

Una aproximación a la dinámica de la meningitis meningocócica mediante sistemas dinámicos y series de tiempo

Mauricio Canals L

An approach to meningococcal meningitis using dynamic systems and times series

Meningococcal meningitis is subjected to epidemiological surveillance due to its severity and the occasional presentation of epidemic outbreaks. This work analyses previous disease models, generate new ones and analyses monthly cases using ARIMA time series models. The results show that disease dynamics for closed populations is epidemic and the epidemic size is related to the proportion of carriers and the transmissiveness of the agent. In open populations, disease dynamics depends on the admission rate of susceptible and the relative admission of infected individuals. Our model considers a logistic populational growth and carrier admission proportional to populational size, generating an endemic dynamics. Considering a non-instantaneous system response, a greater realism is obtained establishing that the endemic situation may present a dynamics highly sensitive to initial conditions, depending on the transmissiveness and proportion of susceptible individuals in the population. Time series model showed an adequate predictive capacity in terms no longer than 10 months. The lack of long term predictability was attributed to local changes in the proportion of carriers or on transmissiveness that lead to chaotic dynamics over a seasonal pattern. Predictions for 1995 and 1996 were obtained.

(Key-words: Meningitis, meningococcal; Epidemiology; Models, theoretical).

Recibido el 01 de junio, 1995. Aceptado en versión corregida el 19 de diciembre, 1995.
Trabajo financiado parcialmente por proyecto FONDECYT 1920954.
Depto de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Chile.
Santiago de Chile.

La menir
Lmentaln
Por su gra
de epidem
1944 y bre
una enferm
que causa
via de trar
portadores
la génesis
en condici
gación soci
enfermeda
permanent
bitualmente
del registro
partir de és

Actualn
tadísticos
de series d
ción existe
de ciclicida
netes aleat
de una enf
portamient
de Fourier
modelos A
métodos es
co a comp
no siempr
Por una pa
la serie qu
nas al siste
a errores d
caos deter
ma, que de
las condici
ción a larg
cas y teóri
fenómeno
cioso-hospe

Un mét
teracción
prender
biológicos
infecciosa
modelos m

Los obje
zar diverso
para la dir

La meningitis meningocócica se presenta fundamentalmente en forma endémica en Chile¹⁻³. Por su gravedad y por la presentación ocasional de epidemia^{1,2}, como los 7.315 casos entre 1941 y 1944 y brotes epidémicos³ entre 1979 y 1984, es una enfermedad de gran interés epidemiológico que causa gran preocupación en la población. La vía de transmisión respiratoria y la presencia de portadores sanos son factores muy importantes en la génesis de un brote epidémico, especialmente en condiciones de hacinamiento o zonas de aglomeración social (colegios). Por estas razones, es una enfermedad de notificación obligatoria sometida permanentemente a vigilancia epidemiológica. Habitualmente esto consiste en el estudio estadístico del registro histórico de los casos notificados y, a partir de éste, intentar predecir la evolución futura.

Actualmente, existen una serie de métodos estadísticos denominados genéricamente "Análisis de series de tiempo" que basados en la información existente, permiten reconocer características de ciclicidad, estacionalidad, tendencia y componentes aleatorios en las series temporales de casos de una enfermedad⁴⁻⁷ e intentan predecir su comportamiento futuro. Entre ellos: Análisis armónico de Fourier, análisis espectral (Jenkins Watts;⁸) y modelos ARIMA y SARIMA (Box Jenkins;⁹). Estos métodos estadísticos, en general, ayudan muy poco a comprender la dinámica de una epidemia y no siempre conducen a predicciones correctas. Por una parte, existe el componente aleatorio de la serie que, en general, obedece a causas externas al sistema imposibles de controlar o prever, o a errores de medición; y, por otra parte, existe el caos determinístico generado en el propio sistema, que determinado por una alta sensibilidad a las condiciones iniciales hace imposible la predicción a largo plazo¹⁰⁻¹². Existen evidencias empíricas y teóricas de la ocurrencia de este último fenómeno en sistemas de interacción agente infeccioso-hospedero¹⁴⁻¹⁶.

Un método de estudio de los sistemas de interacción agente-hospedero que ayuda a comprender los mecanismos sociológicos y biológicos de la propagación de una enfermedad infecciosa consiste en la generación y análisis de modelos matemáticos¹⁶⁻¹⁹.

Los objetivos de este trabajo fueron: 1) analizar diversos modelos matemáticos ya existentes para la dinámica de enfermedades infecciosas

con "portadores" y generar otros apropiados para la meningitis meningocócica, con el fin de determinar cualitativamente los posibles "camino" que puede tomar esta enfermedad estudiando las condiciones para la propagación y estabilidad de ella; y 2) analizar la serie de casos de meningitis meningocócica en Chile mediante series de tiempo e intentar predecir su comportamiento futuro.

MATERIAL Y METODO

El modelo de Weiss²⁰, que en su forma estocástica fue posteriormente estudiado por Dietz²¹ y Downton²², constituye la base para el estudio de la evolución de enfermedades infecciosas con portadores en poblaciones cerradas, usando sistemas dinámicos. Considera una población "No", constituida inicialmente por "so" susceptibles y "po" portadores. Bajo el supuesto que los casos de la enfermedad considerada (en nuestro caso, meningitis meningocócica) son pocos o son removidos rápidamente de la población, propone que la variación de los susceptibles en el tiempo (ds/dt) es proporcional al producto de los susceptibles (s) por los portadores (p) (ley de acción de masas de la epidemiología²³: $ds/dt = -\beta sp$, β = coeficiente de transmisibilidad. Propone, además, que los portadores son sacados de la población con una tasa a , de manera que: $dp/dt = -ap$ [1].

