos, ya que el contacto es entre el humano susceptible y el vector.

La dinámica de estas enfermedades es, en general, bastante estable tendiendo a estados endémicos, tal como ocurre con la enfermedad de Chagas en Chile (Canals & Cattán 1992). Los modelos que representan esta dinámica son derivados del modelo de Ross (1911), modificado por MacDonald (1950) para la malaria, el cual básicamente establece las ecuaciones diferenciales para el número de infectados humanos (Y) y el número de insectos infectados (Y'). El número de casos en una población sigue una curva asintótica dada por: $Y = N(1 - e^{-\beta(Y'/N).t})$

Aquí, Y e Y' son los números de infectados humanos y de vectores, y N el tamaño de la población. Habitualmente la endemia en el hospedero definitivo puede ser alta y, sin embargo, la proporción de vectores infectados resulta ser baja. Por ejemplo, en zonas maláricas donde la endemia llega a 50 % de la población humana, la población de mosquitos infectados es de solo 2 %. Esto se debe a la relación inversa entre la proporción de hospederos infectados y la tasa de recambio poblacional. Así, el porcentaje de la población humana en recambio es bajo en relación a los mosquitos vectores de malaria. Una situación más sincronizada ocurre en los vectores de la enfermedad de Chagas, típicamente longevos y con tiempos generacionales largos.

El número reproductivo (R_0) adquiere la expresión:
$$R_0 = \frac{\beta^2(N_2 / N_1)}{(\psi_1 + \gamma_1)(\psi_2 + \gamma_2)}$$

En esta relación, N , β , ψ y γ representan el tamaño poblacional, la transmisibilidad, la mortalidad y la tasa de recuperación, respectivamente, y los subíndices 1 y 2 representan a la población humana y de vectores, respectivamente. Si la tasa

reproductiva básica es mayor que uno, entonces la enfermedad persiste en la población. Esto es equivalente a decir:

$$D_v = N_2 / N_1 > \frac{(\psi_1 + \gamma_1)(\psi_2 + \gamma_2)}{\beta^2}$$

Por lo tanto, la densidad de vectores (D_v) debe superar un valor umbral directamente relacionado con las tasas de mortalidad y recuperación, e inversamente relacionado con la transmisibilidad. Esto además permite identificar los factores clave para la erradicación de una enfermedad transmitida por vectores: aumentar la mortalidad del vector, aumentar la tasa de recuperación del hospedero y disminuir la tasa de picada del vector y la probabilidad de que esta picada resulte en infección.

✿ Dinámicas, invasiones y evolución

Las dinámicas expuestas tienen un claro paralelismo con las invasiones biológicas, correspondiendo las fases del desborde de una especie a otra, cadenas cortas de transmisión y brotes epidémicos en el hombre, a la introducción, establecimiento y expansión de una especie invasora (Lloyd-Smith *et al.* 2009). En términos evolutivos, sin embargo, el paso de un agente infeccioso de una especie a otra tiene ciertas etapas y barreras que dificultan el establecimiento y la expansión del agente, por ejemplo, en la especie humana. Así, Wolfe *et al.* (2007) reconocen cinco estados en el paso de un agente desde una especie al humano. Estado I: un agente presente en una especie y no detectado en *Homo sapiens*, como algunos plasmodios de la malaria. Estado II: un agente que naturalmente ha sido transmitido al humano (transmisión primaria), pero no existe transmisión de humano a humano (transmisión secundaria) como el ántrax, la tularemia y la rabia. Estado III: agentes con transmisión secundaria ocasional con pequeños brotes autolimitados, como el Ébola. Estado IV: un agente propio de los animales con ciclo silvestre de mantención e infección primaria natural y frecuentes ciclos de transmisión secundaria en el hombre. Este último estado se puede dividir a su vez en IVa, donde el ciclo silvestre es el dominante –por ejemplo, la enfermedad

de Chagas–; IVb, donde ambos ciclos (silvestre y secundario) son igualmente importantes –como en el dengue–; y IVc, donde el ciclo dominante es el secundario –como en el caso de la influenza. Finalmente, el estado V corresponde al agente con una transmisión exclusiva en *Homo sapiens*, como el sarampión. Lloyd-Smith *et al.* (2009) proponen que las diferencias entre los estados II al IV pueden ser caracterizadas por el número reproductivo básico (R_0), distinguiendo entre aquellos sin transmisión secundaria efectiva ($R_0 = 0$), con transmisión secundaria que se extingue rápidamente ($R_0 < 1$), y con transmisión secundaria permanente ($R_0 > 1$). La dinámica de transmisión de una especie a otra implica una fase fundamental, la de superar la barrera de las especies, lo que depende principalmente de la prevalencia del agente en el hospedero original y de los dos factores fundamentales del coeficiente de transmisión (la tasa de contacto entre el nuevo hospedero y el agente, y la probabilidad de que dicho contacto resulte en infección) (Lloyd-Smith *et al.* 2009; Canals & Cattán 2006).

