

Un sistema de reacción-difusión que modela la propagación de la resistencia a un medicamento antipalúdico.

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy Cedex, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

Laboratorio de malaria, Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, Dakar, Senegal
Cheikh.Sokhna@ird.sn

resumen

Estamos desarrollando un modelo matemático que representa la propagación de la resistencia a un medicamento antipalúdico. La resistencia solo puede extenderse si la reproducibilidad de los parásitos resistentes es mayor que la reproducibilidad de los parásitos susceptibles, que depende de la fracción de personas infectadas que reciben tratamiento con el medicamento antipalúdico. Después de un estudio linealizado y simulaciones numéricas, conjeturamos una expresión para la velocidad de propagación de la resistencia. Depende de la proporción de las dos reproductividades, del coeficiente de difusión de los mosquitos, de la mortalidad de los mosquitos infectados con parásitos resistentes y de la tasa de curación de las personas no inmunizadas infectadas con parásitos resistentes.

1. Introducción

La malaria es una enfermedad parasitaria transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos. Hay varios cientos de millones de casos de malaria cada año, que causan alrededor de dos millones de muertes. La muerte puede prevenirse mediante el uso de medicamentos antipalúdicos, pero su efectividad ha disminuido significativamente en las últimas décadas. De hecho, los parásitos con genes específicos de resistencia a los medicamentos sobreviven al tratamiento. Debido a esta ventaja selectiva y la movilidad de los humanos y los mosquitos, los genes pueden propagarse en poblaciones en grandes áreas. (Anderson y May, 1991, p. 608) muestra un mapa de la propagación de la resistencia a la cloroquina, el fármaco antipalúdico más utilizado, desde principios de la década de 1960 hasta fines de la década de 1980 en América del Sur, el sudeste asiático y África. El aumento de la resistencia es responsable de un aumento considerable de la mortalidad (Trape et al., 1998). En algunas áreas con un alto porcentaje de resistencia a la cloroquina, los trabajadores de la salud han usado medicamentos alternativos como la sulfadoxina-pirimetamina; pero también ha surgido resistencia a estos nuevos medicamentos (Bloland, 2001). Los derivados de la artemisinina, que se producen con una hierba tradicional china, actualmente parecen ser los únicos medicamentos antipalúdicos que serán efectivos durante los próximos años. Las autoridades de salud pública necesitan encontrar dinero para reemplazar medicamentos ineficaces por medicamentos efectivos pero más caros. También es necesario evitar o al menos retrasar la aparición de nuevas resistencias.

Desde un punto de vista teórico, la introducción de nuevos fármacos antipalúdicos puede verse como un problema de control óptimo de un sistema dinámico complejo. Este sistema incluye humanos, mosquitos, parásitos susceptibles y parásitos resistentes. También existen limitaciones económicas, como los precios de los medicamentos y el presupuesto para la lucha contra la malaria. El control puede ser variable, por ejemplo, el porcentaje de casos de malaria tratados con el nuevo medicamento. Modelar estos diferentes ingredientes puede ayudar a las personas que asesoran a las autoridades de salud pública en países donde la malaria es endémica. (Aneke, 2002; Koella y Antia, 2003) ya han desarrollado modelos epidemiológicos para la malaria resistente; (Laxminarayan, 2003) estudió las limitaciones económicas. Sin embargo, los modelos utilizados en estos artículos no contenían una dimensión espacial, o solo en la forma de dos zonas disjuntas unidas por migraciones (Koella y Antia, 2003).

Este artículo presenta un modelo para la propagación de la resistencia en poblaciones espacialmente no homogéneas, pero deja de lado los aspectos económicos. El modelo comienza con unos pocos parásitos resistentes que han sido introducidos en un área por los hombres pero luego considera que el área está cerrada a la migración; se centra en la propagación de la resistencia debido a la movilidad de los mosquitos, que pueden explorar algunos kilómetros cuadrados durante su vida útil. Dado que la mayoría de las picaduras ocurren de noche, el período de actividad de los mosquitos anofelinos hembras, que son el vector de la malaria, y dado que las personas generalmente duermen en el mismo lugar todas las noches, la movilidad humana se descuida como una primera aproximación. Por supuesto, la propagación de la resistencia implica varios fenómenos. Algunos se encuentran en el modelo. Se omiten otros para analizar el modelo matemáticamente, por ejemplo, la genética de la reproducción sexual de parásitos (Hastings, 2001) o la variabilidad genética en la población humana (Feng et al., 2004).

