



# El número reproductivo básico ( $R_0$ ): consideraciones para su aplicación en la salud pública\*

Benjamin Ridenhour,<sup>1</sup> Jessica M. Kowalik<sup>1</sup> y David K. Shay<sup>2</sup>

## Forma de citar (artículo original)

Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. Unraveling  $R_0$ : Considerations for Public Health Applications. Am J Public Health. 2014;104:e32–e41. doi: 10.2105/AJPH.2013.301704.

## RESUMEN

*Evaluamos el uso en la salud pública del número reproductivo básico ( $R_0$ ), por el cual se estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población. Estas estimaciones son de gran interés en el campo de la salud pública como quedó de manifiesto en ocasión de la pandemia del 2009 por el virus gripal A (H1N1).*

*Revisamos los métodos usados comúnmente para estimar el  $R_0$ , examinamos su utilidad práctica y determinamos la forma en que las estimaciones de este parámetro epidemiológico pueden servir de fundamento para tomar decisiones relativas a las estrategias de mitigación.*

*Por sí solo, el  $R_0$  es una medida insuficiente de la dinámica de las enfermedades infecciosas en las poblaciones; hay otros parámetros que pueden aportar información más útil. No obstante, la estimación del  $R_0$  en una población determinada es útil para entender la transmisión de una enfermedad en ella. Si se considera el  $R_0$  en el contexto de otros parámetros epidemiológicos importantes, su utilidad puede consistir en que permite conocer mejor un brote epidémico y preparar la respuesta de salud pública correspondiente.*

En la primavera del 2009 comenzó en América del Norte la pandemia de gripe por el virus H1N1, que se propagó rápidamente por el mundo y suscitó un gran interés en las posibles estrategias de mitigación para hacer frente a la primera pandemia de gripe en más de 40 años. Las investigaciones se centraron en

intervenciones, como el distanciamiento social, que pudieran aplicarse antes de que se obtuviera una vacuna monovalente específica contra el virus H1N1, lo que ocurrió en el otoño del 2009. En plena oleada inicial de la pandemia, grupos de especialistas en modelización de todo el mundo comenzaron a reunir datos procedentes de México para determinar varias características del virus nuevo (1, 2). Las actividades se concentraron en la estimación rápida del número reproductivo básico ( $R_0$ ) del virus. El  $R_0$  es un parámetro teórico que proporciona cierta información acerca de la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población determinada. Las primeras estimaciones se publicaron en línea a principios

de mayo del 2009 (1, 2). Se siguen publicando estimaciones del  $R_0$  de otros países y a medida que hay más datos (3–11).

Como indicio del interés suscitado por las publicaciones acerca del  $R_0$ , el artículo de Fraser *et al.*, una publicación temprana sobre el potencial pandémico del virus H1N1 2009, se había citado 654 veces al 7 de febrero del 2013. La pandemia de gripe explica una buena parte del interés reciente en el número reproductivo básico, pero dicho interés no se circunscribe al campo de la gripe. La búsqueda de los términos “reproduction number” o “reproductive number” en la Web of Science indicó que entre el 2009 y el 7 de febrero del 2013 se habían publicado 710 artículos sobre este tema en diversas

<sup>o</sup> Organización Panamericana de la Salud, 2015, versión en español. Todos los derechos reservados.

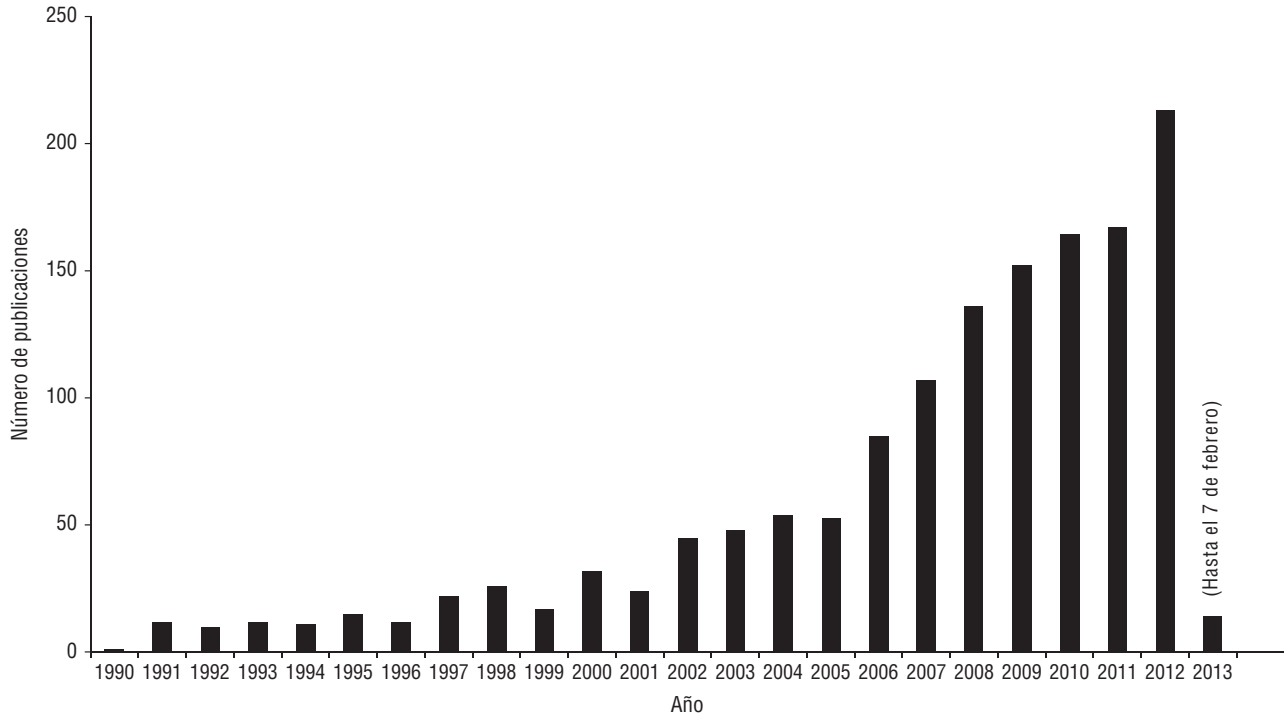
<sup>o</sup> American Public Health Association, 2014, versión en inglés. Todos los derechos reservados.

<sup>1</sup> En el momento en que se realizó este estudio: Instituto Eck para la Salud Global, Universidad de Notre Dame, Notre Dame, Indiana, Estados Unidos de América. La correspondencia debe enviarse a Benjamin Ridenhour, ridenhour.1@nd.edu

<sup>2</sup> División de Gripe, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América.

\*Traducción oficial al español del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud, con autorización de la American Public Health Association. En caso de discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés).

**FIGURA 1. Número de publicaciones relativas a enfermedades infecciosas y modelos matemáticos que figuran en la Web of Science**



**Nota:** La figura se elaboró mediante la búsqueda en la Web of Science de los términos “reproduction number” o “reproductive number” y limitando los resultados a los campos de las enfermedades infecciosas, la biología matemática e informática y las matemáticas aplicadas. Evidentemente, el interés en las investigaciones relacionadas con el número reproductivo ha aumentado espectacularmente desde los años noventa. Hoy en día, el número de publicaciones en esta esfera está aumentando exponencialmente.

disciplinas; la mayor parte aparecieron en revistas científicas sobre infectología y elaboración de modelos matemáticos. El desglose por revistas se muestra en el cuadro A (que se publica como suplemento del artículo original en inglés en <http://www.ajph.org>). Si la búsqueda se amplía a años anteriores, es claro el crecimiento exponencial por año del número de publicaciones sobre este tema (figura 1). ¿Por qué ha venido aumentando el interés por el  $R_0$  en las disciplinas interesadas en la dinámica de las enfermedades infecciosas? Examinamos la derivación del  $R_0$  y su historia con la finalidad de entender mejor el interés que este suscita en los funcionarios de salud pública, los infectólogos investigadores y los creadores de modelos teóricos.

