

# Inferencia de estructura de contactos por métodos de co-ocurrencia en comunidades de roedores

Paulina Alejandra Pontifes

## Resumen

La teoría de redes es una de las herramientas que en años recientes ha aportado a mejorar los modelos de transmisión de parásitos. Sin embargo, aún se usa relativamente poco para investigar este proceso en poblaciones de vida silvestre dadas las complicaciones metodológicas de inferir interacciones relevantes para la transmisión. Los métodos de inferencia de redes por co-ocurrencia pueden ofrecer una alternativa de fácil implementación para comenzar a explorar posibles asociaciones entre especies o individuos que sean relevantes para la transmisión del parásito. En este contexto, el presente trabajo es una propuesta inicial de uso de métodos de co-ocurrencia para inferir asociaciones entre especies y evaluar si la estructura de contactos está relacionada con la prevalencia de una bacteria de transmisión vectorial.

## Introducción

El estudio de la transmisión de las enfermedades ha cambiado de enfoque en los últimos veinte años, al acumularse la evidencia que subraya la importancia de estudiar a los parásitos que las causan desde el lente de la ecología y los fenómenos complejos (Johnson et al., 2015). Este enfoque ha generado la integración de nuevas herramientas, como la teoría de redes, incorporando modificaciones a los supuestos de los modelos epidemiológicos clásicos. Uno de estos supuesto es que los parásitos se transmiten en poblaciones que se mezclan de manera homogénea y aleatoria (Anderson & May, 1979). Sin embargo, la mayoría de las poblaciones animales presentan asimetrías de asociación que generan estructura de contactos (Godfrey, 2013). Esta estructura es un reflejo de las interacciones sociales y la distribución espacial de los recursos que utilizan (Börger et al., 2008), y condiciona las interacciones entre individuos generando heterogeneidad en la transmisión de los parásitos, con consecuencias relevantes para la persistencia de un parásito en una población (Altizer et al., 2003).

Los efectos de la estructura de contactos en la dinámica de transmisión de parásitos se han estudiado ampliamente en humanos, implementado conceptos y herramientas de análisis de teoría de redes (Keeling & Eames, 2005). Sin embargo, su uso en el estudio de la transmisión de parásitos en poblaciones silvestres es menos común (White et al., 2017). Este déficit de información se vuelve relevante para la investigación si consideramos que aproximadamente el 60% de las enfermedades conocidas en humanos son de origen zoonótico, y que además una alta proporción de los parásitos conocidos son capaces de infectar a más de una especie de hospedero (parásitos multi-hospedero) (Cleaveland et al., 2001; Taylor et al., 2001). Enfermedades emergentes de alto interés para la salud pública (ej. ébola, zika, hantavirus), la productividad agropecuaria (ej. tuberculosis bovina, influenza aviar) e incluso para la conservación de especies (ej. quitidriomicosis, distemper canino) son causadas por parásitos multi-hospedero

En sistemas multi-hospedero, la transmisión ocurre tanto entre individuos de una misma especie como entre individuos de distintas especies, por lo cual inferir la estructura y frecuencia de contactos a nivel de la comunidad es fundamental para comprender la dinámica de transmisión de los parásitos de interés (Fenton et al., 2010). Sin embargo, existen dificultades metodológicas significativas para inferir la estructura de contactos en poblaciones silvestres. Esto se debe a que generalmente se presenta una disyuntiva entre los recursos disponibles para la investigación y la confiabilidad de los datos; los datos obtenidos mediante la observación del comportamiento de las especies (presencial o detectado por cámaras) requieren inversiones significativas de tiempo y recursos, mientras que métodos indirectos, por ejemplo de captura-recaptura o de telemetría son sensibles a la densidad de la población estudiada y al esfuerzo de muestreo (White et al., 2017). Una de las opciones que se ha explorado en años recientes para generar redes de interacción es la inferencia estadística a través de datos de co-ocurrencia los cuales de manera general emplean datos empíricos de presencia/ausencia o abundancia de distintas especies para analizar patrones de co-ocurrencia entre pares de especies y compararlos con una variedad de modelos nulo (Rabbat et al., 2007; Morueta-Holme et al., 2015). En este trabajo empleamos un modelo de co-ocurrencia validado en campo (ver Stephens et al., 2009; Stephens et al. 2016) para inferir las asociaciones entre especies de roedores desérticos, y evaluar la relación de la estructura de contactos de estas comunidades (de acuerdo a los resultados del modelo) con la prevalencia de un parásito multi-hospedero, así como las potenciales

implicaciones de esta estructura en la dinámica de transmisión de este parásito. Como sistema de estudio para cumplir estos objetivos consideramos a la bacteria *Bartonella* y a sus vectores (pulgas, orden Siphonaptera).

