UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Biotecnología
Trabajo Fin de Grado
Curso 2025-2026

Modelización matemática del comportamiento epidémico atípico de la gripe en la Comunitat Valenciana durante la temporada 2015-2016

Autor

Bagán Navarro, Rocío

Tutor

Dr. García García, Josep (Tutor interno),
Dra. Pérez Diukina, Cristina (Tutora externa)

Valencia, 2026

Modelización matemática del comportamiento epidémico atípico de la gripe en la Comunitat Valenciana durante la temporada 2015-2016

Trabajo Final de Grado, presentado por:

Bagán Navarro, Rocío

Tutorizado por:

Dr. García García, Josep (Tutor externo)

Dra. Pérez Diukina, Cristina (Tutora externa)

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

VALENCIA

CURSO 2025-2026

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Rafael J. Villanueva Micó y a Cristina Pérez Diukina por su apoyo constante y por brindarme la oportunidad de formar parte del Instituto de Matemática Multidisciplinar (IMM), una experiencia que ha sido fundamental en mi formación académica y personal. Mi agradecimiento se extiende también a Juan Carlos Cortés López, director del IMM, por su respaldo y por hacer posible un entorno tan enriquecedor para el aprendizaje y la investigación. Asimismo, quiero dar las gracias a todo el equipo del IMM, no solo por ser excelentes compañeros, sino también por su disposición a ayudarme en todo momento.

Agradezco especialmente a Cristina García Bonillo su permanente disponibilidad y el apoyo continuo que me ha brindado en todos mis proyectos. Del mismo modo, quiero expresar mi agradecimiento a Fernando Martínez Montañés por su apoyo constante y la confianza depositada en mí. A Cristina Solana Manrique, además de ese mismo apoyo, le agradezco de manera especial la oportunidad de realizar prácticas en mi primer año de carrera, una experiencia decisiva en mi desarrollo académico.

Por último, quiero agradecer a mi familia su apoyo incondicional, su paciencia y su confianza a lo largo de todo este proceso. Sin ellos, la realización de este trabajo no habría sido posible.

Índice de contenidos

Resumen VI

Abstract VII

1 Introducción 1
- 1.1 La gripe estacional como problema de salud pública 1
- 1.2 Aspectos virológicos del virus de la gripe 2
- 1.3 Dinámica estacional de la gripe en condiciones típicas 4
- 1.4 La temporada 2015–2016 en la Comunitat Valenciana (CV): una anomalía significativa 4
- 1.5 Modelos matemáticos en epidemiología de la gripe 6
- 1.6 Justificación del estudio 8

2 Hipótesis 10

3 Objetivos 11

4 Materiales y métodos 12
- 4.1 Datos epidemiológicos 12
- 4.2 Descripción del modelo 12
- 4.3 Aplicación del modelo a los datos reales 15
  - 4.3.1 Tratamiento de los datos 15
  - 4.3.2 Defincón de los rangos de los parámetros 15
  - 4.3.3 Implementación del modelo y técnica de calibrado 17

5 Resultados y discusión 19
- 5.1 Comparación de la temporada objeto de estudio con una temporada típica 19
- 5.2 Análisis de identificabilidad de parámetros 20
- 5.3 Interpretación de las diferencias entre temporadas 22
- 5.4 Limitaciones y futuras líneas de investigación 25

6 Conclusiones 26

Bibliografía 27

Anexos 31

Índice de figuras

Figura 1. Casos reportados de gripe 2015-2016 y 2016-2017. (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016) 5

Figura 2. Diagrama de flujo del modelo Susceptible-Latente-Infeccioso-Recuperado (SLIR). 14

Figura 3. Representación gráfica de los modelos de las temporadas 2015–2016 y 2016–2017 y sus respectivos casos reportados. En azul, la curva de incidencia semanal de la temporada 2016–2017 ajustada con el modelo SLIR. Se observa un patrón típico de gripe estacional, con ascenso rápido, pico en la semana 17 y descenso pronunciado. En rojo, la curva de incidencia semanal de la temporada 2015–2016 ajustada con el modelo SLIR. El brote presenta un carácter atípico, con pico desplazado hasta la semana 21 y menor fracción total de población infectada. 20

Figura 4. Exploración de identificabilidad práctica de los parámetros del modelo SLIR para la temporada 2015–2016 (error entre 332.2511 y 335.8253, 900 primeras evaluaciones con menor error). 21

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación de parámetros calibrados del modelo SLIR entre las temporadas 2015–2016 (atípica; resultados obtenidos en este estudio) y 2016–2017 (típica; resultados de (Adenane et al., 2024)). Los elementos cuya diferencia es más relevante se encuentran destacados en color rojo, aquellos destacados en negrita también son reseñables, mientras que aquellos que se encuentran en texto plano, no constan de relevancia. Las diferencias destacables entre ambas temporadas son discutidas en detalle en el apartado 5.3. La determinación de los valores de los parámetros de la temporada atípica es detallada en el apartado 5.2. 19

Listado de símbolos y siglas

Símbolos

N Total de población constante. 13, 17

R_0 Número reproductivo básico. VI, VII, 14–16, 18–20, 24, 25

β Tasa semanal de transmisión por contacto. VI, VII, 8, 13–24

ϵ Tasa semanal de progresión de L a I. 8, 10, 13–21, 23

γ Tasa semanal de recuperación de los individuos infecciosos. 8, 10, 13–19, 21, 23

λ Tasa de entrada de nuevos individuos susceptibles. 13, 14

μ Tasa de mortalidad. 13, 14

θ Vector de parámetros del modelo definido como $(\beta, \epsilon, \gamma, s_0, l_0, i_0, p, a)$. 17, 18

a Término aditivo que permite corregir desviaciones sistemáticas en el nivel de notificación. 14, 15, 17–19, 21, 24

d Tasa de mortalidad natural. 14, 16, 18

i_0 Número inicial de individuos infecciosos. 10, 13, 16–19, 21

l_0 Número inicial de individuos en estado latente (infectados pero no infecciosos. 13, 16–19, 21

p Factor de proporcionalidad que es cala la incidencia simulada. 14, 15, 17–19, 21, 24

r_0 Número inicial de individuos recuperados o inmunes. 13, 19

s_0 Número inicial de individuos susceptibles. 13, 16–19, 21

t Tiempo medido en semanas. 13–15, 17, 18

Siglas

I Infecciosos. 12–15, 18, 19

L Latentes. 7, 12–14, 19

R Recuperados. 13, 14, 19

S Susceptibles. 12–15, 19

CV Comunitat Valenciana. I, VI, VII, 2, 4, 7, 8, 10–12, 14, 15, 17–19, 25, 26

GISRS Global Influenza Surveillance and Response System. 2, 8, 12

HA Hemaglutinina. 3

NA Neuraminidasa. 3

ODS Objetivo de desarrollo Sostenible. 9

PSO Particle Swarm Optimization. 14–17, 19

SEIR Susceptible-Expuesto-Infeccioso-Recuperado. VI, VII, 7

SIR Susceptible-infeccioso-Recuperado. 7, 14

SLAIR Susceptible-Latente-Asintomático-Infeccioso-Recuperado. 7

SLIR Susceptible-Latente-Infeccioso-Recuperado. II, III, VI, VII, 7–15, 17–22, 26

SVGE Sistema de Vigilancia de Gripe en España. 1, 2, 12

Resumen

La gripe es una infección viral respiratoria estacional que representa un desafío constante para la salud pública, caracterizado por una marcada variabilidad interanual en intensidad, transmisibilidad y momento de aparición del pico epidémico. En este trabajo se analizó la dinámica de la gripe en la Comunitat Valenciana mediante la implementación y calibración del modelo compartimental Susceptible-Latente-Infeccioso-Recuperado (SLIR) (también denominado Susceptible-Expuesto-Infeccioso-Recuperado (SEIR)), con especial atención a la temporada 2015–2016, considerada atípica por presentar un brote más tardío y menos intenso en comparación con la temporada 2016–2017, representativa de un patrón epidémico típico.

El modelo se implementó en Python 3.11 y se calibró utilizando datos de incidencia clínica semanal mediante un algoritmo de optimización por enjambre de partículas. Los datos analizados correspondieron a los casos reportados de gripe en la Comunitat Valenciana (CV) entre la semana 40 de 2015 y la semana 20 de 2016. Los parámetros estimados resultaron biológicamente plausibles: la temporada 2016–2017 presentó una elevada transmisibilidad $\beta = 11{,}19,\ R_0 = 1{,}74$, un pico epidémico en la semana 17 y un 17.9 % de población infectada, mientras que la temporada 2015–2016 mostró una transmisión más lenta $\beta = 8{,}12,\ R_0 = 1{,}25$, un pico desplazado hasta la semana 21 y una incidencia final del 11 %. El análisis de identificabilidad confirmó la estimación estable y coherente de los parámetros clave, reforzando la validez del modelo.

Desde una perspectiva biotecnológica, este estudio demuestra la utilidad de integrar datos y literatura clínica, epidemiológica y matemática en un marco común, permitiendo relacionar las características virológicas de las cepas circulantes con el comportamiento epidemiológico observado. Esta aproximación contribuye a una comprensión interdisciplinar de los brotes epidémicos y proporciona herramientas aplicables tanto al diseño de estrategias de vigilancia como a la evaluación de intervenciones preventivas, consolidando el papel de la modelización matemática como herramienta de apoyo en biotecnología y salud pública.

Palabras clave: Gripe, Modelo SLIR, Optimización por enjambre de partículas (PSO), Dinámica epidemiológica, Identificabilidad, Comunitat Valenciana.

Abstract

Influenza is a seasonal viral respiratory infection that represents a persistent public health challenge, characterised by marked interannual variability in intensity, transmissibility, and timing of the epidemic peak. This study analysed influenza dynamics in the Comunitat Valenciana through the implementation and calibration of the Susceptible-Latente-Infeccioso-Recuperado (SLIR) compartmental model (also referred to as the Susceptible-Expuesto-Infeccioso-Recuperado (SEIR) model), with particular focus on the 2015–2016 season, considered atypical due to its delayed and less intense outbreak in comparison with the 2016–2017 season, which represented a typical epidemic pattern.

The model was implemented in Python 3.11 and calibrated using weekly clinical incidence data through a particle swarm optimisation algorithm. The analysed dataset consisted of reported influenza cases in the Comunitat Valenciana (CV) from week 40 of 2015 to week 20 of 2016. The estimated parameters were biologically plausible: the 2016–2017 season exhibited high transmissibility $\beta = 11{,}19,\ R_0 = 1{,}74$, an epidemic peak in week 17, and 17.9 % of the population infected, whereas the 2015–2016 season showed slower transmission $\beta = 8{,}12,\ R_0 = 1{,}25$, a delayed peak occurring in week 21, and a final incidence of 11 %. The identifiability analysis confirmed the stable and consistent estimation of the key parameters, reinforcing the validity of the model.

From a biotechnological perspective, this study demonstrates the value of integrating clinical, epidemiological, and mathematical data and literature within a common framework, enabling the virological characteristics of circulating strains to be related to the observed epidemiological behaviour. This approach contributes to an interdisciplinary understanding of epidemic outbreaks and provides tools applicable both to the design of surveillance strategies and to the evaluation of preventive interventions, thereby reinforcing the role of mathematical modelling as a supporting tool in biotechnology and public health.

Keywords: Influenza, SLIR model, Particle swarm optimisation (PSO), Epidemiological dynamics, Identifiability, Comunitat Valenciana.

1. Introducción

1.1. La gripe estacional como problema de salud pública

La gripe estacional es una enfermedad respiratoria aguda causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae* (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Yunker & Villafuerte, 2024), con una marcada variación anual en su impacto epidemiológico (Yunker & Villafuerte, 2024). Pese a su carácter habitual y autolimitado en la mayoría de los casos, representa un problema sanitario global debido a su elevada capacidad de transmisión, su potencial letal en grupos vulnerables (Fujikura & Miyazaki, 2018; Rosário-Ferreira & Preto, 2020), y el considerable gasto sanitario asociado a su atención (Fujikura & Miyazaki, 2018). Su comportamiento cíclico y capacidad de mutación hacen que la gripe siga siendo una prioridad para los sistemas de salud pública (Protonotarios & Marelli-Berg, 2020; Rosário-Ferreira & Preto, 2020) y un reto permanente para la planificación preventiva y asistencial (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Yunker & Villafuerte, 2024).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud estima que la gripe estacional causa entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 290.000 y 650.000 muertes respiratorias cada año (Iuliano et al., 2018). En Europa, la Agencia de Prevención y Control de Enfermedades ha reportado importantes picos de hospitalización y mortalidad en adultos mayores de 65 años durante temporadas epidémicas intensas (Adlhoch et al., 2019).

