

EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA REPÚBLICA ARGENTINA: IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE SIMULACIÓN DINÁMICA

MARISA SÁNCHEZ ¹ - DENISE BELLONI ² - PABLO ACROGLIANO ³ - SILVINA PAGLIARI ³
Dpto. Ciencias Administración - ¹ Dpto. Matemática - ² Hospital Interzonal Dr. José Penna - ³
ARGENTINA
mas@uns.edu.ar - dbelloni@criba.edu.ar - pablo.acrogliano@gmail.com

Fecha Recepción: Abril 2010 - Fecha Aceptación: Noviembre 2010

RESUMEN

La Tuberculosis constituye una de las enfermedades que más muertes ocasiona. Se estima que cada año mueren alrededor 1.6 millones de personas por esta enfermedad curable. En la Rep. Argentina ocasiona más de 10.000 nuevos casos y afecta la población de todas las edades y ambos sexos. El objetivo de este trabajo es adaptar el modelo teórico de la dinámica de la tuberculosis propuesto por Feng (2000), calibrarlo en base a datos de la Rep. Argentina, y analizar las tendencias sobre la evolución de la tuberculosis para los próximos quince años. Los resultados numéricos se fundamentan con un análisis teórico.

PALABRAS CLAVE: Simulación - Sistemas dinámicos - Modelos epidemiológicos - Número reproductivo básico - Tuberculosis.

ABSTRACT

Tuberculosis has been a major killer disease for several years. It is estimated that around 1.6 million people die each year from tuberculosis. In Argentina there are more the 10.000 new cases and affects the population of both sexes and all ages. The objective of this work is to adapt the theoretical model of tuberculosis dynamics proposed by Feng (2000), to calibrate using data from Argentina, and to analyze the trend of tuberculosis in the next fifteen years. Numerical results are supported with a theoretical analysis.

KEYWORDS: Simulation - Dynamical systems- Epidemiological models - Basic reproductive rate - Tuberculosis.

1. INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es un importante problema de salud pública por el daño que provoca tanto en la morbilidad como en la mortalidad (VIGI+A, 2002; WHO, 2008). Si bien el progreso científico de los últimos tiempos ha dado una respuesta en cuanto a la fisiopatología y tratamiento, curiosamente hoy la tuberculosis nos sigue planteando uno de los más graves y serios problemas sanitarios de la humanidad, por el elevado porcentaje de abandono de los tratamientos y la baja tasa de curación que hacen que el problema persista, poniendo en riesgo de enfermar por tuberculosis a toda la población. Según la Organización Mundial de la Salud hay 20.000 nuevas infecciones por *Mycobacterium Tuberculosis* cada día y 5.000 muertes diarias en el mundo (WHO, 2006).

En general, las mejoras en la expectativa de vida, la reducción de las tasas de mortalidad, y la evolución de enfermedades tradicionales y nuevas, están determinadas por la eficiencia de los servicios de salud. Lograr sistemas eficaces constituye un problema complejo cuyo abordaje requiere considerar múltiples aspectos cuya interacción resulta necesario considerar. En este sentido las herramientas que asisten en la planificación y permiten evaluar el impacto de diferentes políticas cobran una gran relevancia.

La evaluación del impacto de decisiones sanitarias (por ejemplo, implementación de tratamientos preventivos, instrumentación de campañas de vacunación) debe efectuarse sin hacer experimentos en el mundo real por los riesgos y costos asociados. En este sentido, la simulación constituye una herramienta indiscutible. La simulación de sistemas dinámicos es utilizada en diversas disciplinas, por ejemplo, para incrementar nuestro entendimiento sobre el cambio climático, los sistemas biológicos, las redes sociales, y para diseñar y validar nuevas tecnologías.

Desde hace muchos años existen modelos matemáticos para estudiar la dinámica de la tuberculosis, la diseminación del HIV, la aparición de tuberculosis multi-resistente a drogas, entre otros. Los modelos matemáticos tienen un rol clave en la formulación de estrategias de control para muchas epidemias, y en particular, para la tuberculosis. La mayoría de estos modelos pertenece a la clase de modelos SEIR en los cuales la población se categoriza en uno de los estados de infección susceptible, expuesto, infeccioso o recuperado. Uno de los principales atributos de estos modelos es que la tasa de infección es función de los infecciosos en un instante t , y luego es un término no lineal. Otras transiciones del modelo se representan como términos lineales con coeficientes constantes. En la mayoría de estos modelos existe una conducta de umbral que permite determinar bajo qué condiciones se logra el estado de equilibrio que indica que una epidemia está controlada.

De todos modos, con el objetivo de hacer a estos modelos tratables, se efectúan simplificaciones y se realizan supuestos un tanto irreales, y que afectan notablemente la determinación del punto de equilibrio del sistema bajo estudio. Hay numerosas propuestas para subsanar estos problemas. Por ejemplo, (Gomes, 2004; Cohen 2007; Feng, 2000) incorporan la re-infección; (Cohen, 2004) considera la inmunidad; (Blower, 1996) considera tratamientos preventivos, otros proponen modelos en los cuales las tasas de transmisión dependen de la edad (Vynnycky, 1997).

En este sentido, considerando la persistencia de la tuberculosis, resulta de interés investigar la dinámica de la tuberculosis. El modelado de esta dinámica es una herramienta muy interesante para proveer resultados conceptuales tales como umbrales, números reproductivos básicos, tasas de contacto. En general, los modelos matemáticos proveen entendimiento, mejoran las intuiciones, clarifican supuestos de la teoría formal, facilitan la planificación, la estimación de parámetros, la realización de análisis de sensibilidad, y la implementación de simulaciones de sistemas dinámicos complejos.

El objetivo de este trabajo es adaptar el modelo teórico de la dinámica de la tuberculosis propuesto por Feng (2000), calibrarlo en base a datos de la Rep. Argentina, y analizar las tendencias sobre la evolución de la tuberculosis en los próximos quince años. Los resultados numéricos se fundamentan con un análisis teórico.

