

MODELAMIENTO MATEMÁTICO DE LAS
MUTACIONES DEL PARÁSITO *PLASMODIUM*
FALCIPARUM RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA
A LOS MEDICAMENTOS CONSIDERANDO
CONDICIONES DE TRANSMISIÓN

MARIO JULIÁN CAÑÓN AYALA

Tesis presentada como requisito parcial para obtener el título de
MAESTRÍA EN INGENIERÍA
AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL

Director:
Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.
Profesor Asistente

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE INGENIERÍA
BOGOTÁ D. C.
2014

Aprobada por la Facultad de Ingeniería, en cumplimiento de los requisitos exigidos para otorgar el título de:

**Maestría en Ingeniería —
Automatización Industrial**

Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.
Director de la Tesis

Vladimir Corredor Espinel
Jurado

Leonardo Enrique Bermeo Clavijo
Jurado

Universidad Nacional de Colombia
Bogotá D. C., de 2014

RESUMEN

MODELAMIENTO MATEMÁTICO DE LAS MUTACIONES DEL PARÁSITO *PLASMODIUM FALCIPARUM* RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS CONSIDERANDO CONDICIONES DE TRANSMISIÓN

por

MARIO JULIÁN CAÑÓN AYALA

Maestría en Ingeniería en Automatización Industrial

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Director: Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.

En la presente tesis se presenta un modelo que representa la generación de cepas resistentes del parásito *Plasmodium falciparum* a medicamentos. La descripción del trabajo se dividió en tres capítulos: en el primero se realiza la exposición de la construcción en ecuaciones diferenciales ordinarias y la definición de los parámetros utilizados, en el segundo capítulo se muestran los resultados de simulación y análisis de sensibilidad para genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina y por último en el tercer capítulo se describe el proceso de diseño de políticas óptimas para el uso de la pirimetamina. El modelo se convierte en una herramienta que puede ser utilizada para la evaluación de la introducción de un medicamento, estimando el efecto de su uso a largo plazo.

El modelo matemático desarrollado representa las poblaciones de distintos genotipos del parásito *P. falciparum* divididas en las que se encuentran en humanos y en mosquitos. Los parásitos medidos en los humanos son los que se encuentran en la fase sanguínea y la diferencia entre el comportamiento de cada genotipo es su aptitud y susceptibilidad que tiene al medicamento. Por otro lado, en el caso de los parásitos en mosquitos se tuvo en cuenta la cantidad de esporozoítos incluyendo la generación de nuevos genotipos del parásito por medio de la mutación y la recombinación genética. Ya que se han desarrollado genotipos del parásito particulares en algunas zonas endémicas, el modelo tiene un conjunto de parámetros epidemiológicos que pueden ser modificados para simular el comportamiento en distintas condiciones de transmisión.

La simulación y análisis de sensibilidad fueron realizadas en el modelo para 16 genotipos del parásito *p. falciparum* relacionados con cuatro mutaciones del gen *DHFR* en condiciones de alta y baja transmisión de la enfermedad. Para mostrar la generación de mutaciones, las simulaciones parten de una población del genotipo silvestre del parásito para luego variar la cobertura del medicamento en un intervalo de 20 años en donde se hizo seguimiento de la prevalencia de la enfermedad. Debido a la aparición de genotipos resistentes al medicamento, es recomendable utilizar otras estrategias de control de la enfermedad y por esta razón se realizó un análisis de sensibilidad de otros parámetros. Por otro lado, se estimaron rangos de valores de los parámetros en los que se tiene incertidumbre por medio de este análisis.

Para realizar una mejor utilización del tratamiento con medicamento se diseñó una política óptima que tiene como objetivo minimizar la prevalencia de la enfermedad. Para cumplir con este objetivo, la política debe definir la cobertura del medicamento teniendo en cuenta la minimización de una función objetivo que considera la prevalencia acumulada de la enfermedad por 20 años. No obstante, se realizó una política que tiene por objetivo determinar el número de días al año que se debe utilizar el medicamento teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad junto con la minimización de la utilización del medicamento.

Palabras clave: malaria, resistencia a medicamentos, *Plasmodium falciparum*, genotipo, pirimetamina, modelamiento, epidemiología, control óptimo.

ABSTRACT

by

MARIO JULIÁN CAÑÓN AYALA

Maestría en Ingeniería en Automatización Industrial

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Advisor: Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.

This thesis presents a model that represents the spread of drug resistance of the *Plasmodium falciparum* parasite. This model can be used as a decision tool to evaluate policies of disease control with medication, by estimating the long-term effect of the introduction of a drug in a specific population. The model is described on three chapters: the first one describes the construction of it by means of ordinary differential equations and the parameter definition, the second chapter shows the simulation results when the applied drug is pyrimethamine and a sensibility analysis of the model's parameters finally, in the third chapter the design process of optimal policies to the pyrimethamine use is presented.

This mathematical model represents the populations of parasite genotypes divided on parasites in humans and parasite in mosquitoes. The measured parasites in humans are those that circulate in blood and the differences between genotypes are the fitness and the drug susceptibility. On the other hand, the measured parasites in mosquitoes are the sporozoites and it includes parasite mutation and genetic recombination. Particular genotypes have been generated by specific endemic conditions, therefore the model considers variations in the epidemiological factors to simulate transmission conditions.

The simulation and sensibility analysis were performed in the model implemented for 16 genotypes that are associated with four mutations of the DHFR gene in low and high transmission conditions. Simulations show the prevalence of resistant genotypes by the drug pressure in 20 years with an initial condition in which only the wild type exists. Additionally, for analyzing the spread of drug resistance, it is necessary to involve the effect of epidemiological parameters. Hence, we proposed a sensibility analysis of the parameters to measure the prevalence with values changes.

In order to improve the pyrimethamine use, we proposed a set of two optimal policies that minimize the disease prevalence. To achieve this objective, the first policy defines the drug coverage considering the cumulative prevalence in 20 years. Furthermore, a second policy calculates the number of days at the year of pyrimetamine use taking into account the effort minimization.

Keywords: Malaria, drug resistance, *Plasmodium falciparum*, genotype, pyrimethamine, modelling, epidemiology, optimal control.

RECONOCIMIENTOS

El autor desea expresar su reconocimiento a:

- A mi familia que me acompaño y me apoyó durante el transcurso de la maestría.
- Al ingeniero Andrés Olarte Dussan por guiar el presente trabajo con dedicación y brindarme valiosas enseñanzas durante el curso de la maestría.
- Al ingeniero Hernando Díaz Morales por su asesoría incondicional durante la realización del presente trabajo.
- Al Doctor Vladimir Corredor Espinel por su asesoría y motivación de trabajar en este problema de investigación.
- A mis compañeros del grupo de investigación de Modelamiento y Control de Sistemas Biológicos por sus aportes a la consecución del presente resultado.

Contenido

Contenido	viii
Lista de Tablas	ix
Lista de Figuras	x
1 Introducción	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Solución propuesta	2
1.3 Contenido del documento	2
2 Marco Teórico y Antecedentes	5
2.1 Malaria	5
2.2 Resistencia a los medicamentos	7
2.3 Modelamiento matemático en epidemiología	9
2.4 Resumen	15
3 Descripción del modelo matemático de generación de cepas resistentes a medicamentos del parásito <i>Plasmodium falciparum</i>	17
3.1 Estructura del modelo	17
3.2 Modelamiento matemático del parásito en humanos	19
3.3 Modelamiento matemático de parásitos en mosquitos	20
3.4 Parámetros	22
3.5 Resumen	25
4 Análisis del modelo	27
4.1 Simulación	27
4.2 Análisis de sensibilidad de los parámetros	36
5 Diseño de políticas óptimas de control	45
5.1 Política de control óptimo de mínima prevalencia	45
5.2 Política de control óptimo de mínima prevalencia considerando el esfuerzo del control	49
5.3 Resumen	53
6 Conclusiones y trabajo futuro	55
6.1 Conclusiones	56
6.2 Aportes originales	56
6.3 Trabajo futuro	57
Bibliografía	59

Lista de Tablas

2.1	Parámetros modelo SEIRS-SEI	13
3.1	Tamaños de la población	22
3.2	Parámetros relacionados con las probabilidades de transmisión	23
3.3	Tiempos de infección y susceptibilidad al medicamento [28]	24
3.4	Resumen parámetros	26
4.1	Rangos de probabilidades de transmisión	37
5.1	Tiempos de infección y susceptibilidad al medicamento	48

Lista de Figuras

2.1	Ciclo de vida del parásito <i>Plasmodium falciparum</i> [15]	6
2.2	Vía mutacional de genotipos relacionados con el gen DHFR	8
2.3	Recombinación entre los genotipos 1000 y 0001 para generar el genotipo 1001	8
2.4	Valores del IC50 para los 16 genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina [28].	9
2.5	Estructura del modelo SIS	11
2.6	Simulación del modelo SIS, donde $S(0) = 1000$, $I(0) = 1$, $\beta = 0,00039$ y $\gamma = 0,1429$	11
2.7	Estructura del modelo Ross-Macdonald	12
2.8	Estructura del modelo SEIRS-SEI	12
2.9	Simulación del modelo SEIRS-SEI donde la figura a) es la población de humanos y b) la población de mosquitos. Las condiciones iniciales son $S_h = 500$, $E_h = 10$, $I_h = 30$, $R_h = 0$, $S_v = 4000$, $E_v = 1000$ e $I_v = 50$	14
2.10	Estructura del modelo de Koella y Antia	15
3.1	Estructura del modelo	18
3.2	Recombinación de y_{001} y y_{100} hacia y_{101} .	22
3.3	Algunas posibles recombinaciones	25
3.4	Algunas probabilidades de mutación λ_{ji}	25
4.1	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 0% del medicamento en condiciones de alta transmisión	28
4.2	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 25% del medicamento en condiciones de alta transmisión	29
4.3	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 50% del medicamento en condiciones de alta transmisión	29
4.4	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 75% del medicamento en condiciones de alta transmisión	30
4.5	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100% del medicamento en condiciones de alta transmisión	31
4.6	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 0% del medicamento en condiciones de baja transmisión	32
4.7	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 5% del medicamento en condiciones de baja transmisión	32
4.8	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 10% del medicamento en condiciones de baja transmisión	33
4.9	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 25% del medicamento en condiciones de baja transmisión	33
4.10	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 50% del medicamento en condiciones de baja transmisión	34
4.11	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 75% del medicamento en condiciones de baja transmisión	34
4.12	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100% del medicamento en condiciones de baja transmisión	35

4.13	Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100 % del medicamento en condiciones de baja transmisión en un intervalo de 30 años	35
4.14	Prevalencia por genotipo del parásito con una probabilidad de recombinación diferente de cero en condiciones de baja transmisión.	37
4.15	Variación del parámetro T_h en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	38
4.16	Variación del parámetro T_h en baja transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	39
4.17	Variación del parámetro T_v en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	39
4.18	Variación del parámetro T_v en baja transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	40
4.19	Variación del parámetro γ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	40
4.20	Variación del parámetro κ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	41
4.21	Variación del parámetro μ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	42
4.22	Variación del parámetro c_h en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	42
4.23	Variación del parámetro c_v en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	43
4.24	Variación del parámetro ρ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.	44
5.1	Valores de la función objetivo J a coberturas constantes	46
5.2	Valores de la función objetivo J por días de utilización del tratamiento al año	47
5.3	Prevalencias en humanos en alta transmisión utilizando la política óptima	47
5.4	Prevalencias en humanos en baja transmisión utilizando la política óptima	48
5.5	Valores de la función objetivo J por cobertura del medicamento $f(t)$ constante	49
5.6	Valores de la función objetivo J por cobertura del medicamento $f(t)$ periódica anual para el modelo modificado	50
5.7	Valores de la función objetivo J considerando la importancia de minimizar la entrada de control en condiciones de alta transmisión α	51
5.8	Puntos mínimos de la función objetivo en función del valor de α en condiciones de alta transmisión	51
5.9	Comparación entre simulaciones de cobertura de medicamento en condiciones de alta transmisión: a)50 días, b)149 días y c) 365 días.	52
5.10	Puntos mínimos de la función objetivo en función del valor de α en condiciones de baja transmisión	53
5.11	Comparación entre simulaciones de cobertura de medicamento en condiciones de baja transmisión: a)22 días, b)122 días y c) 365 días.	54

Capítulo 1

Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La malaria es una de las enfermedades que presenta mayores tasas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Alrededor de 3400 millones de personas están en riesgo y 627000 mueren cada año [50]. La enfermedad es endémica en 104 países del mundo donde el Sub-Sáhara Africano es la zona en la que se presentan el 80 % de los casos. No obstante, gracias a las políticas de control de la enfermedad las tasas de mortalidad y morbilidad han disminuido [50].

Las políticas de control de la enfermedad se dividen en las que tienen como objetivo controlar la población de mosquitos y las que controlan la enfermedad en los humanos [16]. Las medidas de control utilizadas en la población de mosquitos son las redes, insecticidas y los mosquitos genéticamente modificados. Por otro lado, las políticas de control de la enfermedad en humanos son los medicamentos antimaláricos y las vacunas. Sin embargo, la efectividad de algunas políticas de control ha disminuido por la generación de inmunidad a los controles [19, 43].

El surgimiento de resistencia a los medicamentos antimaláricos es uno de los más grandes desafíos para el control de la enfermedad. La generación de resistencia ha permitido la reintroducción de la enfermedad en zonas donde se había eliminado y el aumento del número de casos acompañado de afectaciones económicas [4]. Existen reportes de resistencia a los antimaláricos en el Sudeste Asiático, India subcontinental, África, América central, América del sur y la península de Corea [49].

La generación de cepas resistentes del parásito *Plasmodium* (causante de la enfermedad) disminuye la eficacia de los medicamentos antimaláricos. Las nuevas cepas del parásito son generadas por medio de mecanismos evolutivos como la recombinación genética y la mutación [3]. Estos procesos permiten que se generen cepas resistentes y la presión generada por un medicamento permite que prosperen. En consecuencia, las autoridades de salud deben generar políticas que reduzcan la probabilidad de aparición de cepas resistentes. Sin embargo, es difícil precisar en qué momento las cepas resistentes aparecerán y que factores posibilitan que prosperen en determinada población.

Alrededor del mundo los genotipos del parásito *Plasmodium falciparum* prosperan alcanzan diferentes frecuencias [37]. En zonas como el sudeste asiático prosperan genotipos diferentes a los que se encuentran en zonas como África y América del sur y por esta razón, las autoridades de salud deben ajustar las políticas de administración de medicamentos teniendo en cuenta las condiciones de transmisión en determinada zona [28]. Es necesario, analizar y cuantificar el efecto de estos factores para generar una política que utilice el medicamento de una manera eficiente, disminuyendo la prevalencia de la enfermedad en una zona afectada por la resistencia a los medicamentos. Una posible solución al problema de la definición de políticas es representar el comportamiento de la enfermedad por medio de un modelo matemático para evaluar la utilización de medicamentos.

Los modelos matemáticos en epidemiología han ayudado a resolver preguntas acerca del comportamiento de enfermedades como la malaria. Modelos matemáticos como el de Ross y el de McDonald describieron el comportamiento de la malaria en una población de humanos y mosquitos, permitiendo analizar el impacto de los parámetros epidemiológicos [31, 40]. Más adelante, los modelos de Hastings y Koella evaluaron la diseminación de cepas resistentes desde puntos de vista genéticos y epidemiológicos de manera aislada [24, 26]. Sin embargo, aislar los puntos de vista genéticos y epidemiológicos no permite involucrar las condiciones de transmisión en la generación de genotipos resistentes del parásito.

El objetivo de esta tesis es construir un modelo matemático que represente la dinámica de la generación de cepas resistentes considerando las condiciones de transmisión. Para cumplir con este objetivo, el modelo mide poblaciones de parásitos que se ven afectadas por el uso de un tratamiento con medicamento. Adicionalmente, la transmisión entre humanos y mosquitos es involucrada de manera indirecta, lo que permite modificar los parámetros epidemiológicos. Con estos elementos, en el modelo es posible diseñar una política de uso del medicamento que se ajuste a las condiciones de transmisión.

1.2 Solución propuesta

En esta tesis se desarrolló un modelo matemático en ecuaciones diferenciales ordinarias de las poblaciones de distintos genotipos del parásito *Plasmodium falciparum*. Los parámetros utilizados involucran factores tanto epidemiológicos como genéticos en condiciones de baja y alta transmisión de la enfermedad. La implementación fue realizada para genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina. Para lograr este resultado se llevaron a cabo los siguientes procesos:

- Realización de una revisión bibliográfica acerca del comportamiento de los genotipos del parásito *Plasmodium falciparum* y su relación con la resistencia a los medicamentos.
- Formulación de un modelo matemático que describa la dinámica de los genotipos del parásito que permita introducir tratamiento con medicamento.
- Realización de una revisión bibliográfica de las condiciones de transmisión de la enfermedad y que permita simular el modelo considerando estas condiciones.
- Definir una política de control que reduzca la probabilidad de fijación de genotipos resistentes en una población teniendo en cuenta las prevalencias de la enfermedad.

Finalmente, esta tesis genera una herramienta de decisión para la determinación de políticas de control de la enfermedad con medicamentos. Este modelo podría emplearse para estimar el efecto de la introducción de futuros medicamentos en una población considerando los parámetros epidemiológicos.

1.3 Contenido del documento

El primer capítulo corresponde al marco teórico y antecedentes. Es esta sección se encuentra la descripción del entorno general de la malaria involucrando la resistencia a los medicamentos antimaláricos, en especial a la pirimetamina. Por otro lado, el capítulo enuncia algunos modelos relacionados con la transmisión de la malaria y la resistencia a los antimaláricos. Adicionalmente, en la parte final del capítulo se extiende la explicación de los modelos matemáticos en ecuaciones diferenciales: SIS, SEIRS-SEI, modelo Ross-Macdonald y el modelo de Koella y Antia.

El segundo capítulo corresponde a la descripción del modelo matemático creado en la presente tesis. Inicialmente, se describe la estructura general del modelo para luego describir la construcción de las ecuaciones para poblaciones de parásitos en humanos y mosquitos. Después de la definición de las ecuaciones, se encuentra una sección dedicada a la explicación de los parámetros del modelo incluyendo los valores seleccionados en condiciones de baja y alta transmisión.

El tercer capítulo corresponde al análisis del modelo donde se muestran los resultados de simulación y análisis de sensibilidad de los parámetros. En esta sección se realizan simulaciones para medir las poblaciones de 16 genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina teniendo en cuenta modificaciones en la cobertura del medicamento. Por último, en la sección de análisis de sensibilidad se realizan variaciones de los valores de los parámetros con el objetivo de medir el impacto que tienen en la prevalencia de la enfermedad.

El cuarto capítulo corresponde al diseño de políticas óptimas de control, donde se describen dos políticas que definen los días al año en que se debe utilizar la pirimetamina en baja y alta transmisión. La primera política considera únicamente la minimización de la prevalencia acumulada en un plazo de 20 años de utilización del medicamento. Por otro lado, la segunda política tiene como objetivo minimizar la prevalencia acumulada junto con el esfuerzo de la acción de control en el mismo intervalo de tiempo.

En la última sección se presentan las conclusiones y trabajo futuro a realizar. En esta sección se muestra el resumen de los aportes dados por la implementación del modelo y la política de utilización del medicamento. En la sección de trabajo futuro se sugieren nuevos escenarios para la utilización del modelo y se sugieren ajustes para involucrar otras dinámicas asociadas con la resistencia a los medicamentos.

Capítulo 2

Marco Teórico y Antecedentes

En este capítulo se describen los antecedentes y marco teórico relacionado con la malaria y la resistencia a los medicamentos antimaláricos. Inicialmente, se muestra una breve descripción del panorama mundial de la malaria para luego dar detalles acerca de la resistencia a los medicamentos antimaláricos, en especial de la pirimetamina. En la parte final del capítulo se enuncia una reseña acerca de los modelos matemáticos desarrollados para representar la dinámica de la enfermedad incluyendo la descripción en ecuaciones diferenciales de algunos modelos matemáticos fundamentales para el presente trabajo.

2.1 Malaria

Impacto de la enfermedad

La malaria es una de las enfermedades con mayores tasas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Alrededor de 250 millones de personas están infectadas y 627.000 mueren en promedio cada año [50]. La zona más afectada es la del sub-Sáhara africano con un 80 % de los casos y un 90 % de las muertes debidas a esta enfermedad. Adicionalmente, la enfermedad es endémica en 104 países alrededor del mundo y cerca de 3400 millones de personas están en riesgo [50]. El 6.7 % de los casos se presentan en Brasil, Colombia, India, Islas salomón, Sri Lanka y Vietnam y el 3.3 % en los demás países donde la malaria es endémica [32].

Colombia es el segundo país en América del Sur con más casos de malaria. En el territorio nacional existen zonas que se encuentran a menos de 1000m sobre el nivel del mar, lo que genera las condiciones para la transmisión de la enfermedad y en promedio se registran entre 100.000 y 120.000 casos anualmente. Las zonas con mayor número de casos de la enfermedad en el país son Urabá, bajo Cauca y el sur de Córdoba con un 95 % de los casos [32].

Las zonas donde la enfermedad es endémica se clasifican con respecto a las condiciones de transmisión. En zonas de alta transmisión (Sub-Sáhara africano) se presentan entre 1.000 y 25.000 casos de la enfermedad por cada 100.000 habitantes mientras que en zonas de baja transmisión (América del Sur y el Sudeste asiático) se presentan entre 10 y 1.000 casos por cada 100.000 habitantes [50]. Los factores que determinan las condiciones de transmisión son las tasas de natalidad de humanos y mosquitos, número de veces que hay encuentros de humanos y mosquitos por unidad de tiempo, número de picaduras por unidad de tiempo, probabilidad de transmisión de la infección, inmigración, entre otros [34, 17].

Transmisión de la enfermedad

La enfermedad es causada por cuatro especies del parásito Plasmodium: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, y *P. malariae* [36]. El parásito tiene un ciclo de vida dentro de un hospesero humano y es transmitido por un vector que para el caso de la malaria es la hembra del mosquito *Anopheles*. A su

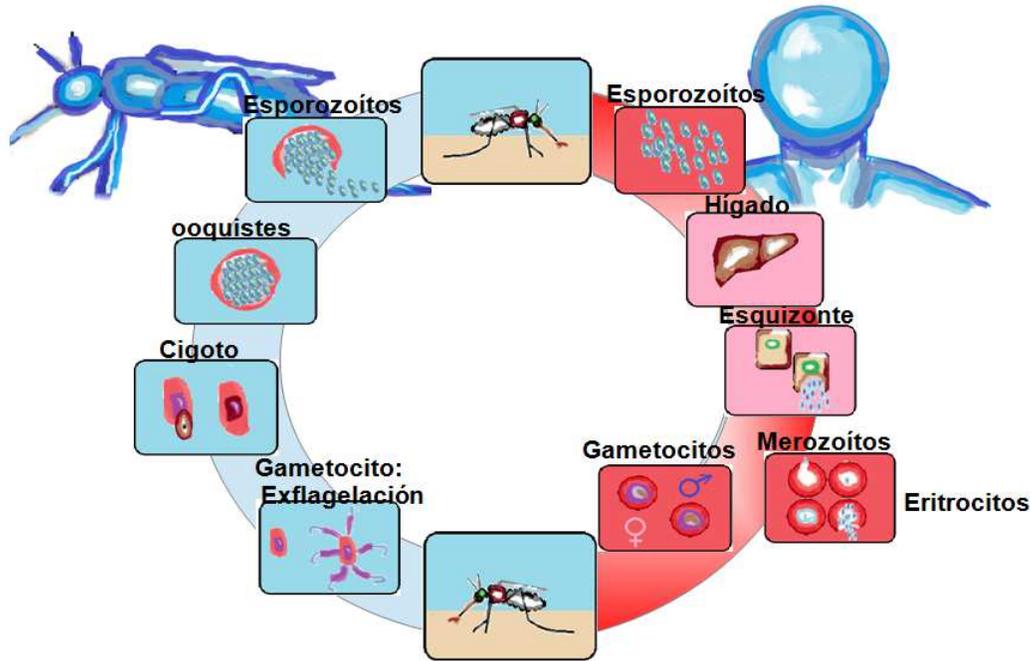


Figura 2.1: Ciclo de vida del parásito *Plasmodium falciparum* [15]

vez, un humano infectado puede transmitir el parásito al mosquito durante una picadura para iniciar de nuevo el ciclo[36].

Existe una fase asexual del desarrollo del parásito que ocurre dentro del humano y se inicia con la picadura del mosquito infectado (ver figura 2-1). Dentro de las glándulas salivales del mosquito se encuentra la forma del parásito llamada esporozoíto que es transmitida al humano durante la picadura. Los esporozoítos transmitidos viajan por el torrente sanguíneo para finalmente alojarse en el hígado . Dentro de éste, el parásito genera una nueva etapa llamada esquizonte que se rompe después de un tiempo de incubación generando los merozoítos que son liberados al torrente sanguíneo. Los merozoítos infectan los glóbulos rojos para generar más merozoítos o generar la última etapa del desarrollo asexual que son los gametocitos. Luego del desarrollo de los gametocitos en el humano, éste tiene la capacidad de infectar mosquitos [12, 36].

La fase sexual del desarrollo del parásito ocurre dentro del mosquito y se inicia cuando el mosquito absorbe los gametocitos en la picadura (ver figura 2.1). Al ser absorbido por el mosquito, los gametocitos masculinos generan flagelos que actúan como espermatozoides fecundando los gametocitos femeninos. La siguiente etapa es la formación del cigoto y posteriormente los ooquistes. La última etapa de la fase sexual es la ruptura de los ooquistes, produciendo los esporozoítos que migran hacia las glándulas salivales. Así el mosquito puede transmitir el parásito iniciando de nuevo el ciclo [12, 36].

