

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS

DINAMICA EPIDEMICA DE ROTAVIRUS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

ALMA VIRGINIA LARA SAGAHON

DIRECTOR DE TESIS

DR. MARCO A. JOSE VALENZUELA

TUTORES

DRA. YOLANDA LOPEZ VIDAL

DR. LUIS PADILLA NORIEGA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

Al Dr. Marco A. José Valenzuela por la dirección de este trabajo, por el apoyo, por su confianza y su constante estímulo.

A mis tutores Dra. Yolanda López Vidal y Dr. Luis Padilla Noriega por la orientación y por enriquecer este trabajo con sus opiniones.

Agradezco la colaboración del Dr. Rafael A. Méndez Sánchez y de Tzipe Govezensky en el desarrollo del modelo autómatas celular.

Al Dr. Vladislav Kharchenko agradezco su asesoría y colaboración en la demostración de los teoremas del modelo SIS en diferencias.

Al Dr. Hugo Hernández Saldaña por sus útiles comentarios y la participación en nuestras discusiones.

A Juan Román Bobadilla por el apoyo técnico en cómputo.

A mis compañeros, condiscípulos del Grupo de Biología Teórica por las estimulantes discusiones, su ayuda y su amistad. Ellos son en orden de aparición: Dra. Ma. del Mar Hernández Gázquez, Dra. Claudia Lerma González, Dr. José Antonio García Macías y Biol. Ma. Fernanda Higareda.

Agradezco el apoyo secretarial de la Sra. Elizabeth Lara.

Al Dr. Juan Antonio Montaraz Crespo, director de la FES Cuautitlán en el período 1998-2005, por el apoyo y la confianza.

## Contenido

	Página
Lista de figuras	III
Lista de cuadros	IV
Lista de abreviaturas	V
Resumen	VI
1. Introducción	1
2. Revisión de literatura	4
2.1 Rotavirus	4
2.2 Modelos epidémicos de las enfermedades infecciosas	31
2.3 Modelos epidémicos de rotavirus	47
2.4 El modelo <i>forest-fire</i>	51
3. Objetivos	54
4. Resultados y discusión	55
4.1 Análisis de los datos de rotavirus	55
4.2 Modelo de la dinámica de rotavirus tipo <i>forest-fire</i>	66
4.3 Modelo SIS discreto	75
5. Conclusiones	94
Bibliografía	96
Anexo 1. Artículo publicado	
Anexo 2. Artículo preparado para su publicación (Modelo SEIRS)	

## Lista de figuras

	Página
Figura 1. Estructura de rotavirus.	6
Figura 2. Corrimientos electroforéticos del genoma (G) y de las proteínas (P) de rotavirus.	8
Figura 3. Características estructurales de las proteínas de la capa externa de rotavirus.	11
Figura 4. Distribución global de rotavirus del grupo A tipos P-G.	28
Figura 5. Distribución continental/subcontinental de las combinaciones P-G del grupo A de rotavirus humano.	29
Figura 6. Diagrama de fase de $p$ contra $g_c$ .	53
Figura 7. Incidencia mensual de rotavirus.	57
Figura 8. Histograma de frecuencias de la incidencia de rotavirus.	58
Figura 9. Distribución acumulada de los datos de rotavirus.	59
Figura 10. Periodograma de la serie de datos de rotavirus.	59
Figura 11. Espectro de potencias de los datos de rotavirus.	60
Figura 12. Prueba de agrupamiento IFS.	62
Figura 13. Primera diferencia de los datos de rotavirus.	63
Figura 14. Proporción de serotipos de rotavirus por año.	65
Figura 15. Comparaciones entre los datos y el modelo.	69
Figura 16. Comparación de la "fuerza" de transmisión de los datos y del modelo.	70
Figura 17. Comparación de la prueba IFS de los datos de rotavirus y el modelo.	71
Figura 18. Resultados del modelo con estacionalidad forzada.	72
Figura 19. Periodograma de la serie obtenida con el modelo con estacionalidad forzada.	73
Figura 20. Prueba IFS del modelo con estacionalidad forzada.	73
Figura 21. Modelo <i>forest-fire</i> y Triángulo de Sierpinsky	74
Figura 22. Soluciones del modelo SIS discreto.	81
Figura 23. Curvas utilizadas en la demostración de las propiedades dinámicas del modelo SIS.	83
Figura 24. Mapa de retorno del modelo SIS discreto.	92

## Lista de cuadros

Cuadro 1. Localización de las proteínas estructurales de rotavirus.	6
Cuadro 2. Receptores celulares de rotavirus.	10
Cuadro 3. Factores que pueden afectar la severidad de la infección por rotavirus.	19
Cuadro 4. Relación entre el período infeccioso y el valor crítico $\gamma_0$ .	92

## Lista de abreviaturas

AC	Autómata celular
AS	Acido Siálico
Crío-ME	Crío-Microscopía electrónica
dsRNA	RNA de doble cadena ( <i>double stranded RNA</i> )
DLP	Partículas de doble cubierta ( <i>double layered particles</i> )
EDP	Ecuaciones diferenciales parciales
DNA	Acido desoxirribonucleico
FF-DS	<i>Forest-fire</i> -Drossel-Schwabl
IFN- $\alpha$	Interferón- $\alpha$
IL	Interleucina
NA	Neuraminidasa
mRNA	RNA mensajero
NK	<i>Natural Killer</i>
NSP	Proteína no estructural ( <i>non structural protein</i> )
PABP	<i>poly-A binding protein</i>
RNA	Acido ribonucleico
SEIR	Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recuperados
SEIRS	Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recuperados-Susceptibles
SIR	Susceptibles-Infectados-Recuperados
SIS	Susceptibles-Infectados-Susceptibles
siRNA	RNA corto de interferencia ( <i>short interfering RNA</i> )
ssRNA	RNA de cadena sencilla ( <i>single stranded RNA</i> )
SLP	Partícula con una sola cubierta ( <i>single layered particle</i> )
SNE	Sistema nervioso entérico
TLP	Partícula con triple cubierta ( <i>Triple Layered Particle</i> )
TRO	Terapia de rehidratación oral
VP	Proteína viral ( <i>viral protein</i> )

## RESUMEN

Rotavirus es el principal agente etiológico de la diarrea infecciosa aguda en niños menores de 5 años. La recurrencia cíclica de las epidemias de rotavirus en poblaciones no vacunadas es uno de los fenómenos de la dinámica de poblaciones mejor documentados. En este trabajo se analiza la incidencia mensual de la infección por rotavirus en la ciudad de Melbourne, Australia durante el período de 1976 a 2003, y se presenta un modelo teórico para simular las propiedades dinámicas de estos datos. Los modelos matemáticos epidemiológicos son construcciones teóricas elaboradas con el objetivo principal de proporcionar el entendimiento de los mecanismos subyacentes en la propagación de las infecciones. El conocimiento de las características de la expansión espacio-temporal de las infecciones en comunidades, regiones o países puede ayudar a establecer mejores programas de control o erradicación.

El análisis de Fourier de la serie de datos indica que tiene un comportamiento oscilatorio que revela ciclos epidémicos anuales de baja y alta incidencia, las incidencias más altas para cada ciclo anual ocurren durante el período invernal. Aparte del ciclo anual no hay otro patrón obvio discernible y hay una gran variabilidad en las alturas de los picos anuales. Se demuestra que la distribución del número de casos por mes sigue una relación no lineal inversa. También se demuestra que la "fuerza" de la transmisión dada como la primera diferencia de la serie de datos, tiene una distribución simétrica centrada en el cero, esto lo interpreto en un sentido físico intuitivo (por la ley de Newton, la fuerza es proporcional a la segunda derivada), como un proceso en el que las "fuerzas" que actúan para que se dé el brote epidémico son de la misma magnitud que las "fuerzas" que actúan para que el brote

se extinga. En este trabajo se prueba la hipótesis de que la dinámica de rotavirus puede ser simulada por un modelo tipo *forest-fire* con inmunidad. La forma de las distribuciones del número de casos por mes y la forma de la distribución de la "fuerza" de transmisión de las simulaciones son similares a las de la serie de datos de rotavirus. Utilizando una función trigonométrica en la definición de uno de los parámetros, el modelo también puede simular la estacionalidad de los datos. Una prueba de agrupamiento muestra que ambos, los datos y el modelo, tienen un patrón parecido al del ruido  $1/f$ . Se plantea y se analiza un modelo SIS en diferencias.

## 1. Introducción

La recurrencia cíclica de las epidemias de rotavirus en poblaciones no vacunadas es uno de los fenómenos de la dinámica de poblaciones mejor documentados. En este trabajo se analiza la incidencia mensual de la infección por rotavirus en la ciudad de Melbourne, Australia durante el período de 1976 a 2003, y se presenta un modelo teórico para simular las propiedades dinámicas de estos datos.

Rotavirus es el principal agente etiológico de la diarrea infecciosa aguda en niños menores de 5 años. Los cuadros de gastroenteritis por rotavirus varían desde los casos regulares que solo necesitan cuidados en casa hasta aquellos muy graves en los que puede ocurrir la muerte infantil. En los países industrializados y en los países en vías de desarrollo la incidencia de la infección es similar, sin embargo la mayoría de las muertes causadas por rotavirus sucede en los países en vías de desarrollo. Se ha estimado que en el mundo, cada año rotavirus causa aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que solo requieren cuidados caseros, 25 millones de visitas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y de 352 000 a 592 000 muertes [109]. Estos datos explican el porqué en los últimos años ha habido un gran interés en el desarrollo de vacunas que ayuden al control de esta enfermedad.

En un trabajo reciente se mostró que la serie de tiempo de la incidencia de rotavirus en Melbourne, Australia muestra tres regiones de escalamiento, esto sugiere que los procesos que influyen en la dinámica epidémica en los lapsos menores de un año, son diferentes de aquellos que operan entre 1 y 3 años, así como de aquellos que operan de 3 a 5 años [85]. La dinámica inherente parece ser conservada independientemente de la emergencia de nuevos serotipos (por ejemplo G9), la re-emergencia de viejos serotipos, o de la desaparición tran-

sitoria de algún serotipo. La dinámica del conjunto de serotipos parece estar sincronizada, de tal modo que se comportan como una entidad única a nivel epidémico.

Un modelo SEIRS que es capaz de reproducir los patrones epidemiológicos de los episodios diarreicos asociados con rotavirus fue desarrollado hace una década [83]. Sin embargo este modelo no reproduce el comportamiento dependiente del tiempo de las epidemias de rotavirus.

Se ha sugerido que algunos procesos biológicos como el de la evolución o las epidemias en poblaciones pequeñas tienen un comportamiento complejo que gobierna los procesos dinámicos. No obstante, los tradicionales modelos basados en ecuaciones diferenciales o en diferencias no han sido capaces de reproducir este comportamiento [115]. En contraste, los modelos autómatas celulares, como el modelo tipo *forest-fire*, han sido utilizados para modelar las epidemias en poblaciones aisladas y pequeñas [115].

En el presente trabajo probamos la hipótesis de que la dinámica de rotavirus puede ser simulada por un modelo tipo *forest-fire*. Los resultados indican que el modelo capta varios aspectos esenciales de los brotes epidémicos de rotavirus de la ciudad de Melbourne, Australia.

El desarrollo de esta tesis no se inició con la utilización de los modelos autómatas celulares. En un principio, se pensó en utilizar un modelo con ecuaciones diferenciales, con el fin de reproducir los diferentes ciclos que presentan los datos (principalmente el anual y el quinquenal). Al estudiar los modelos continuos, observé que están basados en supuestos poco realistas, como la ley de acción de masas y la distribución exponencial del período infeccioso. Por ello consideré mejor plantear un modelo en ecuaciones en diferencias. De este modo,

elaboré y analicé un modelo sencillo SIS en tiempo discreto. Como este modelo y su análisis son parte del trabajo desarrollado, también lo presento en la sección de resultados.

La revisión de la literatura abarca los dos temas principales que son la biología de los rotavirus y la teoría de los modelos epidémicos, también se incluyen en la revisión apartados específicos sobre los modelos epidémicos de rotavirus y el modelo tipo *forest-fire*. Los resultados y la discusión están juntos en una misma parte, ya que considero que en trabajos teóricos es más conveniente discutir los resultados a la vez que se presentan.

Se anexan a esta tesis el artículo publicado del modelo autómatas celular de rotavirus y un artículo preparado para su publicación sobre un modelo SEIRS en diferencias que elaboré y analicé de manera numérica, antes de trabajar con el modelo autómatas celular.

## 2. Revisión de literatura

### 2.1. Rotavirus

Rotavirus es el principal agente etiológico de la diarrea infecciosa aguda en niños menores de 5 años. Los cuadros de gastroenteritis por rotavirus varían desde los casos regulares que solo necesitan cuidados en casa hasta aquellos muy graves en los que puede ocurrir la muerte infantil. En los países industrializados y en los países en vías de desarrollo la incidencia de la infección es similar, sin embargo la mayoría de las muertes causadas por rotavirus sucede en los países en vías de desarrollo. Se ha estimado que en el mundo, cada año rotavirus causa aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que solo requieren cuidados caseros, 25 millones de visitas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y de 352 000 a 592 000 muertes [109]. Estos datos justifican el porqué en los últimos años ha habido un gran interés en el desarrollo de vacunas que ayuden al control de esta enfermedad.

#### Clasificación y estructura

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae*. Los miembros de esta familia tienen las siguientes propiedades comunes [57]:

- geometría icosaédrica;
- no están envueltos por una membrana lipídica;
- el genoma está compuesto por segmentos de RNA de doble cadena;
- el RNA genómico no es infeccioso *per se* en ausencia de las proteínas virales;

- contiene todas las enzimas necesarias para la producción de sus RNAs mensajeros;
- contiene todas las enzimas necesarias para la producción de sus RNAs mensajeros;
- la replicación viral se lleva a cabo exclusivamente en el citoplasma de la célula.

Los viriones de los rotavirus contienen 11 segmentos de RNA de doble cadena (dsRNA), cada segmento codifica para una proteína excepto el segmento 11 que codifica para dos. De estas doce proteínas 6 son estructurales (VP) y las otras 6 son no estructurales (NSP). Por medio de la criomicroscopía electrónica (crio-ME) y de la reconstrucción de imágenes se ha propuesto la estructura detallada de los rotavirus que se muestra en la figura 1. Las partículas virales tienen aproximadamente 75 nm de diámetro y geometría icosaédrica. El virión maduro está compuesto por tres capas concéntricas de proteína que engloban al genoma viral, estas partículas se conocen como TLP por las siglas en inglés (*Triple-Layered Particles*). Las partículas que carecen de la capa externa que se conocen como DLP (*Double-Layered Particles*) no son infecciosas pero son transcripcionalmente activas. Por último, las partículas que carecen de la capa externa y de la capa intermedia que se conocen como SLP (*Single-Layered Particles*) constituyen la nucleocápside y son capaces de replicar el genoma [91]. La nomenclatura y localización de las proteínas estructurales de rotavirus referidas en los siguientes párrafos se muestra resumida en el cuadro 1.

Dentro de la nucleocápside, formada principalmente por la proteína VP2, se encuentran los 11 segmentos del dsRNA, La cubierta de la nucleocápside consiste de 120 moléculas de VP2 organizadas en 60 dímeros en una malla icosaédrica. Esta organización es única y sólo se ha observado en los virus con dsRNA. Esta es la característica más con-

Localización	Proteína	No. de moléculas por partícula	Otras propiedades
Capa externa	Glicoproteína VP7	260 trímeros	Espículas bilobuladas, anclada en VP6
Capa externa	VP4	60 dímeros	
Capa intermedia	VP6	260 trímeros	Es la más abundante Su cara interna se asocia a VP1, VP3 y el RNA
Capa interna	VP2	60 dímeros	
Núcleo	VP1 y VP3	12 de cada una	Interactúan con el genoma junto con VP2

Cuadro 1: Localización de las proteínas estructurales de rotavirus.

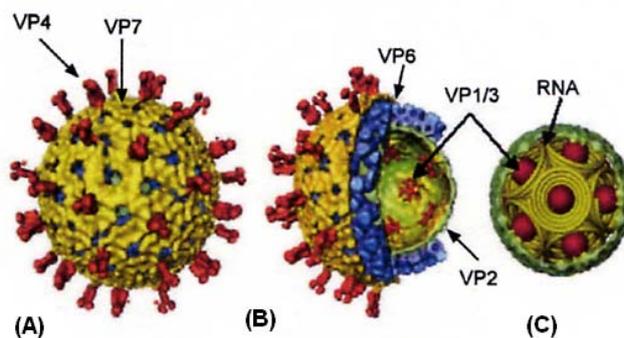


Figura 1: Estructura de rotavirus. (A) Reconstrucción de la partícula completa (TLP, "Triple layered particle"). (B) Vista de un corte transversal de la TLP que muestra la capa intermedia (VP6, azul) y la capa interna (VP2, verde). (C) Esquema de la organización del genoma de rotavirus. Los segmentos del genoma están representados como espirales cónicas invertidas que rodean a las enzimas de transcripción (mostradas como bolas rojas). Representación tomada de [78].

servada en todos los miembros caracterizados estructuralmente de la familia Reoviridae. Cada subunidad de VP2 tiene los extremos N-terminales de cara al genoma viral. Los residuos N-terminales de la proteína VP2 tienen la capacidad de unirse tanto al RNA como a las proteínas VP1 y VP3 [111]. De las proteínas VP1 y VP3 existe sólo una molécula en cada vértice del icosaedro. La proteína VP1 es la RNA polimerasa dependiente de RNA y la VP3 es una guanilil-metil transferasa del RNA viral, por lo tanto VP1-VP3 forman el complejo enzimático de transcripción. De acuerdo a los estudios de crio-ME el dsRNA forma una estructura dodecahédrica en la que la doble hélice de RNA por un lado interactúa con la VP2 y por otro rodea al complejo de transcripción localizado en los vértices del icosaedro. Se piensa que esta organización única proporcionada principalmente por la conformación de VP2 evolucionó con el fin de cumplir con el doble propósito de localizar de manera apropiada al complejo enzimático de transcripción y organizar el genoma, de este modo se facilitó la transcripción de estos virus [78]. En la fig. 1(C). se muestra un esquema del modelo propuesto para la organización de la nucleocápside.

La proteína VP6 forma la capa intermedia, cubre a la nucleocápside y no tiene propiedades enzimáticas, pero es indispensable para que las DLP sean transcripcionalmente activas. Las proteínas de la capa externa VP4 y VP7 son las responsables de la adhesión y penetración del virus a la células como se explica más adelante.

Otra característica de la estructura de los rotavirus es la presencia de 132 canales acuosos que atraviesan las dos capas externas, estos canales han sido clasificados en tres grupos (I, II y III) de acuerdo a sus características de simetría y tamaño [91].

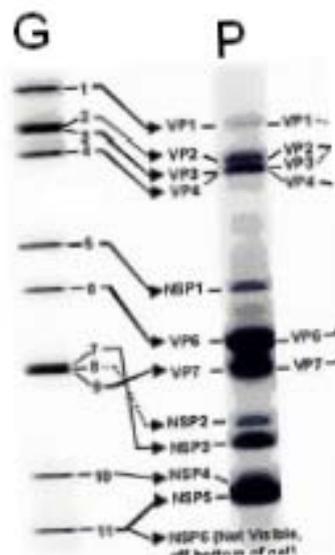


Figura 2: Corrimientos electroforéticos del genoma (G) y de las proteínas (P) de rotavirus. Se muestra la asociación entre los segmentos del RNA viral y la proteína que codifica. El segmento de la proteína NSP6 no se alcanza a observar.

Actualmente se sabe para que proteína codifica cada segmento del RNA de rotavirus esta información se presenta esquemáticamente en la figura 2.

### Adhesión, penetración y desnudamiento

En la penetración de rotavirus a la célula intervienen diferentes dominios de las proteínas de la capa externa VP4 y VP7. La proteína VP4 tiene 776 aminoácidos y forma los homodímeros bilobulados de las espículas del virión. VP4 también es importante en otros procesos como la hemaglutinación y la neutralización [52]. Del tratamiento de VP4 con tripsina se obtienen dos fragmentos llamados VP5 y VP8. Diversas evidencias han mostrado que la proteólisis de VP4 es un evento clave para la internalización eficiente de rotavirus en las células, esto es particularmente relevante si se considera que rotavirus se reproduce en los

enterocitos del intestino delgado, en donde hay un ambiente rico en proteasas. Por ejemplo se ha observado que el rompimiento proteolítico de VP4 aumenta la infectividad varias veces y facilita la penetración del virus [8, 52]; además, experimentos *in vitro* demostraron que las partículas activadas por proteólisis y el fragmento VP5 recombinante tienen actividad lipofílica [45, 122], lo que sugiere que en VP4 puede existir un dominio de fusión similar al de los virus envueltos.

La proteína VP7 es una proteína de 326 aminoácidos que se une al calcio y forma la capa externa del virión. VP7 es una proteína glicosilada que tiene dos regiones hidrofóbicas en su extremo N-terminal. La figura 3 muestra esquemáticamente las características estructurales de VP4 y VP7 [92].

La existencia de receptores celulares específicos para la adhesión de rotavirus se sospechó a partir de la observación de que este virus infecta *in vivo* exclusivamente a los enterocitos maduros de las puntas de las vellosidades del intestino delgado. Sin embargo, reportes recientes indican que durante la infección puede haber una diseminación extraintestinal del virus [32], lo cual sugiere un rango más amplio de tejidos susceptibles al que se había considerado antes. *In vitro* rotavirus se adhiere a una amplia variedad de líneas celulares, aunque solo un subconjunto de éstas se infecta de manera eficiente. Se piensa entonces que la adhesión de rotavirus a la célula es promiscua y que la interacción con los receptores responsable de la penetración ocurre probablemente en un paso post-adhesión [92].

Se han identificado como receptores celulares de rotavirus al ácido siálico (AS o ácido N-acetilneuramídico), las integrinas  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha x\beta 2$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$  y la proteína de

Receptor celular	Proteína viral (VP)	Motivo y dominio de VP	Posición de
			los aa en VP
Integrina $\alpha 4\beta 1$	VP7	LDV	237-239
Integrina $\alpha x\beta 2$	VP7	GPR	253-255
Integrina $\alpha v\beta 3$	VP7	CNP	161-169
Integrina $\alpha 2\beta 1$	VP4	DGE en dominio VP5	308-310
Integrina $\alpha 4\beta 1$	VP4	IDA en dominio VP5	538-540
hsc70	VP4	KID en dominio VP5	642-645

Cuadro 2: Receptores celulares de rotavirus. Se indica también el ligando correspondiente en la proteína viral y su localización.

choque térmico hsc70 [31, 63, 67, 146, 147]. El virus utiliza el dominio VP8 de VP4 para unirse al AS. Las proteínas VP4 y VP7 contienen motivos (secuencias de tripéptidos) por medio de los cuáles se unen a las integrinas y a la hsc70 (ver cuadro 2 y figura 3). Cabe recordar que las integrinas son una familia de proteínas heterodiméricas compuestas por una subunidad  $\alpha$  y una subunidad  $\beta$ , que se encuentran en la membrana celular. Las integrinas participan en las interacciones de la célula con la matriz extracelular y en las interacciones célula-célula.

Se piensa que para entrar a la célula el rotavirus interactúa secuencialmente con sus receptores. Las evidencias que apoyan esta hipótesis son resultado de múltiples experimentos que utilizaron diferentes estrategias. De los resultados de estos experimentos se ha propuesto la secuencia de eventos que se describen en los siguientes párrafos [92].

La etapa inicial de la adhesión necesita receptores que contienen ácido siálico. Las cepas de rotavirus pueden ser neuraminidasa (NA) sensibles o NA resistentes, es decir cepas en las que la infectividad se disminuye significativamente (sensibles) o no se altera (resistentes) si las células a infectar son tratadas con NA (enzima que hidroliza al AS). La mayoría de las cepas de rotavirus, incluyendo las de origen humano son NA resistentes. Pero

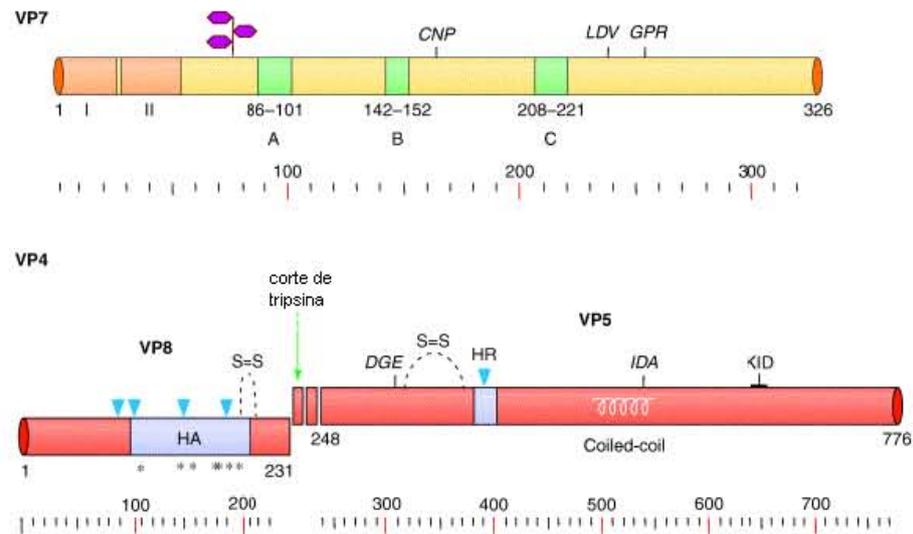


Figura 3: Características estructurales de las proteínas de la capa externa de rotavirus. En VP7, I y II denotan las regiones hidrofóbicas del extremo N-terminal, los tres hexágonos indican el sitio de glicosilación. Los anticuerpos neutralizantes contra VP7 han sido mapeados en tres principales dominios antigénicos denotados por A, B y C. En VP4, HA indica el dominio de hemaglutinación, los asteriscos indican los aminoácidos que se ha demostrado que son importantes en la unión al AS, las flechas azules indican posiciones en donde se ha mapeado la unión de anticuerpos monoclonales neutralizantes, S=S indica los puentes disulfuro, HR indica la región hidrofóbica, y también se muestra la región que puede formar parte de la estructura "coiled-coil". En ambos esquemas se muestran los motivos de unión a los receptores (representación de [92]).

se sabe que los compuestos celulares que contienen AS pueden o no ser sensibles a la NA, por lo tanto la resistencia a la NA no implica que estas cepas no utilicen como receptor al AS. Por ejemplo el gangliósido GM1 (resistente a neuraminidasa) fué descrito como el receptor para las cepas de rotavirus de origen humano KUN y MO neuraminidasa resistentes [68].

El virus se une al receptor con AS, probablemente un gangliósido, mediante el fragmento VP8 de la VP4. La interacción inicial del virus con el AS probablemente induce un sutil cambio conformacional en VP4 que le permite al virus interactuar con el dominio I de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  por medio de su motivo DGE en VP5. En las cepas que aparentemente no utilizan AS, se propone que VP4 está en la conformación apropiada para la interacción con la integrina  $\alpha 2\beta 1$ . Después de éstas uniones iniciales, ocurren por lo menos una (y puede ser que hasta 3) interacciones adicionales. Estas interacciones utilizan a las proteínas virales VP5 y VP7, las integrinas  $\alpha v\beta 3$  y  $\alpha x\beta 2$ , y la proteína de choque térmico hsc70. No ha sido esclarecido aún el que estas interacciones sucedan secuencial o alternativamente (ver [92] para consultar más detalles).

Se ha observado que la infectividad de rotavirus es bloqueada parcialmente por inhibidores metabólicos de la N-glicosilación y de la síntesis de lípidos, además que se disminuye considerablemente por la eliminación del colesterol de la membrana celular [75]. Con base en estos hallazgos se ha sugerido que los microdominios lipídicos de la membrana ricos en colesterol y esfingolípidos pueden estar involucrados en la entrada del virus a la célula. La participación de estos microdominios lipídicos, conocidos como balsas lipídicas, está también apoyada por la observación de que el gangliósido GM1 (portador de AS), las subunidades  $\alpha 2$  y  $\beta 3$  de las integrinas y la hsc70 están todas asociadas con estos microdo-

minios lipídicos, además de que se ha visto que las partículas virales también se asocian con las balsas lipídicas en sus primeras interacciones con la célula [96].

Los subsecuentes pasos que llevan a la internalización del virus y la pérdida de la capa externa todavía no se conocen con claridad. Existe la controversia entre la endocitosis o la penetración directa por la membrana celular. Las evidencias parecen apoyar más el modelo de la penetración directa. Con base en estudios cristalográficos y de crio-ME, últimamente se ha propuesto un modelo en el que la penetración es función de los cambios conformacionales de la proteína VP4. De acuerdo a este estudio la VP4 tiene la habilidad de adoptar tres cambios conformacionales. Una es una forma precursora inactiva, la segunda es una forma iniciadora, que le permite la unión a los receptores y por último una conformación de doblamiento que se asemeja a la de las proteínas de fusión de los virus envueltos. Esta última conformación es la que le permite la penetración y puede ser que desencadene el desnudamiento del virión [44].

Al penetrar el virus dentro de la célula pierde la capa externa, este proceso de desnudamiento es necesario para obtener las partículas de doble capa que en el medio citoplásmico son transcripcionalmente activas. Se ha observado que los cambios conformacionales en VP7 que permiten el desnudamiento están mediados por calcio [33, 43]. Al parecer el mecanismo de desnudamiento está muy relacionado con el de la penetración.

### **Transcripción, traducción y replicación**

Una vez que las partículas entran a la célula y pierden su capa externa, en las DLPs se inicia la transcripción para sintetizar los 11 RNA mensajeros (mRNA). Algunos estudios han demostrado que las interacciones entre la capa intermedia de VP6 y la capa interna

de VP2 son determinantes en la transcripción. La elegante organización y arquitectura de las DPLs está coordinada de tal manera que asegura múltiples y repetidas vueltas de transcripción. La síntesis de los mensajeros virales la efectúan la RNA polimerasa VP1 y la proteína VP3. Los mensajeros recién sintetizados son expulsados por los canales tipo I que atraviezan las dos capas y están localizados en los vértices del icosaedro. Las cadenas de RNA sintetizadas tienen la doble función de servir como mensajeros para la síntesis de proteínas y como molde para la replicación [78].

Los mRNA de rotavirus contienen la estructura de CAP (metil guanósina) en su extremo 5', pero a diferencia de la mayoría de los mRNA celulares, no tienen poli(A) en su extremo 3'. En las células sólo los mensajes poliadenilados y con CAP son traducidos de manera eficiente. Esto se efectúa por el reconocimiento del 5' CAP por el factor celular eIF4E y del extremo poli(A) por la proteína PABP (poly-A binding protein). Posteriormente interviene el factor celular eIF4G, el cuál es responsable de entregar los mensajes con cap y poliadenilados en los ribosomas. Los rotavirus suplen la deficiencia del extremo poli-A, que impediría la traducción eficiente de sus mensajeros, utilizando una secuencia consenso en su extremo 3' que específicamente se une a la proteína viral no estructural NSP3. Esta proteína se une a la secuencia consenso en su extremo N-terminal, mientras que el extremo C-terminal interactúa con eIF4G con una afinidad mayor a la de la PABP, propiciando así un aumento selectivo de la traducción de los mensajeros del virus. La proteína viral NSP3 es un homo-dímero con una interface dimérica excepcionalmente grande que se une a la secuencia consenso (5'-GUGACC-3') ocultándola casi por completo en una hendidura muy profunda, esto hace que la unión de NSP3 además de promover la traducción también

impida la degradación de los mensajeros virales por las nucleasas celulares [78, 91, 110].

Los mensajeros virales son traducidos tanto en polisomas unidos al retículo endoplásmico como en polisomas libres. Al producirse una masa crítica de proteínas virales se forman grandes inclusiones citoplásmicas llamadas viroplasma. En estos viroplasma es donde se supone que se efectúa la replicación del RNA y el ensamblaje de la nucleocápside. Varios estudios tanto *in vivo* como *in vitro* indican que las proteínas no estructurales que intervienen en la replicación y el ensamblaje son la NSP2 y la NSP5 [135]. Se ha propuesto que estas dos proteínas son las responsables de formar los viroplasma, ya que su expresión en un sistema heterólogo resulta en la formación de estructuras muy similares a los viroplasma.

Se ha demostrado que la NSP2 forma octámeros y estos octámeros tienen múltiples funciones. Por ejemplo, se unen inespecífica y cooperativamente al RNA de cadena sencilla (ssRNA). Además, los octámeros de NSP2 tienen la capacidad de desestabilizar la doble hélice del dsRNA, esta actividad desestabilizante es independiente de  $Mg^{2+}$  y de ATP y es diferente de las helicasas típicas. NSP2 también tiene actividad de NTPasa dependiente de  $Mg^{2+}$  que puede hidrolizar cualquiera de los cuatro NTP's a NDP's. Los experimentos realizados con NSP2 recombinante y NTP's marcados radioactivamente indicaron que de la hidrólisis de los NTP's se obtiene la NSP2 fosforilada. Sin embargo, la NSP2 recuperada de las células infectadas carece de grupos fosfato. Por lo tanto los grupos fosfato generados por la función NTPasa deben ser transferidos rápidamente de NSP2 a otra proteína viral o eliminados por las fosfatasas celulares. Con base en estas observaciones se ha propuesto que la NSP2 puede funcionar como un motor molecular para facilitar el empaque del genoma

utilizando la energía liberada de la hidrólisis de ATP [78].

La proteína NSP5 es la más grande de las dos proteínas codificadas por el segmento 11 del RNA, es una proteína que forma dímeros, altamente ácida y rica en residuos de treonina y serina. En la célula infectada NSP5 está glicosilada y existe en dos formas hipo e hiperfosforilada. Se ha demostrado que NSP5 forma complejos con VP1 y NSP2 [1]. NSP5 se une tanto al ssRNA como al dsRNA de una forma no específica [137]. Por medio de la expresión transitoria de las proteínas virales en células no infectadas se demostró que NSP5 y NSP2 son necesarias y suficientes para la formación de los viroplasmos [53]. En un experimento reciente, utilizando RNAs de interferencia cortos (*short interfering*, siRNAs, ver párrafo siguiente), se bloqueó la expresión del segmento 11 del genoma de rotavirus, al no producirse NSP5 se inhibió la producción de viroplasmos y se disminuyó la producción de otras proteínas virales, la síntesis de dsRNA y la producción de partículas infecciosas, los resultados de este experimento constataron la importancia de NSP5 en el ensamblaje de los viroplasmos y la replicación de rotavirus [22].