El trabajo se organiza de la siguiente forma: en la próxima sección se describe el modelo teórico sobre la dinámica de la TBC y los parámetros utilizados; en la Sección 3 se incluye el cálculo y justificación teórica de la tasa reproductiva básica; en la Sección 4 se elaboran los resultados de las simulaciones; y se analizan las tendencias proyectadas por la simulación; finalmente, en la Sección 4 se ofrecen las principales conclusiones.

2. MODELO DE LA DINÁMICA DE LA TUBERCULOSIS

En esta sección se describe un modelo basado en el trabajo de Feng (2000) el cual incorpora la re-infección exógena. La población se divide en las siguientes clases epidemiológicas o subgrupos: susceptibles (S), expuestos (E, infectados pero no infecciosos), infecciosos (I), y efectivamente tratados pero aún susceptibles (T). N denota la población total. Asumimos que un individuo puede infectarse a través del contacto con otros individuos infecciosos. El modelo puede describirse con las siguientes relaciones:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = bN - \beta cS \frac{I}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} = \beta cS \frac{I}{N} + \sigma \beta cT \frac{I}{N} - p \\ \frac{dI}{dt} = kE + p\beta cE \frac{I}{N} - (\mu + d)I \\ \frac{dT}{dt} = rI - \sigma \beta cT \frac{I}{N} - \mu T \end{cases} \quad (1)$$

A diferencia del trabajo de Feng (2000) se utilizan parámetros dependientes del tiempo. Los individuos se reclutan en la clase S a una tasa $b(t)$ (incluye nacimientos, inmigración y emigración) y fallecen a una tasa fija μ que asumimos está inversamente relacionada con la expectativa de vida. β (Beta) y $\mu\beta$ son los números promedio de individuos susceptibles y tratados, infectados por un individuo infectado por contacto por unidad de tiempo, $0 \leq \sigma \leq 1$; c es la tasa de contacto per-cápita; μ es la tasa de mortalidad natural per-cápita; k es la tasa con la cual un individuo deja la clase latente y se convierte en infeccioso; d es la tasa de mortandad inducida por la enfermedad, r es la tasa de tratamiento per-cápita. El término $p\beta cE(I/N)$ modela la tasa de re-infección exógena y p representa el nivel de re-infección.

Es importante señalar que en nuestro país la vacuna BCG es obligatoria al nacer y podemos asumir una cobertura cercana al 100% para el primer año de vida. En general, para incorporar las estrategias de vacunación en los modelos SEIR, se agrega una categoría V (vacunados) que agrupa a los individuos inmunes (Liu, 2008). Sin embargo, la eficacia de la vacuna BCG es ampliamente discutida. Incluso, algunos modelos asumen que la BCG no ofrece ninguna protección (Sivakaman, 1988). Otros trabajos sostienen que la BCG protege en la transmisión y en la activación de la enfermedad (Soysal, 2005). Considerando que en nuestro país podemos considerar a la mayor parte de la población como vacunada, y que la vacuna ofrece una protección relativa, decidimos no incorporar una categoría de individuos inmunes, sino reflejar la protección de la vacuna en el parámetro β .

El número de contactos frecuentes de una persona es variable y depende de varios factores tales como la edad, la utilización de transportes públicos, o la urbanización. Por esta razón, en un modelo que incluye a toda la población, el parámetro C refleja el número de contactos "promedio". Debido a la dificultad para determinar este valor, realizamos un análisis de sensibilidad para C , estudio del cual surgió el número $c=1150$ como el que mejor se ajusta a la dinámica de la evolución de la tuberculosis para los valores fijados para los demás parámetros.

Si consideramos que el tiempo entre contraer la infección y tratarse es de 6 meses, tenemos un $r=2$ dada que la unidad de tiempo es un año.

A diferencia de los trabajos conocidos en la literatura, se trata a este parámetro como una función dependiente del tiempo $r(t)$. Es sabido que un porcentaje de los casos notificados abandonan el tratamiento, se incorporan luego para efectuar un re-tratamiento y otros fracasan. Este hecho significa que el tiempo de tratamiento sólo es de 6 meses en los casos exitosos. Si se considera que el protocolo denominado Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado/Directly Observed Treatment - short course (TAES/DOTS) que se basa en un tratamiento estrictamente supervisado, se incorpora al país en 1991, y que es razonable pensar que su impacto es visible después de varios años, y que aún hoy existen muchos casos de abandono, entonces, hemos definido un $r(t)$ que tiende a 2 pero no asume nunca este valor. De acuerdo a datos informados a la OMS, el cubrimiento DOTS es del 0% en 1996, a partir de 1997 crece el cubrimiento.

La importancia de la re-infección exógena ha sido debatida en numerosas publicaciones. Un valor de $p \in (0,1)$ implica que la re-infección es menos probable que una infección. Un valor de $p \in [1,\infty)$ implica que la infección de tuberculosis incrementa la probabilidad de una tuberculosis activa. Vinnicky (1997) sugiere un valor de $p=0.4$. Un valor de $p \geq 1$ sería razonable en poblaciones con alta infección de HIV. En los resultados experimentales que mostramos en este trabajo definimos un $p(t)$ dependiente del tiempo atendiendo al hecho que p fue disminuyendo con la mejora en la atención de los pacientes con TBC (introducción de estrategia DOTS y medidas de prevención dirigidas a los contactos de un caso detectado).

La tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis es muy baja en los países desarrollados (alrededor de 0.07 anual) y alcanza valores de 0.395 en África (Snider, 1994). Feng utiliza un valor de 0.1 más adecuado para países en desarrollo. Aparicio (2002) indica que antes de la disponibilidad del tratamiento antibiótico, la fatalidad de casos de TBC activa era de aproximadamente el 50%. En su trabajo asumen un $d=0$ para los periodos posteriores a la introducción de los antibióticos (analizan la población total de Estados Unidos y del estado de Massachusetts). En nuestro trabajo, considerando que en los primeros años la mortalidad inducida por TBC no es despreciable, asumimos un $d=0,01$; y a partir de 1997, un $d=0$.

