

¹Programa de Salud Ambiental
ESP y Departamento de
Medicina. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

²Departamento de
Inmunizaciones, DIPRECE,
Ministerio de Salud. Santiago,
Chile.

³Programa de Virología.
ICBM. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

Trabajo no recibió apoyo
financiero.
Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Correspondencia a:
Dr. Luis Fidel Avendaño C.
Programa de Virología.
ICBM. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.
lavendan@uchile.cl

Riesgo de contagio de sarampión para un viajero chileno en 2017

MAURICIO CANALS¹, CAMILA ROJAS², LUIS FIDEL AVENDAÑO³

Calculating the risk of acquiring measles of Chileans traveling abroad

Background: *There is always a risk of importing infectious diseases when travelling abroad. Aim:* To estimate the effective risk of a Chilean of acquiring measles during a travel by countries where measles outbreaks have been reported, considering the present level of immunity in the country. **Material and Methods:** *Previously established mathematical models using differential equations were applied to calculate the risk of acquiring measles of people traveling to endemic areas. Results:* The probability of acquiring measles of a voyager is 8.11×10^{-8} . **Conclusions:** *These estimations help decision making about preventive measures for travelers to endemic measles areas.*

(Rev Med Chile 2019; 147: 650-657)

Key words: Measles; Models, Theoretical; Travel-Related Illness.

El sarampión ha sido un modelo paradigmático de infección viral generalizada^{1,2}. Conocido desde hace mucho tiempo, sus características de infección sintomática febril, exantemática, con frecuente compromiso respiratorio que puede implicar una gravedad importante, han permitido medir su impacto epidemiológico en todo el mundo. Su condición de tener sólo reservorio humano, de generar una inmunidad de por vida tras una infección natural y ser muy transmisible ha sido un modelo para el desarrollo de vacunas altamente efectivas.

En los años sesenta se desarrolló una vacuna por virus vivo atenuado que con una dosis inducía una inmunidad de larga duración, siendo económica y fácil de administrar. La experiencia en Chile a partir de 1964 demostró que ya una cobertura de 55% de la población objetivo fue suficiente para modificar la tradicional aparición de epidemias de sarampión, que generaban más de 50% de las muertes por enfermedades infecciosas en el país^{3,4}. Una serie de modificaciones al plan de vacunación original permitieron mejorar su rendimiento: retraso de la edad de inmunización, procedencia de la vacuna, mejoras en las cadenas de frío,

implementación de una segunda dosis, vigilancia estricta de brotes, desarrollo del diagnóstico de laboratorio, fortalecimiento de la vacunación con campañas periódicas y la existencia de vigilancia epidemiológica activa universal^{5,6}.

La Organización Mundial de la Salud declaró en 2010 la necesidad de erradicar el sarampión y acelerar el control de la rubéola y la rubéola congénita. Entre las metas diseñadas se incluyó obtener coberturas de vacunación de 80% o más con dos dosis y montar un sistema de vigilancia que garantice un alto nivel de inmunidad de rebaño en la población de las distintas regiones⁷. Chile ya había incorporado esas metas⁸: la vacunación programática con buenos niveles de cobertura complementada con campañas adicionales, y la vigilancia sistemática de los casos sospechosos basada en diagnóstico clínico y de laboratorio le permitieron eliminar el sarampión autóctono en el país (Tabla 1), a partir de 1995. Con posterioridad se han presentado solamente brotes asociados a importaciones de casos, los que no han logrado desencadenar nuevas epidemias (Figura 1).