En 1968 Dietz y Downton²⁴ introdujeron al modelo de Weiss la posibilidad de ingreso de una tasa constante de susceptibles (m) y de portadores (v): $ds/dt = m - \beta sp$ y $dp/dt = v - ap$. Considerando en este modelo un ingreso de susceptibles a la población con una tasa de nacimiento μ y casos de la enfermedad removidos con una tasa "g" y que estos en general no recaen, el modelo queda de la forma: $ds/dt = \mu s - \beta sp$; $dp/dt = v - ap$ y $dE/dt = \beta sp - gE$, $p(0) = so$, $p(0) = po$ y $E(0) = 0$ [2].

Tomando como base estos modelos, consideramos una población con crecimiento limitado (logístico o densodependiente) y portadores dependientes del tamaño poblacional; lo más simple: número de portadores proporcional al número de susceptibles. Estudiamos entonces las ecuaciones: $ds/dt = s(p-rs) - \beta sp$, r efecto densodependiente, $p = \Omega \cdot s$, Ω constante de proporcionalidad, y $dE/dt = \beta sp - gE$ [3].

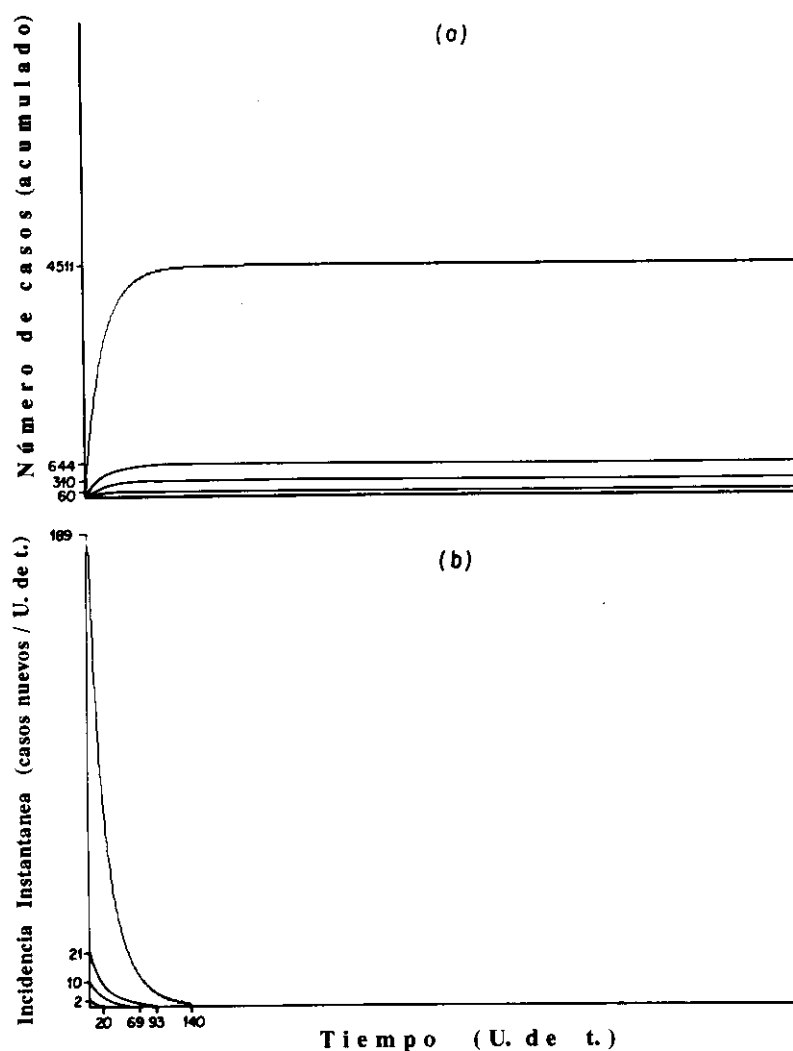


FIGURA 1. Casos totales (a) e incidencia instantánea (b) de casos de meningitis meningocócica según el modelo de Weiss. Se considera una población inicial de $s_0 = 10000$ susceptibles, una transmisibilidad $\beta = 0.000002$ casos nuevos/(portador susceptible u. de t.), $a = 0.033$ portadores removidos/(portador u. de t.) y proporciones de portadores de $p_0 = 1\%$; 5% ; 10% y 50% . La curva epidémica es de tipo exponencial decreciente, con gran número de casos en el instante en que se inicia la epidemia y un decrecimiento acelerado de éstos causado por la remoción de portadores. Existe una relación directa entre número total de casos e incidencia instantánea y la proporción inicial de portadores. En este modelo la enfermedad siempre se extingue.

Para el análisis de series temporales, se consideraron los casos mensuales de meningitis meningocócica. La fuente de información la constituyeron los anuarios de enfermedades de notificación obligatoria e información actualizada aportada por la unidad de Epidemiología del Ministerio de Salud. Se analizó la serie de casos en dos etapas: a) casos entre el 01/1975 y el 09/1993 para obtener una primera predicción, y, b) casos entre el 01/1975 y el 12/1994 para ver la validez de la primera predicción y obtener una segunda predicción válida hasta el 12/1996.

