

Análisis no lineal para la caracterización espaciotemporal de la epidemia de sarampión en Cuba (1964-1993)

Non linear analysis for a spatio-temporal characterization of the measles epidemic in Cuba (1964-1993)

Autores:

Dr. Maicel Eugenio Monzón Pérez*, Dr.C José Luís Hernández Cáceres**, Lic. Karel Vázquez Argote***.

Especialista en Bioestadística. Master en Informática en Salud. CECAM [*]
e-mail maicel.monzon@gmail.com

Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor titular. CECAM [**]
e-mail cacerjlc@cecam.sld.cu

Especialista en Bioestadística. CECAM [***]
e-mail karel@inhem.sld.cu

Resumen:

El paradigma clásico de modelación matemática de epidemias parte de la postulación de un grupo de mecanismos supuestamente responsables del paso de un individuo sano a infectado y las posibles vías de remoción de este último en una población. Esos postulados son transferidos al lenguaje de las matemáticas. La solución del modelo matemático debe simular el transcurso de la enfermedad. Mediante la comparación con datos reales es posible evaluar la plausibilidad del modelo y estimar los parámetros que mejor se ajustan a la realidad. En trabajos anteriores, nuestro grupo aplicó un enfoque de identificación no lineal a series temporales de incidencia de sarampión de Inglaterra y Gales. El propósito de este trabajo consistió en: Evaluar la utilidad de la serie mensual de sarampión cubana como fuente de información acerca de esa enfermedad y en caracterizar la dinámica subyacente así como los posibles focos de propagación a partir de un enfoque de identificación no lineal. Con el estudio se mostró que en los datos de sarampión cubanos fue posible encontrar atractores periódicos con valores múltiplos de un año y presencia de saltos en el valor del período para algunas ventanas temporales colindantes. La aplicación de técnicas de asociación lineal multivariada y no lineal sugiere a Guantánamo como posible sitio de propagación de la enfermedad.

Palabras clave:

Dinámica no lineal, caos, enfermedades transmisibles

Abstract:

The classical paradigm of mathematical modeling of epidemics is based on the postulation of a group of mechanisms allegedly responsible for the transition of an individual from healthy to infected, and the ways to remove the latter from a population. Those principles are transferred to the language of mathematics. The solution of the mathematical model must simulate the course of the disease. By comparing with real data, the plausibility of the model is evaluated, and the parameters that best fit the reality are estimated. In previous works, our group applied a nonlinear identification approach to time series of the incidence of measles in England and Wales. This work evaluates the usefulness of the Cuban monthly series of measles as a source of information about that disease. It also characterizes the underlying dynamics and possible sources of spread from a nonlinear identification approach. The study finds periodic attractors with multiples of a year values and jumps in the value of the period for some adjacent temporal windows in the Cuban measles data. The application of multivariate linear association and nonlinear techniques suggests that Guantanamo province (Cuba) is the likely origin of the disease spread.

Key Words:

Non Linear Dynamic, Chaos, Infectious Diseases

Introducción

El paradigma clásico de modelación matemática de epidemias parte de la postulación de un grupo de mecanismos supuestamente responsables del paso de un individuo sano a infectado y las posibles vías de remoción de este último en una población.

Esos postulados son luego transferidos al lenguaje de las matemáticas. La solución del modelo matemático debe simular el transcurso de la epidemia en el tiempo [1]. Mediante la comparación con datos reales es posible evaluar la plausibilidad del modelo y estimar los parámetros que mejor se ajustan a la realidad.

Ese enfoque se viene aplicando desde hace 80 años (1927), y se le conoce como modelación de abajo hacia arriba (“bottom-up”). Otra vía de modelación parte de analizar los datos de una epidemia y, sin hacer postulaciones a priori respecto al posible mecanismo de su génesis, se plantea un modelo autorregresivo no lineal a partir del cual es posible reproducir el atractor subyacente del sistema dinámico. Ese enfoque permite predecir el comportamiento de una epidemia y también proponer estrategias para controlarla. A ese tipo de abordaje se le denomina modelación conducida por datos (“data-

driven modeling”) o desde arriba hacia abajo (“top-down”) [2]. Para ambos tipos de enfoques, la existencia de datos confiables es muy importante.