Para que este contacto sea efectivo y ocurra una transmisión, se deben conjugar ciertos factores climáticos y conductuales que favorezcan la reproducción y la sobrevivencia de las formas infectantes. En nuestros días, existen cada vez más condiciones adecuadas que hacen más frecuente el paso de los agentes desde otros animales al humano. Hoy, se ha introducido el concepto de enfermedades o zoonosis emergentes (reemergentes) para aquellas enfermedades infecciosas que han elevado su prevalencia, probablemente a consecuencia de un conjunto de variaciones en condiciones abióticas (e.g., temperatura, humedad, luminosidad) que se enmarcan en el llamado cambio global.

Probablemente, son dos los factores primarios que desencadenan un clima favorable para un aumento en la prevalencia de enfermedades infecciosas y la aparición de otras nuevas. El primero, corresponde al incremento explosivo del tamaño de la población humana en los últimos decenios, y el segundo, consiste en la elevación leve pero sostenida de la temperatura en el planeta, independientemente de si esta es consecuencia de las actividades humanas y/o del desarrollo de nuevos productos que modifican los ciclos biogeoquímicos de la naturaleza. Sin duda, dentro de las consecuencias más importantes del aumento de la población humana se encuentran: (a) el hacinamiento, cuya consecuencia es

el incremento de la probabilidad de contacto con el reservorio; (b) el crecimiento de las migraciones, que permite un nuevo e inusitado intercambio y globalización de agentes potencialmente patógenos; y (c) la ocupación de nuevos hábitats, lo que facilita el contacto con agentes antes desconocidos, ya sea por invasión de animales reservorios a sitios de asentamiento o zonas agrícolas (plagas) o bien por invasión humana a nuevos ambientes. Estos factores poblacionales inciden directamente en las tasas de contactos agente-hospedero. Por otra parte, la elevación de la temperatura ambiental amenaza con convertirse en un factor muy importante debido a la generación de microclimas favorables a la sobrevivencia, reproducción y extensión del territorio de los agentes.

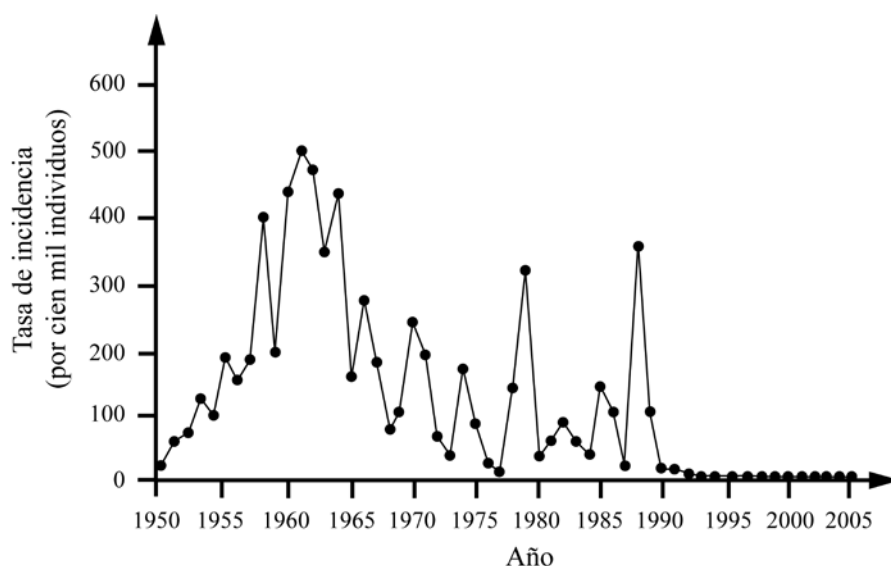
✿ Enfermedades infecciosas en Chile como caso de estudio

