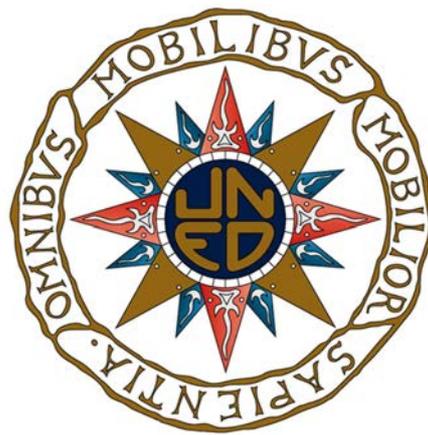


TESIS DOCTORAL

Eventos extremos en sistemas complejos
con retardo temporal



José María Aparicio Reinoso
máster en Física de Sistemas Complejos

Universidad Nacional de Educación a Distancia
Departamento de Física Fundamental
Facultad de Ciencias

Director:
Francisco Javier De la Rubia Sánchez

Diciembre 2013

Este documento está preparado para ser impreso a doble cara.

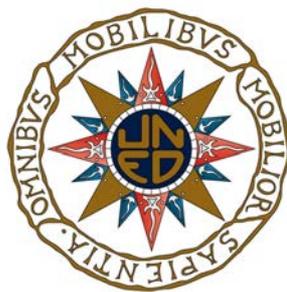
Eventos extremos en sistemas complejos con retardo temporal

Memoria de tesis que se presenta para la obtención del título de Doctor en Física de Sistemas Complejos realizada por

José María Aparicio Reinoso

Dirigida por el Doctor

Francisco Javier De la Rubia Sanchez



Universidad Nacional de Educación a Distancia
Departamento de Física Fundamental
Facultad de Ciencias

Diciembre 2013

*A la naturaleza,
que nos da la oportunidad de descubrirla.*

Agradecimientos

Hay momentos en los que uno puede permitirse mirar atrás y sondear, como quien navega, los caminos que ha seguido. Creo sinceramente que ese es el caso que nos concierne en este momento y que ha encontrado un hueco aquí en los agradecimientos. Muchos momentos pasan ahora por mi cabeza, y con ellos personas que para bien o para mal han dejado en mi una huella indeleble que con seguridad podrán apreciar ellos mismos en las páginas que continúan estas líneas. No es siempre fácil dar a luz una tesis. A veces no es cuestión de dificultad o de extensión, ni siquiera de falta de ideas. A veces la naturaleza personal es la que dirige nuestros pasos. Esta tesis ha sido para mi una guía a la que me he arrimado para conocer eso que pensamos es uno mismo, y que de vez en cuando olvidamos. Recuerdo ahora personas que han vivido este camino conmigo y que no podría dejar de nombrarlas. Desde mis comienzos en Palma de Mallorca con quien fuera mi primer director Damià Gomila, y la compañía de mis amigos en la isla Raúl e Isaac. Tiempo ha pasado desde entonces y gracias al cariño de Elka y de mis padres puedo decir que continué esta empresa que en mayor o menor acierto finalizo estos días. A todos los que me han acompañado en esta aventura que es escribir una tesis, a mi director, a Cristina, a Mariano, a mi familia y compañeros, os estoy agradecido.

en Madrid a 26 de Septiembre de 2013,

José María Aparicio Reinoso

Resumen / Abstract

El efecto del pasado en los mecanismos que describen la dinámica no es en ningún modo despreciable y debe tenerse en cuenta como un factor fundamental en muchos sistemas dinámicos. A lo largo de las dos partes que contiene la tesis estudiamos el papel que desempeñan los mecanismos de retardo temporal en sendos sistemas. En primer lugar, veremos como la dinámica poblacional del ratón ciervo, el principal reservorio del virus causante del Síndrome Pulmonar por Hantavirus, se ve afectada por el retardo en la infección observándose, a través de un nuevo modelo, propiedades que no han sido descritas matemáticamente con anterioridad. En esta línea estudiamos distintos escenarios a partir del fenómeno climático de El Niño y su relación con el brote de la infección. En un contexto diferente, en la segunda parte de la tesis analizamos en detalle los eventos extremos observados en la luz emitida por un láser semiconductor al que se le ha añadido una cavidad externa resonante. La luz que se refleja en ella es redirigida hacia el dispositivo donde desestabiliza la dinámica y genera un régimen caótico cuyos pulsos estudiamos como extremos.

The role of the past in dynamical systems has been neglected for years. However, nowadays it starts to gain attention and it is considered of great importance for the understanding of the underlying mechanisms of many dynamical systems. In the two parts of this thesis we study the role of the delay in different systems. In the first part, we analyze the population dynamics of deer mice, the main host of the virus that causes Hantavirus Pulmonary Syndrome in humans, and how a new model based on the delay observed in infected mice describes properties that have not been seen in previous models. We set up different scenarios for the El Niño phenomenon and its link with the onset of the infection. In the second part and in a different context, we study extreme events in the light emitted by a semiconductor laser with an external cavity. The light is reflected by the outer mirror and redirected towards the device destabilizing the dynamics which evolve to a chaotic regime with pulses that are considered extremes.

Índice

Agradecimientos	VII
Resumen/Abstract	IX
1. Introducción	1
2. Enfermedades infecciosas	5
2.1. Introducción	5
2.2. Enfermedades infecciosas emergentes	6
2.2.1. Evolución de la infección: modelos matemáticos	8
2.3. Síndrome Pulmonar por Hantavirus	9
2.4. Manifestación, diagnóstico y tratamiento médico del HPS	12
2.4.1. Diagnóstico	13
2.4.2. Tratamiento	14
Resumen	15
3. Relación entre el ratón ciervo y el virus SNV	17
3.1. Introducción	17
3.2. Desarrollo histórico	18
3.2.1. Hipótesis de la cascada trófica	18
3.2.2. Nuevo episodio del Niño	21
3.2.3. La infección en el ratón ciervo	23
Resumen	27
4. Modelo	29
4.1. Introducción	29
4.1.1. Modelo	30
4.2. Desarrollo analítico	32
4.2.1. Dinámica transitoria	33
4.3. Estudio numérico: escenarios	34
4.3.1. Escenario A: $K > K_c > K_a$	35
4.3.2. Escenario B: $K_a > K_c > K$ y $K_c > K_a > K$	35

4.3.3. Escenario C: $K_a > K > K_c$	38
4.3.4. Historia natural de la infección	38
4.4. Control de la infección	40
Resumen	40
5. Descripción microscópica	43
5.1. Introducción	43
5.2. La población de ratones: sin estructura	44
5.3. La población de ratones: con estructura	46
5.3.1. Ecuación maestra	46
5.3.2. Fluctuaciones	51
5.3.3. Simulaciones numéricas	54
5.3.4. Estado estacionario	57
Resumen	58
6. Propagación espacial de la infección	59
6.1. Introducción	59
6.2. Modelo	60
6.3. Escenario	61
6.3.1. Estudio numérico	61
6.3.2. Estudio analítico	63
6.4. Escenario con tiempo de agotamiento	66
6.5. Salud pública: control de la infección	67
Resumen	68
7. Corolario	69
8. Eventos extremos en láseres semiconductores	71
8.1. Introducción	71
8.2. Láseres	72
8.3. Eventos extremos	74
Resumen	74
9. Pulsos de intensidad extrema	75
9.1. Introducción	75
9.2. Modelo	76
9.3. Simulaciones deterministas	78
9.3.1. Características de los pulsos extremos	83
9.4. Efecto del ruido de emisión espontánea	86
Resumen	88
10. Conclusiones	89

A. Estudio de estabilidad de las soluciones estacionarias	93
A.1. Análisis lineal	93
A.2. Soluciones a tiempos largos	94
A.3. Soluciones en el transitorio	96
B. Estudio de la ecuación maestra	99
B.1. Población sin estructura	99
B.2. Población con estructura	103
B.3. Estudio perturbativo del modelo en el estado estacionario	109
C. Métodos numéricos	113
C.1. Algoritmo de Gillespie: procesos markovianos	113
C.2. Algoritmo de Gillespie: procesos no markovianos	115
D. Estudio de las velocidades de propagación	119
D.1. Frente de M	119
D.2. Frente de M_{A_i}	120
E. Modos de la cavidad externa	123
E.1. Estudio teórico	123
Bibliografía	136

Índice de figuras

2.1. Miniatura de la Biblia Toggenburg de 1411	5
2.2. Distribución geográfica de enfermedades infecciosas	7
2.3. Proceso de infección en el modelo SIR	9
2.4. Evolución comparada de enfermedades infecciosas	9
2.5. Distribución espacial de enfermedades causadas por Hantavirus	10
2.6. Evolución clínica de la enfermedad HPS	13
2.7. Radiografía de pecho correspondiente a un paciente con HPS	14
3.1. Evolución temporal del ecosistema	19
3.2. El efecto del fenómeno de El Niño en la ecuación logística . .	20
3.3. Distribución geográfica de los estudios de campo	21
3.4. Historia natural de la infección	22
3.5. Simulaciones numéricas del modelo AK	24
3.6. Histogramas de anticuerpos relacionados con el ratón ciervo .	25
3.7. Relación entre anticuerpos maternos e infección	26
4.1. Evolución de la infección en el escenario A	36
4.2. Evolución de la infección en el escenario B	37
4.3. Evolución de la infección en el escenario B con γ alta	37
4.4. Evolución de la infección en el e escenario C	38
4.5. Aproximación numérica a la historia natural	39
5.1. Evolución de la población de ratones en el escenario A	47
5.2. Diagrama de fase	53
5.3. Evolución de valores medios para el escenario A	55
5.4. Evolución de valores medios para el escenario B	56
5.5. Función de densidad de probabilidad estacionaria	57
6.1. Representación espacial de la dispersión de ratones	62
6.2. Representación temporal de la dispersión de ratones	63
6.3. Propagación de frentes	64
6.4. Propagación espacial con tiempo de agotamiento	66

6.5.	Propagación de la infección con tiempo de agotamiento	67
8.1.	Representación de un dispositivo láser con cavidad externa . .	73
9.1.	Gráfico de las soluciones estacionarias relevantes	77
9.2.	Evolución temporal de la variable estable $ E = 0$	78
9.3.	Diagrama de bifurcación en la intensidad del feedback	79
9.4.	Distribución de amplitudes en el origen de pulsos extremos . .	80
9.5.	Intermitencia determinista	81
9.6.	Serie temporal para un pulso extremo	82
9.7.	Serie temporal en la <i>transición 2</i>	83
9.8.	Diagrama de bifurcación para la fase del feedback	84
9.9.	Superposición de pulsos: serie temporal	85
9.10.	Superposición de pulsos: $(\Phi(s) - \Phi(s - \theta), N)$	85
9.11.	Superposición de pulsos: (P, N)	86
9.12.	Efecto del ruido en las transiciones	87
A.1.	Bifurcación transcítica	96
E.1.	ECMs en el plano $(\phi(s) - \phi(s - \theta), N)$	126

Índice de Tablas

2.1. Tabla de Hantavirus	11
------------------------------------	----

Capítulo 1

Introducción

A lo largo de la literatura científica y en cursos de física, fundamentalmente clásica, se estudian los distintos sistemas dinámicos desde la afirmación de que es posible describir sus evoluciones con la única información de su estado presente. Esta afirmación ha servido como base para el desarrollo de la física durante mucho tiempo y ha sido germen de teorías tan importantes como las que describen el conjunto de fuerzas fundamentales entre las que se encuentra el electromagnetismo [33]. Sin embargo, en el siglo de los sistemas complejos, esta aproximación no es suficiente y se queda coja ante la imposibilidad de describir los procesos desde sus interacciones básicas [12].

Se trata entonces de encontrar una descripción que se adapte al conjunto del sistema y a los mecanismos que determinan su evolución como un todo. Estos mecanismos son desde este punto de vista extensos en el tiempo de manera que introducen el efecto del pasado en las predicciones. Ejemplos de ello son los atascos en la circulación de coches o los procesos de maduración y asimilación de recursos en la biología.

Se puede abordar matemáticamente este nuevo marco conceptual extendiendo las ya conocidas teorías markovianas al retardo temporal, que en el caso de esta tesis son las ecuaciones diferenciales [60], la ecuación maestra [62, 80] y los métodos numéricos, en particular el algoritmo de Gillespie [15, 17, 61].

La variación del retardo temporal en estas descripciones conlleva una gran variedad de regímenes dinámicos entre los que encontramos soluciones estacionarias del tipo punto fijo o ciclo límite además de atractores caóticos.

Entre las características que presentan las trayectorias de un sistema

dinámico encontramos los eventos extremos, que como su nombre indica corresponden a aquellos valores de las variables que se salen de lo corriente con graves consecuencias para el sistema [11]. Los sistemas con mecanismos que se extienden temporalmente son, como cualquier otro, susceptibles del efecto de los eventos extremos a través de sus parámetros y sensibles, en función de su robustez, a los valores extremos de sus variables.

En esta tesis abordamos dos campos en los que tienen lugar procesos extendidos en el tiempo, que no pueden tratarse dentro del marco habitual, y en donde estudiamos el comportamiento de los eventos extremos. En la primera parte nos acercamos al campo de la dinámica poblacional con la intención de estudiar la incidencia de la enfermedad infecciosa conocida como Síndrome Pulmonar por Hantavirus. El primer capítulo sirve de introducción breve al impacto de las enfermedades infecciosas y al Síndrome Pulmonar por Hantavirus. En el segundo capítulo nos acercamos desde la perspectiva de la ecología a las relaciones conceptuales que describen la infección en su reservorio principal y el efecto que tiene sobre él el fenómeno extremo de El Niño.

A continuación, en el capítulo (4), introducimos un nuevo modelo matemático que permite describir la infección en función de su relación con la población. La extensión temporal del sistema viene descrita por el proceso de maduración. En este mismo capítulo analizamos el modelo a partir de las variaciones climáticas de El Niño en una región geográfica particular del sur-oeste de EEUU.

En el capítulo siguiente aproximamos el sistema a partir de un marco teórico distinto, donde consideramos la naturaleza finita y discreta del sistema. Finalizamos el desarrollo de la primera parte de la tesis con el estudio de la dispersión en el espacio del reservorio transmisor de la infección, que permite obtener predicciones para el control de su propagación. En el capítulo (7) incluimos las conclusiones.

La segunda parte de la tesis se centra en el estudio del efecto de los mecanismos de retardo temporal en las variables relevantes de la dinámica. Con anterioridad introducimos el efecto extremo de las condiciones climáticas en el sistema a través de los parámetros. Ahora damos un paso adelante y consideramos los valores extremos de las variables como consecuencia del retardo. Escogemos el campo de los láseres semiconductores donde la luz reflejada en una cavidad externa resonante afecta a la dinámica del láser desestabilizándola para ciertos valores de la retroalimentación óptica.

En el capítulo (8) introducimos brevemente las nociones básicas sobre

láseres y eventos extremos que sirven como base en el capítulo (9) para identificar y analizar los pulsos extremos observados en las variables fundamentales.

Concluimos en el capítulo (10) describiendo las principales aportaciones introducidas a lo largo de este trabajo que resumen las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años y que dan pie a la defensa de la tesis.

Capítulo 2

Enfermedades infecciosas

2.1. Introducción

Algunas enfermedades sobreviven en la memoria a lo largo del tiempo, como datos en los registros de acontecimientos o cicatrices en la cultura y en los patrones sociales. Un profundo respeto nos embarga al recordar sus efectos devastadores, tan capaces como el arma más poderosa de sesgar vidas humanas, de mermar la población hasta índices insospechados, de colapsar civilizaciones poderosas e incluso de cambiar la concepción de la propia vida.

En registros antiguos como la Biblia, donde se narran las plagas que asolaron Egipto, o en los escritos griegos se hace referencia a ellas. Los griegos llamaron a estas enfermedades *loimos* [74], más tarde se las llamó pestes o plagas y hoy en día las conocemos como enfermedades infecciosas.

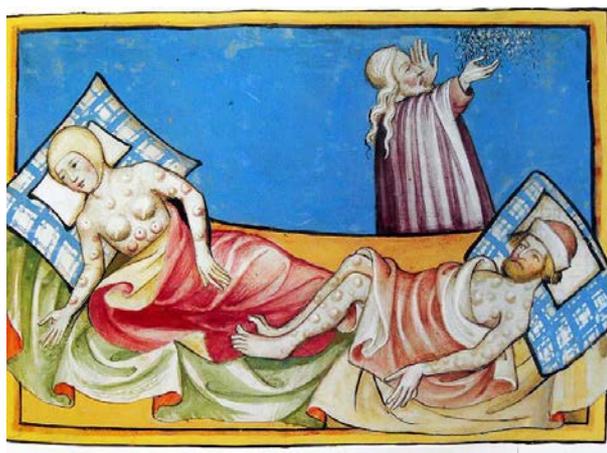


Figura 2.1: Miniatura de la Biblia Toggenburg de 1411. Se cree que representa la enfermedad de la Peste (Wikimedia Commons).

En función de los datos estimados, hasta ahora, la enfermedad infecciosa más devastadora ha sido la peste, llevándose consigo en sucesivos brotes a más de 200 millones de personas en Europa y Asia. A partir del siglo XV, coincidiendo con el descubrimiento del Nuevo Mundo, enfermedades infecciosas como la viruela o el sarampión se propagaron desde Europa y, de manera trágica, terminaron por destruir las civilizaciones amerindias y del Pacífico. Más recientemente tenemos recuerdo de la pandemia de gripe conocida como la gripe española, que causó entre 1918 y 1919 más de 50 millones de muertos [46].

Ante estas enfermedades las personas parecen estar, en un primer momento, indefensas y surge de manera natural la pregunta de cómo defendernos. La respuesta llegó en el siglo XIX de manos de la ciencia, al desarrollarse la teoría microbiana que explica de forma acertada el proceso de infección. De esta manera se empieza a identificar a los microorganismos patógenos relacionados con las enfermedades, desarrollándose las primeras vacunas y antimicrobianos para combatirlas. Louis Pasteur, Robert Koch o Alexander Fleming entre otros destacaron en este campo.

El uso extensivo de la penicilina, el descubrimiento de una vacuna para la polio o el desarrollo de un antibiótico, la Estreptomycin, para la tuberculosis son ejemplos de los logros conseguidos durante estos años y que llevaron, a mediados del siglo XX, a plantearse la posibilidad de controlar, reducir e incluso erradicar las enfermedades infecciosas. Sin embargo, los años posteriores vinieron a desmentir este ensueño. Por un lado aparecieron nuevas enfermedades infecciosas, como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (HIV/AIDS), el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) o el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HPS), producidas por el salto de los microbios desde su reservorio natural al ser humano. Por otro lado, otras enfermedades ya existentes emergieron con más fuerza. Es el caso de la malaria, la tuberculosis o la gripe. Estos nuevos brotes resultaron ser resistentes a los antimicrobianos y estar relacionados con factores como la mutación del virus o adquisición de nuevos genes en bacterias, el salto de microbios entre especies o factores ambientales como las variaciones climáticas o la intrusión humana en los ecosistemas.

2.2. Enfermedades infecciosas emergentes

Actualmente, las cifras revelan que más del 25% de las muertes que se producen en un año son consecuencia directa de enfermedades infecciosas como las enfermedades respiratorias, el sida, las enfermedades diarreicas, la tuberculosis o la malaria [101]. Muchas de ellas pertenecen al grupo de enfermedades infecciosas emergentes (EIs), que engloba a “nuevas infecciones

- Abandono de las políticas de salud pública.
- Pobreza y desigualdades sociales.
- Guerra y hambre.
- Falta de voluntad política.
- Intención deliberada de hacer daño.

Combatir las EIs es luchar contra las principales enfermedades infecciosas de la actualidad que, como ya hemos dicho, son una de las causas de mortalidad más importantes. Hipotéticamente contamos con 3 herramientas. La primera es la prevención. Siempre se puede prevenir, con mayor o menor éxito, reduciendo el riesgo de infección. En algunos casos el mantenimiento de unas condiciones de higiene adecuadas es suficiente. Sin embargo, cuando el patógeno consigue superar esta primera barrera y nos infecta, el campo de acción pasa a nuestro cuerpo y el riesgo aumenta. Si estamos vacunados, el sistema inmunológico puede controlar y reducir la infección. Si no es así y en última estancia nuestro sistema inmunológico no está preparado para frenar la infección podemos recurrir a agentes externos para inhibir o destruir los patógenos, como antibióticos para las bacterias o antivirales para los virus.

La enfermedad infecciosa que estudiamos en esta tesis es conocida como Síndrome Pulmonar por Hantavirus o HPS y es una enfermedad emergente que ha sido recientemente descubierta en 1993. Desde entonces ha captado gran cantidad de atención por parte de la comunidad científica, principalmente de América del Norte y del Sur, continentes en donde se han dado casos de HPS [77, 87]. Factores como las variaciones climáticas y en general los cambios en el entorno han contribuido a la emergencia de la enfermedad que aunque en la actualidad no tiene un gran impacto en cuanto a número de casos si presenta un índice de mortalidad elevado.

2.2.1. Evolución de la infección: modelos matemáticos

La historia nos ha dejado claras evidencias de la capacidad destructiva de las enfermedades infecciosas, que aparecen puntualmente a lo largo del tiempo en sucesivos brotes como la graves pandemias de peste que asolaron Europa en los siglos VI y XIV, y Asia en el siglo XIX. Resulta por tanto natural buscar la explicación de la formación, desarrollo y desaparición de los brotes de infección en las sociedades humanas.

En la década de 1920, la ciencia desarrolló los primeros modelos matemáticos modernos que empezaban a capturar los rasgos más significativos de las

infecciones [3, 56]. Estos modelos dividen a la población en distintos compartimentos en función de su relación con la infección. La división básica (modelo SIR) tiene en cuenta a los individuos susceptibles (S), los infectados (I) y los recuperados (R). La evolución de un individuo que consigue recuperarse de la enfermedad se inicia en el estado S. De ahí pasa, una vez se infecta, al estado infectado I. Y finalmente, tras un tiempo y si consigue sobrevivir, se recupera y evoluciona al estado R.

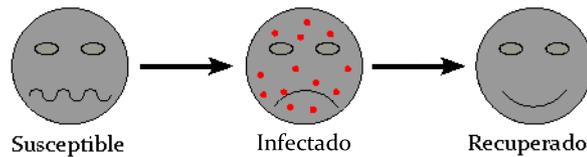


Figura 2.3: Proceso de infección en el modelo SIR [54].

De esta manera, siguiendo la evolución de las variables, es posible reproducir matemáticamente un brote de una enfermedad infecciosa (Figura (2.4)).

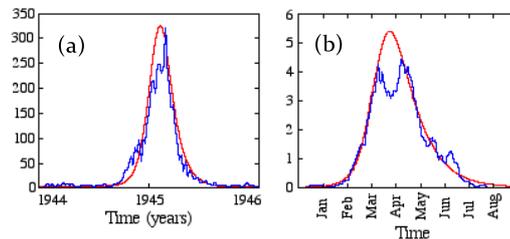


Figura 2.4: Relación entre el modelo SIR (línea roja) y 2 brotes de enfermedades infecciosas con distinta escala temporal (línea azul). En (a) se representa la evolución semanal de casos con sarampión en Bristol, mientras que en (b) se describen los casos diarios de un brote de peste bubónica en Sydney [54].

2.3. Síndrome Pulmonar por Hantavirus

Las primeras evidencias que atestiguan la existencia del Hantavirus datan del siglo XX y son consecuencia del efecto del virus en humanos [48, 67]. En concreto se remontan a la guerra de Corea, a principios de la década de 1950, cuando un brote de una enfermedad desconocida hasta entonces se extendió

entre las tropas de las Naciones Unidas arrojando un balance de más de 3000 soldados hospitalizados. El cuadro clínico que presentaban se caracteriza por fiebre postrante aguda, insuficiencia renal y shock. Mientras que la tasa de mortalidad alcanzaba valores del 7%. En 1978, 25 años después del fin del conflicto, un grupo de científicos consiguió aislar el virus causante de la enfermedad e identificar al *Apodemus agrarius* o ratón listado como su principal reservorio. Al virus le llamaron “Hantaan”, como el nombre de un pequeño río cercano a la frontera entre Corea del Norte y Corea del Sur entorno al cuál la infección era endémica [45]. Mientras que, de acuerdo con los síntomas descritos, la enfermedad recibió el nombre de Fiebres Hemorrágicas con Síndrome Renal (HFRS). Desde entonces otros hantavirus han sido identificados en regiones de Europa y Asia, y clasificados en un género separado dentro de la familia *Bunyaviridae* (Tabla (2.1)).

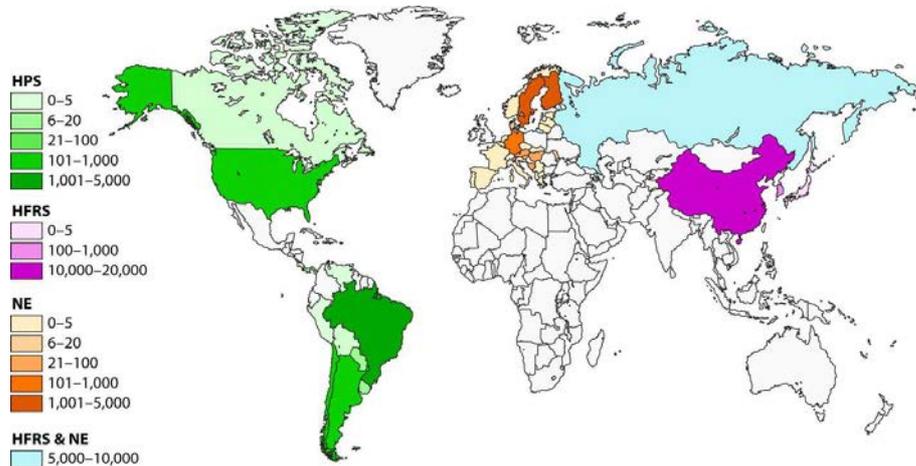


Figura 2.5: Distribución geográfica aproximada de la incidencia de las enfermedades causadas por el Hantavirus en cada país durante un año. La Nefropatía epidémica (NE) es una variante leve del HFRS [47].

En Mayo de 1993 fue identificada una nueva enfermedad en la región de Four Corners, en el sur-oeste de EEUU, siendo necesario hospitalizar a las personas afectadas. Los síntomas mostraban un cuadro característico de síndrome respiratorio agudo, mientras que la tasa de mortalidad alcanzaba valores muy elevados, entorno al 70% durante los primeros días (en la actualidad se sitúa alrededor del 40%) [102]. Rápidamente el Centro para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) identificó el patógeno como un nuevo tipo de Hantavirus, llamándole virus Sin Nombre (SNV) [79]. Como resultado de esta investigación, la enfermedad, que a diferencia del HFRS afecta al sistema respiratorio, pasó a conocerse como Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HPS). Además se inició la búsqueda del organismo trans-

misor, con el objetivo de identificar el principal reservorio del virus. En poco tiempo el CDC identificó al ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*), considerado el mamífero más extendido en Norte América, como el reservorio del virus SNV y en consecuencia su anfitrión principal [26].

Estos hallazgos dieron pie a una intensa investigación que, a lo largo de toda América, ha llevado al descubrimiento de decenas de nuevos hantavirus (hasta 25 en 2002) relacionados con la enfermedad HPS, y asociados con roedores de la subfamilia *Sigmodontinae* dentro de la familia *Muridae* (Tabla (2.1)). Algunos de estos hantavirus, pero no todos, han resultado ser patógenos para los humanos como el virus Andes (ANDV) o el virus SNV. En consecuencia, el CDC ha estado investigando y controlando la evolución de dichos hantavirus, llegando incluso a considerar alguno de ellos como potenciales agentes bioterroristas. El paradigma quizá sea el virus ANDV que puede transmitirse entre humanos, con una tasa de mortalidad muy elevada [48, 68, 82].

Tabla 2.1: Hantavirus con su distribución geográfica y enfermedad asociada.

Grupo y subfamilia	Virus	Abreviación	Distribución geográfica	Roedor anfitrión	Enfermedad asociada
Viejo Mundo					
<i>Murinae</i>	Hantaan	HTNV	China, Corea del Sur, Rusia	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
	Dobrava-Belgrade	DOBV	Balcánes	<i>Apodemus flavicollis</i>	HFRS
	Seoul	SEOV	Todo el mundo	<i>Rattus</i>	HFRS
	Saaremaa	SAAV	Europa	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
	Amur	AMRV	Este de Rusia	<i>Apodemus peninsulae</i>	HFRS
	Soochong	—	Corea del Sur	<i>Apodemus peninsulae</i>	Desconocida
<i>Arvicolinae</i>	Puumala	PUUV	Europa, Asia y América	<i>Clethrionomys glareolus</i>	HFRS/NE
	Khabarovsk	KHAV	Este de Rusia	<i>Microtus fortis</i>	Desconocida
	Muju	MUJV	Corea del Sur	<i>Myodes regulus</i>	Desconocida
	Prospect Hill	PHV	Maryland (EEUU)	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Desconocida
	Tula	TULV	Rusia y Europa	<i>Microtus arvalis</i>	Desconocida
	Isla Vista	ISLAV	Norte América	<i>Microtus californicus</i>	Desconocida
	Topografov	TOPV	Siberia (EEUU)	<i>Lemmus sibericus</i>	Desconocida
Nuevo Mundo					
<i>Sigmodontinae</i>	Sin Nombre	SNV	Norte América	<i>Peromyscus maniculatus</i>	HPS
	Monongahela	MGLV	Norte América	<i>Peromyscus leucopus</i>	HPS
	New York	NYV	Norte América	<i>Peromyscus leucopus</i>	HPS
	Black Creek Canal	BCCV	Norte América	<i>Sigmodon hispidus</i>	HPS
	Bayou	BAYV	Norte América	<i>Oryzomys palustris</i>	HPS
	Limestone Canyon	—	Norte América	<i>Peromyscus boylii</i>	Desconocida
	Playa de Oro	—	Méjico	<i>Oryzomys couesi</i>	Desconocida
	Catacamas	—	Honduras	<i>Oryzomys couesi</i>	Desconocida
	Choclo	—	Panamá	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	HPS
	Calabazo	—	Panamá	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Desconocida
	Río Segundo	RIOSV	Costa Rica	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	Desconocida
	Cano Delgadito	CADV	Venezuela	<i>Sigmodon alstoni</i>	Desconocida
	Andes	ANDV	Argentina y Chile	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HPS
	Bermejo	BMJV	Argentina	<i>Oligoryzomys chocoensis</i>	HPS
	Pergamino	PRGV	Argentina	<i>Akodon azarae</i>	Desconocida
	Lechiguanas	LECV	Argentina	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	HPS
	Maciel	MCLV	Argentina	<i>Bolomys obscurus</i>	HPS
	Oran	ORNV	Argentina	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HPS
	Laguna Negra	LANV	Paraguay, Bolivia y Argentina	<i>Calomys laucha</i>	HPS
	Alto Paraguay	—	Paraguay Chaco	<i>Holochilus chacoensis</i>	Desconocida
	Ape Aime	—	Este de Paraguay	<i>Akodon montensis</i>	Desconocida
	Itapúa	—	Este de Paraguay	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	Desconocida
	Río Mamore	—	Bolivia y Perú	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Desconocida
	Araraquara	—	Brasil	<i>Bolomys lasiurus</i>	HPS
	Juquituba	—	Brasil	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	HPS
	Jaborá	—	Brasil y Paraguay	<i>Akodon montensis</i>	

^a —, todavía no existe abreviatura según el índice de virus ICTVdb.

2.4. Manifestación, diagnóstico y tratamiento médico del HPS

El Hantavirus está integrado por RNA monocatenario que, una vez dentro del cuerpo, ataca a las células en las que se replica, generando disfunciones que pueden llegar a causar la muerte de las personas infectadas. Los hantavirus encontrados en América son causantes de la enfermedad HPS, considerada la afección más grave causada por este virus por su alta tasa de mortalidad. Entre otros, los virus SNV y ANDV son agentes causales de HPS. Sus síntomas se caracterizan por una fase prodómica febril, seguida de insuficiencia respiratoria y edema pulmonar. En los casos más graves el cuadro evoluciona hacia la acidosis láctica y el shock cardiogénico, que es la principal causa de muerte entre los pacientes hospitalizados. Ésta es la razón por la que muchos científicos prefieren llamar a la enfermedad Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (HCPS).

La transmisión de la infección de los roedores a las personas se cree que sucede principalmente a través de la inhalación de una mezcla aerosolizada del virus con saliva, orina o heces, más probable que el contacto directo con los roedores o el consumo de alimentos o agua contaminados. Una vez que la persona es infectada se inicia el periodo de incubación que en promedio dura entre 11 y 32 días para el virus SNV [48].

La enfermedad se divide según los síntomas en 4 fases empezando con el periodo prodómico llamado fase febril, y seguido por la fase cardiopulmonar y la fase diurética, para terminar con un periodo de convalecencia (Fig. (2.6)) [31, 48, 67, 70].

La primera fase, el prodromo febril, se caracteriza por fiebre, mialgia y malestar general, con una duración de entre 3 y 5 días en la mayoría de los pacientes. Otros síntomas como dolor de cabeza, mareos, anorexia, náuseas, vómitos o diarrea pueden también aparecer. La fase cardiopulmonar se inicia de manera repentina con el comienzo del edema pulmonar desarrollándose en un breve intervalo de tiempo (0-24h), y acompañado por tos seca y taquipnea. Los casos en los que la enfermedad tiene menor virulencia pueden necesitar únicamente oxígeno suplementario mientras que los casos más graves evolucionan rápidamente hacia un fallo respiratorio, que generalmente precede al shock. En estos casos, el paciente necesita intubación y ventilación mecánica. Además, se observa como las radiografías de pecho justo después del inicio de la fase cardiopulmonar son uniformemente anormales (Figura (2.7)) [57]. Otros síntomas son shock cardiogénico, acidosis láctica y hemoconcentración, pudiendo evolucionar rápidamente hacia un

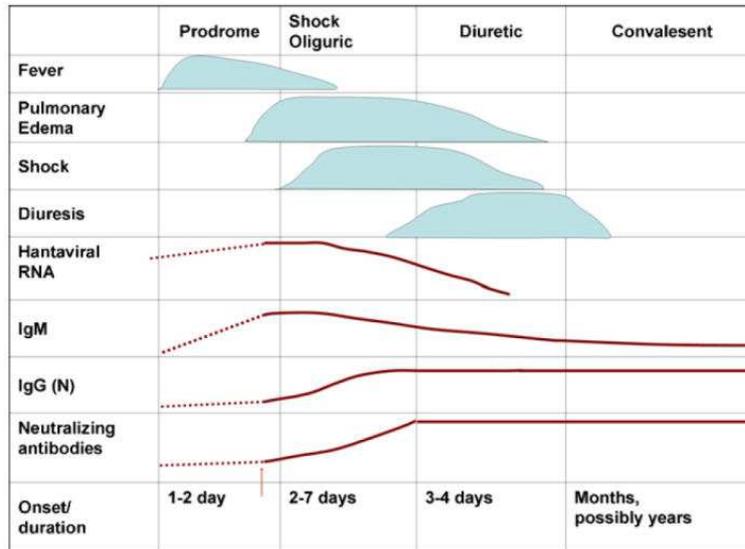


Figura 2.6: Evolución clínica de la enfermedad HPS [48].

shock profundo o hacía arritmias de manera que, en minutos o horas, los pacientes acaban muriendo. En estos casos graves es necesario la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), de modo que en su ausencia todos los pacientes mueren en un intervalo corto de tiempo después del inicio de la fase. La fase cardiopulmonar dura en promedio entre 2 y 4 días, alargándose en pacientes con ECMO.

