

Doracelly Hincapié Palacio¹
Juan Fernando Ospina Giraldo^{II}

Aplicación del teorema del umbral estocástico de Whittle a un brote de varicela

Application of Whittle's stochastic threshold theorem to a chickenpox outbreak

RESUMEN

OBJETIVO: Estimar el ritmo reproductivo básico en un brote de varicela, aplicar el teorema umbral estocástico para estimar la probabilidad de la ocurrencia del brote e identificar medidas preventivas.

MÉTODOS: El estudio fue realizado en una guardería de 16 niños, con 13 susceptibles, un infectado inicial y dos niños inmunes por antecedente de enfermedad. Se partió de un modelo estocástico: susceptible – infectado – removido. Se estimó el ritmo de reproducción básico de la enfermedad R_0 , usando un método de máxima verosimilitud basado en el conocimiento de la distribución de probabilidades para el tamaño total de la epidemia y haciendo una aproximación de epidemia casi-completa. Con el R_0 obtenido se aplicó el teorema de umbral estocástico para obtener algunas medidas preventivas que podrían impedir la irrupción del brote de varicela.

RESULTADOS: Cada infectado inicial produjo tres casos nuevos de infección, requiriendo para impedir el brote, una cobertura mínima de vacunación del 62%, o disminuir en 62% el contacto entre miembros del grupo o aumentar en 170% la remoción de infectados.

CONCLUSIONES: El teorema del umbral estocástico permite identificar medidas que se podrían implementar para prevenir y controlar brotes de varicela. Aunque la distribución del tamaño de la epidemia en forma bimodal con similar probabilidad de ocurrencia de brotes grandes y pequeños, señala la incertidumbre del proceso epidémico en grupos pequeños, requiriéndose un estrecho seguimiento de los brotes en tales grupos.

DESCRIPTORES: Varicela. Brotes de enfermedades. Modelos matemáticos. Procesos estocásticos. Métodos epidemiológicos.

¹ Grupo de Epidemiología. Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

^{II} Grupo de Lógica y Computación. Universidad Escuela de Administración, Finanzas y Tecnología. Medellín, Colombia

Correspondencia | Correspondence:
Doracelly Hincapié Palacio
Facultad Nacional de Salud Pública
Cl. 62 # 52 - 59 Medellín, Colombia
Email: doracely@guajiros.udea.edu.co

Recibido:11/4/2005 Revisado:12/1/2006
Aprobado:16/2/2006

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the basic reproductive rate of a chickenpox outbreak, to apply the stochastic threshold theorem to estimate the probability of an outbreak occurrence and to identify preventive measures.

METHODS: The study was carried out in a daycare center comprising 16 children, 13 susceptible, one infected and two children with acquired immunity by previous disease. A stochastic susceptible – infected – removed model was applied. The basic reproductive rate (R_0) was estimated using the maximum likelihood method based on probability distribution for the total size of the epidemic and making an approach of

almost complete epidemic. Based on R_0 , the theorem was applied to establish some preventive measures for preventing a chickenpox outbreak.

RESULTS: Each initially infected subject produced three new cases of infection requiring minimum vaccination coverage of 62% to prevent the outbreak or to reduce in 62% the contact among members of the group or to increase in 170% removal of infected subjects.

CONCLUSIONS: The stochastic threshold theorem allows to identifying measures that could be implemented to prevent and control chickenpox outbreaks. Although the distribution of the epidemic size showed similar probability of occurrence of large and small outbreaks in a typical bimodal pattern, it illustrates the uncertainty of epidemic process in small groups, requiring close detection of outbreaks in such groups.

KEYWORDS: Chickenpox. Disease outbreaks. Mathematical models. Stochastic processes. Epidemiologic methods.

INTRODUCCIÓN

El teorema umbral ha sido una de las más importantes contribuciones de la epidemiología teórica, desarrollado desde los trabajos pioneros en versión determinista por Kermack & McKendrick² (1927) y en versión estocástica por Whittle (in Bailey,⁴ 1955).

