

Modelado de las epidemias combinadas de tuberculosis y VIH en un barrio marginal de Sudáfrica

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF Centro de Excelencia en Modelado y Análisis Epidemiológico
Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica

Robin Wood

Desmond Tutu HIV Center, Instituto de Enfermedades Infecciosas y Medicina Molecular
Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Brian Williams

Departamento de la OMS Stop TB, Ginebra, Suiza

resumen

Se presenta un modelo matemático simple con seis compartimentos para la interacción entre el VIH y las epidemias de tuberculosis. Con datos de un barrio marginal cerca de Ciudad del Cabo en Sudáfrica, donde la prevalencia del VIH supera el 20% y donde la tasa de notificación anual de TB es cercana a 2000 por 100,000, se estiman los parámetros del modelo. Estamos estudiando cómo diversas medidas preventivas podrían cambiar el curso de estas epidemias. La promoción de los condones, el aumento de la detección de tuberculosis y la profilaxis de la tuberculosis claramente tienen un efecto positivo. El impacto de los antirretrovirales en la incidencia del VIH no está claro y depende de su capacidad para reducir la transmisión sexual. Estos antirretrovirales reducirían en gran medida la tasa de notificación de TB.

1. Introducción

En Sudáfrica, 5,5 millones de personas viven con el VIH, o el 12% de la población total (ONUSIDA, 2006, p. 455). Se reportan aproximadamente 270,000 casos de tuberculosis activa cada año (OMS, 2007, p. 137). Alrededor del 60% de los adultos con TB activa están infectados con el VIH; de hecho, la coinfección con VIH y *Mycobacterium tuberculosis* (abreviado como *M. tuberculosis*) aumenta considerablemente la probabilidad de progresar de tuberculosis latente a tuberculosis activa.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) han estudiado estas epidemias en detalle en un barrio pobre cerca de Ciudad del Cabo. La Tabla 1 muestra las estimaciones de la tasa de notificación de tuberculosis, calculadas a partir del número anual de notificaciones y dos censos de población realizados en 1996 y 2004, suponiendo una evolución lineal de la población entre estos dos años. La tabla también muestra la prevalencia del VIH, estimada con datos de una clínica prenatal.

Tabla 1. Notificaciones de tuberculosis por 100,000 personas por año; Prevalencia del VIH (%). Datos de (Lawn et al., 2006a, Tabla 1).

año	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
tuberculosis	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
VIH	6,3	8,9	11,6	14,2	16,5	18,4	19,9	21,1	21,9

En 2005, hubo 259 casos de TB activa reportados entre adultos (≥ 15 años de edad) (Wood et al., 2007); El 66% de los examinados para VIH eran VIH positivos. La población adulta se estimó en 10400 y la población total en 13000. Por lo tanto, la tasa de notificación de tuberculosis en la población fue $259/13\ 000 \approx 1\ 992$ por 100.000 habitantes por año. Además, en una muestra de la población compuesta por 762 adultos, 12 personas tenían tuberculosis activa no diagnosticada (3 seronegativas y 9 seropositivas). Alrededor del 23% (174/762) de las personas en la muestra eran VIH positivas. Más del 80% de los casos de tuberculosis con baciloscopia positiva que recibieron tratamiento fueron curados.

Se han realizado muchos estudios en la literatura médica centrados en aspectos particulares de las epidemias combinadas de VIH y tuberculosis en este barrio marginal u otros cerca de Ciudad del Cabo (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a y 2006b; Lawn and Wood, 2006a, 2006b y 2007; Wood et al., 2007). Aquí construimos un modelo matemático que integra datos sobre tuberculosis y VIH para comprender mejor estas epidemias. Mantenemos el modelo más simple que es consistente con los datos disponibles; El modelo no está estructurado por edad. El objetivo principal es estudiar el impacto de diversas medidas de prevención. Dados los niveles extremadamente altos de VIH y TB en este contexto, es esencial saber qué medidas son más efectivas. Se está preparando un proyecto importante para controlar el VIH y la tuberculosis en este barrio pobre. El modelo puede ayudar a planificar intervenciones. Además, el modelo y sus predicciones pueden servir como marco para evaluar el éxito o el fracaso de las intervenciones.

La sección 2 revisa los modelos matemáticos que combinan VIH y tuberculosis. La Sección 3 presenta nuestro modelo, que hemos tratado de mantener lo más simple posible. La sección 4 analiza algunas propiedades matemáticas de este modelo. La sección 5 revisa los valores de los parámetros encontrados en la literatura médica. La sección 6 estima varios parámetros utilizando datos del barrio marginal de Sudáfrica. La Sección 7 propone un diagrama de bifurcación que muestra cualitativa y cuantitativamente cómo los estados de equilibrio del modelo dependen de ciertos valores de los parámetros. Este enfoque es necesario porque algunos parámetros solo se conocen aproximadamente. La Sección 8 examina cómo diversas intervenciones podrían afectar las epidemias de VIH y TB. Estudiamos en particular la dinámica transitoria ya que la convergencia hacia un estado de equilibrio lleva varias décadas. El problema principal es el impacto de los antirretrovirales en la tasa de notificación de TB; La respuesta no es evidente. De hecho, las personas coinfectadas con antirretrovirales tienen un riesgo 80% menor de desarrollar tuberculosis activa, pero su esperanza de vida también es más larga. Como su riesgo de desarrollar tuberculosis activa sigue siendo varias veces mayor que el de las personas VIH negativas, esto podría aumentar la transmisión de la tuberculosis. Nuestros resultados numéricos sugieren lo contrario: los antirretrovirales podrían disminuir considerablemente la tasa de notificación de tuberculosis incluso si aumenta la prevalencia del VIH.

2. Revisión de modelos epidémicos con VIH y tuberculosis.

La Tabla 2 revisa los modelos epidémicos con VIH y tuberculosis. Los estudios son esencialmente de dos tipos: simulaciones por computadora del comportamiento transitorio de modelos realistas pero complejos, o estudios matemáticos de estados de equilibrio y su estabilidad en modelos más simples y menos

realistas. Estos modelos se centraron en la situación en las cárceles de África subsahariana, Estados Unidos, Rusia, India y Brasil. Algunos modelos han tratado de presentar una visión general al considerar las cinco regiones de la OMS. Otros modelos no se relacionan con una región en particular. Los modelos combinan i clases para VIH y j clases para tuberculosis. Entonces se espera que el modelo tenga $i \times j$ compartimentos. Algunos modelos han agregado varios compartimentos, mientras que otros han agregado más compartimentos para tener en cuenta intervenciones específicas. Es por eso que la tabla 2 indica el número de compartimentos en la forma $i \times j \pm k$. Algunos modelos toman la forma de un sistema de ecuaciones diferenciales. La mayoría de los otros usan ecuaciones de diferencia en tiempo discreto. Finalmente, mencionamos el trabajo en progreso de Lungu (2007). Varios otros modelos han estudiado genéricamente dos enfermedades que infectan a la misma población; pero o no tenían un compartimento separado para las personas coinfectadas (Moghadas y Gumel, 2003), o no incluían un período de latencia (Blyuss et al., 2005), que es una característica importante de la tuberculosis.

Tabla 2. Revisión cronológica de modelos con VIH y tuberculosis.

(Bermejo et al., 1992)	Modelo estático para África subsahariana con $2 \times 2 - 2 = 2$ compartimentos. Relación afina entre la incidencia de tuberculosis y la prevalencia del VIH.
(Schulzer et al., 1992)	Simulación de más de 20 años para África subsahariana. Detalles en (Schulzer et al., 1994). Impacto de un supuesto aumento en la prevalencia del VIH en la incidencia de tuberculosis.
(Heymann, 1993)	Simulación de más de 10 años para Uganda con $2 \times 4 = 8$ compartimentos. La profilaxis contra la tuberculosis es más efectiva que el tratamiento.
(Massad et al., 1993)	Análisis matemático de 16 ecuaciones diferenciales. Estudio numérico de la estabilidad de los equilibrios.
(Schulzer et al., 1994)	Simulación de más de 20 años para África subsahariana y Canadá. Estructura de edad y tiempo desde la infección por VIH o <i>M. tuberculosis</i> . Impacto de un supuesto aumento en la prevalencia del VIH en la incidencia de tuberculosis.
(Brewer et al., 1996)	Simulación durante 10 años para los Estados Unidos con $3 \times 5 - 2 = 13$ compartimentos, 3 grupos de edad y tuberculosis resistente. Combine la prevención contra la tuberculosis y el tratamiento necesario para lograr los objetivos actuales.
(West y Thompson, 1997)	Simulación de más de 25 años para los Estados Unidos con 30 ecuaciones diferenciales que incluyen homosexuales, usuarios de drogas e inmigración. Se necesitan más datos sobre la seropositividad de los casos de tuberculosis.
(Dye et al., 1998)	Simulación de más de 22 años para todo el mundo con estructura de edad. Más detalles disponibles en el sitio web de la revista. Impacto de la estrategia de la OMS contra la tuberculosis en las muertes.
(Murray y Salomon, 1998)	Simulación de más de 32 años para todo el mundo con $2 \times 19 = 38$ ecuaciones diferenciales. Tamaño estimado del problema con tuberculosis.
(Debanne et al., 2000)	Simulación de más de 30 años para los Estados Unidos. Estructura por edad, sexo, etnia y región. 14 compartimentos para tuberculosis.
(Porco et al., 2001)	Simulación estocástica de 2 años para los Estados Unidos con $5 \times 6 = 30$ compartimentos. Tamaño de las epidemias de tuberculosis muy sensibles a la tasa de tratamiento.
(Raimundo et al., 2002)	Análisis matemático para Brasil de $3 \times 3 - 1 = 8$ ecuaciones diferenciales. Diagrama de bifurcación de equilibrios. La transmisión de la tuberculosis ocurre en prisión.
(Currie et al., 2003)	Simulación de más de 20 años para Kenia, Uganda y Sudáfrica con $3 \times 6 = 18$ compartimentos. Aumentar la detección y el tratamiento de la tuberculosis de manera más efectiva que otras intervenciones.
(Raimundo et al., 2003)	Análisis matemático para Brasil de $3 \times 3 - 2 = 7$ ecuaciones diferenciales. Estabilidad de los estados de equilibrio.
(Schinazi, 2003)	Análisis matemático de 3 ecuaciones diferenciales y de un modelo estocástico espacializado para el sudeste asiático. El VIH no puede invadir a las personas con mucha tuberculosis.
(Guwatudde et al., 2004)	Simulación de más de 20 años para Uganda con $2 \times 5 + 1 = 11$ ecuaciones diferenciales. Prevalencia constante de VIH, vacunación BCG. La profilaxis de TB para personas VIH positivas tendría poco impacto.
(Atun y col., 2005)	Simulación de más de 20 años para Rusia con $3 \times 18 = 54$ compartimentos. Impacto de la tasa de curación de la TB resistente en el número de muertes.
(Williams et al., 2005)	Simulación de más de 40 años para India. Detalles no disponibles. Se necesitarían antirretrovirales para cumplir los objetivos de desarrollo del milenio para la tuberculosis.
(Currie et al., 2005)	Simulación de más de 20 años para Kenia con $2 \times 6 = 12$ compartimentos. Mejora la detección y el tratamiento de la tuberculosis más eficaz que los antirretrovirales.
(Naresh y Tripathi, 2005)	Análisis matemático de 4 ecuaciones diferenciales. Estabilidad de los estados de equilibrio.
(Cohen et al., 2006)	Simulación de más de 30 años para el África subsahariana de $2 \times 22 + 1 = 45$ ecuaciones diferenciales. La profilaxis acelera la aparición de tuberculosis resistente.
(Dowdy et al., 2006)	Simulación hasta el equilibrio para Sudáfrica con $3 \times 8 = 24$ compartimentos. Impacto de mejores técnicas de diagnóstico en comparación con otras intervenciones de TB.
(Hughes et al., 2006)	Simulación estocástica de 70 años para Zimbabwe con $3 \times 6 = 18$ compartimentos. 10.000 personas en hogares. Trabajo en curso.
(Atun et al., 2007)	Simulación durante 10 años para Rusia con $3 \times 18 = 54$ compartimentos como en (Atun et al., 2005). Alto nivel de antirretrovirales necesarios con TB resistente.
(Sharomi et al., 2008)	Análisis matemático de $4 \times 4 - 1 = 15$ ecuaciones diferenciales con reinfección. Estabilidad de los estados de equilibrio. Bifurcación subcrítica para la tuberculosis.

Todos estos modelos contienen muchos parámetros desconocidos pero se basan en pocos datos. Por ejemplo, parecería que (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West y Thompson, 1997) son los únicos que ajustan sus parámetros a la prevalencia de VIH o SIDA y notificaciones de tuberculosis. Para el barrio marginal de Sudáfrica de nuestro estudio, tenemos dos datos adicionales: el porcentaje de personas VIH positivas entre los casos de TB reportados y la prevalencia de TB en una fecha. Estas dos restricciones adicionales deberían hacer que nuestras estimaciones para los parámetros sean más sólidas. Además, la barriada es ciertamente más homogénea que países enteros (Estados Unidos en (West y Thompson, 1997), Kenia en (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Zimbabwe en (Hughes et al., 2006)) y menos excepcional que una prisión para mujeres (Raimundo et al., 2003). Además, nos centramos en uno de los modelos más simples, con un mínimo de compartimentos y parámetros. Aun así, nuestro modelo contiene 22 parámetros.