En estas condiciones, siempre surge el riesgo de importación de casos asociado al fenómeno

Tabla 1. Cohortes de niños vacunados contra sarampión en Chile: edad de primera dosis, tipo de vacuna y años de las campañas de revacunaciones

Año nacimiento	1ª Dosis	Vacuna	Refuerzo	Vacuna	Refuerzo	Vacuna	Dosis	Refuerzo
1964	8 meses	VAS	1975	VAS				
1965-1972	8 meses	VAS	1975	VAS				
1973-1974	8 meses	VAS	1975	VAS	1980	VAS		
1975	8 meses	VAS	1975	VAS				
1976-1977	8 meses	VAS						
1978-1980	8 meses	VAS	1982	VAS	1992	VAS		
1981	8 meses	VAS	1982	VAS	1990	VAS	1992	VAS
1982	8 meses	VAS	1991	SR	1992	VAS	1996	VAS
1983	12 meses	VAS	1992	SR	1992	VAS	1996	VAS
1984-1986	12 meses	VAS	1992	VAS	1996	VAS		
1987-1989	12 meses	VAS	1992	VAS	1º básico	SRP	1996	VAS
1990-1992	12 meses	SRP	1992	VAS	1996	VAS	1º básico	SRP
1993-1995	12 meses	SRP	1996	VAS	1º básico	SRP		
1996-2000	12 meses	SRP	2001	VAS	1º básico	SRP		
2001-2004	12 meses	SRP	2005	SR	1º básico	SRP		
2005-2009	12 meses	SRP	2010	SRP	1º básico	SRP		
2010-2015	12 meses	SRP	2015	SRP	1º básico	SRP		
2016-2018	12 meses	SRP						

VAS: vacuna antisarampión. SR: vacuna antisarampión y rubéola. SRP: vacuna anti sarampión, rubéola y parotiditis. Fuente: Elaboración propia (CR) de acuerdo a los Decretos de Vacunación. Depto. Inmunizaciones. MINSAL (A la última cohorte corresponde refuerzo en 2020). En gris: "no vacunación".

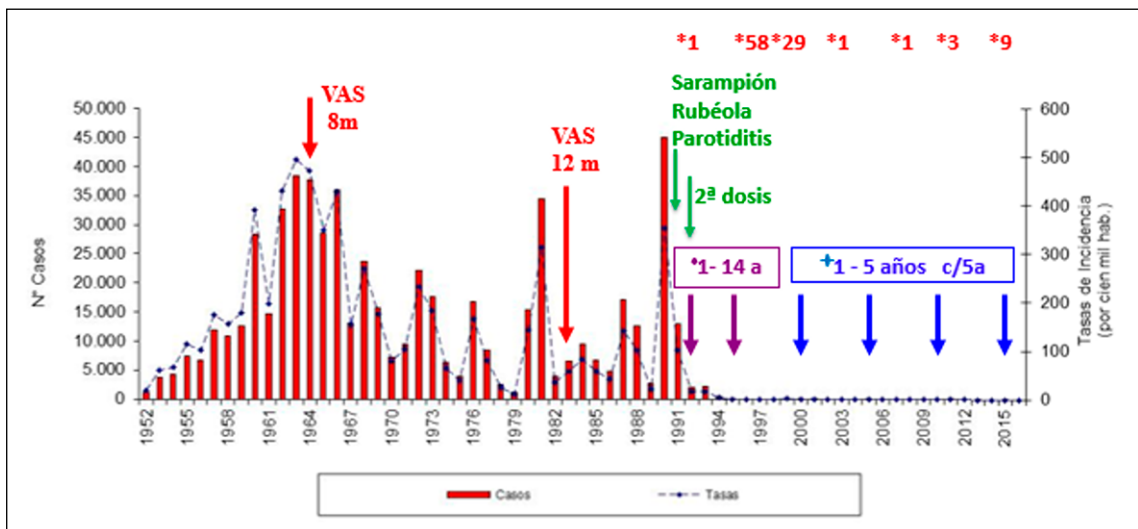


Figura 1. Epidemiología del sarampión en Chile: 1952-2015. VAS: Vacuna anti-sarampión, colocadas a los 8 o 12 meses. 2ª dosis a partir de 1992. Rectángulos con flechas indican las campañas de refuerzo. *número de casos post eliminación. Fuente: Elaboración propia (LFA) basado en Informes técnicos sobre Situación del Sarampión en Chile. Depto. Epidemiología. DIPLAS. MINSAL.