Las dinámicas poblacionales de las enfermedades de transmisión directa se ajustan, en general, bastante adecuadamente a lo predicho por la teoría epidemiológica, observándose epidemias en poblaciones cerradas de susceptibles, estados endémicos en enfermedades transmisibles sin el compromiso estricto de exclusividad entre dos especies y recurrencia epidémica periódica cuando sí existe este compromiso. Canals *et al.* (1989a, 1989b) estudiaron las series de casos notificados de siete enfermedades infecciosas en Chile entre 1954 y 1984, encontrando evidencias de ciclos epidémicos en cuatro de ellas. Estos fueron de dos años en la poliomielitis (hoy erradicada), cada cinco años en escarlatina, cada tres años en coqueluche, y entre 3,9 y 4,2 años en sarampión. En el caso de la parotiditis solo se encontró una tendencia decreciente, sin alcanzar niveles de significación estadística. Los casos más claros corresponden a la ciclicidad de la escarlatina (Canals 1989) y del sarampión (Figura 18.3). En este último caso, se había propuesto un ciclo de dos años en Inglaterra y Gales en la era prevacuna. Sin embargo, en Chile se detectó una ciclicidad de cuatro años, lo cual permitió predecir una epidemia en 1992, que fue abortada mediante una exitosa campaña de vacunación (Canals 1992).

Otras enfermedades, como tifoidea y hepatitis, no presentan ninguna evidencia de ciclicidad epidémica, lo cual era esperable, pues el agente no depende en

FIGURA 18.3

Fluctuaciones de la tasa de incidencia de sarampión en Chile desde 1950 a 2005 (número de casos por 100.000 individuos⁻¹). Esta enfermedad presenta brotes epidémicos cada cuatro años en Chile.



forma exclusiva del hombre para su sobrevivencia. Por otra parte, constituyó una sorpresa el hallazgo de ciclos de escarlatina, la cual tampoco tiene una relación de dependencia con el humano, pudiendo el agente (estreptococo β -hemolítico tipo A) infectar cualquier hospedero. Al parecer, por tratarse la escarlatina de una reacción específica a la toxina, y generar una inmunidad permanente, es que se provocan las condiciones para la recurrencia (Canals 1989). Otras enfermedades infecciosas en Chile como la meningitis presentan un patrón irregular altamente sensible a las condiciones locales, donde en ocasiones se vencen los umbrales de portadores por hacinamiento en colegios u hogares. De hecho, en la meningitis se ha logrado establecer un patrón caótico, con una dinámica estacional de base (Canals 1996; Canals & Labra 1997).

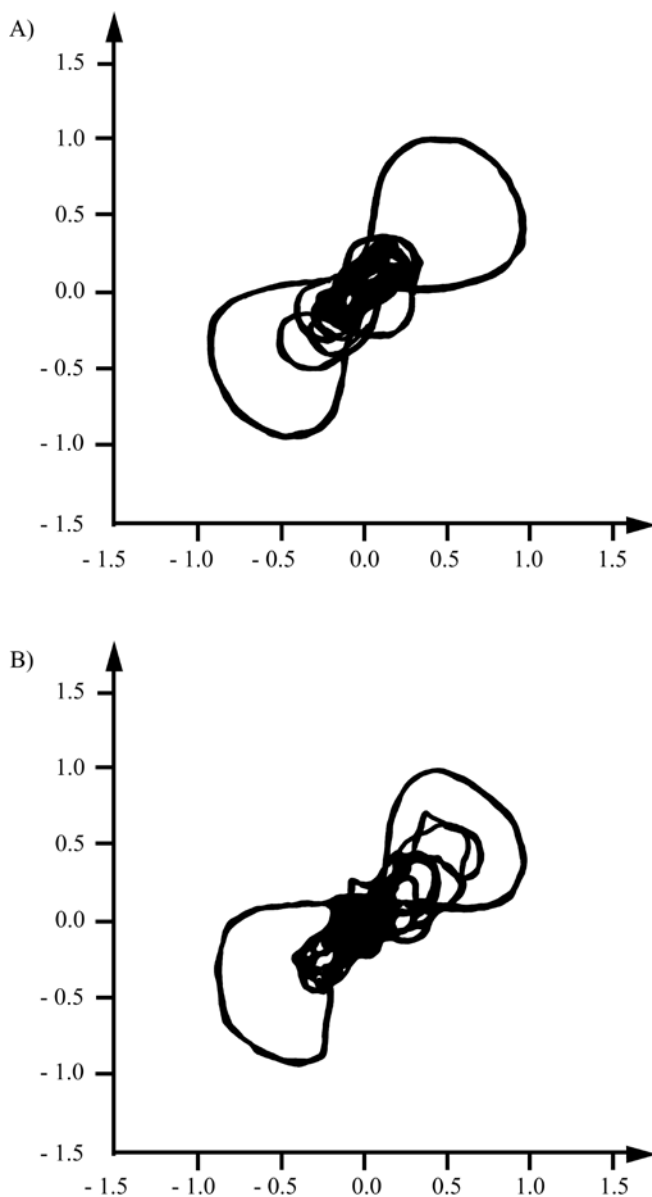
Aunque en muchas enfermedades fue posible detectar la recurrencia epidémica secundaria a la interacción microparásito-hospedero, todas las series de enfermedades presentan una irregularidad intrínseca debida a las variaciones en las tasas de contacto, humedad, temperatura, migraciones y hacinamiento, entre otras. En otras latitudes se ha detectado la presencia de dinámicas caóticas, por la alta sensibilidad a las condiciones iniciales de este tipo de interacción. Por ejemplo, se ha detectado caos en la dinámica del sarampión, parotiditis y rubeola en Dinamarca (Olsen *et al.* 1998), y en el sarampión en Nueva York y Baltimore (Schaffer & Kot 1985). En Chile, Canals & Labra (1999) demostraron la presencia de caos de baja dimensión en la dinámica de las series temporales de sarampión, coqueluche, escarlatina, tifoidea, meningitis y las erradicadas poliomiélitis y difteria. Además, estos autores encontraron un patrón común en los atractores de las series de casos, que indica que bajo el componente estacional de estas series existe un patrón dinámico caótico bastante similar, explicado en parte por la interacción entre el hospedero y la subpoblación del microparásito, y su sensibilidad a las condiciones iniciales (Figura 18.4).