3. El modelo

Los compartimentos de nuestro modelo combinan dos estados para el VIH (seronegativo y seropositivo) con tres estados para la tuberculosis (tuberculosis sana, latente y tuberculosis activa), como en (Moghadas y Gumel, 2002; Moghadas y Alexander, 2004; Singer y Kirschner, 2004). La tabla 3 muestra los seis compartimentos. El índice 1 es para personas VIH negativas y el índice 2 para personas VIH positivas. Personas en compartimentos E_1 , E_2 , I_1 y I_2 son los infectados con *M. tuberculosis*.

Tabla 3. Los seis compartimentos del modelo y algunas anotaciones.

S_1	Personas VIH negativas no infectadas con <i>M. tuberculosis</i>
S_2	Personas VIH positivas no infectadas con <i>M. tuberculosis</i>
E_1	Personas VIH negativas con TB latente
E_2	Personas VIH positivas con TB latente.
I_1	Personas VIH negativas con TB activa
I_2	Personas VIH positivas con TB activa
P	población total: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	Prevalencia del VIH: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

La Tabla 4 muestra los parámetros del modelo. Los parámetros fisiológicos son aproximadamente los mismos en todo el mundo o al menos para las personas que viven en el África subsahariana: estas son las mortalidades μ_1 y μ_2 , parámetros para la tuberculosis p_1 , p_2 , q_1 , q_2 , a_1 , a_2 , m_1 y m_2 . Por el contrario, los parámetros "sociales" dependen de la región del estudio, en particular

- densidad de población y condiciones de vida (tasa de transmisión k_1 y k_2),
- acceso a hospitales (tasa de detección γ_1 y γ_2),
- La calidad del tratamiento (ε_1 y ε_2),
- hábitos sexuales locales y cofactores para la transmisión del VIH, como otras enfermedades de transmisión sexual y la circuncisión (d),
- la velocidad a la que se propaga la información sobre el VIH (λ)
- La historia de la epidemia (t_0)

Las estimaciones para la mayoría de los parámetros fisiológicos se pueden encontrar en la literatura médica. Todos los parámetros sociales deben estimarse a partir de datos locales.

Tabla 4. Los 22 parámetros del modelo y algunas anotaciones (índice 1 para VIH negativo, 2 para VIH positivo).

B	nacimientos
μ_1, μ_2	mortalidad sin tuberculosis activa
k_1, k_2	tasa máxima de transmisión de TB
p_1, p_2	proporción de nuevas infecciones con progresión rápida a tuberculosis activa
q_1, q_2	proporción de reinfecciones con progresión rápida
a_1, a_2	tasa de progresión de TB latente a TB activa
β_1, β_2	tasa de curación de TB activa sin tratamiento
γ_1, γ_2	tasa de detección de casos de tuberculosis activa
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	probabilidad de tratamiento exitoso para casos de TB detectados
m_1, m_2	mortalidad con tuberculosis activa
d	tasa máxima de transmisión del VIH
λ	parámetro que representa cambios en el comportamiento
t_0	fecha de introducción del VIH
p'_1, p'_2	proporción con progresión lenta a tuberculosis: $p'_1 = 1 - p_1$, $p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	tasa de cura de la tuberculosis: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$, $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	tasa reducida de transmisión del VIH: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

Las ecuaciones de nuestro modelo son

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

para personas VIH negativas y

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

para personas con VIH. La figura 1 muestra los flujos entre los diferentes compartimentos.

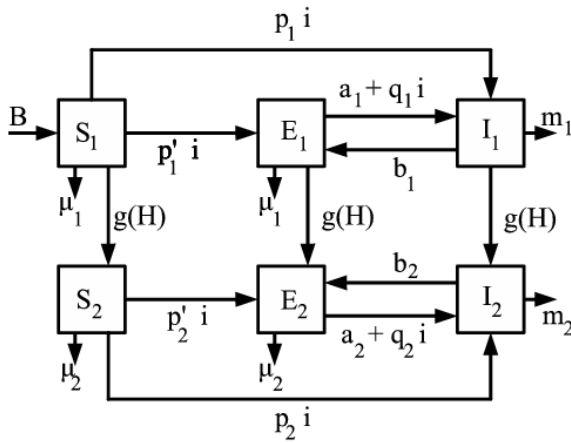


Figura 1. Flujo entre los compartimentos del modelo. Aquí, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$ y $g(H) = f(H) H$.

La Tabla 5 muestra la correspondencia que usamos entre el vocabulario médico y nuestro modelo. La tasa de notificación de TB es la tasa a la que se detectan las personas en los compartimentos activos de TB. Solo una fracción ε_1 o ε_2 de estos en realidad regresan a los compartimentos latentes de TB. La incidencia de tuberculosis es la tasa a la cual las personas ingresan a los compartimentos activos de TB divididos por la población total, generalmente administrada "por 100,000 personas por año". La tasa de infección con *M. tuberculosis*, que es el análogo de tiempo continuo del riesgo anual de infección, es la tasa a la cual las personas en los compartimentos sin tuberculosis entran en los compartimentos de la tuberculosis latente o activa. La prevalencia de *M. tuberculosis* es la proporción de la población total en los compartimentos con tuberculosis latente o activa. La prevalencia de tuberculosis es la proporción de la población total en los compartimentos con tuberculosis activa. Esto incluye tuberculosis activa, ya sea que no haya sido diagnosticada o haya sido detectada pero tratada sin éxito.

El término "cociente de Styblo" se usa para el cociente entre la incidencia de tuberculosis y la tasa de infección con *M. tuberculosis*, multiplicado por 1000. En la literatura médica, este cociente generalmente se limita a las notificaciones de tuberculosis con baciloscopia positiva (aproximadamente la mitad de todas las notificaciones), con un valor que se supone constante e igual a 50 para las poblaciones VIH negativas. En otras palabras, una tasa de infección del 1% por año corresponde a una tasa de incidencia de 50 casos de tuberculosis con baciloscopia positiva por 100,000 por año, o aproximadamente 100 casos de tuberculosis por baciloscopia positiva o negativa por 100,000 por año. Esta suposición se llama la "regla de Styblo" (Borgdorff, 2002). Sin embargo, como se verá en la Tabla 7, ya no se puede suponer que el cociente Styblo sea el mismo en regiones con una alta prevalencia de VIH. Este comentario arroja dudas sobre el método utilizado por (Schulzer et al., 1992).

La reactivación endógena es la contribución a la incidencia de tuberculosis que proviene de los compartimentos de tuberculosis latente con tasas constantes. a_1 o a_2 . La reinfección exógena es la contribución que proviene de los compartimentos de la tuberculosis latente con una tasa que depende del número de casos de tuberculosis activa. La tuberculosis primaria es la contribución que proviene directamente de los compartimentos sin tuberculosis.

Tabla 5. Correspondencia entre el vocabulario médico y el modelo.

tasa de notificación	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2)/P$
tasa de infección	$(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$
incidencia total	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
tasa de incidencia	T/P
prevalencia de <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2)/P$
prevalencia de tuberculosis	$(I_1 + I_2)/P$
cociente de Styblo	$1000 \times (\text{tasa de incidencia}) / (\text{tasa de infección})$
% de reactivación endógena	$(a_1 E_1 + a_2 E_2)/T$
% de reinfección exógena	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$
% de tuberculosis primaria	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$

Hay varios puntos importantes a tener en cuenta:

- Se supone que una persona seropositiva se introduce inicialmente en una población estacionaria libre de VIH donde la tuberculosis es endémica. Elegimos poner a esta primera persona con VIH en el compartimento S_2 . Las fórmulas para S_1 , E_1 y I_1 en el equilibrio endémico para la tuberculosis se puede encontrar en la sección 4.1.
- La edad y el género no se tienen en cuenta. En particular, el modelo no puede distinguir entre las diferentes rutas de transmisión del VIH, como la transmisión sexual y la transmisión de madre a hijo. No se hace distinción entre tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, con un frotis positivo (infeccioso) y negativo (no infeccioso) para minimizar el número de compartimentos.
- La TB resistente todavía es bastante limitada en los barrios marginales sudafricanos de nuestro estudio. La efectividad de BCG no está clara. No incluimos estos aspectos en nuestro modelo.
- En la ecuación (1), se supone que los nacimientos son constantes independientemente del número de personas que mueren de SIDA o tuberculosis. Por lo tanto, nuestro modelo considera la evolución de las cohortes de tamaño fijadas al nacer. No es demasiado irrazonable si solo usa datos
 - Prevalencia del VIH, es decir, el porcentaje de la población que vive con el VIH (no el número total de personas infectadas),
 - sobre la tasa de notificación de tuberculosis por cada 100,000 personas por año (y no el número total de casos notificados por año).
 Suponiendo que las muertes fueran reemplazadas por nuevos inmigrantes, su estado de TB y VIH tendría que especificarse. Es difícil tener información sobre este tema. Si, por otro lado, asumimos que los nacimientos son proporcionales a la población, entonces ya no podríamos estudiar los equilibrios. La demografía de los barrios bajos es en realidad bastante compleja. La población ha crecido considerablemente en la última década. La pirámide de edad tiene un sesgo con más adultos jóvenes y menos niños y ancianos. También hay entradas y salidas en la población.
- En las ecuaciones (1) y (4), se eligió la "forma estándar" para la infección de tuberculosis y la reinfección (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer y Kirschner, 2004). No elegimos la "ley de acción de masas" utilizada, por ejemplo, en (Gomes et al., 2004; Moghadas y Gumel, 2002; Moghadas y Alexander, 2004). Con nacimientos constantes, la población total disminuye a medida que se desarrolla la epidemia del VIH. Si la "ley de acción de masas" se utilizara para la transmisión de la tuberculosis, la tasa de transmisión disminuiría y esto reduciría artificialmente la epidemia de tuberculosis.
- En las ecuaciones (1) - (3), también elegimos la "forma estándar" para la transmisión del VIH como, por ejemplo, en (Sharomi et al., 2008). Es la forma más utilizada para las enfermedades de transmisión sexual. Al igual que en (Williams et al., 2006) pero a diferencia de (Sharomi et al., 2008), se supone que la tasa de transmisión es una función exponencialmente decreciente de la prevalencia del VIH. Esto incluye cambios de comportamiento a medida que el conocimiento sobre el VIH se propaga a través de la población. (Williams et al., 2006, suplemento) ha demostrado que esta función especial proporciona un buen ajuste a los datos de infección por VIH en otra encuesta en Sudáfrica.
- Todos los demás términos son lineales. En realidad, la tasa de progresión a tuberculosis activa es una función del tiempo transcurrido desde la infección: la tasa es alta durante los primeros dos años y baja para el resto de la vida (Vynnycky y Fine, 1997). Por supuesto, es posible poner esto en ecuaciones (Feng et

al., 2001). Pero para mantener el número de parámetros del modelo lo más pequeño posible, se supone que una cierta fracción de los recién infectados desarrollan tuberculosis activa de inmediato, mientras que el resto ingresa en estado latente con una tasa constante de progresión a tuberculosis activa, como en (Gomes et al., 2004; Moghadas y Gumel, 2002; Moghadas y Alexander, 2004; Porco y Blower, 1998; Singer y Kirschner, 2004). Asimismo, se supone que una cierta fracción de reinfecciones conduce inmediatamente a tuberculosis activa como en (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas y Gumel, 2002; Moghadas y Alexander, 2004; Singer y Kirschner, 2004). Las otras reinfecciones están "perdidas" ya que las personas ya tienen tuberculosis latente.

- Observe cómo las ecuaciones modelan a las personas cuyo tratamiento ha fallado. Se cuentan en la tasa de notificación e inducen tasas de curado más bajas entre los casos de tuberculosis activa. Pero no se colocan en un compartimento separado.

4. Análisis matemático.

El estado de equilibrio sin tuberculosis y sin VIH viene dado por $S_1^0 = B/\mu_1$ y $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tuberculosis sola

Contexto. El modelo con tuberculosis pero sin VIH tiene solo tres compartimentos. (S_1, E_1, I_1) . Las ecuaciones son (1) - (3) con $I_2 = 0$, $H = 0$ y $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

Estas ecuaciones son, a excepción de las anotaciones, las mismas que las de (Singer y Kirschner, 2004, §3). (Feng et al., 2000) estudia un modelo con cuatro compartimentos (un compartimento más para personas curadas) y con reinfección pero sin progresión primaria. Ver también la revisión de (Castillo-Chavez y Song, 2004, §4.5). (Lipsitch y Murray, 2003) han comentado sobre el modelo de (Feng et al., 2000). (Singer y Kirschner, 2004) intentaron mostrar para un modelo que comprende las tres rutas que conducen a la tuberculosis (progresión primaria, reactivación y reinfección) que se produce una bifurcación subcrítica si el parámetro de reinfección es lo suficientemente grande como (Feng et al., 2000) notaron esto. Pero este parámetro es demasiado grande para ser realista, como señalaron (Lipsitch y Murray, 2003).

En nuestra opinión, hay dos puntos débiles en el análisis de (Singer y Kirschner, 2004, §3). El primer punto es que, según la idea de (Lipsitch y Murray, 2003), los parámetros realistas deben verificar la desigualdad $q_1 \leq p_1$, ya que la tuberculosis latente protege contra la progresión rápida a tuberculosis activa en caso de reinfección (Vynnycky y Fine, 1997). Esta desigualdad no aparece en (Singer y Kirschner, 2004). El segundo punto débil es que el umbral dado por (Singer y Kirschner, 2004, ecuación (7)) se estima utilizando un muestreo latino de hipercubos de los parámetros. Con tal método, la conclusión es probable pero no segura, y puede depender de la elección de los parámetros. Mostraremos a continuación que la bifurcación subcrítica ocurre cuando q_1 está por encima de un umbral q_1^* , que siempre es mayor que p_1 . Esto muestra que la bifurcación subcrítica no ocurre para valores realistas de los parámetros. Finalmente, (Singer y Kirschner, 2004) no presentaron los detalles del análisis de los estados de equilibrio, presentando solo las conclusiones. Para nuestro estudio, necesitamos la fórmula para el equilibrio endémico con tuberculosis sola, porque sirve como la condición inicial para el modelo completo con tuberculosis y VIH.