creciente de viajeros y de eventos deportivos, musicales y sociales que concitan alta concurrencia de gente^{9,10}. Un cálculo simple del riesgo de contagio de un viajero adulto chileno pudiera ser el siguiente. Suponemos que una persona viaja a un país de baja endemividad, de 300 millones de habitantes que tiene 300 casos de sarampión registrados en un año; tendría un riesgo de 1×10^{-6} de tener contacto con un caso; pero si va sólo por una semana sería 52 veces menos. Además si en su país la seroprevalencia se estima en 90%, el riesgo bajaría otras 10 veces, es decir, $1,9 \times 10^{-9}$.

Sin embargo, actualmente hay métodos de modelaje que en forma más precisa permiten calcular el riesgo de contacto, considerando que hay otros factores en juego, como tipo y duración del contacto, día de la evolución del sarampión, etc. que podrían minimizar la posibilidad de contagio^{11,12}. Por eso, decidimos calcular cuál es el riesgo efectivo de un chileno –en las condiciones actuales post eliminación del sarampión endémico, de buena inmunidad de rebaño en el país– de adquirir sarampión en un viaje turístico promedio por el resto del mundo, considerando regiones como América y Europa, donde existe preocupación porque se han descrito brotes de sarampión.

Método

Utilizamos el modelo de Massad et al (2010)¹¹ desarrollado para estimar el riesgo de viajeros a áreas afectadas por influenza, modificado para el sarampión, con las condiciones actuales de Chile y el mundo. El modelo es de tipo determinístico SIR (susceptibles, S; infectados, I; recuperados, R) y considera dos subpoblaciones que representan a los residentes de un área afectada por sarampión y los viajeros a esa área. En cada subpoblación considera los compartimentos S, I y R. Considera las fluctuaciones estocásticas del riesgo (medido como probabilidad de adquirir la infección) al incluir el supuesto de que el grupo de viajeros que permanece en el área afectada es pequeña comparada con la población residente y, por tanto, existen fluctuaciones aleatorias en la tasa de contacto que pueden ser modeladas.

Modelo

La población de viajeros es subdividida en susceptibles, infectados y recuperados. A diferen-

cia del modelo de Massad et al¹¹ en la población residente se consideran sólo dos compartimentos: susceptibles e infectados, una población constante y un estado endémico constante de sarampión. Además en los viajeros son muy pocos los susceptibles ya que provienen de Chile, donde la población presenta una gran cobertura de vacunación, del orden de 90%, estando el sarampión prácticamente eliminado⁹.

La dinámica del modelo para los viajeros susceptibles (S'), infectados (I') y recuperados (R') es descrita por el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$\frac{dS'}{dt} = -pBS' \left(\frac{I' + I}{N' + N} \right) - \mu S'$$

$$\frac{dI'}{dt} = pBS' \left(\frac{I' + I}{N' + N} \right) - (\gamma + \mu + \alpha)I'$$

$$\frac{dR'}{dt} = \gamma I' - \mu R'$$

Donde p es una estimación de la probabilidad de ser susceptible de la población viajera. El parámetro B es una variable aleatoria discreta que representa la tasa de contacto, bajo el supuesto que esta sigue un distribución de Poisson de parámetro β : $B \sim \text{Poisson}(\beta)$, donde β es una estimación de la tasa promedio de contactos potencialmente infectantes. Esto se basa en el supuesto que un visitante ocasional tiene un número aleatorio de posibles contactos y en que la cohorte de viajeros es muy pequeña con respecto a la población residente. Los parámetros γ , μ y α representan las tasas de recuperación, mortalidad general y de exceso de mortalidad por sarampión respectivamente. Las variables con el símbolo prima representan la población viajera y las sin prima corresponden a la población residente.

