

PO-33 MODELO DE SIMULACIÓN PARA LA TUBERCULOSIS CON MULTIRRESISTENCIA

Aníbal Muñoz Loaiza

Doctor en Ciencias matemáticas

Docente de planta del programa de licenciatura en Matemáticas de la universidad del Quindío.

anibalml@hotmail.com

José Alfonso Zuleta Acevedo

Estudiante de sexto semestre de licenciatura en Matemáticas de la universidad del Quindío.

jose_z_813@hotmail.com

Maribel Restrepo Triviño

Estudiante de sexto semestre de licenciatura en Matemáticas de la universidad del Quindío.

maribel.restrepo@hotmail.com

RESUMEN

Se construye y analiza un modelo de simulación con base en ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que interpretan la dinámica de transmisión de la tuberculosis multirresistente (TBM), con población variable (flujo de personas susceptibles y la tasa de muerte natural) incluyendo estados de latencia y estados activos. Se simula el modelo mediante MATLAB para diferentes escenarios.

Palabras Clave: Modelo determinista, infección activa, tuberculosis multirresistente.

ABSTRACT

It is formulated and analyzes. A non linear ordinary differential equations system for multiresistant tuberculosis transmission dynamics with non constant population (constant susceptible source term and natural death rate) including latent and active states. Numerical simulation were made an MATLAB for differential scenarios.

Key words: Deterministic model, infection activates, tuberculosis multirresistente.

Introducción

El *Mycobacterium tuberculosis* afecta a la humanidad desde hace más de 20 000 años. Su morbimortalidad es elevada, por lo que repercute económicamente en los países en desarrollo. La infección latente, caracterizada por la presencia de bacilos vivos en tejidos del huésped, con ausencia de signos y síntomas clínicos, es una característica de esta enfermedad, ya que la mico-bacteria puede adaptar su metabolismo para mantenerse viva con baja o nula replicación, dificultando su eliminación de los tejidos por los fármacos antituberculosos y permaneciendo inadvertida al reconocimiento y eliminación por el sistema inmunológico. La tuberculosis se contagia a través del aire, cuando una persona afectada con TBC pulmonar tose o estornuda. Para que la infección ocurra es necesario que se produzca una exposición prolongada a un enfermo con TBC sin tratamiento (Mazzei et al., 1998).

La tuberculosis multirresistente (MDR TB, por sus siglas en inglés) es la tuberculosis resistente a por lo menos dos de los medicamentos más eficaces utilizados contra esta enfermedad: isoniacida y

rifampicina. Estos medicamentos se consideran de primera línea y se usan para tratar a todas las personas que tienen la tuberculosis activa. La resistencia a los medicamentos aparece como consecuencia de un uso indebido de los antibióticos al tratar con ellos a pacientes afectados de tuberculosis fármaco-sensible. El uso indebido es resultado de una serie de acciones, en particular la administración de regímenes terapéuticos inadecuados por parte de los agentes de salud y el hecho de que éstos no se aseguren de que el paciente siga el tratamiento hasta el final. La farmacoresistencia surge principalmente en zonas donde los programas de lucha antituberculosa son deficientes.

En cuanto a la falla del tratamiento en pacientes con resistencia adquirida se puede evitar con el régimen de retratamiento estándar, también orientado por la OMS, que es el siguiente: isoniacida, rifampicina y etambutol durante los 8 meses de tratamiento más la pirazinamida los primeros 3 meses, además de estreptomina los 2 primeros meses. El régimen estándar de tratamiento debe ser aplicado a los pacientes con falla del tratamiento nacional estándar, recaída y pacientes que regresan al tratamiento después de una interrupción prematura del mismo, si el tratamiento se hace completo y directamente observado, la mayoría de los pacientes se curarán. Los pacientes tratados previamente con 1 o varios cursos de quimioterapia y en los cuales el esputo permanece positivo por directo o cultivo se observan 3 sub-poblaciones de bacilos: los que permanecen susceptibles a todas las drogas antituberculosas, los que son resistentes a isoniacidas, pero siguen susceptibles a rifampicina y los que son resistentes, al menos, a isoniacida y rifampicina; la proporción mayor es la del primer grupo en las regiones o países donde la quimioterapia ha sido aplicada adecuadamente en los últimos años. Por el contrario en los pacientes que tienen falla después del retratamiento si fue administrado completo y bajo observación directa, la mayoría excretan bacilos resistentes (80 %) y hasta el (50 %) será multirresistente.