De acuerdo al teorema umbral determinista, “la introducción de un caso altamente infeccioso en una comunidad de susceptibles podría no dar origen a un brote o una epidemia, si la densidad de susceptibles es menor que un cierto valor crítico. De otro lado, si el valor crítico es excedido, entonces un epidemia ocurrirá de una magnitud o severidad suficiente para reducir la densidad de susceptibles hasta un valor más bajo que el nivel crítico”^{8,11}

La versión determinista del teorema umbral ha sido aplicada a un amplio espectro de enfermedades infecto contagiosas, parasitarias y sexualmente transmitidas, a través de la estimación del ritmo reproductivo básico de la enfermedad, denotado R_0 , y de la identificación de medidas preventivas que pueden impedir la irrupción del brote.^{2,3,10}

La versión estocástica del teorema umbral no ha sido tan ampliamente utilizada como la versión determinista, debido a las dificultades implícitas en su tratamiento matemático.^{1,5} A pesar de esto, el uso del teorema umbral estocástico es requerido cuando se estudian pequeños grupos como el analizado en el presente estudio, cuyos procesos epidémicos están sometidos a incertidumbre.

El objetivo de este trabajo fue estimar el ritmo re-

productivo básico en un brote de varicela, aplicar el teorema umbral estocástico para estimar la probabilidad de la ocurrencia del brote e identificar medidas preventivas.

MÉTODOS

Se ilustró la aplicación del teorema de umbral estocástico en un brote de varicela reportado en una guardería en la que 13 niños susceptibles entran en contacto con un único niño infectado al comienzo del brote.

El presente estudio hace parte de un seguimiento de la ocurrencia de seis brotes de varicela en Medellín, Colombia, en 2001 en donde esta enfermedad representa el 70% de los casos notificados por vigilancia epidemiológica.* Se requirió la aplicación de la versión estocástica del teorema del umbral, dado el reducido tamaño de la población susceptible. En los cinco brotes restantes, se aplicó la versión determinista.**

Modelo SIR estocástico

En el modelo SIR se asume que la población esta conformada por susceptibles (S), infectados (I) y removidos (R). En el tiempo $t=0$ hay n susceptibles y a individuos infectantes. Se denota $P_{r,s}(t)$ la probabilidad que en el tiempo t hayan r susceptibles aún no infectados y s individuos infectantes en circulación. La probabilidad de una nueva infección en el tiempo dt se define $\beta r s dt$, y la probabilidad de una remoción es $\gamma s dt$. Esto implica que el intervalo de tiempo desde la infección de cualquier susceptible hasta su eventual remoción tiene una distribución exponencial negativa. Se usa la escala de tiempo dada

*Colombia. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Colombia: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública. Varicela. Boletín Epidemiológico Semanal. Dic. 22 a 28 de 2002.

**Datos no publicados.

por $\tau = \beta t$. La razón entre el ritmo de remoción y el ritmo de infección $\gamma/\beta = \rho$, se denomina ritmo relativo de remoción mientras que $R_0 = n/\rho$ es el ritmo reproductivo básico de la enfermedad. Entonces, el modelo estocástico SIR está dado por la siguiente ecuación diferencial:⁴

$$\frac{d}{d\tau} P_{r,s}(\tau) = (r+1)(s-1)P_{r+1,s-1}(\tau) - s\left(r + \frac{n}{R_0}\right)P_{r,s}(\tau) + \frac{n(s+1)P_{r,s+1}(\tau)}{R_0} \quad (1)$$

donde $0 \leq r+s \leq n+a$, $0 \leq r \leq n$, $0 \leq s \leq n+a$,

con condición inicial $P_{n,a}(0)=1$

Asumiendo que se conoce la solución de (1), se puede estimar los valores esperados del número de susceptibles, infectados y removidos en cada instante τ , los cuales son definidos respectivamente como:

$$E_r(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n r P_{r,s}(\tau) \quad (2)$$

$$E_s(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n s P_{r,s}(\tau) \quad (3)$$

$$E_z(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n (n+a-s-r) P_{r,s}(\tau) \quad (4)$$

Para valores de $n > 5$, no se tiene manera de manejar las soluciones explícitas del modelo SIR, salvo vía numérico-gráfica.⁴ Sin embargo, sin necesidad de tener las soluciones completas, se estima el teorema umbral y la distribución de probabilidades para el tamaño final de la epidemia.