En los países industrializados se han elaborado bases de datos históricas que abarcan varias décadas y se detallan por regiones y ciudades. Entre estas, la base de datos de incidencia de sarampión en 60 ciudades de Inglaterra y Gales (IG), que cubre datos quincenales a partir de 1943 ha sido ampliamente utilizado para fines de modelación matemática de epidemias [3]. En trabajos anteriores, nuestro grupo aplicó un enfoque de identificación no lineal a la base de IG [3,4]. En particular, se logró demostrar la presencia de atractores periódicos con duraciones del período en valores múltiplos de un año. Esto se cumplió para la mayoría de las series estudiadas.

Por otra parte, se consiguió mostrar, mediante un enfoque de asociación no lineal que permite inferir sobre posibles relaciones causales entre pares de ciudades, que Preston antecedió al resto de las ciudades inglesas, lo que sugiere que ese puerto pudo haber sido el foco de propagación del sarampión en esa área geográfica.

Sin embargo, las epidemias más preocupantes de nuestro tiempo transcurren en países del tercer mundo. Así el propio sarampión es una rareza clínica en Europa, pero anualmente cobra 3 cuartos de millones de vida en el tercer mundo [5,6].

La ausencia de datos impide la mejor utilización de las ventajas de la modelación matemática para propósitos de provisión de salud. Los datos de un país como Cuba pudieran ser de interés para otros países de nuestra región.

En Cuba se registra un conjunto de enfermedades desde hace algunos años. En particular el sistema de información estadística complementario (SIEC) de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) recoge datos de incidencia de sarampión tomados mensualmente desde 1964 hasta su erradicación en el año 1993. A diferencia de IG, la data cubana cubre un período mucho más corto.

Los datos cubanos por regiones son mucho más escasos, pues se toman a partir de 1977, a raíz de la implantación de la actual división político-administrativa (14 provincias y un municipio especial insular). Por regla general las series de casos notificados por semanas estadísticas son más estables y presentan menos datos censurados a partir de los años 90. Razón por la cual no fue posible encontrar datos sobre sarampión si tenemos en cuenta que oficialmente no se reportan casos desde 1993.

Nuestro estudio tiene un doble propósito:

1. Evaluar la utilidad de la base de datos de sarampión cubana como fuente de información acerca de esa enfermedad.
2. Caracterizar la dinámica subyacente y los posibles focos de su propagación a partir de un enfoque de identificación no lineal.

Los aportes de este estudio pueden ser de utilidad para caracterizar y predecir otras enfermedades transmisibles, no solo el sarampión, el que no constituye ya un problema de salud para nuestra población. Además puede contribuir al conocimiento acerca de la utilidad de las técnicas de dinámica no lineal para el análisis de series de enfermedades infecciosas. Estas, según nuestra revisión, no han sido empleadas con ese propósito en el contexto cubano. También es posible afirmar que este enfoque puede complementar el análisis clásico de cuatro

elementos fundamentales en la serie cronológica (tendencia, estacionalidad, ciclo y componente aleatorio), haciendo énfasis en el estudio del aleatorio al discernir dentro de una dinámica compleja, el caos (comportamiento cuasi periódico y determinístico) de las verdaderas variaciones erráticas.

Materiales y métodos

Datos

Datos de sarampión correspondientes a Cuba (1964-1993) y a cada provincia (1977-1993) fueron obtenidos del SIEC de EDO disponibles en la biblioteca de la Dirección Nacional de Estadística del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba (DNE). Los datos fueron digitalizados para someterlos al análisis posterior.