Los pacientes que sobreviven entran en la fase diurética donde tiene lugar un rápido despeje del edema pulmonar, con la desaparición de la fiebre y el shock, junto a una diuresis espontánea. El periodo de convalecencia puede durar meses o años apreciándose síntomas de debilidad, fatiga y una capacidad de difusión gaseosa anormal en los pulmones.

2.4.1. Diagnóstico

Durante la fase prodrómica es casi imposible diferenciar la enfermedad HPS de entre otras enfermedades que presentan un cuadro de fiebre aguda. Es por tanto en la fase cardiopulmonar cuando por primera vez podemos identificar la enfermedad por sus síntomas en pacientes. La presencia de edema pulmonar junto a una revisión del frotis periférico son suficientes para un presunto diagnóstico, que es muy importante, crucial, debido a la rápida evolución de la enfermedad. Las pruebas serológicas específicas para el hantavirus identifican los anticuerpos IgG e IgM y permiten un diagnósti-

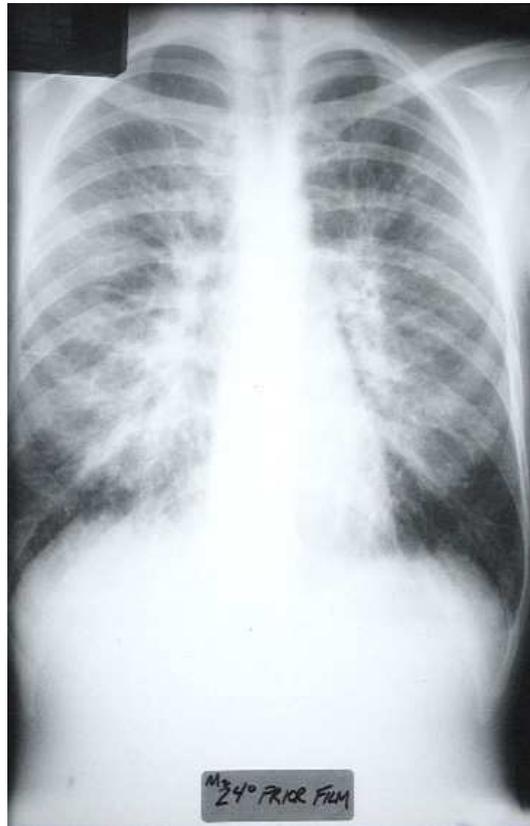


Figura 2.7: Radiografía de pecho correspondiente a un paciente enfermo de HPS. El paciente ha desarrollado un edema intersticial marcado con indistinción hilar, líneas B de Kerley. Cortesía del CDC.

co definitivo de la enfermedad HPS, que puede incluso ser diagnosticada al inicio del pródromo febril cuando aparecen por primera vez los anticuerpos IgG e IgM (Figura (2.6)). Las pruebas más comunes para detectar la infección por Hantavirus corresponden al ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y a la prueba por inmunoblot (SIA). La primera prueba fue desarrollada por el CDC.

2.4.2. Tratamiento

Por el momento no existe ninguna vacuna segura y efectiva contra el Hantavirus para el tratamiento del HPS, por lo que ninguna ha sido aprobada para su uso en EEUU. Para los pacientes que ya han contraído la enfermedad, la terapia antiviral con Ribavirin no parece arrojar resultados claros. Por todo ello, un presunto diagnóstico durante la fase cardiopulmonar (correcto en el 90% de los casos), es crucial para un rápido control clínico y

mantenimiento de los pacientes.

Mientras no halla un tratamiento o vacuna efectivo para combatir la enfermedad la mejor estrategia es la prevención, reduciendo lo más posible el contacto con roedores en los hogares y lugares de trabajo [23, 24].

Resumen

Las enfermedades emergentes y re-emergentes siguen siendo una de las principales causas de muerte, por lo que una buena prevención es necesaria, siendo crucial en aquellas enfermedades con el HIV/AIDS o el HPS para las cuales la ciencia todavía no ha descubierto una cura.

Como hemos visto en este capítulo el HPS es una enfermedad letal, con una tasa de mortalidad que se sitúa entorno al 40 %, y aunque en un primer examen parece que su impacto no es tan alarmante como el de otras enfermedades, ya se han encontrado casos de transmisión del virus entre personas en América del Sur. Estos factores agudizan la necesidad de anticipación y desarrollo de políticas de prevención ante futuras infecciones.

En esta primera parte de la tesis desarrollamos un nuevo marco teórico con el fin de capturar las características más importantes en la historia natural de la infección, que se resumen fundamentalmente en la interacción entre el ratón ciervo y el virus SNV. En particular nos vamos a centrar en los estudios desarrollados en el sur-oeste de EEUU, en donde el efecto de las variaciones climáticas extremas del fenómeno de El Niño es crucial para la aparición de la enfermedad HPS.

Capítulo 3

Relación entre el ratón ciervo y el virus SNV

3.1. Introducción

Durante las semanas que siguieron al descubrimiento de la enfermedad, los científicos del CDC desarrollaron un intenso estudio en busca del agente causante del HPS, las causas del contagio y la dinámica de la enfermedad. Los resultados de dicha investigación concluyeron que el causante de la enfermedad era un virus hasta entonces desconocido de la familia de los hantavirus, al que se le asoció el nombre de virus Sin Nombre (SNV). Este tipo de virus, descubierto en la guerra de Corea, reside principalmente entre roedores. En el caso del SNV, el ratón ciervo, el mamífero más extendido en Norte América, resultó ser el anfitrión principal del virus en la región de Four Corners donde la enfermedad fue descubierta.

El impacto de la enfermedad fue alarmante, con una tasa de mortalidad que se situó en el 70 % durante las primeras semanas. El desarrollo de métodos de tratamiento en esta primera etapa permitió estabilizar y mantener pacientes durante la crisis, reduciendo la tasa de mortalidad al 40 % donde permanece en la actualidad [102]. Sin embargo, todavía hoy una prevención eficaz constituye la mejor herramienta para combatir la infección ante la cual no tenemos tratamientos antivirales ni vacunas definitivas.

En este capítulo abordaremos la dinámica poblacional del ratón ciervo y su impacto en la infección, analizando las causas principales que llevaron al estallido de la infección en Four Corners e introduciremos brevemente los modelos matemáticos que describen de forma cuantitativa la infección.

3.2. Desarrollo histórico

A lo largo de las 2 últimas décadas diferentes estudios de campo han aportado datos sobre la dinámica poblacional del ratón ciervo y su relación con el virus SNV. En su artículo de 2002, Yates et al. presentan un resumen claro y conciso del estado de la investigación, motivado por el desarrollo histórico [102]. En esta sección recogemos buena parte de lo que allí se dice, e introduciremos brevemente los modelos matemáticos más relevantes presentes en la literatura.

Tras el descubrimiento del ratón ciervo como principal anfitrión del virus SNV se iniciaron estudios de campo con la intención de encontrar la relación entre la infección en humanos y la dinámica poblacional de los ratones. Estos estudios partieron de la hipótesis, establecida en la teoría epidemiológica clásica, que afirma que una mayor probabilidad de contagio y por tanto de casos de HPS se debe principalmente a un aumento de los contactos con riesgo de infección entre ratones y humanos. Investigadores de la Universidad de Nuevo Méjico pertenecientes al museo de biología del sur-oeste, junto al departamento de salud de Nuevo Méjico y el CDC iniciaron un estudio de campo con la intención de corroborar dicha hipótesis [25]. Los resultados confirmaron las previsiones, encontrando que el número de ratones infectados era significativamente mayor cerca de los hogares en donde se habían dado casos de HPS.

3.2.1. Hipótesis de la cascada trófica

En Junio de 1993 el Sevilleta LTER site en Nuevo Méjico se unió a la investigación aportando nuevos datos a través del programa Sevilleta LTER rodents, que recoge información acerca de la población de ratones ciervo y su entorno desde 1989 [64]. En la Figura (3.1) vemos en forma de diagrama de barras la evolución temporal en años, hasta 2001, de 3 de las variables más representativas: las precipitaciones, la vegetación y la densidad de ratones ciervo [64].

A partir de estos datos podemos trazar una correlación entre las variables de modo que se observa un fenómeno en cadena, en el cual las lluvias inducen el desarrollo de la vegetación y éste a su vez, el subsiguiente aumento del número de ratones. Esta hipótesis, que en este caso fue formulada en 1993, recibió el nombre de cascada trófica y permitió relacionar por primera vez las variaciones climáticas que generan los cambios en la afluencia de precipitaciones con la población de ratones a largo plazo [85, 86]. En concreto, los datos de Nuevo Méjico indican que el fenómeno de El Niño (El Niño-Southern Oscillation) es una de las causas más significativas de la variación

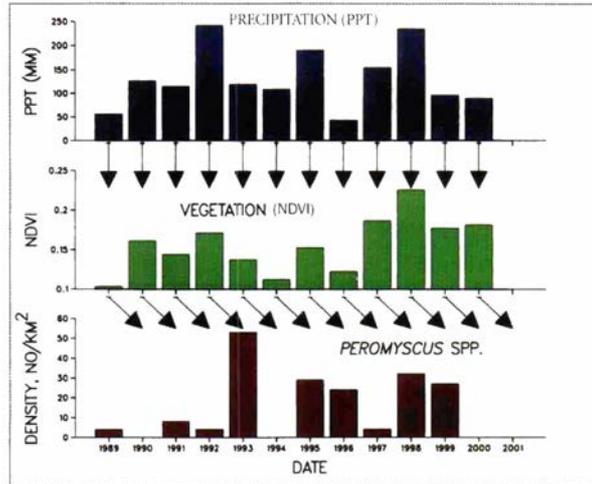


Figura 3.1: Diagramas de barras que representan para cada año, las precipitaciones, vegetación y densidad de *Peromyscus* spp. tomadas en el Sevilleta National Wildlife Refuge en Nuevo Méjico, y procedentes del Sevilleta Long Term Ecological Research (LTER). Las precipitaciones fueron recogidas durante el periodo otoño-primavera, mientras que la vegetación y la densidad de ratones se corresponden al mes de primavera [102].

de las precipitaciones entre las estaciones de otoño y primavera. Estas variaciones cíclicas pasan de periodos cálidos y húmedos correspondientes al Niño, a periodos fríos y secos característicos de la Niña.

Comprobada esta hipótesis, los científicos supusieron una relación directa entre el riesgo de infección en humanos y la población de ratones, tanto infectados como no infectados. Esta relación les permitía hacer predicciones de futuros brotes de HPS a partir de las variaciones de recursos en los ecosistemas, generadas por los fenómenos climáticos extremos y en concreto, en el caso del sur-oeste de EEUU, el fenómeno del Niño. La asociación entre los casos de HPS y el fenómeno de El Niño ha sido más tarde corroborada por Hjelle y Glass [43].

Una primera descripción matemática nos permite ver cuantitativamente esta relación. Se trata de la ecuación logística (ecuación (3.1)), que describe de manera sencilla la evolución de los ratones en función de 3 mecanismos: nacimientos, muertes naturales y competencia entre ellos. Los parámetros se corresponden con la tasa de nacimientos, a , la tasa de muertes naturales, b y la capacidad de carga, K . La capacidad de carga indica la cantidad de recursos que tienen los ratones en su entorno como agua, comida o buenas madrigueras; y con los que pueden proliferar.

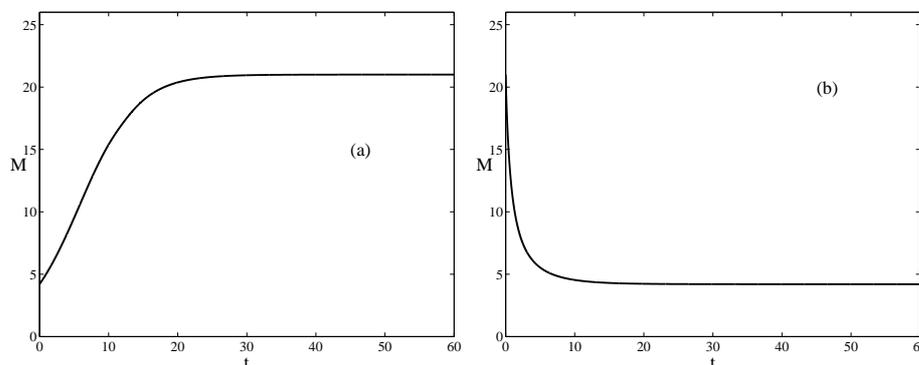


Figura 3.2: El efecto del fenómeno de El Niño en la ecuación logística. En (a), El Niño es representado con un valor alto de K igual a 15 mientras que la Niña en (b) con un valor bajo $K = 3$ que implica un descenso en el número de ratones. M representa la densidad de ratones ciervo.

Una rápida asociación entre la capacidad de carga y las variaciones climáticas nos permite ver la conexión existente entre ellas. De tal modo, las variaciones extremas como el fenómeno de El Niño afectan a los recursos modificando la capacidad de carga del modelo.

$$\frac{dM}{dt} = (b - c)M - \frac{M^2}{K} \quad (3.1)$$

En la Figura (3.2) podemos apreciar el efecto de K en la densidad de ratones. Cuando la capacidad de carga, K , es alta se produce una proliferación de ratones que evoluciona hasta saturar el sistema y alcanzar un valor estacionario. Del mismo modo, el descenso de K trae consigo una disminución del número de ratones de acuerdo con la hipótesis inicial de la cascada trófica.

El modelo que hemos introducido brevemente en estas líneas, en consonancia con la hipótesis de la cascada trófica, fue desarrollado inicialmente por P.F. Verhulst en 1838 basándose en el libro "Ensayo sobre el principio de población" de T. Malthus. En la actualidad, se aplica a otras poblaciones de seres vivos como una primera aproximación a su crecimiento y evolución. En concreto, en ratones ciervo se ha observado en laboratorio que la población sigue un crecimiento en forma de sigmoide característico de la ecuación logística [99].

El modelo tiene un estado estacionario estable, $M_{st} = K(b - c)$, caracterizado por los parámetros del sistema y en particular por la capacidad de

carga. Esta ecuación no lineal tiene solución analítica que, como en los casos experimentales, presenta forma de sigmoide.

$$M(t) = \frac{K(b-c)M(0)e^{(b-c)t}}{K(b-c)+M(0)(e^{(b-c)t}-1)} \quad (3.2)$$

3.2.2. Nuevo episodio del Niño

Con estas premisas se iniciaron en 1994 nuevos estudios de campo con el objetivo de validar la hipótesis de la cascada trófica. Las investigaciones tuvieron lugar en regiones cercanas a Four Corners, concretamente en los estados de Arizona, Nuevo Méjico y Colorado (Figura (3.3)), y a partir de 1995 también en el estado de Montana [4, 20, 30, 72, 84]. Durante los estudios se recopilaban datos relativos al ratón ciervo y a su relación con el virus SNV. Se midieron características tales como el sexo, el tamaño y el peso además de tomar muestras de sangre con la finalidad de contrastarlas a través del test ELISA y detectar anticuerpos IgG relacionados con el virus SNV [64].

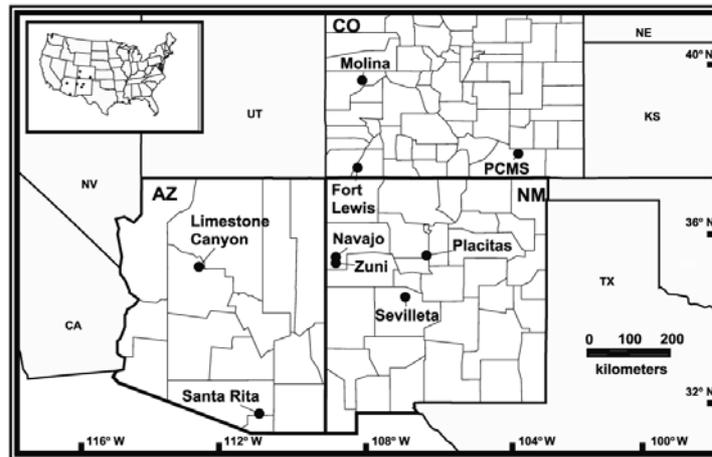


Figura 3.3: Mapa indicativo de los distintos sitios donde se han llevado a cabo estudios de campo correspondientes a los estados de Arizona, Nuevo Méjico y Colorado [72].

En 1997, la aparición de un nuevo episodio del Niño trajo consigo un aumento significativo en la población de ratones, en consonancia con las predicciones que basadas en las hipótesis anteriores preveían el aumento. Se pasó de un promedio de 1 ratón por hectárea a valores de casi 20 ratones por hectárea en varios lugares del estudio. Al mismo tiempo los test ELISA

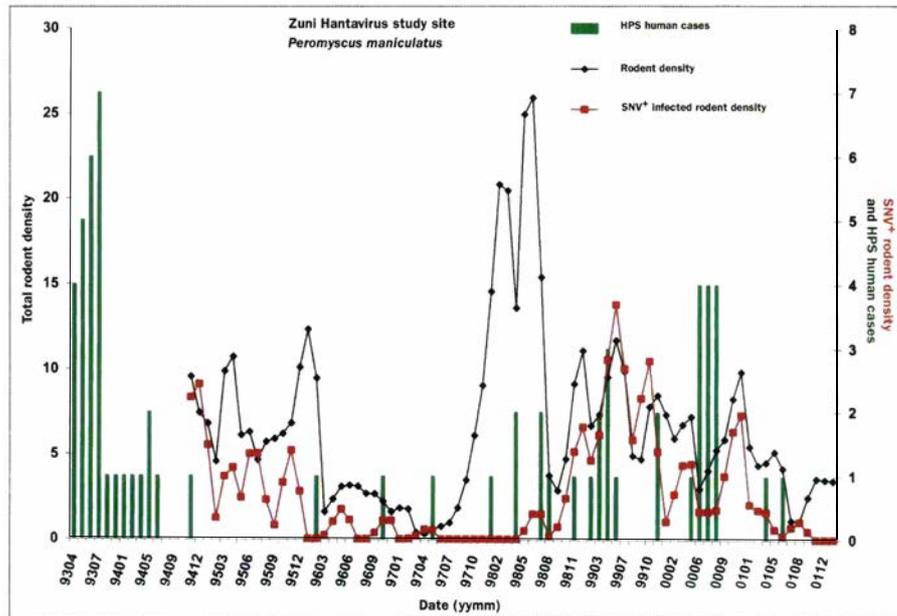


Figura 3.4: Historia natural correspondiente al impacto de la infección en el centro de estudio Zuni, Nuevo Méjico. La densidad de ratones ciervo se representa con rombos unidos por una línea negra, mientras que la densidad de ratones infectados se corresponde con los cuadrados y la línea roja. Los casos de enfermos por HPS están representados en diagrama de barras en color verde [102].

permitieron cuantificar el impacto del virus. Sorprendentemente la relación entre el número total de ratones y aquellos infectados y con anticuerpos IgG no seguía exactamente lo esperado. Los datos indicaban un retardo entre ambas variables que no podía ser explicando simplemente por una relación directa entre los ratones infectados y el total. De esta manera las investigaciones identificaban un nuevo tiempo de retardo, que venía a constatar la necesidad de comprender el papel de la infección.

En la Figura (3.4) podemos ver la evolución temporal que desde el inicio de los estudios y a lo largo de la década de los 90 describen el comportamiento de las 3 variables más significativas asociadas a la infección. En un diagrama de barras se representa el número de casos enfermos de HPS que está relacionado con la densidad de ratones, marcada con rombos, y en primera estancia con la densidad de ratones infectados, en cuadrados. El retardo temporal entre la explosión demográfica de ratones en la primavera de 1997 y su posterior infección, que acontece meses después, se observa también a partir del otoño de 1998 cuando la población de ratones disminuye drásticamente al mismo tiempo que la infección persiste en valores altos. Esta característica

podría ser explicada por la hipótesis “delayed density-dependent” que asegura que la población después de la época reproductiva determina de forma proporcional la infección en la siguiente estación reproductiva [72].

3.2.3. La infección en el ratón ciervo

Los distintos estudios, iniciados para verificar la hipótesis de la cascada trófica, vinieron a cubrir la falta de información existente sobre los mecanismos de transmisión de la infección [4, 19, 20, 30, 72, 71]. Una de las primeras investigaciones, publicada en 1997, señala la importancia de la transmisión horizontal del virus SNV a lo largo de la vida de los ratones, así como de su posible estructura en edades, descartando una transmisión vertical a través del material genético [71].

A medida que se iban conociendo más datos y se verificaba el papel que juega la transmisión horizontal se ahondaba en su descripción. Los distintos trabajos apuntaban a las luchas o encuentros agresivos que tienen lugar entre ratones como la principal causa de contagio.

Merece la pena destacar que el virus SNV no afecta de forma aparente, por lo menos no le causa enfermedad conocida al ratón ciervo que se piensa ha coevolucionado junto al virus desde hace millones de años de acuerdo con su historia natural [102]. A este respecto Douglass et al. han encontrado que el peso corporal se desarrolla más lentamente en ratones recién infectados [29]. Sin embargo, puede que sea necesario volver a considerar esta idea a la luz de nuevos estudios que afirman que los hantavirus tienen aproximadamente una edad de 900 años y exhiben una rápida evolución a corto plazo [88, 89]. Por lo tanto, por una u otra razón, el virus se comporta como una etiqueta que nos permite diferenciar y clasificar a los ratones entre aquellos infectados y aquellos que no lo están.

Con estos ingredientes, en 2002 Abramson y Kenkre propusieron un modelo matemático de 2 variables (ecuaciones (3.3)) que ponía en relación la densidad de ratones con la densidad de ratones infectados [6]. Este modelo distingue entre ratones infectados, M_I , y el resto, M_S , susceptibles de ser infectados. Su evolución temporal, en consonancia con la ecuación logística, incluye un término de contagio que describe las luchas entre ratones.

El estudio del modelo revela una transición entre 2 estados finales o estacionarios en función de la capacidad de carga, K , y en última instancia de las variaciones climáticas extremas como el fenómeno de El Niño. De modo que cuando K es mayor que un valor crítico, K_c , tiene lugar la infección de la

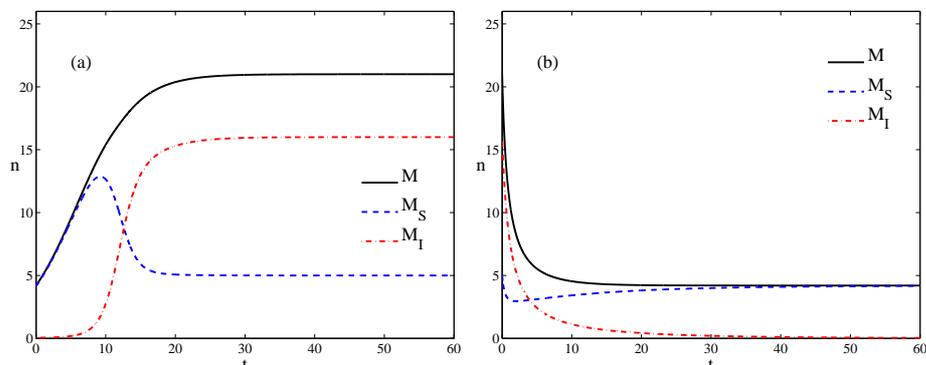


Figura 3.5: Simulaciones numéricas del modelo AK correspondientes al fenómeno del Niño. En (a), donde $K > K_c$ se observa infección ($K = 15$), mientras que en (b), $K < K_c$ y la infección desaparece ($K = 3$).

población y el subsiguiente riesgo para la salud pública. Mientras que cuando $K < K_c$, se produce la desaparición del virus. Estos 2 escenarios concuerdan con el efecto del Niño, $\uparrow K$, capaz de inducir la infección, y el de la Niña, $\downarrow K$, que mantendría el valor de la capacidad de carga por debajo del valor crítico y la población libre de la infección (Figura (3.5)).

$$\begin{aligned}\frac{dM_S}{dt} &= bM - cM_S - \frac{M_S M}{K} - aM_S M_I \\ \frac{dM_I}{dt} &= -cM_I - \frac{M_I M}{K} + aM_S M_I\end{aligned}\tag{3.3}$$

En una segunda revisión encontramos nuevos detalles que profundizan en las descripciones anteriores, y que nos permiten postular algunas hipótesis o aproximaciones que van a desembocar en un nuevo modelo [90]. Los artículos de Mills et al. de 1999 y Calisher et al. de 2007 [21, 72] aportan nueva información sobre los mecanismos de contagio entre ratones y su distribución en términos de edad o tamaño. En Mills et al. los datos recogidos a lo largo 3 años de estudios de campo revelan una estructura en edades en función de la capacidad de contagio. Además, sugieren que los ratones jóvenes no contraen el virus, que es transmitido entre los ratones adultos a través de luchas entre ellos. En el segundo artículo, Calisher et al. subrayan la importancia de esta hipótesis, basándose para ello en los datos representados en la Figura (3.6). En ella se dibuja en diagramas de barras las distribuciones tanto de anticuerpos como de heridas y cicatrices visibles recogidas a partir de los ratones ciervo capturados durante los años comprendidos entre 1994-2004. En el eje horizontal se indica el peso de los ratones, que se dividen en clases de acuerdo con su edad. De modo que la horquilla entre 0-10g representa a los

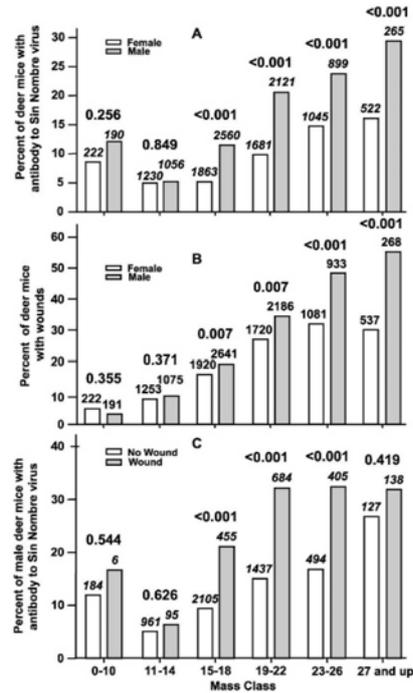


Figura 3.6: Porcentaje de ratones ciervo con anticuerpos contra el virus SNV (a), con heridas o cicatrices detectables (b) y con anticuerpos con o sin heridas (c). Representados en relación a sus masas. Datos recogidos durante el periodo comprendido entre 1994 y 2004 en Arizona, Colorado, Montana y Nuevo Méjico. El número de ratones estudiados junto a la probabilidad (test de Fisher), se indican encima de cada barra [21].

ratones más jóvenes mientras que los ratones de mayor edad están incluidos en el intervalo que va desde los 27g en adelante. El paso de joven a adulto tiene lugar entre las clases 15-18g y 19-22g. En el primer panel, A, donde se describe el porcentaje de ratones ciervo con anticuerpos, identificamos 2 regiones diferentes. Mientras que la evolución de anticuerpos en jóvenes no sigue una tendencia definida, la evolución en adultos es claramente monótona creciente e incluso lineal. Esta diferencia sugiere un comportamiento distinto entre jóvenes y adultos.

El porcentaje de ratones con heridas y cicatrices visibles está representado en el panel B. Éste indica un aumento creciente con la edad que puede ser fruto de la acumulación en el tiempo, observándose una correlación positiva entre el porcentaje de ratones con heridas y cicatrices visibles, y el de ratones con anticuerpos. Además, en el panel C vemos como en las 6 clases de pesos existentes los ratones macho que tienen cicatrices o heridas presentan una mayor prevalencia de anticuerpos frente a aquellos que no tienen heridas

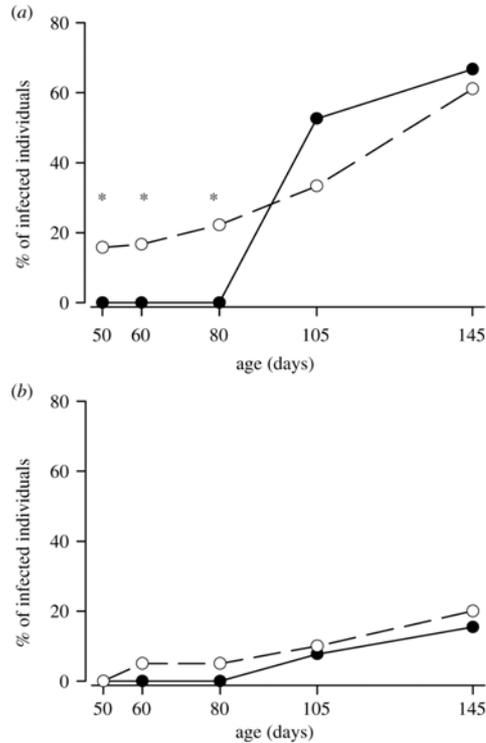


Figura 3.7: Efecto de los anticuerpos maternos para una población de topillo rojo en laboratorio. MatAb+, se corresponde con la línea continua y MatAb- con la línea discontinua. En (a) representamos la hembras mientras que en (b) los machos. Los astériscos indican diferencias significativas entre ambos grupos MatAb [50].

ni cicatrices. Sin embargo, la prevalencia de ratones macho con anticuerpos, entre heridos y no heridos, no difiere significativamente ni en la infancia ni en la juventud, como tampoco en la vejez.

A la luz de los datos representados en la Figura (3.6) se observan 2 regiones distintas que sugieren diferencias entre 2 etapas vitales del ratón ciervo, correspondientes al antes y al después del paso a la edad adulta. Además, las luchas entre ratones parecen jugar un papel relevante en el contagio de los ratones adultos, si bien no es claro entre los jóvenes. En consecuencia otros mecanismos deberían explicar la diferencia de comportamiento observado durante la niñez y la juventud en el porcentaje de ratones con anticuerpos.

Los estudios de Mills et al. y Calisher et al. resaltan la importancia de los anticuerpos maternos como fuente de protección ante el virus en estas primeras etapas, que en consecuencia no provendrían de la infección por el

virus SNV. Esta explicación está de acuerdo con los estudios experimentales sobre anticuerpos maternos en roedores llevados a cabo en laboratorio [14, 40, 50]. En particular, como se ve en la Figura (3.7), Kallio et al. han estudiado el efecto de los anticuerpos en una población de topillo rojo, reservorio del hantavirus Puumala (PUUV), concluyendo que existe una protección de los anticuerpos maternos frente al virus, que en este caso tiene una duración de entre 8 y 12 semanas [50]. Este efecto también ha sido observado fuera del laboratorio [49]. En particular, para el ratón ciervo, el intervalo de protección está en consonancia con el tiempo que tarda en alcanzar la madurez, estimado entre las 8 y 10 semanas [26].

Estas consideraciones profundizan en los mecanismos que describen la relación entre el ratón ciervo y el virus SNV, y son hipótesis actuales que deben ser contrastadas a través de experimentos de campo [18]. Sin embargo, y a falta de estos estudios, esta tesis sigue un camino alternativo e intenta contrastar las hipótesis desde un punto de vista teórico. De esta manera nos proponemos describir las propiedades más importantes del proceso a largo plazo e inferir otras nuevas con el objetivo de validarlas experimentalmente. En esta dirección desarrollamos un primer modelo fenomenológico de acuerdo con los modelos y razonamientos desarrollados a lo largo de este capítulo.

Resumen

Los datos recogidos en los estudios de campo vienen a clarificar la relación entre la población de ratones ciervo y el virus SNV en el proceso de infección. En particular destacamos la susceptibilidad de los ratones al virus, que está en relación con la edad y la luchas que tienen lugar entre ellos y que actúan como elemento de transmisión de la infección. Además, a falta de resultados experimentales concluyentes, las distintas hipótesis introducidas son discutidas teniendo en cuenta modelos matemáticos sencillos.

En los capítulos siguientes estudiaremos el papel de la edad en la transmisión del virus y explicaremos, a través de un nuevo modelo, la relación entre el fenómeno de El Niño y la población de ratones. En particular el retardo temporal observado entre la población y la infección. Como corolario final, estudiamos el modelo con la intención de reducir el impacto del virus SNV entre las personas, como posible herramienta de prevención.

Capítulo 4

Modelo

4.1. Introducción

El virus SNV no sólo se transmite entre los ratones ciervo a través de luchas entre ellos, sino que también se transmite al inhalarse en una mezcla aerosolizada con saliva, orina o heces. Las dinámicas de estos mecanismos de transmisión son complejas, habiéndose observado distintos escenarios en función de factores como el estado de la infección en las madres, la exposición inicial al virus, el género, la edad (masa), los cambios estacionales, el tamaño medio de la población o las diferencias específicas del hábitat en el que viven. Además, la dinámica de la población podría también depender entre otras cosas del género, el estado de infección o el desarrollo inicial de los ratones. La complejidad en la relación entre todos estos factores dificulta en gran medida el estudio de la infección, de modo que resulta necesario aproximar el sistema a los factores más relevantes, con los que si podemos construir modelos matemáticos plausibles. Un primer intento en esta dirección lo constituye el modelo de Abramson y Kenkre (modelo AK) [6]. En él, la propagación del virus tiene lugar a través de luchas o encuentros agresivos entre ratones, de manera que la población de ratones queda totalmente determinada por 2 variables en función de la infección. Este modelo fenomenológico permite describir, como se ha dicho en el capítulo anterior, la aparición y propagación de la infección a partir de la capacidad de carga, K , y en última instancia las variaciones climáticas extremas del fenómeno de El Niño.

El modelo que vamos a tratar en este capítulo considera, al igual que el modelo AK, la transmisión del virus a través del contacto entre ratones. Tiene como novedoso una división de la población en términos de la edad y el riesgo de contagio, y profundiza en la descripción de las características principales de la infección como el retardo en la aparición del brote o su posterior persistencia [90]. Estos retardos temporales, observados en los estudios de campo, son explicados de manera sencilla por el modelo como veremos a

continuación.

En la primera sección describimos el modelo, introducido en el capítulo anterior, dejando su análisis para las secciones siguientes. De modo que primero de forma analítica y luego a través de simulaciones numéricas, analizamos los escenarios más relevantes en la historia natural de la infección en Four Corners. Concluimos el capítulo incluyendo una propuesta para reducir la infección, así como una comparación entre los modelos existentes.

4.1.1. Modelo

Introducir un modelo nuevo en la literatura no siempre es una tarea fácil y requiere, entre otras cosas, que el modelo esté motivado por conceptos claros y plausibles. Además, la descripción matemática que hace de soporte a los conceptos, más cualitativos, debe ajustarse lo más posible al sistema en cuestión. En esta tesis partimos, en primera estancia, de una descripción en forma de ecuaciones diferenciales como marco para la evolución del sistema, beneficiándonos de la gran cantidad de herramientas matemáticas existentes para su estudio. Si bien, la naturaleza continua de las variables es un límite superior o aproximado de una realidad discreta y finita, como comprobaremos más adelante en la tesis.

