

Ciencias de la complejidad y caos como herramientas en el análisis de la proliferación de vectores y zoonosis

Emilio Arch-Tirado, * Javier Rosado-Muñoz**

Resumen

En el presente trabajo se discuten los fundamentos de las ciencias de la complejidad y caos como herramientas en el análisis la proliferación de vectores y zoonosis. En la primera parte del artículo se describen los fundamentos y antecedentes de las ciencias de la complejidad, como una visión diferente para entender y analizar a los sistemas dinámicos, conceptos que han existido desde hace varios siglos y están relacionados con las ideas acerca del origen de la vida misma, que romperán con los paradigmas de la linealidad y el reduccionismo. Se ejemplifica con la utilización de la geometría fractal, mundo pequeño y los análisis de series de tiempo, entre otras herramientas, para entender el comportamiento de los sistemas caóticos que se presentan en la diseminación de enfermedades de origen zoonótico. Se concluye que la mayoría de los contagios, así como la diseminación de enfermedades transmitidas por los animales, tienen tendencia caótica. Dado que 75 % de las enfermedades emergentes son de origen zoonótico, las herramientas de las ciencias de la complejidad y la no linealidad resultan indispensables para entender el dinamismo y comportamiento de la diseminación de estas patologías.

Palabras clave: Sistemas complejos, zoonosis, teoría del caos, análisis no lineales, sistemas dinámicos y reducciónismo.

Summary

The present paper discusses the fundamentals of the sciences of complexity and chaos as tools in the proliferation of vectors and zoonosis. The first part of the article discusses the rationale and history of the sciences of complexity, a different view as to understand and analyze dynamic systems. These concepts explain the dynamics of the origin of life itself and break the paradigms of linearity and reductionism. This is exemplified by using fractal geometry, the law of the small world and time series analysis among other tools to understand the behavior of chaotic systems, which are presented in the form of the spread of zoonotic diseases. We conclude that most infections and the spread of diseases transmitted by animals tend towards being chaotic, and it is mentioned that 75% of emerging diseases are zoonotic in origin. Therefore, the tools are not linear. They are indispensable for understanding the dynamic behavior of the spread of these diseases.

Key words: Complex systems, zoonoses, chaos theory, nonlinear analysis, dynamic systems and reductionism.

El problema de las ideas nuevas son las ideas viejas

Albert Einstein

Introducción

La física clásica consideraba los sistemas complejos precisamente como eso: "sistemas que cuando se dispusiera de herramientas analíticas lo suficientemente poderosas exigirían descripciones complejas". El descubrimiento de los sistemas dinámicos no lineales muestra que esa presunción es incorrecta. Los sistemas complejos están generados por un conjunto relativamente simple de subprocesos. La postulación de la teoría del caos estuvo a la vanguardia de la naciente comprensión de los sistemas dinámicos no lineales.

* Laboratorio de Bioacústica, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D. F.

** Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Emilio Arch-Tirado.

Laboratorio de Bioacústica, segundo piso, Torre de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación,
Calz. México-Xochimilco 289,
Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan,
14389 México, D. F.
Tel.: (55) 5999 1000, extensión 19312.
E-mail: earch@inr.gob.mx; arch@infosel.net.mx

Recibido para publicación: 12-05-2009

Aceptado para publicación: 03-06-2009

Si bien es a finales de los sesenta y principios de los setenta del recién siglo pasado cuando se consolidan las “ciencias de la complejidad y caos”,¹ hasta el momento no se tiene una definición y características precisas de lo que es la complejidad y todavía es un paradigma en construcción; sin embargo, la idea acerca de la complejidad se tenía desde hace muchos siglos. La complejidad parece seguir un camino mediante el cual la energía primordial se transformó en partículas, las partículas se modificaron y una “fuerza” las convirtió en átomos, los átomos en moléculas y las moléculas se polimerizaron en estructuras complejas que se autorreplicaron. Parece existir también una “fuerza tangencial” que incluye información y conocimiento.

La segunda ley de la termodinámica implica que la tendencia de la materia es hacia la entropía, por mencionarlo de una manera coloquial, equivalente a la desorganización creciente, por lo que la pregunta pertinente es: ¿por qué las estructuras complejas están constituidas por átomos, células y tejidos donde se descubre estructura? Según Alexandre de Pomposo,² todo indica que la razón es que la fuerza gravitacional (siendo solo atractiva), 10^{38} veces menos intensa que las fuerzas electromagnéticas (atracción y repulsión), permite que las inhomogeneidades persistan por miles de millones de años. Una de éstas es nuestro Sol, sin el cual no habría vida en la Tierra, de lo que se concluye que:

1. Las propiedades fundamentales de la física (espacio y tiempo) son similares a las propiedades biológicas: ambas son relaciones y no absolutas.
2. Si no hubiera gravedad no habría biología.

El caos puede ser determinista y no determinista. En el primero se puede predecir su comportamiento aunque en éste no se pueda inferir, es decir, la cantidad de variables externas que influyen en él hace casi imposible su manipulación, pero se puede saber cuál será el comportamiento final del sistema. Por otra parte, tenemos el no determinista, en el que, como su nombre lo indica, no se puede predecir el rumbo que tomará el sistema, o la corta vida del ser humano no alcanzará para analizar el comportamiento final de dicho sistema.

Para considerar que un sistema sea determinístico debe cumplir con tres condiciones:

- a) Existe un algoritmo en el que cualquier estado del sistema proporcionará información a lo largo del tiempo sobre cualquier etapa de este sistema y el algoritmo es no probabilístico.
- b) El sistema corresponde a un estado proporcionado que siempre responde a la misma historia en la transición de sus estados.
- c) Cualquier estado del sistema puede ser descrito con un margen pequeño de error.³

Los sistemas dinámicos son sistemas complejos de elementos que interactúan no solamente con los elementos inmersos en el sistema, sino también las relaciones entre ellos. Es sabido que algunos sistemas operan en forma lineal ya que su acción puede

ser predecida por la información referente a su punto de arranque y sus reglas de operación. Muchos sistemas aparentemente determinísticos pueden ser regulados o extremadamente impredecibles. La teoría del caos, por decirlo de alguna forma, cuenta con dos ramas, la primera enfatiza el orden oculto que existe en un sistema que se denomina sistema caótico; la segunda rama se refiere a los procesos de autorregulación y autocontrol espontáneo.⁴