Medidas para controlar la enfermedad

Para controlar la enfermedad, existe una serie de estrategias que se dividen en las que controlan la población de mosquitos y las que tratan la enfermedad en humanos [16]. Entre las estrategias enfocadas a la población de mosquitos se encuentran los insecticidas, toldillos con insecticidas y la introducción de mosquitos genéticamente modificados [11, 39, 43]. Generalmente, las estrategias que se encargan de controlar el mosquito son más efectivas que las utilizadas en los humanos, sin embargo, en algunos casos se genera inmunidad a los controles [19, 43]. Por otro lado, las estrategias de que tratan la enfermedad en humanos son los medicamentos y las vacunas. Los medicamentos tienen por objetivo

inhibir el desarrollo del parásito en determinada fase de su ciclo de vida y las vacunas generar una respuesta inmune por parte del hospedero humano [15, 19].

En Colombia en 1960 se introdujo la campaña mundial de erradicación con DDT (plaguicida, Dicloro Difencil Tricloroetano), siguiendo con tratamientos médicos y regulaciones selectivas del mosquito. Sin embargo, la erradicación fue temporal ya que en el continente africano no se realizó la campaña y por efecto de la emigración e inmigración de personas a estos territorios, la enfermedad se estableció de nuevo en Suramérica y otras zonas del mundo. Las estrategias utilizadas después del año 2000 se enfocan hacia el control a diferencia de la erradicación en el siglo XX [45].

2.2 Resistencia a los medicamentos

La resistencia a los medicamentos ha sido considerada como una de las principales causas en el aumento de casos de la enfermedad y la reemergencia en zonas donde la malaria había sido eliminada. Medicamentos como la *cloroquina* y la *sulfadoxina – pirimetamina* se han dejado de utilizar por ser inefectivas en algunas zonas endémicas [49]. No obstante, en los últimos años han sido aprobadas políticas para la utilización de tratamientos combinados con *artemisinina* que aún son efectivos pero que requieren de elevados costos para su utilización [49]. A pesar de los desarrollos realizados, existe una gran diferencia entre la creación de nuevos medicamentos y la diseminación de resistencia a los medicamentos existentes [4].

Los medicamentos que se han utilizado para la prevención y tratamiento de la malaria han sido la quinina y sus compuestos, combinaciones de antifolatos, antibióticos, compuestos de artemisinina y terapias de combinación de medicamentos antimaláricos [4]. Sin embargo, el parásito *Plasmodium falciparum* ha generado resistencia a medicamentos como la amodiaquina, cloroquina, artemisinina, sulfadoxina y pirimetamina [18, 28, 41]. El objetivo de estos medicamentos antimaláricos es inhibir enzimas como la DHFR (dihidrofolato reductasa) del parásito, responsable del crecimiento celular [3]. Los medicamentos como la pirimetamina y la sulfadoxina son los llamados antifolatos ya que su objetivo es bloquear las enzimas involucradas en la síntesis de folatos¹ como la DHFR [4].

A pesar de esto, por medio de la mutación en las cadenas que codifican para las enzimas involucradas en la síntesis de folatos, el parásito genera resistencia a los medicamentos [28]. Las mutaciones son errores en la replicación de secuencias de ADN y ARN durante la reproducción. Para el caso de la pirimetamina las mutaciones se realizan en los codones N511, C59R, S108N, y I164L del DHFR [14, 28]. Ya que tenemos cuatro mutaciones involucradas, los genotipos se identifican con cuatro dígitos que pueden ser ceros y unos representando si tiene o no la mutación. De esta manera, tenemos 16 genotipos posibles desde el silvestre (0000) hasta el de cuatro mutaciones (1111) que se encuentran en la figura 2.2. La vía mutacional representa el conjunto de genotipos en una estructura de origen y destino posible por mutación de cada uno.

Otro mecanismo para la generación de nuevos genotipos del parásito ocurre durante la reproducción sexual y se denomina recombinación genética. La recombinación genética produce un nuevo genotipo a partir de la combinación de dos genomas durante la reproducción sexual. A diferencia de la mutación, es necesario involucrar dos genotipos distintos para que se genere un nuevo genotipo. Para el caso de los genotipos relacionados con la resistencia a la *pirimatemina* existe un conjunto de posibilidades que da lugar a nuevos genotipos como lo es el ejemplo que se encuentra en la figura 2.3.

La utilización de un tratamiento con pirimetamina tiene una efectividad diferente dependiendo el genotipo del parásito del cual esté infectado el humano. La efectividad del medicamento se mide por medio del indicador IC50 que representa la cantidad de medicamento necesario para inhibir el 50 % del crecimiento celular. Para el caso de los genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina, los valores del IC50 se encuentran en la figura 2.4. Con el indicador IC50 es claro que es necesaria

¹folato: vitamina B encargada de la creación y mantenimiento de las células

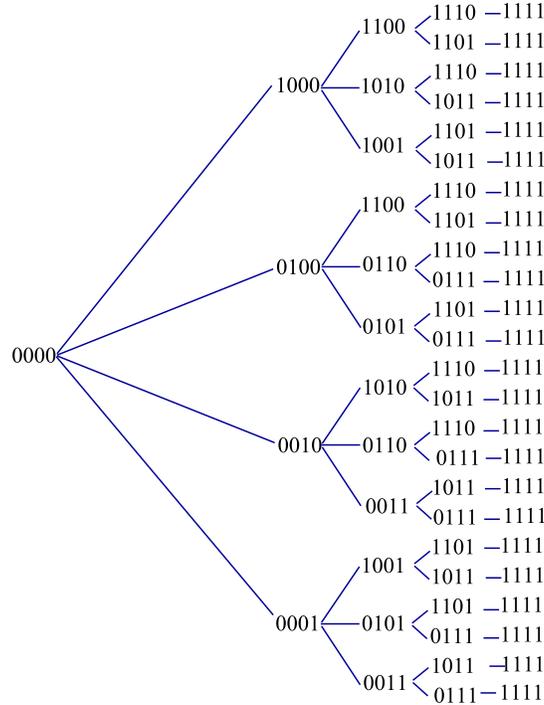


Figura 2.2: Vía mutacional de genotipos relacionados con el gen DHFR

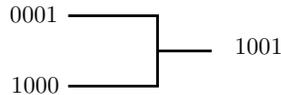


Figura 2.3: Recombinación entre los genotipos 1000 y 0001 para generar el genotipo 1001

una gran cantidad de medicamento para que el tratamiento sea efectivo en un humano infectado por el genotipo 1111.

Los genotipos con mutaciones en el DHFR se encuentran en diferentes frecuencias alrededor del mundo. Generalmente, en zonas de baja transmisión se encuentran mutantes del *Plasmodium falciparum* con tres y cuatro mutaciones en DHFR mientras que en alta transmisión se encuentran genotipos con solo dos o tres mutaciones en DHFR [28]. En zonas de baja transmisión como el sureste de Asia se reportan casos de alta resistencia a la pirimetamina y la sulfadoxina, debido a la generación de entre tres y cuatro mutaciones en las cadenas que codifican para DHFR del parásito *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, en zonas de alta transmisión como África generalmente no se generan más de tres mutaciones, aunque existe la presencia de tres y cuatro mutaciones originarias del sureste de Asia [37].

A pesar de que los genotipos con alta resistencia al medicamento tengan cierta ventaja en la población de parásitos, incurren en un costo por presentar esta propiedad. Este costo, es la reducción en la aptitud² lo que implica una reducción en la tasa de crecimiento celular. Sin embargo, algunas mutaciones son compensatorias y producen una mayor resistencia al medicamento y al mismo tiempo aumentan la aptitud[7, 28]. De esta manera, en un escenario en el que no se utilice medicamento, el

²La aptitud representa la tasa de crecimiento celular

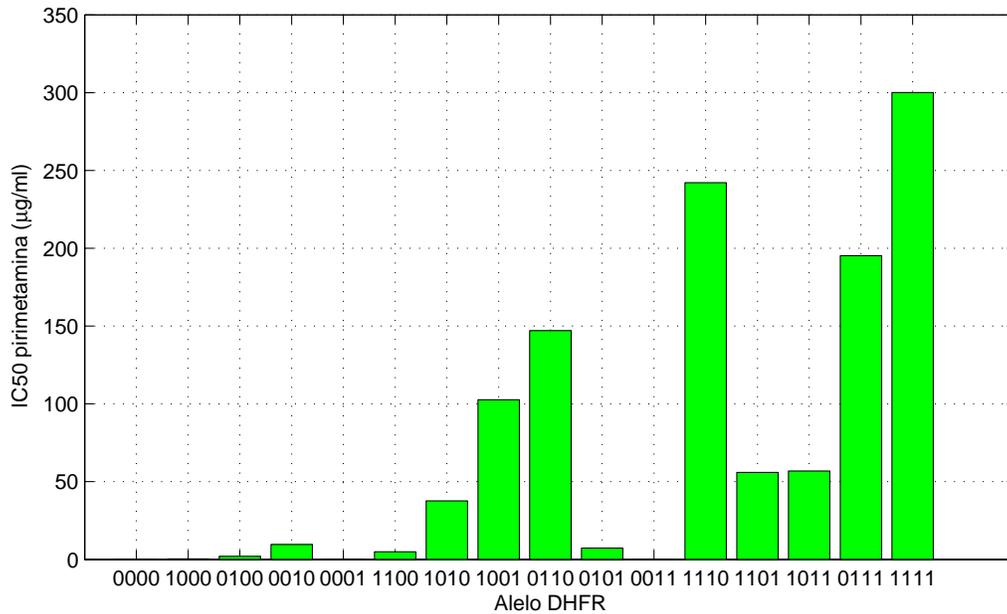


Figura 2.4: Valores del IC50 para los 16 genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina [28].

genotipo que prospera con mayor facilidad es el que tiene una mayor aptitud.

2.3 Modelamiento matemático en epidemiología

Modelos matemáticos de la malaria

El modelamiento matemático de transmisión de enfermedades como la malaria ha resuelto preguntas acerca del comportamiento de éstas. Antes de que existieran modelos de epidemias se preguntaba acerca del porque las epidemias crecían y en un intervalo de tiempo desaparecían sin infectar a toda la población. Estas preguntas fueron resueltas por modelos como el básico de Kermack-McKendrick y en el caso específico de la malaria por medio del modelo de Ross [6, 40].

Durante el siglo XX se desarrollaron dos importantes contribuciones para los modelos de malaria, el primero la descripción matemática realizada por Ross de la transmisión de la enfermedad y la estimación del número básico de reproducción realizada por Macdonald que es el número de infectados secundarios por el individuo cero [31]. En estos modelos se implementa un conjunto de ecuaciones diferenciales que representan humanos y mosquitos infectados y susceptibles a la enfermedad [27].

El análisis de modelos matemáticos de la malaria ha incluido la descripción de los parámetros y cómo afectan el comportamiento de la enfermedad en una población. Uno de los trabajos realizados fue el de Chitnis, Hyman y Cusing que realizaron un análisis de sensibilidad de los parámetros de la diseminación de la malaria en condiciones de alta y baja transmisión [10]. En dicho análisis, el objetivo fue establecer como la modificación de los parámetros epidemiológicos posibilitan disminuir la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, este modelo no incluye el efecto de la administración de medicamentos en la población.

Hastings desarrolló un modelo de la infección del parásito *Plasmodium* que involucró la resistencia a los medicamentos [24]. En este modelo se examinaron dos escenarios, poblaciones únicamente

con parásitos resistentes al medicamento y poblaciones con presencia de parásitos resistentes o no al medicamento. Entre los factores evaluados por Hastings se encuentran la frecuencia de parásitos resistentes en una población, la tasa de administración de medicamentos, la magnitud de la aplicación umbral en la que la resistencia no evoluciona, niveles de resistencia por genotipos del parásito, tiempo medio de efectividad del medicamento, tratamientos con combinaciones de medicamentos antifolatos, entre otros [24, 23, 46]. En el primer modelo de Hastings se llevo un enfoque genético pero en sus trabajos más recientes ha incluido factores epidemiológicos de la transmisión de la enfermedad con tratamientos con varios medicamentos simultáneamente [2]. Sin embargo, los modelos de Hastings han sido realizados sobre la base de una aproximación desde poblaciones genéticas y se han excluido dinámicas involucradas en los modelos epidemiológicos

Koella y Antia construyeron dos modelos matemáticos de la dinámica a la resistencia a medicamentos teniendo en cuenta tratamientos en una población y la posibilidad de superinfección [26]. Los modelos fueron realizados con base en el modelo de Macdonald de 1957, implementando tres ecuaciones diferenciales que miden la cantidad de humanos susceptibles, infectados y recuperados. Adicionalmente, Koella y Antia separaron el estado de humanos infectados en sensibles o no al medicamento y tratados o no por el medicamento. Finalmente, el segundo modelo se introdujo la superinfección que generó una nueva ecuación diferencial en la que es posible que un humano infectado sensible al medicamento sea infectado por un genotipo resistente del parásito. La importancia de los modelos de Koella y Antia radica, en la posibilidad de cuantificar el efecto que tiene la utilización de un medicamento donde existen parásitos resistentes, así como las condiciones de transmisión permiten que persistan varios genotipos. Sin embargo, únicamente se tuvo en cuenta una mutación que confiere resistencia al medicamento y algunos parámetros del modelo no fueron incluidos por falta de información.

A partir de los aportes de Hastings se generaron modelos computacionales enfocados en medir dinámicas involucradas en la resistencia a los medicamentos. Éste es el caso de los modelos desarrollados por Gatton y Cheng donde se describe la dinámica de la resistencia a la pirimetamina y la sulfadoxina, generadas por mutaciones en DHFR y DHPS (enzima dihidrofolato sintetasa). En estos modelos se concluye acerca del potencial de transmisión que tiene cada mutante del parásito que es el tiempo latente en el cual el huésped humano puede infectar mosquitos [18, 17, 23]. Dicho tiempo de infección ha sido una de las variables utilizadas en los modelos matemáticos de la malaria desde inicios del siglo XX pero gracias al modelo de Gatton y Cheng se tiene una aproximación al tiempo de infección de diferentes genotipos del parásito [?].

Descripción de algunos modelos matemáticos de la malaria

Modelo SIS

El modelo SIS representa dos estados posibles en una población: susceptibles S e infectados I. La red S-I-S muestra el paso de susceptible a infectado y luego de nuevo a susceptible como se describe en la figura 2.5. Las enfermedades modeladas bajo esta red son las que no confieren inmunidad después de la infección teniendo en cuenta que la tasa de infección depende del contacto entre individuos susceptibles e infectados como es el caso de una gripe común. Las ecuaciones del modelo se encuentran en la expresión 2-1 y la simulación se ilustra en la figura 2.6. Los parámetros γ y β representan la tasa de recuperación y la probabilidad de infección dado un contacto entre un individuo susceptible y un infectado respectivamente.

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \gamma I - \beta SI \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I\end{aligned}\tag{2.1}$$

El modelo SIS puede representar la dinámica de transmisión de la malaria. Ya que la malaria se transmite entre humanos y mosquitos es necesario tener estados en ambas poblaciones. En el caso de

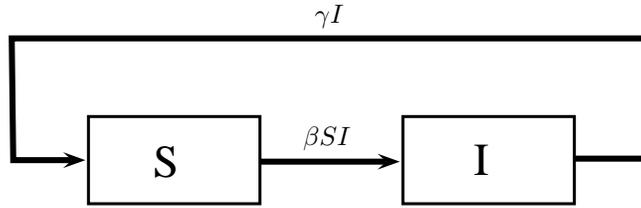


Figura 2.5: Estructura del modelo SIS

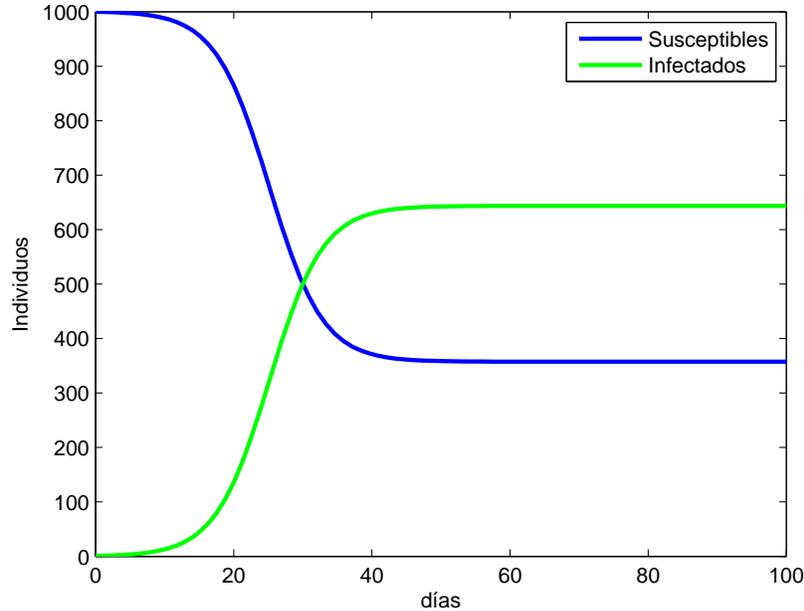


Figura 2.6: Simulación del modelo SIS, donde $S(0) = 1000$, $I(0) = 1$, $\beta = 0,00039$ y $\gamma = 0,1429$

los humanos, existe una división entre humanos susceptibles y humanos infectados en una red SIS, sin considerar la inmunidad conferida por la enfermedad. Por otro lado, en el caso de los mosquitos únicamente tenemos una red SI ya que el corto tiempo de vida del mosquito no permite una recuperación de la enfermedad. De esta manera la red completa de transmisión de la malaria para este caso se denomina SIS-SI.

Modelo de Ross-Macdonald

El modelo matemático de Ross involucra dos estados posibles: proporción de humanos infectados x y proporción de mosquitos infectados y . En este modelo, los humanos pasan a ser infectados por el contacto con mosquitos infectados como se describe en la figura 2.7. El complemento $1 - x$ representa la cantidad de humanos susceptibles que pasan a ser infectados y viceversa como en el modelo SIS. Por otro lado en el caso de los mosquitos susceptibles $1 - y$ pasan a ser infectados y luego mueren a una tasa v . Las ecuaciones se encuentran en la expresión 2-2.

La transmisión depende del valor de los parámetros q , a , p y c . El parámetro q representa la densidad de mosquitos por humano y el parámetro a representa la tasa de picadura por unidad de tiempo. Por otro lado, los parámetros p y c representan las probabilidades de que una picadura ori-

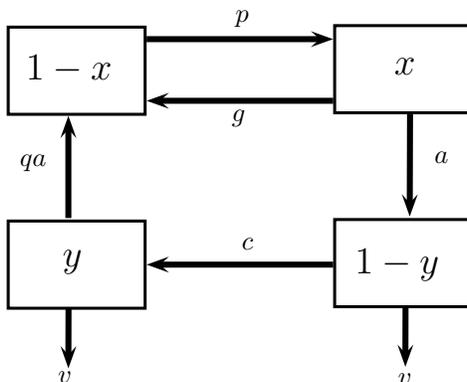


Figura 2.7: Estructura del modelo Ross-Macdonald

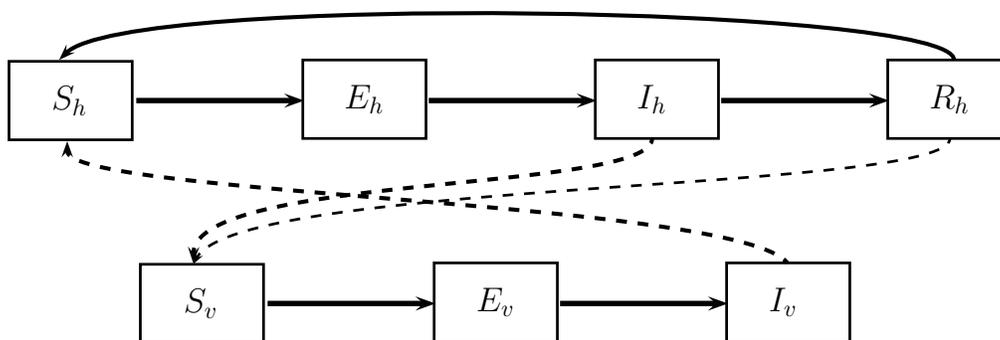


Figura 2.8: Estructura del modelo SEIRS-SEI

gine una infección en un humano y en un mosquito, respectivamente. Finalmente, el parámetro g representa la tasa de recuperación de humanos por unidad de tiempo. Con los parámetros del modelo Ross-Macdonald se establecieron indicadores que aún siguen siendo utilizados para medir el impacto de la enfermedad en zonas afectadas por la enfermedad.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= qap y(1-x) - gx \\ \dot{y} &= ac x(1-y) - vy \end{aligned} \tag{2.2}$$

El modelo Ross-Macdonald representa una red SIS en humanos y una red SI en mosquitos. Esta aproximación considera que no se genera inmunidad a la enfermedad en humanos y luego de la picadura, tanto humanos como mosquitos son capaces de transmitir la enfermedad. La red utilizada en este modelo es la base para los modelos realizados desde mediados del siglo XX hasta nuestros días.

Modelo SEIRS-SEI

Este modelo representa una red de SEIRS estados en humanos y SEI estados en humanos. El estado E representa los individuos expuestos que están infectados pero aún no pueden transmitir el parásito. Por otro lado el estado R representa los humanos recuperados considerando un periodo de inmunidad. En la figura 2.8 se describe la estructura del modelo donde los subíndices h y v representan los estados en humanos h y en mosquitos v . Las ecuaciones 2-3 fueron propuestas por Chitnis, Cushing y Hyman [9].

Tabla 2.1: Parámetros modelo SEIRS-SEI

Λ :	Tasa de inmigración. Humanos x tiempo ⁻¹
ψ_h	Tasa de nacimientos de humanos. Tiempo ⁻¹
ψ_v	Tasa de nacimientos en mosquitos. Tiempo ⁻¹
σ_v	Número de veces que un mosquito pica por unidad de tiempo (función del ciclo gonotrófico del mosquito). Tiempo ⁻¹
σ_h	Número de picaduras que puede tener un humano por unidad de tiempo (función del área expuesta). Tiempo ⁻¹
β_{hv}	Probabilidad de transmisión de infección de un mosquito infectado a un humano susceptible
β_{vh}	Probabilidad de transmisión de un humano infectado a un mosquito susceptible
$\tilde{\beta}_{vh}$	Probabilidad de transmisión de un humano recuperado a un mosquito susceptible
ν_h	$1/\nu_h$ es el tiempo promedio de latencia en humanos. Tiempo ⁻¹
ν_v	$1/\nu_v$ es el tiempo promedio de latencia en mosquitos. Tiempo ⁻¹
γ_h	Tasa de recuperación de humanos infectados. Tiempo ⁻¹
δ_h	Tasa de muerte inducida por la enfermedad en humanos
ρ_h	Tasa de pérdida de inmunidad en humanos. Tiempo ⁻¹
μ_{1h}	Tasa de muerte independiente de la densidad de población en humanos. Tiempo ⁻¹
μ_{2h}	Tasa de muerte dependiente de la densidad de población en humanos. Tiempo ⁻¹
μ_{1v}	Tasa de muerte independiente de la densidad de población en mosquitos. Tiempo ⁻¹
μ_{2v}	Tasa de muerte dependiente de la densidad de población en mosquitos. Tiempo ⁻¹

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_h &= \Lambda_h + \psi_h N_h + \rho_h R_h - \lambda_h(t) S_h - f_h(N_h) S_h \\
 \dot{E}_h &= \lambda_h(t) S_h - \nu_h E_h - f_h(N_h) E_h \\
 \dot{I}_h &= \nu_h E_h - \gamma_h I_h - f_h(N_h) I_h - \delta_h I_h \\
 \dot{R}_h &= \gamma_h I_h - \rho_h R_h - f_h(N_h) R_h \\
 \dot{S}_v &= \psi_v N_v - \lambda_v(t) S_v - f_v(N_v) S_v \\
 \dot{E}_v &= \lambda_v(t) S_v - \nu_v E_v - f_v(N_v) E_v \\
 \dot{I}_v &= \nu_v E_v - f_v(N_v) I_v
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Donde $N_h = S_h + E_h + I_h + R_h$, $N_v = S_v + E_v + I_v$ y

$$\begin{aligned}
 f_h(N_h) &= \mu_{1h} + \mu_{2h} N_h \\
 f_v(N_v) &= \mu_{1v} + \mu_{2v} N_v \\
 \lambda_h &= \frac{\sigma_v N_v \sigma_h}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \beta_{hv} \frac{I_v}{N_v} \\
 \lambda_v &= \frac{\sigma_v \sigma_h N_h}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \left(\beta_{vh} \frac{I_h}{N_h} + \tilde{\beta}_{vh} \frac{R_h}{N_h} \right)
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

En este modelo se consideran tasas de natalidad y muerte tanto en humanos como en mosquitos haciendo que los tamaños de las poblaciones de humanos N_h y mosquitos N_v varíen en tiempo. Los parámetros de este modelo se encuentran descritos en el tabla 2.1. Adicionalmente, en este modelo se investigarán parámetros que varían en condiciones de baja, media y alta transmisión de la enfermedad.

En este modelo el tiempo de los humanos en el estado recuperado R es mayor que en estado infectado. Por esta razón, en estado estacionario la mayoría de los humanos pertenecerán al estado recuperado, así como se describe en la figura 2.9. Por otro lado, en el caso de los humanos, la cantidad de individuos en estado expuesto es insignificante al lado de los demás estados. Por otro lado en el caso de los mosquitos, la cantidad de individuos expuestos e infectados tiende a ser iguales.

