

Modelo Matemático para Análisis de Vacunación y Control del Vector en Incidencia de Malaria

JUAN U. VÁSQUEZ PINZÓN, STELLA C. MÉNDEZ-SÁNCHEZ y
JONNY E. DUQUE LUNA

Recibido 12 Febrero 2003/Enviado para Modificación 21 Mayo 2003/Aceptado 19 Junio 2003

RESUMEN

Objetivos Un modelo describiendo el comportamiento de la malaria mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Métodos Se tuvieron en cuenta para la construcción del modelo, la interacción del hombre con el vector de la Malaria y diferentes estados de infectividad e inmunidad. También se consideraron los estados correspondientes al efecto de vacunación mediante una vacuna bloqueadora de infección y parámetros que representan el control de larvas y adultos del vector.

Resultados El modelo desarrollado permite simular el comportamiento de la enfermedad malárica en diferentes escenarios: en forma natural sin intervención, con control del vector o vacunación y considerando control y vacunación.

Conclusiones Se obtienen numéricamente condiciones para la existencia de un estado de equilibrio no trivial, condicionada a la existencia de una única raíz real positiva de un polinomio de cuarto grado. Este es un problema que queda abierto.

Palabras Claves: Inmunidad, Control de mosquitos, *Plasmodium falciparum* (fuente: DeCS, BIREME).

ABSTRACT

Mathematical model for the analysis of vaccination and vector control on malaria incidence

Objectives A model describing malaria behavior through a system of ordinary differential equations.

Methods In order to construct the model, the interaction between man and the malaria vector was taken into account in different infectivity and immunity

states. We also considered the vaccination effect by means of an infection blocking vaccine and parameters representing larval and adult vector control.

Results The model developed enables simulation of malaria disease behavior in various settings: in a natural manner without intervention, with either vector control or vaccination, and considering vector control and vaccination together.

Conclusions We obtained numerical conditions for the existence of a non-trivial equilibrium state, conditioned to the existence of a single real positive root of a fourth degree polynomial. This is a problem that remains unsolved.

Key words: Immunity, mosquito control, *Plasmodium falciparum* (source: MeSH, NLM).

La inmunidad en malaria ha sido estudiada intensamente en los últimos quince años y los conocimientos existentes muestran claramente que la respuesta inmune a los protozoos es compleja y dificulta la acción de una vacuna efectiva debido a las variaciones antigénicas del *Plasmodium falciparum* (Eucoccidiida:Plasmodiidae). Además, los anticuerpos y la inmunidad mediada por células son otros factores importantes del huésped en la respuesta a la infección por plasmodios, así como la edad (duración de la exposición), los determinantes de la formación de antígenos en el hombre (HLA) y la función de filtro natural del bazo. Sin embargo, la infección persiste en zonas endémicas, el riesgo de enfermedad severa es máximo en los niños de 1 a 4 años (1-3).

Aspectos como los anteriores determinan que es pertinente entender mejor este proceso con la integración de métodos de control y vacunación, lo cual se ha tenido en cuenta para la obtención del modelo que se presenta a continuación.

EL MODELO

Se ha construido un modelo con 15 ecuaciones diferenciales que representan la dinámica de Malaria por *Plasmodium falciparum* en el hombre y en mosquitos las cuales se incluyen más adelante (ecuaciones e.1 a e.15). Para mayor entendimiento de las ecuaciones puede seguirse el diagrama de flujos de la Figura 1.

Las ecuaciones e.1 a e.5 representan la dinámica de la población humana no vacunada, su interacción con el vector y los diferentes estados por los que pasa una persona que contrae el protozoario y son: latente, infeccioso, infec-

cioso semi-inmune e inmune. Los casos de muerte por enfermedad se encuentran en el estado infeccioso; es de aclarar que la inmunidad sólo se mantiene si el individuo continúa en exposición permanente a las picaduras de mosquitos infectados.