En España, los datos del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) reflejan una carga anual media de aproximadamente 700.000 a 1.000.000 de casos sintomáticos, más de 50.000 hospitalizaciones por complicaciones y entre 10.000 y 15.000 muertes atribuibles a la gripe y sus consecuencias (Instituto de Salud Carlos III, 2026; Oliva et al., 2022). En temporadas de alta intensidad, la tasa de hospitalización en mayores de 64 años puede superar los 400 casos por cada 100.000 habitantes (Romero-Tamarit et al., 2022).

Los grupos más vulnerables incluyen a los adultos mayores, especialmente mayores de 65 años, pacientes con enfermedades crónicas (respiratorias, cardiovasculares, metabólicas), inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y niños menores de cinco años. Estas poblaciones concentran la mayor parte de los casos graves, ingresos hospitalarios y defunciones relacionadas con la gripe (Giacchetta et al., 2021). En España, los mayores de 65 años constituyen el 20.42 % de la población (Instituto Nacional de Estadística (INE), 2025).

Desde el punto de vista económico, el impacto de la gripe es considerable. En Estados Unidos, se ha estimado un coste anual total de 11.200 millones de dólares, incluyendo 3.200 millones en atención médica directa y más de 8.000 millones en pérdidas de productividad (Putri et al., 2018). En España, el coste

global de la gripe se sitúa en torno a los 1.000 millones de euros por temporada, con un coste promedio por hospitalización que supera los 3.000 euros por persona (Oliva et al., 2022).

La vigilancia epidemiológica es una herramienta crucial para mitigar el impacto de la gripe estacional. En España, el SVGE integra datos de atención primaria, hospitalización y vigilancia virológica para monitorizar la circulación de cepas gripales, estimar la incidencia y orientar las campañas de vacunación (Romero-Tamarit et al., 2022). A nivel internacional, redes como FluNet y Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) han permitido estandarizar la vigilancia y detectar desviaciones inusuales en la dinámica gripal, lo que ha sido clave en la respuesta a fenómenos emergentes y pandemias (Bresee et al., 2018; Organización Mundial de la Salud, 2025; World Health Organization, 2026a).

La modelización matemática constituye una herramienta clave para el análisis de la dinámica estacional de la gripe. Su aplicación permite estimar parámetros epidemiológicos relevantes, evaluar la efectividad de medidas preventivas y simular escenarios de transmisión bajo diferentes condiciones con coste relativamente bajo (Chowell, 2017). Permite un enfoque dinámico, distinto al de la estadística descriptiva, y posee una mayor capacidad para representar la evolución temporal de los brotes epidémicos. Combinada con los datos procedentes de la vigilancia epidemiológica, la modelización contribuye a identificar desviaciones inusuales en los patrones gripales y a mejorar la capacidad de anticipación y respuesta de los sistemas de salud pública ante temporadas epidémicas de comportamiento atípico (Chowell, 2017; Hethcote, 2000).

En el contexto de este trabajo, comprender la dinámica habitual de la gripe y su impacto en salud pública proporciona el marco necesario para analizar con detalle desviaciones anómalas, como la observada en la temporada 2015–2016 en la Comunitat Valenciana (CV). Esto justifica la importancia de integrar herramientas de modelización matemática para profundizar en las causas y mecanismos detrás de patrones gripales atípicos. Entender estas anomalías puede contribuir a la pronta detección e intervención en posibles futuras pandemias, ayudando a reducir el impacto que el virus tendría en una población desprevenida.

1.2. Aspectos virológicos del virus de la gripe

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifica en cuatro tipos principales: A, B, C y D, aunque los dos primeros son los de mayor relevancia clínica y epidemiológica (Rosário-Ferreira & Preto, 2020). El tipo A presenta la mayor variabilidad genética y es responsable de la mayoría de las pandemias históricas (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Yunker & Villafuerte, 2024), mientras que el tipo B suele generar epidemias estacionales más localizadas, aunque también de notable impacto sanitario (Yunker & Villafuerte, 2024). El tipo C suele asociarse a cuadros respiratorios leves y el tipo D no afecta a

humanos (Rosário-Ferreira & Preto, 2020).

Los virus de la gripe A se subdividen según las proteínas Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA), con los subtipos H1N1 y H3N2 como los más prevalentes en humanos (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Yunker & Villafuerte, 2024). En cambio, el virus B no se divide en subtipos sino en dos linajes antigénicos distintos: Victoria y Yamagata, que co-circulan globalmente desde los años 80 y presentan diferencias antigénicas y en su tropismo celular (Wilson et al., 2023; Yunker & Villafuerte, 2024).

La elevada variabilidad del virus de la gripe es consecuencia de dos mecanismos principales: el *antigenic drift* y el *antigenic shift*. El primero se refiere a la acumulación progresiva de mutaciones puntuales en los genes de HA y NA, que puede dar lugar a cepas capaces de evadir la inmunidad preexistente, incluso dentro de una misma temporada gripal (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Tenforde et al., 2020; Yunker & Villafuerte, 2024). El segundo, exclusivo del tipo A, consiste en la reasociación genética entre distintos virus, dando lugar a nuevos subtipos con potencial pandémico (Rosário-Ferreira & Preto, 2020).

Esta variabilidad genética condiciona directamente la efectividad vacunal. Las vacunas deben actualizarse anualmente para adaptarse a las cepas predominantes, pero la divergencia evolutiva y la co-circulación de múltiples linajes dificultan una cobertura completa (Rosário-Ferreira & Preto, 2020; Yunker & Villafuerte, 2024). No obstante, estudios han demostrado que, incluso cuando existe desajuste entre la vacuna y la cepa circulante, puede mantenerse cierta protección cruzada, especialmente frente al linaje B/Victoria (Page et al., 2024; Skowronski et al., 2018; Yunker & Villafuerte, 2024). Sin embargo, la protección suele ser asimétrica, siendo más eficaz la inmunidad inducida por B/Victoria que por B/Yamagata (Page et al., 2024).

Los virus B también han mostrado trayectorias evolutivas divergentes, con mutaciones específicas en la HA y la NA que afectan la respuesta inmune y podrían dificultar aún más la formulación vacunal (Virk et al., 2019; Yunker & Villafuerte, 2024). Dada esta complejidad, se están desarrollando estrategias vacunales multivalentes y universales, como las basadas en proteínas conservadas o epítopos compartidos por ambos linajes, que han mostrado resultados prometedores en modelos animales (Gu et al., 2025; Moser et al., 2019; Rosário-Ferreira & Preto, 2020). Estas iniciativas buscan superar las limitaciones actuales y ofrecer una protección más duradera y eficaz frente a la gripe.

La modelización matemática también ha demostrado ser valiosa en el establecimeinto de pautas vacunales más óptimas. Ya que permite simular diversas estrategias vacunales y analizar su impacto en la población, permitiendo discernir las más eficaces.

1.3. Dinámica estacional de la gripe en condiciones típicas

La gripe estacional presenta un patrón epidémico bien definido en las regiones templadas del hemisferio norte, caracterizado por un incremento súbito de la incidencia durante los meses fríos, típicamente entre noviembre y marzo. Este patrón se repite anualmente con cierta regularidad, si bien su intensidad y duración pueden variar en función de factores ambientales, virológicos y poblacionales.

La evolución temporal típica se estructura en tres fases: inicio epidémico, pico de máxima transmisión y fase de declive. En España, el inicio de la actividad gripal se sitúa habitualmente entre finales de diciembre y principios de enero, alcanzando el pico en las semanas 3 a 6 del año y finalizando en marzo o abril (Oliva et al., 2022; Romero-Tamarit et al., 2022). Este comportamiento es consistente con el observado en la mayoría de países europeos (Adlhoch et al., 2019).

Los indicadores epidemiológicos más utilizados para describir la dinámica gripal son la tasa de incidencia acumulada de casos sospechosos (habitualmente expresada por 100.000 habitantes), la distribución por edades, la tasa de hospitalización y las defunciones atribuibles. En condiciones normales, los grupos de edad más afectados en cuanto a incidencia son los menores de 15 años, aunque la carga hospitalaria y la mortalidad se concentran en personas mayores de 65 años y en pacientes con comorbilidades (Giacchetta et al., 2021).

En la CV, los datos del Sistema de Vigilancia de Gripe confirman esta dinámica general. Entre 2009 y 2019, la región ha mostrado un patrón estacional bien delimitado, con un inicio gripal en torno a la semana 52 del año y un pico epidémico alrededor de la semana 5 o 6 del año siguiente (Oliva et al., 2022). Además, las temporadas gripales presentan una morbilidad relevante en niños en edad escolar y lactantes, pero la mayor gravedad clínica se concentra en mayores de 65 años, en línea con el resto del territorio nacional.

La consistencia de este patrón a lo largo de la última década se puede observar en los registros virológicos globales, del hemisferio norte y de España, que evidencian una clara periodicidad anual en la detección de virus gripales entre los años 2010 y 2020 (véanse Anexo 1). Estas gráficas muestran el comportamiento estacional habitual frente al cual es posible identificar anomalías en temporadas concretas, como la 2015-2016, que será analizada en detalle en el siguiente apartado.

1.4. La temporada 2015–2016 en la CV: una anomalía significativa

La temporada gripal 2015–2016 en la CV presentó características atípicas tanto en su evolución temporal como en sus parámetros virológicos y epidemiológicos. En comparación con las temporadas previas, esta campaña destacó por un retraso notable en el pico epidémico, una intensidad moderada, y un perfil viral y etario inusual, lo que la convierte en un caso de estudio relevante desde el punto

de vista de la vigilancia y modelización epidemiológica.

Una caracterización visual complementaria de esta anomalía epidemiológica, incluyendo la evolución temporal, el predominio virológico y la difusión geográfica de la epidemia, puede consultarse en el Anexo 2.

A nivel cronológico, el pico de incidencia se alcanzó en la semana 9 del año 2016, mientras que en temporadas precedentes, como la 2013–2014, 2014–2015, dichos picos se situaron entre la semana 3 y 4. Este desplazamiento temporal se visualiza de forma clara en la Figura 1, donde se comparan ambas curvas de incidencia. El cambio de patrón supuso un desafío logístico y asistencial, ya que las previsiones basadas en temporadas anteriores no se cumplieron.

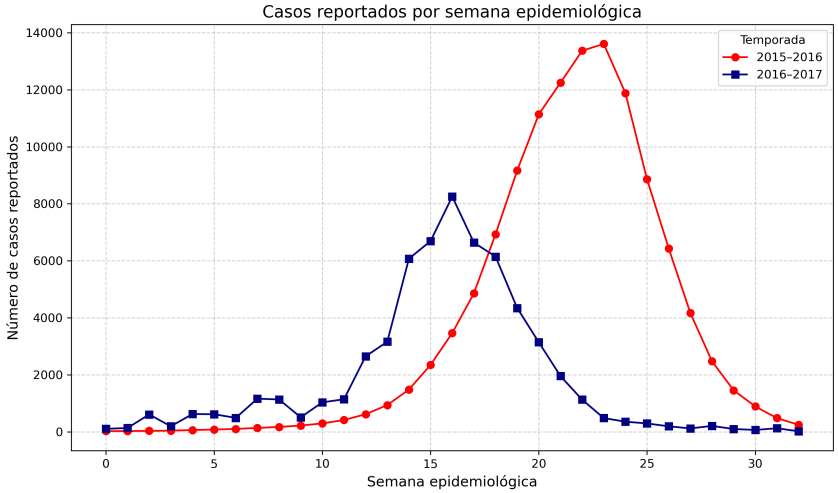


Figura 1. Casos reportados de gripe 2015-2016 y 2016-2017. (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016)

La Figura 1 muestra la evolución semanal de los casos reportados de gripe en las temporadas 2015–2016 y 2016–2017. La temporada 2015–2016 presentó un pico epidémico más tardío y de mayor magnitud en número absoluto de casos reportados, alcanzando el máximo alrededor de las semanas epidemiológicas 22–23. En cambio, la temporada 2016–2017 mostró un pico más temprano y una distribución temporal más concentrada.

