SITUACIONES ENDÉMICAS EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

F. Morilla
Dept. de Informática y Automática, ETSI Informática, UNED, C/. Juan del Rosal 16, 28040 Madrid,
fmorilla@dia.uned.es

J. de M. Donado
Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, C/. Sinesio Delgado 6, 28029 Madrid,
jdonado@isciii.es

Resumen

En este trabajo se aborda el problema de la toma de decisiones sobre enfermedades transmisibles en una población que se encuentra repartida en tres grupos de población; "susceptibles", "infectados" e "inmunes". Se establecen pautas para que la toma de decisiones se haga en base al modelo matemático de las situaciones endémicas que puede presentar la enfermedad y de las condiciones necesarias para que se den.

Palabras Clave: Endemias, epidemias, modelo dinámico, sistema no lineal

1 INTRODUCCIÓN

"La difusión de una enfermedad" es uno de los procesos con crecimiento sigmoidal más citados en la bibliografía sistémica [2], [4], [7]. Su modelado va generalmente acompañado de hipótesis simplificadoras (bastante realistas en las epidemias de catarros y gripes. Sin embargo, en la bibliografía epidemiológica sí hay estudios y modelos matemáticos más completos como los recogidos en [1] y [5], en los que se consideran que la población está repartida en tres, cuatro o cinco grupos de población.

Estos últimos trabajos fueron básicos para desarrollar el modelo dinámico SII [6] que considera a la población total repartida en tres grupos de población (Susceptibles, Infectados e Inmunes). Con una elección adecuada de los parámetros del modelo SII se pueden simular manifestaciones de diferentes enfermedades, conocidas con el término general de epidemias, donde la enfermedad o el agente infeccioso han podido afectar al total de la población o a parte de ésta. Pero también se pueden simular situaciones endémicas (presencia continua de una enfermedad o un agente infeccioso en el seno de una población). La figura 1 es un ejemplo de epidemia seguido de endemia sobre una población cerrada (cuando no hay muertes como consecuencia de la enfermedad). Se observa que, en un corto periodo de tiempo, se alcanza un estado en el que conviven personas en los tres grupos de población. Hay un predominio de inmunes sobre infectados y sobre susceptibles, en ese orden.

En este trabajo se verá que un estudio detallado de los posibles estados estacionarios del modelo dinámico permitirá analizar bajo qué condiciones se puede alcanzar una situación endémica y saber qué población será la predominante. En base a este estudio también se podrán establecer estrategias para la toma de decisiones a largo plazo sobre las enfermedades transmisibles.

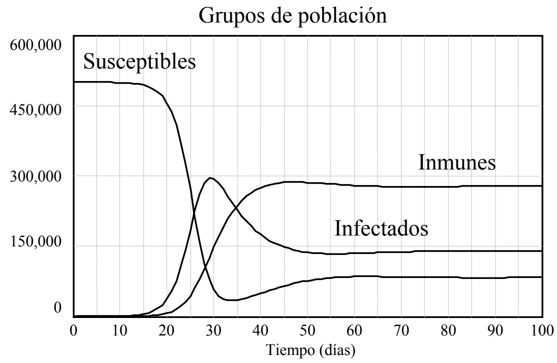

Figura 1 : Ejemplo de epidemia que acaba en endemia bajo el supuesto de que hay pérdida de inmunidad, pero no hay reinfección, ni vacunación, ni letalidad.

En la sección 2 se describe el modelo matemático y sus variables. En la sección 3 se presenta el modelo genérico en estado estacionario, válido para estudiar las endemias, y se presentan soluciones explícitas para los casos más representativos. En la sección 4 se presentan varios ejemplos sobre tomas de decisiones y sus consecuencias sobre la evolución de los tres grupos de población.

2 MODELO DINÁMICO SII

El modelo SII (Susceptible-Infectado-Inmune) propuesto por Kermack y McKendrick en 1927, cuya programación en Vensim [8] tiene el aspecto de la figura 2, está especialmente orientado a la propagación de enfermedades infecciosas en 3 grupos de población. El modelo consta de 3 variables de estado, 6 variables de flujo, 6 parámetros y 4 variables auxiliares, que se relacionan mediante 13 ecuaciones.