Con este modelo vamos a ir un paso adelante para profundizar, a partir de las investigaciones de campo, en el conocimiento de la infección en ratones ciervo. En particular, no sólo incorporamos al modelo el hecho de que la transmisión del virus SNV es horizontal, i.e., que los ratones nacen libres del virus. Sino que además estudiamos como esta transmisión puede estructurarse en edades.

En esta dirección observamos que, aunque los ratones pueden infectarse aún siendo crías [18], la mayoría de ratones jóvenes no tienen el virus, que generalmente es contraído en la etapa adulta a través del contacto, en forma de luchas entre ellos. Este periodo libre de infección es consecuencia de diversos factores, entre los que encontramos la protección pasiva y temporal de los anticuerpos maternos y la falta de exposición al virus en ratones jóvenes. El modelo recoge estas ideas a través de una división en edades entre jóvenes y adultos, que va a jugar un papel relevante en la dinámica de la infección a largo plazo [90].

El modelo describe por separado a los jóvenes y a los adultos. En concreto consideramos 3 variables: M_Y que se refiere a la densidad de ratones jóvenes, libres del virus, M_{As} a la densidad de adultos susceptibles de infectarse y

M_{Ai} a la densidad de adultos infectados. Estas variables evolucionan relacionándose entre si en la forma descrita por los siguientes procesos: nacimientos, muertes, competencia por los recursos, contagio de la infección y maduración de los ratones jóvenes en adultos susceptibles. De ellos, destacamos 3 de sus características principales.

1. Los ratones jóvenes, sexualmente maduros, contribuyen de igual forma que los adultos al término de nacimiento. Esta hipótesis se basa en datos biológicos que indican que, en valor medio, el periodo libre de infección dura mas que el tiempo que tarda en alcanzarse la madurez sexual, y es del mismo orden que el tiempo en el cual se alcanza el peso y tamaño adulto. Esta idea obviamente implica que M_Y representa a los jóvenes sexualmente maduros y no a los neonatos.
2. El término de maduración describe como los jóvenes pasan a la edad adulta y se vuelven susceptibles a contraer el virus. De esta manera, los ratones que entran en la juventud en $t - \tau$ y alcanzan la madurez en t , son susceptibles al virus.
3. El virus sólo se transmite entre adultos, de acuerdo con la hipótesis inicial del periodo libre de infección.

El modelo que proponemos viene descrito por el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_Y}{dt} &= bM - cM_Y - \frac{M_Y M}{K} - be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) \\
 \frac{dM_{As}}{dt} &= be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) - cM_{As} - \frac{M_{As} M}{K} - aM_{As} M_{Ai} \\
 \frac{dM_{Ai}}{dt} &= -cM_{Ai} - \frac{M_{Ai} M}{K} + aM_{As} M_{Ai}
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

En él, M se corresponde con la densidad total de ratones mientras que a , b , c , K , γ y τ son parámetros positivos relacionados con los procesos: b y c representan la tasa de nacimientos y muertes respectivamente, K es la capacidad de carga, a la tasa de transmisión del virus y por último γ indica el factor de riesgo y τ el tiempo de maduración, ambos relativos al proceso de maduración. La función que describe el riesgo o dificultad para llegar a la madurez tiene aquí forma exponencial, de acuerdo con la propuesta de Aiello y Freedman [9]. Sin embargo cualquier otra función que se comporte de manera similar lleva a las mismas conclusiones.

Finalizamos la sección considerando la relajación de alguna de las hipótesis iniciales. En concreto, la contribución de los ratones jóvenes al término de nacimiento, de manera que no todos los ratones jóvenes son sexualmente maduros. Si suponemos una tasa de nacimientos, b_Y , entre los ratones jóvenes, las simulaciones numéricas resultantes arrojan una dependencia significativa respecto a b_Y . Sin embargo, y a medida que b_Y se aproxima a b , los resultados cualitativos se conservan y la hipótesis inicial se vuelve más robusta.

4.2. Desarrollo analítico

La suma de las 3 ecuaciones que forman el modelo nos devuelve a la ecuación logística, que como ya hemos visto, describe la evolución de la población de ratones en laboratorio [99]. Además, cuando la tasa de nacimientos, b , es mayor que la tasa de muertos, c , la ecuación logística desarrolla un estado estacionario estable y finito.

$$M_{st} = K(b - c) \quad (4.2)$$

A partir de esta expresión obtenemos los estados estacionarios o puntos fijos del modelo. En este caso son 4 estados estacionarios, de los que inmediatamente descartamos 2 por ser irrelevantes en nuestro estudio del sistema. Se trata de los estados estacionarios correspondientes a la ausencia de ratones ($M_Y = M_{As} = M_{Ai} = 0$) y a un valor negativo, no realista, de la infección ($M_{Ai} < 0$). Los otros 2 estados estacionarios que nos interesan están representados en las expresiones (4.3) y (4.4). Ambos son muy similares, con las mismas densidades de ratones jóvenes y adultos, diferenciándose únicamente en el estado de la infección. De modo que mientras que en la expresión (4.3) no hay ningún ratón infectado, la expresión (4.4) describe a un estado con infección, i.e., un valor finito de ratones infectados.

$$\begin{aligned} M_Y &= M_{st}(1 - e^{-\gamma\tau}) \\ M_{As} &= M_{st}e^{-\gamma\tau} \\ M_{Ai} &= 0 \end{aligned} \quad (4.3)$$

$$\begin{aligned} M_Y &= M_{st}(1 - e^{-\gamma\tau}) \\ M_{As} &= \frac{b}{a} \\ M_{Ai} &= M_{st}e^{-\gamma\tau} - \frac{b}{a} \end{aligned} \quad (4.4)$$

Un análisis lineal de la estabilidad de los puntos fijos revela una bifurcación transcítica en función de la capacidad de carga K [65, 95]. En el apéndice (A) estudiamos esta transición, cuyo valor crítico, K_c , viene dado por:

$$K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)} \quad (4.5)$$

El estudio de estabilidad a partir de los autovalores indica que cuando $K > K_c$ el sistema evoluciona hacia el estado estacionario con $M_{Ai} > 0$ (ecuación (4.4)), mientras que cuando $K < K_c$ la infección desaparece, $M_{Ai} = 0$ (ecuación (4.3)). Visto de otro modo, cuando el número de ratones alcanza un valor estacionario superior a $\frac{be^{\gamma\tau}}{a}$ tiene lugar un brote de infección.

El fenómeno de El Niño, con sus oscilaciones periódicas entre el Niño y la Niña es, como hemos visto en la hipótesis de la cascada trófica, suficiente para explicar la alternancia de escenarios, entre periodos con mayor índice de infección y riesgo para la salud pública, y periodos en los que la infección desaparece y el riesgo se minimiza.

4.2.1. Dinámica transitoria

El retardo temporal, que hemos introducido en el modelo a través del proceso de maduración, no depende de las características del entorno si bien juega un papel predominante en la dinámica, dividiendo la evolución del sistema en una primera etapa o transitorio y un estado final.

Es posible estudiar el sistema en el transitorio asumiendo que en el intervalo $(-\tau, 0)$ la capacidad de carga toma el valor K_a , y que la solución ha alcanzado el estado estacionario. Además, sabemos que el sistema se relaja a un valor estacionario, y en concreto M a través de la ecuación logística, lo hace en un tiempo finito $t_0 \sim \tau$. Sustituyendo $M_{st}(t - \tau) = K_a(b - c)$ y $M_{st}(t) = K(b - c)$ en el modelo, obtenemos los estados a los que tiende el sistema en el transitorio.

$$\begin{aligned} M_Y &= (b - c)(K - K_a e^{-\gamma\tau}) \\ M_{As} &= K_a(b - c)e^{-\gamma\tau} \\ M_{Ai} &= 0 \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned}
M_Y &= (b - c)(K - K_a e^{-\gamma\tau}) \\
M_{As} &= \frac{b}{a} \\
M_{Ai} &= (b - c)K_a e^{-\gamma\tau} - \frac{b}{a}
\end{aligned} \tag{4.7}$$

El parámetro K_a determina la estabilidad de las soluciones de modo que, como hicimos antes para las soluciones en el estado estacionario, desarrollamos una aproximación lineal para el estudio de la estabilidad encontrando una bifurcación transcítica con un valor crítico $K_a = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)}$ que, curiosamente, coincide con K_c (apéndice (A)).

En las expresiones (4.6) y (4.7), aparece un límite inferior al valor de $\gamma\tau$ como consecuencia de que ambas expresiones no pueden tener valores negativos en el número de ratones jóvenes, lo que no sería realista. Para evitar ésto, introducimos un límite biológico $M_Y \geq 0$.

$$(\gamma\tau)_{min} = \ln \left(\frac{K_a}{K} \right) \tag{4.8}$$

4.3. Estudio numérico: escenarios

Las variaciones en el número de ratones ciervo, como consecuencia de las condiciones climáticas, son interpretadas a la luz del modelo como modificaciones en los parámetros K y γ , de acuerdo con la hipótesis de la cascada trófica. Además, siguiendo la evolución natural de los ratones ciervo recogida a lo largo de la década de los años 90 en los estudios de campo alrededor de Four Corners (ver Figura (3.4) en capítulo (3)), proponemos 3 escenarios que resumen los periodos más significativos.

1. Escenario A: $K > K_c > K_a$
2. Escenario B: $K_a > K_c > K$ y $K_c > K_a > K$
3. Escenario C: $K_a > K > K_c$

Para analizar la evolución temporal del sistema resolvemos el modelo numéricamente. Los valores de los parámetros son escogidos de manera que o bien son similares a otros modelos de la literatura [6, 7, 8, 32] o bien se ajustan a los datos biológicos [26, 40, 50, 96]. En las simulaciones $a = 0,4$, $b = 2$, $c = 0,6$ y $\tau = 2$ con K y γ variables. El valor de τ , introducido por primera vez en este modelo, se ha estimado a partir de los datos biológicos

que indican que el ratón ciervo alcanza el peso y el tamaño adulto, tiene su primera camada, alcanza la madurez sexual y se dispersa para establecerse en su propia madriguera alrededor de 1-3 meses [26, 96]. Además, la protección pasiva de los anticuerpos maternos en roedores tiene una prevalencia de 1,5 a 3 meses [40, 50]. De esta manera un rango válido para τ de entre 1 y 3 meses parece razonable. Es importante resaltar que el comportamiento cualitativo del modelo es robusto e independiente del valor particular de τ . Finalmente, la condición inicial en el intervalo $(-\tau, 0)$ describe un estado estacionario anterior para los parámetros K_a y γ_a .

4.3.1. Escenario A: $K > K_c > K_a$

En este primer escenario el sistema parte de condiciones ambientales duras o difíciles, que han generado la desaparición de la infección y la reducción, a valores mínimos, del número de ratones.

La variaciones climáticas extremas del fenómeno de El Niño, y en este escenario corresponden a el Niño, inducen cambios significativos en la capacidad de carga, K , que toma valores por encima de K_c , permitiendo que el sistema se recupere. Ésto genera una explosión demográfica del número de ratones, fundamentalmente de los ratones jóvenes que después de un tiempo τ se convierten en adultos susceptibles de infectarse con el virus. A partir de este tiempo τ empieza a crecer el número de ratones infectados generándose un brote de infección y haciendo saltar las alarmas ante la posibilidad de que se den nuevos casos de HPS (Figura (4.1)).

En la Figura (4.1) claramente se observa un retardo temporal entre el aumento de la densidad de ratones y el brote de la infección. Este comportamiento, característico de este escenario, está en consonancia con los datos de campo recogidos en [102], en concreto con el efecto del Niño durante los periodos de 1993 y 1997-1998.

4.3.2. Escenario B: $K_a > K_c > K$ y $K_c > K_a > K$

En este caso, el sistema proviene de un periodo con condiciones ambientales favorables en el que ha tenido lugar un brote de infección, y debido al efecto de la Niña evoluciona hacia un valor de K por debajo de K_c . En los primeros momentos, caracterizados por un tiempo τ , la dinámica transitoria genera una rápida reducción del número de ratones jóvenes al tiempo que mantiene el número de ratones infectados. En consecuencia, la relación entre la densidad de ratones infectados y la densidad total de ratones aumenta significativamente, manteniendo el riesgo de infección en humanos durante

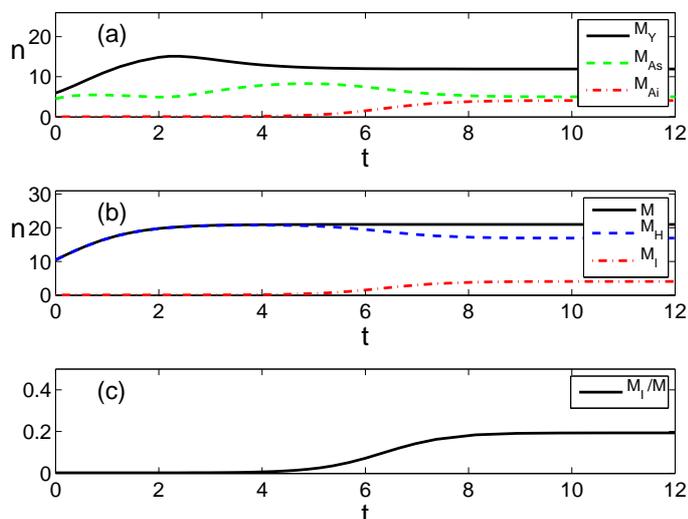


Figura 4.1: Escenario A. Evolución temporal de la densidad de ratones para $K = 15$ y $\gamma = 0,42$ ($K_c = 8,27$). La condición inicial para la capacidad de carga es $K_a = 7,5$, mientras que las distintas densidades toman los valores $M_Y = 5,96$, $M_{AS} = 4,50$, $M_{Ai} = 0,02$ (cerca de la solución estacionaria (ecuación (4.3))). El tiempo se mide en meses. En (a), M_Y se corresponde con los ratones jóvenes, M_{AS} con los ratones adultos susceptibles y M_{Ai} con los adultos infectados. En (b), vemos como la densidad de ratones sigue la ecuación logística, y se relaja rápidamente al estado estacionario. M_H se refiere a los ratones no infectados, $M_Y + M_{AS}$, mientras que M_I a los infectados; finalmente, en (c) representamos el ratio entre ratones infectados y la población total, donde se aprecia fácilmente el brote de infección.

el tiempo que dura este periodo. Pasado un tiempo τ , la solución transitoria evoluciona hasta alcanzar el estado estacionario $M_{Ai} = 0$, descrito en la expresión (4.3) (Figura (4.2)).

Este fenómeno de persistencia en la infección puede reducirse e incluso desaparecer si la tasa de supervivencia de los ratones jóvenes en el proceso de maduración disminuye, lo que en el modelo se corresponde con un aumento del valor de γ . En este caso, K_c varía cumpliendo la condición $K_c > K_a > K$, de manera que el sistema evoluciona rápidamente hacia la desaparición de la infección, como se observa en la Figura (4.3). A la luz de los casos de HPS observados en humanos podemos interpretar el periodo que sucede al efecto del Niño en los años 1997-1998 como un fenómeno de persistencia de acuerdo con este escenario.

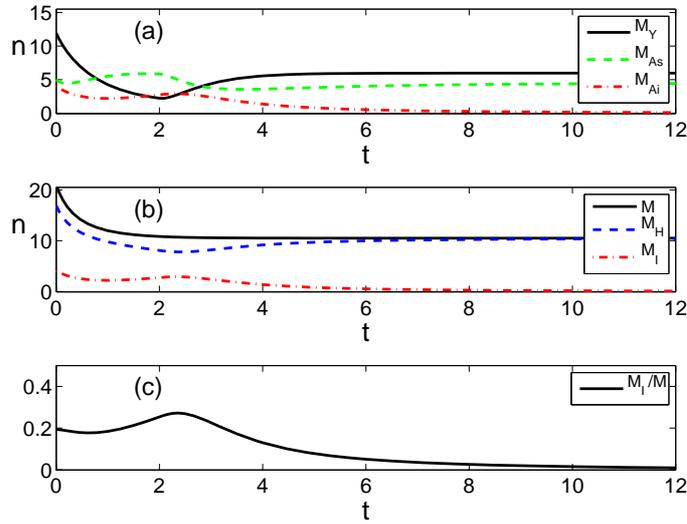


Figura 4.2: Escenario B. Evolución temporal de la densidad de ratones para $K = 7,5$ y $\gamma = 0,42$ ($K_c = 8,27$). El sistema evoluciona a partir del escenario A, en donde $K_a = 15$ y $M_Y = 11,93$, $M_{As} = 5,00$, $M_{Ai} = 4,06$. La descripción general de los diferentes paneles se corresponde con la Fig. (4.1).

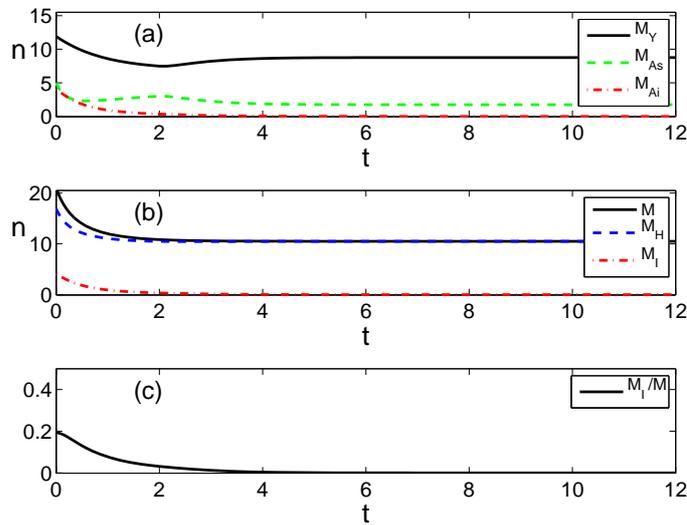


Figura 4.3: Escenario B, en donde se ha aumentado el parámetro γ . Representamos la evolución de ratones para los valores $K = 7,5$ y $\gamma = 0,9$ ($K_c = 21,6$). El sistema proviene del escenario A con la condición inicial de $K_a = 15$, $\gamma = 0,42$ y $M_Y = 11,93$, $M_{As} = 5,00$, $M_{Ai} = 4,06$. La descripción general de los diferentes paneles se corresponde con la Fig. (4.1).

4.3.3. Escenario C: $K_a > K > K_c$

Si las condiciones ambientales se suavizan, de manera que K toma valores por encima de K_c , la población de ratones infectados no desaparece para tiempos largos. Este escenario está en consonancia con el efecto que, sobre la población de ratones, tuvieron el monzón y el posterior invierno suave en el año 1999 [102]. Como vemos en la Figura (4.3), el sistema evoluciona hacia un valor estacionario con $M_{Ai} \neq 0$ (expresión (4.4)), después de un periodo intermedio de persistencia similar al escenario B.

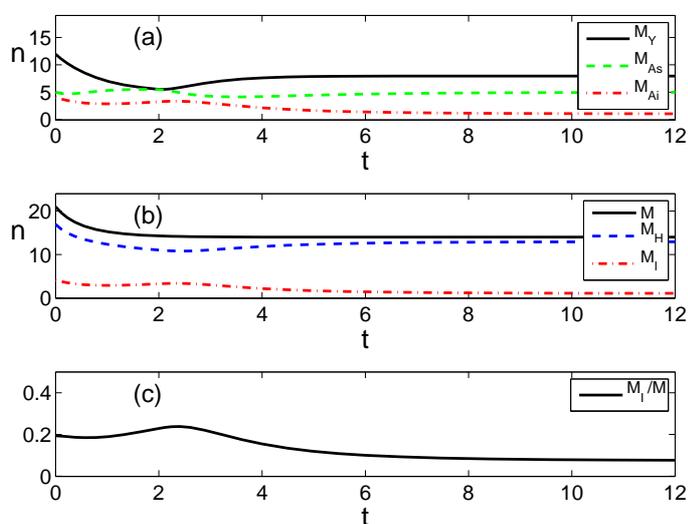


Figura 4.4: Escenario C. Evolución temporal de la densidad de ratones para los parámetros $K = 10$ y $\gamma = 0,42$ ($K_c = 8,27$). El sistema proviene del escenario A donde $K_a = 15$ y $M_Y = 11,93$, $M_{As} = 5,00$, $M_{Ai} = 4,06$. La descripción general de los diferentes paneles se corresponde con la Fig. (4.1).

4.3.4. Historia natural de la infección

Los escenarios A, B y C que acabamos de introducir describen los periodos más significativos observados en la interacción entre las variaciones climáticas, el ratón ciervo y el virus SNV, de modo que caracterizan la historia natural de la infección a lo largo de la década de los 90 en el sur-oeste de EEUU (ver Figura (3.4) en el capítulo (3)). Después de conocer y desarrollar cada uno de los escenarios, comparamos el modelo con los datos experimentales.

En la Figura (4.5) identificamos claramente 2 intervalos con un alto riesgo de contagio, con el consiguiente riesgo para la salud pública. Esta carac-

terística está recogida en el escenario A que, como ya sabemos, modela los periodos marcados por el efecto del Niño que en este caso se corresponden con los años 1993 y 1997-1998. El carácter cíclico del fenómeno de El Niño nos recuerda el papel de la Niña en el proceso histórico, cuya influencia ha sido crucial en el rápido descenso de la población de ratones infectados, llegando incluso a valores cercanos a 0, y que hemos descrito a través de los escenarios C y B.

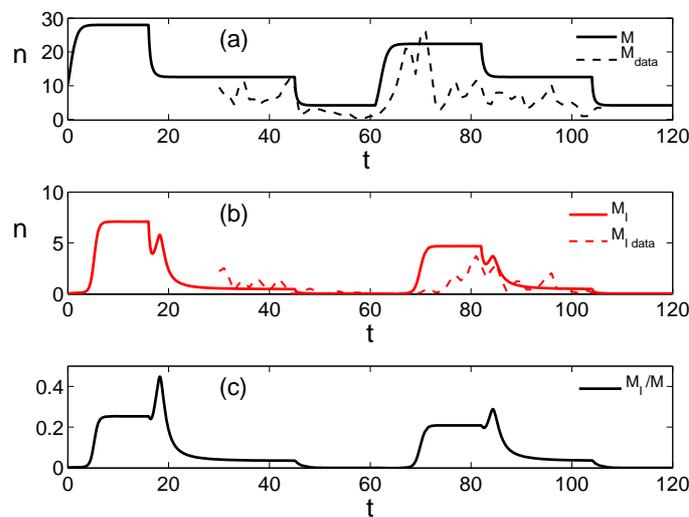


Figura 4.5: Una sucesión plausible de escenarios ejemplifica la historia natural de los ratones. El eje horizontal representa el tiempo medido en meses, que se divide en 6 intervalos de distinta duración. Los escenarios se ordenan según el patrón (de izquierda a derecha) ACBACB. Las curvas discontinuas en los paneles (a) y (b) representan los datos de campo recogidos en [102], que se corresponden con los procesos que tuvieron lugar en la década de 1990 en el sur-oeste de EEUU.

Además, las investigaciones de campo revelan que la relación entre M y M_I en el brote de la infección y su posterior desaparición, presenta un retardo temporal que está recogido, en este estudio, en los escenarios A y B. Es interesante notar que a pesar de la simplicidad del modelo, y de la inevitable dispersión de los datos experimentales, nuestros resultados son compatibles con los datos experimentales publicados por Yates et al., correspondientes a los brotes de infección ocurridos en 1993 y 1997-1998 [102].

4.4. Control de la infección

Este modelo describe la evolución de una única población, la de ratones ciervo, sin considerar el efecto de la interacción con otras especies. Sin embargo, es posible que esta interacción pueda afectar a la dinámica de la infección. En concreto, consideramos el papel de los depredadores en los ratones jóvenes [22], que puede estudiarse en el modelo sin necesidad de modificaciones a través del parámetro γ . De modo que, un aumento de la depredación de los ratones jóvenes implicaría un incremento de γ , y traería consigo un aumento de K_c . En consecuencia, el sistema sufriría una transición de fase, pasando de $K > K_c$ a $K < K_c$, y la variable M_{Ai} evolucionaría hacia el valor estacionario 0.

Esta transición no implicar cambios en la densidad de ratones, M , que se mantiene constante (no depende de γ). Sin embargo, el efecto de los depredadores si implicaría un cambio en la estructura de la población que dificultaría la propagación del virus y reduciría el riesgo de contagio en las personas.

Resumen

A lo largo de este capítulo hemos desarrollado un nuevo modelo fenomenológico que introduce algunos ingredientes no considerados anteriormente en otros modelos matemáticos, y que están relacionados con la interacción entre el ratón ciervo y el virus SNV. La división en edades tiene en cuenta el papel del periodo libre de infección al considerar que los anticuerpos en jóvenes y subadultos provienen principalmente de la madre y no del efecto del virus en el organismo.

El modelo describe el crecimiento logístico de la población y su relación con las variaciones climáticas extremas del fenómeno de El Niño, que ya han sido introducidas anteriormente en otros modelos. Además, predice el retardo temporal observado entre la población y la infección a partir del periodo libre de infección y del proceso de maduración de los ratones que divide la dinámica entre un proceso transitorio inicial y un proceso final [90].

En el modelo AK (capítulo (3)), Abramson y Kenkre describen la dinámica de la infección y explican gran parte de las características observadas. Sin embargo, no explican el retardo en la infección que se observa en los estudios de campo. Una extensión del modelo, desarrollado entre otros autores por Abramson y Kenkre, fue publicada en 2007 [55]. Este modelo, llamado modelo LS por su analogía entre los ratones jóvenes y adultos y las moléculas

de líquido y sólido, incluye una división en términos de edad en la que un término de maduración, que considera el espacio, describe el paso de jóvenes a la edad adulta. Además, todos los ratones son considerados susceptibles de ser infectados.

Sin embargo, el modelo LS todavía no ha sido resuelto de manera analítica, y su estudio numérico arroja un comportamiento similar al del modelo AK. En consecuencia, ni el modelo AK ni el modelo LS describen el retardo observado en la infección, que parece estar más relacionado con la ausencia de propagación del virus entre ratones jóvenes.

En el capítulo siguiente profundizaremos en la naturaleza discreta y finita de la población, donde consideraremos las hipótesis iniciales desde un descripción matemática diferente.

Capítulo 5

Descripción microscópica

5.1. Introducción

En el capítulo anterior hemos considerado un modelo matemático que, basado en los sistemas de ecuaciones diferenciales, se ajusta al marco conceptual definido para la interacción entre el ratón ciervo y el virus SNV.

En este capítulo fundamentamos el modelo fenomenológico a partir de la naturaleza finita y discreta de la población. En este caso, la falta de información en la dinámica de las entidades no es un impedimento para una descripción general. Sin embargo, esta aproximación reduce la descripción de la dinámica a probabilidades, considerando realizaciones en lugar de trayectorias [83].

El determinismo del capítulo anterior da paso a las fluctuaciones: internas en sistemas inherentemente estocásticos y externas cuando la incertidumbre proviene de parámetros externos. En la medida en que sea posible introducimos estos conceptos a lo largo del capítulo. Al mismo tiempo relegamos los desarrollos matemáticos a los apéndices finales.

A lo largo del capítulo discutimos el papel de las fluctuaciones en la población de ratones ciervo, particularmente en los ratones infectados. En la sección (5.2) realizamos un estudio preliminar de la evolución de los ratones que, como ya hemos visto, está descrita en la aproximación determinista por la ecuación logística. Seguidamente consideramos la estructura de la población y describimos su evolución temporal. En particular el límite termodinámico, que recupera el modelo fenomenológico, y los estados estacionarios, que a su vez estudiamos con un método perturbativo (sección (5.3.2)). En la sección (5.3.3) analizamos el sistema desde un punto de vista numérico, y contrastamos los resultados con la descripción analítica. Finalmente comparamos, en la sección 5.3.4, las distribuciones de probabilidad numérica y

analítica en el estado estacionario.

5.2. La población de ratones: sin estructura

En esta sección desarrollamos un primer acercamiento a la naturaleza discreta y finita de la población. A partir de la ecuación logística, que representa de manera continua y determinista a la población, vamos a conocer los procesos que resumen el comportamiento general.

Estos mecanismos representan el núcleo de la descripción que, desde un punto de vista discreto, viene dado por los siguientes procesos.

- Nacimientos:



- Muertes:



- Muertes por competencia:



Los parámetros b , c y k^{-1} toman valores positivos, y se corresponden con las constantes de reacción de cada proceso.

Una reflexión rápida sobre la sucesión temporal de los procesos aclara algunos aspectos que, aunque obvios, merecen la pena ser mencionados. Los procesos ocurren de forma ordenada en el tiempo, sucediéndose unos a otros. Sin embargo, no es posible reproducir con fidelidad la sucesión de procesos debido, entre otras cosas, a la falta de medios para recoger toda esa información. Por ello, desde este punto de vista, el problema es inabordable.

En una primera aproximación tratamos de conocer la probabilidad de encontrar a la población en el estado X y en el tiempo t a partir de las sucesiones temporales. En concreto su primer momento, el valor medio \bar{X} , y su segundo momento, la varianza σ^2 . Ésto nos permite distinguir entre un valor medio, \bar{X} , determinista y sus fluctuaciones, δX , estocásticas y caracterizadas por la varianza.

La mayoría de los procesos considerados en este estudio no tienen memoria, son de Markov, lo que, en palabras llanas, quiere decir que el presente determina completamente el futuro, independientemente del pasado. Ésto

simplifica en gran medida los cálculos. En la sección siguiente estudiaremos un proceso que no es Markov, el proceso de maduración, que introduce un retardo temporal en el sistema.

El andamiaje matemático que vamos a emplear está basado en la ecuación maestra, una de las piedras angulares en el estudio de los procesos estocásticos, que se ajusta como un guante a la descripción que buscamos [37, 100]. En el apéndice (B) incluimos los desarrollos teóricos que llevan a la formulación de la ecuación maestra para la población de ratones a partir de los procesos (5.1), (5.2) y (5.3).

En este caso, la expresión (5.4) es la ecuación maestra resultante para la población de ratones, que viene descrita en su forma compacta por los operadores construcción, E , y destrucción, E^{-1} .

$$\begin{aligned} \frac{dP(x,t)}{dt} = & (E - 1)cXP(X,t) + (E^{-1} - 1)bXP(X,t) \\ & + (E - 1)\left(\frac{1}{2k}\right)X(X - 1)P(X,t) \end{aligned} \quad (5.4)$$

Esta ecuación no es tratable en la manera en la que ha sido planteada por lo que no tiene una solución clara. Sin embargo es posible obtener de manera sencilla el primer momento de su distribución.

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = b\bar{X} - c\bar{X} - \left(\frac{1}{2k}\right)(\bar{X}^2 - \bar{X}) \quad (5.5)$$

Profundizando un poco en la ecuación de valores medios estudiamos el límite termodinámico, en el cual el dominio (en este caso una superficie), Ω , tiende a infinito, mientras la densidad $x = \frac{\bar{X}}{\Omega}$ es finita. En este caso particular, al sustituir $\frac{2k}{\Omega}$ por K , la expresión resulta ser análoga a la ecuación logística (3.1).

$$\frac{dx}{dt} = (b - c)x - \frac{x^2}{K} \quad (5.6)$$

Volviendo a la ecuación (5.4), es posible realizar una expansión de la probabilidad en términos del tamaño del sistema para aquellos casos en los que la población es numerosa [32, 37, 100]. En el artículo de Escudero et al. [32]

se desarrolla este estudio para las fluctuaciones internas. Recogemos estos cálculos en el apéndice (B). Como resultado obtenemos la expresión (5.7), que describe la distribución estacionaria de las fluctuaciones internas en forma de gaussiana centrada en el valor medio $K(b - c)$, con varianza Kb .

$$P(\delta x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi Kb}} e^{-\frac{\delta x^2}{2Kb}} \quad (5.7)$$

En la Figura (5.1) ilustramos el proceso de manera que comparamos los resultados analíticos con las simulaciones numéricas realizadas a partir del algoritmo exacto de Gillespie (apéndice (C)). Este método permite conocer las realizaciones de manera independiente a la ecuación maestra y con ello, el valor medio y la varianza de la distribución.

Vemos como ambas descripciones coinciden en el estado estacionario. En función de estos resultados concluimos que las fluctuaciones internas no juegan un papel significativo en la dinámica, de modo que no introducen cambios cualitativos en el caso en el que la población de ratones es numerosa (límite termodinámico) y el sistema es homogéneo, i.e., interaccionan todos con todos (bien mezclado).

5.3. La población de ratones: con estructura

Como hicimos en el capítulo anterior, dividimos la población en distintos compartimentos en función de su relación con el virus. En este caso describimos la dinámica de la población en mayor detalle. Para ello, en primer lugar planteamos y desarrollamos la ecuación maestra. Después estudiamos la probabilidad en el estado estacionario a través de un método perturbativo (apéndice (B)), contrastando los resultados desde un punto de vista numérico (apéndice (C)). Finalizamos la sección comparando ambos métodos, analítico y numérico, para los distintos estados estacionarios.

5.3.1. Ecuación maestra

Dividimos los procesos entre aquellos que afectan a la población en su conjunto, y que ya hemos visto en la sección anterior, y aquellos que tienen en cuenta movimientos entre los distintos compartimentos, como los procesos de maduración e infección. A continuación los enumeramos.

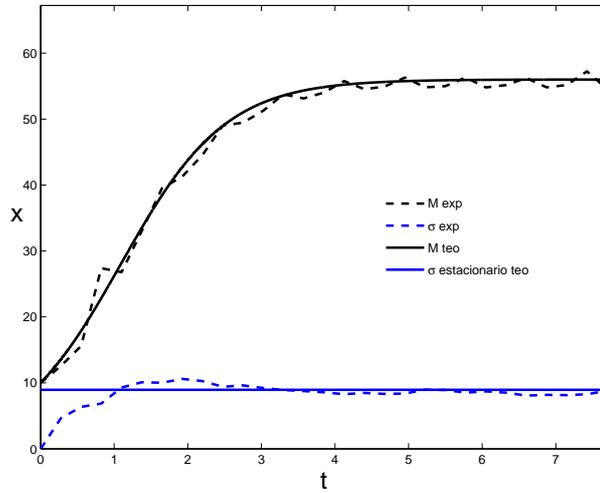
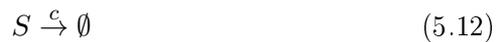


Figura 5.1: Evolución temporal de la población de ratones en el escenario A. En línea discontinua dibujamos el valor medio (negro) y la desviación típica (azul) promediados sobre 1000 realizaciones que han sido simuladas con el algoritmo de Gillespie. En línea continua representamos los valores analíticos del valor medio (negro) y la desviación típica en el estado estacionario (azul). Los parámetros son: $c = 0,6$, $b = 2$ y $K = 40$.