Para la tasa de infección β y $\sigma\beta$ -los números promedio de individuos susceptibles y tratados, efectivamente infectados por el contacto de un individuo infectado- asumimos un valor constante de 0,005 (asumimos que la vacuna aporta cierto grado de protección, por lo que β es inferior a valores conocidos en países sin vacuna). El análisis de sensibilidad no arrojó mayor influencia a la variable σ , por lo tanto, se incluyen resultados para $\sigma=1$. En principio, esto significa que la infección previa no ofrece inmunidad, ni tampoco predispone a otra infección.

2. ANÁLISIS MATEMÁTICO

En esta sección se analiza el modelo para obtener la tasa reproductiva básica, las condiciones para la existencia de un equilibrio no trivial y las condiciones de umbral para la estabilidad del equilibrio.

A efectos, de abordar un análisis matemático tratable, se efectúan restricciones sobre el sistema (1) y se considera el sistema formado por las siguientes relaciones:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = A - \beta c S \frac{I}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} = \beta c S \frac{I}{N} + \sigma \beta c T \frac{I}{N} - p \beta \\ \frac{dI}{dt} = k E + p \beta c E \frac{I}{N} - (\mu + \gamma) I \\ \frac{dT}{dt} = \gamma I - \sigma \beta c T \frac{I}{N} - \mu T \\ N(t) = S(t) + E(t) + I(t) \end{cases} \quad (2)$$

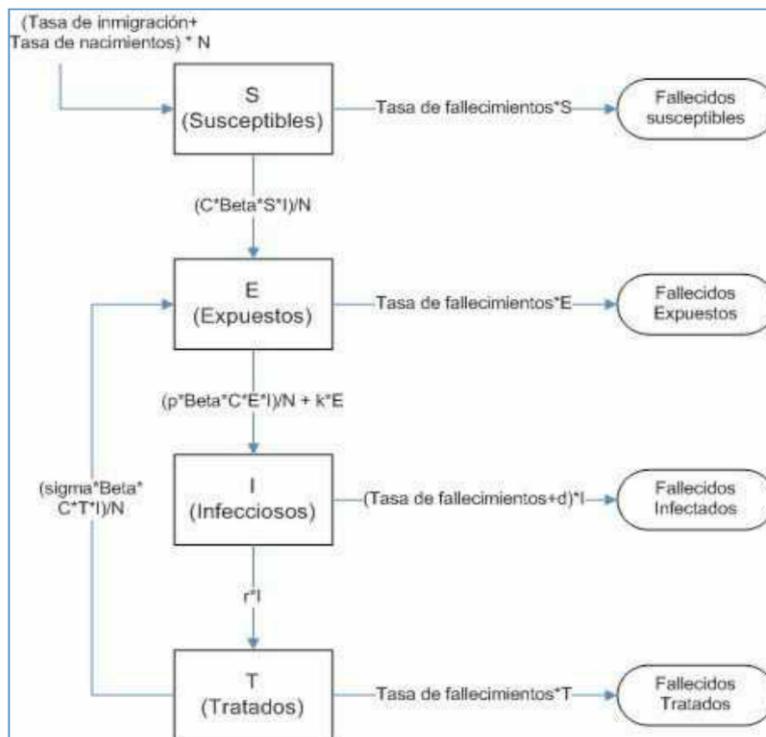


FIGURA 1: Modelo básico con re-infección exógena

La constante A representa la tasa de reclutamiento. Se asume que $d = 0$ y $\sigma = 1$. La validez potencial de los resultados siguientes cuando $d > 0$ y $\sigma < 1$ es avalada numéricamente.

El octante no negativo R_+^4 es positivamente invariante para el sistema (2). Es decir, las soluciones del sistema se encuentran en el espacio biológico donde todas las variables son no negativas.

Sin pérdida de generalidad,

1. Se consideran las soluciones que están dentro del conjunto $G = \{(S, E, I, T) \in R_+^4 : S, E, I, T \geq 0 \text{ y } N = S + E + I + T \leq A/\mu\}$: al sumar todas las ecuaciones del sistema (2) se tiene que:

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \frac{d(S + E + I + T)(t)}{dt} = \\ A - \mu S - \mu E - \mu I - \mu T - dI &= A - \mu N(t) - dI(t) \end{aligned} \quad (3)$$

Es decir, $\frac{dN(t)}{dt} = A - \mu N - dI$, se recuerda que d representa la tasa de mortalidad inducida por tuberculosis. Entonces, en ausencia de enfermedad

($d=0$) se tiene que $\frac{dN(t)}{dt} = A - \mu N$ de lo que se deduce que $\frac{dN(t)}{dt} < 0$ para $N(t) > A/\mu$. Por lo tanto, el tamaño de la población decrece cuando N supera el valor A/μ , luego $0 \leq N(t) \leq A/\mu$. Además, como la acción de la enfermedad en la población reduce el valor de N , se puede asumir que $N(t) \in [0, A/\mu]$.

2. Se puede asumir que el tamaño de la población llegó a su límite $N = A/\mu$. Como se indicó en (3) al sumar todas las ecuaciones en (2) se obtiene que:

$$\frac{dN}{dt} = A - \mu N - dI \leq A - \mu N$$

Entonces el $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = A/\mu$, es decir, la dinámica se aproxima al equilibrio.