El tamaño final de la epidemia

Dado que la epidemia cesa cuando se agotan los susceptibles con $s=0$, entonces la probabilidad $P_\omega(R_0)$ de una epidemia de tamaño total ω como una función de R_0 sin contar el infectado inicial, es definida por:⁴

$$P_\omega(R_0) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} P_{n-\omega,0}(\tau)$$

Para obtener $P_\omega(R_0)$ explícitamente como una función de R_0 , es necesario solucionar el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\sum_{\omega=0}^j \frac{(n-\omega)! j! \left(1 + R_0 \left(1 - \frac{j}{n}\right)\right)^{(\omega+a)} P_\omega(R_0)}{(j-\omega)! n!} = 1 \quad (5)$$

con $0 \leq j \leq n$

Conociendo las $P_\omega(R_0)$ se puede calcular el valor esperado del tamaño final de la epidemia como funciones de R_0 . En las peculiaridades de las $P_\omega(R_0)$ y sus

momentos estadísticos se manifiestan las características del llamado teorema umbral estocástico.

El teorema del umbral estocástico

El teorema se puede formular del siguiente modo para la probabilidad de una epidemia de intensidad denotada i en términos de condiciones sobre el ritmo reproductivo básico R_0 :⁴

$$\frac{1}{1-i} < R_0, \quad \left(\frac{1}{R_0}\right)^a \leq \sum_{\omega=0}^{ni} P_\omega \leq \left(\frac{1}{R_0(1-i)}\right)^a$$

$$1 < R_0 \leq \frac{1}{1-i}, \quad \left(\frac{1}{R_0}\right)^a \leq \sum_{\omega=0}^{ni} P_\omega \leq 1$$

$$R_0 \leq 1, \quad \sum_{\omega=0}^{ni} P_\omega = 1$$

Tal teorema propone dividir el intervalo de variación para R_0 , nominalmente $(0, \infty)$, en tres subintervalos a saber: $(0, 1)$, $(1, \frac{1}{1-i})$ y $(\frac{1}{1-i}, \infty)$. Entonces, en el intervalo $(0, 1)$ de valores de R_0 , la probabilidad de una epidemia de severidad igual o menor a i es siempre 1 para cualquier valor de i , es decir la probabilidad de una epidemia que exceda cualquier intensidad preasignada es siempre nula, de tal forma que no ocurre una epidemia, ni grande ni pequeña. Para el intervalo $(\frac{1}{1-i}, \infty)$ de valores de R_0 , el teorema umbral estocástico indica que la probabilidad de una epidemia es aproximadamente $1 - (1/R_0)^a$, para i pequeño. Finalmente en el intervalo $(1, \frac{1}{1-i})$, el teorema establece que se presenta una transición desde la situación de ausencia segura de epidemia, incluidas las muy pequeñas, hacia la situación de epidemia segura o por lo menos de pequeños brotes.

Este teorema proporciona también algunas fórmulas para determinar medidas de control:

1. la cobertura de vacunación denotada p , que representa la reducción de los susceptibles en una comunidad para lograr que la probabilidad de una epidemia sea relativamente pequeña de acuerdo con una tolerancia denotada ϵ , es:³

$$p = 1 - \frac{1}{(1-\epsilon)^{\left(\frac{1}{a}\right)} R_0} \quad (6)$$

debe notarse que en el caso determinista con $\epsilon=0$, se obtiene la fórmula usual del nivel de vacunación

$$p = 1 - \frac{1}{R_0}$$

2. la proporción de disminución de la infecciosidad denotada b , al reducir el contacto efectivo, de tal modo que no se presente epidemia, cuya fórmula es:

$$b = 1 - \frac{1}{(1 - \epsilon) \left(\frac{1}{a}\right) R_0} \quad (7)$$

3. la fórmula para la proporción de aumento de la remoción denotada c de modo que no haya epidemia:

$$c = R_0 (1 - \epsilon) \left(\frac{1}{a}\right) - 1 \quad (8)$$

Estimación de R_0

Para estimar R_0 se supone que los datos se refieren a N grupos, cada uno de los cuales tiene n susceptibles, además del caso índice. Sea a_ω el número de grupos con ω nuevos casos después del primer caso con $0 \leq \omega \leq n$.