### **Antecedentes**

Stephens y colaboradores (2009) propusieron un método de inferencia de interacciones basado en la co-ocurrencia, donde esencialmente dividen la zona de estudio en celdas espaciales de diversos tamaños, y usan datos de observaciones en campo para estimar un índice de asociación estadística entre pares de especies (denominado  $\epsilon$  por los autores) que comparten estas celdas, donde a valores de  $\epsilon > 2$ , la asociación se considera estadísticamente significativa, y por tanto indicativos de una asociación entre especies. A pesar de que los modelos de inferencia de interacciones por co-ocurrencia han sido criticados por su simplificación de las interacciones y la falta de validación (Morueta-Holme et al., 2015), el modelo de  $\epsilon$  ha sido probado en campo para identificar asociaciones parásito-hospedero previamente no detectadas en diferentes sistemas, tarea que ha cubierto exitosamente (Stephens et al., 2016; Ibarra-Cerdeña et al., 2017).

Diversos autores caracterizaron los elementos del sistema de estudio motivo del presente trabajo; Rubio y colaboradores (2014) realizaron el trabajo de campo para la identificación de roedores y la presencia de *Bartonella* en comunidades de roedores del noroeste de México, mientras que Fernández-González y colaboradores describieron la presencia y ausencia de pulgas en estas mismas comunidades. Estos trabajos generaron los datos empleados en el presente análisis.

### **Métodos**

#### *Sistema de estudio*

*Bartonella* es una bacteria intracelular facultativa, cuya duplicidad de nicho (infecta tanto células endoteliales como eritrocitos) le permite establecer infecciones de largo plazo (Harms & Dehio, 2012). La transmisión entre hospederos ocurre primordialmente por vectores artrópodos, en específico por miembros del orden Siphonaptera (pulgas). Estudios epidemiológicos a nivel mundial han detectado una alta prevalencia y diversidad de *Bartonella* en diferentes

comunidades de roedores y en sus pulgas asociadas (Gutiérrez et al., 2015). Sin embargo, existe una amplia variación tanto individual como a nivel de especie en la susceptibilidad de los roedores a la bacteria (Bai et al., 2007). Por las anteriores características- alta prevalencia, transmisión por un grupo único de vectores, establecimiento de infecciones crónicas y variabilidad en capacidad infecciosa dependiendo de la especie- consideramos que *Bartonella* en roedores silvestres es un buen sistema de estudio para lograr los objetivos planteados.

#### *Inferencia de asociaciones entre hospederos*

El trabajo de campo se realizó en primavera y otoño de 2012 y 2013 en la Reserva de la Biósfera de Janos, Chihuahua, en cuatro sitios de muestreo (denominados MV, EC, RO y PV en los análisis) con una distancia de aproximadamente 15 km entre ellos. Los detalles de los métodos de colecta y procesamiento de datos están disponibles en Rubio et al., 2014 y Fernández González et al., 2015. Estos resultados se usaron como insumo para alimentar el método desarrollado por Stephens y colaboradores (2009), que se adaptó para la escala de los análisis correspondiente, de acuerdo a la metodología propuesta por estos autores. Brevemente, para cada sitio de muestreo se calculó el valor de  $\epsilon$ , a partir del cual se generó una red no dirigida con  $\epsilon$  como función de peso de las asociaciones entre especies de roedores descritos en la comunidad.