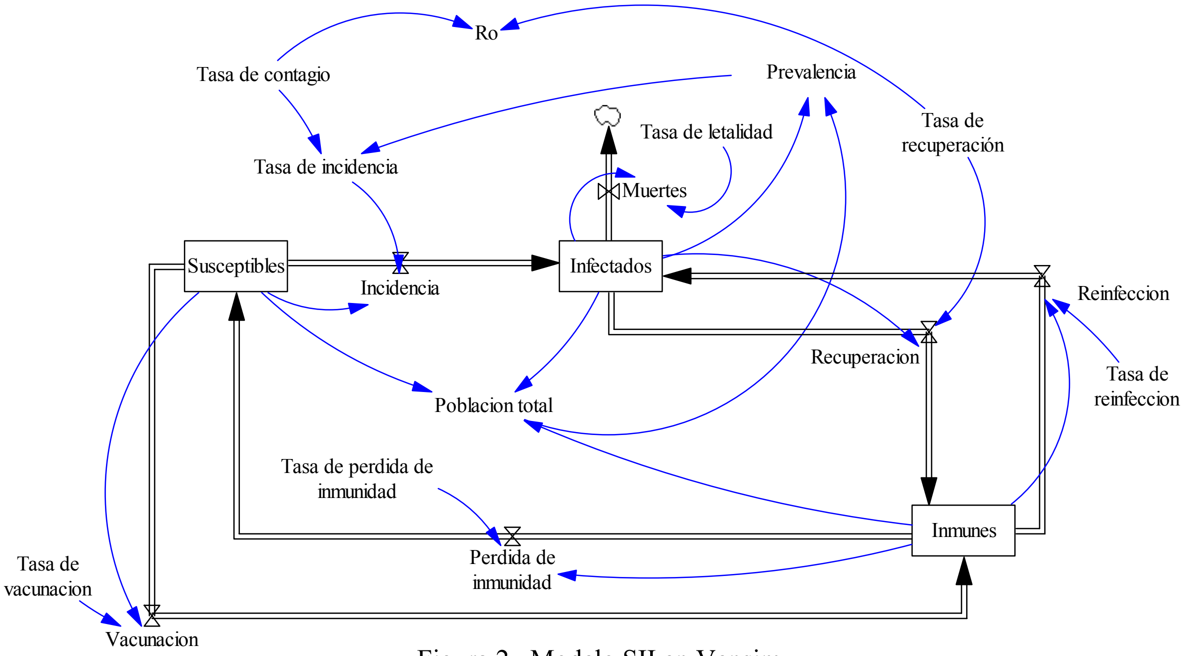

Figura 2 Modelo SII en Vensim.

Las tres variables de estado son respectivamente: los *Susceptibles* (personas que no poseen suficiente resistencia contra el agente patógeno causante de la enfermedad), los *Infectados* (personas con cierto trastorno producido por la enfermedad) y los *Inmunes* (personas que poseen suficiente resistencia contra el agente patógeno causante de la enfermedad debido a que han desarrollado anticuerpos).

Las seis variables de flujo (*Incidencia, Recuperación, Muertes, Reinfección, Pérdida de inmunidad* y *Vacunación*) representan los correspondientes cambios de estado en la población y las muertes como consecuencia de la enfermedad, véanse las ecuaciones (1), (2) y (3). El flujo más representativo del modelo es la incidencia, que recoge el número de casos nuevos (de la enfermedad específica), diagnosticados o notificados en la unidad de tiempo.

Los parámetros (*Tasa de recuperación, Tasa de pérdida de inmunidad, Tasa de reinfección* y *Tasa de vacunación*) representan las proporciones de un determinado grupo de población que cambia de un estado a otro, véanse las ecuaciones (9), (10), (11) y (12). El parámetro *Tasa de letalidad* representa la proporción de infectados que fallecen como consecuencia de la enfermedad, véase la ecuación (8). El parámetro *Tasa de contagio*, también llamado coeficiente de transmisión de la enfermedad, recoge dos factores de las enfermedades infecciosas: la tasa de contacto entre personas susceptibles e infectadas y la probabilidad de transmisión de la enfermedad a partir de un contacto. Para comprender su significado hay que consultar las variables auxiliares.