Presentamos un modelo epidemiológico compartimentado básico (modelo susceptible–infectado–recuperado o SIR, en el que  $S$ ,  $I$ , y  $R$  representan los tres compartimentos) descrito por Kermack y McKendrick (12). En este modelo relativamente sencillo ideado para describir epidemias, los individuos empiezan

como susceptibles a un agente patógeno determinado y, si se infectan, van pasando a los otros dos compartimentos. El modelo se define por un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), a saber:

- 1)  $\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta I}{N} S$
- 2)  $\frac{dI}{dt} = \frac{\beta I}{N} S - \gamma * I$
- 3)  $\frac{dR}{dt} = \gamma * I$

donde  $\beta$  es la tasa de transmisión,  $\gamma$  es la tasa de recuperación (o la inversa del período infeccioso) y  $N$  es el tamaño total de la población, de manera que  $N = S + I + R$ . En el modelo ordinario de la ecuación 1 se da por sentado que no hay nacimientos ni muertes. Al comienzo del brote o epidemia ( $t = 0$ ) suponemos que la población está constituida totalmente por individuos susceptibles y un solo individuo infeccioso. Con este modelo, si la tasa de transmisión excede a la de

recuperación (es decir,  $\beta/\gamma > 1$ ), la enfermedad se propagará ( $dI/dt > 0$ ). Por otro lado,  $\beta/\gamma$  es el número de infecciones nuevas por unidad de tiempo multiplicado por el tiempo que dura la infecciosidad, y describe el número de infecciones nuevas que se originaron del individuo infectado inicialmente. En este modelo SIR sencillo, el número reproductivo básico (o la razón reproductiva básica) es igual a  $\beta/\gamma$ .

La comunidad científica en general no se percató de las implicaciones del modelo de Kermack-McKendrick hasta finales de los años setenta, cuando Anderson y May (13) lo aplicaron para estudiar estrategias de control de enfermedades infecciosas. El  $R_0$  es un parámetro importante para medir la dinámica de la enfermedad porque a partir del valor umbral de 1,0 puede indicar cuándo podría ocurrir un brote. En un sentido más amplio, si el número de reproducción efectiva,  $Re = R_0 \times (S/N)$ , es mayor que 1,0, cabe prever que la enfermedad se siga propagando; la reproducción efectiva refleja el hecho de que, a medida que

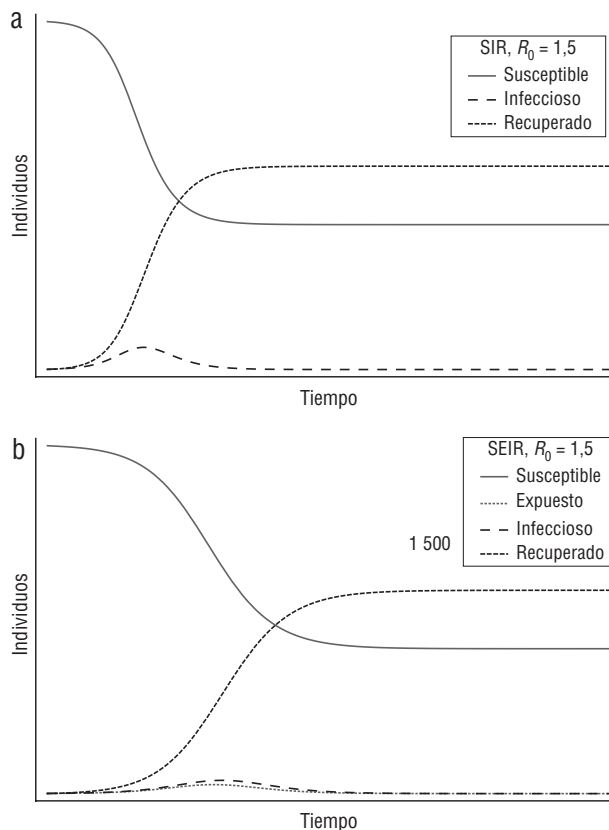
la proporción de individuos susceptibles disminuye ( $S/N$ ), la transmisión de la enfermedad se vuelve más lenta. Basándose en esta perspectiva matemática sencilla, los epidemiólogos suelen considerar que el número reproductivo básico es uno de los parámetros decisivos para determinar si una epidemia es susceptible de control (14, 15). Por ejemplo, el objetivo de toda respuesta de salud pública durante una pandemia de gripe consiste en aminorar o detener la propagación del virus mediante estrategias de mitigación que: 1) disminuyan el  $R_0$  mediante el cambio de la tasa de transmisión (por ejemplo, cerrando las escuelas) o de la duración de la infecciosidad (por ejemplo, mediante el uso de antiviricos) o bien 2) disminuyan el  $R_e$  reduciendo el número de individuos susceptibles (por ejemplo, mediante la vacunación).

## EL $R_0$ EN MODELOS SENCILLOS

Para empezar, estimamos el  $R_0$  en modelos sencillos como el descrito por la ecuación 1. Los especialistas en modelización pueden modificar el modelo SIR agregando o quitando "compartimentos". Por ejemplo, se puede eliminar la clase de individuos recuperados ( $R$ ) para las enfermedades en las que estos individuos se reincorporan a la clase de susceptibles, con lo cual el modelo se transforma a SIS, que puede usarse para enfermedades como el catarro común (16). Si la enfermedad tiene un período de latencia prolongado por comparación con el período infeccioso, también podrían agregarse otros compartimentos, como una clase de "expuestos" ( $E$ ), lo que daría origen a un modelo SEIR, que se usa con frecuencia para la gripe (17). Al irse haciendo más modificaciones al modelo de base, los modelos compartimentados pueden volverse complejos en poco tiempo. Nuestra exposición se limita a los modelos SIR o SEIR porque son útiles para demostrar las características esenciales del  $R_0$  y, lo que es igualmente importante, para cada uno de estos modelos,  $R_0 = \beta/\gamma$ .

La diferencia entre las ecuaciones de los modelos SIR y SEIR estriba simplemente en la adición de una cuarta EDO a las que aparecen en la ecuación 1, la cual describe la dinámica de la clase de individuos expuestos (o latentes) (17). Esta EDO agrega otro parámetro,  $v$ , que representa la velocidad con que los individuos pasan de la clase "latente" a la clase

**FIGURA 2. Comparación de la dinámica de a) un modelo SIR y b) un modelo SEIR**



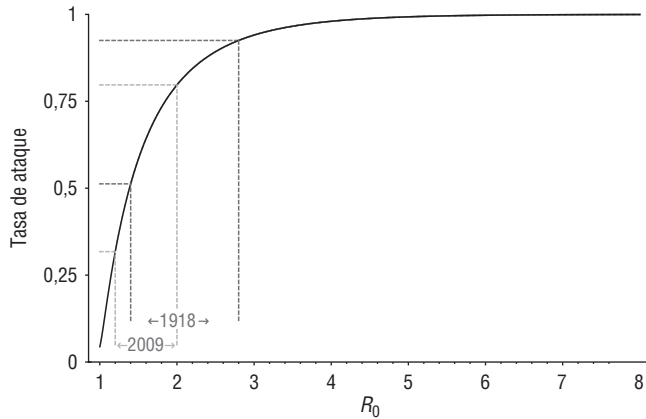
**Nota:** SEIR = susceptible–expuesto–infectado–recuperado; SIR = susceptible–infectado–recuperado. Estos dos modelos tienen valores idénticos del  $R_0$ , (concretamente,  $R_0 = 1,5$ ). Obviamente, la dinámica según el modelo SIR es muy diferente de la del modelo SEIR. La epidemia pronosticada por el modelo SIR llega más pronto a su punto máximo y tiene una incidencia máxima más alta y una duración más breve que la epidemia pronosticada por el modelo SEIR. Estas diferencias en la dinámica reflejan sencillamente si los elaboradores de los modelos (u otros investigadores) creen que el virus tiene un período latente. Los parámetros usados en estos gráficos fueron  $N = 1000$ ;  $\beta = 0,1$ ;  $\gamma = 0,0667$ ;  $v = 0,1$ .