El modelo es un sistema de ecuaciones diferenciales parciales. Se supone que el vuelo de los mosquitos sigue un movimiento browniano, por lo que aparece un término de difusión clásico en las ecuaciones que rigen la densidad de los mosquitos. El modelo no es lineal debido a los términos "reacción" que representan la transmisión de la enfermedad. El modelo pertenece así a la familia de los sistemas de reacción-difusión. Estos sistemas han sido muy estudiados en el campo de la biomatemática. Los primeros trabajos se remontan a Ronald A. Fisher (1937), que ya estaba interesado en la ola de propagación de un gen ventajoso. El tema se desarrolló mucho después de este trabajo pionero con herramientas matemáticas más sofisticadas (Smoller, 1981), con modelos más complejos y con nuevos campos de aplicaciones como la morfogénesis o la propagación geográfica de epidemias como la peste y la rabia (Murray, 1989). Sin embargo, parece que este tipo de modelo aún no se ha utilizado para propagar la resistencia a un medicamento antipalúdico. (Ruan y Xiao, 2004) estudian un sistema integro-diferencial para la propagación de epidemias de malaria sin resistencia.

Nuestro sistema de ecuaciones de reacción-difusión tiene ondas progresivas como soluciones, que se asemeja a la propagación geográfica de la resistencia a un medicamento antipalúdico (cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina u otros). El objetivo principal de este artículo es encontrar una expresión para la velocidad de propagación. Entonces podemos ver cómo esta expresión depende de los parámetros del modelo porque algunos de ellos pueden modificarse por decisión, como la fracción f de personas tratadas con el medicamento antipalúdico. El resultado da una expresión cuantitativa del hecho cualitativamente conocido de que la velocidad es una función creciente de f .

Se espera que esta expresión proporcione una mejor comprensión del problema más complejo del control óptimo, es decir, encontrar el nivel de resistencia por encima del cual los medicamentos baratos pero parcialmente ineficaces deben reemplazarse por medicamentos más caros pero efectivos. Esta pregunta es de interés más práctico y está sujeta a controversia (Attaran et al., 2004).

La sección 2 presenta el modelo. Estudiamos los estados de equilibrio y su estabilidad en la sección 3. En la sección 4, linealizamos el sistema y obtenemos una expresión para la velocidad de las ondas viajeras que representan la propagación de la resistencia a los fármacos antipalúdicos. Esta expresión solo es válida si la "conjetura lineal" es correcta (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Las simulaciones numéricas parecen confirmar la validez de esta conjetura para nuestro modelo; los resultados se discuten en la sección 5. Desde un punto de vista matemático, el estilo sigue siendo informal y más cercano al utilizado en (Murray, 1989). Con suerte, el trabajo futuro llenará los vacíos en la evidencia.

2. El modelo

Hay dos variables independientes: tiempo t y una variable espacial unidimensional x . La reducción a una dimensión significa que uno está interesado en la propagación de ondas planas a lo largo de una dirección. Las incógnitas son:

- $S(t, x)$: proporción de personas no inmunizadas y no infectadas;
- $I_1(t, x)$: proporción de personas no inmunes infectadas con parásitos susceptibles;
- $I_2(t, x)$: proporción de personas no inmunizadas infectadas con parásitos resistentes;
- $R(t, x)$: proporción de personas inmunizadas y no infectadas;
- $J(t, x)$: proporción de personas inmunizadas e infectadas;
- $s(t, x)$: proporción de mosquitos no infectados;
- $i_1(t, x)$: proporción de mosquitos infectados con parásitos susceptibles;
- $i_2(t, x)$: proporción de mosquitos infectados con parásitos resistentes.