La aportación de Lorenz al conocimiento de los sistemas complejos y la condición de que pueden ser caóticos es muy importante; Lorenz descubrió, entre otras cosas, las características fundamentales de los sistemas que nos ayudan a comprender mejor lo que se conoce como caos; así mismo, describió los llamados atractores extraños, que popularmente se ejemplifican como “el efecto mariposa”, que se refiere a cómo una mínima variación en las condiciones iniciales de un sistema puede resultar en un efecto totalmente inesperado, que sería equivalente a la idea de que el “aleteo de este insecto en el Amazonas podría producir una tempestad un mes después en Chicago”. Esta postulación se basa en que existen numerosos atractores en un sistema determinado, los cuales cada vez van generando más cambios en las condiciones iniciales, de esta manera cada sistema es propenso a atractores determinados, tal es el caso de la gran cantidad de variables en el medio ambiente que a su vez inciden directa e indirectamente en el sistema.

El objetivo del presente trabajo es discutir y analizar la utilización de las herramientas de las ciencias de la complejidad y caos en la incidencia y prevalencia de las zoonosis.^{5,6}

Es fundamental recordar el reduccionismo como tendencia de pensamiento, que podría definirse sintéticamente como “la suma de las partes es igual al todo”; esto es, se puede descomponer o estudiar al todo al descomponerlo en cada una de sus partes. Es difícil encontrar otro sistema de la realidad objetiva en el que se haya empleado tan intensamente esta concepción como el cuerpo humano: la reducción del sistema de estudio a partes más sencillas (sistemas, tejidos, células, compuestos proteínicos, moléculas, átomos, etcétera) que se puedan analizar, ha sido el paradigma de la medicina durante milenios. Caso contrario se expone en el no reduccionismo: la complejidad implica que “la suma de las partes no es igual al todo”.

El padre de la linealidad es Issac Newton; en su tercera ley expone que “a toda acción corresponde una reacción de la misma magnitud pero en sentido contrario”, esto significa una causa para un efecto. Se dice que la teoría del caos rompe con el paradigma de la linealidad y tiene otra interpretación de la física newtoniana.⁷

Uno de los fundamentos elementales en la teoría del caos es que muchas variables independientes inciden en una sola variable dependiente, esto es, muchas causas para un solo efecto.^{8,9}

Este fenómeno lo enfrentan prácticamente a diario los economistas, al analizar las tendencias económicas. Dado que todos los sistemas complejos se comportan de la misma manera, estos conceptos se pueden aplicar a las ciencias de la salud. En este

trabajo proponemos las herramientas de las ciencias de la complejidad y caos como instrumentos para el análisis de la proliferación de vectores y zoonosis.

Se sabe que actualmente existen alrededor de 400 zoonosis de tipo viral en el mundo, en adición de numerosas zoonosis bacterianas. De las enfermedades emergentes, aproximadamente 75 % es de origen zoonótico.¹⁰

Uno de los conceptos importantes en los sistemas dinámicos es “que pequeños cambios en las condiciones iniciales del sistema pueden generar grandes cambios en el resultado final”, pero en las formas superficiales de su evolución es probable que tomen diferentes rutas, tales como autoorganización, sincronización, no predecibilidad de los efectos de los pequeños cambios en las condiciones iniciales, y la existencia de simplicidad de algunos niveles mientras el caos existe en otras formas en los conceptos fundamentales de la complejidad.¹¹

Diversas propiedades temporoespaciales en sistemas complejos surgen en forma espontánea a partir de las interacciones que se dan en el sistema en cuestión, las cuales inciden en forma longitudinal a lo largo del tiempo, generando propiedades o efectos inesperados en un sistema determinado; a estas propiedades se les ha denominado *procesos emergentes*. Por ejemplo: se sabe que cuando existe una sobre población en una colonia de lemmings, ésta entra en estrés colectivo, entonces se dirige en manada a un acantilado al cual se precipitan. Cuando la colonia llega a un número determinado se calma y regresa a su territorio. De esta forma, la colonia autorregula su densidad poblacional.

Los sistemas complejos pueden situarse en regímenes críticos caracterizados por la presencia de fluctuaciones temporoespaciales en todas las escalas posibles existentes en el sistema. Es importante mencionar que este fenómeno se puede obtener en forma espontánea y sin la intervención de factores y fuerzas externas al sistema, lo que se define como autoorganización. En muchos procesos patológicos en una comunidad determinada de animales, se sabe que no todos los miembros afectados morirán; las propiedades immunológicas de algunos se autorregularán y compensarán los efectos del agente infeccioso.¹²

Los atractores extraños, no estáticos ni periódicos, bajo las mismas condiciones pueden divergir en un periodo corto de tiempo, convirtiendo al sistema en uno verdaderamente caótico e impredecible,¹³ por ejemplo: la interacción entre las variables determina la transmisión de infecciones en las poblaciones que a menudo son complejas y no lineales, así mismo intervienen los estilos de vida individuales, que solamente pueden ser entendidos en el contexto histórico, cultural y social en los cuales ocurren. En las zoonosis, la convivencia diaria con los animales de compañía o de granja puede variar de familia en familia^{14,15} y por el estatus económico de las familias,¹⁶ por lo que el flujo de la diseminación puede variar entre cada una de éstas; así, al contar con dos sistemas iguales en fase inicial de una enfermedad infectocontagiosa determinada se tendrán comportamientos diferentes en su fase final.

En la influenza aviar por el virus H5N1 se ha informado que el contacto directo con aves de corral resulta ser una de las principales causas de contagio en los seres humanos. Tomando los cambios iniciales en el mismo sistema, tales como el tiempo y el tipo de convivencia diaria con esta especie, el contagio tendrá diferente evolución. Es conocido que en muchos países en desarrollo, como el nuestro, algunas familias tienen animales de trastorno; de esta manera, las costumbres en cada hogar referente al cuidado y manejo de los animales pueden diferir, por lo que un contagio potencial y su diseminación tomará comportamientos diferentes entre las distintas familias.¹⁷ Para 2008, según la Secretaría de Desarrollo Social de México, 40 % de la población vivía en condiciones de extrema pobreza, lo que aumenta la probabilidad de tener patrones caóticos en el contagio y diseminación de una determinada enfermedad.