#### *Similitud de comunidades y modularidad de las redes inferidas por co-ocurrencia*

La similitud en la composición y riqueza de las comunidades muestreadas se comparó usando el índice de Jaccard. Para la evaluación de la modularidad de las redes, se emplearon dos algoritmos de detección de comunidades (Spinglass y Multilevel) para evaluar la estructura y modularidad de las redes por sitio, y la relación de su configuración con la prevalencia tanto de pulgas como de *Bartonella*. Los algoritmos se seleccionaron de acuerdo a los lineamientos propuestos por Yang y colaboradores (2016) para redes pequeñas (número de nodos reducidos), con el fin de elegir los algoritmos más robustos a esta condición. En esta sección también se evaluó si las asociaciones detectadas por el método de Stephens presentaban un componente estacional en relación a la prevalencia; es decir, por una parte se determinó si las asociaciones entre especies de roedores y por tanto, la modularidad de la red difería entre estaciones, y si estos cambios estaban asociados a diferencias en prevalencia de pulgas o *Bartonella*.

#### *Efecto de la estructura de contactos en la transmisión*

Finalmente, mediante simulaciones se evaluó el efecto de la estructura de la red en la transmisión, considerando un modelo compartimentalizado tipo SIR (Susceptible-Infectado-Recuperado), y tres configuraciones posibles: aleatoria, de escala libre y mundo pequeño, con parámetros similares a la distribución de grado observada en las redes generadas por asociación (ver Anexo II de código para más detalles).

## Resultados

### *Similitud de comunidades y modularidad de las redes inferidas por co-ocurrencia*

De acuerdo al análisis de similitud por índice de Jaccard, los pares de sitios más similares entre ellos son MV y RO y EC y PV. Posteriormente, realizamos pruebas de contingencia entre pares de sitios para determinar si había diferencias en la prevalencia de pulgas, a lo cual encontramos que entre algunos pares de sitios (RO y MV; PV y MV) los hospederos infestados y no infestados no están distribuidos equitativamente, es decir, que hay una asociación entre sitios y prevalencia (prevalencia por sitio: RO 51.4%, MV 39.8%, EC 39.3%, PV 54.5%). Esto es interesante considerando los resultados del índice de Jaccard, ya que los sitios más similares en composición entre ellos difieren significativamente en cuanto a la prevalencia de pulgas.

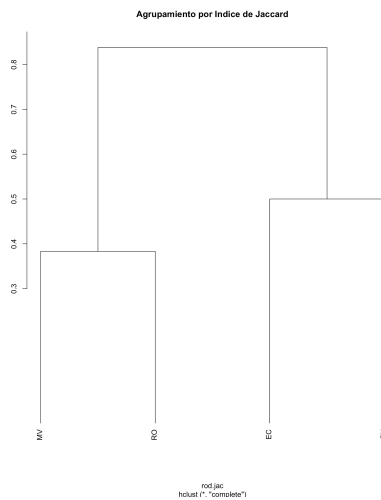


Figura 1. Índice de Jaccard; los sitios de estudio se agruparon por pares en función de la similitud en composición de las especies de roedores que se encontraron