Según el informe de vigilancia epidemiológica de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016), durante la temporada 2015–2016 se registró un número superior de episodios y mayores tasas de gripe por 100.000 habitantes respecto a la temporada anterior. Además, el retraso del pico epidémico coincidió con otros periodos de alta demanda asistencial por infecciones respiratorias no gripales, lo que incrementó la presión sobre el sistema sanitario (Davlin et al., 2016; Puig-Barberá et al., 2017).

La distribución por edades también fue particular. Los grupos de 5 a 14 años y de 15 a 44 años fueron los más afectados, con tasas de 188,3 y 141,9 casos/100.000 respectivamente, mientras que los mayores de 64 años presentaron tasas más bajas (47,1), pero con mayor probabilidad de hospitalización. Esto

puede explicarse por el perfil virológico de la temporada: predominó de forma muy clara el virus A(H1N1)pdm09, representando aproximadamente el 90 % de los virus subtipados, con circulación marginal del linaje B Victoria y prácticamente nula de A(H3N2) (Andrés et al., 2019; Broberg et al., 2016; Puig-Barberá et al., 2017).

Este predominio viral resulta particularmente relevante si se considera que el linaje B circulante no coincidía con el incluido en la vacuna trivalente administrada, lo que sugiere un desajuste vacunal que podría haber contribuido a prolongar la transmisión y modificar la distribución temporal.

Comparada con las temporadas 2014–2015 y 2016–2017, la 2015–2016 destaca no solo por su retraso sino también por su perfil mixto: baja intensidad global, predominio de A(H1N1)pdm09, afectación de grupos etarios habitualmente menos vulnerables, y una circulación marginal de virus B fuera del espectro vacunal. Estos elementos combinados justifican su caracterización como una anomalía significativa que escapa a los modelos descriptivos basados únicamente en promedios históricos.

Así, esta temporada justifica el uso de herramientas de análisis más avanzadas como la modelización matemática que permitan explorar factores estructurales y contingentes en la dinámica epidémica. Este trabajo se orienta precisamente a modelar dicha anomalía para mejorar la capacidad predictiva y la preparación sanitaria futura.

1.5. Modelos matemáticos en epidemiología de la gripe

La modelización matemática de enfermedades infecciosas mediante modelos compartimentales es una manera simple y computacionalmente eficiente de modelizar la dinámica de enfermedades en una población. Ya que permiten describir la evolución de una epidemia en el tiempo mediante sistemas de ecuaciones diferenciales. En estos modelos, la población se divide en grupos o compartimentos según el estado de infección de los individuos respecto a la enfermedad estudiada, y se establece cómo se produce el paso de unos compartimentos a otros en función de parámetros epidemiológicos, representativos de la enfermedad estudiada.

Los primeros intentos de describir matemáticamente la propagación de enfermedades infecciosas se remontan a mediados del siglo XVIII. En 1760, Bernuilli creó el primer modelo matemático para el control de enfermedades infecciosas, tenía como objetico evaluar los beneficios de la inoculación (una forma temprana de vacunación) frente a los riesgos de la infección natural en la viruela. Más adelante, Hamer (1906) introdujo el concepto de tasa de contacto y la idea de que la propagación de una infección depende de la frecuencia de interacción entre individuos susceptibles e infectados. Poco después, Ross (1911) aplicó un enfoque matemático para modelizar la transmisión de la malaria, sentando las bases

de la epidemiología teórica moderna. Posteriormente, Kendall (1927) formalizó la dinámica de contagio mediante ecuaciones diferenciales, contribuyendo al desarrollo de los modelos deterministas de poblaciones infecciosas que inspirarían el trabajo de Kermack y McKendrick.

El modelo más sencillo y ampliamente utilizado es el modelo Susceptible-Infeccioso (SI), aplicado por ejemplo en enfermedades como el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), donde los individuos no se recuperan una vez infectados. A continuación, el modelo Susceptible-infeccioso-Recuperado (SIR) es el más simple para enfermedades donde existe recuperación. A pesar de su simplicidad, este modelo ha demostrado ser útil en el estudio de enfermedades infecciosas de transmisión directa como la gripe (Hethcote, 2000; Kermack & McKendrick, 1927), aunque presenta limitaciones cuando se trata de reflejar fenómenos más complejos, como los períodos de latencia o la existencia de casos asintomáticos.

Para capturar aspectos más realistas de la dinámica gripal, se han propuesto distintas extensiones del modelo SIR. Entre ellas destaca el modelo Susceptible-Expuesto-Infeccioso-Recuperado (SEIR), que incorpora una fase de exposición. En el contexto de la gripe, este modelo también se denomina Susceptible-Latente-Infeccioso-Recuperado (SLIR), donde el compartimento Latentes (L) representa a los individuos infectados pero todavía no contagiosos. Un enfoque aún más sofisticado es el modelo Susceptible-Latente-Asintomático-Infeccioso-Recuperado (SLAIR), que diferencia los casos asintomáticos de los sintomáticos, permitiendo analizar de forma separada el impacto epidemiológico de cada grupo.

El artículo de (Adenane et al., 2024) realiza una comparación rigurosa entre estos tres modelos SIR, SLIR y SLAIR aplicados al análisis de la temporada gripal 2016–2017 en la CV. Los autores evaluaron el ajuste de cada modelo a los datos reales y concluyeron que tanto el modelo SLIR como el SLAIR proporcionan una mejor representación de la dinámica observada, especialmente en lo que respecta al momento del pico epidémico y la duración de la ola gripal. No obstante, el modelo SLIR ofreció un equilibrio óptimo entre precisión, simplicidad matemática e interpretación biológica, lo que lo convierte en una herramienta adecuada para el estudio de temporadas atípicas como la 2015–2016, objetivo de este trabajo.

El modelo SLIR incorpora un compartimento latente que permite representar de forma más realista el intervalo entre la infección y la aparición de síntomas, especialmente relevante en infecciones respiratorias como la gripe. Esto representa el periodo de incubación entre la exposición al virus y la aparición de la capacidad infecciosa. Esta modificación resulta especialmente pertinente para el estudio de la gripe, ya que refleja de forma más realista la dinámica del virus influenza, caracterizado por un intervalo medio de latencia de 1 a 2 días y un periodo infeccioso relativamente corto (Herfst et al., 2012; Ip et al., 2017; Lowen

& Steel, 2014).

Además, la estructura compartimental del modelo permite ajustar parámetros específicos, como la tasa de transmisión β, el ritmo de progresión del estado latente ϵ o la duración de la fase infecciosa γ, a las condiciones particulares de la temporada, facilitando la reproducción del perfil epidémico observado (Fauzi et al., 2023).

Esta mejora, además de su validación previa en el contexto geográfico y temporal más próximo la temporada 2016–2017 en la CV, justifica su uso como modelo de referencia para el análisis de la temporada anómala 2015–2016 en este trabajo.

1.6. Justificación del estudio

El comportamiento anómalo de esta temporada de gripe no fue exclusivo de la CV. Datos nacionales e internacionales recogidos por el sistema FluNet del GISRS muestran una tendencia similar al retraso epidémico en España y otros países del hemisferio norte durante esa temporada (Organización Mundial de la Salud, 2025). La anomalía no solo se manifestó en el calendario epidémico, sino también en la combinación de virus circulantes, que además no coincidía con el linaje incluido en la vacuna trivalente administrada esa temporada (Larrauri et al., 2016).

Frente a esta situación, el análisis puramente descriptivo resulta insuficiente para explicar qué factores estructurales o contingentes pudieron originar esta alteración en la dinámica epidémica. Resulta especialmente pertinente incorporar herramientas capaces de integrar múltiples variables (transmisibilidad, susceptibilidad, introducción viral, cobertura vacunal) en un marco analítico formal que permita estudiar su interacción y su efecto conjunto sobre la evolución de la epidemia.

En este contexto, la modelización matemática ofrece un enfoque útil y complementario al análisis epidemiológico clásico. En concreto, el modelo compartimental SLIR permite representar de forma dinámica la progresión de una epidemia respiratoria como la gripe, ajustándose a la estructura natural del proceso infeccioso. Su aplicación en esta temporada concreta permite explorar diferentes configuraciones y evaluar si una variación en los parámetros clave puede dar lugar a un comportamiento como el observado. Además, este tipo de modelos permite valorar la capacidad explicativa del marco matemático ante temporadas epidémicas atípicas, más allá de aquellas que responden al patrón estacional esperado (Adenane et al., 2024; Fauzi et al., 2023; Lande, 2007; Schumm et al., 2013).

Desde una perspectiva de sostenibilidad, este trabajo muestra cómo el uso de modelos matemáticos epidemiológicos mejora la comprensión de la dinámica de las temporadas gripales, incluidas aquellas con comportamientos atípicos. Esta

capacidad de análisis cuantitativo facilita la anticipación de la evolución de los brotes y la preparación de respuestas sanitarias más ajustadas, contribuyendo a la sostenibilidad social mediante la mejora de la protección de la salud pública (Objetivo de desarrollo Sostenible (ODS) 3: *Salud y bienestar*).

Asimismo, la aplicación de modelos calibrados como el SLIR apoya la toma de decisiones basada en evidencia en los sistemas de vigilancia epidemiológica, en línea con el ODS 9 (*Industria, innovación e infraestructura*). Una mejor previsión del ritmo e intensidad de las epidemias permite optimizar la planificación de recursos sanitarios y reducir el uso innecesario de recursos materiales y energéticos, contribuyendo a un consumo más eficiente y responsable (ODS 12: *Producción y consumo responsables*).

En definitiva, la singularidad empírica de la temporada 2015–2016, unida al interés académico y práctico de explorar sus posibles causas mediante modelización, justifican plenamente la realización de este estudio dentro del contexto biotecnológico y biosanitario.

2. Hipótesis

La temporada gripal 2015–2016 en la CV presentó una dinámica atípica respecto al patrón estacional habitual, caracterizada por un retraso del pico epidémico, una menor intensidad global y el predominio del virus A(H1N1)pdm09.

La hipótesis central de este trabajo es que el modelo compartimental SLIR, mediante una calibración adecuada de sus parámetros, es capaz de reproducir la dinámica epidémica observada en dicha temporada. En particular, se plantea que:

1. El retraso del pico epidémico puede explicarse por una introducción tardía del virus o por un bajo número inicial de infecciones (i_0).
2. La intensidad moderada del brote podría deberse a una menor fracción susceptible efectiva, asociada a inmunidad previa parcial o a la cobertura vacunal.
3. El perfil de la curva epidémica puede atribuirse a una combinación de un periodo de latencia intermedio (ϵ^{-1}) y un periodo infeccioso relativamente corto (γ^{-1}).
4. Factores virológicos, como el predominio de A(H1N1)pdm09 y el desajuste vacunal frente al linaje B, habrían condicionado la dinámica sin requerir cambios estructurales complejos en el modelo.
5. La mayor incidencia en población joven podría relacionarse con una menor inmunidad previa frente a A(H1N1)pdm09 y con menores tasas de vacunación en estos grupos.

En conjunto, se plantea que la dinámica epidémica de la temporada 2015–2016 puede modelizarse mediante una parametrización específica del modelo SLIR que integre los principales condicionantes epidemiológicos y virológicos del periodo.

Además, el modelo SLIR ofrece un equilibrio adecuado entre realismo biológico y simplicidad matemática, permitiendo representar los aspectos esenciales de la transmisión gripal con un bajo coste computacional (Younsi et al., 2015). Su aplicación permite explorar escenarios alternativos y evaluar la sensibilidad del modelo frente a variaciones en parámetros epidemiológicos clave.

3. Objetivos

La anomalía epidémica observada durante la temporada gripal 2015–2016 en la CV pone de manifiesto la necesidad de aplicar herramientas de modelización matemática que permitan describir e interpretar cuantitativamente este comportamiento atípico. En este contexto, el objetivo general de este trabajo es **caracterizar y analizar la dinámica epidemiológica de la temporada 2015–2016 mediante el uso del modelo compartimental SLIR**, evaluando su capacidad para reproducir y explicar las particularidades observadas en comparación con una temporada gripal típica.

Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. **Estimar y calibrar los parámetros epidemiológicos del modelo SLIR** a partir de datos reales de incidencia, garantizando su coherencia biológica y epidemiológica.
2. **Determinar la singularidad de la temporada gripal 2015–2016** mediante un análisis de identificabilidad del modelo, evaluando si la dinámica observada solo puede explicarse mediante un conjunto específico de parámetros epidemiológicos.
3. **Explicar el comportamiento epidemiológico observado**, interpretando los parámetros estimados del modelo SLIR en relación con las características virológicas de las cepas circulantes en cada temporada.

4. Materiales y métodos

4.1. Datos epidemiológicos

Para la caracterización de la dinámica epidémica de la gripe estacional se utilizaron datos procedentes de los informes de vigilancia epidemiológica elaborados por la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la CV. En particular, se recopilaron curvas de incidencia semanal, tasas acumuladas por 100.000 habitantes y distribución de casos por grupos de edad, tanto de la temporada 2015-2016, objeto central del estudio, como de la temporada 2016-2017, utilizada como referencia por su comportamiento epidémico típico y bien documentado (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016).

Asimismo, se consultaron los informes nacionales del SVGE y las bases de datos del GISRS de la Organización Mundial de la Salud para contextualizar los patrones de circulación viral observados. Se prestó especial atención a la distribución de cepas por tipo y subtipo (Influenza A H1N1pdm09, H3N2; Influenza B linajes Victoria y Yamagata), así como a su correspondencia con las formulaciones vacunales de cada temporada (Larrauri et al., 2016).

Los datos extraídos se utilizaron tanto para describir el comportamiento epidémico real como para calibrar y validar las simulaciones obtenidas con el modelo matemático.

4.2. Descripción del modelo

El modelo SLIR se describe mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, en las que las tasas de cambio de cada compartimento dependen del estado del sistema en cada instante de tiempo. Se considera una población homogénea y bien mezclada, sin estructura etaria ni espacial. Este modelo no permite capturar la estacionalidad, pero al tratarse del estudio de una única temporada, esto no resulta una limitación.

Compartimentos

- **Susceptibles (S):** Individuos sanos, inmunológicamente vulnerables a contraer la infección tras el contacto con un individuo infeccioso.
- **Latentes (L):** Individuos infectados pero aún no infecciosos; es decir, están incubando el virus. Este compartimento es crítico para capturar el retraso natural en la progresión clínica de la gripe.
- **Infecciosos (Infecciosos (I)):** Individuos que presentan carga viral suficiente para transmitir la enfermedad. En el caso de la gripe estacional, se asume que el pico de contagiosidad coincide aproximadamente con la aparición de síntomas.

- **Recuperados (R):** Individuos que han superado la infección y adquieren inmunidad temporal (no se considera reinfección en esta escala temporal).

Parámetros

- N: total de población constante. Como el estudio se centra en una temporada, es plausible asumir que N = S + L + I + R,
- λ: tasa de entrada de nuevos individuos susceptibles, por nacimientos.
- μ: tasa de mortalidad.
- β: tasa semanal de transmisión por contacto. Modula la frecuencia de contactos en la población.
- ϵ : tasa semanal de progresión de L a I. Es el inverso del período medio de incubación (por ejemplo, si la incubación media es de 2 días, entonces $\epsilon = 0{,}5$ día^{-1}.
- γ: tasa semanal de recuperación de los individuos infecciosos (paso de I a R). Equivale al inverso de la duración media del periodo infeccioso (por ejemplo, 4 días implica $\gamma = 0{,}25$ día^{-1}.).

Condiciones iniciales

- s_0: Número inicial de individuos susceptibles.
- l_0: Número inicial de individuos en estado latente (infectados pero no infecciosos).
- i_0: Número inicial de individuos infectados.
- r_0: Número inicial de individuos recuperados o inmunes.

El sistema completo se expresa como sigue:

$$\begin{aligned} S'(t) &= \lambda - \beta\, S(t)\frac{I(t)}{N} - \mu\, S(t), \\ L'(t) &= \beta\, S(t)\frac{I(t)}{N} - (\epsilon + \mu)\, L(t), \\ I'(t) &= \epsilon\, L(t) - (\gamma + \mu)\, I(t), \end{aligned} \tag{4.1}$$

Cabe destacar que el modelo SLIR no puede imitar a largo plazo la dinámica epidémica estacionaria. Pero al estudiar una única temporada el tamaño total de la población en el instante t se define como:

$$N(t) = S(t) + L(t) + I(t) + R(t).$$

La Figura 2 muestra un diagrama de flujo del modelo.

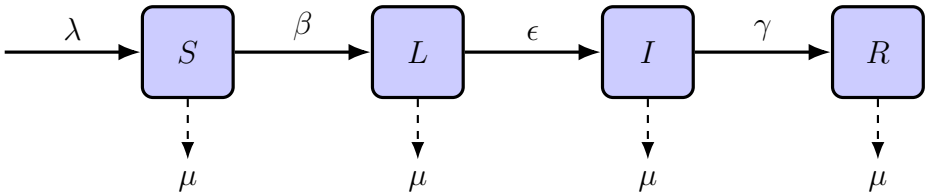


Figura 2. Diagrama de flujo del modelo SLIR.

Además, consideramos los parámetros a y p tales que $a + p \times \gamma\, I(t)$, siendo esto lo que se compara con los datos de los casos reportados. El primero actúa como un término aditivo que permite corregir desviaciones sistemáticas en el nivel de notificación, mientras que p es un factor de proporcionalidad que escala la incidencia simulada $(\gamma\, I(t))$ a los datos observados. Ambos parámetros se calibraron conjuntamente con los parámetros estructurales del modelo mediante el algoritmo Particle Swarm Optimization (PSO), que se describe con más detalle en el apartado 4.3.3.

Este modelo capta dos propiedades fundamentales de la gripe estacional: (i) la infección no tiene efecto inmediato en la transmisibilidad, sino que requiere un breve pero biológicamente importante periodo de incubación (representado por L); y (ii) la duración del estado infeccioso es finita y bien caracterizada, lo que permite representar correctamente el descenso epidémico (Adenane et al., 2024; Carrat et al., 2008)

A nivel dinámico, el modelo SLIR permite representar curvas epidémicas suaves, asimétricas y con un crecimiento inicial menos explosivo que el modelo SIR, gracias al efecto amortiguador del compartimento L. Este retraso en la propagación inicial hace que el SLIR sea especialmente útil para estudiar temporadas gripales con picos epidémicos desplazados en el tiempo, como es el caso de la temporada 2015-2016 en la CV. Además, permite estimar el R_0, uno de los indicadores relevantes en salud pública, mediante la expresión:

$$R_0 = \frac{\beta\, \epsilon}{(\gamma + d)\,(\epsilon + d)}$$

Este valor, aunque se deriva del modelo como constante, varía según las características del virus en cada temporada y los patrones de contacto poblacional. Una calibración adecuada del modelo permite inferir este y otros parámetros epidemiológicamente interpretables.

El modelo SLIR no tiene solución analítica cerrada, este estudio ha sido resuelto de manera numérica mediante `Python`, descrito en el apartado 4.3.3.

4.3. Aplicación del modelo a los datos reales

El objetivo central de este trabajo es analizar si el modelo compartimental SLIR es capaz de reproducir el comportamiento epidémico anómalo observado durante la temporada gripal 2015-2016 en la CV, caracterizado por un retraso significativo del pico de incidencia respecto a los patrones habituales. Para ello, se ha llevado a cabo una aplicación empírica del modelo, ajustándolo exclusivamente a los datos de casos reportados de dicha temporada, con el fin de evaluar su capacidad explicativa sin recurrir a modificaciones estructurales ni a modelos más complejos.

4.3.1. Tratamiento de los datos

Los datos descritos en el apartado 4.1 fueron transformados a valores absolutos mediante reescalado a la población total estimada para la región en ese período (4.950.738 habitantes), según el padrón municipal del Instutulo Nacional de Estadística (Instituto Nacional de Estadística (INE), 2016). La serie resultante representa el número semanal de casos nuevos de gripe, que se comparó mediante $a + p \cdot \gamma\, I(t)$ con las predicciones reescaladas del modelo.

El rango temporal considerado abarca 33 semanas, comprendiendo desde el inicio del período de vigilancia hasta la extinción del brote estacional. Desde el punto de vista demográfico, se asumió una población constante y equilibrada, en la que la tasa de nacimientos semanales (estimada en 41.157/32) se iguala a la de defunciones. Esta simplificación, común en modelización epidémica de corto plazo, permite conservar la estabilidad poblacional sin introducir ruido exógeno al sistema dinámico.

4.3.2. Defincón de los rangos de los parámetros

A continuación se describen los rangos de los parámetros utilizados en el presente estudio, todos ellos han sido extraídos de la literatura, en concreto del artículo que estudia la temporada objeto de comparación (Adenane et al., 2024)

β Tasa de transmisión

El rango de búsqueda implementado se fijó entre 2 y 14. Este intervalo es coherente con la definición de R_0 en el modelo SLIR con mortalidad natural, ya que valores demasiado bajos impedirían la propagación epidémica y valores excesivos generarían epidemias explosivas incompatibles con la dinámica observada en 2015-2016. En la práctica, β controla la fuerza de infección proporcional a $S \cdot I$, y su calibración se vio modulada por la condición indirecta sobre R_0, restringida en el PSO al intervalo $[1, 2]$.

ϵ Tasa de progresión de latente a infeccioso

ϵ tiene como rango $[7/4, 14/1]$, lo que equivale a tiempos de incubación entre 0.5 y 2 días aproximadamente, con posibilidad de cubrir valores extremos más

largos. Esta definición refleja la variabilidad clínica del periodo latente en gripe estacional y garantiza que el modelo capture el retraso inicial en el crecimiento epidémico. Dado que ϵ influye tanto en la pendiente inicial como en el cálculo de R_0, mantener este rango amplio permite conservar realismo biológico sin introducir oscilaciones no plausibles.

γ Tasa de recuperación

El rango adoptado es $[7/3, 7/1]$, lo que corresponde a duraciones medias del estado infeccioso entre aproximadamente 1 y 3 días. Estos valores están en línea con la literatura sobre gripe estacional, en la cual la fase infecciosa suele situarse entre 1 y 3 días. El parámetro γ afecta directamente tanto a la duración de la epidemia como a la estimación de R_0, y por ello su calibración fue penalizada si producía dinámicas lejos de la realidad.

s_0, l_0, i_0 Condiciones iniciales

Las condiciones iniciales al comienzo de la temporada para susceptibles, latentes e infecciosos se restringieron entre las proporciones de la población total:

$$s_0 \in [0, 1], \quad l_0 \in [0, 0{,}01], \quad i_0 \in [0, 0{,}01]$$

Además, el algoritmo penaliza configuraciones que incumplen $s_0 + l_0 + i_0 \leq 1$, siendo todos positivos. Estas restricciones garantizan que la mayoría de la población se encuentre inicialmente en estado susceptible y que el número de infecciosos activos sea bajo, acorde con el inicio de la temporada gripal. Con ello se evita que el modelo genere epidemias demasiado tempranas o soluciones degeneradas.

R_0 Condición de plausibilidad

Aunque R_0 no se calibra como parámetro explícito, se calcula en cada iteración mediante:

$$R_0 = \frac{\beta\, \epsilon}{(\gamma + d)(\epsilon + d)}$$

El algoritmo de calibración PSO incluye una penalización si el número básico de reproducción R_0 cae fuera del intervalo [1, 2]. Esta condición, establecida en (Adenane et al., 2024), tiene como objetivo asegurar que el modelo reproduzca dinámicas epidémicas plausibles y evitar soluciones con transmisión irrealmente baja o excesiva. Los resultados de dicho estudio muestran que, sin esta condición, los modelos pierden identificabilidad y producen valores de R_0 no realistas. Por el contrario, mantener la restricción $R_0 \in [1, 2]$ permite obtener calibraciones estables, biológicamente coherentes y consistentes con los valores de transmisión observados para la gripe estacional, además de favorecer la identificabilidad de los parámetros del modelo.