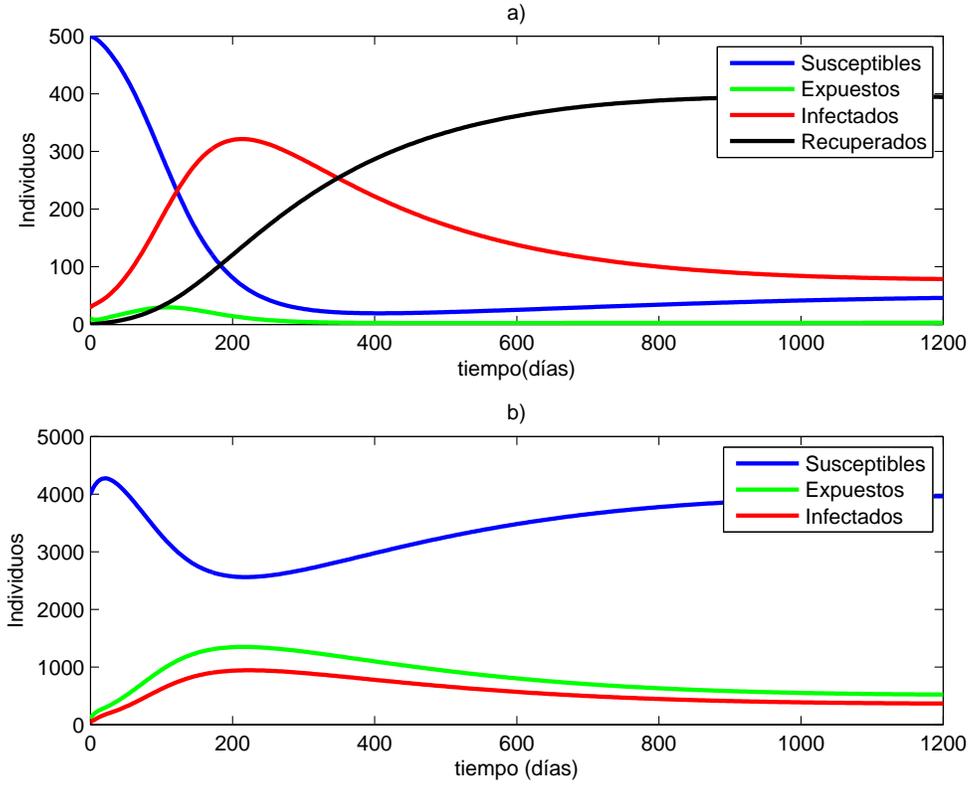


Figura 2.9: Simulación del modelo SEIRS-SEI donde la figura a) es la población de humanos y b) la población de mosquitos. Las condiciones iniciales son $S_h = 500$, $E_h = 10$, $I_h = 30$, $R_h = 0$, $S_v = 4000$, $E_v = 1000$ e $I_v = 50$

Modelo de Koella y Antia

El modelo de Koella y Antia extendió un modelo SIR-SEI dividiendo el compartimiento de humanos infectados para involucrar estados que representaran la resistencia a un medicamento [26]. Este estado ha sido dividido en infectados sensibles S al tratamiento (y_{SU} y y_{ST}) teniendo en cuenta si son tratados T o no U e infectados con parásitos resistentes R al tratamiento como se describe en la figura 2.10. Adicionalmente, el modelo considera la utilización de un medicamento en una proporción de tratados f y una proporción de no tratados $(1 - f)$. Con esta aproximación es posible evaluar la variación entre sensibles o resistentes al medicamento bajo el efecto de cambios en la cobertura del medicamento f

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \delta - \delta x - (h_S + h_R)x - \rho z \\
 y_{ST} &= f h_S x - (r_{ST} + \delta) y_{ST} \\
 y_{SU} &= (1 - f) h_S x - (r_{SU} + \delta) y_{SU} \\
 y_R &= h_R x - (r_R + \delta) y_R \\
 \dot{z} &= r_{ST} y_{ST} + r_{SU} y_{SU} + r_R y_R - (\rho + \delta) z
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Las ecuaciones del modelo Koella y Antia se describen en la expresión 2-5. El parámetro δ representa la tasa de natalidad y mortalidad de humanos, ρ representa la tasa de pérdida de inmunidad. Por otro lado, la transmisión de la enfermedad depende de las tasas de inoculación h para sensibles h_S y resistentes h_R . Finalmente, el parámetros r representa la tasa de progresión del estado infectado por sensible y tratado y_{ST} , sensible y no tratado y_{SU} y resistente y_R . Las tasas de progresión r representan

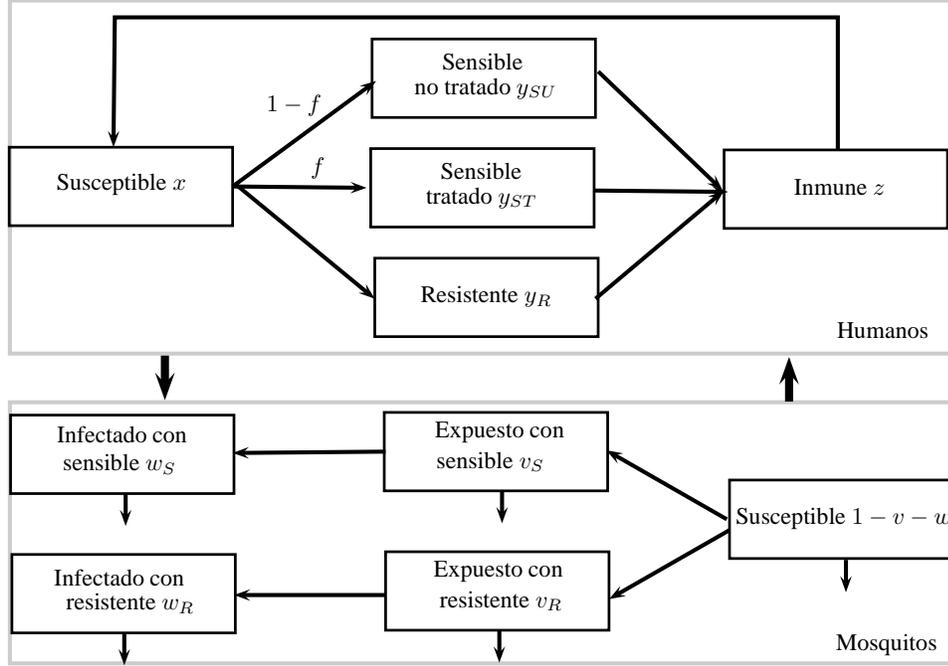


Figura 2.10: Estructura del modelo de Koella y Antia

la principal diferencia entre los humanos infectados y donde los valores de r son:

$$r_{SU} < r_R < r_{ST} \quad (2.6)$$

Es natural pensar que la tasa de progresión de sensibles y tratados r_{ST} es mayor que las demás, ya que el tratamiento hace que los humanos se recuperen rápidamente. Sin embargo, la desigualdad $r_{SU} < r_R$ muestra que en ausencia del medicamento, los infectados por parásitos resistentes y_R se recuperan en menor tiempo que un infectado por un parásito sensible lo que demuestra que se consideró un costo por la resistencia. De esta manera, con la utilización del medicamento $y_R > y_{ST}$ y por otro lado, sin la utilización del medicamento $y_R < y_{SU}$. Así, el modelo sugiere la variación del valor del parámetro f para detener la diseminación de la resistencia y mantener la efectividad del medicamento.

2.4 Resumen

En este capítulo se realizó una descripción general de la malaria, incluyendo el panorama mundial, forma de transmisión y medidas de control utilizadas. Por otro lado, se realizó una reseña del impacto generado por la resistencia a los medicamentos, en especial de la pirimetamina. Se describieron los mecanismos de mutación y la recombinación genética por medio de los cuales el parásito *Plasmodium falciparum* se vuelve resistente. Finalmente, se enunciaron algunos modelos epidemiológicos relacionados con la enfermedad mostrando en forma más detallada las ecuaciones de los modelos: SIS, Ross-Macdonald, SEIRS-SEI y el de Koella y Antia.

Capítulo 3

Descripción del modelo matemático de generación de cepas resistentes a medicamentos del parásito *Plasmodium falciparum*

En este capítulo se presenta la descripción del modelo matemático de la aparición de cepas resistentes a medicamentos del parásito *Plasmodium falciparum*, desarrollado en esta tesis. En el presente capítulo, se describe la construcción del modelo matemático en ecuaciones diferenciales ordinarias, desde una estructura dividida en poblaciones de parásitos que se encuentran en humanos y en mosquitos. Luego de enunciar las ecuaciones del modelo, se realizará una descripción de los parámetros utilizados, enunciando los valores seleccionados en condiciones de baja y alta transmisión.

3.1 Estructura del modelo

El modelo propuesto tiene como objetivo mostrar la dinámica de la acción de un medicamento en una población de parásitos. En zonas donde la malaria es endémica, existe diversidad genética del parásito *Plasmodium* dada por el proceso evolutivo. Uno de los factores que determina la diversidad genética de la población es la utilización de medicamentos antimaláricos que actúan disminuyendo las poblaciones de los parásitos susceptibles a éstos. No obstante, existen genotipos del parásito resistentes, los cuales prosperan por medio de la selección generada por el uso de medicamentos. Por esta razón, es de vital interés modelar este fenómeno para mejorar la utilización de los medicamentos antimaláricos. Ya que tenemos poblaciones de parásito en competencia, el modelo representa la proporción de cada genotipo del parásito.

Para cuantificar los tamaños de las poblaciones de parásitos es necesario tener en cuenta las etapas del ciclo de vida. En cada una de estas etapas tenemos densidades de población diferentes que tienen un crecimiento asociado a su naturaleza asexual o sexual. En la etapa asexual en el humano, la mayor cantidad de parásitos corresponden a la fase sanguínea y por esta razón, consideramos medir únicamente esta cantidad. Por otro lado en la etapa sexual, los parásitos a medir en el modelo son los esporozoítos ya que se encuentran en una mayor cantidad que otras formas del parásito y la transmisión depende de su desarrollo.

La estructura del modelo representa la interacción de n poblaciones de parásitos en humanos y en mosquitos como se describe en la figura 3.1. Al igual que los modelos epidemiológicos tradicionales, existe una interacción entre humanos y mosquitos pero no se expresan explícitamente en la estructura, aunque su medición es necesaria ya que el número de casos de la enfermedad están relacionados con el crecimiento de las poblaciones de parásitos. Por otro lado, las flechas indicadas entre los parásitos

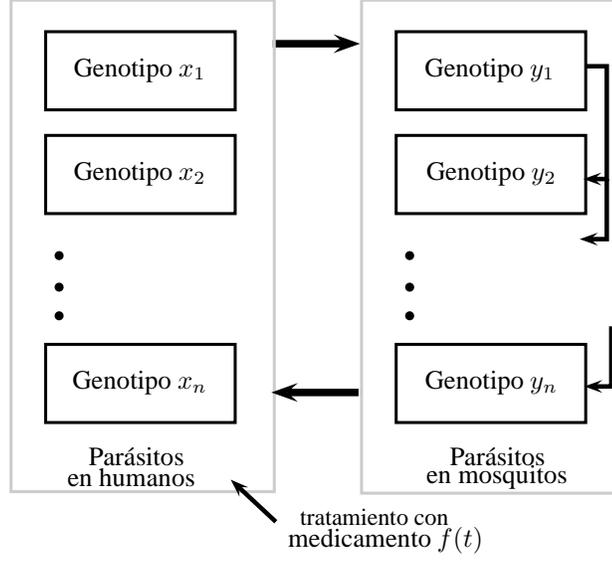


Figura 3.1: Estructura del modelo

en mosquitos y_i muestran la posibilidad de generación de un genotipo por mutación o recombinación genética ya que son procesos que ocurren durante la fase sexual del ciclo de vida. Adicionalmente, en las poblaciones de parásitos en humanos se integra la utilización del tratamiento con medicamento $f(t)$ que representa una proporción de humanos tratados con el medicamento por unidad de tiempo.

Además de medir la población de parásitos en el modelo, es necesario medir la cantidad de humanos y mosquitos susceptibles e infectados para representar la dinámica de la transmisión de la enfermedad. Para medir la cantidad de individuos se tomaron cantidades promedio de parásitos por humano y mosquito infectado lo que permite cuantificar la cantidad de contactos y así determinar el crecimiento de las poblaciones de parásito por transmisión y el decrecimiento asociado a la recuperación en los humanos y la tasa de muerte de los mosquitos. Adicionalmente, esta aproximación asocia las poblaciones de humanos y mosquitos como un espacio disponible para el desarrollo del parásito.

Las ecuaciones del modelo para los parásitos en humanos por genotipo x_i se encuentran en la expresión 3-1 y para los parásitos en mosquitos se encuentran en la expresión 3-2. En el caso de la expresión 3-1, las ecuaciones para parásitos en humanos x_i tienen la misma estructura para los n genotipos. Por otro lado en el caso de las ecuaciones del parásito en mosquitos, la expresión puede variar la cantidad de términos dependiendo de las posibilidades de ser generados por recombinación y mutación. La descripción de cada uno de los términos se presenta en la sección 3.4 de este capítulo.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= T_h \gamma \left(N_h - \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{c_h} \right) \frac{y_1}{c_v} c_h - \frac{x_1}{t_1} [1 - f(t)] - \frac{x_1}{t_1(1-b_1)} f(t) \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_n}{dt} &= T_h \gamma \left(N_h - \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{c_h} \right) \frac{y_n}{c_v} c_h - \frac{x_n}{t_n} [1 - f(t)] - \frac{x_n}{t_n(1-b_n)} f(t)
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dt} &= T_h \left(N_v - \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{c_v} \right) \frac{x_1}{c_h} c_v + \kappa \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \zeta_{jki} y_j y_k + \rho \sum_{j \neq i}^n \lambda_{ji} y_j - \kappa y_1 \sum_{j \neq i}^n y_j \\
 &\quad - \rho y_1 - \mu y_1 \\
 &\vdots \\
 \frac{dy_n}{dt} &= T_h \left(N_v - \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{c_v} \right) \frac{x_n}{c_h} c_v + \kappa \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \zeta_{jki} y_j y_k + \rho \sum_{j \neq i}^n \lambda_{ji} y_j - \kappa y_n \sum_{j \neq i}^n y_j \\
 &\quad - \rho y_n - \mu y_n
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Parásitos en humanos por genotipo x_i

Generalmente, en los humanos es posible medir la parasitemia desarrollada en la sangre [29, 21]. El nivel de parasitemia en la fase sanguínea representa la concentración de merozoítos medidos en parásitos por μl de sangre, en un humano infectado por malaria. Las mediciones de concentración de parásitos son utilizadas generalmente en modelos que describen el comportamiento del parásito dentro de un huésped humano ya que representan una medida del desarrollo de la enfermedad que puede ser muestreada. Sin embargo, la concentración de parásitos por μl de sangre no es una medida utilizada en modelos que consideran una población de humanos.

Para medir la cantidad de parásitos en una población de humanos utilizamos una cantidad promedio de parásitos por huésped multiplicada por el número de humanos infectados. Aunque un humano infectado con la enfermedad tiene distintas cantidades de parásitos en el tiempo, se ha generalizado una cantidad esperada de parásitos por humano. Esta cantidad de parásitos se obtiene multiplicando la concentración promedio de parásitos por μl de sangre y una cantidad en litros de sangre en promedio por humano.

Parásitos en mosquitos por genotipo y_i

Dentro del mosquito se realiza la fase sexual del desarrollo del parásito desde los gametocitos hasta los esporozoítos. Desde que el mosquito es infectado transcurren alrededor de 13 días para que los esporozoítos se desarrollen y lleguen a las glándulas salivales del mosquito. Después de generarse los esporozoítos, el mosquito en promedio tiene siete días para transmitirlo [25].

Los parásitos medidos en el modelo en mosquitos son la cantidad de esporozoítos que se encuentran en las glándulas salivales. Se consideró cuantificar únicamente la cantidad de esporozoítos ya que representan la mayor densidad de parásitos en mosquitos y son la forma del parásito transmitida. Por otro lado, existen estudios que describen la cantidad de esporozoítos que se pueden desarrollar en un mosquito *Anopheles*. Para establecer esta cantidad de esporozoítos el modelo supone que todos los mosquitos tienen la misma cantidad de parásitos cuando están infectados. Así, la variable de estado de parásitos en mosquitos es la cantidad de esporozoítos del genotipo i en la población.

3.2 Modelamiento matemático del parásito en humanos

Para modelar el comportamiento de la población de parásitos en humanos, es necesario establecer las características que posibilitan el aumento y la disminución del tamaño de la población de parásitos como se describe en la expresión 3-3. En esta expresión, el primer término representa el aumento de la población de parásitos por la transmisión entre mosquitos infectados y humanos susceptibles. Por otro lado, la disminución de la población de parásitos depende de la recuperación de los humanos infectados por la enfermedad.

$$\frac{dx_i}{dt} = \underbrace{T_h \gamma \left(N_h - \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{c_h} \right) \frac{y_i}{c_v} c_h}_{\text{Transmisión}} - \underbrace{\left(\frac{x_i}{t_i} [1 - f(t)] + \frac{x_i}{t_i (1 - b_i)} f(t) \right)}_{\text{Recuperación}} \quad (3.3)$$

donde $i = 1, 2, \dots, n$ genotipos del parásito

El término de transmisión fue construido teniendo en cuenta un modelo *SIS* – *SI* donde el número de casos en humanos aumenta a una tasa de α *h. susceptibles* \times *m. infectados* y para convertirlo en parásitos se multiplica por la cantidad promedio de parásitos por humano c_h . Inicialmente las constantes T_h y γ se homologan al parámetro α y representan la probabilidad de transmisión dependiente del número de picaduras y la probabilidad dependiente de la inmunidad en la población de humanos y su producto es una probabilidad en la que intervienen los dos fenómenos. Por otro lado, los humanos susceptibles son la cantidad total de humanos N_h menos los que se encuentran infectados. Los humanos infectados por genotipo i se calculan tomando x_i dividido en la cantidad promedio de parásitos

por humano c_h . Así, los humanos susceptibles expresados en el término de transmisión de la expresión 3-3 se encuentran aislados en la expresión 3-4,

$$\text{Humanos susceptibles} = N_h - \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{c_h} \quad (3.4)$$

donde $\sum_{i=1}^n x_i/c_h$ representa a los infectados por todos los genotipos. Finalmente, para calcular la cantidad de mosquitos infectados por genotipo del parásito, se divide la cantidad de parásitos por genotipo en mosquitos y_i en la cantidad promedio de parásitos por mosquito c_m para completar el término de transmisión que se encuentra en la expresión 3-5.

$$\text{Transmisión} = T_h \gamma \left(N_h - \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{c_h} \right) \frac{y_i}{c_m} c_h \quad (3.5)$$

Después de la transmisión del parásito, éste prospera en el huésped humano hasta que éste se recupera de la enfermedad. La tasa de recuperación de humanos representa también el decrecimiento de la población de parásitos y por esta razón se resta este término en la expresión 3-3. Así, el tiempo de duración de los parásitos en humanos x_i depende de tiempo de recuperación del humano infectado por genotipo t_i [17]. Por ejemplo, si un genotipo del parásito tiene un mayor aptitud, el tiempo de recuperación de un humano t_i con este parásito es mayor que el de un humano infectado con un genotipo del parásito con un aptitud menor. Sin embargo, el tiempo de recuperación de un humano depende adicionalmente de la administración de un tratamiento con medicamento [23].

$$\text{Recuperación} = \frac{x_i}{t_i} [1 - f(t)] + \frac{x_i}{t_i(1 - b_i)} f(t) \quad (3.6)$$

Como se describe en la expresión 3-5 la recuperación está compuesta por dos términos. El primer término $\frac{x_i}{t_i} [1 - f(t)]$ representa la tasa de desaparición de los parásitos que no han sido tratados por el medicamento. Por otro lado, el término $\frac{x_i}{t_i(1 - b_i)} f(t)$ es la tasa de desaparición cuando se utiliza el medicamento en la población. El parámetro b_i representa la susceptibilidad del genotipo del parásito al medicamento y su valor se encuentra entre cero y uno. Cabe agregar que $f(t)$ es la cobertura en el tiempo del medicamento en proporción de humanos en la población que está en tratamiento. En ausencia de medicamento en la población ($f(t) = 0$) la tasa de recuperación depende únicamente del primer término de la ecuación 3-5, mientras si existe una cobertura total del medicamento ($f(t) = 1$) la tasa de recuperación depende únicamente del segundo término. Así, la tasa de recuperación es una ponderación de tasas con y sin medicamento que determina la velocidad con la cual la población de parásito desaparece.

3.3 Modelamiento matemático de parásitos en mosquitos

En el caso de los parásitos en mosquitos y_i el crecimiento y desaparición incluye otras dinámicas no abarcadas en la ecuación para parásitos en humanos por genotipo x_i por ser parte del ciclo de reproducción sexual del parásito. Al igual que en los parásitos en humanos el crecimiento en la población de parásitos en mosquitos depende de la transmisión. Adicionalmente, el crecimiento en la población de parásitos en mosquitos se realiza también por medio de la recombinación y la mutación de otros genotipos del parásito. Por otro lado, la desaparición depende del tiempo de vida del parásito en el mosquito y de la tasa de mutación y recombinación a otro genotipo. La ecuación diferencial 3-7 describe el crecimiento y decrecimiento del tamaño de la población del parásito en mosquitos por genotipo en el tiempo.

$$\begin{aligned}
\frac{dy_i}{dt} = & \underbrace{T_h \left(N_v - \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{c_v} \right) \frac{x_i}{c_h} c_v}_{\text{Transmisión}} + \underbrace{\kappa \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \zeta_{jki} y_j y_k}_{\text{Recombinación}} + \underbrace{\rho \sum_{j \neq i}^n \lambda_{ji} y_j}_{\text{Mutación}} - \underbrace{\kappa y_i \sum_{j \neq i}^n y_j}_{\text{Recombinación a otro}} \\
& - \underbrace{\rho y_i}_{\text{Mutación a otro}} - \underbrace{\mu y_i}_{\text{Tasa de muerte}}
\end{aligned} \tag{3.7}$$

donde $i = 1, 2, \dots, n$ genotipos del parásito

Al igual que el parásito en humanos por genotipo x_i el crecimiento de parásitos en mosquitos es proporcional a la transmisión dada por una red $SIS-SI$ donde se representa por $b m. susceptibles h. infectados$ multiplicada por el número de parásitos promedio por mosquito c_m . La transmisión en este caso es de humanos infectados por determinado genotipo a mosquitos susceptibles y por lo tanto es necesario calcular el número de estos individuos. Inicialmente el número de mosquitos infectados por determinado genotipo es igual a la cantidad de parásitos del genotipo y_i dividido en la cantidad promedio de parásitos por mosquitos c_m . Finalmente, la cantidad de mosquitos susceptibles es igual a la cantidad total de mosquitos N_v menos los mosquitos que están infectados por todos los genotipos, como se describe en la ecuación 3-8.

$$\text{Mosquitos susceptibles} = N_v - \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{c_m} \tag{3.8}$$

El parámetro T_v resume la probabilidad de que un mosquito sea infectado teniendo en cuenta la cantidad de picaduras por unidad de tiempo, los tamaños de la población de humanos y mosquitos y la probabilidad de contacto. Finalmente, el término de transmisión es multiplicado por la cantidad promedio de parásitos por mosquito c_m asumiendo que dada una infección de un mosquito, éste desarrolla una cantidad promedio de parásito.

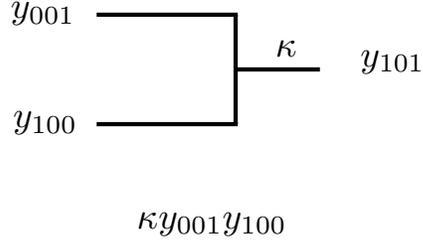
$$\text{Transmisión} = T_v \left(N_v - \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{c_m} \right) \frac{x_i}{c_h} c_m \tag{3.9}$$

La recombinación genética puede aumentar la población del parásito si proviene de genotipos anteriores y disminuirla si este genotipo se recombina para producir un nuevo genotipo. La generación de un genotipo por recombinación se produce de dos genotipos anteriores a éste, lo que depende de la probabilidad de recombinación κ . Si la recombinación se realiza de un genotipo i hacia otro j , decrece la población del parásito de genotipo i . Sin embargo, un genotipo del parásito se puede recombinar con todos los demás, inclusive aumentando su propia población con un genotipo j que presente alguna de las mutaciones del genotipo i y por esto la expresión de recombinación es una sumatoria de combinaciones de y_j y y_k . Por otro lado, la recombinación hacia otro genotipo es el contacto del genotipo y_i con los demás genotipos y_j diferentes de y_i . El parámetro ζ_{jki} representa una variable binaria que determina si por recombinación de los parásitos de genotipo j y k se genera o no el genotipo i .

$$\text{Recombinación} - \text{Recombinación hacia otro} = \kappa \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \zeta_{jki} y_j y_k - \kappa y_i \sum_{j \neq i}^n y_j \tag{3.10}$$

En la figura 3.2 se encuentra un ejemplo de cómo la recombinación de dos genotipos produce un nuevo genotipo. La población de y_{101} aumenta en una tasa $\kappa y_{001} y_{100} y_{001}$, donde $\zeta_{001-100-101} = 1$ dado que existe la posibilidad de recombinación. Por otro lado, las poblaciones de y_{001} y y_{100} se reducen en una tasa $\kappa y_{001} y_{100}$ cada una.

En algunas condiciones de transmisión la probabilidad de recombinación es casi nula y por lo tanto el peso de la generación de nuevos genotipos recae sobre la mutación que se encuentra en la expresión 3-11. Para el modelo la probabilidad de mutación ρ es la misma en todas las condiciones de transmisión ya que representa un evento aleatorio con cierta probabilidad de éxito. El crecimiento de



Donde $\zeta_{001-100-101} = 1$

Figura 3.2: Recombinación de y_{001} y y_{100} hacia y_{101} .