También deberíamos mencionar aquí los trabajos (Moghadas y Gumel, 2002; Moghadas y Alexander, 2004) sobre un modelo similar al (7) - (9) pero con una ley de acción de masas en lugar de la forma estándar. Su modelo también supone implícitamente que las personas que se han recuperado de la TB están protegidas por el resto de sus vidas (no regresan a la latencia), una suposición algo poco realista. Formalmente, esto corresponde al caso $b_1 = 0$ en nuestro modelo A pesar de las observaciones de (Lipsitch y Murray, 2003), (Moghadas y Alexander, 2004) afirman que la bifurcación subcrítica puede ocurrir para valores realistas de los parámetros. Sin embargo, tenga en cuenta que los valores de los parámetros utilizados en (Moghadas y Alexander, 2004) para k_1 , p_1 y el producto $k_1 q_1$ no cumplir con la desigualdad $q_1 \leq p_1$. Estos valores, por lo tanto, parecen poco realistas.

Recientemente, en el análisis de un modelo con VIH y tuberculosis, (Sharomi et al., 2008) estudió una extensión del modelo de cuatro compartimentos para la tuberculosis con reinfección introducido por (Feng et al., 2000). Los autores estudiaron la bifurcación subcrítica que ocurre cuando el cociente q_1/p_1 está por encima de cierto umbral. Pero este umbral puede ser superior a 1 (es difícil decir si este es siempre el caso porque las fórmulas para los modelos con cuatro compartimentos son muy complicadas). Y, de hecho, los autores eligieron el cociente poco realista $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ para ilustrar sus resultados.

Análisis. Linealice el sistema (7) - (9) cerca del estado de equilibrio sin enfermedad. Obtenemos

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

Entonces, la reproducibilidad para la tuberculosis, como se define en (Diekmann y Heesterbeek, 2000), es el radio espectral de la matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

que se calcula fácilmente:

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1(a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

Como esta fórmula no depende del parámetro de reinfección, es idéntica a (Murphy et al., 2003, ecuación (10)). Es la misma fórmula que en (Feng et al., 2000, §1) si $b_1 = 0$ y $p_1 = 0$. Una forma algo más intuitiva de obtener (10) es escribir que la reproducibilidad es la expectativa del número de casos secundarios producidos por un caso infectado en una población libre de enfermedad. Este primer caso transmite $M. tuberculosis$ a k_1 personas por unidad de tiempo y permanece infectado en promedio $1/(b_1 + m_1)$ unidades de tiempo. Además, cada persona recién infectada será inmediatamente infecciosa con una probabilidad p_1 e infecciosa solo después de la reactivación con probabilidad $(1 - p_1) a_1/(a_1 + \mu_1)$. Finalmente, el primer caso puede volverse infeccioso después de haberse curado (posiblemente varias veces), con una probabilidad que es producto de $b_1/(b_1 + \mu_1)$ y $a_1/(a_1 + \mu_1)$. La siguiente fórmula de hecho da el mismo resultado que (10)

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

Porque la probabilidad de desarrollar TB activa por reactivación $a_1/(a_1 + \mu_1)$ es pequeño, obtenemos una buena aproximación para la reproducibilidad al reemplazar la suma infinita en (11) por su primer término, que es igual a 1.

Busquemos un estado endémico de equilibrio para la tuberculosis.

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

en el sistema (1) - (6) con $S_1^* > 0$, $E_1^* > 0$ y $I_1^* > 0$, es decir un equilibrio no trivial (S_1^*, E_1^*, I_1^*) del sistema (7) - (9). Por conveniencia, definimos

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^*/P^*, \quad e_1^* = E_1^*/P^*, \quad i_1^* = I_1^*/P^*. \quad (12)$$

Después de laboriosos cálculos, se puede demostrar a partir de (7) - (9) que la fracción de casos de tuberculosis activa i_1^* debe ser una raíz positiva de la ecuación cuadrática

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

Además, tenemos

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

a partir del cual podemos calcular

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

Las ecuaciones cuadráticas similares a la ecuación (13) se encuentran en (Feng et al., 2000, ecuación (A.1)) y (Moghadas y Gumel, 2002, ecuación (5.3)). Definimos

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

y

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1 - p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

Dado (10), tenemos $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Entonces tenemos $R_0^{\text{TB}} < 1$ si $k_1 < k_1^*$ y $R_0^{\text{TB}} > 1$ si $k_1 > k_1^*$. Estudiemos los estados de equilibrio de (7) - (9) en el espacio de parámetros (k_1, q_1) . En el apéndice, mostramos que:

- con $q_1 < q_1^*$, el sistema (7) - (9)
 - no tiene equilibrio endémico cuando $0 < k_1 < k_1^*$,
 - tiene un equilibrio endémico cuando $k_1 > k_1^*$.
 Hay una bifurcación transcrita cuando el parámetro k_1 aumenta de 0 a $+\infty$.
- con $q_1 > q_1^*$, hay otro umbral $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$ y
 - el sistema (7) - (9) no tiene un estado de equilibrio endémico cuando $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - el sistema tiene dos estados de equilibrio endémicos cuando $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - el sistema solo tiene un estado de equilibrio endémico cuando $k_1 > k_1^*$.
 Hay una bifurcación subcrítica.

Tenga en cuenta que la primera fracción en (17) es mayor que 1 y que la segunda fracción es mayor que p_1 . q_1^* por lo tanto, siempre es mayor que p_1 . Pero un valor realista para q_1 es necesariamente menor que p_1 . Como ya fue mencionado. Esto muestra que el área de parámetros con una bifurcación subcrítica es una curiosidad matemática que no ocurre en la práctica. Esto confirma los comentarios de (Lipsitch y Murray, 2003) y la conclusión sugerida por (Singer y Kirschner, 2004). Tenga en cuenta que la fórmula (17) para q_1^* podría haberse obtenido en (Singer y Kirschner, 2004) si la expresión (16) para k_1^* había sido insertado en la ecuación (7) de (Singer y Kirschner, 2004).

4.2 VIH solo

Sin tuberculosis, el sistema (1) - (6) se convierte en

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

con $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Hethcote y van den Driessche, 1991; Wang, 2006), entre otros, han estudiado modelos epidémicos similares con una tasa de contacto que depende no linealmente del número de personas infectadas. (Williams et al., 2006) utilizaron un modelo más complicado para la transmisión del VIH con una tasa de contacto que depende no linealmente de la prevalencia. Primero, linealicemos la segunda ecuación en (18) cerca del equilibrio libre de enfermedad $S_1 = S_1^0$ y $S_2 = 0$,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

Entonces la reproducibilidad para el VIH viene dada por

$$R_0^{\text{VIH}} = f(0)/\mu_2.$$

Es fácil verificar usando (18) que el estado endémico de equilibrio con VIH pero sin tuberculosis está dado por

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ es la prevalencia del VIH en estado estacionario. Esta es la solución a la ecuación.

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

El lado izquierdo de (19) es una función decreciente, que toma el valor $f(0) = d S \hat{H} = 0$ y el valor 0 si $\hat{H} = 1$. Entonces la ecuación (19) no tiene solución en $]0, 1[$ si $R_0^{\text{VIH}} < 1$ y exactamente una solución en $]0, 1[$ si $R_0^{\text{VIH}} > 1$.

4.3 VIH y tuberculosis

El estado endémico de equilibrio con tuberculosis puede ser invadido por el VIH. Linealice el sistema (4) - (6) cerca de este equilibrio y use las notaciones de (12). Obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2).\end{aligned}$$

Entonces la reproducibilidad r_0^{VIH} para el VIH introducido en una población con tuberculosis endémica es el radio espectral de la matriz

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Esta matriz es de rango 1, por lo tanto, su radio espectral es igual a su traza. Entonces obtenemos

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} , τ_{E_2} y τ_{I_2} son expresiones complejas con una interpretación simple. Por ejemplo, τ_{S_2} es la esperanza de vida de una persona desde el momento en que ingresa al compartimento S_2 (en el modelo linealizado). En particular, τ_{S_2} , τ_{E_2} y τ_{I_2} son todos estrictamente menores que $1/\mu_2$ Si $m_2 > \mu_2$ (como debería ser). Entonces tenemos

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

No es sorprendente que la expectativa del número de casos secundarios producidos por una persona VIH positiva "promedio" en una población con tuberculosis endémica sea menor que en una población sin tuberculosis, ya que la tuberculosis activa acorta la vida de esa persona.

Del mismo modo, el equilibrio endémico con el VIH puede ser invadido por la tuberculosis. Linealizar ecuaciones (2) - (3) - (5) - (6) cerca $(\widehat{S}_1, 0, 0, \widehat{S}_2, 0, 0)$. Definimos

$$\widehat{P} = \widehat{S}_1 + \widehat{S}_2, \quad \widehat{s}_1 = \widehat{S}_1 / \widehat{P} = 1 - \widehat{H}, \quad \widehat{s}_2 = \widehat{S}_2 / \widehat{P} = \widehat{H}.$$

Obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1.\end{aligned}$$

Entonces la reproducibilidad r_0^{TB} para la tuberculosis introducida en una población con VIH que es endémica es el radio espectral de la matriz $M N^{-1}$, con

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \widehat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \widehat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

y

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & 0 \\ -f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\widehat{H}) \widehat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Parece que r_0^{TB} puede ser mayor o menor que R_0^{TB} según los valores numéricos de los parámetros.

Supongamos de manera realista que $q_1 \leq p_1$, para que no haya bifurcación subcrítica para el modelo con tuberculosis pero sin VIH. Este análisis de estabilidad lineal sugiere la siguiente conjetura:

- El estado de equilibrio sin ninguna enfermedad es un atractor global del sistema (1) - (6) si $R_0^{\text{VIH}} < 1$ y $R_0^{\text{TB}} < 1$,
- El estado estacionario con VIH endémico es un atractivo mundial si $R_0^{\text{VIH}} > 1$ y $r_0^{\text{TB}} < 1$,
- El estado de equilibrio con tuberculosis endémica es un atractivo global si $R_0^{\text{TB}} > 1$ y $r_0^{\text{VIH}} < 1$,
- En los otros casos, existe un estado endémico de equilibrio con el VIH y la tuberculosis, que debe calcularse numéricamente y que es un atractivo global.

Porque $R_0^{\text{VIH}} > r_0^{\text{VIH}}$, el cuarto caso en realidad ofrece solo dos posibilidades:

- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$, $R_0^{\text{TB}} > 1$ y $r_0^{\text{VIH}} > 1$. Existen estados de equilibrio con VIH solo y solo con tuberculosis, pero cada estado de equilibrio es un punto de partida.
- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$ y $R_0^{\text{TB}} < 1$. El estado de equilibrio con el VIH solo existe, pero es un punto de partida. No existe un estado de equilibrio solo con tuberculosis.

5. Valores de los parámetros según la literatura médica.

5.1 Parámetros demográficos

Tomamos una mortalidad natural $\mu_1 = 0,02$ por año, como por ejemplo en (Cohen et al., 2006), que corresponde a una esperanza de vida de 50 años. Es un poco pesimista incluso en un área donde los habitantes viven en una pobreza muy grande como la barriada de Sudáfrica de nuestro estudio. La mortalidad es de 0.0064 por año en (Heymann, 1993), 0.0081 por año en (Guwatudde et al., 2004) y 0.0167 por año en (Raimundo et al., 2002). Tenga en cuenta que las mortalidades en (Guwatudde et al., 2004; Heymann, 1993) corresponden a expectativas de vida demasiado altas.

Elegimos los nacimientos B para tener una población total en equilibrio sin enfermedad ($S_1 = B/\mu_1$) de 10,000, el tamaño aproximado del barrio bajo (Lawn et al., 2006a). Entonces $B = 200$ por año.

5.2 Parámetros de VIH para personas no infectadas con *M. tuberculosis*

Tomamos por la mortalidad de las personas VIH positivas $\mu_2 = 0,1$ por año como en (Cohen et al., 2006) para tener una supervivencia promedio de 10 años. Esta mortalidad fue de 0.13 por año en (Heymann, 1993) y en (Guwatudde et al., 2004), según un estudio en Uganda (Nunn et al., 1997). Schulzer y col. (1992) asumieron un tiempo fijo de supervivencia de diez años.

5.3 Parámetros de tuberculosis para personas VIH negativas

Los parámetros para la progresión a tuberculosis activa, p_1 y a_1 . Ya se ha mencionado que la tasa de progresión a TB activa es una función decreciente del tiempo transcurrido desde la infección. Usando datos de los Países Bajos para el período 1951-1970, (Sutherland et al., 1982) estimaron que los hombres tienen un riesgo anual de 5% de desarrollar tuberculosis primaria durante los cinco años posteriores a la infección y 0.025% riesgo anual de reactivación después de cinco años. Para las mujeres, las cifras fueron del 6% y del 0,002%. (Vynnycky y Fine, 1997) realizaron un estudio similar con datos de Inglaterra y Gales para el período 1953-1988. Para las personas mayores de 20 años, la estimación del riesgo acumulado durante los primeros cinco años fue del 14%, con un riesgo de alrededor del 8% en el primer año, 3% en el segundo año, 1% en el tercer año. El riesgo de reactivación a partir de entonces fue de 0.03% por año. Para las personas menores de 10 y 15 años, el riesgo acumulado durante los primeros cinco años fue de 4% y 9% respectivamente, mientras que el riesgo de reactivación fue cercano a 0 y 0.015% por año. Tenga en cuenta que el riesgo acumulado durante los primeros cinco años en (Sutherland et al., 1982) es de alrededor del 25%, significativamente más que el 14% en (Vynnycky y Fine, 1997).