En las dos etapas se trabajó siguiendo el siguiente algoritmo: 1) observación gráfica del comportamiento de la serie en el tiempo; 2) observación gráfica del posible comportamiento estacional; 3) estadística descriptiva de la serie de casos; 4) supresión de la tendencia y o la estacionalidad mediante diferenciación de la serie, con el objetivo de obtener una serie estacionaria en la media y la varianza, requisitos indispensables para el análisis posterior, 5) estudio de las funciones de autocorrelación (correlograma) y autocorrelación parcial de la serie para identificar el modelo; 6) identificación del

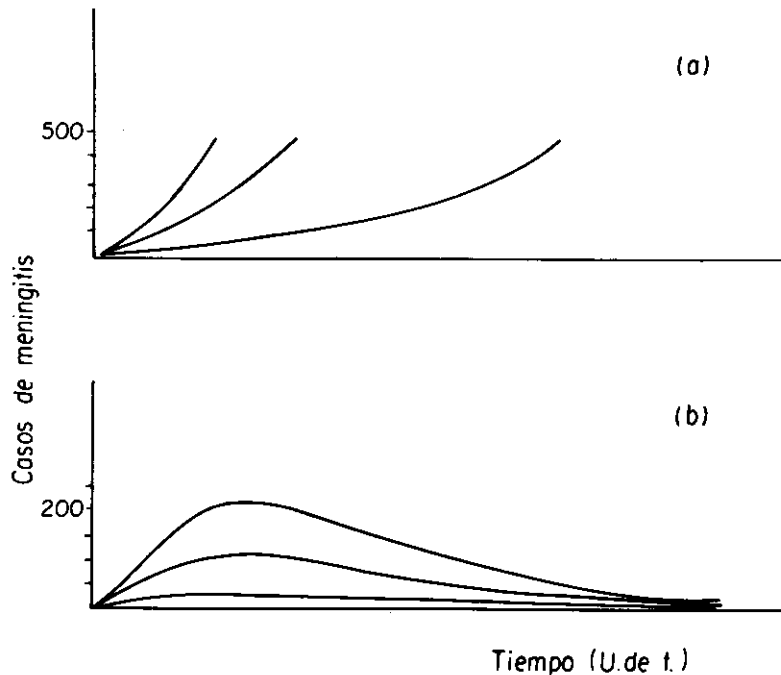


FIGURA 2. Casos de meningitis meningocócica según el modelo determinístico de Dietz y Downton modificado para el ingreso de susceptibles y remoción de enfermos. Simulación para las situaciones $L1 > 0 = 0.01$ (a) y $L1 < 0 = -0.01$ (b) mediante el método de Kutta-Runge ($\mu = 0.02$, $\beta = 0.0001$, $a = 0.0333$, $g = 0.0333$, $v = 3.333$). Se consideraron inicialmente $p_0 = 10$ portadores, $E_0 = 0$ enfermos y tres condiciones iniciales de susceptibles: $s_0 = 100$; 500 y 1000 individuos (correspondiendo a las curvas inferior, media y superior respectivamente).

modelo (ARIMA-SARIMA multiplicativo) y aplicación del principio de la parsimonia en caso de más de un modelo compatible con distinto número de parámetros^{7, 9} cálculo del estadígrafo de Box-Pierce (X^2 parmenteau-test) y el periodograma acumulado sobre las autocorrelaciones residuales al modelo para verificar el ajuste de este último. Si las autocorrelaciones de los residuos (diferencias cuadráticas entre predichos y observados) son indistinguibles de un proceso puramente aleatorio, entonces el modelo está bien ajustado, X^2 es bajo, $p > 0,05$ y las intensidades se mantienen entre las bandas de confianza de Kolmogorov-Smirnov⁸) a partir del modelo, se calcularon las predicciones para los siguientes 24 meses.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATGRAPHICS²⁵.

RESULTADOS

El modelo de Weiss (modelo [1]) tiene solución explícita. La curva de incidencia instantánea que genera el modelo es de tipo exponencial, decre-

ciente, con el mayor número de casos al inicio de la epidemia (Figura 1).

El modelo de Dietz y Downton modificado (modelo [2]) tiene un punto singular en $S^* = (0, v/a, 0)$. El Jacobiano en S^* tiene valores propios $L1 = \mu - \beta v/a$, $L2 = -a$ y $L3 = -g$; por lo que si $\mu > \beta v/a$, S^* es inestable y la curva de casos sigue a la curva de crecimiento de los susceptibles (Figura 2a). Por el contrario, si $\mu < \beta v/a$, S^* es un atractor estable y la dinámica de la enfermedad sigue una curva epidémica clásica que termina por el agotamiento de los susceptibles (Figura 2b).

El modelo [3] presenta dos puntos singulares $0^* = (0, 0)$ (ni susceptibles ni enfermos) y $S^* = ((\mu/(r+\beta\Omega)), (\beta\Omega\mu^2/(g(r+\beta\Omega)^2)))$ (situación de endemia). El Jacobiano en 0^* tiene como valores propios $L1 = \mu$ y $L2 = -g$, por lo que 0^* es un punto hiperbólico inestable. En S^* los valores propios son $L1 = -\mu$ y $L2 = -g$; por lo que S^* es un atractor, estable (Figura 3).