3. Se puede asumir que en ausencia de enfermedad ($S = N, E = I = T = 0$) la dinámica del sistema (2) es asintóticamente estable, y se reduce a

$\frac{dS}{dt} = A - \mu S = 0$. Entonces, existe una única constante $S^* > 0$ tal que $A - \mu S^* > 0$ y $\frac{dS}{dt} = A - \mu S > 0 \forall S \in [0, S^* + \epsilon)$ y $\frac{dS}{dt} = A - \mu S < 0 \forall S > S^*$.

Es decir, el tamaño de la población decrece cuando $S = N$ supera el valor A/μ , y luego el sistema tiene un punto de equilibrio libre de enfermedad (ELE) $P^* = (S^*, 0, 0, 0)$ donde $S^* = A/\mu$.

La tasa de reproducción básica R_0 representa el número de casos infecciosos secundarios producidos por un individuo infeccioso introducido en una población de susceptibles. Si $R_0 < 1$, un individuo infeccioso produce en promedio menos de un individuo infectado durante la duración de su período de infección. Por otro lado, si $R_0 > 1$, cada individuo infectado produce en promedio más de una infección, y entonces la infección puede invadir la población. Tal como indica van den Driessche (2005), cuando hay un único compartimiento de infección, R_0 es el producto de la tasa de infección por la duración de la infección; pero en modelos más complicados, R_0 puede definirse como el número de nuevas infecciones producidas por un individuo infeccioso al introducirlo en una población en equilibrio libre de enfermedad. Se calcula el número reproductivo básico siguiendo la técnica de próxima generación propuesta por van den van den Driessche (2005). Para su cálculo es importante distinguir las nuevas infecciones de las demás clases de transiciones. Para lo cual se efectuará una adecuada partición en la expresión de la función del sistema (2) y un reordenamiento de las variables del sistema.

Sean $F(x)$ y $V(x)$:

$$F(x) = \begin{pmatrix} \beta c S \frac{I}{N} + \sigma \beta c T \frac{I}{N} \\ kE + p \beta c E \frac{I}{N} \\ \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad V(x) = \begin{pmatrix} p \beta c E \frac{I}{N} + (\mu + k)E & \mathbf{0} \\ (\mu + r + d)I & \mathbf{0} \\ \sigma \beta c T \frac{I}{N} + \mu T & -rI \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix}$$

donde $x = (E, I, T, S)$, $F_i(x)$ es la velocidad de aparición de nuevos expuestos a la infección en la clase i -ésima $i = 1$ para E , $i = 2$ para I , $i = 3$ para T , $i = 4$ para S . $V_i(x) = V_i^+(x) - V_i^-(x)$ donde $V_i^+(x)$ representa la velocidad de transferencia de individuos hacia adentro de la clase i por otros medios distintos a la infección. $V_i^-(x)$ la tasa de transferencia de individuos hacia afuera de la clase i por otros medios distintos a la infección. Las funciones F_i, V_i, V_i^+, V_i^- son al menos dos veces continuamente diferenciables.

Sea $X_S = \{0, 0, 0, S\} \in R_+^4$ el subespacio de R_+^4 de todos los estados libres de enfermedad.

Entonces, reescribiendo el sistema (2) según la nueva notación se tiene la ecuación

$$\dot{x}_i = f_i(x) = F_i(x) - V_i(x), \forall i = 1..4 \tag{4}$$

para la cual se considerarán los siguientes supuestos:

A1) Si $x \geq 0$ entonces $F_i, V_i^+, V_i^- \geq 0, \forall i = 1..4$.

A2) Si $x_i = 0 \Rightarrow V_i^- = 0$. En particular, si $x \in X_S \Rightarrow V_i^- = 0, \forall i = 1..3$. Si una clase está vacía entonces no puede haber transferencias de individuos fuera del compartimiento por infección, muerte u otras razones.

Si $x_i = 0 \Rightarrow f_i(x) \geq 0 \Rightarrow \{x_i \geq 0, \forall i = 1..4\}$ es invariante (para toda condición inicial no negativa existe una única solución no negativa).

A3) $F_i = 0, \forall i > 3$.

A4) Para asegurar que el sub-espacio X_S libre de enfermedad es invariante se asume que si la población es libre de enfermedad entonces permanecerá así, o sea que no hay inmigración de infectados (E,I,T) en S (independientemente de la densidad).

$$\text{Si } x \in X_S \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} F_i(x) = 0 \\ V_i^+ = 0, \forall i = 1..3 \end{array} \right\}$$

Un punto de equilibrio libre de enfermedad (ELE) $x_0 = (0,0,0, A/\mu)$ para (4) como una solución de equilibrio estable del modelo libre de enfermedad, es decir, restringido a X_S . Se considera una población cerca del ELE x_0 . Si la población permanece "cerca" del ELE x_0 (o sea que la introducción de unos "pocos" individuos infecciosos no resulta en epidemia) entonces la población retornará al ELE x_0 de acuerdo al sistema linearizado:

$$\dot{x}_i = Df(x_0) \cdot (x - x_0)$$

donde $Df(x_0)$ es el Jacobiano evaluado en el punto x_0 , y algunas derivadas serán laterales pues x_0 pertenece a la frontera del dominio.

A5) Si $F(x)=0$ entonces todos los autovalores de $Df(x_0)$ tienen parte real negativa.