Entonces el ritmo reproductivo básico R_0 puede ser estimado usando un método de máxima verosimilitud, que consiste en construir una función de verosimilitud que es función de P_ω , a_ω y R_0 ; y entonces proceder a encontrar el valor del parámetro R_0 que maximice la verosimilitud, es decir encontrar un R_0 tal que anule la derivada logarítmica de la función de verosimilitud, la cual es denominada función $\text{Score}(R_0)$. Tal problema puede ser resuelto gráficamente si conocemos los a_ω . Sin embargo, en general no se dispone de tal cúmulo de información y entonces es necesario introducir una serie de simplificaciones razonables que permitan obtener una forma concreta para la función $\text{Score}(R_0)$.

Una tal simplificación razonable consiste en asumir que los únicos a_ω no nulos son los correspondientes a epidemias casi completas es decir a_{n-1} , a_{n-2} y a_{n-3} . También se asume que $a_{n-1} = a_{n-2} = a_{n-3} = N/3$.

Entonces el método de estimación consiste en resolver la ecuación de recurrencia para las $P_\omega(R_0)$ y una vez obtenidas éstas, construir la función de verosimilitud usando la asignación simplificada para las a_ω . Teniendo la función de verosimilitud, se construye la función $\text{Score}(R_0)$ y finalmente trazando la gráfica de ésta última función, para R_0 entre 0 y n ; se puede leer directamente de tal gráfica el valor de R_0 para el cual la curva corta el eje horizontal, el cual corresponde al ritmo reproductivo básico de la enfermedad en estudio.

Aplicación a un brote de varicela

La información sobre el brote de varicela fue obtenida a través de una encuesta dirigida a padres de los niños en centros educativos que notificaron brotes de varicela en Medellín, durante el primer semestre de 2001.

Se analizó la información de un grupo de 14 niños con 13 susceptibles y un infectado al comienzo del brote, de un total de 16 niños que asistían a una guardería.

El procedimiento de estimación y simulación realizado fue el siguiente:

1. resolver el sistema de ecuaciones (5) con $n=13$, $a=1$, y obtener la forma explícita de las $P_\omega(R_0)$ como funciones de R_0 , en forma simbólica usando Maple® 9;
2. resolver la ecuación de estimación $\text{Score}(R_0)=0$, usando las $P_\omega(R_0)$ previamente obtenidas y aplicando la aproximación de epidemia casi completa, es decir $a_{12}=a_{11}=a_{10}=N/3$ con todos los demás a_ω siendo nulos, y con N arbitrario;
3. con el valor de R_0 obtenido se grafica la forma de la distribución $P_\omega(R_0)$ como una función de ω y se obtienen los niveles de control requeridos para prevenir brotes según la ecuaciones (6), (7) y (8);
4. con el valor de R_0 se puede resolver numéricamente la ecuación (1) para obtener las gráficas de las $P_{rs}(\tau)$ y también de los valores esperados de susceptibles, infectados y removidos como funciones de τ de acuerdo con las ecuaciones (2), (3) y (4);
5. se compara el ajuste entre la curva esperada de removidos con la observada en el brote estudiado.

RESULTADOS

El brote de varicela estudiado fue notificado en la primera semana de marzo de 2001, en una guardería de Medellín, con niños de nivel socioeconómico bajo, con un promedio de edad de tres años y una razón de una niña por dos niños.