✿ La epidemia de influenza A(H1N1)-2009: un caso de colonización rápida

En 2009, el mundo enfrentó la quinta pandemia de influenza (Acha & Szyfres 2003; Ebrahim 2010; Sullivan *et al.* 2010). Fue producida por el virus influenza, un virus ARN que comprende tres tipos, A, B y C¹, y que tiene como reservorio animal a las aves acuáticas, cerdos y otros 16 mamíferos (Gathered 2009; Neumann *et al.* 2009). Las propiedades antigénicas de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) permiten la clasificación en subtipos, H1-H16 y N1-N9 (Sullivan *et al.* 2010). El virus tiene gran capacidad mutagénica y de recombinación, que puede representarse por cambios menores en los antígenos H y N con el recambio generacional del virus (Drift), o cambios mayores que significan la introducción de un nuevo subtipo para el cual la población no tiene inmunidad preexistente (Shift). Aunque el virus influenza A(H1N1) fue aislado en 1930 desde un cerdo (Shope 1936; Garten *et al.* 2009), su historia puede ser seguida desde 1918, ya que el virus de la gripe española es genéticamente similar (Tumpey *et al.* 2005) y ambos tienen un ancestro común

FIGURA 18.4

Atractores de las series de casos mensuales de sarampión (A) y escarlatina (C) en Chile. En la abscisa se representan las desviaciones respecto al promedio de los casos mensuales, una vez desestacionalizada la serie. En la ordenada, las mismas desviaciones de la serie desfasada en 6 meses.



(Gorman *et al.* 1991; Reid & Taubenberger 2003). Probablemente el A(H1N1) tiene un origen aviar y cruzó la barrera interespecífica originando la llamada gripe española y sus subtipos en cerdos (Sullivan *et al.* 2010). En la pandemia de 1957 el subtipo A(H2N2) se originó a partir de cinco segmentos del genoma del A(H1N1) circulante y H, N y la proteína PB1 de origen aviar. La A(H3N2) de 1968 mantuvo seis segmentos de la A(H2N2) y PB1 y H de origen aviar. En cambio, la pandemia de 1977 ocurrió por un virus idéntico al de 1918 (Ebrahim 2010). Sin embargo, la emergencia del A(H1N1)-2009 fue diferente (Garten *et al.* 2009). Durante 1998, en Estados Unidos, se detectó en cerdos la circulación de un virus resultante del triple reagrupamiento entre el virus de origen porcino, el A(H3N2) humano, y un linaje norteamericano de virus aviar, dando origen al subtipo A(rH3N2). Tras las nuevas reagrupaciones con el A(H1N1) aparecieron subtipos triple-reagrupados A(H1N1) y A(H1N2) (Garten *et al.* 2009). El virus actual A(H1N1)-2009 es derivado de seis segmentos de genoma derivados del triple-reagrupado y dos segmentos del A(H1N1) de cerdo clásico (NSOIVIT 2009; Zimmer & Burke 2009; Ebrahim 2010; Sullivan *et al.* 2010).