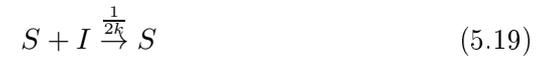
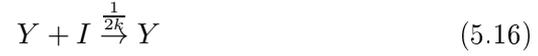
■ Nacimientos:



■ Muertes:



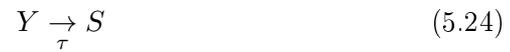
- Muertes por competencia:



- Contagio:



- Maduración:



En particular consideramos el proceso (5.24). Este proceso se extiende en el tiempo, por lo que es no markoviano. Comienza al tener lugar el nacimiento de un ratón, y continua hasta que el ratón entra en su etapa adulta (susceptible al virus) $Y \rightarrow S$, un tiempo τ más tarde. Este proceso no puede analizarse directamente, no es instantáneo, y debe descomponerse en sus partes más fundamentales.

$$\sum_{Y' S' I'} P(Y, S, I, t + \Delta t; Y + 1, S - 1, I, t; \Gamma; \Upsilon_{Y' S' I'}) \quad (5.25)$$

La expresión (5.25) describe la probabilidad de que un ratón joven madure, y se divide en sucesivas partes o etapas [62].

1. El término $\Upsilon_{Y'S'I'}$ representa el nacimiento de un ratón. Ésto puede ocurrir en cualquiera de las configuraciones iniciales, (Y', S', I') , por lo que hay que sumarlas todas.
2. Γ indica el periodo de maduración del ratón. No todos los ratones alcanzan la edad adulta.
3. Finalmente, al completar el periodo de maduración, $(Y + 1, S - 1, I, t)$, el ratón madura y se convierte en adulto, $(Y, S, I, t + \Delta t)$.

De acuerdo a estas etapas, dividimos la expresión (5.25) en una jerarquía de probabilidades condicionadas y analizamos cada una de sus partes por separado.

$$\begin{aligned}
 P(Y, S, I, t + \Delta t; Y + 1, S - 1, I, t; \Gamma; \Upsilon_{Y'S'I'}) &= \\
 P(Y, S, I, t + \Delta t / Y + 1, S - 1, I, t; \Gamma; \Upsilon_{Y'S'I'}) & \\
 P(Y + 1, S - 1, I, t / \Gamma; \Upsilon_{Y'S'I'}) & \qquad (5.26) \\
 P(\Gamma / \Upsilon_{Y'S'I'}) & \\
 P(\Upsilon_{Y'S'I'}) &
 \end{aligned}$$

El primer término del segundo miembro describe las probabilidades de convertirse en adulto, considerada como certeza, y por tanto igual a 1 cuando se cumplen las condiciones que le preceden en el tiempo. Los términos siguientes determinan la probabilidad de estas condiciones. Mientras que el segundo término conlleva la sucesión de muchos procesos que no conocemos y no podemos simplificar, el tercer miembro se corresponde con la probabilidad de supervivencia en el periodo de maduración τ y puede aproximarse por $e^{-\gamma\tau}$. Finalmente la probabilidad de que ocurra un nacimiento viene dada por $P(\Upsilon_{Y'S'I'}) = b((Y' - 1) + S' + I')\Delta t P(Y', S', I', t - \tau)$.

Una vez descompuesto el proceso (5.24) en cada una de sus partes, estamos en condiciones de escribir la ecuación maestra del sistema (ecuación (5.27)). En el apéndice (B) recogemos los cálculos que llevan a ella.

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt} = & (E_Y^{-1} - 1)b(Y + S + I)P + (E_Y - 1)cYP \\
& + (E_S - 1)cSP + (E_I - 1)cIP \\
& + (E_Y - 1)\frac{1}{2k}Y(Y - 1 + S + I)P \\
& + (E_S - 1)\frac{1}{2k}S(Y + S - 1 + I)P \\
& + (E_I - 1)\frac{1}{2k}I(Y + S + I - 1)P \\
& + (E_S E_I^{-1} - 1)aSIP \\
& + (E_S^{-1} E_Y - 1) \sum_{Y' S' I'} P(Y, S, I, t/\Gamma; \Upsilon_{Y' S' I'}) \\
& e^{-\gamma\tau} b((Y' - 1) + S' + I')P(Y', S', I', t - \tau)
\end{aligned} \tag{5.27}$$

La evolución temporal de la probabilidad no tiene una forma cerrada, por lo que no puede resolverse directamente. Sin embargo, es posible estudiar los momentos de la probabilidad. En esta tesis estudiamos su primer momento, dejando el resto a futuros análisis. El sistema de ecuaciones resultante correspondiente a la expresión (5.28) describe la evolución de los valores medios (variables independientes).

$$\begin{aligned}
\frac{d\hat{Y}}{dt} &= b\hat{M} - c\hat{Y} - \frac{\hat{Y}(\hat{M}-1)}{2k} - be^{-\gamma\tau}(\hat{M}(t-\tau) - 1) \\
\frac{d\hat{S}}{dt} &= be^{-\gamma\tau}(\hat{M}(t-\tau) - 1) - c\hat{S} - \frac{\hat{S}(\hat{M}-1)}{2k} - a\hat{S}\hat{I} \\
\frac{d\hat{I}}{dt} &= -c\hat{I} - \frac{\hat{I}(\hat{M}-1)}{2k} + a\hat{S}\hat{I}
\end{aligned} \tag{5.28}$$

Aproximamos estas ecuaciones al límite termodinámico, donde consideramos la densidad de las variables: $M_Y = \frac{\hat{Y}}{\Omega}$, $M_S = \frac{\hat{S}}{\Omega}$, $M_I = \frac{\hat{I}}{\Omega}$ y $M = M_Y + M_S + M_I$. Con estas nuevas variables los parámetros b y c no cambian. Si lo hacen a y K: $a = a\Omega$ y $K = \frac{2k}{\Omega}$.

$$\begin{aligned}
\frac{dM_Y}{dt} &= bM - cM_Y - \frac{M_Y M}{K} - be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) \\
\frac{dM_{As}}{dt} &= be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) - cM_{As} - \frac{M_{As} M}{K} - aM_{As} M_{Ai} \\
\frac{dM_{Ai}}{dt} &= -cM_{Ai} - \frac{M_{Ai} M}{K} + aM_{As} M_{Ai}
\end{aligned} \tag{5.29}$$

Esta aproximación de campo medio es compatible con el modelo fenomenológico obtenido de forma heurística en el capítulo (4). Además, el modelo se corresponde con las ecuaciones de campo medio, lo que demuestra que se puede fundamentar desde su naturaleza discreta y finita. Sin embargo, estas ecuaciones no resuelven la evolución temporal de la probabilidad, en particular sus fluctuaciones.

5.3.2. Fluctuaciones

Estudiamos la probabilidad estacionaria de los ratones infectados a partir de un desarrollo perturbativo de la descripción de campo medio. Para ello consideramos fluctuaciones en el sistema de ecuaciones (4.1), de modo que las variables se descomponen en sus valores estacionarios y fluctuaciones: $X_{st} + \delta X$. De esta manera M , la suma de $M_Y + M_{As} + M_{Ai}$, se escribe como

$$M(t) = K(b - c) + \delta M(t) \quad (5.30)$$

donde $\delta M(t)$ es una variable aleatoria cuya evolución está descrita por la expresión (5.31), siendo $\xi(t)$ un ruido blanco [32].

$$\frac{d\delta M(t)}{dt} = -(b - c)\delta M + \sqrt{2Kb(b - c)}\xi(t) \quad (5.31)$$

$$\begin{aligned} \langle \delta M \rangle &= 0 \\ \langle (\delta M)^2 \rangle &= Kb \\ \langle \delta M(t)\delta M(t') \rangle &= Kbe^{-(b-c)|t-t'|} \end{aligned} \quad (5.32)$$

Para estudiar la estocasticidad de M_{Ai} , primero necesitamos conocer las fluctuaciones de M y M_Y . Como la probabilidad estacionaria de las fluctuaciones tiene forma gaussiana, es suficiente conocer los 2 primeros momentos de las variables junto a sus correlaciones.

Consideramos que $M_{As} = M - M_Y - M_{Ai}$, de modo que la solución estacionaria para los ratones adultos infectados tiene la forma siguiente.

$$\begin{aligned} \frac{dM_{Ai}}{dt} &= (aK(b - c)e^{-\gamma\tau} - b)M_{Ai} - aM_{Ai}^2 \\ &\quad - M_{Ai}((K^{-1} - a)\delta M + a\delta M_Y). \end{aligned} \quad (5.33)$$

En el apéndice (B) estudiamos las fluctuaciones de M_{Ai} a partir de la propagación de δM en las distintas variables relevantes.

A continuación ordenamos la expresión (5.33) considerando un único ruido, e introducimos un forzamiento externo, A , que representa de manera sencilla el papel de las fluctuaciones externas. Este término considera la reintroducción de la infección en el sistema a partir de la interacción con su entorno.

$$\frac{dM_{Ai}}{dt} = (aK(b-c)e^{-\gamma\tau} - b)M_{Ai} - aM_{Ai}^2 - M_{Ai}\delta Z + A \quad (5.34)$$

$$\begin{aligned} \langle \delta Z \rangle &= 0 \\ \langle (\delta Z)^2 \rangle &= C^2 \\ \langle \delta Z(t)\delta Z(t') \rangle &= C^2 e^{-(b-c)|t-t'|} \end{aligned} \quad (5.35)$$

$$\begin{aligned} C^2 &= Kb((K^{-1} - a)^2 + \frac{a^2 R^2}{c(2b-c)} \\ &+ a(K^{-1} - a)(c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})\left(\frac{1}{c} + \frac{1}{(2b-c)}\right) \end{aligned} \quad (5.36)$$

La ecuación (5.34) es una ecuación estocástica para M_{Ai} , cuya evolución depende de un ruido de color. A partir de su ecuación de Fokker-Planck aproximada asociada es posible describir su probabilidad estacionaria (apéndice (B)) [35, 36].

$$\begin{aligned} P(M_{Ai}) &= N \left(1 + \frac{a}{(b-c)} M_{Ai}\right) M_{Ai}^{\left(-1 - \frac{b(b-c)^2}{c} + \frac{a(b-c)(A+(b-c)^2 e^{-\gamma\tau} K)}{c}\right)} \\ &e^{-\frac{(b-c)e^{-\gamma\tau}(2A(b-c)e^{\gamma\tau} + aM_{Ai}^2(2a(-b+c)K + e^{\gamma\tau}(4b-2c+aM_{Ai})))}{2CM_{Ai}}} \end{aligned} \quad (5.37)$$

La probabilidad está normalizada en función de la constante N . Si miramos detenidamente el segundo miembro de la expresión (5.37) vemos como la densidad de probabilidad tiene una singularidad en 0, normalizable por encima de la curva $K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)} - \frac{Ae^{\gamma\tau}}{(b-c)^2}$.

De este modo, la probabilidad se comporta como una delta de Dirac cuando el sistema está por debajo de K_c , confirmándose la existencia de un

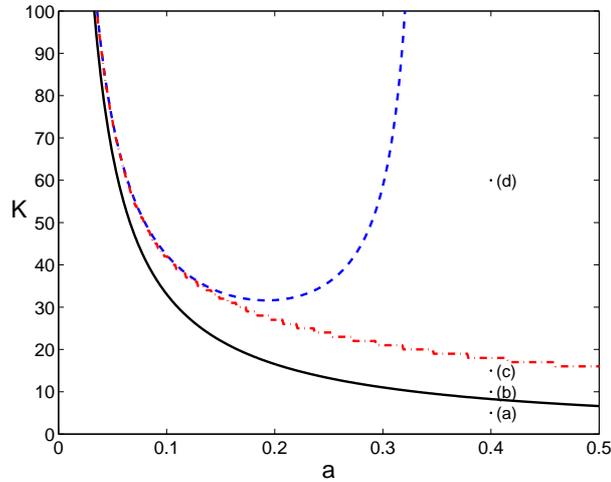


Figura 5.2: Diagrama de fase correspondiente a la densidad de probabilidad estacionaria para los ratones infectados. Discutimos el diagrama en términos de K y a , mientras que el resto de parámetros permanecen fijos: $b = 2$, $c = 0,6$, $\gamma = 0,42$ y $\tau = 2$. No hay forzamiento externo ($A = 0$). La línea continua negra corresponde a K_c , la discontinua azul a K_c^* y la continua-discontinua roja a K_c^{**} . Los puntos marcados con (a) hasta (d) representan las densidades de probabilidad estacionaria dibujadas en la Figura (5.5).

punto fijo estable en 0. En el otro caso, cuando estamos por encima, el punto fijo se vuelve inestable y la probabilidad toma valores finitos.

Cuando $A = 0$, i.e., no hay forzamiento externo, identificamos 2 nuevas regiones como vemos en la Figura (5.2). La región entre las curvas K_c (línea continua negra) y K_c^* (línea discontinua azul) tiene como solución una singularidad en 0 además de una distribución de la probabilidad en valores finitos. Finalmente, en la región por encima de K_c^* la singularidad desaparece. Hay una tercera curva, K_c^{**} (línea discontinua con puntos roja), por encima de la cual el sistema tiene un máximo para algún valor finito de M_{Ai} .

Es posible interpretar el diagrama de fases a partir de la estabilidad de los puntos fijos. Cuando el sistema está por debajo de K_c , ninguna fluctuación en M_{Ai} consigue sacar al sistema del 0. Por lo que, como se ha dicho, consideramos esta probabilidad como una delta de Dirac. Si, por el contrario, K es mayor que K_c , el punto fijo en 0 pasa a ser inestable creándose un punto fijo estable en valores finitos de M_{Ai} .

Cuando $A \neq 0$ el forzamiento externo impide que las realizaciones alcancen el 0. Por lo tanto, siguiendo el análisis expuesto en [32], el estado

estacionario bajo fluctuaciones externas e internas presenta una transición general descrita por K_c , mientras que en la ausencia de fluctuaciones externas, las fluctuaciones internas pueden llevar al sistema a la ausencia de infección para valores bajos de K por encima de K_c . Volveremos a esta interpretación más adelante al estudiar numéricamente las realizaciones.

5.3.3. Simulaciones numéricas

Recientemente se ha estudiado el algoritmo de Gillespie con retardo temporal [15, 17, 61]. En esta tesis hemos adaptado el esquema desarrollado por Cai [17] a nuestro sistema e introducido un nuevo término para describir la transición a la edad adulta (apéndice (C)).

Principalmente estamos interesados en el estudio del límite termodinámico donde el número de ratones es alto y es posible comparar nuestros resultados con el estudio analítico. Sin embargo, en nuestro caso, las simulaciones están restringidas a dominios, Ω , finitos. No obstante, un truco nos permite recuperar el límite termodinámico al considerar que el dominio está formado a su vez por una infinitud de subdominios finitos, de modo que cada uno de ellos interactúa con los de su entorno. En particular, consideramos el movimiento entre subdominios de los ratones infectados, que describimos en forma de fluctuaciones externas, e introducimos en las simulaciones como un límite inferior al número de ratones infectados.

En función de las condiciones climáticas tenemos en cuenta 2 escenarios [90], donde estudiamos el papel que juegan las fluctuaciones. El primer escenario se corresponde con el escenario A, en él se dan condiciones favorables para el incremento de la población y el subsiguiente brote de la infección. En el segundo, escenario B, las condiciones empeoran y el número de ratones disminuye junto a la infección.

Los parámetros que escogemos para representar ambos escenarios están en consonancia con los valores del capítulo anterior: $\Omega = 8$, $a = 0,025$, $b = 2$, $c = 0,6$, $\tau = 2$ y $\gamma = 0,42$ dejando K variable.

5.3.3.1. Escenario A

Bajo estas condiciones tiene lugar un aumento de la población [6, 90]. Como el virus se propaga entre los ratones adultos, existe un retardo temporal entre el crecimiento de la población producido por el aumento de los jóvenes, y la infección, que ocurre cuando los ratones jóvenes se convierten en adultos. Este periodo está descrito por el tiempo de maduración, τ , y

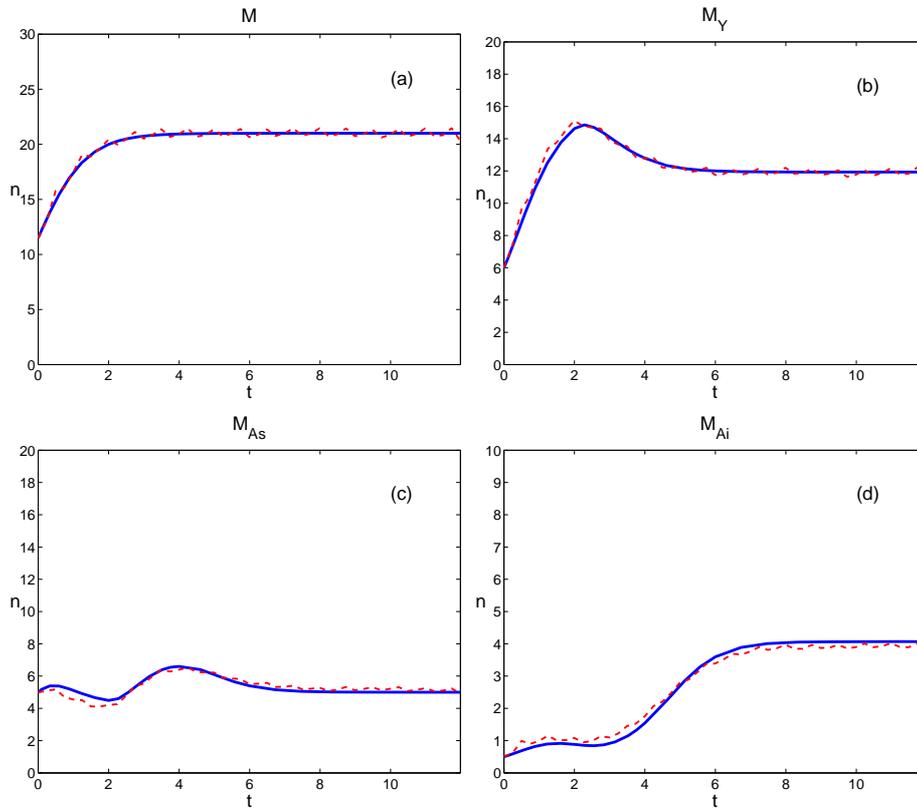


Figura 5.3: Comparación de la evolución temporal entre el modelo fenomenológico (línea continua azul) y el método numérico del algoritmo de Gillespie (línea discontinua roja) para el escenario A. Cada panel se corresponde con una variable. En (a) dibujamos M , M_Y en (b), M_{As} en (c) y M_{Ai} en (d). $K = 15$.

caracteriza el sistema [90].

En la Figura (5.3) observamos como el valor medio de las realizaciones evoluciona en consonancia con la descripción de campo medio cuando consideramos fluctuaciones externas. Para las realizaciones en las cuales la infección desaparece, sólo las fluctuaciones externas consiguen devolver la infección al sistema.

La aproximación de campo medio describe el límite termodinámico cuando el número de ratones infectados es suficientemente alto para considerar que conceptualmente nunca desaparece la infección.

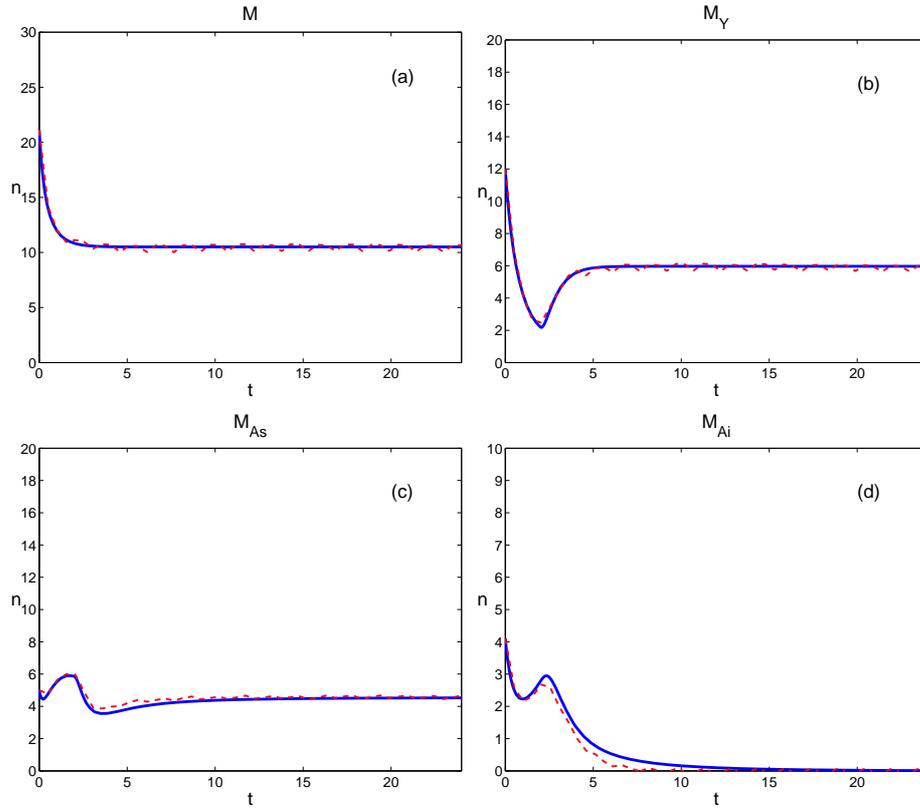


Figura 5.4: Comparación de la evolución temporal analítica y numérica de la variables como en la Figura (5.3) para el escenario B. $K = 7,5$.

5.3.3.2. Escenario B

Cuando las condiciones climáticas empeoran, como ocurre en el caso de la Figura (5.4), la población decrece (a) y las variables siguen evoluciones ya conocidas ((b),(c),(d)) [6, 90]. La infección tiende a desaparecer después de un periodo de persistencia caracterizado por el tiempo de maduración [90]. Esta persistencia, como ya sabemos, debe ser considerada como una señal de alarma ante un mayor riesgo de infección.

En este escenario, las fluctuaciones externas no juegan un papel importante debido a que las realizaciones evolucionan desde valores finitos hacia la ausencia de la infección. Tanto las realizaciones como la aproximación de campo medio se ajustan cuantitativamente bien, como se aprecia en la Figura (5.4).

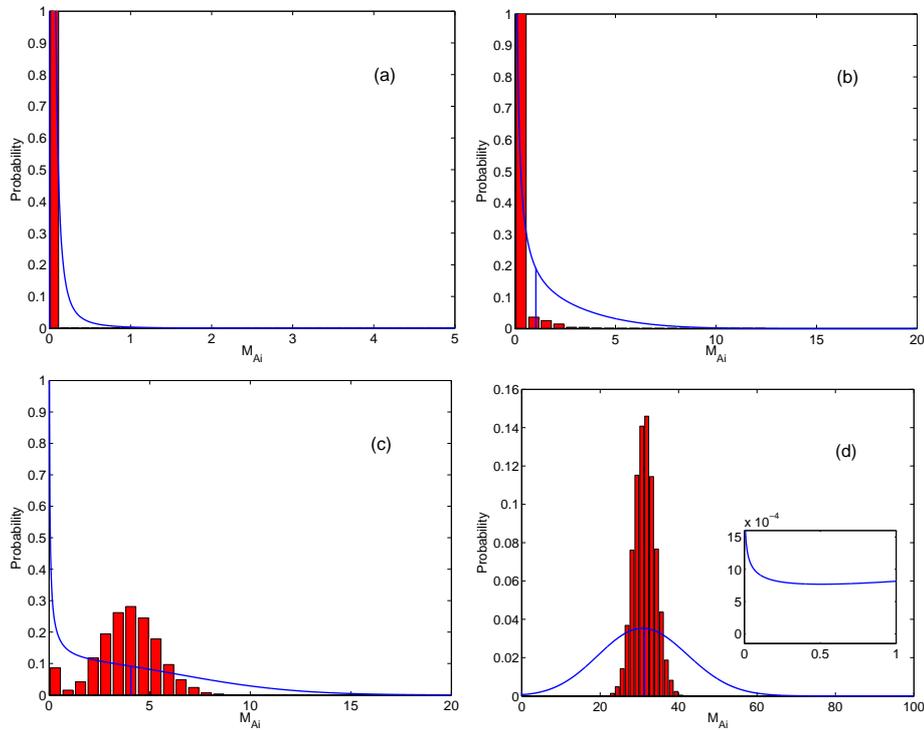


Figura 5.5: Representación de las funciones de densidad de probabilidad correspondientes a los parámetros indicados en la Figura (5.2). Consideramos fluctuaciones internas tanto en la probabilidad teórica (línea azul continua) como en la probabilidad numérica (histograma rojo). El estado estacionario a partir de las ecuaciones fenomenológicas está representado con una línea vertical azul. Para la densidad de probabilidad numérica tomamos 1000 realizaciones en un tiempo finito sin fluctuaciones externas, i.e., el punto fijo 0 es un estado absorbente.

5.3.4. Estado estacionario

En esta subsección comparamos la densidad de probabilidad teórica en el estado estacionario (subsección (5.3.2)), sin fluctuaciones externas, con su análoga numérica computada a partir del algoritmo de Gillespie. En la Figura (5.2) vemos el efecto de las fluctuaciones internas, menos acusado en la probabilidad calculada de manera numérica para cada uno de los valores de los parámetros. Para $K < K_c$ no hay infección, como vemos en (a). En los paneles (b), (c) y (d), $K > K_c$ y en consecuencia aparece un brote de infección. En estos paneles vemos como las fluctuaciones internas, para valores bajos de la capacidad de carga, alcanzan el estado absorbente localizado en el 0, mientras que para valores altos esta probabilidad desaparece. Cualitativamente, la descripción teórica muestra fluctuaciones mucho más intensas

que las realizaciones numéricas, por lo que las transiciones dibujadas en la Figura (5.2), K_c^* y K_c^{**} , podrían cambiar de forma en un diagrama de fase numérico. En general, esto sugiere que la infección puede extinguirse en el estado estacionario en ausencia de fluctuaciones externas, como ya vimos en la subsección (5.3.2).

Resumen

Considerando la naturaleza finita y discreta de la población hemos estudiado, bajo el marco conceptual desarrollado en el capítulo (3), una nueva aproximación al modelo fenomenológico en el límite termodinámico. En este capítulo hemos visto como la ausencia de infección es un estado absorbente, alcanzable fuera del límite termodinámico tanto en el transitorio como en el estado estacionario.

En particular esto es relevante en el escenario A, donde la infección puede llegar a niveles alarmantes para la salud pública o por el contrario, extinguirse. Sin embargo el escenario cambia cuando consideramos fluctuaciones externas y recuperamos el límite termodinámico. Estas fluctuaciones actúan como soporte y, en muchos casos, como germen, recobrando las previsiones de brote de infección.

Además hemos estudiado como las fluctuaciones en el estado estacionario, cuando no consideramos fluctuaciones externas, describen distintos escenarios en función del tamaño de las fluctuaciones.

En el siguiente capítulo daremos un salto conceptual en el modelo al introducir espacio en las ecuaciones para estudiar la difusión de los ratones.

Capítulo 6

Propagación espacial de la infección

6.1. Introducción

En los capítulos anteriores estudiamos la infección por SNV en ratones ciervo, en los casos en los que el sistema es homogéneo. En este capítulo damos un paso adelante y consideramos la propagación de la infección en el espacio que, como se ha observado en América del Sur [44], es una de las principales causas de contagio a tener en cuenta en humanos.

En particular, estudiamos este fenómeno a partir del modelo fenomenológico desarrollado en el capítulo (4), que extendemos para considerar la difusión de ratones. En la literatura encontramos algunos trabajos que estudian este fenómeno [7, 22, 55, 66].

A lo largo de la primera parte del capítulo seguimos, de forma similar, los desarrollos expuestos en [7], mientras que en la segunda parte introducimos nuevos ingredientes que van a definir con mayor precisión el escenario de propagación. En la sección (6.2) desarrollamos el modelo considerando difusión. En la sección (6.3) planteamos un escenario general y analizamos las principales características de la propagación. Seguidamente estudiamos la propagación en un escenario con tiempo de agotamiento en la capacidad de carga. Y finalmente, en la sección (6.5), enumeramos las prevenciones, introducidas en las secciones anteriores, con el fin de evitar la propagación de la infección.

6.2. Modelo

El ratón ciervo cambia eventualmente de madriguera. En particular, después de abandonar a su madre, en busca de una nueva madriguera en su entorno. Como una primera aproximación a la descripción de este proceso consideramos un movimiento aleatorio que representa la dispersión de cada uno de los ratones. En una descripción continua este proceso viene dado por un mecanismo de difusión, y de esta manera lo incluimos en el modelo fenomenológico. Además este mecanismo también afecta al proceso de maduración, cuyo cambio entendemos a través de 2 conceptos principales [39]. El primero considera que los ratones nacidos en $t - \tau$ y que sobreviven, maduran en un tiempo t . Mientras que el segundo tiene en cuenta que los ratones se mueven de forma difusiva, dada por un coeficiente de difusión, D_Y , que define la probabilidad de alcanzar un punto x del dominio después de haber nacido en y . Si sumamos estos 2 ingredientes llegamos a la expresión (6.1), e integrando sobre todo el espacio obtenemos el número de ratones que alcanzan la madurez en la posición x y el tiempo t .

$$be^{-\gamma\tau} \sqrt{4\pi D_Y \tau} e^{-(x-y)^2/4D_Y \tau} M(y, t - \tau) \quad (6.1)$$

Esta descripción, que es una extensión del modelo desarrollado en el capítulo (3), describe de forma más realista las heterogeneidades del espacio. La capacidad de carga, $K(x, t)$, depende ahora del tiempo y del espacio. Este cambio es sustancial y define un mapa de refugios en donde la infección prevalece en función de un valor crítico, $K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)}$. Si las circunstancias cambian, como vamos a ver en las secciones siguientes, se produce un movimiento total de ratones desde los refugios hasta las zonas libres de infección, que está caracterizado por el coeficiente de difusión, diferente para ratones jóvenes, D_Y , y adultos, D_A . Teniendo en cuenta estos conceptos, el modelo unidimensional es el siguiente.

$$\begin{aligned} \frac{dM_Y}{dt} &= D_Y \frac{\partial^2 M_Y}{\partial x^2} + bM - cM_Y - \frac{M_Y M}{K(x, t)} \\ &\quad - be^{-\gamma\tau} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi D_Y \tau}} e^{-(x-y)^2/4D_Y \tau} M(y, t - \tau) dy \end{aligned} \quad (6.2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_{As}}{dt} &= D_A \frac{\partial^2 M_{As}}{\partial x^2} - cM_{As} - \frac{M_{As} M}{K(x, t)} - aM_{As} M_{Ai} \\ &\quad + be^{-\gamma\tau} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi D_Y \tau}} e^{-(x-y)^2/4D_Y \tau} M(y, t - \tau) dy \end{aligned} \quad (6.3)$$

$$\frac{dM_{Ai}}{dt} = D_A \frac{\partial^2 M_{Ai}}{\partial x^2} - cM_{Ai} - \frac{M_{Ai}M}{K(x,t)} + aM_{As}M_{Ai} \quad (6.4)$$

A partir de las ecuaciones (6.2), (6.3) y (6.4), consideramos el comportamiento general de los ratones, $M = M_Y + M_{As} + M_{Ai}$.

$$\frac{dM}{dt} = D_Y \frac{\partial^2 M_Y}{\partial x^2} + D_A \frac{\partial^2 M_A}{\partial x^2} + (b - c)M - \frac{M^2}{K(x,t)} \quad (6.5)$$

Cuando $D = D_Y = D_A$, la expresión para M coincide con la ecuación de Fisher. Esta ecuación ha sido estudiada de forma extensiva, aunque todavía no ha sido posible obtener su solución analítica general [34, 78].

6.3. Escenario

La infección, bajo condiciones ambientales difíciles, sobrevive únicamente en los refugios ($K_1 > K_c$). Sin embargo, como ya se ha dicho, ciertos cambios en el entorno son suficientes para inducir un cambio cualitativo desde el refugio hacia los alrededores.

El aumento y posterior saturación del número de ratones en el refugio, implica un movimiento efectivo hacia los alrededores buscando una oportunidad ecológica. En los lugares donde esta oportunidad ecológica es alta, la capacidad de carga, K_2 , aumenta. Si $K_2 > K_c$ la infección puede aparecer en ese área, mientras que si $K_2 < K_c$ la infección no se propaga.

En las subsecciones siguientes analizamos numéricamente y analíticamente el escenario con $K_1 > K_c$ y $K_2 > K_c$, y discutimos las principales características de la propagación. Consideramos como condiciones iniciales un número finito de ratones, algunos infectados, en el refugio y ningún ratón en el entorno.

6.3.1. Estudio numérico

Implementamos el modelo a través de un método pseudoespectral, donde los términos no lineales y de maduración se computan en el dominio real, y

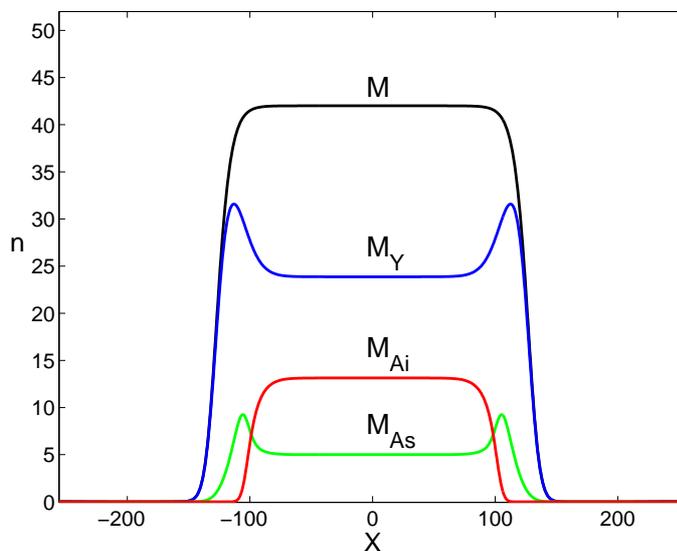


Figura 6.1: Dispersión de ratones en 1d. desde el refugio hacia su entorno en el tiempo $t = 18$ u.t.. En color indicamos las diferentes categorías. Los ratones jóvenes están dibujados en azul, los adultos susceptibles en verde y los infectados en rojo. La suma de los 3 está representada en negro. Los parámetros son $\gamma = 0,42$ y $K_1 = K_2 = 30 > K_c$, donde $K_c = 8,27$.

la implementación del proceso tiene lugar en el dominio de Fourier [73]. En la implementación utilizamos el método de Euler y condiciones de contorno periódicas en 1d. .

Los parámetros utilizados son los mismos que en anteriores capítulos, de modo que en las siguientes simulaciones $a = 0,4$, $b = 2$, $c = 0,6$ y $\tau = 2$ dejando K y γ variables. El sistema es robusto respecto al coeficiente de difusión que, a falta de valores precisos en la literatura, elegimos como el valor que mejor se ajusta a nuestras simulaciones: $D = D_Y = D_A = 10$. El paso de tiempo y espacio en las simulaciones viene dado por $dt = 0,005$, $N = 1024$ y $L = 512$, donde N se corresponde con el número de puntos en la discretización del espacio y L es la longitud del dominio.