Análisis de asociación no lineal

Una descripción detallada del método original está publicada [7-9]. El propósito del método es cuantificar la asociación entre dos series de tiempo asumiendo que el tipo de asociación no es necesariamente lineal. En un segundo paso, la asociación óptima es hallada tras desplazar las señales en el eje del tiempo. Esto permite obtener un estimado del retardo basado en la propiedad de irreversibilidad del tiempo físico, es posible hacer suposiciones sobre relaciones de causalidad sobre la base de este análisis.

Asúmase que si el valor de una serie temporal Y puede considerarse como una función de otra serie de tiempo X, en ese caso, el valor de Y dado X puede ser predicho según una curva de regresión que se estima. Por cuanto no se cuenta con información a priori acerca del tipo de dependencia, el ajuste de regresión debe hacerse en un contexto muy laxo.

En el método original de Pijn se usó un conjunto de segmentos de recta como una aproximación a una función no lineal [8,9]. En un trabajo no publicado por Pascual-Marqui y colaboradores en 1992 [10], se utilizó una autorregresión no paramétrica por núcleos. Aquí aproximamos la dependencia no lineal con un polinomio de tercer grado. La varianza de Y correspondiente a lo predicho por el ajuste se denomina varianza “explicada” debida al conocimiento de X. La varianza no explicada se estima al sustraer la explicada de la original. La asociación no lineal η describe la reducción de varianza de Y que puede ser obtenida mediante la predicción de los valores de Y a partir de los valores de X según la curva de regresión como:

$$\eta = \sqrt{\frac{\text{Varianza total} - \text{Varianza no explicada}}{\text{Varianza Total}}}$$

Puede mostrarse [9] que en el caso lineal η es idéntica al coeficiente de correlación lineal. Para estimar η se obtuvo que la mejor variante es asumir que Y

se aproxima con un polinomio de tercer grado de X. El orden del polinomio (igual 3) fue seleccionado tras comprobar que con una aproximación de tercer orden, todos los coeficientes del polinomio son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$). El índice de asociación no lineal η varía desde 0 a 1, por cuanto solamente se consideran las raíces positivas. En este análisis se toma en consideración solamente el caso de asociación "fuerte". Una asociación se considera "fuerte" si $p > 0.85$. Esta condición garantiza un nivel de significación más de $p < 0.01$ corregido por Bonferroni [11]. Para el índice η , también es posible estimar el retardo en el acoplamiento entre las series temporales. Para ello, los datos originales se desplazan en el eje del tiempo uno respecto a otro y η se calcula como función del retardo τ . El valor de retardo para el cual se obtiene el máximo valor de η será un estimado del retardo entre las señales. En el caso cuando X causa Y, $\tau_{y|x}$ será positivo y $\tau_{x|y}$ será negativo.

Identificación no lineal autoregresiva por núcleos (INLARN)

La identificación no lineal ha mostrado su aplicabilidad al estudio de series temporales cortas (180-500 puntos) cuya dinámica no es conocida [12,13]. El método permite la separación de los componentes determinísticos y estocásticos de un sistema no lineal. En particular, la mayoría de los sistemas caóticos clásicos han sido reproducidos por este método [13,14]. INLARN puede considerarse como una extensión de la estimación autoregresiva clásica al caso no lineal, pero también como una extensión de la teoría clásica del caos cuando al sistema se le alimenta con ruido de innovación [15]. Como estamos intentando detectar posibles cambios en la dinámica con el paso del tiempo, se requiere del uso de la menor duración posible que sea capaz de detectar fielmente la dinámica. A diferencia de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca, los datos de sarampión tienden a comportarse como un proceso estacionario, donde el valor de la desviación standard se estabiliza alrededor de 180 puntos si los datos se toman mensualmente. Seleccionamos para nuestro análisis ventanas temporales de 180 puntos. La primera ventana comenzó en el primer punto de los datos, la segunda en el segundo y la tercera en el tercero. La última ventana cubrió del punto 180 hasta el 214. De acuerdo con los períodos seleccionados, menos del 5% de los puntos en los datos fueron renovados en cada una de las estimaciones adyacentes.