La epidemia actual se originó entre marzo y abril en México (Ávila-Agüero 2009) identificándose el 21 de abril el nuevo virus en dos niños del sur de California (Sullivan *et al.* 2010). Con el aumento del número de casos en Norteamérica, el 24 de abril se declaró la alerta de pandemia en Fase V (Transmisión humano-humano en al menos dos países en una región de la OMS). La epidemia progresó rápidamente, alcanzando continuidad geográfica en Estados Unidos en 10 días, en toda América en 15 días y en el mundo en 74 días (Canals 2009; Canals & Canals 2010). Actualmente, se tiene registro de más de 16.000 defunciones en 212 países (WHO 2010). En Chile, la epidemia llegó el 17 de mayo de 2009 (Canals 2009, 2010a). Las primeras predicciones eran preocupantes, por tratarse de un virus nuevo, con número reproductivo y población susceptible altos (Fraser *et al.* 2009). Sin embargo, el comportamiento de la epidemia no fue el esperado, llamando la atención una elevada proporción de casos en jóvenes (Fraser *et al.* 2009; Minsal 2010; Patel *et al.* 2010).

Durante la epidemia los números reproductivos en 10 países analizados, incluyendo Chile, fueron disminuyendo desde $R_0 \approx 2$, hasta 1,37 a los 30 días (Canals 2010b).

Los períodos de doblamiento aumentaron desde aproximadamente tres hasta ocho días (Tabla 18.3), y hubo un buen ajuste de las curvas epidémicas, aunque es probable que cuando se declaró el primer caso en Chile, ya hayan existido entre 200 y 400 casos circulando. Los coeficientes de transmisión variaron desde 2 hasta 132 casos nuevos/día $\times 10^6$ susceptibles.

La conectividad espacial es un tema relevante en la propagación de enfermedades infecciosas, lo que puede ser estudiado con el concepto de percolación (Grassberger 1983, 1991), introducido en 1956 por Hammersley y Broadbent para el estudio de la obstrucción de filtros de máscaras de gas (Grassberger 1991). La pregunta básica consistía en determinar el número o proporción de pequeños canales que era necesario obstruir para determinar una obstrucción completa. El modelo de percolación ha sido utilizado para estudiar la continuidad espacial de la propagación de incendios, la propagación de parásitos en árboles frutales y la propagación de epidemias, demostrando en este último campo gran utilidad, lo que inspiró a Grassberger a denominarlo la “geometría del contagio” (Grassberger 1983, 1991). El modelo, en su forma más básica, estudia la conectividad que se produce en una grilla de celdas cuadradas cuando cada celda se puede encontrar en dos estados (*off* y *on*), respondiendo la pregunta: ¿qué proporción de celdas en estado *on* son necesarias para que se produzca una continuidad espacial de dichas celdas, permitiendo que el fenómeno atravesase de lado a lado la grilla? En el caso que interesa en este capítulo, el estado *on* representa una unidad infectada y *off* lo contrario. Si suponemos que una unidad infectada puede contagiar a las vecinas que establecen continuidad con ella, se establece entonces un sistema de propagación de la infección. La percolación es un fenómeno de umbral, y para este caso particular el umbral de percolación es $p_u = 0,5927$ (Grassberger 1983, 1991; Feng *et al.* 2008). Es decir, bajo p_u , la probabilidad de que el fenómeno cruce la grilla es muy baja, pero sobre p_u dicha probabilidad es muy alta. En la vecindad de p_u ($p - p_u < 1$) ocurren otros fenómenos interesantes como el hecho que los exponentes críticos β , γ y ν de las funciones características $P(p) = k_1(p - p_c)^\beta$, $S(p) = k_2 |p - p_c|^{-\gamma}$, y $L(p) = k_3 |p - p_c|^{-\nu}$ son universales (i.e., no dependen de la geometría de la grilla), siendo $P(p)$ la probabilidad de que una celda pertenezca al grupo percolante, $S(p)$ el tamaño promedio del grupo percolante, y $L(p)$ la probabilidad de aparición de un grupo percolante (Feng *et al.* 2008). El umbral de

TABLA 18.3

Parámetros epidemiológicos para los 10 países del mundo con más casos de influenza A(H1N1) durante 2009, estimados a partir de los 30 primeros días de epidemia (Canals 2010). Se muestran las tasas instantáneas de crecimiento (r_0 ; en paréntesis se indica el rango), los números reproductivos sin (R_0) y con el (R_{os}) supuesto de existencia de supercontagiantes, la proporción estimada de susceptibles (S^*) e infectados (I^*) al final de la epidemia, y los tiempos de doblamiento (T_2).