Parámetros de escalado p y a

La inclusión de estos dos parámetros se justifica por las propias características de los datos utilizados, dado que los casos reportados no equivalen a infectados. Las series de incidencia procedentes del sistema de vigilancia epidemiológica de la CV se expresan en tasas por 100.000 habitantes y están sujetas a variaciones en la cobertura de notificación y al infrarregistro de casos leves o asintomáticos. Además, las oscilaciones semanales debidas a retrasos en la notificación o a efectos estacionales no siempre reflejan cambios reales en la transmisión. En este contexto, el parámetro p permite ajustar la magnitud relativa entre la incidencia simulada y la observada, mientras que a corrige posibles sesgos sistemáticos en el nivel medio de los datos. De esta forma, el modelo logra una correspondencia más realista entre la dinámica simulada y las series empíricas, sin alterar la estructura epidemiológica del sistema.

4.3.3. Implementación del modelo y técnica de calibrado

El modelo SLIR se implementó en `Python 3.11`, resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias mediante la función `scipy.integrate.solve_ivp` del paquete `SciPy` (Virtanen et al., 2020). Esta función emplea métodos de integración numérica adaptativos basados en esquemas de Runge–Kutta de orden variable, que ajustan automáticamente el paso temporal en función del error estimado en cada iteración. En particular, utiliza por defecto el algoritmo *RK45*, una implementación del método explícito de DormandPrince de orden 5(4), ampliamente utilizado por su equilibrio entre precisión y eficiencia computacional.

El vector de parámetros calibrados consta de ocho componentes: β, ϵ,γ, s_0, l_0, i_0, p y a. La salida del modelo, correspondiente a los casos infectados semanales, se obtuvo como combinación lineal de la incidencia simulada, escalada por p y desplazada por a.

La calibración de parámetros se realizó mediante un algoritmo de PSO personalizado. El procedimiento inicializa un enjambre de partículas dentro de los rangos de búsqueda definidos, actualiza iterativamente sus posiciones en función de los mejores valores individuales y globales, e incorpora una estrategia de reinicio parcial de partículas tras un número prefijado de iteraciones sin mejora (*stagnation handling*), con el objetivo de evitar mínimos locales y estancamiento prematuro (Chowell, 2017; Clerc, 2012; Kennedy & Eberhart, 1995; Shi & Eberhart, 1998).

La función objetivo utilizada fue el Error Cuadrático Medio (RMSE) entre los datos observados y los valores simulados:

$$RMSE(\theta) = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{t=1}^{N}\left(y_t^{obs} - y_t^{sim}(\theta)\right)^2}$$

donde y_t^{obs} son los casos reportados en el instante t para los que existen datos, y $y_t^{sim}(\theta) = a + p \cdot I(t)$, representa los datos reescalados por el modelo con parámetros $\theta = (\beta, \epsilon, \gamma, s_0, l_0, i_0, p, a)$. Adicionalmente, se incorporaron penalizaciones si (i) algún parámetro o el número básico de reproducción $R_0 = \frac{\beta\,\epsilon}{(\gamma+d)(\epsilon+d)}$ salía fuera de los intervalos especificados en el apartado 4.4.3, (ii) la suma de la incidencia acumulada no se encontraba entre el 10 % y el 20 % de la población total, o (iii) las condiciones iniciales no cumplían $s_0 + l_0 + i_0 \leq 1$.

Estas penalizaciones se introdujeron con el fin de restringir el espacio de búsqueda a soluciones epidemiológicamente plausibles y evitar configuraciones numéricas no realistas del modelo. En primer lugar, el control sobre los valores de los parámetros y de R_0 asegura que las simulaciones mantengan una dinámica biológicamente coherente, impidiendo que el modelo reproduzca epidemias de intensidad imposible o brotes autolimitados por inestabilidad numérica (European Centre for Disease Prevention and Control, 2026; World Health Organization, 2026b). En segundo lugar, limitar la incidencia acumulada a un rango razonable (10–20 % de la población) evita soluciones degeneradas o sobredimensionadas que no se ajustan al comportamiento histórico de la gripe estacional en la CV (Capri et al., 2018; Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2016). Finalmente, la restricción $s_0 + l_0 + i_0 \leq 1$. garantiza la conservación de la población total y la coherencia interna del modelo compartimental, una práctica estándar en calibraciones de sistemas dinámicos de tipo SLIR (Ballesteros et al., 2020).

En la elaboración de este trabajo se emplearon herramientas de inteligencia artificial como apoyo auxiliar puntual en tareas de revisión técnica y optimización computacional del código implementado. El desarrollo metodológico, la calibración del modelo, el análisis de resultados y las conclusiones fueron realizados íntegramente por la autora.

5. Resultados y discusión

5.1. Comparación de la temporada objeto de estudio con una temporada típica

La calibración del modelo se llevo a cabo mediante el algoritmo de optimización PSO. Se llevaron a cabo 7 calibrados y casi medio millón de evaluaciones del modelo. Los valores de los parámetros obtenidos en la evaluación con menor error de la temporada 2015–2016 se pueden apreciar en la siguiente tabla, donde a su vez se comparar con los valores obtenidos por (Adenane et al., 2024) de la temporada 2016–2017, considerada una temporada con un comportamiento típico.

Tabla 1. Comparación de parámetros calibrados del modelo SLIR entre las temporadas 2015–2016 (atípica; resultados obtenidos en este estudio) y 2016–2017 (típica; resultados de (Adenane et al., 2024)). Los elementos cuya diferencia es más relevante se encuentran destacados en color rojo, aquellos destacados en negrita también son reseñables, mientras que aquellos que se encuentran en texto plano, no constan de relevancia. Las diferencias destacables entre ambas temporadas son discutidas en detalle en el apartado 5.3. La determinación de los valores de los parámetros de la temporada atípica es detallada en el apartado 5.2.

Parámetros	**2015–2016**	**2016–2017**
$S \to L \quad \beta$	8.12	11.19
$L \to I \quad \epsilon$	**13.99 (0.50 días)**	**9.24 (0.76 días)**
$I \to R \quad \gamma$	6.49 (1.08 días)	6.45 (1.09 días)
Condiciones iniciales		
s_0	4,208,127	3,312,577
l_0	0	9
i_0	2	1
r_0	**742,609**	**1,638,151**
Factores de escalado		
p	**0.328**	**0.0579**
a	0	263.004
Error de calibración	332.251	338.497
% de población infectada al final	**10.979 %**	**17.877 %**
Pico de infecciosos	**Semana 21**	**Semana 17**
R_0	**1.25**	**1.74**

La Tabla 1 resume los parámetros calibrados del modelo SLIR para las temporadas 2016–2017 y 2015–2016. La primera se considera representativa de un patrón típico de gripe estacional en la CV, mientras que la segunda corresponde a una temporada atípica, más contenida y con un pico epidémico desplazado en el tiempo.

El análisis numérico y gráfico permite extraer conclusiones claras. En la temporada 2016–2017, el valor elevado de β junto con un R_0 de 1.74 se tradujo en una epidemia rápida, intensa y con un 17.9 % de la población afectada. La curva epidémica azul (Figura 3) muestra un ascenso abrupto, un pico temprano en la semana 17 y un descenso igualmente pronunciado, características propias de

una temporada gripal de alta intensidad.

Por el contrario, la temporada 2015–2016 se caracterizó por una transmisión más limitada $\beta = 8{,}12,\ R_0 = 1{,}25$ y un brote más contenido, que afectó al 11 % de la población. La curva naranja (Figura 3) reproduce fielmente este comportamiento atípico, con un pico retrasado hasta la semana 21 y una dinámica global más amortiguada.

En conjunto, las diferencias en los parámetros calibrados, en especial β, ϵ y R_0, explican de manera consistente la disparidad entre las curvas epidémicas de ambas temporadas. La evidencia confirma que la temporada 2015–2016 constituye un episodio atípico, en contraste con el patrón más intenso y representativo de la temporada 2016–2017.

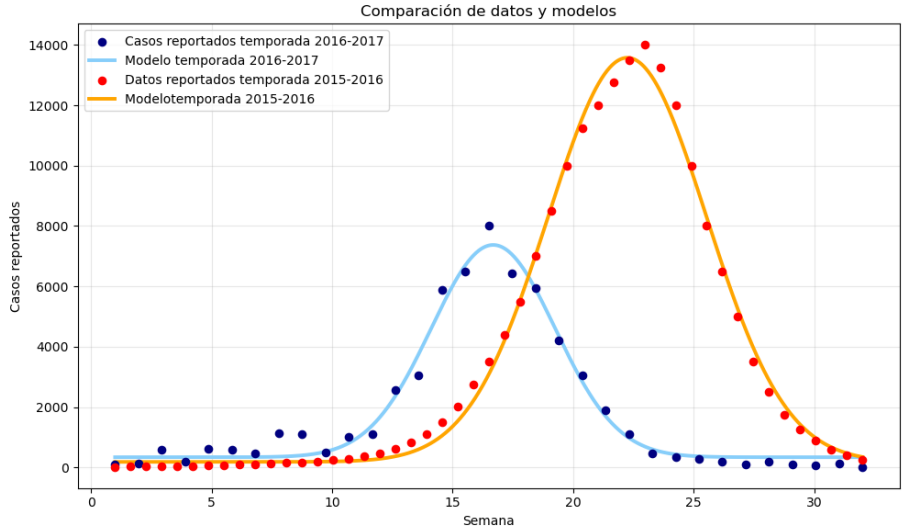


Figura 3. Representación gráfica de los modelos de las temporadas 2015–2016 y 2016–2017 y sus respectivos casos reportados. En azul, la curva de incidencia semanal de la temporada 2016–2017 ajustada con el modelo SLIR. Se observa un patrón típico de gripe estacional, con ascenso rápido, pico en la semana 17 y descenso pronunciado. En rojo, la curva de incidencia semanal de la temporada 2015–2016 ajustada con el modelo SLIR. El brote presenta un carácter atípico, con pico desplazado hasta la semana 21 y menor fracción total de población infectada.

5.2. Análisis de identificabilidad de parámetros

Con el fin de evaluar la robustez de los parámetros estimados en el modelo SLIR para la temporada 2015–2016, se realizó un análisis de identificabilidad práctica mediante la exploración de las 100,000 primeras soluciones ordenadas por menor error. El intervalo considerado abarca desde el valor del error desde 332.2511 hasta 335.8253. En cada evaluación se registraron los valores de los parámetros, lo que permitió analizar su estabilidad en función del error de calibración.

Se puede apreciar con facilidad que en la región de error mínimo, los parámetros convergen a valores estables y epidemiológicamente coherentes, lo que confirma la identificabilidad del modelo.

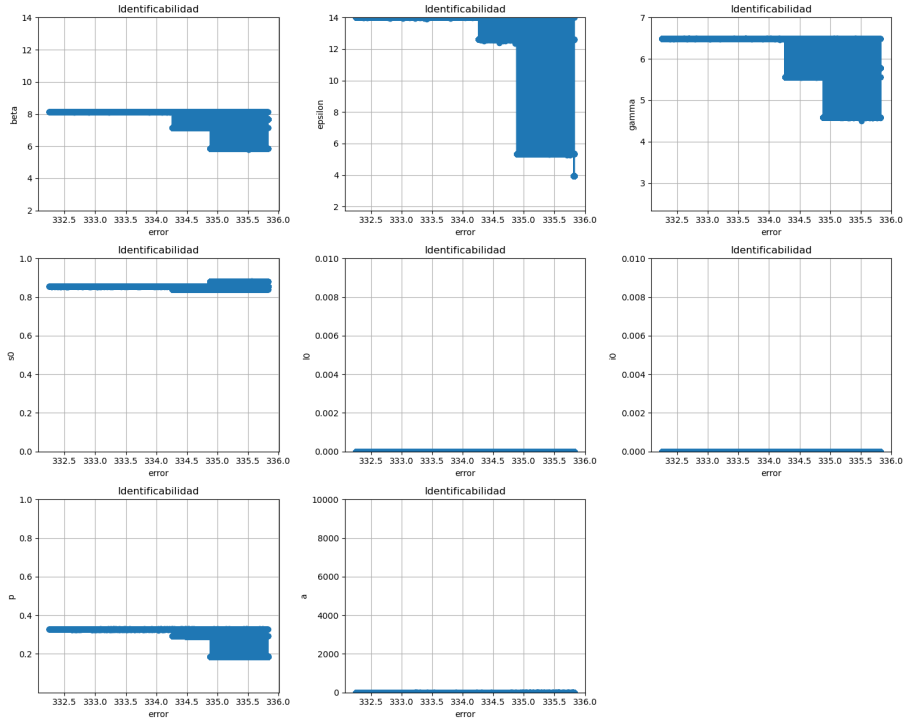


Figura 4. Exploración de identificabilidad práctica de los parámetros del modelo SLIR para la temporada 2015–2016 (error entre 332.2511 y 335.8253, 900 primeras evaluaciones con menor error).