Retomando el caso del virus H5N1 de la influenza aviar, la modificación de una variable, como variaciones leves en las rutas migratorias, puede generar resultados totalmente diferentes, por lo que el seguimiento de la transmisión de la influenza aviar es compleja.¹⁸ Se sabe que para la transmisión de una zoonosis existen tres estados claramente diferenciados: excreción, presencia en el medio ambiente y la entrada dentro del nuevo hospedero. De igual forma existen dos mecanismos de transmisión: el causado por un vector y la contaminación directa por fluidos corporales de los animales.¹⁹ Otro factor complejo en el análisis y seguimiento de una posible fuente de contagio es el periodo de incubación, ya que éste puede variar entre los diferentes sujetos.²⁰ Es importante mencionar que muchos elementos pueden contribuir a que emergan nuevas enfermedades zoonóticas de origen microbiológico o víricas, tales como mutaciones, selección natural, progresión evolucionaria, determinantes individuales de los huéspedes, adquisición de la inmunidad, factores fisiológicos determinantes de la población del huésped, conductas, características sociales de los huéspedes, transportes comerciales, factores iatrogénicos, influencias ecológicas y climatológicas. Tal es el caso del virus de la influenza porcina H1N1, causa de la enfermedad respiratoria de los porcinos y que afecta a los productores de esta especie; actualmente sabemos que sus mutaciones han provocado contagios entre humanos.^{21,22}

Se sabe que el virus H5N1, el cual ha sido aislado en más de 90 especies de aves en vida silvestre, principalmente patos, gansos y 49 especies de aves costeras, ha sido capaz de cruzar la barrera de las especies y ha dado lugar a múltiples casos humanos de influenza aviar; algunos trabajos de investigación informan una letalidad hasta de 80 %. Aunado a esto se ha aislado el virus en heces fecales de gatos que comían cadáveres de pájaros, por lo que es probable que también estos animales sean portadores potenciales.^{10,23-27} La suma de estos factores, en adición a las rutas migratorias y costumbres familiares, pude dar un modelo caótico, dificultando el análisis y seguimiento de la epizootiología de la influenza aviar con las herramientas estadísticas convencionales.²⁸ Es importante mencionar que las aves migratorias pueden

ser reservorios o vectores mecánicos de numerosos agentes infecciosos respecto a una posible transmisión de enfermedades de las aves a los humanos.²⁹ En la actualidad se sabe que muchas aves migratorias han desviado sus destinos iniciales y finales, como ha ocurrido en el Lago de Guadalupe en Atizapán, Estado de México, donde actualmente viven diferentes tipos de aves migratorias que se han convertido en fauna del lugar.

Nuevos métodos de estudio se han adaptado al incremento de las enfermedades infecciosas, utilizando modelos el análisis bayesiano, teorías de las redes sociales, técnicas de sistemas pos-normales, las cuales generan un incremento de las diferentes variables que inciden en la población de estudio, la biología de los múltiples hospederos en complejos infecciosos y en sistemas sociales y ecológicos.³⁰

Utilidad de los fractales en la teoría del caos

En la naturaleza existe infinidad de figuras caprichosas formadas a lo largo del tiempo por la suma aleatoria de todas sus partes, por lo que podríamos preguntarnos: ¿cuándo en la naturaleza se encuentra una piedra de río totalmente esférica o una piedra volcánica en forma hexagonal o una gruta con sus bóvedas parecidas a las de una catedral?¹⁸ Es obvio que el hombre ha simplificado las formas caprichosas de la naturaleza en figuras geométricas perfectas, partiendo de las bases de la geometría euclíadiana utilizada hasta nuestros días.

A partir del análisis de las figuras de la naturaleza surge un nuevo concepto de estas formas denominadas “fractales” por Mandelbrot.³¹ Los fractales tienen la característica de que pueden representar algo más que una línea y menos que un plano, pueden ser mayores que una forma unidimensional y menores que una bidimensional.¹ El fractal depende de la escala de la cual se mide, por lo que la complejidad de las formas y estructuras de la naturaleza no son fortuitas. Los fractales pueden ayudar a entender comportamientos en áreas distintas, desde la distribución de las galaxias en el universo hasta la propagación de enfermedades infecciosas,¹⁸ al describir la formación de estas estructuras aleatorias pero con un patrón determinado. Por ejemplo, al observar el Golfo de México desde un satélite se aprecia en forma de semicírculo, pero al acercarse cada vez más se podrán distinguir formas que no se podían discriminar a la altura del satélite: gran cantidad de estructuras no simétricas como bahías, playas, peñascos, acantilados, piedras, etcétera; a mayor detalle encontraremos formaciones más específicas, que rompen con la figura inicial que sería el medio círculo. Otro ejemplo sería la flor del brócoli; al analizarla en fragmentos cada vez más pequeños encontramos estructuras similares a la flor original, que al juntarse forman la flor, que, como se mencionó, tiene una forma característica, sin embargo, no son iguales unas a las otras, comparten formas similares pero no idénticas. Un último

ejemplo: al nevar se forman acumulaciones irregulares que en determinados lugares resultan ser más grandes que en otros, de esta manera todos los cúmulos de nieve son irregulares y se han formado caprichosamente. De la misma manera, la agrupación de casos en una epidemia determinada podría seguir la tendencia a agrupaciones en ciertas áreas o regiones. Basado en este concepto será la utilidad de la geometría fractal en la epidemiología.

Respecto al comportamiento social en los seres humanos, se puede decir que algunos de ellos siguen patrones de formaciones fractales, tales como los asentamientos humanos irregulares, donde no existe un orden definido en la planeación de calles y casas.