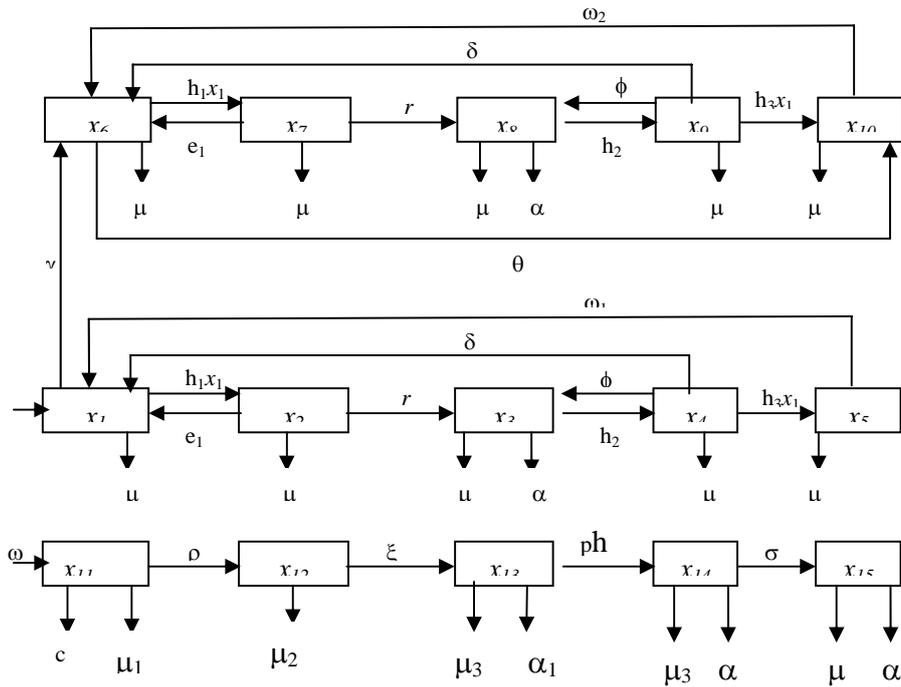


Figura 1. Diagrama compartimental que representa la dinámica de interacción de la población humana vacunada y no vacunada y el vector

Las ecuaciones *e.6* a *e.10* representan la dinámica de la población humana que fue vacunada. Se considera que las vacunas tienen un grado de efectividad, por lo cual se tienen en cuenta las personas que adquieren inmunidad por vacunación y aquellas que aunque fueron vacunadas no desarrollaron inmunidad; éstos últimos siguen el mismo proceso de una persona no vacunada al contraer el patógeno.

Las ecuaciones *e.11* a *e.15* representan la dinámica de los diferentes estadios del vector exceptuando el de huevo, que son: larva (todos los estadios se resumen en esta variable), pupa y adulto; los adultos se dividen en suscepti-

bles, infecciosos y no infecciosos. Para el control del mosquito se propone un control integrado con *Bacillus thuringiensis* y químicos adulticidas.

Los supuestos del modelo son:

Las poblaciones totales de humanos y de vectores son variables a través del tiempo, la dinámica de transmisión en la población humana es de tipo SIRS (Susceptible-Infecioso-Removido-Susceptible), la dinámica de transmisión en la población de vectores es de tipo SI (Susceptible-Infecioso) y la vacuna es parcialmente efectiva, es decir, las personas vacunadas pueden adquirir la enfermedad.

VARIABLES Y PARÁMETROS DEL MODELO

Población humana sin vacunación

x_1 : Representa la fracción de personas susceptibles de contraer el protozoario en un tiempo t .

x_2 : fracción de personas en estado latente de la enfermedad en un tiempo t .

x_3 : fracción de personas infecciosas sintomáticas en un tiempo t .

x_4 : fracción de personas infecciosas semi-inmunes en un tiempo t .

x_5 : fracción de personas inmunes en un tiempo t .

Población humana con vacunación

x_6 : fracción de personas susceptibles de contraer el protozoario en un tiempo t .

x_7 : fracción de personas en estado latente de la enfermedad en un tiempo t .

x_8 : fracción de personas infecciosas sintomáticas en un tiempo t .

x_9 : fracción de personas infecciosas semiinmunes en un tiempo t .

x_{10} : fracción de personas inmunes en un tiempo t .

Población del vector *Anopheles* spp. (Diptera:Culicidae)

x_{11} : representa la proporción de larvas en estado vulnerable al controlador biológico en un tiempo t .

x_{12} : proporción de pupas en un tiempo t .

x_{13} : proporción de mosquitos adultos susceptibles de adquirir el protozoario en un tiempo t .

x_{14} : proporción de mosquitos adultos en periodo de incubación del parásito en un tiempo t .

x_{15} : proporción de mosquitos adultos infecciosos en un tiempo t .

Parámetros

a : tasa de picadura por mosquito por día.

b_i : proporción de picaduras de un mosquito infeccioso a las personas susceptibles con resultado de infección.

α : tasa de muerte por enfermedad.

μ : tasa de muerte por causas diferentes de enfermedad.

θ : tasa de efectividad de la vacuna.

ω_1 : fracción de personas no vacunadas que después de haber adquirido inmunidad se convierten en susceptibles.

ω_2 : fracción de personas vacunadas que después de haber adquirido inmunidad se convierten en susceptibles.

δ : fracción de personas infecciosas semi-inmunes que pierden su inmunidad y pasan a ser susceptibles.

γ : tasa de vacunación.

ϕ : fracción de personas semiinmunes que pasan a ser infecciosos.

ω : tasa de incremento de las larvas del vector.

c : tasa de mortalidad de larvas por acción del controlador biológico.