La existencia de RNA de interferencia que es un mecanismo de defensa celular ubicuo, ha sido aprovechada como una herramienta en el estudio de la función de las proteínas virales en la replicación como se ejemplifica en el párrafo anterior. Esta tecnología consiste en utilizar dsRNA cortos de 21 a 22 nucleótidos (siRNAs) para dirigir la degradación de los mRNA por medio del reconocimiento de la secuencia [49]. Este proceso se efectúa por la incorporación del siRNA a un complejo de nucleasas (*RNA-induced silencing complex*) en el cuál se separan las dos cadenas, facilitando el enlace del siRNA al mRNA complementario. El mRNA es degradado y en consecuencia se bloquea la producción de la proteína

codificada.

La metodología de los siRNA fue recientemente utilizada para tratar de dilucidar los mecanismos que hacen que las proteínas virales se acumulen en los viroplasmos así como también para establecer el origen de los mRNA que sirven como moldes para la replicación del genoma de rotavirus. En estos experimentos se utilizaron siRNA específicos para los genes 9, 5 y 8 que codifican para las proteínas VP7, NSP1 y NSP2, respectivamente. En estos experimentos se observó que el bloqueo de la síntesis de NSP2 disminuyó a niveles básicos la cantidad de los 11 segmentos de mRNA. También se vieron reducciones significativas en la producción de dsRNA, de proteínas virales y de la progenie de viriones. Esto es, todos los procesos del ciclo de replicación del virus fueron inhibidos al silenciar la expresión del gene 8 que codifica para NSP2. En contraste el silenciamiento de NSP1 y VP7 no tuvo efecto en la replicación, este resultado fue inusitado para los investigadores, ya que se esperaba que al degradar los mRNA de estos genes necesarios para la traducción, se perdiera su función como plantillas para la replicación. Esto sugirió que las cadenas de mRNA localizadas fuera de los viroplasmos son las que se utilizan para la traducción y son susceptibles a la degradación por siRNAs, mientras que las cadenas que se encuentran dentro de los viroplasmos y se utilizan en la replicación no son susceptibles a la interferencia del RNA. Anteriormente se pensaba que los mRNA sintetizados en el citosol eran transportados hacia los viroplasmos para que pudieran ser replicados. Sin embargo los resultados de estos experimentos y la incapacidad de identificar a las proteínas transportadoras sugieren que las cadenas de mRNA que sirven de molde para la replicación son sintetizadas dentro de los viroplasmos [129].

A partir de los resultados descritos en los párrafos anteriores se propuso el siguiente

modelo para la replicación de rotavirus: después de la penetración del virión y de la pérdida de la capa externa, las DLP's inician la transcripción dentro del citoplasma, originando la síntesis de los RNA mensajeros que son incorporados a los polisomas y traducidos para producir las proteínas virales. Por lo menos algunas de las DLP's sirven como focos para la acumulación de proteínas virales recién hechas dentro de los viroplasma. Los transcritos producidos por las DLP's en el viroplasma son capturados por una o más de las proteínas virales capaces de unirse al RNA que se acumulan en estas inclusiones (por ejemplo NSP2, NSP5, VP1 y VP2). Los mensajeros capturados sirven como templados para la replicación y ensamblaje de los nuevo núcleos y DLP's. Cuando el nivel de transcritos dentro del viroplasma excede la capacidad de las proteínas de unirse al RNA, los mensajeros escapan para poder ser incorporados a los polisomas. De esta manera se aumenta la expresión viral produciendo las proteínas necesarias para que a su vez se aumente el número y tamaño de los viroplasma. Así, el desarrollo de los viroplasma se vuelve un proceso autoregulador controlado por la capacidad de las proteínas que se unen al RNA para capturar los mensajeros hechos por las DLP's dentro de las inclusiones [129].

### **Presentación clínica**

La primera infección por rotavirus generalmente ocurre en niños entre los seis meses y los dos años de edad, aunque ocasionalmente se han reportado casos en niños menores de seis meses. La típica presentación clínica de una infección por rotavirus es fiebre y vómito por dos o tres días seguidos de diarrea no sanguinolenta. Especialmente cuando está asociada con vómito, la infección puede precipitar una deshidratación severa y poner en riesgo la vida del paciente. Las reinfecciones generalmente cursan con síntomas menos

<b>Factores virales</b>	<b>Factores del hospedero</b>
1) Algunos alelos de VP4 se han asociados con la enfermedad asintomática [59]. 2) Las cepas del virus pueden estar atenuadas [69]. 3) Las cepas parecen estar adaptadas al crecimiento en especies particulares de hospederos [20].	1) La desnutrición aumenta la severidad [133]. 2) La presentación de síntomas depende de la edad [66]. 3) La expresión de proteasas depende de la edad, la infectividad de RV requiere del rompimiento de VP4 por proteasas que están ausentes en los recién nacidos [103]. 4) La expresión de mucinas intestinales y el reemplazo de las células epiteliales son ambos dependientes de la edad y se ha visto que afectan la infectividad de RV [145].

Cuadro 3: Factores que pueden afectar la severidad de la infección por rotavirus (RV).

severos que los de la primera infección.

La infección en adultos también ha sido reportada. Entre los adultos la infección ha sido asociada con un amplio espectro de manifestaciones (diarrea, vómito, dolor de cabeza, malestar, anorexia, fiebre, escalofríos y náuseas) y de grados de severidad que van desde las infecciones asintomáticas hasta las que han requerido hospitalización [5]. No obstante, en los estudios hechos en adultos infectados voluntariamente la presentación de síntomas fue poco frecuente [139, 140].

Como se mencionó, algunas infecciones por rotavirus son asintomáticas. Este hecho sugiere que factores tanto del virus como del hospedero pueden afectar la severidad, algunos de estos factores se enlistan en el cuadro 3 [114].

### **Patogénesis**

Las células que forman el epitelio del intestino delgado son generalmente de dos tipos: enterocitos y células de las criptas. Los enterocitos de las vellocidades son células

maduras no proliferativas que están diferenciadas para funciones de absorción y digestivas. Las células de las criptas son las progenitoras de los enterocitos, no tienen funciones absorbentes y secretan activamente  $\text{Cl}^-$  al lumen intestinal. Rotavirus se multiplica en los enterocitos maduros de las puntas de las vellosidades del intestino delgado. La infección por rotavirus altera las funciones del intestino delgado produciendo diarrea. Entre los mecanismos que pueden inducir la diarrea se encuentran la malabsorción, la actividad enterotóxica de la proteína viral NSP4, la estimulación del sistema nervioso entérico y la isquemia [114].

Durante la replicación viral algunos eventos intracelulares, probablemente mediados por la acción de la proteína no estructural NSP4, causan una liberación de  $\text{Ca}^{+2}$  del retículo endoplásmico [99]. El aumento de las concentraciones de  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  desencadena una serie de eventos que llevan a la lisis de la célula. Entre estos eventos están la desorganización de la red de microvellosidades del citoesqueleto, la disminución de la expresión de disacaridasas y otras enzimas en la superficie apical [82], una inhibición general del sistema de cotransporte de Na-soluto y la necrosis [39]. La consecuencia de estos eventos es una malabsorción, que a su vez resulta en el tránsito hacia el colon de un bolo con carbohidratos, grasas y proteínas mal digeridas. El bolo indigesto es osmóticamente activo y el colon es incapaz de absorber agua suficiente provocando la diarrea osmótica [114].

La liberación de NSP4 de las células infectadas permite que ocurran efectos paracrinos en las células no infectadas. La NSP4 se une a estas células por medio de un receptor específico y desencadena una cascada de eventos que conduce a la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplásmico y por lo tanto al aumento de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  [7]. Si la NSP4 actúa sobre los enterocitos, uno de los resultados es la ruptura de las uniones intercelulares y la consecuente

permeabilidad paracelular. Si la NSP4 actúa sobre las células de las criptas, el aumento en la  $[Ca^{2+}]_i$  activa el transportador de  $Cl^-$  y conduce a efusión de agua, lo que produce la diarrea por secreción [103].

El sistema nervioso entérico (SNE) puede ser otro posible blanco para la proteína NSP4, aunque esto no se ha demostrado. Hay evidencias de que el SNE también interviene en la diarrea, pues en experimentos con tejido intestinal infectado, se ha visto que la utilización de bloqueadores del SNE (como la lidocaína, tetrodoxina y mecamilamida) puede cambiar la presencia de una secreción neta por la de una absorción neta [94]. En experimentos con animales infectados también se ha observado que la administración repetida de lidocaína reduce significativamente la pérdida de líquidos [94].

Por otro lado se ha observado que la infección por rotavirus estimula la producción de citocinas, sin embargo poco se conoce sobre el papel de éstas en la patogénesis de la enfermedad o en la inmunidad. En células epiteliales y/o en modelo de ratón se ha demostrado la estimulación de la producción de quimocinas CXC y CC (IL-8, RANTES, IP-10,  $GRO\gamma$ , GM-CSF) [24, 120, 128]. También se han encontrado niveles altos de interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , IL-10 y del factor de necrosis de tumores  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en el suero de niños con diarrea por rotavirus [9, 81]. En un estudio reciente se investigó la relación entre los niveles de diferentes citocinas en el suero de niños con rotavirus y los síntomas de la enfermedad. Se encontró una asociación entre IL-6 y TNF- $\alpha$  y la presencia de fiebre en la fase aguda. También se encontró una asociación entre la sobreproducción de TNF- $\alpha$  y mayor número de episodios diarreicos, esto se puede deber a la habilidad de TNF- $\alpha$  para inducir un aumento de la secreción de  $Cl^-$  en las células epiteliales. La IL-2 y el IFN- $\gamma$

se produjeron predominantemente 4 días después de la infección. Debido a que la IL-2 es producida por células T activadas por antígeno y el IFN- $\alpha$  por macrófagos, células T y células NK, estas citocinas representan una segunda oleada de la respuesta del hospedero. La observación de que la IL-2 y el IFN- $\alpha$  se encontraron negativamente asociados con los síntomas (episodios diarreicos o vómito) sugiere que estas citocinas son mediadoras de la actividad viral y ayudan a la recuperación del paciente [81]. Recientemente se ha reportado que la citocina osteopontina puede regular la severidad de la diarrea por rotavirus, pues se encontró que la infección por rotavirus causó un marcado incremento en la producción de esta citocina, además de que en los ratones genéticamente deficientes para la producción de la osteopontina la enfermedad fue más prolongada [121].

Otro aspecto de la infección por rotavirus que se ha analizado últimamente es el de la infección extraintestinal. A partir de casos esporádicos que indican que la infección por rotavirus puede tener muy raras secuelas sistémicas se han hecho varias investigaciones sobre la posibilidad de la invasión de otros órganos. Se ha demostrado que en niños puede haber antigenemia, lo que significa que los antígenos virales y/o las partículas de alguna manera llegan a la circulación [17]. En experimentos con animales infectados se han detectado antígenos virales en el suero y viremia. Aunque la viremia no se ha demostrado en niños, es probable que ocurra y que por lo tanto sea la responsable de las secuelas observadas en otros tejidos. Sin embargo, los datos de los experimentos con animales indican que las secuelas de la viremia son muy raras, ya que por ejemplo en un experimento el 100% de los animales infectados mostraron viremia y sólo el 25% tuvieron infección hepática [17, 104]. En este aspecto de la infección sistémica todavía quedan muchas cuestiones sin resolver, como por

ejemplo la vía por la cuál los virus llegan a la circulación, o si la viremia contribuye de alguna forma a la patogénesis de la infección promedio en donde no hay secuelas extraintestinales.

### **Inmunidad contra rotavirus**

En una respuesta inmunitaria típica contra una infección viral se desarrollan la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa específica [119]. La inmunidad innata surge en los primeros días de la infección y juega un papel importante en la patogénesis y en la inmunidad específica. Los principales mecanismos de la inmunidad innata son las señales proinflamatorias y la producción rápida de citocinas. Las citocinas, entre la cuáles también se encuentran las quimocinas, pueden tener actividades proinflamatorias y antiinflamatorias y contribuir a la patogénesis o a la protección contra la enfermedad viral. En contraste, la inmunidad adaptativa específica aparece más tarde, esta respuesta protege al hospedero utilizando células T citotóxicas específicas, anticuerpos y citocinas.

La infección por rotavirus estimula las respuestas humoral y celular. Sin embargo, el hecho de que los niños con una infección por rotavirus típica se recuperen de la enfermedad en la primera semana, antes de que los linfocitos T o los anticuerpos específicos estén completamente desarrollados, sugiere que la inmunidad innata dada por las citocinas es importante en la recuperación temprana de la enfermedad. Las células epiteliales son un componente activo en la respuesta inicial a la infección por rotavirus ya que se ha comprobado que secretan quimocinas ante la estimulación por el virus [120]. No obstante, poco se sabe sobre el papel de las citocinas en la patogénesis de la enfermedad o en la inmunidad (ver sección patogénesis).

El perfil de las citocinas producidas por niños con infección natural indican que

hay una respuesta tanto de tipo Th1 como de Th2 [81]. Por otro lado, diversos estudios hechos en humanos y en otros modelos animales han mostrado que ambos tipos de células, los linfocitos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, son las efectoras de la respuesta inmunitaria inducida por rotavirus [127]. Sin embargo, la inmunidad conferida no es permanente, pues en múltiples trabajos se ha reportado la ocurrencia de reinfecciones [15, 95, 136]. En una revisión reciente de las investigaciones para determinar si la presencia de anticuerpos séricos es protectora se concluyó que si éstos se encuentran en ciertos niveles críticos pueden proteger contra la infección o pueden proteger contra la enfermedad [80]. Al parecer, la primera infección por rotavirus induce principalmente una respuesta específica contra el serotipo implicado y no protege contra posibles reinfecciones con otros serotipos. Las reinfecciones crean una respuesta más amplia en la que ya se producen anticuerpos con reacción cruzada contra distintos serotipos. Las reinfecciones por lo regular son menos severas y algunas de ellas pueden cursar asintomáticas [80].

### **Clasificación de rotavirus**

Los rotavirus están clasificados en siete grupos (A-G) con base en las especificidades antigénicas de la VP6. Dentro del grupo A se tienen cuatro subgrupos (I, II, I+II y noInoII). La mayoría de las infecciones humanas son causadas por rotavirus del grupo A, aunque se han reportado casos esporádicos y una epidemia en adultos en China por rotavirus del grupo B [29, 113]. También se han encontrado esporádicamente rotavirus del grupo C en niños [25, 79]. Además un estudio en Suecia encontró una relativamente alta prevalencia (38 %) de anticuerpos contra rotavirus del grupo C en niños y en adultos [107].

Los anticuerpos neutralizantes y protectores contra rotavirus están dirigidos prin-

principalmente contra antígenos de las proteínas de la capa externa VP4 y VP7, éstos antígenos determinan el serotipo de rotavirus. Se ha establecido un sistema de clasificación de rotavirus binario: el serotipo VP7 se denota con una G (porque VP7 es una glicoproteína) y el serotipo VP4 se denota con una P (porque VP4 es sensible a las proteasas). Se han identificado 14 serotipos (definidos por serología) G y la notación para los correspondientes genotipos (definidos por secuencia de nucleótidos) G es idéntica. Diez de los tipos G han sido aislados de humanos (G1-G6, G8-G10 y G12). Los números asignados a los serotipos y genotipos P son diferentes, por lo tanto el serotipo P se denota por una P seguida de un número y el genotipo P se denota por una P seguida de un número dentro de corchetes. Se han identificados catorce serotipos P, nueve de los cuáles se han encontrado en humanos (P1, P2A, P3, P4, P5A, P7, P8, P11 y P12) y 23 genotipos P, diez de los cuáles se han obtenido en humanos (P[3]-P[6], P[8]-P[11], P[14] y P[19]). Debido a que los genes que codifican para G y para P se segregan independientemente, se han observado varias combinaciones P-G [123].

## **Epidemiología**

La ubicuidad de rotavirus y el hecho de que la incidencia de esta infección sea similar en los países con diferentes niveles de desarrollo ha motivado las investigaciones para la producción de una vacuna efectiva, pues es claro que el mejoramiento de las condiciones sanitarias no es suficiente para controlar la propagación de esta enfermedad. Las características de la propagación espacio-temporal de rotavirus son una consideración importante para obtener vacunas de utilidad en cualquier región del mundo.

Una peculiaridad epidemiológica de la infección por rotavirus en niños es su esta-

cionalidad invernal. Sin embargo, los estudios muestran que aunque globalmente las infecciones por rotavirus son más frecuentes en los meses más fríos, la presentación de los picos epidémicos es variable y puede ocurrir en el período de otoño a primavera. Además esta estacionalidad es más clara en países con climas templados [34, 76, 112].

Aunque en algunos estudios se han encontrado repetidamente períodos en los que rotavirus no es detectable por dos o más meses consecutivos, no es claro si el virus está realmente ausente o los niveles en los que se encuentra son muy bajos para ser detectados en las muestras estudiadas [34]. En el mundo, el virus está presente todo el año, lo cuál sugiere que la transmisión a bajos niveles existe y que los humanos son un probable reservorio [34].

Rotavirus se transmite por la vía fecal-oral, aunque también se ha sugerido la transmisión por gotas suspendidas en el aire debido a que su transmisión ocurre independientemente de los niveles de higiene y de la calidad de los alimentos y el agua [34].

Otro aspecto interesante de la epidemiología de rotavirus es la distribución en el mundo de los distintos serotipos. Esta distribución fue recientemente analizada a partir de los resultados publicados de diversas encuestas epidemiológicas. Los autores tomaron los datos de 45571 cepas de rotavirus derivadas de 124 estudios de 52 países de 5 continentes. Las principales conclusiones a las que llegaron en este estudio sobre la epidemiología de los serotipos G y P son las siguientes. Las cepas con serotipos G1, G3 y G4 asociadas con el genotipo P[8], y G2 asociado con P[4] son las responsables del 88 % de las infecciones por rotavirus en el mundo. Sin embargo, al subdividir los datos por continentes o subcontinentes, se encontró que la combinación G1-P8 representa cerca del 70 % de los casos en Norteamérica, Europa y Australia, pero en Sudamérica y Asia sólo el 30 % y en Africa el

23%. Además en Africa particularmente se encontró que: la frecuencia relativa de G8 fue tan alta como la frecuencia relativa global de G3 y G4, P[6] representó aproximadamente un tercio de los genotipos P identificados y que 27% de los casos estuvieron asociados con cepas de rotavirus con combinaciones de serotipos/genotipos poco usuales como G8P[6] o G8P[4]. Otras dos observaciones interesantes fueron que en Sudamérica parece que está aumentando la importancia epidemiológica del poco común serotipo G5 y que el serotipo emergente G9 asociado con P[8] o P[6] se ha convertido en el cuarto serotipo en importancia global con una frecuencia relativa de 4.1% [123].

En las figuras 4 y 5, tomadas de este trabajo [123], se muestran las distribuciones de las combinaciones G-P global y por subcontinentes, respectivamente. En estas figuras se puede observar que en todo el mundo han sido descritas cepas con combinaciones G-P que se consideran inusuales. Los porcentajes de estas cepas inusuales fueron más altos en Africa (27%), Asia (14%) y Sudamérica (11%) que en Norteamérica, Europa y Australia (5%, 1% y 0.1%, respectivamente). Las cepas con tipos P[4]G1, P[8]G2, P[4]G3, P9G[4], P[4]G9, P[10]G9, P[6]G9, P[6]G12 o P[9]G12 pueden representar reordenamientos genéticos naturales entre varios genotipos humanos. Otras cepas inusuales como P[11]G3, P[1]G4, P[11]G4 o P[6]G6 probablemente representan un reordenamiento genético entre cepas de rotavirus humanos y animales o una transmisión directa de animal a humano como en el caso de la cepa con especificidad P[11]G10 [123].

La existencia de cepas no tipificables ha sido reportada en casi todas las encuestas epidemiológicas del mundo, independientemente de la metodología empleada. Debido a que se ha demostrado que rotavirus sufre una variación genética constante por medio de

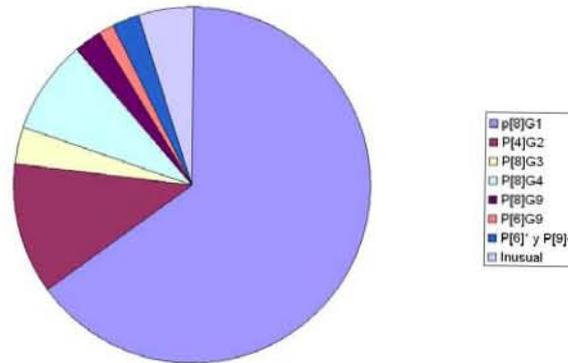


Figura 4: Distribución global de rotavirus del grupo A tipos P-G. Revisado en 124 estudios de 52 países en 5 continentes entre 1989 y 2004 por Santos y Hoshino [123]. P[6]\* indica las combinaciones de P[6] con G1, G2, G3 y G4; P[9]+ indica las combinaciones de P9 con G1 o G3.

mutaciones puntuales secuenciales ('antigenic drift'), reordenamientos genéticos ('antigenic shift'), rearrreglos genómicos o recombinación intragénica [41, 134], es esperable la emergencia de cepas que no pueden ser tipificadas por las metodologías disponibles. Con el fin de superar los problemas inherentes a las pruebas tradicionales tales como EIA (inmunoensayo enzimático) o RT-PCR, se han desarrollado nuevas metodologías como la hibridización de microarreglos de oligonucleótidos o la PCR-ELISA, ambos ensayos son rápidos, reproducibles y de alta sensibilidad [123].

Al revisar distintas encuestas también se puede observar que la incidencia individual de los serotipos puede mostrar variaciones anuales, es decir no siempre predomina el mismo serotipo; que la incidencia de los serotipos de rotavirus en diferentes regiones de un mismo país pueden ser diferentes en el mismo año y que múltiples serotipos pueden cocircular dentro de una misma región [14, 16, 88].

Por otro lado, el comportamiento epidemiológico de la infección en adultos se ha

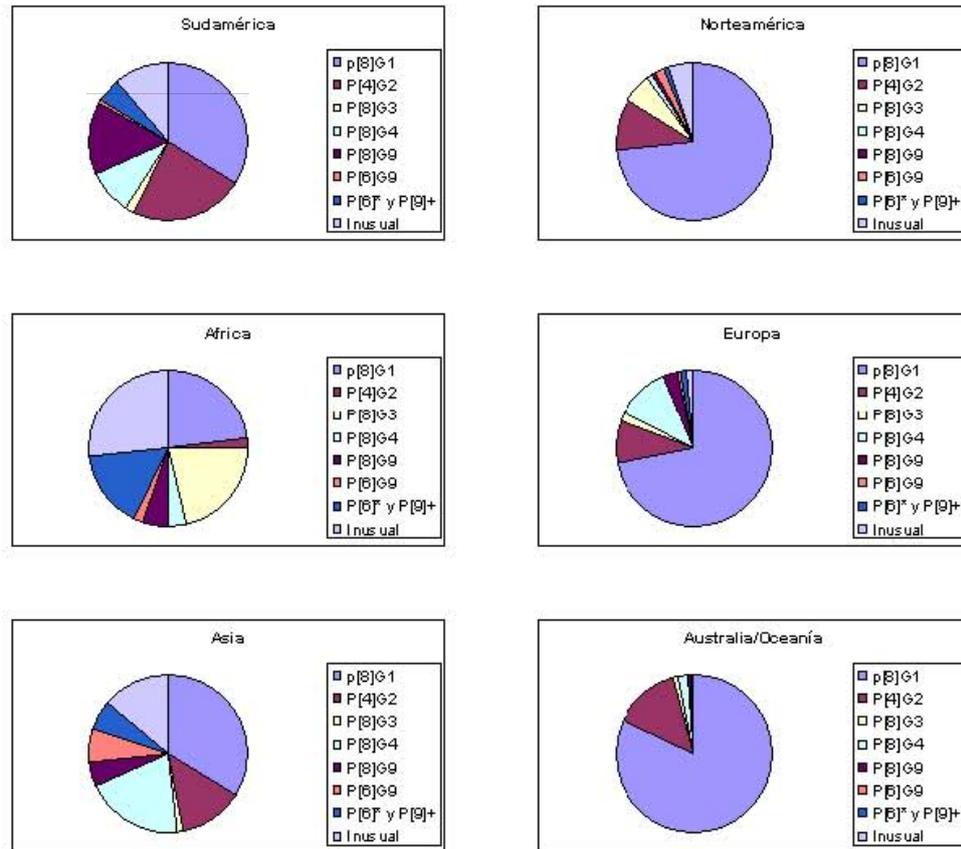


Figura 5: Distribución continental/subcontinental de las combinaciones P-G del grupo A de rotavirus humano [123].  $P[6]^*$  indica las combinaciones de  $P[6]$  con G1, G2, G3 y G4;  $P[9]^+$  indica las combinaciones de P9 con G1 o G3.

clasificado en cuatro grupos: enfermedad endémica, brotes epidémicos, gastroenteritis de los viajeros e infecciones transmitidas de los niños a los adultos [5]. Una evidencia de la infección endémica en adultos es el hallazgo de anticuerpos IgM contra rotavirus del grupo A, en muestras de suero de personas en las cuáles se estaban practicando pruebas de rutina, independientemente de la época del año. Aunque los autores atribuyeron la presencia de IgM además de la endemicidad de la infección en adultos, a una alta persistencia de los anticuerpos IgM o a reactividad cruzada [38]. Otros investigadores también han encontrado que las tasas de infección en adultos no reflejan la estacionalidad de la infección en niños [105]. También se ha observado que la contribución de la infección endémica es variable dependiendo de la localización geográfica y las características de los pacientes [5].

Los brotes epidémicos en adultos se han reportado en pequeñas comunidades cerradas, por ejemplo en una base militar en Finlandia [98], un kibbutz israelí [60] y en una comunidad indígena sudamericana [90]. Algunos brotes de rotavirus se han presentado en asilos de ancianos [70] y grupos de estudiantes [51]. Aunque no recientemente, rotavirus también se ha encontrado en algunos casos de diarrea en viajeros, especialmente entre los que visitaron el Caribe y Centro América [132, 138]. Por otro lado, los adultos que están en contacto con niños tienen un riesgo alto de contraer la infección. Esto se ha comprobado en varios estudios en padres de niños infectados, personal a cargo de niños y otros grupos que han estado en contacto con niños enfermos [87, 142].

## 2.2. Modelos epidémicos de las enfermedades infecciosas

En las últimas décadas del siglo pasado se llegó a tener la confianza de que los problemas con las enfermedades infecciosas serían eliminados muy pronto con el mejoramiento de las condiciones sanitarias, la utilización de antibióticos y los programas de vacunación. En consecuencia en los países desarrollados se prestó más importancia a las enfermedades crónico degenerativas como el cáncer o los problemas cardiovasculares, aunque en los países en desarrollo las infecciones continuaron como una de las principales causas de mortalidad. El optimismo duró poco tiempo pues en las últimas décadas hemos presenciado: 1) la emergencia de algunas infecciones como la causada por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), la hepatitis C, el virus Ebola, hantavirus o más recientemente el síndrome respiratorio severo agudo (SARS), por mencionar algunas; 2) la reemergencia de otras infecciones aparentemente controladas como la tuberculosis o la malaria; y 3) la amenaza de la diseminación deliberada de agentes patógenos como el virus de la viruela y el ántrax (bioterrorismo).

A pesar de que la mortalidad y la discapacidad anual debidas a las enfermedades infecciosas disminuyeron mundialmente en la década pasada, el impacto de las enfermedades infecciosas es todavía sustancial. Se ha estimado que globalmente ocurren 57 millones de muertes al año y que de éstas aproximadamente 15 millones (más del 25 %) son causadas directamente por infecciones [54, 144].

Si bien el origen y la evolución de los agentes etiológicos han sido suficientemente documentados en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la existencia de éstas depende de una compleja interacción de factores biológicos, sociales y económicos. Entre los factores

biológicos están la variabilidad y adaptabilidad genética de los agentes causales; entre los sociales se pueden señalar el auge del comercio internacional y de los movimientos poblacionales por razones turísticas o migratorias; y entre los económicos la ausencia de servicios básicos de saneamiento ambiental y la desnutrición.

Los modelos matemáticos se han utilizado como herramientas para analizar la diseminación y el control de las enfermedades infecciosas. Los modelos matemáticos epidemiológicos son construcciones teóricas elaboradas con el objetivo principal de proporcionar el entendimiento de los mecanismos subyacentes en la propagación de las infecciones. El conocimiento de las características de la expansión espacio-temporal de las infecciones en comunidades, regiones o países puede ayudar a establecer mejores programas de control o erradicación. Los modelos matemáticos son útiles en epidemiología porque en esta área es difícil o a veces imposible realizar experimentos con controles para la contrastación de hipótesis. En cambio es relativamente más sencillo realizar experimentos computacionales en los que se prueben teorías, se determine la sensibilidad al cambio en los valores de los parámetros o se investigue cuáles son los parámetros relevantes en la dinámica de una enfermedad específica.

La aplicación de las matemáticas al estudio de las enfermedades infecciosas se inició con un estudio de Daniel Bernoulli en 1760. Con el fin de influir en las políticas públicas, Bernoulli utilizó un modelo con una ecuación diferencial ordinaria para evaluar la efectividad de la aplicación del virus de la viruela de las vacas (vacunación) contra la viruela humana. Más tarde aparecieron los trabajos que sentaron las bases de la epidemiología matemática moderna. Estos trabajos pioneros en los que se comenzaron a utilizar los

modelos compartamentales publicados entre 1900 y 1935 se deben principalmente a Sir R.A. Ross, W.H. Hamner, A.G. McKendrick y a W.O. Kermack. Un ejemplo particularmente interesante es el trabajo de Ross quien recibió el segundo Premio Nobel de medicina por su demostración de la dinámica de la transmisión de la malaria entre los mosquitos y los humanos. Aunque su trabajo fue aceptado inmediatamente por la comunidad médica, su utilidad práctica fue descartada por la idea de la imposibilidad de terminar completamente con la población de mosquitos. Dos eventos llevaron al éxito en la ayuda para el control de la malaria, el primero fue que Ross formuló un modelo en el que predijo que los brotes de malaria se podían evitar si la población de mosquitos se reducía por debajo de un nivel umbral y el segundo que ésta conclusión se comprobó en los ensayos de campo [19].

A partir de estos trabajos y sobre todo desde la segunda mitad del siglo XX han aumentado mucho las publicaciones acerca de la epidemiología matemática. En la vasta literatura sobre modelos epidémicos podemos encontrar modelos determinísticos y modelos estocásticos. A su vez los modelos determinísticos o estocásticos pueden ser planteados en tiempo continuo o en tiempo discreto. Más recientemente la epidemiología está incluyendo modelos de redes y modelos de lálices con base en los conceptos de autómatas celulares. A continuación se describen las características básicas de los diferentes tipos de modelos epidémicos.

### **Modelos determinísticos**

Con el fin de introducir los conceptos básicos utilizados en los modelos determinísticos describiré los modelos epidémicos más sencillos y clásicos. Un modelo determinístico sencillo fue propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 [86]. En este modelo la población

se divide en tres clases mutuamente excluyentes o compartimentos, de ahí el nombre de modelos compartimentales. Las clases se denotan con las siglas S, I, R que indican las clases de susceptibles, infectados o recuperados, respectivamente. Las variables del modelo son:

$S(t)$  que denota el número de susceptibles, es decir el número de personas que no han sido infectadas todavía, en el tiempo  $t$ ;

$I(t)$  que denota el número de infectados en el tiempo  $t$ , los cuáles se supone que son infecciosos y capaces de contagiar la infección;

$R(t)$  que denota el número de personas que estuvieron infectados y han sido retirados de la posibilidad de volver a infectarse, ya sea por aislamiento, inmunización, por recuperación de la infección con inmunidad completa permanente o por muerte.

En la formulación se utilizan las derivadas de los tamaños de cada clase, suponiendo que el número de individuos en cada clase es una función diferenciable. Este supuesto es razonable si el tamaño de la clase es grande. El modelo propuesto para describir esta situación es

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \alpha I \\ \frac{dR}{dt} &= \alpha I.\end{aligned}$$

Los supuestos en los que se basa este modelo son:

- i) Un individuo infectado promedio tiene  $\beta N$  contactos suficientes para transmitir la infección a otros, donde  $N$  representa el tamaño de la población.
- ii) Por unidad de tiempo  $t$ , una fracción  $\alpha$  abandona la clase de los infectados.
- iii) No se puede entrar o salir de la población, excepto posiblemente por la muerte

debida a la infección.

De acuerdo a i) se está suponiendo que la probabilidad de que un contacto de un infectado sea con un susceptible y pueda transmitir la infección es  $S/N$ , por lo tanto el número de nuevos infectados por unidad de tiempo, es decir la incidencia, es  $(\beta N) (S/N) I = \beta SI$ . Esta forma de calcular la incidencia se conoce como ley de acción de masas.

El inciso ii) indica que la tasa de recuperación se supone que es una constante,  $\alpha$ , relacionada con la duración promedio del período infeccioso,  $D$ , por  $\alpha = 1/D$ . Se ha demostrado que esta relación corresponde a la suposición de que el período de recuperación sigue una distribución exponencial, lo cuál a su vez es equivalente a suponer que la probabilidad de recuperarse es independiente del tiempo en el que el individuo entró a la clase de infectados. Esta suposición no es realista, pero se utiliza por la conveniencia de la sencillez matemática.

En el inciso iii) se establece que la escala de tiempo de la diseminación de la enfermedad es mucho más rápida que la escala de tiempo de los nacimientos y muertes, por lo que los efectos demográficos pueden ser ignorados. Por lo tanto este modelo se ha utilizado para la descripción de una sola epidemia. Se puede notar que para una enfermedad fatal para todos los infectados  $N = S + I$ , mientras que para una enfermedad en la que todos los infectados se recuperan con inmunidad permanente  $N = S + I + R$ .