El tratamiento de la TBC se basa, fundamentalmente en la utilización de varios fármacos con el fin de evitar la selección y/o de resistencias, así como en el empleo de pautas prolongadas en el tiempo para evitar la aparición de recaídas debidas a la reactivación de bacilos. En los últimos siete años la tasa de incidencia de tuberculosis ha venido presentando un lento y sostenido descenso, aproximadamente, de 0,6 casos por 100.000 habitantes. En el 2006 se reportaron al Programa Nacional de Tuberculosis 10.696 casos nuevos de tuberculosis para una tasa de incidencia de 24 casos por 100.000 habitantes. Con respecto al tipo de tuberculosis, es importante el aumento de la tuberculosis en los últimos años, la cual ha pasado de 2,1 casos por 100.000 habitantes en 1997 a 3,3 en el 2001 y a 3,7 por 100.000 en el 2006. (Departamento de salud New York 2010).

El primer modelo matemático específicamente relacionado con la tuberculosis que se conoce es de la forma de un sistema discreto lineal. Fue introducido por de Waaler en 1962, es decir, casi cinco décadas después del trabajo de Ross. Los dos modelos de Waaler incluyen tres clases epidemiológicas: latente susceptible, (TB), e (TB) infecciosas. El objetivo de los dos modelos de Waaler es captar sobre todo los patrones de los datos de TB reportados. (Blower, et al., 1995)

La progresión de la tuberculosis no es uniforme, es decir, algunas personas infectadas son más propensas a desarrollar TB activa. Los modelos que incorporan una tasa variable y de progresión han sido formulados y estudiados por Zhilan Feng y Sally M. Blower. Calculando el impacto de la variabilidad en la latencia del uso de distribuciones arbitrarias y se enteraron de que una única generalización resultó en términos cuantitativos. Los modelos que han incluido múltiples cepas de la tuberculosis también se han desarrollado por Sally M. Blower y Castillo Chávez. El profesor Feng presentó un modelo con múltiples cepas y períodos variables de latencia. Estos investigadores

encontraron que los dos modelos generalizados de cepa llevaron a conclusiones similares como los de Castillo Chávez. Es decir, resistentes a los antibióticos inducida (como resistencia a los pesticidas) aumenta, a menudo considerablemente la probabilidad de que la tuberculosis sensible y resistente a los medicamentos contra la tuberculosis coexista. (Castillo-Chavez et al., 1997)

Modelo

Se formula un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que interpretan la dinámica de transmisión de la tuberculosis multirresistente con población variable y mortalidad por patologías asociadas con la infección activa.

Las variables y parámetros del modelo son:

- Número promedio de personas susceptibles en un tiempo S .
- Número promedio de personas infectadas no activas en un tiempo I .
- Número promedio de personas con tuberculosis multirresistente (TBM) en un tiempo T .
- Número promedio de personas identificadas con tuberculosis que reciben profilaxis en un tiempo P .
- Número promedio de personas con tuberculosis activa en un tiempo A .
- Número promedio de personas con tuberculosis activa que reciben tratamiento en un tiempo T_1 .
- Población total variable en un tiempo N .
- Flujo de personas al estado susceptible.
- Tasa de mortalidad natural.
- Tasa de mortalidad por patologías asociadas a la tuberculosis activa.
- Probabilidad de transmisión.
- Fracción de personas que reciben profilaxis pero multirresistente.
- Fracción de personas que reciben profilaxis no multirresistente.
- Tasa de personas con TBM que evolucionan al estado de tuberculosis activa.
- Tasa de personas identificadas con tuberculosis que reciben profilaxis y que evolucionan a tuberculosis activa.
- Tasa de personas con tuberculosis activa que reciben tratamiento.
- Tasa de personas tratadas que recaen a tuberculosis activa.