La densidad P de las personas y la densidad m de los mosquitos son constantes independientes de t y x . El parámetro principal del modelo es f , la fracción de personas no inmunizadas infectadas y tratadas con el medicamento antipalúdico. Destaquemos algunas de las hipótesis simplificadoras de este modelo compartimental:

- La inmunidad está presente o ausente (en lugar de un proceso gradual) y proporciona protección completa contra la malaria (en lugar de protección parcial).
- Solo las personas enfermas por malaria (por lo tanto, no inmunes e infectadas) toman el medicamento antipalúdico; Por supuesto, esta es una suposición bastante simple, ya que los síntomas inespecíficos de la malaria a menudo llevan a las personas que viven en áreas endémicas de malaria a tomar medicamentos antipalúdicos incluso cuando su enfermedad no se debe a la malaria.
- Las personas y los mosquitos pueden infectarse con parásitos susceptibles o resistentes, pero no con ambos.

La consecuencia de estas hipótesis es que no es necesario distinguir en el modelo a las personas inmunizadas infectadas por parásitos sensibles de las infectadas por parásitos resistentes. Con respecto a los humanos y sus interacciones con parásitos, tenga en cuenta

- c : la tasa a la que las personas no inmunizadas e infectadas adquieren inmunidad;
- e : la tasa a la que las personas inmunizadas y no infectadas pierden su inmunidad;
- b : la tasa a la que las personas no inmunizadas se recuperan si no usan un medicamento antipalúdico o si usan este medicamento mientras están infectados con parásitos resistentes;
- \hat{b} : la tasa a la que las personas no inmunizadas infectadas con parásitos susceptibles se recuperan si usan el medicamento ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : la velocidad a la que se recuperan las personas inmunizadas e infectadas ($\bar{b} > b$);
- T_1 (resp. T_2): el período de latencia antes de ser infeccioso en personas infectadas con parásitos sensibles (resistentes a la respiración);
- μ : mortalidad humana;
- ν : mortalidad por malaria en personas infectadas que no están inmunizadas.

La tasa de curación promedio para personas no inmunizadas infectadas con parásitos susceptibles es $(1 - f)b + f\hat{b}$. Definimos

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

Con respecto a los mosquitos y sus interacciones con los parásitos, tenga en cuenta

- d : la propagación de mosquitos;
- b'_1 : la mortalidad de los mosquitos infectados con parásitos sensibles;
- b'_2 : la mortalidad de los mosquitos infectados con parásitos resistentes;
- T'_1 (resp. T'_2): el período latente antes de volverse susceptible a los parásitos susceptibles (resistentes a la respiración) en los mosquitos.

Con respecto a la interacción entre humanos y mosquitos, tenga en cuenta

- k : la cantidad de picaduras por unidad de tiempo de mosquitos (la cantidad de picaduras por persona por unidad de tiempo es km/P);
- p (resp. \bar{p}): la probabilidad de que una picadura de mosquito infeccioso en una persona no inmunizada (resp. inmune) y no infectada conduzca a la infección de la persona ($\bar{p} < p$);
- p' : la probabilidad de que una picadura de un mosquito no infectado en una persona infecciosa conduzca a la infección del mosquito.

Definimos

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

Estos parámetros tienen el siguiente significado:

- π_1 (resp. π_2): probabilidad de que una picadura de mosquito infectada por parásitos sensibles (resp. resistentes) infecte a una persona no inmunizada y no infectada;
- $\bar{\pi}_1$ (resp. $\bar{\pi}_2$): probabilidad de que una picadura de mosquito infectada por parásitos sensibles (resp. resistentes) infecte a una persona inmunizada y no infectada ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (resp. π'_2): probabilidad de que una picadura de mosquito no infectada en una persona no inmunizada infectada con parásitos sensibles (resp. resistentes) conduzca a la infección del mosquito.

Además, se supone que las personas inmunizadas e infectadas no pueden infectar a los mosquitos.