Este modelo no se puede resolver de manera analítica, pero el análisis cualitativo muestra las siguientes características de sus soluciones:

i) De las ecuaciones se observa que la cantidad de susceptibles siempre disminuye ( $dS/dt < 0$  para toda  $t$ ) y que la cantidad de infectados aumenta si y solo si la cantidad de

susceptibles es mayor que  $\alpha/\beta$  ( $dI/dS > 0$  si y solo si  $S > \alpha/\beta$ ).

ii)  $I$  aumenta cuando  $S > \alpha/\beta$ , pero ya que  $S$  decrece para toda  $t$ , entonces  $I$  finalmente decrece y se aproxima a cero.

iii) Si  $S(0) < \alpha/\beta$ ,  $I$  decrece hasta cero y no hay epidemia, mientras que si  $S(0) > \alpha/\beta$ ,  $I$  primero aumenta hasta alcanzar un máximo y después disminuye hasta cero (epidemia).

De este modelo sencillo se derivó el concepto del *número reproductivo básico* denotado por  $R_0$ , este número es una cantidad umbral que determina si la infección se va a propagar de manera endémica en la población o no. En este modelo  $R_0 = \beta S(0)/\alpha$ , ya que si  $R_0 > 1$  ocurrirá una epidemia, mientras que si  $R_0 < 1$  la infección no se propaga.  $R_0$  también se ha definido como el número de nuevos infectados producidos por un solo infectado al ser introducido a una población en donde todos son susceptibles [6, 19, 73].

Otro modelo sencillo básico es el modelo SIS, este modelo es para representar infecciones en las que la respuesta inmune que provocan no confiere protección contra reinfecciones y por lo tanto los infectados regresan a la clase de los susceptibles al recuperarse de la infección (**S**usceptibles-**I**nfectados-**S**usceptibles). En el siguiente modelo se incluyen los nacimientos y las muertes que pueden ocurrir naturalmente, es decir el modelo contiene dinámica vital. La formulación de este modelo es:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta SI - \mu S + \alpha I \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\mu + \alpha)I.\end{aligned}$$

En este modelo se supone que la tasa de mortalidad  $\mu$  es constante, que todos los nacimientos entran en la clase de susceptibles, y que los nacimientos son iguales a las

muerdes de tal manera que la población permanece constante ( $N = S + I$ ). Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , tienen el mismo significado que en el modelo anterior. Si cada una de las ecuaciones anteriores se divide entre  $N$ , se obtienen las variables en términos de las proporciones de cada clase, generalmente las proporciones se denotan con letras minúsculas:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \mu - (\beta i + \mu)s + \alpha i \\ \frac{di}{dt} &= \beta s i - (\mu + \alpha)i.\end{aligned}$$

Ya que  $s(t)$  se puede encontrar utilizando  $s(t) = 1 - i(t)$ , es suficiente considerar

$$\frac{di}{dt} = [\beta - (\alpha + \mu)]i - \beta i^2, i(0) = i_0 > 0.$$

La anterior es una ecuación diferencial de Bernoulli, por lo que la sustitución  $y = i^{-1}$  la convierte en una ecuación diferencial lineal cuya solución única es:

$$i(t) = \begin{cases} \frac{e^{(\alpha+\mu)(R_0-1)t}}{R_0[e^{(\alpha+\mu)(R_0-1)t} - 1]/(R_0-1) + 1/i_0} & \text{si } R_0 \neq 1 \\ \frac{1}{\beta t + 1/i_0} & \text{si } R_0 = 1 \end{cases}$$

en donde  $R_0 = \beta/(\alpha + \mu)$  es la cantidad umbral. Si  $R_0 > 1$  la proporción de infectados se aproxima a un valor endémico constante igual a  $1 - (\alpha + \mu)/\beta$ , si  $R_0 \leq 1$  la infección no se propaga [6, 19, 73].

Estos dos modelos descritos son relativamente sencillos y han sido la base para la elaboración de modelos más complicados en los que ya se introducen otros efectos o de modelos igualmente sencillos pero en los que los supuestos pueden ser más realistas. Para ejemplificar a continuación se enlistan solo algunas de las modificaciones a los modelos básicos que han sido empleadas en el desarrollo de la epidemiología matemática y sus aplicaciones.

1. *Distribución de los periodos en las distintas clases.* La mayoría de los modelos construídos con sistemas de ecuaciones diferenciales suponen que las tasas de transición

hacia las otras clases (excepto para entrar a la clase de infectados) son proporcionales al número de miembros en la clase. Como se mencionó en la descripción del modelo SIR esto equivale a suponer una distribución exponencial de los tiempos de permanencia (períodos) en cada clase. Suponer una distribución diferente de la exponencial puede resultar en un modelo más realista, ya que la distribución exponencial a su vez es equivalente a suponer que la probabilidad de recuperarse es independiente del tiempo en el que el individuo entró a la clase de infectados, esto no es realista ya que en la mayoría de las infecciones, la probabilidad de recuperarse o morir es más alta a medida que transcurre la infección. Suponer un período infeccioso de duración fija es más cercano a la realidad, sobre todo en las infecciones en las que el individuo se puede recuperar sin intervención, como algunas de las infecciones virales (gripa, sarampión, rotavirus, etc). Si  $P(s)$  es una función que representa la fracción de infectados que se infectaron  $s$  unidades de tiempo atrás y que aún permanecen vivos e infectados, en el caso de una distribución exponencial  $P(s) = e^{-(\mu+\alpha)s}$ , donde  $\mu$  es la tasa de mortalidad y  $\alpha$  es la tasa de recuperación promedio, mientras que en el caso de un período infeccioso de duración fija

$$P(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 \leq s \leq \tau \\ 0 & \text{si } s > \tau \end{cases}$$

donde  $\tau$  es la duración del período infeccioso. Si un modelo se elabora suponiendo períodos fijos en cada clase las ecuaciones que se obtienen son ecuaciones diferenciales con retardo. La siguiente ecuación es un ejemplo de un modelo SIS, sin dinámica vital, en el que los infectados permanecen en esta clase durante un período  $\tau$  después del cuál regresan a la clase de susceptibles [19]. En este modelo el tamaño de la población  $N$  permanece constante ( $N = S + I$ ), la incidencia está dada por la ley de acción de masas y la tasa a la cuál los

infectados regresan a la clase de susceptibles es  $\beta S(t - \tau)I(t - \tau) = \beta I(t - \tau)(N - I(t - \tau))$ .

El modelo está dado por

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(t)(N - I(t)) - \beta(I(t - \tau))(N - I(t - \tau)),$$

para analizar este modelo se necesitan las condiciones iniciales para  $-\tau \leq t < 0$  que en la forma de integral estan dadas por

$$I(t) = \int_{t-\tau}^t \beta I(x) [N - I(x)] dx.$$

Los períodos distribuídos exponencialmente y los períodos con duración fija son solo dos ejemplos de las muchas posibilidades que hay. Un análisis detallado de modelos con períodos de infección distribuídos arbitrariamente se encuentra en los trabajos de Feng y Thieme [55, 56]. Diversos modelos epidémicos con ecuaciones diferenciales con retardo se encuentran analizados en la literatura [74, 71, 36].

2. *Modelos discretos.* Anteriormente era poco frecuente que se utilizaran modelos discretos en epidemiología, una razón de esto es el hecho de que se tienen más herramientas matemáticas para la solución analítica de las ecuaciones diferenciales que para las ecuaciones en diferencias. Sin embargo si el modelo continuo es muy complicado se recurre a la solución numérica mediante programas computacionales que a su vez recurren a una discretización de la ecuación. La capacidad en memoria y velocidad de las computadoras actuales ofrecen la oportunidad de poder simular modelos complicados tanto discretos como continuos. Por lo tanto la selección entre un modelo discreto o uno continuo se hace con base en el que represente más realmente el proceso que se desea simular. La dinámica resultante de un modelo discreto puede ser muy diferente a la de su contraparte continuo, un ejemplo clásico

es la ecuación logística

$$x_{n+1} = \beta x_n(1 - x_n)$$

en la que a medida que  $\beta$  aumenta se tiene primero un comportamiento periódico y después comportamiento caótico. En cambio el modelo continuo tiene un comportamiento monótono. Ejemplos de modelos epidémicos discretos, determinísticos o estocásticos, así como su análisis se pueden consultar en [2, 3, 4, 40].

3. *Modelos con más clases.* La población puede subdividirse en más clases que las incluidas en los modelos SIR y SIS. Por ejemplo, en muchas infecciones hay un período expuesto, en el que un individuo ha adquirido la infección pero todavía no es capaz de transmitirla. Si el período de exposición es corto generalmente se desprecia, pero períodos expuestos más largos pueden resultar en predicciones muy diferentes. De este modo se han elaborado modelos SEIS (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Susceptibles), SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recuperados), SEIRS, etc. La mayoría de estos modelos se han elaborado y analizado de manera teórica, sin un enfoque hacia una enfermedad infecciosa específica. No obstante, también existen publicadas muchas aplicaciones de estos modelos a algunas infecciones en particular como sarampión (SEIR), gonorrea (SIRS), etc.

4. *Mezclado no homogéneo.* La mayoría de los modelos supone que la población se mezcla de manera homogénea y que el número de contactos por individuo por unidad de tiempo es proporcional al tamaño de la población. Pero por ejemplo, en los modelos de las enfermedades transmitidas sexualmente es importante analizar los patrones de mezclado, ya que los individuos pueden tener muy diferentes niveles de actividad sexual y el mezclado puede incluir preferencias por contactos con individuos que tienen cierto nivel específico de

actividad [6, 72].

5. *Transmisión vertical.* Algunas enfermedades se transmiten de la madre infectada al feto. Este efecto llamado transmisión vertical se ha demostrado en enfermedades como la infección por VIH, enfermedad de Chagas, rubéola y hepatitis B. La transmisión vertical se puede incorporar en un modelo incluyendo una fracción de los recién nacidos en la clase de infectados. En el libro de Busenberg y Cooke [21] se describen modelos de las enfermedades infecciosas con transmisión vertical.

6. *Poblaciones estructuradas por edad.* Las poblaciones no son necesariamente homogéneas, por lo tanto el mezclado de sus miembros puede ser mejor representado si se agrega alguna estructura a la población subdividiendo las clases. Uno de los ejemplos más obvios es la estructura por edad. Las enfermedades clásicas de la infancia, como sarampión, varicela y rubéola, se dispersan principalmente por los contactos entre niños de edades similares. Para incorporar esto en un modelo se debe considerar una población estructurada por edad con tasas de contacto entre miembros dependientes de la edad. Los modelos de este tipo se elaboran con sistemas de ecuaciones diferenciales parciales cuyas variables independientes son la edad y el tiempo. Ejemplos de modelos con estructura por edad son el modelo para sarampión de Schenzle [126], y los modelos de la influenza y de tuberculosis de Castillo Chávez et al. [26, 27].

### **Modelos estocásticos**

La dispersión de una enfermedad infecciosa es un proceso aleatorio; no todos los contactos de un infectado con susceptibles resultan en el contagio de la infección. Cuando el tamaño de la población es muy grande, los modelos determinísticos pueden ser útiles,

sin embargo no describen adecuadamente la dispersión de las infecciones en poblaciones pequeñas, este efecto se conoce como estocasticidad demográfica. Los modelos probabilísticos que toman en cuenta los aspectos estocásticos de la dinámica de las infecciones fueron propuestos casi desde el inicio de la teoría epidemiológica moderna. Uno de los primeros modelos epidémicos estocásticos fue propuesto por McKendrick en 1926 [97], pero el modelo básico más utilizado parece ser el modelo de cadena binomial de Reed y Frost, el que a su vez está basado en un trabajo de Soper [131]. Dietz [42] señala que En'ko en 1889 anticipó algunos aspectos del modelo de Reed y Frost por casi 40 años, ajustando datos de las epidemias de sarampión de San Petersburgo a un modelo discreto parecido al de ellos [40].

A partir de la publicación de los trabajos de Bartlett [12, 13] los modelos epidémicos estocásticos han proliferado. Los estudios de Bartlett son clásicos, pues demostró que la introducción de un término que representa la variabilidad ocasionada por la estocasticidad demográfica es capaz de producir oscilaciones sostenidas en el número de infectados, cuando el tamaño de la población es mayor a un nivel crítico. Este resultado fue muy importante ya que el comportamiento oscilatorio ha sido observado en la dinámica de varias enfermedades infecciosas. No obstante, el empleo de modelos estocásticos estuvo limitado debido en parte a su aparente inescrutabilidad comparándolos con su contraparte determinística. Recientemente se está optando por los modelos estocásticos ya que al parecer reflejan mejor la variabilidad subyacente en los procesos biológicos, esto ha sido favorecido por el desarrollo de las computadoras, de nuevos métodos estadísticos y además por la disponibilidad de datos detallados sobre los brotes recientes, sobre todo de las infecciones emergentes. La

mayoría de los modelos epidémicos estocásticos tienen estructura de cadenas de Markov y se han planteado en tiempo continuo y en tiempo discreto [40].

### Modelos de redes

Recientemente los estudios epidemiológicos teóricos se han enfocado en una clase diferente de modelos. En estos modelos las unidades básicas son los individuos en forma discreta. Los modelos de redes tienen su origen en la teoría de redes aleatorias de Erdős y Renyi [50] que establece que dado un conjunto de nodos (individuos), las conexiones entre ellos se forman al azar. Con el modelo de Erdős y Renyi se obtienen redes donde la mayoría de los nodos tienen el mismo número de conexiones. Las investigaciones posteriores demostraron que este modelo es muy sencillo y que no se ajusta a las estructuras encontradas en redes como la Internet, las redes sociales o las redes metabólicas, por ello se han desarrollado modelos epidémicos más complejos como son las redes de "mundo pequeño" [141], las redes "libres de escala" [93], o las gráficas aleatorias [106].

Los modelos de redes pueden generar patrones completamente diferentes a las generadas por los modelos determinísticos. Algunas de estas diferencias provienen de su característica estocástica. Por ejemplo, las cantidades umbrales se comportan de manera diferente en los modelos estocásticos, en los que una infección puede no diseminarse aún con niveles de  $R_0$  mayores que uno. En un modelo de redes que permite que los individuos tengan diferentes números de contactos, la existencia de un umbral puede desaparecer. Esto sucede cuando el número de conexiones por individuo tiene una distribución que sigue una ley de potencia.

## Autómatas celulares

Los autómatas celulares (AC) son modelos de sistemas físicos, donde el espacio y el tiempo son discretos y las interacciones son locales. Los AC han sido utilizados extensivamente como modelos de sistemas complejos, y también han sido aplicados a varios problemas físicos en donde las interacciones locales son importantes. A pesar de que los AC tienen una estructura muy sencilla pueden exhibir comportamientos dinámicos complejos. Los AC consisten de una malla o arreglo uniforme de dimensión  $n$ . Cada sitio de la malla puede tomar valores de una cierta cantidad física. Esta cantidad es el estado global del AC, y el valor de esta cantidad en cada célula es su estado local. Cada célula tiene la restricción de interactuar sólo con su vecindario y como resultado es incapaz de una comunicación global inmediata. El vecindario de una célula se considera que es la célula misma y algunas o todas las células inmediatamente adyacentes. Los estados de cada célula son actualizados simultáneamente en pasos de tiempo discretos, con base en los estados de sus vecinos adyacentes en el paso de tiempo precedente. El algoritmo utilizado para calcular el siguiente estado de cada célula se conoce como la regla local del AC. Generalmente la misma regla se aplica a todas las células del AC [130, 143].

La dinámica que muestran los AC puede representar fenómenos de una gran complejidad, y a la vez, pueden ser simulados exactamente por las computadoras debido a su discrecionalidad intrínseca. Comparando los AC con los modelos que utilizan ecuaciones diferenciales parciales (EDP) se puede decir que las EDP contienen mucha más información de la que se necesita, ya que las variables pueden tomar un número infinito de valores en un espacio continuo. Las EDP se utilizan para calcular valores de cantidades físicas en puntos,

mientras que los AC se utilizan para calcular valores de cantidades físicas en volúmenes finitos (las células del AC). Los modelos de AC son consistentes con el concepto moderno de espacio-tiempo. En la ciencia de la computación, el espacio corresponde a la memoria y el tiempo a la unidad procesadora. En los AC, cada celda está relacionada con su estado (memoria) y su regla local (unidad procesadora). Por lo anterior los AC son considerados como una alternativa a los sistemas de ecuaciones diferenciales parciales.

Los modelos de AC o modelos basados en mallas o láctices han sido utilizados para investigar la dinámica de las enfermedades infecciosas en poblaciones distribuídas espacialmente. Uno de los primeros modelos basados en mallas fue propuesto por Bailey [10] en conexión con la teoría de percolación. Más tarde Mollison [102] propuso que los modelos de mallas podrían ser utilizados como un marco general para describir la heterogeneidad espacial en modelos epidémicos. Los trabajos de Durrett y Cox [48], Grassberger [64], Cardy y Grassberger [23] son otros ejemplos en los que los modelos de mallas fueron utilizados para caracterizar la diseminación de infecciones en poblaciones distribuídas espacialmente, el enfoque de estos estudios fué identificar la emergencia de fenómenos libres de escala. Así mismo, utilizando los modelos de láctices se ha demostrado la importancia de la movilidad de los individuos en la tasa de diseminación epidémica [18, 101, 117]. Rhodes y Anderson han publicado una serie de trabajos en los que usando los modelos de láctices investigaron los factores relacionados con la persistencia de la infección, y con el comportamiento crítico de la dinámica, principalmente en poblaciones pequeñas [115, 116, 117, 118]. En estos estudios se sugiere que las epidemias en poblaciones pequeñas pueden tener una dinámica que sigue una ley de potencias, los resultados de las simulaciones se comparan con los datos registrados

de sarampión, tos ferina y paperas de las Islas Faroe. El modelo utilizado por Rhodes y Anderson es un tipo de modelo autómeta celular conocido como modelo "*forest fire*". Debido a que el modelo propuesto en este trabajo para la dinámica de rotavirus es un modelo tipo *forest-fire*, dedicaré una sección más adelante a la definición y propiedades dinámicas de este modelo.

### 2.3. Modelos epidémicos de rotavirus

Un modelo epidémico particular para evaluar diferentes estrategias de prevención y/o control de las diarreas infantiles fue elaborado por José y Bobadilla [83]. Este modelo es para las enfermedades diarreicas transmitidas por la vía fecal oral como la causada por rotavirus o por *E. coli* enterotoxigénica (ST-ETEC). El modelo fue explícitamente diseñado para evaluar dos tipos de intervenciones: la aplicación de una vacuna contra *E. coli* o rotavirus y/o la administración de terapia de rehidratación oral (TRO).

El modelo considera al número en la población de individuos de la edad  $a$ , en el tiempo  $t$ , que pueden ser lactantes, susceptibles, latentes (infectados pero no contagiosos), infecciosos, inmunes por la enfermedad, inmunes por vacunación y muertos por la enfermedad. Estos grupos se denotan por las variables  $I(a, t)$ ,  $X(a, t)$ ,  $H(a, t)$ ,  $Y(a, t)$ ,  $Z_1(a, t)$ ,  $Z_2(a, t)$ , y  $E(a, t)$ . El modelo supone que todos los individuos están sujetos a una tasa de mortalidad dependiente de la edad  $\mu(a)$  y que el número de recién nacidos es una función de la tasa neta de nacimientos  $B(N(t))$  la cuál depende del número total de individuos en la población en el tiempo  $t$ ,  $N(t)$ . Los recién nacidos que son amamantados entran al compartimento de lactantes ( $I$ ), los que no son amamantados entran al compartimento de susceptibles ( $X$ ). La tasa de protección dada por la leche materna se denota en el modelo como  $\delta$ . Los susceptibles de la edad  $a$  en el tiempo  $t$ , adquieren la infección a una tasa per capita denotada por  $\lambda$ . Una vacuna hipotética (contra *E. coli* o rotavirus) con una eficacia  $c$  se aplica en el modelo a los individuos susceptibles con una cobertura  $p_1$ . Los individuos vacunados ( $Z_2$ ) regresan al compartimento de susceptibles de acuerdo a la tasa de pérdida de la inmunidad inducida por la vacuna  $d$ . Los individuos infectados dejan la

clase de latentes para pasar a la de infecciosos con una tasa independiente de la edad  $\sigma$ . La tasa de recuperación de los infectados se denota por  $\gamma$ . La administración de la TRO a los infectados se supone con una cobertura denotada por  $p_2$ . El efecto de la TRO es reducir la tasa de recuperación  $\gamma$  a  $\gamma'$ . Como la mortalidad por diarrea es un factor importante en los países en vías de desarrollo, el modelo considera que algunos de los individuos infectados pasan al compartimento de muertos por la enfermedad con una tasa dependiente de la edad  $\alpha(a)$ . Los individuos que se recuperan de la enfermedad pasan a la clase de inmunes por la enfermedad  $Z_1$ , de la cuál a su vez pasan a la de susceptibles con una tasa dependiente de la edad donde

$$\frac{d\theta(a)}{da} = -\tau\theta(a) + \varepsilon Y(a),$$

y  $\varepsilon$  denota la eficacia de la inmunidad adquirida y  $\tau^{-1}$  es la duración promedio de la memoria inmunológica de los episodios diarreicos pasados. Las ecuaciones del modelo son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial I(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial I(a, t)}{\partial a} &= [\mu(a) + \delta]I(a, t) \\ \frac{\partial X(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial X(a, t)}{\partial a} &= \delta I(a, t) - [\mu(a) + \lambda(a, t) + cp_1]X(a, t) + \theta(a)Z_1(a, t) + dZ_2(a, t) \\ \frac{\partial H(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial H(a, t)}{\partial a} &= \lambda(a, t)X(a, t) - [\mu(a) + \sigma]H(a, t) \\ \frac{\partial Y(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial Y(a, t)}{\partial a} &= \sigma(a, t)H(a, t) - [\mu(a) + \alpha(a) + \gamma(1 - p_2) + \gamma'p_2]Y(a, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial Z_1(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial Z_1(a, t)}{\partial a} &= [\gamma(1 - p_2) + \gamma'p_2]Y(a, t) - [\mu(a) + \theta_a]Z_1(a, t) \\
\frac{\partial Z_2(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial Z_2(a, t)}{\partial a} &= cp_2X(a, t) - [\mu(a) + d]Z_2(a, t) \\
\frac{\partial E(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial E(a, t)}{\partial a} &= \alpha(a)Y(a, t) - \mu(a)E(a, t) \\
\frac{\partial W(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial W(a, t)}{\partial a} &= -\mu(a)W(a, t).
\end{aligned}$$

Las condiciones en la frontera para  $I$  y para  $X$  son:

$$I(0, t) = \int_0^{\infty} m(a)N(a, t)da \equiv fBN(0, t)$$

y

$$X(0, t) = (1 - f)BN(0, t)$$

respectivamente, donde  $m(a)$  tasa de fertilidad específica de la edad  $a$ ,  $f$  es la proporción de recién nacidos amamantados y  $B$  es la tasa de natalidad en la población. Las condiciones en la frontera para las otras clases son  $H(0, t) = Y(0, t) = Z_1(0, t) = Z_2(0, t) = E(0, t) = 0$ .

La población total es

$$N(a, t) = I(a, t) + X(a, t) + H(0, t) + Y(0, t) + Z_1(0, t) + Z_2(0, t)$$

La dinámica del total de la población obedece la ecuación diferencial

$$\frac{\partial N(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial N(a, t)}{\partial a} = -\mu(a)N(a, t) - \alpha(a)Y(a, t).$$

La nueva población total que representa la población de vivos  $N(a, t)$  más aquellos que murieron por la enfermedad queda definida como

$$W(a, t) = N(a, t) + E(a, t).$$

El análisis numérico de este modelo dió como principales conclusiones:

1. El modelo es capaz de simular los patrones epidemiológicos observados de la prevalencia por edad de los episodios diarreicos asociados con *E. coli* y rotavirus.
2. La eficacia protectora de la vacuna entérica, la duración promedio de inmunidad inducida por la vacuna y el programa de vacunación son igualmente críticos para determinar la estrategia óptima para la prevención de las diarreas infantiles.
3. La TRO produce una reducción aparente de la prevalencia por edad de las enfermedades diarreicas que es proporcional al acortamiento del período infeccioso.
4. Cuando se aplican ambas, la vacuna y la TRO, se obtiene un efecto sinérgico sobre la mortalidad y la morbilidad de las diarreas. Por lo tanto, las nuevas vacunas entéricas pueden reforzar las actuales estrategias de manejo.
5. El modelo predice los perfiles serológicos observados en los estudios epidemiológicos.

Los detalles sobre las condiciones de las simulaciones y conclusiones de este modelo se pueden consultar en la referencia [83].

## 2.4. El modelo "*forest-fire*"

El modelo tipo *forest-fire* es un modelo autómata celular, basado en mallas de individuos. El primer modelo tipo *forest-fire* fue originalmente propuesto por Bak et al. [11] con el fin de producir un estado crítico auto-organizado simulando un incendio forestal. El modelo original, en el cuál el fuego se dispersa hacia los árboles que son los vecinos más cercanos, contiene un parámetro  $p$  de crecimiento del bosque. Sin embargo, en el límite cuando el crecimiento es casi cero el modelo se comporta más determinísticamente, y su evolución se vuelve periódica en lugar de crítica. El sistema presenta frentes de incendio en forma de espiral que atraviesan el sistema con un período proporcional a  $1/p$ . Por esta razón, el modelo original fue modificado por Drossel y Schwabl [47] introduciendo un parámetro de encendido. Este parámetro es la probabilidad  $f$  de que durante un paso de tiempo, un árbol que no tiene vecinos incendiándose, se incendie espontáneamente.

El modelo modificado por Drossel y Schwabl (modelo FF-DS) además incluye un parámetro  $g$  de inmunidad [46, 47]. El modelo FF-DS está definido como sigue: cada sitio de una malla hipercúbica  $d$ -dimensional de tamaño  $L^d$  puede estar ocupado por un árbol, vacío u ocupado por un árbol incendiándose. Durante cada paso de tiempo, el sistema es actualizado de acuerdo a las siguientes reglas:

- a) Un sitio ocupado por un árbol incendiándose pasa a ser un sitio vacío.
- b) Un sitio vacío pasa a ser un árbol con probabilidad  $p$ .
- c) Un árbol se incendia con probabilidad  $1 - g$ , si al menos uno de sus vecinos está incendiándose.

- d) Un árbol que no es vecino de algún árbol incendiándose, se incendia espontáneamente con probabilidad  $f(1 - g) \ll 1$ .

Los autores argumentan que el modelo presenta criticalidad auto-organizada en el límite cuando  $\theta = f/p \rightarrow 0$ . El estado crítico se obtiene cuando se incendian tanto pequeños como grandes conglomerados de árboles, y por lo tanto la función de distribución del tamaño de los incendios sigue una ley de potencias. En las condiciones críticas los árboles nuevos aparecen en los sitios vacíos a una tasa  $p$  baja, además los árboles son encendidos a una tasa  $f \ll p$ , entonces se queman todos los árboles que pertenecen al conglomerado en donde ocurrió el encendido. En estas condiciones los árboles se queman muy rápido y ya que  $p$  es baja, no aparecen nuevos árboles en el conglomerado antes de que se quemé completamente, entonces el único parámetro relevante es  $\theta$  el cuál a su vez establece la escala para el tamaño promedio del incendio. El modelo FF-DS involucra tres escalas de tiempo: el incendio rápido de los árboles conectados en un conglomerado, el lento rellenado del bosque por la aparición de nuevos árboles, y la aún más lenta aparición de los incendios espontáneos.

El modelo FF-DS, cuando  $g = 0$ , ha sido analizado tanto de manera teórica, utilizando la teoría de campo promedio, como por medio de simulaciones en computadoras. En la mayoría de estos trabajos se trata de demostrar el comportamiento crítico del modelo [47, 124, 125], . No obstante, también existen los trabajos en los que se cuestiona este comportamiento crítico [65].

Otro comportamiento observado en el modelo FF-DS es una fase de transición de tipo percolación cuando  $f = 0$  y  $g > 0$ . Esto es cuando no hay incendios espontáneos y hay cierta inmunidad en los árboles contra el fuego, para cada valor de  $p$  existe un valor crítico

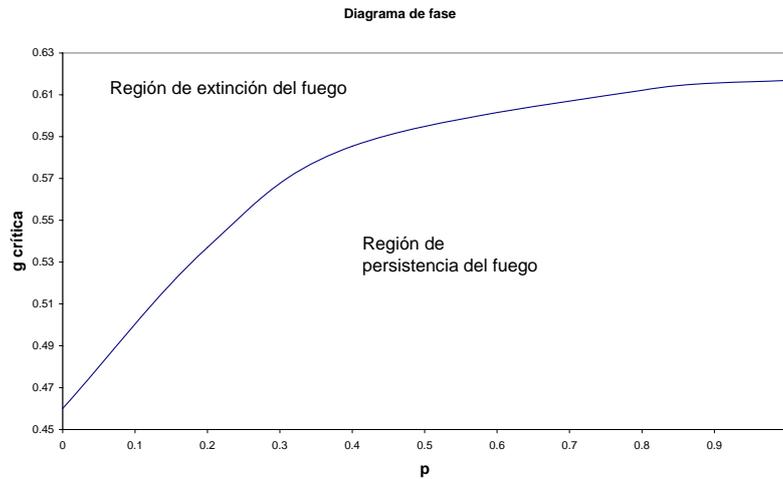


Figura 6: Diagrama de fase de  $p$  contra  $g_c$ . En la región de persistencia el número de árboles incendiándose es diferente de cero en el estado estacionario.

$g = g_c(p)$  por arriba del cuál el fuego no se propaga y en el estado estacionario el número de árboles quemados es cero. Los valores críticos de  $g$  fueron determinados por medio de simulaciones del modelo en mallas de dimensión 2. En la figura 6 se muestra el diagrama de fase de  $p$  contra  $g_c$ , en la línea del valor crítico el fuego sólo es capaz de dispersarse de manera marginal, esto significa que percola. También se puede observar que para  $p = 0$ ,  $q_c = 1 - g_c(p = 0) = 0,545$  el cuál es valor umbral de percolación en dimensión 2. Ya que el umbral de percolación está entre el valor 0.59 para la percolación de sitio y el valor 0.5 para la percolación de enlace, los autores le llamaron a la percolación de este modelo percolación de sitio fluctuante [47].

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo general**

Proponer un modelo epidémico que reproduzca las propiedades dinámicas observada en la serie de datos de incidencia de rotavirus en niños de Melbourne, Australia.

#### **3.2. Objetivos particulares**

1. Realizar un análisis de serie de tiempo de los datos de rotavirus.
2. Plantear el modelo epidémico.
3. Verificar que el modelo reproduce las características de los datos.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Análisis de los datos de rotavirus

En el presente trabajo se utilizó un conjunto de datos obtenido de pruebas de diagnóstico positivas a rotavirus de niños con diarrea severa, admitidos en el área de gastroenteritis del *Royal Children Hospital* en Melbourne, Australia, durante el período de 1977 a 2003. Estos datos han sido publicados parcialmente en diferentes trabajos [16]. El total de los niños atendidos por el departamento de emergencias comprende niños desde recién nacidos hasta de 14 años de edad. La mayoría de los niños admitidos con gastroenteritis aguda fueron menores de 3 años. Las cifras incluyen a todas las muestras positivas y las muestras que fueron positivas a los serotipos G1, G2, G3, G4, G9 y las muestras con resultados de cepas no tipificables.

El conjunto de datos ha sido analizado en los trabajos de José et al. [85] y M. José y R. Bishop [84] para los períodos 1977-1993 y 1977-2000, respectivamente. Cabe hacer notar, que M. José [84] utilizó varios métodos matemáticos para caracterizar la dinámica global, primero utilizando todos los serotipos, y después para los serotipos G1, G2, G3 y G4 individualmente. Los métodos utilizados fueron: ajuste de un modelo SARIMA (por las siglas en inglés de *seasonal autoregressive integrated moving average*); determinación del espectro de potencias; análisis espectral de orden superior; análisis de las fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis, DFA*), y análisis de onduletas (*wavelet analysis, WA*). Las conclusiones más importantes del análisis de José y Bishop [84] son: se confirmó

la existencia de ciclos anuales, bianuales y quinquenales. La dinámica inherente parece ser conservada independientemente de la emergencia de nuevos serotipos, la re-emergencia de viejos serotipos o de la desaparición transitoria de un serotipo en particular. Al parecer la dinámica global sigue un comportamiento fractal libre de escala.

Los siguientes resultados se obtuvieron al analizar los datos con la serie actualizada hasta el año 2003.

**Incidencia mensual de rotavirus.** La incidencia mensual de rotavirus, incluyendo los serotipos G1, G2, G3, G4, G9, mezclas de ellos más los no tipificables de 1976 a 2003 en Melbourne, Australia se muestra en la figura 7. Como se puede observar la serie tiene un comportamiento oscilatorio que revela ciclos epidémicos anuales de baja y alta incidencia, las incidencias más altas para cada ciclo anual ocurren durante el período invernal. Aparte del ciclo anual no hay otro patrón obvio discernible y hay una gran variabilidad en las alturas de los picos anuales. También es evidente que los picos epidémicos de rotavirus en los últimos doce años son más altos que aquellos de los años anteriores. De acuerdo a la fuente de los datos esta diferencia probablemente se debe a un cambio en el criterio de admisión al hospital de los niños enfermos. Las diferencias en la amplitud de las oscilaciones anuales hacen que la serie de tiempo de datos de rotavirus no sea estacionaria, pero esto no implica que la dinámica inherente esté alterada [84]. Por otro lado, también se observa que hay algunos meses en los cuáles no hay casos registrados de infección por rotavirus, esto es, existen períodos de quietud.