Las cuatro variables auxiliares son la *Población total*, la *Prevalencia*, la *Tasa de incidencia*, y el *Número reproductivo básico*. La población total se incorpora como variable en el modelo para tener contabilidad instantánea de la población, véase la ecuación (4). La prevalencia, obtenida según la ecuación (5), es la proporción de la población total que presenta cierto trastorno causado por la enfermedad. La tasa de incidencia representa la proporción de susceptibles que dejan de estarlo y pasan a estar infectados, véanse las ecuaciones (6) y (7). El número reproductivo básico, muy referenciado en la literatura como R_o, se incorpora en el modelo como un indicador constante, pues según la ecuación (13) es el cociente de dos parámetros del modelo. Representa el número de nuevos casos que produce una persona infectada durante su periodo de contagio.

$$\frac{d\left(\text{Susceptibles(t)}\right)}{dt} = \text{- Incidencia(t) - Vacunacion(t)} + \text{Perdida de inmunidad(t)} \tag{1}$$

$$\frac{d\left(\text{Infectados(t)}\right)}{dt} = \text{Incidencia(t)} + \text{Reinfeccion(t)} - \text{Recuperacion(t)} - \text{Muertes(t)} \tag{2}$$

$$\frac{d\left(\text{Inmunes(t)}\right)}{dt} = \text{Recuperacion(t)} + \text{Vacunacion(t)} - \text{Reinfeccion(t)} - \text{Perdida de inmunidad(t)} \tag{3}$$

$$\text{Poblacion total(t)} = \text{Susceptibles(t)} + \text{Infectados(t)} + \text{Inmunes(t)} \tag{4}$$

$$\text{Prevalencia(t)} = \frac{\text{Infectados(t)}}{\text{Poblacion total(t)}} \quad (5)$$

$$\text{Tasa de incidencia(t)} = \text{Tasa de contagio Prevalencia(t)} \quad (6)$$

$$\text{Incidencia(t)} = \text{Tasa de incidencia(t) Susceptibles(t)} \quad (7)$$

$$\text{Muertes(t)} = \text{Tasa de letalidad Infectados(t)} \quad (8)$$

$$\text{Recuperacion(t)} = \text{Tas de recuperacion Infectados(t)} \quad (9)$$

$$\text{Reinfeccion(t)} = \text{Tasa de reinfeccion Inmunes(t)} \quad (10)$$

$$\begin{aligned}&\text{Perdida de inmunidad(t)}\\ &= \text{Tasa de perdida de inmunidad Inmunes(t)}\end{aligned} \quad (11)$$

$$\text{Vacunacion(t)} = \text{Tasa de vacunacion Susceptibles(t)} \quad (12)$$

$$\text{Ro} = \frac{\text{Tasa de contagio}}{\text{Tasa de recuperacion}} \quad (13)$$

3 MODELO DE LAS ENDEMIAS

En el modelo SII, descrito en la sección2, intervienen tres ecuaciones diferenciales, que igualadas a cero nos darán las ecuaciones que verificarán las tres grupos de población en el estado estacionario. Este estacionario será distinto a "*ausencia total de población*" si la tasa de letalidad es cero, es decir, cuando no hay muertes como consecuencia de la enfermedad. La población, que se mantiene constante, acaba distribuida de manera diferente a la distribución inicial entre los tres grupos de población, cuando se produzca algún tipo de actuación.