País	r_0	R_0	R_{os}	S^*	I^*	T_2
Chile	0,135 (0,127-0,143)	1,81 (1,763-1,857)	1,95	0,22	0,79	5,13
Argentina	0,116 (0,098-0,134)	1,696 (1,590-1,802)	1,80	0,27	0,74	5,98
México	0,102 (0,092-0,112)	1,612 (1,553-1,671)	1,69	0,31	0,69	6,80
Estados Unidos	0,122 (0,112-0,132)	1,732 (1,673-1,791)	1,85	0,25	0,75	5,68
Canadá	0,092 (0,082-0,102)	1,552 (1,493-1,611)	1,62	0,35	0,65	7,53
Australia	0,136 (0,122-0,150)	1,816 (1,734-1,898)	1,96	0,22	0,79	5,10
Inglaterra	0,078 (0,072-0,084)	1,468 (1,433-1,503)	1,52	0,44	0,56	8,89
Japón	0,094 (0,082-0,106)	1,564 (1,493-1,635)	1,63	0,34	0,66	7,37
Filipinas	0,083 (0,077-0,089)	1,498 (1,463-1,533)	1,55	0,42	0,58	8,35
Singapur	0,084 (0,083-0,085)	1,504 (1,497-1,511)	1,56	0,38	0,62	8,25

percolación es dependiente de la forma de las celdas de la grilla y de la existencia de puentes de continuidad entre celdas (Grassberger 1991).

Al aplicar estos conceptos a la propagación de la epidemia AH1N1, Canals & Canals (2010) encontraron que la percolación en América ocurrió en el día 15, en Eurasia el día 32, y en el mundo el día 74. Los modelos mostraron una adecuada capacidad predictiva. La predicción para la percolación de la epidemia en el mundo varió entre los días 66 y 75. Estos resultados mostraron que a pesar de que los países tienen formas irregulares y que la propagación no es a celdas contiguas, la teoría de percolación se ajusta adecuadamente a la propagación de epidemias, lo que podría ser explicado por la continuidad que establecen los medios de transporte entre regiones alejadas. Además, las predicciones basadas en la progresión de la proporción de celdas infectadas constituyen un excelente método de predicción de la propagación de una epidemia y del momento en que esta atraviesa geográficamente una región.

REFERENCIAS

- Acha PN & B Szyfres.** 2003. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. II Clamidiosis, rickettsiosis y virosis. OPS Publicación Científica y Técnica 580: 329-346.
- Andersen MC, H Adams, B Hope & M Powell.** 2004. Risk analysis for invasive species: general framework and research needs. *Risk Analysis* 24: 893-900.
- Anderson R.** 1993. Epidemiology. En: *Modern parasitology*. Cox FEG (Ed.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK. pp. 75-116.
- Anderson R & R May.** 1979. Population biology of infectious diseases: Part I. *Nature* 280: 361-367.
- Anderson R & R May.** 1982. Population biology of infectious diseases. En: *Report of the Dahlem workshop on population biology of infection disease agents*. Anderson RM & RM May (Eds.). Springer Verlag, Berlin and New York.
- Anderson R & R May.** 1991. *Infectious diseases of humans: dynamic and control*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Ávila-Agüero ML.** 2009. Influenza A(H1N1): un riesgo global. *Acta Medica Costarricense (Costa Rica)* 51: 132-134.
- Bailey N.** 1975. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Griffin, London, UK.
- Canals M.** 1989. Dinámica epidemiológica de la escarlatina en Chile. *Revista Chilena de Pediatría (Chile)* 60: 15-18.
- Canals M.** 1992. Sarampión en Chile: una peligrosa onda. *Revista Médica de Chile (Chile)* 120: 585-588.
- Canals M.** 1993. Dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas: una expresión particular de una dinámica depredador-presa. *Revista Médica de Chile (Chile)* 121: 1316-1320.