Nuestro modelo no incluye el tiempo transcurrido desde la infección, pero supone que una cierta fracción de las nuevas infecciones desarrollan tuberculosis inmediatamente, mientras que el resto entra en una fase latente donde la tasa de progresión a tuberculosis activa es constante. Se supone, como en las estimaciones más recientes de (Vynnycky y Fine), que $p_1 = 11\%$ (la estimación del riesgo acumulado durante los primeros dos años) y $a_1 = 0,03\%$ anualmente.

En vista de la mortalidad natural. μ_1 elegido previamente, estos valores de parámetros corresponden a una probabilidad de progresión de tuberculosis latente a tuberculosis activa

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

y una probabilidad total de desarrollar tuberculosis activa después de la infección con *M. tuberculosis*

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

Sin embargo, no es seguro que las estimaciones de los parámetros para la progresión de la tuberculosis en los británicos sean aplicables a los africanos que viven en condiciones muy diferentes. Necesitamos más datos sobre este tema.

En comparación, el porcentaje de personas VIH negativas que progresan rápidamente a TB activa fue

- 5% en (Schulzer et al., 1992) (el primer año; sin referencia),
- 5% en (West y Thompson, 1997) (después de un corto período de retraso de alrededor de un año; sin referencia),
- 5% en (Guwatudde et al., 2004) (progresión inmediata; sin referencia),
- 5% por año en (Raimundo et al., 2002) (riesgo constante; sin referencia),
- 7% en (Dowdy et al., 2006) (progresión inmediata; de (Veening, 1968)),
- 14% en (Cohen et al., 2006) (después de un corto período de retraso de aproximadamente un año; de acuerdo con (Sutherland et al., 1982) y otras referencias),
- 14% en (Hughes et al., 2006) (en los primeros cinco años; después (Sutherland et al., 1982; Vynnycky y Fine, 1997) y otras referencias).

La tasa de reactivación fue

- 0.01% por año en (Cohen et al., 2006) (de (Vynnycky y Fine, 1997) y otras referencias),
- 0.074% por año en (Guwatudde et al., 2004),
- 0.1% por año en (Dowdy et al., 2006)
- 0.1% por año en (Hughes et al., 2006) (después de cinco años de infección, según (Vynnycky y Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) y (West y Thompson, 1997) utilizan modelos más complejos que tienen en cuenta el tiempo transcurrido desde la infección. Tenga en cuenta el desacuerdo entre los valores de los parámetros.

Infección y reinfección: q_1/p_1 . (Sutherland et al., 1982) cree que la infección latente con *M. tuberculosis* reduce el riesgo de enfermedad después de la reinfección en un 63% para los hombres VIH negativos y en un 81% para las mujeres VIH negativas. (Vynnycky y Fine, 1997) encuentra una reducción del riesgo del 16% entre los adolescentes VIH negativos y del 41% entre los adultos VIH negativos. El modelo de (Cohen et al., 2006) supone una reducción del riesgo del 65% para las personas VIH negativas, de acuerdo con (Sutherland et al., 1982; Vynnycky y Fine, 1997). (Dowdy et al., 2006) supone una reducción del 72% para las personas VIH negativas y recientemente VIH positivas, de acuerdo con (Sutherland et al., 1982). Estos dos estudios siguen los resultados de (Sutherland et al., 1982) en lugar de los más recientes de (Vynnycky y Fine, 1997). Aquí preferimos usar un promedio de los valores de (Vynnycky y Fine, 1997). Suponemos que $q_1/p_1 = 0,7$. Esto corresponde a una reducción del 30% en el riesgo para las personas VIH negativas.

Mortalidad m_1 y la tasa de curación natural β_1 . Los datos sobre la mortalidad por tuberculosis no tratada se remontan a la época en que no había un tratamiento efectivo, a principios del siglo XX. La probabilidad de morir [$m_1/(m_1 + \beta_1)$] era entonces del 50%. Esta es la estimación reportada en (Murray et al., 1990). (Corbett et al., 2003b, Tabla 1) estima que la enfermedad para personas VIH negativas no tratadas por tuberculosis [$1/(m_1 + \beta_1)$] dura aproximadamente 2 años. Estas dos estimaciones para $1/(m_1 + \beta_1)$ y $m_1/(m_1 + \beta_1)$ dar $m_1 = 0,25$ por año y $\beta_1 = 0,25$ anualmente. Estos son los valores que tomamos para nuestro modelo. Otro modelo asumió una mortalidad del 35% después de un año (Heymann, 1993, p. 407). Entre los modelos que tomaron diferentes mortalidades por casos de tuberculosis no tratada que son infecciosos o no infecciosos, las mortalidades fueron 0.3 y 0.2 por año respectivamente (Cohen et al., 2006), o 35% y 10 % después de un año (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) asumieron que la tasa a la que los casos de tuberculosis no tratada con VIH regresan a la etapa latente [β_1] fue de 0.2 por año. Todos estos valores no están muy lejos de los que hemos elegido.

5.4 Parámetros relacionados con el VIH y la tuberculosis

El cociente de infectividad k_2/k_1 . Los casos de TB que son VIH positivos son en promedio menos infecciosos que los que son VIH negativos, ya que la TB extrapulmonar ocurre con mayor frecuencia en personas con VIH. Los modelos a menudo dividen los compartimentos para casos de TB activa en dos (ya sea VIH negativo o VIH positivo), con un subcompartimento para TB infecciosa y un subcompartimento para TB no infecciosa. Los porcentajes de casos de TB VIH negativo y VIH positivo que son infecciosos fueron 50% y 40% en (Schulzer et al., 1992), 57% y 50% en (Guwatudde et al., 2004), 45% y 30% en (Cohen et al., 2006). En nuestro modelo, no distinguimos los casos de tuberculosis infecciosa de los que no lo son. Usamos la infectividad promedio k_1 para todos los casos de tuberculosis seronegativa e infectividad moderada k_2 para todos los casos de TB VIH positivo. Dada la estructura de nuestro modelo, la diferencia en infectividad se puede tener en cuenta al elegir un valor apropiado para el cociente k_2/k_1 . Con los valores numéricos de (Cohen et al., 2006), se supone que $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

La tasa de progresión a_2 a la TB activa para personas con VIH. Al igual que con las personas VIH negativas, la tasa de progresión a TB activa depende del tiempo transcurrido desde la infección, pero también de la etapa de la infección por VIH. Sin embargo, nuestro modelo no distingue entre las etapas de la infección

por VIH. Por lo tanto, estaremos satisfechos con las estimaciones que son promedios en todas las etapas. Para los usuarios de drogas VIH positivas en los Estados Unidos (Selwyn et al., 1989 y 1992) encontraron una tasa de progresión promedio entre 0.079 y 0.097 por año. En Ciudad del Cabo, (Badri et al., 2002) encontraron una incidencia promedio de tuberculosis (incluyendo tanto reactivación, progresión rápida y reinfección) de 0.097 por año. Pero la incidencia de tuberculosis alcanzó 0.24 por año entre las personas con VIH en las etapas 3 y 4 según el OMS (Badri et al., 2002). A continuación (Selwyn et al., 1989 y 1992), suponemos que la tasa de reactivación de nuestro modelo es $a_2 = 0,08$ por año, que también parece ser consistente con los datos de (Badri et al., 2002). (Heymann, 1993) también utilizó la estimación de (Selwyn et al., 1989 y 1992) en su modelo. Otros estudios han utilizado 0.0074 por año (Guwatudde et al., 2004) (suponiendo un aumento de diez veces en comparación con las personas VIH negativas), 0.05 por año (Raimundo et al., 2002) o 0.17 por año (Cohen et al., 2006) (sin referencia). (Schulzer et al., 1992) utilizaron un modelo más complicado que distingue si la infección por *M. tuberculosis* ocurrió antes o después de la infección por VIH. Observe nuevamente el desacuerdo entre los valores de los parámetros.

Infección y reinfección: q_2/p_2 . Hay pocos datos sobre reinfección para personas VIH positivas. En la epidemia de tuberculosis estudiada en (Di Perri et al., 1989), ninguno de los cuatro individuos que ya tenían una prueba de tuberculosis positiva desarrolló tuberculosis. (Cohen et al., 2006, suplemento, Tabla 2) supone una reducción del riesgo del 25% para las personas VIH positivas (sin referencia). (Dowdy et al., 2006) supone una reducción del 25% para las personas con SIDA (después (Currie et al., 2003)). Se supone aquí como en (Cohen et al., 2006) que $q_2/p_2 = 0,75$. Pero se necesitarían más datos para la confirmación. Recordemos que asumimos que $q_1/p_1 = 0,7$ para personas VIH negativas.

Mortalidad m_2 y la tasa de curación natural β_2 . Mortalidad por casos de tuberculosis VIH positiva [m_2] fue de 0.325 por año en (Guwatudde et al., 2004) (después de Elliott et al., 1995) y 1.0 por año en (Cohen et al., 2006) (después (Nunn et al., 1997)) para tuberculosis infecciosa y no infecciosa. La tasa a la que los casos de TB no tratados y VIH positivos vuelven a la etapa latente [β_2] fue de 0.1 por año en (Cohen et al., 2006). Para nuestro modelo, todavía utilizamos los datos de (Corbett et al., 2003b, tabla 1): la duración promedio de la enfermedad para casos seropositivos de tuberculosis no tratada [$1/(m_2 + \beta_2)$] es de 0,5 años. En la misma referencia, la probabilidad de morir [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] es del 81% para la tuberculosis infecciosa (35% de todos los casos) y del 76% para la tuberculosis no infecciosa (65% de todos los casos): se utiliza el promedio ponderado, que está cerca del 80%. Estas dos estimaciones para $1/(m_2 + \beta_2)$ y $m_2/(m_2 + \beta_2)$ dar $m_2 = 1,6$ por año y $\beta_2 = 0,4$ anualmente.

6. Estimación de los otros parámetros a partir de datos sudafricanos.

Proporciones de éxito del tratamiento. ε_1 y ε_2 . La proporción de éxitos en el tratamiento es de alrededor del 80% (Wood et al., 2007). Tomamos este valor por ε_1 y ε_2 .

Tasas de detección γ_1 y γ_2 . (Wood et al., 2007) indica que se notificaron 259 casos de tuberculosis entre adultos (edad ≥ 15) en 2005; El 66% de los examinados para VIH eran VIH positivos. La población adulta ese año fue de alrededor de 10.400. Además, en una muestra de la población de 762 adultos, 12 tenían tuberculosis no diagnosticada (3 VIH negativos y 9 VIH positivos). Por lo tanto, se espera que las siguientes relaciones sean verdaderas:

$$\gamma_1 I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

Esto da las estimaciones $\gamma_1 \simeq 2,2$ por año y $\gamma_2 \simeq 1,4$ anualmente. Pero tenga en cuenta que dado que los cocientes 3/762 y 9/762 son pequeños, la incertidumbre es grande: los intervalos de confianza binomiales al 95% para los cocientes 3/762 y 9/762 son respectivamente [0.08% 1.15 %] y [0.54% 2.23%]. Con (22) - (23), el intervalo de confianza para γ_1 es [0.74 10.6] por año, y eso para γ_2 es [0.74 3.0] por año. (Corbett et al., 2004) sugiere $\gamma_2 > \gamma_1$. Para nuestro modelo, elegimos

- el límite inferior del intervalo de confianza para γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ anualmente,
- el límite superior del intervalo de confianza para γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ anualmente.

Una motivación proviene de datos recientes no publicados que muestran que la tasa de infección con *M. tuberculosis* ha aumentado solo ligeramente en los últimos años. En nuestras simulaciones, encontramos que esto solo es posible si γ_2 es varias veces más grande que γ_1 . De hecho, el gran aumento en el número de casos de tuberculosis que se notifican debe compensarse con una duración infecciosa más corta para mantener la tasa de infección por *M. tuberculosis* en un nivel relativamente bajo.

Con estas opciones, obtenemos $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ por año y $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ anualmente. En comparación, los valores de b_1 y b_2 para toda Uganda en (Guwatudde et al., 2004) fueron ambos 0.3 por año. Pero la detección de casos probablemente no sea tan buena como en el barrio marginal de Sudáfrica de nuestro estudio.

También observamos que las probabilidades de detección de tuberculosis son

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

Aunque la mortalidad m_2 es alta, la probabilidad de detección de casos de tuberculosis VIH positiva es la misma que la de las personas VIH negativas debido al alto valor de γ_2 utilizado aquí Recuerde que el objetivo establecido por la OMS para la probabilidad de detección es del 70%. La duración promedio de la enfermedad es

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

años. En comparación, (Corbett et al., 2004) estimaron la duración de la enfermedad (con frotis positivo) antes del diagnóstico para personas que trabajan en minas sudafricanas: 1.15 años para personas VIH negativas, 0.17 año para personas con VIH.