En INLARN el siguiente modelo auto regresivo no lineal es adecuado para cada una de las ventanas.

$$I_n = f(I_{n-1}, I_{n-2}, \dots, I_{n-m}) + \epsilon_n$$

(1)

Donde $I_{n-1}, I_{n-2}, \dots, I_{n-m}$, son los $(n-1)$ er, $(n-2)$ er, ..., $(n-m)$ er valores de la incidencia de sarampión (número de nuevos casos notificados en el mes) en la serie. Como se puede observar en (1), f representa una función no lineal multivariada que relaciona el n -ésimo valor de la incidencia con los k valores precedentes en la secuencia. Bajo el supuesto que $\{\epsilon_n\}$ corresponde a una

variable independiente, aleatoria e idénticamente distribuida. El parámetro m es el orden del modelo auto regresivo no lineal. La función f es estimada de forma no paramétrica [16]. De acuerdo con este método, la estimación del valor de la función en un punto arbitrario $(z_{t-1}, z_{t-2}, \dots, z_{t-m})$ en el espacio es obtenido de forma no paramétrica mediante una premediación ponderada de los datos vecinos.

$$\hat{f}(z_{t-1}, z_{t-2}, \dots, z_{t-m}) = \frac{\sum_{i=m+1}^N x_i \prod_{j=1}^m K\left(\frac{|z_{t-j} - x_{i-j}|}{h}\right)}{\sum_{i=m+1}^N \prod_{j=1}^m K\left(\frac{|z_{t-j} - x_{i-j}|}{h}\right)} \quad (2)$$

El parámetro de ancho de banda h determina el peso correspondiente a cada punto vecino en el espacio de fase. En este sentido, si h es muy grande, se obtiene una simple promediación. Para valores muy pequeños de h , el ruido aparecerá (indebidamente) incorporado en la función determinista. Mediante un criterio de error de validación cruzada mínimo es posible seleccionar el parámetro de ancho de banda h [14]. La determinación del orden óptimo del modelo no lineal autorregresivo es una tarea difícil incluso para el caso de modelos paramétricos. La introducción de criterios de máxima verosimilitud es un intento de penalizar la buena predicción a expensas de un número excesivo de parámetros [12]. Para este propósito también se ha utilizado un criterio de validación cruzada [13]. El posible espacio para la búsqueda del orden óptimo recorría desde $m=2$ hasta $m=25$. No se tomaron en cuenta valores mayores porque nos pareció poco realista para ventanas con duraciones de 180 puntos. Una descripción detallada del uso de la validación cruzada en la regresión no paramétrica por núcleos aparece en [17]. Tras la regresión no paramétrica, se almacenaban el orden óptimo del modelo y una realización libre de ruido (RLR) para cada ventana analizada. Para obtener la RLR, la fórmula # 2 fue aplicada recursivamente a un grupo aleatorio de valores. Tras varias estimaciones, los componentes transitorios desaparecen y la señal generada entra en su atractor. La Figura 2 muestra un ejemplo de una RLR que transita desde su fase inicial para entrar en un atractor periódico. Un retrato de fase puede obtenerse en una gráfica de valores presentes contra valores anteriores.

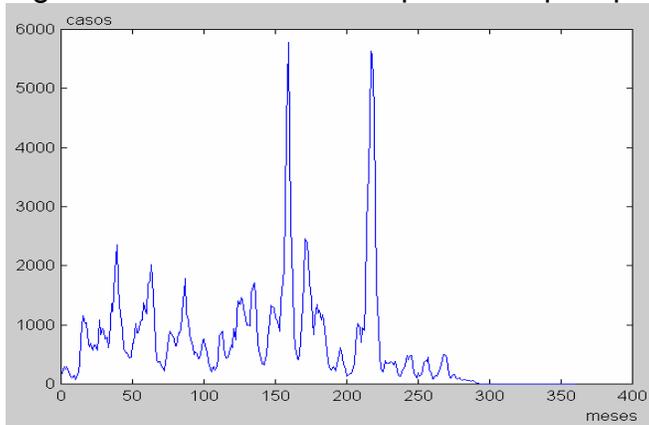
Resultados

Identificación de la dinámica de la serie de sarampión cubana

La Figura 1 muestra la serie de sarampión en Cuba (1964-1993). Obviamente, se extingue la enfermedad bajo la campaña de vacunación. Sin embargo, lo que llama la atención es que no tiene lugar una atenuación proporcional de la incidencia a medida que avanza la vacunación, sino que lo que se observa es una transición brusca de un patrón errático a uno periódico antes de desaparecer. Este hecho pudiera reflejar, por una parte, la conocida naturaleza umbral de las