"infectado"; interesa señalar que  $v$  es inversamente proporcional al período latente de la enfermedad (esto es,  $v$  es pequeña para una enfermedad con un período latente prolongado). En la figura 2 se muestran ejemplos de la dinámica de la enfermedad producida por los modelos SIR y SEIR con un  $R_0 = 1,5$ , lo cual ilustra que, incluso cuando se trata de modelos sencillos, el modelo que se elige determina la dinámica pronosticada de la enfermedad aun cuando se use el mismo número reproductivo básico. Esto ejemplifica la necesidad de conocer los compartimentos que se usan, el tiempo que transcurre en cada compartimento y si cada uno de estos compartimentos es pertinente para la enfermedad en cuestión. Además, antes de poder utilizar el  $R_0$  para pronosticar la dinámica temporal de un brote hay que conocer otra característica de la enfermedad, el llamado tiempo de generación.

## EL $R_0$ Y OTROS PARÁMETROS DE INTERÉS PARA LA SALUD PÚBLICA

Varias características de una epidemia pueden ser de interés para los funcionarios de salud pública y las autoridades competentes a la hora de formular posibles respuestas. La dinámica general de una epidemia no es más que una entre varias series de características. Otras características pueden ser la tasa de ataque, la duración de la enfermedad, el tiempo de generación, el tiempo para alcanzar la incidencia máxima e incluso propiedades como la fase de una pandemia de gripe, según la defina la Organización Mundial de la Salud o un gobierno nacional (18). Por otra parte, nos preguntamos en qué grado las estimaciones del número reproductivo básico sirven de base para las iniciativas de salud pública al aportar información acerca de las características

**FIGURA 3. Tasa de ataque pronosticada por un  $R_0$  basado en modelos sencillos**



**Nota:** Por lo menos con respecto a los modelos sencillos —como el susceptible–infectado–recuperado (SIR) y el susceptible–expuesto–infectado–recuperado (SEIR)—, el número reproductivo básico de una epidemia ofrece información acerca de la tasa de ataque general. Sin embargo, la estimación del  $R_0$  a menudo arroja intervalos de confianza amplios. En la figura se muestran los intervalos de la pandemia de gripe española de 1918 y los de la pandemia del 2009 por el virus H1N1; dichos intervalos generan poca confianza en la tasa de ataque pronosticada. Este problema empeora a valores bajos del  $R_0$  debido a la dependencia asintótica de la tasa de ataque sobre el  $R_0$  cerca del eje de las ordenadas ( $R_0 = 1$ ).

temporales y la gravedad de un brote epidémico.

Para determinar la utilidad de las estimaciones del  $R_0$  en el control de una pandemia de gripe, resolvimos los modelos SIR y SEIR incorporando en ellos sucesivamente una gran variedad de parámetros. Los parámetros fundamentales fueron el tamaño de la población,  $N$ ; la tasa

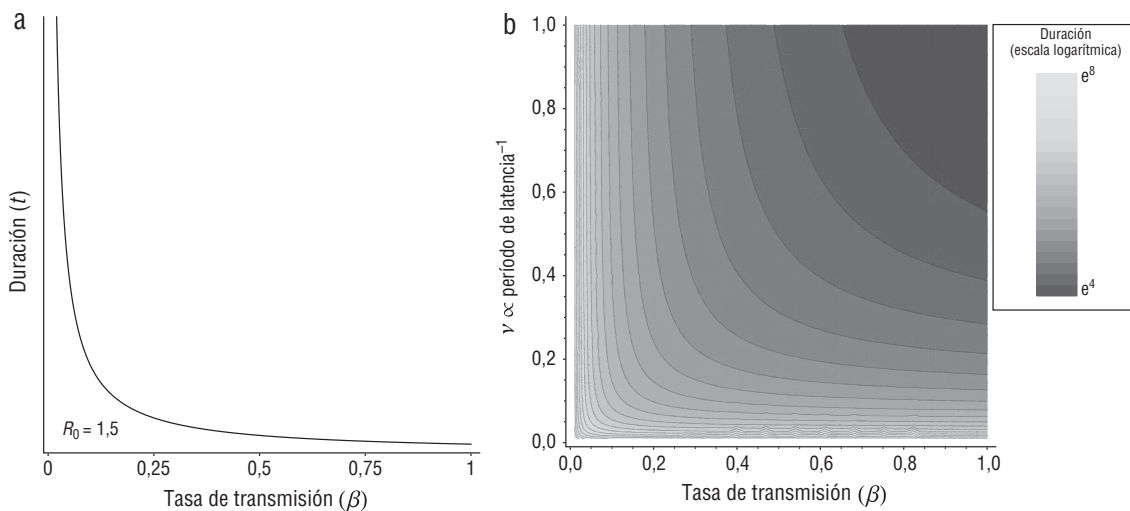
de transmisión,  $\beta$ ; el período de latencia,  $\approx 1/\nu$ ; la tasa de recuperación,  $\gamma$ ; y el número reproductivo básico,  $R_0 = \beta/\gamma$ . Nuestra estrategia en estos análisis consistió en atribuirle un valor fijo al  $R_0$  y comprobar cómo cambiaba la dinámica del sistema cuando se modificaban los otros parámetros, lo que brindó la oportunidad de determinar si la información

aportada por las estimaciones del  $R_0$  eran pertinentes. Optamos por un  $R_0 = 1,5$  como punto de partida porque es un valor que se ha aplicado a pandemias de gripe anteriores y que también se acerca al valor estimado de  $R_0$  de la pandemia del 2009 por el virus H1N1.

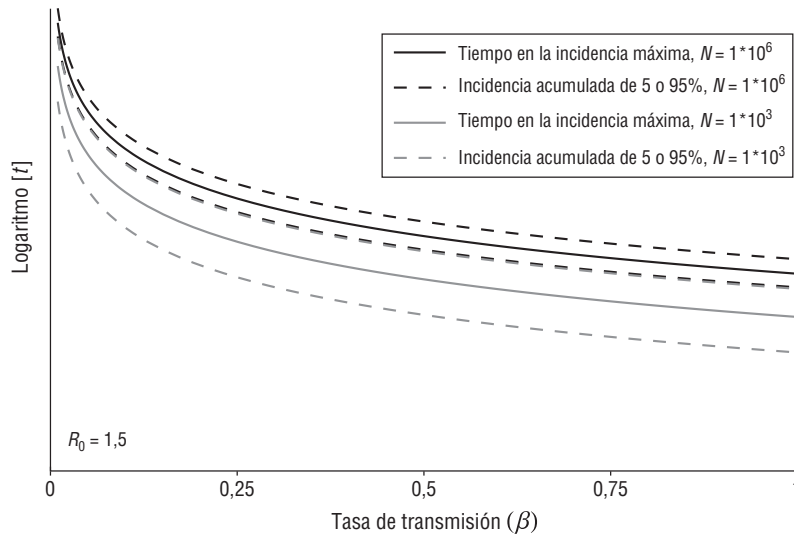
La tasa global de ataque, o sea, el porcentaje de individuos que enfermarán durante un brote en una población dada, puede ser la característica de la enfermedad de mayor interés para las autoridades de salud; además, es la característica que se pronostica de manera más plausible mediante las estimaciones del  $R_0$ . En la figura 3 se muestran las tasas de ataque que se obtienen con un número reproductivo básico determinado usando los modelos SIR y SEIR; la curva trazada se derivó formalmente y resultó ser una ecuación trascendente (19). Sin embargo, aún no se ha determinado cómo estimar el  $R_0$  en modelos epidemiológicos más complejos; y tal vez ya no sea posible pronosticar las tasas de ataque apoyándose únicamente en este parámetro.