De acuerdo con la encuesta, al inicio del brote del total de 16 niños, habían 13 susceptibles, dado que dos niños ya habían padecido varicela antes de la fecha de notificación del brote. Además ninguno había sido vacunado y se asume la ocurrencia de un único caso infeccioso. El caso índice fue notificado en la segunda semana de febrero, el cual corresponde a un único caso inicial, como fue sugerido en las suposiciones del modelo. El lapso de tiempo para el aislamiento de los niños después de la ocurrencia del caso índice osciló en promedio entre 9 y 35 días, con una mediana de 21 días.

La tasa de ataque fue de 61.5% (8/13). El tamaño del brote observado fue de siete casos, sin incluir el caso índice, el cual fue confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos a través de la investigación epidemiológica de campo.

Así, para el brote considerado, $n=13$ con $a=1$ y $a_{12}=a_{11}=a_{10}=N/3$.

La Figura 1 muestra la gráfica de la función score $S(R_0)$ para R_0 entre 0 y n . El valor de R_0 para el brote estudiado corresponde con el valor en el cual la curva de score corta el eje horizontal. Se observa directamente de la gráfica que tal valor es aproximadamente 2.7 (2.6-2.8).

Con el valor de $R_0=2.7$, obtenemos la distribución de probabilidades para el tamaño total de la epidemia (Figura 2), de la cual se deriva el valor promedio del tamaño de 7.24, que es cercano al valor observado de siete.

En la Figura 2, la distribución del tamaño del brote tiene forma de U, con el patrón todo (epidemia completa o casi-completa) o nada (brote menor incluida ausencia total de brote), es decir es igual de probable que ocurra una epidemia casi-completa o que no ocurra ni siquiera un brote menor. Estos dos extremos con probabilidades ambos de 0.25 para un total de 0.5 de la probabilidad total 1, prácticamente excluyen de la relevancia a los estados intermedios entre tales extremos. Esto también significa que si hubiera N guarderías de 14 niños con $R_0=2.7$, entonces en la mitad de las guarderías se presentaría una epidemia casi-completa y en la otra mitad solamente se presentarían brotes menores.

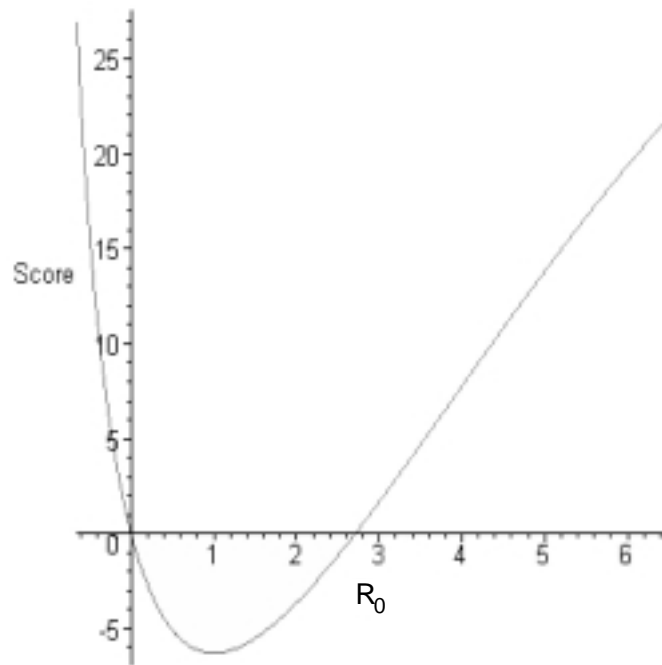


Figura 1 - Función score para la estimación de R_0 . Medellín, Colombia, 2001.

También con el valor $R_0=2.7$ se resuelve la ecuación (1) numéricamente y se obtienen los gráficos de la evolución en el tiempo de los valores esperados de susceptibles, infectados y removidos que la Figura 3 muestra, en donde se ha trazado también la curva observada de evolución de los removidos correspondiente al brote considerado, observándose un adecuado ajuste entre estos. En la figura se puede observar que el número esperado de susceptibles disminuye exponencialmente con el tiempo, debido a la aparición de nuevos infectados, lo cual implica una reducción en el número esperado de susceptibles. Así, el número esperado de infectados se incrementa hasta un valor máximo para luego reducirse y obtener un valor de cero, cuando el brote termina o cuando no hay más infectados en circulación por aislamiento de estos. De esta forma, el número esperado de removidos por unidad de tiempo se incrementa hasta un nivel de saturación que corresponde con el tamaño total de brote.