Como el Jacobiano es

$$Df(x) = \begin{bmatrix} -p\beta c \frac{I}{N} - (\mu + k) & \frac{\beta c S + \sigma \beta c T - p\beta c E}{N} & \sigma \beta c \frac{I}{N} & \beta c \frac{I}{N} \\ k + p\beta c \frac{I}{N} & \frac{p\beta c E}{N} - (\mu + r + d) & 0 & 0 \\ 0 & r - \sigma \beta c \frac{T}{N} & -\sigma \beta c \frac{I}{N} - \mu & 0 \\ 0 & -\frac{\beta c S}{N} & 0 & -\beta c \frac{I}{N} - \mu \end{bmatrix}$$

entonces calculándolo en $x_0 = (0,0,0, A/\mu)$ y recordando que asumimos que N llegó a su valor límite A/μ se tiene

$$Df(x_0) = \begin{bmatrix} -(\mu + k) & \beta c & 0 & 0 \\ k & -(\mu + r + d) & 0 & 0 \\ 0 & r & -\mu & 0 \\ 0 & -\beta c & 0 & -\mu \end{bmatrix}$$

Según las condiciones A1 a A5 del sistema $\dot{x} = f(x) = F(x) - V(x)$ el Jacobiano $Df(x_0)$ puede partitionarse según el siguiente lema:

Lema (van den Driessche, 2005). Si x_0 es un equilibrio libre de enfermedad de (2) y $f(x)$ satisface (A1) a (A5), luego los Jacobianos $DF(x_0)$ $DV(x_0)$ se partitionan como sigue:

$$DF(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad DV(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

donde **F** y **V** son matrices 3×3 , **F** es no negativa, **V** es una M-matriz no singular y todos los autovalores de J_4 tienen una parte real no negativa.

En el sistema que estamos considerando se tiene:

$$DF(x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta c S + \sigma \beta c T}{N} & \sigma \beta c \frac{I}{N} & \beta c \frac{I}{N} \\ k + p\beta c \frac{I}{N} & \frac{p\beta c E}{N} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \Rightarrow DF(x_0) = \begin{pmatrix} 0 & \beta c & 0 & 0 \\ k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Entonces,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta c & 0 \\ k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

que es no negativa.

$$DV(x) = \begin{pmatrix} p\beta c \frac{I}{N} + (\mu + k) & p\beta c \frac{E}{N} & 0 & 0 \\ 0 & \mu + r + d & 0 & 0 \\ 0 & \sigma\beta c \frac{T}{N} - r & \mu + \sigma\beta c \frac{I}{N} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$DV(x_0) = \begin{pmatrix} \mu + k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu + d + r & 0 & 0 \\ 0 & -r & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y entonces

$$V = \begin{pmatrix} \mu + k & 0 & 0 \\ k & \mu + d + r & 0 \\ 0 & -r & \mu \end{pmatrix}$$

que es una M-matriz no singular pues:

1. **V** verifica $v_{ij} \geq 0 \forall (i \neq j)$.
2. Los autovalores de **V** son $\mu + d + r \geq \mu + k \geq \mu > 0$.

Luego la matriz $G^n = F \cdot V^{-1}$ tiene la forma:

$$G^n = \begin{pmatrix} 0 & \beta c & 0 & 0 \\ k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu + k} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu + d + r} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r}{\mu(d + r + \mu)} & \frac{1}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta c}{d + r + \mu} & 0 \\ \frac{k}{k + \mu} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (5)$$

y sus autovalores son 0 ó $\pm \sqrt{\frac{\beta c}{d + r + \mu} \cdot \frac{k}{k + \mu}}$.

Esta matriz constituye la llamada matriz de próxima generación para el modelo.

Para interpretar las entradas de la matriz G^n considerar el destino de un individuo infectado introducido en el compartimento k de una población libre de enfermedad. El elemento $v_{j,k}^{-1}$ es el tiempo promedio que un individuo pasa en el compartimento j durante su vida, asumiendo que la población permanece cerca de un ELE. El elemento $F_{i,j}$ es la tasa por la cual los individuos infecciosos en el compartimento j producen nuevas infecciones en el compartimento i .

Luego G_{ik}^n es el número esperado de nuevas infecciones en el compartimiento i producidas por el individuo infeccioso originalmente introducido en el compartimiento k .

Finalmente, tiene sentido calcular (van den Driessche, 2005) el número reproductivo básico como el radio espectral de la matriz de próxima generación, $R_0 = \rho(G^n)$, permitiendo obtener una cota para el análisis de la estabilidad del ELE. Entonces, en las condiciones asumidas van den Driessche (2005) asegura que si x_0 es un ELE del modelo, luego x_0 es estable asintóticamente local si $R_0 < 1$, pero inestable si $R_0 > 1$.

En nuestro caso el valor del número reproductivo básico del modelo analizado es:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta c}{d+r+\mu} \cdot \frac{k}{k+\mu}}$$

y por lo tanto, $R_0 > 1$ cuando $\frac{\beta c}{d+r+\mu} \cdot \frac{k}{k+\mu} > 1$, y $R_0 < 1$ cuando $\frac{\beta c}{d+r+\mu} \cdot \frac{k}{k+\mu} < 1$ tal como asegura Feng (2000).

Bajo los supuestos realizados para efectuar el análisis teórico se realizaron experimentos de simulación y, para $\beta = 0.005$, $C = 1.150$, $d=0$, $r=2$, $k=0.1$, $\sigma = 1$, $R_0 = 3.24$ el sistema no converge. Para $\beta = 0.001$, $C = 1.150$, $d=0$, $r=2$, $k=0.1$, $\sigma = 1$ ($R_0 = 0.971$) el sistema se estabiliza.

4. RESULTADOS NUMÉRICOS

Se implementó el modelo (1) de la Sección 2 utilizando el software de simulación continua Stella. Se calibró el modelo con datos de 20 años (período 1985-2005) utilizando un paso fijo de 0.1 y el método de integración de cuarto orden Runge-Kutta. A continuación, se sintetizan algunos resultados.

Se inicializa el simulador con valores para el año 1985 y se simulan 20 años. La FIGURA 2 muestra la población simulada comparada con la publicada por el INDEC (INDEC, 2009). Como se observa el error es insignificante ($R^2=0,995$). La FIGURA 3 compara el número de infecciosos simulados con los infecciosos notificados por el INER (INER, 2007). Los resultados de la simulación son muy buenos ($R^2=0,735$). Las tendencias son las mismas, y desde el punto de vista de números absolutos, las mayores discrepancias se observan en los años 2001 y 2002.