Por tanto, el modelo de las endemias para una población cerrada con 3 grupos de población se puede formular mediante las siguientes cuatro ecuaciones algebraicas, obtenidas de (1) a (13), donde solo aparecen los tres grupos de población (pero expresados ahora como fracciones de la población total) y cinco parámetros pues el resto de variables se han expresado en función de ellas:

$$\begin{aligned}&\text{- Tasa de contagio Infectados Susceptibles} -\\ &- \text{Tasa de vacunacion Susceptibles} +\\ &+ \text{Tasa de perdida de inmunidad Inmunes} = 0\end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned}&\text{Tasa de contagio Infectados Susceptibles} +\\ &+ \text{Tasa de reinfeccion Inmunes} -\\ &- \text{Tasa de recuperacion Infectados} = 0\end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned}&\text{Tasa de recuperacion Infectados} +\\ &+ \text{Tasa de vacunacion Susceptibles} -\\ &- \text{Tasa de reinfeccion Inmunes} -\\ &- \text{Tasa de perdida de inmunidad Inmunes} = 0\end{aligned} \quad (16)$$

$$\text{Susceptibles} + \text{Infectados} + \text{Inmunes} = 1 \quad (17)$$

Este modelo constituye un sistema de ecuaciones no lineales, debido al producto de las fracciones *Infectados* y *Susceptibles* en las ecuaciones (14) y (15), con tres incógnitas en el rango de 0 a 1 (las tres fracciones de la población: *Susceptibles*, *Infectados* e *Inmunes*) y cuyos coeficientes dependen de los 5 parámetros (*Tasa de contagio*, *Tasa de recuperación*, *Tasa de pérdida de inmunidad*, *Tasa de reinfección* y *Tasa de vacunación*) que tienen valores conocidos. La resolución de este sistema de ecuaciones no lineales nos dará el valor de los tres grupos de población en el estado estacionario (estado de equilibrio), es decir la endemia a la que evolucionará la población como consecuencia de la enfermedad. Con obtener la solución no sería suficiente, además habría que comprobar que el estado de equilibrio es estable pues podría ocurrir que no lo fuera y cualquier cambio mínimo en los parámetros del modelo provocara que el sistema se alejara de él.

El sistema formado por (14), (15), (16) y (17) se puede resolver utilizando cualquier método numérico o mediante simulación, utilizando el modelo dinámico descrito en la sección 2, pero también se puede resolver de forma explícita. A continuación se presentan la solución explícita para varios casos particulares de endemias. El caso más completo, con las cinco tasas distintas de cero, también lo tenemos resuelto pero no se presenta por falta de espacio.

3.1 CASO 1: AUSENCIA DE VACUNACIÓN

En ausencia de vacunación (*Tasa de vacunación*=0), de (16) se obtiene la siguiente relación entre las poblaciones de Inmunes e Infectados

$$\frac{\text{Inmunes}}{\text{Infectados}} = \frac{\text{Tasa de recuperacion}}{\text{Tasa de reinfeccion} + \text{Tasa de perdida de inmunidad}} \quad (18)$$

y sustituyendo en (14) se puede despejar la fracción de población total en el grupo de susceptibles como

$$\text{Susceptibles} = \frac{1}{R_o} \frac{\text{Tasa de perdida de inmunidad}}{\text{Tasa de reinfeccion} + \text{Tasa de perdida de inmunidad}} \quad (19)$$

Llevando las expresiones (19) y (18) a la ecuación (17) se obtiene la fracción de población total en el grupo de infectados como

$$\text{Infectados} = \frac{\begin{aligned}&\text{Tasa de contagio Tasa de reinfeccion} +\\ &+ \text{Tasa de contagio Tasa de perdida de inmunidad} -\\ &- \text{Tasa de recuperacion Tasa de perdida de inmunidad}\end{aligned}}{\text{Tasa de contagio}\begin{pmatrix}\text{Tasa de recuperacion} +\\ + \text{Tasa de reinfeccion} +\\ + \text{Tasa de perdida de inmunidad}\end{pmatrix}} \quad (20)$$

Por tanto, en ausencia de vacunación, la población evolucionará desde un estado inicial a una situación endémica con individuos en los tres grupos de población según las expresiones (18), (19) y (20). La distribución de la población dependerá de los cuatro parámetros no nulos del modelo (*Tasa de contagio*, *Tasa de recuperación*, *Tasa* *de pérdida de inmunidad y Tasa de reinfección*). Un análisis más detallado de las expresiones nos permite afirmar que:

- La expresión (19) establece un primer reparto de la población entre susceptibles y los otros dos grupos (infectados+inmunes), este reparto depende del número reproductivo básico, de la tasa de pérdida de inmunidad y de la tasa de recuperación. Pero debido a la forma de (19) se puede afirmar que la fracción de población susceptible podrá alcanzar como máximo un valor igual a la inversa del número reproductivo básico.