El modelo se muestra esquemáticamente en la Figura 1. Está muy simplificado; Se han omitido muchos detalles del ciclo de transmisión. En particular, se han omitido los huevos y el período larval del ciclo de vida del mosquito; en cambio, se supone que la eclosión de nuevos mosquitos adultos compensa la mortalidad, de modo que la densidad m de los mosquitos adultos es constante. Sin embargo, el objetivo aquí es mantener el modelo lo suficientemente simple como para poder analizarlo matemáticamente.

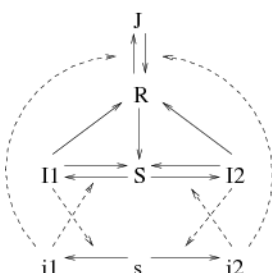


Figura 1. Compartimentos modelo, posibles transiciones (líneas continuas) y transmisión de parásitos (líneas punteadas).

Para simplificar las notaciones,

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

La formulación matemática del modelo es un sistema de ecuaciones diferenciales parciales con hombres en un lado,

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ \frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned} \quad (1)$$

y los mosquitos de cada uno

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \quad (2)$$

Recordemos que $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ y $s = 1 - i_1 - i_2$.

3. Estados de equilibrio

Primero estudiemos los estados de equilibrio que no dependen de x . Existe el trivial estado de equilibrio con

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

Esto corresponde a la situación donde la malaria ha sido erradicada. Su estabilidad depende del signo de los valores propios de la matriz obtenidos al linealizar el sistema cercano $(0,0,0,0,0,0)$, es decir, con las incógnitas en orden $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios son $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ y los valores propios de las dos submatrices

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Definir la reproducibilidad de los parásitos sensibles y resistentes mediante

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

El estado trivial de equilibrio es estable (todos los valores propios son negativos) si $\alpha_1 < 1$ y $\alpha_2 < 1$. El estado trivial de equilibrio es inestable (al menos un valor propio es positivo) si $\alpha_1 > 1$ o si $\alpha_2 > 1$.

En caso $\alpha_1 > 1$, hay otro estado de equilibrio. Definimos

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

El estado de equilibrio es

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* es la raíz positiva de

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

y

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

Este estado de equilibrio corresponde a la situación en la que todos los parásitos son sensibles. Su estabilidad depende del signo de los valores propios de la siguiente matriz, la linealización del sistema cercano $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

donde por conveniencia $s_1^* = 1 - i_1^*$ y $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. Los valores propios de la submatriz 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

que también son valores propios de la matriz completa, son

$$-\frac{1}{2}(b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4[b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

Para este estado de equilibrio, podemos ver fácilmente que $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Así que si $\alpha_1 < \alpha_2$, un valor propio de la submatriz 2×2 es positivo, por lo que el estado estacionario es inestable.

Del mismo modo, si $\alpha_2 > 1$, hay otro estado de equilibrio, definido por $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*$ y $I_2 = I_2^*$. Las fórmulas son las mismas que las anteriores, excepto que a'_1 es reemplazado por a'_2, b'_1 por b'_2 y \bar{a}_1 por $\bar{a}_2, \beta_1, \gamma_1, \delta_1$ y ε_1 son reemplazados por $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ y ε_2 . Este estado de equilibrio corresponde a la situación en la que todos los parásitos son resistentes. La linealización del sistema cerca de este estado de equilibrio muestra que es inestable si $\alpha_1 > \alpha_2$.

Estos resultados sugieren que si $\alpha_1 > 1$ y $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ es estable si $\alpha_1 > \alpha_2$ y $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ es estable si $\alpha_2 > \alpha_1$.

Nota. En el modelo simplificado donde la inmunidad no se tiene en cuenta ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), obtenemos

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

Estas son las fórmulas (14.5) y (14.6) en (Anderson y May, 1991). $1/\beta_1$ es el "índice de estabilidad de Macdonald".

4. Ondas progresivas

Cuando los parásitos resistentes aparecen en algún lugar, comienzan a extenderse debido a la presión selectiva de la droga. El objetivo de esta sección es calcular la velocidad de propagación de acuerdo con los parámetros. Suponemos que $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. El trivial estado de equilibrio y el estado de equilibrio.