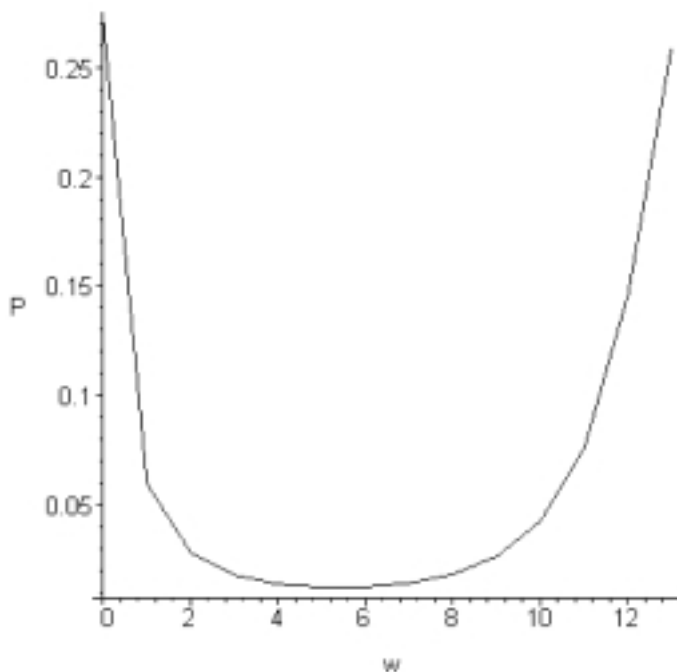


Figura 2 - Distribución del tamaño total de la epidemia con $R_0=2.7$. Medellín, Colombia, 2001.

Finalmente con el valor de $R_0=2.7$, se aplican las fórmulas de las medidas preventivas derivadas del teorema umbral, obteniendo los siguientes resultados: $p=0.62$; $b=0.62$ y $c=1.7$. Es decir para prevenir el brote es necesario vacunar al 62% de los susceptibles iniciales o disminuir en 0.62 el parámetro de contacto b o aumentar en 170% el ritmo de remoción g o una combinación apropiada de las tres.

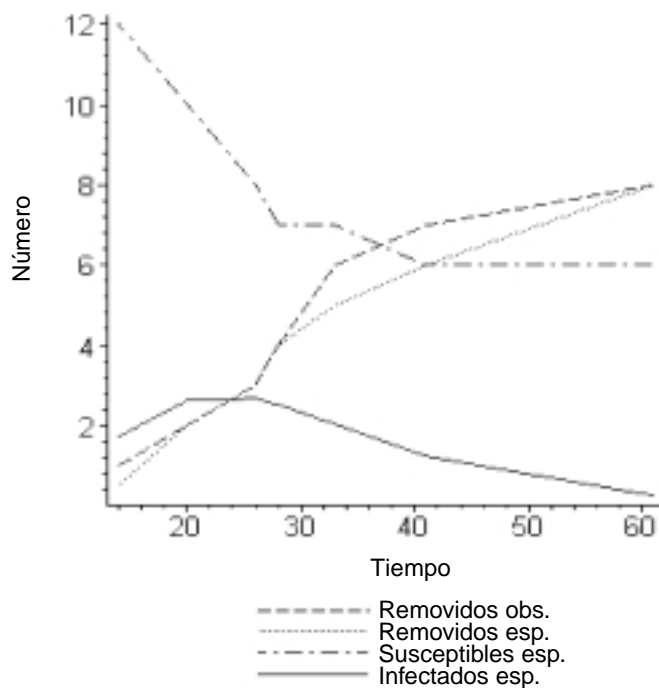


Figura 3 - Número esperado de individuos susceptibles, infectados y removidos con $R_0=2,7$ y comparación entre casos observados y esperados por unidad de tiempo (días). Medellín, Colombia, 2001.