- La expresión (18) establece el reparto de la población de enfermos entre infectados e inmunes, este reparto depende de la tasa de recuperación de la tasa de reinfección y de la tasa de pérdida de inmunidad. Pero debido a la forma de (18) se puede predecir qué grupo de población (inmunes o infectados) predomina sobre el otro. Si la tasa de recuperación es mayor que la suma de las tasas de reinfección y de pérdida de inmunidad predominará el grupo de inmunes sobre los infectados, en caso contrario habrá más infectados que inmunes.

- La expresión (20) puede servir para analizar bajo qué condiciones la solución aportada es válida. Se puede demostrar que la fracción de infectados será positiva y distinta de cero si se cumple la condición

$$R_o > \frac{\text{Tasa de perdida de inmunidad}}{\text{Tasa de reinfeccion} + \text{Tasa de perdida de inmunidad}} \tag{21}$$

En definitiva, la expresión (21) establece una condición para que se pueda presentar la situación endémica caracterizada por el reparto entre poblaciones recogido en (18), (19) y (20).

3.2 CASO 2: AUSENCIA DE VACUNACIÓN Y REINFECCIÓN

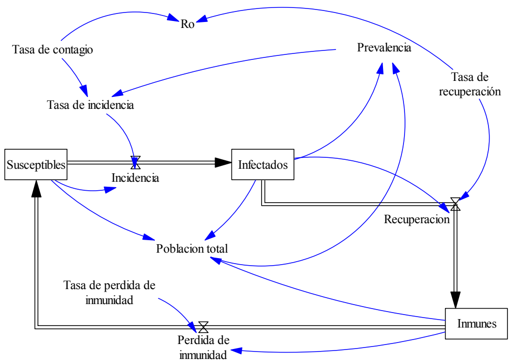

Figura 3 : Modelo SII para el caso de población cerrada en ausencia de vacunación y de reinfección.

Para el caso de población cerrada en ausencia de reinfección (*Tasa de reinfección*=0) y de vacunación (*Tasa de vacunación*=0), representado por el modelo dinámico de la figura 3, también se puede llegar a una situación endémica, similar a la comentada en la figura 1, que depende de los tres parámetros del modelo (*Tasa de contagio*, *Tasa de recuperación* y *Tasa de pérdida de inmunidad*). El reparto entre poblaciones, que se puede obtener como una particularización de (18), (19) y (20) con *Tasa de reinfección*=0, viene dado por:

$$\frac{\text{Inmunes}}{\text{Infectados}} = \frac{\text{Tasa de recuperacion}}{\text{Tasa de perdida de inmunidad}} \tag{22}$$

$$\text{Susceptibles} = \frac{1}{R_o} \tag{23}$$

$$\text{Infectados} = \frac{\dfrac{(\text{Tasa de contagio} - \text{Tasa de recuperacion})}{\text{Tasa de perdida de inmunidad}}}{\text{Tasa de contagio}\begin{pmatrix}\text{Tasa de recuperacion} + \\ + \text{Tasa de perdida de inmunidad}\end{pmatrix}} \tag{24}$$

si se cumple la condición

$$R_o = \frac{\text{Tasa de contagio}}{\text{Tasa de recuperacion}} > 1 \tag{25}$$

Por tanto en ausencia de vacunación y reinfección se alcanzará una situación endémica siempre y cuando el número reproductivo básico R_o sea superior a la unidad. La fracción de población total en el grupo de susceptibles es inversamente proporcional a R_o y no se verá afectada por los cambios que se puedan producir en la tasa de pérdida de inmunidad. Cambios que si afectarán al reparto de la población de enfermos entre infectados e inmunes. En este reparto también afecta la tasa de recuperación. Si la tasa de recuperación es mayor que la tasa de pérdida de inmunidad predominará el grupo de inmunes sobre los infectados, en caso contrario habrá más infectados que inmunes.