**Distribución del número de casos de rotavirus.** La forma de la distribución de probabilidad de una serie de tiempo se usa para identificar comportamientos con

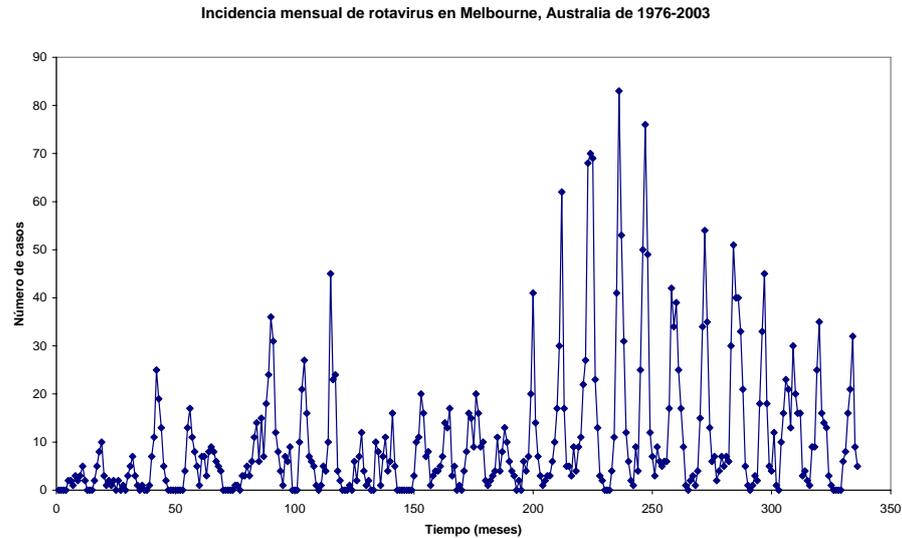


Figura 7: Incidencia mensual de rotavirus. Número de niños hospitalizados en el Hospital Real Infantil de Melbourne, Australia, durante 1976-2003.

estructura fractal. Una serie de tiempo con estructura fractal tiene una distribución que sigue una ley de potencias. Esto se puede observar en una gráfica en escala log-log de la distribución acumulada de los datos de la serie de tiempo, en la cuál se obtiene una línea recta si se cumple la ley de potencias. La figura 8 muestra el histograma de frecuencias del número de casos de rotavirus por mes. La figura 9 muestra la distribución acumulada en escala log-log, de la serie de datos completa, de la serie con los primeros 190 datos y de la serie con los últimos 146 datos. Como se mencionó antes la serie es diferente en los últimos 12 años debido a que fueron admitidos más niños en el hospital. Las tres distribuciones acumuladas muestran la misma forma, en la cuál no hay un claro comportamiento lineal en escala log-log. Las distribuciones se ajustan mejor a una distribución exponencial estirada. Esta distribución representa una situación interesante intermedia entre la exponencial y la ley de potencia.

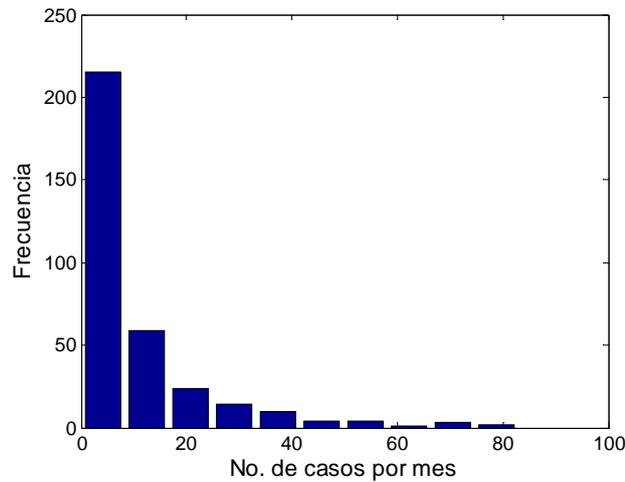


Figura 8: Histograma de frecuencias de la incidencia de rotavirus. La distribución del número de casos de rotavirus por mes tiene una forma exponencial estirada.

**Periodograma.** El periodograma está basado en una herramienta matemática denominada Transformada de Fourier, según la cual una serie, que cumpla determinados requisitos, puede descomponerse como suma de un número finito o infinito de frecuencias. El periodograma mide aportaciones a la varianza total de la serie de componentes periódicos de una frecuencia determinada. Si el periodograma presenta un pico en una frecuencia, indica que dicha frecuencia tiene una mayor importancia que el resto. La figura 10 muestra el periodograma de la serie de datos de incidencia de rotavirus. Las frecuencias más altas se señalan en la gráfica numeradas. Se puede notar que hay una frecuencia predominante que corresponde al ciclo estacional o anual. Sin embargo, también hay otras frecuencias que muestran cierta importancia, estas son ciclos de 14 años y aproximadamente 0.5, 2 y 5 años.

**Espectro de potencias.** El espectro de potencias de una señal se define como la contribución de cada frecuencia  $f$  a la señal  $h(t)$ . El espectro de potencias se grafica en

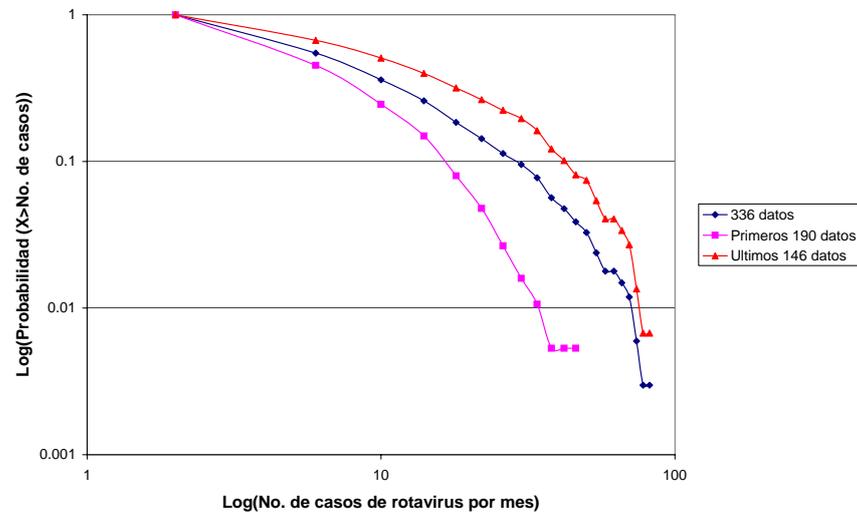


Figura 9: Distribución acumulada de los datos de rotavirus. Se muestra la distribución del número de casos de rotavirus por mes en escala log-log de toda la serie (336 datos), de los primeros 190 datos y de los últimos 146 datos (ver figura 7), ya que en este último período el promedio del número de casos es más alto. La forma de la distribución es similar en los tres casos.

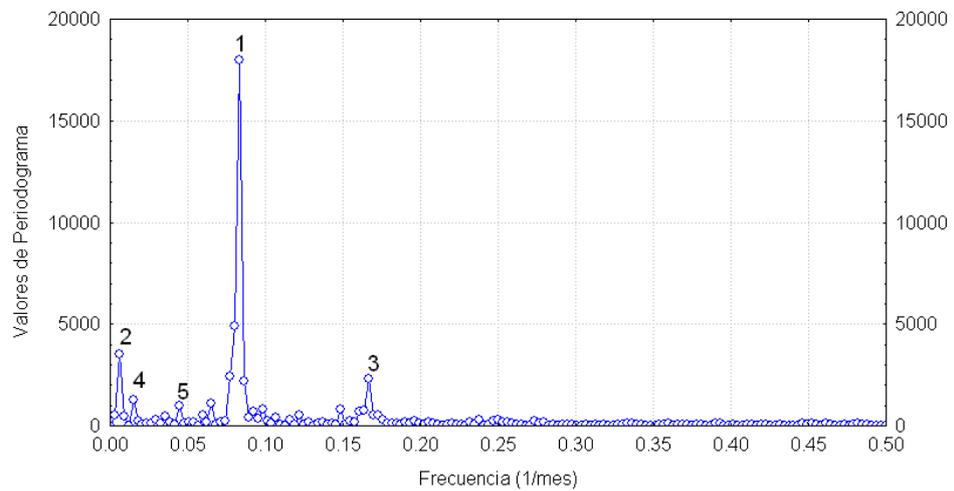


Figura 10: Periodograma de la serie de datos de rotavirus. Los períodos en años correspondientes a los puntos 1, 2, 3, 4 y 5 son: 1, 14, 0.5, 5.6 y 1.8, respectivamente. Se observa que el ciclo estacional es claramente predominante.

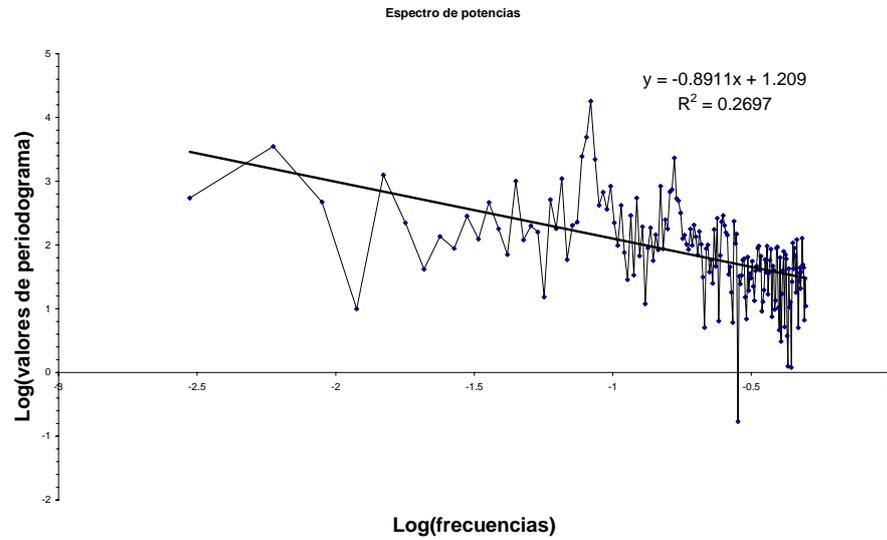


Figura 11: Espectro de potencias de los datos de rotavirus.

escala log-log para caracterizar la señal. Por ejemplo, el ruido blanco que es una serie de tiempo formada por una secuencia de variables no correlacionadas, cada una con media cero y varianza  $\sigma^2$ , presenta un espectro en el que cada frecuencia tiene la misma potencia, es decir el espectro muestra una tendencia lineal con pendiente cero. El espectro de potencias de una señal que tiene ruido Browniano sigue una línea recta con pendiente -2. Una señal con ruido  $1/f$  muestra un espectro de potencias que sigue una línea recta con pendiente en el intervalo  $[-1.5, 0-0.5]$  que además indica una estructura fractal en el espacio-tiempo [61]. De acuerdo a esta técnica, el ruido de estos datos es un ruido blanco.

**Prueba de agrupamiento (IFS).** La prueba de agrupamiento IFS (por las siglas en inglés de *Iterated Function System*) es otro método para identificar una serie con estructura fractal. El método asocia a una serie de tiempo una trayectoria bidimensional, o más precisamente una nube de puntos, la cuál indica visualmente la estructura y correlaciones

en la señal. Una característica importante de esta prueba es que no requiere de muchos puntos como otros métodos. La técnica utilizada se obtuvo del trabajo de Miramontes y Rohani [100] y consiste de los siguientes pasos. Los datos se ordenan de mayor a menor y luego se subdividen en cuatro segmentos de tal forma que cada segmento contenga el mismo número de puntos. Al conjunto original de datos se le asigna un rango 1, 2, 3 o 4 de acuerdo al cuartil al que pertenece el dato. La representación espacial es un cuadrado donde las cuatro esquinas están etiquetadas como 1, 3, 2, 4 en la dirección de las manecillas del reloj. Cada valor de la serie en rangos está asociado con la esquina que tiene el mismo valor. El primer punto se grafica en la mitad de la línea entre el centro del cuadrado y la esquina a la cuál pertenece el primer punto. El segundo punto se grafica en la mitad de la línea entre el primer punto y la esquina del segundo punto, y así sucesivamente. Si la serie tiene ruido blanco, la gráfica presenta una serie de puntos dispersos en el cuadrado. Si la serie presenta ruido  $1/f$  la gráfica presenta cierta estructura en la distribución de los puntos. En la figura 12 se puede observar el resultado de aplicar esta técnica a la serie de datos de rotavirus, al parecer la serie presenta cierta estructura, ya que los datos se ven agrupados y no dispersos en toda el área. En la misma figura 12 se muestran comparativamente los resultados de esta prueba para los ruidos blanco,  $1/f$ , browniano.

**Distribución de la tasa de transmisión.** Si se define la incidencia de rotavirus  $I_n$  como el número de casos por mes, entonces, las primeras diferencias de la serie original en la serie de tiempo,  $T_n = I_{n+1} - I_n$ , representan una segunda derivada del proceso y se pueden interpretar como una "fuerza" de transmisión (por la ley de Newton en la mecánica clásica, la fuerza es proporcional a la segunda derivada). En las figuras se muestra los valores de la

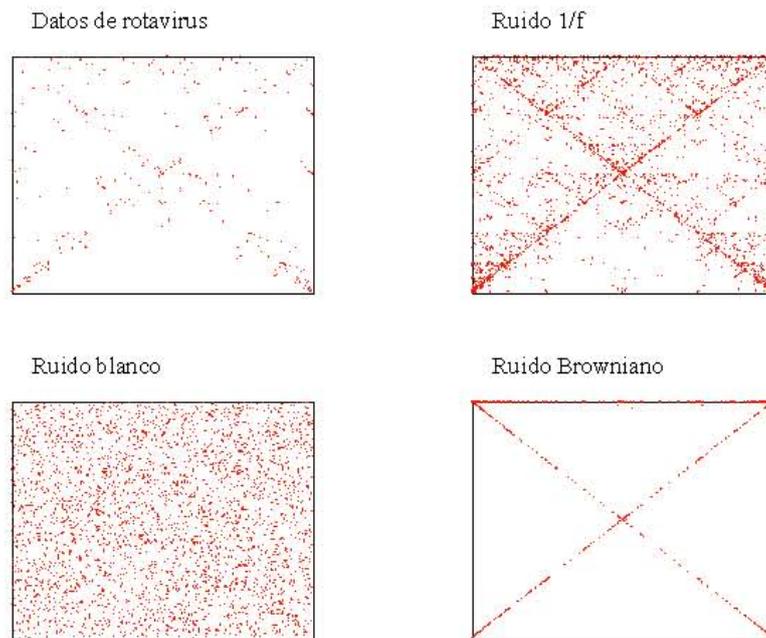


Figura 12: Prueba de agupamiento IFS. Se muestran también los resultados de la aplicación de la prueba a la serie de datos de rotavirus y a series de datos generadas artificialmente con los ruidos especificados. Atendiendo a la publicación de Miramontes y Rohani [100], se generaron las series artificiales a partir del mapa iterativo  $\gamma_{t+1} = \eta\gamma_t + (1 - \eta)\epsilon_t$ , donde  $\gamma_{t+1}$  y  $\gamma_t$  representan elementos sucesivos de la series de tiempo,  $\eta$  denota la fuerza (y el signo) de la correlación entre los términos sucesivos, y  $\epsilon_t$  es una variable aleatoria normalmente distribuída con media cero y varianza uno. Se utilizaron los valores de  $\eta$  0.69, 0.99 y 0.01 para generar el ruido 1/f, Browniano y blanco, respectivamente.

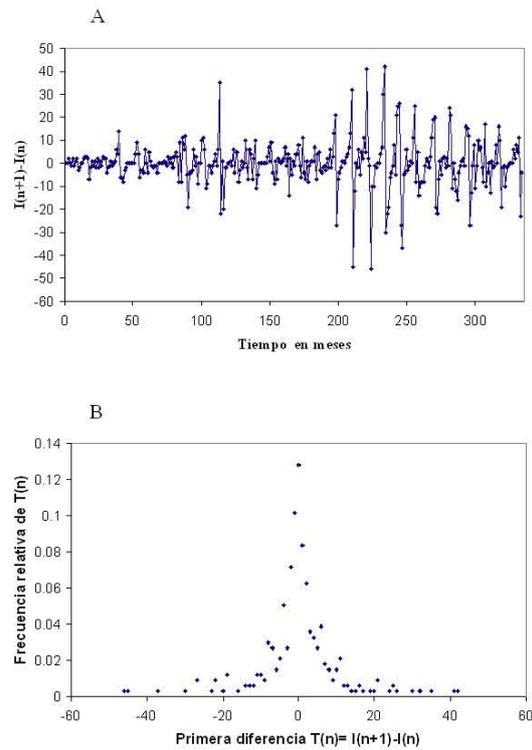


Figura 13: Primera diferencia de los datos de rotavirus. A. Serie de tiempo dada por  $T(n) = I(n + 1) - I(n)$  donde  $I(n)$  es el número de casos por mes. B. Distribución de frecuencias relativas de los datos en A.

serie  $T_n$  para los datos de rotavirus y la función de densidad de probabilidad construida a partir del histograma de frecuencias relativas de  $T_n$ . La distribución es simétrica alrededor de la media que es aproximadamente igual a cero. La simetría de la función de densidad implica que si la diferencia del número de casos en cualquier par de meses consecutivos es positiva, este evento es tan probable como el evento en que la diferencia es de la misma magnitud pero negativa. Cada ciclo anual es mas o menos simétrico y este es el origen de la simetría en la primera diferencia.

**Predominancia de serotipos.** Una pregunta común en el caso de los virus con variedad de serotipos es saber cuál es el serotipo que causa la mayor proporción de casos y si esta característica se conserva con respecto al tiempo. En la figura 14 se muestra la proporción de casos de cada serotipo por año, en la serie de datos aquí utilizada, se resalta en negritas el serotipo más prevalente para cada año. Se puede observar que G1 es el serotipo más prevalente en la mayoría de los años (en 18 de 29 años). Juntos G2 y G3 fueron claramente los serotipos dominantes en los 3 primeros años de este estudio (1976-1978). El G9 se detectó por primera vez en 1999 y fue el más prevalente en el año 2002. Los no-tipificables fueron prevalentes en tres años no consecutivos (1980, 1988 y 1997). Al parecer la predominancia del grupo G1 se da por rachas de 4 a 6 años, seguidas de 1 o dos años en los que puede predominar cualquiera de los otros serotipos. Por otro lado, si se analizan los datos por mes, se observa que todos los serotipos, incluyendo el G1, estuvieron ausentes por lo menos un mes. Sin embargo, al analizar por año vemos que el serotipo G1 estuvo presente todos los años, los serotipos G2 y G3 estuvieron ausentes sólo un año, mientras que no se detectaron casos de G4 y no-tipificables en 9 y 4 años, respectivamente. No se puede discernir si estas ausencias ocurren realmente en la población o se deben a que la muestra no es lo suficientemente grande para detectar los serotipos que ocurren en proporción muy baja.

Año	Porcentajes anuales de los serotipos de rotavirus					No- tipificables
	G1	G2 y G3	G4	G9	Mezcla	
1976	5	<b>90</b>	0			5
1977	11.8	<b>76.5</b>	0			11
1978	8.7	<b>78.3</b>	4.3			8.7
1979	<b>63.9</b>	1.2	0			34.9
1980	33.9	13.6	13.6			<b>39</b>
1981	<b>47.4</b>	7	7			38.6
1982	<b>70.2</b>	8.5	0			21.3
1983	<b>43.2</b>	18.9	19.5			18.3
1984	<b>65.4</b>	7.5	5.6			21.5
1985	<b>78.2</b>	8	0			21
1986	<b>88.6</b>	0	0			11.4
1987	26.5	32.4	<b>32.4</b>			8.8
1988	20	13.3	26.7			<b>40</b>
1989	<b>77.6</b>	13.2	9.2			0
1990	<b>99.1</b>	0.9	0			0
1991	<b>98.6</b>	1.4	0			0
1992	<b>91.4</b>	4.8	3.8			0
1993	<b>84</b>	2.5	4.9			8.6
1994	37	<b>43.9</b>	0.3			18.6
1995	<b>77.8</b>	1.6	1.6			18.9
1996	<b>90.3</b>	0.8	0.4			8.5
1997	<b>40.6</b>	11.6	2.4			<b>45.4</b>
1998	<b>56.9</b>	1.7	0.6			40.8
1999	<b>50.8</b>	1.6	1.2	12.2	2	32.1
2000	37	20	5.2	25.9	7.4	4.4
2001	<b>48.3</b>	4.5	6.7	10.1	4.5	25.8
2002	14.9	0.7	2.2	73.1	6.7	2.2
2003	<b>67.3</b>	1	0	4.1	0	24.5

Figura 14: Proporción de serotipos de rotavirus por año. Se enfatiza en negritas el serotipo predominante. La predominancia de un serotipo es variable con el tiempo.

## 4.2. Modelo de la dinámica de rotavirus tipo *forest-fire*

El modelo autómata celular propuesto en el presente trabajo para simular la dinámica de la infección por rotavirus, observada en los datos previamente descritos, está basado en el modelo *forest-fire*. En el modelo epidémico tipo *forest-fire* se sustituyen los árboles por personas. El modelo consiste en una malla bidimensional cuadrada en la que cada sitio o celda puede estar en tres diferentes estados: el sitio puede estar vacío o inactivo; el sitio puede contener un susceptible; el sitio puede contener un infectado. La malla se actualiza de manera sincronizada en cada paso de tiempo de acuerdo a las siguientes reglas:

- a) Un sitio ocupado por un individuo infectado pasa a ser un sitio inactivo.
- b) Un sitio inactivo pasa a ser un susceptible con probabilidad  $p$ .
- c) Un susceptible adquiere la infección con probabilidad  $1 - g$  si al menos uno de sus ocho vecinos está infectado.
- d) Un susceptible que no es vecino de algún infectado, adquiere la infección espontáneamente con probabilidad  $f$ .

Desde el punto de vista de la transmisión de infecciones las reglas del modelo se pueden interpretar como sigue. Los sitios vacíos son individuos inactivos en el proceso de

transmisión, por ejemplo por inmunidad, aislamiento o muerte. La conversión de sitios inactivos a susceptibles pueden ser nacimientos o pérdida de inmunidad. Un individuo infeccioso tiene cierta probabilidad de transmitir la infección a un susceptible, dependiendo de la tasa de contactos, de propiedades del agente causal y de las barreras inespecíficas del susceptible (como la integridad de piel y mucosas, presencia de ácidos grasos, enzimas, etc), las dos últimas están resumidas en  $1 - g$ . La regla d) tiene una analogía epidemiológica atractiva, representa la adquisición de la infección por algún proceso que no involucra a los contactos en la población, por ejemplo cuando alguien sale de vacaciones y regresa enfermo o por la inmigración ocasional de un individuo infectado, éstos se conocen como casos índice. En rotavirus el caso índice puede también ser representado por la emergencia o reemergencia de algún serotipo en particular para el cuál la población puede ser susceptible. Por otro lado, como se mencionó en las características de rotavirus, la respuesta hacia una primera infección no protege totalmente contra reinfecciones, por lo que pensamos que es adecuada la suposición de que algunos de los sitios inactivos son individuos inmunes que después de un tiempo pierden la inmunidad para regresar al estado de susceptibles.

Se hicieron simulaciones del modelo utilizando 2 casos, en uno de ellos no se toma en cuenta el comportamiento periódico, los resultados del análisis de este modelo se encuentran publicados en el artículo que acompaña esta tesis [89], en el otro caso se introduce una función periódica en el parámetro  $f$ , de este modo el modelo también reproduce el comportamiento periódico de los datos. Se realizaron numerosas simulaciones del modelo para encontrar las condiciones en las que el comportamiento del modelo se asemeja a la dinámica observada en los datos de rotavirus. Se supusieron condiciones periódicas al borde. Se

encontró que para que la dinámica del modelo se asemeje a la de los datos se deben tener las siguientes condiciones: i) Los parámetros  $p$ ,  $f$  y  $g$  tienen que estar incluidos. ii) Ya que el tamaño de malla es finito, el rango de valores de los parámetros  $\theta = f/p$  y  $g$  depende del tamaño de la malla. Fuera de este rango, la dinámica se desvía de la observada en rotavirus.

**Caso 1.** En este modelo no se utiliza una función periódica para simular la estacionalidad. Como se ilustra en las figuras 15 y 16 la distribución de frecuencias relativas del tamaño de los brotes epidémicos tanto de la serie de datos de rotavirus, como la serie obtenida del modelo sigue una distribución aproximadamente exponencial estirada. En este trabajo definimos el tamaño de un brote epidémico como el número de casos por mes. En la figura 15 se comparan el modelo y los datos con respecto a las series de tiempo y sus distribuciones de probabilidad. Se puede notar que el modelo es capaz de reproducir la gran variabilidad en las alturas de los brotes epidémicos, los cuáles son interrumpidos por períodos variables de quietud. Este comportamiento se ve reflejado en la forma parecida de las distribuciones del número de casos (figura 15 B y D). El modelo también reproduce la forma simétrica de la distribución de la primera diferencia (que aquí he llamado "fuerza" de transmisión), esto se muestra comparativamente en la figura 16. La prueba IFS aplicada en ambas series, datos de rotavirus y datos de la simulación, también muestra un comportamiento similar en el cuál hay una tendencia a formar triángulos (ver figura 17), esto parece ser un indicio de estructura fractal.

**Caso 2.** El parámetro que define la frecuencia de los brotes epidémicos es  $f$ , el cuál como se mencionó es la probabilidad de que aparezca un caso índice, una de las características importantes de la dinámica de rotavirus es la estacionalidad, por ello se

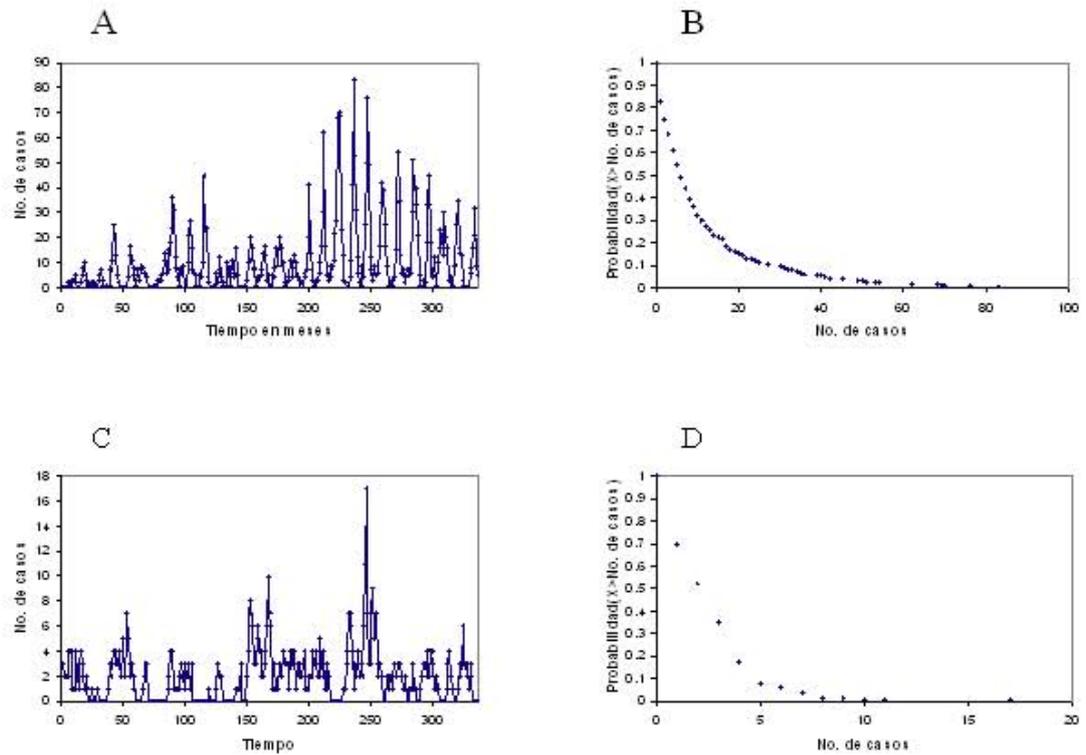


Figura 15: Comparaciones entre los datos y el modelo. A. Serie de tiempo de los datos de rotavirus. B. Distribución de probabilidad de la serie en A. C. 336 puntos de la simulación del modelo tipo forest fire. Las condiciones de la simulación son: tamaño de malla  $500 \times 500$ , proporción inicial de susceptibles 0.5, probabilidad de un nuevo susceptible  $p = 10^{-4}$ . La probabilidad de que un susceptible no se infecte aunque alguno de sus vecinos esté infectado es  $g = 0,75$ , La probabilidad de un caso índice es  $f = 10^{-6}$ . El valor de la separación de las escalas de tiempo es  $\theta = 0,001$ . D. Distribución de probabilidad de la serie en C.

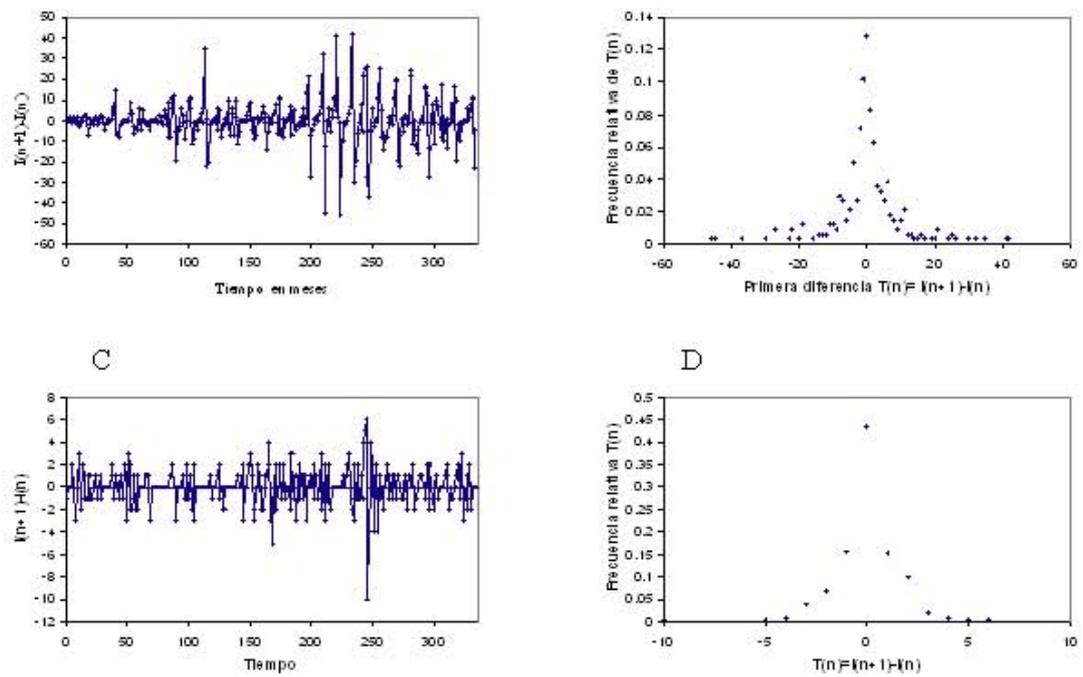


Figura 16: Comparación de la "fuerza" de transmisión de los datos y del modelo. Se compara la primera derivada y su correspondiente distribución de frecuencias relativas. Como se mencionó antes, la primera derivada se consideró como la "fuerza de la infección". A y B de la serie de datos de rotavirus; C y D de 336 puntos de la simulación del modelo *forest fire* (ver condiciones en 15).

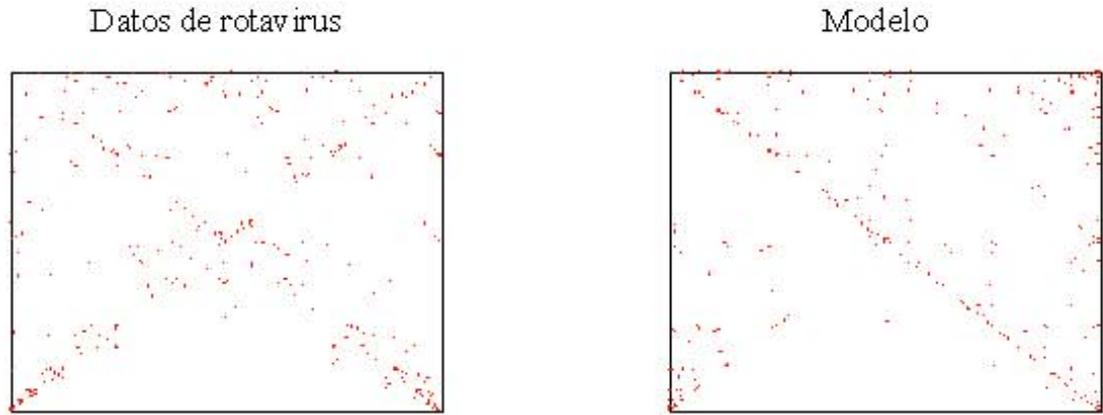


Figura 17: Comparación de la prueba IFS de los datos de rotavirus y el modelo. En ambas figuras se observa la formación de triángulos, lo cual es un comportamiento parecido al de la serie artificial con ruido  $1/f$ .

realizaron simulaciones forzando la estacionalidad con una función periódica en la definición de  $f$ . En este caso suponemos que cada paso de tiempo es un período infeccioso y que para rotavirus el período infeccioso es de cinco días. En la simulación cuya serie de tiempo se muestra en la figura ??A, se utilizó una malla de tamaño  $1000 \times 1000$ , es decir para una población de  $1 \times 10^6$  individuos, la proporción inicial de susceptibles es de 0.5,  $p = 1e - 5$ ,  $1 - g = 0,5$  y  $f = 1 \times 10^{-7} + 1 \times 10^{-7} \text{sen}(2\pi/(365/5))$ . En las figuras ??B, C y D se puede observar que la forma exponencial estirada de la distribución del número de casos, la serie de la fuerza de transmisión y la forma simétrica de la distribución de la fuerza de transmisión son parecidas a las de los datos de rotavirus. En la figura se muestra el periódograma en donde se puede observar que la frecuencia predominante en la serie es de 0.083 correspondiente al período de un año.

