

Modelo para la dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita

A model of congenital toxoplasmosis transmission dynamics

Lina M. Ocampo e Irene Duarte-Gandica

Universidad del Quindío. Armenia, Colombia. shelita0917783@gmail.com, iduarte@uniquindio.edu.co

Recibido 23 Junio 2009/Enviado para Modificación 27 Marzo 2010/Aceptado 31 Marzo 2010

RESUMEN

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria de amplia distribución mundial, que infecta una gran proporción de poblaciones humanas y animales, producida por el parásito *Toxoplasma gondii*, siendo de gran importancia el contagio de mujeres gestantes, puesto que ésta zoonosis causa enfermedades en los fetos a través de infección transplacentaria; tradicionalmente se ha utilizado una tasa de infección madre-feto constante; sin embargo, hay evidencias de una fuerte relación con la semana de gestación de la madre en el momento de contagiar al feto. Este trabajo describe la dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita a través de un modelo estructurado en la edad que tiene en cuenta la semana de gestación de la madre; el modelo está acoplado con un modelo espacio-temporal que describe la dispersión de *T. gondii* a través de gatos, el cual proporciona la cantidad de parásitos en el ambiente, de la cual depende que una mujer gestante se infecte. Se hacen simulaciones variando la cantidad de parásitos y la distancia a la que se encuentra la gestante del lugar del inóculo; además, se varían algunos parámetros equivalentes a posibles medidas de control. Se encuentran cambios importantes al comparar el comportamiento de las poblaciones de gestantes infectadas, cuando se usa tasa de infección madre-feto constante y cuando se usa tasa dependiente de la semana de gestación, lo que permite concluir que la semana de gestación en la que se encuentra la población de gestantes infectadas es fundamental en la transmisión de la infección al feto.

Palabras Clave: Toxoplasmosis congénita, transmisión vertical de enfermedad infecciosa, epidemiología, zoonosis, simulación (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic zoonosis having worldwide distribution; it infects many human and animal populations and is produced by the parasite *Toxoplasma gondii*, this being of great importance in contagion of pregnant women since this zoonosis causes illness in the fetus through transplacental infection. A constant mother-foetus infection rate has traditionally been used. Nevertheless, there is evidence of a strong relationship between a mother's gestation week and the moment when a foetus becomes infected. This work describes congenital

toxoplasmosis transmission dynamics by using an age-structured model taking a mother's gestational week into account. The model was adapted to a space-time model describing *T. gondii* dispersion through cats; this provided the amount of parasites in the environment depending on which a pregnant woman would become infected. Simulations were done, varying the amount of parasites and the pregnant mother-inoculum distance. Some parameters related to possible control measures were also varied. Important changes were found when comparing infected pregnant female population patterns, when a constant mother-fetus infection rate was used and when a dependent pregnancy week rate was used. This led to concluding that the gestation week in which the mothers became infected is fundamental in infection being transmitted to their fetuses.

Key Words: Toxoplasmosis, congenital, infectious disease transmission, vertical, epidemiology, zoonosis, computer simulation (source: MeSH, NLM).

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria de amplia distribución mundial, que infecta una gran proporción de poblaciones humanas y animales, producida por el parásito *Toxoplasma gondii* (1-3).

El ciclo vital de *T. gondii* comprende una fase intestinal que tiene lugar en el epitelio del intestino de los felinos y una fase extraintestinal que ocurre tanto en los hospederos definitivos (felinos) como en los huéspedes intermediarios (humanos, pájaros, ratones, etc.). Se encuentra en la naturaleza en tres formas: ooquiste, quiste tisular y taquizoíto (1-4). Los felinos eliminan ooquistes después de que ingieren cualquiera de las tres formas infectantes del parásito (2,5); una vez el parásito está en el suelo, puede ser transportado por la lluvia, el viento, los gusanos de tierra, los coprófagos, los insectos, los pájaros, los ratones, etc. Por esta razón, los animales domésticos, los vegetales, los pastizales y el agua pueden contaminarse, generando un alto riesgo de contagio en la población humana, siendo de gran importancia el contagio de mujeres gestantes puesto que ésta zoonosis causa enfermedades en los fetos a través de infección transplacentaria; dependiendo de la semana de gestación en la que se encuentre la madre, el riesgo de infección es mayor ó menor (6). La infección por *Toxoplasma gondii* puede pasar asintomática para un individuo, sin embargo las depresiones transitorias o permanentes de la inmunidad celular pueden causar una reactivación de la infección, por tal motivo algunos individuos corren un alto riesgo de enfermedad grave o fatal debido a este parásito, entre ellos los fetos cuyo sistema inmune no ha alcanzado la madurez suficiente.