Si consideramos ahora con las mismas bases que la respuesta del sistema no es instantánea, entonces es más apropiada la expresión como ecuaciones de diferencias:

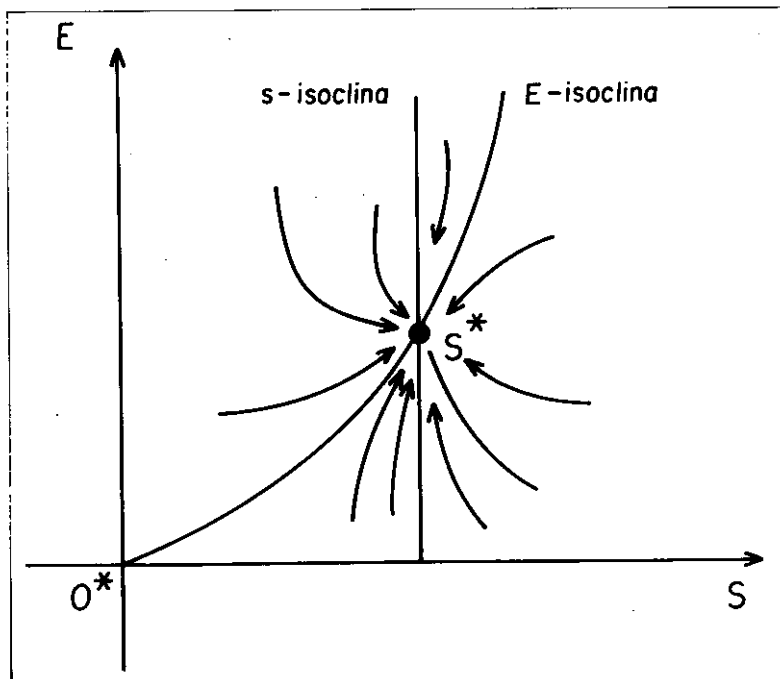


FIGURA 3. Espacio de fase del modelo determinístico continuo con crecimiento poblacional logístico y portadores dependientes del tamaño poblacional. El punto singular $O^* = (0,0)$ es un punto hiperbólico inestable y S^* (situación de endemia) es un atractor estable.

$$S(t+1) = S(t) + M \cdot S(t) - (Z + BD)S(t)S(t)$$

$$E(t+1) = BDS(t)S(t) - GE(t) + F(t) \quad [4]$$

con M , Z , B , D y G , equivalentes discretos de, μ , r , β , Ω y g .

La incidencia se puede escribir: $W(t) = (M/K - Z)S(t)S(t) - GE(t)$, $K = M/(Z+BD)$ y su dinámica se muestra en las Figuras 4 y 5, tanto para una transmisibilidad constante como para una transmisibilidad fluctuante cíclica. Aquí, $P_f = (M/K - Z)$ constituye el parámetro forzante de la ecuación de diferencia. Considerando una transmisibilidad constante, inicialmente la curva epidémica sigue un crecimiento de tipo logístico con un sólo punto fijo; al aumentar P_f el comportamiento del sistema se bifurca y aparece una respuesta cíclica. Si seguimos aumentando P_f , el período de la respuesta cíclica se dobla. Después de algunos doblamientos, al seguir aumentando P_f aparece una dinámica caótica (ruta al caos por doblamiento del período;¹³).

En caso de una transmisibilidad cíclica, la conducta del sistema es similar pero instalada sobre un patrón estacional de base. El efecto de aumentar P_f produce bifurcaciones con ciclos inducidos y una conducta final caótica que se evi-

dencia en los períodos de alza de β , de tal manera que el patrón estacional se conserva, pero cada pico es distinto del anterior.

Del análisis de series temporales se desprende que los casos de meningitis meningocócica presentan una tendencia ascendente desde alrededor de 4 casos/mes en 1975 hasta alrededor de 30 casos/mes a principios de 1993 (Figura 6). El promedio mensual de casos considerando hasta el 12/94 es de 17,2 con una desviación estándar de 15,5 casos (Tabla 1). El máximo número de casos fué de 97 (9/ 93). Existe una marcada estacionalidad evidente en todos los años caracterizada por un ascenso de inicio en Junio, máximo en Agosto y vuelta a los casos habituales en Diciembre-Enero.

Al analizar la serie de casos desestacionalizada mediante diferenciación ($W_t = X_t - X_{t-12}$), y tras analizar las funciones de autocorrelación y autocorrelación parcial, es posible ajustar un modelo ARIMA-SARIMA multiplicativo $(1,0,1) \times (1,1,0)_s$:

$$W_t = [(1-0.71B)/(1-0.92B)(1+0.44Bs)]a_t \quad (\text{Tabla 2}), \text{ con } B \text{ y } Bs \text{ los operadores diferenciales definidos por } B[X_t] = X_{t-1} \text{ y } Bs[X_t] = X_{t-12}. \text{ Expresado de otra forma queda: } W_t = 0.92W_{t-1} - 0.44W_{t-12} + 0.92 \cdot 0.44W_{t-13} + a_t - 0.71a_{t-1}$$

Transmisibilidad
Casos de meningitis
Casos de meningitis
A
cione
10/93
Co
estos
serie
cetivo
 $W_t =$
+at -0
La
suales