El  $R_0$  también se puede aplicar provechosamente para pronosticar la duración de una epidemia (figura 4a), puesto que esta (medida como el tiempo que transcurre entre la incidencia acumulada de 5% y la de 95%) no depende de  $N$ . Sin embargo, esta relación no rige en los modelos SEIR (figura 4b) porque el período

**FIGURA 4. La dependencia de la duración de la epidemia con respecto a a) la tasa de transmisión en un modelo SIR y b) el período de latencia en un modelo SEIR**



**Nota:** SEIR = susceptible–expuesto–infectado–recuperado; SIR = susceptible–infectado–recuperado. La duración de la epidemia se midió como el tiempo transcurrido entre la incidencia acumulada de 5% y la de 95%. La duración de la epidemia no depende del tamaño de la población (que no se muestra) en el modelo SIR ni en el SEIR. Para el modelo SIR, a medida que las tasas de transmisión y de recuperación (no se muestran:  $\gamma = \beta/1,5$  para un  $R_0 = 1,5$ ) aumentan, la duración de la epidemia disminuye. Para el modelo SEIR ( $R_0 = 1,5$ ), el período de atencia cambia la duración prevista de una epidemia; a medida que el período de latencia disminuye, la duración de la epidemia hace lo propio y converge con el modelo SIR. Obsérvese asimismo que a medida que la tasa de transmisión se reduce, disminuye la dependencia del período de latencia.

**FIGURA 5.** Dependencia de la dinámica del sistema con respecto a  $N$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ 

**Nota:** Los resultados que se muestran corresponden a un sistema susceptible–infectado–recuperado (SIR) con un valor fijo del  $R_0 = 1,5$ . Primero, al comparar las líneas negra ( $N = 1 \times 10^6$ ) y gris ( $N = 1 \times 10^3$ ) podemos apreciar que el tamaño de la población ejerce efectos pronunciados sobre el tiempo que se lleva alcanzar ciertos puntos de referencia de la epidemia. Los puntos escogidos aquí son el tiempo para alcanzar la incidencia máxima (líneas continuas), el tiempo para alcanzar una incidencia acumulada de 5% (líneas discontinuas gris y negra en la parte baja) y el tiempo para alcanzar una incidencia acumulada de 95% (líneas discontinuas gris y negra en la parte alta). Puede verse que, en una población de  $1 \times 10^3$ , una epidemia alcanzaría una incidencia acumulada de 95% en menos tiempo de lo que tardaría en alcanzar una incidencia acumulada de 5% en una población de  $1 \times 10^6$ . Esta figura también ilustra la dependencia de la dinámica con respecto a los valores efectivos de la tasa de transmisión (eje de las ordenadas) y de la tasa de recuperación (que no se muestran, para la figura  $\gamma = \beta/1,5$ , lo cual impone un  $R_0 = 1,5$ ). Conforme las tasas de transmisión y de recuperación aumentan, se acorta el tiempo que va a durar la epidemia.

período de latencia se mantenga constante). Centrando la atención en el tiempo necesario para alcanzar la incidencia máxima, examinamos el efecto de permitir que el  $R_0$  cambiara en función de variaciones de las tasas de transmisión y de recuperación (figura 6). De este modo comprobamos que, al margen del valor del  $R_0$ , el tiempo para alcanzar la incidencia máxima dependía de los valores individuales de  $\beta$  y  $\gamma$ ; sin embargo, estos efectos se reducen al mínimo si el número reproductivo tiene valores pequeños y aumentan al máximo cuando esos valores son grandes.

En el marco de los modelos SIR y SEIR examinados, llegamos a la conclusión de que el número reproductivo básico por sí solo proporciona poca información acerca de la duración, el tiempo de generación, la velocidad de propagación de la epidemia y las características temporales en general de una enfermedad infecciosa como la gripe. Por tal motivo, postulamos que los valores de los parámetros individuales tienen mayor importancia para conocer la dinámica de la enfermedad y pueden resultar más útiles a las autoridades competentes para organizar una respuesta eficaz de salud.

## MODELOS MÁS COMPLEJOS Y EL $R_0$

Los modelos básicos SIR y SEIR explicados anteriormente pueden someterse a muchas modificaciones. En esos modelos se parte del supuesto de que todos los individuos pertenecen a una gran población panmíctica (bien mezclada) en la que todos tienen las mismas probabilidades de entrar en contacto entre sí (21). Por lo común, este supuesto no es lógico para la mayor parte de las poblaciones humanas, que con frecuencia están muy estructuradas en subgrupos cuyos individuos tienen más probabilidades de relacionarse entre sí que con los individuos de otros subgrupos. Por tal motivo, los modelos epidemiológicos suelen basarse en poblaciones estructuradas por edad (véase Inaba y Nishiura, 22). Esos modelos requieren ecuaciones semejantes a la ecuación 1 para cada grupo de edad que describan la transmisión de la enfermedad dentro de ese grupo y entre otros grupos etarios. Otro método común para incorporar la estructura de la población consiste en incluir en el modelo variables como familia, lugar de trabajo, escuela y grupos comunitarios (15).

de latencia tiene efectos extraordinarios en la persistencia de la epidemia. A medida que aumenta el período de latencia también lo hace el tiempo de generación, con lo cual se prolonga la duración de la epidemia. A la inversa, conforme disminuye el período de latencia el modelo funciona cada vez más como un modelo SIR.

Lo que es más, incluso si se conoce el tiempo de generación global, que se define aquí como la suma de los períodos latente e infeccioso ( $1/\gamma + 1/\nu$ ), puede ser que sigan sin conocerse los valores individuales de  $\gamma$  y de  $\nu$ . Si no se saben los valores específicos de estos parámetros, cabe poner en tela de juicio la validez del tiempo de generación, lo que posteriormente afecta a la utilidad de un modelo determinado. En una revisión de las estimaciones del tiempo de generación y del número reproductivo de la pandemia del 2009 por el virus H1N1 se llegó a la conclusión de que, cuando se evaluaron los componentes individuales del tiempo de generación, los investigadores lo subestimaron en los brotes del Canadá y de México (20). Estos resultados indican que para calcular con exactitud la velocidad

de propagación de la epidemia primero hay que estimar estos parámetros individuales.

De manera análoga, la velocidad con que una epidemia alcanza ciertos puntos de referencia depende estrechamente de los valores de  $N$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (figura 5), y no simplemente del  $R_0$ . A medida que el tamaño de la población ( $N$ ) aumenta, se prolonga simultáneamente el tiempo necesario para alcanzar una tasa de incidencia acumulada de, pongamos por caso, 5%. La explicación intuitiva es que se precisa más tiempo para que se infecte 5% de una población grande que el mismo porcentaje en una población pequeña.