El flujo grama de la dinámica es:

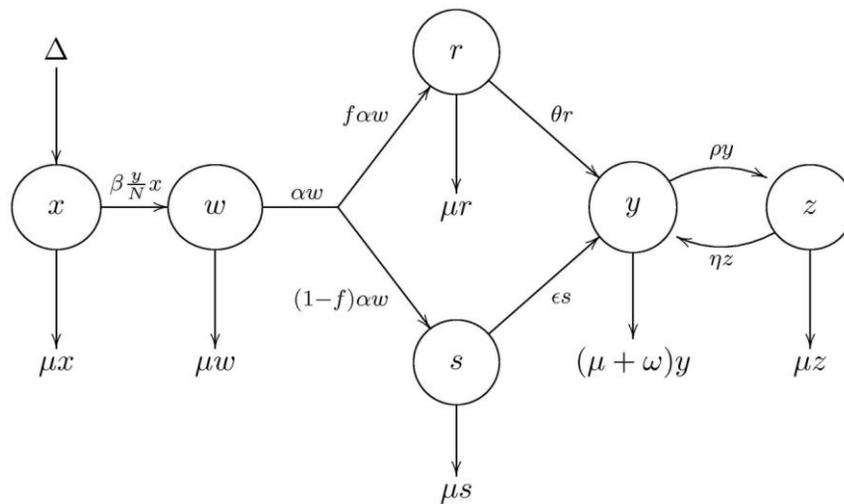


Figura 1: Dinámica de transmisión de la TBM.

Las ecuaciones diferenciales que gobiernan la dinámica son:

-
-
-
-
-
-

De las ecuaciones que interpretan la dinámica tenemos que en equilibrio y en ausencia de personas con tuberculosis activa ():

-
-
-

Sustituyendo en las ecuaciones para — y — , obtenemos:

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

Ahora, reemplazando y en la ecuación diferencial para la población con tuberculosis activa:

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

Si se introduce al menos una persona con tuberculosis activa , se tiene que — , además crece cuando — Por lo tanto,

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

Número básico de reproducción

Se define este umbral epidemiológico en términos biológicos, como: número promedio de casos nuevos que una persona con tuberculosis activa puede producir durante el periodo de infección activa en una población susceptible.

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

O bien, —

Donde,

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

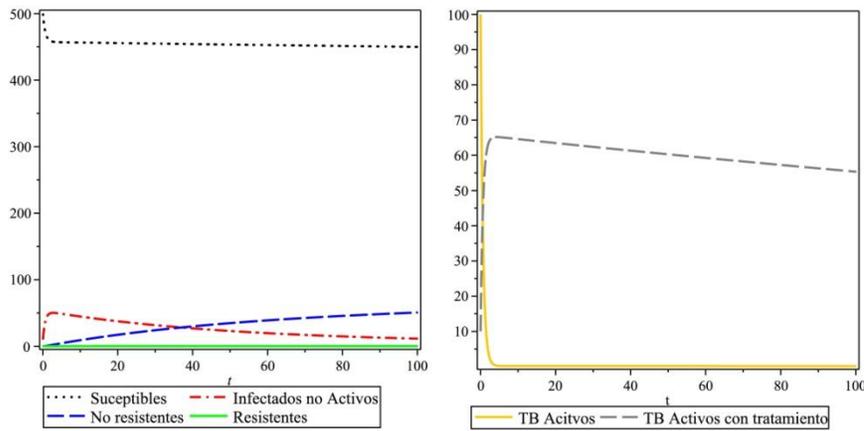
$$\frac{dI}{dt} = \lambda I - \beta I^2 - \mu I$$

Número promedio de casos con tuberculosis activa multirresistente.