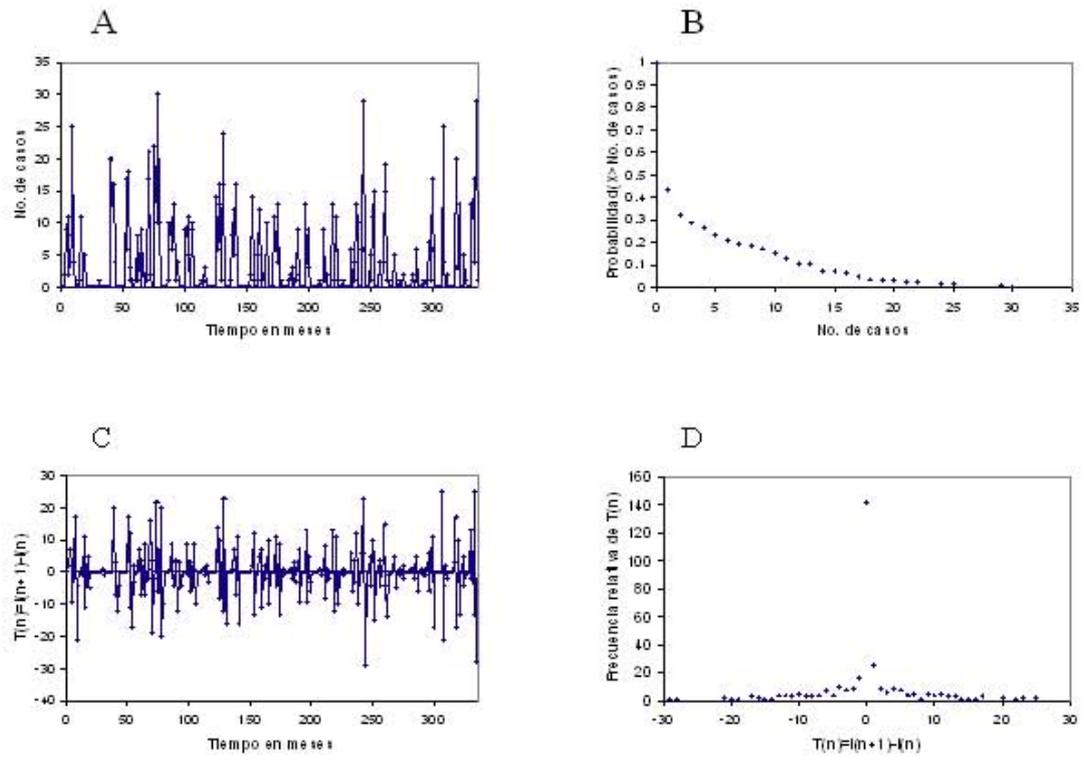


Figura 18: Resultados del modelo con estacionalidad forzada. A. Serie de tiempo. B, distribución de probabilidad acumulada de los datos de la serie de tiempo. C, "fuerza" de transmisión calculada como  $I(n + 1) - I(n)$ . D, Distribución de frecuencias relativas de la "fuerza" de transmisión. Los datos se obtuvieron bajo las siguientes condiciones de simulación: tamaño de malla  $1000 \times 1000$ , proporción inicial de susceptibles = 0.5,  $p = 1e - 5$ ,  $1 - g = 0,5$  y  $f = 1 \times 10^{-7} + 1 \times 10^{-7} \text{sen}(2\pi/73)$ .

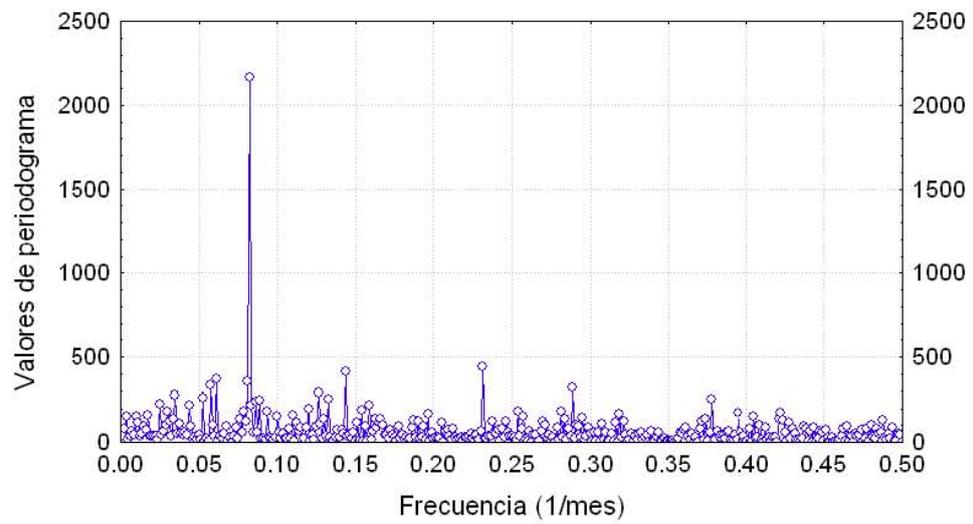


Figura 19: Periodograma de la serie obtenida con el modelo con estacionalidad forzada. El pico claramente predominante representa el ciclo estacional con frecuencia  $=0.083$  y período de 12 meses.

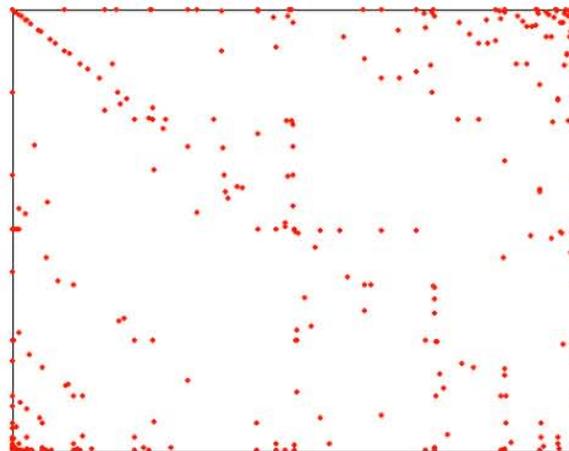


Figura 20: Prueba IFS del modelo con estacionalidad forzada.

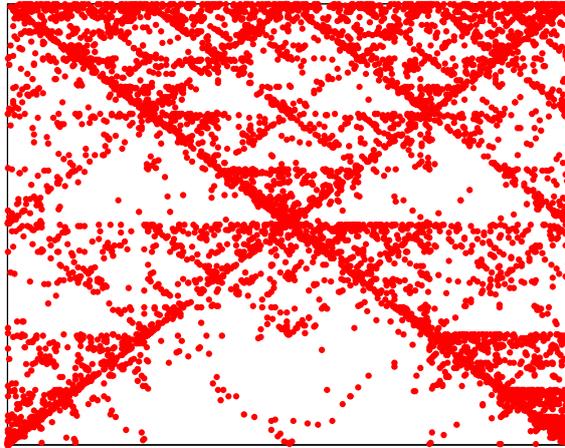


Figura 21: Modelo *forest-fire* y Triángulo de Sierpinsky. Para obtener la gráfica se aplicó la prueba IFS a los datos de una simulación del modelo sin estacionalidad. Las condiciones fueron: tamaño de malla 1000, proporción inicial de susceptibles 0.5,  $p = 0,001$ ,  $g = 0,9$ ,  $f = 1 \times 10^{-5}$ .

**El modelo *forest-fire* y el Triángulo de Sierpinsky (TS).** El TS se ha relacionado con diversos modelos autómatas celulares [143]. Con el modelo *forest-fire* utilizado en este trabajo también se puede obtener el TS al aplicar la prueba IFS a los resultados de la simulación. En el modelo sin estacionalidad, al parecer existe un nivel crítico de  $g$  en el cuál se puede obtener el TS, este nivel crítico es un valor que a pesar de ser alto, cercano a uno, aún permite la transmisión de la infección. Desde luego se requieren más simulaciones para determinar exactamente los valores críticos de  $p$ ,  $f$  y  $g$  que dan un TS. En la figura 21 se muestra el ST obtenido con una de las simulaciones.

### 4.3. Modelo SIS discreto

Los modelos sencillos del tipo SIS (susceptibles-infectados-susceptibles) han sido utilizados para representar las infecciones que no confieren inmunidad protectora contra las reinfecciones, es decir los individuos pasan de la clase de susceptibles a la clase de infectados, y de la clase de infectados salen para regresar a la clase de susceptibles. Podemos decir que en cierto modo la infección por rotavirus en niños pequeños es una infección SIS, ya que pueden ocurrir las reinfecciones. El siguiente modelo SIS con ecuaciones en diferencias con retraso se planteó como una alternativa más realista a los tradicionales modelos con ecuaciones diferenciales.

El modelo SIS que se analiza aquí es un modelo en tiempo discreto elaborado bajo el siguiente principio básico. Se considera que una infección individual es consecuencia del proceso de contactos diarios que tienen las personas. Es por esto que cada paso de tiempo en este modelo es de un día, ya que un día representa una unidad cíclica básica en el comportamiento social; por lo tanto el paso de un día no se debe considerar como un valor arbitrario convenientemente pequeño, como lo consideran otros modelos discretos [3], y tampoco como un valor infinitesimal.

A diferencia de la mayoría de los modelos que utilizan la llamada ley de acción de masas para calcular la incidencia, es decir el número de nuevos infectados por unidad de tiempo (ver sección de modelos determinísticos), el modelo propuesto aquí utiliza una función de incidencia derivada con métodos probabilísticos. La derivación de la función de incidencia para el proceso discreto es similar a la derivación dada en los modelos estocásticos de Greenwood y Reed y Frost [40].

Este modelo supone que el período infeccioso tiene una duración fija, aunque esta suposición no es absolutamente realista, un período de infección fijo es más cercano a la realidad que un período infeccioso con distribución exponencial, como se asume en los modelos de ecuaciones diferenciales.

**Incidencia en poblaciones homogéneas y uniformemente mezcladas.** Se considera que una población es uniformemente mezclada si sus miembros tienen contactos unos con otros de manera homogénea. Por ejemplo, si una persona tiene totalmente  $k$  contactos por día, entre estos contactos  $kY/N$  son contactos con individuos infectados, donde  $Y$  es el número de infectados y  $N$  es el tamaño de la población. Si  $c$  es la probabilidad constante de que un individuo susceptible se contagie en un contacto con un infectado, entonces  $1 - c$  es la probabilidad de que un susceptible no se contagie en un contacto con un infectado. Suponiendo que los contactos son independientes, la probabilidad de que un susceptible no se infecte en un día, esto es en  $kY/N$  contactos con infectados, es  $(1 - c)^{kY/N}$ . Por lo tanto la probabilidad de que un susceptible se infecte en un día es  $1 - (1 - c)^{kY/N}$ , o equivalentemente,  $1 - e^{-\beta Y}$ , donde  $\beta = -k \ln(1 - c)/N$ , es un parámetro que resume las características de la población y de la transmisión de la enfermedad. Bajo estas consideraciones, la incidencia se puede expresar como el número de susceptibles multiplicado por la probabilidad de infectarse, esto es

$$G(X, Y) = X(1 - e^{-\beta Y}). \quad (1)$$

Si  $x$ ,  $y$  y  $g$  denotan las proporciones de susceptibles, infectados y nuevos infectados,

respectivamente, podemos escribir la ecuación (ec.) 1 en la forma

$$g(x, y) = x(1 - e^{-\gamma y}), \quad (2)$$

donde  $\gamma = \beta N$ . Es sencillo demostrar que la ley de acción de masas es sólo una aproximación que se puede obtener de las ec. 1 y 2 por expansión en series de Taylor.

A partir de la derivación anterior de la función de incidencia se puede obtener la ley de acción de masas si se aplica de manera apropiada a un proceso continuo. Si suponemos que durante un día los contactos de una persona están distribuidos de manera homogénea, entonces para un período de tiempo  $[t, t + dt]$  los individuos tendrían  $kydt$  contactos con los infectados. Por lo tanto, la proporción de nuevos infectados para el período de tiempo  $[t, t + dt]$  es igual  $\Delta g(x, y) = x(1 - e^{-\gamma y dt})$ . De esta manera la versión continua de la ec. 2 es

$$g_c = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\Delta g(x, y)}{dt} = \gamma xy, \quad (3)$$

la cuál es exactamente la ley de acción de masas expresada en proporciones.

Por el contrario no podemos decir que la incidencia 1 o 2 es una versión discreta de la ley de acción de masas. Si suponemos que el proceso de incidencia es continuo y está definido por la ley de acción de masas; entonces la proporción de nuevos infectados en un día es igual a la diferencia

$$(g_c)_d = y(t + 1) - y(t),$$

donde  $y(t)$  es una solución de la ecuación de incidencia  $\frac{dy}{dt} = \gamma xy$ . La solución de esta ecuación diferencial es

$$y(t) = \frac{C e^{\gamma t}}{1 + C e^{\gamma t}}.$$

Esta solución, se puede utilizar para calcular el número de infectados en un día, esto da la siguiente versión discreta de la ley de acción de masas

$$\begin{aligned}
 (g_c)_d &= y(t+1) - y(t) \\
 &= \frac{Ce^{\gamma t}}{1 + Ce^{\gamma t}} \left( 1 - \frac{Ce^{\gamma t}}{1 + Ce^{\gamma t}} \right) \left( \frac{e^\gamma - 1}{1 + (e^\gamma - 1) \frac{Ce^{\gamma t}}{1 + Ce^{\gamma t}}} \right) \\
 &= \frac{\gamma_1 xy}{1 + \gamma_1 y},
 \end{aligned} \tag{4}$$

donde  $\gamma_1 = e^\gamma - 1$ . Cabe destacar que este resultado es diferente de la incidencia  $g(x, y)$ .

Los argumentos anteriores muestran que si en verdad el proceso de contactos es un proceso discreto, la habitual reducción a un proceso continuo cambia la dinámica de manera esencial:  $g \neq (g_c)_d$ . Como se ha mencionado el paso de tiempo utilizado en la derivación de la incidencia es de un día, sin embargo se han elaborado otros modelos discretos con otros pasos de tiempo, por ejemplo el modelo desarrollado por Castillo-Chávez y Yakubo [28] utiliza un paso de tiempo igual al período de vida de una generación, mientras que en el modelo de Cooke et al. [35] el paso de tiempo es igual a un período infeccioso.

**El modelo SIS discreto.** Con base en el principio de discretización mencionado arriba y utilizando la función de incidencia 2 describimos el siguiente modelo SIS. En el modelo se considera una población constante. Para el análisis de estabilidad se introduce una perturbación  $P(t, x, y, \dots)$ , la cuál es una función que define una proporción de nuevos infectados que aparecen en la población debido a cualquier proceso diferente al proceso regular de contactos (procesos aleatorios, acciones preventivas, etc.). Esta perturbación puede tener valores positivos o negativos. Sin embargo, estos valores tienen que ser biológicamente razonables, esto es, la proporción de nuevos infectados debida a la perturbación no puede ser mayor que el número de susceptibles al final del día  $t$  y tampoco puede ser menor que

el valor negativo de la proporción de nuevos infectados, esto es,

$$-g(x, y) \leq p_t \leq x_t - g(x, y).$$

Suponiendo un período fijo de infecciosidad, las ecuaciones en diferencias con retraso del modelo son:

$$x_{t+1} = x_t - [x_t(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_t] + [x_{t-\sigma}(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_{t-\sigma}] \quad (5)$$

$$y_{t+1} = y_t + [x_t(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_t] - [x_{t-\sigma}(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_{t-\sigma}] \quad (6)$$

$$x_{t+1} + y_{t+1} = 1, \quad (7)$$

donde  $\sigma$  denota la duración fija del período infeccioso, ya que la población permanece constante el modelo se puede reducir a una sola ecuación para la proporción de infectados esto es

$$y_{t+1} = y_t + [(1 - y_t)(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_t] - [(1 - y_{t-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_{t-\sigma}]. \quad (8)$$

Esta ecuación define el proceso dinámico dadas la siguientes condiciones iniciales:

$$y_{-\sigma}, y_{-\sigma+1}, \dots, y_{-1}, y_0, \quad 0 \leq y_i \leq 1, \quad i = -\sigma, \dots, 0. \quad (9)$$

Los valores iniciales tienen que satisfacer la siguiente ecuación:

$$y_0 = \sum_{i=0}^{\sigma-1} [(1 - y_{i-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_i}) + p_{i-\sigma}]. \quad (10)$$

La ecuación 10 toma en cuenta que el número de infectados en el tiempo inicial debe de ser igual a la suma de los infectados que adquirieron la infección en alguno de los  $\sigma$  días previos. Esto es cada infectado tiene su historial de días de infección. Esta condición debe

de ser válida no sólo en el tiempo inicial, sino también durante todo el proceso. No obstante, de acuerdo al siguiente lema, no es necesario postular esto como una suposición general.

**Lema 1** *El proceso dinámico definido por las ecuaciones 5, 6 y 7, junto con las condiciones iniciales 9 conectadas por 10 siempre satisface la igualdad*

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} [(1 - y_{t+i-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_{t+i-\sigma}}) + p_{t+i-\sigma}], \quad (11)$$

*esto es, el número de infectados en el tiempo  $t$  es igual a la suma del número de infectados que adquirieron la infección en alguno de los  $\sigma$  días previos.*

**Demostración.** Solo se tiene que probar que la igualdad 11 se conserva cuando  $t$  se incrementa en uno. Por 8 y 9 y utilizando 11 tenemos

$$\begin{aligned} y_{t+1} &= \sum_{i=0}^{\sigma-1} [(1 - y_{t+i-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_{t+i-\sigma}}) + p_{t+i-\sigma}] + \\ &\quad (1 - y_t)(1 - e^{-\gamma y_t}) + p_t - \\ &\quad (1 - y_{t-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_{t-\sigma}}) - p_{t-\sigma} \\ &= \sum_{i=0}^{\sigma-1} [(1 - y_{t+1+i-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_{t+1+i-\sigma}}) + p_{t+1+i-\sigma}] \end{aligned}$$

el lema está demostrado.

Este lema implica que si la dinámica comienza en una población sin infectados,  $y_{-\sigma} = y_{-\sigma+1} = \dots = y_0 = 0$ ,  $p_{-\sigma} = p_{-\sigma+1} = \dots = p_{-1} = 0$ , y se introduce una perturbación en  $t = 0$ , es decir  $p_0 \neq 0$ , entonces nada se tiene que decir de las condiciones iniciales, ya que 10 es clara y de acuerdo al lema 1, 11 se satisface automáticamente.

**Análisis del modelo.** El comportamiento dinámico del modelo está determinado por la cantidad umbral  $R_0 = \gamma\sigma$  (o  $R_0 = \beta N\sigma$ ). Si  $R_0 \leq 1$ , el modelo tiende al valor del

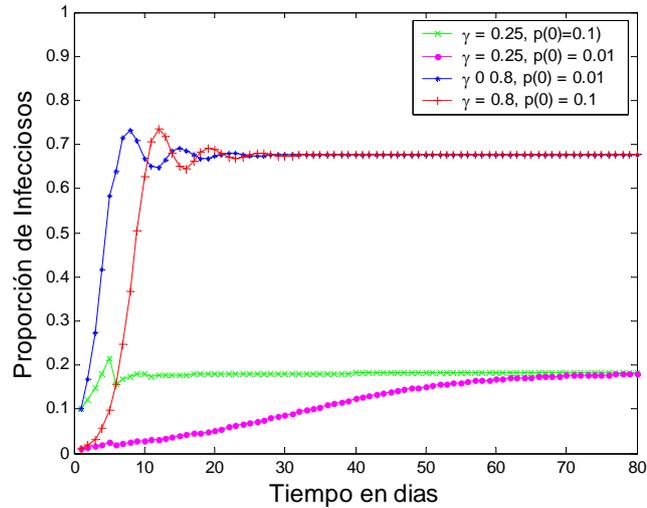


Figura 22: Soluciones del modelo SIS discreto. Aquí  $\sigma = 5$ , y  $y_{-5} = y_{-4} = \dots = y_0 = 0$  y  $p(t) = 0$  para todo tiempo  $t$ , excepto  $p(0)$  como se indica en la figura.

equilibrio libre de la enfermedad, es decir la infección no se mantiene en la población. Si  $R_0 > 1$ , existe sólo un equilibrio endémico. El equilibrio endémico es global y asintóticamente estable. El equilibrio endémico nunca es mayor a una proporción  $1/(\sigma^{-1} + 1)$  de la población. La solución puede tender hacia el equilibrio endémico monótonicamente o con oscilaciones amortiguadas como se muestra en la figura 22. El comportamiento monótono depende de un valor crítico, el cuál a su vez es una relación entre los parámetros  $\gamma$  y  $\sigma$ . Todas las propiedades dinámicas mencionadas, fueron observadas primero mediante el análisis de numerosas simulaciones numéricas. Posteriormente recurrí a la asesoría matemática para poder hacer la demostración analítica de estas propiedades, la cuál está dada en los siguientes teoremas.

**Teorema 2** Si  $0 < \gamma \leq \sigma^{-1}$  entonces existe sólo un estado de equilibrio libre de la enfermedad. Si  $\gamma > \sigma^{-1}$  entonces existe sólo un equilibrio endémico el cuál nunca excede el

$1/(\sigma^{-1} + 1)100\%$  del total de la población.

**Demostración.** Supongamos que  $P_t = 0$  para toda  $t > T$ . Entonces, si  $t > T + \sigma$ , la relación 11 adquiere la siguiente forma

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} (1 - y_{t+i-\sigma})(1 - e^{-\gamma y_{t+i-\sigma}}), \quad (12)$$

por lo tanto tenemos la siguiente ecuación para el equilibrio  $y^*$

$$y^* = \sum_{i=0}^{\sigma-1} (1 - y^*)(1 - e^{-\gamma y^*}), \quad (13)$$

esto es

$$\sigma^{-1}y^* = (1 - y^*)(1 - e^{-\gamma y^*}). \quad (14)$$

Para determinados valores de  $\gamma$  y de  $\sigma$  se puede encontrar una solución geométrica considerando dos curvas,  $g_1(y) = \sigma^{-1}y$  y  $g_2(y) = (1 - y)(1 - e^{-\gamma y})$ . Las curvas se muestran en la figura 23. La intersección de estas dos líneas define la solución de la ec. 14.

Aquí es importante notar que de los dos parámetros  $\gamma$  y  $\sigma$ , solo el parámetro  $\sigma$ , puede ser estimado para una enfermedad dada. Al mismo tiempo el equilibrio endémico  $y^*$  es una cantidad que puede ser medida o estimada a partir de datos epidemiológicos. De este modo la ec. 14 nos permite calcular

$$\gamma = -\frac{1}{y^*} \ln \left( 1 - \frac{\sigma^{-1}y^*}{1 - y^*} \right). \quad (15)$$

En particular tenemos que  $1 \geq \frac{\sigma^{-1}y^*}{1 - y^*}$ , o de manera equivalente

$$y^* \leq \frac{1}{\sigma^{-1} + 1}. \quad (16)$$

Por lo tanto cada valor entre 0 y  $\frac{1}{\sigma^{-1} + 1}$  puede ser un estado de equilibrio para algún valor del parámetro  $\gamma$ , mientras que  $y^* = 0$  es un estado de equilibrio para todos sus valores. Esto demuestra la segunda parte del teorema.

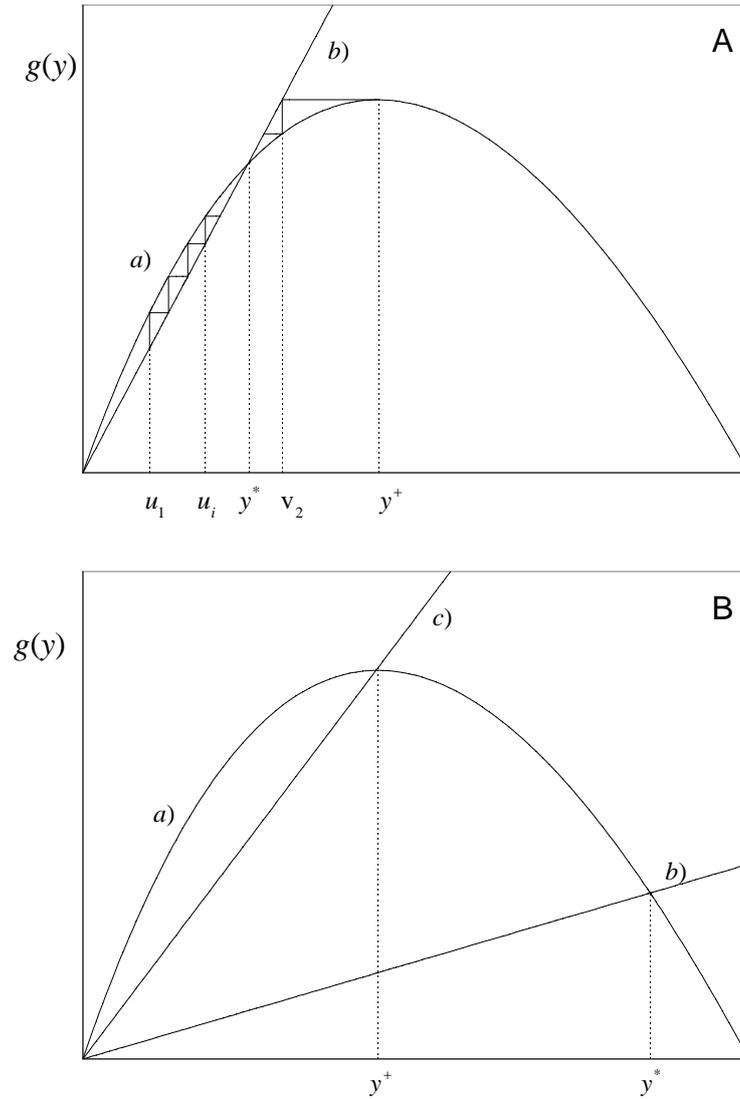


Figura 23: Curvas utilizadas en la demostración de las propiedades dinámicas del modelo SIS. El equilibrio endémico  $y^*$  está dado por la intersección de las curvas a)  $g_1 = (1 - y)(1 - e^{-\gamma y})$  y b)  $g_2 = \sigma^{-1}y$ . En A  $y^* \leq y^+$ , este es el caso A del teorema 3 en el cuál la dinámica es monótona (ver definiciones de  $u$  y  $v$  en el texto). En B  $y^* > y^+$ , en esta condición se cumplen las propiedades B1 a B5 del teorema 3 que demuestran que la dinámica cursa hacia el equilibrio endémico con oscilaciones amortiguadas infinitas. La curva c) está dada por  $g_3(y) = hy$ , donde  $h = g(y^+)/y^+$ .

Finalmente, ya que la segunda derivada de  $g(y) = (1 - y)(1 - e^{-\gamma y})$  es siempre negativa,

$$g''(y) = -(2 + (1 - y)\gamma)\gamma e^{-\gamma y} < 0, \quad (17)$$

la función  $g(y)$  es convexa, y por lo tanto la ecuación 14 no puede tener más de una solución diferente de cero  $y = y^*$ . Alternativamente, se puede multiplicar la ecuación 14 por  $\sigma/y^*$  y observar que el lado derecho es una función monotónicamente decreciente desde  $\gamma\sigma$  hasta 0. El teorema está demostrado.

Por medio del siguiente teorema se demuestra que el equilibrio endémico es global y asintóticamente estable.

**Teorema 3** *Si la perturbación  $P_t$  en la ec. 8 es igual a cero a partir del tiempo  $T$ , entonces la solución tiende a  $y^*$ , donde  $y^*$  es el equilibrio endémico dado  $\gamma\sigma > 1$  y  $y^* = 0$  en cualquier otro caso.*

**Demostración.** Para toda  $t > T + \sigma$  la ecuación 15 tiene la forma

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t+i-\sigma}), \quad (18)$$

donde  $g(y) = (1 - y)(1 - e^{-\gamma y})$ . Sea  $y^+$  el punto donde  $g(y)$  tiene su valor máximo. Evidentemente este punto es una solución de la ecuación  $g'(y) = 0$ . Esta solución está dada por

$$1 - e^{-\gamma y} = \gamma(1 + y^+)e^{-\gamma y^+}. \quad (19)$$

Considerando los dos siguientes casos esencialmente diferentes:

**A).**  $y^* < y^+$ . En este caso  $g(y^+) \leq \sigma^{-1}y^+$  (ver figura 23A). La función  $g(u)$  es una función creciente para  $u \leq y^+$ , de este modo  $u < w \leq y^+$  implica que  $g(u) < g(w)$ . Se

definen dos secuencias  $v_1, v_2, \dots$  y  $u_1, u_2, \dots$  por la misma relación recurrente,

$$v_{k+1} = \sigma g(v_k);$$

$$u_{k+1} = \sigma g(u_k),$$

pero con valores iniciales diferentes,

$$v_1 = y^+;$$

$$u_1 = \text{mín} \{y_{t+\sigma+1}, y_{t+\sigma+2}, \dots, y_{T+2\sigma}, y^*\}.$$

Ambas secuencias son monótonas y tienen el mismo límite  $y^*$  (ver figura 23A). Ahora se demostrará por inducción en  $k$  que para cada  $t > T + k\sigma$  las siguientes desigualdades son válidas:

$$u_k \leq y_t \leq v_k. \quad (20)$$

Si  $k = 1$ , entonces  $t > T + \sigma$ , por lo tanto la ec. 20 se satisface. Ya que por definición  $g(y) \leq g(y^+)$ , se puede escribir

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t-\sigma+i}) \leq \sigma g(y^+) \leq \sigma \sigma^{-1} y^+ = v_1,$$

lo cuál prueba el lado derecho de la ec. 20 para  $k = 1$ . El lado izquierdo de la ec. 20 se satisface para  $T + \sigma < t \leq T + 2\sigma$  por la definición de  $u_1$ .

Sea  $k > 1$  y supongamos que la ec. 20 se satisface para un valor dado  $k$ , dado que  $T + k\sigma < t \leq T + (k+1)\sigma$ . Entonces para  $t = T + (k+1)\sigma + 1$  tenemos

$$u_{k+1} = \sigma g(u_k) \leq \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t-\sigma+i}) \leq \sigma g(v_k) = v_{k+1}. \quad (21)$$

En particular para  $t = T + (k+1)\sigma + 1$ , ambas ecuaciones 20 y

$$u_{k+1} \leq y_t \leq v_{k+1}, \quad (22)$$

se satisfacen. Otra vez por la ec. 21 con  $t = T + (k + 1)\sigma + 1$  obtenemos las ec. 20 y 21 para  $t = T + (k + 1)\sigma + 2$ . La continuación de este proceso hasta  $t = T + (k + 1)\sigma + \sigma$  lleva a obtener la 22 para toda  $t$ ,  $T + (k + 1)\sigma < t \leq T + (k + 2)\sigma$ . De este modo por inducción 20 está demostrada para toda  $k$ .

Denotando por  $k$  la parte entera del número  $\frac{t-T}{\sigma}$ . Esto es  $T + k\sigma < t \leq T + (k + 1)\sigma$ . Si  $t$  tiende al infinito entonces  $k$  también tiende al infinito. Por lo tanto podemos escribir

$$y^* = \lim_{k \rightarrow \infty} u_k \leq \lim_{t \rightarrow \infty} y_t \leq \lim_{k \rightarrow \infty} v_k = y^*,$$

lo cual prueba el teorema en el caso **A**).

**B).**  $y^* > y^+$ . En este caso  $g(y^*) > \sigma^{-1}y^+$ , o de manera equivalente,  $h > \sigma^{-1}$  (ver figura 23B), donde  $h = g(y^+)/y^+$ . Primero se describirán algunas propiedades importantes de la dinámica en este caso.

**B1).** Si para algún tiempo  $t_0 > T + \sigma$  se tiene que  $y_{t_0} > y^+$ , entonces  $y_t > y^+$  para toda  $t \geq t_0$ . Es suficiente demostrar que  $y_t > y^+$  implica que  $y_{t+1} > y^+$ . Por medio de la ec. 7 tenemos

$$y_{t+1} = y_t + g(y_t) - g(y_{t-\sigma}) \geq y_t + g(y_t) - g(y^+). \quad (23)$$

Por la ec. 17 la función  $g(y)$  es convexa. Por lo tanto en el intervalo  $[y^+, 1]$  tenemos

$$0 = g'(y^+) > g'(y) > g'(1) = e^{-\gamma} - 1 > -1. \quad (24)$$

En particular

$$y_t - y^+ \geq g(y^+) - g(y_t). \quad (25)$$

Esta relación y la ec. 23 implica que

$$y_{t+1} \geq y_t + g(y_t) - g(y^+) \geq y_t + (y^+ - y_t) = y^+.$$

De este modo **B1)** está demostrado.

**B2).** Si los valores  $y_{t-\sigma}, y_{t-\sigma+1}, \dots, y_{t-1}$  son mayores o iguales a  $y^*$  entonces  $y_t$  es menor que  $y^*$ . En efecto, en este caso tenemos  $g(y_{t-\sigma+i}) \leq \sigma^{-1}y^*$ ,  $0 \leq i \leq \sigma - 1$ , y

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t-\sigma+i}) \leq \sum_{i=0}^{\sigma-1} \sigma^{-1}y^* = y^*.$$

**B3).** Si todos los valores  $y_{t-\sigma}, y_{t-\sigma+1}, \dots, y_{t-1}$  pertenecen al intervalo  $[y^+, y^*]$ , entonces  $y_t \geq y^*$ . En efecto, en este caso tenemos  $g(y_{t-\sigma+i}) \geq \sigma^{-1}y^*$  (ver figura 23B), y

$$y_t = \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t-\sigma+i}) \geq \sigma \sigma^{-1}y^*.$$

**B4).** La desigualdad  $y_t < y^+$  puede no ser válida por un período de tiempo largo una vez que el efecto de la perturbación ha desaparecido. Si se considera una secuencia

$$m_t = \min\{y_{t-\sigma+1}, y_{t-\sigma+2}, \dots, y_t\}, \quad (26)$$

ya que la función  $g$  es convexa, se puede escribir

$$\frac{g(y)-g(0)}{y-0} > \frac{g(y^+)-g(0)}{y^+-0}, \quad y < y^+.$$

En particular, las desigualdades  $y_{t-\sigma+i} < y^+$ ,  $1 \leq i \leq \sigma$  implican  $g(y_{t-\sigma+i}) \geq h y_{t-\sigma+i}$  (ver figura 23B), donde por definición  $h = \frac{g(y^+)-g(0)}{y^+-0}$ . Si en el día  $t$  no hay perturbación se tiene que

$$y_{t+1} = \sum_{i=1}^{\sigma} g(y_{t-\sigma+i}) \geq h \sum_{i=1}^{\sigma} y_{t-\sigma+i} \geq h \sigma m_t.$$

En esta fórmula  $h\sigma > 1$  (ver el inicio del caso **B**). En particular  $y_{t+1} > m_t$ , y  $m_{t+1} \geq m_t$ .