epidemias, pero también puede estar relacionado con la presencia de bifurcaciones en la dinámica de la enfermedad en su tránsito hacia la erradicación.

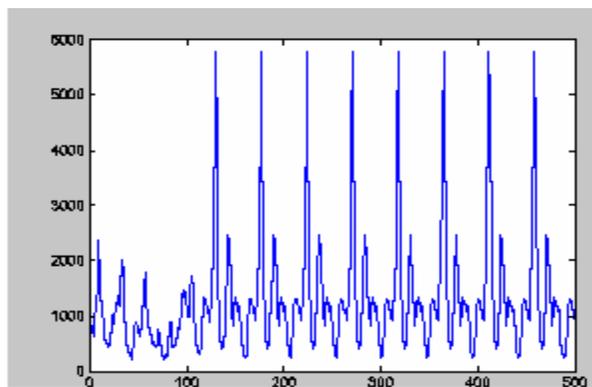
Figura 1. Casos notificados por sarampión por meses. Cuba (1964-1993)



Fuente: SIEC-EDO

Para evaluar la posible evolución de la dinámica, se obtuvieron realizaciones libres de ruido de ventanas temporales solapadas donde las ventanas contiguas difieren solamente en la eliminación del primer punto de la anterior y la inclusión del primer punto de la subsiguiente. El análisis de identificación no lineal mostró que se obtuvieron atractores periódicos con una morfología bastante compleja. En ningún caso atractores caóticos, ni tampoco puntuales (afines con una dinámica lineal). La Figura 2 muestra una realización libre de ruido (RLR) típica.

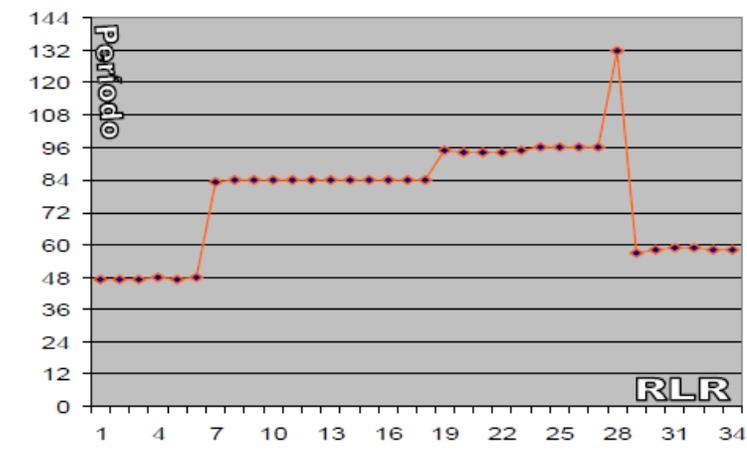
Figura 2. Realización libre de ruido # 13



En un intento de caracterizar cuantitativamente las realizaciones libres de ruido (RLR) se entendió que el período puede ser de utilidad. Resultó que casi todos los ciclos obtenidos eran múltiplos de 12 meses (en los casos en que esto no ocurrió, la divergencia siempre fue menor del 3%) (Figura 3). Este resultado puede ser inesperado si se toma en cuenta que en un modelo de identificación no lineal no se introduce ninguna información a priori respecto a la presencia o no de periodicidades, ni de posibles valores de esos períodos. Sin embargo este valor tiene sentido desde el punto de vista epidemiológico por cuanto el ciclo anual

podiera estar en relación con el componente estacional que comúnmente se describe en el análisis tradicional de series de tiempo en Cuba como el mundo o con el mecanismo de cierre que se produce en el sistema de información estadístico de EDO al terminar el año.