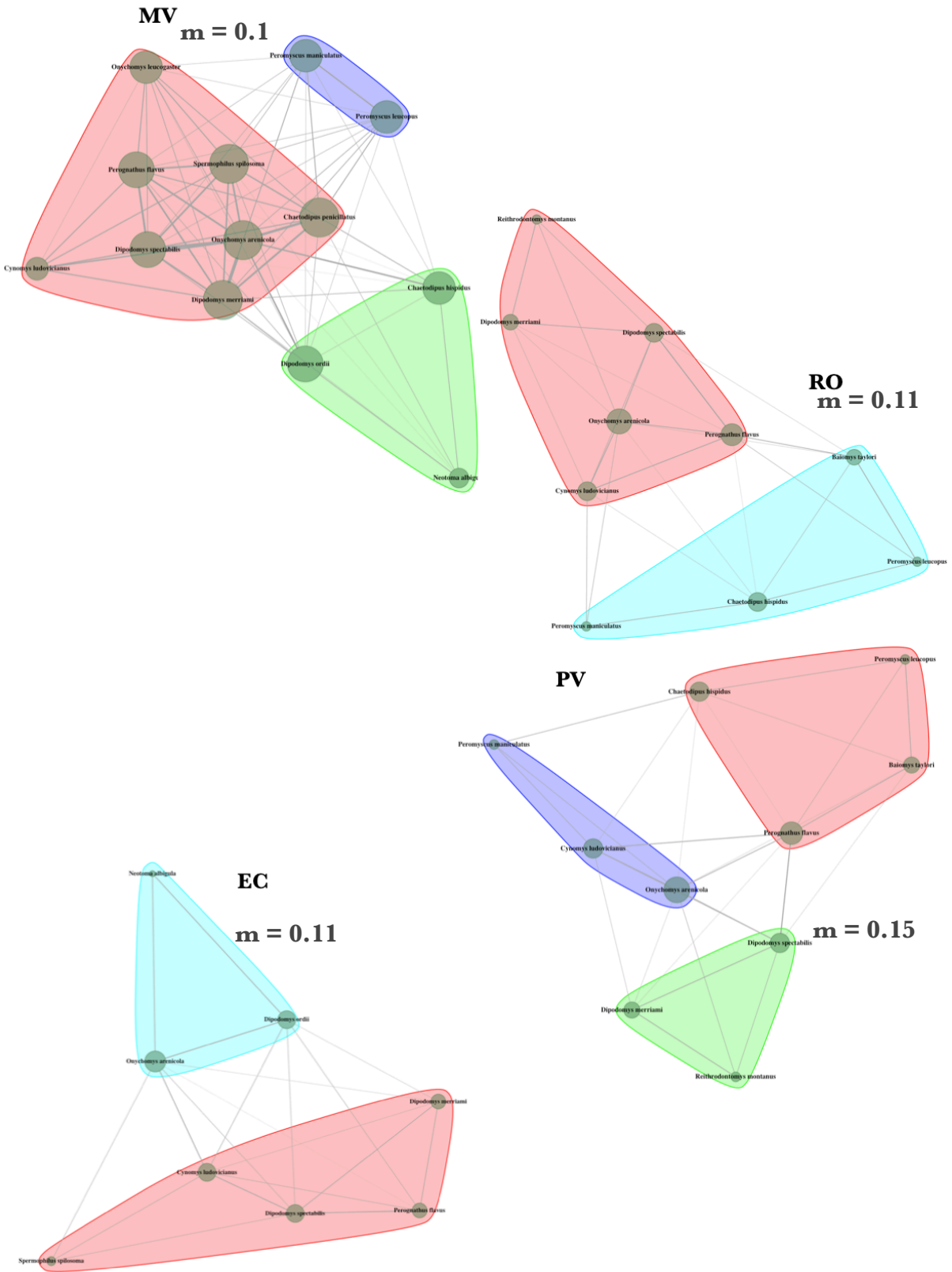


Figura 2. Asociaciones entre especies de roedores por sitio. El tamaño del nodo denota su grado, mientras que el grosor de la línea el valor de  $\epsilon$ .  $m =$  indica el valor de la modularidad según el algoritmo Spinglass.

Por cada sitio de muestreo generamos redes basadas en la co-ocurrencia entre pares de especies (Fig. 2).

### *Efecto de la estructura de contactos en la transmisión*

Para evaluar el efecto de la estructura de contactos en la transmisión, se consideraron tres tipos de redes: aleatoria (ER: Erdos-Renyi), de escala libre (BA: Barabasi) y mundo pequeño (WA: Watzz-Strogatz), y se graficó la evolución de un brote (número de infectados en el tiempo) en cada una de estas configuraciones, partiendo de un grado aproximadamente  $k = 10$  para las tres configuraciones.

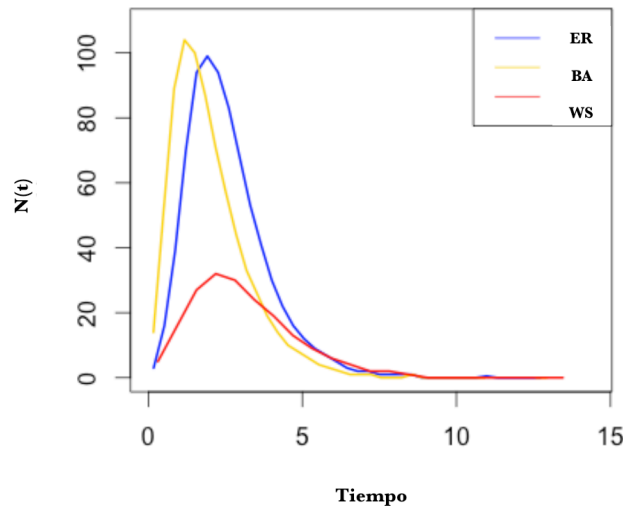


Figura 3. Comparativo entre el número de infectados en el tiempo para cada configuración de red. Figura muestra promedio de 500 simulaciones.