El conjunto de parámetros de menor error obtenido fue:

$$\beta = 8{,}12, \quad \epsilon = 13{,}99, \quad \gamma = 6{,}49, \quad s_0 = 0{,}85$$

$$l_0 = 0, \quad i_0 \approx 3{,}2 \times 10^{-7}, \quad p = 0{,}328, \quad a = 0$$

con un error mínimo de 332.2511. Estos valores también pueden verse en la Tabla 1.

Tal y como cabría esperar en un análisis de identificabilidad, al permitir errores mayores dentro del rango considerado se observan oscilaciones en algunos parámetros. Sin embargo, estas variaciones no afectan a la región óptima, donde la convergencia es clara. Por su parte, γ se mantiene dentro de un intervalo estrecho, lo que confirma que la duración de la fase infecciosa está bien determinada. Los parámetros iniciales (s_0, l_0, i_0) también resultan estables: s_0 se concentra en torno al 85 % de la población, mientras que l_0 e i_0 se fijan en valores próximos a cero, en concordancia con el escenario epidemiológico en un comienzo de estación típica. Finalmente, los factores de escalado muestran que p concentra valores en torno a 0.33, mientras que a permanece cercano a cero en todas las soluciones.

Cabe destacar que el hecho de que los parámetros obtenidos en la calibración de esta temporada sean identificables refuerza la idea de se trata de una temporada atípica. Ya que esto implica que este comportamiento es explicado por un

conjunto de parámetros muy concreto. En cambio, las temporadas con un comportamiento típico pueden ser explicados por diversos juegos de parámetros. Es decir, el mismo comportamiento puede ser explicado por múltiples combinaciones de parámetros, precisamente por ello, es más probable que ocurran y por ende, es considerado el comportamiento típico.

En conclusión, el análisis confirma que el modelo SLIR es identificable en el contexto de la temporada 2015–2016. La región de error mínimo proporciona estimaciones únicas y biológicamente consistentes, y aunque al aumentar el error aparecen oscilaciones en algunos parámetros, estas no comprometen la capacidad del modelo para extraer inferencias epidemiológicas robustas.

5.3. Interpretación de las diferencias entre temporadas

La comparación entre las temporadas 2016–2017 y 2015–2016 a partir del modelo SLIR muestra dos dinámicas epidémicas diferenciadas. La primera representa una temporada *típica*, con una curva epidémica aguda, un pico temprano y una elevada proporción de población infectada. La segunda constituye una temporada *atípica*, más contenida y con un pico retrasado, lo que justifica su elección como objeto central de estudio. El hecho de que la temporada 2015–2016 precediera directamente a la 2016–2017 aporta además un contexto biológico y epidemiológico relevante para interpretar la dinámica de ambas.

Transmisión (β). El valor de β fue sensiblemente mayor en 2016-2017 (11.19) que en 2015-2016 (8.12). Esta diferencia se traduce en un ritmo de contagio más rápido y en un ascenso epidémico más explosivo durante la temporada típica, mientras que en la temporada atípica la propagación fue más lenta y con menor intensidad de crecimiento global. Biológicamente, esta variación puede explicarse por las diferencias en las cepas predominantes en cada temporada: en 2016-2017 circuló mayoritariamente el virus *A(H3N2)*, mientras que en 2015-2016 predominó la cepa *A(H1N1)pdm09* (Instituto de Salud Carlos III, 2017).

El subtipo *A(H3N2)* presenta una mayor afinidad de su hemaglutinina por los receptores $\alpha 2,6$ del epitelio respiratorio superior, lo que facilita una transmisión aérea más eficiente. Además, muestra una deriva antigénica más rápida, que reduce la inmunidad cruzada poblacional y aumenta la fracción de individuos susceptibles cada temporada. Ambos factores incrementan la tasa de transmisión efectiva y explican el valor superior de β y el ascenso epidémico más abrupto observado en 2016-2017. Por el contrario, la menor variabilidad antigénica del subtipo *A(H1N1)pdm09* limitó la velocidad de propagación durante 2015-2016, resultando en valores menores de β y un ascenso de la curva epidémica más lento.

Periodo de incubación (ϵ). En 2015–2016 se estimó una progresión de latente a infeccioso más rápida (13.99, equivalente a 0.50 días) frente a 2016–2017 (9.24, 0.76 días). Aunque estos valores son menores dentro del rango clínico esperado para la gripe (0.5–2 días), desde el punto de vista del modelo esta diferencia compensa la menor transmisibilidad global de la temporada atípica.

Biológicamente, esta variación puede atribuirse a las características de las cepas predominantes en cada temporada. La *A(H1N1)pdm09* tiende a replicarse con mayor eficiencia en las vías respiratorias inferiores, donde la respuesta inmune local y la temperatura son menos favorables para la transmisión, pero la progresión viral hacia el estado infeccioso es relativamente rápida (Herfst et al., 2012; Lowen & Steel, 2014). En cambio, la *A(H3N2)*, presenta tropismo por el epitelio respiratorio superior, que junto su menor velocidad inicial de replicación intracelular prolongan ligeramente la fase latente antes de alcanzar la excreción viral máxima. Desde la perspectiva epidemiológica, esta diferencia se traduce en una curva epidémica más lenta y desplazada en el tiempo para la temporada 2015–2016, pero abrupta, coherente con un período de incubación algo mayor y un ritmo de crecimiento menos abrupto en los primeros días del brote, a pesar de su mayor β.

Duración del estado infeccioso (γ). Ambas temporadas presentaron valores similares (6.45 y 6.49, equivalentes a 1.1 días), lo que indica que la duración de la fase contagiosa no fue el factor determinante en las diferencias observadas en las dinámicas epidémicas. La similitud de γ es coherente con que la gripe estacional mantiene una fase infecciosa relativamente constante entre cepas y temporadas, determinada principalmente por la biología del virus y la respuesta inmunitaria del huésped. Desde el punto de vista virológico, tanto *A(H1N1)pdm09* como *A(H3N2)* presentan periodos de excreción viral similares, en torno a 4–6 días tras el inicio de los síntomas, con un pico de contagiosidad durante las primeras 24–48 horas (Ip et al., 2017). Las pequeñas variaciones en la duración de la fase infecciosa se deben más a diferencias individuales (edad, inmunidad previa, carga viral) que a características intrínsecas de la cepa (Pauly & et al., 2016).

Recuperados iniciales y susceptibles. Se observa una marcada diferencia entre los recuperados en ambas temporadas: 742,609 en 2015–2016 frente a 1,638,151 en 2016–2017. En la temporada 2015–2016, el bajo número de recuperados refleja el comportamiento atípico del brote, que estuvo dominado por la cepa *A(H1N1)pdm09*. Esta cepa había tenido una circulación muy limitada en las temporadas previas, lo que implicó una baja población con baja inmunidad específica frente a ella. En consecuencia, un gran número de individuos susceptibles favoreció una propagación más amplia del virus y una epidemia más intensa,

aunque de inicio más lento (Instituto de Salud Carlos III, 2017). Como resultado del elevado número de infecciones durante 2015–2016, gran parte de la población adquirió inmunidad frente a *A(H1N1)pdm09*, aumentando de forma notable el número inicial de recuperados en la temporada siguiente. En 2016–2017, dicha inmunidad residual redujo el tamaño efectivo de la población susceptible, contribuyendo a una dinámica epidémica más típica y menos explosiva. Además, la cepa dominante de ese año, *A(H3N2)*, aunque más transmisible, encontró una población parcialmente inmunizada por exposición previa y vacunación, lo que explica la evolución más suave de la curva de incidencia observada en comparación con la temporada anterior (Bedford et al., 2015; Flannery et al., 2017).

Factores de escalado (p y a). En la calibración del modelo se observan diferencias claras en los factores de escalado entre temporadas. En 2015–2016 se necesitó un valor de p mucho mayor a la temporada posterior ($p = 0{,}328$) frente a ($p = 0{,}058$) y un término aditivo nulo ($a = 0$), lo que indica que los datos registrados fueron proporcionalmente más bajos que la dinámica real simulada, probablemente debido a un menor nivel de notificación. Esta infranotificación es coherente con el hecho de que la cepa predominante, *A(H1N1)pdm09*, cursó con una mayor proporción de cuadros leves y asintomáticos, especialmente en población joven, lo que redujo la probabilidad de acudir al sistema de salud y, por tanto, de ser registrados (Falcón et al., 2018; Flannery et al., 2017). Es decir, el 32.8 % de los infectados pasaron por el sistema de salud en la temporada 2015–2016, en contraste con el 5.79 % que pasaron en la temporada siguiente. Por el contrario, en 2016–2017 se requirió un término aditivo elevado ($a = 263{,}004$), señal de un desplazamiento sistemático entre la curva observada y la simulada. Esta diferencia coincide con la predominancia de la cepa *A(H3N2)*, que produjo cuadros más sintomáticos y una mayor carga clínica en adultos mayores, aumentando el número de consultas médicas y la cobertura de vigilancia. Y además, también se ajusta a la forma con la que los médicos de la red Centinela registran los datos.

Impacto epidemiológico. La fracción total de la población infectada fue mayor en 2016–2017 (17.88 %) que en 2015–2016 (10.98 %). Esto puede ser explicado por la diferencia en el tiempo de latencia entre las temporadas. Además, el pico epidémico se alcanzó en la semana 17 en la temporada típica, frente a la semana 21 en la atípica, resultado de las diferencias en la tasa de transmisión.

Número reproductivo básico (R_0). El valor de R_0 fue claramente menor en 2015–2016 (1.25) frente a 2016–2017 (1.74). Esta diferencia refleja una menor capacidad de propagación durante la temporada atípica, en concordancia con el menor valor de β y con las características de la cepa predominante, *A(H1N1)pdm09*. Esta variante mostró una transmisibilidad más baja y una mayor

proporción de casos leves o subclínicos, lo que redujo la frecuencia de contagios efectivos y limitó la velocidad de expansión del brote (Adenane et al., 2024; Flannery et al., 2017). Por el contrario, en 2016–2017 predominó el subtipo *A(H3N2)*, asociado a un R_0 superior (1.74) y, por tanto, a una difusión más rápida del virus en la población. Esta mayor transmisibilidad se explica por su replicación más eficiente en el epitelio respiratorio superior y por una deriva antigénica más intensa, que disminuye la inmunidad cruzada adquirida en temporadas previas. Los valores obtenidos se sitúan dentro del rango descrito para la gripe estacional ([1.2–1.8]), con cifras mayores típicamente vinculadas a cepas H3N2 (Biggerstaff et al., 2014).

En resumen, la comparación entre las temporadas 2015–2016 y 2016–2017 muestra que las diferencias en la dinámica de la gripe en la CV estuvieron fuertemente condicionadas por las propiedades biológicas de las cepas circulantes. La temporada 2015–2016, dominada por *A(H1N1)pdm09*, presentó una transmisión más limitada, un crecimiento epidémico más lento y una menor proporción final de infectados. En contraste, la temporada 2016–2017, caracterizada por el predominio de *A(H3N2)*, mostró una mayor transmisibilidad, un pico epidémico más temprano y una fracción infectada superior, coherente con la mayor capacidad de replicación y deriva antigénica de esta cepa.

5.4. Limitaciones y futuras líneas de investigación

Desde la perspectiva del Grado en Biotecnología, la integración de técnicas cuantitativas y computacionales con datos virológicos y epidemiológicos responde a una orientación formativa transversal y aplicada. Este enfoque permite abordar preguntas relevantes de salud pública con un nivel de profundidad y formalización superior al análisis descriptivo convencional, y pone en valor la utilidad de la modelización como herramienta al servicio de la vigilancia y la toma de decisiones en enfermedades infecciosas.