El 90 % de los niños que nacen con toxoplasmosis congénita tienen un aspecto normal y permanecen asintomáticos durante los primeros años de vida, especialmente cuando la madre se infectó por primera vez durante el

segundo o tercer trimestre de gestación, pero más tarde presentan problemas neurológicos diversos. Los síntomas que aparecen en el recién nacido dependen del momento en el que el feto se infecte y son: infección generalizada, encefalitis aguda y secuelas irreversibles.

Es importante por tanto que el personal médico que trabaja en la atención a las gestantes conozca la forma de transmisión y prevención, patogenia, respuesta inmune, interpretación de las pruebas diagnósticas y conducta médica.

Existen estudios relacionados con distintos aspectos de la toxoplasmosis, la gran mayoría desde los puntos de vista catalítico y estocástico (7-15). Particularmente en relación con la toxoplasmosis congénita se ha utilizado una tasa de infección madre-feto constante del 1 %; sin embargo, Dunn (6) evidenció una fuerte relación con la semana de gestación de la madre en el momento de contagiar al feto, encontrando que el riesgo de infección pasa del 5 % en el primer trimestre, al 79 % durante el tercer trimestre.

De otro lado, los modelos matemáticos son de gran ayuda en diferentes áreas, una de ellas es la epidemiología en la que han sido una herramienta importante para el análisis y el control de enfermedades infecciosas desde el año 1760, cuando Daniel Bernoulli publicó un tratado sobre la epidemia de la viruela. Particularmente, han sido utilizados para describir algunos aspectos de la toxoplasmosis. Trejos y Duarte en (12), tomando como punto de partida el modelo clásico de Kermack y McKendrick (16), modelaron la diseminación del parásito *T. gondii* a través de gatos, usando un modelo en derivadas parciales que combina el modelo de transmisión de una epidemia con la difusión del parásito en un área rectangular, desde dos perspectivas: con inmunidad y sin inmunidad de los gatos.

El presente trabajo describe la toxoplasmosis congénita a través de un modelo estructurado en la edad (17,18) que tiene la edad gestacional como una de sus variables independientes, atendiendo lo hallado por Dunn; además, la tasa de contagio de la madre depende del contacto con el parásito, es decir, es una función del número de parásitos en el ambiente y por tal razón, el modelo está acoplado con el de Trejos y Duarte.

Se busca, de esta forma, hacer un aporte científico a la comprensión de la dinámica de transmisión de ésta enfermedad.

Supuestos del modelo

El modelo describe la dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita, considerando una población de mujeres gestantes dividida en: susceptibles, infectadas, e infectadas que infectan al feto (fetos infectados) teniendo en cuenta los siguientes supuestos:

1. La población inicial de mujeres gestantes susceptibles está igualmente distribuida en cada semana de embarazo sin considerar la edad de la madre.
2. Inicialmente no hay mujeres infectadas, ni fetos infectados.
3. Una tasa de mortalidad materna de 1,2/1000 anual, suministrada por la Secretaría de Salud de Armenia.
4. Una tasa de aborto del 115,2/1000 anual, obtenida a partir de datos suministrados por la Secretaría de Salud de Armenia.
5. Una tasa de mortalidad de fetos infectados por toxoplasmosis congénita del 40/1000 anual (19).
6. Un número constante de mujeres susceptibles es introducido diariamente en la semana cero, lo que representa el número de mujeres que se embarazan semanalmente.
7. La tasa de contagio de gestantes depende de la cantidad de parásitos presentes en el ambiente (esta cantidad de parásitos es arrojada por el modelo en (12)).
8. La tasa de infección madre-feto depende de la semana de gestación (6).
9. Cuando una mujer infectada transmite al feto la infección, ésta es eliminada de éste compartimiento y sumada al número de mujeres infectadas que infectaron al feto (fetos infectados).
10. No se tiene en cuenta la forma infectante del parásito.
11. No se considera inmunidad en los gatos.