3.3 CASO 3: AUSENCIA DE VACUNACIÓN, REINFECCIÓN Y PÉRDIDA DE INMUNIDAD

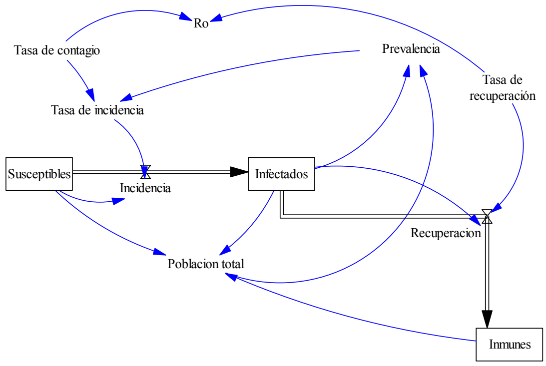

Figura 4 : Modelo SII para el caso de población cerrada en ausencia de vacunación, reinfección y pérdida de inmunidad.

Para el caso de población cerrada en ausencia de reinfección (*Tasa de reinfección*=0), de vacunación (*Tasa de vacunación*=0) y de pérdida de inmunidad (*Tasa de pérdida de inmunidad*=0), representado por el modelo dinámico de la figura 4, el estado estacionario viene determinado por el siguiente sistema de ecuaciones

$$\text{Tasa de contagio Infectados Susceptibles} = 0 \quad (26)$$

$$\begin{aligned}&\text{Tasa de contagio Infectados Susceptibles -}\\&\text{- Tasa de recuperacion Infectados} = 0\end{aligned} \quad (27)$$

$$\text{Tasa de recuperacion Infectados} = 0 \quad (28)$$

$$\text{Susceptibles} + \text{Infectados} + \text{Inmunes} = 1 \quad (29)$$

De (28) se deduce que esta situación es posible si la fracción de población total en el grupo de infectados es nula. Con esta condición también se cumplen (26) y (27), mientras que (29) establece que la población total estará repartida en los otros dos grupos de población (susceptibles e inmunes) pero no se obtiene ninguna información sobre cuáles serán las correspondientes fracciones. Por tanto la única información que nos aporta el análisis de estado estacionario en esta situación es que no quedarán infectados. Sin embargo por continuidad con la solución del caso 2 podríamos pensar que el reparto entre poblaciones viene dado por:

$$\text{Susceptibles} = \frac{1}{R_o} \quad (30)$$

$$\text{Infectados} = 0 \quad (31)$$

$$\text{Inmunes} = \frac{R_o - 1}{R_o} \quad (32)$$

Sin embargo las simulaciones realizadas con el modelo dinámico de la figura 4 nos han permitido comprobar que esto no es así, que los grupos de susceptibles y de inmunes se estabilizan, en el preciso instante que no quedan infectados, en fracciones de la población distintas a las aportadas por (30) y (32). Por tanto este caso, aparentemente el más fácil, requiere un análisis especial, que debe pasar por simulaciones intensivas o por la solución explícita del siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}&\frac{d(\text{Susceptibles(t)})}{dt} = \text{- Tasa de contagio}\\&\frac{\text{Susceptibles(t) Infectados(t)}}{\text{Susceptibles(t)} + \text{Infectados(t)} + \text{Inmunes(t)}}\end{aligned} \quad (33)$$

$$\begin{aligned}&\frac{d(\text{Infectados(t)})}{dt} = \text{Tasa de contagio}\\&\frac{\text{Susceptibles(t) Infectados(t)}}{\text{Susceptibles(t)} + \text{Infectados(t)} + \text{Inmunes(t)}} \text{ -}\\&\text{- Tasa de recuperacion Infectados(t)}\end{aligned} \quad (34)$$

$$\frac{d(\text{Inmunes(t)})}{dt} = \text{Tasa de recuperacion Infectados(t)} \quad (35)$$