Como en otros estudios basados en modelos compartimentales calibrados con datos de vigilancia, los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta varias limitaciones. En particular, el modelo asume mezcla homogénea de la población y se apoya en series temporales de casos notificados, que no representan el total de infecciones reales y pueden estar afectadas por subregistro y variaciones en el sistema de notificación. Asimismo, la calibración depende de un conjunto limitado de datos y de supuestos adicionales extraídos de la literatura, lo que condiciona la identificabilidad y robustez de algunos parámetros. En este sentido, futuras líneas de investigación incluyen la incorporación de información adicional, como datos estratificados o modelos con mayor detalle estructural, que permitan reducir la incertidumbre y mejorar la capacidad explicativa y predictiva de los modelos epidemiológicos.

6. Conclusiones

El presente trabajo ha permitido caracterizar y analizar la dinámica epidemiológica de la temporada gripal 2015–2016 en la CV mediante la aplicación del modelo compartimental SLIR. Los resultados obtenidos evidencian que esta aproximación matemática constituye una herramienta robusta para interpretar el comportamiento de temporadas gripales con dinámicas no convencionales y permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. **Calibración y capacidad descriptiva del modelo SLIR.** La estimación y calibración de los parámetros epidemiológicos a partir de datos reales de incidencia permitió reproducir adecuadamente la forma, magnitud y temporalidad de las curvas epidémicas observadas. Los parámetros obtenidos mostraron coherencia biológica y epidemiológica, validando la capacidad del modelo SLIR para representar tanto temporadas típicas como escenarios atípicos de gripe estacional.

2. **Singularidad epidemiológica de la temporada 2015–2016.** El análisis de identificabilidad práctica demostró que la dinámica observada durante la temporada 2015–2016 solo puede explicarse mediante un conjunto específico de parámetros epidemiológicos, lo que confirma su carácter singular respecto al patrón gripal habitual. En comparación con la temporada 2016–2017, la temporada atípica presentó una menor transmisibilidad ($\beta = 8{,}12$, $R_0 = 1{,}25$), un pico epidémico más tardío y una menor incidencia acumulada, reflejando un comportamiento epidemiológico claramente diferenciado.

3. **Interpretación de la dinámica observada.** El análisis conjunto de los parámetros estimados y de las características virológicas de las cepas circulantes indica que la dinámica epidémica estuvo condicionada por factores biológicos relacionados con el predominio del subtipo *A(H1N1)pdm09*, la inmunidad poblacional previa y el desajuste vacunal frente al linaje B. Estos resultados sugieren que pequeñas variaciones en la transmisibilidad viral y en la susceptibilidad poblacional pueden traducirse en cambios relevantes en la intensidad, temporalidad y distribución etaria de los brotes gripales.

En conjunto, el modelo SLIR calibrado proporciona una representación sólida y coherente de la gripe estacional en la CV. Su aplicación a la temporada 2015–2016 demuestra su utilidad para el análisis retrospectivo de brotes atípicos y refuerza el potencial de la modelización matemática como herramienta de apoyo en epidemiología y salud pública.

Bibliografía

Adenane, A., Andreu, C., & Villanueva, R. J. (2024). Modelling the dynamics of seasonal influenza in Spain using a SLIR framework. *Journal of Biological Systems*.

Adlhoch, C., Snacken, R., Melidou, A., Ionescu, S., & Penttinen, P. (2019). Severe influenza cases in Europe in season 2017/18: indications for vaccination strategies. *Eurosurveillance*, *24*(1), 1800656.

Andrés, C., Peremiquel-Trillas, P., Gimferrer, L., Piñana, M., Codina, M. G., Rodrigo-Pendás, J., Campins-Martí, M., Martín, M. C., Fuentes, F., Rubio, S., Pumarola, T., & Antón, A. (2019). Molecular influenza surveillance at a tertiary university hospital during four consecutive seasons (20122016) in Catalonia, Spain. *Vaccine*, *37*, 2470-2476. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.046

Ballesteros, Á., Blasco, A., & Gutierrez-Sagredo, I. (2020). Hamiltonian structure of compartmental epidemiological models. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, *413*, 132656. https://doi.org/10.1016/j.physd.2020.132656

Bedford, T., Riley, S., Barr, I. G., Broor, S., Chadha, M., et al. (2015). Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*, *523*(7559), 217-220. https://doi.org/10.1038/nature14460

Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C., Gambhir, M., & Finelli, L. (2014). Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infectious Diseases*, *14*(480). https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480

Bresee, J. S., Jara, J., & Campbell, H. (2018). Progress and remaining gaps in estimating the global disease burden of influenza. *The Lancet*, *391*(10127), 1278-1280.

Broberg, E., Melidou, A., Prosenc, K., Bragstad, K., & Hungnes, O. (2016). Predominance of influenza A(H1N1)pdm09 virus genetic subclade 6B.1 and influenza B/Victoria lineage viruses at the start of the 2015/16 influenza season in Europe. *Euro Surveillance*, *21*(13), 30184. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30184

Capri, S., Barbieri, M., de Waure, C., Boccalini, S., Panatto, D., Gasparini, R., & Bonanni, P. (2018). Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccination strategies in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *14*(2), 495-503. https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1403700

Carrat, F., Vergu, E., Ferguson, N. M., Lemaitre, M., Cauchemez, S., Leach, S., & Valleron, A. J. (2008). Time lines of infection and disease in human influenza. *American Journal of Epidemiology*, *167*(7), 775-785.

Chowell, G. (2017). Fitting dynamic models to epidemic outbreaks with quantified uncertainty: A primer for parameter uncertainty, identifiability, and fo-

recasts. *Infectious Disease Modelling*, *2*(3), 379-398. https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.08.001

Clerc, M. (2012). *Particle Swarm Optimization*. Wiley.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016). Informe de vigilancia de la gripe. Temporada 2015–2016.

Davlin, S., Blanton, L., Kniss, K., Mustaquim, D., Smith, S., Kramer, N. A., Cohen, J. A., Cummings, C., Garg, S., Flannery, B., Fry, A., Grohskopf, L., Bresee, J., Wallis, T., Sessions, W., Garten, R., Xu, X., Abd Elal, A. I., Gubareva, L., ... Brammer, L. (2016). Influenza Activity United States, 201516 Season and Composition of the 201617 Influenza Vaccine. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*(22), 567-575. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6522a3

European Centre for Disease Prevention and Control. (2026). Seasonal Influenza.

Falcón, A., Pozo, F., Casas, I., Pérez-Breña, P., & Eiros, J. (2018). Epidemiología de la gripe en España: características clínicas y factores de riesgo de hospitalización y mortalidad. *Revista Española de Salud Pública*, *92*, 1-15.

Fauzi, I., Wardani, I. B., & Nuraini, N. (2023). Epidemiological Modeling of Influenza-Like Illness (ILI) Transmission in Jakarta, Indonesia through Cumulative Generating Operator on SLIR Model. *Journal of Biosafety and Biosecurity*. https://doi.org/10.1016/j.jobb.2023.10.001

Flannery, B., Chung, J., Monto, A. S., et al. (2017). Interim estimates of 201617 seasonal influenza vaccine effectiveness United States, February 2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, *66*(6), 167-171. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6606a3

Fujikura, D., & Miyazaki, T. (2018). Programmed cell death in the pathogenesis of influenza. *Viruses*.

Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016). *Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunitat Valenciana. Temporada 2015–2016* (inf. téc.). Generalitat Valenciana. València.

Giacchetta, C., Cavalieri, A., & Boccalini, S. (2021). The burden of seasonal influenza in Italy: a systematic review. *Vaccines*, *9*(10).

Gu, C., Babujee, L., Pattinson, D., et al. (2025). Development of broadly protective influenza B vaccines. *NPJ Vaccines*.

Herfst, S., Schrauwen, E. J. A., Linster, M., et al. (2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, *336*(6088), 1534-1541. https://doi.org/10.1126/science.1213362

Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Review*, *42*(4), 599-653. https://doi.org/10.1137/S0036144500371907

Instituto de Salud Carlos III. (2017). Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 20162017.

Instituto de Salud Carlos III. (2026). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.

Instituto Nacional de Estadística (INE). (2016). Padrón municipal de habitantes a 1 de enero de 2016. Comunitat Valenciana.

Instituto Nacional de Estadística (INE). (2025). Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia (Tabla T1488).

Ip, D. K., Lau, L. L., Chan, K.-H., Fang, V. J., Leung, G. M., Peiris, J. M., & Cowling, B. J. (2017). Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clinical Infectious Diseases*, *64*(6), 736-742. https://doi.org/10.1093/cid/ciw841

Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., et al. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality. *The Lancet*, *391*(10127), 1285-1300.

Kennedy, J., & Eberhart, R. (1995). Particle Swarm Optimization. *Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks*, *4*, 1942-1948. https://doi.org/10.1109/ICNN.1995.488968

Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *115*(772), 700-721. https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118

Lande, A. (2007). Pandemic Influenza and Mathematical Modelling. *British Medical Bulletin*, *35*(1), 23-28. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071536

Larrauri, A., Jiménez-Jorge, S., Simón, F., Pozo, F., et al. (2016). Informe del Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Temporada 2015–2016.

Lowen, A. C., & Steel, J. (2014). Influenza virus transmission is dependent on host physiology and environmental conditions. *Nature Reviews Microbiology*, *12*(10), 689-698. https://doi.org/10.1038/nrmicro3237

Moser, M. J., Hatta, Y., Gabaglia, C., et al. (2019). Single-replication BM2SR vaccine provides cross-lineage influenza B protection in mice. *Vaccine*.

Oliva, J., Escudero, M. D., Castro, A., Delgado-Sanz, C., & Larrauri, A. (2022). Burden of influenza disease in Spain. *Vacunas*.

Organización Mundial de la Salud. (2025). GISRS/FluNet dashboard.

Page, C. K., Shepard, J. D., Ray, S., Akinpelu, J. Y., Geiger, G., & Tompkins, S. M. (2024). Differential Cross-Protective Immunity by Contemporary Influenza B Viruses.

Pauly, M., & et al. (2016). Transmission and shedding kinetics of seasonal and pandemic influenza viruses in ferrets. *PLoS Pathogens*, *12*(5), e1005591. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005591

Protonotarios, A., & Marelli-Berg, F. M. (2020). Influenza-associated cardiac injury: a disease of the times. *European Heart Journal*.

Puig-Barberá, J., Guglieri-López, B., Tortajada-Girbés, M., López-Labrador, F., Carballido-Fernández, M., Mollar-Maseres, J., Schwarz-Chavarri, G., Baselga-Moreno, V., Mira-Iglesias, A., & Díez-Domingo, J. (2017). Low influenza

vaccine effectiveness and the effect of previous vaccination in preventing admission with A(H1N1)pdm09 or B/Victoria-lineage in patients 60 years old or older during the 2015/2016 influenza season. *Vaccine*, *35*(52), 7331-7338. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.100

Putri, W., Muscatello, D. J., Stockwell, M. S., & Newall, A. T. (2018). Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*, *36*(27), 3960-3966.

Romero-Tamarit, A., et al. (2022). Vigilancia de la gripe en España: Informe SVGE.

Rosário-Ferreira, N., & Preto, A. (2020). The central role of non-structural protein 1 (NS1) in influenza pathogenesis. *Journal of Biomedical Science*.

Schumm, P., Schumm, W., & Scoglio, C. (2013). Impact of Preventive Responses to Epidemics in Rural Regions. *PLoS ONE*, *8*(3), e59028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059028

Shi, Y., & Eberhart, R. C. (1998). A modified particle swarm optimizer. *Proceedings of the IEEE International Conference on Evolutionary Computation*, 69-73. https://doi.org/10.1109/ICEC.1998.699146

Skowronski, D., et al. (2018). Cross-protection between influenza B lineages. *Clinical Infectious Diseases*.

Tenforde, M., et al. (2020). Within-season antigenic drift and vaccine effectiveness.

Virk, R., et al. (2019). Evolutionary trajectories of influenza B.

Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burovski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., ... SciPy 1.0 Contributors. (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, *17*, 261-272. https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2

Wilson, P., et al. (2023). Influenza B lineages Victoria and Yamagata: an overview.