De modo parecido, la tasa de transmisión y la de recuperación influyen decisivamente en la velocidad general con que se propaga la epidemia (figura 5). A medida que aumenta la tasa de transmisión, el ritmo de propagación de la epidemia aumenta extraordinariamente, mientras que la tasa de recuperación disminuye, de suerte que se mantiene un  $R_0$  fijo; disminuir la tasa de recuperación se corresponde con la disminución del tiempo de generación y el aumento de la velocidad de la oleada (siempre y cuando el

Muchos modelos pueden incorporar también una estructura de metapoblación (una serie de poblaciones conectadas) (3) para describir la dinámica de la enfermedad en muchas ciudades; en estos modelos, la dinámica en la metapoblación explica la propagación de la enfermedad de una ciudad a otra. También es frecuente agregar factores demográficos a los modelos compartimentados para que estos sean más realistas. Los factores de este tipo que se incluyen son nacimientos, defunciones, inmigración y emigración (que evidentemente ocurren en casi todas las poblaciones).

Además de simular poblaciones más realistas, los especialistas en modelización pueden hacer más complejos estos modelos dinámicos. En particular, con frecuencia incluyen en los modelos intervenciones de salud pública para poner a prueba el posible efecto de una o varias intervenciones (23, 24). Los modelos compartimentados permiten incluir diversas intervenciones, como el uso de antivíricos, vacunas, mascarillas, lavado de manos, cierre de escuelas, distanciamiento social, aislamiento o cuarentena. Cada una de esas intervenciones requiere la adaptación de las EDO, que a veces son muchas, para incorporar nuevos compartimentos y parámetros. Vale la pena señalar que muchos modelos compartimentados también permiten incluir varias cepas del virus (25). Un agente patógeno puede tener muchas variantes genéticas (cepas) que circulan en la población. Los modelos mencionados se pueden modificar para incluir diversas cepas y las consecuencias del caso, como la sinergia o la interferencia entre ellas. Prácticamente cualquiera de las modificaciones antedichas cambiará la dinámica pronosticada de la enfermedad.

Como se mostró líneas arriba en los modelos de enfermedad sencillos, la estimación del  $R_0$  no siempre permite hacer inferencias útiles. Al aumentar la complejidad, la estimación de todos los parámetros puede volverse agobiante. A menudo es difícil establecer firmemente los pocos parámetros que son decisivos en un modelo SEIR. En la práctica, los valores de los parámetros proceden con frecuencia de un puñado de estudios cuya aplicabilidad tal vez no sea amplia (26). Habida cuenta de la dificultad para medir simplemente los parámetros generales a nivel de la población de una enfermedad dada, nos parece poco probable que la edad, la población, las

intervenciones o los parámetros pertinentes a una cepa en particular se puedan estimar con la rapidez suficiente para incorporarlos en la planificación de respuestas de salud pública específicas. Incluso en la pandemia del 2009 por el virus H1N1, es de dudar que la aparición rápida de estimaciones del  $R_0$  (1–8) haya ejercido mucha influencia en la planificación de la respuesta de salud pública, debido sobre todo a la variabilidad de esas estimaciones.

Por último, cuando se trata de modelos de EDO complejos y, en particular, de los modelos de simulación estocásticos en los que se sigue a los individuos en el tiempo, no siempre se entiende claramente cómo calcular el número reproductivo básico ni cómo debería interpretarse. Por ejemplo, un modelo que incluyera la estructura por edades, la estructura de la población y el estado de vacunación fácilmente podría contener más de 100 parámetros. ¿Qué representa el  $R_0$  en un modelo de este tipo? Este asunto constituye un área de investigación activa en la que recientemente se han propuesto varios métodos para despejar la incógnita (véase la revisión de este tema realizada por Heffernan *et al.*, 27). El aspecto sobresaliente es que hay métodos diferentes y cada uno puede arrojar una estimación distinta del  $R_0$ . En consecuencia, el uso del número reproductivo básico para pronosticar la tasa de ataque depende del modelo empleado (figura 2).

### LOS ERRORES DE LAS ESTIMACIONES DEL $R_0$ Y SUS CONSECUENCIAS PARA LA SALUD PÚBLICA

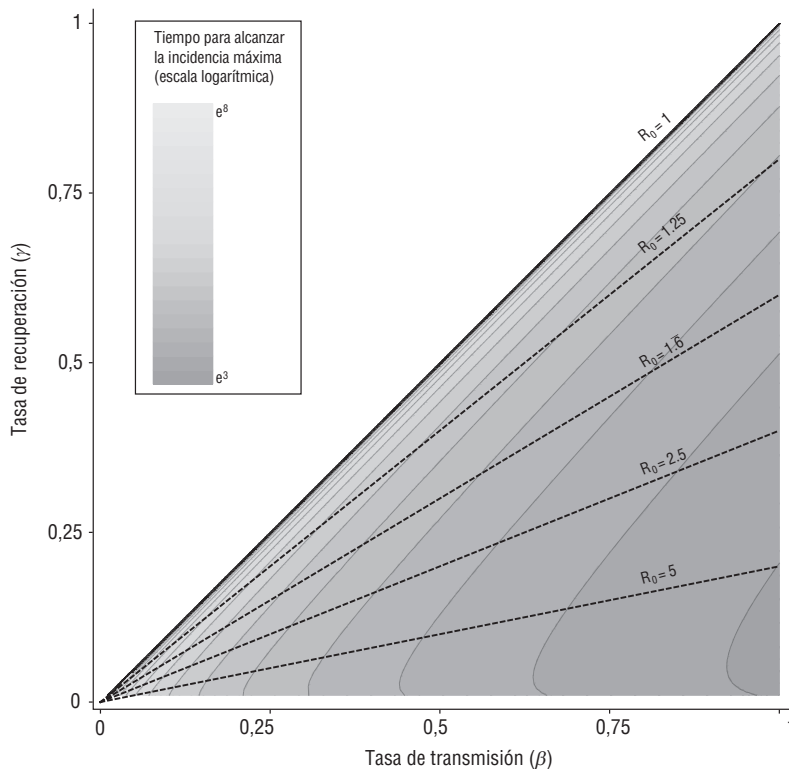
Después de considerar las cuestiones anteriores, creemos que la estimación del número reproductivo básico ( $R_0$ ) de una epidemia de una enfermedad en particular tiene poca utilidad fuera del grupo de población del que provienen los datos. Por ejemplo, varios epidemiólogos han utilizado el  $R_0$  para estudiar la pandemia de gripe de 1918; la realización de millares de estimaciones aplicando modelos diversos dio por resultado una amplia variedad de valores publicados (28). Esa variabilidad pone de relieve las dificultades que entraña el cálculo del número reproductivo básico de una epidemia, incluso cuando se cuenta con un acervo considerable de datos epidemiológicos relativos a una pandemia que ocurrió

mucho tiempo atrás. Esas dificultades aumentan mucho en situaciones como la pandemia del 2009 por el virus H1N1, en la cual los datos se actualizaban continuamente y dependían casi por entero del sistema de vigilancia implantado. Cada sistema de vigilancia tiene puntos fuertes y puntos flacos, los cuales deberán tenerse en cuenta sobre todo en el contexto del país en el cual se emplea el sistema.

En concreto, se ha observado una heterogeneidad considerable en los valores del  $R_0$  de diferentes regiones del mundo. Casi no hay datos científicos que indiquen que el número reproductivo básico de una zona geográfica sea aplicable a otra y muchos estudios efectuados en una misma región han arrojado una gran variedad de resultados, la cual es mayor entre las estimaciones iniciales. Por ejemplo, en la pandemia del 2009 por el virus H1N1 el número reproductivo básico en los distintos estados de la India varió entre 1,03 y 1,75 (29); asimismo, los cálculos en el Perú fluctuaron entre 1,2 y 2,2, según la zona estudiada (8, 9). La disparidad de las estimaciones del  $R_0$  se observan incluso entre países con vínculos geográficos; por ejemplo, en China se estimó un  $R_0$  medio de 1,68 (10), mientras que en el Japón ese mismo valor fue de aproximadamente 2,3, que posteriormente se redujo a entre 1,21 y 1,35 (11). De la misma manera, en el Canadá el valor medio fue de 1,31 (5), mientras que en los Estados Unidos los funcionarios de salud pública estimaron inicialmente un  $R_0$  entre 2,2 y 2,3, que posteriormente se ajustó a 1,7 a 1,8 al recopilarse datos adicionales (6). Por el contrario, no todas las estimaciones ulteriores del  $R_0$  estuvieron sesgadas a la baja. Fraser *et al.* fueron de los primeros en estimar el  $R_0$  en México y propusieron un valor entre 1,4 y 1,6 (1). A los pocos meses, otro equipo estimó un  $R_0$  entre 2,3 y 2,9 (7).

