Eco matemático ISSN: 1794-8231 (Impreso), E-ISSN: 2462-8794 (En línea) Volumen 12 (1) Enero-Junio de 2021, páginas 6-13

El análisis de sensibilidad local de un modelo matemático sobre resistencia antibiótica

The analysis of local sensibility of a mathematical model on antibiotic resistance

Angie Alejandra Acosta-Alvarado[a], Eduardo Ibargüen-Mondragón[b], Miller Cerón-Gómez[c]

[a]Licenciada en matematicas, aleja215@udenar.edu.co, Universidad de Nariño, https://orcid.org/0000-0003-2971-1810, San Juan de Pasto, Colombia.

[b]Doctor en ciencias, edbargun@udenar.edu.co, Universidad de Nariño, https://orcid.org/0000-0001-6308-1344, Departamento de Matemáticas, San Juan de Pasto, Colombia.

[c]Doctor matemáticas aplicadas, millercg@udenar.edu.co, Universidad de Nariño, https://orcid.org/0000-0002-2689-495X, Departamento de Matemáticas, San Juan de Pasto, Colombia

Forma de citar: Acosta-Alvarado, A. J, Ibargüen-Mondragón, E, Cerón-Gómez, M, (2021). El análisis de sensibilidad local de un modelo matemático sobre resistencia antibiótica. *Eco Matemático,* 12 (1), 6-13

Recibido:10 de agosto de 2020
Aceptado:16 de octubre de 2020

Palabras clave

Sensibilidad local,
parámetros,
índice de sensibilidad,
modelo,
efecto/afectación.

Resumen: El análisis de sensibilidad local (ASL) es un método poco utilizado, pero de importancia al momento de decidir cuales parámetros dentro de un modelo tienen mayor influencia o efecto dentro del mismo, incluso permite suprimir ciertos parámetros cuyo índice de sensibilidad es casi nulo. En este trabajo de investigación se aborda el modelo de bacterias sensibles y resistentes al antibiótico de Esteva et al. (2011). Al cual se le realizara ASL por medio del método de Coeficientes de Sensibilidad Locales Normalizados de Turányi. El ASL revela que la tasa de reproducción de bacterias sensibles y resistentes son los factores que más influencia tienen dentro del modelo propuesto.

Keywords

Local sensitivity,
parameters,
sensitivity index,
model,
effect / affectation.

Abstract: The analysis of local sensitivity (ASL) is a rarely used method, but it is important when deciding which parameters within a model have the greatest influence or effect within it, it even allows the suppression of certain parameters whose sensitivity index is almost zero. In this research work the model of bacteria sensitive and resistant to the antibiotic of Esteva et al. (2011). To which ASL will be performed by means of the Turányi Normalized Local Sensitivity Coefficients method. The ASL reveals that the reproduction rate of sensitive and resistant bacteria are the factors that have the most influence within the proposed model.

*Autor para correspondencia aleja215@udenar.edu.co

DOI 10.22463/17948231.3064

Introducción

El presente documento tiene como objeto de estudio el análisis de sensibilidad local, que es una de las clases de análisis de sensibilidad en conjunto con el análisis de sensibilidad global. Para entrar en materia, se realiza el análisis de sensibilidad local para el modelo matemático desarrollado por Esteva et al. (2011) con la finalidad de describir el efecto de ciertos parámetros en las salidas del modelo, mediante el cálculo de derivadas parciales que ayudara a determinar cuál o cuáles parámetros son los que afectan más en el resultado. En el estudio de modelos matemáticos se podría aplicar el análisis de sensibilidad paramétrica con diferentes propósitos como: la estimación de parámetros, discriminación de modelos, optimización y/o control, entre otros, ante lo cual Link et al. (2018) plantea que el análisis se puede realizar mediante un método basado en procesos iterativos en cada parámetro tomando rangos determinados. Se analizara el modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos de Esteva et al. (2011), este modelo de competencia describe la interacción entre las poblaciones de bacterias sensibles, bacterias resistentes y concentración de antibiótico, denotadas por S(t), R(t) y C(t), respectivamente. A partir de esta técnica se discrimina los parámetros que afectan de manera significativa el modelo propuesto, por medio del análisis de cada parámetro en relación a los índices de sensibilidad.

El análisis de sensibilidad se puede llevar a cabo utilizando diferentes métodos como lo menciona Jurgen et al. (2013): método directo, métodos basados en Monte Carlo, métodos de pruebas de sensibilidad de amplitud de Fourier, el método de la función de Green y el método de los coeficientes de sensibilidad locales normalizados propuesto por Turányi (1997).