El mo
sin em
pobla
suscep

TRAB
INVEST

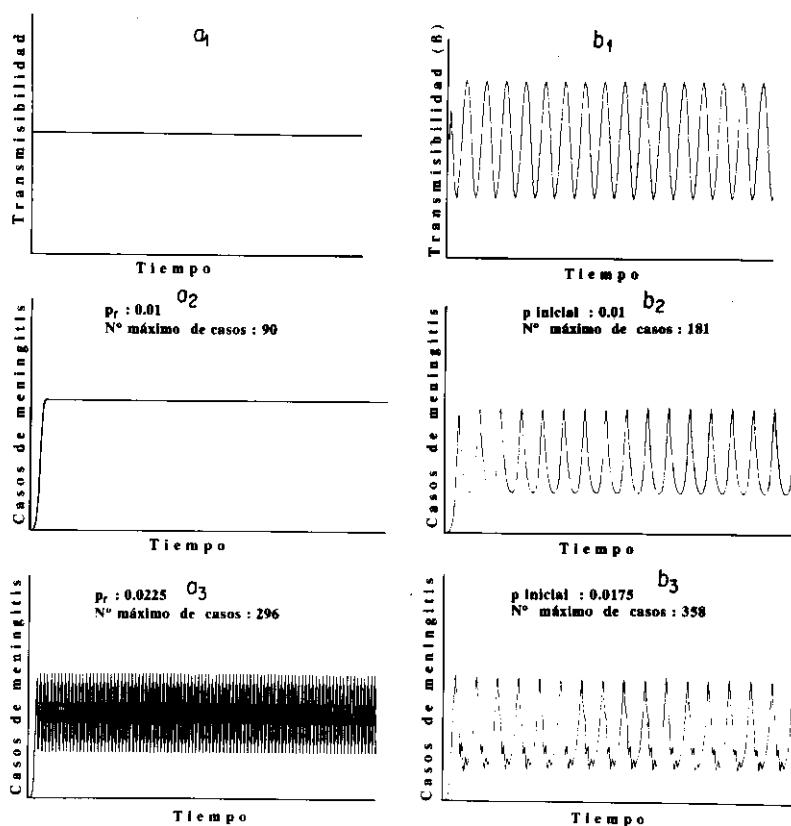


FIGURA 4. Incidencia de casos de meningitis meningocócica según el modelo determinístico discreto con crecimiento logístico y portadores proporcionales al tamaño poblacional. Se presentan las situaciones para transmisibilidad (β) constante (a) y cíclica (b) para diferentes valores del parámetro forzante Pf (ver texto) determinadas por diferentes valores de M y β . $S(1) = 10$, $E(1) = 0$, $K = 100$, $D = 0.01$ y $Z = 0.001$.

A partir de este modelo se obtuvieron predicciones para el número de casos de los meses 10/93 al 12/94 (Tabla 3).

Considerando la información de los casos de estos últimos meses se procedió a reanalizar la serie obteniendo nuevamente un modelo multiplicativo ARIMA-SARIMA (1,0,1) x (1,1,0)_s (Tabla 4): $W_t = 0.88W(t-1) - 0.52W(t-12) + 0.88 \cdot 0.52W(t-13) + at - 0.63a(t-1)$

Las predicciones del número de casos mensuales hasta el 12/96 se muestran en la tabla 5.

DISCUSION

El modelo de Weiss es un modelo muy simple, sin embargo, es poco realista porque supone una población cerrada, sin ingreso de nuevos susceptibles ni de portadores, y una respuesta

Tabla 1. Estadística descriptiva del número de casos de meningitis meningocócica entre 1975 y 1994

Promedio de casos mensuales	17,2
Mediana	12,5
Moda	10,0
Varianza	240,7
Desviación estándar	15,5
Error estándar	1,0
Máximo de casos	97,0
Rango	97,0
Primer cuartil (q1)	6,0
Tercer cuartil (q3)	24,0
Rango intercuartil	18,0

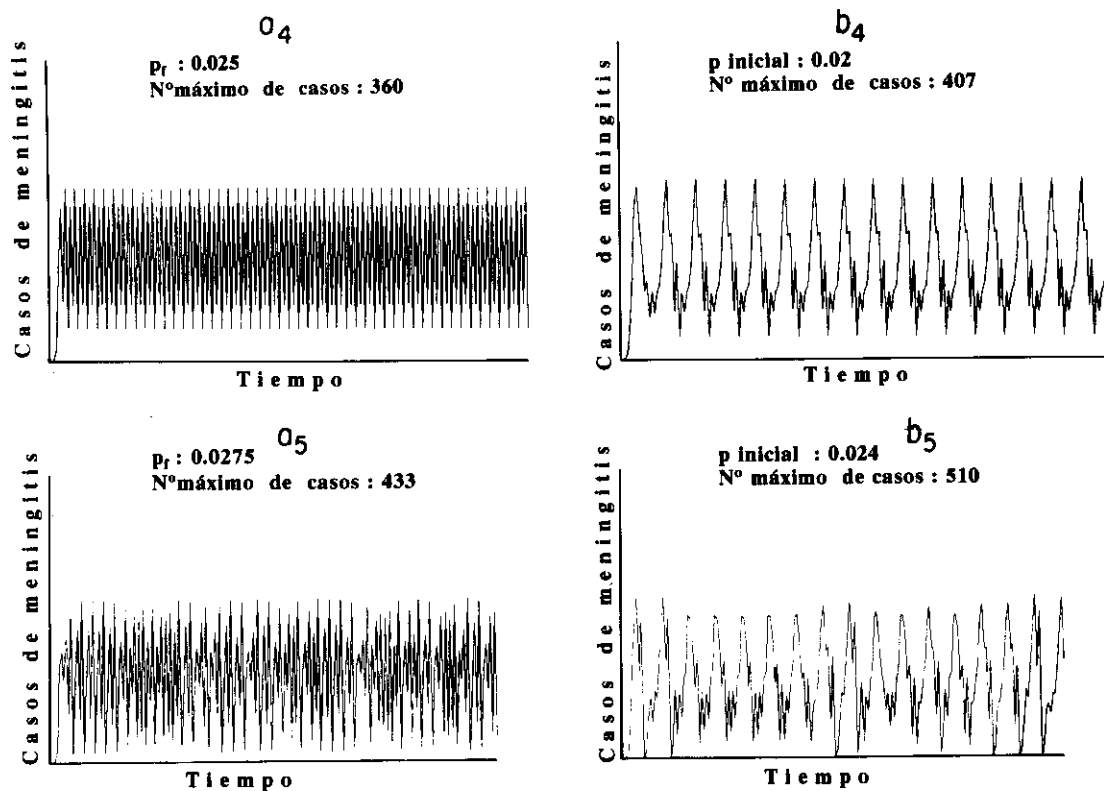


FIGURA 5. Incidencia de casos de meningitis meningocócica según el modelo determinístico discreto con crecimiento logístico y portadores proporcionales al tamaño poblacional. Se presentan las situaciones para transmisibilidad (β) constante (a) y cíclica (b) en valores elevados del parámetro forzante P_f e idénticas condiciones iniciales que la figura 4. En las situaciones a5 y b5 se obtienen dinámicas caóticas.