Las realidades estadísticas también obstaculizan la capacidad de inferir tasas de ataque generales a partir de estimaciones del  $R_0$ . Por ejemplo, en un estudio citado ampliamente se calculó que la pandemia de gripe de 1918–1919 había tenido un  $R_0$  de aproximadamente 2,0 (30). Sin embargo, después de incorporar las estimaciones de la varianza, el intervalo de confianza de 95% fue de 1,4 a 2,8. En la figura 6 se aprecia que con un  $R_0$  en este intervalo se prevén tasas de ataque de aproximadamente 51 y 92%. Los errores en torno a las estimaciones bajas del

**FIGURA 6.** La dependencia del tiempo para alcanzar la incidencia máxima con respecto a la tasa de transmisión, la tasa de recuperación y la razón reproductiva básica



**Nota:** Gráfico de contorno de una superficie tridimensional basada en el tiempo para alcanzar la incidencia máxima en un modelo susceptible–infectado–recuperado (SIR) con una población de  $1 \times 10^6$ . Al seguir el rayo correspondiente a un valor particular del  $R_0$  (por ejemplo,  $R_0 = 2,5$ ), podemos ver la forma en que el tiempo para alcanzar la incidencia máxima varía para ese número reproductivo básico. Podemos ver que para valores elevados del  $R_0$  (por ejemplo, 5), la duraciones más variable pues  $\beta$  y  $\gamma$  se alteran (es decir, su rayo cruza más contornos). De hecho, para un  $R_0 = 5$ , el tiempo para alcanzar la incidencia máxima varía desde  $e^3$  hasta casi  $e^8$  incrementos de tiempo (es decir, 5 órdenes de magnitud logarítmicas).

recomendaron al principio el cierre de las escuelas, particularmente en los estados de la frontera sur, sobre todo Texas, que acabó por cerrar 800 escuelas, lo que afectó a 491 000 alumnos (32). El 28 de abril del 2009, los CDC aconsejaron cerrar las escuelas incluso si se notificaba un solo caso, presunto o confirmado, de infección por el virus H1N1, con la esperanza de reducir la transmisión a las comunidades vecinas. Sin embargo, con la llegada de nuevos datos que indicaban un riesgo menor de afección grave y muerte, el CDC dio marcha atrás a su recomendación el 5 de mayo del 2009 e instó a las escuelas a permanecer abiertas (33). Postulamos que depender de las aproximaciones iniciales del  $R_0$ , sobre todo las calculadas en una población distinta, puede llevar a adoptar decisiones de política con bases endebles.

## APLICACIONES DEL $R_0$ EN LA PRÁCTICA

En el Reino Unido, los funcionarios de salud pública aplicaron métodos de modelización casi instantáneos para determinar las intervenciones sanitarias apropiadas durante el brote de fiebre aftosa del 2001 (23). Las políticas promulgadas sobre la base de los resultados de la modelización fueron controvertidas y propiciaron un debate en la bibliografía científica. La incertidumbre giró en torno al carácter beneficioso de la intervención recomendada y a si estrategias menos radicales —dado que la intervención, el sacrificio en masa, se consideraba perjudicial desde el punto de vista económico— podrían ser tan eficaces o más (34–39). Aunque solo cabe especular acerca de cómo habrían diferido las intervenciones alternativas de las aplicadas en la realidad, este debate pone de relieve la incertidumbre acerca de la aceptación pública de métodos basados en la reducción de las razones de reproducción efectiva.

Incluso si las estimaciones del  $R_0$  permitieran determinar tasas de ataque exactas, seguirían sin resolverse muchas cuestiones de salud pública más decisivas. Por ejemplo, las tasas de letalidad, hospitalización y ausentismo en esencia son independientes de la dinámica de la enfermedad (y, por lo tanto, de todo lo que pueda derivarse de las estimaciones del  $R_0$ ); no obstante, son los determinantes fundamentales de la morbilidad y mortalidad durante un brote epidémico

número reproductivo básico producen intervalos aún más amplios de las tasas de ataque debido al comportamiento asintótico de la tasa de ataque a medida que el  $R_0$  se acerca a 1,0 (figura 3). Según se explicó antes, las estimaciones actuales del  $R_0$  de la pandemia del 2009 por el virus H1N1 han fluctuado desde un mínimo de 1,03 a más de 2,9 (1–11), cifras que se corresponden más o menos con tasas de ataque entre 6 y 93%, aproximadamente. Un intervalo tan amplio de posibles tasas de ataque complica la toma de decisiones de política y obstaculiza las intervenciones sanitarias eficaces.

Fiarse demasiado de las estimaciones iniciales del  $R_0$  en un país puede hacer que las decisiones de política en otro país sean insuficientes. Además, las discrepancias en las estimaciones del  $R_0$  pueden ocasionar la formulación de políticas sin el debido fundamento. Por ejemplo,

el 24 de abril del 2009 la Secretaría de Salud de México decretó el cierre obligatorio de las escuelas de la ciudad de México por 18 días, medida que el 27 de abril se amplió al resto del país; las escuelas reabrieron sus puertas el 11 de mayo del 2009. Chowell *et al.* analizaron el efecto de esta intervención sanitaria breve pero intensiva y calcularon un  $R_0$  de 1,8 a 2,1 para la oleada de la primavera, de 1,6 a 1,9 para la del verano y de 1,2 a 1,3 para la del otoño. Estos investigadores concluyeron que la intervención en la ciudad de México pudo haber ocasionado un descenso de la transmisión entre 29 y 37% durante el cierre de las escuelas (31), aunque en su estudio no se consideró la costoeficacia. Mientras tanto, habida cuenta de las estimaciones iniciales elevadas del  $R_0$  en México, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos

de una enfermedad infecciosa. La pandemia del 2009 por el virus H1N1 ilustra certeramente este punto: las tasas de ataque elevadas no dieron lugar a niveles paralelamente elevados de morbilidad debido al carácter relativamente leve de la infección y a las tasas de ataque bajas en los grupos de población que suelen tener el mayor riesgo de complicaciones gripales graves, en particular los adultos mayores de 65 años.

Otra consideración importante es la posible evolución de un agente patógeno en el curso de una epidemia. En las pandemias con tasas de ataque elevadas pero con pocas consecuencias nocivas las estrategias de mitigación tienen que considerar la posibilidad de que el virus mute a una forma más virulenta. Si el virus H1N1 del 2009 hubiese cambiado genéticamente para volverse más virulento, sus repercusiones habrían aumentado extraordinariamente; sin embargo, en los modelos dinámicos más utilizados dicha evolución no se tiene en cuenta (40). En el caso de los agentes patógenos como el virus gripal que evolucionan rápidamente y sin saberse qué porciones de la población no son susceptibles a las diversas cepas circulantes, la estimación del  $R_0$  es una tarea desalentadora si no imposible.