4 TOMA DE DECISIONES

Los estudios de la sección anterior nos pueden servir para contestar a preguntas tales como: ¿cómo afectará sobre una población cerrada una enfermedad si el número reproductivo básico es bastante alto y no se toma ninguna acción de vacunación? La población evolucionará desde un estado inicial a una situación endémica. La primera parte de la figura 5 es un ejemplo concreto de este tipo de situación, corresponde a la difusión de una enfermedad en una población inicial de 500000 susceptibles, 12 infectados y 0 inmunes bajo el supuesto de que no existe vacunación, ni letalidad. Se observa que, en un corto periodo de tiempo (60 días), se alcanza un estado en el que conviven personas en los tres grupos de población. Hay un predominio de infectados (283340 personas) sobre inmunes (188893 personas) y sobre susceptibles (27778 personas), en ese orden. Esto ha ocurrido porque el número reproductivo básico ha sido alto, concretamente igual a 6 obtenido con una tasa de contagio igual a 0.6 y una tasa de recuperación igual a 0.1, ha habido flujo de pérdida de inmunidad con una tasa igual a 0.05 y flujo de recuperación con una tasa de reinfección de 0.1. Los resultados se podían haber previsto con las expresiones (18), (19) y (20), tras comprobar que se cumplía la condición (21). Con trazo continuo están representados desde el primer momento en la figura 4 los estacionarios predichos por las expresiones, comprobándose que los grupos de población evolucionan a esos valores.

De las expresiones (19) y (23) se sabe que el número reproductivo básico R_o afecta inversamente a la fracción de la población susceptible en la situación endémica. Luego, cuanto mayor sea el número reproductivo básico, más población, mayoritariamente susceptible al comienzo de la epidemia, acabará infectada o inmunizada. Además, como en el número reproductivo básico intervienen dos parámetros del modelo (la *Tasa de contagio* y la *Tasa de recuperación*), pero la tasa de contagio, según (18) y (22) no tiene influencia en la proporción entre inmunes e infectados. Por tanto, cualquier intervención que consiga disminuir la tasa de contagio en la evolución de una enfermedad provocará un reequilibrio de la población en el que habrá aumentado el número de susceptibles, y habrá disminuido el número de infectados y de inmunes, manteniéndose la proporción entre ellos. La segunda parte de la figura 5, la comprendida entre 60 y 90 días, es un ejemplo de este tipo de actuación. Mediante simulación se ha provocado un cambio brusco en la tasa de contagio, que en el día 90 ha pasado de 0.6 a 0.4, observándose que los grupos de población evolucionan, tal como predicen las expresiones y los trazos continuos, hacia los nuevos valores: infectados (275007 personas), inmunes (183338 personas), susceptibles (41668 personas). Aumentando el número de susceptibles y manteniéndose el predominio de los infectados sobre los inmunes.

Para conseguir un predominio de los inmunes sobre los infectados en necesario, según (18), tomar alguna actuación que aumente la tasa de recuperación o que disminuya la suma de las tasas de reinfección y de pérdida de inmunidad. La tercera parte de la figura 5, la comprendida entre 90 y 150 días, es un ejemplo de este tipo de actuación. Mediante simulación se ha provocado un