Si se realizara una gráfica de dispersión de tiempos y movimientos de la diseminación de una enfermedad determinada, posiblemente tendríamos estructuras correspondientes a fractales; dentro de la gráfica, en cada punto se podría apreciar un brote nuevo de dicha enfermedad, por ejemplo: en un contagio de leptospirosis³² por agua contaminada en un determinado municipio, no se concentrarán los brotes de la enfermedad cerca del origen del agua contaminada, sino en los lugares a donde se dirigieron los portadores de la enfermedad, ya sea sus hogares o sus fuentes de trabajo, lo que debe combinarse con el desplazamiento de las ratas infectadas a lugares donde contaminarían el agua almacenada para el consumo humano. Otro ejemplo de diseminación de una enfermedad con este patrón sería el que ocurrió a principios del siglo XX cuando la peste causada por *Yersinia pestis* mató a millones de personas a lo largo de todo el mundo;³³ se sabe que esta bacteria infecta a pequeños mamíferos, particularmente a los roedores, y es trasmitida al hombre por las pulgas. Se ha identificado a más de 200 diferentes mamíferos y alrededor de 80 diferentes especies de pulgas en la prevalencia de esta enfermedad; la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis* es considerada el vector más competente.³⁴ La diseminación caótica se debió al desplazamiento de las ratas; si se realizara una gráfica de dispersión de tiempos y movimientos de esta diseminación encontraríamos posiblemente una formación fractal. Este tipo de gráficas darán mayor información y comprensión sobre el desplazamiento y diseminación de determinada enfermedad.

La complejidad del virus H1N1 de la influenza porcina estriba en sus formas primarias de contagio, principalmente entre personas que tienen contacto directo con estos animales;^{22,35} casos especiales como el contagio reportado por vísceras de un animal recién muerto,³⁶ los subtipos debido a las mutaciones del virus,³⁷ los primeros informes de contagio entre humanos,³⁸ la resistencia al antiviral oseltamivir.³⁹ Uniendo estos factores, la amenaza de una pandemia es latente⁴⁰ debido a que estos factores son fundamentales en las enfermedades virales emergentes, generando probablemente estructuras similares a los fractales al analizar los casos que se van registrando a lo largo de la epidemia. Tal sucedió en la República mexicana durante el reciente brote por el subtipo del virus de H1N1, nombrado por la Organización Mundial de Salud el 30 de abril de 2009 como *virus*

AH1N1 de influenza humana (para frenar el sacrificio indiscriminado de ganado porcino), debido a que este subtipo se contagia de humano a humano. Si se realizara una gráfica regional de estados y municipios, posiblemente correspondería a estructuras fractales, con las cuales se podría entender el comportamiento que siguen los casos en su transmisión.

Por último, podemos mencionar que la geometría fractal puede ser una herramienta útil para analizar los sistemas caóticos.¹⁸

Mundo pequeño y redes sociales

Muchas veces hemos escuchado la frase de “qué pequeño es el mundo”, principalmente cuando dos personas se encuentran en un lugar determinado y sin conocerse tienen un conocido en común, resultando la frase “qué pequeño es el mundo”.

En las sociedades, las organizaciones y los individuos se estructuran como redes de redes, con entidades interactuantes, quienes de forma “autoorganizada influyen en la calidad y desempeño de sus organizaciones”; la autoorganización está presente en toda la naturaleza.

El fenómeno de “mundo pequeño” inherente a las redes complejas, muestra que el agrupamiento es grande pero la distancia de interconexión característica es muy baja. Debido a ello, tales redes se sitúan en la zona compleja, entre el orden total y el azar. El fenómeno de “mundo pequeño” confiere a las redes características de optimización, como el caso de los flujos informáticos y epidemiológicos; por lo tanto, es fundamental conocer con detalle las redes sociales para los fenómenos que involucran aspectos de comunicación.

La utilidad del mundo pequeño en las redes sociales implica que cada uno de nosotros somos los responsables de un nodo determinado, de donde se desprenden, de primera instancia, nuestros familiares, amigos y conocidos, a su vez cada uno de ellos tiene también su nodo, por lo que para ellos su nodo primario es para nosotros nuestro nodo secundario y así sucesivamente. Al utilizar las redes sociales en el análisis y seguimiento del contagio de una enfermedad, así como su diseminación, se podrá analizar de forma más objetiva los desplazamientos y los contactos directos resultantes de las relaciones que se tienen a diario con familiares, amigos, compañeros de trabajo y conocidos. Es importante mencionar que aunado a las relaciones interpersonales, las grandes distancias que se recorren a diario hacen más complejo este seguimiento, por ejemplo: los habitantes de las grandes urbes, como el caso de los municipios conurbados a la ciudad de México, donde la gente en promedio se desplaza aproximadamente 20 km o más a sus centros de trabajo.

La globalización implica que muchas personas por las mañanas desayunan en su ciudad de origen y coman o cenen en una ciudad o país diferente. Según Aeropuertos y Servicios Auxiliares de México, en 2008 se atendieron 28 millones de pasajeros en los aeropuertos de la República Mexicana,⁴¹ por lo que el número de pasajeros que viajan alrededor del mundo semana

por semana es de millones; de esta manera, la infección de una enfermedad puede propagarse rápidamente alrededor del mundo; posiblemente un análisis detallado de las redes de aviación podría ser la piedra angular para el seguimiento de la diseminación de determinada enfermedad.⁴² Por ejemplo: es común que algunos empresarios por la mañana estén cerrando un negocio en alguna ciudad de Estados Unidos y por la tarde se encuentren cenando en su hogar en la República mexicana; factor determinante puede suceder con las migraciones, principalmente la de los indocumentados.^{43,44}

Tomando como base los ejemplos anteriores asociándolos con la teoría del mundo pequeño y la diseminación de enfermedades, tenemos como resultado la complejidad para el análisis y seguimiento de una patología determinada; en el caso de las zoonosis, la poca legislación, aunada al poco apego que se tiene sobre las normas de traslado, el manejo de animales de compañía y de granja, los cuales también inciden en la magnitud de los movimientos, resultado de los tratados comerciales entre los países.⁴⁵

La existencia de tiendas de mascotas donde se permite a los niños interactuar con animales tales como borregos, cabras, gatos, perros y pájaros, sin las mínimas condiciones higiénicas, tanto para los animales como para los humanos, con el potencial riesgo de contagio de *Escherichia coli*,⁴⁶ aunado a ello, la casi nula participación de las clínicas veterinarias en lo referente a la educación para la salud de sus clientes,^{47,48} así como las deficiencias de supervisión profesional de los productos de origen animal, pueden dar como resultado una diseminación compleja de una zoonosis determinada, en la que la enfermedad aparezca en distintos puntos alejados entre sí pero con el mismo foco de origen. Sabemos que *Brucella melitensis* afecta principalmente a cabras, pero también puede afectar bovinos y cerdos; por otro lado, la *Brucella abortus* es la principal responsable de la brucellosis bovina. La *Brucella* se excreta en la leche y excreciones vaginales en cantidades elevadas, incluso en los casos asintomáticos. En los seres humanos, además del contacto directo con animales infectados, se puede adquirir por consumir productos lácteos, aunado a la variabilidad de las rutas comerciales que son complejas, por lo que resulta casi imposible conocer la fuente de contaminación original.^{49,50} Utilizar los principios de “mundo pequeño” y el análisis minucioso del seguimiento de las relaciones entre los diferentes nodos (primario, secundario, terciario, etcétera) de los consumidores infectados, será fundamental para entender la diseminación de esta enfermedad.