Así, en este modelo, la primera ecuación muestra que del compartimento S , salen los individuos porque se infectan o porque mueren, la segunda ecuación indica que al compartimento I ingresan los infectados y egresan los recuperados y los muertos por sarampión o por cualquier otra causa y la tercera ecuación indica que al compartimento R ingresan los que se recuperan y salen aquellos que mueren. El “corazón” del modelo es el primer

término de la segunda ecuación que muestra que el número de nuevos infectados es proporcional al producto de susceptibles e infectados (principio de acción de masas¹²), mediado por la proporción de susceptibles que hay en la población viajera (p) y la tasa de contacto (B). Este último parámetro es el que introduce la variabilidad en el modelo al ser una variable aleatoria¹¹.

A diferencia de Massad 2010¹¹ para la población residente consideramos sólo susceptibles (S) e infectados (I), ya que la población residente no alcanza a variar en un corto tiempo de residencia en un estado de endemia estable con una proporción s de infectados; se tiene:

$$S = (1-s)N$$

$$I = sN$$

Para ambas subpoblaciones: $N' = S' + I' + R'$ y $N = S + I$. La fuerza de infección del sarampión (λ_s) corresponde a: y la probabilidad de adquirir sarampión (π'_s) por un visitante queda determinada por:

$$\pi'_s = \frac{\int_t^{t+w} S'(t)\lambda_s(t)dt}{N'(t)}$$

donde w corresponde al tiempo promedio de estadía en el área afectada¹¹, es decir a la proporción de infectados en el tiempo de estadía.

Se resolvieron las ecuaciones con el método de Euler, lo cual ofrece una suficiente resolución^{12,13}. La tasa promedio de contactos potencialmente infectivos (β) se estimó a partir de la literatura¹⁴. La tasa general de mortalidad (μ) se estimó para Chile como el inverso de la esperanza de vida de

80 años en Chile¹⁵. La tasa de recuperación (γ) del sarampión se estimó como el inverso del período serial de 14 días¹⁶⁻¹⁸. Por seguridad la tasa de exceso de mortalidad fue estimada en sus valores máximos¹⁹. La probabilidad de ser susceptible en Chile se estimó considerando que Chile tiene una muy buena cobertura de vacunas y presenta sólo casos muy esporádicos de sarampión. De esta manera la proporción de vacunados debe cumplir con $Pv > (1-1/R_0)$. El R_0 descrito para sarampión varía entre con un promedio de $R_0 = 14$ ²⁰, por lo que la proporción de vacunados se puede estimar en $Pv > (1-1/14) = 0,9281$, lo que sugiere que existe una proporción máxima de susceptibles $p = 1-Pv = 0,07143$. La proporción de infectados (s) se basó en la incidencia reportada en diferentes partes del mundo². Los parámetros usados, su significación y los valores se presentan en la Tabla 2.

Para las simulaciones se consideró un pequeño grupo de 100 diferentes individuos que permanece en un área afectada. Se consideró un tiempo de un año de seguimiento de la probabilidad de infección (π'_s). Se consideraron tres situaciones, dos destinos muy frecuentes de pasajeros en Chile: 1) viaje a Estados Unidos; 2) viaje a Europa y 3) una situación promedio. Esta última situación contempla para la estimación de s , el promedio ponderado de las incidencias reportadas en los diferentes destinos (i): $s = \sum_i h_i s_i$, donde h_i es la proporción de viajes que hacen los chilenos a ese destino (obtenidas de²¹).

Cada simulación se repitió 100 veces obteniendo un gráfico de la fluctuación de la probabilidad de infección. Se realizó estadística descriptiva de

Tabla 2. Parámetros para la dinámica del sarampión usados en este estudio

Parámetros	Valor	Referencia
B Tasa de contactos potencialmente infectantes de viajeros	Variable aleatoria con distribución de Poisson	(1)
β Tasa promedio de contactos potencialmente infectantes en población residente	0,000025 días ⁻¹	(4)
μ Tasa de mortalidad general	0,000034 días ⁻¹	(5)
γ Tasa de recuperación del sarampión	0,071 días ⁻¹	(6,7,8)
α Tasa de exceso de mortalidad sarampión	0,04	(9)
p Probabilidad de ser susceptible de la población viajera	Estimada en este trabajo	Estimada en este trabajo
s Proporción de infectados en la población residente	Variable: 17-37 x 10 ⁻⁶	(10)
w Tiempo promedio de permanencia en el área afectada	8 días	(11)

estos valores y se calculó el número esperado de casos importados como el producto del número de viajeros al año por la probabilidad media de infección¹¹.