De todos modos, cabe observar que en aquellos años no todos los casos fueron notificados, y esto puede explicar que la simulación arroje valores superiores de infecciosos. Cabe observar que en este trabajo se consideran a los infecciosos notificados debido a la falta de datos confiables para estimar la cantidad real.

La FIGURA 4 presenta la evolución del tamaño de las poblaciones Susceptibles, Expuestos, Infecciosos y Tratados. La población Infecciosos está en franco descenso, mientras que el resto asciende atendiendo a un crecimiento total de la población. En la FIGURA 5 solapamos los valores que asumen la población Infecciosos y los parámetros r y p . A medida que crece r (el período de tratamiento es más breve, y los infectados permanecen menos tiempo en una etapa de contagia) y p (nivel de re-infección) disminuye, decrece la población de infecciosos.

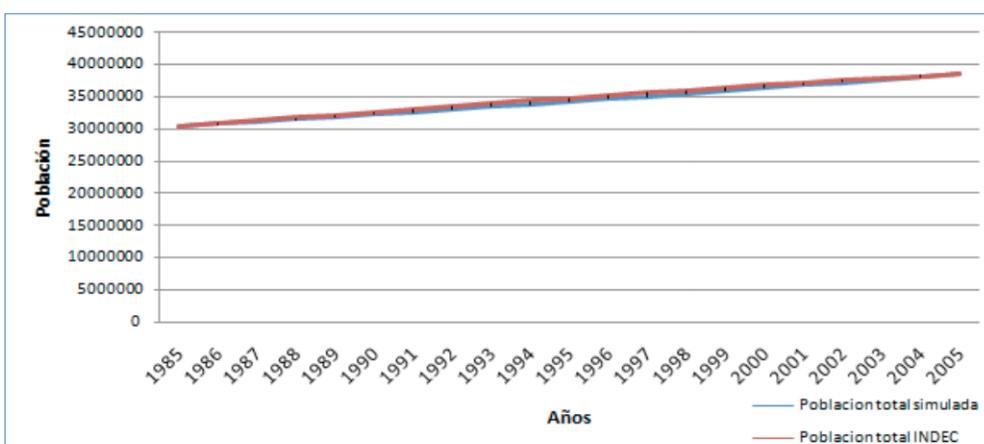


FIGURA 2: Crecimiento de la población para Argentina

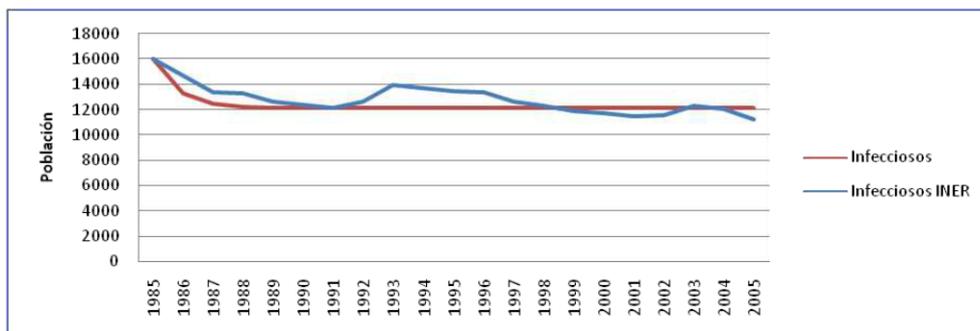


FIGURA 3: Calibración del modelo para Argentina

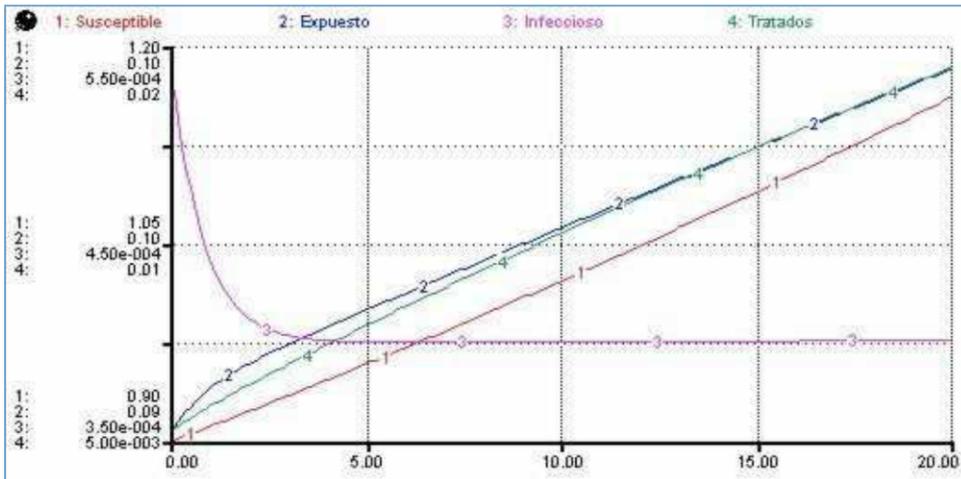


FIGURA 4: Resultados de la simulación (20 años)

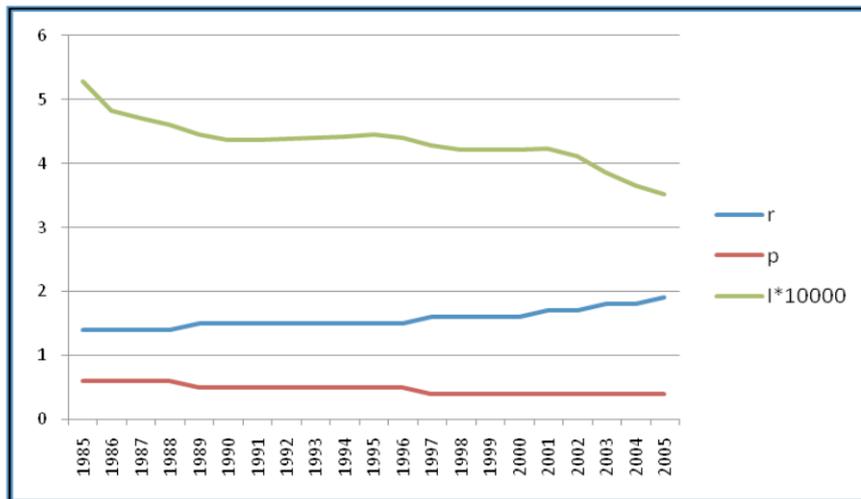


FIGURA 5: INFECCIOSOS, PARÁMETROS R Y P.