Utilidad del análisis de las series de tiempo en procesos caóticos

Las ecuaciones deterministas están estructuradas para solucionar un pequeño número de variables, de tal forma nos podemos preguntar cuántas conductas observadas en la naturaleza describen ecuaciones deterministas con un número pequeño de

variables; por el contrario, el número de variables involucradas es alto. Para estimar la dimensión de los atractores extraños son de utilidad las series de tiempo, ya que éstas son generadas por sistemas con muchos grados de libertad.⁵¹

Existe gran cantidad de herramientas para analizar los sistemas complejos, en este artículo no enfocaremos básicamente a las series de tiempo por su facilidad de manejo y comprensión.

Una serie de tiempo o cronológica es un conjunto de datos registrados u observados en tiempos iguales; la finalidad es obtener una descripción concisa de una serie en particular, la construcción de un modelo para explicar el comportamiento de una serie de tiempo respecto a su historia, o definir una estructura de comportamiento, es decir, establecer una función de transferencia y, por último, pronosticar con base en los resultados de los puntos anteriores.⁵² De esta manera, las series de tiempo se utilizan para analizar el comportamiento de determinada variable a lo largo del tiempo, por lo que su medición fundamental son las variables temporales, analizando su influencia en la tendencia, la estacionalidad, fluctuaciones cíclicas y variaciones irregulares, siendo estas últimas las posibles generadoras de modelos caóticos.

Es de señalar que en un proceso caótico no se puede manipular las variables independientes que inciden en el proceso pero se sabe el efecto generado por éstas; de esta forma se conoce el efecto final del sistema, al realizar un análisis minucioso del comportamiento de las diferentes variables que inciden en el resultado final. Cuando se quiere analizar el comportamiento de determinada variable a lo largo del tiempo, por lo regular realizamos análisis en función a meses, trimestres o años, y en muchas ocasiones existen variables que al ser promediadas durante el mes, trimestre o año se suavizan (cuando se calcula un promedio entre una gran cantidad de datos se corre el riesgo de que los valores extremos no alteren en forma significativa la desviación estándar) respecto a todos los datos obtenidos durante el periodo que se está analizando.

En los análisis temporales, el periodo a analizar es el más pequeño posible, es decir, incluso de días, dado que una de las características de los procesos caóticos es que “los pequeños cambios que se pueden generar en las condiciones iniciales generan resultados totalmente inesperados”. De esta manera, al analizar periodos cada vez más cortos se podrá examinar el comportamiento diario del proceso, identificando las variables modificadoras y los cambios que van generando éstas a lo largo del periodo estudiado; en muchas ocasiones cuando se tienen eventos naturales no esperados o la diseminación no controlada de una patología determinada, o las mutaciones en los diferentes agentes patógenos adaptándose a los diferentes cambios del medio ambiente, resulta difícil predecir su comportamiento.⁵³ Indagar problemas similares y describir los diferentes escenarios donde por experiencias previas se conocen los sesgos que se dieron en el proceso anterior, sirve como antecedente para generar campañas de prevención o educación para la salud en poblaciones específicas, por ejemplo: si en determinada área del sureste de República mexicana aumenta la cantidad de lluvia esperada, podrá aumentar la población de

insectos hemípteros hematófagos, que como sabemos son los encargados de transmitir la tripanosomosis, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*,⁵⁴ de igual forma sabemos que el perro es el reservorio más importante y se ha comprobado que incrementa el riesgo de transmisión doméstica. Si al esquema anterior sumamos el incremento de la población de perros en esa zona, se tendrán resultados no esperados respecto a los históricos. Al utilizar el análisis de las series de tiempo se comprenderá el comportamiento que tuvo la diseminación de la enfermedad de Chagas en esta zona, de esta manera se tomarán acciones determinadas. Otro ejemplo sería la contaminación de agua potable después de un desastre natural: tomando nuevamente como ejemplo la *leptospirosis*, donde los roedores vierten gran cantidad de leptospiras en su orina, y la transmisión puede ocurrir a través de la piel y las mucosas al tener contacto directo con tierra húmeda o vegetación contaminada, se puede resumir que las inundaciones facilitan la proliferación de vectores, en asociación a la común proximidad de los roedores con los seres humanos.⁵⁵ Si se analizara el comportamiento de los efectos de esta enfermedad en determinada población al finalizar un mes, el dato que se tendría sería la casuística. Si se analizara en forma retrospectiva por día, el comportamiento de la diseminación de esta enfermedad correlacionando los casos obtenidos por día por variable, tales como diseminación, cambios climáticos, reubicación de la población, etcétera, se entendería mejor el comportamiento de esta zoonosis; así, la predecibilidad solamente será posible cuando se analicen períodos cortos, fundamentalmente en modelos con comportamientos dinámicos e impredecibles.^{56,57}

El enfoque de Box-Jenkins para la construcción de series de tiempo se basa en cuatro pasos:

1. Identificación de las especificaciones preliminares del modelo.
2. Estimación de los parámetros del modelo.
3. Diagnóstico de la adecuación del modelo.
4. Pronóstico para aplicaciones futuras.

Se deben tener las siguientes consideraciones para fortalecer el modelo:

1. La formulación del modelo deberá sustentarse teóricamente.
2. Si la teoría es ambigua respecto a algunas peculiaridades del modelo, se tendrán que utilizar técnicas de identificación para obtener la subclase del modelo más apropiado.
3. Una vez que se ha establecido en forma correcta las especificaciones del modelo, se procederá a su estimación con base en la información disponible.
4. Verificación de los resultados obtenidos, revisión y reformulación del modelo en caso de observarse una descripción incorrecta.⁵²

Tradicionalmente, la estacionalidad ha sido incorporada a los modelos senosoidales, que resulta una pobre representación de los verdaderos patrones estacionales. De esta manera, la amplitud de las estaciones debe ser estimada sin utilizar modelos se-

nosoidales, por lo que es necesario implementar análisis complejos donde se explique la estructura y dinamismo a la que está sujeta la población huésped.⁵⁸ Para analizar el comportamiento de un sistema determinado que ha ocurrido a lo largo del tiempo, se debe reconstruir en forma retrospectiva analizándolo en pequeños movimientos, para identificar los posibles cambios y sus causas.⁵⁷ Por último, es importante considerar que los análisis de regresión lineal no sirven para el estudio de sistemas caóticos, ya que su finalidad es generar modelos lineales también en base a datos históricos.