- Canals M.** 1996. Una aproximación a la dinámica de la meningitis meningocócica mediante sistemas dinámicos y series de tiempo. *Revista Médica de Chile (Chile)* 124: 178-188.
- Canals M.** 2009. Inicio de la pandemia AH1N1: algebra, cálculo y geometría del contagio. *Revista Médica de Chile (Chile)* 137: 852-856.
- Canals M.** 2010a. Análisis comparado de la dinámica epidemiológica de la influenza A(H1N1) en Chile. *Revista Médica de Chile (Chile)* 138: 1179-1189.
- Canals M.** 2010b. Predictibilidad a corto plazo de casos de influenza AH1N1 basado en modelos determinísticos. *Revista Chilena de Infectología (Chile)* 27: 114-120
- Canals M & A Canals.** 2010. Percolación de la epidemia de influenza AH1N1 en el mundo: utilidad de los modelos predictivos basados en conectividad especial. *Revista Médica de Chile (Chile)* 138: 573-580.
- Canals M & PE Cattán.** 1992. Dinámica de transmisión de la infección chagásica en Chile: Modelo y simulación. *Revista Médica de Chile (Chile)* 120: 1369-1365.
- Canals M & PE Cattán.** 2006. Zoología médica: una visión de las especies potencialmente peligrosas desde la perspectiva de la biodiversidad. Editorial Universitaria, Santiago, Chile.
- Canals M & F Labra.** 1997. Meningitis meningocócica y caos. *Revista Médica de Chile (Chile)* 125: 1110-1111.
- Canals M & F Labra.** 1999. Análisis no-lineal de la dinámica de enfermedades infecciosas en Chile. *Revista Médica de Chile (Chile)* 127: 1086-1092.
- Canals M, L Martínez & L Firinguetti.** 1989a. Dinámica ecológica de enfermedades infecciosas: Parte I estacionalidad. *Revista Médica de Chile (Chile)* 117: 87-94.
- Canals M, L Martínez & L Firinguetti.** 1989b. Dinámica ecológica de enfermedades infecciosas: Parte II recurrencia epidémica periódica. *Revista Médica de Chile (Chile)* 117: 95-100.
- Canals M, PE Cattán & M Ehrenfeld.** 1993. Algunas estimaciones numéricas de la importancia epidemiológica de los vectores de la enfermedad de Chagas en Chile. *Parasitología al Día (Chile)* 17: 79-86.
- Canals M, M Ehrenfeld, R Solís, L Cruzat, A Pinochet, C Tapia & PE Cattán.** 1998. Biología comparada de *Mepraia spinolai* en condiciones de laboratorio y terreno: cinco años de estudio. *Parasitología al Día (Chile)* 22: 72-78.
- Canals M, RO Bustamante, MH Ehrenfeld & PE Cattán.** 1999. Assessing the impact of disease vector on animal populations. *Acta Biotheoretica* 46: 337-345.
- Dobson AP & PJ Hudson.** 1986. Parasites, disease and the structure of ecological communities. *Trends in Ecology & Evolution* 1: 11-15.
- Ebrahim GJ.** 2010. Swine Flu (S-OIV) Pandemic. *Journal of Tropical Pediatrics* 56: 1-3.
- Feng X, Y Deng & HWJ Blote.** 2008. Percolation transition in two dimensions. *Physical Review E* 78: 031136.

- Fraser C, CA Donnelly, S Cauchemez, WP Hanage, MD van Kerkhove, TD Hollingsworth, J Griffin, RF Baggailey, HE Jenkins, EJ Lyons, T Jombart, WR Hinsley, NC Grassly, F Balloux, AC Ghani, NM Ferguson, A Rambaut, OG Pybus, H López-Gatell, CM Alpuche-Aranda, IB Bojórquez-Chapela, E Palacios-Zavala, DM Espejo-Guevara, F Checchi, E García, S Hugonnet, C Roth & The WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. 2009. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early finding. *Science* 324: 1557-1561.
- Garret-Jones C. 1964a. The human blood index of malaria vectors in relation to epidemiological assessment. *WHO Bulletin* 30: 241-261.
- Garret-Jones C. 1964b. Prognosis for interruption of malaria transmission through assessment of the mosquito's vectorial capacity. *Nature* 204: 1173-1175.
- Garret-Jones C. 1969. Malaria vectorial capacity of a population of *Anopheles gambiae*: an exercise in epidemiological entomology. *WHO Bulletin* 40: 531-545.
- Garten RJ, CT Davis, CA Russell, B Shu, S Lindstrom, A Balish, WM Sessions, X Xu, E Skepner, V Deyde, M Okomo-Adhiambo, L Gubareva, J Barnes, CB Smith, SL Emery, MJ Hillman, P Rivaller, J Smagala, M de Graaf, DF Burke, RAM Fouchier, C Pappas, CM Alpuche-Aranda, H López-Gatell, H Olivera, I López, CA Myers, D Faix, PJ Blair, C Yu, KM Keene, PD Dotson Jr, D Boxrud, AR Sambol, SH Abid, K St. George, T Bannerman, AL Moore, DJ Stringer, P Blevins, GJ Demmler-Harrison, M Ginsberg, P Kriner, S Waterman, S Smole, HF Guevara, EA Belongia, PA Clark, ST Beatrice, R Donis, J Katz, L Finelli, CB Bridges, M Shaw, DB Jernigan, TM Uyeki, DJ Smith, AI Klimov & NJ Cox. 2009. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325: 197-201.
- Gathered D. 2009. The 2009 incidence H1N1 influenza outbreak in its historical context. *Journal of Clinical Virology* 45: 174-178.
- Gorman OT, WJ Bean, Y Kawaoka, I Donatelli, Y J Guo & RG Webster. 1991. Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *Journal of Virology* 65: 3704-3714.
- Grassberger P. 1983. On the critical behavior of the general epidemic process and dimensional percolation. *Mathematical Bioscience* 63: 157-172.
- Grassberger P. 1991. La percolation ou la géométrie de la contagion. *La Recherche* 22: 640-646.
- Grenfell BT & AP Dobson. 1995. Ecology of infectious diseases in natural populations. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Heffernan JM, RJ Smith & LM Wahl. 2005. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface* 22: 281-293.
- Holmes JC & PW Price. 1986. Communities of parasites. En: Community ecology: patterns and processes. Anderson DJ & J Kikkawa (Eds.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK. pp. 187-213.