4.1. Proyecciones para los próximos 15 años

Se utilizó el simulador para predecir la evolución de la TBC en Argentina. Se inicializó con los valores obtenidos para el 2005, y considerando los mismos parámetros, la tendencia marca una disminución. Se analizaron diferentes escenarios para inferir si existe alguna posibilidad de que la tendencia del número de infectados cambie.

Por ejemplo, consideramos qué pasaría si cambia el número de contactos. Si bien no es posible indicar bajo qué circunstancias precisas C cambia, está claro que con el aumento en los niveles de urbanización, el número de contactos se incrementa. Los resultados de la simulación indican que la TBC podría empeorar para C superiores a 1575 (ver FIGURA 6).

Así mismo, se analizó empíricamente la dinámica del sistema para diferentes valores de p . Feng (2000) sostiene que la re-infección exógena provee un mecanismo alternativo que acelera la progresión a la TB activa, y señala los efectos que podría tener un incremento en la inmigración y crecimiento de la población. En Argentina, la enfermedad se distribuye en todo el país pero en las provincias del Nor-Oeste se observan tasas que superan los 80 por 100.000 habitantes, mientras que en el Centro-Oeste las cifras son de 8 casos por cada 100.000 habitantes. Esto hace presumir que la inmigración de trabajadores golondrina afecta notablemente la dinámica de la TB. Incluso, en el partido de Villarino (al sur de la provincia de Buenos Aires) se registra altas tasas de notificación de casos correspondientes a extranjeros que arriban a la zona para trabajar en la cosecha de la cebolla.

La sensibilidad de la cantidad de infectados a los parámetros C y p , indica la importancia de las estrategias de prevención con los contactos de un notificado de TBC. Además, debe considerarse con especial atención a los grupos vulnerables como los inmigrantes países con alta tasa de notificación de casos de TBC.

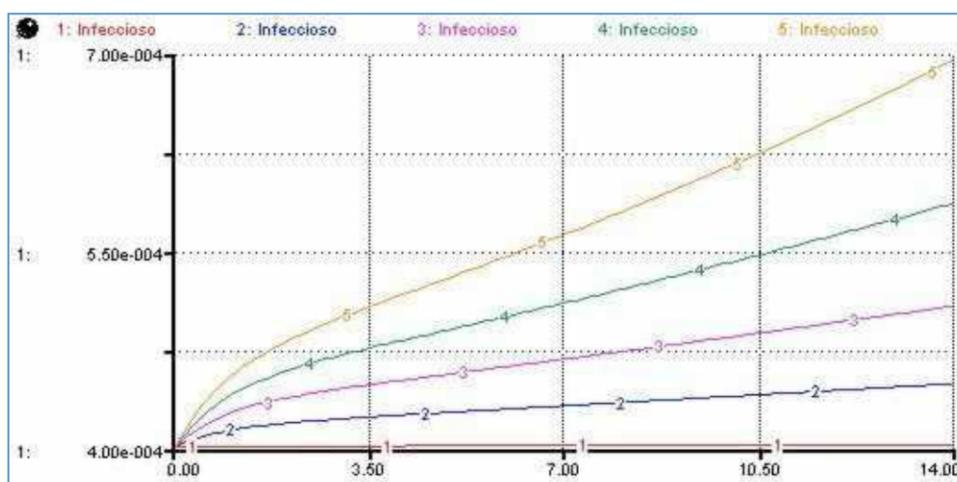


FIGURA 6: Proyecciones para 15 años. Infectados para diferentes valores para C (1: $C=1150$; 2: $C=1363$; 3: $C=1575$; 4: $C=1788$; 5: $C=2000$ en los próximos 15 años).

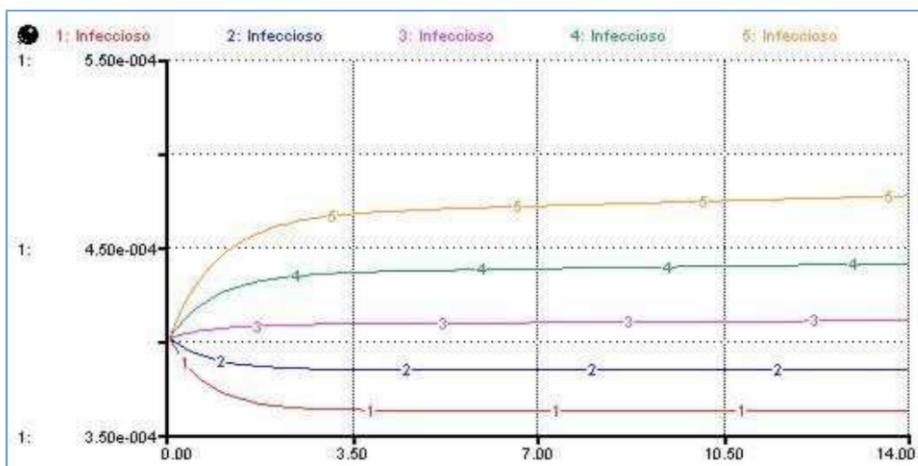


FIGURA 7: Proyecciones para 15 años. Infectados para diferentes valores para p (1: $p=0.3$; 2: $p=0.475$; 3: $p=0.65$; 4: $p=0.825$; 5: $p=1$ en los próximos 15 años).