$(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ son inestables, mientras que el estado estacionario $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ es estable. Estudiamos la evolución de una pequeña perturbación (con soporte compacto) del equilibrio inestable y homogéneo. $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, de manera que $I_2(0, x) > 0$ (o $i_2(0, x) > 0$) para una determinada x .

Se espera que esta pequeña perturbación se extienda en todas las direcciones. Si solo observamos una dirección de propagación, observamos una onda progresiva. Desde un punto de vista matemático, el sistema de ecuaciones diferenciales parciales (1) - (2) admite soluciones que son ondas progresivas si hay funciones positivas de una variable, también llamada I_1, I_2, R, J, i_1 y i_2 con un abuso de notación, y $v > 0$ en el caso donde la onda se propaga hacia x positivo, con

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), \quad I_2(x, t) = I_2(x - vt), \quad R(x, t) = R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), \quad i_1(x, t) = i_1(x - vt), \quad i_2(x, t) = i_2(x - vt), \end{aligned}$$

con las condiciones al límite

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, \quad I_2(z) \rightarrow I_2^*, \quad R(z) \rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, \quad i_1(z) \rightarrow 0, \quad i_2(z) \rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

Si $z \rightarrow -\infty$ y las condiciones en el borde

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, \quad I_2(z) \rightarrow 0, \quad R(z) \rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, \quad i_1(z) \rightarrow i_1^*, \quad i_2(z) \rightarrow 0 \end{aligned}$$

Si $z \rightarrow +\infty$. Reemplacemos estas soluciones de ondas progresivas en el sistema (1) - (2). Obtenemos

$$\begin{aligned} -v \frac{dI_1}{dz} &= a_1(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1, \\ -v \frac{dI_2}{dz} &= a_2(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2, \\ -v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ -v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a'_1(1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a'_2(1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}. \end{aligned}$$

Este sistema también se escribe como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden si definimos $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ y $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. Las soluciones que son ondas progresivas corresponden a órbitas positivas de este nuevo sistema que conectan los estados de equilibrio $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ y $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$ Linealizamos cerca de este último estado de equilibrio. Obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 I_1^* + b'_1}{d} & -v & -a'_1 s_1^* & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -\frac{a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & -\frac{\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} \\ -\frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & -\frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & -v & -\frac{a'_2 s_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix}.$$

Para que las órbitas sean positivas cerca de este estado de equilibrio, es necesario que los valores propios de la matriz sean reales. Considere los valores propios de la submatriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b_2'}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a_2' s_1^*}{d} \\ -\frac{a_2' s_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

que también son valores propios de la matriz completa. Son las raíces del polinomio. $\chi(\lambda) = 0$, con

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b_2'}{d}\lambda + \frac{b_2 b_2'}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

Proposición 1. Hay una única $v^* > 0$ para lo cual el polinomio $\chi(\lambda)$ tiene una doble raíz cuando $v = v^*$. Definimos

$$y = \frac{b_2}{b_2'}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

El polinomio

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

tiene una sola raíz positiva X^* y

$$v^* = \sqrt{b_2' d X^*}.$$

Evidencia. Definimos

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d} \right).$$

Tenemos entonces $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)y$

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + \mathcal{P}\Lambda + \mathcal{Q},$$

con \mathcal{P} y \mathcal{Q} que dependen de los parámetros y v . El polinomio $\chi_1(\Lambda)$ tiene una raíz doble si y solo si $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Reordenamos esta condición. Encontramos que es equivalente a $F\left(\frac{v^2}{b_2' d}\right) = 0$. $F(X)$ tiene una sola raíz positiva. La prueba se da en el apéndice.

En caso $v < v^*$, el polinomio $\chi(\lambda)$ tiene valores propios complejos, por lo que el sistema no puede tener una onda viajera. Esta situación, en comparación con los estudios sobre sistemas de reacción-difusión en los que el sistema selecciona la velocidad mínima (Murray, 1989), sugiere esto:

Conjetura. La velocidad de las olas que viajan es v^* .