Figura 3. Diagrama de bifurcación de la serie mensual de sarampión. Cuba (1964-1993)

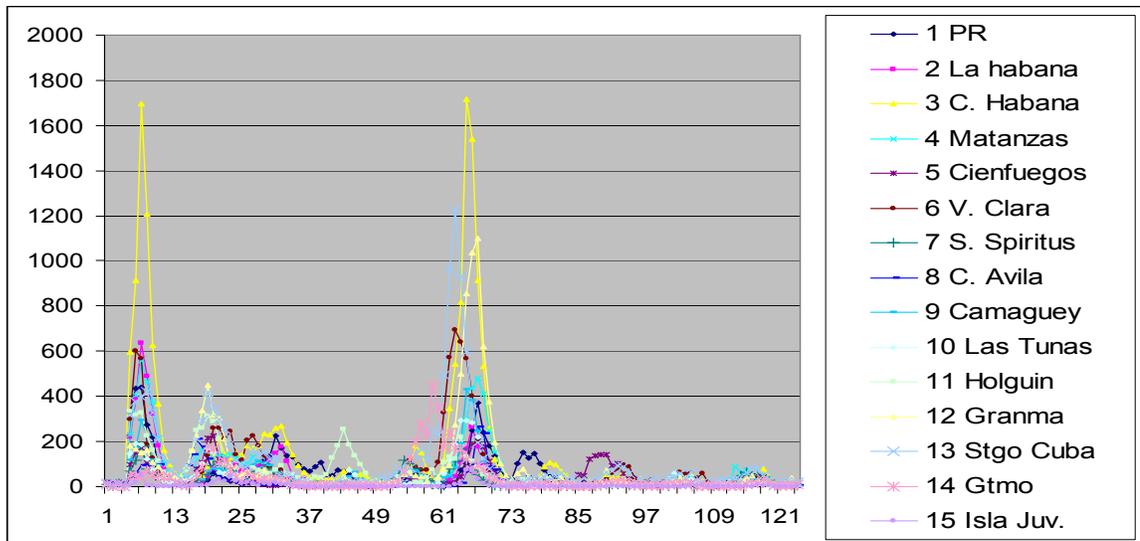


En la Figura 3 se muestra la dependencia del período obtenido respecto a la posición del inicio de la ventana temporal. Como puede apreciarse, es común encontrar que ventanas próximas presentan un atractor con el mismo período. Al mismo tiempo, también ocurren cambios bruscos en la dinámica tanto en el sentido de aumentar el período como de su disminución. La presencia de esos cambios bruscos en el período de dos ventanas cuyos puntos para estimación coinciden en más del 99%, sugiere la presencia de bifurcaciones en la dinámica del sistema. En la sección de discusión se abordará esa posibilidad.

Asociaciones entre provincias

La Figura 4 muestra una superposición temporal de la serie de sarampión para los 15 territorios estudiados. Como puede apreciarse, en el caso de Cuba existía una alta correlación entre diferentes áreas. En este aspecto los datos de Cuba se asemejan a los de IG. Por otra parte, la inspección visual de los datos puede sugerir que Guantánamo antecede al resto de las provincias.

Figura 4. Superposición de series mensuales de casos notificados por sarampión de distintos territorios. Cuba (1964-1993)



Fuente: SIEC- EDO

Este hecho se confirma por el análisis de asociación no lineal. En la Tabla I se muestran provincias para las cuales se obtiene una asociación significativa con respecto a Guantánamo ($p < 0.01$ según criterio de Bonferroni).