5. CONCLUSIONES

En este trabajo se adaptó el modelo de dinámica de la TBC con re-infección propuesto por Feng (2000) considerando condiciones particulares de Argentina. Se calibró el modelo en base a los datos de los años 1985-2005 publicados por el INER. El modelo de simulación obtenido permite experimentar con diferentes valores para los parámetros para reflejar posibles escenarios o estrategias sanitarias. De esta forma, el experto médico cuenta con una herramienta de asistencia complementaria en las tareas de planificación.

Otra de las contribuciones del trabajo es el desarrollo de la justificación matemática para el número reproductivo básico del sistema en equilibrio libre de enfermedad utilizando la técnica de matriz de próxima generación propuesta por van den Driessche (2005).

Una de las limitaciones del modelo es que no desagrega grupos por edad. En este sentido estamos trabajando en la recopilación de datos epidemiológicos que permitan implementar un modelo que considere diferentes compartimientos para diferentes grupos de edad. Tampoco se modelan explícitamente a las categorías de pacientes que abandonan el tratamiento, o el mismo fracasa. Esto se refleja en los valores que asume la tasa para completar el tratamiento (r).

Finalmente, considerando que el comportamiento epidemiológico de la TBC depende de la presencia de enfermedades que afectan el sistema inmunológico, se está elaborando un modelo que integre la interacción de diversas enfermedades con la TBC.

6. REFERENCIAS

APARICIO J., CAPURRO A., Y CASTILLO-CHAVEZ C. (2002). MAKERS OF DISEASE EVOLUTION: THE CASE OF TUBERCULOSIS. *J. Theor. Biol.*, 215:227-237.

BLOWER S., SMALL P., HOPEWELL P. (1996). CONTROL STRATEGIES FOR TUBERCULOSIS EPIDEMICS: NEW MODELS FOR OLD PROBLEMS. *Science*, 273(5274): 497-500.

COHEN T., MURRAY M. (2004). MODELING EPIDEMICS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS OF HETEROGENEOUS FITNESS. *Nat Med*, 10(10):1117-1121.

COHEN T, COLIJN C, FINKLEA B, MURRAY M. EXOGENOUS RE-INFECTION AND THE DYNAMICS OF TUBERCULOSIS EPIDEMICS: LOCAL EFFECTS IN A NETWORK MODEL OF TRANSMISSION. *J R Soc Interface*. 2007 Jun 22; 4(14):523-31.

FENG Z., CASTILLO C., Y CAPURRO A. (2000). A MODEL FOR TUBERCULOSIS WITH EXOGENOUS REINFECTION. *Theoretical Population Biology*, 57:235-247.

GOMES M., FRANCO A., GOMES M., MEDLEY G. (2004). THE REINFECTION THRESHOLD PROMOTES VARIABILITY IN TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGY AND VACCINE EFFICACY. *Proc Biol Sci*. 2004 Mar 22;271(1539):617-23.

INDEC (2009). Datos de población publicados por el Instituto Nacional de Estadística y Censos. Disponible en: <http://www.indec.gov.ar>. Accedido el 2/5/2009.

INER (2007). Notificación de Casos de Tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2006. PRO.TB.Doc.Tec. 07/07. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ministerio de Salud.

LIU X., TAKEUCHI Y., IWAMI S. (2008). SVIR EPIDEMIC MODELS WITH VACCINATION STRATEGIES. *Journal of Theoretical Biology*, 253:1-11.

SIGMA (2009). ESTIMACIONES Y PROYECCIONES DE POBLACIÓN DE LOS PARTIDOS DE LA REGIÓN SANITARIA I. PROYECCIÓN PARA EL 2005. Disponible en <http://www.sigma.org.ar/poblacion/pob1Total.php>. Accedido el 30/3/2009.

SIVAKAMAN V., BALU V., FLORA V. (1988). ALTERNATIVE TUBERCULOSIS CONTROL STRATEGIES AND THEIR POTENTIAL IMPACT. *Ind. J. Tub.*, 35:117-122.

SNIDER D., RAVIGLIONE M., KOCHI A. (1994). GLOBAL BURDEN OF TUBERCULOSIS. En B. Bloom (Ed.) *Tuberculosis Pathogenesis and Control*, ASM, Washington.

SONG B., CASTILLO C., Y APARICIO J. (2002). TUBERCULOSIS MODELS WITH FAST AND SLOW DYNAMICS: THE ROLE OF CLOSE AND CASUAL CONTACTS. *Mathematical Biosciences*, 180: 187-205.

SOYSAL A., y otros (2005). EFFECT OF BCG VACCINATION ON RISK OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN WITH HOUSEHOLD TUBERCULOSIS CONTACT: A PROSPECTIVE COMMUNITY-BASED STUDY. *The Lancet*, 366(9495):1443-1451, doi:10.1016/S0140-6736(05)67534-4.

VAN DEN DRIESSCHE P., WATMOUGH J. (2005). REPRODUCTION NUMBERS AND SUB-THRESHOLD ENDEMIC EQUILIBRIA FOR COMPARTMENTAL MODELS OF DISEASE TRANSMISSION. *Mathematical Biosciences*, 180:29-48.

VINNICKY E., Y FINE P. (1997). THE NATURAL HISTORY OF TUBERCULOSIS: THE IMPLICATIONS OF AGE-DEPENDENT RISKS OF DISEASE AND THE ROLE OF INFECTION. *Epidemiol. Infect.*, 119:183-201.

VIGI+A (2002). PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS. NORMAS TÉCNICAS 2002. Ministerio de Salud. Programa VIGI+A. República Argentina.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2006). Revised TB recording and reporting forms and registers-version 2006. WHO document WHO/HTM/TB/2006.373.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2008). WORLD HEALTH STATISTIC 2008. Disponible en <http://www.who.int/whosis>. Accedido en 26/5/2008.