Se estimó la sensibilidad relativa (elasticidad: ϵ_θ) de los parámetros p , β y s , en forma analítica obteniendo $\epsilon_\theta = \frac{\delta\pi'_s}{\delta\theta} \frac{\theta}{\pi'_s}$, donde θ es el parámetro (p , β o s) y en forma empírica para el caso de s . La elasticidad representa la variación proporcional en la probabilidad de infección, ante variaciones proporcionales de p , β y s .

Se realizó estadística descriptiva de los valores obtenidos y se estimó el número esperado de casos como el producto de la probabilidad media de infección por el número de viajeros chilenos que llegan a destino obtenidos de²¹.

Resultados

De acuerdo a lo esperado para un viaje a un lugar con una epidemia constante, la probabilidad se mantiene estable durante los 365 días para las tres situaciones simuladas (Figura 2), con las variaciones de la probabilidad provenientes de las fluctuaciones aleatorias de la tasa de contactos potencialmente infectantes (B).

Con los parámetros de los viajeros chilenos la probabilidad media de infección es muy baja, de menos de un caso en tres millones de viajeros, conduciendo a un bajo número prácticamente nulo de casos importados a Chile (Tabla 3).

La elasticidad de los parámetros es igual para los tres parámetros $\epsilon_\theta \sim 1$, lo que indica un cambio proporcional de π'_s con respecto a p , β y s , es decir por ejemplo, un aumento del 100% en β producirá un aumento del 100% en π'_s .

Discusión

Los modelos matemáticos han demostrado su efectividad en el apoyo a la toma de decisiones en el control de enfermedades¹³, teniendo un buen ejemplo en el caso del sarampión en Chile, donde el argumento matemático fue uno de los argumentos usados en la campaña de vacunación masiva contra sarampión en 1992¹⁷, con la cual esta enfermedad fue prácticamente erradicada. También los modelos aplicados a viajeros a áreas

epidémicas han demostrado su precisión. Son ejemplos de esto los modelos de Massad para influenza¹¹ y otros previos para malaria, dengue y Chikungunya¹²⁻¹⁴.

El modelo usado en este trabajo está basado en el modelo de Massad para influenza, adaptado para la transmisión del sarampión, con dos modifica-