Los promedios móviles respecto a las observaciones en forma retrospectiva y el suavizamiento exponencial utilizan la información de cada observación respecto al pronóstico.

La finalidad de las series de tiempo es generar promedios en forma segmentada, a partir del último dato (primera medición registrada en el tiempo) hasta el primer dato (última medición obtenida, esto es la última observación realizada); a menor rango del segmento analizado se entenderán mejor los cambios generados por el sistema.

Fórmula del promedio móvil:

$$\bar{X}_t = \sum_{i=t-N+1}^t \frac{X_i}{N}$$

Donde:

X_i = observación en un periodo determinado.

N = número de observaciones elegidas, ya sea trimestres o semestres.

N + 1 = valor siguiente para promediar.

Esta fórmula realiza promedios segmentados de las observaciones obtenidas a partir de la última medición hasta la primera medición establecida por los investigadores, por ejemplo: si se analiza el promedio de la incidencia de la enfermedad de Chagas a partir de junio de 2001 hasta la fecha, y el análisis que se desea efectuar es por promedios trimestrales, se tomarán los datos del primer trimestre observado, por ejemplo, junio, julio y agosto del 2001, obteniendo el primer trimestre analizado, para el segundo promedio se tomará los meses de julio, agosto y septiembre de ese mismo año. Observe como se elimina junio y se toma septiembre, y así sucesivamente hasta la última medición. Al obtener promedios por cada tres meses, se compara cada medición obtenida del promedio con la observada, analizando en forma más objetiva la tendencia de la enfermedad.

Fórmula del suavizamiento exponencial:

$$F_{t+1} = \alpha X_t + (1-\alpha)F_t$$

Donde:

F_{t+1} = pronóstico del periodo t + 1

α = semilla de suavización; a mayor irregularidad en el sistema, el valor de α será menor; cuando el sistema es estable, el valor de α será cercano a 1.

F_t = pronóstico del periodo t.

Igual que en la fórmula anterior, se elige si se desea analizar por trimestres, cuatrimestres o semestres, y se sigue un desplazamiento respecto al rango establecido, resultando mediciones móviles cada determinado tiempo.

Como puede observarse, estas dos fórmulas analizan las mediciones respecto al tiempo en forma retrospectiva; de la misma manera se pueden comparar los resultados obtenidos en los promedios móviles con las observaciones iniciales, esto es, al analizar tres años por trimestres (36 observaciones), obtendremos 33 promedios, debido a que la primera medición es a partir del mes cuatro. Con estas dos series de datos resultantes, esto es las observaciones reales y los pronósticos (promedios móviles obtenidos), se puede calcular la desviación media, con la cual se puede evaluar la tendencia que seguirá el sistema en cuestión.

Por ejemplo: se tomaron los datos por mes de la incidencia de leishmaniasis en la República mexicana durante los años 2006 y 2007 de la consulta en línea de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

Mes	Casos
Ene.	58
Feb.	106
Mar.	95
Abr.	71
May.	117
Jun.	104
Jul.	78
Ago.	64
Sep.	43
Oct.	33
Nov.	31
Dic.	20
Ene.	61
Feb.	82
Mar.	98
Abr.	124
May.	109
Jun.	88
Jul.	100
Ago.	42
Sep.	44
Oct.	30
Nov.	29
Dic.	17

Tomaremos trimestres para calcular el promedio móvil:

Para el primer promedio sería:

$$\left(\frac{58 + 106 + 95}{3} \right) = 86.33$$

Para el segundo:

$$\left(\frac{106 + 95 + 71}{3} \right) = 90.66$$

Para el tercero:

$$\left(\frac{95 + 71 + 117}{3} \right) = 94.33$$

Así:

Mes	Casos	Promedio
Ene. 2007	58	
Feb.	106	
Mar.	95	
Abr.	71	86.33
May.	117	90.66
Jun.	104	94.33
Jul.	78	97.33
Ago.	64	99.66
Sep.	43	82.00
Oct.	33	61.66
Nov.	31	46.66
Dic.	20	35.66
Ene.	61	28.00
Feb.	82	37.33
Mar.	98	54.33
Abr.	124	80.33
May.	109	101.33
Jun.	88	110.33
Jul.	100	107.00
Ago.	42	99.00
Sep.	44	76.66
Oct.	30	62.00
Nov.	29	38.66
Dic.	17	34.33
Ene. 2008		25.33

Resultando como último valor 25.33, que sería el pronóstico para enero de 2008. Para evaluar la validez de este pronóstico a partir de los datos históricos se calcula la desviación media, esto es, la sumatoria de la diferencia de la observación inicial menos el valor pronóstico por mes, en valor absoluto:

$$DM = \Sigma \left| \frac{x - x_0}{N} \right|$$

Donde:

x = observación inicial por mes.

x_0 = valor pronóstico por mes.

N = número diferencias.

Mes	Casos	Promedio	Diferencia
Ene.	58		
Feb.	106		
Mar.	95		
Abr.	71	86.33	15.33
May.	117	90.66	26.34
Jun.	104	94.33	9.67
Jul.	78	97.33	19.33
Ago.	64	99.66	35.66
Sep.	43	82.00	39.00
Oct.	33	61.66	28.66
Nov.	31	46.66	15.66
Dic.	20	35.66	15.66
Ene.	61	28.00	33.00
Feb.	82	37.33	44.67
Mar.	98	54.33	43.67
Abr.	124	80.33	43.67
May.	109	101.33	7.67
Jun.	88	110.33	22.33
Jul.	100	107.00	7.00
Ago.	42	99.00	57.00
Sep.	44	76.66	32.66
Oct.	30	62.00	32.00
Nov.	29	38.66	9.66
Dic.	17	34.33	17.33

Sustituyendo la sumatoria de las diferencias tenemos:

$$DM = \left| \frac{555.97}{21} \right| = 26.47$$

Al analizar la desviación media en función al pronóstico de enero (25.33) de 2008, tenemos 25.33 ± 26.47 , por lo que se concluye que es un sistema totalmente caótico ya que los datos de casuística obtenidos en 2007 y 2008 no tienen una tendencia definida, ya que como se puede observar, la variabilidad entre los casos observados y los promedios móviles es latente.