El tiempo de duración, el tamaño del pico y el crecimiento inicial difieren entre cada una de las configuraciones, siendo las diferencias más notorias entre WS y las otras configuraciones.

### **Discusión y Conclusiones**

La heterogeneidad de contactos es un factor relevante para el estudio de la transmisión de parásitos, particularmente en sistemas multi-hospedero donde existe variación tanto entre individuos de una especie como entre especies en la susceptibilidad al parásito. El análisis de comunidades en redes de interacción permite evaluar la presencia de grupos bien definidos de

interacciones (módulos), y contrastar esta estructura con la prevalencia del parásito; por ejemplo, si cierto módulo contiene especies con mayor prevalencia que otros módulos.

Para nuestro sistema de estudio, a pesar de la detección de grupos (mostrados en diferentes colores para cada red a nivel de sitio (Fig. 2), los valores bajos de modularidad (en el rango de 0.09-0.2 en todos los algoritmos probados), parecieran indicar que las comunidades de roedores se comportan como un sistema local- es decir, que no hay módulos bien definidos de asociaciones entre especies. Sin embargo, sí existen diferencias en la composición de la comunidad (Fig. 1) entre sitios, a pesar de que esto no está asociado a la prevalencia (sitios con composiciones similares tienen prevalencias distintas).

Las diferencias en distribución de grado y conectividad de los nodos generan diferencias en los escenarios de cómo se comportaría un parásito bajo los supuestos de un modelo SIR en redes con distinta configuración (i.e. distinta estructura de contactos) (Fig 3). En el caso de ER y WS presentan un número fijo de contactos a través del cual el parásito se puede “mover”; sin embargo en WS existe cierta modularidad y nodos conectores que permiten interacciones a larga distancia (i.e. separadas por muchos nodos), mientras que las redes tipo ER tienden a tener modularidad baja. Mientras que un número alto de enlaces por nodo permitiría al parásito muchas oportunidades potenciales de transmisión, la estructura es determinante para la dinámica de transmisión. Esto lo podemos ver reflejado en el resultado de las simulaciones (Fig. 3), donde a pesar de que todas las redes partían de un grado promedio similar ( $k \approx 10$ ), observamos diferencias importantes en su dinámica: en configuraciones ER y BA, los brotes llegaban a un pico de infectados más rápidamente que en WS (mayor número de nodos infectados en un periodo corto). Sin embargo, en el caso de BA los individuos altamente conectados desempeñan un papel mayor en la transmisión y por tanto en el control del brote, mientras que en ER todos los nodos tienen aproximadamente la misma relevancia. En esta configuración, tanto el crecimiento como el decaimiento (agotamiento de individuos susceptibles) es ligeramente más lento que en BA, debido a la ausencia de conglomerados de nodos, limitando la posibilidad de que se pueda tocar a más de un nodo de manera simultánea. Considerando los resultados de modularidad de las redes inferidas por co-ocurrencia para nuestro sistema, podríamos pensar que son más parecidas en estructura a una red donde existe una baja modularidad que una alta, y que la transmisión de un parásito de transmisión directa podría comportarse de acuerdo a las propiedades de estas redes. Sin embargo, se requiere una



caracterización detallada de los elementos del sistema para evaluar el efecto que tendría la estructura de redes en un parásito de transmisión indirecta o vectorial, como es el caso del sistema de estudio.

Las redes permiten incorporar la no aleatoriedad de contactos característica de muchas poblaciones de animales, y aunque existe un interés creciente por su integración al estudio de la ecología de enfermedades, existen limitantes a la inferencia de interacciones. A pesar de la propuesta técnica interesante de los métodos de co-ocurrencia, se requeriría validar los resultados obtenidos con trabajo de campo, ya que a pesar de que existen estudios que validan métodos particulares, no se ha hecho un estudio sistemático de su validez considerando distintos sistemas parásito-hospedero. Estudios conductuales, de telemetría o bien con análisis de genética de poblaciones para determinar si hay correspondencia entre la estructura sugerida por los métodos de co-ocurrencia y las inferidas por otros métodos.

### **Trabajo Futuro**

Se requieren análisis adicionales a la detección de comunidades para evaluar las diferencias entre redes. Otra perspectiva futura del trabajo es la integración de los elementos restantes del sistema (Bartonella y pulgas) de manera explícita a las redes.