Por medio de los mismos argumentos tenemos

$$y_{t+2} = h \sigma m_t, \dots, y_{t+\sigma} \geq h \sigma m_t. \quad (27)$$

Esto implica, en particular, que  $m_{t+\sigma} \geq (h\sigma)m_t$ . La iteración de esta desigualdad muestra  $m_{t+s\sigma} \geq (h\sigma)^s m_t$ . Si la perturbación desaparece en el día  $t = T$ , se puede escribir

$$y_{T+s\sigma} \geq m_{T+s\sigma} \geq (h\sigma)^s m_T.$$

Ya que  $h\sigma > 1$ , el número  $(h\sigma)^s m_T$  pronto se convierte en un número mayor que  $y^+$ . De manera más precisa  $(h\sigma)^s m_T > y^+$  si  $s > \log_{h\sigma} \frac{y^+}{m_T}$ . Por lo tanto la desigualdad  $y_t < y^+$  no puede ser válida por un período más largo que  $\sigma \log_{h\sigma} \frac{y^+}{m_T}$  días.

De acuerdo a **B1)** y **B4)** se puede suponer que  $y_t > y^+$  para toda  $t > T$  ( $T$  creciente si es necesario). Bajo esta suposición la siguiente propiedad es válida.

**B5).** *El valor de  $y_{t+1}$  está localizado entre  $y_t$  y  $y_{t-\sigma}$ .* Por medio de 7 se tiene que

$$y_{t+1} = y_t + g(y_t) - g(y_{t-\sigma}) = y_t + g'(\xi)(y_t - y_{t-\sigma}), \quad (28)$$

donde  $\xi$  es un punto entre  $y_t$  y  $y_{t-\sigma}$ . Ya que  $g(y)$  es una función convexa se tiene

$$0 > g'(\xi) \geq g'(1) = e^{-\gamma} - 1 > -1.$$

Por lo tanto se puede reescribir la ec. 28 en la forma

$$y_{t+1} = y_t + r(y_{t-\sigma} - y_t), \quad (29)$$

donde  $r = -g(\xi)$ ,  $0 < r \leq 1 - e^{-\gamma} < 1$ .

Si  $y_{t-\sigma} \geq y_t$ , entonces  $y - y_t \geq 0$  y la ec. 29 implica que

$$y_{t+1} = y_t + r(y_{t-\sigma} - y_t) \leq y_t + (y_{t-\sigma} - y_t) < y_{t-\sigma},$$

mientras que ciertamente,  $y_t + r(y_{t-\sigma} - y_t) \geq y_t$ .

Si  $y_{t-\sigma} \leq y_t$ , entonces  $y_t - y_{t-\sigma} \geq 0$  y  $y_{t+1} = y_t + r(y_t - y_{t-\sigma}) \geq y_{t-\sigma}$ , mientras que  $y_t - r(y_t - y_{t-\sigma}) \leq y_t$ . De este modo se satisface **B5)**.

Ahora se puede demostrar que la dinámica es globalmente estable, esto es que  $\lim_{t \rightarrow \infty} y_t = y^*$ . Para esto se considera la secuencia

$$m_t = \min\{y_{t-\sigma}, y_{t-\sigma+1}, \dots, y_t\}. \quad (30)$$

Ya que el valor  $y_{t+1}$  está localizado entre  $y_t$  y  $y_{t-\sigma}$  esta secuencia es monótona creciente. Por lo tanto tiene un límite,  $m_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} m_t$ . De acuerdo con **B2)** este límite es menor que o igual que  $y^*$ . Se propone que  $m_\infty = y^*$ .

Suponiendo por el contrario que  $y^* - m_\infty = d > 0$ . Ya que  $m_\infty$  es un límite de la secuencia monótona, tenemos  $m_\infty \geq m_t \geq m_\infty - \varepsilon d$  para toda  $t$  suficientemente grande, o sea  $t > T(\varepsilon)$ . Por lo tanto tenemos, en primer lugar que

$$y_t \geq m_\infty - \varepsilon d, \quad (31)$$

para toda  $t > T(\varepsilon)$ , en segundo que cada colección de valores

$$y_{t-\sigma}, y_{t-\sigma+1}, \dots, y_t, \quad (32)$$

con  $t > T(\varepsilon) + \sigma$  contiene por lo menos un elemento  $y_i$ , tal que  $y_i \leq m_\infty$ , y por último la propiedad **B3)** que muestra que la colección 32 contiene al menos un elemento  $y_j$ , tal que  $y_j \geq y^*$ . A continuación se demostrará que estas tres condiciones llevan a una contradicción, dado que  $\varepsilon$  es una cantidad suficientemente pequeña.

Si se considera una colección

$$y_j, y_{j+1}, \dots, y_{j+\sigma}, \quad (33)$$

donde  $y_j \geq y^*$  y  $j > T(\varepsilon) + \sigma$ . Por medio de las ec. 29 y 31 tenemos

$$\begin{aligned}
y_{j+1} &= y_j(1-r) + ry_{j-\sigma} \geq y^*(1-r) + r(m_\infty - \varepsilon d) \\
&= (m_\infty + d)(1-r) + r(m_\infty - \varepsilon d) \\
&= (m_\infty - \varepsilon d) + (1+\varepsilon)(1-r)d \\
&\geq (m_\infty - \varepsilon d) + (1+\varepsilon)e^{-\gamma}d,
\end{aligned} \tag{34}$$

ya que  $1-r \geq e^{-\gamma}$ . En analogía perfecta, utilizando la ec. anterior, se tiene

$$y_{j+2} = y_{j+1}(1-r) + ry_{j-\sigma+1} \tag{35}$$

$$\geq [(m_\infty - \varepsilon d) + (1+\varepsilon)e^{-\gamma}d](1-r) + r(m_\infty - \varepsilon d) \tag{36}$$

$$\geq (m_\infty - \varepsilon d) + (1+\varepsilon)e^{-2\gamma}d. \tag{37}$$

Continuando con este proceso tenemos

$$y_{j+s} \geq (m_\infty - \varepsilon d) + (1+\varepsilon)e^{-s\gamma}d, \tag{38}$$

para toda  $s$ ,  $0 \leq s \leq \sigma$ . Si  $\varepsilon$  es suficientemente pequeña,  $\varepsilon < e^{-s\gamma}$ , entonces  $\varepsilon < (1+\varepsilon)e^{-s\gamma}$

para toda  $s$ ,  $0 \leq s \leq \sigma$ . Por lo tanto

$$y_{j+s} \geq m_\infty + [(1+\varepsilon)e^{-s\gamma} - \varepsilon]d > m_\infty.$$

Esto es una contradicción, ya que la ec. 33 de acuerdo con la ec. 32 tiene que contener por lo menos un elemento  $y_i$ ,  $j \leq i \leq j + \sigma$ , tal que  $y_i \leq m_\infty$ . Así se ha demostrado que  $m_\infty = y^*$ .

Esta igualdad y la definición 30 implican que

$$y_t \geq y^* - \varepsilon,$$

para una  $t$  suficientemente grande,  $t > T(\varepsilon)$ . Ya que, la función  $g(y)$  es monótona decreciente para  $y > y^+$ , tenemos  $g(y_t) \leq g(y^* - \varepsilon) = g(y^*) + \delta$ , donde  $\delta = g(y^* - \varepsilon) - g(y^*)$  es suficientemente pequeña, dado que  $\varepsilon$  lo es. Ahora para  $t > T(\varepsilon) + \sigma$ , tenemos

$$\begin{aligned} y_{t+1} &= \sum_{i=0}^{\sigma-1} g(y_{t-\sigma+i}) \leq \sum_{i=0}^{\sigma-1} (g(y^*) + \delta) \\ &= \sigma g(y^*) + \sigma \delta = y^* + \sigma \delta. \end{aligned}$$

Por lo tanto  $y_{t+1} \in [y^* - \varepsilon, y^* + \sigma \delta]$  para  $t > T(\varepsilon) + \sigma$ . Esto significa exactamente que  $\lim_{t \rightarrow \infty} y_t = y^*$ . El teorema queda demostrado.

También se puede observar que el límite cuando  $\gamma$  tiende a infinito es el único punto de bifurcación. En consecuencia, al aumentar el valor de  $\gamma$  aumenta la amplitud y la frecuencia de las oscilaciones amortiguadas. Un mapa de retorno de la solución obtenida con un valor muy alto de  $\gamma$ , donde la dinámica está cerca del punto de bifurcación limitante se muestra en la figura 24.

**El valor crítico**  $\gamma_0$ . De acuerdo al teorema 3, la condición  $y^* = y^+$  es crítica para la dinámica. Si  $y^* \leq y^+$ , la dinámica es más o menos monótona (o sea que está incluida en dos procesos más o menos monótonos, ver 20), mientras que si  $y^* > y^+$  la dinámica tiene infinitas oscilaciones amortiguadas (ver **B2**) y **B3**). El valor crítico  $\gamma_0$  es una función del período de infecciosidad. En el cuadro 4 se muestran diferentes valores de  $\gamma_0$  para algunos valores de los períodos de infecciosidad. Se debe notar que  $\gamma_0 \approx 2/\sigma$  si  $\sigma \gg 1$ . La solución numérica de la ecuación  $y^* = y^+$  se encontró de la manera siguiente.

Se necesita encontrar la intersección de las curvas  $g_1(y) = (1-y)(1-e^{-\gamma y})$  y  $g_2(y) = \sigma^{-1}y$  bajo la condición adicional  $g'_1(y) = 0$ . Tenemos  $g'_1(y) = -(1-e^{-\gamma y}) + (1-y)\gamma e^{-\gamma y} = 0$ ,

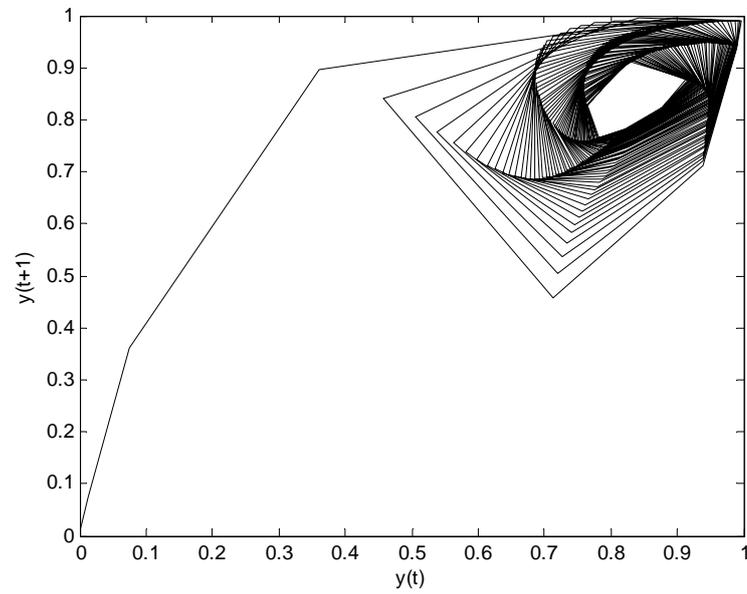


Figura 24: Mapa de retorno de la solución del modelo SIS discreto con  $\sigma = 5$  días,  $\gamma = 5$ ,  $y_{-5} = y_{-4} = \dots = y_0 = 0$ ,  $p(t) = 0$  para todo tiempo  $t$ , excepto  $p(0) = 0,00001$ .

$\sigma$	$\gamma_0$	$\sigma$	$\gamma_0$	$\sigma$	$\gamma_0$
1	2.46	5	0.41	15	0.13
2	1.12	7	0.29	20	0.10
3	0.72	9	0.22	30	0.07
4	0.53	10	0.20	50	0.04

Cuadro 4: Relación entre el período infeccioso sigma y el valor crítico gama cero. Si gama es mayor que el valor crítico gama cero la dinámica cursa con oscilaciones amortiguadas infinitas. Si gama es menor que gama cero la dinámica es monótona.

esto es  $1 - e^{-\gamma y} + \gamma y e^{-\gamma y} = \gamma e^{-\gamma y}$ . Multiplicando por  $e^{-\gamma y}$  y reacomodando, tenemos  $(1 - y)\gamma = e^{-\gamma y} - 1$ . De este modo necesitamos resolver el sistema de ecuaciones

$$(1 - y)(1 - e^{-\gamma_0 y}) = \sigma^{-1} y; \quad (39)$$

$$(1 - y)\gamma_0 = e^{-\gamma_0 y} - 1. \quad (40)$$

Multiplicando 39 por  $\gamma_0$  y sustituyendo 40 en 39 tenemos

$$(e^{\gamma_0 y} - 1)(1 - e^{-\gamma_0 y}) = \sigma^{-1} \gamma_0 y,$$

esto es

$$e^{\gamma_0 y} + e^{-\gamma_0 y} = \sigma^{-1} \gamma_0 y + 2.$$

Transformando la variable  $t = \gamma_0 y$ , la ecuación  $e^t + e^{-t} = \sigma^{-1} t + 2$  se puede resolver por el método numérico de aproximaciones sucesivas.

## 5. Conclusiones

Una de las contribuciones principales de este trabajo es que por primera vez se demuestra que el modelo autómatas AC de incendio forestal (*forest-fire*) logra capturar varios aspectos esenciales de la dinámica de los brotes epidémicos de rotavirus de la ciudad de Melbourne, Australia.

Entre los aspectos que el modelo repite satisfactoriamente está la variabilidad de la serie de tiempo, lo cual no se logra con los modelos determinísticos. La gran variabilidad en el tamaño de los brotes epidémicos se refleja en la distribución de los datos, de rotavirus y del modelo, que tiene una forma de exponencial estirada.

Para que el modelo reproduzca las propiedades dinámicas de los datos, el modelo debe incluir un caso índice (parámetro  $f$ ), estos son los casos que introducen la infección en la población por eventos aleatorios y no por contactos dentro de sus individuos. De acuerdo a los resultados estos eventos son muy importantes en el caso de rotavirus. La estacionalidad requiere una función trigonométrica en la definición del parámetro  $f$ , lo cual implica que la aparición de casos índice por alguna razón sigue un ciclo anual.

La prueba IFS de los datos y del modelo muestran algunas estructuras triangulares que se parecen al patrón del ruido  $1/f$ . Esto es un indicio de un comportamiento complejo y apoya la idea de que las interacciones no lineales entre todos los serotipos de rotavirus producen un comportamiento emergente a nivel macroscópico, independientemente de los detalles de las dinámicas individuales observadas en escala microscópica.

Ya que los datos son una tasa de incidencia dada por el número de casos por

mes, la primera diferencia de los datos es interpretada aquí como una segunda derivada, ya que por la ley de Newton en la mecánica clásica la fuerza es proporcional a la segunda derivada, le llamo a la primera diferencia "fuerza" de transmisión. La distribución de la primera diferencia (de los datos y del modelo) es simétrica centrada en el cero, de esto deduzco, que en este proceso las "fuerzas" que actúan para que se dé el brote epidémico son de la misma magnitud que las "fuerzas" que actúan para que el brote se extinga.

El modelo SIS en diferencias se propuso como una alternativa más realista a los modelos en ecuaciones diferenciales. La función de incidencia exponencial propuesta es más apropiada que la ley de acción de masas, ya que ésta última puede dar resultados absurdos al utilizarla en modelos discretos.

Las simulaciones numéricas muestran que el modelo puede tender al equilibrio endémico de manera monótona o con oscilaciones amortiguadas. Este comportamiento se demuestra analíticamente mediante las propiedades dinámicas A y B1 a B5 del teorema 3. En este análisis también se determina el valor crítico que determina uno u otro comportamiento. Este modelo puede ser más apropiado para la dinámica de rotavirus en una población de clima tropical, en donde la estacionalidad invernal es menos marcada y los casos de rotavirus se pueden presentar en cualquier época del año, lo que indica cierta endemicidad de la infección. También puede ser más apropiado para considerar no sólo la rotaviriosis infantil sino también la rotaviriosis en adultos involucrando a los portadores asintomáticos, pues probablemente son estos casos los que mantienen el equilibrio endémico. Desafortunadamente no contamos con los datos para contrastar la eficacia de este modelo.

# Bibliografía

- [1] Afrikanova I., Fabretti E., Miozzo M.C., Burrone O.R. (1998). Rotavirus NSP5 phosphorylation is up-regulated by NSP2. *J. Gen. Virol.* 79, 2679-2686.
- [2] Allen L.J.S., Jones M.A., Martin C.F. (1991). A discrete time model with vaccination for a measles epidemic. *Math. Bios.* 105, 111-131.
- [3] Allen L.S.J. (1994). Some discrete-time *SI*, *SIR* and *SIS* epidemic models. *Math. Bios.* 124, 83-105.
- [4] Allen L.S.J., Burgin A.M. (2000). Comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR models in discrete time. *Math. Bios.* 163, 1-33.
- [5] Anderson E.J., Weber S.G. (2004). Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infect Dis* 4, 91-99.
- [6] Anderson R.M. and May R.M. *Infectious disease of human. Dynamics and control.* Oxford University Press. 1991.
- [7] Angel J., Tang B., Feng N., Greenberg H.B., Bass D. (1998). Studies of the role for

- NSP4 in the pathogenesis of homologous murine rotavirus diarrhea. *J. Infect. Dis.* 177, 455-458.
- [8] Arias C.F., Romero P., Alvarez V., Lopez S. (1996). Trypsin activation pathway of rotavirus infectivity. *J. Virol.* 70, 5832-5839.
- [9] Azim T., Ahmad S.M., Sefat-E-Khuda, Sarker M.S., Unicomb L.E., De S., Hamadani J.D., Salam M.A., Wahed M.A. Albert M.J. (1999). Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 6(5), 690-695.
- [10] Bailey, N.J.T. (1975). *The mathematical theory of infectious diseases and its applications.* Oxford University Press.
- [11] Bak P., Chen K., Tang C. (1990). A forest-fire model and some thoughts on turbulence, *Phys. Lett.* A147, 287-300.
- [12] Bartlett, M.S. (1957). Measles periodicity and community size. *J. Roy. Statist. Soc.* A120, 48-70.
- [13] Bartlett M.S. (1960). The critical community size for measles in the United States. *J. Roy. Statist. Soc.* 123, 37-44.
- [14] Beards G.M., Desselberger U., Flewett T.H. (1989). Temporal and geographical distribution of human rotavirus serotypes, 1983-1988. *J Clin. Microbiol.* 27, 2827-2833.
- [15] Bishop R.F., Barnes G.L., Cipriani E., Lund J.S. (1983). Clinical immunity after

- neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N. Engl. J. Med.* 309, 72-76.
- [16] Bishop R.F., Masendycz P.J., Bugg H.C., Carlin J.B., Barnes G.L. (2001). Epidemiological patterns of rotavirus causing severe gastroenteritis in young children throughout Australia from 1993-1996. *J. Clin. Microbiol.* 39, 1085-1091.
- [17] Blutt S.E., Kirkwood C.D., Parreno P., Wardfield K.L., Ciarlet M., Estes M.K., Bok K., Bishop R.F., Conner M.E. (2003). Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet* 362, 1445-1449.
- [18] Boccara N., Cheong K. (1992). Automata network models for the spread of infectious disease in a population of moving individuals. *J. Phys. A: Math. Gen.* 25, 2447-2461.
- [19] Brauer F. and Castillo-Chávez C. *Mathematical models in population biology and epidemiology. Text in Applied Mathematics 40.* Springer 2000.
- [20] Broome R.L., Vo P.T., Ward R.L., Clark H.F., Greenberg H.B. (1993). Murine rotavirus genes encoding outer capsid protein VP4 and VP7 are not major determinants of host range restriction and virulence. *J. Virol.* 67, 2448-2455.
- [21] Busenberg, S., Cooke K.L. (1993). *Vertically transmitted diseases: Models and dynamics.* Biomathematics 23, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- [22] Campagna M., Eichwald C., Vascotto F., Burrone O.R. (2005) RNA interfering of rotavirus segment 11 mRNA reveals the essential role of NSP5 in the virus replicative cycle. *J. Gen. Virol.* 86(pt 5), 1841-1847.

- [23] Cardy J., Grassberger P. (1985). Epidemic models and percolation. *J. Phys. A. Math. Gen.* 18, L267-271.
- [24] Casola A., Estes M.K., Crawford S.E., Ogra P.L., Ernst P.B., Garfalo R.P., Crowe S.E. (1998). Rotavirus infection of cultured intestinal epithelial cells induces secretion of CXC and CC chemokines. *Gastroenterology* 114, 947-955.
- [25] Castello A.A., Arguelles M.H., Villegas G.A., et al (2000). Characterization of human group C rotavirus in Argentina. *J. Med. Virol.* 62, 199-207.
- [26] Castillo-Chávez C., Hethcote H.W., Andreasen V., Levin S.A., Liu W. (1989). Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross immunity. *J. Math. Biol.* 27, 233-258.
- [27] Castillo-Chávez C., Feng Z. (1998). Global stability of an age-structure model for TB and its applications to optimal vaccination strategies. *Mathematical Biosciences.* 151, 135-154.
- [28] Castillo-Chávez C., Yakubu A. (2002). Discrete-time SIS models with simple and complex population dynamics. In: *Mathematical Approaches for emerging and reemerging infectious disease. An introduction.* Castillo-Chávez, Blower, van den Driessche, Kirshner, Yakubu (Eds.) pp. 153-163. Springer-Verlag.
- [29] Chen C.M., Hung T., Bridger J.C., McCrae M.A. (1985). Chinese adult rotavirus is a group B rotavirus. *Lancet*, 2, 1123-1124.
- [30] Chizhikov V., Wagner M., Ivshina A., Hoshino Y., Kapikián A.Z., Chumakov K.

- (2002). Detection and genotyping of human group A rotaviruses by oligonucleotide microarray hybridization. *J. Clin. Microbiol.* 40, 2398-2407.
- [31] Ciarlet M., Crawford S.E., Gheng E., Blutt S.E., Rice D.A., Bergelson J.M., Ests M.K.(2002). VLA-2 ( $\alpha 2/\beta 1$ ) integrin promotes rotavirus entry into cells but is not necessary for rotavirus attachment. *J. Virol.* 76, 1109-1123.
- [32] Cioc A.M., Nuovo G.J. (2002). Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden unexpected death. *Mod. Pathol.* 9, 914-922.
- [33] Cohen J., Laporte J., Charpilienne A., Scherrer R. (1979). Activation of rotavirus RNA polymerase by calcium chelation. *Arch. Virol.* 60, 177-186.
- [34] Cook S.M., Glass R.I., LeBaron C.W., Ho M. (1990). Global seasonality of rotavirus infections. *Bull. WHO*, 58(2), 171-177.
- [35] Cooke K. L., Calef D.F., Level E. V. (1977). Stability or chaos in discrete epidemic models. In *Nonlinear systems and applications*. Lakshmikantham V. (ed). New York Academic Press.
- [36] Cooke K.L. and van den Driessche P. (1996). Analysis of an SEIRS epidemic model with two delays. *J. Math. Biol.* 35, 240-260.
- [37] Coulson B.S., Grimwood K., Hudson I.I., Barnes G.L., Bishop R.F. (1992). Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J. Clin. Microbiol.* 30, 1678-1684.

- [38] Cox M.J., Medley G.F. (2003). Serological survey of antigroup A rotavirus IgM in UK adults. *Epidemiol. Infect.* 131, 719-723.
- [39] del Castillo J.R., Ludert J.E., Sánchez A., Ruiz M.C., Michelangeli F., Liprandi F., (1991). Rotavirus infection alters  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  homeostasis in MA104 cells. *J. Gen. Virol.* 72, 541-547.
- [40] Daley D.J. and Gani J. *Epidemic modeling. An introduction.* Cambridge University Press, 1999.
- [41] Desselberger U. (1996). Genome rearrangements of rotavirus. *Adv. Virus Res.* 49, 69-95.
- [42] Dietz K. (1988). The first epidemic model: a historical note on P.D. En'ko. *Australian J. Statist.* 30A, 56-65.
- [43] Dormitzer P.R., Greenberg H.B. (1992). Calcium chelation induces a conformational change in recombinant herpes simplex virus-1-expressed rotavirus VP7. *Virology* 189, 828-832.
- [44] Dormitzer P.R., Nason, E.B., Venkataram P.B.V., Harrison S.C. (2004). Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature* 430(7003), 1053-1058.
- [45] Dowling W., Denisova E., LaMonica R., Mackow E.R. (2000). Selective membrane permeabilization by the rotavirus VP5, protein is abrogated by mutations in an internal hydrophobic domain. *J. Virol.* 74, 6368-6376.

- [46] Drossel B., Schwabl F. (1993). Forest-fire model with immune trees. *Physica A* 199 (1993) 183-197.
- [47] Drossel B., Schwabl F. (1994). Formation of space-time structure in a forest-fire model. *Physica A* 204, 212\_229.
- [48] Durrett R., Cox J.T. (1988). Limit theorems for the spread of epidemics of forest fire. *Stoch. Proc. Appl.* 30, 171-191.
- [49] Elbashir S.M.W., Lendeckel W., Tuschl T.(2001). RNA interference is mediated by 21 and 22 nucleotide RNAs. *Genes Dev.* 15, 188-200.
- [50] Erdős P., Renyi A. (1959). On random graph. *Publ. Math. Debrecen*, 6, 290-297.
- [51] Elias M.M. (1977). Distribution and titres of rotavirus antibodies in different age group. *J. Hyg.* 79, 365-372.
- [52] Estes M.K., Graham D.Y., Mason B.B. (1981). Proteolytic enhancement of rotavirus infectivity: molecular mechanism. *J. Virol.* 39, 879-888.
- [53] Fabretti E., Afrikanova, I., Vascotto F., Burrone, O.R. (1999). Two nonstructural rotavirus proteins \*NSP2 and NSP5\* forms viroplasm like structure. *J. Gen. Virol.* 80, 333-339.
- [54] Fauci A.S., Touchette N.A., Folkers G.K. (2005). *Emerging Infectious Disease* 11(4), 519-525.
- [55] Feng Z.L. and Thieme H.R. (2000). Epidemic models with arbitrarily distributed peri-

- ods of infection I: Fundamental properties of the model. *SIAM J. Applied Mathematics* 61(3),803-833.
- [56] Feng Z.L. and Thieme H.R. (2000). Epidemic models with arbitrarily distributed periods of infection II: Fast disease dynamics and permanent recovery. *SIAM J. Applied Mathematics* 61(3),983-1012.
- [57] Estes M. K. (2001). Rotaviruses and their replication, p. 1747-1785. *In* B. N. Fields, D. N. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, and S. E. Straus (eds), *Virology*, 4th ed, vol. 2. Raven. Press, New York.
- [58] Fiore L., Greenberg H.B., Mackow, E.R., (1991). The VP8 fragment of VP4 is the rhesus rotavirus haemagglutinin. *Virology* 181, 553-563.
- [59] Flores J., Midthun K., Hoshino Y., Green K., Gorziglia M., Kapikian A.Z., Chanock R.M. (1986). Conservation of the fourth gene among rotavirus recovered from asymptomatic newborn infants and its possible role in attenuation. *J. Virol.* 60, 972-979.
- [60] Friedman M.G., Galil A., Sarov B. (1988). Two sequential outbreaks of rotavirus gastroenteritis: evidence for symptomatic and asymptomatic reinfections. *J. Infec. Dis.* 158, 814-822.
- [61] Gisiger T. (2001). Scale invariance in biology: coincidence or footprint of a universal mechanism? *Biol. Rev.* 76, 161-209.
- [62] Gouvea V., Brantly M. (1995). Is rotavirus a population of reassortants? *Trends Microbiol* 3, 159-162.

- [63] Graham K.L., Halsz P., Tan Y., Hewish M.J., Takada Y., Mackow E.R., Robinson M.K., Coulson B.S. (2003). Integrin-using rotaviruses bind  $\alpha x\beta 2$  integrin  $\alpha 2$  I domain via VP4 DGE sequence and recognize  $\alpha x\beta 2$  and  $\alpha v\beta 3$  by using VP7 during cell entry. *J. Virol.* 77(18), 9969-9978.
- [64] Grassberger P. (1983). On the critical behavior of the general epidemic process and dynamics percolation. *Math. Bios.* 63, 157-172.
- [65] Grassberger P. (2002). Critical behaviour of the Drossel-Schwabl forest fire model. *New J. Physics* 4, 17.1-17.5.
- [66] Greenberg H.B., Clark H.F., Ofitt P.A. (1994). Rotavirus pathology and pathophysiology. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 185, 255-283.
- [67] Guerrero C.A., Mendez E., Zárate S., Isa P., López S., Arias C.F. (2000). Integrin  $\alpha v\beta 3$  mediates virus cell entry. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97(26), 14644-9.
- [68] Guo C.T., Nakagomi O., Mochizuki M., Ishida H., Kiso M., Ohta Y., Susuki T., Miyamoto D., Hidari K.I., Suzuki Y. (1999). Ganglioside GM1 on the cell surface is involved in the infection by human rotavirus KUN and MO strains. *J. Biochem.* 126(4), 683-688.
- [69] Hall G.A., Bridger J.C., Parsons K.R., Cook R. (1993). Variation in rotavirus virulence: a comparison of pathogenesis in calves between two rotaviruses of different virulence. *Vet. Pathol.* 30, 223-233.
- [70] Halvorsrud I., Orstavik I. (1980). An epidemic of rotavirus associated gastroenteritis in a nursing home for the elderly. *Scand. Infect. Dis.* 12, 161-164.

- [71] Hethcote W.H. and van den Driessche P. (1995). An SIS epidemic model with variable population size and a delay. *J. Math. Biol.* 34, 177-194.
- [72] Hethcote H.W.(1996). Modeling heterogeneous mixing in infectious disease dynamics. . Their Structure and relation to data. Ed. Isham V. y Medley G. En *Models for infectious human diseases*. Cambridge University Press.
- [73] Hethcote W.H. (2000). The mathematics of infectious disease. *SIAM Review* 42(4), 599-652.
- [74] Hethcote W.H., van den Driessche P. (2000). Two SIS epidemiologic models with delays. *J. Math. Biol.* 40, 3-26.
- [75] Isa P., Realpe M., Romero P., Lopez S., Arias C.F. (2004). Rotavirus RRV associates to lipid membrane microdomains during cell entry. *Virology* 322(2), 370-381.
- [76] Iturriza-Gómara M., Green J., Brown D.W.G., Ramsay M., Desselberger U., Gray J.J. (2000). Molecular epidemiology of human group A rotavirus infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *J. Clin. Microbiol.* 38(12), 4394-4401.
- [77] Iturriza-Gómara M., Isherwood B., Desselberger U., Gray J. (2001) Reassortment *in vivo*: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995-1999. *J. Virol.* 75, 3696-3705.
- [78] Jayaram, H., M.K. Estes, B.V. Prasad (2004). Emergin themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. *Virus Research* 101, 67-81.
- [79] Jiang B., Dennehy P.H., Spangenberg S., Gentsch J.R., Glass R.I., (1995). First

- detection of group C rotavirus in fecal specimens of children with diarrhea in the United States. *J. Infect. Dis.* 172, 45-50.
- [80] Jiang B., Gentsch J.R., Glass R.I. (2002). The role of serum antibodies in the protection against Rotavirus disease: an overview. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1351-1361.
- [81] Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P., Keyserling H., Holman R.C., Bresee J., Gentsch J., Glass R.I.(2003). Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in Children. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 10(6), 995-1001.
- [82] Jourdan N., Brunet J.P., Sapin C., Blais A., Cotte-Laffitte J., Forestier F., Quero A.M., Trugnan G., Servin A.L. (1998). Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J. Virol.* 72, 7228-7236.
- [83] José M.V., Bobadilla J.R. (1994). Epidemiological model of diarrhoeal diseases and its application in prevention and control. *Vaccine* 12(2), 109-116.
- [84] José M.V., Bobadilla J.R., Bishop R.F. (1996). Oscillatory fluctuations in the incidence of rotavirus infections by serotypes 1, 2, 3 and 4. *J. Diarrhoeal Dis. Res.* 14(3): 194-200.
- [85] José M.V., Bishop R. (2002). Scaling properties and symmetrical patterns in the epidemiology of rotavirus infection. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 358, 1625-1641.
- [86] Kermack W.O. and McKendrick A.G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Royal Soc. London*, 115:700-721.

- [87] Kim H.W., Brandt C.D., Kapikian A.Z. (1977). Human rotavirus-like agent infection: occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* 238, 404-407.
- [88] Koshimura Y., Nakagomi T., Nakagomi O. (2000). The relative frequencies of G serotypes of rotavirus recovered from hospitalized children with diarrhea: a 10 year survey (1987-1996) in Japan with a review of globally collected data. *Microbiol. Immunol.* 44, 499-510.
- [89] Lara-Sagahon A., Govezensky T., Méndez-Sánchez R.A., José M.V. (2006). A lattice-based model of rotavirus epidemics. *Physica A* 359, 525-537.
- [90] Linhares A.C., Pinheiro F.P., Freitas R.B., Gabbay Y.B., Shirley J.A., Beards G.M. (1981). An outbreak of rotavirus diarrhea among a nonimmune, isolated South American Indian community. *Am. J. Epidemiol.* 113, 703-710.
- [91] López S. y C. F. Arias. Los rotavirus. En *Microbios* (en línea). E.J., Martínez Romero y J.C. Martínez Romero eds. <http://biblioweb.dgsca.unam.mx/libros/microbios/Cap17>.
- [92] López S., Arias C.F. (2004). Multistep entry of rotavirus into cells: a Versaillesque dance. *Trends in Microbiology* 12(6), 271-278.
- [93] Loyd A.L., May R.M. (2001). How viruses spread among computers and people. *Science* 292(5520), 1316-1317.
- [94] Lundgren O., Timar-Peregrin A., Persson K., Kordasti S., Uhnöo I., Svenson L. (2000). Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 287, 491-495.