Tabla 3.1: Tamaños de la población

	Baja transmisión	Alta transmisión
N_h	623	540
N_v	2435	4150

la población de un genotipo del parásito i depende de si éste puede ser generado por la mutación de un genotipo del parásito j . Por esta razón el parámetro λ_{ji} representa la probabilidad de mutación del genotipo j al genotipo i dado que la mutación ocurre.

$$\text{Mutación} - \text{Mutación a otro} = \rho \sum_{j \neq i}^n \lambda_{ji} y_j - \rho y_i \quad (3.11)$$

Finalmente, la tasa de muerte del parásito en mosquitos por genotipo y_i depende del tiempo de vida del mosquito en la expresión μy_i . Los esporozoítos que llegan a las glándulas salivales del mosquito y no son transmitidos a un huésped humano, mueren cuando el mosquito muere [33].

3.4 Parámetros

En la sección de parámetros vamos a definir el significado de cada uno de estos separándolos en variables y constantes. Los parámetros variables son los que tienen valores diferentes dependiendo de las condiciones de transmisión. Por otro lado, los parámetros constantes mantienen su valor en cualquier condición de transmisión.

Parámetros variables en baja y alta transmisión

Estos parámetros corresponden a las probabilidades de transmisión de la enfermedad T_h y T_v junto con los tamaños de la población de humanos y mosquitos N_h y N_v , respectivamente [10]. Adicionalmente, se describen los parámetros de inmunidad en la población de humanos γ y de probabilidad de recombinación κ .

- **Tamaños de la población N_h y N_v :** para realizar las simulaciones se tomaron como condiciones iniciales las evaluadas por Chitnis en sus modelos. El tamaño de la población de humanos N_h y el tamaño de la población de mosquitos N_v varían con respecto a las condiciones de transmisión como se describe en la tabla 3.1, donde existe una proporción mayor de mosquitos por cada humano en condiciones de alta transmisión.
- **Probabilidades de transmisión T_h y T_v :** los valores de T_h y T_v corresponden a la tasa entomológica de transmisión dependientes del número de picaduras, probabilidad de éxito y el

Tabla 3.2: Parámetros relacionados con las probabilidades de transmisión

Parámetro	Descripción	Baja transmisión	Alta transmisión
σ_h	Número promedio de picaduras que un humano puede tener por unidad de tiempo (tiempo ⁻¹)	4.3	19
σ_v	Número promedio de veces que un mosquito pica un humano por unidad de tiempo (tiempo ⁻¹)	0.33	0.5
b_{hv}	Probabilidad de transmisión de un mosquito infectado a un humano susceptible	0.022	0.022
b_{vh}	Probabilidad de transmisión de un humano infectado a un mosquito susceptible	0.24	0.48

tamaño de la población. Los parámetros de los cuales dependen T_h y T_v se encuentran descritos en las ecuaciones 3-12 y 3-13.

$$T_h = \frac{\sigma_v \sigma_h b_{hv}}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \quad (3.12)$$

$$T_v = \frac{\sigma_v \sigma_h b_{vh}}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \quad (3.13)$$

Los valores de y descripciones de los parámetros involucrados se encuentran en la tabla 3.2 [10].

- **Probabilidad dependiente de la inmunidad en la población γ :** el tiempo de exposición a la malaria de una población hace que se genere inmunidad en la población, disminuyendo el número de casos [20]. En condiciones de alta transmisión la población posee una respuesta inmune superior a poblaciones en baja transmisión por la exposición. Según los modelos en agentes realizados por Gu, las prevalencias¹ disminuyen a valores entre el 55 % y 30 %. Por esta razón por medio de simulaciones, aproximamos las prevalencias a estos valores utilizando unos valores de $\gamma = 0,34$ en baja transmisión y $\gamma = 0,075$ en alta transmisión.
- **Tasa de recombinación κ :** la probabilidad de recombinación representa la posibilidad de encuentro de dos parásitos de diferente genotipo para que generen otro por recombinación genética. El valor del parámetro $\kappa = 0$ en baja transmisión ya que es poco probable encontrar individuos con infecciones múltiples. Por otro lado, en alta transmisión se varió entre 10^{-10} y 10^{-6} ajustándolo por medio de simulaciones donde se ven cambios en la prevalencia asociados a este valor únicamente cuando existe una cobertura del medicamento.

Parámetros constantes en baja y alta transmisión

- **Tasa de muerte de mosquitos μ :** el valor ha sido tomado del estudio de la interacción entre el mosquito *Anopheles* y el parásito *P. falciparum* donde se miden las densidades de población de cada etapa sexual del parásito durante el tiempo de vida del mosquito [25]. El tiempo de vida promedio enueciado es de 20 días y por lo tanto la tasa de muerte es $\mu = 1/20$.
- **Cantidad promedio de parásitos por humano infectado c_h :** la parasitemia en malaria es medida por la cantidad de parásitos por μl de sangre. Las personas infectadas pueden tener niveles de parasitemia entre cientos y millones de parásitos, donde niveles superiores a $10.000/\mu l$ son considerados severos [47]. Los niveles normales de parasitemia son cercanos a $10.000/\mu l$

¹Prevalencia: Cantidad de casos por unidad de tiempo

Tabla 3.3: Tiempos de infección y susceptibilidad al medicamento [28]

Genotipo	Tasa de crecimiento (aptitud)	MIC	t_i (días)	b_i
0000	1.002	75	282	0.94
1000	1.102	25	310.2	0.99
0100	1.193	50	338.4	0.96
0010	1.102	150	310.2	0.87
0001	0.969	75	270.72	0.94
1100	1.822	425	366.6	0.61
1010	0.794	800	225.6	0.26
1001	1.262	800	366.6	0.26
0110	1.149	850	321.48	0.22
0101	1.554	550	423	0.5
0011	0.170	25	32.994	0.99
1110	1.429	950	402.978	0.12
1101	1.285	350	362.37	0.69
1011	0.651	325	183.582	0.71
0111	1.274	850	359.268	0.22
1111	0.860	975	242.52	0.1

y para efectos del modelo tomamos un valor de $8000/\mu\text{l}$ [5]. Finalmente, considerando que un humano en promedio tiene 5l de sangre, lo que finalmente genera un valor $c_h = 4 \times 10^{10}$ parásitos en una persona infectada.

- **Cantidad promedio de parásitos por mosquito infectado c_m :** un mosquito en promedio vive 20 días y si es infectado por malaria, tiene la capacidad de infectar hasta 13 días después de la transmisión del parásito. Esta capacidad de transmitir el parásito, se lleva a cabo cuando los esporozoítos son liberados en glándulas salivales. Un mosquito tiene entre 8000 y 4000 esporozoítos en las glándulas salivales durante 7 días aproximadamente [25]. Haciendo un promedio ponderado de los esporozoítos durante los 20 días de infección tomando como promedio 6000 en los últimos siete días el valor de c_m se describe en la expresión 3-14.

$$c_m = \frac{13 d \times 0 \text{ parásitos} + 7 d \times 6000 \text{ parásitos}}{20d} = 2100 \text{ parásitos} \quad (3.14)$$

- **Tiempo de recuperación de un humano por genotipo t_i :** representa el tiempo en el cual un humano infectado se recupera de la infección en ausencia del medicamento. Se consideró que éste tiempo es proporcional a la aptitud por cada genotipo y para efectos de simulación, se tomaron los valores generados para 16 genotipos relacionados con 4 mutaciones involucradas en la resistencia a la pirimetamina [28]. El valor inicial es de 282 días que corresponde al genotipo silvestre como se describe en la tabla 3.3.
- **Susceptibilidad al medicamento por genotipo b_i :** La susceptibilidad al medicamento representa el porcentaje de decrecimiento en la población de parásitos por genotipo al utilizar el medicamento. Los valores a utilizar son inversamente proporcionales a los índices MIC ⁽²⁾ de 16 genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina [28]. Los valores de b_i se describen en la tabla 3.3.
- **Posibilidad de recombinación de los genotipos j y k para producir el genotipo i ζ_{jki} :** representa una variable binaria que determina si por recombinación de los parásitos de genotipo j y k se genera o no el genotipo i . Por ejemplo si hay una recombinación entre los genotipos 0011 y 1100 producen el genotipo 1111 donde el valor de $\zeta_{(0011-1100)1111} = 1$. Es posible que todos los genotipos se recombinen, sin embargo, solo algunas combinaciones posibles generan un nuevo genotipo como se describe en la figura 3.3.

²mínima cantidad de medicamento para inhibir el 100% de crecimiento de la población

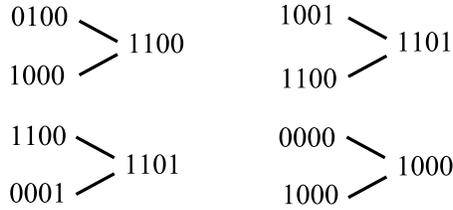


Figura 3.3: Algunas posibles recombinaciones

- **Tasa de mutación ρ** : es la probabilidad de que un esporozoíto sea generado por la mutación de un genotipo del parásito durante la fase sexual del parásito. Para el modelo se asume un valor de 10^{-6} lo que representa que un esporozoíto mutó entre un millón. Este valor fue tomado después de realizar simulaciones, en las cuales se generaron nuevos genotipos en un plazo inferior a 20 años que es un intervalo de tiempo en el cual se han reportado casos de resistencia a la pirimetamina después de su introducción [48].
- **Probabilidad de mutación del genotipo j al i λ_{ji}** : representa la probabilidad de mutación del genotipo j al genotipo i dado que la mutación ocurre. Estos valores dependen del número de posibles genotipos que se pueden generar teniendo en cuenta la cantidad de mutaciones. Por ejemplo los genotipos con una mutación (1000, 0100, 0010 y 0001) tienen un 25% de probabilidad de ser una mutación del genotipo silvestre (0000). Algunas probabilidades de mutación se encuentran en la figura 3.4.

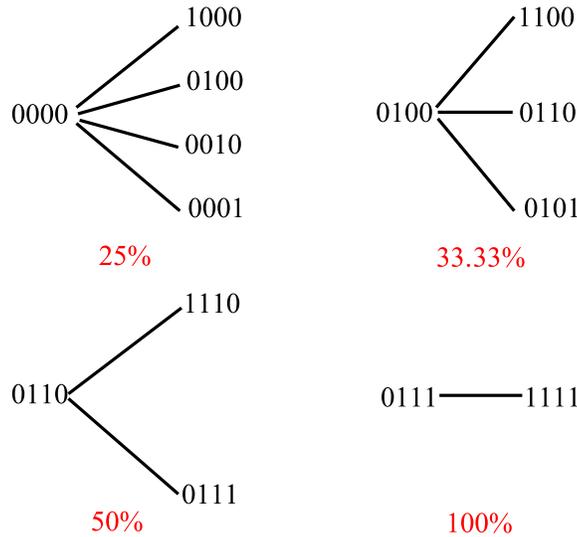


Figura 3.4: Algunas probabilidades de mutación λ_{ji}

3.5 Resumen

En este capítulo se realizó la descripción del modelo matemático creado en la presente tesis. El modelo representa la proporción de unas poblaciones de genotipos del parásito, que están en una competencia dada por la utilización de un medicamento. Adicionalmente, en las ecuaciones del modelo se involucró la aparición de nuevos genotipos del parásito por medio de la mutación y recombinación genética

Tabla 3.4: Resumen parámetros

Parámetro	Baja transmisión	Alta transmisión
T_h	8.9644×10^{-6}	1.6944×10^{-5}
T_v	9.7793×10^{-5}	3.6968×10^{-4}
N_h	623	540
N_v	2435	4150
γ	0.34	0.075
κ	0	$10^{-6} - 10^{-10}$
μ	1/20	1/20
c_h	4×10^{10}	4×10^{10}
c_m	2100	2100
ρ	10^{-6}	10^{-6}
t_i	tabla 3.3	tabla 3.3
b_i	tabla 3.3	tabla 3.3

en la fase sexual del ciclo de vida del parásito (en el mosquito). Finalmente, se presentó una descripción de cada uno de los parámetros del modelo, incluyendo los valores para realizar las simulaciones que se encuentran resumidos en la tabla 3-4.

Capítulo 4

Análisis del modelo

En esta sección se muestra el resultado de simulación y análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo representando 16 genotipos del parásito *plasmodium Falciparum* relacionados con la resistencia a la pirimetamina. Las simulaciones se realizaron considerando variaciones en la cobertura del medicamento $f(t)$ en condiciones de baja y alta transmisión. Después de realizar el análisis de las simulaciones se realizó un análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo para determinar el impacto que tienen sobre la prevalencia de la enfermedad.

4.1 Simulación

La simulación se realizó para 16 genotipos relacionados con 4 mutaciones del gen DHFR. En el modelo propuesto en el capítulo anterior se implementaron 16 ecuaciones diferenciales de parásitos en humanos x_i y 16 ecuaciones en parásitos en mosquitos y_i . Dado que se ha reportado la generación de resistencia a la pirimetamina en menos de 10 años consideramos extender el intervalo a 20 años para efectos de simulación [38]. Para determinar el efecto que tiene el uso del medicamento en las poblaciones de parásitos se hicieron variaciones de las coberturas del medicamento ($f(t)$) en condiciones de alta y baja transmisión. La condición inicial en todos los casos es una población de parásitos del genotipo silvestre (0000).

Simulaciones en alta transmisión

En condiciones de alta transmisión, la condición inicial es tomada del modelo de Gu donde la prevalencia de la enfermedad es del 50 % en condiciones de alta transmisión [20]. Para calcular las condiciones iniciales en términos de parásitos debemos calcular el número de humanos infectados I_h :

$$I_h = N_h \times \text{prevalencia} = 540 \times 0,45 = 270 \text{ humanos}; \quad (4.1)$$

Luego, se obtiene la cantidad de parásitos del genotipo silvestre en humanos x_{0000} , multiplicando la cantidad de humanos infectados por la cantidad promedio de parásitos por humano c_h ,

$$x_{0000} = I_h \times c_h = 270 \times 4 \times 10^{10} = 1,08 \times 10^{13} \text{ parásitos} \quad (4.2)$$

En equilibrio la prevalencia en mosquitos es del 65 % lo que genera una cantidad de parásitos en mosquitos de $y_{0000} = 5395 \times 10^3$ [20]. Así las condiciones iniciales para el modelo son:

$$x_{i0} = \begin{cases} 1,08 \times 10^{13} & x_{0000} \\ 0 & x_i \neq x_{0000} \end{cases} \quad (4.3)$$

$$y_{i0} = \begin{cases} 5395 \times 10^3 & y_{0000} \\ 0 & y_i \neq y_{0000} \end{cases} \quad (4.4)$$

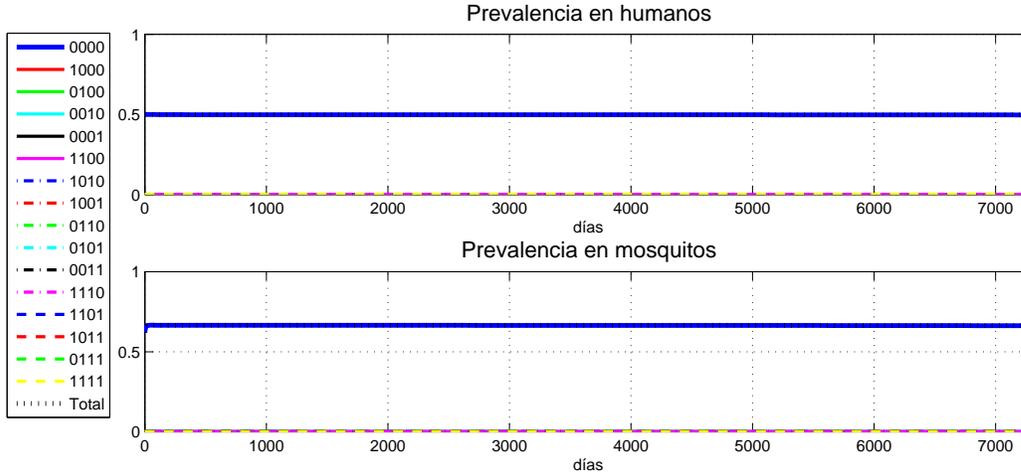


Figura 4.1: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 0 % del medicamento en condiciones de alta transmisión

Los resultados de simulaciones se miden en términos de prevalencia en la población de humanos y mosquitos ya que representa una medida generalizada en los modelos epidemiológicos de la malaria. La prevalencia se define como la proporción de infectados por unidad de tiempo y se muestra en las ecuaciones 4-5 y 4-6.

$$Prevalencia\ en\ humanos = \frac{x_i}{N_h} \quad (4.5)$$

$$Prevalencia\ en\ mosquitos = \frac{y_i}{N_v} \quad (4.6)$$

Teniendo la ecuaciones del modelo y las condiciones iniciales se simularon en *matlab*[®] utilizando la función *ode*. Inicialmente se realizó la simulación en ausencia del medicamento ($f(t) = 0$) para luego aumentar las coberturas del 25 %, 50 %, 75 % y 100 %. En la figura 4.1 se describe el comportamiento de la prevalencia de la enfermedad en ausencia del medicamento.

En ausencia del medicamento la prevalencia tanto en humanos como en mosquitos se mantiene estable en el punto de equilibrio donde sólo persisten parásitos del genotipo silvestre (0000) durante los 20 años. Este comportamiento permite ver un panorama en el cual no se utiliza ninguna medida de control y por lo tanto la prevalencia se mantiene. Luego de la ausencia de medicamento, se realizó una introducción de 25 % de cobertura ($f(t) = 0,25$) que se describe en la figura 4.2.

Con un 25 % de cobertura del medicamento prosperan genotipos de hasta el cuádruple mutante. Como se describe en la figura 4.2 donde la prevalencia de la enfermedad disminuye hasta casi una eliminación de la enfermedad pero cerca de los 2000 días (5.5 años) empieza a aumentar la prevalencia con la aparición del genotipo (0010) para luego dar paso a los genotipos 0110 y 0111, que son reemplazados por el cuádruple mutante 1111. Cabe agregar que la prevalencia total después de los 20 años de cobertura del medicamento no supera el 50 % inicial. Después de ésta simulación es de esperar que se generen otros genotipos con más mutaciones en menor tiempo, así como se describe en la figura 4.3 con un 50 % de cobertura.

Con una cobertura de 50 % prosperan genotipos de alta resistencia como el cuádruple mutante (1111). Al igual que en la simulación con un 25 % de cobertura cerca de los 2000 días emergen las prevalencia de nuevos genotipos, aunque el paso es directamente a genotipos con dos mutaciones. A

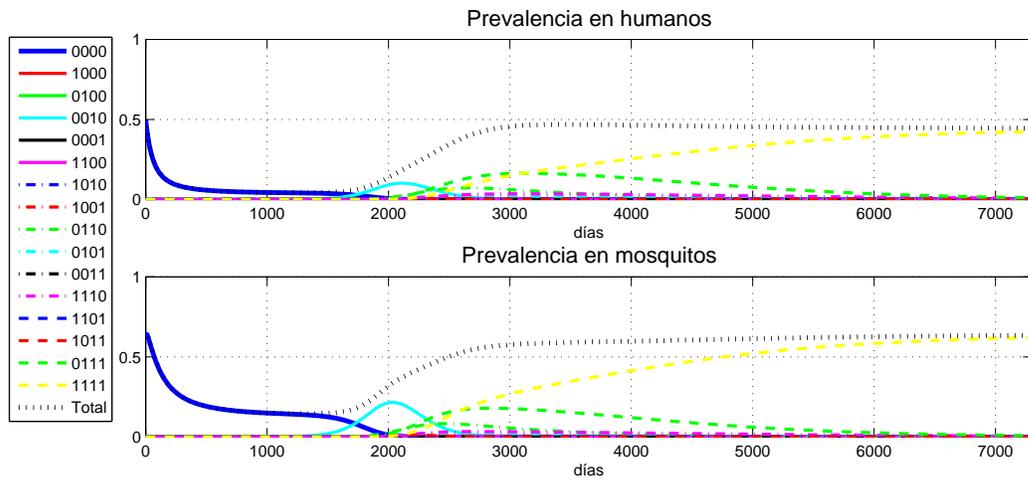


Figura 4.2: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 25% del medicamento en condiciones de alta transmisión

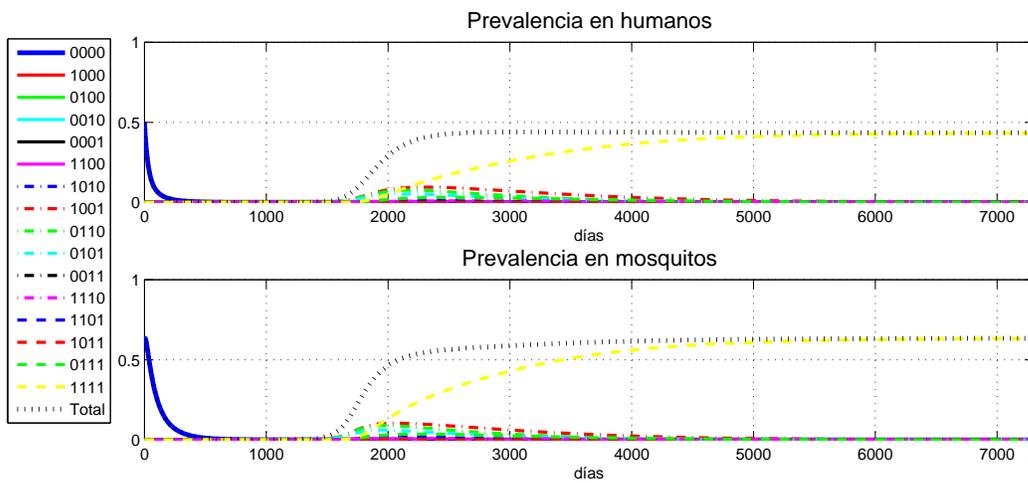


Figura 4.3: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 50% del medicamento en condiciones de alta transmisión

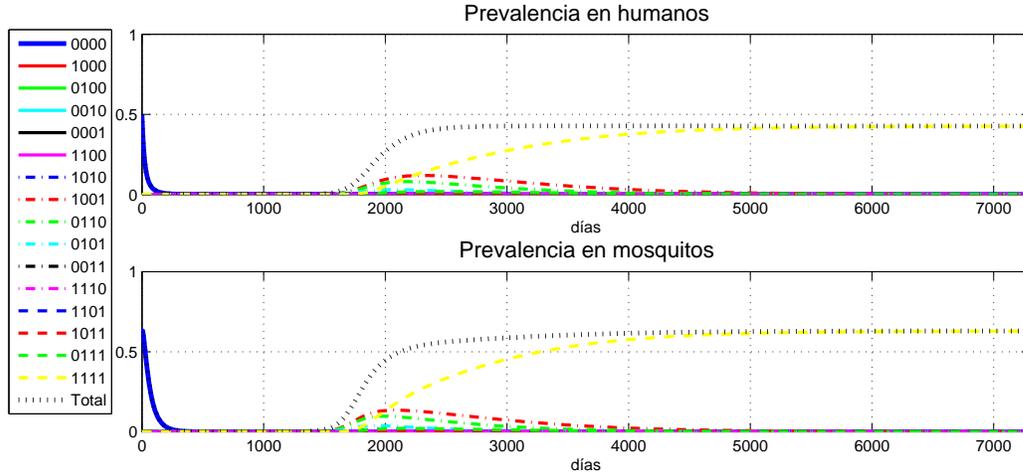


Figura 4.4: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 75 % del medicamento en condiciones de alta transmisión

esar de que la prevalencia es dominada por el cuádruple mutante después de los 2000 días existe un periodo en el cual prosperan los genotipo de dos mutaciones 1001, 0110 y 0101 que seguramente fueron los que dieron origen al 1111. Cabe notar que con esta cobertura es posible que prospere el cuádruple mutante ya que existe una probabilidad de recombinación entre los dobles mutantes. Por otro lado, a pesar del surgimiento de cepas resistentes la prevalencia en humanos es menor al 50 %.

El comportamiento de las prevalencias con una cobertura del 75 % es similar al obtenido con 50 % de cobertura (ver figura 4.4). En estas condiciones, son notables en la población los genotipos 1001 y 0110 que dan lugar al genotipo 1111. Sin embargo, el cuádruple mutante empieza a prosperar mucho antes que con la cobertura del 50 %. Es de esperar que el cuádruple mutante prospere más en menor tiempo en una cobertura del 100 % como se describe en la figura 4.5, ya que a mayores coberturas se convierte en el genotipo con mayor aptitud. Por otro lado, la prevalencia total del parásito es casi idéntica con coberturas del 50 %, 75 % y 100 % lo que muestra que ese aumento en la acción del medicamento no produce cambios significativos en el control de la enfermedad.

Con un 100 % de cobertura del medicamento el cuádruple mutante tiene una mayor prevalencia en menor tiempo. Al igual que en las anteriores coberturas, la efectividad del medicamento se mantiene hasta los 2000 días aproximadamente, sin embargo, el cuádruple mutante se fija en menos de 5000 días (8.2 años).