Una conjetura de este tipo generalmente se denomina "conjetura lineal" para los sistemas de reacción-difusión, ya que se logra linealizando el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales parciales cerca de un equilibrio. Otros estudios (Hosono, 1998) han demostrado que para ciertos modelos, esta conjetura solo es correcta dentro de un cierto rango de valores de parámetros. (Weinberger et al., 2002) dieron condiciones suficientes para que la "conjetura lineal" sea válida para sistemas cooperativos. En (Lewis et al., 2002), estas condiciones se utilizan para un sistema competitivo que puede transformarse mediante un cambio de incógnitas en un sistema cooperativo.

La figura 2 muestra la velocidad adimensional $v^*/\sqrt{b_2' d} = \sqrt{X^*}$ en función de α_2/α_1 para diferentes valores de $y = b_2/b_2'$. La velocidad se calcula buscando numéricamente las raíces de la ecuación polinómica de tercer grado $F(X) = 0$, para dibujar la única raíz positiva. Tenga en cuenta que $v^*/\sqrt{b_2' d}$ parece ser una función creciente de α_2/α_1 . Con $y \ll 1$, obtenemos la expresión aproximada

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

La figura también muestra el resultado de simulaciones numéricas del sistema no lineal de ecuaciones diferenciales parciales. Truncamos el espacio $-L < x < L$. Partimos de una condición inicial que es una función de escalera

- equilibrio estable con parásitos resistentes para $x < -L/2$
- equilibrio inestable con parásitos sensibles para $x > -L/2$.

Estamos esperando que la ola viajera se estabilice. Entonces la velocidad se estima numéricamente. Los puntos en la figura corresponden a $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ y $f = 100\%$. Los otros valores de los parámetros son los mismos que en la sección 5 (en particular, $y = 0,04$) Se utilizó la misma discretización con $L = 1000$ km y $dx = 0.5$ km para las diferentes simulaciones. Tuvimos que estimar la velocidad en diferentes momentos cuando f variaba (es decir, después de 50, 30, 20 y 15 años). En cada caso, la diferencia entre la velocidad numérica y la velocidad de la suposición fue inferior al 1%. Los detalles del programa (escrito con el software Scilab, www.scilab.org) se pueden encontrar en www.ummisc.org/ird/fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.

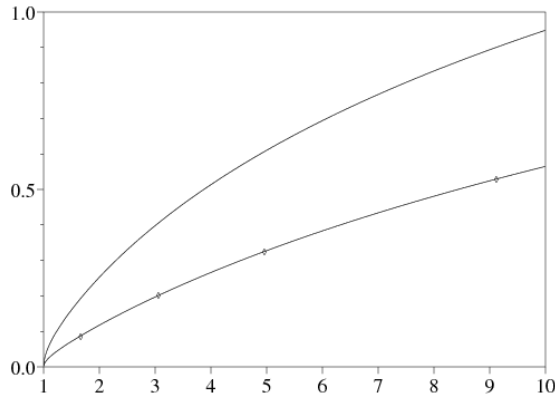


Figura 2. Velocidad sin dimensiones $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b_2 d}$ en función de α_2/α_1 para dos valores de $y = b_2/b_1'$, $y = 0,04$ (abajo) y $y = 0,1$ (en alto). Los puntos corresponden a simulaciones numéricas del sistema no lineal de ecuaciones diferenciales parciales.

Por lo tanto, las simulaciones tienden a confirmar la validez de la conjetura lineal para nuestro modelo o al menos para un cierto rango de valores de los parámetros que contienen los valores utilizados en las simulaciones.

5. Discusión

Las características principales del modelo son:

- la resistencia solo puede extenderse si la reproducibilidad de los parásitos resistentes es mayor que la reproducibilidad de los parásitos sensibles.
- El cociente

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

es una función creciente de la fracción f de personas no inmunizadas e infectadas que tienen acceso a medicamentos antipalúdicos, porque $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$. Si $f = 0$, tenemos $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ porque los parásitos resistentes a los medicamentos son raros antes de que el uso de este medicamento se propague (el medicamento fue inventado por este motivo). En caso $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ para $f = 100\%$, entonces hay un umbral f^* tal que la resistencia se extiende si $f > f^*$.