Los ratones se propagan desde el refugio, situado en el medio del dominio, a lo largo del eje X . Después de un tránsito, la propagación alcanza un estado en el que los ratones se dispersan en frentes bien definidos (Figuras (6.1) y (6.2)). Primero los ratones sanos, principalmente los jóvenes, M_Y , invaden su entorno a velocidad constante, independiente de K_2 (Figura (6.1)) a un ritmo dado por la ecuación de Fisher, y que define la vanguardia de los ratones, el frente M . Después llega el frente de infección que se propaga de forma asintótica a velocidad constante, menor o igual a la velocidad del frente M ,

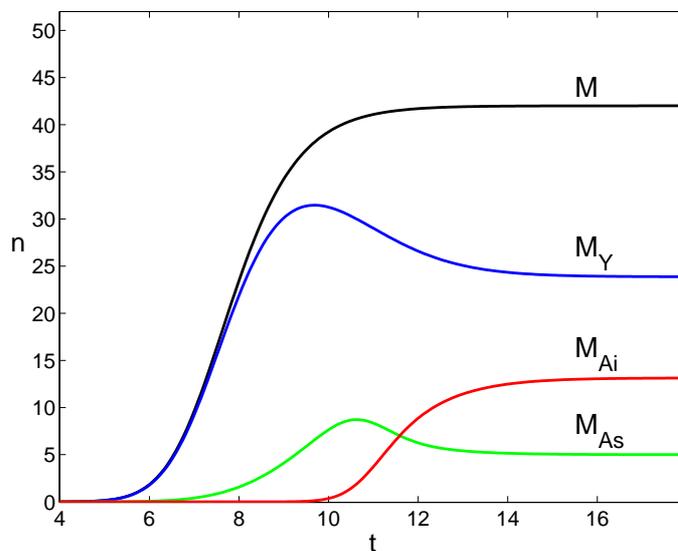


Figura 6.2: Evolución temporal en $x = 360$ u.e., correspondiente a la propagación de ratones en la Fig. (6.1).

como se muestra en la Figura (6.3).

6.3.2. Estudio analítico

Consideramos el conjunto de frentes que, como el sistema global, se mueve desde el refugio hacia sus alrededores. En el apéndice (D) abordamos con más detalle los cálculos de esta subsección.

Después de un tránsito, cada uno de los frentes empieza a moverse a velocidad constante. Si desplazamos el sistema de referencia y lo colocamos encima de cada frente, en una posición comóvil a ellos, los frentes parecen congelados, y las ecuaciones (6.2), (6.3), (6.4) y (6.5) pueden simplificarse, eliminándose los términos de evolución temporal. Resulta suficiente si estudiamos los frentes de M y M_{Ai} , debido a que el frente de M está formado por los frentes de M_Y y M_{As} .

$$(b - c)M - \frac{M^2}{K} + D_Y \frac{\partial^2 M_Y}{\partial x^2} + D_A \frac{\partial^2 M_A}{\partial x^2} + v_M \frac{\partial M}{\partial x} = 0 \quad (6.6)$$

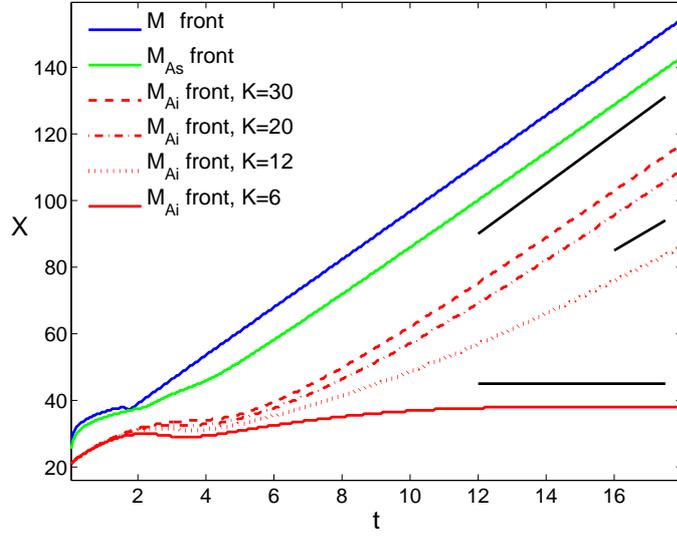


Figura 6.3: Propagación en el tiempo de los frentes. El frente M está dibujado en azul, el frente M_{As} en verde y el frente M_{Ai} en rojo. Representamos para varios valores K las diferentes velocidades de los frentes de infección, M_{Ai} . Para $K = 30$ y $K = 20$, la línea discontinua y la línea continua-discontinua respectivamente, la velocidad se ajusta asintóticamente a la velocidad del frente de M como indican las líneas negras. La línea discontinua ($K = 12$) describe una velocidad inferior al frente M , mientras que la línea continua de más abajo, $K = 6$, representa un frente inmóvil como es de esperar para $K < K_c$. $\gamma = 0,42$.

$$\begin{aligned}
 & -cM_{Ai} - \frac{M_{Ai}M}{K} + aM_{As}M_{Ai} + D_A \frac{\partial^2 M_{Ai}}{\partial x^2} \\
 & + v_{M_{Ai}} \frac{\partial M_{Ai}}{\partial x} = 0
 \end{aligned} \tag{6.7}$$

A continuación aproximamos cada uno de los frentes a una transición abrupta entre 2 soluciones homogéneas. Para el frente de M estudiamos la transición en el borde, donde $M = 0$.

$$M = 0 + \delta M$$

$$M_Y = 0 + \delta M_Y$$

$$M_{As} = 0 + \delta M_{As}$$

$$M_{Ai} = 0 + \delta M_{Ai}$$

En este punto $\partial_x \delta M_A \approx 0$ y $\delta M_Y \approx \delta M$ como se aprecia en la Figura (6.1), y sustituyendo esta condición en la ecuación (6.6) obtenemos la expresión siguiente.

$$v_M \partial_x \delta M - D \partial_{xx} \delta M - (b - c) \delta M = 0 \quad (6.8)$$

Un análisis de autovalores (apéndice (D)), en el que consideramos al frente como no oscilatorio, determina un criterio para la velocidad del cual, como vemos a partir de las simulaciones numéricas, el sistema selecciona el valor mínimo.

$$v_M = 2\sqrt{D_Y(b - c)} \quad (6.9)$$

Estudiamos el frente de ratones infectados (frente de M_{Ai}) en el estado estacionario para $M = K(b - c)$ y $M_{As} = K(b - c)e^{-\gamma\tau}$.

$$v_{M_{Ai}} \partial_x \delta M_{Ai} + D_A \partial_{xx} \delta M_{Ai} + (b - ae^{-\gamma\tau} K(b - c)) \delta M_{Ai} = 0 \quad (6.10)$$

De manera que sus autovalores, calculados de la misma manera que el frente de M , define la siguiente expresión para la velocidad.

$$v_{M_{Ai}} = 2\sqrt{D_A(aK(b - c)e^{-\gamma\tau} - b)} \quad (6.11)$$

Ambas velocidades coinciden para $K = K_o$, siendo K_o mayor que K_c .

$$K_o = \frac{(D_Y(b - c) + D_A b)e^{\gamma\tau}}{a(b - c)D_A} > K_c \quad (6.12)$$

Numéricamente vemos que cuando $K_c < K < K_o$, los frentes de M y de M_{Ai} evolucionan a velocidades diferentes. Sin embargo cuando $K_o < K$, el sistema se mueve al unísono a la velocidad definida por el frente de M (Figura (6.3)).

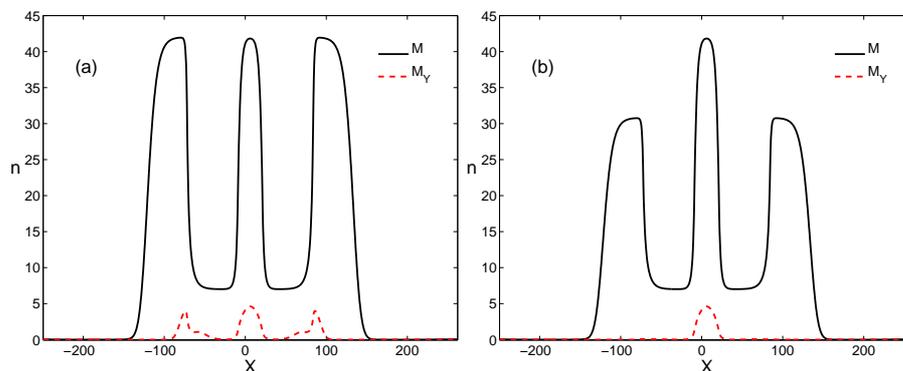


Figura 6.4: Distribución de ratones de acuerdo con la Fig. (6.1). Un tiempo de agotamiento, τ_d , describe la evolución hacia $K_3 = 5$, con $\gamma = 0,7$. En (a), $K_1 = K_2 = 30$, y en (b), $K_1 = 30$ y $K_2 = 22$. Podemos ver como la infección se propaga en (a) mientras que no lo hace en (b). $K_o = 24,62$.

6.4. Escenario con tiempo de agotamiento

En muchos casos, la oportunidad ecológica se ve limitada en el tiempo por agotamiento, τ_d , reduciéndose los recursos accesibles para los ratones. Cuando esto ocurre, bien por causa de los propios ratones (consumo de los recursos) o por acción de agentes externos (como por ejemplo fenómenos climáticos), la capacidad de carga asociada decrece hasta K_3 . Un cambio significativo ocurre cuando $K_3 < K_c$ (Figura (6.4)). En estos casos la infección se propaga en el espacio en forma de solitón (Figura (6.5a)). Además, cuando $K_c < K_2 < K_o$, esta solución es disipativa (Figura (6.5b)).

Como un primer paso para medir el tiempo de disipación en la propagación de la infección, consideramos la velocidad como constante. La longitud inicial recorrida por el frente de infección antes de que se produzca el drástico descenso de K debido al agotamiento viene dado por $\Delta x = v_{M_{Ai}}(\tau_d - \tau_i)$, donde τ_i es el intervalo de tiempo entre el frente de ratones y el frente de ratones infectados al inicio de la propagación. Para que se produzca la propagación de ratones infectados τ_i debe ser menor que τ_d . La expresión que describe el tiempo que tarda en disiparse la infección es la siguiente.

$$t_d = \frac{v_{M_{Ai}}}{(v_M - v_{M_{Ai}})}(\tau_d - \tau_i) \quad (6.13)$$

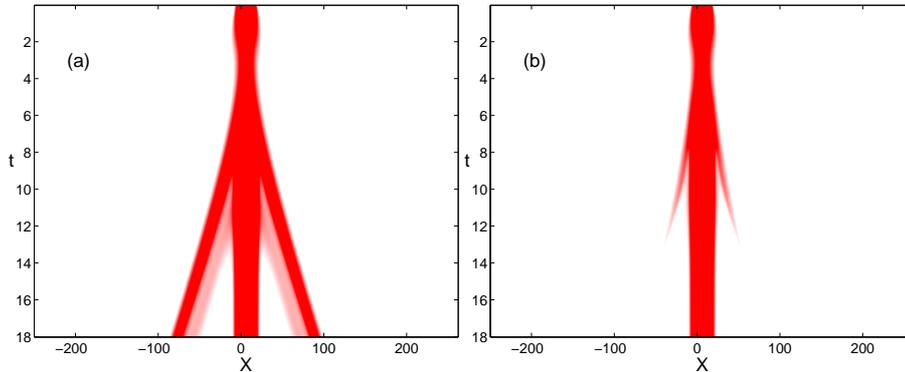


Figura 6.5: Mismo escenario que en la Fig. (6.4). La infección es representada en espacio y tiempo. Mientras que en (a) la infección se propaga a velocidad constante en forma de solitón, en (b) la propagación es disipativa y la infección desaparece en los alrededores de acuerdo con la Fig. (6.4b).

6.5. Salud pública: control de la infección

La propagación de la infección es un tema de gran preocupación en comunidades cercanas a reservas de hantavirus. A lo largo de este capítulo hemos apuntado 3 vías para el control de la propagación de la infección que deben ser examinadas para analizar su relevancia. A continuación las enumeramos:

1. Si $K_2 < K_c$, la capacidad de carga en los alrededores del refugio se mantiene en valores por debajo de K_c , de modo que la infección no puede propagarse en el espacio. Ésta es la manera más básica de controlar la infección.
2. Si $K_2 > K_c$ y $\tau_i > \tau_d$, incluso cuando la capacidad de carga está por encima del valor crítico, es posible controlar la propagación de la infección a través del tiempo de agotamiento. Si éste es más corto que el tiempo que tarda la infección en llegar allí, τ_i , no se propagará la infección.
3. $K_2 > K_c$, $\tau_i < \tau_d$ y $K_2 < K_o$. Como una última oportunidad para controlar la propagación de la infección, la velocidad de propagación tiene que ser inferior a la velocidad del frente M , de modo que no se propaga por mucho tiempo (Figura (6.5b)).

Resumen

En este capítulo hemos extendido el modelo fenomenológico para considerar la difusión de los ratones en el espacio. El escenario propuesto tiene en cuenta la propagación de los ratones desde los refugios, donde se concentra la infección durante los periodos más duros, de forma que los ratones van llegando a los alrededores en sucesivos frentes. Primero los ratones jóvenes, en la vanguardia, junto a los adultos susceptibles. Mientras que la infección, que también se propaga desde el refugio a través de los ratones infectados, aparece un tiempo más tarde. Una aproximación conjunta, analítica y numérica, demuestra que los frentes se propagan asintóticamente de manera estacionaria a velocidades constantes, y siguen expresiones conocidas. Cuando $K > K_o$ el sistema se propaga en conjunto a una velocidad dada por el frente de ratones, mientras que cuando $K_c < K < K_o$ el frente de infección, que está detrás de la vanguardia de ratones, se retrasa a un ritmo constante. Para $K < K_c$, la infección no se propaga.

Si introducimos un tiempo de agotamiento para la capacidad de carga en los alrededores, el escenario cambia ligeramente. En particular, la infección se propaga en forma de solitón, que resulta ser disipativa cuando $K < K_o$. De acuerdo con este estudio, hemos propuesto 3 maneras diferentes de controlar la propagación de la infección y que deben ser examinadas para comprobar su viabilidad.

En muchas regiones de América del Sur, la dispersión de los ratones a partir de los refugios, llamada *ratadas*, han sido ampliamente observadas en los últimos siglos [44]. En particular, el ratón de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*) principal reservorio del virus ANDV, que como sabemos puede transmitirse entre personas, se ha visto envuelto en la ratada que tuvo lugar en 2011 en el oeste de Argentina [2]. Actualmente se espera para los meses cálidos de este año una ratada en el área de Bariloche [1].

Capítulo 7

Corolario

El número de personas infectadas con el virus SNV está correlacionado, según la teoría epidemiológica clásica, con el aumento de los contactos entre ratones ciervo infectados y personas. Por ello, una buena prevención que evite el contacto con los ratones es crucial. En cualquier caso, una estimación del número de ratones infectados nos sirve como indicativo del riesgo infección por HPS.

En esta dirección consideramos la evolución de la infección tanto espacial como temporal, entendida como un realidad compleja. Una manera de acercarse a su descripción consiste en descomponerla en sus elementos más significativos, que en este caso identificamos como su anfitrión, el ratón ciervo; el virus SNV, y las variaciones climáticas extremas correspondientes al fenómeno de El Niño.

A partir de la literatura existente hemos definido un marco conceptual básico, donde se describe la naturaleza horizontal de la transmisión del virus, que se propaga a través del contacto entre ratones adultos, y la división de la población en función de su relación con el virus, entre jóvenes no susceptibles, adultos susceptibles y adultos infectados.

Posteriormente trasladamos estas ideas a un lenguaje matemático, de modo que definimos un nuevo modelo cuantitativo con potencial para ser estudiado analíticamente y numéricamente.

La descripción macro, fenomenológica y de valores medios, y la descripción micro, que estudia las fluctuaciones a partir de la ecuación maestra y el algoritmo de Gillespie, representan al sistema en sus respectivas aproximaciones y coinciden en el límite termodinámico.

En el análisis del modelo identificamos las características más impor-

tantes del sistema que, pese a la sencillez del marco conceptual, describen las principales propiedades en la historia natural del ratón ciervo en el sur-oeste de EEUU. Encontramos la relación directa entre las variaciones climáticas extremas del fenómeno de El Niño y sus efectos en la población de ratones y la infección. En particular, el efecto en la infección conlleva un retardo temporal caracterizado por el tiempo de maduración, τ . Esta relación describe varios escenarios que clasificamos en función de la capacidad de carga, K , y su valor crítico, $K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)}$ [90].

A la vez, el modelo identifica nuevas propiedades y comportamientos no observados con anterioridad en la naturaleza, y alienta el desarrollo de nuevos estudios de campo con el objetivo de verificar las predicciones del modelo y sus hipótesis iniciales.

Es el caso de los frentes de infección que encontramos al estudiar el modelo con propagación espacial, que en función de la velocidad del frente y el agotamiento de los recursos del entorno se forma una onda que puede propagarse de manera autoconsistente o disipativa.

A lo largo de esta primera parte se han sugerido, a partir del modelo matemático, distintas actuaciones para el control de la infección, que deben ser examinadas ante la posibilidad de una futura implementación. A continuación las enumeramos:

1. Si el número de ratones es pequeño, las fluctuaciones internas pueden llevar a la desaparición de la infección. En estos casos, la falta de fluctuaciones externas que actúan como fuente de ratones infectados, convierte en permanente la ausencia de infección.
2. El modelo presenta una transición descrita por K_c , que controla la aparición y desaparición de los brotes de infección. El brote desaparece cuando K_c varía por encima de K a través de acciones tales como la depredación de ratones jóvenes.
3. Es posible contener la propagación espacial de la infección al considerar el agotamiento de los recursos en el entorno, en función del tiempo de agotamiento y la velocidad de propagación de la infección.

Capítulo 8

Eventos extremos en láseres semiconductores

8.1. Introducción

En este capítulo estudiamos el papel del retardo temporal en láseres. En particular, estudiamos el efecto del retardo temporal en la región de parámetros donde las soluciones estacionarias son desestabilizadas dando paso a dinámicas caóticas.

De entre todos los tipos de láseres, los láseres semiconductores son, en ausencia de dispositivos adicionales, muy estables y sus soluciones a tiempos largos son o bien puntos fijos o soluciones periódicas. La inclusión de nuevos grados de libertad gracias a la reflexión de la luz emitida por el láser en una cavidad externa resonante, permite desestabilizar las soluciones estacionarias en favor de dinámicas caóticas. El caos aparece entonces en forma de trenes de pulsos irregulares cuyo valor máximo puede, en algunos casos, tomar valores muy por encima de los valores promedio.

A lo largo del capítulo introducimos brevemente las nociones básicas que servirán de base para el estudio de los pulsos extremos en las dinámicas caóticas de los láseres semiconductores con cavidad externa.

En la primera sección planteamos de forma teórica el estudio de la dinámica de los láseres profundizando en los láseres semiconductores con cavidad externa. Mientras que en la segunda sección incluimos los conceptos básicos para el estudio de los pulsos extremos en el marco de los eventos extremos. Finalizamos el capítulo con un resumen de los conceptos más importantes, que desarrollaremos en el capítulo siguiente.

8.2. Láseres

Los dispositivos láser son fuente de luz coherente emitida de forma estimulada como ondas electromagnéticas.

La mayoría de los láseres y en concreto aquellos en los que vamos a centrarnos son descritos de forma teórica por las ecuaciones de Lorenz-Haken (tipo Fabry-Perot con 2 niveles atómicos) [81]. Estas ecuaciones, análogas a las descubiertas por Lorenz para la convección de la atmósfera, describen la dinámica de un láser a partir de sus variables fundamentales: el campo eléctrico, E , la polarización, P y el número de portadores, N . El sistema es no lineal y representa cuantitativamente la evolución temporal de estas 3 variables a partir de los distintos parámetros que entran en juego en el sistema.

En su libro, Otsuhbo analiza el comportamiento general de la dinámica observando claramente varias regiones operativas separadas entre si por sucesivas transiciones de fase [81]. Estos regímenes pueden dividirse en 3 categorías en función de las cuales clasificamos a los láseres. En primer lugar está el régimen de punto fijo, donde el láser permanece en un estado estacionario constante. Después, tras una transición, aparece un régimen de soluciones periódicas donde se observan pulsaciones regulares. Y finalmente, en una tercera región, estas soluciones son desestabilizadas dando paso a dinámicas caóticas.

Es posible disminuir el número de grados de libertad del sistema, y con ello reducir el número de soluciones estacionarias, eliminando de manera adiabática las variables rápidas y obteniendo un sistema de ecuaciones para las variables lentas.

En los láseres de clase C las variables presentan tiempos de relajación del mismo orden, sin que pueda simplificarse el modelo de 3 variables. En estos casos los láseres presentan los 3 tipos de regímenes vistos con anterioridad: puntos fijos, soluciones periódicas y soluciones caóticas. A esta clase pertenecen los láseres de NH_3 , Ne-Xe y He-Ne para $3,39 \mu\text{m}$.

Cuando la variable que describe la polarización se relaja más rápidamente que el resto, el sistema se simplifica de modo que queda descrito por el campo eléctrico y el inverso de la población. Estos láseres pertenecen a la clase B y son muy estables sin que se observe en ellos dinámicas caóticas. Los láseres semiconductores se encuentran entre ellos.

Por último está la clase A que agrupa a los láseres más estables, donde

la vida media de los fotones es mucho mayor que la del resto de tiempos de relajación, de manera que el modelo se reduce a la evolución del campo eléctrico. En esta clase está el láser de He-Ne en su rango visible.

Los láseres de la clase A y B pueden desestabilizarse al incluir perturbaciones externas que añaden grados de libertad al sistema. En concreto los láseres semiconductores de clase B se desestabilizan al añadir al dispositivo una cavidad externa resonante que genera dinámicas no lineales con términos de retardo (Figura (8.1)).

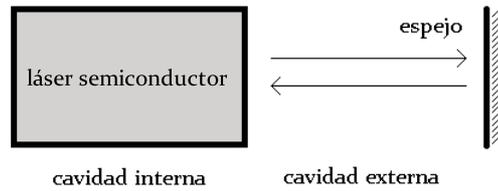


Figura 8.1: Representación de un dispositivo láser con cavidad externa.

El modelo teórico que describe el sistema para un láser semiconductor con una cavidad externa resonante que permite retroalimentación es, para el caso de un único modo de oscilación, el sistema de ecuaciones de Lang-Kobayashi (modelo LK) [51, 63, 81].

$$\frac{dE}{ds} = (1 + i\alpha)NE(s) + \eta e^{-iw\theta} E(s - \theta) + \beta\xi \quad (8.1)$$

$$T \frac{dN}{ds} = J - N - (1 + 2N)|E(s)|^2 \quad (8.2)$$

En estas ecuaciones el tiempo, s , y el tiempo de retardo, θ , se escalan a la vida media del fotón τ_p : $s = t/\tau_p$, $\theta = \tau/\tau_p$. Los distintos parámetros son: $T = \tau_n/\tau_p$ donde τ_n es la vida media de los portadores, η la intensidad de la onda reflejada y $w\theta$ su fase. El parámetro que representa la intensidad de la corriente es J , mientras que el factor correspondiente al ancho de banda es α .

En el capítulo siguiente vamos a estudiar este modelo en la región donde el sistema es desestabilizado por la retroalimentación óptica pudiéndose observar dinámicas caóticas [91]. De entre todas las propiedades de los pulsos irregulares nos centramos en aquellas que presentan los pulsos extremos, en el marco de los eventos extremos.

8.3. Eventos extremos

La mayoría de los eventos extremos que tiene lugar en la naturaleza son fenómenos que pasarían desapercibidos sino fuera por sus graves consecuencias. De manera cualitativa un evento extremo es un suceso poco frecuente e impredecible que puede tener consecuencias dramáticas como en el caso de los terremotos, los tsunamis o los cracks bursátiles.

En el campo de los láseres, los pulsos extremos se originan por pequeñas variaciones incontrolables en los parámetros que afectan de manera negativa a los dispositivos. En concreto, en el capítulo siguiente estudiamos los pulsos extremos que aparecen al considerar el efecto del retardo temporal. Estos pulsos, presentes en dinámicas caóticas, son de naturaleza impredecible. Sin embargo, al considerarlos como parte de la dinámica global, en las cercanías del pulso extremo, el sistema se comporta siguiendo unos patrones regulares que caracterizan al propio pulso.

Estadísticamente un pulso se considera extremo cuando supera un umbral, generalmente arbitrario, distribuyéndose en las colas de la distribución [58]. El criterio que vamos a seguir considera a un pulso extremo cuando supera 5 veces la desviación típica por encima del valor medio [91].

Resumen

La inclusión del retardo temporal en los láseres de clase B semiconductores introduce nuevos grados de libertad en el sistema que pueden desestabilizar las variables en favor de dinámicas caóticas. Entre los pulsos irregulares que caracterizan a este régimen, los valores más extremos pueden tener consecuencias dramáticas al inducir cambios cualitativos, justificando su análisis en el marco de los eventos extremos.

En el capítulo siguiente estudiamos dichos pulsos extremos a la luz del modelo de Lang-Kobayashi profundizando en sus propiedades más significativas.

Capítulo 9

Pulsos de intensidad extrema

9.1. Introducción

En el capítulo anterior introdujimos brevemente la noción de evento extremo, cuyo interés práctico reside fundamentalmente en sus graves consecuencias ya conocidas en campos como la climatología, la oceanografía, la dinámica de poblaciones o la economía [53, 92, 104, 103].

En este marco, distintos eventos extremos han sido observados en láseres. En concreto en láseres con modo bloqueado [59] y en láseres semiconductores con inyección óptica de onda continua [13, 94] y con retroalimentación de fase conjugada [52].

El estudio numérico del modelo LK en láseres semiconductores con cavidad externa ha revelado la existencia de pulsos de intensidad muy por encima de los valores promedio. Estos pulsos están localizados en la región conocida como régimen de cavidad corta [41, 42, 91, 97, 98], donde el tiempo que tarda la luz en recorrer la cavidad externa es menor que el tiempo de relajación de las oscilaciones del láser, y están relacionados con las transiciones entre las soluciones estacionarias conocidas como modos de la cavidad externa (ECMs) [97].

A lo largo de este capítulo estudiamos los pulsos de intensidad extrema en el régimen de cavidad corta. En la sección I introducimos el modelo LK junto a sus soluciones estacionarias más significativas. En la sección II identificamos y caracterizamos numéricamente los pulsos de intensidad extrema que se observan en una región particular de los parámetros. En la sección III estudiamos el efecto del ruido y finalizamos el capítulo resumiendo los puntos más significativos.

9.2. Modelo

El modelo LK, introducido en el capítulo anterior, describe en el caso de un único modo de oscilación la tasa de variación del campo óptico, que se corresponde con la variable compleja E , así como la variación del exceso en el número de portadores, N [91].

$$\frac{dE}{ds} = (1 + i\alpha)NE(s) + \eta e^{-iw\theta} E(s - \theta) + \beta\xi \quad (9.1)$$

$$T \frac{dN}{ds} = J - N - (1 + 2N)|E(s)|^2 \quad (9.2)$$

Este sistema de ecuaciones considera el ruido de emisión espontánea, introducido como un ruido blanco gaussiano y aditivo, ξ , y cuya intensidad viene dada por β .

En un primer examen, se aprecia como la variación del campo óptico está en relación con los valores del campo para instantes de tiempo anteriores. En cambio, la variable N evoluciona únicamente en función de los valores de $|E|$ y N en el instante dado.

Esta característica nos permite conocer los puntos donde N es constante ($\frac{dN}{ds} = 0$) (expresión (9.3)). En la Figura (9.1) representamos esta condición como una superficie en el espacio de fases (E_x, E_y, N) . Fuera de ella, el sistema evoluciona hacia valores de N más pequeños, mientras que en su interior lo hace hacia valores más grandes.

$$|E| = \sqrt{\frac{J - N}{1 + 2N}} \quad (9.3)$$

Por otro lado, el campo óptico deja de variar cuando $|E| = 0$, característica que junto a la expresión (9.3) describe el punto fijo ($|E| = 0, N = J$) que hemos llamado “láser apagado”. La recta $|E| = 0$ define una variedad estable del punto fijo, caracterizada por un autovalor negativo con valor $\lambda = -\frac{1}{T}$ (ver Figura (9.2)).

Existe otro tipo de soluciones estacionarias que también satisfacen la expresión (9.3). Es el caso de los ECMs, que aparecen al incorporar al dispositivo la retroalimentación óptica, y se corresponden con ciclos límite en el espacio de fases (ver Figura (9.1)). Es posible calcular sus expresiones de

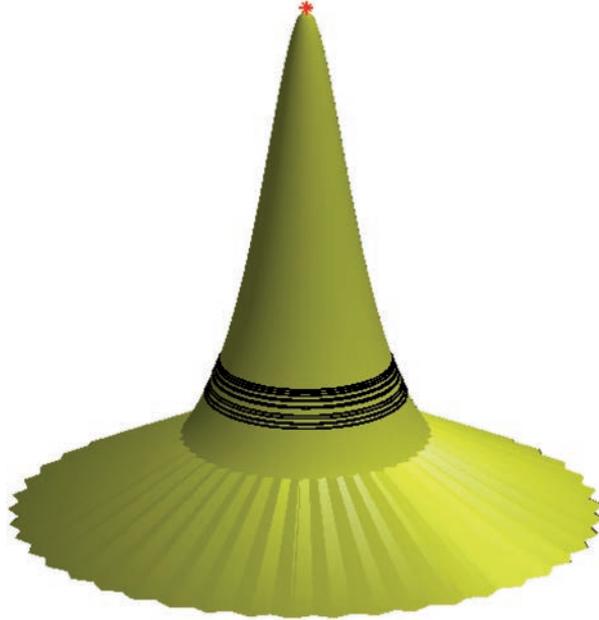


Figura 9.1: Representación en el espacio de fase (E_x, E_y, N) de las distintas soluciones estacionarias que satisfacen la expresión (9.3) en amarillo. El “láser apagado” ($|E| = 0, N = J$) está representado con un asterisco en color rojo, mientras que los distintos ECMs se corresponden con círculos en color negro. $\eta = 0,066$.

forma analítica (apéndice (E)).

$$\Delta\phi_s = -\eta\theta\sqrt{1+\alpha^2}\sin(\Delta\phi_s + w\theta + \arctan(\alpha)) \quad (9.4)$$

$$E_{0s}^2 = \frac{J - N_s}{1 + 2N_s} \quad (9.5)$$

$$N_s = -\eta\cos(\Delta\phi_s + w\theta) \quad (9.6)$$

$\Delta\phi_s$, E_{0s} y N_s indican los valores estacionarios para la diferencia de fases, la amplitud del campo y el exceso en el número de portadores de los ECMs. El número de ECMs se define a partir de la intensidad de la retroalimentación y su estabilidad depende de los parámetros del modelo.

Cuando aumentamos el valor de η , los ECMs aparecen en parejas a través de bifurcaciones de tipo silla, desestabilizando los ECMs inicialmente estables en favor de atractores caóticos que pueden llegar a englobar al conjunto

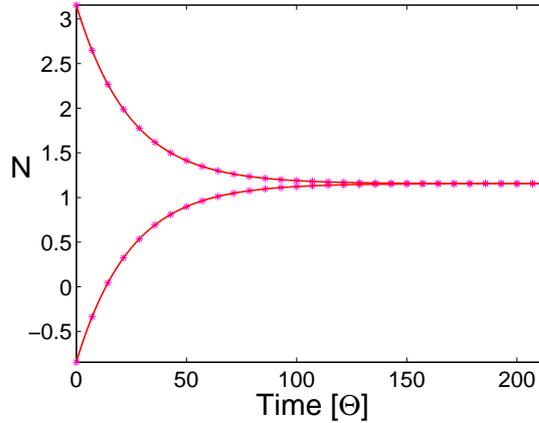


Figura 9.2: Evolución temporal de la variable N en la variedad estable $|E| = 0$. En línea continua se representa la solución analítica, mientras que los asteriscos representan las simulaciones numéricas. El dispositivo láser alcanza el punto fijo correspondiente al “láser apagado” en un tiempo finito.

de ECMs [27, 69, 93].

En nuestras simulaciones hemos observado el cambio entre estas dinámicas para una región de parámetros similar a la estudiada en [97], en donde se han considerado las bifurcaciones que aparecen entre los ECMs. Estudiamos esta región en busca de pulsos extremos tomando como parámetros de control la intensidad y la fase de la retroalimentación. El resto de parámetros se ajustan a valores fijos: $T = 1710$, $J = 1,155$, $\alpha = 5$ y $\theta = 70$.

El esquema numérico utilizado en la implementación de las ecuaciones considera los términos de retardo y en última estancia se basa en el método de Runge-Kutta de orden 2, con un paso de integración $ds = 0,01$. Las condiciones iniciales se han escogido de manera que el campo óptico y el número de portadores tomen valores cercanos a 0.

A continuación exponemos los resultados de las simulaciones. En primer lugar las simulaciones deterministas, relegando para el final la discusión sobre el efecto del ruido.

9.3. Simulaciones deterministas

Las variaciones en la intensidad de la retroalimentación, η , inducen una complicada secuencia de bifurcaciones que estudiamos a partir de la ampli-

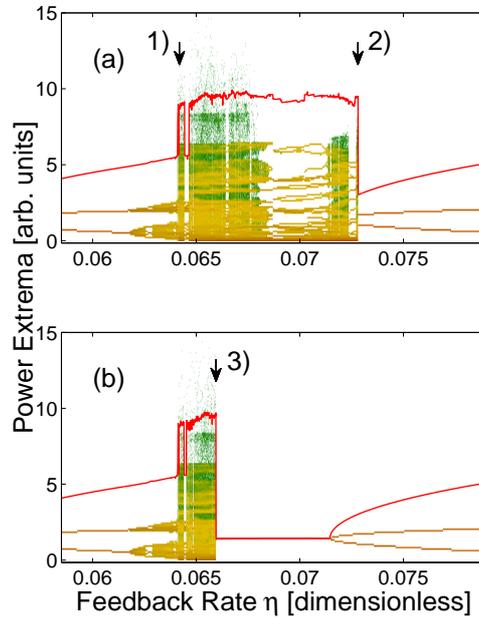


Figura 9.3: Diagrama de bifurcación correspondiente a la intensidad de la retroalimentación óptica, η , al aumentar (a) y seguidamente disminuir (b). Representamos la amplitud de los pulsos respecto a η . La línea sólida superior (rojo) determina el umbral a partir del cual un pulso es considerado extremo (igual a 5 veces la desviación típica por encima del valor medio). En código de colores (marrón-verde) indicamos el número de pulsos en escala logarítmica. Los colores más claros (marrón) indican una probabilidad alta de pulsos, mientras que los colores más oscuros (verde) indican una menor probabilidad para sus correspondientes amplitudes. Las etiquetas 1, 2 y 3 representan las transiciones discutidas en el texto. $\beta = 0$; el resto de parámetros siguen los valores indicados.

tud de los pulsos del láser.

En la Figura (9.3), representamos en el eje vertical la intensidad de los pulsos y en código de colores el número de pulsos en escala logarítmica cuando aumentamos (Figura (9.3a)) y disminuimos (Figura (9.3b)) el parámetro η . Este escenario de bifurcaciones, discutido en [97] y similar al observado en un láser con retroalimentación optoelectrónica [10], presenta características propias de los pulsos extremos.