Modelo matemático

La dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita está descrita por un sistema de ecuaciones diferenciales parciales lineales. La primera ecuación describe el comportamiento de las gestantes susceptibles $S(\alpha, t)$, la segunda, el comportamiento de las gestantes infectadas $I(\alpha, t)$ y la tercera, el comportamiento de las gestantes infectadas que infectan el feto (fetos infectados) $F(\alpha, t)$ en la semana α de embarazo y en el tiempo t .

Se tienen los siguientes parámetros:

μ es la tasa de muerte de las mujeres gestantes (igual para susceptibles, infectadas e infectadas que infectan al feto).

σ es la tasa de aborto de las mujeres gestantes (susceptibles, infectadas e infectadas que infectan al feto).

θ es la tasa de muerte de fetos por infección de toxoplasmosis congénita.

$\lambda(p(t))$ es la tasa de contagio de mujeres susceptibles por contacto con los parásitos $p(t)$ que se encuentran en el ambiente en el tiempo t , dados por el modelo de Trejos y Duarte (12):

$$\lambda(p(t)) = \begin{cases} 0, & p(t) < P_{min} \\ \frac{p(t) - P_{min}}{P_{max} - P_{min}}, & P_{min} \leq p(t) \leq P_{max} \\ 1, & p(t) > P_{max} \end{cases}$$

$\beta(\alpha)$ es la tasa de infección madre-feto. Para obtener esta función se hizo un ajuste, vía splines cúbicos, de los datos obtenidos por Dunn en (6).

$f(\alpha)$ es la función que garantiza el término de la gestación y está dada por:

$$f(\alpha) = \begin{cases} 0, & \alpha < 32 \\ \frac{(\alpha - 32)^2}{64}, & 32 < \alpha < 40 \\ 1, & \alpha < 40 \end{cases}$$

La dinámica está entonces descrita a través del siguiente sistema de ecuaciones lineales:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial \alpha} + \frac{\partial S}{\partial t} &= -(\lambda(p(t)) + \mu + \sigma + f(\alpha))S(\alpha, t) \\ \frac{\partial S}{\partial \alpha} + \frac{\partial S}{\partial t} &= \lambda(p(t))S(\alpha, t) - (\mu + \sigma + \beta(\alpha) + f(\alpha))I(\alpha, t) \quad (1) \\ \frac{\partial S}{\partial \alpha} + \frac{\partial S}{\partial t} &= \beta(\alpha)I(\alpha, t) - (\mu + \sigma + \theta + f(\alpha))F(\alpha, t) \end{aligned}$$

$$t \in [0, 270] \text{ y } \alpha \in [0, 40],$$

con condiciones iniciales y de frontera:

$$\begin{aligned} S(0,t) &= S_{t_0} \\ I(0,t) &= F(0,t) = 0 \\ S(a,0) &= S_{a_0} \\ I(a,0) &= F(a,0) = 0 \end{aligned}$$

La primera condición representa el hecho de que en cualquier tiempo t se tiene una cantidad constante de gestantes susceptibles entrando a la semana cero de embarazo, la segunda condición indica que no hay ni gestantes infectadas ni fetos infectados en la semana cero, la tercera condición indica que la cantidad inicial de mujeres gestantes está distribuida uniformemente en cada semana α de gestación, y la cuarta condición, que inicialmente no hay gestantes infectadas ni gestantes infectadas que infectan al feto (fetos infectados).