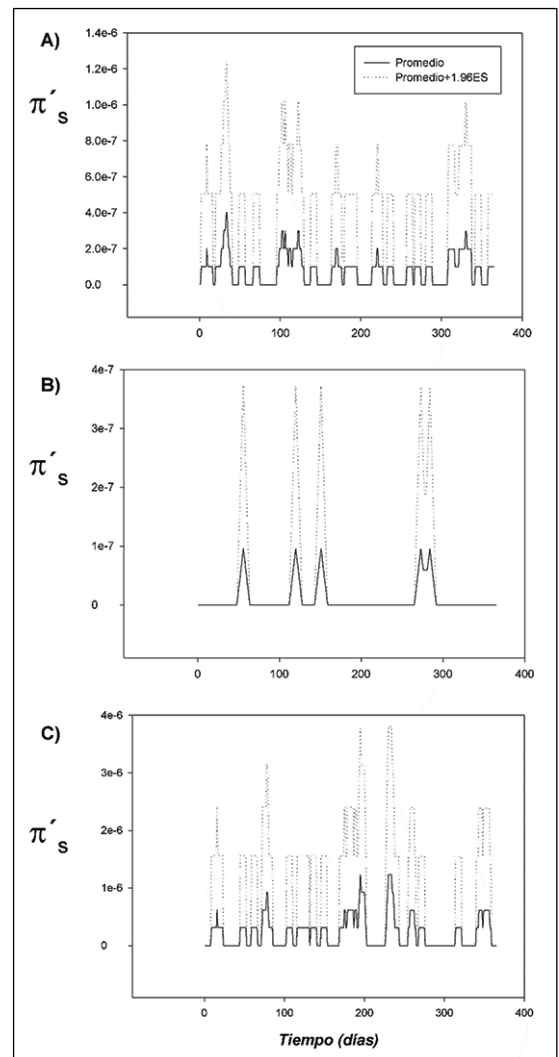


Figura 2. Simulaciones de la variación de la probabilidad de infección (π'_s) de un pequeño grupo de 100 diferentes individuos que permanecen un tiempo promedio de 8 días, durante el tiempo de un año (Tiempo: 365 días simulados). A) General: viaje a un país "promedio" cuya incidencia de infección corresponde al promedio ponderado de las incidencias de cada territorio; B) América: viaje a un país del territorio americano (del Norte o del Sur); C) Europa: viaje a un país europeo.

Tabla 3. Estadística descriptiva de la probabilidad media de adquirir sarampión en tres situaciones

	Mediana	Promedio	ES	IC 0,95	Visitantes	Esp	IC 0,95
General	0	$8,11 \times 10^{-8}$	$4,69 \times 10^{-9}$	($7,19 \times 10^{-8}$; $9,03 \times 10^{-8}$)	$3,50 \times 10^6$	0,284	(0,252; 0,316)
América	0	$1,05 \times 10^{-8}$	$9,57 \times 10^{-10}$	($8,58 \times 10^{-9}$; $1,23 \times 10^{-8}$)	$2,90 \times 10^6$	0,03	(0,025; 0,036)
Europa	0	$2,23 \times 10^{-7}$	$1,37 \times 10^{-8}$	($1,96 \times 10^{-7}$; $2,50 \times 10^{-7}$)	$1,71 \times 10^5$	0,038	(0,033; 0,043)

A) General: viaje a un país "promedio" cuya incidencia de infección corresponde al promedio ponderado de las incidencias de cada territorio; B) América: viaje a un país del territorio americano (del Norte o del Sur); C) Europa: viaje a un país europeo. ES corresponde al error estándar, IC_{0,95} es el intervalo del 95% de confianza. Visitantes corresponde al número de visitantes que llegan a destino⁽¹¹⁾. ES es el número esperado de casos.

ciones importantes: 1) se considera a la población residente con transmisión local de sarampión en un estado de endemia constante y estable y 2) la población viajera proveniente de Chile cuenta con una gran proporción de individuos inmunizados. La proporción de inmunes (Pv) se estimó a partir de la casuística de Chile que muestra que desde el 2000 solo se han registrado 14 casos, lo que implica una población inmune de más de 90% para cualquier valor de R_0 que se considere. En el caso del sarampión R_0 se ha estimado entre 9 y 18, con un promedio de 14²⁰, valor que se usó en las simulaciones. Las tasas de recuperación y de mortalidad general se encuentran bien sustentadas con datos epidemiológicos y demográficos en Chile¹⁵⁻¹⁸. La tasa de exceso de mortalidad de sarampión en un parámetro que es poco relevante ya que el período promedio que permanece cada viajero es de sólo 8 días lo que hace poco probable eventos mortales. En Chile el exceso de mortalidad es cercano a 0, pero se consideró un valor alto aportado por la literatura¹⁹.

La tasa de contactos potencialmente infectantes (β) se encuentra bien sustentada en la literatura, estimada como un dato promedio en poblaciones donde hay endemia de sarampión¹⁴ adaptada a modelos frecuencia dependientes²⁵. La fluctuación aleatoria queda asegurada al considerar la tasa de contacto de los viajeros como una variable aleatoria con distribución de Poisson, lo que es un supuesto habitualmente usado en este tipo de modelos^{11,22-24} y muy razonable dado que la probabilidad de encontrarse con un enfermo es siempre muy baja dado la baja frecuencia de casos y el gran tamaño de la población residente.