Tabla 2. Modelo multiplicativo ARIMA—SARIMA (1,0,1)X(1,1,0)s para la serie de casos de meningitis meningocócica entre los años 1975 y 9/1993 (Modelo 75/93).

Parámetro	Estima	Error st.	T	P
AR (1)	0,92	0,06	14,9	<0,001
SAR (12)	-0,44	0,07	-6,3	<0,001
MA (1)	0,71	0,10	7,2	<0,001

X2 (Box-Pierce) de los residuos: 17,3 con $P = 0,44$ de que en un proceso puramente aleatorio (ruido blanco) se obtenga un valor mayor.

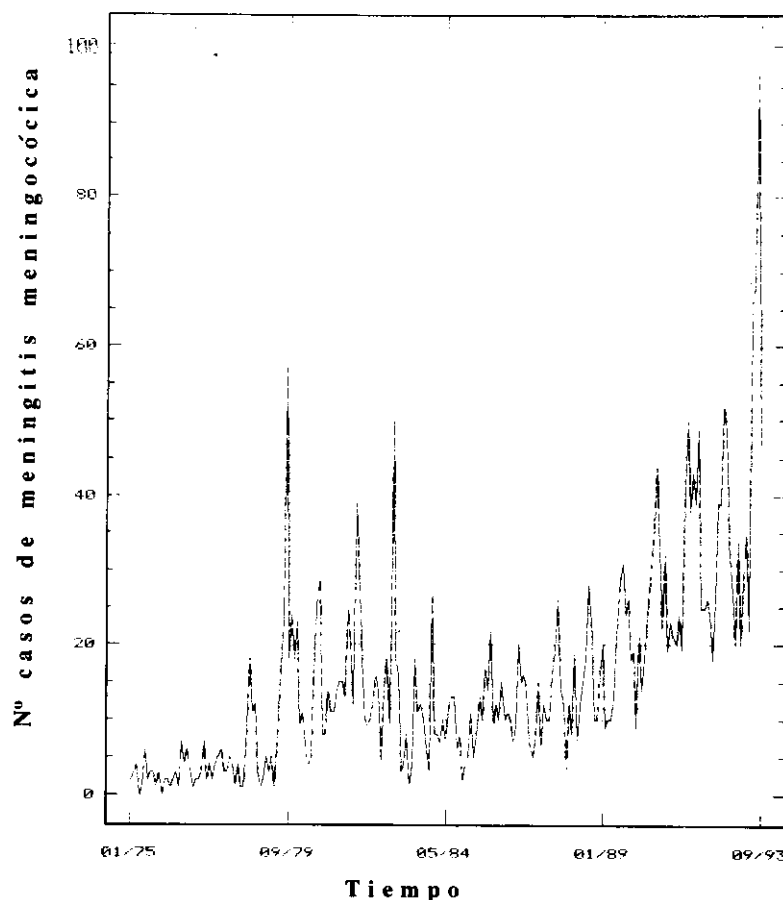


FIGURA 6. Casos mensuales de meningitis meningocócica entre enero de 1975 y septiembre de 1993 en Chile.

instantánea del sistema agente infeccioso-hospedero. A pesar de ello, este tipo de dinámica podría ocurrir bajo ciertas condiciones locales como el ingreso de portadores sanos a una localidad no expuesta antes al agente infeccioso.

El modelo de Dietz y Downton modificado es más realista que el anterior, pues permite el ingreso de susceptibles y el ingreso de una tasa constante de portadores a la población. Sin embargo, supone un crecimiento poblacional de tipo exponencial (μ constante, sin densodependencia), una tasa de ingreso de portadores independiente del tamaño poblacional y una respuesta instantánea del sistema. Con estas consideraciones podría ser adecuado para poblaciones de crecimiento acelerado, con ingreso de portadores por inmigración.

La "tasa relativa de ingreso de infectados", $R' = \beta v/a$ es la que regula la evolución de la enfermedad. Si $R' > \mu$, entonces la población se com-

porta prácticamente como población cerrada y, por lo tanto, ocurre un brote epidémico de pequeña escala que termina por la "dilución de los susceptibles" (sensu Brownlee²⁶). Si, en cambio, $R' < \mu$ el aumento permanente de susceptibles permite una situación de endemia con una curva de casos que "sigue" a la curva de crecimiento poblacional. Esta situación puede anularse si, además de remover a los portadores y los casos, se impide el ingreso de ellos ($v = 0$).

Cuando consideramos un modelo determinístico continuo con crecimiento poblacional logístico e ingreso de portadores proporcional al tamaño poblacional (modelo [3]), se obtiene gran realismo, pues siempre conduce a una situación de endemia. Sin embargo, la forma discreta de este modelo, que supone una respuesta no-instantánea del sistema microparásito-hospedero (modelo [4]) es la más adecuada cuando se in-

Tabla 3. Comparación entre el número de casos observados y predichos por el Modelo 75/93 entre el 10/93 y el 12/94. Los predichos se presentan con los límites inferiores (li) y superiores (ls) del intervalo de confianza del 95%.

li	predicho	ls	observado	fuera de (li,ls)
31	49	67	48	
30	49	67	37	
15	33	52	36	
21	40	59	29	
13	32	51	33	
16	35	55	37	
16	35	55	27	
11	31	51	35	
41	61	81	37	X
41	61	81	57	
63	82	102	47	X
33	53	73	66	
24	47	71	74	X
20	44	67	50	
8	32	55	37	

Probabilidad de que por azar se obtengan 3 valores fuera de (li,ls) en 15 predicciones: 0,0307.

corpora el efecto de la fluctuación cíclica estacional de la transmisibilidad, hecho habitual en muchas enfermedades infecciosas³.