Discusión

El cambio o modificación de las variables independientes acelera y desacelera los umbrales de la discontinuidad, de esta manera los umbrales indican distintos procesos endógenos o de retroalimentación positiva, siendo estos proporciones gobernantes del cambio.

Dos sistemas caóticos aislados no pueden estar sincronizados, ya que aunque sean particularmente idénticos y comiencen a funcionar al mismo tiempo, inmediatamente sus minúsculas diferencias serán amplificadas y ello hará que cada vez sean más

divergentes entre sí, fenómeno similar a dos brotes de una determinada enfermedad en dos lugares diferentes. De ahí la importancia del uso de las series de tiempo, ya que al decomponer el sistema en períodos cada vez más pequeños se podrán conocer las variables modificadoras del efecto en un espacio y tiempo determinado.

Las poblaciones humanas manifiestan un alto grado de conectividad, aunado al incremento de conexiones por la facilidad de desplazamientos, de ahí el planteamiento del “mundo pequeño”, lo cual nos hace reflexionar sobre el incremento de la probabilidad de una pandemia.^{59,60}

Las variables que se deben considerar en un modelo dinámico complejo son susceptibilidad, exposición, infección, inmunidad, manifestaciones clínicas, periodo de incubación, en algunos casos portadores sanos y desplazamientos, entre otros.⁶¹

Es importante hacer énfasis en que los sistemas dinámicos son independientes, en particular la incidencia de una enfermedad determinada, ya que ésta es una consecuencia directa de la susceptibilidad. De esta manera se deberá analizar la incidencia de determinada zoonosis, partiendo de simuladores donde se consideren movilizaciones, riesgo y posible susceptibilidad de los individuos de la población de estudio.

Independientemente del entendimiento o no de un proceso dinámico, la utilización de las series de tiempo para su análisis sirve para estudiar el comportamiento de una determinada infección en un sujeto, subgrupo o una población determinada, así mismo brinda la oportunidad de utilizar períodos de tiempo cada vez más pequeños.⁶²

Reiteramos que existen numerosas herramientas para analizar los sistemas complejos, como el *Scale-Free Model* de Barabasi-Albert, entre otros; en este trabajo hemos ejemplificado las series de tiempo por su fácil comprensión y manejo para el análisis de los sistemas no lineales, ya que éstas son útiles para la interpretación y seguimiento de una epidemia determinada en comparación con los modelos lineales, por ejemplo: la tendencia de casos de una enfermedad en particular no es lineal a través de los años, pueden identificarse fluctuaciones cíclicas respecto a las estaciones del año, pero estas fluctuaciones cíclicas jamás tendrán un comportamiento idéntico al analizar año por año, por lo que no se podrá hablar en sentido estricto de estacionalidad, ya que para que se dé ésta, tendrá que haber idéntico número de casos respecto al año mes anterior; así, las variaciones irregulares a lo largo del año de los casos presentados de determinada patología será la serie de tiempo a analizar, en días si es posible para evitar el suavizamiento de los datos al ser promediados en períodos de tiempo largos.

Por último, consideramos que es muy importante conocer, difundir y utilizar las herramientas de las ciencias de la complejidad y caos, puesto que representan un nuevo paradigma que implica un avance para entender los procesos dinámicos de los fenómenos biológicos y sociales.

Referencias

1. Ruelas BE, Mansilla R. Las ciencias de la complejidad y la innovación médica. México: Plaza y Valdés; 2005.
2. de Pomposo A. Las rupturas de simetría: principio y fin de las estructuras vitales. Conferencia Universidad La Salle, México, D.F., Septiembre de 2008.
3. Batterman RW. Defining chaos. *Philos Sci* 1993;60:43-66.
4. Ward M. Butterflies and bifurcation: can chaos theory contribute to the understanding of family systems? *J Marriage Family* 1995;57:629-638.
5. Grenfell BT. Chance and chaos in measles dynamics. *J R Statist Soc B* 1992;54:383-398.
6. Nowak M, Sigmund K. Chaos and evolution cooperation. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993;90:5091-5094.
7. Sametband MJ. Entre el orden y el caos. La complejidad. México: Fondo de Cultura Económica/SEP/CONACyT/La Ciencia para Todos 167; 1999.
8. Philippe P. Chaos, population biology, and epidemiology: some research implications. *Hum Biol* 1993;65:525-546.
9. Thiébart RA, Forges B. Chaos theory and organization. *Organiz Sci* 1995;6:19-31.
10. Ryan PC. Where do pets fit into human quarantines? *J Public Health* 2006;29:70-71.
11. Pearce N, Merletti F. Complexity, simplicity and epidemiology. *Int J Epidemiol* 2006;35:515-519.
12. Ramírez S. Los sistemas complejos como instrumentos de conocimiento y transformación del mundo. México: Siglo XXI/CICH-UNAM; 1999.
13. Prado VR, Ortiz MA, Ponce-de León CME. Evaluación del razonamiento clínico diagnóstico. Uso de atractores dinámicos como alternativa. *Gac Med Mex* 2002;138:411-420.
14. Battelli G, Baldelli R, Ghinzelli M, Mantovani A. Occupational zoonoses in animal husbandry and related activities. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42: 391-396.
15. Leighton FA. Veterinary medicine for world crisis. *Can Vet J* 2007;48:379-385.
16. Stronks K, Van de Mheen HD, Casper WN, Mackenbach L, Mackenbach JP. Behavioural and structural factors in the explanation of socio-economic inequalities in health: an empirical analysis. *Sociol Health Illness* 1996;18:653-674.
17. Norris JC, van der Laan MJ, Lane S, Anderson JN, Block G. Nonlinearity in demographic and behavioral determinants of morbidity. *Health Serv Res* 2003;38(6 Pt 2):1791-1818.
18. Talanquer V. *Fractus, Fracta, Fractal*. Fractales de laberintos y espejos. Tercera edición. México: Fondo de Cultura Económica; 2003. p. 79.
19. Antonijevic B, Madle-Samardzija N, Turkulov V, Cana KG, Gavranic C, Petrovic-Milosevic I. Zoonoses: a current issue in contemporary infectology. *Med Pregl* 2007;60:441-443.
20. May R. Plagues and peoples. *IUBMB Life* 2006;58:119-121.
21. Murphy FA. Emerging zoonoses. *Emerg Infect Dis* 1998;4:429-435.
22. Damrongwatanaporn S, Parcheriyanon S, Pinyochon W. Serological Study of Swine Influenza Virus H1N1 Infection in Pigs of Thailand. 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases. Rome, June 29-July 2, 2003.
23. Brown C. Commentary: Avian influenza. *Am J Pathol* 2006;168:176-178.
24. Capua I, Marangon S. Control of avian influenza in poultry. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1319-1324.
25. Heaney JL. Zoonotic viral diseases and the frontier of early diagnosis, control and prevention. *J Intern Med* 2006;260:399-408.
26. Sarikaya O, Erbaydar T. Avian influenza outbreak in Turkey through Elath personnel's views: a quantitative study. *BMC Public Health* 2007;7:330.
27. Causey D, Edwards SV. Ecology of avian influenza virus in birds. *J Infect Dis* 2008;197(suppl 1):S29-33.