El modelo aquí desarrollado tiene algunas limitaciones. Supone que existe una mezcla homogénea de la población, lo que probablemente no

ocurre ya que la población viajera es muy pequeña comparada con la población residente y por otra parte es improbable una mezcla homogénea en la población residente. Tampoco incorpora la estructura de edades. Sin embargo, esta es una limitante común a todos los modelos SIR de este tipo por lo que su resultado debe interpretarse como una situación promedio²⁶. También es simplista suponer que existe una constante (β) de proporcionalidad en el número de infectados con el producto de infectados y susceptibles; lo más probable es que esta tenga variaciones temporales y espaciales. Sin embargo, en este modelo esto es en parte superado al incorporar la variable aleatoria B dependiente de β incorporando la variabilidad estocástica en la tasa de contacto al modelo. Tal vez la limitante mayor en estos modelos es la estimación de los parámetros, lo que en nuestro caso es superado con el análisis de sensibilidad que estudia las posibles variaciones en el resultados ante posibles variaciones de los parámetros. Los parámetros más relevantes son la proporción de viajeros susceptibles ($p = 1 - Pv$), la tasa de contactos potencialmente infectantes (β) y la proporción de infectados en la población residente (s). El análisis de sensibilidad mostro que la probabilidad media de infección de los viajeros en sus 8 días de estadía (π'_s) tiene igual sensibilidad relativa a cada uno de estos tres parámetros y que ésta es proporcional. Es decir si se aumenta al doble cualquiera de los tres, la probabilidad aumenta al doble. Como la proporción de infectados de la población residente se consideró variable permitió ver que efectivamente esto es así en las simulaciones, observando que un aumento de 3 veces en s produce un aumento similar en π'_s .

La probabilidad media de contacto, con infección resultante, es cercana a uno en 10 millones de viajeros, lo que implica que aun triplicando los

valores de la proporción de viajeros susceptibles (p), el valor seguiría siendo cercano a cero. Considerando que el número de viajeros que llegan a destino en Chile (turismo emisor) es de 3.500.000 al año¹¹ los números esperados de casos importados son en todos los casos cercanos a 0 (Tabla 3), lo que es consistente con el hecho que reportes de casos introducidos de sarampión en Chile en los últimos años son muy escasos (Figura 1). Además, interesantemente, los valores obtenidos en este estudio son razonablemente consistentes con la magnitud de la estimación aproximada.

En conclusión, los resultados de las simulaciones y la experiencia acumulada en Chile nos hacen asumir que el principal aspecto a reforzar para cumplir la meta de OPS/OMS de erradicar el sarampión y la rubéola, es mantener una alta cobertura de vacunaciones con dos dosis, con la correspondiente vigilancia y que el control de viajeros tendría muy poca relevancia en la aparición de brotes o epidemias.