- [95] Mäkelä M., Marttila J., Simell O., Ilonen J. (2004). Rotavirus-specific T-cell responses in young prospectively followed-up children. *Clin. Exp. Immunol*, 137(1), 173-178.
- [96] Mañes S., del Real G., Marínez-A G. (2003). Pathogens: Raft hijackers. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 557-568.
- [97] McKendrick A. G. (1926). Applications of mathematics to medical problems. *Proc. Edimburgh Math. Soc.* 14, 98-130.
- [98] Meurman O.H., Laine M.J. (1977) Rotavirus epidemic in adults. *N. Engl. J. Med.* 296, 1298-1299.
- [99] Michelangeli, F., Ruiz M.C., del Castillo J.R., Ludert J.E., Liprandi F. (1991). Effect of rotavirus infection on intracellular calcium homeostasis in cultured cells. *Virology* 181, 520-527.
- [100] Miramontes O., Rohani P. (1998). Intrinsically generated colored noise in laboratory insect populations. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* 265, 785-792.
- [101] Miramontes O., Luque B. (2002). Dynamical small-world behavior in an epidemical model of mobile individuals. *Physica D*, 168-169, 379-385.
- [102] Mollison D. (1977). Spatial contact models for ecological and epidemic spread. *J. R. Statist. Soc.* B39, 283-326.
- [103] Morris A.P., Scott J.K., Ball J.M., Zeng C.Q., O'neal W.K., Estes M.K. (1999). NSP4 elicits age dependent diarrhea and  $\text{Ca}^+$  mediated  $\text{I}^-$  influx into intestinal crypts of CF mice. *Am. J. Physiol.* 277, G431-G444.

- [104] Mossel E.C., Ramig R.F. (2002). A lymphatic mechanism of rotavirus extraintestinal spread in the neonatal mouse. *J. Virol.* 77, 12352-12356.
- [105] Nakajima H., Nakagomi T., Kanisawa T., et al. (2001). Winter seasonality and rotavirus diarrhoea in adults. *Lancet*, 357, 1950.
- [106] Newman M.J.E. (2002). Spread of epidemic disease on networks. *Physical Review E.* 66, 016128-1-11.
- [107] Nilsson M., Sigstam G., Svensson L., (2000). Antibody prevalence and specificity to group C rotavirus in Swedish sera. *J. Med. Virol.* 55, 168-176.
- [108] Padilla-Noriega L., Paniagua O., Guzmán-León Simón. (2002). Rotavirus protein NSP3 shuts off cell protein synthesis. *Virology* 298, 1-7.
- [109] Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. (2003). Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Disease* 9(5), 565-572.
- [110] Patton J.T., Vazquez-Del Carpio R., Spencer E. (2004) Replication and transcription of the rotavirus genome. *Curr. Pharm. Des.* 10, 3769-3777.
- [111] Prasad B.V., Rothnagel R.G., Zeng C.Q., Jakana J., Lawton J.A., Chiu W., Estes M.K. (1996). Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in rotavirus. *Nature* 382, 471-473.
- [112] Purohit S.G., Kelkar S.D., Simha V.K. (1998). Time series analysis of patients with rotavirus diarrhoea in Pune, India. *J Diarrhoeal Dis. Res.* 16(2), 74-83.

- [113] Qiao H., Nilsson M., Abreu E.R., et al. (1999). Viral diarrhea in children in Beijing, China. *J. Med. Virol.* 57, 390-396.
- [114] Ramig R.F. (2004). Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J. Virol.* 78(19), 10213-10220.
- [115] Rhodes C.J., Anderson R.M. (1996a). Power laws governing epidemics in isolated population. *Nature* 381, 600-602.
- [116] Rhodes C.J., Anderson R.M. (1996b). A scaling analysis of measles epidemics in small population. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351, 1679-1688.
- [117] Rhodes C.J., Anderson R.M. (1996c). Persistence and dynamics in lattice models of epidemic spread. *J. Theor. Biol.* 180, 125-133.
- [118] Rhodes C.J., Jenness H.J., Anderson R.M. (1997). On the critical behavior of simple epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. B* 264, 1639-1646.
- [119] Roitt I.M. (1997). *Essential Immunology*. Blackwell Science Ltd. Oxford, United Kingdom.
- [120] Rollo E.E., Kumar K.P., Reich N.C., Cohen C., Angel J., Greenberg H.B., Sheth R., Anderson J., Oh B., Hempson S.J., Mackow E.R., Shaw R.D. (1999). The epithelial cell response to rotavirus infection. *J. Immunol.* 163, 4442-4452.
- [121] Rollo E.E., Hempson S.J., Bansal A., Tsao E., Habib I., Rittling S.R., Denhardt D.T., Mackow E.R., Shaw R.D. (2005). The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *J. Virol.* 79(6), 3509-3516.

- [122] Ruiz M.C., Alonso-Torre S.R., Charpilienne, A., Vasseur M., Michelangeli F., Cohen J., Alvarado F. (1994). Rotavirus interaction with isolated membrane vesicles. *J. Virol.* 68, 4009-4016.
- [123] Santos N., Hoshino Y. (2005). Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.* 15, 29-56.
- [124] Schenk K., Drossel B., Schwabl F. (2000). Finite size effects in the self-organized critical forest-fire model. *Eur. Phys. J. B* 15, 177-185.
- [125] Schenk K., Drossel B., Clar S., Schwabl F. (2002). Self organized critical forest-fire model on large scales. *Physical Review E.* 65, 026135.
- [126] Schenzle D. (1984). An age structured model of pre and post vaccination measles transmission. *IMA J Math. Appl. Med. Biol.* 1(2), 169-191.
- [127] Sestak K., McNeal M.M., Choi A., Cole M.J., Ramesh G., Alvarez X., Aye P.P., Bohm R.P., Mohamadzadeh, Ward, R.L. (2004). Defining T-cell-mediated immune responses in rotavirus-infected juvenile rhesus macaques. *J. Virol.* 78(19), 10258-10264.
- [128] Sheth R., Anderson J., Sato T., Oh B., Hempson S.J., Rollo E., Mackow E.R., Shaw R.D. (1996). Rotavirus stimulates IL-8 secretion from cultured epithelial cells. *Virology* 221, 251-259.
- [129] Silvestri L.S., Taraporewala Z.F., Patton J.T. (2004). Rotavirus replication: Plus sense templates for double stranded RNA synthesis are made in viroplasm. *J. Virol.* 78(14), 7763-7774.

- [130] Sirakoulis G.Ch., Karafyllidis I., Thanailakis A.(2000). A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modeling* 133, 209-223.
- [131] Soper H.E. (1929). The interpretation of periodicity in disease prevalence. *J. Roy. Statist. Soc.* 92, 34-73.
- [132] Stephen R., Collard P., Tornieporth N. (1999). Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA*, 281, 811-817.
- [133] Steel R.B., Torres-Medina A. (1984). Effects of environmental and dietary factors on human rotavirus infection in gnotobiotic piglets. *Infect. Immun.* 43, 906-911.
- [134] Susuki Y., Gojobori T., Nakagomi O. (1998). Intragenic recombination in rotaviruses. *FEBS lett.* 427, 183-187.
- [135] Taraporewala Z.F., Patton J.T. (2004). Nonstructural proteins involved in genome packaging and replication of rotaviruses and other members of reoviridae. *Virus Research* 101, 57-66.
- [136] Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., et al (1996). Rotavirus infections in Enfants as protection against subsequent infection. *N. Engl. J. Med.* 335, 1022-1028.
- [137] Vende P., Taraporewala Z., Poncet D., Patton J.T., (2002). RNA binding activity of the rotavirus phosphoprotein NSP5 includes affinity for double stranded RNA. *J. Virol.* 10, 5291-5299.
- [138] Vollet J.J., Ericsson C.D., Gibson G. (1979). Human rotavirus in adult population

- with traveler's diarrhea and its relationship to the location of food consumption. *J. Med. Virol.* 4, 81-87.
- [139] Ward R.I., Bernstein D.I., Shukla R., (1989). Effects of antibodies to rotavirus on protection of adults challenged with a human rotavirus. *J. Infect. Dis.* 159,79-88.
- [140] Ward R.I., Bernstein D.I., Young E.C., Sherwood J.R., Knowlton D.R., Schiff G.M.(1986). Human rotavirus studies in volunteers; determination of infectious dose and serological response to infection. *J. Infec. Dis.* 154, 871-880.
- [141] Watts D.J., Strogatz S.H. (1998). Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature* 393,440-442.
- [142] Wenman W.M., Hinde D., Feltham S., Gurwith M. (1979). Rotavirus infection in adults. Results of a prospective family study. *N. Eng. J. Med.* 301, 303-306.
- [143] Weistein E.W. "Cellular automaton"From MathWorld- -A WolframWeb Resource. <http://mathworld.wolfram.com/CellularAutomaton.html>.
- [144] World Health Organization Report. The world health report 2004-changing history. Geneva. The organization; 2004.
- [145] Yolken R.H., Peterson L.A., Vondrfecht S.L., Fouts E.T., Midthun K., Newburg D.S. (1992). Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J. Virol.* 74, 1984-1991.
- [146] Zárate S., Cuadras M.A., Espinoza R., Romero P., Juárez K.O., Camacho-Nuez M.

- Arias C.F., López S. (2003) Interaction of rotaviruses with Hsc70 during cell entry is mediated by VP5. *J. Virol.* 77(13), 7254-7260.
- [147] Zárate S., Romero P., Espinoza R., Arias C.F., López S. (2004). VP7 mediates the interaction of rotaviruses with integrin  $\alpha v\beta 3$  through a novel integrin-binding site. *J. Virol.* 78(20), 10839-47.



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Physica A 359 (2006) 525–537

PHYSICA A

[www.elsevier.com/locate/physa](http://www.elsevier.com/locate/physa)

## A lattice-based model of rotavirus epidemics

A. Lara-Sagahón<sup>a,b</sup>, T. Govezensky<sup>b</sup>,  
R.A. Méndez-Sánchez<sup>c</sup>, M.V. José<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>*Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico*

<sup>b</sup>*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México,  
Apartado Postal 70228, Ciudad Universitaria, C P 04510 México D.F. Mexico*

<sup>c</sup>*Centro de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México, A.P 48-3, 62210, Cuernavaca,  
Morelos, Mexico*

Received 23 March 2005; received in revised form 26 May 2005

Available online 27 June 2005

---

### Abstract

The cyclic recurrence of childhood rotavirus epidemics in unvaccinated populations provides one of the best documented phenomena in population dynamics and can become a paradigm for epidemic studies. Herein we analyse the monthly incidence of rotavirus infection from the city of Melbourne, Australia during 1976–2003. We show that there is an inverse nonlinear relationship of the cumulative distribution of the number of cases per month in a log–log plot. It is also shown that the rate of transmission of rotavirus infection follows a symmetric distribution centered on zero. A wavelet phase analysis of rotavirus epidemics is also carried out. We test the hypothesis that rotavirus dynamics could be a realization of a forest-fire model with sparks and with immune trees. Some statistical properties of this model turn out to be similar to the above results of actual rotavirus data.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

*Keywords:* Rotavirus epidemics; Forest-fire models; Lattice-based models; Wavelet analysis

---

---

\*Corresponding author.

*E-mail address:* [marcojose@biomedicas.unam.mx](mailto:marcojose@biomedicas.unam.mx) (M.V. José).

## 1. Introduction

Diarrhoeal diseases have been recorded since the beginning of civilization, as shown in the hieroglyphs for diarrhoea and watery diarrhoea in the Ebers papyrus (3300 BC) and the Hearst papyrus, respectively (e.g. Ref. [1]). Nowadays, rotaviruses, members of the family Reoviridae, are the leading cause of severe diarrhoeal illness in infants and young children throughout the world [2,3]. It is estimated that ca. 440 000 deaths occur per year from rotavirus infection worldwide among children under 5 years of age [4]. Several studies have shown similar incidences of human rotaviruses-associated diarrhoea in industrialized and developing countries, suggesting that the control of this illness may not result from improvements in water supply, sanitation, or hygiene, but may require an effective vaccine [5,6]. Great variations in the distributions of serotypes occur over time and from place to place. Initially four epidemiologically significant human rotavirus serotypes were recognized (G1, G2, G3, and G4) but recently new relevant serotypes (G5, G6, G8, and G9) have also been identified.

It has been recently shown that the time series of rotavirus incidence in Melbourne, Australia displays three different scaling regions in the time series, suggesting that processes influencing the epidemic dynamics over less than 12 months differ from those that operate between 1 and ca. 3 years, as well as those between 3 and ca. 5 years [7]. The inherent dynamics seems to be conserved regardless of the emergence of new serotypes (e.g. G9), the re-emergence of old serotypes, or the transient disappearance of a particular serotype. The dynamics of all serotypes seem to be synchronized so that they behave as a single entity at the epidemic level. Both the self-similar behavior and the absence of a single characteristic scale of the power-law-like scaling of rotavirus infection imply that there is not a universal inherently more virulent serotype to which severe gastroenteritis can uniquely be ascribed [7].

Power-laws governing epidemics in isolated populations have been suggested in measles, whooping cough, and mumps [8]. It has been reported that Monte-Carlo simulations using susceptible-exposed-infected-recovered (SEIR) models, with and without seasonal contact rates and age structure, were unable to reproduce the power-law distribution observed for measles incidence in small and isolated populations like Faroe Islands [8–10].

A SEIRS model that is able to reproduce the observed epidemiological patterns of age-prevalence of diarrhoeal episodes associated to rotavirus was developed a decade ago [1]. However, this compartmental model is unable to reproduce both the observed self-similar scaling and the time-dependent behavior of rotavirus epidemics.

In contrast, forest-fire models (FFM) have been used to model the spreading of measles in small and isolated populations like the island of Bornholm and of Faroe Islands, and an encouraging similarity between the temporal variation in the number of fires predicted by the FFM and the temporal records of the incidence of measles on these islands has been found [8–10].

In order to unravel the plausible underlying mechanisms of rotavirus epidemics, we further analyze hospitalization longitudinal data of the monthly incidence of rotavirus infections in children from the city of Melbourne, Australia during 1976–2003. The time series of rotavirus epidemics is a nonlinear process operating at multiple scales and far from equilibrium; bursts of epidemic activity of varying sizes in the number of infected individuals are followed by longer or shorter periods of quiescence (fade-outs) [7]. Albeit the city of Melbourne is not a small and isolated population, we hypothesize in this work that, if there are emergent properties in the case of rotavirus dynamics, the specific epidemiological details that distinguish different serotypes become irrelevant and the dynamics will be dominated by nearest-neighbor spread in some social network.

In Section. 2 we briefly review the definition of the lattice-based Drossel–Schwabl–forest-fire model (DS-FFM) [11,12] and discuss how it can be modified to simulate the rotavirus epidemics including immunity and index cases. In Section. 3 we describe the actual rotavirus time series and examine the cumulative distribution of the number of cases as well as the distribution of the rate of transmission of the disease. We also study the dynamics of the phases of rotavirus epidemic by calculating the angle of the complex Morlet wavelet. In each section, we compare the results of the analysis of actual data with the corresponding predictions of the proposed lattice-based model. Finally, we discuss the present results in Section. 4.

## 2. The forest-fire model

The model formulated first by Bak et al. [13] contains a tree growth probability  $p$  and fire spreading to nearest neighbors. Initially, this model was developed in order to produce a self-organized critical state. However, in the limit of very slow tree growth, this model becomes more and more deterministic [14]. The evolution becomes periodic rather than critical. System-spanning spiral-like fire fronts traverse the system with a period proportional to  $1/p$  [14,15]. For this reason, the original model was modified by Drossel and Schwabl [11] by introducing the lightning parameter  $f$ . This parameter is the probability that during one time step a tree without a burning nearest neighbor becomes a burning tree. A characteristic scale arises when the spontaneous ignition is left out. In addition, the lightning probability  $f$  must satisfy  $f \ll p$ . Otherwise a tree is destroyed by lightning before its neighbors grow, and no large-scale structures can be formed. These conditions are not yet sufficient to bring about critical behavior in the DS-FFM. When lightning strikes a small forest cluster, it burns down very fast, before any tree can grow at its edge. But when lightning strikes a large forest cluster, it needs some time to burn down, and new trees might grow at the edge of this cluster while it is still burning so that the fire is never extinguished. In order to observe critical, i.e. self-similar behavior, small and large forest clusters must burn down in the same way. Thus, the tree growth rate  $p$  must be so small that even the largest forest cluster burns down rapidly, before new trees grow at its edge. In this case the dynamics of the system depend only on the ratio  $\theta = f/p$ , but not on  $f$  and  $p$  separately. The condition that forest clusters burn

down rapidly can be written in the form  $p \ll T^{-1}(s_{max})$ , where  $T(s_{max})$  is the time the fire needs to burn down a large forest cluster of the order of the lattice size. In the simulations, this condition is easily realized by assuming that forest clusters burn down instantaneously, i.e., during one time step.

The inequalities  $f \ll p$  and  $p \ll T^{-1}(s_{max})$  represent a double separation of time-scales:  $T(s_{max}) \ll p^{-1} \ll f^{-1}$ , i.e., the time in which a forest cluster burns down is much shorter than the time in which a tree grows, which again is much shorter than the time between two lightning occurrences. Starting with arbitrary initial conditions, the system approaches, after a short transient, to a steady state.

The DS-FFM involves three time-scales: the fast burning tree of connected clusters of trees, the slow re-growth, and the even slower rate of lightning strokes [16,17].

### 2.1. Simulation conditions

The lattice-based model used in this work consists of a cellular automaton defined on a two-dimensional lattice. Each site of the lattice can be in one of three different states: the site can be empty; the site can contain a susceptible; the site can contain an infective. The lattice is updated synchronously (changes made in the lattice at time  $t + 1$  consider the state of the lattice at time  $t$ ) according to the following algorithm:

1. A site occupied by an infective individual becomes an empty site in the succeeding time step.
2. An empty site becomes occupied by a susceptible with probability  $p$  (the growth rate) in each time step.
3. A susceptible acquires the infection with probability  $1 - g$  if one of its eight neighbors is infected.
4. A susceptible that is not neighbor to an infective, acquires the infection spontaneously with probability  $f$  (lightning or external perturbation rate) in each time step.

Periodic boundary conditions are assumed, and the initial configuration can, for instance, be a random configuration of susceptibles and empty sites. We start the simulation with only one infective individual placed at random in the lattice. This deliberately simplified model formulation captures the dominant features of communicable disease spread in a finite spatially distributed population. Essentially it is a generalization of the FFM of Bak et al. [13] as presented by Johansen [18,19], where trees are substituted for susceptibles and fires for infectives. The third rule considers a model with immune trees by introducing an immunity  $g$  which is the probability that a susceptible does not acquire the infection although one of its neighbors is infected [12]. In epidemiological terms, the forest-fire corresponds to the simplest possible spatially explicit susceptible-infected (SI) model. The fourth rule has an attractive epidemiological analogy, namely, it represents the occasional immigration of an infective individual into a population. Such an individual is referred as an index case. Providing that immigration of index cases occurs

sufficiently infrequently in comparison with the rate of recruitment of susceptibles the condition for the separation of time-scales is fulfilled. In a population of constant size, births are continually taking place. In rotavirus, the immigration involves the emergence or re-emergence of a particular serotype for which the community may be at least partially susceptible. In contrast to infections like measles in which a single infection produces life-long immunity, in the case of rotavirus repeated attacks of acute gastroenteritis is the rule, particularly in developing countries. It is clear that a single attack confers no persistent and general immunity, and yet it is equally certain that resistance increases with age, i.e. reinfections are more sporadic each time. Immunity is gradually acquired and takes few years to become pronounced. Resistance to rotavirus infection seems to develop very early in life, since most diarrhoeal cases are confined to the first 2–3 years of life [20].

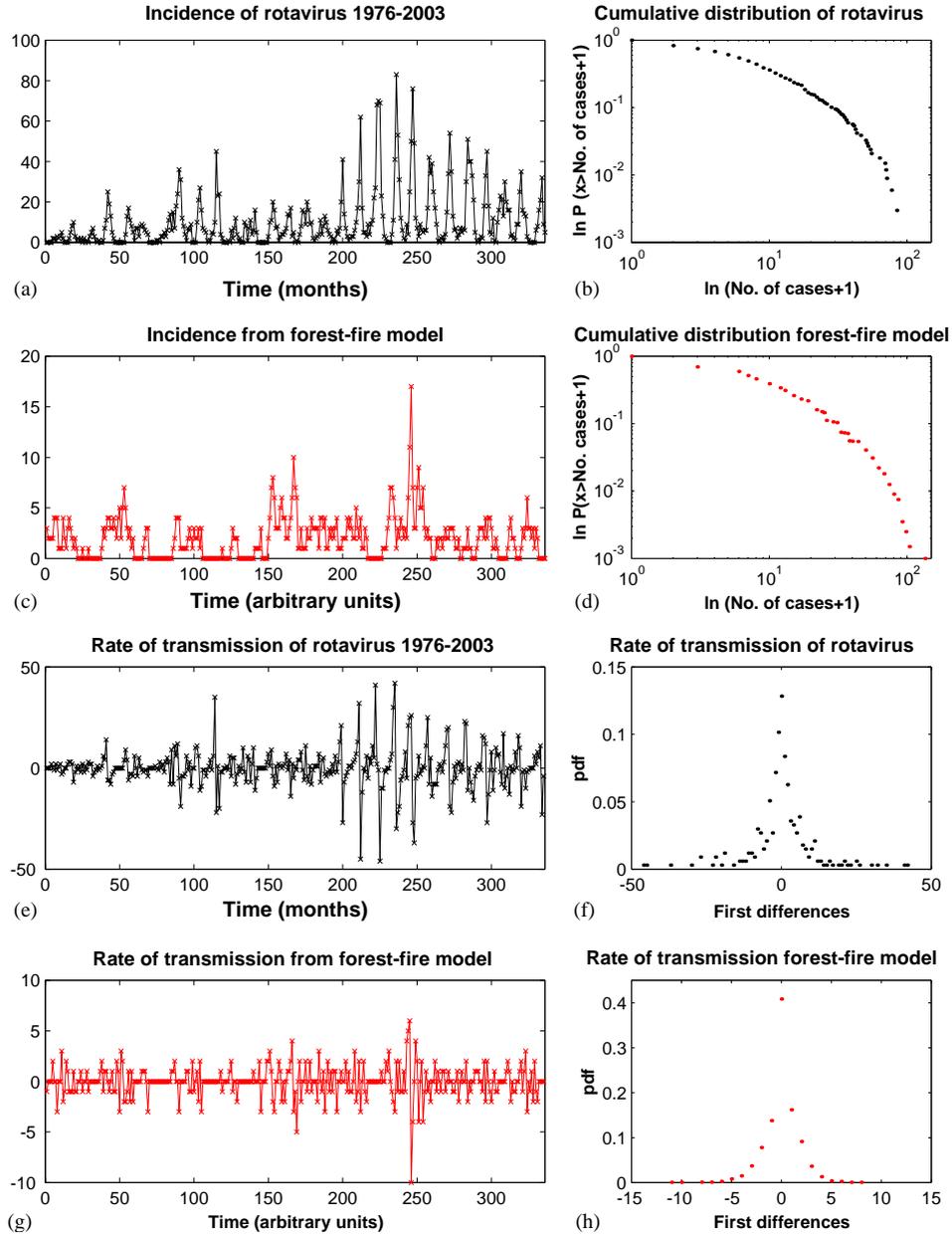
Extensive computer simulations of this lattice-based model were carried out in order to find the conditions that reproduce the observed rotavirus dynamics. The conditions are as follows: (i) The parameters  $\theta = f/p$  and  $g$  have to be included and they require a fine tuning; (ii) The specific ranges of the parameter values of  $\theta$  and  $g$  are related to the lattice size. Outside these ranges the simulated dynamics deviate from that of rotavirus; (iii) The time-scale separation as gauged by the parameter  $\theta$  is not as large as the ones commonly used in both theoretical and epidemiological studies.

### 3. Comparisons between model predictions and actual rotavirus data

#### 3.1. Monthly incidence of rotavirus

The monthly incidence of rotavirus, including serotypes G1, G2, G3, G4, G9, mixtures of them plus all nontypeables from 1976 to 2003 in Melbourne, Australia, is shown in Fig. 1(a). It can clearly be observed that the time-series exhibits an oscillatory behavior that reveals annual epidemic cycles of low and high incidence that correspond each to a seasonal cycle, i.e., the highest incidences for each annual cycle occur during the winter period. There is no obvious discernible pattern of the dynamics except for the annual cycle and that there is a wide variation in the heights of the annual epidemics. It is also evident that the rotavirus peaks in the last twelve seasons are higher than in all previous seasons. This difference in the amplitude of the annual oscillations makes the rotavirus time-series non-stationary, but this does not imply that the inherent dynamics are altered [7]. There are also some months in which there are no registered cases of rotavirus infection, i.e., there are fade-outs of all serotypes in this time-series data. In Fig. 1(c), a sample of 336 consecutive points of the time-series obtained with the lattice-based model assuming only one serotype is displayed. Note that the model is able to reproduce the great variability in the heights of the epidemic outbursts which are interrupted by variable periods of quiescence. This great variation in the heights and the presence of fade-outs cannot be reproduced by a simple seasonally forced model [8–10]. It has long been

considered that one of the most salient features of human rotavirus gastroenteritis is its seasonality [21]. However, the present lattice-based model does not take into account this periodic behavior.



### 3.2. Distribution of epidemic sizes in rotavirus

We define the size of an epidemic outburst as the number of cases per month. As illustrated in Fig. 1(b), there is an inverse nonlinear relationship of the cumulative number of cases per month in a log–log plot. Note that the largest epidemic outbreaks can be connected smoothly with the small outbreaks. Additionally, large or small outbreaks of apparently simultaneous epidemic activity require no external cause as was observed first by Johansen [18,19]. The time-series data obtained with the lattice-based model are normalized as follows: first we calculated the averages of the epidemic sizes from the actual data for the periods 1976–1992 and 1993–2003 due to the fact that since 1993 more children were admitted to the RCH ascribed to changes in the admission criteria [7]. The first and second periods corresponded to 60.7% and 39.3% of the original time series, respectively. The simulated time series data was then proportionally divided according to the above percentages and normalized by their respective means of the original time series. In Fig. 1(d) the cumulative distribution of cases as derived from the normalized time series of the lattice-based model displays a similar pattern to that observed with actual data. Both distributions can be well fitted to the stretched exponential (not shown). This distribution provides an interesting situation which is intermediate between the exponential and power laws. However, there is no theoretical support regarding a particular distribution. In order to evaluate the impact of the different parameters of the lattice-based model upon the shape of the cumulative distribution, we carried out preliminary numerical computer simulations which can be downloaded at <http://www.biomedicas.unam.mx/biolteor/graphs.htm>. In particular, for a given constant lattice size, our results indicate that:

1. The shape of the cumulative distribution is influenced by an interplay of the values of  $g$  and  $\theta$ .
2. If  $g$  increases there is a trend that separates small epidemic outbreaks from large ones.
3. If  $p$  increases the slope which corresponds to small epidemic outbursts tends to zero.
4. As  $\theta$  increases larger epidemic outbreaks arise as has been observed when  $g = 0$  [16].

---

Fig. 1. (a) Monthly incidence of rotavirus infection in Melbourne, Australia 1976–2003; (c) time series obtained with the lattice-based model after the transient. We use a lattice of 500 x 500 sites with an initial proportion of susceptibles of 0.5 and a probability of growth or probability of appearance of new susceptibles:  $p = 10^{-4}$ . We consider that the probability that a susceptible does not acquire the infection although one of its neighbors is infected is:  $g = 0.75$ . The probability of an index case is:  $f = 10^{-6}$ . The value of the separation of time-scales is:  $\theta = 0.01$ ; (b) log–log plot of the cumulative distribution of the sizes of the epidemics per month; (d) log–log plot of the cumulative distribution of the number of cases per arbitrary units of time as obtained with the lattice-based model. (e) time series of the first differences of actual rotavirus data and (g) the corresponding time series from the lattice-based model; (f) the pdf of the first differences of the monthly incidence of rotavirus; (h) the pdf of the first differences using the lattice-based model.

5. If  $p$  increases the effect of  $g$  is noticeable only if  $g \rightarrow 1$  and is not too close to zero.
6. There are cases in which if  $\theta \rightarrow 0$  and  $g \rightarrow 0$ , 2 scales are observed.

### 3.3. The distribution of the rate of transmission is symmetric

Let us define  $I_n$  as the incidence of rotavirus, i.e., the number of cases per month. Then, the first differences of the original time series,  $T_n = I_{n+1} - I_n$ , can be interpreted as the velocity at which new cases appear and it is proportional to the rate of transmission of the infection [22]. In Figs. 1(e) and (g) the corresponding values of  $T_n$  for actual rotavirus data and those derived from the model are illustrated. In Fig. 1(f) the probability density function (pdf) of the first differences of the monthly incidence of rotavirus is shown. This distribution is symmetrical around zero. The symmetry of this pdf implies that if the difference of the number of cases in any two consecutive months is positive, this event will be as likely as the event in which the difference is of the same magnitude but negative. There are 57 fade-outs in the original time series over time and 43 zeros in the time series of the first differences. The same pattern of the pdf of the first differences of the time series obtained with the lattice-based model is clearly observed in Fig. 1(h) The origin of the symmetry in the case of actual data comes from the fact that each annual cycle is rather symmetric whereas in the model the symmetry is greatly influenced by random fluctuations.

### 3.4. Wavelet phase analysis of rotavirus epidemics

Comparisons of wavelet phase angles from different geographical places can reveal spatio-temporal waves of infection. They can be interpreted as due to spread via infective sparks from large cities to smaller towns [23].

By using complex wavelets we can separate the phase and amplitude components within a given signal. One of the most commonly used complex wavelet is the Morlet wavelet [24].

The continuous wavelet transform,  $W_n(s)$ , of the time series  $I_n$ ,  $n = 0, \dots, t - 1$  is calculated as the convolution of  $I_n$  with a scaled band translated version of the mother wavelet  $\Psi_0$ . For the Morlet wavelet, the scale is approximately equal to the Fourier period, so that the lowest scale,  $s_0$ , roughly corresponds to the maximum (Nyquist) frequency of 0.5 cycles per time step. The complex Morlet wavelet is a damped complex exponential, which can capture local (in time) cyclical fluctuations in the time series, and is defined as:  $cmor(x) = (\pi F_b)^{-0.5} \exp[2i\pi F_c x] \exp[-x^2/F_b]$ , where  $F_b$  is a bandwidth parameter and  $F_c$  is a wavelet center frequency. A wavelet transform based on a complex wavelet, such as the Morlet wavelet, has a phase angle defined by:  $\phi_n(s) = \arctan\{\text{Im}[W_n(s)]/\text{Re}[W_n(s)]\}$ , where  $\text{Re}[W_n(s)]$  is the real, and  $\text{Im}[W_n(s)]$  the imaginary part of  $W_n(s)$ . In practice this formula is used to calculate the time series of phase angles  $\{\phi_n\}$  associated with the wavelet transform of the reconstructed major epidemic cycles for each time series. Phases are restricted to the range  $\pm\pi$ .

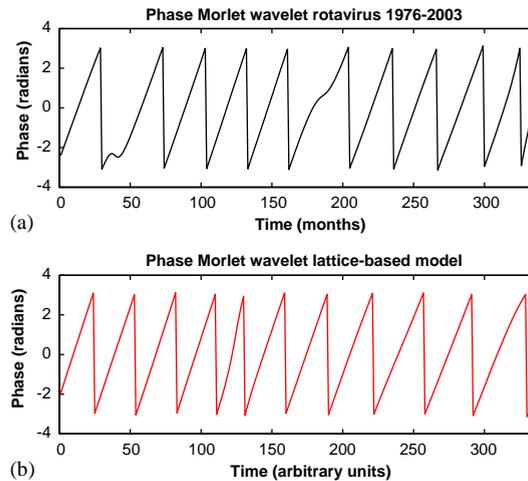


Fig. 2. The angle of the wavelet coefficients of the complex mother wavelet Morlet for both: (a) the actual data; (b) the lattice-based model. In (b) the scale is arbitrary.

The angle of complex Morlet wavelet of rotavirus time series is shown in Fig. 2(a). Note that the whole pattern repeats itself every three years and reflects a phase with almost a constant velocity. A direct interpretation of this angular velocity is not straightforward since spatial data of rotavirus incidence coming from nearby cities are not available at present. According to Grenfell et al. [23] a constant phase difference at different locations could be interpreted as a travelling wave of the infection in a human population distributed between a central city (Melbourne) and several suburbs (e.g. Victoria and Adelaide).

The angle of complex Morlet wavelet is applied to the simulated time series of the lattice-based model and it is clear (see Fig. 2(b)) that the pattern of the phases over time is qualitatively the same to the one obtained from actual data. However, in the lattice-based model the angular velocity will depend upon the chosen frequency.

#### 4. Discussion

In this paper we show that the present lattice-based model captures several essential aspects of the rotavirus epidemics from the city of Melbourne, Australia. It is striking that although several serotypes participate in the actual rotavirus epidemics, a single serotype is assumed in the simulations. The lattice-based model supports the notion that the nonlinear interactions of all rotavirus serotypes, produce an emergent behavior at the macroscopic level regardless of the details of the individual dynamics observed at the microscopic scale.

Epidemics of all sizes are inherent to the actual dynamics. In order to reproduce patterns of the actual data transient immunity and index cases must be included in

the lattice-based model. This proposal is supported by the close analogy of the patterns observed with actual data and those derived with the present lattice-based model. The main goal of the developed lattice-based model was to reproduce the observed patterns of rotavirus epidemics and not to estimate specific parameters. What can we infer about the underlying mechanisms of rotavirus epidemics? The conditions of the present lattice-based model are somewhat different to the ones that have been thoroughly studied so far. First, the simultaneous presence of an external rate of perturbation and a parameter related to resistance to reinfections is crucial. To our knowledge there is not a rigorous theoretical work dealing with both sparks and immune trees and their effect upon scaling, universality and emergent properties.