Cuando η aumenta, para valores de $\eta < 0,064$, los pulsos de intensidad son relativamente pequeños (< 4). Sin embargo, aumentado η ligeramente

por encima de este valor, súbitamente tiene lugar un cambio cualitativo, apreciable en la intensidad de los pulsos que toman valores por encima de 10, sin un máximo claro. Este cambio repentino ocurre alrededor de $\eta \sim 0,064$ y lo hemos llamado *transición 1*.

Al continuar aumentado el valor de η , aparecen distintos regímenes dinámicos que incluyen ventanas periódicas, paquetes de pulsos regulares (RPPs) y paquetes de pulsos irregulares [41, 97, 98].

En la *transición 1*, el número de pulsos (en código de colores) revela que la amplitud de los pulsos es muy heterogénea. La región correspondiente a los valores bajos de intensidad, similar antes y después de la expansión, es visitada con mayor frecuencia que los pulsos más esporádicos de intensidad alta. La distribución de amplitudes de estos pulsos, descrita en la Figura (9.4), presenta, después de la expansión, una cola larga (que revela la existencia de valores extremos) (Fig. (9.4b)), mientras que tiene un límite bien definido antes de la expansión (Fig. (9.4a)).

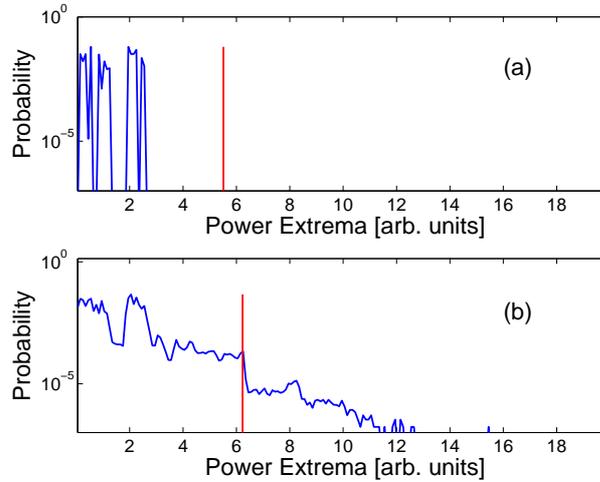


Figura 9.4: Distribución de la amplitud de los pulsos para (a) $\eta = 0,064$ y (b) $\eta = 0,064095$, antes y después de la expansión del atractor (*transición 1*), respectivamente. La línea vertical (rojo) indica el umbral a partir del cual los pulsos son considerados extremos.

Cuantitativamente identificamos los pulsos extremos como aquellos cuya amplitud toma valores correspondientes a 5 veces la desviación típica, σ , por encima del valor medio de la distribución de amplitudes (el umbral está indicado con una línea (rojo) en las Figs. (9.3) (línea superior) y (9.4) (línea vertical)). Este criterio es arbitrario, sin embargo, en la región de parámetros

donde observamos los pulsos extremos no hemos notado cambios significativamente cuando el umbral varía dentro del intervalo comprendido entre $5 - 8\sigma$. Hemos tomado 5σ como una solución al compromiso entre el estudio estadístico y la duración de las simulaciones (para observar un número significativo de pulsos extremos definidos a partir de un umbral más alto, necesitaríamos simulaciones mucho más largas).

Inmediatamente después de la expansión del atractor (*transición 1*), tiene lugar un fenómeno de intermitencia determinista como se muestra en la Figura (9.5) y en donde se observa la alternancia entre intervalos de intensidad alta e intensidad media. En los intervalos donde el láser desarrolla pulsos altos, sólo una pequeña proporción de pulsos pasa a ser extrema, i.e., cruzan el umbral representado por la línea horizontal.

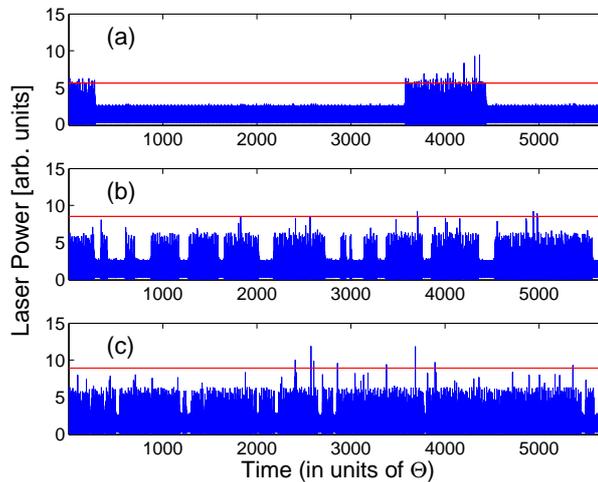


Figura 9.5: Intermitencia determinista después de la *transición 1* ($\beta = 0$). (a) $\eta = 0,064095$, (b) $\eta = 0,06412$ y (c) $\eta = 0,0642$.

En la Figura (9.6a) mostramos una serie temporal donde se aprecia la evolución de un pulso extremo. Las proyecciones de las trayectorias en los planos (intensidad, retardo temporal) y (número de portadores, retardo temporal) también se muestran en las Figuras (9.6b) y (9.6c) respectivamente. Además la posición de los distintos ECMs está representada en la Figura (9.6c). Como se aprecia en esta figura, los pulsos altos ocurren cuando la trayectoria alcanza valores positivos y muy elevados del retardo temporal, $\Delta\phi_s$, mientras que los pulsos de amplitud regular tiene lugar para valores más bajos del retardo temporal.

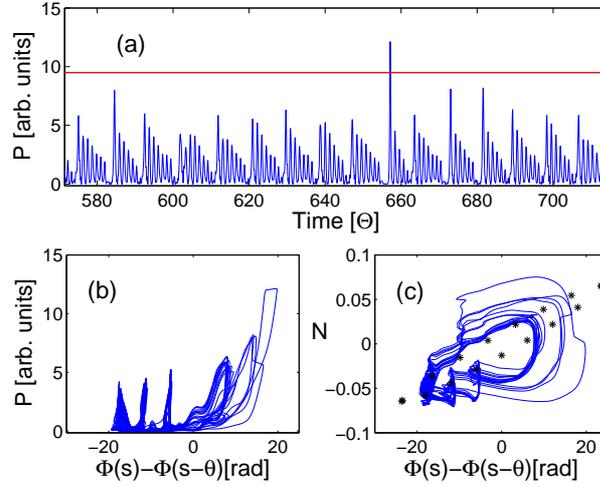


Figura 9.6: (a) Serie temporal en la que se observa un pulso extremo en la variable intensidad. (b, c) Retratos de fases $[\Phi(s) - \Phi(s - \theta), P]$ y $[\Phi(s) - \Phi(s - \theta), N]$. $\eta = 0,066$; otros parámetros como en la Figura (9.3).

Si continuamos aumentando el valor del parámetro de control η , llega un momento en que el atractor súbitamente desaparece (en $\eta \sim 0,073$, como se aprecia en la Fig. (9.7a)) en favor de soluciones oscilatorias con amplitudes bajas y constantes. A este cambio, también repentino, nos vamos a referir como *transición 2*. En esta transición no se observa ningún signo de intermitencia. En la Figura (9.7) vemos como antes de que el atractor sea destruido, la dinámica es periódica y se corresponde con soluciones del tipo RPPs, que se encuentran por debajo del umbral de pulso extremo.

Siguiendo el mismo atractor, de manera que ahora disminuimos el valor de η , encontramos el diagrama de bifurcaciones de la Figura (9.3b). El atractor que describimos con anterioridad, y que hemos llamado atractor 1, coexiste con un nuevo atractor, llamado atractor 2, en una región amplia del parámetro de control, como es de esperar en un sistema disipativo.

Inicialmente la intensidad periódica sufre una bifurcación del tipo Hopf alcanzando un régimen de punto fijo conocido como onda continua (c.w.). En este caso las trayectorias permanecen en el estado estacionario (correspondiente a un ECM estable) hasta que el ECM desaparece, después de que tenga lugar una nueva bifurcación del tipo silla entorno a $\eta \sim 0,066$. En este punto, al que nos referimos como *transición 3*, las trayectorias evolucionan de vuelta al atractor 1, que ocasionalmente presenta pulsos extremos, cerrándose un ciclo de histéresis. En principio, el atractor 1 no parece afectado por

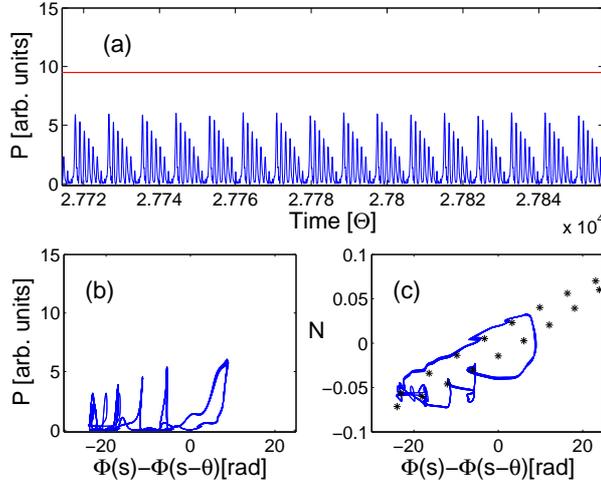


Figura 9.7: Serie temporal justo antes de la *transición 2* ($\eta = 0,073$), donde se observan paquetes de pulsos regulares (RPPs). La representación es análoga a la Figura (9.6). La línea horizontal (rojo) representa el umbral para los pulsos extremos.

la aparición (desaparición), al aumentar (disminuir) η , del ECM. Ésto puede deberse al hecho de que el atractor 1 y el ECM se encuentren en regiones diferentes del espacio de fases, al originarse el atractor 1 a partir de un ECM diferente. Una vez que la trayectoria regresa al atractor 1, si continuamos disminuyendo el valor de η , el escenario que aparece es el mismo que observamos al aumentar el valor de η (comparar Fig. (9.3b) después de la transición con Fig. (9.3a)); i.e., no se observa histéresis en la *transición 1*.

El escenario descrito al variar la intensidad de la retroalimentación también se observa cuando variamos su fase. La Figura (9.8) muestra 3 transiciones similares cuando aumentamos y disminuimos $w\theta$.

9.3.1. Características de los pulsos extremos

Continuamos estudiando los pulsos extremos a partir de las series temporales de sus variables. En la Figura (9.9) representamos la evolución de la intensidad del campo óptico para distintos pulsos, que superponemos con la intención de compararlos. La figura ha sido tomada a partir de una simulación muy larga, sin considerar ruido en las ecuaciones, seleccionando los pulsos cuya amplitud es superior a un umbral fijo. Cada sección abarca un intervalo temporal de 60ns, y la superposición se obtiene centrando cada sección en el pico del pulso extremo. En la Figura (9.9a) (umbral igual a

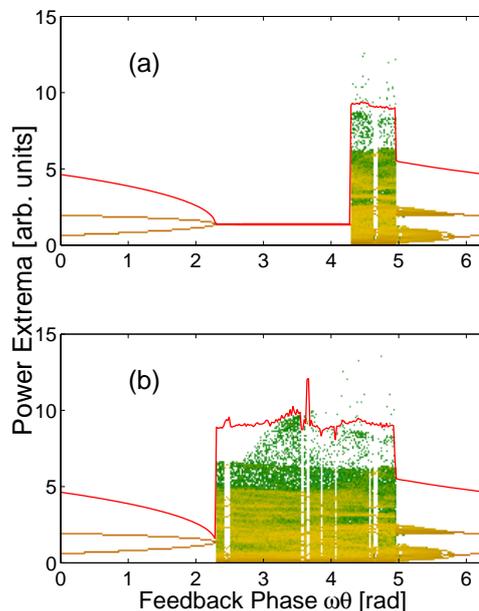


Figura 9.8: Diagrama de bifurcación cuando (a) aumentamos y (b) disminuimos la fase de la retroalimentación. $\eta = 0,0642$; el resto de parámetros toman los mismos valores que en la Figura (9.3).

10) la superposición de estos intervalos se ajusta especialmente bien antes y después de los pulsos extremos, siguiendo un patrón repetido para todo pulso extremo. De la misma manera en la Figura (9.10a) observamos un patrón semejante. En este caso representamos la superposición de las distintas secciones de la trayectoria en el plano (número de portadores, retardo temporal) para los pulsos extremos. En la figura vemos como en la región que precede a los pulsos, las series temporales se concentran en una estructura bien definida que hemos llamado “narrow channel”. A diferencia de ellas, en las Figuras (9.9b) y (9.10b) la superposición de pulsos para un umbral más bajo (igual a 6), es considerablemente más dispersa y no muestra patrones claros.

Desde otro punto de vista, la Figura (9.11) representa los pulsos de la simulación en el plano (número de portadores, intensidad) y el sentido de giro del campo en código de colores. La línea vertical (magenta) describe la variedad estable del “láser apagado”, mientras que la línea oblicua (amarillo) representa la superficie descrita por la condición $\frac{dN}{ds} = 0$. Los asteriscos indican la posición de los ECMs y en colores representamos su sentido de giro (rojo sentido horario, verde antihorario y magenta para los ECMs sin rotación).

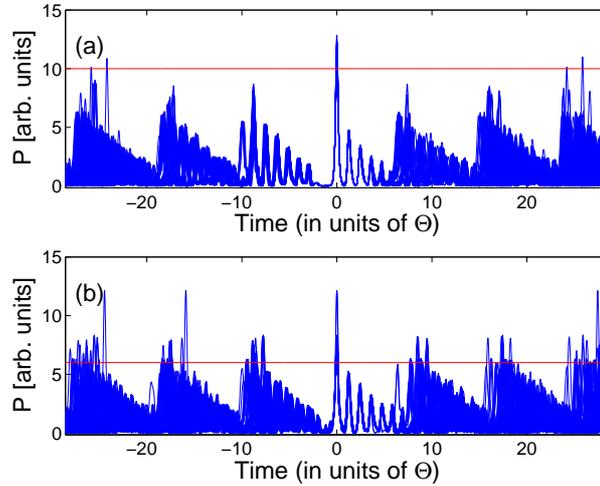


Figura 9.9: Superposición de pulsos extremos, de manera que sus evoluciones temporales están centradas en el extremo del pulso. La intensidad de la retroalimentación, $\eta = 0,066$. El umbral que define los pulsos extremos está indicado por la línea horizontal (rojo), y es igual a 10 (a) y 6 (b). En ambos paneles el número de pulsos es 52.

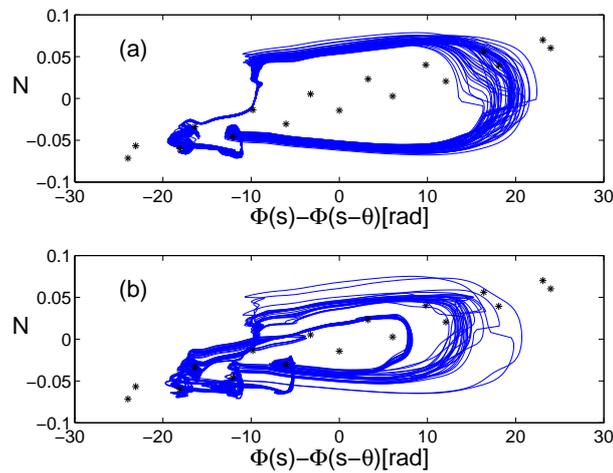


Figura 9.10: Retrato de fases $[\Phi(s) - \Phi(s - \theta), N]$ que muestra la superposición de las secciones de la trayectoria correspondientes a los pulsos representados en la Figura (9.9). El umbral de evento extremo es igual a (a) 10 y (b) 6.

En la Figura (9.11a) representamos las secciones de la trayectoria correspondientes a los pulsos extremos y en la Figura (9.11b) las secciones de pulsos superiores a 6. En colores indicamos el sentido de giro del campo: oscuro (azul oscuro) el sentido horario y claro (cyan) el sentido antihorario. Comparando ambas figuras vemos como los pulsos extremos tienen lugar cuando la trayectoria, para valores de intensidad mínimos, toma valores altos en el número de portadores al tiempo que mantiene el sentido de giro antihorario (azul oscuro). El sentido de giro marca el comienzo de un pulso, iniciándose cuando el campo empieza a rotar de forma horaria (cyan), para volver a cambiar más tarde entorno a $N \sim 0$. En pulsos no extremos, el comienzo del pulso (giro horario) se alcanza para valores más bajos de N , y la superposición de sus secciones no presenta regularidades apreciables como ya hemos visto en las Figuras (9.9b) y (9.10b).

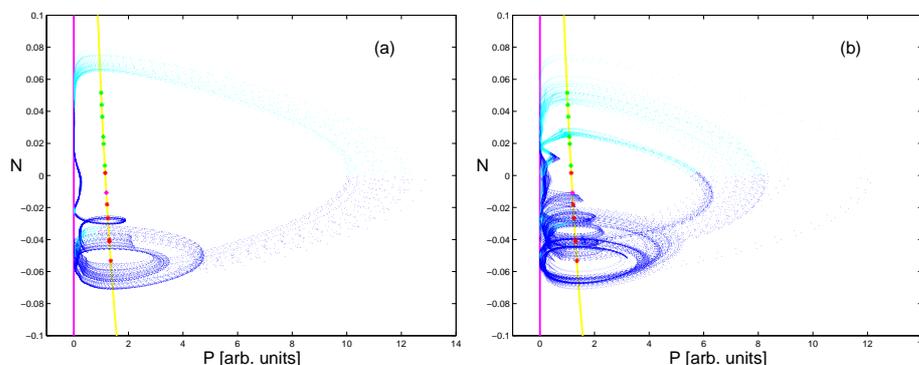


Figura 9.11: Retrato de fases $[P, N]$ donde se muestra, al igual que en las Figuras (9.9) y (9.10) la superposición de las secciones temporales relativas a los pulsos observados para $\eta = 0,066$. La línea vertical (magenta) representa la variedad estable del “láser apagado”, mientras que la línea oblicua (amarilla) indica la posición de la superficie donde $\frac{dN}{ds} = 0$. Los asteriscos representan a los ECMs y sus colores indican el signo de giro: rojo para el sentido horario, verde para el antihorario y magenta para la ausencia de rotación). Sobre este escenario se dibujan las trazas temporales de las pulsos, que también en colores indican su sentido de giro (cyan representa el giro horario y azul oscuro el antihorario). En el panel (a) representamos 52 pulsos extremos (umbral igual a 10), y en el panel (b) el mismo número para un umbral inferior (6).

9.4. Efecto del ruido de emisión espontánea

Es razonable esperar que las fluctuaciones aleatorias, inevitables en los dispositivos láser, induzcan saltos entre los distintos atractores que coexis-

ten en el mismo tiempo y que hemos visto con anterioridad. Exploramos este efecto del ruido a través de diagramas de bifurcación similares a los representados en la Figura (9.3), para valores de η crecientes y luego decrecientes, incluyendo un ruido aditivo en las simulaciones.

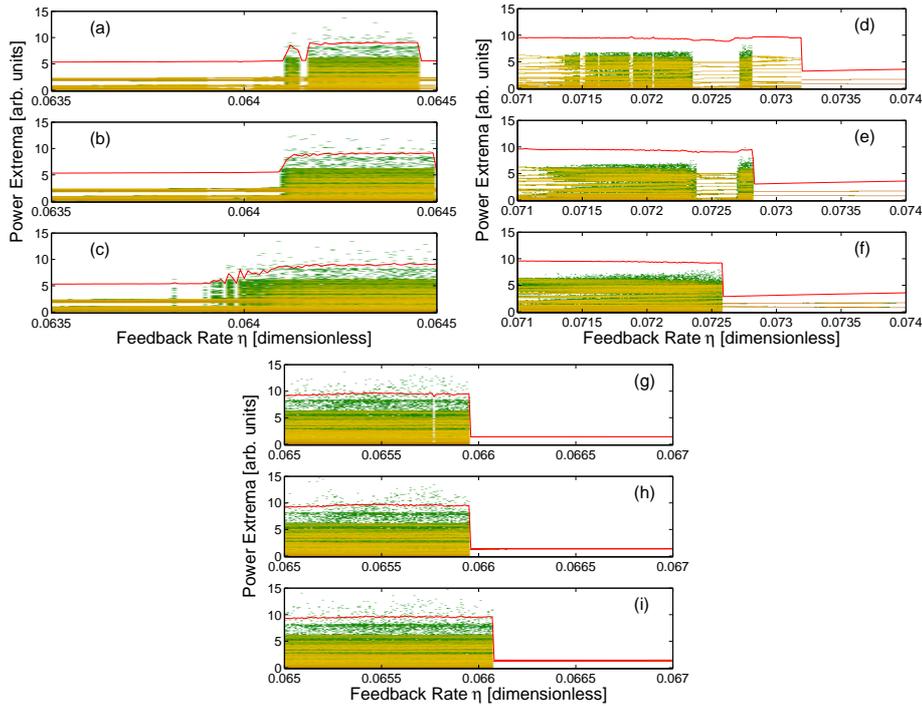


Figura 9.12: (a–c) Zoom de la *transición* 1 cuando aumentamos la intensidad de la retroalimentación. (d–f) Zoom de la *transición* 2 cuando aumentamos η . (g–i) Zoom de la *transición* 3 cuando η disminuye. La intensidad del ruido toma los siguientes valores para (a, d, g) $\beta = 0$, (b, e, h) $\beta = 10^{-4}$ y finalmente para (c, f, i) $\beta = 10^{-3}$.

En la Figura (9.12) vemos en detalle las 3 transiciones estudiadas considerando el efecto del ruido. Antes de la *transición* 1 el ruido genera ocasionalmente pulsos de intensidad extrema (Figs. (9.12a) y (9.12b)). Estos pulsos inducidos por ruido son debidos a largas excursiones en el espacio de fase después de las cuales la trayectoria se relaja de vuelta en el atractor.

El efecto del ruido observado en las *transiciones* 2 y 3 es el esperado cuando 2 atractores coexisten: en las Figuras (9.12d- 9.12f) (con η creciente) el ruido anticipa la transición al atractor 2, debido a que la *transición* 2 ocurre en valores más bajos de η . En las Figuras (9.12g- 9.12i), vemos como la *transición* 3 también se anticipa, i.e., ocurre para valores más grandes de η .

Resumen

En este capítulo hemos estudiado de manera numérica las dinámicas que tienen lugar en un láser semiconductor con retroalimentación óptica procedente de una cavidad externa corta, y hemos demostrado la existencia de regiones de parámetros donde la intensidad de láser muestra pulsos extremos [91].

Hemos identificado 3 transiciones relevantes, relacionadas con la aparición de pulsos extremos. La *transición 1* y la *transición 2* están relacionadas con la aparición y destrucción del atractor que sostiene los pulsos extremos. Este atractor coexiste con otro más pequeño para una región amplia del parámetro de control η (desde la *transición 2* hasta la *transición 3*) de forma que describe un ciclo de histéresis. Al mismo tiempo hemos demostrado que el ruido no modifica este escenario sino que más bien anticipa las diferentes transiciones.

Las trayectorias en las que aparecen pulsos extremos manifiestan regularidades antes y después de los pulsos que revelan cierto orden en sucesos a priori impredecibles. Tanto la estructura en las variables conocida como “narrow channel”, como los patrones que se observan en el sentido de giro del campo óptico son propiedades de la trayectoria que caracterizan a los pulsos extremos y deben ser consideradas con más detalle en futuros trabajos.

Los láseres de diodo con cavidad externa corta integrada son actualmente usados de manera sistemática en numerosas aplicaciones que requieren una única frecuencia y una fuente de luz eficiente. Nuestros resultados pueden ayudar a evitar pulsos de intensidad extrema en estos dispositivos, que podrían originarse debido a pequeñas variaciones incontrolables en los parámetros de la retroalimentación.

Capítulo 10

Conclusiones

La enfermedad infecciosa HPS fue identificada por primera vez durante el brote de 1993 en el sur-oeste de EEUU. Desde entonces se han recogido una gran cantidad de datos con la intención de conocer su naturaleza y en última instancia reducir su incidencia. Como vía alternativa a la ausencia de vacunas o terapias antivirales efectivas que puedan curar la enfermedad, los científicos han abordado el problema desde el punto de vista de la ecología.

En esa dirección hemos trabajado en la primera parte de esta tesis, donde hemos motivado, conceptualizado, desarrollado y analizado un modelo matemático capaz de describir las características más importantes de la historia natural del reservorio principal de virus, el ratón ciervo [90]. Algunas de esas características han sido descritas por primera vez por este modelo que afirma que el virus sólo se transmite entre ratones adultos. Se trata del retardo temporal observado entre las variaciones de la población y la infección, tanto en el brote de la infección como en su desaparición (persistencia).

Este retardo aparece al incluir en el modelo el término no markoviano de maduración, que más allá de desestabilizar la dinámica genera soluciones estacionarias, entre las que se encuentran aquellas a las que se aproxima el sistema en el transitorio, cuya duración es del orden del periodo de maduración. De esta manera la dinámica se divide en varios escenarios en función de los transitorios y los estados finales como hemos visto en el capítulo (4).

El efecto extremo del fenómeno de El Niño sobre los ecosistemas tiene su impacto directo en la infección y así lo recoge el modelo observándose transiciones entre la ausencia y el brote de la infección.

El modelo ha sido estudiado en términos más fundamentales basados en

la naturaleza finita y discreta de los procesos, y cuyo análisis revela la accesibilidad del sistema al estado absorbente correspondiente a la ausencia de infección, del que sólo puede salirse gracias a la llegada de ratones infectados desde el entorno (fluctuaciones externas).

El último punto que hemos analizado en esta primera parte dedicada al HPS es el efecto de la difusión de los ratones en su entorno. El retardo temporal juega, también en este caso, un papel importante que se manifiesta principalmente en la difusión de los distintos frentes. Primero se propagan los ratones jóvenes, M_Y , junto a los adultos susceptibles, M_{As} , y finalmente los adultos infectados, M_{Ai} . La diferencia en las distintas expresiones para la velocidad de los frentes nos lleva a introducir en el modelo un término de agotamiento de los recursos del entorno, cuya consecuencia directa es el control de la infección.

Otros puntos a considerar y que deben ser estudiados en un futuro son, entre otros, la alternancia de dinámicas entre la ausencia y la presencia de infección [16], y el efecto de la biodiversidad en la infección [5].

En la segunda parte de la tesis dejamos atrás la ecología para estudiar la física de los láseres. Concretamente nos centramos en el estudio numérico de los láseres semiconductores con cavidad externa resonante, cuya dinámica para regiones concretas de los parámetros de la retroalimentación (implica un retardo temporal) en el régimen de cavidad corta son caóticas [91].

Estudiamos los paquetes de pulsos de intensidad en los casos irregulares que a diferencia de los RPPs pueden presentar valores extremos. Un análisis de estos pulsos extremos a partir de la superposición de sus trazas temporales revela patrones en el comportamiento de la trayectoria tanto en la intensidad del campo óptico como en el número de portadores o en la frecuencia de giro que han de tenerse en mayor consideración en futuros trabajos.

La importancia de estos pulsos extremos se prevé que aumente con el tiempo a medida que los dispositivos alcancen un menor tamaño ante lo conveniente de reducir las disfunciones, o fomentar las ventajas, derivadas de ellos.

El efecto del retardo temporal en sistemas con dinámicas complejas es en gran medida sensible a los mecanismos y a los parámetros que los definen. Como hemos visto a lo largo de las 2 partes que componen la tesis, tanto en la dinámica poblacional del ratón ciervo como en la física de los láseres semiconductores, el retardo temporal afecta a las dinámicas. En el primer caso introduce un estado transitorio, observado en los estudios de campo,

mientras que en el segundo induce una dinámica caótica.

En ambos sistemas los eventos extremos aparecen tanto en los parámetros relevantes (caso del ratón ciervo) como en las variables que describen al sistema (caso de los láseres), y sus efectos inducen cambios cualitativos como los brotes de infección o las disfunciones en los dispositivos.

El estudio de eventos extremos debe considerarse abierto a la interdisciplinariedad y es propio de campos como la biofísica, la geofísica o la econofísica. Además en un futuro debe entenderse en mayor profundidad con el fin de estimar sus efectos y su posible impacto destructivo-constructivo en materias tan dispares como la tecnología, la economía o la vida.

Apéndice A

Estudio de estabilidad de las soluciones estacionarias

A.1. Análisis lineal

A partir del estudio de las ecuaciones diferenciales obtenemos la estabilidad de las soluciones estacionarias.

Localmente el sistema puede linealizarse alrededor de una solución estacionaria (p), lo que nos permite, según la teoría de sistema lineales, conocer su estabilidad.

$$\delta\dot{X} = A_{|p}\delta X \quad \text{donde} \quad \delta X = \begin{pmatrix} M_Y(t) - M_{Y|p} \\ M_{A_s}(t) - M_{A_s|p} \\ M_{A_i}(t) - M_{A_i|p} \end{pmatrix}$$

$$\text{y} \quad A_{|p} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \dot{M}_Y}{\partial M_Y|p} & \frac{\partial \dot{M}_Y}{\partial M_{A_s}|p} & \frac{\partial \dot{M}_Y}{\partial M_{A_i}|p} \\ \frac{\partial \dot{M}_{A_s}}{\partial M_Y|p} & \frac{\partial \dot{M}_{A_s}}{\partial M_{A_s}|p} & \frac{\partial \dot{M}_{A_s}}{\partial M_{A_i}|p} \\ \frac{\partial \dot{M}_{A_i}}{\partial M_Y|p} & \frac{\partial \dot{M}_{A_i}}{\partial M_{A_s}|p} & \frac{\partial \dot{M}_{A_i}}{\partial M_{A_i}|p} \end{pmatrix}$$

El criterio de estabilidad se obtiene al estudiar los autovalores de la matriz $A_{|p}$. En particular para una solución estacionaria (p) dada.

$$\det(A_{|p} - \lambda I) = 0$$

La solución estacionaria es estable cuando se cumple que $\lambda_i < 0$ para todo i . De este modo el criterio describe una región de estabilidad bien definida.

En nuestro modelo encontramos cuatro soluciones estacionarias relevantes. Las dos primeras aparecen al estudiar el modelo a tiempos largos (P). Mientras que las otras dos se corresponden con las soluciones a las que tiende el sistema en el transitorio (T).

A.2. Soluciones a tiempos largos

Las soluciones tipo P aparecen cuando el sistema alcanza el estado estacionario final. En concreto, su matriz $A|_p$ toma la forma:

$$\begin{pmatrix} (b-c) - \frac{M}{K} - \frac{M_Y}{K} - be^{-\gamma\tau} |_p & b - \frac{M_Y}{K} - be^{-\gamma\tau} |_p & b - \frac{M_Y}{K} - be^{-\gamma\tau} |_p \\ be^{-\gamma\tau} - \frac{M_{As}}{K} |_p & -c + be^{-\gamma\tau} - \frac{M}{K} - \frac{M_{As}}{K} - aM_{Ai} |_p & be^{-\gamma\tau} - \frac{M_{As}}{K} - aM_{As} |_p \\ -\frac{M_{Ai}}{K} |_p & -\frac{M_{Ai}}{K} + aM_{Ai} |_p & -c - \frac{M}{K} - \frac{M_{Ai}}{K} + aM_{As} |_p \end{pmatrix}$$

Su estabilidad se obtiene estudiando los autovalores de la matriz.

P_1

Para la solución estacionaria $P_1 = (K(b-c)(1-e^{-\gamma\tau}), K(b-c)e^{-\gamma\tau}, 0)$, la matriz $A|_{p_1}$ resultante es la siguiente.

$$\begin{pmatrix} -b + c(1-e^{-\gamma\tau}) & c(1-e^{-\gamma\tau}) & c(1-e^{-\gamma\tau}) \\ ce^{-\gamma\tau} & ce^{-\gamma\tau} - b & ce^{-\gamma\tau} - aK(b-c)e^{-\gamma\tau} \\ 0 & 0 & -b + aK(b-c)e^{-\gamma\tau} \end{pmatrix}$$

De modo que en pocos pasos obtenemos el polinomio característico asociado que escribimos a continuación junto a sus autovalores en forma compacta.

$$-e^{-\gamma\tau}(b+\lambda)(b-c+\lambda)(acK + b(e^{\gamma\tau} - aK) + e^{\gamma\tau}\lambda) = 0$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -b \\ \lambda_2 &= c - b \\ \lambda_3 &= -e^{-\gamma\tau}(be^{\gamma\tau} - abK + acK) \end{aligned}$$

De ellos se deducen las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} b &> 0 \\ (b - c) &> 0 \\ K &> K_c \end{aligned}$$

donde $K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)}$. Como las 2 primeras se cumplen siempre, la estabilidad depende fundamentalmente de la capacidad de carga, K .

P_2

Esta solución $P_2 = (K(b-c)(1 - e^{-\gamma\tau}), \frac{b}{a}, K(b-c)e^{-\gamma\tau} - \frac{b}{a})$ tiene como matriz a $A|_{p_2}$.

$$\begin{pmatrix} -b + c(1 - e^{-\gamma\tau}) & c(1 - e^{-\gamma\tau}) & c(1 - e^{-\gamma\tau}) \\ be^{-\gamma\tau} - \frac{b}{aK} & be^{-\gamma\tau} - \frac{b}{aK} - aK(b-c)e^{-\gamma\tau} & b(e^{-\gamma\tau} - 1) - \frac{b}{aK} \\ -(b-c)e^{-\gamma\tau} + \frac{b}{aK} & -(b-c)e^{-\gamma\tau} + \frac{b}{aK} + aK(b-c)e^{-\gamma\tau} - b & \frac{b}{aK} - (b-c)e^{-\gamma\tau} \end{pmatrix}$$

Y su polinomio característico asociado y autovalores se escriben como sigue.

$$e^{-\gamma\tau}(b + \lambda)(b - c + \lambda)(acK + b(e^{\gamma\tau} - aK) - e^{\gamma\tau}\lambda) = 0$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -b \\ \lambda_2 &= c - b \\ \lambda_3 &= e^{-\gamma\tau}(be^{\gamma\tau} - abK + acK) \end{aligned}$$

Las expresiones para los autovalores definen los criterios de estabilidad de la solución.

$$\begin{aligned} b &> 0 \\ (b - c) &> 0 \\ K &< K_c \end{aligned}$$

El valor de K_c coincide con su homólogo para la solución estacionaria P_1 : $K_c = \frac{be^{\gamma\tau}}{a(b-c)}$.