Tabla I. Asociaciones con respecto a Guantánamo superiores a 0.84

Provincia	Retraso (Meses)	Asociación no lineal
Ciudad de la Habana	6	0.92
Matanzas	8	0.89
Villa Clara	4	0.86
Ciego de Ávila	8	0.94
Camaguey	6	0.86
Las Tunas	7	0.85
Granma	7	0.91
Santiago de Cuba	4	0.87
Guantánamo	0	1.00

De la misma forma, se realizó un análisis de asociaciones importantes con precedencia en un esquema multivariado lineal (Tabla II). Como puede apreciarse, existe coincidencia entre los resultados de los análisis lineal y no lineal. Las asociaciones no lineales respecto a Guantánamo vienen representadas en la Figura 5.

Tabla II. Correlaciones parciales significativas con respecto a Guantánamo

Provincia	Retraso (Meses)
Ciudad de la Habana	6
Villa Clara	6
Ciego de Ávila	5
Granma	6
Santiago de Cuba	3-4
Guantánamo	0

Figura 5. Asociaciones no lineales respecto a Guantánamo



Discusión

El estudio mostró que en los datos de sarampión cubanos fue posible encontrar atractores periódicos con valores del período en múltiplos de un año y presencia de saltos en el valor del período para algunas ventanas temporales colindantes. No se observaron atractores caóticos, ni puntuales. Como muestran los resultados, para los datos cubanos se ratificaron las mismas propiedades que se habían encontrado en los de IG, por lo que su utilidad para estos fines queda reafirmada. Por otra parte, se muestra la presencia de bifurcaciones en la dinámica subyacente, lo que pudiera ser una consecuencia del efecto de la campaña de vacunación sobre los parámetros del modelo de transmisión correspondiente.

El análisis de identificación no lineal realizado sugiere la hipótesis de que Guantánamo pudo jugar un papel importante como foco de propagación de la enfermedad, y que de esta zona provenían enfermos que diseminaron el virus a otras regiones mediante migraciones y otros eventos demográficos. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de asociaciones espurias en el análisis. Si bien consideramos prudente ser escépticos antes los resultados de los métodos ya que estos pueden conducir a falsos resultados, resulta útil adelantar hipótesis que puedan ser confirmadas o rechazadas en estudios posteriores.

El hecho de que los resultados obtenidos con estos datos se asemejen a los conseguidos por nuestro grupo en IG nos sugiere que la base de datos cubana de sarampión es adecuada para extraer información relevante sobre la dinámica subyacente en esta enfermedad. Un punto central en nuestros resultados se

refiere a la posible presencia de bifurcaciones en la serie de sarampión cubana. En todo análisis de datos se hacen necesariamente suposiciones acerca de los mismos. Cualquier conclusión aparente debe depender de si se cumplen o no esos supuestos. Aun cuando el método de identificación no lineal se caracteriza porque los supuestos están reducidos a un mínimo, algunos deben estar presentes. No obstante, creemos que nuestros resultados realmente reflejan la presencia de bifurcaciones en la dinámica de la enfermedad.

Ellner y colaboradores (2000), utilizando un enfoque de abajo hacia arriba mediante el análisis del modelo SEIR obtuvieron que en el caso del sarampión es posible encontrar atractores con períodos de 1 año, 2, 3, ..., 7 años [18]. La aparición de uno u otro tipo de dinámica ocurre según un esquema de bifurcaciones. En particular, es posible la presencia de más de un atractor en una misma zona de valores del parámetro de control.

En ese caso se puede interpretar esas bifurcaciones como una evidencia del complejo escenario dinámico que emerge al disminuir la tasa de infestación durante una campaña de vacunación antes de transitar definitivamente hacia su erradicación.

El hecho de que dos enfoques que parten de supuestos diferentes (como es el caso de bottom-up y top-down), apunten hacia conclusiones coincidentes sugieren la importancia de implementar un marco conceptual donde se combinen ambos tipos de modelación.

Conclusiones

La base de datos cubanos de sarampión es adecuada para realizar estudios de identificación no lineal.

La dinámica del sarampión se caracteriza por la presencia de atractores periódicos con posibles bifurcaciones con cambios de período en múltiplos de un año.