μ_1 : tasa de mortalidad de las larvas del vector por causa diferente al controlador biológico.

μ_2 : tasa de mortalidad de las pupas del vector.

μ_3 : tasa de mortalidad del mosquito adulto.

ρ : tasa de paso del estadio larval a pupa.

ξ : tasa de paso de pupa a mosquito adulto.

σ : tasa a la cual los mosquitos en periodo de incubación pasan a ser infecciosos.

El sistema de ecuaciones que describe la población humana es:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \alpha(x_3 + x_8) + \mu(x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_5 + x_6 + x_7 + x_8 + x_9 + x_{10}) \\ &\quad + \omega_1 x_{15} + \delta x_{14} + e_1 x_{12} - (\gamma + \mu + h_1 x_{15}) x_1 \end{aligned} \quad \text{e.1}$$

$$\dot{x}_2 = h_1 x_{15} x_1 - (e_1 + r + \mu) x_2 \quad \text{e.2}$$

$$\dot{x}_3 = r x_2 + \phi x_4 - (\alpha + \mu) x_3 - h_2 x_{15} x_3 \quad \text{e.3}$$

$$\dot{x}_4 = h_2 x_{15} x_3 - (\delta + \phi + \mu) x_4 - h_3 x_4 x_{15} \quad \text{e.4}$$

$$\dot{x}_5 = h_3 x_4 x_{15} - (\omega_1 + \mu) x_5 \quad \text{e.5}$$

$$\dot{x}_6 = \gamma x_1 + \omega_2 x_{10} + \delta x_9 + e_1 x_7 - (\mu + \theta + h_1 x_{15}) x_6 \quad \text{e.6}$$

$$\dot{x}_7 = h_1 x_{15} x_6 - (e_1 + r + \mu) x_7 \quad \text{e.7}$$

$$\dot{x}_8 = rx_7 + \phi x_9 - (\alpha + h_2 x_{15} + \mu)x_8 \quad \text{e.8}$$

$$\dot{x}_9 = h_2 x_{15} x_8 - (\mu + \delta + \phi + h_3 x_{15})x_9 \quad \text{e.9}$$

$$\dot{x}_{10} = h_3 x_{15} x_9 + \theta x_6 - (\omega_2 + \mu)x_{10}, \text{ donde } h_i (i = 1, 2, 3) = b_i * a \quad \text{e.10}$$

Y el sistema de ecuaciones para la población de mosquitos es:

$$\dot{x}_{11} = \omega(x_{13} + x_{14} + x_{15}) - (\rho + c + \mu_1)x_{11} \quad \text{e.11}$$

$$\dot{x}_{12} = \rho x_{11} - (\xi + \mu_2)x_{12} \quad \text{e.12}$$

$$\dot{x}_{13} = \xi x_{12} - (h(x_3 + x_4 + x_8 + x_9) + \alpha_1 + \mu_3)x_{13} \quad \text{e.13}$$

$$\dot{x}_{14} = h(x_3 + x_4 + x_8 + x_9)x_{13} - (\sigma + \alpha_1 + \mu_3)x_{14} \quad \text{e.14}$$

$$\dot{x}_{15} = \sigma x_{14} - (\alpha_1 + \mu_3)x_{15}, \text{ donde } h = b * a \text{ y } p = x_3 + x_4 + x_8 + x_9 \quad \text{e.15}$$

Puntos de equilibrio

- Equilibrio trivial

El equilibrio trivial $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*, x_7^*, x_8^*, x_9^*, x_{10}^*, x_{11}^*, x_{12}^*, x_{13}^*, x_{14}^*, x_{15}^*, 0)$ se obtiene en ausencia de enfermedad, por lo tanto: en ausencia de enfermedad y sin vacunación preventiva, tenemos

$$(1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0).$$

En ausencia de enfermedad y con vacunación preventiva tenemos

$$\left(\frac{\mu}{\mu + \gamma}, 0, 0, 0, 0, \frac{\gamma(\mu + \omega_2)}{(\mu + \gamma)(\mu + \theta + \omega_2)}, 0, 0, 0, \frac{\gamma\theta}{(\mu + \gamma)(\mu + \theta + \omega_2)}, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$$

El estado de equilibrio trivial, indica que toda la población en ausencia de enfermedad y sin vacunación tiende a ser susceptible; en ausencia de enfermedad y con vacunación la población se encuentra repartida en los estadios de susceptible no vacunada, susceptible vacunada e inmunes vacunados.