- La velocidad a la que se extiende la resistencia depende de la relación α_2/α_1 , la mortalidad de los mosquitos infectados con parásitos resistentes, la tasa de curación de las personas no inmunizadas infectadas con parásitos resistentes y el coeficiente de difusión de los mosquitos. Es una función creciente de α_2/α_1 .
- La velocidad no depende de los parámetros relativos a las personas inmunizadas (\bar{a}_1, \bar{a}_2, e y \bar{b}) Esto es de esperarse ya que no se ejerce presión selectiva sobre los parásitos cuando su huésped es una persona inmunizada.
- Finalmente v^* no depende de la intensidad de la transmisión km/P .

El resultado cualitativo, que dice que la resistencia se extiende más rápido en áreas con mejor acceso a los medicamentos, es consistente con los estudios de campo. En Senegal, por ejemplo, un país con una población de alrededor de diez millones, hay alrededor de un millón de casos de malaria cada año, que causan 8000 muertes. La resistencia a la cloroquina apareció en 1988 en Dakar, la capital. Ha aumentado y se ha extendido desde entonces (Sokhna et al., 1997; Trape et al., 2003). En Mlomp, donde se ha llevado a cabo un programa de distribución de cloroquina durante muchos años ($f \approx 100\%$), la aparición de resistencia a la cloroquina fue particularmente rápida: no hubo resistencia en 1989, 10% en 1990, 51% en 1991, 71% en 1997. Sin dicho programa, la aparición fue más lenta en Bandafassi: primeros casos en 1993, 12% en 1994, 16% en 1995.

Estos datos se pueden usar para comparar con nuestro modelo. La Tabla 1 muestra los órdenes de magnitud de los parámetros necesarios para calcular la velocidad (se ha descuidado la mortalidad). Tenga en cuenta que la infectividad aparece antes ($T_2 < T_1$) en hombres infectados con parásitos resistentes, como se sugiere en los experimentos resumidos en (Koella, 1998). Para que $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ si $f = 0$, los mosquitos infectados con parásitos resistentes deben tener una mayor mortalidad ($b_2' > b_1'$) La mortalidad de los mosquitos infectados también es mayor que la de los mosquitos no infectados ($\approx 0,1 \text{ día}^{-1}$) de (Anderson y May, 1991). Estimamos el coeficiente de difusión por la fórmula $d = L^2/t$, donde $L \approx 1 \text{ km}$ es el radio del área que un mosquito puede explorar por un día.

Tabla 1. Estimaciones de los parámetros necesarios para calcular la velocidad.

ajuste	símbolo	estimar
mortalidad por mosquitos i_1	b_1'	$0,12 \text{ día}^{-1}$
mortalidad por mosquitos i_2	b_2'	$0,2 \text{ día}^{-1}$
tasa de curación de no inmune	b	$0,005 \text{ día}^{-1}$
tasa de curación con la droga	\hat{b}	$0,1 \text{ día}^{-1}$
tasa de adquisición de inmunidad	c	$0,003 \text{ día}^{-1}$
período de latencia en mosquitos	T_1', T_2'	10 días
período de latencia en hombres I_1	T_1	10 días
período de latencia en hombres I_2	T_2	8 días
propagación de mosquitos	d	$1 \text{ km}^2/\text{día}$

Con las estimaciones en la Tabla 1, tenemos $y = b_2/b_2' = 0,04$. Si $f = 100\%$, entonces $\alpha_2/\alpha_1 \approx 9,1$ y $v^* \approx 86 \text{ km/año}$. Si $f = 30\%$ (una estimación promedio para Senegal (OMS y UNICEF, 2003)), entonces $\alpha_2/\alpha_1 \approx 1,66$ y $v^* \approx 14 \text{ km/año}$. Por lo tanto, con estas opciones de parámetros, la resistencia se propaga seis veces más rápido en un área con $f = 100\%$ que en un área con $f = 30\%$. El umbral f^* , eso corresponde a $\alpha_1 = \alpha_2$, por encima del cual la resistencia puede extenderse es del 17,6%, una estimación más razonable que el 89% de (Koella y Antia, 2003, Figura 3).