- Jaksic F & L Marone.** 2007. Ecología de comunidades. Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Krushelnicky PD, DA Holwat & EG LeBrun.** 2010. Invasion processes and causes of success. En: *Ant ecology*. Lach L, CL Parr & KL Abbott (Eds.) Oxford University Press, Oxford, UK. pp. 245- 260.
- Lehane MJ.** 1991. Biology of blood sucking insects. Harper Collins Academics, London, UK.
- Leung B, DM Lodge, D Finnoff, JF Shogren, MA Lewis & G Lamberti.** 2002. An ounce of prevention or a pound of cure: bioeconomic risk analysis of invasive species. *Proceedings of the Royal Society of London B* 269: 2407-2413.
- Lloyd-Smith J, G Dylan, KM Pepin, VE Pitzer, JR Pullian, AP Dobson, PJ Hudson & BT Grenfell.** 2009. Epidemic Dynamics at the human-animal interface. *Science* 326: 1362-1367.
- Macdonald G.** 1950. The analysis of infection rates in diseases in which superinfection occurs. *Tropical Diseases Bulletin* 47: 907-915 May R. 1985. Ecological aspects of diseases and human populations. *American Zoologist* 25: 441-450.
- May R & RM Anderson.** 1979. Population biology of infectious diseases. *Nature* 280: 455-461.
- Ministerio de Salud Chile.** 2010. Disponible en <<http://www.minsal.cl>>.
- Neumann G, T Noda & Y Kawaoka.** 2009. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459: 931-939.
- Novel Swine-origin influenza A(H1N1) virus investigation team.** 2009. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *The New England Journal of Medicine* 360: 2605-2615.
- Olsen LF, GL Truly & WM Schaffer.** 1998. Oscillations and chaos in epidemics: a nonlinear dynamic study of six childhood diseases in Copenhagen, Denmark. *Theoretical Population Biology* 33: 344-370.
- Patel M, A Dennis, C Flutter & Z Khan.** 2010. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *British Journal of Anaesthesia* 104: 128-142.
- Reid AH & JK Taubenberger.** 2003. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *Journal of Genetic Virology* 84: 2285-2292.
- Roberts MG.** 1995. A pocket guide to host-parasite models. *Parasitology Today* 11: 172-177.
- Schaffer WM & M Kot.** 1985. Nearly one dimensional dynamics in an epidemic. *Journal of Theoretical Biology* 112: 403-427.
- Shigesada N & K Kawasaki.** 1997. Biological invasions: theory and practice. Oxford University Press.
- Shope RE.** 1936. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *Journal of Experimental Medicine* 63: 669-684.
- Soper H.** 1929. Interpretation of periodicity of disease prevalence. *Journal of the Royal Statistical Society* 92: 34-73.

Sullivan SJ, RM Jacobson, WR Dowdle & GA Poland. 2010. 2009 H1N1 Influenza. Mayo Clinics Proceeding 85: 64-76.

Tumpey TM, CF Basler, PV Aguilar, H Zeng, A Solorzano, DE Swayne, NJ Cox, JM Katz, JK Taubenberger, P Palese & A García-Sastre. 2005. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science 310: 77-80.

Wolfe ND, CP Dunaban & J Diamond. 2007. Origins of mayor human infectious diseases. Nature 447: 279-283.

World Health Organization. 2010. Disponible en <<http://www.who.int/en/>>.

Zimmer SM & DS Burke. 2009. Historical perspective - Emergence of influenza A(H1N1) viruses. The New England Journal of Medicine 361: 279-285.