Materiales y métodos

Análisis de Sensibilidad

El análisis de sensibilidad es un método matemático que investiga la dependencia de los resultados en los valores de los parámetros. Además, determina el efecto de las variables de entrada en las variables de salida. A partir de este análisis se podría inferir el resultado de una decisión, es decir tanto las variables independientes como las dependientes harán parte del análisis de sensibilidad.

Análisis de Sensibilidad Local

El análisis de sensibilidad local (ASL) es un método que evalúa la influencia o el impacto local de la variación de las entradas en las salidas del modelo.

El análisis de sensibilidad se realiza por medio del método de coeficientes de sensibilidad local normalizados, el cual consiste en calcular el Índice de sensibilidad (Índice de eficacia) I de cada parámetro P en función a cada variable de estado S, denotado por I_p^S. El índice mencionado anteriormente está dado por

$$I_{P_k}^S = \frac{P_k}{y} \cdot \frac{\partial y}{\partial P_k},$$

donde P_k son los parámetros e y son los resultados o variables de salida.

Modelo matemático

Un modelo matemático utiliza fórmulas para establecer un conjunto de relaciones ya sean de igualdad o de desigualdad, las cuales están definidas por variables y parámetros que facilitan el estudio de fenómenos en diferentes áreas de conocimiento. Como ejemplo de modelo se encuentra el modelo propuesto por Van Henten (1994) para el cultivo de lechuga, el cual tiene como variables de estado, el peso seco estructural y el peso seco no estructural; como variables de entrada radiación fotosintéticamente activa (PAR), temperatura, y la concentración de dióxido de carbono [CO2]. Otro ejemplo según Restrepo y Bermudez es el modelo matemático de incubación de aves propuesto por Jose Bermudez Santaella, en el cual implementan el software MATLAB-SIMULINK teniendo en cuenta las variables involucradas en dicho modelo, como la estrategia de control y la sensibilidad.

Modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos de Esteva, Ibargüen, y Romero (2011).

Dentro de la formulación del modelo se considera que las bacterias sensibles y las resistentes presentan crecimiento logístico con capacidad de carga constante K y tasas de reproducción βs y βr, respectivamente, con $\beta_s \leq \beta_r$. Además, tanto las bacterias sensibles como resistentes tienen tasa de mortalidad per cápita μ_s y μ_r respectivamente. La concentración de antibióticos se suministra a una tasa constante Λ y se degrada a una tasa per cápita constante μ_c, este modelo esta descrito por:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \beta_S s \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \alpha_S CS - \mu_S S, \\ \frac{dR}{dt} &= \beta_r R \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) + q\alpha_S CS - \mu_r R, \qquad (1) \\ \frac{dC}{dt} &= \Lambda - \mu_c C. \end{aligned}$$

El conjunto de interés biológico está dado por:

$$\Omega = \left\{(S,R,C)\epsilon\mathbb{R}^3 : 0 \leq S+R \leq K, 0 \leq C \leq \frac{\Lambda}{\mu_c}\right\}.$$

Sean

$$R_s = \frac{\beta_s \mu_c}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c}, \qquad (2)$$

y

$$R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r}, \qquad (3)$$

donde R_r representa el número de bacterias producidas por las bacterias resistentes, y R_s representa el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias sensibles que escapan a la acción del antibiótico. La siguiente proposición resume los resultados de existencia del modelo (1).

Proposición 1. El sistema (1) siempre tiene un equilibrio trivial en $E_0 = \left(0,0,\frac{\Lambda}{\mu_c}\right)$. Si $R_r > 1$ además de E_0 existe el equilibrio $E_1 = \left(0,\frac{K(R_r-1)}{R_r},\frac{\Lambda}{\mu_c}\right)$. Si $R_s > 1$ y $R_s > R_r$, además de E_0 y E_1 existe un tercer equilibrio $E_2 = \left(0,\frac{K(R_r-1)}{R_r},\frac{\Lambda}{\mu_c}\right)$.

La siguiente proposición resume los resultados de estabilidad del modelo (1).

Proposición 2. Las soluciones de equilibrio del sistema (1) satisfacen:

Si $R_s <1$ y $R_r < 1$, entonces el equilibrio trivial E_0 es localmente asintóticamente estable en Ω. Si $R_0 > 1$ o $R_r > 1$, entonces E_0 es inestable.

Si $R_s < R_r$ y $R_r > 1$, entonces el equilibrio trivial E_1 es localmente asintóticamente estable en Ω. Si $S_0 > R_r$, entonces E_1 es inestable.

Si $R_s > 1$ y $R_s > R_r$, el equilibrio E_2 es localmente asintóticamente estable en Ω.