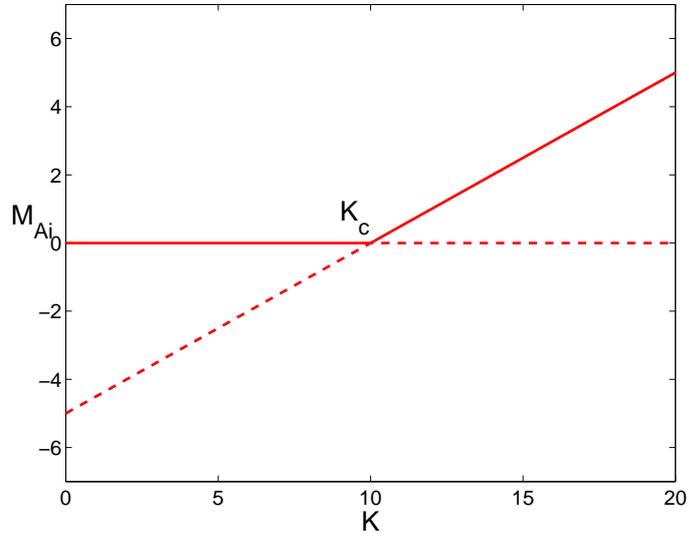


Figura A.1: Bifurcación transcítica. Las líneas sólidas corresponden a los estados estacionarios estables y las discontinuas a los inestables.

Las soluciones estacionarias P_1 y P_2 son complementarias según los criterios de estabilidad (los 2 primeros coinciden), de modo definen una bifurcación transcítica en función del parámetro K .

A.3. Soluciones en el transitorio

En el transitorio las variables evolucionan hacia valores estacionarios en los casos en que $M = K(b-c)$ y $M(t-\tau) = K_a(b-c)$. Estas soluciones estacionarias tipo T , tienen una matriz $A|_t$ que se corresponde con la siguiente expresión.

$$\begin{pmatrix} -b & 0 & 0 \\ 0 & -b - aM_{Ai|t} & -aM_{As|t} \\ 0 & aM_{Ai|t} & -b + aM_{As|t} \end{pmatrix}$$

A continuación estudiamos la estabilidad de las soluciones estacionarias tipo T .

T_1

La matriz asociada, $A|_{t_1}$, en el punto $T_1 = ((b-c)(K - K_a e^{-\gamma\tau}), K_a(b-c)e^{-\gamma\tau}, 0)$ es:

$$\begin{pmatrix} -b & 0 & 0 \\ 0 & -b & -ae^{-\gamma\tau}K_a(b-c) \\ 0 & 0 & -b + ae^{-\gamma\tau}K_a(b-c) \end{pmatrix}$$

Rápidamente obtenemos su polinomio característico y sus autovalores.

$$(b + \lambda)(b + \lambda)(-b + a(e^{-\gamma\tau}K_a(b-c) - \lambda)) = 0$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -b \\ \lambda_2 &= -b \\ \lambda_3 &= e^{-\gamma\tau}aK_a(b-c) - b \end{aligned}$$

El rango de parámetros para el cual la solución es estable resulta ser análogo al de las soluciones estacionarias tipo P. Sin embargo la capacidad de carga relevante cambia a la variable K_a , el valor de K en la condición inicial.

$$\begin{aligned} b &> 0 \\ K_a &< K_c \end{aligned}$$

 T_2

Por último estudiamos la estabilidad en $T_2 = ((b-c)(K - K_a e^{-\gamma\tau}), \frac{b}{a}, K_a(b-c)e^{-\gamma\tau} - \frac{b}{a})$. Su matriz asociada $A|_{t_2}$ es:

$$\begin{pmatrix} -b & 0 & 0 \\ 0 & -ae^{-\gamma\tau}K_a(b-c) & -b \\ 0 & ae^{-\gamma\tau}K_a(b-c) - b & 0 \end{pmatrix}$$

Mientras que su polinomio característico y autovalores se escriben como sigue.

$$(b + \lambda)(b + \lambda)(b - ae^{-\gamma\tau}K_a(b - c) - \lambda) = 0$$

$$\lambda_1 = -b$$

$$\lambda_2 = -b$$

$$\lambda_3 = -e^{-\gamma\tau}aK_a(b - c) + b$$

Al igual que la solución anterior, T_1 , el criterio de estabilidad relaciona la capacidad de carga en la condición inicial, K_a , con su valor crítico. De manera que ambas soluciones intercambian estabilidad en una bifurcación transcritical para K_c .

$$b > 0$$

$$K_a > K_c$$

Apéndice B

Estudio de la ecuación maestra

B.1. Población sin estructura

En esta sección nos aproximamos a la naturaleza discreta y finita de una población. En concreto, los procesos más fundamentales que describen la evolución logística: nacimientos, muertes naturales y muertes por competencia. Esta descripción es necesariamente probabilística ya que, como es obvio, no conocemos ni todos los grados de libertad que caracterizan al sistema ni sus evoluciones. En esta sección y en la siguiente planteamos una expresión para la evolución temporal de la probabilidad a partir de la ecuación maestra, que se corresponde con el conjunto de las realizaciones [37, 100].

La ecuación maestra para procesos discretos markovianos se puede escribir de la siguiente manera [28].

$$\frac{dP(X, t)}{dt} = \sum_Y (\omega_{X,Y} P(Y, t) - \omega_{Y,X} P(X, t)) \quad (\text{B.1})$$

Consideramos a continuación los procesos que describen las interacciones fundamentales en la población.

- Nacimientos:



$$\omega(X|X-1) = b \binom{X-1}{1} = b(X-1)$$

$$\omega(X+1|X) = b \binom{X}{1} = bX$$

- Muertes naturales:

$$X \xrightarrow{c} \emptyset$$

$$\omega(X|X+1) = c \binom{X+1}{1} = c(X+1)$$

$$\omega(X-1|X) = c \binom{X}{1} = cX$$

- Muertes por competencia:

$$X + X \xrightarrow{k^{-1}} X$$

$$\omega(X|X-1) = \frac{1}{k} \binom{X+1}{2} = \frac{1}{2k}(X+1)X$$

$$\omega(X+1|X) = \frac{1}{k} \binom{X}{2} = \frac{1}{2k}X(X-1)$$

A partir de la expresión (B.1) escribimos la ecuación maestra correspondiente a estos procesos.

$$\begin{aligned} \frac{dP(X,t)}{dt} &= c(X+1)P(X+1,t) + b(X-1)P(X-1,t) + \frac{1}{2k}X(X+1) \\ &\quad P(X+1,t) - cXP(X,t) - bXP(X,t) - \frac{1}{2k}X(X-1)P(X,t) \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

A continuación describimos los operadores construcción y destrucción, con los que la ecuación maestra se presenta en una forma más compacta.

$$Ef(X,t) = f(X+1,t)$$

$$E^{-1}f(X,t) = f(X-1,t)$$

$$\frac{dP(X,t)}{dt} = (E^{-1}-1)bXP(X,t) + (E-1)cXP(X,t) + (E-1)\frac{1}{2k}X(X-1)P(X,t)$$

La ecuación (B.2) no es tratable por si sola, por lo que no puede ser resuelta exactamente. Si bien es posible, a partir de la ecuación maestra, conocer la evolución de los valores medios. Multiplicando la expresión por la variable X y sumando para todos los valores posibles obtenemos una expresión para el primer momento.

$$\begin{aligned} \sum_X X \frac{dP(X,t)}{dt} &= \sum_X (cX(X+1)P(X+1,t) + bX(X-1)P(X-1,t) \\ &\quad + \frac{1}{2k}X^2(X+1)P(X+1,t) - cX^2P(X,t) - bX^2P(X,t) \\ &\quad - \frac{1}{2k}X^2(X-1)P(X,t)) \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Reescribiendo esta expresión en función de los promedios de la variable $\hat{X} = \sum_X XP(X,t)$ resulta la siguiente ecuación.

$$\frac{d\hat{X}}{dt} = b\hat{X} - c\hat{X} - \frac{1}{2k}(\hat{X}(\hat{X} - 1)) \quad (\text{B.4})$$

En el límite termodinámico, donde $\Omega \rightarrow \infty$ y $\frac{X}{\Omega}$ es finito, esta ecuación toma la forma de la ecuación logística.

$$\frac{dx}{dt} = (b - c)x - \frac{x^2}{K}$$

Donde, al particularizar al límite termodinámico, hemos considerado la variable densidad $x = \frac{\hat{X}}{\Omega}$ y el parámetro de la capacidad de carga como $K = \frac{2k}{\Omega}$.

Llegados a este punto, aproximamos la ecuación maestra (ecuación (B.2)) gracias a un desarrollo en el tamaño del sistema, a una expresión más manejable siguiendo el estudio desarrollado en el artículo de Escudero et al. [32].

Partimos de la ecuación maestra en forma compacta, descrita a partir de los operadores construcción y destrucción, que expresamos en función de una serie infinita de derivadas. La variable n es la extensión continua de la variable discreta X .

$$f(n \pm 1) = \exp\left(\pm \frac{\partial}{\partial n}\right)f(n) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(\pm 1)^j}{j!} \frac{\partial^j}{\partial n^j} f(n)$$

$$\frac{dP(n,t)}{dt} = \left[b \sum_{j=1}^{\infty} \frac{(-1)^j}{j!} \frac{\partial^j}{\partial n^j} + c \sum_{j=1}^{\infty} \frac{1}{j!} \frac{\partial^j}{\partial n^j} \right] n P(n,t) + \frac{1}{K\Omega} \sum_{j=1}^{\infty} \frac{1}{j!} \frac{\partial^j}{\partial n^j} n(n-1) P(n,t)$$

Realizamos un cambio de variable y suponemos que el valor medio de la densidad de ratones, $x(t)$, varía siguiendo el tamaño del sistema, Ω , mientras que las fluctuaciones a su alrededor, δx , lo hacen en función de $\Omega^{1/2}$.

$$n \rightarrow \Omega x(t) + \Omega^{1/2} \delta x$$

Definimos una nueva probabilidad para las fluctuaciones, $\rho(\delta x, t) = \frac{P(n,t)}{\Omega^{1/2}}$, que junto al cambio de variables sustituimos en la expresión de la ecuación maestra.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho(\delta x, t)}{\partial t} - \Omega^{1/2} \frac{dx}{dt} \frac{\partial \rho(\delta x, t)}{\partial \delta x} = \\ \left[b \sum_{j=1}^{\infty} \Omega^{-j/2} \frac{(-1)^j}{j!} \frac{\partial^j}{\partial \delta x^j} + c \sum_{j=1}^{\infty} \Omega^{-j/2} \frac{1}{j!} \frac{\partial^j}{\partial \delta x^j} \right] (\Omega x + \Omega^{1/2} \delta x) \rho(\delta x, t) \\ + \frac{1}{K\Omega} \sum_{j=1}^{\infty} \Omega^{-j/2} \frac{1}{j!} \frac{\partial^j}{\partial \delta x^j} (\Omega x + \Omega^{1/2} \delta x) (\Omega x + \Omega^{1/2} \delta x - 1) \rho(\delta x, t) \end{aligned}$$

donde consideramos la siguiente regla de la cadena:

$$\left(\frac{\partial P(n,t)}{\partial t} \right)_n = \left(\frac{\partial \rho(\delta x, t)}{\partial t} \right)_{\delta x} + \left(\frac{\partial \rho(\delta x, t)}{\partial \delta x} \right)_t \left(\frac{\partial \delta x}{\partial t} \right)_n$$

Igualando a 0 los términos que van con $\Omega^{1/2}$, obtenemos la ecuación para los valores medio (ecuación (B.1)), cuyo valor en el estado estacionario es $x = K(b - c)$. Sustituyendo esta expresión en la ecuación maestra restante, y haciendo $\Omega \rightarrow \infty$, encontramos una expresión para la probabilidad de las fluctuaciones en el estado estacionario.

$$\frac{\partial(\delta x \rho)}{\partial \delta x} + Kb \frac{\partial^2 \rho}{\partial \delta x^2} = 0$$

Esta expresión puede describirse en términos de una ecuación de Fokker-Plank de modo que cuando las condiciones de contorno son naturales en

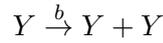
$\pm\infty$ la distribución de probabilidad estacionaria para las fluctuaciones es la siguiente.

$$\rho(\delta x) = \left(\frac{1}{2\pi Kb}\right)^{1/2} e^{-\frac{\delta x^2}{2Kb}}$$

B.2. Población con estructura

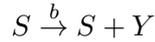
Al considerar la relación del virus con los ratones debemos tener en cuenta la división en categorías de la población. En función de su edad y susceptibilidad al virus, los ratones se dividen en 3 categorías: jóvenes no susceptibles, Y , adultos susceptibles, S ; y adultos infectados, I . Dos procesos nuevos, el de maduración y el de contagio, caracterizan junto a los procesos de la sección anterior la dinámica entre las variables.

- Nacimientos:



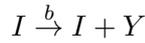
$$\omega(Y, S, I | Y - 1, S, I) = b \binom{Y - 1}{1} = b(Y - 1)$$

$$\omega(Y + 1, S, I | Y, S, I) = b \binom{Y}{1} = bY$$



$$\omega(Y, S, I | S - 1, Y, I) = b \binom{S}{1} = bS$$

$$\omega(Y + 1, S, I | Y, S, I) = b \binom{S}{1} = bS$$



$$\omega(Y, S, I | I - 1, Y, S) = b \binom{I}{1} = bI$$

$$\omega(Y + 1, S, I | Y, S, I) = b \binom{I}{1} = bI$$

- Muertes:

$$Y \xrightarrow{c} \emptyset$$

$$\omega(Y, S, I | Y + 1, S, I) = c \binom{Y + 1}{1} = c(Y + 1)$$

$$\omega(Y - 1, S, I | Y, S, I) = c \binom{Y}{1} = cY$$

$$S \xrightarrow{c} \emptyset$$

$$\omega(Y, S, I | Y, S + 1, I) = c \binom{S + 1}{1} = c(S + 1)$$

$$\omega(Y, S - 1, I | Y, S, I) = c \binom{S}{1} = cS$$

$$I \xrightarrow{c} \emptyset$$

$$\omega(Y, S, I | Y, S, I + 1) = c \binom{I + 1}{1} = c(I + 1)$$

$$\omega(Y, S, I - 1 | Y, S, I) = c \binom{I}{1} = cI$$

- Muertes por competencia:

$$Y + Y \xrightarrow{\frac{1}{k}} Y$$

$$\omega(Y, S, I | Y + 1, S, I) = \frac{1}{k} \binom{Y + 1}{2} = \frac{1}{2k}(Y + 1)Y$$

$$\omega(Y - 1, S, I | Y, S, I) = \frac{1}{k} \binom{Y}{2} = \frac{1}{2k}Y(Y - 1)$$

$$Y + S \xrightarrow{\frac{1}{2k}} Y$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S+1, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S+1 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} Y(S+1)$$

$$\omega(Y, S-1, I|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} YS$$

$$Y + I \xrightarrow{\frac{1}{2k}} Y$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S, I+1) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I+1 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} Y(I+1)$$

$$\omega(Y, S, I-1|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} YI$$

$$S + Y \xrightarrow{\frac{1}{2k}} S$$

$$\omega(Y, S, I|Y+1, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y+1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} (Y+1)S$$

$$\omega(Y-1, S, I|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} YS$$

$$S + S \xrightarrow{\frac{1}{k}} S$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S+1, I) = \frac{1}{k} \begin{pmatrix} S+1 \\ 2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} (S+1)S$$

$$\omega(Y, S-1, I|Y, S, I) = \frac{1}{k} \begin{pmatrix} S \\ 2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} S(S-1)$$

$$S + I \xrightarrow{\frac{1}{2k}} S$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S, I+1) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I+1 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} S(I+1)$$

$$\omega(Y, S, I-1|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k} SI$$

$$I + Y \xrightarrow{\frac{1}{2k}} I$$

$$\omega(Y, S, I|Y + 1, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y + 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}(Y + 1)I$$

$$\omega(Y - 1, S, I|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} Y \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}YI$$

$$I + S \xrightarrow{\frac{1}{2k}} I$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S + 1, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} S + 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}(S + 1)I$$

$$\omega(Y, S - 1, I|Y, S, I) = \frac{1}{2k} \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}SI$$

$$I + I \xrightarrow{\frac{1}{k}} I$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S, I + 1) = \frac{1}{k} \begin{pmatrix} I + 1 \\ 2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}(I + 1)I$$

$$\omega(Y, S, I - 1|Y, S, I) = \frac{1}{k} \begin{pmatrix} I \\ 2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2k}I(I - 1)$$

■ Contagio:

$$S + I \xrightarrow{a} I + I$$

$$\omega(Y, S, I|Y, S + 1, I - 1) = a \begin{pmatrix} S + 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I - 1 \\ 1 \end{pmatrix} = a(S + 1)(I - 1)$$

$$\omega(Y, S - 1, I + 1|Y, S, I) = a \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ 1 \end{pmatrix} = aSI$$

- Maduración:

$$Y \xrightarrow[\tau]{} S$$

Este proceso no es markoviano, y su estudio requiere considerar el conjunto de subprocesos que lo describen. El proceso se inicia al producirse un nacimiento, $(\Upsilon_{Y'S'I', t-\tau})$, y continúa, siempre y cuando el ratón sobreviva en su etapa de maduración Γ , hasta el momento en el que pasa a la edad adulta, $(Y+1, S, I, t) \rightarrow (Y, S+1, I, t+\Delta t)$. Si desarrollamos una jerarquía de probabilidades condicionadas, y simplificamos lo más posible cada una de ellas (ver sección (5.3.1) del capítulo (5)) [62], obtenemos las siguientes expresiones:

1. $(Y, S, I) \rightarrow (Y-1, S+1, I)$

$$\begin{aligned} \sum_{Y'S'I'} P(Y-1, S+1, I, t+\Delta t; Y, S, I, t; \Gamma; \Upsilon_{Y'S'I'}) = \\ P(Y-1, S, I, t/Y'S'I', t-\tau) e^{-\gamma\tau} b(Y'-1+S'+I') P(Y'S'I', t-\tau) \end{aligned}$$

2. $(Y+1, S-1, I) \rightarrow (Y, S, I)$

$$\begin{aligned} \sum_{Y'S'I'} P(Y, S, I, t+\Delta t; Y+1, S-1, I, t; \Gamma; \Upsilon_{Y'S'I'}) = \\ P(Y, S-1, I, t/Y'S'I', t-\tau) e^{-\gamma\tau} b(Y'-1+S'+I') P(Y'S'I', t-\tau) \end{aligned}$$

De esta manera, y juntando términos, planteamos la ecuación maestra (ecuación (5.27)). Esta ecuación, como ocurrió en la sección anterior para la evolución de la población sin estructura, es difícil de estudiar analíticamente. Sin embargo, si que tenemos acceso, y de manera sencilla, a su primer momento (donde no consideramos las correlaciones entre las variables).

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt} &= (E_Y^{-1} - 1)b(Y + S + I)P + (E_Y - 1)cYP \\
&\quad + (E_S - 1)cSP + (E_I - 1)cIP \\
&\quad + (E_Y - 1)\frac{1}{2k}Y(Y - 1 + S + I)P \\
&\quad + (E_S - 1)\frac{1}{2k}S(Y + S - 1 + I)P \\
&\quad + (E_I - 1)\frac{1}{2k}I(Y + S + I - 1)P \\
&\quad + (E_S E_I^{-1} - 1)aSIP \\
&\quad + (E_S^{-1} E_Y - 1) \sum_{Y' S' I'} P(Y, S, I, t/\Gamma; \Upsilon_{Y' S' I'}) \\
&\quad e^{-\gamma\tau} b(S' + I' + (Y' - 1))P(Y', S', I', t - \tau)
\end{aligned} \tag{B.5}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\hat{Y}}{dt} &= \sum_{Y,S,I} Y \frac{dP}{dt} = b\hat{M} - c\hat{Y} - \frac{1}{2k}\hat{Y}(\hat{Y} + \hat{S} + \hat{I} - 1) \\
&\quad - be^{-\gamma\tau}(\hat{M}(t - \tau) - 1)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\hat{S}}{dt} &= \sum_{Y,S,I} S \frac{dP}{dt} = -c\hat{S} - \frac{1}{2k}\hat{S}(\hat{Y} + \hat{S} + \hat{I} - 1) \\
&\quad + be^{-\gamma\tau}(\hat{M}(t - \tau) - 1) - a\hat{S}\hat{I}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\hat{I}}{dt} &= \sum_{Y,S,I} I \frac{dP}{dt} = -c\hat{I} - \frac{1}{2k}\hat{I}(\hat{Y} + \hat{S} + \hat{I} - 1) \\
&\quad + a\hat{S}\hat{I}
\end{aligned}$$

Donde $(\hat{Y}, \hat{S}, \hat{I}) = \sum_{Y,S,I} (Y, S, I)P(Y, S, I, t)$ y $\hat{M} = \hat{Y} + \hat{S} + \hat{I}$. Si ahora consideramos las densidades $(M_Y, M_{As}, M_{Ai}) = (\hat{Y}/\Omega, \hat{S}/\Omega, \hat{I}/\Omega)$ en el límite termodinámico, y sustituimos K por $\frac{2k}{\Omega}$ y a por $a\Omega$, obtenemos expresiones análogas al modelo fenomenológico que describen de forma continua y determinista la población de ratones.

$$\begin{aligned}
\frac{dM_Y}{dt} &= bM - cM_Y - \frac{M_Y M}{K} - be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) \\
\frac{dM_{As}}{dt} &= be^{-\gamma\tau} M(t - \tau) - cM_{As} - \frac{M_{As} M}{K} - aM_{As} M_{Ai} \\
\frac{dM_{Ai}}{dt} &= -cM_{Ai} - \frac{M_{Ai} M}{K} + aM_{As} M_{Ai}
\end{aligned} \tag{B.6}$$

B.3. Estudio perturbativo del modelo en el estado estacionario

La ecuación maestra no es tratable directamente, sin embargo es posible estudiar su probabilidad en el estado estacionario a partir de un estudio perturbativo [32].

Consideramos la ecuación de valores medios en el límite termodinámico de modo que propagamos a través del modelo una perturbación en la densidad total de ratones con la intención de obtener las fluctuaciones alrededor del valor medio de los ratones infectados. Expresamos la variable M en función del valor medio M_{st} y de las fluctuaciones δM .

$$\frac{d\delta M(t)}{dt} = -(b-c)\delta M + \sqrt{2Kb(b-c)}\xi(t) \quad (\text{B.7})$$

$$\begin{aligned} \langle \delta M \rangle &= 0 \\ \langle (\delta M)^2 \rangle &= Kb \\ \langle \delta M(t)\delta M(t') \rangle &= Kbe^{-(b-c)|t-t'|} \end{aligned} \quad (\text{B.8})$$

Si hacemos lo mismo con el resto de variables del sistema, $X_{st} + \delta X$, encontramos, considerando $M_{As} = M - M_Y - M_{Ai}$, como la ecuación para la densidad de ratones infectados depende de las fluctuaciones de M , δM , y de M_Y , δM_Y .

$$\begin{aligned} \frac{dM_{Ai}}{dt} &= (aK(b-c)e^{-\gamma\tau} - b)M_{Ai} - aM_{Ai}^2 \\ &\quad - M_{Ai}((K^{-1} - a)\delta M + a\delta M_Y). \end{aligned}$$

Es posible resolver esta ecuación estocástica. Ya conocemos las características de δM y no resulta difícil encontrar el valor estacionario de δM_Y .

$$\frac{d\delta M_Y}{dt} = -b\delta M_Y + (c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})\delta M(t) - be^{-\gamma\tau}\delta M(t - \tau)$$

Agrupamos los términos de las fluctuaciones en una única expresión.

$$\delta R = (c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})\delta M(t) - be^{-\gamma\tau}\delta M(t - \tau)$$

De modo que, finalmente, la expresión para δM_Y puede escribirse como:

$$\frac{d\delta M_Y}{dt} = -b\delta M_Y + \delta R$$

$$\begin{aligned} \langle \delta R \rangle &= 0 \\ \langle (\delta R)^2 \rangle &= R^2 + 2re^{-(b-c)\tau} \\ \langle \delta R(t)\delta R(t') \rangle &= R^2 e^{-(b-c)|t-t'|} + r(e^{-(b-c)|t-t'-\tau|} + e^{-(b-c)|t-t'+\tau|}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R &= \sqrt{Kb((c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})^2 + (-be^{-\gamma\tau})^2)} \\ r &= Kb(c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})(-be^{-\gamma\tau}) \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

Con un poco de cálculo encontramos las propiedades estadísticas de las fluctuaciones.

$$\begin{aligned} \langle \delta M_Y \rangle &= 0 \\ \langle (\delta M_Y)^2 \rangle &= \frac{R^2}{c(2b-c)} + \frac{2r}{c(2b-c)}e^{-(b-c)\tau} \\ \langle \delta M_Y(t)\delta M_Y(t') \rangle &= \frac{R^2}{c(2b-c)}e^{-(b-c)|t-t'|} + \frac{r}{c(2b-c)}(e^{-(b-c)|t-t'-\tau|} + e^{-(b-c)|t-t'+\tau|}) \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

Si consideramos que $\delta M(t)$ y $\delta M(t - \tau)$ son independientes, la expresión para la correlación se simplifica.

$$\begin{aligned} \langle \delta M_Y \rangle &= 0 \\ \langle (\delta M_Y)^2 \rangle &= \frac{R^2}{c(2b-c)} \\ \langle \delta M_Y(t)\delta M_Y(t') \rangle &= \frac{R^2}{c(2b-c)}e^{-(b-c)|t-t'|} \end{aligned}$$

Y la ecuación final para M_{Ai} , en función de un único ruido, se escribe como sigue. Hemos incluido un término constante, A , que tiene en cuenta el papel de las fluctuaciones externas.

$$\begin{aligned} \frac{dM_{Ai}}{dt} &= (aK(b - c)e^{-\gamma\tau} - b)M_{Ai} - aM_{Ai}^2 \\ &\quad - M_{Ai}\delta Z + A \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

$$\begin{aligned}
\langle \delta Z \rangle &= 0 \\
\langle (\delta Z)^2 \rangle &= C^2 \\
\langle \delta Z(t) \delta Z(t') \rangle &= C^2 e^{-(b-c)|t-t'|}
\end{aligned} \tag{B.12}$$

$$\begin{aligned}
C^2 &= Kb((K^{-1} - a)^2 + \frac{a^2 R^2}{c(2b - c)}) \\
&+ \frac{2ba}{(2b - c)c} (K^{-1} - a)(c(1 - e^{-\gamma\tau}) + be^{-\gamma\tau})
\end{aligned} \tag{B.13}$$

La ecuación resultante es de naturaleza estocástica y viene descrita por un ruido de color. La evolución de su probabilidad está asociada a una ecuación de Fokker-Plack [35, 36].

$$\begin{aligned}
\frac{\partial P(M_{Ai}, t)}{\partial t} &= -\frac{\partial}{\partial M_{Ai}} G(M_{Ai}) P(M_{Ai}, t) \\
&+ \frac{\partial}{\partial M_{Ai}} g(M_{Ai}) \\
&\frac{\partial}{\partial M_{Ai}} g(M_{Ai}) D(M_{Ai}) P(M_{Ai}, t)
\end{aligned}$$

de modo que

$$G(M_{Ai}) = (aK(b - c)e^{-\gamma\tau} - b)M_{Ai} - aM_{Ai}^2 + A$$

$$g(M_{Ai}) = -M_{Ai}$$

$$D(M_{Ai}) = \frac{C^2}{(b - c)(b - c + aM_{Ai})}$$

Cuando la condición de contorno es natural en el infinito, obtenemos una expresión para la probabilidad estacionaria de los ratones infectados cuyo análisis abordamos en el capítulo (5).

$$\begin{aligned}
P(M_{Ai}) &= N \left(1 + \frac{a}{(b - c)} M_{Ai}\right) M_{Ai}^{\left(-1 - \frac{b(b-c)^2}{C} + \frac{a(b-c)(A + (b-c)^2 e^{-\gamma\tau} K)}{C}\right)} \\
&e^{-\frac{(b-c)e^{-\gamma\tau} (2A(b-c)e^{\gamma\tau} + aM_{Ai}^2 (2a(-b+c)K + e^{\gamma\tau} (4b - 2c + aM_{Ai})))}{2CM_{Ai}}}
\end{aligned} \tag{B.14}$$

Apéndice C

Métodos numéricos

C.1. Algoritmo de Gillespie: procesos markovianos

A diferencia de la ecuación maestra, intratable tanto desde el punto de vista analítico como del numérico, el algoritmo de Gillespie permite estudiar numéricamente la evolución de la probabilidad siguiendo los mismos postulados básicos que la ecuación maestra [38].

Partimos de la función densidad de probabilidad de reacción, $P(\tau, \mu)$, definida como la probabilidad en un tiempo t de que ocurra un proceso en el intervalo de tiempo $(t + \tau, t + \tau + \delta\tau)$ del tipo μ .

De todas las combinaciones posibles que dan pie al proceso μ , en el volumen V y el tiempo t , y que están representadas por h_μ , obtenemos $P(\tau, \mu)$. Este razonamiento nos lleva a la posibilidad de que se produzca el proceso μ en un tiempo $\delta\tau$ y un volumen V , de manera que en una aproximación a primer orden la probabilidad viene dada por la expresión $h_\mu c_\mu \delta\tau$.

$$P(\tau, \mu)d\tau = P_0(\tau)h_\mu c_\mu d\tau$$

El término $P_0(\tau)$ corresponde a la probabilidad de que se alcance el tiempo τ sin que se produzca ningún proceso en el intervalo. Si dividimos τ en K subintervalos sucesivos, $\epsilon = \frac{\tau}{K}$, la probabilidad resultante para cada subintervalo es:

$$\prod_{\nu=1}^M [1 - h_\nu c_\nu \epsilon + O(\epsilon)] = 1 - \sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \epsilon + O(\epsilon)$$

Donde M es el conjunto de procesos posibles. Sumando todos los subin-

tervalos obtenemos la probabilidad buscada, $P_0(\tau)$.

$$\begin{aligned} P_0(\tau) &= \lim_{K \rightarrow \infty} [1 - \sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \epsilon + O(\epsilon)]^K = \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} [1 - \sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \frac{\tau}{K} + O(K^{-1})]^K = \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} [1 - ((\sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \tau + \frac{O(K^{-1})}{K^{-1}})/K)]^K \end{aligned}$$

En el límite $K \rightarrow \infty$, esta expresión se corresponde con una función exponencial.

$$P_0(\tau) = e^{-\sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \tau}$$

La fórmula normalizada para $P(\tau, \mu)$ puede escribirse en función de esta expresión.

$$P(\tau, \mu) = h_\mu c_\mu e^{-\sum_{\nu=1}^M h_\nu c_\nu \tau}$$

Implementación numérica

A continuación implementamos el algoritmo de Gillespie a través de un método de Monte Carlo. Partimos de la siguiente expresión para la probabilidad.

$$P(\tau, \mu) = P_1(\tau)P_2(\mu/\tau)$$

$$P_1(\tau) = \sum_{\mu=1}^M P(\tau, \mu)$$

donde $P_1(\tau)$ es la probabilidad de que se de un proceso cualquiera en el tiempo τ . De manera complementaria,

$$P_2(\mu/\tau) = P(\tau, \mu) / \sum_{\nu=1}^M P(\tau, \nu)$$

Si $a_\mu = h_\mu c_\mu$ y $a = \sum a_\mu$, la probabilidad, ya normalizada, se escribe como sigue.

$$P_1(\tau) = ae^{-a\tau}$$

$$P_2(\mu/\tau) = \frac{a_\mu}{a}$$

Mientras que es posible conocer a a partir de los parámetros, los distintos valores aleatorios de τ y μ se obtienen a partir de un generador de números aleatorios uniformemente distribuidos en el dominio $(0, 1)$ (u_1 y u_2).

$$\tau = \frac{1}{a} \ln\left(\frac{1}{u_1}\right)$$

$$\sum_{\nu=1}^{\mu-1} a_\nu < u_2 a \leq \sum_{\nu=1}^{\mu} a_\nu$$

C.2. Algoritmo de Gillespie: procesos no markovianos

En la sección anterior describimos un método que implementa numéricamente la ecuación maestra. Este método contempla únicamente procesos que ocurren de manera espontánea. Sin embargo, no todos los procesos considerados en el estudio de la relación entre el ratón ciervo y el virus SNV pueden ajustarse al marco markoviano. Siguiendo el artículo de Cai [17], extendemos el algoritmo de Gillespie para considerar procesos no markovianos. En particular, los procesos no markovianos de nuestro modelo.

El proceso de maduración que describe el paso entre la juventud de los ratones y su edad adulta es un proceso no markoviano. Se inicia cuando tiene lugar un nacimiento, y continúa hasta que alcanza un tiempo de maduración definido por τ . Si el ratón consigue sobrevivir durante este periodo, entonces pasa a la etapa adulta.

Este proceso puede implementarse si consideramos que está compuesto por 2 procesos instantáneos. Se inicia con un nacimiento y finaliza con el paso a la edad adulta, siempre y cuando se supere una condición de supervivencia. En nuestro caso, la condición de supervivencia se cumple cuando un número aleatorio resulta inferior al factor de supervivencia ($e^{-\gamma\tau}$).

Incluimos este proceso en el marco del algoritmo de Gillespie desarrollado previamente, de acuerdo con la descripción realizada del proceso en el párrafo anterior. En esta dirección Cai desarrolló un algoritmo exacto para procesos no markovianos con una extensión temporal definida.

Los distintos subprocesos finales de maduración, E_j ($j = 1 \dots i$), ocurren de manera determinada en el tiempo y afectan al momento τ en el que se produce uno de los procesos markovianos.

La probabilidad, $P_0(\tau)$, está definida por los procesos E_j que ocurren en el intervalo $(0, \tau)$.

$$P_0(\tau) = P(E_0, \dots, E_1) = P(E_0) \prod_{j=1}^i P(E_j/E_0, \dots, E_{j-1})$$

Para determinar matemáticamente la expresión de $P_0(\tau)$, nos basta con recordar su forma en el algoritmo de Gillespie y considerar que para cada intervalo entre subprocesos, $T_{j+1} - T_j$, los valores de a_μ y a_0 varían.

$$P_0(\tau) = \exp\left(-\sum_{j=0}^{i-1} a_0(t+T_j)(T_{j+1}-T_j) - a_0(t+T_i)(\tau-T_i)\right)$$

$$\tau \in [T_i, T_{i+1}), \quad i = 0, \dots, N_d \quad (\text{C.1})$$

Siguiendo el desarrollo de la sección anterior, donde $P(\tau, \mu) = P_1(\tau)P_2(\mu/\tau)$, obtenemos la expresión de las distintas densidades de probabilidad normalizadas.

$$P_1(\tau) = a(t+T_i)P_0(\tau) = a(t+T_i)\exp\left(-\sum_{j=0}^{i-1} a(t+T_j)(T_{j+1}-T_j) - a(t+T_i)(\tau-T_i)\right)$$

$$\tau \in [T_i, T_{i+1}), \quad i = 0, \dots, N_d$$

$$P_2(\mu/\tau) = \frac{a_\mu(t + T_i)}{a(t + T_i)}, \quad \mu = 1, \dots, M, \quad \tau \in [T_i, T_{i+1})$$

Finalmente dando valor a las probabilidades a partir de números aleatorios (u_1, u_2) , encontramos las funciones de distribución para τ y μ .

$$\tau = T_i + \frac{-\ln(1 - u_1) - \sum_{j=0}^{i-1} a(t + T_j)(T_{j+1} - T_j)}{a(t + T_i)}$$

$$\sum_{j=1}^{\mu-1} a_j(t + T_i) < u_2 a(t + T_i) \leq \sum_{j=1}^{\mu} a_j(t + T_i)$$

$$\tau \in [T_i, T_{i+1})$$

Este método se implementa de manera directa como se describe en [17]. Su adaptación al modelo conlleva incluir en el código la condición de supervivencia.