Simulaciones en baja transmisión

En condiciones de baja transmisión la condición inicial es tomada del modelo del modelo de Gu donde la prevalencia de la enfermedad es del 35 % en condiciones de baja transmisión [20]. Para calcular las condiciones iniciales en términos de parásitos debemos calcular el número de humanos infectados I_h :

$$I_h = N_h \times prevalencia = 623 \times 0,35 = 218 \text{ humanos}; \quad (4.7)$$

Luego, se obtiene el valor de la cantidad de parásitos del genotipo silvestre en humanos x_{0000} , multiplicando el número de humanos infectados por la cantidad promedio de parásitos por humano c_h ,

$$x_{0000} = I_h \times c_h = 218 \times 4 \times 10^{10} = 8,72 \times 10^{12} \text{ parásitos} \quad (4.8)$$

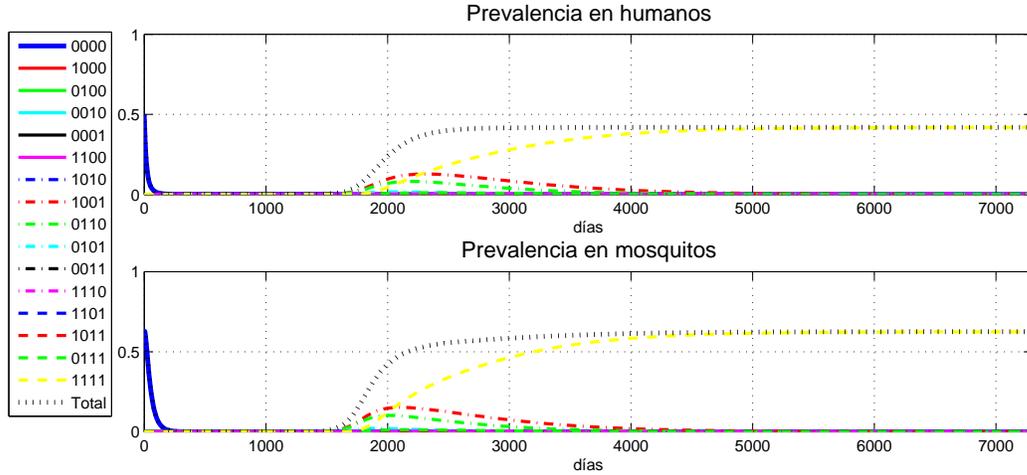


Figura 4.5: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100 % del medicamento en condiciones de alta transmisión

En equilibrio en mosquitos la prevalencia es de 25 % lo que genera una cantidad de parásitos en mosquitos de $y_{0000} = 1'278,375$. Así las condiciones iniciales para el modelo son:

$$x_{i0} = \begin{cases} 8,72 \times 10^{12} & x_{0000} \\ 0 & x_i \neq x_{0000} \end{cases} \quad (4.9)$$

$$y_{i0} = \begin{cases} 1'278,375 & y_{0000} \\ 0 & y_i \neq y_{0000} \end{cases} \quad (4.10)$$

Los resultados de simulaciones se miden en términos de prevalencia en la población de humanos y mosquitos ya que representa una medida generalizada en los modelos epidemiológicos de la malaria. La prevalencia se define en las ecuaciones 4-5 y 4-6. Al igual que el caso en condiciones de alta transmisión, iniciamos las simulaciones con en ausencia del medicamento (ver figura 4.6).

En ausencia del medicamento únicamente se mantiene la prevalencia del genotipo silvestre (0000). Al igual que en alta transmisión, sin utilizar ninguna medida de control la prevalencia de la enfermedad se mantiene constante. Por medio de las simulaciones en condiciones de alta transmisión se describieron comportamientos similares desde coberturas del 50 % y por esta razón en baja transmisión se incluyeron coberturas adicionales del 5 % y 10 %. Por esta razón, la siguiente cobertura a simular es la del 5 % ($f(t) = 0,05$) que se describe en la figura 4.7.

Con un 5 % de cobertura del medicamento disminuyen las prevalencias de la enfermedad. Sin embargo, después de los 5000 días (13.69 años) prospera el genotipo con una mutación (0010) para dar paso al doble mutante (0101) que se fija en la población aumentando las prevalencias iniciales. A continuación simulamos con una cobertura del 10 % del medicamento (ver figura 4.8).

Con un 10 % de cobertura del medicamento disminuyen las prevalencias hasta ser cercanas a la eliminación de la enfermedad, sin embargo, la generación de nuevos genotipos permite que las prevalencias vuelvan a aumentar. A diferencia de la simulación con una cobertura del medicamento del 5 %, el doble mutante (0101) aparece en la población en un menor tiempo, acompañado del genotipo 1001 en menor frecuencia. Por otro lado, la prevalencia total de la enfermedad llega a un 50 % lo que es más alto que la prevalencia inicial de la enfermedad. Al parecer el aumento en las coberturas permite que aparezcan genotipos resistentes al medicamento en menor tiempo al igual que en alta transmisión. No

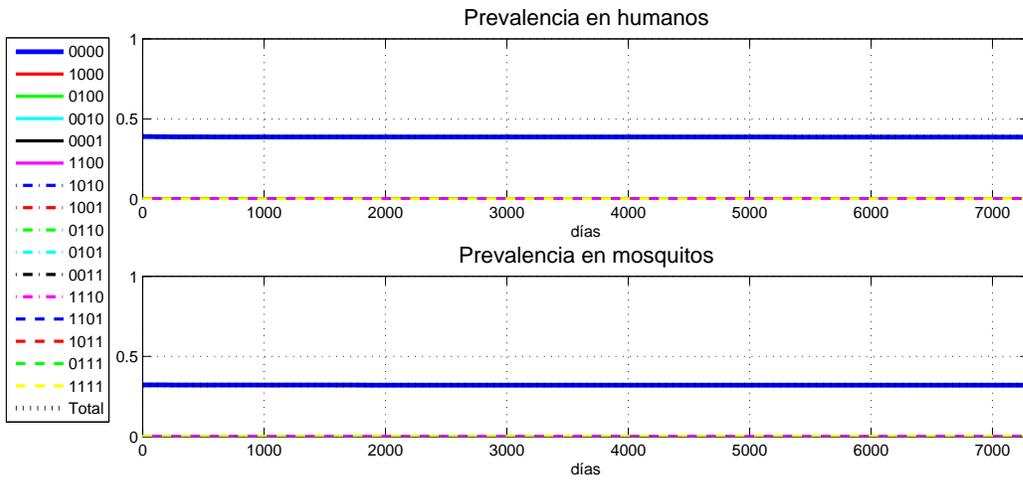


Figura 4.6: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 0% del medicamento en condiciones de baja transmisión

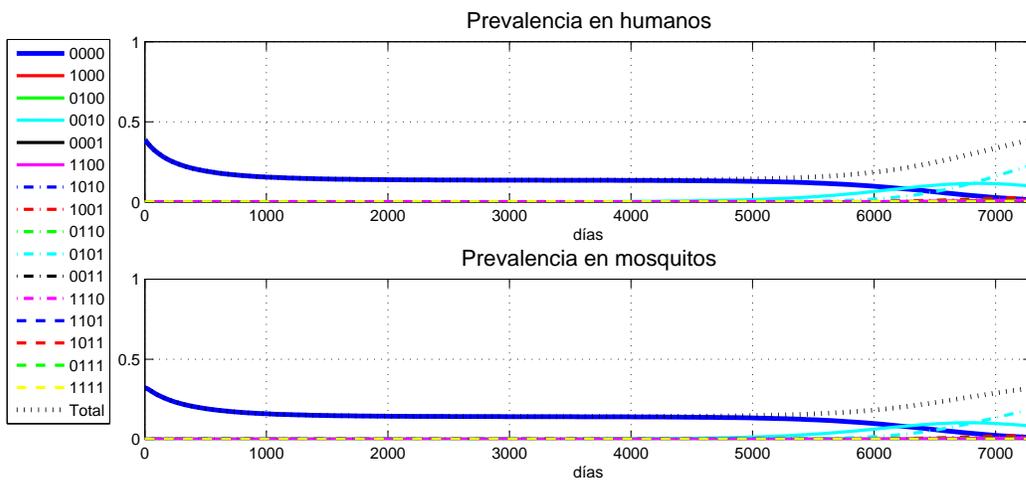


Figura 4.7: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 5% del medicamento en condiciones de baja transmisión

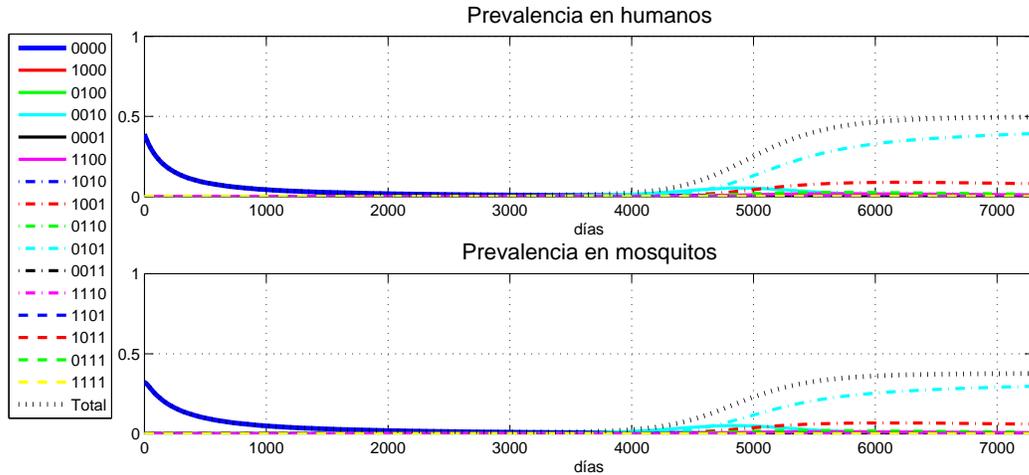


Figura 4.8: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 10 % del medicamento en condiciones de baja transmisión

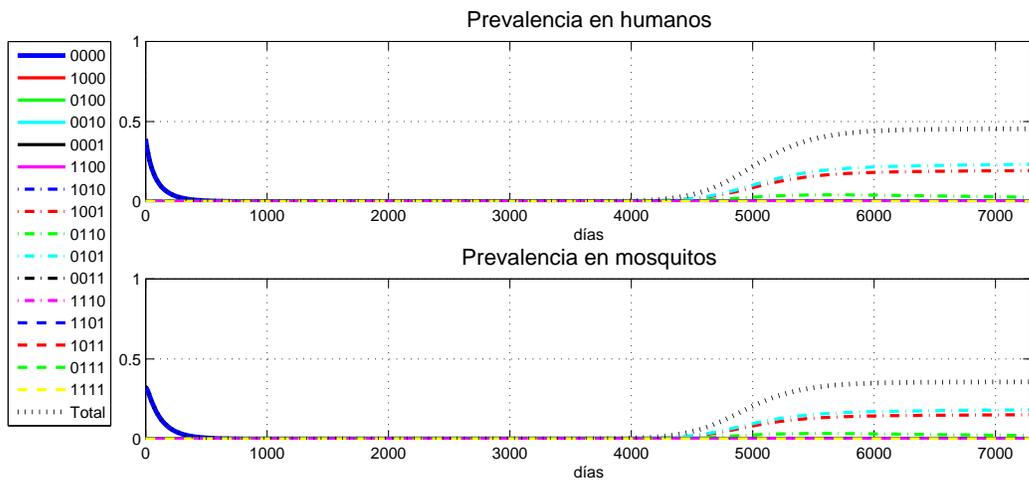


Figura 4.9: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 25 % del medicamento en condiciones de baja transmisión

obstante, esto no ocurre como se describe en la figura 4.9.

Con coberturas superiores al 25 % se generan genotipos resistentes al medicamento en menor tiempo como se muestra en la figuras (ver figuras 4.9, 4.10, 4.11 y 4.12). Con estas coberturas superiores al 25 % el genotipo que tiene mayores prevalencias es el (0101) con una aparición a los 4500 días (12 años) aunque esta acompañado por el genotipo 1001 en una prevalencia cercana. Con un 50 % y 75 % de cobertura del medicamento el genotipo de mayor tamaño de población es el (1001) co una aparición a los 5000 días (13.69 años) acompañado de los genotipos 0110 y 0101, con una prevalencia menor utilizando una cobertura del 75 %. Finalmente, con una cobertura del 100 % no se percibe una diferencia notoria comparada con los resultados de una cobertura del 75 %. A pesar de la aparición de cepas resistentes, la prevalencia total es menor que la inicial para estas coberturas. No obstante, si extendemos la simulación a 30 años, el genotipo 1110 es el que se fija en la población como lo describe la figura 4.13.

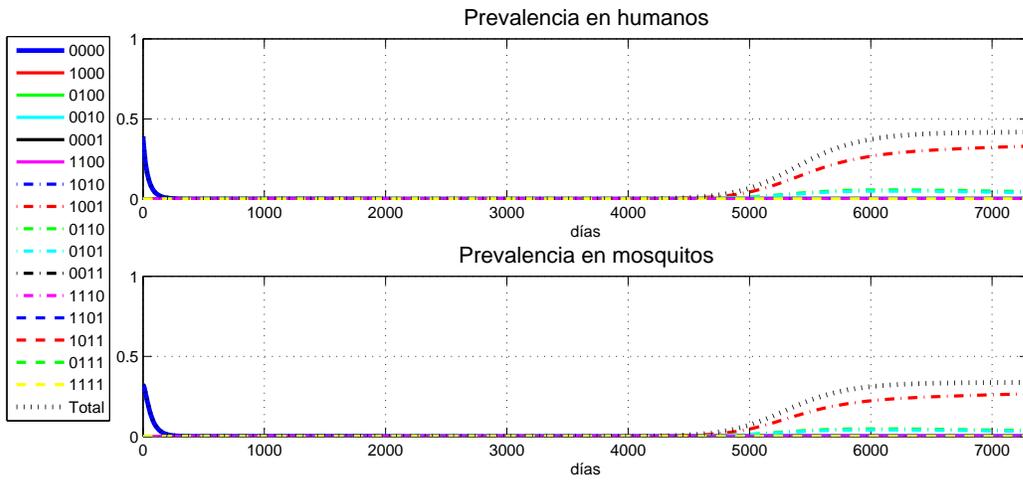


Figura 4.10: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 50 % del medicamento en condiciones de baja transmisión

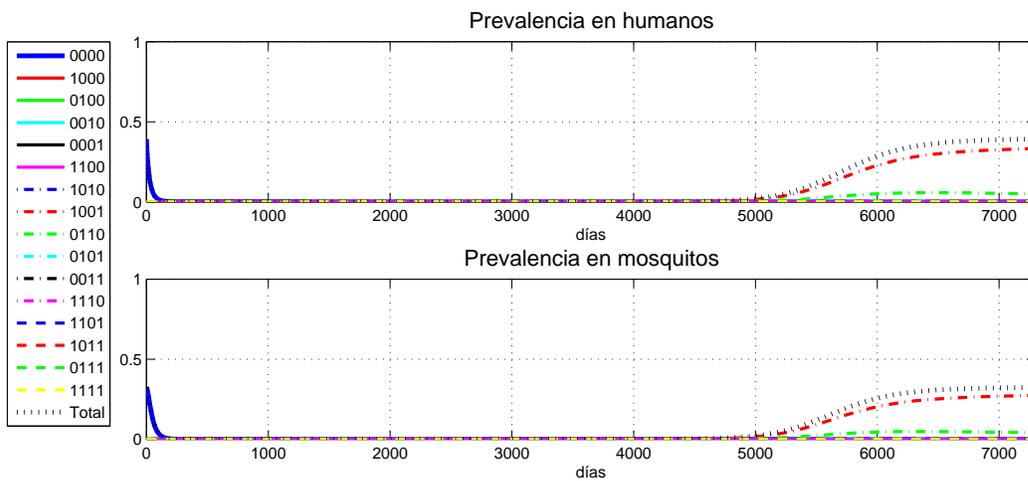


Figura 4.11: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 75 % del medicamento en condiciones de baja transmisión

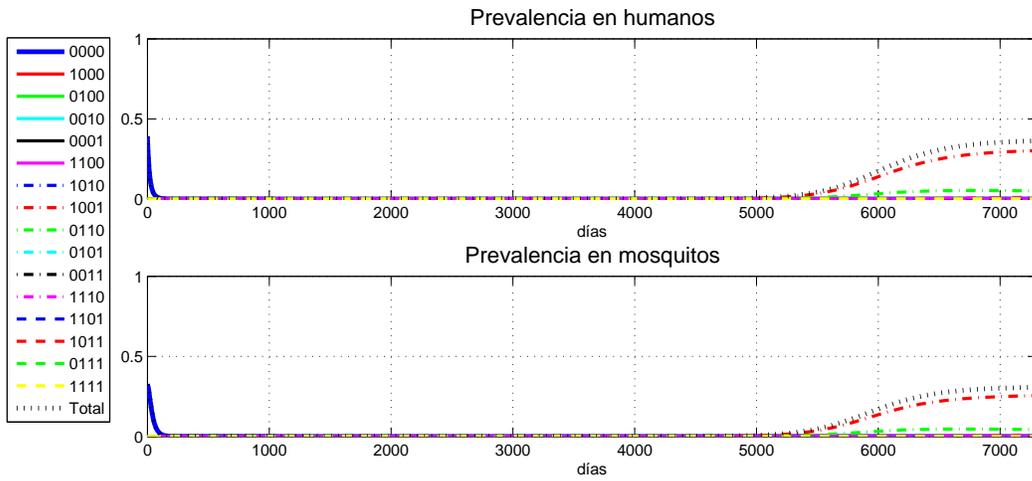


Figura 4.12: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100 % del medicamento en condiciones de baja transmisión

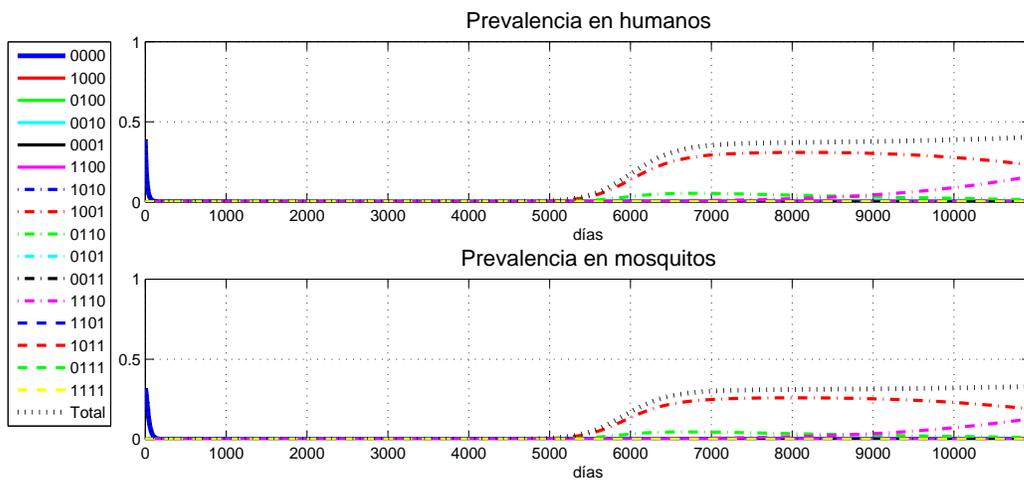


Figura 4.13: Prevalencia por genotipo del parásito utilizando una cobertura del 100 % del medicamento en condiciones de baja transmisión en un intervalo de 30 años

Interpretación de los resultados de simulación

En general los resultados muestran que la introducción del medicamento posibilita que se generen y prosperen genotipos resistentes al medicamento en condiciones de baja y alta transmisión. En condiciones de alta transmisión se generaron genotipos como el 0110 que es común en países como Kenia, Camerún y Sudan [1, 8, 44]. En las simulaciones, este genotipo tiene una mayor prevalencia cuando las coberturas del medicamento son inferiores al 25 % lo que sugiere que las coberturas efectivas del medicamento en estas zonas son bajas. Por otro lado, en condiciones de baja transmisión se generaron los genotipos 0010, 1001, 0110, 0101 y 1110 que son comunes en el sudeste asiático y sur América [28, 42]. Sin embargo, genotipos como el 1010 no prosperaron en las simulaciones en ninguna de las condiciones de transmisión a pesar de ser comunes en algunas zonas de África y la India. Una posible explicación de este resultado sugiere que los resultados experimentales de los que se tomaron la aptitud y el índice IC50 pueden ser cuestionados [28]. De hecho, en algunos genotipos de una mutación en el modelo experimental, la aptitud es superior al genotipo silvestre en ausencia del medicamento, lo que no se presenta en la naturaleza.

Del estudio del cual proceden los datos de aptitud utilizados en el modelo propuesto en esta tesis, se realizó un modelo evolutivo que calculó las probabilidades de generación de resistencia a la pirimetamina de cada uno de los eslabones de la vía mutacional [28]. Los resultados arrojados en ese estudio, muestran que las vías más probables (prob > 76,9 %) para pasar del genotipo silvestre 0000 al cuádruple mutante 1111 son: 0000-0010-0110-1110-1111 y 0000-0010-0110-0111-1111. Estos caminos concuerdan con los resultados de simulación en condiciones de alta transmisión con una cobertura del 25 % (ver figura 4.2) donde claramente se observa que el primer genotipo en reemplazar al silvestre es el 0010 para dar paso a los genotipos 0110, 0111 y al 1111. No obstante, en las coberturas superiores al 25 % en alta transmisión se toman estas mismas vías para llegar al genotipo 1111 pero no se percibe claramente el paso por el uso de una mayor cobertura del medicamento que hace que el proceso se lleve a cabo en prevalencias muy bajas de los genotipos 0000, 0110, 0111 y 1110.

En condiciones de alta transmisión la inmunidad generada en la población y factores económicos impiden altas coberturas en la población [22]. En alta transmisión, las personas conviven con la enfermedad y muchos de los casos no son reportados y por lo tanto no tratados con medicamentos. Los resultados del modelo con altas coberturas se podrían presentar aunque en condiciones reales son inviables. Por otro lado, en las simulaciones en alta transmisión fue notoria la prevalencia del cuádruple 1111 que es poco común en estas zonas aunque su éxito depende de la probabilidad de recombinación. Sin embargo, este resultado sugiere que existe una tasa de recombinación alta en el sudeste Asiático, que es el lugar donde se presenta este genotipo, ya que es la única manera por la cual el genotipo (1111) prospera. Al ajustar la probabilidad de recombinación diferente de cero en condiciones de baja transmisión encontramos un comportamiento típico en el sudeste asiático como lo describe la figura 4.14 en el que prospera el cuádruple mutante que es frecuente en países como Birmania, Tailandia y Camboya [35].

Por otro lado, el modelo muestra que es imposible eliminar la enfermedad en una población utilizando pirimetamina. A pesar de que el modelo fue simulado para un tratamiento con pirimetamina, otros medicamentos en los que se genere resistencia pueden tener un resultado similar. Por esta razón en algunos sitios del mundo se ha descontinuado el uso de pirimetamina y se han utilizado varios medicamentos simultáneamente como tratamiento antimalárico. Sin embargo, la reintroducción exitosa del medicamento espera una mejor determinación de las coberturas del medicamento [30, 38].

4.2 Análisis de sensibilidad de los parámetros

Las incertidumbres propias de los parámetros utilizados en el modelo hace necesario establecer el comportamiento generado por variaciones de éstos. Inicialmente seleccionamos los parámetros de mayor impacto e incertidumbre en el modelo para luego establecer un rango de valores, en algunos casos

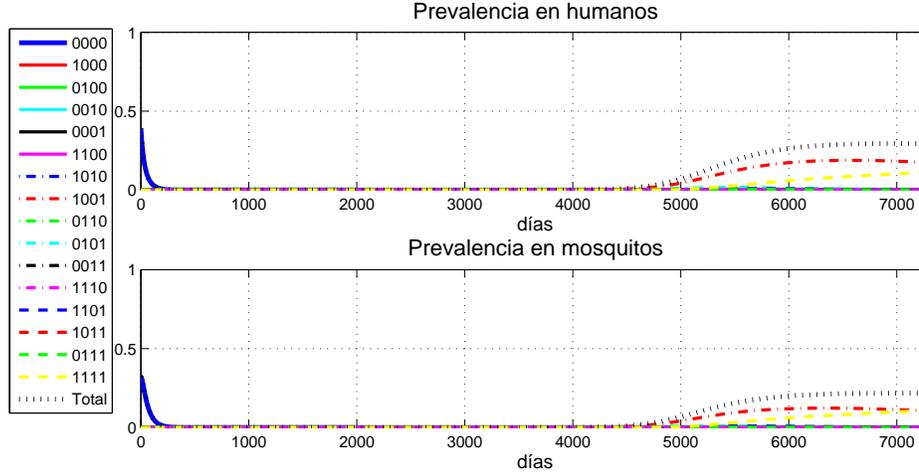


Figura 4.14: Prevalencia por genotipo del parásito con una probabilidad de recombinación diferente de cero en condiciones de baja transmisión.

Tabla 4.1: Rangos de probabilidades de transmisión

Parámetro	Alta transmisión	Baja transmisión
T_h	$2,1322 \times 10^{-7} - 4,33 \times 10^{-4}$	$3,27 \times 10^{-7} - 4,02 \times 10^{-4}$
T_v	$2,1535 \times 10^{-6} - 1,03 \times 10^{-3}$	$2,35 \times 10^{-6} - 9,53 \times 10^{-4}$

reportados por la literatura y en otros estimados por el comportamiento en las simulaciones. Finalmente, en cada uno de los escenarios de variación por parámetros se midieron el tiempo de aparición de cada genotipo y la prevalencia promedio de la enfermedad en humanos durante 20 años.

- **Probabilidades de transmisión T_h y T_v :** el rango de valores ha sido tomado del modelo de Chitnis [10] donde se calculan los valores de T_h y T_v partiendo de otros parámetros como se describe en las ecuaciones:

$$T_h = \frac{\sigma_v \sigma_h b_{hv}}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_v} \quad (4.11)$$

$$T_v = \frac{\sigma_v \sigma_h b_{vh}}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_v} \quad (4.12)$$

Con los rangos de los valores de σ_v , σ_h , b_{hv} y b_{vh} obtenemos los valores descritos en la tabla 4.1 para condiciones de alta y baja transmisión. Para cada uno de los rangos se simuló algunos valores entre los límites superior e inferior, variando un parámetro a la vez. La política de control utilizada es la de la cobertura total del medicamento $f(t) = 1$ utilizando las condiciones iniciales tomadas de la sección de simulación.