Nuestro modelo establece que la situación endémica puede presentar una dinámica altamente sensible a las condiciones iniciales (caos) dependiendo del parámetro de "forzamiento" $Pf = M/K - Z = \beta D$. Este parámetro tiene como componentes a la transmisibilidad (β) y la proporción de susceptibles en la población (D). Aumentos en la transmisibilidad o en la proporción de portadores en la población provocarán aumentos en la casuística y tendrán efectos en la dinámica. En casos extremos ocurrirá una dinámica caótica estacional, que impedirá una adecuada predicción a largo plazo (cada ciclo distinto del anterior).

Este tipo de modelo resulta muy adecuado para la dinámica de la meningitis meningocócica, pues, fuera de dar cuenta de los hechos fundamentales como la condición de endemia, estacionalidad e importancia de los portadores^{1,2,3,27-29}, considera además los efectos de los cambios en la transmisibilidad y proporción de portadores, que pueden ocurrir localmente en ciertas condiciones de hacinamiento, como los colegios o los hogares de las poblaciones de estratos socioeconómicos más pobres. En este sentido, es importante consi-

derar la localización espacial donde se producen los casos, pues en esos lugares se "vencen" los umbrales para el brote epidémico o la génesis de dinámicas caóticas. En Chile, en el último tiempo, la mayoría de los casos se generan en localidades muy precisas como Iquique, Antofagasta y áreas Sur y Sur-oriente de Santiago^{30,31}.

En nuestro país, la meningitis meningocócica presenta en el último tiempo una tendencia ascendente³¹, que se refleja en un 17,3% de ascenso de las tasas por 100.000 habitantes³¹, entre 1982 y 1992. Tiene una estacionalidad marcada, con alzas de la casuística en la segunda mitad del año, hecho que comparte con la mayoría de las enfermedades infecciosas de transmisión por vía respiratoria (ver 4).

El modelo ajustado, tanto para la serie 75/93 como para la serie 75/94 resultó $(1,0,1) \times (1,1,0)s$. Es decir, el número de casos mensuales presenta una tendencia ascendente (una diferenciación estacional) y los casos actuales dependen de los casos en el mes anterior ($AR(1)$) y en la estación anterior ($SAR(1)$), además de la fluctuación aleatoria actual y la del mes anterior ($MA(1)$). Aunque la capacidad predictiva del modelo es relativamente buena (Tabla 4), presenta 3 observaciones fuera del intervalo de confianza del 95% en 15 meses, hecho que por azar puede ocurrir con

Tabla 4. Modelo multiplicativo ARIMA-SARIMA (1,0,1)x(1,1,0)s para la serie de casos de meningitis meningocócica entre los años 1975 y 14/1994 (Modelo 75/94).

Parámetro	Estima	Error st.	T	p
AR(1)	0.88	0.07	12.5	< 0.001
SAR(12)	-0.52	0.07	-7.7	< 0.001
MA(1)	0.63	0.11	5.9	< 0.001

X² (Box-Pierce) de los residuos: 22,6 con $p = 0,16$ de que en un proceso puramente aleatorio (ruido blanco) se obtenga un valor mayor.

probabilidad 0,0307. Estos tres "errores" ocurren a partir del noveno mes, por lo que la capacidad predictiva en la segunda mitad del período considerado es baja. De esta manera, aunque el modelo es bueno, se le debe considerar una capacidad predictiva no superior a un período entre 10 meses y 1 año. Es poco probable que el "error" en el modelo sea inducido por errores de medición pues es una enfermedad cuya preocupación en la población hace que disminuya la sub-notificación. En esta enfermedad³² en grado de adecuación de la declaración obligatoria se estima en un 90%. Tampoco se puede atribuir estos errores a cambios aleatorios externos al sistema (de tipo climático por ejemplo). Con toda seguridad, la impredecibilidad a largo plazo se genera en cambios locales en la proporción de portadores y o en la transmisibilidad (cambios en Pf), que llevan al sistema a una dinámica caótica, cuya característica es precisamente la impredecibilidad (rápida pérdida de información).

EL sistema agente-hospedero que se establece entre el meningococo y el hombre en Chile pierde información rápidamente (baja predictibilidad a 10 meses plazo). A pesar de ello, el modelo multiplicativo ARIMA-SARIMA (1,0,1) x (1,0,0)s es bastante

Tabla 5. Predicciones del Modelo 75/94 para el período comprendido entre el 1/95 y el 12/96. Los predichos se presentan con los límites inferiores (li) y superiores (ls) del intervalo de confianza del 95%.

Fecha	li	predicho	ls
E/95	21	40	59
F/95	14	33	53
M/95	19	39	59
A/95	16	37	57
M/95	13	33	53
J/95	36	56	77
J/95	46	66	87
A/95	55	76	97
S/95	43	64	85
O/95	42	63	84
N/95	24	45	66
D/95	17	38	59
E/96	12	36	59
F/96	11	35	58
M/96	16	39	63
A/96	9	33	57
M/96	11	35	59
J/96	23	47	71
J/96	38	62	86
A/96	38	62	86
S/96	42	66	90
O/96	45	69	93
N/96	24	48	72
D/96	14	38	62

consistente pues mantiene un adecuado ajuste a pesar de agregar nuevos datos, con cambios mínimos en los parámetros y en el estadígrafo de Box-Pierce (ver Tablas 2 y 4) de manera que puede ser usado como un instrumento de monitoreo constante de la casuística de la enfermedad, considerando las predicciones resultantes de su uso como muy confiables en los primeros meses (Tabla 5).