Solución numérica

Para encontrar la solución numérica del sistema fué usado el método numérico de Crank-Nicolson (20,21).

Aproximando por series de Taylor cada una de las ecuaciones del sistema (1) y teniendo en cuenta que Crank-Nicolson utiliza los puntos medios, obtenemos las ecuaciones discretizadas para las poblaciones de susceptibles, de infectadas y de infectadas que infectan al feto (fetos infectados):

$$\begin{aligned} & -\frac{1}{4\Delta\alpha} S_{i-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + \frac{\mu + \sigma + \lambda(p) + f(a)}{2} \right) S_i^{n+1} + \frac{1}{4\Delta\alpha} S_{i+1}^{n+1} = \\ & \frac{1}{4\Delta\alpha} S_{i-1}^n + \left(\frac{1}{\Delta t} - \frac{\mu + \sigma + \lambda(p) + f(a)}{2} \right) S_i^n - \frac{1}{4\Delta\alpha} S_{i+1}^n \\ & -\frac{1}{4\Delta\alpha} I_{i-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + \frac{\mu + \sigma + \beta(a) + f(a)}{2} \right) I_i^{n+1} + \frac{1}{4\Delta\alpha} I_{i+1}^{n+1} = \\ & \frac{1}{4\Delta\alpha} I_{i-1}^n + \left(\frac{1}{\Delta t} - \frac{\mu + \sigma + \beta(a) + f(a)}{2} \right) I_i^n - \frac{1}{4\Delta\alpha} I_{i+1}^n + \lambda(p) \left(\frac{S_i^{n+1} + S_i^n}{2} \right) \\ & -\frac{1}{4\Delta\alpha} F_{i-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + \frac{\mu + \sigma + \theta + f(a)}{2} \right) F_i^{n+1} + \frac{1}{4\Delta\alpha} F_{i+1}^{n+1} = \\ & \frac{1}{4\Delta\alpha} F_{i-1}^n + \left(\frac{1}{\Delta t} - \frac{\mu + \sigma + \theta + f(a)}{2} \right) F_i^n - \frac{1}{4\Delta\alpha} F_{i+1}^n + \beta(a) \left(\frac{I_i^{n+1} + I_i^n}{2} \right) \end{aligned}$$

Simulación

Para obtener la simulación se utilizó el paquete matemático MATLAB 7.0. Se simuló el comportamiento de las poblaciones de gestantes susceptibles e infectadas y de infectadas que infectan al feto (fetos infectados) por 270 días, equivalentes a un embarazo completo, teniendo inicialmente 83,5 gestantes susceptibles en cada semana de gestación, cero gestantes infectadas y cero gestantes infectadas que infectan al feto (fetos infectados). Se tomó una tasa diaria de muerte de mujeres gestantes μ de $32,6 \times 10^{-7}$, tasa de aborto σ de $31,6 \times 10^{-5}$ y tasa de muerte de fetos infectados por toxoplasmosis congénita θ de $10,9 \times 10^{-5}$. Se tomaron, para comparar el comportamiento, dos tasas de infección madre-feto, la tasa dada por Dunn (6) para cada semana de gestación y una tasa constante para toda la gestación del 1 % utilizada por los entes oficiales de salud.

Teniendo en cuenta que el número de parásitos (12) varía no sólo en el tiempo, sino también espacialmente y las variables poblacionales no tiene variable independiente espacial, se realizaron variaciones de la posición de las poblaciones de gestantes respecto al lugar donde se hace el inóculo y también se tomaron dos cantidades iniciales de parásitos diferentes: 700 000 y 1 300 000.