## CONCLUSIONES

La estimación de las razones reproductivas puede aportar información útil durante las epidemias. Dichas razones, particularmente el número de reproducción efectiva, cuantifican la propagación de la enfermedad en una población; cuanto más altos son los valores, más rápida es la circulación del agente. Hacemos hincapié en que la estimación de las razones reproductivas basadas en datos de una población en particular sigue siendo útil para esta población. En esencia, este parámetro es la tasa de crecimiento exponencial de una epidemia en curso y, por lo tanto, brinda información acerca de la tasa de transmisión en la población en estudio en un momento dado. Las cuestiones fundamentales para interpretar los valores de  $R$  son el período con respecto al cual una estimación es válida (por ejemplo, ¿hay que actualizar la estimación cada semana según las modalidades de los datos de vigilancia?), las aplicaciones de la estimación para llevar a cabo ejercicios teóricos (por ejemplo, determinar la propagación de la enfermedad o el efecto de una intervención

determinada) y el grado en que la estimación de una población se aplica a otra. Por ejemplo, ¿puede una estimación hecha en California aplicarse a Nevada? ¿Un  $R_0$  para el Reino Unido puede ser pertinente para Nueva Zelanda? Otra consideración decisiva es la aplicabilidad de la estimación a una población en particular (por ejemplo, ¿los datos recopilados son representativos de toda una zona metropolitana o solo de una comunidad no observada?). A fin de que las tasas de crecimiento basadas en valores específicos de  $R$  puedan usarse con fundamento para adoptar decisiones de salud pública, hay que resolver otras cuestiones tales como la obtención de los datos necesarios para establecer estimaciones uniformes con intervalos de confianza estrechos.

Si existieran mecanismos para estimar los valores de  $Re > 1$  al instante o casi al instante, los funcionarios de salud pública podrían determinar si determinadas estrategias de intervención —como el cierre de las escuelas o la cuarentena— están modificando la dinámica de la enfermedad y si, por lo tanto, deben mantenerse. Se han comparado retrospectivamente los números reproductivos antes y después de la implantación de medidas de salud pública en la pandemia de gripe de 1918 (41), pero es poco probable que la eficacia de una intervención en epidemias del pasado pueda aplicarse a una epidemia contemporánea (debido a los cambios de la estructura social, el medioambiente, los agentes patógenos, etcétera). Es preciso reconocer que aun cuando la capacidad de estimar los números reproductivos al instante pudiera ser ventajosa, la eficacia de una intervención determinada puede variar temporal y geográficamente debido a los cambios del medioambiente, la estructura de la población, la evolución del virus y la inmunidad; por lo tanto, las estimaciones respecto de una región pueden no ser aplicables a otra.

Otros factores esenciales de la dinámica de las enfermedades infecciosas, en particular la tasa de transmisión, se estiman con menor frecuencia que el  $R_0$  (cuadro 1). No obstante, en la pandemia del 2009 por el virus H1N1 el período de latencia y el de infecciosidad se estimaron en algunas regiones (5, 42). Tuite *et al.*, en particular, dieron un ejemplo notable al estimar los parámetros individuales de la pandemia en vez de centrarse exclusivamente en el  $R_0$  (5). En condiciones ideales, los parámetros que sean

más específicos de la cepa y constituyan objetivos directos de las intervenciones de salud pública deben constituir el foco de interés de los estudios realizados durante brotes epidémicos que tengan grandes consecuencias sanitarias y económicas. Incluso en estos parámetros existe siempre una interacción entre el huésped y el virus que debe expresarse mediante los métodos estadísticos apropiados.

La razón reproductiva básica es una propiedad compleja de una epidemia que depende específicamente del modelo utilizado para calcularla, de la población en estudio (por lo que toca a las modalidades del contacto y las características demográficas), el huésped, el agente patógeno y con frecuencia la cepa específica de este. Así pues, aunque el  $R_0$  es una propiedad intuitiva de una epidemia, no resulta particularmente útil para determinar la posible utilidad de las medidas de control. Aun así, cuando se considera como parte de una serie de características estimadas de una epidemia, el  $R_0$  puede ser útil para tomar decisiones de salud pública.

Aunque los especialistas en la elaboración de modelos de enfermedades infecciosas reconocen la importancia de las cuestiones expuestas en el presente artículo; las personas que aplican los resultados de modelos matemáticos para organizar respuestas de salud pública a veces no conocen a fondo esos aspectos. Si las estimaciones del  $R_0$  se usarán para determinar las respuestas de salud pública, los formuladores de políticas deben ser informados claramente de las limitaciones mencionadas. Además de destinar recursos para calcular el  $R_0$ , hay que invertir en la estimación de otros parámetros epidémicos como las tasas de transmisión, los períodos infecciosos o los períodos de latencia, los cuales son más pertinentes para la respuesta de salud pública a los brotes de enfermedades infecciosas, en especial las pandemias de gripe. El análisis de Tuite *et al.* (5) constituye un ejemplo singular del análisis eficaz de los datos de la pandemia del 2009 causada por el virus H1N1 porque pone de relieve una variedad de parámetros de la transmisión además del  $R_0$ . Los datos científicos adicionales basados en la población acerca del modo en que el número reproductivo básico se relaciona con la dinámica de la enfermedad son muy prometedores para idear intervenciones óptimas de salud pública en la población bajo estudio.



**CUADRO 1. Parámetros de la dinámica de las enfermedades infecciosas**

Parámetro	Definiciones usadas aquí	Pertinencia	Interés para la salud pública	Intrínseco o específico para
Tasa de transmisión	El producto de la tasa de contacto y el riesgo de infección; se conoce también como tasa de contacto efectivo	Determina la incidencia máxima, el tiempo para alcanzar la incidencia máxima y la duración de una epidemia; las tasas de transmisión bajas disminuyen la tasa general de ataque	Como es el producto de la tasa de contacto y el riesgo de infección, las intervenciones dirigidas contra estos dos parámetros influyen en la tasa de transmisión.	Población x cepa x huésped
Tasa de recuperación	La inversa de la duración del estado infeccioso (es decir, $1/D$ ), por lo cual es una consecuencia directa del período infeccioso	Determina la incidencia máxima, el tiempo para alcanzar la incidencia máxima y la duración de una epidemia; las tasas de recuperación más altas disminuyen la tasa general de ataque	En teoría, el uso de antiviricos reduce el período infeccioso, lo que a su vez aminora los efectos de la enfermedad	Cepa x huésped
Período latente	Tiempo que transcurre entre el comienzo de la infección y el momento en que el paciente se vuelve infeccioso	Determina la incidencia máxima, el tiempo para alcanzar la incidencia máxima y la duración de una epidemia; los períodos latentes largos aumentan la duración de la epidemia	En el caso de intervenciones como la cuarentena, los períodos latentes cumplen una función importante en la duración necesaria de la cuarentena	Cepa x huésped
Período de incubación	Tiempo que transcurre entre el comienzo de la infección y la aparición de los síntomas	No es de importancia para la dinámica de la enfermedad, pero sí lo es para la salud pública.	El período de incubación es importante para vigilar la enfermedad y calcular cuándo se introdujo esta en una población	Cepa x huésped
Tasa de contacto	La probabilidad de que dos individuos simpátricos entren en contacto recíproco; también conocida como tasa de contacto total	Combinada con el riesgo de infección, determina la eficacia con que una enfermedad se transmitirá en una población.	Las intervenciones como el cierre de las escuelas y la cuarentena reducen las tasas de contacto	Población
Riesgo de infección	La probabilidad de que una infección sea transferida a un individuo sin inmunidad; se conoce también como la tasa de infecciosidad o la tasa de ataque secundario	Combinada con la tasa de contacto, determina la eficacia con que una enfermedad se transmitirá en una población	La infecciosidad puede reducirse con intervenciones como el lavado de manos y el uso de una mascarilla	Cepa x huésped
Virulencia	La capacidad patógena de una enfermedad	Es crucial para determinar la gravedad de una epidemia (por ejemplo, la pérdida de vidas).	Reducir la virulencia mediante el uso de antiviricos aminora el impacto de la enfermedad.	Cepa x huésped
Número reproductivo básico	Propiedad emergente de los modelos de enfermedades; puede ser consecuencia de todos los parámetros antes mencionados (y de otros), lo cual depende del modelo específico	Comparaciones generales de los modelos que están usando diferentes grupos de modelización; si es mayor que la unidad, indica que una enfermedad se está propagando	La estimación instantánea revela el impulso actual de la epidemia. En algunas pocas circunstancias (dependiendo de la exactitud) podría ser útil para pronosticar las tasas generales de ataque.	Modelo x población x cepa x huésped

**Contribución de los autores.** B. Ridenhour concibió el estudio y encabezó la redacción del artículo. Todos los autores intervinieron en el desarrollo del diseño del estudio y en la redacción y revisión del artículo. La versión definitiva del artículo fue aprobada por todos los autores.