Velocidad de transmisión de *M. tuberculosis* k_1 . La tasa promedio de notificación de TB en la década anterior a 1995 en Sudáfrica, es decir, antes del aumento de la prevalencia del VIH, era de alrededor de 200 por 100,000 por año; ver (Williams y Maher, 2007) y (OMS, 2007, p. 184). También es una estimación razonable para el barrio bajo de nuestro estudio, dados los datos de la Tabla 1. En nuestro modelo, la tasa de notificación de tuberculosis cuando no hay VIH es $\gamma_1 i_1^*$. Con la ecuación (13) para i_1^* , podemos estimar el único parámetro desconocido que permanece: k_1 . Obtenemos $k_1 = 11,4$ por año, que corresponde a una tasa de notificación de 203 por 100,000 por año. Según (Murray et al., 1990), cada persona VIH negativa con tuberculosis no diagnosticada con baciloscopia infecta entre 10 y 14 personas por año. Si los casos con frotis positivo representan la mitad de todos los casos, un caso de tuberculosis seronegativa causa un promedio de 5 a 7 infecciones por año. Este rango de valores es compatible con nuestra estimación. $k_1 = 11,4$ por año para la tasa máxima de infección en una población completamente sana. Si, por ejemplo, $x = 60\%$ de la población ya está infectada con *M. tuberculosis*, entonces un caso de tuberculosis activa infecta aproximadamente $x k_1$ personas sanas al año.

La configuración d , λ y t_0 para el VIH Sumemos las tres ecuaciones (1) - (3) para personas VIH negativas y las tres ecuaciones (4) - (6) para personas VIH positivas. Definimos $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ y $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2/(X_1 + X_2)$ es la prevalencia del VIH. Tenemos el sistema

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

Para obtener una primera estimación de d , λ y t_0 , descuidamos los términos que contienen I_1 y I_2 porque los casos de TB activa representan solo una pequeña proporción de la población. El sistema resultante solo involucra X_1 y X_2 , es formalmente idéntico al sistema (18) para el VIH sin tuberculosis. Echemos $X_1(t_0) = B/\mu_1$ y $X_2(t_0) = 1$. Obtenemos un buen ajuste a la prevalencia del VIH en la tabla 1 con $d = 0,7/\text{año}$, $\lambda = 5,9$ y $t_0 = 1984$ para el comienzo de la

epidemia de VIH. Tres parámetros son necesarios y, a menudo, suficientes para adaptarse a cualquier conjunto de números crecientes que siguen aproximadamente una curva logística, como es el caso aquí. Recordemos que d , λ y t_0 no puede provenir de estudios sobre otras localidades o regiones.

El parámetro p_2 para la progresión rápida a tuberculosis en personas VIH positivas. (Di Perri et al., 1989) estudiaron una epidemia de tuberculosis entre personas VIH positivas: después del primer caso, ocho personas desarrollaron tuberculosis rápidamente y seis tuvieron una nueva prueba de tuberculina positiva, lo que sugiere que $8/14 \approx 57\%$ las personas VIH positivas recién infectadas desarrollan TB primaria. En 1992 (Daley et al. 1992) estudiaron una epidemia similar y encontraron una proporción igual a $11/15 \approx 73\%$. Pero es posible que solo se estudien epidemias importantes y que las epidemias con menos casos de tuberculosis primaria no se noten o no sean un buen tema para su publicación. Se habría producido un sesgo similar si nuestra estimación de la probabilidad de progresión rápida entre las personas VIH negativas se hubiera basado en informes de epidemias como (Kline et al., 1995), que indica $14/41 = 34\%$ tuberculosis primaria. Por lo tanto, preferimos variar p_2 para ajustar los datos relativos a la tasa de notificación en la tabla 4. Para este propósito, el sistema (1) - (6) se simuló a partir de la condición inicial

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

Tenga en cuenta en esta etapa que se han establecido todos los parámetros de la tabla 1, excepto p_2 . El ajuste da $p_2 = 30\%$ (línea continua en la Figura 2a), casi 3 veces el valor p_1 para personas VIH negativas. Tenga en cuenta que este valor para p_2 es incluso más bajo que los obtenidos por el estudio de epidemias de tuberculosis entre personas VIH positivas (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). En vista de la mortalidad μ_2 de personas con VIH, las estimaciones para a_2 y p_2 corresponden a una probabilidad de progresar lentamente de tuberculosis latente a tuberculosis activa

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 44\%$$

y una probabilidad de desarrollar tuberculosis activa después de la infección con *M. tuberculosis*

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 74\%.$$

En comparación, el porcentaje de personas VIH positivas que progresan rápidamente (ya sea de inmediato o dentro de un año) a TB activa fue del 20% en (Guwatudde et al., 2004) (sin referencia), 42% en (Schulzer et al., 1992) (sin referencia), 67% en (Cohen et al., 2006) (después (Daley et al., 1992)) y 100% en (West y Thompson, 1997). En modelos con un compartimento separado para el SIDA como (Dowdy et al., 2006), el porcentaje fue del 7% para las personas VIH positivas sin SIDA (lo mismo que para las personas VIH negativas) y el 56% con SIDA, según (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).

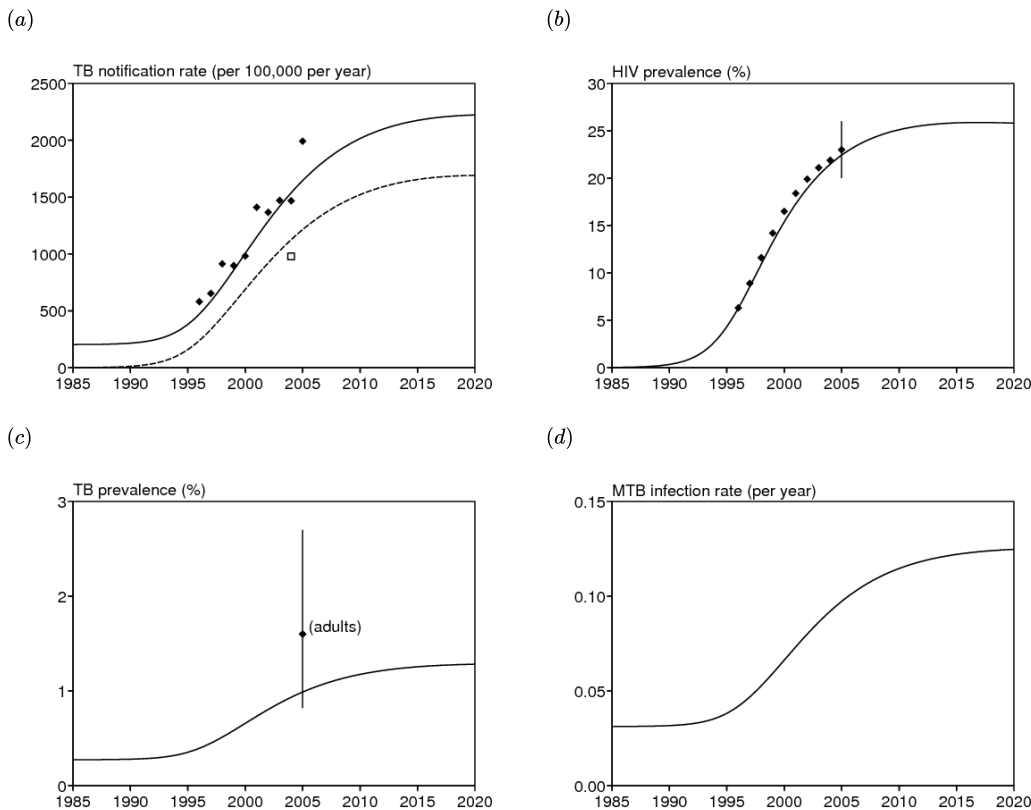


Figura 2. (a) Datos y simulación para la tasa de notificación de TB. La curva punteada muestra la contribución de las personas que viven con el VIH (solo un punto de datos). (b) Datos y simulación para la prevalencia del VIH. (c) Simulación de la prevalencia de casos de tuberculosis activa. Los datos con el intervalo de confianza binomial del 95% corresponden a la prevalencia de tuberculosis no diagnosticada entre los adultos, que es mayor que en la población general. (d) Tasa de infección con *M. tuberculosis*.

Todos los valores de los parámetros han sido fijados y se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores numéricos para los parámetros del modelo.

mortalidad	μ_1	0,02/año	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/año	(Cohen et al., 2006)
exceso de mortalidad	m_1	0,25/año	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/año	(Corbett et al., 2003b)
infecciones	k_1	11,4/año	ajustamiento	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al., 2006)
primario	p_1	11%	(Vynnycky y Fine, 1997)	p_2	30%	ajustamiento
reactivación	a_1	0,0003/año	(Vynnycky y Fine, 1997)	a_2	0,08/año	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 y 1992)
reinfección	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky y Fine, 1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al., 2006)
curación	β_1	0,25/año	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/año	(Corbett et al., 2003b)
detección	γ_1	0,74/año	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/año	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
tratamiento	ε_1	80%	(Wood et al., 2007)	ε_2	80%	(Wood et al., 2007)
nacimientos	B	200 / año	(Lawn et al., 2006a)			

contactos	d	0,7/año	ajustamiento
prevención	λ	5,9	ajustamiento
inicio	t_0	1984	ajustamiento

El porcentaje de notificaciones de TB que son VIH positivas. La línea de puntos en la Figura 2a muestra la contribución de las personas VIH positivas a la tasa de notificación de tuberculosis, producida por la simulación del modelo completo (1) - (6) con los parámetros de la Tabla 6. La curva pasa cerca de los únicos datos disponible (66% de personas VIH positivas entre los casos reportados de tuberculosis en 2005 (Wood et al., 2007)). Esto sugiere que nuestras estimaciones de parámetros no son irrazonables.

Verificación de la hipótesis utilizada para estimar los parámetros del VIH. d , λ y t_0 . Podemos verificar si fue razonable ignorar los términos incluidos I_1 y I_2 en (24) - (25). La Figura 2b de hecho muestra que la simulación del modelo completo (1) - (6) con los parámetros de la Tabla 6 siempre se ajusta bien con los datos del VIH. Tenga en cuenta que los datos con un intervalo de confianza binomial del 95% en la Figura 2b corresponden al 23% de prevalencia (174/762) de VIH en la muestra de población tomada en 2005 (Wood et al., 2007).

Otras curvas La Figura 2c muestra la prevalencia de tuberculosis no diagnosticada, calculada simulando el modelo completo (1) - (6) con los parámetros de la Tabla 6. Los datos con un intervalo de confianza binomial del 95% corresponden a la prevalencia de tuberculosis no diagnosticada entre adultos (12/762), que debe ser mayor que la de toda la población. Por lo tanto, la Figura 2c también sugiere que nuestras estimaciones para los parámetros no son irrazonables. Finalmente, también mostramos la tasa de infección con *M. tuberculosis* (Figura 2d), sobre la cual se han recopilado datos recientemente pero aún no se han publicado. Recuerde, sin embargo, que nuestras opciones para las tasas de detección de tuberculosis, γ_1 y γ_2 , fueron influenciados por el conocimiento de que la tasa de infección no había crecido tan rápido como la tasa de notificación.

7. Sensibilidad de los estados de equilibrio con respecto a los valores de los parámetros.

Una vez fijados o estimados todos los parámetros (tabla 6), observamos los resultados numéricos dados por las fórmulas matemáticas de la sección 4 para los estados de equilibrio. En primer lugar, el estado de equilibrio sin VIH y sin tuberculosis es $S_1^0 = 10\ 000$. También obtenemos

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

El estimado $R_0^{TB} \simeq 1,3$ está cerca del intervalo [0.6 1.2] mencionado en (Murray et al., 1990). Con datos nacionales sobre la prevalencia del VIH en clínicas prenatales, (Williams y Gouws, 2001; Williams et al., 2006) encontraron un resultado similar $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. También tenga en cuenta $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: Una persona "promedio" recién infectada con *M. tuberculosis* produce más casos secundarios si se introduce en una población sin tuberculosis donde el VIH es endémico que si se introduce en una población completamente sana. Esto se debe a que esta persona "promedio" es probablemente VIH positiva, por lo que la probabilidad de progresar a TB activa e infectar a otras personas es alta (depende de los valores numéricos de varios parámetros, incluidos a_2 , pero no la estructura del modelo). Finalmente, $r_0^{VIH} < R_0^{HIV}$, como se explica en §4.3. En cierto modo, se puede decir que la tuberculosis está frenando la epidemia del VIH.

En las siguientes secciones, estudiamos la sensibilidad de los diferentes estados de equilibrio con respecto a los parámetros más importantes del modelo, a saber, aquellos que ingresan los términos no lineales del sistema (1) - (6): las tasas de transmisión de tuberculosis k_1 y k_2 , parámetros de reinfección q_1 y q_2 y los parámetros d y λ para el VIH

7.1 Vista global de los estados de equilibrio en el diagrama (k_1, d)

La Figura 3 muestra un diagrama de bifurcación de estados de equilibrio en el espacio de parámetros (k_1, d) utilizando los valores numéricos en la Tabla 6, excepto, por supuesto, para k_1 y d , y con un cociente constante k_2/k_1 . El punto negro cerca de la línea 2000 para la tasa de notificación de tuberculosis (por 100,000 por año) corresponde a los valores de k_1 y d en la Tabla 6. Los límites entre las cuatro áreas de la diagrama de bifurcación ("libre de enfermedad", "VIH", "tuberculosis" y "VIH + tuberculosis") se obtienen resolviendo las cuatro ecuaciones $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ y $r_0^{TB} = 1$ en función de k_1 y d . R_0^{VIH} no depende de k_1 y R_0^{TB} no depende de d . Entonces la línea $R_0^{VIH} = 1$ es horizontal y la línea $R_0^{TB} = 1$ es vertical. La línea $r_0^{VIH} = 1$ separa los dominios "tuberculosis" y "tuberculosis VIH +". La línea $r_0^{TB} = 1$ separa los dominios "VIH" y "tuberculosis VIH +".