World Health Organization. (2026a). GISRS Surveillance Dashboard (Power BI).

World Health Organization. (2026b). Influenza Vaccine Standardization.

Younsi, F.-Z., Bounnekar, A., Hamdadou, D., & Boussaid, O. (2015). SEIR-SW, Simulation Model of Influenza Spread Based on the Small World Network. *Tsinghua Science and Technology*, *20*, 460-473. https://doi.org/10.1109/TST.2015.7297745

Yunker, N., & Villafuerte, C. (2024). Genomic evolution of influenza A during the 20232024 season. *The Journal of Infectious Diseases*.

ANEXOS

Anexo 1. Detección mundial, regional y nacional de virus gripales por subtipo (GISRS–FluNet, 2010–2020)

Este anexo incluye tres gráficas procedentes del sistema FluNet del Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) coordinado por la Organización Mundial de la Salud. Las figuras muestran la evolución semanal del número de muestras positivas para gripe, clasificadas por subtipo viral, durante las temporadas gripales comprendidas entre 2010 y 2020. En todas ellas se aprecia el patrón estacional típico de la gripe en el hemisferio norte, con un claro pico invernal, y se destaca el comportamiento anómalo de la temporada 2015–2016.

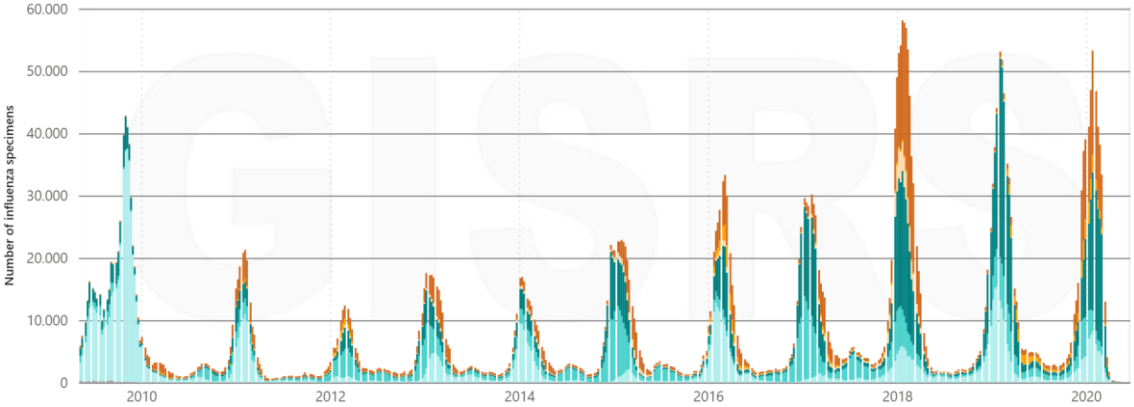


Figura A1.1. Distribución global de subtipos gripales. La figura representa el número de especímenes positivos notificados semanalmente a nivel mundial. Se observa una fuerte estacionalidad con picos anuales bien definidos, habitualmente entre diciembre y febrero. A lo largo del periodo analizado, predominaron los subtipos A(H1N1)pdm09 y A(H3N2), así como los linajes B/Victoria y B/Yamagata. En la temporada 2015–2016 se identifica un retraso del pico epidémico, que se alcanza varias semanas después de lo habitual.

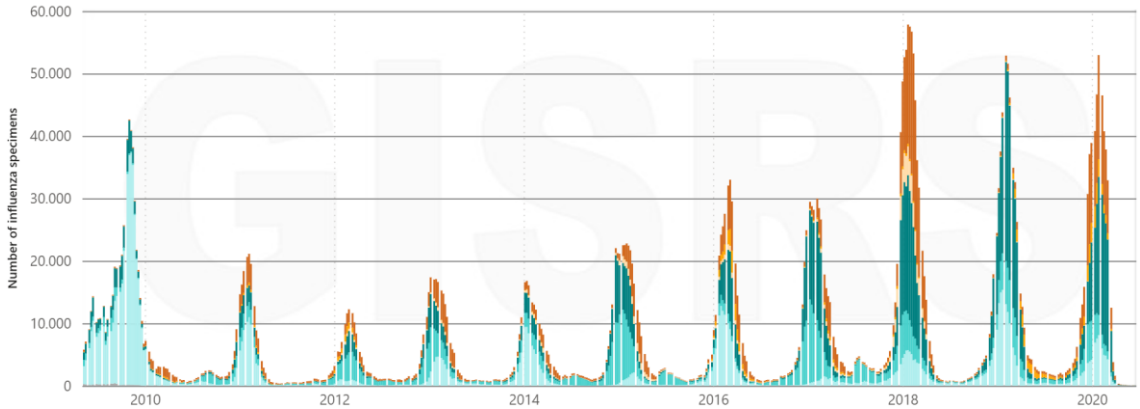


Figura A1.2. Distribución de subtipos gripales en el hemisferio norte. Gráfica centrada en la región del hemisferio norte. Confirma la fuerte estacionalidad observada a nivel global y permite identificar con mayor precisión el desplazamiento temporal del pico gripal durante la temporada 2015–2016, que se sitúa más allá de la semana 6, especialmente en comparación con temporadas como 2014–2015 o 2017–2018. El predominio del subtipo A(H1N1)pdm09 es particularmente evidente.

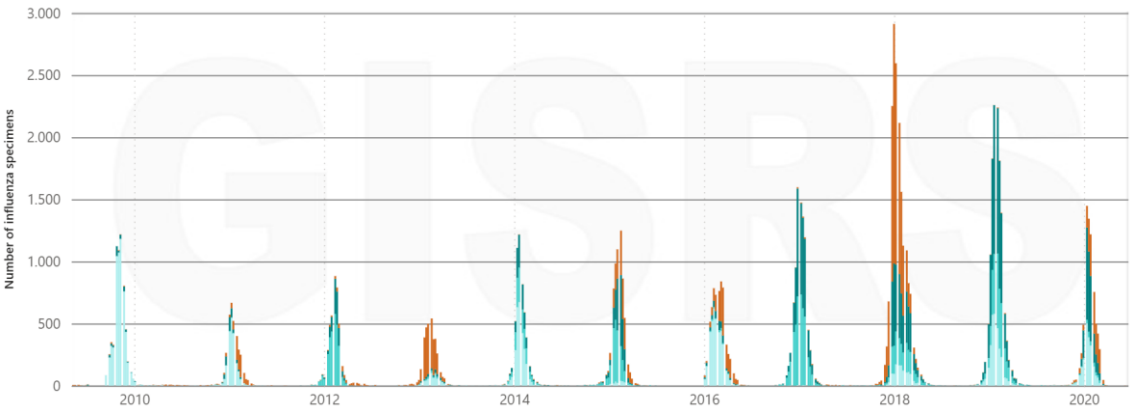


Figura A1.3. Distribución de subtipos gripales en España. Representación específica del contexto español. Se observan picos epidémicos bien delimitados en enero-febrero en la mayoría de las temporadas, excepto en 2015–2016, donde el máximo se desplaza hacia la semana 8 o 9 del año. En esta temporada también se aprecia una circulación elevada del virus B/Victoria, no incluido en la vacuna trivalente administrada ese año, lo que sugiere un desajuste vacunal y una posible contribución a la intensidad de la epidemia.

Colores por subtipo (según sistema FluNet):

- Marrón: Influenza B (linaje no determinado)
- Naranja: Influenza B (Victoria)
- Beige: Influenza B (Yamagata)
- Verde oscuro: Influenza A no subtipado
- Verde azulado: Influenza A(H3)
- Azul claro: Influenza A(H1N1)pdm09
- Gris: Influenza A(H1)
- Verde fosforito: Influenza A(H5)

Fuente de todas las figuras del Anexo 1:
Organización Mundial de la Salud. (2025). *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) – FluNet dashboard*. World Health Organization. https://www.who.int/tools/flunet

Anexo 2. Caracterización visual de la temporada gripal 2015-2016 en la Comunitat Valenciana

Este anexo presenta una selección de figuras que ilustran los aspectos clave del comportamiento atípico de la gripe durante la temporada 2015-2016 en la Comunitat Valenciana. Las imágenes reflejan el retraso del pico epidémico respecto a temporadas anteriores, el claro predominio del virus A(H1N1)pdm09 como subtipo circulante y la progresión geográfica de la incidencia a lo largo del territorio. Estas representaciones, extraídas del informe oficial de vigilancia, complementan los análisis del apartado 1.4 y refuerzan la caracterización de esta temporada como una anomalía significativa en la dinámica gripal habitual.

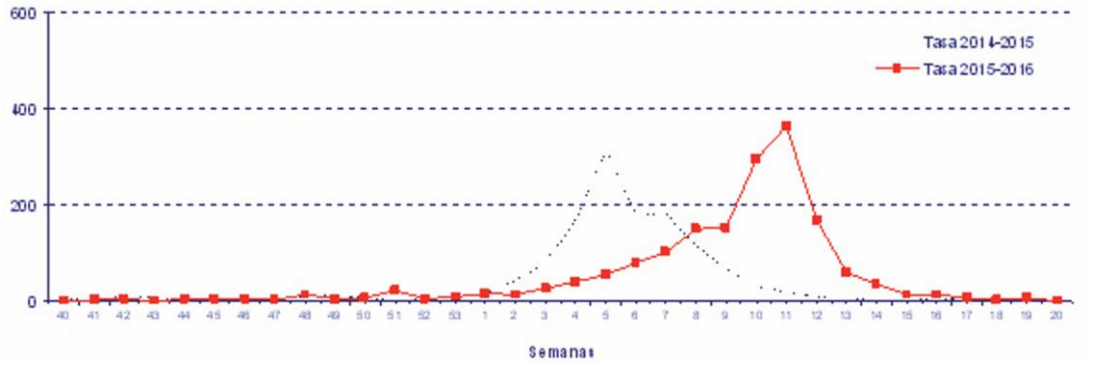


Figura A2.1. Comparación de tasas de incidencia semanal entre las temporadas 2014-2015 y 2015-2016. Gráfico de líneas que muestra la evolución de la incidencia gripal semanal por cada 100.000 habitantes. Se observa un desplazamiento del pico epidémico desde la semana 3 (temporada 2014-2015) a la semana 9 (temporada 2015-2016), junto con una menor intensidad global de la epidemia.

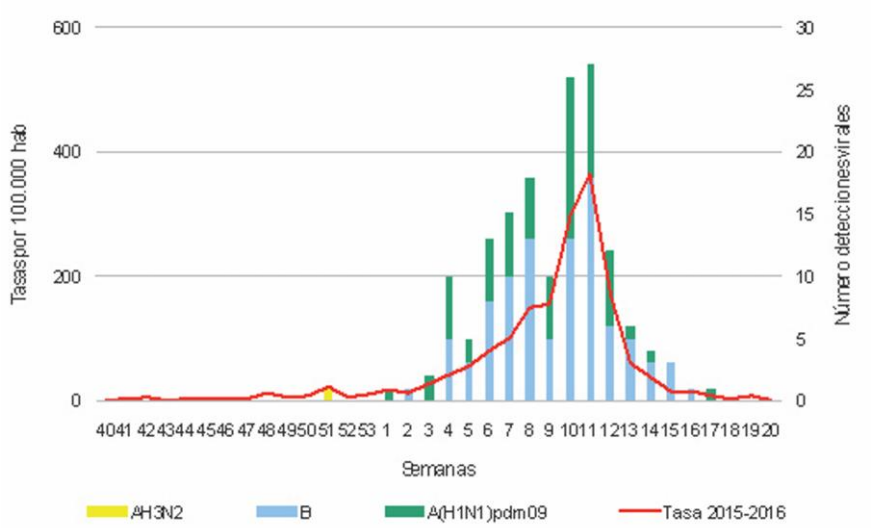


Figura A2.2. Incidencia semanal de gripe y detecciones virológicas por subtipo. Gráfico combinado de barras (detecciones) y línea (incidencia) que evidencia el predominio absoluto del subtipo A(H1N1)pdm09 durante la temporada. La circulación de virus B y A(H3N2) fue marginal.

Fuente de todas las figuras del Anexo 2:
Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016). *Informe de vigilancia de la gripe. Temporada 2015–2016*. Generalitat Valenciana.