**Agradecimientos.** B. Ridenhour está financiado por el Instituto Eck para la

Salud Global en la Universidad de Notre Dame y por un contrato de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades por conducto de la Ley del personal intergubernamental. J. M. Kowalik está financiada por la Universidad de Notre Dame. D. K. Shay está financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Los autores agradecen a sus colegas en la Universidad de Notre Dame y los

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, así como a los árbitros anónimos; todos ellos ayudaron a mejorar este estudio con sus atinadas observaciones y sugerencias.

**Protección de los seres humanos participantes.** No fue necesaria porque la investigación no involucró a seres humanos.

## REFERENCIAS

- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009;324(5934):1557–61.
- Boëlle PYP, Bernillon PP, Desenclos JCJ. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(19):pii: 19205.
- Balcan D, Hu H, Goncalves B, et al. Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A (H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med*. 2009;7:45.
- Flahault A, Vergu E, Boëlle P-Y. Potential for a global dynamic of influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis*. 2009;9:129.
- Tuite AR, Greer AL, Whelan M, et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2010;182(2):131–6.
- White LF, Wallinga J, Finelli L, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3(6):267–76.
- Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, et al. The transmissibility and control of

- pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science*. 2009;326(5953):729–33.
8. Munayco CV, Gomez J, Laguna Torres VA, et al. Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A (H1N1)v in a southern hemisphere setting: Peru. *Euro Surveill*. 2009;14(32): pii:19299.
  9. Chowell G, Viboud C, Munayco CV, et al. Spatial and temporal characteristics of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in Peru. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21287.
  10. Tang S, Xiao Y, Yang Y, Zhou Y, Wu J, Ma Z. Community-based measures for mitigating the 2009 H1N1 pandemic in China. *PLoS ONE*. 2010;5(6):e10911.
  11. Nishiura H, Chowell G, Safan M, Castillo-Chavez C. Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009. *Theor Biol Med Model*. 2010;7(1):1.
  12. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Royal Soc Math Phys Eng Sci*. 1927;115(772):700–21.
  13. Anderson RM, May RM. Population biology of infectious diseases: part I. *Nature*. 1979;280(5721):361–7.
  14. Fisman D, Pandemic Influenza Outbreak Research Modelling Team (PanInfORM). Modelling an influenza pandemic: a guide for the perplexed. *CMAJ*. 2009;181(3-4):171–3.
  15. Pellis L, Ferguson NM, Fraser C. Threshold parameters for a model of epidemic spread among households and workplaces. *J R Soc Interface*. 2009;6(40):979–87.
  16. Bailey NTJ. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*. London, UK: Griffin; 1975.
  17. Aron JL, Schwartz IB. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J Theor Biol*. 1984;110(4):665–79.
  18. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, et al. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918–1919 influenza pandemic. *JAMA*. 2007;298(6):644–54.
  19. Diekmann O, Heesterbeek J. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis, and Interpretation*. Chichester, UK: Wiley; 2000.
  20. Boëlle P-Y, Ansart S, Cori A, Valleron AJ. Transmission parameters of the A/H1N1 (2009) influenza virus pandemic: a review. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011;5(5):306–16.
  21. 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;101(1):1–20.
  22. Inaba H, Nishiura H. The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model. *Math Biosci*. 2008;216(1):77–89.
  23. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. *Nature*. 2001;413(6855):542–8.
  24. Milne GJ, Kelso JK, Kelly HA, Huband ST, McVernon J. A small community model for the transmission of infectious diseases: comparison of school closure as an intervention in individual-based models of an influenza pandemic. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e4005.
  25. Rios-Doria D, Chowell G. Qualitative analysis of the level of cross-protection between epidemic waves of the 1918-1919 influenza pandemic. *J Theor Biol*. 2009;261(4):584–92.
  26. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1343–52.
  27. Heffernan JM, Smith RJ, Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. *J R Soc Interface*. 2005;22(2(4):281–93.
  28. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med*. 2009;7:30.
  29. Gani SR, Ali ST, Kadi AS. The transmission dynamics of pandemic influenza A/H1N1 2009-2010 in India. *Curr Sci*. 2011;101(8):1065–72.
  30. Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442(7101):448–52.
  31. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, et al. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med*. 2011;8(5):e1000436.
  32. Vock DC. Outbreak focuses states' flu response. 2009. Disponible en: <http://www.pewstates.org/projects/stateline/headlines/outbreak-focuses-states-flu-response-85899384657>. Acceso el 15 de mayo de 2013.
  33. Centers for Disease Control and Prevention. The 2009 H1N1 pandemic: summary highlights, April 2009-April 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcreponse.htm>. Acceso el 15 de mayo de 2013.
  34. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions. *Science*. 2001;292(5519):1155–60.
  35. Haydon DT, Kao RR, Kitching RP. The UK foot-and-mouth disease outbreak—the aftermath. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(8):675–81.
  36. Hutber AM, Kitching RP, Pilipcinec E. Predictions for the timing and use of culling or vaccination during a foot-and-mouth disease epidemic. *Res Vet Sci*. 2006;81(1):31–6.
  37. Kao RR. The role of mathematical modeling in the control of the 2001 FMD epidemic in the UK. *Trends Microbiol*. 2002;10(6):279–86.
  38. Tildesley MJ, Deardon R, Savill NJ, et al. Accuracy of models for the 2001 foot-and-mouth epidemic. *Proc Biol Sci*. 2008;275(1641):1459–68.
  39. Woolhouse M, Chase-Topping M, Haydon D, et al. Epidemiology. Foot-and-mouth disease under control in the UK. *Nature*. 2001;411(6835):258–9.
  40. Shay DK, Ridenhour BJ. Can we “hedge” against the development of antiviral resistance among pandemic influenza viruses? *PLoS Med*. 2009;6(6):e1000103.
  41. Bootsma MCJM, Ferguson NM. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in US cities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7588–93.
  42. Lessler J, Reich NG, Cummings DAT, et al. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2628–36.

**ABSTRACT**

## Unraveling $R_0$ : Considerations for Public Health Applications

We assessed public health use of  $R_0$ , the basic reproduction number, which estimates the speed at which a disease is capable of spreading in a population. These estimates are of great public health interest, as evidenced during the 2009 influenza A (H1N1) virus pandemic.

We reviewed methods commonly used to estimate  $R_0$ , examined their practical utility, and assessed how estimates of this epidemiological parameter can inform mitigation strategy decisions.

In isolation,  $R_0$  is a suboptimal gauge of infectious disease dynamics across populations; other disease parameters may provide more useful information. Nonetheless, estimation of  $R_0$  for a particular population is useful for understanding transmission in the study population. Considered in the context of other epidemiologically important parameters, the value of  $R_0$  may lie in better understanding an outbreak and in preparing a public health response.