Inicialmente se realizaron simulaciones con los valores de T_h en condiciones de alta transmisión de la enfermedad y los resultados se encuentran en la figura 4.15. Como se describe en la figura a se generan nuevos genotipos entre el año 1 y el año 4. Cabe agregar que al variar el parámetro T_h únicamente con $T_h = 2,1322 \times 10^{-7}$ no se generan nuevos genotipos, lo que significa que si el valor de T_h se mantiene cerca del límite inferior es posible eliminar la enfermedad de la

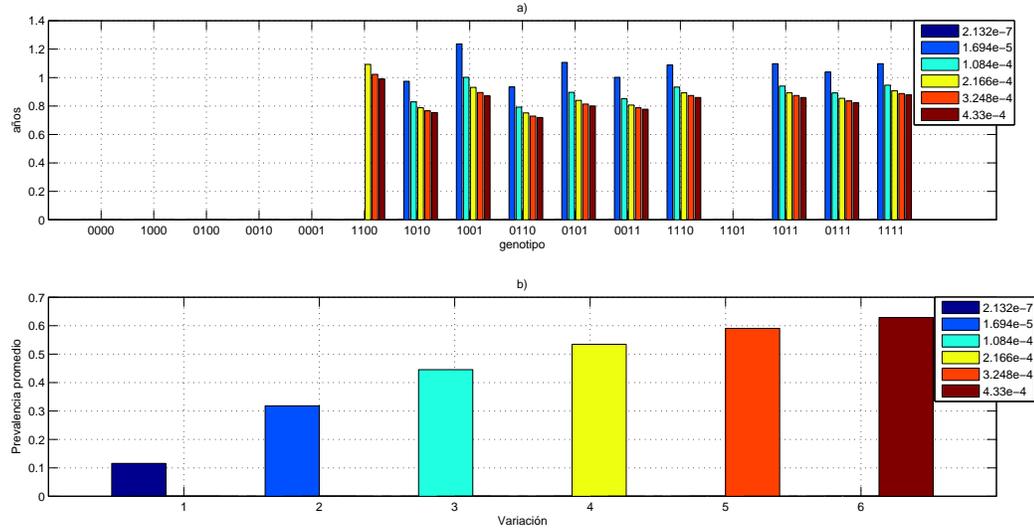


Figura 4.15: Variación del parámetro T_h en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

población. Por otro lado, existe una relación directa entre el parámetro T_h y las prevalencias promedio de la enfermedad cambiando la prevalencia promedio del 15 % al 65 %.

En baja transmisión se generan una menor cantidad de genotipos que los que se encuentran en condiciones de alta transmisión, contrario a lo que se observa naturalmente como se describe en la figura 4.16. La gráfica *a* muestra el camino mutacional tomado para llegar al genotipo 1110 que empezó con la tercera mutación 0010 como lo enuncia el trabajo de Lozovsky [28]. La aparición de genotipos con dos mutaciones es similar en las variaciones realizadas, sin embargo, el parámetro tiene un impacto significativo en la prevalencia de la enfermedad en la población de humanos. Al igual que en alta transmisión, si este parámetro disminuye es posible eliminar la enfermedad manteniendo el valor cercano al límite inferior $T_h = 3,27 \times 10^{-7}$.

Al variar el parámetro T_v en alta y baja transmisión la prevalencia en promedio en humanos no es afectada de manera significativa por este parámetro como se describe en las figuras 4.17 y 4.18. Al igual que lo visto con la variación del parámetro T_h en alta transmisión se generan varios genotipos desde los doble mutantes hasta los de tres y cuatro mutaciones que aparecen en menor tiempo a medida que aumenta el valor de T_v . Al variar el parámetro T_v no es posible eliminar la enfermedad de la población en el rango propuesto ya que la prevalencia promedio se mantiene estable.

- **Probabilidad dependiente de la inmunidad en la población γ :** este valor representa la probabilidad de inmunidad generada en la población de humanos. De esta manera, el valor $\gamma = 1$ representa la ausencia de inmunidad y un valor cercano a cero representa una alta inmunidad desarrollada en la población de humanos. Así, el rango utilizado para variar este parámetro es de $0 < \gamma < 1$.

La variación del parámetro γ muestra que los tiempos de aparición de nuevos genotipos disminuyen (menos de 2 años) como se describe en la figura 4.19. La variación de las prevalencias promedio es significativa al variar el parámetro γ pasando de un valor cercano al 10 % hasta un

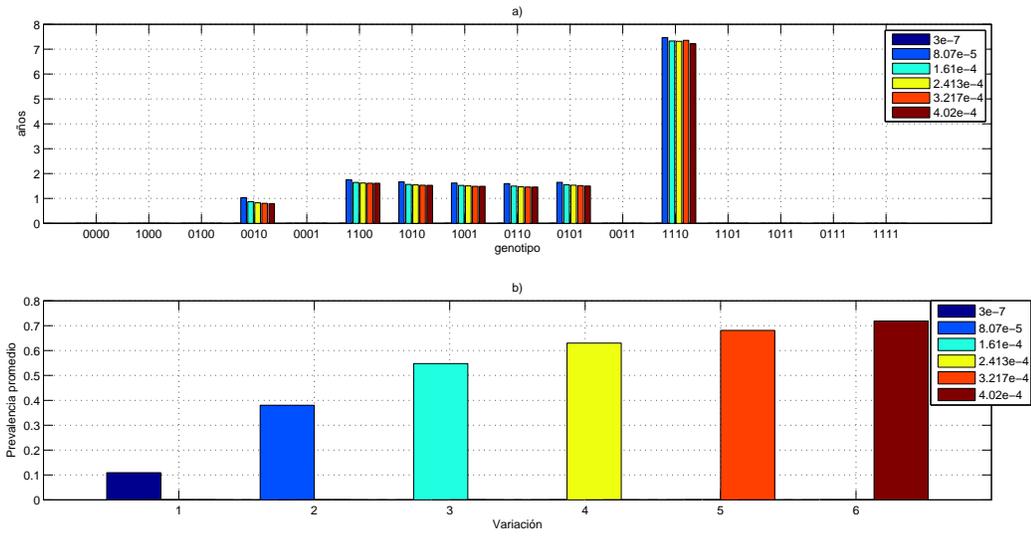


Figura 4.16: Variación del parámetro T_h en baja transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

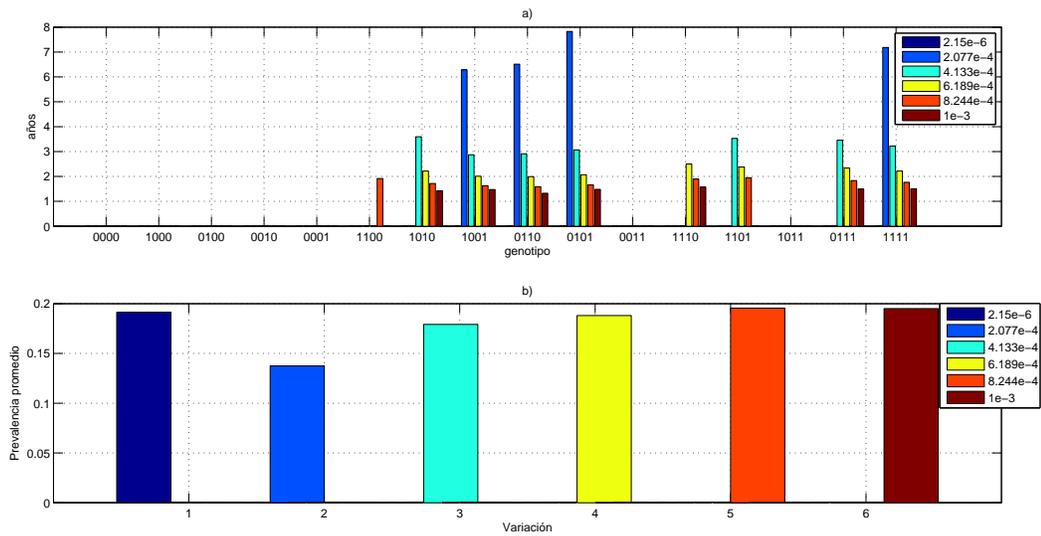


Figura 4.17: Variación del parámetro T_v en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

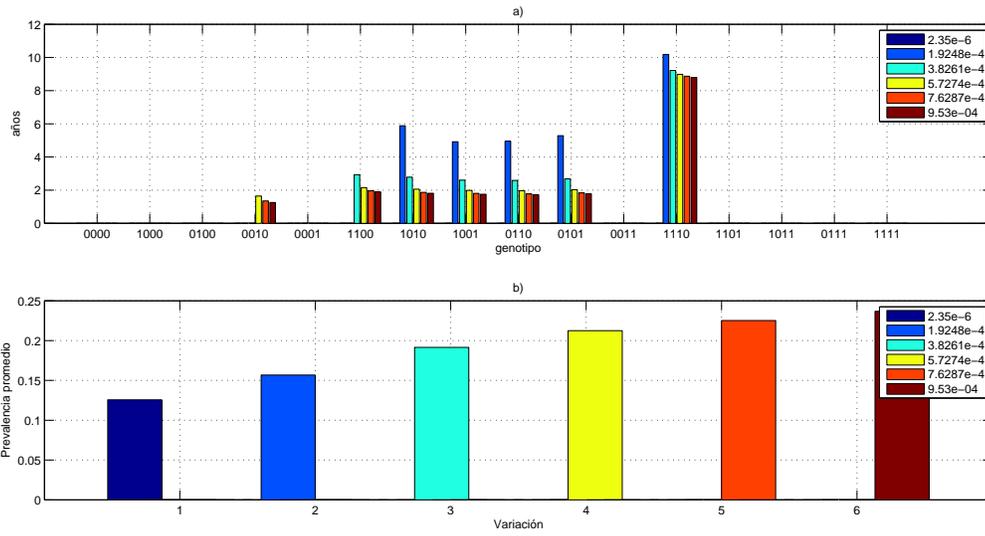


Figura 4.18: Variación del parámetro T_v en baja transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

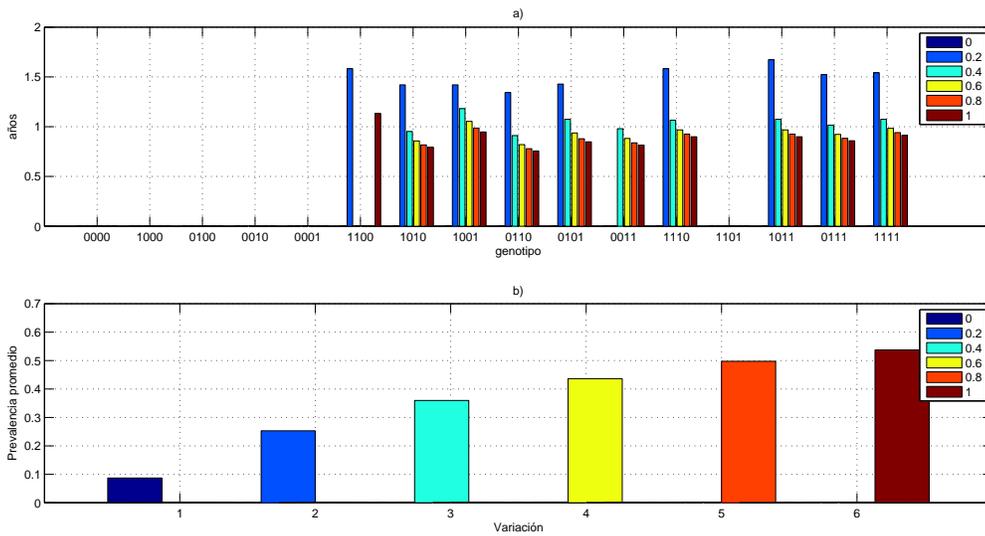


Figura 4.19: Variación del parámetro γ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

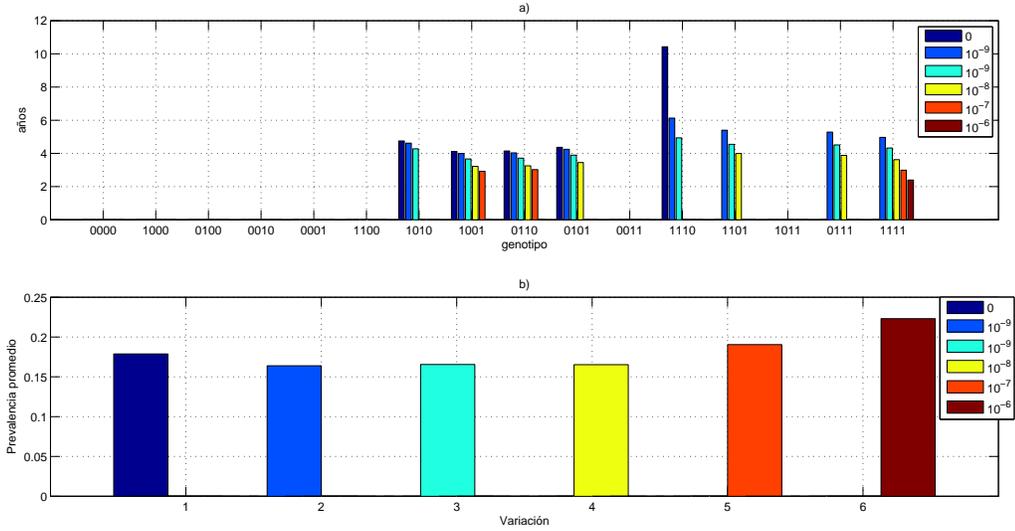


Figura 4.20: Variación del parámetro κ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

máximo del 55 %, utilizando el medicamento. Sin embargo, en condiciones reales de transmisión este parámetro no puede ser controlado ya que depende de la exposición de la población de humanos al parásito.

- **Probabilidad de recombinación κ :** la probabilidad de recombinación es un parámetro que no ha sido reportado en modelos epidemiológicos de esta naturaleza y su variación permite conocer el impacto que genera en las poblaciones de parásitos y en las prevalencias de la enfermedad en humanos. Por esta razón se asignó un rango que mostró resultados cercanos a los reportes de genotipos alrededor del mundo [7, 28]. El rango de valores es $\kappa = 10^{-10} - 10^{-6}$ incluyendo el valor de $\kappa = 0$. Es claro que variar el valor de κ el cuádruple mutante únicamente aparece si la probabilidad de recombinación $\kappa \neq 0$, como se describe en la figura 4.20. Los nuevos genotipos se generan entre tres y 11 años, sin embargo, el cuádruple (1111) mutante se genera en todos los casos donde $\kappa > 0$ lo que explica porque es generado en el Sudeste asiático y no en América del Sur. Por otro lado, las prevalencias no se ven afectadas por el cambio en este parámetro, lo que indica que el parámetro modifica los genotipos que persisten en la población pero no su cantidad total.
- **Tasa de muerte de mosquitos μ :** la tasa de muerte de mosquitos es dependiente de su tiempo de vida en promedio. Para el modelo el tiempo de vida en promedio es de 20 días y para realizar la variación asumimos un rango entre 10 y 25 días. De esta manera el rango de la tasa de muerte de mosquitos es $\mu = 0,04 - 0,1$.

El parámetro μ es inversamente proporcional a la prevalencia promedio en humanos, como se describe en la figura 4.21. La aparición de nuevos genotipos se encuentra en un rango entre los dos y 9 años y con un valor de $\mu = 0,04$ aparecen nuevos genotipos en menor tiempo. A pesar de que el parámetro μ influya de manera considerable en la aparición de nuevos genotipos, la prevalencia promedio no tiene un descenso considerable (prevalencia 0.18-0.13) al aumentar el valor de μ . Estos resultados muestran que disminuir el tiempo de vida de los mosquitos no tiene efectos considerables sobre la prevalencia de la enfermedad en humanos, aunque hay que tener en cuenta que en el modelo la población de mosquitos es constante.

- **Cantidad promedio de parásitos por humano infectado c_h :** el valor de este parámetro

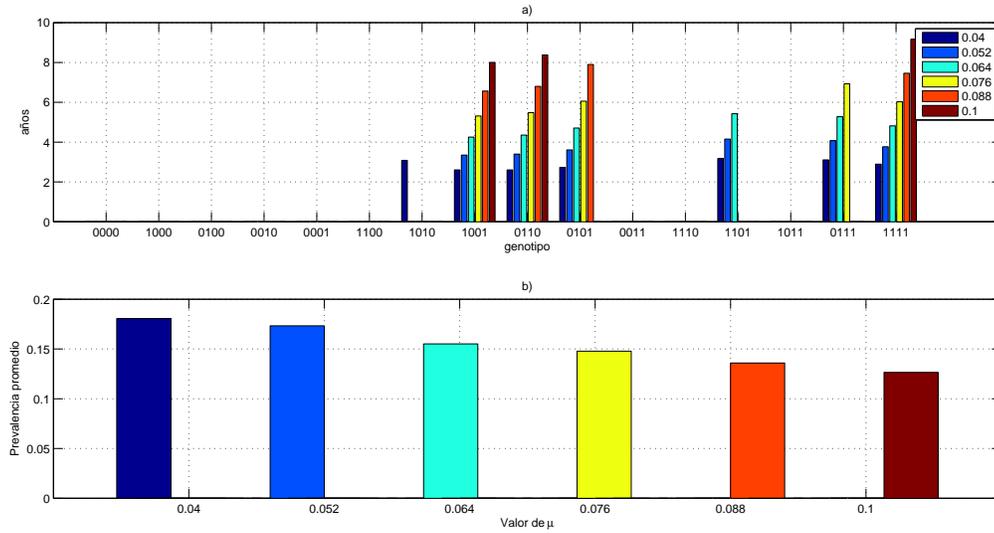


Figura 4.21: Variación del parámetro μ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

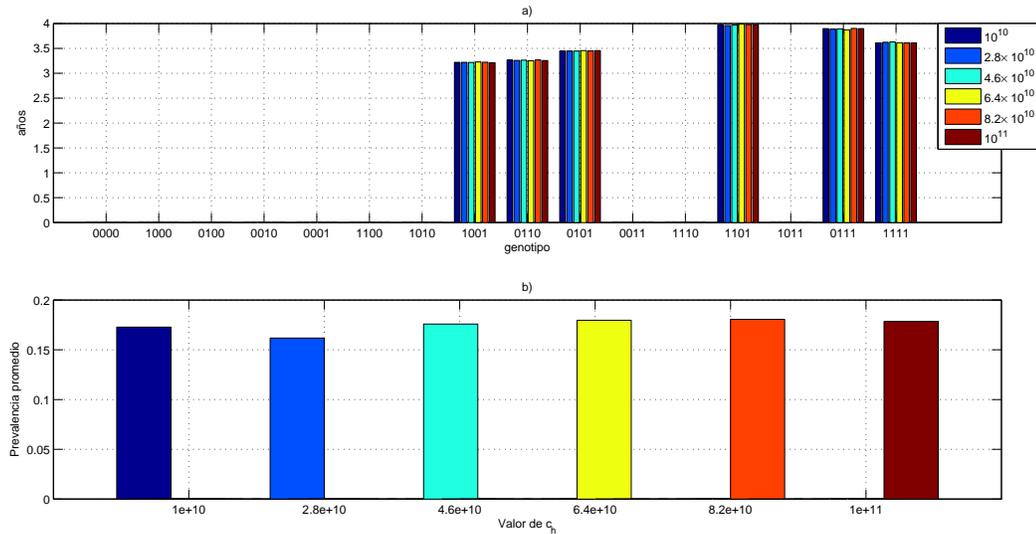


Figura 4.22: Variación del parámetro c_h en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

utilizado para las simulaciones iniciales del modelo considera una cantidad promedio de parásitos en una población asumiendo la cantidad de sangre promedio de humanos adultos. Sin embargo, muchos de los casos reportados de la enfermedad corresponden a la población infantil que tiene niveles de parasitemia y cantidades de sangre diferentes a los adultos [4]. Por esta razón es de interés variar este parámetro y se ha seleccionado un rango de $c_h = 1 \times 10^{10} - 1 \times 10^{11}$.

Al variar el parámetro c_h no se genera un efecto significativo en la aparición de nuevos genotipos

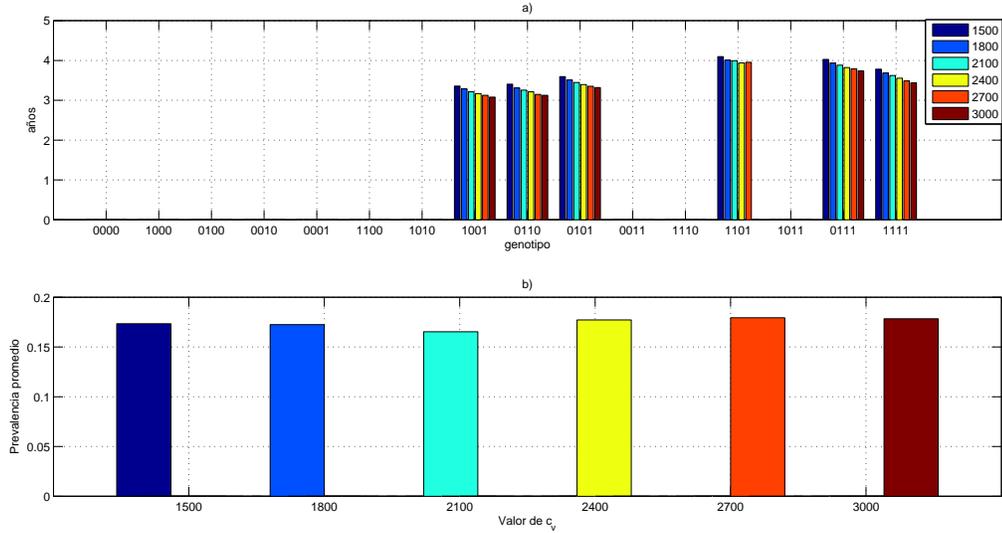


Figura 4.23: Variación del parámetro c_v en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

y en las prevalencias promedio en humanos como se describe en la figura 4.22. Por lo tanto, al variar este parámetro las prevalencias y el tiempo de aparición de nuevos genotipos no cambian de manera significativa y por esta razón se tiene un margen para utilizar el parámetro. No obstante, el muestreo realizado en una picadura por parte de un mosquito aumentaría las posibilidades de transmitir el parásito al vector lo que disminuye otros parámetros de mayor impacto como el T_v .

- **Cantidad promedio de parásitos por mosquito infectado c_m :** El valor de este parámetro representa un valor ponderado de esporozoítos que se encuentran en un mosquito cuando está infectado. Factores como el tiempo de desarrollo del parásito en el mosquito y la cantidad de esporozoítos que pueden pasar a las glándulas salivales del mosquito generan incertidumbre en el valor de este parámetro. Por esta razón, es necesario analizar distintos valores y el rango tomado para este propósito es de $c_m = 1500 - 3000$.

La variación en el parámetro c_v no tiene un efecto significativo en el tiempo de aparición y en las prevalencias promedio como se describe en la figura 4.23. A pesar de que al aumentar el valor de c_v disminuye el tiempo de aparición de nuevos genotipos, el rango de esta entre tres y cuatro años, lo que no es significativo. Por otro lado, la variación de este parámetro no afecta de manera significativa la prevalencia promedio en humanos.

- **Probabilidad de mutación ρ :** La probabilidad de mutación es un parámetro que no ha sido involucrado en modelos epidemiológicos así que no se tiene certeza sobre su valor. Por medio de simulaciones se puede establecer su valor teniendo en cuenta el tiempo de aparición de resistencia a los medicamentos. El rango tomado para el análisis es de $\rho = 10^{-9} - 10^{-3}$.

La variación del parámetro ρ tiene un impacto significativo en los tiempos de aparición de nuevos genotipos y en la prevalencia promedio generada como se describe en la figura 4.24. A medida que el valor de ρ aumenta, los nuevos genotipos aparecen en menor tiempo y a su vez las prevalencias promedio aumentan. Sin embargo, los valores de $\rho = 10^{-4} - 10^{-3}$ producen apariciones de nuevos genotipos en tiempos inferiores a un año lo que hace que estos valores se

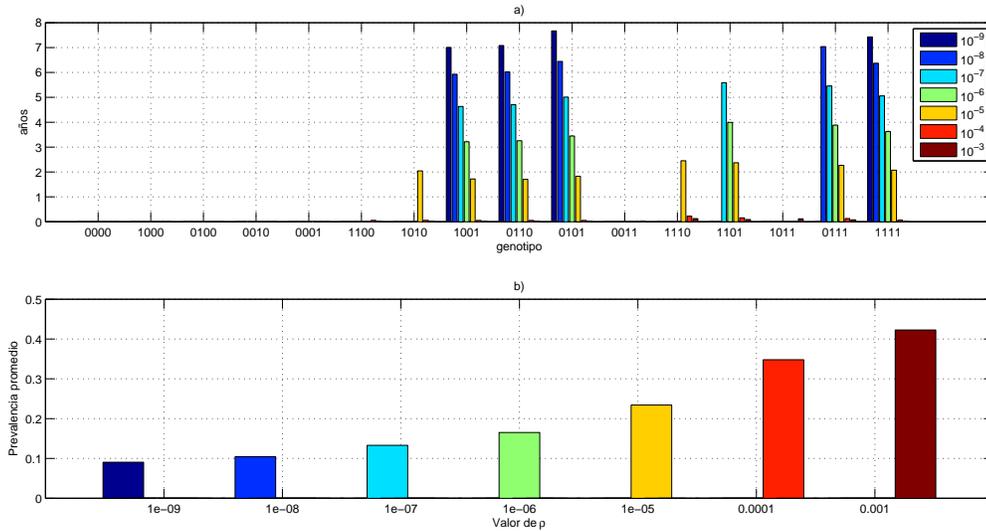


Figura 4.24: Variación del parámetro ρ en alta transmisión donde a) es el tiempo de aparición por genotipo y b) es la prevalencia promedio por valor del parámetro.

alejen de la realidad. Por otro lado, este parámetro no podría ser modificado por una estrategias de control ya que hace parte de la naturaleza del parásito.