Para apreciar la validez probabilista de la medida de vacunación, en la Figura 4 se presenta la distribución del tamaño de la epidemia en post-vacunación con un inmunización del 62% lo que equivale a vacunar 8 niños de los inicialmente 13 susceptibles y con un R_0 efectivo de $(1-0.62) \times 2.7 = 1.026$. Se observa que la figura queda pronunciada hacia la zona de los menores tamaños de epidemia, así la probabilidad de un tamaño nulo es cerca de 0.5 mientras que la probabilidad de una epidemia incluso pequeña apenas de tamaño 1 es solamente 0.15 y la de una epidemia completa es únicamente de 0.074.

Tales valores indican que la inmunización del 62% es probabilísticamente efectiva con una efectividad probabilística de $0.5 + 0.15 = 0.65$. Al comparar la prevacunación (Figura 2) con la post-vacunación (Figura 4) se observa que la campaña de inmunización hace que la distribución de tamaños pase de tener forma de U a tener forma de L, o sea la vacunación hace que la forma bifurque desde una configuración bimodal de extremos a una configuración uni-modal de pequeños brotes.

Igualmente para las otras dos medidas preventivas de disminución del contacto e incremento de la remoción, se observa que su eficacia es probabilista ya que derivan de un teorema de

umbral estocástico y también implican la modificación de la forma de la distribución de tamaños desde una U hasta una L.

DISCUSIÓN

El método de estimación de R_0 aquí utilizado, basado en máxima verosimilitud para la distribución de probabilidades de tamaños de epidemia para el modelo epidémico estocástico SIR, ha sido aplicado por otros autores en el caso de grupos muy pequeños, de máximo cinco individuos.⁴ La novedad del presente trabajo es aplicar tal método de estimación de R_0 para un grupo de mayor tamaño esto es, con 13 susceptibles y un infectado inicial. El trabajo implicado es esencialmente computacional, mediante algoritmos que permiten superar los problemas computacionales y el complejo manejo matemático de los modelos estocásticos, lo que posiblemente explica el reducido número de trabajos publicados al respecto.

Sin embargo, una limitación de la estimación de R_0 aquí empleada, es que sólo se cuenta con información de un grupo de niños. Britton & Becker⁵ (2000) utilizaron un método de máxima verosimilitud similar para la estimación de R_0 con varios grupos aunque de un tamaño máximo de cinco niños. Así, en la aplicación de este método, sería conveni-

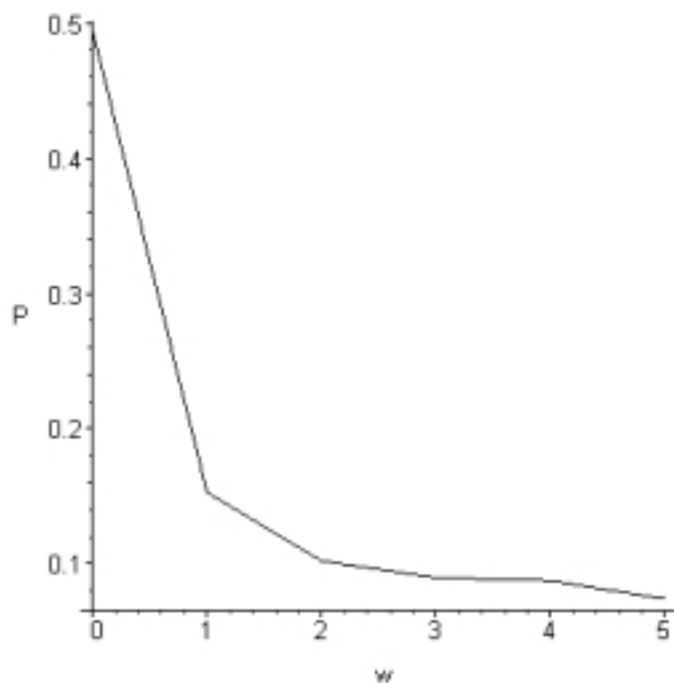


Figura 4 - Distribución del tamaño total de la epidemia post vacunación con un $R_0=1,0$. Medellín, Colombia, 2001.

ente obtener estimaciones de R_0 más precisas mediante el seguimiento de brotes de varicela en varios grupos o familias.