REFERENCIAS

1. ARMILLO R. Meningitis epidémica. En Armijo R. *Epidemiología*. Tomo II. Inter-Médica: Argentina. 1974 : 224-27.
2. MEDINA E, KAEMPFER A.M. Meningitis meningocócica. En: Medina E, Kaempfer AM. *Elementos de salud pública*. Andrés Bello: Santiago de Chile. 1978: 254-57.
3. BANFI A. Enfermedad meningocócica. En: Banfi A, Ledermann W, Cofré J, Cohen J. *Enfermedades infecciosas en pediatría*. Mediterráneo: Santiago de Chile 1990.

4. CANALS M, MARTINEZ L, FIRINGUETTI L. Dinámica ecológica de enfermedades infecciosas. Parte I. Estacionalidad. *Rev Méd Chile* 1989; 117:87-94.
5. CANALS M, MARTINEZ L, FIRINGUETTI L. Dinámica ecológica de enfermedades infecciosas. Parte II. Recurrencia epidémica periódica. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 95-100.
6. CANALS M. Dinámica epidemiológica de la escarlatina en Chile. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60 :15-08.
7. CANALS M. Sarampión en Chile. Una peligrosa onda. *Rev Méd Chile* 1992; 120: 585-88.
8. JENKINS G, WATTS D. Spectral analysis and its applications. *San Francisco Holden Day* (180 p) 1968.
9. O'DONOVAN T. *Short term forecasting: An introduction to the Box-jenkins approach*. J. Wiley and sons: N.Y., (218 p) 1982.
10. SUGIHARA G, MAY R. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 1990; 344: 734-41.
11. LOGAN JA, ALLEN JC. Non linear dynamics and chaos in insect populations. *Annu Rev Entomol* 1992; 37: 455-77.
12. MAY RM. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 1976; 261:459-67.
13. ARON JL, SCHWARTZ JB. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J Theor Biol* 1984; 110: 665-79.
14. OLSEN LF, TRUTY GL, SCHAEFFER WM. Oscillations and chaos in epidemics: a non linear dynamic study of six childhood diseases in Copenhagen, Denmark. *J Theor Biol* 1988; 33: 344-70.
15. SCHAEFFER WM, KOT M. Nearly one dimensional dynamics in an epidemic. *J Theor Biol* 1985; 112: 403-27.
16. BAYLEY N. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Oxford University Press: USA. 1975.
17. BROWN D, ROTHERY P. *Models in Biology: mathematics, Statistic and computing*. J Wiley and Sons Ltda: England. 1993.
18. ANDERSON RM, MAY RM. Population biology of infectious diseases Part I. *Nature* 1979; 280: 361-67.
19. ANDERSON RM, MAY RM. Population biology of infectious diseases Part II. *Nature* 1979; 280: 455-61.
20. WEISS GH. On the spread of epidemics by carriers. *Biometrics* 1965; 21: 481-90.
21. DIETZ K. On the model of Weiss for the spread of epidemics by carriers. *J Appl Prob* 1966; 3: 375-82.
22. DOWNTON F. Epidemics with carriers: a note on paper of Dietz. *J Appl Prob* 1967; 4:264-70.
23. MUENCH H. *Catalytic models in epidemiology*. Harvard Univ. Press (126 p). 1959.
24. DIETZ K, DOWNTON F. Carrier borne epidemics with immigration I: immigration of both susceptibles and carriers. *J Appl Prob* 1968; 5:31-42.
25. STATISTICAL GRAPHICS CORPORATION. *Statgraphics 4.0*. Statistical graphics system. STSC, Inc. USA (200 p). 1989.
26. BROWNLEE J. Certain considerations of the causation and course of epidemics. *Proc Roy Soc Med* 1909; 2 : 243-58.
27. BORGOÑO JM. Meningitis purulentas: un problema de siempre. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 199-200.
28. CALLE PUREN EM, MORENO L, LERALLE M ET AL. Tasa de portadores de *Neisseria meningitidis* entre los contactos sanos de pacientes con sepsis meningocócica en el área de Madrid. *An Esp Pediatr* 1993; 39 : 102-04.
29. ICHPUJANI RL, MOHAN R, GROVER SS ET AL. Nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*, is in general populations and meningococcal disease. *J Commun Dis* 1990; 22: 264-68.
30. Anónimo. *Anuarios de enfermedades de notificación obligatoria*. Ministerio de Salud. Chile. 42-llp. 1975-1991.
31. GAZZIBE P. Caracterización epidemiológica de las infecciones meningocócicas en Chile. Libro de resúmenes. *II Congreso chileno de Epidemiología*. 1993: 153.
32. ARA JR, GARCIA JR, ARRIBAS JL ET AL. Validez del sistema de enfermedades de declaración obligatoria para la vigilancia epidemiológica de la meningitis meningocócica. *Neurología* 1993; 8: 283-87.

Agradecimiento.

Agradezco a la Dra. Patricia Gazzibe, quien aportó la información de los casos mensuales de meningitis meningocócica, al Sr. Francisco Cumsille, quien aportó algunas de las referencias del tema y a dos revisores anónimos que contribuyeron con este trabajo.

Requests for Reprints:

Dr Mauricio Canals L
 Depto de Ciencias Biológicas
 Casilla 2, correo 15
 La Granja
 Santiago de Chile