Resumen

En este capítulo se realizó la simulación y análisis del modelo para 16 genotipos del parásito *p. Falciparum* relacionados con la resistencia a la pirimetamina. Los resultados de simulación mostraron que la utilización de la pirimetamina produce una competencia entre genotipos que se diferencian teniendo en cuenta las condiciones de transmisión. Por otro lado, sin importar la cobertura del medicamento no fue posible eliminar la enfermedad de la población y por esta razón se sugiere acompañar el uso de medicamentos con otras políticas de control de la enfermedad. En la última sección, se desarrolló un análisis de sensibilidad que determinó que el parámetro T_h podría eliminar la enfermedad de la población de manera más efectiva en comparación con otros parámetros. No obstante, parámetros como c_m , c_h , ρ y κ se consideran de alta incertidumbre para el modelo y la variación de sus valores permitió seleccionar un rango donde existe cierta certeza.

Capítulo 5

Diseño de políticas óptimas de control

En este capítulo se diseñaron políticas de control que minimizan la prevalencia de la enfermedad en la población de humanos mediante la utilización de tratamiento con medicamentos. Mediante la variación de las coberturas del medicamento en el tiempo se espera minimizar la prevalencia de la enfermedad en un marco de surgimiento de parásitos resistentes al medicamento. Para calcular el valor de $f(t)$ se definieron programas de tratamientos periódicos y constantes teniendo en cuenta la prevalencia acumulada a 20 años de uso del medicamento. Adicionalmente, para una de las políticas se considero la utilización de una política que minimizará la prevalencia y el esfuerzo de la acción de control.

5.1 Política de control óptimo de mínima prevalencia

Objetivo de control de mínima prevalencia

El objetivo de la utilización de tratamientos con medicamentos, al igual que otras estrategias de control de la malaria, es disminuir la prevalencia de la enfermedad. A pesar de la utilización de otros objetivos como el de aumentar el tiempo de emergencia de genotipos resistentes, reducir la prevalencia en la población es el objetivo principal de las estrategias de control de la enfermedad [26]. Para el modelo, la función costo (J) a minimizar que es la prevalencia acumulada en humanos a un periodo $T = 20$ años (7300 días):

$$J = \int_0^T \sum_{i=1}^{16} \frac{x_i(t)}{c_h/Nh} dt \quad (5.1)$$

Donde $\frac{x_i(t)}{c_h/Nh}$ representa la prevalencia del genotipo i en determinado tiempo. Con la función objetivo J la variable a manipular es la cobertura del medicamento $f(t)$. La cobertura del medicamento $f(t)$ debe ser una función que se encuentre entre el 0 y el 100% lo que representa la proporción de personas infectadas que utilizan el tratamiento con medicamentos por unidad de tiempo.

Política de tratamiento constante

Inicialmente utilizamos una señal de control constante que representa un valor de cobertura del medicamento $f(t)$. Los valores de la función objetivo, a medida que varía el valor de $f(t)$ se muestran en la figura 5.1 para condiciones de alta transmisión. En condiciones de alta transmisión la función objetivo J es mínima cuando el valor de $f(t) = 1$. De esta manera, la política de control óptima constante en alta transmisión es utilizar la máxima cobertura del medicamento. Por otro lado, en condiciones de baja transmisión los valores de la función objetivo son menores, sin embargo, el valor mínimo de J se obtiene cuando $f(t) = 1$. A pesar de que el punto mínimo se encuentre en una cobertura total del medicamento, después de $f(t) = 0,1$ la pendiente de la curva es menor lo que representa que a medida que se aumente la cobertura el cambio en la función objetivo es menor y el esfuerzo es menos efectivo.

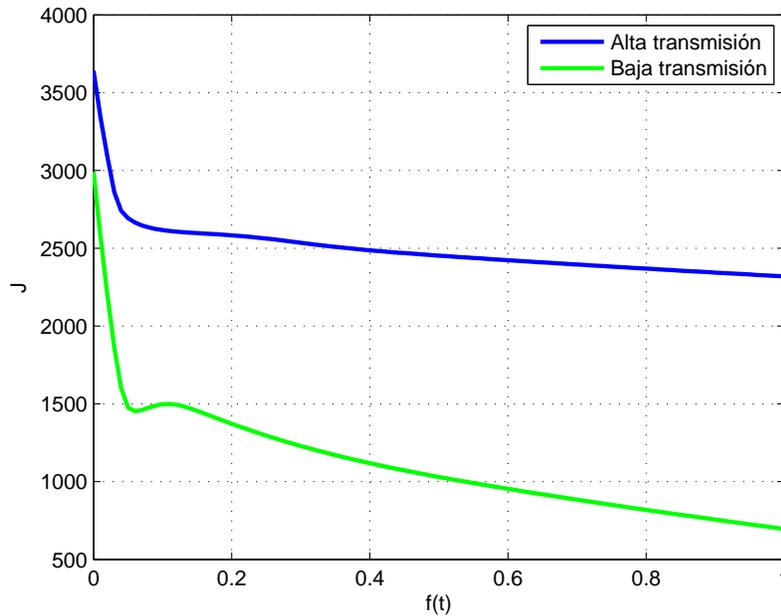


Figura 5.1: Valores de la función objetivo J a coberturas constantes

Política de cobertura periódica al año

En esta política se establecen los días al año que se utiliza el tratamiento con pirimetamina. En este caso, se obtienen los valores de la función objetivo variando la cantidad de días en que se realiza el tratamiento con medicamentos al año como se describe en la figura 5.2. El comportamiento es similar al generado por la política anterior donde a mayor utilización del medicamento se minimiza el valor de la función objetivo en condiciones de alta y baja transmisión, lo que significa un uso del medicamento durante 365 días al año.

Después de calcular los valores óptimos de $f(t)$ es claro que la menor prevalencia en 20 años se obtiene utilizando la cobertura del medicamento al 100%. Este resultado muestra que al evitar la generación de genotipos resistentes, hay que sacrificar la efectividad del medicamento manteniendo bajas coberturas. Según este escenario, es mejor que se generen genotipos resistentes al medicamento a mantener el genotipo silvestre en la población.

Con la política óptima de control se generan genotipos resistentes como se describe en la figura 5.3. Con esta política, prosperan genotipos resistentes al medicamento a los 1600 días (4.38 años), sin embargo, dejar de utilizar el medicamento produce una prevalencia mayor. Dado que se trata de una política óptima, no es posible obtener un mejor resultado utilizando tratamiento con pirimetamina. No obstante, sugerimos que después de la generación de resistencia al medicamento es mejor utilizar otras políticas de control de la enfermedad.

Por otro lado en condiciones de baja transmisión la política óptima permite que se utilice el medicamento por un periodo más amplio que en alta transmisión como se describe en la figura 5.4. En este escenario se generan genotipos resistentes al medicamento alrededor de los 4800 días (13.15 años) lo que extiende la efectividad del medicamento a diferencia de los resultados en alta transmisión. No obstante, la política óptima no es capaz de detener la generación de genotipos resistentes ya que esto significaría mantener la prevalencia mucho más alta.

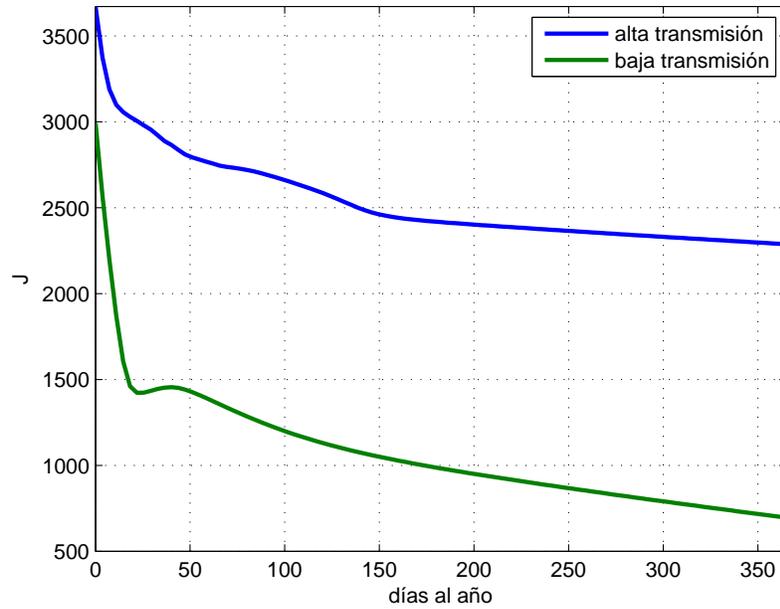


Figura 5.2: Valores de la función objetivo J por días de utilización del tratamiento al año

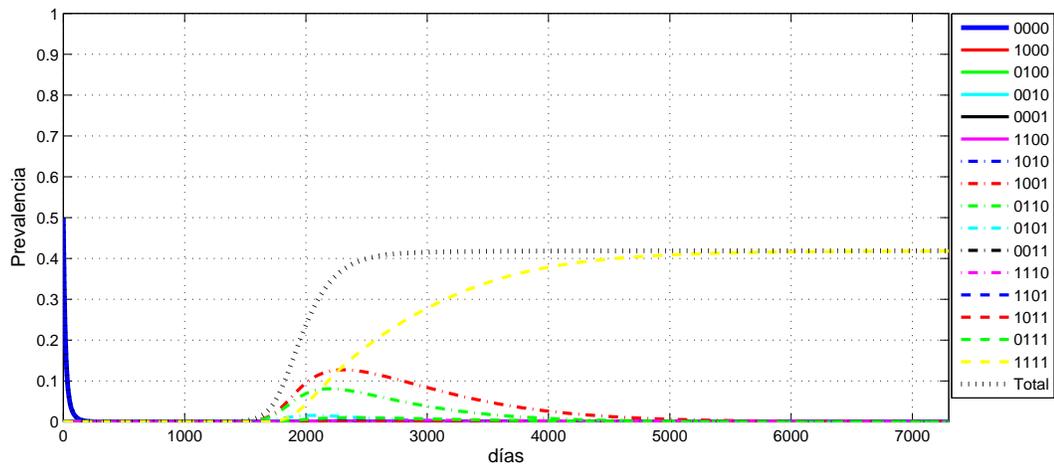


Figura 5.3: Prevalencias en humanos en alta transmisión utilizando la política óptima

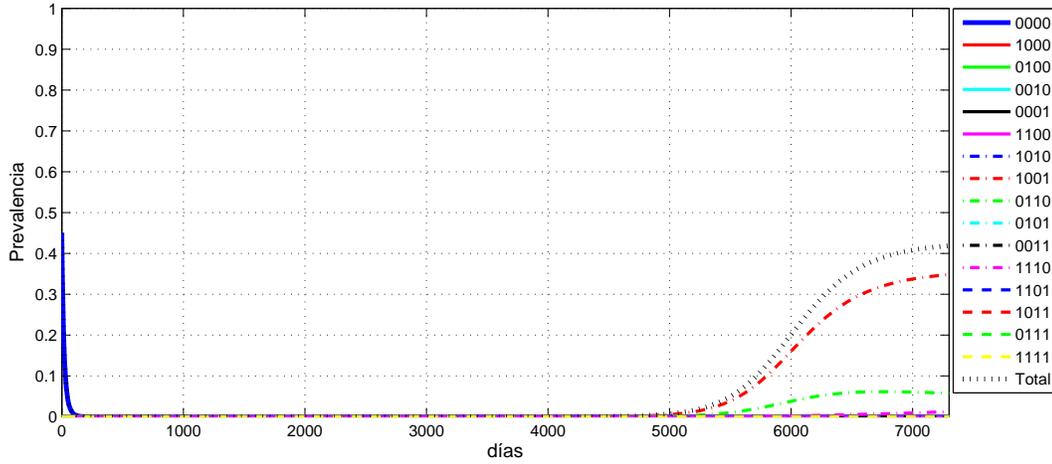


Figura 5.4: Prevalencias en humanos en baja transmisión utilizando la política óptima

Tabla 5.1: Tiempos de infección y susceptibilidad al medicamento

Genotipo	t_i (días)	b_i
0000	282	0.94
1000	270.2	0.99
0100	271	0.96
0010	275	0.87
0001	260	0.94
1100	260	0.61
1010	250	0.26
1001	270	0.26
0110	265	0.22
0101	272	0.5
0011	100	0.99
1110	276	0.12
1101	270	0.69
1011	210	0.71
0111	262	0.22
1111	275	0.1

Política de control para el modelo modificado

Las simulaciones realizadas han mostrado que el genotipo silvestre (0000) tiende a desaparecer de la población de parásitos, inclusive con coberturas bajas del medicamento. A pesar de la presión ejercida por el uso de medicamentos, aún existen poblaciones donde se reportan prevalencias del genotipo silvestre. Para dar una mayor ventaja al genotipo silvestre, se cambiaron los valores de los tiempos de infección, ya que es posible tener errores experimentales en el trabajo de Lozovsky [28]. En ausencia del medicamento algunos genotipos tienen más aptitud que el silvestre lo que no concuerda con lo observado en la naturaleza. Por esta razón hemos decidido cambiar los tiempos de infección en ausencia del medicamento que se encuentran en la tabla **3-3**, por unos valores que le den ventaja al genotipos silvestre (0000) en ausencia del medicamento.

Los valores descritos en la tabla 5.1 muestran que el genotipo más apto en ausencia del medicamento es el silvestre. Por esta razón el genotipo silvestre (0000) tiene un tiempo de infección $t_{0000} = 282$ días. Por otro lado, la susceptibilidad al medicamento se ha mantenido igual a la generada en el capítulo

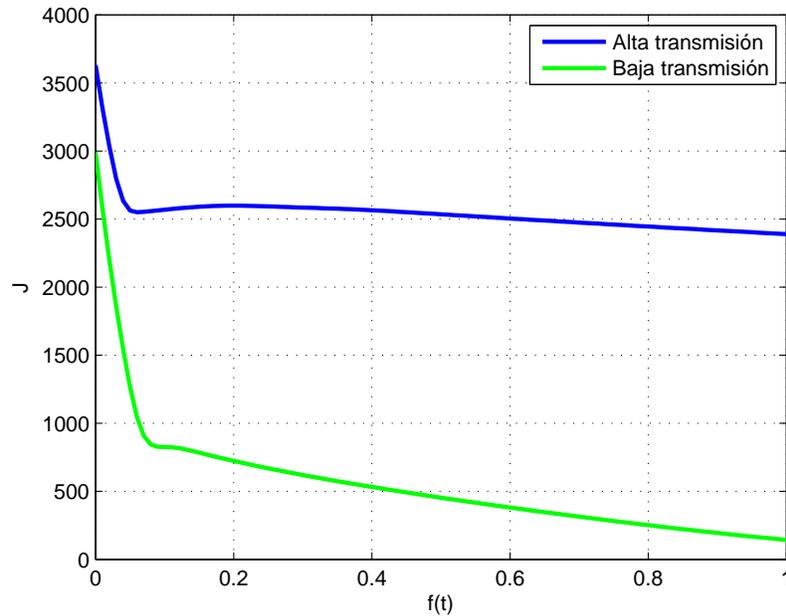


Figura 5.5: Valores de la función objetivo J por cobertura del medicamento $f(t)$ constante

tres. Finalmente, procedemos a utilizar las políticas de tratamiento constante y periódico.

Al implementar la política de tratamientos constantes obtenemos un óptimo cuando $f(t) = 1$ como se describe en la figura 5.5. A pesar de obtener un $f(t)$ óptimo similar al caso anterior cabe agregar que en el caso de condiciones de alta transmisión con una cobertura del $f(t) = 0,06$ se obtienen resultados similares en cuanto la prevalencia que con una cobertura de $f(t) = 0,45$. Los valores de la función objetivo en alta transmisión son más altos que con el modelo original, sin embargo, el efecto de las coberturas del medicamento es menor. Por otro lado en condiciones de baja transmisión de la enfermedad la función objetivo llega a un valor mínimo menor y es notorio el efecto de las coberturas.

Al igual que con la utilización de tratamientos constantes, utilizando cobertura periódica se obtiene un valor de la función objetivo mínimo cuando la cobertura es de 365 días al año como se describe en la figura 5.6. El comportamiento de la función objetivo muestra que en alta transmisión en coberturas de 15 días al año los valores de la función objetivo son similares a los que se obtienen con una cobertura de 150 días al año. Estos resultados sugieren que en este escenario donde la aptitud del genotipo silvestre es mayor en ausencia de medicamento y por esta razón en alta transmisión el esfuerzo realizado por un aumento de las coberturas es ineficiente, ya que no disminuyen la prevalencia de la enfermedad de manera notoria. Por otro lado en condiciones de baja transmisión el uso del medicamento es mucho más efectivo en la medida que aumenten las coberturas del medicamento.

5.2 Política de control óptimo de mínima prevalencia considerando el esfuerzo del control

Al igual que la política anterior, el objetivo de control es minimizar la prevalencia de la enfermedad en la población. Para lograr minimizar la prevalencia, fue necesario utilizar la cobertura del medicamento todos los días al año. Sin embargo, mantener la cobertura al máximo posible incurre en una utilización ineficiente del medicamento. Por esta razón, la función objetivo debe involucrar un término que relacione el esfuerzo de la acción de control.

La función objetivo J está compuesta por dos términos: La prevalencia acumulada y la acción

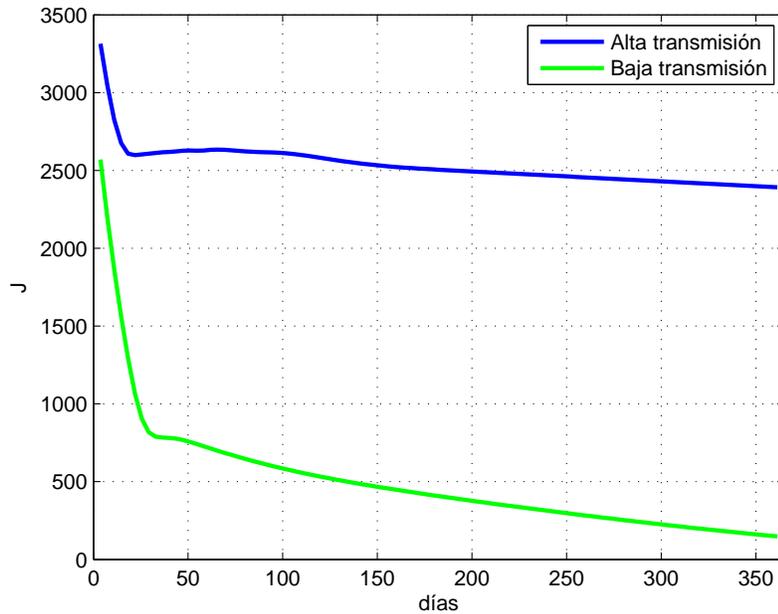


Figura 5.6: Valores de la función objetivo J por cobertura del medicamento $f(t)$ periódica anual para el modelo modificado

de control acumulada. Como se describe en la expresión 5-2, el primer término corresponde a la prevalencia acumulada y el segundo a la acción de control acumulada, considerando un parámetro de peso α . El parámetro α corresponde a la importancia dada a minimizar la acción de control acumulada. Por otro lado, en el primer término se multiplica por el complemento $(1 - \alpha)$ que representa la importancia dada a minimizar la prevalencia acumulada. Al igual que en la política de mínima prevalencia se calcula el valor de la función objetivo a $T = 20$ años.

$$J = (1 - \alpha) \int_0^T \sum_{i=1}^{16} \frac{x_i(t)}{c_h/Nh} dt + \alpha \int_0^T f(t) dt \quad (5.2)$$

Política de cobertura periódica al año

El objetivo de esta política es definir la cantidad de días al año que se utiliza el medicamento. Por esta razón, la señal de control es periódica cuadrada con un periodo de un año. No obstante, para definir la cantidad de días al año que se debe utilizar en medicamento, es necesario definir el valor de α . Para obtener un conjunto de puntos mínimos calculamos la función objetivo J en un intervalo $0 < \alpha < 1$ separando cada 0,1 veces α como se describe en la figura 5.7. Los puntos azules representan los valores mínimos de la función objetivo en la que a medida que aumenta α disminuye la ubicación del punto mínimo. Sin embargo, existe una dispersión entre puntos mínimos y es necesario considerar más valores de α . Con un valor de $\alpha = 1$ la función objetivo depende únicamente del segundo término de la expresión 5.2 teniendo en cuenta solamente la minimización del esfuerzo y por esta razón el punto mínimo se encuentra en cero días al año $\tilde{A} \pm o$.

Política de cobertura periódica al año en alta transmisión

Los puntos mínimos ubicados en días al año en función del valor de α en condiciones de alta transmisión se encuentra en la figura 5.8. Inicialmente, hay un intervalo de puntos mínimos que se encuentran

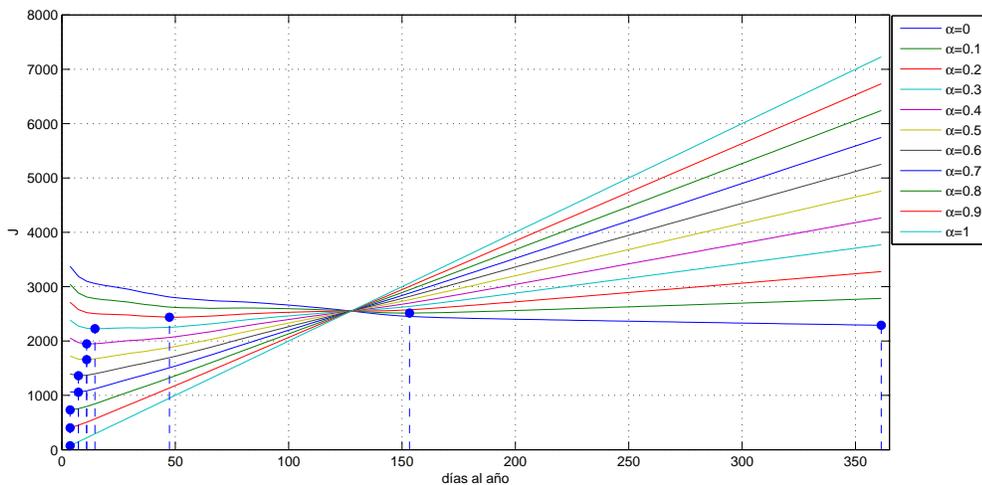


Figura 5.7: Valores de la función objetivo J considerando la importancia de minimizar la entrada de control en condiciones de alta transmisión α

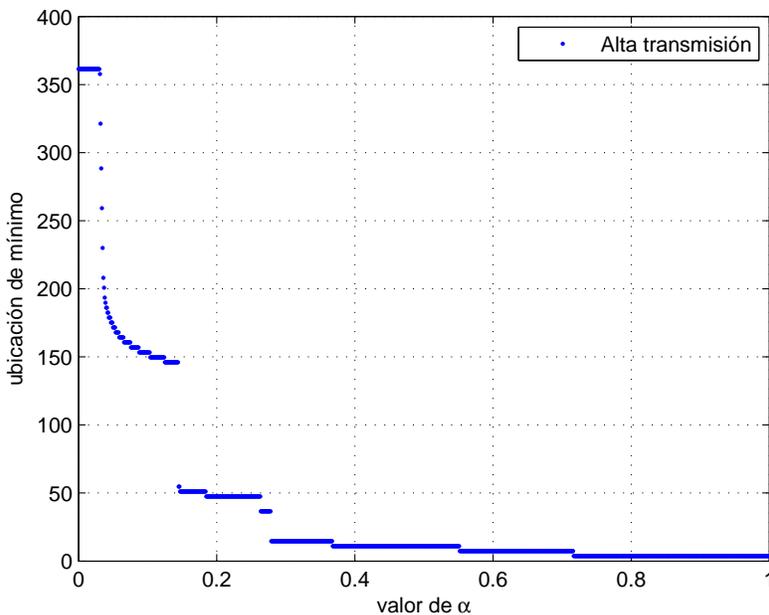


Figura 5.8: Puntos mínimos de la función objetivo en función del valor de α en condiciones de alta transmisión

entre $0 < \alpha < 0,14$ (149-365 días al año) lo que considera dar una mayor importancia a la minimización de la prevalencia que al esfuerzo. Por otro lado, existe un conjunto de puntos intermedios entre $0,14 < \alpha < 0,28$ que se acercan a los 50 días al año de utilización del medicamento. Finalmente, existe un conjunto de puntos entre $0,28 < \alpha < 1$ que considera dar mayor importancia a la minimización de esfuerzo.