The individual-based lattice epidemic model incorporates a spatially distributed host population and stochastic close-range transmission of infection when an infective is proximal to a susceptible. One important difference between classical DS-FFM and the transmission of rotavirus is that in the former the fire spread with certainty upon contact, whereas in the latter transmission occurs only with some probability less than unity. The separation of time-scales,  $\theta$ , is relevant but it is not as wide as has been previously suggested. Additionally, we did not observe scale invariance neither in the data nor in the lattice-based model in accordance to previous theoretical analysis [16,17]. It seems that the parameter  $g$  introduces yet another time scale. The burning of a cluster of trees, which is in fact instantaneous in the DS-FFM (without immunity) is not so anymore in the present lattice-based model.

In order to further illustrate that individual details of the observed dynamics seem irrelevant, we present in Table 1 the relative proportion of each serotype per year during the period 1976–2003. The numbers in bold, represent the most prevalent serotype for that particular year. It can be observed that G1 is essentially the most prevalent for the majority of years. G2 and G3 were clearly the dominant serotypes during 1976–1978. G9 was detected in 1999 and became rapidly the most prevalent in 2002. The non-typeables were the most prevalent in 1980, 1988 and 1997. All serotypes, including G1, exhibit fade-outs if analysed per month. However, all serotypes except G1 display fade-outs for at least one (e.g. G2 and G3 in 1986) or more years (G4 and nontypeables). There is not an apparent discernible pattern about the time, the type and the relative proportion of each serotype. Yet, the whole dynamics act in unison to produce an emergent pattern with well defined characteristics as the ones presented in this paper.

It is beyond the scope of the present work to solve the question of whether or not the rotavirus dynamics obeys a universal class of critical epidemic behavior. The clinical outcome during a rotavirus infection may be determined by a prolonged absence of a given serotype, i.e., a serotype which has not circulated in the population for a sufficiently long period of time for which the population may become immunologically susceptible. In brief, it is immune resistance to a particular serotype that may hold the network of infection in place, and the appearance of an old and/or a new serotype that puts it under stress. These two countervailing inputs

Table 1  
Relative annual percentages of rotavirus serotypes

Year	G1 (%)	G2 and G3(%)	G4(%)	G9 (%)	Mixture(%)	Non-typeables (%)
1976	5.0	<b>90.0</b>	0.0			5.0
1977	11.8	<b>76.5</b>	0.0			11.8
1978	8.7	<b>78.3</b>	4.3			8.7
1979	<b>63.9</b>	1.2	0.0			34.9
1980	33.9	13.6	13.6			<b>39.0</b>
1981	<b>47.4</b>	7.0	7.0			38.6
1982	<b>70.2</b>	8.5	0.0			21.3
1983	<b>43.2</b>	18.9	19.5			18.3
1984	<b>65.4</b>	7.5	5.6			21.5
1985	<b>78.2</b>	0.8	0.0			21.0
1986	<b>88.6</b>	0.0	0.0			11.4
1987	26.5	32.4	<b>32.4</b>			8.8
1988	20.0	13.3	26.7			<b>40.0</b>
1989	<b>77.6</b>	13.2	9.2			0.0
1990	<b>99.1</b>	0.9	0.0			0.0
1991	<b>98.6</b>	1.4	0.0			0.0
1992	<b>91.4</b>	4.8	3.8			0.0
1993	<b>84.0</b>	2.5	4.9			8.6
1994	37.2	<b>43.9</b>	0.3			18.6
1995	<b>77.8</b>	1.6	1.6			18.9
1996	<b>90.3</b>	0.8	0.4			8.5
1997	40.6	11.6	2.4			<b>45.4</b>
1998	<b>56.9</b>	1.7	0.6			40.8
1999	<b>50.8</b>	1.6	1.2	12.2	2.0	32.1
2000	<b>37.0</b>	20.0	5.2	25.9	7.4	4.4
2001	<b>48.3</b>	4.5	6.7	10.1	4.5	25.8
2002	14.9	0.7	2.2	<b>73.1</b>	6.7	2.2
2003	<b>67.3</b>	1.0	0.0	4.1	0.0	24.5

play against one another. And it is this competition that leads to the long-range correlations for the rotavirus epidemics.

Undoubtedly, any vaccine against rotavirus infection must contemplate protection against all serotypes and their unpredictable alternation over time. Ironically, any vaccine against rotavirus infection will reduce the force of the infection and it will eventually drive the rate of transmission to zero. If the vaccine provides protection only against the most prevalent serotype, say G1, then the remaining serotypes will continue producing epidemic outbreaks since the transmission of rotavirus infection seems to be a stochastic process repelled from these fade-outs.

To a local pediatrician, large or small epidemics would remain unpredictable because they are of all sizes. Irrespective of the local dynamics, the epidemic outbreaks seem to mercilessly persist at relative frequencies that cannot be altered because they obey global properties of inherent dynamics.

## 5. Acknowledgements

M.V.J. was financially supported by PAPIIT-IN205702, UNAM, México. We thank Paul Masendycz, Sandra Dwyer, Lorraine Adams, Helen Bugg, Nada Bogdanovic-Sachran for being responsible of diagnosis and typing the rotavirus strains from 1976–2003. We thank Ruth F. Bishop for her continuing advise and for providing us the detailed datasets of rotavirus epidemics, and Hugo Hernández for helpful suggestions. We also thank the invaluable comments of two anonymous reviewers.

## References

- [1] M.V. José, J.R. Bobadilla, Epidemiological model of diarrhoeal diseases and its application in prevention and control, *Vaccine* 12 (1994) 109–116.
- [2] R.F. Bishop, Epidemiology of diarrhoeal disease caused by rotavirus, in: J. Holmgren and A. Lundberg (Eds.), *Development of Vaccines and Drugs Against Diarrhea*. Lund Student Literature, Sweden; 1986, pp. 158-170
- [3] Kapikian, A.Z. Chanock, R.M. Rotaviruses, in: B.N. Fields, D.N. Knipe and P.M. Howley (eds.) *Fields Virology*. Raven Press, New York, 1996, pp. 1657-1708
- [4] U.D. Parashar, E.G. Hummelman, J.S. Bresee, M.A. Miller, R.I. Glass, Global illness and death caused by rotavirus disease in children, *Emerg. Infect. Dis.* 9 (2003) 565–572.
- [5] I. De Zoyza, R.G. Feachem, Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull. WHO* 63 (1985) 569–583.
- [6] P. Haber, R.T. Chen, L.R. Zanardi, G.T. Mootrey, R. English, M.M. Braun, VAERS Working Group. An analysis of rotavirus reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics* 113 (2004) 353–358.
- [7] M.V. José, R.F. Bishop, Scaling properties and symmetrical patterns in the epidemiology of rotavirus infection, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 358 (2003) 1625–1641.
- [8] C.J. Rhodes, H.J. Jensen, R.M. Anderson, On the critical behavior of simple epidemics, *Proc. R. Soc. Lond. B* 264 (1997) 1639–1646.
- [9] C.J. Rhodes, R.M. Anderson, Power laws governing epidemics in isolated populations, *Nature* 381 (1996) 600–602.
- [10] C.J. Rhodes, R.M. Anderson, Forest-fire as a model, for the dynamics of disease epidemics, *J. Franklin Institute* 335B (1998) 199–211.
- [11] B. Drossel, F. Schwabl, Self-organized critical forest-fire model, *Phys. Rev. Lett.* 69 (1992) 1629–1632.
- [12] B. Drossel, F. Schwabl, Forest-fire model with immune trees, *Physica A* 199 (1993) 183–197.
- [13] P. Bak, K. Chen, C. Tang, A forest-fire model and some thoughts on turbulence, *Phys. Lett. A* 147 (1990) 287–300.
- [14] P. Grassberger, H. Kantz, On a forest-fire model with supposed self-organized criticality, *J. Stat. Phys.* 63 (1991) 685–700.
- [15] W.K. Moßner, B. Drossel, F. Schwabl, Computer simulations of the forest-fire model, *Physica A* 190 (1992) 205-217
- [16] P. Grassberger, Critical behavior of the Drossel-Schwabl forest fire model, *New J. Phys.* 4 (2002) 17.1-17.15.
- [17] G. Pruessner, H.J. Jensen, Broken scaling in the forest-fire model, *Phys. Rev. E* 65 (2002) 056707.
- [18] A. Johansen, Spatio-temporal self-organization in a model of disease spreading, *Physica. D* 78 (1994) 186–193.
- [19] A. Johansen, A simple model of recurrent epidemics, *J. Theor. Biol.* 178 (1996) 45–51.
- [20] R.E. Black, M.H. Merson, I. Huq, A.R.M.A. Alim, M.D. Yunus, Incidence and severity of rotavirus and *Escherichia coli* diarrhea in rural Bangladesh, *Lancet* i (1981) 141–143.

- [21] C.W. Lebaron, J. Lew, R.I. Glass, J.M. Weber, G.M. Ruíz, *JAMA* 264 (1990) 983–988.
- [22] R.M. Anderson, R.M. May, *Infectious diseases of humans*. Oxford University Press, Oxford 1992.
- [23] B.T. Grenfell, O.N. Bjørnstad, J. Kappey, Travelling waves and spatial heterogeneities in measles epidemics, *Nature* 414 (2001) 716–723.
- [24] P.S. Addison, *The Illustrated Wavelet Transform Handbook*. The Institute of Physics Publishing, Bristol, Philadelphia, 2002.

## A discrete time epidemiological SEIRS model

Alma V. Lara-Sagahón<sup>1\*</sup> and Marco V. José<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México.

### Abstract.

A discrete-time SEIRS model is developed and investigated numerically. It is assumed that the latency, infectiousness and immunity periods are constants, this assumptions leads to a system of delay-difference equations. A non linear incidence is assumed. Local stability conditions are determined related to the threshold parameter  $R_0$ . When the transmission parameter  $\beta$  increases the qualitative behavior change from monotonic to damped oscillations and then to a quasi-periodicity. For some parameters values the relation between interepidemic periods and immunity period is linear. The qualitative behavior of the derived SIRS and SEIS models are also explored. Comparisons with other models are given.

*Keywords:* epidemic model, delay-difference equations, non linear incidence, oscillatory behavior

---

\* Corresponding autor. *E-mail address:* sagahon@servidor.unam.mx

## 1. Introduction

Epidemic models with periodic solutions are of particular interest due to the oscillatory behavior observed in the incidence of many infectious diseases. Periodic solutions have been found in different classes of epidemic models. One of these classes are the models that incorporate periodic parameters [Grossman, ], [Aron and Shwartz, ], [Cooke, ]. Besides this extrinsic forcing another mechanisms have demonstrated to lead to an oscillatory behavior in an autonomous form [Hethcote and Levin], [Zhang and Chen], [Greenhalgh]. In this work we show the oscillatory behavior of a discrete time epidemic model for infections that confer temporary immunity.

It have been shown that epidemic model for infectious diseases with temporary immunity that incorporate a time delay in the recovered class can have periodic solutions. For example, Hoppenstadt and Waltman [1971], found numerically periodic solutions of an SEIRS epidemic model with three delays. Using bifurcation techniques Green [1978] observed that periodic solutions can exist for some parameter values of a SIRS model with delays in the transfer of infective and recovered. Hethcote et al [1981], found periodic solutions of a SIRS model where the recovered class were divided in a chain of  $n$  subclasses, this division causes a delay in this class. An SIRS model with time delays in the latent and immune class and variable population size was analized by Cooke and van den Driessche [1996], this model can have periodic solutions. Most epidemics models with delays like those mentioned above have been formulated by systems of integro-differential equations. The periodic solutions of this kind of models have been found by either numerical or Hopf bifurcation techniques.

The SEIRS model proposed here differs from other models with delays because it is formulated with a system of delay-difference equations. SI, SIS and SIR epidemic models in discrete time (difference equations) have been analyzed [Allen,], [Allen,], [Castillo-Chávez]. Complex models like the formulated discrete time SEIRS are complicated to solve analytically. However nowadays personal computers are powerful enough to make extensive numerical exploration of this kind of models with very simple programs.

An interesting property of the proposed model is that quasi-periodic behavior can be obtained for realistic parameter values. This paper is organized as follows. In section 2 we derive the discrete time SEIRS model and describe the main assumptions. In section 3 we give the qualitative dynamical features observed in the computer simulations experiments (CSE). From the general SEIRS we derive the SEIS and SIRS models, in section 4 it is presented the dynamical features of both models. In section 5 we compare the dynamical properties of the proposed models with two kinds of models. First, a model with a more realistic distribution of the waiting time in the compartments of latent, infectious and recovered individuals is derived and compared with the simpler SEIRS model. Second we made a comparison with some models built with integro-diferential with delay equations. Discussion of results is given in 6.

## 2. Mathematical model

We propose a model for the spread by direct transmission of an infectious disease which confers temporal immunity. The population is divided into four classes of individuals:

susceptibles, latent (exposed), infectives and immunes (recovered). These groups are denoted by the variables  $X$ ,  $E$ ,  $Y$  and  $Z$ , respectively.

The force of infection i.e. the probability that a susceptible do become infective is assumed to be of the form  $1 - \exp(-\beta Y)$ . Thus the number of new cases per unit of time, the incidence rate, is given by  $I = X(1 - \exp(-\beta Y))$ . This form of the force of infection can be derived from either the Poisson or the binomial probability distributions assuming an homogeneously mixed population (Allen et al, 1991; Jacquez, 1987; Cooke et al, 1977). Although most epidemics models assume the standard or the pseudo mass action type of the force of infection (namely  $\beta Y/N$  or  $\beta Y$ , respectively), in discrete time models this assumption always force essential restrictions in order to guarantee non-negative solutions (see Allen, 1994 and Allen et al, 2000).

It was assumed that the periods of latency, infectiousness and immunity are constants denoted by  $\varepsilon$ ,  $\sigma$  and  $\omega$ , respectively. This means that the probability of remain in one of this compartment  $\tau$  units of time after entrance is one, if  $\tau$  is less than or equal to the corresponding constant and is zero in any other case provided that  $\tau \geq 0$ .

Demography is incorporated assuming an exponential structure with a constant mortality rate  $\mu = 1/L$ , where  $L$  is the life expectancy. The population size  $N$  is considered constant, thus the birth rate is  $\mu N$ . It is assumed that all newborns are susceptibles.

In order to analyze the dynamical properties of the model we introduce a perturbation  $P_t$ , which is a function that defines a number of new latent individuals that appears due to some additional random events other than the regular contact process in the population. The perturbation has positive values and cannot be greater than the proportion of susceptibles at the end of the day  $t$  i.e.,  $0 \leq P_t \leq X_t - G_t^X$ .

Motivated by the fact that one day cycles are basics in human population behavior we used a discrete time step of one day, assuming that the contact process is governed by a daily cycle.

Considering all the foregoing assumptions, we can now express the flow rates of the variables  $X$ ,  $E$ ,  $Y$  and  $Z$  per day by the following system of delay-difference equations:

$$X_{t+1} = (1 - \mu)(X_t - G_t^X + (1 - \mu)^{\varepsilon + \sigma + \omega} G_{t - \varepsilon - \sigma - \omega - 1}^Z) + \mu N \quad 1)$$

$$E_{t+1} = (1 - \mu)(E_t - G_t^E + (1 - \mu)^\varepsilon G_{t - \varepsilon}^X) \quad 2)$$

$$Y_{t+1} = (1 - \mu)(Y_t + (1 - \mu)^\varepsilon G_{t - \varepsilon} - (1 - \mu)^{\varepsilon + \sigma} G_{t - \varepsilon - \sigma}) \quad 3)$$

$$Z_{t+1} = (1 - \mu)(Z_t + (1 - \mu)^{\varepsilon + \sigma} G_{t - \varepsilon - \sigma} + (1 - \mu)^{\varepsilon + \sigma + \omega} G_{t - \varepsilon - \sigma - \omega - 1}) \quad 4)$$

$$N_t = X_t + E_t + Y_t + Z_t, \quad 5)$$

where

$$G_t = X_t(1 - \exp(-\beta Y_t)) + P_t \quad 6)$$

The foregoing systems of equations define a dynamical process provided that the following nonnegative initial conditions are given:

$$X_t \text{ on } [-\omega, 0], E_t \text{ on } [-\varepsilon, 0], Y_t \text{ on } [-\sigma, 0] \text{ and } Z_t \text{ on } [-\omega, 0].$$

This initial values have to satisfy the following equations:

$$E_0 = \sum_{\tau=1}^{\varepsilon} (1-\mu)^\tau G_{-\tau} \quad 7)$$

$$Y_0 = \sum_{\tau=1}^{\sigma} (1-\mu)^{\varepsilon+\tau} G_{-\varepsilon-\tau} \quad 8)$$

$$Z_0 = \sum_{\tau=1}^{\omega} (1-\mu)^{\varepsilon+\sigma+\tau} G_{-\varepsilon-\sigma-\tau} \quad 9)$$

This initial conditions take into account the past history of the disease in the population. It can easily be shown that this condition is valid not only at the initial time, but also during all the process (see Lemma 1 in the appendix), that is

$$E_t = \sum_{\tau=1}^{\varepsilon} (1-\mu)^\tau G_{t-\tau} \quad 10)$$

$$Y_t = \sum_{\tau=1}^{\sigma} (1-\mu)^{\varepsilon+\tau} G_{t-\varepsilon-\tau} \quad 11)$$

$$Z_t = \sum_{\tau=1}^{\omega} (1-\mu)^{\varepsilon+\sigma+\tau} G_{t-\varepsilon-\sigma-\tau} . \quad 12)$$

### 3. Simulations and results

An extensive amount of Computer simulation experiments (CSE) were carried out to investigate the dynamical features of the proposed model, here we present a selected set of experiments that highlight some of our most noteworthy findings. Programs were written specifically to CSE in Matlab version 6 (Matlab 2000).

The dynamic is determined by the threshold parameter  $R_0 = \beta(1-\mu)^{\varepsilon+\sigma} \sigma X_0$ , where  $X_0$  is the proportion of susceptibles at time 0. This threshold quantity is known as the basic reproductive number [Anderson and May]. The numerical exploration shown that if  $R_0$  is less than unity the disease free equilibrium point is locally asymptotically stable, while if  $R_0$  the dynamic course toward the endemic equilibrium or to a quasi-periodic behavior, then both of them are locally asymptotically stables.

Given determined latency, infectiousness and immunity periods the dynamical behavior change from monotonic to damped oscillations and then to a quasi-periodicity by increasing the  $\beta$  value, this effect is show in Fig. 1. The critical  $\beta$  value where the bifurcation occurs is related to the latency, infectiousness and immunity periods. Table 1 shows approximations of the bifurcation points for some parameter values.

Another form in which periodic behavior can arise is increasing the immunity period, keeping constant the values of  $\varepsilon$ ,  $\sigma$  and  $\beta$  as can be seen in Fig. 2.

A particular qualitative behavior was observed for some parameters values when latency and infectiousness periods are relatively short and immunity is relatively long. In this conditions the proportion of infectives presents one epidemic peak and then decreases toward zero, this kind of behavior is similar to those predicted by the classic epidemic SIR model [Hethcote, 2000]. In the bifurcation diagram of Fig.3, the SIR behavior is represented in the opened region.

Long latency periods, longer than infectiousness or immunity, produce an irregular oscillatory behavior, although not chaotic. In this situations the transient may be very long, and in some conditions smaller outbreaks occur between major peaks as is shown in Fig. 4.

The amplitude of the oscillations depend mainly on the parameters  $\varepsilon$ ,  $\sigma$  and  $\beta$  while frequency is a linear function of the immunity period for some parameter values. The frequency or interepidemic periods were calculated as the distance between the local maxima in the series of points resulting in the CSE. The linear relation between interepidemic and immunity periods is illustrated in Fig. 5.

Figure 1

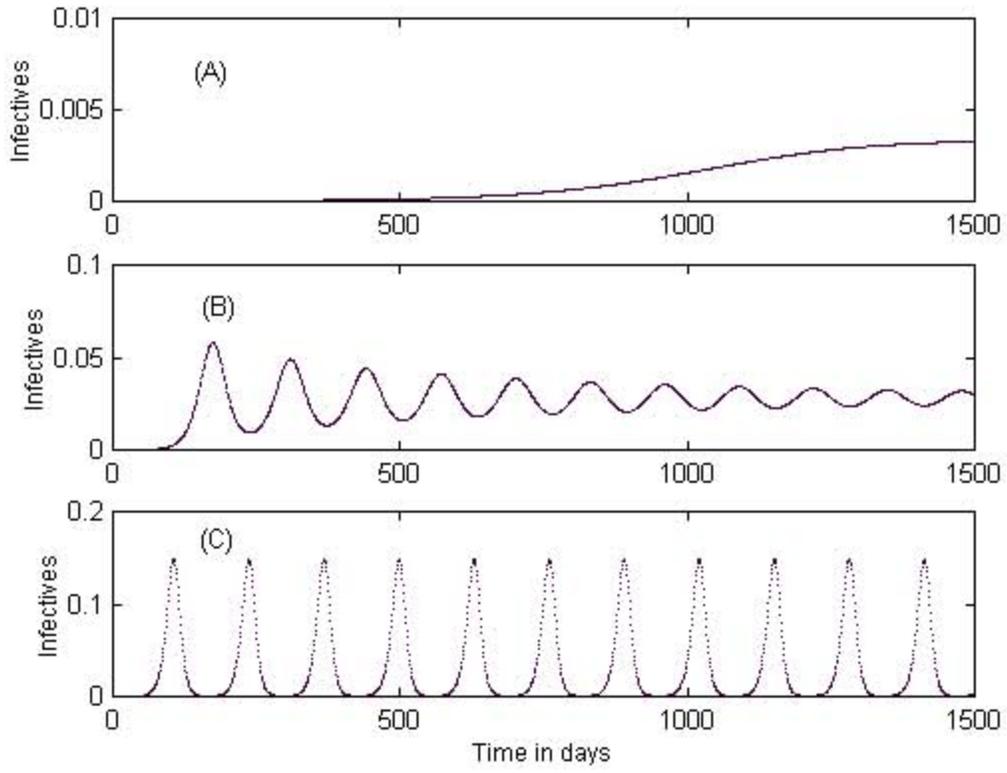


Figure 2

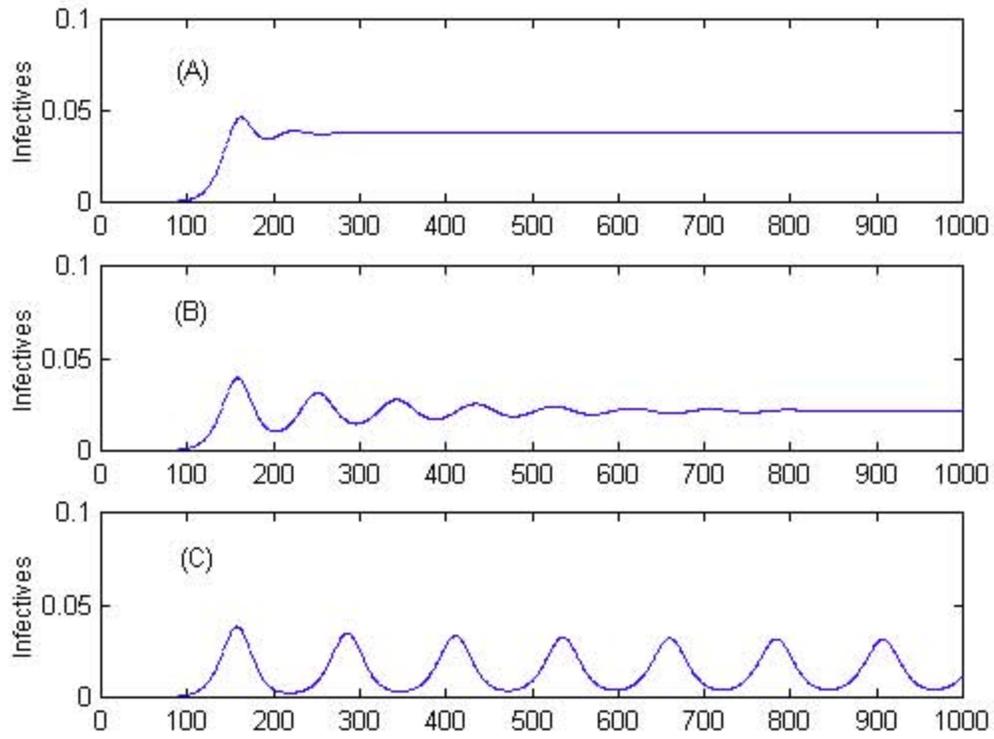


Figure 3

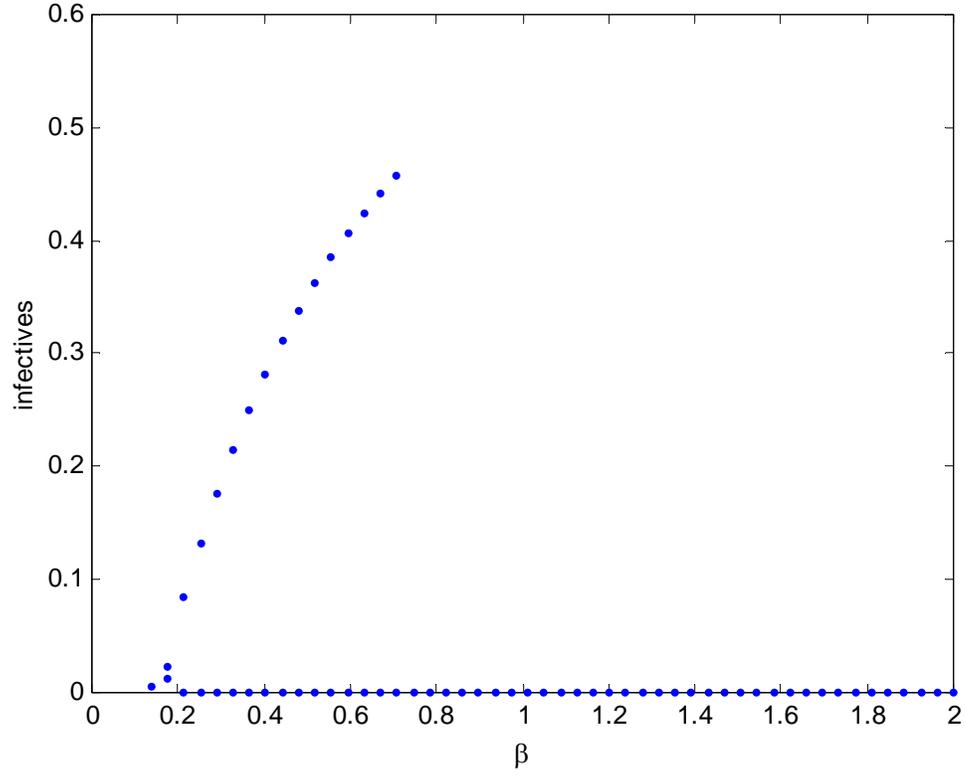
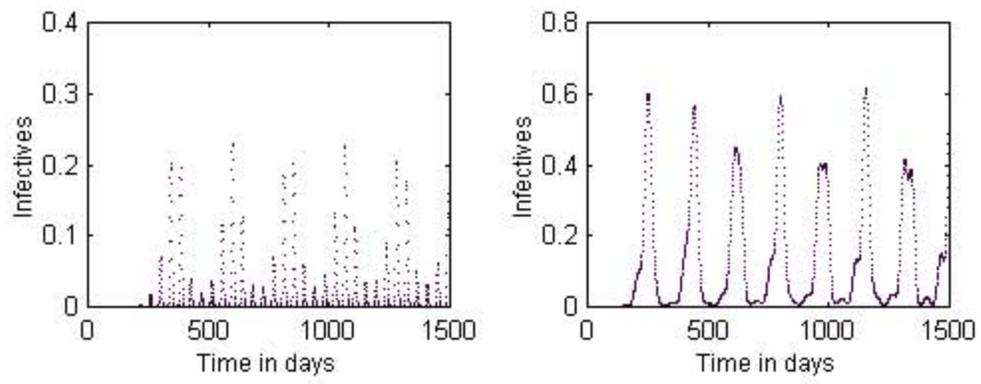
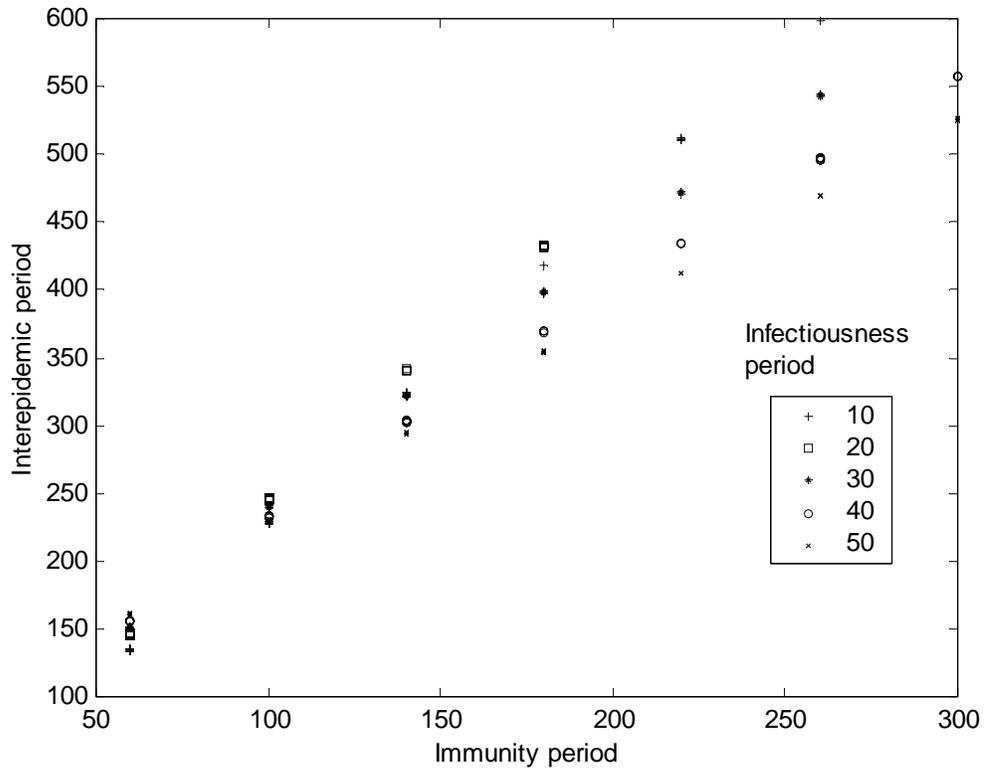


Figure 4





## Figure captions

Fig. 1. The quasi-periodic behavior arise by increasing the  $\beta$  value. The parameters values used were  $\varepsilon = 5$  days,  $\sigma = 5$  days,  $\omega = 90$  days,  $\mu = 1/(70*365)$  days<sup>-1</sup>,  $P_0 = 1e-6$  and  $N = 1$ . (A)  $\beta = 0.21$ , (B)  $\beta = 0.33$  and (C)  $\beta = 0.5$ .

Fig. 2. Another form to obtain quasi-periodic behavior is increasing the immunity period. Here  $\varepsilon = 3$  days,  $\sigma = 3$  days,  $\beta = 0.3$  days,  $\mu = 1/(70*365)$  days<sup>-1</sup>,  $P_0 = 1e-6$  and  $N = 1$ . (A)  $\omega = 20$  days, (B)  $\omega = 40$  days and (C)  $\omega = 60$  days.

Fig. 3. A bifurcation diagram made by plotting the maximum and the minimum of the last 500 hundreds points of a 5000 thousand points series. The opened region represent those  $\beta$  values where a classic SIR behavior occur.

Fig. 4. Examples of the qualitative behavior observed when the latency period is relatively long.

Fig. 5. For some parameter values there is a linear relationship between the interepidemic and the immunity periods.

$\omega$	$\sigma$	$\beta$
15	4	1.91
30	4	0.9
60	4	0.52
120	4	0.375
180	4	0.36
360	4	0.29
15	8	1.4
30	8	0.55
60	8	0.29
120	8	0.2
180	8	0.18
360	8	0.14

Table 1. Approximations of the  $\beta$  values where the bifurcation to a quasi-periodic behavior occur. Other parameters values were  $\varepsilon = 5$  days,  $\mu = 1/(70*365)$  days<sup>-1</sup>,  $P_0 = 1e-6$  and  $N = 1$ .

## References

- L.J.S. Allen, Some discrete-time SI, SIR and SIS epidemic models. *Math. Biosc.* 124 (1994) 83-105.
- L.J.S. Allen and A.M. Burgin, Comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR models in discrete time. *Math. Biosc.* 163 (2000) 1-33.
- R.M. Anderson and R.M. May, *Infectious disease of human. Dynamic and control.* Oxford University Press (1992).
- J. L. Aron and I.B. Schwartz, Seasonality and period doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110 (1984) 665-679.
- C. Castillo-Chávez and A. Yakubo, Discrete time SIS models with simple and complex dynamics, in C. Castillo-Chávez, S. Blower, P. van den Driessche, D. Kirshner and A. Yakubo, eds., *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases. An introduction.* (Springer, 2002)153-163.
- K.L. Cooke and J.L. Kaplan, A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. *Math. Bios.* 31 (1976) 87-104.
- K.L. Cooke, D.F. Calef and E.V. Level, Stability or chaos in discrete epidemic models in V. Lakshmikanthan ed. (Academic Press, New York, 1977) 73-93.
- K.L. Cooke and P. van den Driessche, Analysis of an SEIRS epidemic model with two delays. *J. Math. Biol.* 35 (1996) 240-260.
- D. Green Jr., Self oscillations for epidemic modeling. *Math. Biosc.* 38 (1978) 91-111.
- D. Greenhalgh, Hopf bifurcation in epidemic models with a latent period and non permanent immunity. *Mathl. Comput. Modelling* 25 (1997) 85-107.
- Z. Grossman, Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. *Theor. Popul. Biol.* 18 (1980) 204-243.
- H.W. Hethcote and S.A. Levin, Periodicity in epidemiological models, in: L. Gross, T.G. Hallam and S.A. Levin, eds., *Applied Mathematical ecology* (Springer-Verlag, Berlin, 1989) 193-211.
- H. W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review* 42 (2000) 599-653.
- F. Hoppensteadt and P. Waltman, A problem in the theory of epidemics, II, *Math. Biosc.* 12 (1971) 133-145.
- X. Zhang and L. Chen, The periodic solutions of a class of epidemic models, *Comp. Math. Appl.* 38 (1990) 61-71.