También es posible introducir un forzamiento externo en el número de ratones infectados, de manera que este número siempre es finito y la infección no desaparece.

Apéndice D

Estudio de las velocidades de propagación

D.1. Frente de M

De acuerdo con la siguiente ecuación que describe la dispersión de ratones estudiamos el movimiento del frente de propagación al extenderse desde el refugio a sus alrededores. En particular, caracterizamos la velocidad de propagación.

$$\frac{dM}{dt} = D_Y \frac{\partial^2 M_Y}{\partial x^2} + D_A \frac{\partial^2 M_A}{\partial x^2} + (b - c)M - \frac{M^2}{K}$$

A tiempos largos el frente se propaga de forma estacionaria, de manera que en un sistema comóvil a él el frente no presenta evolución temporal.

$$(b - c)M - \frac{M^2}{K} + D_Y \frac{\partial^2 M_Y}{\partial x^2} + D_A \frac{\partial^2 M_A}{\partial x^2} + v_M \frac{\partial M}{\partial x} = 0 \quad (\text{D.1})$$

Como estamos interesados en la estabilidad del frente vamos a estudiarlo perturbativamente. Para ello, basta con hacer un análisis local en uno de sus puntos, que por simplicidad elegimos en el extremo de la vanguardia de la propagación.

$$M = 0 + \delta M$$

$$M_Y = 0 + \delta M_Y$$

$$M_{As} = 0 + \delta M_{As}$$

$$M_{Ai} = 0 + \delta M_{Ai}$$

Antes de sustituir las variables en la ecuación (D.1) consideramos que en la vanguardia del frente, formada principalmente por ratones jóvenes y en menor medida por ratones adultos susceptibles, la variación espacial del número de ratones adultos susceptibles es despreciable.

$$\partial_x \delta M_A \approx 0$$

$$\delta M_Y \approx \delta M$$

Con estas premisas, y tras eliminar los términos de segundo orden, la ecuación (6.6) se convierte en:

$$v_M \partial_x \delta M - D_Y \partial_{xx} \delta M - (b - c) \delta M = 0$$

Estudiamos sus autovalores para un frente estable: sin oscilaciones ($\lambda < 0$ e $\text{imag}(\lambda) = 0$). De modo que obtenemos un criterio para las velocidades.

$$\lambda = \frac{-v_M \pm \sqrt{v_M^2 - 4D_Y(b-c)}}{2D_Y} \rightarrow v_M \geq 2\sqrt{D_Y(b-c)}$$

De entre todas las velocidades permitidas, el sistema selecciona la velocidad mínima, como se ha visto en las simulaciones numéricas.

$$v_M = 2\sqrt{D_Y(b-c)} \tag{D.2}$$

D.2. Frente de M_{Ai}

Siguiendo los razonamientos de la sección anterior, estudiamos el frente de infección en su sistema de referencia comóvil.

$$-cM_{Ai} - \frac{M_{Ai}M}{K} + aM_{As}M_{Ai} + D_A \frac{\partial^2 M_{Ai}}{\partial x^2} + v_{M_{Ai}} \frac{\partial M_{M_{Ai}}}{\partial x} = 0 \quad (\text{D.3})$$

Localmente hacemos un desarrollo perturbativo en el punto más avanzado del frente:

$$\begin{aligned} M &= K(b-c) + \delta M \\ M_Y &= K(b-c)(1 - e^{-\gamma\tau}) + \delta M_Y \\ M_{As} &= K(b-c)e^{-\gamma\tau} + \delta M_{As} \\ M_{Ai} &= 0 + \delta M_{Ai} \end{aligned}$$

Sustituyendo estas expresiones en la ecuación (D.3) obtenemos la siguiente expresión, cuyos autovalores indican la estabilidad del frente.

$$v_{M_{Ai}} \partial_x \delta M_{Ai} + D_A \partial_{xx} \delta M_{Ai} + (ae^{-\gamma\tau} K(b-c) - b) \delta M_{Ai} = 0$$

$$\lambda = \frac{v_{M_{Ai}} \pm \sqrt{v_{M_{Ai}}^2 - 4D_A(aK(b-c)e^{-\gamma\tau} - b)}}{2D_A} \rightarrow v_{M_{Ai}} \geq 2\sqrt{D_A(b - aK(b-c)e^{-\gamma\tau})}$$

Bajo las condiciones $\lambda < 0$ e $\text{imag}(\lambda) = 0$, resulta un criterio para la velocidad de propagación del cual se selecciona el valor mínimo como se aprecia en las simulaciones numéricas.

$$v_{M_{Ai}} = 2\sqrt{D_A(aK(b-c)e^{-\gamma\tau} - b)} \quad (\text{D.4})$$

Apéndice E

Modos de la cavidad externa

E.1. Estudio teórico

El modelo LK para un láser semiconductor con cavidad externa tiene como soluciones estacionarias los ciclos límite conocidos como ECMs. A continuación derivamos sus expresiones e indicamos una manera de calcularlos numéricamente.

Partimos del sistema de ecuaciones introducido en el capítulo (9), donde no consideramos el término de ruido.

$$\frac{dE}{ds} = (1 + i\alpha)NE(s) + \eta e^{-i\omega\theta} E(s - \theta) \quad (\text{E.1})$$

$$T \frac{dN}{ds} = J - N - (1 + 2N)|E(s)|^2 \quad (\text{E.2})$$

Una primera aproximación consiste en considerar el campo óptico en coordenadas polares ($E = E_0 e^{i\phi}$).

$$\dot{E}_0 + E_0 i \dot{\phi} = (1 + i\alpha)NE_0 + \eta E_0(s - \theta) e^{-i(\omega\theta + \phi(s) - \phi(s - \theta))} \quad (\text{E.3})$$

$$T \frac{dN}{ds} = J - N - (1 + 2N)E_0^2 \quad (\text{E.4})$$

A continuación separamos la ecuación (E.3) en sus componentes real e imaginaria, y definimos el retardo temporal en la fase como $\Delta\phi = \phi(s) - \phi(s - \theta)$.

$$\dot{E}_0 = NE_0 + \eta E_0(s - \theta)\cos(\omega\theta + \Delta\phi) \quad (\text{E.5})$$

$$E_0\dot{\phi} = \alpha NE_0 - \eta E_0(s - \theta)\text{sen}(\omega\theta + \Delta\phi) \quad (\text{E.6})$$

$$T\frac{dN}{ds} = J - N - (1 + 2N)E_0^2 \quad (\text{E.7})$$

Los ECMs son soluciones estacionarias descritas por las siguientes hipótesis.

$$E_{0s} = E_0(s - \theta) = E_0 \quad (\text{E.8})$$

$$N_s = N \quad (\text{E.9})$$

$$\phi(s) = (\omega_s - \omega)s \quad (\text{E.10})$$

La validez de las hipótesis se justifica al sustituir sus expresiones en el sistema de ecuaciones. En primer lugar, de la ecuación (E.7) en el estado estacionario obtenemos el valor de la amplitud del campo, E_{0s} .

$$0 = J - N_s - (1 + 2N_s)E_{0s}^2$$

$$E_{0s}^2 = \frac{J - N_s}{1 + 2N_s} \quad (\text{E.11})$$

Del mismo modo, a partir de la expresión (E.10) escribimos el retardo temporal como $\Delta\phi = (\omega_s - \omega)s - (\omega_s - \omega)(s - \theta) = (\omega_s - \omega)\theta$, y obtenemos junto a la ecuación (E.6) la expresión para el número de portadores, N_s .

$$0 = N_s E_{0s} + \eta E_{0s} \cos(\omega_s \theta)$$

$$N_s = -\eta \cos(\omega_s \theta) \quad (\text{E.12})$$

Finalmente encontramos la expresión para la variable ω_s , sustituyendo las condiciones para los ECMs en la ecuación (E.7).

$$\omega_s - \omega = \alpha N_s - \eta \text{sen}(\omega_s \theta) \quad (\text{E.13})$$

Las expresiones de los ECMs presentan dependencias entre las variables del sistema (E_{0s}, N_s, ω_s) . A partir de estas relaciones observamos como conocido el valor de ω_s es fácil obtener el valor N_s y E_{0s} . De esta manera, buscamos una expresión para ω_s .

Empezamos sustituyendo la expresión para N_s (E.12) en la expresión (E.13).

$$\omega_s - \omega = -\eta\alpha\cos(\omega_s\theta) - \eta\text{sen}(\omega_s\theta)$$

La ecuación es trascendente, por lo que sólo puede ser resuelta numéricamente. Simplificamos la expresión considerando la siguiente identidad trigonométrica: $A\text{sen}(x) + B\text{sen}(x) = \sqrt{A^2 + B^2}\text{sen}(x + \text{atan}(\frac{B}{A}))$ ($-\pi < \text{atan}(\frac{B}{A}) \leq \pi$).

$$\omega_s = \omega - \eta\sqrt{1 + \alpha^2}\text{sen}(\omega_s\theta + \text{atan}(\alpha)) \quad (\text{E.14})$$

Ordenando ahora los términos, reescribimos la expresión en función de $\omega_s\theta$ y $\Delta\phi_s$,

$$\omega_s\theta = a\text{sin}\left(\frac{\Delta\phi_s}{-\eta\theta\sqrt{1 + \alpha^2}}\right) - \text{atan}(\alpha)$$

donde tomamos como variable el retardo $\Delta\phi_s$ ($A = -\eta\theta\sqrt{1 + \alpha^2}$).

$$\Delta\phi_s = a\text{sin}\left(\frac{\Delta\phi_s}{A}\right) - w_0\theta - \text{atan}(\alpha)$$

Como la variable $\omega_0\theta$ no tiene un valor fijo igualamos $\omega_0\theta = -\text{atan}(\alpha)$, de manera que la expresión resultante es más sencilla y más fácil de resolver numéricamente.

$$\Delta\phi_s = a\text{sin}\left(\frac{\Delta\phi_s}{A}\right) \quad (\text{E.15})$$

Una de las propiedades más características que presentan los ECMs se observa en el plano $(\Delta\phi, N)$ donde las posiciones de los ECMs aparecen ordenadas en forma de elipse. Es posible demostrar esta evidencia a partir de la expresión (E.13) y de la ecuación para el retardo de $\Delta\phi_s$.

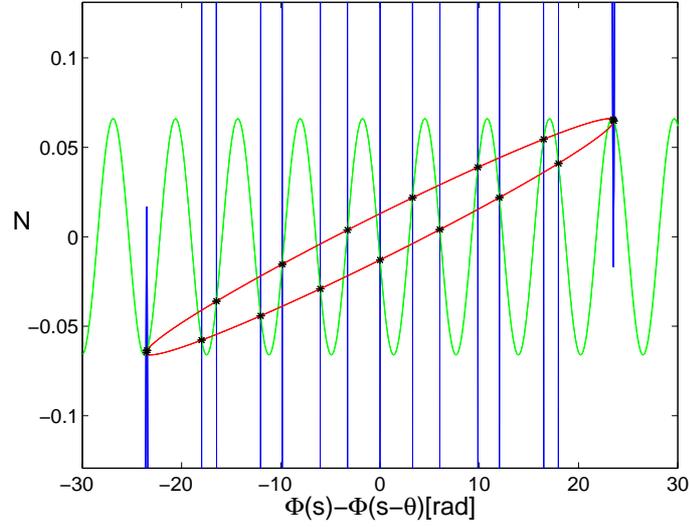


Figura E.1: Representación de los ECMs en el plano $(\phi(s) - \phi(s - \theta), N)$ para un valor de la intensidad de la retroalimentación $\eta = 0,066$. La curva azul describe la expresión para $\Delta\phi_s$ y la verde la ecuación para N_s . Los puntos de corte se corresponden con los ECMs que pertenecen a la elipse (rojo) definida por la expresión (E.16). El resto de parámetros son: $J = 1,155$, $T = 1710$, $\eta = 0,135$, $\theta = 70$.

$$(\omega_s - \omega)\theta = \theta\alpha N_s - \eta\theta \text{sen}(\omega_s\theta)$$

$$\Delta\phi_s = (\omega_s - \omega)\theta$$

Sustituyendo esta última ecuación en la primera y elevando la expresión resultante al cuadrado obtenemos:

$$(\Delta\phi_s - \theta\alpha N_s)^2 = \eta^2\theta^2(1 - \cos^2(\theta\omega_s))$$

Reordenando los términos, la ecuación se revela claramente como la expresión de una elipse.

$$(\Delta\phi_s - \theta\alpha N_s)^2 + (\theta N_s)^2 = (\theta\eta)^2 \quad (\text{E.16})$$

Bibliografía

- [1] *La segunda ratada viene llegando más al sur.* www.mensajerodigital.com/2013/03/la-ceniza-del-puyehue-nos-salvo-de-la.html. Accessed: 2013-05-24.
- [2] *Report on a “ratada” occurring in 2011 in western Argentina.* www.sites.google.com/site/rodentmanagement/feature-articles/reportonarataadaoccurringin2011inwesternargentina. Accessed: 2013-05-13.
- [3] Abbey, H.: *An examination of the Reed-Frost theory of epidemics.* Hum Biol, 24(3):201–33, 1952.
- [4] Abbott, K. D., Ksiazek, T. G. y Mills, J. N.: *Long-term hantavirus persistence in rodent populations in central Arizona.* Emerg. Infec. Dis., 5(1):102, 1999.
- [5] Abramson, G.: *Mathematical modelling of Hantavirus: from the mean field to the individual level*, págs. 1–27. edited by James T. Kelly. Progress in Mathematical Biology Research, 2007.
- [6] Abramson, G. y Kenkre, V.: *Spatiotemporal patterns in the Hantavirus infection.* Phys. Rev. E, 66:011912, 2002.
- [7] Abramson, G., Kenkre, V., Yates, T. y Parmenter, R.: *Traveling waves of infection in the Hantavirus epidemics.* B. Math. Biol., 65:519–534, 2003.
- [8] Aguirre, M., Abramson, G., Bishop, A. R. y Kenkre, V.: *Simulations in the mathematical modeling of the spread of the Hantavirus.* Phys. Rev. E, 66:041908, 2002.
- [9] Aiello, W. G. y Freedman, H.: *A time-delay model of single-species growth with stage structure.* Math. Biosci., 101:139–153, 1990.
- [10] Al-Naimee, K., Marino, F., Ciszak, M., Abdalah, S., Meucci, R. y Arcchi, F.: *Excitability of periodic and chaotic attractors in semiconductor lasers with optoelectronic feedback.* Eur. Phys. J. D, 58(2):187–189, 2010.

- [11] Albeverio, S., Jentsch, V. y Kantz, H.: *Extreme events in nature and society*. Extreme Events in Nature and Society, 1, 2006.
- [12] Anderson, P. W. y cols.: *More is different*. Science, 177(4047):393–396, 1972.
- [13] Bonatto, C., Feyereisen, M., Barland, S., Giudici, M., Masoller, C., Leite, J. R. R. y Tredicce, J. R.: *Deterministic optical rogue waves*. Phys. Rev. Lett., 107(5):053901, 2011.
- [14] Borucki, M. K., Boone, J. D., Rowe, J. E., Bohlman, M. C., Kuhn, E. A., DeBaca, R. y Jeor, S. C.: *Role of Maternal Antibody in Natural Infection of Peromyscus maniculatus with Sin Nombre Virus*. J. Virol., 74:2426, 2000.
- [15] Bratsun, D., Volfson, D., Tsimring, L. S. y Hasty, J.: *Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation*. P. Natl. Acad. Sci., 102(41):14593–14598, 2005.
- [16] Buceta, J., Escudero, C., De la Rubia, F. y Lindenberg, K.: *Outbreaks of Hantavirus induced by seasonality*. Phys. Rev. E, 69:021906, 2004.
- [17] Cai, X.: *Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions with delays*. J. Chem. Phys., 126:124108, 2007.
- [18] Calisher, C. H., Peters, C. J., Douglass, R. J. y Kuenzi, A. J.: *Hantavirus infections of rodents: possible scenarios*. Arch. Virol., 154:1195–1197, 2009.
- [19] Calisher, C. H., Root, J. J., Mills, J. N., Rowe, J. E., Reeder, S. A., Jentes, E. S., Wagoner, K. y Beaty, B. J.: *Epizootology of Sin Nombre and El Moro Canyon Hantaviruses, southeastern Colorado, 1995-2000*. J. Wildlife Dis., 41(1):1–11, 2005.
- [20] Calisher, C. H., Sweeney, W., Mills, J. y Beaty, B.: *Natural history of Sin Nombre virus in western Colorado*. Emerg. Infect. Dis., 5(1):126–1999.
- [21] Calisher, C. H., Wagoner, K. D., Amman, B. R., Root, J. J., Douglass, R. J., Kuenzi, A. J., Abbott, K. D., Parmenter, C., Yates, T. L., Ksiazek, T. G., Beaty, B. J. y Mills, J. N.: *Demographic factors associated with prevalence of antibody to Sin Nombre virus in Deer mice in the western United States*. J. Wildlife Dis., 43(1):1–11, 2007.
- [22] Camelo-Neto, G., Silva, A. T., Giuggioli, L. y Kenkre, V.: *Effect of predators of juvenile rodents on the spread of Hantavirus epidemic*. B. Math. Biol., 70:179–188, 2008.

- [23] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00053320.htm. Accessed: 2013-06-26.
- [24] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). www.cdc.gov/hantavirus/pdf/HPS_Brochure.pdf. Accessed: 2013-06-26.
- [25] Childs, J. E., Krebs, J. W., Ksiazek, T. G., Maupin, G. O., Gage, K. L., Rollin, P. E., Zeitz, P. S., Sarisky, J., Enscoe, R. E., Butler, J. C. y cols.: *A household-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 52(2):393–397, 1995.
- [26] Childs, J. E., Ksiazek, G., Spiropoulou, C. F., Krebs, J. W. y Morzunov, S.: *Serologic and genetic identification of Peromyscus maniculatus as the primary rodent reservoir for a new Hantavirus in the southwestern United States*. J. Infect. Dis., 169:1271–80, 1994.
- [27] Davidchack, R. L., Lai, Y. C., Gavrielides, A. y Kovanis, V.: *Chaotic transitions and low-frequency fluctuations in semiconductor lasers with optical feedback*. Physica D, 145(1):130–143, 2000.
- [28] De la Rubia, F. J.: *Fluctuaciones en Sistemas Dinámicos*. 2011.
- [29] Douglass, R. J., Calisher, C. H., Wagoner, K. D. y Mills, J. N.: *Sin Nombre virus infection of deer mice in Montana: characteristics of newly infected mice, incidence, and temporal pattern of infection*. J. Wildl. Dis, 43(1):12–22, 2007.
- [30] Douglass, R. J., Van Horn, R., Coffin, K. W. y Zanto, S. N.: *Hantavirus in Montana deer mouse populations: preliminary results*. J. Wildlife Dis., 32(3):527–530, 1996.
- [31] Enria, D., Briggiler, A., Pini, N. y Levis, S.: *Clinical manifestation of new world hantaviruses*. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 256:117–134, 2001.
- [32] Escudero, C., Buceta, J., De la Rubia, F. J. y Lindenberg, K.: *Effects of internal fluctuations on the spreading of Hantavirus*. Phys. Rev. E, 70:061907, 2004.
- [33] Feynman, R. P., Leighton, R. B. y Sands, M. L.: *The Feynman lectures on physics: Mainly mechanics, radiation, and heat*, vol. 1. Basic Books, 2011.
- [34] Fisher, R.: *The wave of advance of advantageous genes*. Ann. Eugenics, 7:355–369, 1937.

- [35] Fox, R. F.: *Functional-calculus approach to stochastic differential equations*. Phys. Rev. A, 33(1):467, 1986.
- [36] Fox, R. F.: *Uniform convergence to an effective Fokker-Planck equation for weakly colored noise*. Phys. Rev. A, 34(5):4525–4527, 1986.
- [37] Gardiner, C. W. y cols.: *Handbook of stochastic methods*, vol. 3. Springer Berlin, 1985.
- [38] Gillespie, D. T.: *A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions*. J. Comput. Phys., 22:403–434, 1976.
- [39] Gourley, S. A. y Kuang, Y.: *Wavefronts and global stability in a time-delayed population model with stage structure*. Proc. R. Soc. Lond. A, 459:1563–1569, 2003.
- [40] Hasselquist, D. y Nilsson, J. A.: *Maternal transfer of antibodies in vertebrates: trans-generational effects on offspring immunity*. Phil. Trans. R. Soc. B, 364:51, 2009.
- [41] Heil, T., Fischer, I., Elsässer, W. y Gavrielides, A.: *Dynamics of semiconductor lasers subject to delayed optical feedback: The short cavity regime*. Phys. Rev. Lett., 87(24):243901, 2001.
- [42] Heil, T., Fischer, I., Elsässer, W., Krauskopf, B., Green, K. y Gavrielides, A.: *Delay dynamics of semiconductor laser with short external cavity: bifurcation scenario and mechanisms*. Phys. Rev. E, 67:066214, 2003.
- [43] Hjelle, B. y Glass, G. E.: *Outbreak of Hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Niño-Southern Oscillation*. J. Infect. Dis., 181:1569–73, 2000.
- [44] Jaksic, F. M. y Lima, M.: *Myths and facts on ratadas: Bamboo blooms, rainfall peaks and rodent outbreaks in South America*. Austral Ecol., 28:237–251, 2003.
- [45] Johnson, K.: *The discovery of Hantaan virus: comparative biology and serendipity in a world at war*. J. Infect. Dis., 190:1708–1710, 2004.
- [46] Johnson, N. P. y Mueller, J.: *Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish influenza pandemic"*. Bull. Hist. Med., 76(1):105–115, 2002.
- [47] Jonsson, C. B., Figueiredo, L. T. M. y Vapalahti, O.: *A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease*. Clin. Microbiol. Rev., 23(2):412–441, 2010.

- [48] Jonsson, C. B., Hooper, J. y Mertz, G.: *Treatment of hantavirus pulmonary syndrome*. *Antivir. Res.*, 78:162–169, 2008.
- [49] Kallio, E. R., Begon, M., Henttonen, H., Koskela, E., Mappes, T., Va-heri, A. y Vapalahti, O.: *Hantavirus infections in fluctuating host pop-ulations: the role of maternal antibodies*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 277(1701):3783–3791, 2010.
- [50] Kallio, E. R., Poikonen, A., Vaheri, A., Vapalahti, O., Henttonen, H., Koskela, E. y Mappes, T.: *Maternal antibodies postpone Hantavirus in-fection and enhance individual breeding success*. *P. R. Soc. B*, 273:2771–2776, 2006.
- [51] Kane, D. M. y Shore, K. A.: *Unlocking dynamical diversity: optical feed-back effects on semiconductor lasers*. Wiley. com, 2005.
- [52] Karsaklian Dal Bosco, A., Wolfersberger, D. y Sciamanna, M.: *Extreme events in time-delayed nonlinear optics*. *Opt. Lett.*, 38(5):703–705, 2013.
- [53] Katz, R. W.: *Statistics of extremes in climate change*. *Climatic change*, 100.1:71–76, 2010.
- [54] Keeling, M. www.plus.maths.org/content/os/issue14/features/diseases/index. Accessed: 2013-07-10.
- [55] Kenkre, V., Giuggioli, L., Abramson, G. y Camelo-Neto, G.: *Theory of Hantavirus infection spread incorporating localized adult and itinerant juvenile mice*. *Eur. Phys. J. B*, 55:461–470, 2007.
- [56] Kermack, W. O. y McKendrick, A. G.: *Contributions to the mathemat-ical theory of epidemics. II. The problem of endemicity*. *Proc. R. Soc. Lond., A*, 138(834):55–83, 1932.
- [57] Ketai, L. H., Williamson, M. R., Telepak, R. J., Levy, H., Koster, F. T., Nolte, K. B. y Allen, S. E.: *Hantavirus pulmonary syndrome: radio-graphic findings in 16 patients*. *Radiology*, 191(3):665–668, 1994.
- [58] Kharif, C., Pelinovsky, E. y Slunyaev, A.: *Rogue Waves in the Ocean*. Springer, 2009.
- [59] Kovalsky, M. G., Hnilo, A. A. y Tredicce, J. R.: *Extreme events in the Ti: sapphire laser*. *Opt. Lett.*, 36(22):4449–4451, 2011.
- [60] Kuang, Y.: *Delay differential equations: with applications in population dynamics*. Academic Press, 1993.
- [61] Lafuerza, L. y Toral, R.: *Role of delay in the stochastic creation process*. *Phys. Rev. E*, 84:021128, 2011.

- [62] Lafuerza, L.F. y Toral, R.: *Exact solution of a stochastic protein dynamics model with delayed degradation*. Phys. Rev. E, 84:051121, Nov 2011.
- [63] Lang, R. y Kobayashi, K.: *External optical feedback effects on semiconductor injection laser properties*. IEEE J. Quantum Electron., 16(3):347–355, 1980.
- [64] LTER, S. www.sev.lternet.edu. Accessed: 2013-06-12.
- [65] MacDonald, N.: *Biological delay systems: linear stability theory*. Cambridge University Press, 2008.
- [66] MacInnis, D., Abramson, G. y Kenkre, V.: *Effects of confinement potentials on spatial patterns of infection in Hantavirus refugia*. , 2006.
- [67] Maes, P., Clement, J., Gavrilovskaya, I. y Van Ranst, M.: *Hantavirus: Immunology, treatment, and prevention*. Viral Immunol., 17(4):481–497, 2004.
- [68] Martinez, V.P., Bellomo, C., San Juan, J., Pinna, D., Forlenza, R., Elder, M., Padula, P.J. y cols.: *Person-to-person transmission of Andes virus*. Emerg. Infec. Dis., 11(12):1848, 2005.
- [69] Masoller, C. y Abraham, N.: *Stability and dynamical properties of the coexisting attractors of an external-cavity semiconductor laser*. Phys. Rev. A, 57(2):1313, 1998.
- [70] Mertz, G., Hjelle, B., Crowley, M., Iwamoto, G., Tomicic, V. y Vial, P.: *Diagnosis and treatment of new world hantavirus infection*. Curr. Opin. Infect. Dis., 19:437–442, 2006.
- [71] Mills, J.N., Ksiazek, T.G., Ellis, B.A., Rollin, P.E., Nichol, S.T., Yates, T.L., Gannon, W.L., Levy, C.E., Engelthaler, D.M., Davis, T., Tanda, D.T., Frampton, J.W., Nichols, C.R., Peters, C.J. y Childs, J.E.: *Patterns of association with host and habitat: antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States*. Am.J.Trop.Med.Hyg., 56(3):273–284, 1997.
- [72] Mills, J.N., Ksiazek, T.G., Peters, C. y Childs, J.E.: *Long-term studies of hantavirus reservoir populations in the southwestern United States: a synthesis*. Emerg. Infec. Dis., 5(1):135, 1999.
- [73] Montagne, R., Hernandez-Garcia, E., Amengual, A. y San Miguel, M.: *Wound-up phase turbulence in the complex Ginzburg-Landau equation*. Phys. Rev. E, 56:151, 2007.

- [74] Morens, D. M., Folkers, G. K. y Fauci, A. S.: *The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases*. Nature, 430(6996):242–249, 2004.
- [75] Morens, D. M., Folkers, G. K. y Fauci, A. S.: *Emerging infections: a perpetual challenge*. Lancet, 8(11):710–719, 2008.
- [76] Morse, S. S.: *Factors in the emergence of infectious diseases*. Emerg. Infec. Dis., 1(1):7, 1995.
- [77] Muranyi, W., Bahr, U., Zeier, M. y Van der Woude, F. J.: *Hantavirus infection*. J. Am. Soc. Nephrol., 16(12):3669–3679, 2005.
- [78] Murray, J.: *Mathematical Biology*. Springer, New York, 2nd ed., 1993.
- [79] Nichol, S., Spiropoulou, C., Morzunov, S., Rollin, P., Ksiazek, T., Feldmann, H., Sanchez, A., Childs, J., Zaki, S. y Peters, C.: *Genetic identification of a Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness*. Science, 262:914–917, 1993.
- [80] Ohira, T. y Yamane, T.: *Delayed stochastic systems*. Physical Review E, 61(2):1247, 2000.
- [81] Ōtsubo, J.: *Semiconductor lasers: stability, instability and chaos*, vol. 111. Taylor & Francis US, 2006.
- [82] Padula, P., Edelstein, A., Miguel, S., Lopez, N., Rossi, C. y Rabinovich, R.: *Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus*. Virology, 241(2):323–330, 1998.
- [83] Papoulis, A. y Pillai, S. U.: *Probability, random variables, and stochastic processes*. Tata McGraw-Hill Education, 2002.
- [84] Parmenter, C. A., Yates, T. L., Parmenter, R. R. y Dunnum, J. L.: *Statistical sensitivity for detection of spatial and temporal patterns in rodent population densities*. Emerg. Infec. Dis., 5(1):118, 1999.
- [85] Parmenter, R. y Vigil, R.: *The HARDS epidemic in the southwest: an assessment of autumn rodent densities and population demographics in central and northern New Mexico, October 1993*. Sevilleta Long-Term Ecological Research Program, Department of Biology, University of New Mexico, 1993.
- [86] Parmenter, R. R., Brunt, J. W., Moore, D. I. y Ernest, S.: *The hantavirus epidemic in the southwest: rodent population dynamics and the implications for transmission of hantavirus-associated adult respiratory distress syndrome (HARDS) in the four corners region*. A report for the Federal Centers for Disease Control and Prevention, 1993.

- [87] Peters, C. y Khan, A. S.: *Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever*. Clin. Infect. Dis., 34(9):1224–1231, 2002.
- [88] Ramsden, C., Holmes, E. C. y Charleston, M. A.: *Hantavirus evolution in relation to its rodent and insectivore hosts: no evidence for codivergence*. Mol. Biol. Evol., 26(1):143–153, 2009.
- [89] Ramsden, C., Melo, F. L., Figueiredo, L. M., Holmes, E. C., Zanotto, P. M. y cols.: *High rates of molecular evolution in hantaviruses*. Mol. Biol. Evol., 25(7):1488–1492, 2008.
- [90] Reinoso, J. A. y De la Rubia, F. J.: *Stage-dependent model for Hantavirus infection: The effect of the initial infection-free period*. Phys. Rev. E, 87:042706, 2013.
- [91] Reinoso, J. A., Zamora-Munt, J. y Masoller, C.: *Extreme intensity pulses in a semiconductor laser with a short external cavity*. Phys. Rev. E, 87(6):062913, 2013.
- [92] Roman, H. E., Siliprandi, R. A., Dose, C. y Porto, M.: *Long-time correlations in company profit fluctuations: Presence of extreme events*. Phys. Rev. E, 80(3):036114, 2009.
- [93] Sano, T.: *Antimode dynamics and chaotic itinerancy in the coherence collapse of semiconductor lasers with optical feedback*. Phys. Rev. A, 50(3):2719–2726, 1994.
- [94] Schires, K., Hurtado, A., Henning, I. y Adams, M.: *Rare disruptive events in polarisation-resolved dynamics of optically injected 1550 nm VCSELs*. Electron. Lett., 48(14):872–874, 2012.
- [95] Strogatz, S.: *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry and engineering*. 2001.
- [96] Sullivan, J.: *Peromyscus maniculatus*. En *Fire Effects Information System [Online]*. U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station, Fire Sciences Laboratory, 1995. Available at <http://www.fs.fed.us/database/feis/animals/mammal/pema/all.html>.
- [97] Tabaka, A., Panajotov, K., Veretennicoff, I. y Sciamanna, M.: *Bifurcation study of regular pulse packages in laser diodes subject to optical feedback*. Phys. Rev. E, 70:036211, 2004.
- [98] Tabaka, A., Peil, M., Sciamanna, M., Fischer, I., Elsässer, W., Thienpont, H., Veretennicoff, I. y Panajotov, K.: *Dynamics of vertical-cavity surface-emitting lasers in the short external cavity regime: Pulse packages and polarization mode competition*. Phys. Rev. A, 73(1):013810, 2006.

-
- [99] Terman, C. R.: *Biology of Peromyscus (Rodentia)*, págs. 412–450. Special Publication No 2, edited by J. A. King (The American Society of Mammalogists, Stillwater. OK), 1968.
- [100] Van Kampen, N. G.: *Stochastic processes in physics and chemistry*, vol. 1. Access Online via Elsevier, 1992.
- [101] World Health Organization: *The world health report 2004: changing history*. World Health Organization, 2004.
- [102] Yates, T. L., Mills, J. N., Parmenter, C. A., Ksiazek, T. G., Parmenter, R. R., Vande Castle, J. R., Calisher, C. H., Nichol, S. T., Abbot, K. D., Young, J. C., Morrison, M. L., Beaty, B. J., Dunnun, J. L., Baker, R. J., Salazar-Bravo, J. y Peters, C. J.: *The ecology and evolutionary history of an emergent disease: Hantavirus Pulmonary Syndrome*. *BioScience*, 52(11):989–998, 2002.
- [103] Yukalov, V., Yukalova, E. y Sornette, D.: *Extreme events in population dynamics with functional carrying capacity*. *Eur. phys. j-special topics*, 205.1:313–354, 2012.
- [104] Zamora-Munt, J., Garbin, B., Barland, S., Giudici, M., Leite, J. R. R., Masoller, C. y Tredicce, J. R.: *Rogue waves in optically injected lasers: Origin, predictability, and suppression*. *Phys. Rev. A*, 87(3):035802, 2013.

Lista de acrónimos

ANDV	<i>Virus Andes</i> , Andes virus
CDC	<i>Centro para el Control y Prevención de Enfermedades</i> , Centers for disease control and prevention
ECMO	<i>Oxigenación por Membrana Extracorpórea</i> , Extracorporeal membrane oxygenation
ECMs	<i>Modos de la Cavidad Externa</i> , External cavity modes
EIs	<i>Enfermedades Infecciosas Emergente</i> , Emerging infectious diseases
ELISA	<i>Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas</i> , Enzyme-linked immunosorbent assay
HCPS	<i>Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus</i> , Hantavirus cardiopulmonary syndrome
HFRS	<i>Fiebres Hemorrágicas con Síndrome Renal</i> , Hemorrhagic fever with renal syndrome
HIV/AIDS	<i>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida</i> , Human immunodeficiency virus infection / Acquired immunodeficiency syndrome
HPS	<i>Síndrome Pulmonar por Hantavirus</i> , Hantavirus pulmonary syndrome
LTER	<i>Investigación ecológica a largo plazo</i> , Long term ecological research
NE	<i>Nefropatía Epidémica</i> , Nephropathia epidemica
PUUV	<i>Virus Puumula</i> , Puumula virus
RPPs	<i>Paquete de Pulsos Regulares</i> , Regular pulse packages

- SARS *Síndrome Respiratorio Agudo Severo*, Severe acute respiratory syndrome
- SIA *Prueba por Inmunoblot*, Strip immunoblot assay
- SNV *Virus Sin Nombre*, SinNombre virus