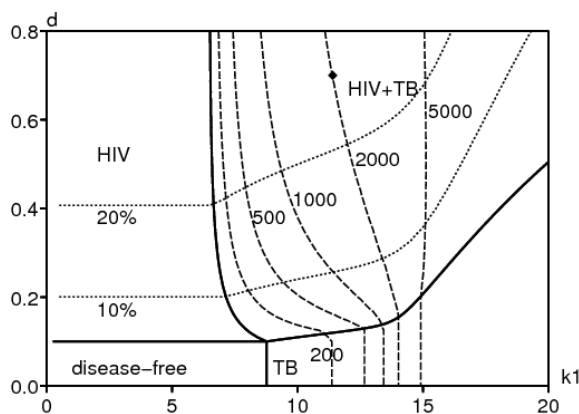


Figura 3. Diagrama de bifurcación en el plano (k_1, d) y líneas de nivel de la tasa de notificación de TB (líneas con guiones grandes, 500 significa 500 por 100,000 por año) y prevalencia del VIH (líneas de puntos), en estado estacionario.

Observe en la Figura 3 cómo las líneas de contorno para la tasa de notificación de TB se tuercen cuando cruzan la línea $r_0^{VIH} = 1$ de la zona de "tuberculosis" a la zona de "tuberculosis VIH +". Las tasas de notificación cercanas al "umbral de reinfección" mencionadas en la sección 4.1 (por ejemplo, las líneas de nivel 1000 y 2000), que parecían completamente poco realistas en ausencia de VIH, ahora ocurren para valores más pequeños de Velocidad de transmisión k_1 si la prevalencia del VIH es lo suficientemente alta. Con $k_1 = 11,4$ por año, como en la Tabla 6, la tasa de notificación de TB en estado estacionario aumenta de 200 a 2,000 por 100,000 por año, a medida que la prevalencia del VIH aumenta de 0 a aproximadamente el 25%.

7.2 Estado de equilibrio con tuberculosis pero sin VIH

El estado de equilibrio con tuberculosis pero sin VIH se indica en el lado izquierdo de la tabla 7. Este es el equilibrio utilizado como condición inicial en las simulaciones del modelo completo con VIH y tuberculosis. Tenga en cuenta que el "cociente Styblo" (para casos de frotis positivos y negativos) es aproximadamente 100, el valor comúnmente aceptado para las poblaciones VIH negativas.

Tabla 7. Características del equilibrio endémico solo con tuberculosis (sección 4.1) y con tuberculosis y VIH (sección 4.3).

	tuberculosis sola	tuberculosis y VIH
población total	9695	4161
saludable (VIH negativo) S_1	3904	1112
tuberculosis latente (seronegativa) E_1	5764	2029
tuberculosis activa (seronegativa) I_1	27	30
saludable (VIH positivo) S_2	0 0	208
tuberculosis latente (VIH positivo) E_2	0 0	762
tuberculosis activa (VIH positivo) I_2	0 0	20
Prevalencia del VIH	0 0	24%
Tasa de notificación de TB (/ 100,000 / año)	203	2005
Notificaciones VIH positivas	0 0	74%
prevalencia de <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
prevalencia de tuberculosis	0.27%	1,2%
<i>M.</i> tasa de infección <i>tuberculosa</i> (/ año)	3.1%	12%
tasa de incidencia de tuberculosis (/ 100,000 / año)	299	2945
"Cociente de Styblo"	96	222
reactivación (entre casos de tuberculosis)	6%	50%
reinfección (entre casos de tuberculosis)	48%	32%
progresión primaria (entre casos de tuberculosis)	46%	18%

La Figura 4 muestra cómo cambia el estado estacionario con TB sola si cambia k_1 y q_1 . También muestra las líneas de nivel de la tasa de notificación de TB. El punto negro en la línea de nivel 200 por 100,000 por año corresponde a los valores numéricos de k_1 y q_1 en la Tabla 6. Una figura similar, dibujada a mano y sin las líneas de nivel, se encuentra en (Feng et al., 2000, Figura 3). Ciertas líneas se cruzan en la zona de la figura 4 con dos soluciones positivas. Estas son las proyecciones en el plano de líneas dibujadas en una superficie en dimensión 3 con un pliegue.

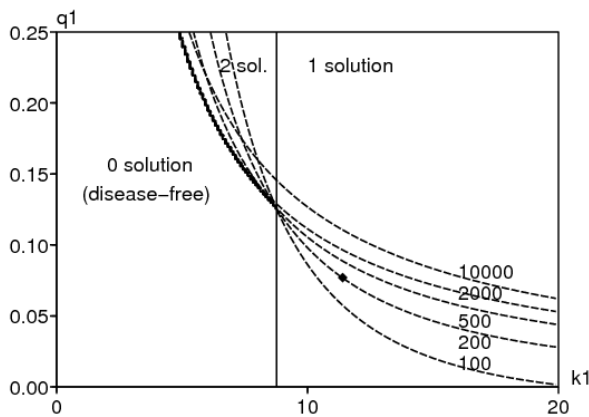


Figura 4. Tuberculosis sola. Número de estados de equilibrio no triviales del sistema (7) - (9) en el espacio de parámetros (k_1 , q_1). Solo hay una solución a la derecha de la línea vertical, 0 o 2 a la izquierda. También se muestran las líneas de nivel de la tasa de notificación de TB (por 100,000 por año, líneas con guiones). Algunas líneas se cruzan en el área con 2 soluciones.

Numéricamente, el umbral por encima del cual pueden existir dos equilibrios no triviales es $q_1^* \approx 12,5\%$, cuando hemos elegido $q_1 = 7,7\%$. El otro umbral, que separa el área donde hay 0 o 2 soluciones no triviales del área donde solo hay una solución, es $k_1^* \approx 8,8$ por año, cuando elegimos $k_1 = 11,4$ anualmente. Las líneas de contorno en la Figura 4 muestran que la tasa de notificación de TB en estado estacionario es sensible a los cambios en q_1 . Esto significa que nuestra estimación en la sección 6 del parámetro k_1 debe ser visto con precaución.

Como se señaló (Gomes et al., 2004; Singer y Kirschner, 2004) para un modelo ligeramente diferente, la dependencia de la tasa de notificación de TB en q_1 es aún mayor por encima de cierto "umbral de reinfección". Vea las observaciones al final del apéndice y (Brebán y Blower, 2005; Gomes et al., 2005) para una discusión de esta terminología. Tenga en cuenta, por ejemplo, la proximidad entre las líneas de nivel de 2000 y 10,000 en la Figura 4. Sin embargo, las tasas de notificación cercanas a 2000 por 100,000 por año como en el barrio marginal de nuestro estudio (con VIH) ya se encuentran entre las más altas de la historia reportado en una comunidad. Por lo tanto, parece poco probable que los valores de los parámetros para la tuberculosis en una comunidad libre de VIH estén por encima del "umbral de reinfección", como se sugiere en (Gomes et al., 2004; Singer y Kirschner, 2004).

La Figura 5 muestra el porcentaje de casos nuevos de TB debido a la reinfección en función de k_1 y q_1 . Tenga en cuenta que la escala vertical no es la misma que en la Figura 4. Un punto negro indica los valores numéricos de k_1 y q_1 de la tabla 6; corresponde al 45% de reinfección entre nuevos casos de tuberculosis.

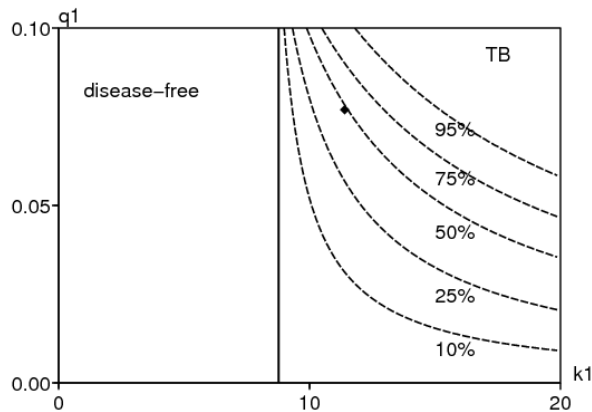


Figura 5. Tuberculosis sola. Líneas de nivel del porcentaje de casos nuevos de tuberculosis debido a la reinfección en el espacio de parámetros (k_1, q_1) .

7.3 Estado de equilibrio con VIH pero sin tuberculosis

En nuestro modelo, el estado de equilibrio con VIH pero sin tuberculosis viene dado por $\hat{S}_1 \simeq 3450$, $\hat{S}_2 \simeq 1310$ y $\hat{H} \simeq 28\%$. La población total en equilibrio con VIH es menos de la mitad del equilibrio sin enfermedad S_1^0 , porque consideramos cohortes de nacimientos B por año y no la población real total con sus entradas y salidas. La Figura 6 muestra la sensibilidad de la prevalencia del VIH al equilibrio con respecto a las variaciones en λ y d . El punto negro en la esquina superior derecha corresponde a los valores numéricos de λ y d en la Tabla 6.

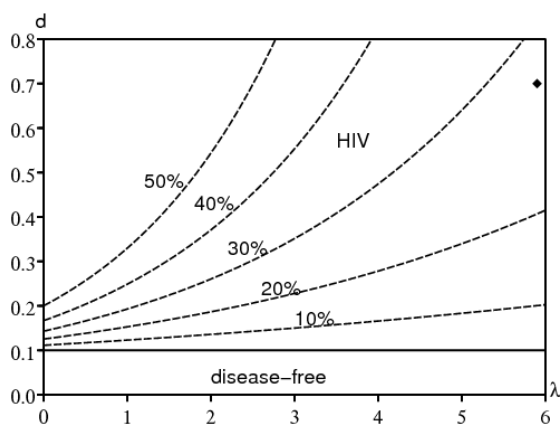


Figura 6. VIH solo. Diagrama de bifurcación en el espacio de parámetros (λ, d) y el equilibrio de las líneas de nivel de prevalencia del VIH.

7.4 Estado de equilibrio con VIH y tuberculosis

El estado endémico de equilibrio con VIH y tuberculosis puede calcularse numéricamente. La Tabla 7 muestra las características. Estos son los que se habrían obtenido si las simulaciones en la Figura 2 hubieran continuado hasta alcanzar el equilibrio. En comparación con el equilibrio endémico con tuberculosis sola (lado izquierdo de la tabla 7), la tasa de notificación de tuberculosis y la incidencia de tuberculosis se multiplicaron por 10, la prevalencia de tuberculosis y la tasa de infección con 4. La prevalencia de *M. tuberculosis* solo ha aumentado ligeramente. La reactivación se ha convertido en la vía más importante para la TB activa. La Figura 3 ya ha mostrado la sensibilidad del estado estacionario de VIH-tuberculosis.

¿La epidemia de tuberculosis asociada al VIH aumenta el riesgo de infección de tuberculosis en la población, especialmente en las personas VIH negativas? Este tema es objeto de debate en la literatura médica (Egwaga et al., 2006; Lawn and Wood, 2006a; Williams and Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) encontraron que el riesgo de infección disminuyó entre 1983 y 2003 en Tanzania entre los niños de 6 a 14 años a pesar de la creciente incidencia de la tuberculosis relacionada con el VIH en la población. De manera similar, (Corbett et al., 2003a) no encontraron un aumento en la incidencia de tuberculosis en mineros sudafricanos VIH negativos. Por el contrario, (Lawn y Wood, 2006a) señalaron que en el barrio marginal de Sudáfrica, que es el tema de nuestro estudio, la tasa de notificación de TB entre adolescentes VIH negativos ha aumentado significativamente en los últimos años; por lo tanto, el riesgo de infección probablemente también ha aumentado. Esto es lo que sucede en nuestro modelo: la tasa de infección por *M. tuberculosis* se multiplica por 4 a medida que la prevalencia del VIH aumenta de 0 a su equilibrio del 24%.

8. Medidas de control

8.1 Uso de condones

Nota con (20) - (21)

- r_0^{VIH} es proporcional a $f(0) = d$ (la tasa máxima de transmisión del VIH)
- r_0^{TB} es proporcional a k_1 (la tasa máxima de transmisión de tuberculosis), con un cociente constante k_2/k_1 .

Entonces, si d se divide al menos por r_0^{VIH} y si los otros parámetros permanecen constantes, entonces el nuevo r_0^{VIH} será menos de 1 y el VIH desaparecerá a la larga. Del mismo modo, si k_1 se divide al menos por r_0^{TB} , entonces el nuevo r_0^{TB} será inferior a 1 y la tuberculosis desaparecerá a largo plazo. En la figura 3, comenzando desde el punto negro que representa la situación real, podemos verificar que si k_1 está dividido por $r_0^{\text{TB}} \simeq 1,7$, luego pasamos de la zona de "tuberculosis VIH +" a la zona con VIH solo. Si d se divide por $r_0^{\text{VIH}} \simeq 5,8$, luego pasamos de la zona de "tuberculosis VIH +" a la zona con tuberculosis sola. Disminuir k_1 , tenemos que mejorar las condiciones de vida. El parámetro d disminuye si se usan más condones.