Las limitaciones del modelo relacionados con la clasificación de los individuos en susceptible, infectado y removido podrían superarse con la determinación del nivel de susceptibilidad de los niños a través de pruebas de laboratorio más que de encuestas, especialmente en grupos de niños cuya inmunidad se encuentra alterada. También tener presente la efectividad de la vacuna en la estimación de la cobertura de vacunación directamente calculada del teorema umbral.^{9,12} Además contar con facilidades para determinar la fecha de aislamiento de cada niño infectado y la fecha del diagnosticado, dadas las dificultades para determinar el instante en el cual la infección comienza.

Desde un punto de vista práctico, la aplicación del teorema umbral estocástico de Whittle, indica la importancia de estudiar el estado de salud de pequeños grupos de escolares, el cual podría ser realizado por el maestro al comienzo del año escolar, con la debida asesoría médica. De acuerdo con el modelo se podría establecer el número mínimo de niños a vacunar para evitar futuros brotes de varicela. Los maestros podrían comprender la importancia de disminuir el contacto estrecho o hacinamiento de los niños en la guardería para reducir la potencial propagación de la enfermedad y si un brote comen-

zara. Los padres y maestros podrían ayudar a controlarlo, facilitando el aislamiento de los niños que se sospeche que están enfermos.

El aislamiento de los casos de varicela es importante, especialmente en grupos con escaso acceso a la vacunación como el grupo estudiado, en el que se debió incrementar en 170% el ritmo de remoción de infectados. Esta medida es especialmente relevante en niños con alteraciones de la inmunidad por desnutrición, procesos patológicos o administración de medicamentos, en quienes la enfermedad puede ser más severa.^{6,7} Igual consideración debe tenerse al implementar medidas que reduzcan el contacto entre susceptibles e infectados al iniciarse un brote de varicela.

Si bien tales medidas son teóricamente válidas y factibles de formular con el modelo, pueden tener dificultad en su aplicación, no sólo por circunstancias de orden práctico, como son las limitaciones al acceso a la vacunación en población marginada, sino también por la incertidumbre del proceso epidémico en grupos de niños pequeños, lo cual se ilustra con el modelo estocástico.

Ante tal incertidumbre es indispensable el estudio del estado de salud de los niños previo a la ocurrencia del brote, así como el seguimiento estrecho del proceso epidémico, con el fin de implementar medidas de prevención y control en forma oportuna, acorde con el patrón observado en la fase inicial del brote.

REFERENCIAS

1. Anderson H, Britton T. Stochastic epidemic models and their statistical analysis. New York: Springer Verlag; 2000.
2. Anderson RM. Discussion: The Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem. *Bull Math Biol.* 1991;53(1-2):3-32.
3. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. New York: Oxford University Press; 1992.
4. Bailey NTJ. The mathematical theory of epidemics. London: Charles Griffin; 1957.
5. Britton T, Becker N. Estimating the immunity coverage required to prevent epidemics in a community of households. *Biostatistics.* 2000;1:389-402.
6. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis.* 1995;172:706-12.
7. Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E, et al. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:641-5.
8. Hastings A, Palmer M. A bright future for biologist and mathematicians? *Science.* 2003;299:2003-4.
9. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics.* 1997;100:761-6.
10. Roberts MG. Modelling of parasitic populations: cestodes. *Vet Parasitol.* 1994;54:145-60.
11. Roberts MG. A Kermack-McKendrick model applied to an infectious disease in a natural population. *IMA J Math Appl Med Biol.* 1999;16:319-32.
12. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med.* 2001;344:955-60.