28. Ionides EL, Bretó C, King AA. Inference for nonlinear dynamics systems. *PNAS* 2006;103:18438-18444.
29. Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, Bauchinger U, Falagas ME. Human infections associated with wild birds. *J Infect* 2008;56:83-98. Epub 2007 Dec 21.
30. Stephen C, Artsob H, Bowie WR, Drebot M, Fraser E, Leighton T, et al. Perspectives on emerging zoonotic disease research and capacity building in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004;15:339-344.
31. Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: W.H. Freeman Company; 1982.
32. De Igartúa LE, Coutiño RM, Velasco CO. Revisión breve de leptospirosis en México. *Altepapkali* 2005;1:52-58.
33. Keeling MJ, Gilligan CA. Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 2000;267:2219-2230.
34. Bitam I, Baziz B, Rolain JM, Belkaid M, Raoult D. Zoonotic focus of plague, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1975-1977.
35. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004;44:1084-1088.
36. Newman AA, Reisdorf E, Beinemann J, Vyeki TM, Balish A, Shu B, et al. Human case of swine influenza A(H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/14/9/1470.htm>
37. Pekosz A, Glass GE. Emerging viral diseases. *Md Med* 2008;9:11-16.
38. Dacso CC, Couch RB, Six HR, Young JF, Quarles JM, Kasel JA. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections. *J Clin Microbiol* 1984;20:833-835.
39. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034-1041.
40. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included? *Vaccine* 2007;30:4376-4381.
41. Secretaría de Comunicaciones y Transportes. Comunicado de Prensa No. 160. Incrementa en 2008 el número de pasajeros atendidos en el AICM. Disponible en <http://www.sct.gob.mx/nc/despliega-noticias/article/comunicado-de-prensa-no-160-incrementa-en-2008-el-numero-de-pasajeros-atendidos-en-el-aicm/>
42. Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15124-15129. Epub 2004 Oct 11.
43. Earn DJ, Rohani P, Grenfell BT. Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proc Biol Sci* 1998;265:7-10.
44. Rohani P, Earn DJ, Grenfell BT. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science* 1999;286:968-971.
45. Marano N, Arguin PM, Pappaioanou M. Impact of globalization and animal trade on infectious disease ecology. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1807-1809.
46. Stirling J, Griffith M, Dooley JS, Goldsmith CE, Loughrey A, Lowery CJ, et al. Zoonoses associated with petting farms and open zoos. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8:85-92.
47. Stull JW, Carr AP, Chomel BB, Berghaus RD, Hird DW. Small animal deworming protocols, client education, and veterinarian perception of zoonotic parasites in western Canada. *Can Vet J* 2007;48:269-276.
48. Palmarini M. A veterinary twist on pathogen biology. *PLoS Pathog* 2007;3:e12.
49. López MA, Migranas OR, Pérez MA, Magos C, Salvatierra-Izaba B, Tapia-Conyer R, et al. Seroepidemiología de la brucellosis en México. *Salud Pública Mex* 1992;34:230-240.
50. Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stournara A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in central Greece. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:362-366.
51. Casdagli M. Chaos and deterministics versus stochastic non-linear modelling. *J R Stat Soc B* 1991;54:303-328.
52. Martínez AG. Modelos y economía matemática. México: UAM-Iztapalapa; 1993. pp. 73-95.
53. Gupta S, Ferguson N, Anderson R. Chaos, persistence, and evolution of strain structure in antigenically diverse infectious agents. *Science* 1998;280:912-915.
54. Sosa-JF, Zumaquero-RJL, Reyes PA, Cruz-García A, Guzmán-Bracho C, Monteón VM. Factores bióticos y abióticos que determinan la seroprevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en el municipio de Palmar de Bravo, Puebla, México. *Salud Pública Mex* 2003;46:39-48.
55. Watson JT, Gayen M, Connolly MA. Epidemics after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1-5.
56. Philippe P, Mansi O. Nonlinearity in the epidemiology of complex health and disease processes. *Theor Med Bioethic* 1998;19:591-607.
57. Roth PA, Ryckman TA. Chaos, Clio, and scientific illusions of understanding. *History Theory* 1995;34:30-44.
58. Earn DJ, Rohani P, Bolker BM, Grenfell BT. A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science* 2000;287:667-670.
59. Peters DP, Pielke RA Sr, Bestelmeyer BT, Allen CD, Munson-McGee S, Havstad KM. Cross-scale interactions, nonlinearities, and forecasting catastrophic events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15130-15135. Epub 2004 Oct 6.
60. May R. Simple rules with complex dynamics. *Science* 2000;287:601-602.
61. Korobeinikov A, Maini PK. Non-linear incidence and stability of infectious disease models. *Math Med Biol* 2005;22:113-128. Epub 2005 Mar 18.
62. Belair J, Glass L, An Der Heiden U, Milton J. Dynamical disease: identification, temporal aspects and treatment strategies of human illness. *Chaos* 1995;5:1-7.