Finalmente, debe enfatizarse que nuestro modelo es solo un paso en el desarrollo de modelos espaciales realistas de la propagación de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Hay que mirar los valores numéricos precisos sin olvidar las muchas hipótesis simplificadoras del modelo; algunos pueden ser lanzados en trabajos futuros. Otra dirección sería incluir las inhomogeneidades espaciales entre las ciudades y el campo, o los cambios temporales en la población humana

total y las densidades de mosquitos. Para la densidad de mosquitos en particular, no se tomaron en cuenta las variaciones estacionales, un factor importante en Senegal, donde la densidad de los mosquitos depende mucho de la lluvia.

Evidencia adicional

$F(X) = 0$ tiene una sola raíz positiva. Esto se desprende de un cálculo elemental, usando $y > 0$ y $z > 0$ (esta última desigualdad es equivalente a $\alpha_2 > \alpha_1$) De hecho, si

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

tenemos entonces $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$ y

$$F'(X) = 3 c_3 X^2 + 2 c_2 X + c_1.$$

Las desigualdades simples muestran, usando eso $y > 0$ y $z > 0$, que el discriminante $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ de $F'(X)$ es positivo. X_1 y X_2 son las raíces de $F'(X)$. Tenemos entonces

$$X_1 + X_2 = -2 c_2 / (3 c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1 / (3 c_3).$$

En caso $c_1 \geq 0$, se tiene $X_1 X_2 \geq 0$. Entonces tenemos $X_1 < 0$ y $X_2 \leq 0$. En este caso, $F(X)$ es monótono para $X > 0$ con $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ y $F(X) \rightarrow +\infty$ Si $X \rightarrow +\infty$. Entonces hay una sola raíz positiva de $F(X)$.

En caso $c_1 < 0$, se tiene $X_1 X_2 < 0$. Entonces tenemos $X_1 < 0$ y $X_2 > 0$. $F'(X)$ cambia de signo solo una vez cuando $X > 0$. Pero $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ y $F(X) \rightarrow +\infty$ Si $X \rightarrow +\infty$. Entonces hay una sola raíz positiva de $F(X)$ En este caso también.

Gracias

Nicolas Bacaër agradece al departamento de matemáticas de la Universidad Cheikh Anta Diop en Dakar, donde se llevó a cabo parte de este trabajo.

Referencias bibliográficas

- R. M. Anderson et R. M. May, *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, *Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations*, *Math. Methods Appl. Sci.* 25 (2002), 335–46)
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll., WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment, *Lancet* 363/9404 (2004), 237–40)
- P. B. Boland, *Drug Resistance in Malaria*, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, *Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S–Gene across Time Scales*, *Math. Biosciences* 189 (2004) 1–19)
- R. A. Fisher, *The Wave of Advance of Advantageous Genes*, *Ann. Eugenics* 7 (1937), 355–69)
- I. M. Hastings, *Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies*, *Trop. Med. Intern. Health* 6 (2001), 883–90
- Y. Hosono, *The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition Model*, *Bull. Math. Biol.* 60 (1998), 435–48)
- J. C. Koella, *Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs*, *Parasitology Today* 14 (1998), 360–64)
- J. C. Koella et R. Antia, *Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance*, *Malaria Journal* 2 (2003), 3.
- R. Laxminarayan, *ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance*, *Resources for the Future*, Washington, 2003.
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, *Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species Competition Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 219–33)
- J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, *Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model*, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A)* 134 (2004), 991–1011.
- J. Smoller, *Shock Waves and Reaction Diffusion Equations*, Springer–Verlag, New York, 1981.
- C. S. Sokhna, J.–F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.–F. Trape, *Tests in vivo de chimiosensibilité de Plasmodium Falciparum à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique*, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997), 83–89)
- J.–F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll., *Impact de l'introduction de l'association artesunate – amodiaquine sur l'évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal*, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- J.–F. Trape, G. Pison, M.–P. Preziosi, et coll., *Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality*, *C. R. Acad. Sci. (Série III)* 321 (1998), 689–97)
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, *Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 183–218
- OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*.