Los puntos óptimos seleccionados para la política en condiciones de alta transmisión son: 149 días

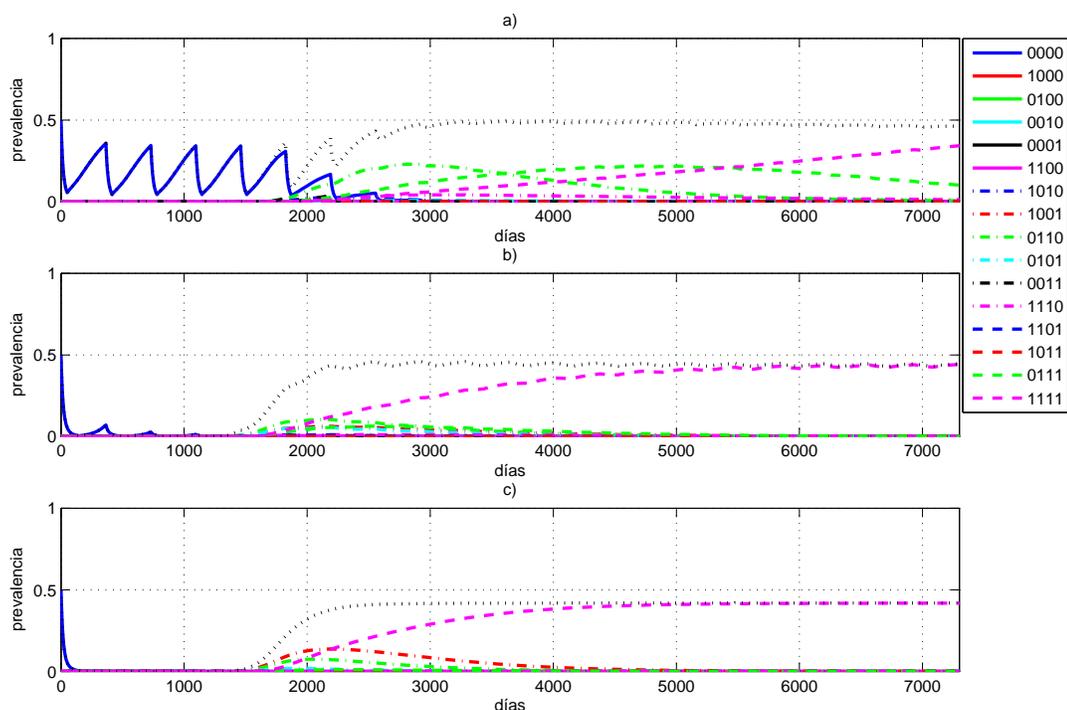


Figura 5.9: Comparación entre simulaciones de cobertura de medicamento en condiciones de alta transmisión: a) 50 días, b) 149 días y c) 365 días.

al año y 50 días año. El primer punto de 149 días al año se tomó ya que es el valor mínimo de días de utilización de medicamento en este intervalo. El segundo punto de 50 días al año se consideró por ser el centro del segundo intervalo en la gráfica 5.8. Adicionalmente, no se incluyó ningún punto del tercer intervalo ya que se encuentra en una cobertura muy baja del medicamento, lo que minimiza el esfuerzo pero mantiene la prevalencia alta.

La simulación con 50, 149 y 365 días al año de cobertura del medicamento se encuentra en la figura 5.9. Inicialmente en la figura *a* se aprecia que la utilización del medicamento no disminuye la prevalencia de manera significativa en ningún momento de la simulación. Por otro lado, en la figura *b* se aprecia que el uso del medicamento durante 149 días al año es muy parecido al comportamiento dado utilizando el medicamento durante 365 días al año. Así, con 149 días de tratamiento al año se reduce el esfuerzo en un 41 % y las prevalencias obtenidas son similares a una utilización de cobertura total en alta transmisión.

Política de cobertura periódica al año en baja transmisión

El punto mínimo ubicado en días al año en función del valor de α en condiciones de baja transmisión se encuentra en la figura 5.10. Existen dos intervalos de puntos mínimos que se encuentran entre $0 < \alpha < 0,13$ y $0,13 < \alpha < 1$. En el primer intervalo, los puntos mínimos están entre 122 días al año de tratamiento y una cobertura total de 365 días al año. Por otro lado, en el segundo intervalo se consideró una mayor importancia a la minimización del costo acumulado donde se sugirió una utilización de 22 días de medicamento al año.

La simulación con 22, 122 y 365 días al año de cobertura del medicamento se encuentra en la

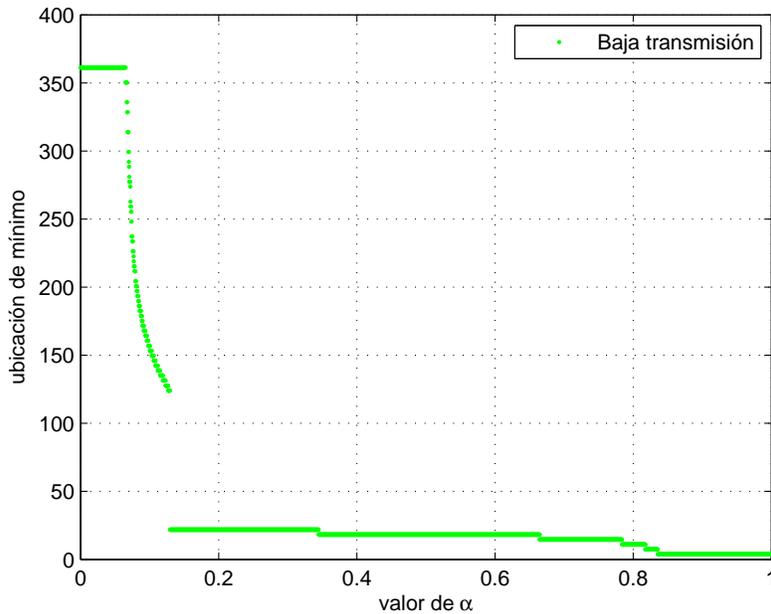


Figura 5.10: Puntos mínimos de la función objetivo en función del valor de α en condiciones de baja transmisión

figura 5.11. En la figura *a*, a pesar de tener una utilización de 22 días al año de medicamento se reduce la prevalencia de la enfermedad a un 20%. Sin embargo, en acumulado aun se considera una alta prevalencia, aunque se generan genotipos resistentes en mayor tiempo comparado con las simulaciones *b* y *c*. Por otro lado en la figura *b*, la utilización del medicamento 122 días al año presenta un comportamiento similar en cuanto a prevalencias comparado con una utilización de cobertura total del medicamento (figura *c*). No obstante, existe una diferencia cercana a los 800 días (2.19 años) de emergencia de genotipos resistentes entre las coberturas *b* y *c*. De esta manera, la política óptima sugiere una utilización de 122 días al año del medicamento considerando una reducción notable del esfuerzo (67%) aunque sin tener la prevalencia mínima posible.

5.3 Resumen

En este capítulo se realizó un análisis para determinar la mejor manera de utilizar el tratamiento con pirimetamina. En la primera sección se consideró únicamente minimizar las prevalencias sin tener en cuenta el esfuerzo realizado. Como era de esperarse, para minimizar la prevalencia es necesario utilizar una cobertura total del medicamento a pesar de la generación de genotipos resistentes. Con las simulaciones realizadas, es mejor esperar la generación de genotipos resistentes a mantener el genotipo silvestre en unas prevalencias altas. Por otro lado, se sugirieron políticas que incluyen la minimización del esfuerzo obteniendo una minimización de 41% y 67% con una prevalencia similar en condiciones de alta y baja transmisión.

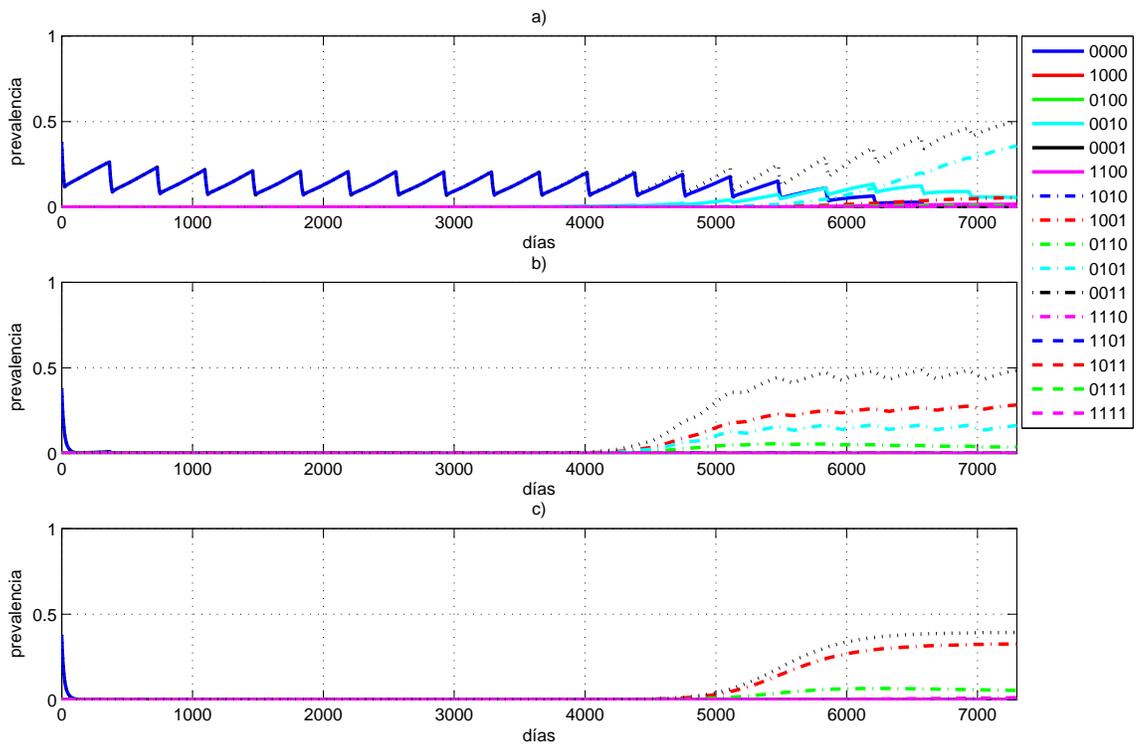


Figura 5.11: Comparación entre simulaciones de cobertura de medicamento en condiciones de baja transmisión: a) 22 días, b) 122 días y c) 365 días.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

En esta tesis se ha construido un modelo matemático que describe la dinámica de la generación de resistencia a los medicamentos del parásito *Plasmodium falciparum*. El modelo ha sido fundamentado en modelos epidemiológicos de la malaria y en la revisión de estudios acerca del comportamiento del parásito cuando es expuesto a la acción de un medicamento. Este modelo está compuesto por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias que representan una población de parásitos por genotipo teniendo en cuenta la acción de un medicamento.

El modelado fue realizado para poblaciones de parásitos de distintos genotipos en humanos y en mosquitos. En los humanos, se mide la cantidad de parásitos en la etapa sanguínea y la diferencia en el comportamiento de cada genotipo es el tiempo de recuperación que tiene el humano portador de la enfermedad, dadas unas condiciones de aptitud del parásito en ausencia o uso del medicamento. Por otro lado, en la población de genotipos del parásito en mosquitos se mide la cantidad de esporozoítos generados teniendo en cuenta que es posible producir nuevos genotipos del parásito por mutación y recombinación genética. Finalmente, se simuló el comportamiento de estas poblaciones en condiciones de alta y baja transmisión de la enfermedad.

Las simulaciones del modelo fueron realizadas en un escenario de utilización de pirimetamina como tratamiento antimalárico. Los genotipos seleccionados fueron 16 relacionados con cuatro mutaciones del gen *DHFR*. En cada una de las simulaciones se consideró una condición inicial de la presencia única del genotipo silvestre (0000) y bajo varias coberturas del medicamento en la población se generaron genotipos resistentes al medicamento. Los resultados de simulación muestran diferencias entre los tiempos de aparición y los genotipos generados en alta y baja transmisión. Por otro lado, los resultados muestran que después de la generación de genotipos resistentes, la prevalencia de la enfermedad vuelve a aumentar después de un periodo en el cual el medicamento es eficaz. Con la utilización del tratamiento con pirimetamina es imposible eliminar la enfermedad de la población así que se hizo necesario un análisis de otros parámetros que podrían ser modificados por otras estrategias de control de la enfermedad.

Por medio de un análisis de sensibilidad se establecieron algunas conclusiones acerca del impacto de algunos parámetros en el modelo así como la evaluación de incertidumbre en sus valores. Los resultados del análisis sugieren que la variación de la probabilidad de transmisión entre mosquitos y humanos es un parámetro que afecta fuertemente las prevalencias e inclusive su disminución acompañada del tratamiento con medicamentos puede eliminar la enfermedad. Por otro lado, la variación de los parámetros de mayor incertidumbre como la mutación y la recombinación genética arrojó un rango de valores probables que pueden ser utilizados para futuros modelos epidemiológicos. Los resultados sugieren que la recombinación genética y la mutación están ligadas a la diversidad de genotipos, pero únicamente la mutación afecta de manera significativa la prevalencia de la enfermedad en humanos.

Luego de las simulaciones se estableció una política óptima que minimiza las prevalencias de la

enfermedad. El objetivo de control es obtener la mínima prevalencia en 20 años de uso del medicamento. Las dos políticas de control utilizadas fueron las de tratamiento constante y tratamiento periódico anual. La política que obtuvo la menor prevalencia acumulada fue la de total cobertura del medicamento, lo que sugiere que es mejor dejar que los genotipos resistentes se generen a mantener el genotipo silvestre con unas prevalencias altas. Por otro lado, se diseñó una política que incluyó una minimización de la acción de control, lo que produjo una prevalencia similar a la producida por una cobertura total en baja y alta transmisión con una reducción del 41 % y 67 % del esfuerzo, respectivamente.

6.1 Conclusiones

Las principales conclusiones del trabajo realizado fueron:

- El modelo realizado representa el comportamiento del parásito *Plasmodium falciparum* y como genera genotipos resistentes a partir de mutaciones y recombinación genética.
- El modelo matemático construido describe la generación de genotipos resistentes del parásito y como subsisten dependiendo de los parámetros epidemiológicos.
- El modelo sugirió que la generación de genotipos resistentes del parásito es inminente bajo el uso del medicamento en la población. Sin embargo, la política óptima de utilización del medicamento sugiere unas altas coberturas del medicamento para minimizar la prevalencia de la enfermedad y unas coberturas medias para minimizar el esfuerzo simultáneamente.
- El modelo reproduce las prevalencias generadas en condiciones de baja y alta transmisión generando genotipos resistentes en ambas condiciones.
- Al utilizar un tratamiento con pirimetamina como estrategia de control es claro que no es posible eliminar la enfermedad de la población. No obstante, el análisis de sensibilidad describió otros parámetros epidemiológicos que pueden acompañar el tratamiento con este medicamento para eliminar la enfermedad de una población.

6.2 Aportes originales

En general se han realizado modelos de la malaria que relacionan la generación de resistencia a los medicamentos. En este modelo en particular, se han evaluado poblaciones de genotipos del parásito involucrando la generación de cepas resistentes en un modelo matemático de epidemiología. En forma individual los aportes más relevantes del trabajo son los siguientes:

- Evaluación de 16 genotipos relacionados con la resistencia a la pirimetamina en un modelo epidemiológico.
- Formular una herramienta matemática para evaluar el efecto de los tratamientos con medicamentos.
- Sugerir que algunos genotipos solo prosperan cuando existe la posibilidad de recombinación genética.
- Proponer que el uso de tratamiento con medicamentos es más efectivo en condiciones de baja transmisión de la enfermedad.
- Evidenciar cuáles parámetros epidemiológicos pueden acompañar a un tratamiento con medicamento para eliminar la enfermedad de una población.

6.3 Trabajo futuro

Este modelo se presenta como una herramienta que puede permitir evaluar la introducción de nuevos medicamentos antimaláricos en una población bajo ciertas condiciones epidemiológicas. No obstante, es necesario evaluar su uso en un ambiente real y comparar fielmente la dinámica para sintonizar de una manera más adecuada los parámetros. Por esta razón existe una serie de aportes que se plantean como trabajo futuro:

- Sintonizar los parámetros con datos históricos de poblaciones de parásitos relacionadas con la resistencia a los medicamentos.
- Evaluar el comportamiento del modelo utilizando otros medicamentos.
- Generar políticas de control con medicamentos acompañadas con otras estrategias simultáneamente.
- Involucrar perturbaciones al modelo como lo son las coberturas realmente efectivas y los efectos de la migración.
- Considerar el efecto que producen la mutaciones inversas en la generación de cepas resistentes.

Bibliografía

- [1] TJ Anderson, S Nair, C Jacobzone, A Zavai, and S Balkan. Molecular assessment of drug resistance in plasmodium falciparum from bahr el gazal province, sudan. *Trop Med Int Health*, 8:1068–1073, 2003.
- [2] Tiago Antao and Ian M. Hastings. ogarak: A population genetics simulator for malaria. *Bioinformatics Advance Access*, pages 1–2, 2011.
- [3] Leonardo K. Basco, Philippe Eldin de Pécoulas, Craig M. Wilson, Jacques Le Bras, and André Mazabraud. Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene and pyrimethamine and cycloguanil resistance in plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*, 69:135–138, 1995.
- [4] Pater B. Bloland, editor. *Drug resistance in malaria*. World Health Organization, Switzerland, 2001.
- [5] M. F. Boyd and S. F. Kitchen. Vernal vivax activity in persons simultaneously inoculated with *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med.*, 18:505–514, 1938.
- [6] Fred Brauer, Pauline van den Driessche, and Jianhong Wu. *Mathematical Epidemiology*. Springer, Berlin, 2008.
- [7] Kyle M. Brown, Marna S. Costanzo, Wenxin Xu, Scott Roy, Elena R. Lozovsky, and Daniel L. Hart. Compensatory mutations restore fitness during the evolution of dihydrofolate reductase. *MBE*, 27(12):2682–2690, 2010.
- [8] LK Certain, M Brice no, SM Kiara, AM Nzila, WM Watkins, and CH Sibley. Characteristics of plasmodium falciparum dhfr haplotypes that confer pyrimethamine resistance, kilifi, kenya, 1987–2006. *J Infect Dis*, 197:1743–1751, 2008.
- [9] Nakul Chitnis, J.M. Cushing, and J.M. Hyman. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM J. Appl. Math.*, 67:24–45, 2006.
- [10] Nakul Chitnis, James M. Hyman, and Jim M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70:1272–1296, 2008.
- [11] Nakul Chitnis, Allan Schapira, Thomas Smith, and Richard Steketee. Comparing the effectiveness of malaria vector control interventions through a mathematical model. *Am J Trop Med Hyg*, 55:569–591, 2010.
- [12] C. Chiyaka, W. Garira, and S. Dube. Modelling immune response and drug therapy in human malaria infection. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 9:143–163, 2008.
- [13] Joseph F. Cortese, Alejandro Caraballo, Carmen E. Contreras, and Christopher V. Plowe. Origin and dissemination of plasmodium falciparum drug-resistance mutations in south america. *The Journal of Infectious Disease*, 186:999–1006, 2002.

- [14] ALAN F. COWMAN, MARY J. MORRY, BEVERLY A. BIGG, GEORGE A. M. CROSS, and SIMON J. FOOTE. Amino acid changes linked to pyrimethamine. resistance in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of plasmodium falciparum. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85:9109–9113, 1988.
- [15] Michael Delves, David Plouffe, Christian Scheurer, Stephan Meister, Sergio Wittlin, Elizabeth A. Winzeler, Robert E. Sinden, and Didier Leroy. The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of plasmodium: A comparative study with human and rodent parasites. *PLOS medicine*, 9:1–14, 2012.
- [16] A. Enayati and J. Hemingway. Malaria management: Past, present, and future. *Annual Review of Entomology*, 83(2):230–240, 2010.
- [17] Michelle L. Gatton and Qin Cheng. Beier. Plasmodium falciparum infection dynamics and transmission potential following treatment with sulfadoxine-pyrimethamine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58:47–51, 2006.
- [18] Michelle L. Gatton, Laura B Martin, and Qin Cheng. Evolution of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine in plasmodium falciparum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48:2116–2123, 2004.
- [19] MF Good. Our impasse in developing a malaria vaccine. *Cell Mol Life Sci*, 68(7):1105–1113, 2011.
- [20] Weidong Gu, Gerry F. Killeen, Charles M. Mbogo, James L. Regens, John I. Githure, and John C. Beier. An individual-based model of plasmodium falciparum malaria transmission on the coast of kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97:43–50, 2003.
- [21] D. Gurarie, P.A. Zimmerman, and C.H. King. Dynamics regulation of single and mixed-species malaria infection: Insights to specific and non-specific mechanisms of control. *Journal of Theoretical Biology*, 240:185–199, 2006.
- [22] D. Gurariea, P. Zimmermanb, and C. King. Dynamic regulation of single and mixed-species malaria infection: Insights to specific and non-specific mechanisms of control. *Journal of Theoretical Biology*, 240:185–199, 2006.
- [23] Ian M. Hastings, William M. Watkins, and Nicholas J. White. The evolution of drug resistant malaria: the role of drug elimination half-life. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 357:505–519, 2002.
- [24] IM. Hastings. A model for the origins and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 115:133–141, 1997.
- [25] Jacob C. Koella. An evolutionary view of the interactions between anopheline mosquitoes and malaria parasites. *Microbes and Infection*, 1:303–308, 1999.
- [26] JC Koella and R Antia. Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance. *Malaria Journal*, 2, 2003.
- [27] J. Labadin, C. Kon M. L., and S. F. S. Juan. Deterministic malaria transmission model with acquired immunity. *Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science*, II, 2009.
- [28] Elena R. Lozovsky, Thanat Chookajorn, Kyle M. Brown, Mallika Imwong, Philip J. Shaw, Sumalee Kamchonwongpaisan, Daniel E. Neafsey, Daniel M. Weinreich, and Daniel L. Hartl. Stepwise acquisition of pyrimethamine resistance in the malaria parasite. *PNAS*, 106:12025–12030, 2009.
- [29] Daniel P. Mason and F. Ellis McKenzie. Blood-stage dynamics and clinical implications of mixed plasmodium vivax-plasmodium falciparum infections. *NIH Public Access*, 61(3):367–374, 1999.

- [30] Andrea M. McCollum, Kristen Mueller, Leopoldo Villegas, Venkatachalam Udhayakumar, and Ananias A. Escalante. Common origin and fixation of plasmodium falciparum dhfr and dhps mutations associated with sulfadoxine-pyrimethamine resistance in a low-transmission area in south america. *Antimicrobial and Chemotherapy*, 51:2085–2091, 2007.
- [31] F. Ellis McKenzie, Roger C. Wong, and William H. Bossert. Discrete-event simulation models of plasmodium falciparum malaria. *NIH Public Access*, 71(4):250–261, 1998.
- [32] Dirección General de Salud Pública Grupo Salud Ambiental Ministerio de la Protección Social. *Gestión para la Vigilancia Entomológica y Control de a Transmisión de la Malaria*. Ministerio de la protección social, 2010.
- [33] Ann-Kristin Mueller, Florian Kohlhepp, Christiane Hammerschmidt, and Kristin Michel. Invasion of mosquito salivary glands by malaria parasites: prerequisites and defense strategies. *International Journal for Parasitology*, 40:1229–1235, 2010.
- [34] Chitnis N, Cushing J.M, and Hyman J.M. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM*, 67:24–45, 2006.
- [35] Shalini Nair, Jeff T. Williams, Alan Brockman, Lucy Paiphun, Mayfong Mayxay, Paul N. Newton, Jean-Paul Guthmann, Frank M. Smithuis, Tran Tinh Hien, Nicholas J. White, Francois Nosten, and Tim J. C. Anderson. A selective sweep driven by pyrimethamine treatment in southeast asian malaria parasites. *Molecular Biology and Evolution*, 20(9):1526–1536, 2003.
- [36] Kathryn N.Suh, Kevin C.Kain, and Jay S. Keystone. Malaria. *CMAJ*, 170(11):1693–1702, 2004.
- [37] Christopher V. Plowe. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 103:S11–S14, 2009.
- [38] Christopher V Plowe, James G Kublin, Fraction K Dzinjalama, Deborah S Kamwendo, Rabia A G Mukadam, Phillips Chimpeni, Malcolm E Molyneux, and Terrie E Taylor. Sustained clinical efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in malawi after 10 years as first line treatment: five year prospective study. *BMJ*, 328:545–548, 2007.
- [39] Ana María Reyes, Hernando Díaz, and Andrés Olarte. An agent-based model for the control of malaria using genetically modified vectors. *Proceedings 26th European Conference on Modelling and Simulation*, 3, 2011.
- [40] Ronald Ross. The prevention of malaria. *John Murray*, 1911.
- [41] Juliana Martha Sá, Olivia Twu, Karen Hayton, Sahily Reyes, Michael P. Fay, Pascal Ringwald, and Thomas E. Wellems. Geographic patterns of plasmodium falciparum drug resistance distinguished by differential responses to amodiaquine and chloroquine. *PNAS*, 106:18883–18889, 2009.
- [42] Y Saito-Nakano, K Tanabe, K Kamei, M Iwagami, K Komaki-Yasuda S, Kawazu, S Kano, H Ohmae, and T Endo. Genetic evidence for plasmodium falciparum resistance to chloroquine and pyrimethamine in indochina and the western pacific between 1984 and 1998. *Am J Trop Med Hyg*, 79(4):613–619, 2008.
- [43] W.M. Schaffer and T.V. Bronnikova. Controlling malaria: competition, seasonality and slingshotting transgenic mosquitoes into natural populations. *Journal of Biological Dynamics*, 3:286–304, 2008.
- [44] R Tahar and LK Basco. Molecular epidemiology of malaria in cameroon,xxii: Geographic mapping and distribution of plasmodium falciparum dihydrofolate reductase (dhfr) mutant alleles. *Am J Trop Med Hyg*, 75:396–401, 2006.

- [45] María V. Valero-Bernal. Malaria in colombia: Retrospective glance during the past 40 years. *Rev. salud pública*, 8(3):141–149, 2006.
- [46] William M. Watkins, Carol Hopkins Sibley, and Ian M. Hastings. The search for effective and sustainable treatments for plasmodium falciparum malaria in africa: A model of the selection of resistance by antifolate drugs and their combinations. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(2):163–173, 2005.
- [47] World Health Organization WHO. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94:S1–S90, 2000.
- [48] World Health Organization WHO, editor. *The use of antimalarial drugs*. WHO, Geneva, 2001.
- [49] World Health Organization WHO. *Guidelines for the treatment of malaria, second edition*. WHO, Switzerland, 2010.
- [50] World Health Organization WHO. *WHO global programme, world malaria report 2013*. WHO, 2013.