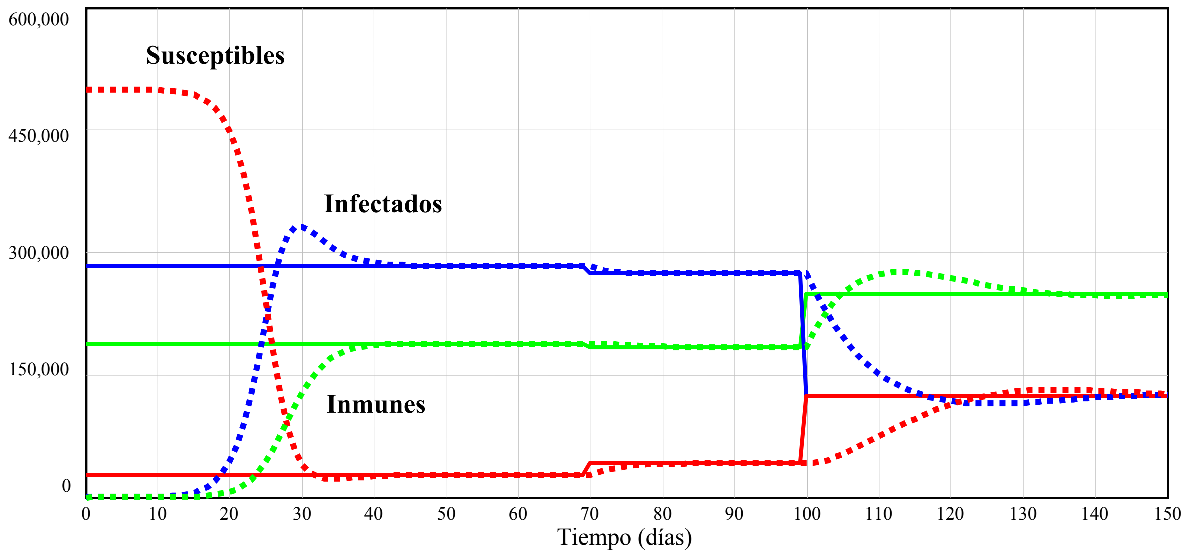

Figura 5 : Evolución de los grupos de población hacia distintas situaciones endémicas. Entre el día 0 y el día 60 de forma libre, sin vacunación ni letalidad. Desde el día 60 al día 90 como consecuencia de una disminución brusca en la tasa de contagio en el día 70. Y desde el día 90 al día 150 como consecuencia de ausencia de reinfección a partir del día 100. En trazo continuo están representados los estados estacionarios que corresponden a la situación endémica en cada instante.

cambio brusco en la tasa de reinfección, que en el día 90 ha pasado de 0.1 a 0, observándose que los grupos de población evolucionan, tal como predicen las expresiones y los trazos continuos, hacia los nuevos valores: infectados (125003 personas), inmunes (250006 personas), susceptibles (125003 personas).

4 CONCLUSIONES

La toma de decisiones en enfermedades transmisibles es de vital importancia para el transcurso de éstas. En este trabajo se plantea un primer acercamiento al problema de la toma de decisiones basado en soluciones explícitas del sistema de ecuaciones no lineales que representa las situaciones endémicas. Si bien no se han presentado de forma exhaustiva todos los casos posibles, sí se han analizado y se han contrastado en simulación los más representativos. Ello nos permitir concluir que es posible saber bajo qué condiciones se puede alcanzar una situación endémica y qué población será la predominante. En base a este estudio también se pueden establecer y valorar estrategias para la toma de decisiones a largo plazo sobre las enfermedades transmisibles.

Referencias

[1] Anderson, R. and Nokes, D.J. Mathematical models of transmission and control (ch. 6.14). In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R and Tanaka H.(eds). Oxford Textbook of Public Health. New York: Oxford University Press. Fourth edition Volume 2, 2002.

[2] Aracil, J. y Gordillo, F. Dinámica de sistemas. Alianza Editorial, 1997.

[3] Chin J. Editor. El control de las enfermedades transmisibles. Washington. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica nº 581. 2001

[4] Glick, M. and Duhon, T. Generic structures: S-shaped growth I. Massachussets Institute of Technology, 1994.

[5] Halloran, M.E. Concept of Infectious Disease in Epidemiology (ch. 27). In: Rothman KJ, Greenland S. (eds). Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

[6] Morilla, F y Donado, J. de M. Modelo dinámico SII de enfermedades transmisibles. Aceptado en el Simposio en Ingeniería de Sistemas y Automática en Bioingeniería (SISAB'2005) dentro del primer Congreso Español de Informática (CEDI), 2005.

[7] Martín, J. Teoría y ejercicios prácticos de Dinámica de Sistemas. http://www.upcnet/~jmg2/sistemas.htm, 2003.

[8] Vensim from Ventana Systems, Inc. http://www.vensim.com/.