- Equilibrio no trivial

$x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*, x_7^*, x_8^*, x_9^*, x_{10}^*, x_{11}^*, x_{12}^*, x_{13}^*$ y x_{14}^* los cuales resultan ser funciones de x_{15}^* , siendo x_{15}^* la raíz real del polinomio de cuarto grado

$$\begin{aligned}
 f(Z) &= Y_4 Z^4 + Y_3 Z^3 + Y_2 Z^2 + Y_1 Z + Y_0, \text{ donde} \\
 Y_4 &= a^3 b_2 b_3^2 (\alpha_1 + \mu_3) (\alpha_1 + \mu_3 + \sigma) (e_1 + r + \mu) \\
 Y_3 &= a^2 b_3 (\alpha_1 + \mu_3) (\alpha_1 + \mu_3 + \sigma) (b_3 (\mu + \alpha) + b_2 (\mu + \delta + \phi)) (e_1 + r + \mu) - \\
 &\quad \alpha^4 \sigma b b_3 (b_3 b_2 (\mu + e_1 x_3 + r) + b_2^2 (\mu + e_1 + r) + b_1 r x_6 (b_2 x_{13} + b_3)) \\
 Y_2 &= a (\alpha_1 + \mu_3) (\alpha_1 + \mu_3 + \sigma) (\mu + \delta + \phi) (\mu + e_1 + r) (b_2 (\mu + \delta) + 2b_3 (\mu + \alpha)) - \\
 &\quad \left(\alpha^3 \sigma b (b_3 b_2 (3\mu + 2\delta + \alpha + \phi) + b_2^2 (\mu + \delta) + b_3^2 (\mu + \alpha)) (\mu + e_1 + r) x_3 + \right. \\
 &\quad \left. b_1 x_6 r \sigma a^3 b (b_2 + 2b_3) (\alpha_1 + \mu_3 + \sigma) \right) x_{13} \\
 Y_1 &= (\mu + \delta + \phi)^2 (\mu + \alpha) (\alpha_1 + \mu_3) (\alpha_1 + \mu_3 + \sigma) (\mu + e_1 + r) - \\
 &\quad (\alpha^2 \sigma b b_1 (\mu + \delta + \phi) x_3 x_6 r (\mu + \delta + \phi) (\mu + e_1 + r) (b (2\mu + \delta + \alpha) + 2b_3 (\alpha + \mu))) x_{13} \\
 Y_0 &= -(\sigma a b (\delta + \mu + \phi)^2 (\mu + \alpha) (\mu + r + e_1)) x_3 x_{13}
 \end{aligned}$$

El estado de equilibrio no trivial, es decir, en presencia de la enfermedad, no fue hallado explícitamente aún debido a que el número elevado de ecuaciones dificulta bastante el proceso.

Sin embargo, numéricamente se obtiene que los coeficientes del polinomio $f(Z)$, a saber, Y_3, Y_2, Y_1 toman siempre valores negativos y como $Y_1 < 0$ y $Y_4 > 0$; por la ley de signos de Descartes se deduciría la existencia de una raíz real que es positiva. Esto garantizaría la existencia de un único punto de equilibrio no trivial. La deducción analítica de los signos de Y_3, Y_2, Y_1 está en proceso.

Se espera posteriormente con una simulación numérica más exhaustiva del modelo, analizar el comportamiento de la dinámica en ausencia y presencia de malaria, así como establecer criterios que al aplicarlos permitan disminuir la incidencia de la enfermedad.

APLICACIÓN DEL MODELO

El modelo sirve para simular numéricamente, utilizando valores de los parámetros y condiciones iniciales disponibles en la literatura, tres tipos de

zona: hipoendémica, endémica e hiperendémica. En cada una de ellas se pueden tener en cuenta cinco escenarios: sin ningún control del vector y sin vacunación, con sólo control biológico de larvas, con control biológico de larvas y químico de adultos, con solo vacunación y por último con manejo integral mediante control biológico de larvas, químico de adultos y vacunación.

De los resultados de la simulación se espera establecer algunos criterios acerca de la efectividad de la combinación de las diferentes estrategias de control de la enfermedad malárica, precisando algunos niveles de aplicación de cada una de ellas interpretando valores explícitos de los parámetros ▸

Agradecimientos. A la Universidad del Quindío, Armenia, Colombia, por el financiamiento del proyecto; al Grupo de Investigación “Escuela de Investigación en Biomatemática” y a Gregorio Carbajal Arízaga, Laboratorio de Química del Estado Sólido de la Universidad Federal de Paraná, por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Aron JL. Mathematical Modeling of Immunity to malaria. *Mathematical Biosciences*. 1988; 90: 385-396.
2. Baird JK, Purnomo BH, Bangs MJ, Andersen EM, Jones TR, Masbar S, Harjosuwarno, S, Subianto B, Arbani RP. Age specific prevalence of hyperendemic *Plasmodium falciparum* among six populations with limited histories of exposure to endemic malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993; 49(6):707-719.
3. Gupta JK, Day KP. A theoretical framework for the immunoepidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria. *Parasite Immunology*. 1994; 16:361-370.