La Figura 7 muestra el impacto de una caída repentina en la tasa de transmisión del VIH, de un valor inicial de d a un nuevo valor d' , sobre la prevalencia del VIH (Figura 7b) y también indirectamente sobre la tasa de notificación de TB (Figura 7a). El impacto es una función monótona de d' , como era de esperar. Podemos

verificar en estas simulaciones que el VIH no desaparece a largo plazo a menos que $d' < d/r_0^{\text{VIH}} \simeq d/5,8$, es decir en las dos simulaciones $d' = d/8$ y $d' = 0$ pero no tan $d' = d$, $d' = d/2$ o $d' = d/4$. En el primer caso, la tasa de notificación de tuberculosis finalmente regresa a su nivel de principios de la década de 1980, antes de la introducción del VIH. El comportamiento asintótico de la tasa de notificación de TB y la prevalencia del VIH también se pueden leer directamente en las líneas de nivel en la Figura 3. Pero la velocidad a la que se alcanzan estos estados de equilibrio solo se ve en la figura. 7)

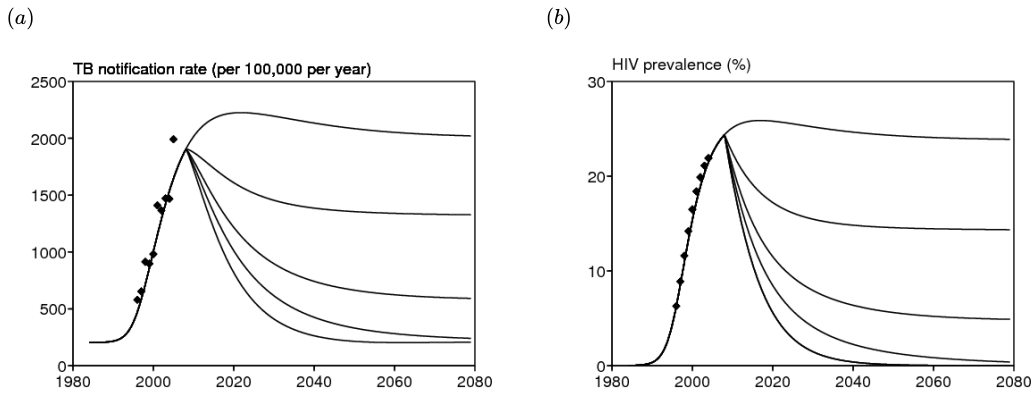


Figura 7. Aumento repentino en el uso del condón en 2008: la tasa máxima de transmisión d se convierte en d' . Las diferentes curvas corresponden de arriba a abajo con $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ y $d' = 0$. (a) Tasa de notificación de tuberculosis. (b) Prevalencia del VIH.

En ausencia de intervención (Figura 7, $d' = d$), tenga en cuenta en la simulación que el pico de prevalencia del VIH se produce aproximadamente al mismo tiempo que el pico de la tasa de notificación de TB. Esto no parece ser incompatible con los datos de Kenia (Currie et al., 2005, Figura 1), lo que sugiere un retraso de varios años entre el aumento del VIH y el de la tuberculosis. Una razón para tal retraso podría ser que los casos de tuberculosis activa aparecen con más frecuencia en las últimas etapas de la infección por VIH. Sin embargo, los datos del barrio marginal de Sudáfrica no muestran demoras obvias. Nuestro modelo con solo dos compartimentos para el VIH (seronegativo / seropositivo) se ajusta bastante bien a los datos de tuberculosis y VIH, aunque no hay demora.

Finalmente, debe mencionarse que una campaña de promoción a gran escala para el uso de condones comenzó en la televisión a fines de 2006 en Sudáfrica. En principio, debería ser posible recuperar datos sobre la cantidad de condones comprados por la población del barrio pobre y verificar si el comportamiento ha cambiado.

8.2 Detección de tuberculosis

Ahora se está considerando la posibilidad de aumentar las tasas de detección de tuberculosis (γ_1 y γ_2) y la probabilidad de éxito de un tratamiento (ε_1 y ε_2) Para los barrios marginales, esto podría lograrse buscando activamente casos de tuberculosis en lugar de esperar a que vengan a la clínica. Los cuatro parámetros anteriores solo ingresan al sistema de ecuaciones diferenciales (1) - (6) a través de combinaciones $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ y $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$. Sin embargo, debes tener cuidado porque γ_1 y γ_2 caen dentro de la expresión de la tasa de notificación de tuberculosis $\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$. Si aumentamos γ_1 o γ_2 , la tasa de notificación de TB en estado estacionario puede aumentar y comenzar a disminuir solo si γ_1 o γ_2 es lo suficientemente grande. No es apropiado tomar la tasa de notificación de TB como una medida de la gravedad de la situación cuando la tasa de detección cambia. En cambio, se utilizará la tasa de incidencia de TB.

La figura 8a muestra el diagrama de bifurcación y las líneas de contorno de la tasa de incidencia de tuberculosis en el espacio de parámetros. $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$, con los valores numéricos de la tabla 6 para los otros parámetros. γ_1 y γ_2 no intervenga en la fórmula para R_0^{VIH} . Por lo tanto, el estado de equilibrio con el VIH endémico todavía está allí. ¿Puede este estado de equilibrio ser invadido por tuberculosis? La respuesta viene dada por la ecuación. $r_0^{\text{TB}} = 1$, una ecuación implícita para γ_1 y γ_2 representado por una gruesa línea negra que separa "VIH" de "VIH + tuberculosis" en la esquina inferior izquierda de la Figura 8a. Los valores de γ_1 y γ_2 en la tabla 6 corresponden al punto negro en la figura.

La Figura 8b muestra el impacto de un aumento repentino en la tasa de detección de tuberculosis γ_2 para personas con VIH. Esto casi no tiene impacto en la curva de prevalencia del VIH. Entonces no lo mostramos. Por supuesto, la incidencia de tuberculosis disminuye monótonicamente a medida que aumenta la tasa de detección.

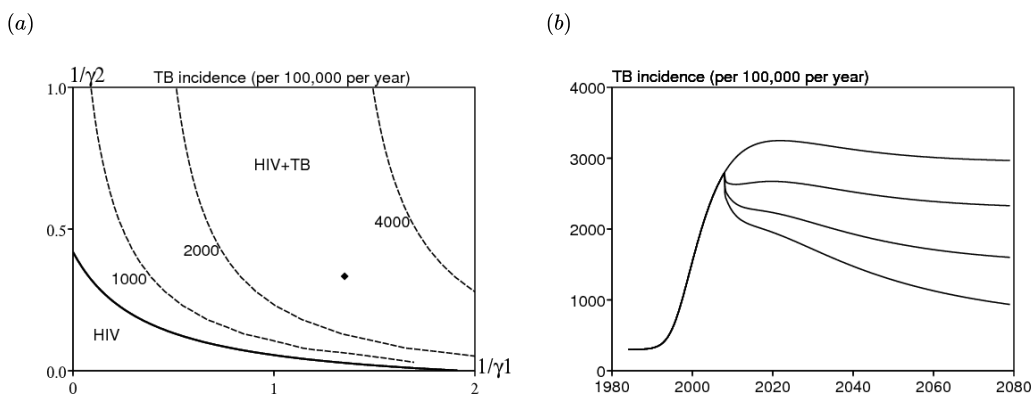


Figura 8. Aumento de la tasa de detección de TB: (a) Diagrama de bifurcación $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ y líneas de nivel de tasa de incidencia de tuberculosis. (b) Tasa de incidencia de tuberculosis en función del tiempo, con un aumento repentino en la tasa de detección de tuberculosis para personas VIH positivas en 2008. El parámetro γ_2 se reemplaza de arriba a abajo por γ_2 , $2\gamma_2$, $4\gamma_2$ o $8\gamma_2$.

8.3 Tratamiento profiláctico con isoniazida

Este tratamiento reduce

- a_1 si se aplica a personas VIH negativas
- a_2 si se aplica a personas con VIH.

Estos parámetros no son parte de la fórmula para R_0^{VIH} . Entonces, el VIH todavía está presente y la pregunta es si la tuberculosis se puede detener en presencia del VIH: el umbral está dado por $r_0^{\text{TB}} = 1$. La curva correspondiente se encuentra en la parte inferior de la Figura 9a, como una línea de nivel 0. Las líneas de nivel de la tasa de notificación de TB en el diagrama (a_1, a_2) son casi horizontales (Figura 9a). Por lo tanto, la profilaxis para personas con VIH tiene un impacto mucho mayor

en la tasa de notificación de TB que la profilaxis para personas con VIH. Los valores de a_1 y a_2 en la Tabla 6 corresponden al punto negro en la Figura 9a, cerca de la línea de nivel de 2000 por 100,000 por año.

La figura 9b muestra la influencia de una caída repentina en la tasa de progresión a_2 para personas VIH positivas debido al tratamiento profiláctico con isoniazida. Esto casi no tiene influencia en la curva de prevalencia del VIH; entonces no lo mostramos. La tasa de notificación de TB en estado estacionario disminuye monótonicamente cuando a_2 disminuye

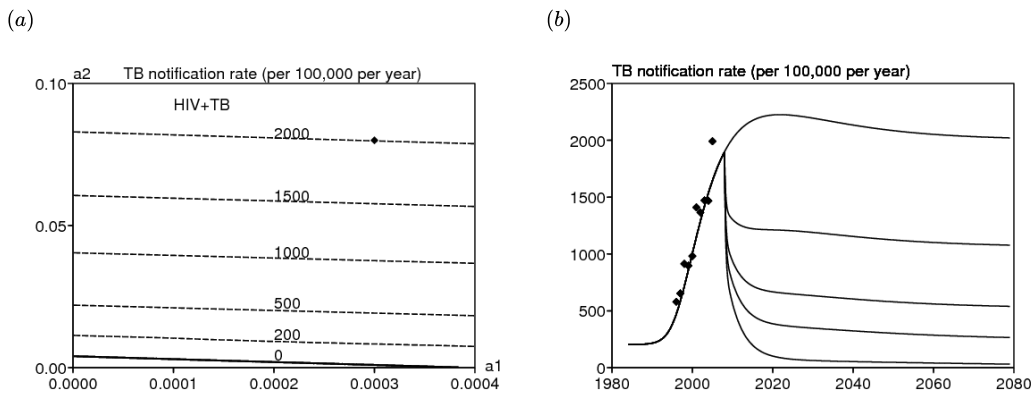


Figura 9. Tratamiento profiláctico con isoniazida para personas con VIH, que disminuye a_2 : (a) diagrama de bifurcación en el espacio de parámetros (a_1, a_2) y líneas de nivel de la tasa de notificación de TB, en estado estacionario. (b) Tasa de notificación de tuberculosis en función del tiempo. Asunción: desde 2008, a_2 se convierte de arriba a abajo $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ o 0.

8.4 Antirretrovirales

Ahora estamos considerando el posible impacto del tratamiento antirretroviral, más específicamente la terapia triple. Reducen la carga viral y, por lo tanto, también el parámetro de transmisión d para el VIH. Pero también aumentan la esperanza de vida de las personas que viven con el VIH al disminuir μ_2 y m_2 (por supuesto, no por debajo de la mortalidad natural μ_1), que aumenta el número de personas que viven con el VIH y promueve la transmisión del VIH. Estos dos efectos están en oposición. Por lo tanto, el impacto sobre el VIH a nivel de la población no es obvio y depende de la amplitud con la que los tres parámetros cambian bajo el efecto de los antirretrovirales. Los antirretrovirales también reducen, en promedio, la tasa a la cual las personas coinfectadas desarrollan TB activa, pero no en la misma medida que las personas VIH negativas infectadas con TB (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a y 2005b; Lawn and Wood, 2006b), e incluso si una enfermedad de "reconstitución inmune" puede, por el contrario, aumentar a_2 durante los primeros meses de terapia antirretroviral (Lawn et al., 2008). Una vez más, el efecto de los antirretrovirales en la tuberculosis no es obvio, ya que las personas que viven con el VIH con antirretrovirales viven más tiempo. Cuantitativamente, los estudios en Sudáfrica (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) y Brasil (Miranda et al., 2007) han demostrado que los antirretrovirales se reducen en un 80% a_2 es decir, se dividen a_2 por 5. Con $a_2 = 0,08$ por año sin antirretrovirales, esto da $a_2 = 0,016$ por año con antirretrovirales. Todavía es 50 veces más que $a_1 = 0,0003$ por año para personas VIH negativas. Otro informe (Lawn et al., 2006) menciona un riesgo de 5 a 10 veces mayor después de tres años de antirretrovirales en comparación con las personas VIH negativas. Se supone además que

- μ_2 se divide por 2 bajo el efecto de los antirretrovirales, lo que da $\mu_2 = 0,05$ por año en lugar de 0,1 por año, siempre por encima de la mortalidad natural $\mu_1 = 0,02$ anualmente; la nueva esperanza de vida de las personas VIH positivas con antirretrovirales es de 20 años;
- m_2 se divide por 2 bajo el efecto de los antirretrovirales: $m_2 = 0,8$ por año, mientras $m_1 = 0,25$ anualmente.

Se consideran varios casos para el parámetro d de transmisión del VIH (Figura 10), suponiendo que el 100% de las personas con VIH se sometan inmediatamente a antirretrovirales desde 2008, independientemente del recuento de CD4 (una variable que no está incluida en nuestro modelo) Por supuesto, esta hipótesis es muy optimista y requiere que se haga una prueba de VIH a toda la población adulta del barrio bajo. Tenga en cuenta también que en la práctica y en modelos más realistas, ciertos factores pueden favorecer un inicio retrasado de los antirretrovirales (Lawn y Wood, 2007). Con nuestros valores de parámetros, encontramos una caída en la tasa de notificación de tuberculosis, incluso en el caso de que los antirretrovirales no influyan en el parámetro d (Figura 10a, curva continua desde la parte superior). Este caso llevaría a un aumento en la prevalencia del VIH (Figura 10b, curva continua desde arriba). Los casos donde $d' = d/2$ y $d' = d/4$ son probablemente más realistas, ya que se espera una reducción en la transmisión del VIH si todos conocen su estado de VIH. En estos casos, y suponiendo que los otros valores de los parámetros se hayan elegido correctamente, la prevalencia del VIH disminuye cuando $d' = d/4$ pero no para $d' = d/2$ (Figura 10b, segunda y tercera curva continua desde la parte superior). Por lo tanto, el futuro de la prevalencia del VIH es incierto. Pero con una tasa de progresión a_2 reducido en un 80% y una esperanza de vida $1/\mu_2$ multiplicado por 2, parecería que los antirretrovirales reducirían considerablemente la tasa de notificación de tuberculosis incluso si la tasa de reactivación para las personas VIH positivas es varias veces mayor que la de las personas VIH negativas.