Sería interesante considerar el efecto de la temporalidad en la configuración de las redes e incluir una perspectiva más dinámica de estas asociaciones, ya que al momento sólo se pueden interpretar los resultados como una fotografía en el tiempo.

Sería ideal plantear generar una simulación con parámetros ajustados al sistema Bartonella; sin embargo, existen pocos datos que permitieran parametrizar un modelo de transmisión para Bartonella, por lo cual otra perspectiva futura es generar esta información.

### **Bibliografía**

Altizer, S., Nunn, C. L., Thrall, P. H., Gittleman, J. L., Antonovics, J., Cunningham, A. A., ... Pulliam, J. R. C. (2003). Social Organization and Parasite Risk in Mammals: Integrating Theory

and Empirical Studies. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 34(1), 517–547. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.34.030102.151725>

Anderson, R. M., & May, R. M. (1979). Population biology of infectious diseases: Part I. *Nature*, 280(5721), 361–367. <https://doi.org/10.1038/280361a0>

Börger, L., Dalziel, B. D., & Fryxell, J. M. (2008). Are there general mechanisms of animal home range behaviour? A review and prospects for future research: Home range modelling. *Ecology Letters*, 11(6), 637–650. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01182.x>

Cleaveland, S., Laurenson, M. K., & Taylor, L. H. (2001). Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1411), 991–999. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0889>

Fenton, A., Viney, M. E., & Lello, J. (2010). Detecting interspecific macroparasite interactions from ecological data: patterns and process: Detecting interspecific parasite interactions. *Ecology Letters*, 13(5), 606–615. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2010.01458.x>

Fernández-González, A. M., Kosoy, M. Y., Rubio, A. V., Graham, C. B., Montenieri, J. A., Osikowicz, L. M., ... Suzán, G. (2016). Molecular Survey of *Bartonella* Species and *Yersinia pestis* in Rodent Fleas (Siphonaptera) From Chihuahua, Mexico. *Journal of Medical Entomology*, 53(1), 199–205. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv181>

Godfrey, S. S. (2013). Networks and the ecology of parasite transmission: A framework for wildlife parasitology. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 2, 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2013.09.001>

Johnson, P. T. J., de Roode, J. C., & Fenton, A. (2015). Why infectious disease research needs community ecology. *Science*, 349(6252), 1259504–1259504. <https://doi.org/10.1126/science.1259504>

Keeling, M. J., & Eames, K. T. . (2005). Networks and epidemic models. *Journal of The Royal Society Interface*, 2(4), 295–307. <https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0051>

Morueta-Holme, N., Blonder, B., Sandel, B., McGill, B. J., Peet, R. K., Ott, J. E., ... Svenning, J.-C. (2016). A network approach for inferring species associations from co-occurrence data. *Ecography*, 39(12), 1139–1150. <https://doi.org/10.1111/ecog.01892>

Rabbat, M. G., Figueiredo, M., & Nowak, R. (n.d.). *Inferring Network Structure from Co-Occurrences*. 8.

Rubio, A. V., Ávila-Flores, R., Osikowicz, L. M., Bai, Y., Suzán, G., & Kosoy, M. Y. (2014). Prevalence and Genetic Diversity of *Bartonella* Strains in Rodents from Northwestern Mexico. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 14(12), 838–845. <https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1673>

Stephens, C. R., González-Salazar, C., Sánchez-Cordero, V., Becker, I., Rebollar-Tellez, E., Rodríguez-Moreno, Á., ... Ramírez Martínez, M. M. (2016). Can You Judge a Disease Host by the Company It Keeps? Predicting Disease Hosts and Their Relative Importance: A Case Study for Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(10), e0005004. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005004>

Taylor, L. H., Latham, S. M., & woolhouse, M. E. J. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1411), 983–989. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0888>

White, L. A., Forester, J. D., & Craft, M. E. (2017). Using contact networks to explore mechanisms of parasite transmission in wildlife: Contact networks: wildlife parasite transmission. *Biological Reviews*, 92(1), 389–409. <https://doi.org/10.1111/brv.12236>

Yang, Z., Algesheimer, R., & Tessone, C. J. (2016). A Comparative Analysis of Community Detection Algorithms on Artificial Networks. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep30750>