Guantánamo pudo ser el sitio de propagación del sarampión en Cuba.

Referencias

- [1] Chris T, Alison P, David J. Group interest versus self-interest in smallpox vaccination policy. PNEAS. 2 Septiembre 2003; 100(18): 10564–10567.
- [2] Schaffer WM, Kot M. Nearly one dimensional dynamics in an epidemic. J Theor Biol. 1985 Jan 21; 112(2): 403-27.
- [3] Hernández Cáceres JL, Hernández Martínez L. Monzón Pérez M. y col. Nonlinear properties of measles epidemic data assessed with a kernel nonparametric identification approach. Revista electrónica de biomedicina [seriada en Internet]. Marzo 2006 [citado 2 septiembre 2006]; 2(1): [aprox. 2 p.]. Disponible: <http://biomed.uninet.edu/2006/n2/index.html>

[4] Hernández Cáceres JL, Pérez Monzón M, Garcia Dominguez L, Sautié Castellanos M y col. Pre vaccination measles outbreaks in England and Wales: Nonlinear association analysis suggests a leading role for Preston. *Revista electrónica de biomedicina* [seriada en Internet]. Marzo 2006 [citado 2 septiembre 2006]; 2(1): [aprox. 2 p.]. Disponible: <http://biomed.uninet.edu/2006/n2/index.html>

[5] Galindo Miguel A., Santín Manuel, Resik Sonia, Ribas María de los Ángeles, Guzmán María, Lago Pedro Mas et al . La eliminación del sarampión en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* [serie en Internet]. 1998 Sep [citado 13 Oct 2009] ; 4(3): . Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891998000900004&lng=en. doi: 10.1590/S1020-49891998000900004.

[6] World Health Organization. Expanded Programme on Immunization: Accelerated measles strategies. *Wkly Epidemiol Rec* 1994; 69(31): 229–234.

[7] Pijn, J. Quantitative Evaluation of EEG Signals in Epilepsy [tesis de doctorado]. Holanda: Amsterdam University; 1989.

[8] Pijn J, Van Neerven J, Noest A, Lopes da Silva FH. Chaos or noise in EEG signals: dependence on state and brain site. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1991 Nov; 79(5): 371-81.

[9] Pijn JP, Velis M, van der Heyden MJ y col. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topography* 1997; 9(4): 249-270.

[10] Pascual-Marqui R, Hernández-Cáceres JL, Biscay-Lirio R, Pérez L. Study of EEG non linear correlation with application to epileptic activity. 1992. Third Meeting of the International Society for Brain Topography (ISBET), Amsterdam.

[11] Martínez-González MA. *Bioestadística Amigable*. España: Díaz de Santos; 2004.

[12] Tong H. *Nonlinear Time Series Analysis*. Oxford University Press; 1990.

[13] Valdés SP, Bosch J, Jiménez JC, Trujillo N, y col. The statistical identification of non-linear brain dynamics: A progress report. En: *Non-linear Dynamics and Brain Functioning*. Nueva York: Nova Science Publishing; 1999: 278-284.

[14] Miwakeichi F. Characterization of Spike & Wave Signals in epileptic EEG: A non-linear non-parametric time series approach. Ph D. Thesis. Tokyo; 2001.

[15] Hernández Cáceres JL, Biscay R, Grave de Peralta R, Jiménez JC. Measuring the dissimilarity between EEG recordings through a non-linear identification approach. *Int J. Biomed Computing*. 1994; 26: 256-262.

[16] Tjøstheim D, Auestad B. Nonparametric identification in non-linear time series: Projections. *Journal of the American Statistical Association*. 1994; 89: 1398-1402.

[17] Härdle W. *Applied Nonparametric Regression*. Cambridge University Press; 1993.

[18] Ellner SP, Bailey BA, Bobashev GV, Gallant AR, Grenfell BT, Nychka NS. Noise and Nonlinearity in Measles Epidemics: Combining Mechanistic and Statistical Approaches to Population Modeling. *American Naturalist*. 1998; 151(5): 425-40.