Resultados, conclusiones y perspectivas

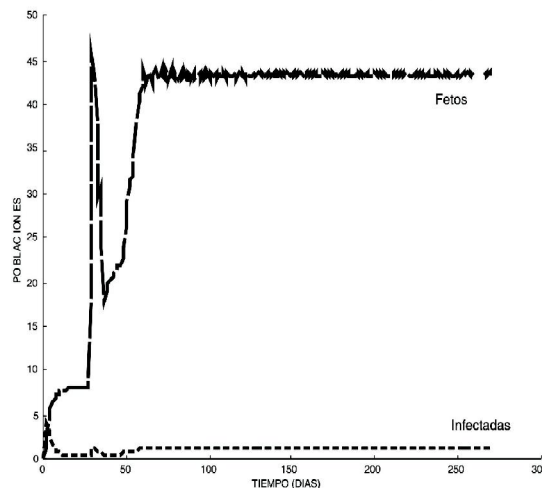
Tanto en trabajos sobre el tema (9-11), como en las entidades oficiales de salud, se ha considerado la edad de la mujer gestante como un factor de riesgo muy importante en la dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita, sin prestar mayor atención a la edad gestacional. Dunn en (6) encontró que para cada semana de gestación se tiene un riesgo que aumenta de forma significativa a partir de la semana 15. El aporte principal de este trabajo se encuentra en la inclusión de la tasa de infección madre-feto dependiente de la semana de gestación.

Un hecho importante que arrojó este estudio fue la confirmación de que la distancia a la que se encuentra la gestante susceptible de lugares donde hay inóculo de parásitos influye en qué tan rápido se pueda contagiar, es decir, si el inóculo se encuentra lejos de la gestante susceptible, ésta tarda más tiempo en contagiarse (Figura 1 y Figura 2).

Cuando se varió la cantidad de parásitos iniciales en el inóculo, lo que se puede asociar a la implementación de medidas de control como vacunación en los gatos, se observa un retardo en el tiempo en que se presenta la infección en las poblaciones de gestantes infectadas e infectadas que infectan al feto, sin embargo no afecta la cantidad de las poblaciones.

De otro lado, en los resultados obtenidos se encontraron cambios importantes cuando se comparó el comportamiento de las poblaciones de gestantes infectadas e infectadas que infectan al feto usando dos tasas de infección madre-feto, una dependiente de la semana de gestación y la otra constante del 1 % usada por entidades de salud (Figura 3), que conllevan a sugerir hacer una revisión de esta tasa constante que se ha manejado hasta el momento.

Figura 1. Comportamiento de las poblaciones de gestantes infectadas y fetos infectados, en la semana 28 de gestación en el lugar del inóculo



Se puede concluir que la semana de gestación en la que se encuentre la población de gestantes infectadas es fundamental en la transmisión de la infección al feto. Esto sugiere establecer políticas de control, considerando la inmadurez de la placenta durante los primeros meses de gestación y el alto riesgo de infección en los dos últimos trimestres.

Figura 2. Comportamiento de las poblaciones de gestantes infectadas y fetos infectados, en la semana 28 de gestación lejos del inóculo

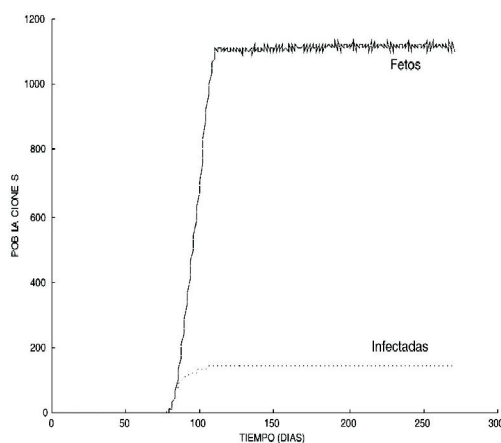
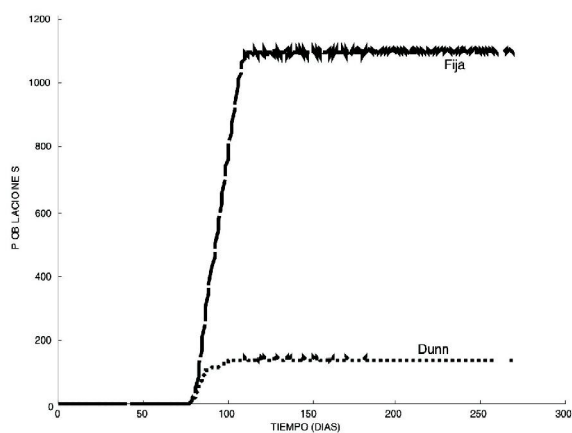