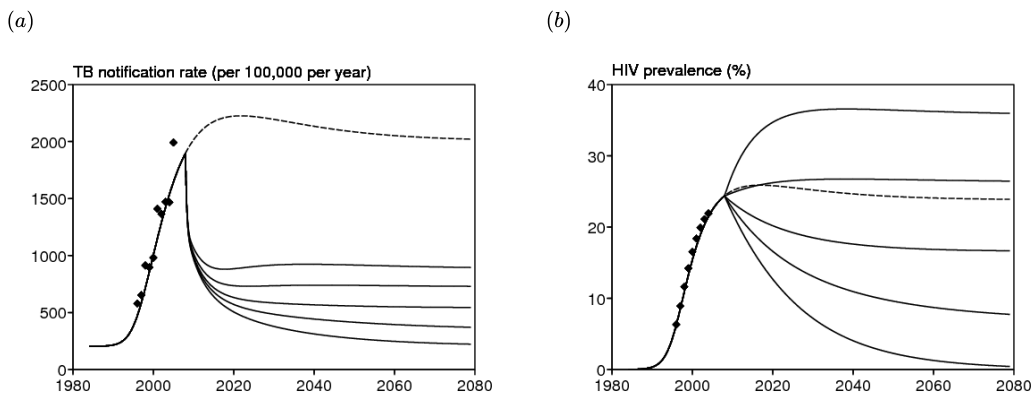


Figura 10. Antirretrovirales. (a) Tasa de notificación de tuberculosis en función del tiempo. (b) Prevalencia del VIH en función del tiempo. Hipótesis: el 100% de las personas con VIH reciben antirretrovirales desde 2008. El parámetro μ_2 es reemplazado por $\mu_2/2$, m_2 por $m_2/2$, a_2 por $a_2/5$, mientras que el parámetro d es reemplazado por $d, d/2, d/4, d/8$ o 0 (de arriba a abajo). La línea punteada muestra el caso sin intervención.

Los antirretrovirales están cada vez más disponibles en los barrios marginales desde 2006. Pero aún es demasiado pronto para comprender cuál ha sido su impacto en las epidemias de VIH y tuberculosis.

9. Conclusión

Este trabajo es un primer intento de modelar las epidemias simultáneas de VIH y tuberculosis en un barrio pobre cerca de Ciudad del Cabo en Sudáfrica, para el cual hay muchos datos disponibles. La principal dificultad proviene de la gran cantidad de parámetros en el modelo, lo que dificulta la estimación y el análisis matemático. Nos hemos asegurado de que este número sea lo más pequeño posible; Por lo tanto, fue posible hacer un estudio relativamente completo del modelo con VIH solo o tuberculosis sola.

Hemos demostrado que la bifurcación subcrítica en nuestro modelo con tuberculosis sola era imposible con valores realistas de los parámetros porque $M. tuberculosis$ brinda un cierto grado de protección contra una progresión rápida a tuberculosis activa después de la reinfección ($q_1 \leq p_1$) Hasta donde sabemos, ningún modelo de tuberculosis ha presentado una bifurcación subcrítica con valores realistas de los parámetros, a pesar de todo el énfasis puesto en esta posibilidad en los artículos matemáticos sobre tuberculosis (Feng et al., 2000; Moghadas y Alexander, 2004; Sharomi et al., 2008). En este punto, estamos de acuerdo con (Lipsitch y Murray, 2003) y (Singer y Kirschner, 2004).

En cuanto al modelo completo (1) - (6) con VIH y tuberculosis, se estudió la estabilidad lineal del equilibrio endémico con tuberculosis o VIH. En caso $q_1 \leq p_1$, conjeturamos que no había bifurcación subcrítica para (1) - (6). Sin embargo, este punto queda por comprobar matemáticamente. Se dibujaron diagramas de bifurcación con líneas de nivel para la prevalencia del VIH y la tasa de notificación de TB. El diagrama más interesante se muestra en la Figura 3. Muestra cómo, para un valor fijo de la tasa de transmisión de tuberculosis, la tasa de notificación de tuberculosis en estado estacionario puede aumentar de 200 a 2000 por 100,000 por año cuando la prevalencia del VIH aumenta de 0 a alrededor del 25%.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) enfatizaron el papel del "umbral de reinfección" en los modelos de tuberculosis libre de VIH. En (Gomes et al., 2004, Figura 3) y (Gomes et al., 2007, Figura 2), este umbral se alcanzó cuando aproximadamente el 1% de la población tenía tuberculosis activa. En los barrios marginales de Sudáfrica, el 12 / 762 ≈ 1.6% de una muestra de la población tenía tuberculosis activa no diagnosticada en 2005. Esto podría sugerir que efectivamente hay poblaciones que se encuentran más allá del " umbral de reinfección ". Sin embargo, es cuestionable si las poblaciones con tuberculosis endémica pero baja prevalencia del VIH pueden alcanzar el 1% de prevalencia de tuberculosis activa. Dicho de otro modo,

Incluso en poblaciones con alta prevalencia del VIH, el "umbral de reinfección" no parece jugar un papel importante. La Tabla 7 sugiere que el porcentaje de reinfección con VIH y tuberculosis es menor que cuando la tuberculosis está sola.

Entre las intervenciones que se han estudiado, la mayoría tiene un impacto positivo obvio en la limitación de las epidemias de VIH y tuberculosis: este es el caso del uso de condones, la detección de tuberculosis y el tratamiento profiláctico. La situación de los antirretrovirales es más complicada. Sin embargo, aunque el futuro para la prevalencia del VIH es incierto, parecería que el acceso generalizado a los antirretrovirales provocaría una caída significativa en la tasa de notificación de TB. De hecho, sabemos por estudios en Sudáfrica y Brasil que los antirretrovirales pueden reducir la tasa de progresión de la TB latente a la TB activa en aproximadamente un 80%, o una división en 5. Si las personas VIH positivas con antirretrovirales viven aproximadamente el doble de la supervivencia promedio de 10 años de las personas VIH positivas sin acceso a los antirretrovirales, se espera que la incidencia de TB aumente en 2/5. Es una reducción del 60%.

Este argumento simple puede ser falso si los antirretrovirales aumentan la prevalencia del VIH e indirectamente la incidencia de tuberculosis. Nuestros resultados numéricos sugieren que este no es el caso. Incluso en el peor de los casos donde la prevalencia del VIH aumenta debido a la introducción de antirretrovirales (línea continua en la parte superior de la Figura 10b), la tasa de notificación de TB disminuye significativamente (línea continua en la parte superior de la Figura 10a).

Es difícil decir si las observaciones extraídas de este modelo con parámetros adaptados a este barrio marginal de Sudáfrica se aplican a regiones menos densas con una alta prevalencia del VIH. Podríamos intentar usar el mismo modelo y adaptar los parámetros a los datos locales. Desafortunadamente, los datos confiables sobre el VIH y la TB son escasos. Por ejemplo, la prevalencia del VIH en Zimbabwe probablemente no se ha estimado tan regularmente como (Hughes et al., 2006, Figura 5) podría sugerir [J. Hargrove, comunicación personal].

Evidencia adicional

i_1^+ y i_1^- son las dos raíces posiblemente complejas de la ecuación (13), de la forma

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

Solo nos interesan las raíces positivas, las únicas con importancia biológica. La existencia de raíces positivas depende en particular de los signos de los coeficientes de (26). Hay que distinguir varios casos:

- El caso $k_1 > k_1^*$. Porque $c_0 < 0$, se tiene $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Esto solo sucede si $i_1^+ > 0$ y $i_1^- < 0$. Por lo tanto, solo hay una raíz positiva de (13).
- El caso $0 < k_1 < k_1^*$ y $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$, con

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

En este caso, tenemos $c_1 > 0$. Entonces tenemos $i_1^+ + i_1^- < 0$. Pero $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Entonces este caso solo ocurre si i_1^+ y i_1^- son negativos o si i_1^+ y i_1^- son números complejos conjugados cuya parte real es negativa. Entonces no hay una raíz positiva de (13). Tenga en cuenta que $\tilde{k}_1(q_1) < k_1^*$ sólo cuando $q_1 > q_1^*$, la definición (17) de q_1^* haber sido elegido precisamente para este propósito.

- El caso $0 < k_1 < k_1^*$ y $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$ (lo que implica que $q_1 > q_1^*$) Δ es el discriminante de (13). Enfatice la dependencia de un parámetro escribiendo $\Delta(k_1)$. Con (13), $\Delta(k_1)$ es un polinomio cuadrático en $1/k_1$, entonces la ecuación $\Delta(k_1) = 0$ tiene como máximo dos raíces en la media línea $k_1 > 0$. Se tiene
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
 - $c_1 = 0$ Si $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$
 - $c_0 = 0$ Si $k_1 = k_1^*$.

Se tiene $\Delta(\tilde{k}_1(q_1)) < 0$ y $\Delta(k_1^*) > 0$. Entonces la ecuación $\Delta(k_1) = 0$ tiene al menos una raíz en el intervalo $]\tilde{k}_1(q_1), k_1^*[$. La ecuación no puede tener dos raíces porque la función $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ debe cambiar de signo un número impar de veces en este intervalo. Definimos $\hat{k}_1(q_1)$, la única raíz. Tenemos entonces $\Delta(k_1) < 0$ Si $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: en este caso, la ecuación (13) no tiene solución entre los números reales. En caso $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, se tiene $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$ y $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: en este caso, la ecuación (13) tiene dos soluciones positivas.

Todavía tenemos que verificar que si (13) tiene una raíz positiva i_1^* , entonces todos los componentes del triplete (S_1^*, E_1^*, I_1^*) dado por (14) - (15) son positivos. Para hacer esto, es suficiente demostrar que $s_1^* > 0$ y $e_1^* > 0$. Pero al agregar (8) y (9), encontramos $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Así que solo muestra $e_1^* > 0$, es decir $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Primera nota con (27) que si (13) tiene una raíz positiva i_1^* entonces necesariamente tenemos $k_1 > m_1$. Definimos $\chi(i_1)$, el polinomio cuadrático en el lado izquierdo de (13), de modo que $\chi(i_1^*) = 0$. Cálculos simples muestran

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1) m_1] (k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

lo que implica $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Esto completa la prueba.

Para concluir, aquí hay algunas observaciones sobre la noción de "umbral de reinfección" (Breban y Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) para nuestro modelo en el caso donde $k_1 > k_1^*$. Es equivalente a $R_0^{TB} > 1$ y también a $c_0 < 0$. La única solución positiva para (26) es

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

Considere el caso especial donde $4|c_0|/c_1^2$ es pequeño. Este caso resulta ser satisfecho digitalmente en toda el área $k_1 > k_1^*$ en la Figura 4 excepto en una banda estrecha a lo largo de la curva $c_1 = 0$, cuya ecuación se puede escribir

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

Entonces podemos mostrar que

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0, \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0. \end{cases}$$

La aproximación para $c_1 > 0$ es descuidar el término cuadrático en la ecuación (26), mientras que la aproximación para $c_1 < 0$ equivale a descuidar el término constante. Tenga en cuenta que desde $4|c_0|/c_1^2$ se suponía que era pequeño, la expresión $-c_0/c_1$ es mucho más pequeño que $-c_1$. Entonces, la prevalencia de tuberculosis es alta cuando $q_1 > Q_1(k_1)$ y mucho más pequeño cuando $q_1 < Q_1(k_1)$. Pero como (Breban y Blower, 2005; Gomes et al., 2005) señalaron para un modelo ligeramente diferente, el "umbral de reinfección" que acabamos de obtener no está bien definido matemáticamente (un Una situación similar ocurre, por ejemplo, cuando se define el ancho de una "capa límite" en física).

Gracias

Este trabajo se realizó en parte mientras NB visitaba SACEMA en Stellenbosch. Se presentó un resumen en la 38ª conferencia de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias en Ciudad del Cabo del 8 al 12 de noviembre de 2007. Agradecemos a SM Moghadas por enviar sus artículos. R. Oufiki y C. Pretorius contribuyeron igualmente a este trabajo.

Referencias bibliográficas

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrzychko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Breban, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfected populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)

- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla-Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : The need for age-specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa : does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV-associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709-1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti-tuberculosis resistance in patients co-infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS-MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/etc07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV-TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya-Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV-1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)

- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W. , Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G. , Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G. , Granich, R. , Chauhan, L. S. , Dharmshaktu, N. S. , Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G. , Lloyd-Smith, J. O. , Gouws, E. , Hankins, C. , Getz, W. M. , Hargrove, J. , de Zoysa, I. , Dye, C. , Auvert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G. , Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R. , Middelkoop, K. , Myer, L. , Grant, A. D. , Whitelaw, A. , Lawn, S. D. , Kaplan, G. , Huebner, R. , McIntyre, J. , Bekker, L. -G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)