Referencias

- Griffin DE. Chapter 36. Measles virus. In: Knipe DM, Howley, PM. Eds. *Field's Virology*, 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2013.
- Zunino E, Avendaño LF. Sarampión. En: Avendaño LF, Ferrés M, Luchsinger V, Spencer E. *Virología Clínica*. 2ª Ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2018. p 200.
- Fanta E. Cap. 139. Sarampión. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga T.F. Eds *Pediatría Meneghello*, 5ª Ed. Buenos Aires: Panamericana, 1997. p. 1011.
- Repetto G. Cap 21. Sarampión. En: Repetto G, Abarca K, Concha M, Giaconi J. Edt. *Enfermedades infecciosas inmunoprevenibles*. Santiago, Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile. 2003.
- Jiménez J, Fanta E, Ajjan N, Ristori C, Heyerman B, Swsaneck G, et al. Control del Sarampión en Chile. Campaña nacional de inmunización 1992. Santiago, Chile: Dolmen Ediciones. 1995.
- Valenzuela MT, Leal I, Yung V, Vicente M, Toro J. Chile hacia la eliminación del Sarampión. 1992-1996. *Rev Chilena Infectol* 1997; 14: 97-109.
- WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan: 2012-2020. World Health Organization 2012. ISBN 978924150339 6.
- Gallegos D. Ministerio de Salud Chile- Instituto de Salud Pública-Organización Panamericana de la Salud. Documentación para la verificación de la eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita en Chile. 2011. <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/handle/2015/461>.
- Nali LH, Fujita DM, Salvador FS, Fink MC, de Andrade HF Jr, Pannuti CS, et al. Potential measles transmission risk in mass gathering: are we safe for the Olympic games-Rio 2016. *J Travel Med* 2016; 23: 1-3.
- Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (Ro) of measles: a systematic review. *Lancet Infection* 2017; 17: e420-8.
- Massad E, Burattini MN, Coutinho FA, Struchiner CJ. The risk of acquiring the new influenza A(H1N1) for Brazilian travelers to Chile, Argentina and the USA. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 179-83.
- Canals M. Introducción a la epidemiología matemática. Santiago, Chile: Edición Sociedad Chilena de Parasitología; 2017.
- Canals M, Caceres D, Alvarado S, Canals A, Cattán PE. Modeling the Chagas disease: in Chile: from the vectorial to congenital transmission. *Biosystems* 2017; 156: 63-71.
- Bjørnstad ON, Finkenstädt BF, Grenfell BT. Dynamics of measles epidemics: estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological Monographs* 2002; 72 (2): 169-84.
- Instituto Nacional de Estadísticas. Estadísticas vitales. Informe anual 2016. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Servicio de Registro Civil e Identificación; 2016. <https://www.inec.cl/docs/default-source/demograficas-y-vitales/vitales/anuarios/2016/vitales>.
- Canals M, Martínez L, Firinguetti L. Dinámica ecológica de enfermedades infecciosas. II parte: Recurrencia epidémica. *Rev Med Chile* 1989; 117: 95-100.
- Canals M. Sarampión en Chile: Una peligrosa onda. *Rev Med Chile* 1992; 120: 585-8.
- Vink MA, Bootsma MCJ, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: a systematic review and analysis. *Amer J Epidemiol* 2014; 180: 865-75.
- Aaby P, Samb B, Andersen M, Simondon S. No long-term excess mortality after measles infection: a community study from Senegal. *Amer J Epidemiol* 1996; 143: 1035-41.
- Coughlin MM, Beck AS, Bankamp B, Rota PA. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. *Viruses* 2017; 9: 1-17.
- Subsecretaría de Turismo. Turismo emisor 2016. Santiago, Chile: Servicio Nacional de Turismo; 2016. <http://www.subturismo.gob.cl/turismo-emisor/>
- Massad E, Behrens RH, Burattini MN, Coutinho FAB. Modeling the risk of malaria for travelers to areas with

- stable malaria transmission. *Malaria Journal* 2009; 8: 296 doi: 10.1186/1475-2875-8-296.
23. Massad E, Wilder-Smith A. Risk estimates of dengue in travelers to dengue endemic areas using mathematical models. *J Travel Med* 2009; 16: 191-3.
 24. Massad E, Ma S, Burattini MN, Tun Y, Coutinho FAB, Ang LW. The risk of Chikungunya fever in a dengue endemic area. *J Travel Med* 2008; 15: 147-55.
 25. Ferrari MJ, Perkins SE, Pomeroy LW, Bjørnstad ON. Pathogens, social networks, and the paradox of transmission scaling. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2011; ArticleID 267049, 10 pages doi: 10.1155/2011/267049.
 26. Chowell G, Hyman JM, Bettencourt LMA, Castillo-Chavez C. *Mathematical and statistical estimation approaches in epidemiology*. London: Springer; 2009.