Figura 3. Comportamiento de las poblaciones en la semana 28, con la tasa dada por Dunn y una tasa fija del 1%



Un trabajo posterior a éste podría consistir en considerar variabilidad espacial de las poblaciones de gestantes, para acoplarlo directamente con el modelo de Trejos y Duarte (12), que considera variabilidad espacial de las poblaciones de gatos y de parásitos. Otro trabajo posterior sería realizar un estudio que relacione la edad gestacional y la edad de la madre. Además, sería interesante realizar un análisis de sensibilidad de parámetros ya que algunas figuras presentaron oscilaciones después de la semana 15 de gestación ♦

REFERENCIAS

1. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. Colombia: Corporación para Investigaciones biológicas. 4^a edición. Medellín Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
2. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principios y Prácticas en Enfermedades Infecciosas. Volumen 2. Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2000.
3. Beaman M, McCabe R, Wong S, Remington J. *Toxoplasma gondii*, in: Principles and Practice of Infectious. New York: Churchill Livingstone, Inc; 1995.
4. Restrepo A, Robledo J, Lederman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya V. Enfermedades Infecciosas. 6^a Edición, Medellín Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
5. Conde M, Rodríguez E, Molina J. Toxoplasmosis: Aspectos a tener en cuenta en la clínica de pequeños animales. *Pequeños Animales* 2001; 35:5-11.
6. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *The Lancet* 1999; 353: 1829-1833.
7. Mateus N, Hannon B, Weigel R. A computer simulation of the prevention of the transmission of *Toxoplasma gondii* on swine farms using a feline *t. gondii* vaccine. *Preventive Veterinary Medicine* 2002; 55:17-36.
8. Sheng D. Seroprevalences to *Toxoplasma gondii* in privately-owned dogs in Taiwan. *Preventive Veterinary Medicine* 1998; 35:21-27.
9. Ades A, Nokes D. Modeling age-and time-specific incidence from seroprevalence: *Toxoplasmosis*. *American Journal of Epidemiology* 1993; 137:1022-1034.
10. Naoi K, Yano A. A theoretical analysis of the relations between the risk of congenital toxoplasmosis and the annual infection rates with a convincing argument for better public intervention. *Parasitology International* 2002; 51:187-194.
11. Papoz L, Simondon F, Saurin W, Sarmini H. A simple model relevant to toxoplasmosis applied to epidemiologic results in France. *American Journal of Epidemiology* 1986; 123:154-161.
12. Trejos D, Duarte I. A mathematical model of dissemination of *Toxoplasma gondii* by cats. *Actualidades Biológicas* 2005; 27(83): 143-149.
13. Trejos D, Duarte I, Villegas A. Modelo matemático de la propagación de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes con dos mecanismos de transmisión. *Revista de Investigaciones Universidad del Quindío* 2006; 16: 181-187.
14. Aranda D, Villanueva R, Arenas A, González G. Mathematical modeling of toxoplasmosis disease in varying size populations. *Computers and Mathematics with Applications*. Science Direct 2008; 56(3):690-696.
15. Kafsack B, Carruthers V, Pineda F. Kinetic modeling of *Toxoplasma gondii* invasion. *Journal of Theoretical Biology* 2007; 249:817-825.
15. Murray JD. *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*. New York: Springer Verlag; 2003.
17. Iannelli M. *Mathematical Theory of Age-Structured Populations Dynamics*. Pisa: Giardini Editori Stampatori in Pisa; 1995.
18. Hopensteadt F. *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics and Epidemics*. New York: New York University; 1975.
19. Demonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 378 pregnancies. *The New England journal of Medicine* 1974; 290(20):1110-1116.
20. Cunha C. *Métodos Numéricos*. Brasil: Unicamp; 2000.
21. Burden R, Faires J. *Numerical Analysis*. USA: Thomson; 2005.