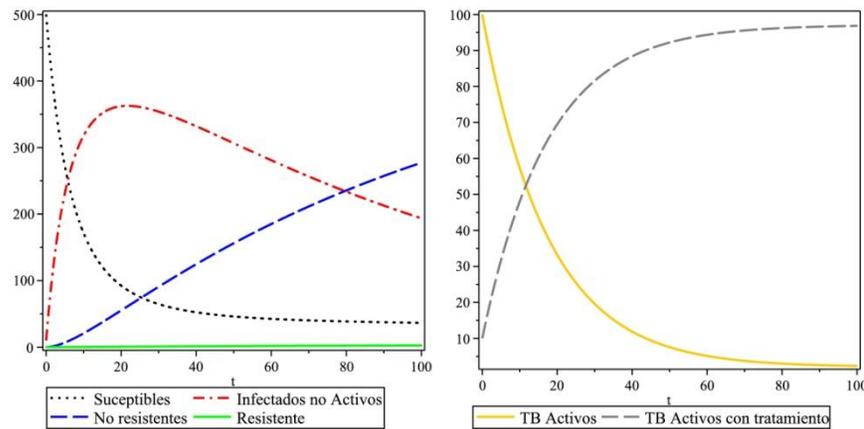
Número promedio de casos con tuberculosis activa no multirresistente.

— Número promedio de casos que recaen a tuberculosis activa.

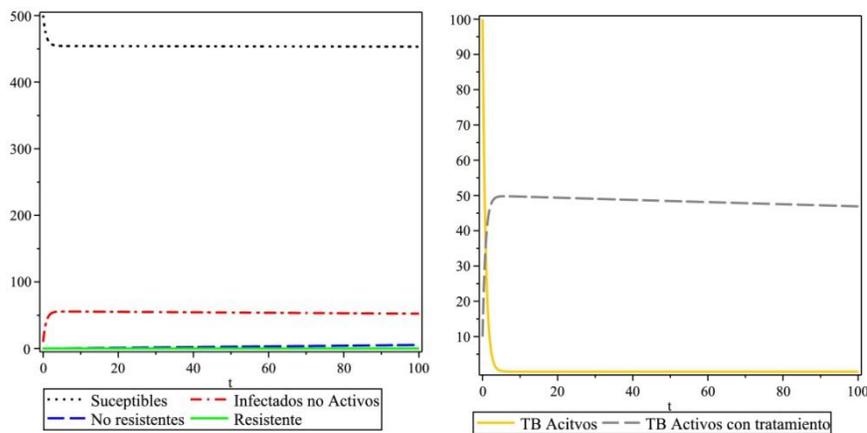
Simulaciones



Cuando el umbral epidemiológico da a entender que hay un balance entre la transmisión de la tuberculosis, las personas infectadas no activas y las que son resistentes a la profilaxis.



Cuando el umbral epidemiológico se puede observar que las personas susceptibles pasan a ser infectadas no activas, siendo en cierto tiempo tratados y a su vez no mostrando resistencia a la profilaxis.



Cuando el umbral epidemiológico se puede observar que las personas susceptibles pasan a ser infectadas no activas en un porcentaje muy bajo pero con el agravante de que las personas que son tratadas con la profilaxis se vuelven resistentes al tratamiento.

Referencias

Blower, S. M., McLean, A. R., Porco, T. C., Small, P. M., Hopwell, P. C., Sanchez, M. A. & Moss, A. R. (1995). The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine* 1 (8), 815-821.

Blower, S. M., Small, P. M. & Hopwell, P. C. (1996). Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 273, 497-500.

Castillo-Chavez, C., Feng, Z.: To treat or not to treat: the case of tuberculosis. Technical report 95-16, Cornell University (1996). To appear. *J. Math. Biol.* (1997).

Feng, Z., Castillo-Chavez, C. and Capurro, A.F. (2000) A Model for Tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235-247.

Mazzei L, Croce GF, Zarzana A, Biagioli D, Sposato B, Pulcinealli A. Drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2(1): 21-4.

Departamento de salud New York 2010.

Salud pública de México / vol. 52, no. 1, enero-febrero de 2010.