Resultados y análisis

A partir de las Proposiciones 1 y 2 se observa que el comportamiento de las variables S, R y C, dependen de los números reproductivos R_s y R_r. Lo anterior permite considerar R_s y R_r como variables de salida, en este sentido, el ASL consiste en calcular los índices de sensibilidad de R_s y R_r con respecto a cada uno de los parámetros del modelo. Por lo tanto, para R_s el índice de sensibilidad se calcula en relación a los parámetros β_s, α_S, Λ, μ_c y μ_s, mientras que para R_r se calcula en relación a los parámetros β_r, α_S, Λ, μ_c y μ_r. El calculo de los índices se presenta en la Tabla I.

Tabla I. Índice de cada parámetro

Parámetro.	**Índice de sensibilidad (I)**
β_s	$I_{\beta_s}^S = \frac{\beta_s}{R_s} \cdot \frac{\partial R_s}{\partial \beta_s} = 1$
α_S	$I_{\alpha_S}^S = \frac{\alpha_S}{R_s} \cdot \frac{\partial R_s}{\partial \alpha_S} = -\frac{\alpha_S \Lambda}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c}$
Λ	$I_{\Lambda}^S = \frac{\Lambda}{R_s} \cdot \frac{\partial R_s}{\partial \Lambda} = -\frac{\alpha_S \Lambda}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c}$
μ_c	$I_{\mu_c}^S = \frac{\mu_c}{R_s} \cdot \frac{\partial R_s}{\partial \mu_c} = \frac{\alpha_S \Lambda}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c}$
μ_s	$I_{\mu_s}^S = \frac{\mu_s}{R_s} \cdot \frac{\partial R_s}{\partial \mu_s} = -\frac{\mu_s \mu_c}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c}$
β_r	$I_{\beta_r}^R = \frac{\beta_r}{R_r} \cdot \frac{\partial R_r}{\partial \beta_r} = 1$
μ_r	$I_{\mu_r}^R = \frac{\mu_r}{R_r} \cdot \frac{\partial R_r}{\partial \mu_r} = -1$

Fuente Propia

A partir de la Tabla I. se observa que $I_{\beta_s}^S = I_{\beta_r}^R = 1$, $I_{\mu_r}^R = -1$, $I_{\alpha_S}^S = I_{\Lambda}^S > -1$, $I_{\mu_s}^S > -1$ y $I_{\mu_c}^S < 1$. Más aún, a partir de las expresiones que definen $I_{\alpha_S}^S, I_{\Lambda}^S, I_{\mu_s}^S$ y $I_{\mu_c}^S$ se verifica que $0 < I_{\mu_c}^S < 1$ y $-1 < I_{\alpha_S}^S, I_{\Lambda}^S, I_{\mu_s}^S < 0$.

Con respecto a los valores de los índices, obsérvese β_s y β_r son los parámetros que más afectan el resultado del modelo, seguidos por el parámetro μ_c, luego los parámetros α_S, Λ, μ_s y por último el parámetro que menos afectaría seria μ_r.

Con respecto a la magnitud de los valores de los índices, los parámetros que más afectan son β_s, β_r y μ_r, y los que menos afectan serian α_S, Λ, μ_c y μ_s.

Con el propósito de estimar los valores que más afectan los números reproductivos R_s y R_r en un rango determinado, se considera cada índice como como función del parámetro de su parámetro, los demás parámetros permanecen fijos. Por ejemplo, para $I_{\alpha S}^S$ el parámetro α_S se convierte en la variable y el resto de los parámetros se convierten en constantes. La Tabla 2 presenta los rangos de los parámetros que serán utilizados para realizar las gráficas de los índices.

Tabla II. Interpretación y valores de los parámetros

Parámetro.	Descripción del Parámetro.	Valor del Parámetro.	Rango.	Referencia
β_s	Tasa de reproducción de bacterias sensibles.	0,44	$0{,}36 - 0{,}52\ día^{-1}$	Gong et al.(1999), Hoal-Van Helden et al. (2001), Li et al. (2002).
αs	Eliminación de S (Bacterias Sensibles).	0,04	$0{,}024 - 0{,}51\ dia^{-1}$	Hu, et al. (2016)
Λ	Tasa constante de suministración de la concentración de antibiótico.	5	0,1 – 10(unidades)	Estimado.
μ_c	Tasa per cápita constante de degradación de antibiótico.	0,015	$0{,}01 - 1\ dia^{-1}$	Estimado.
μ_s	Tasa de mortalidad per cápita constante de las bacterias sensibles.	0,45	$0{,}31 - 0{,}51\ dia^{-1}$	Ozcaglar et al. (2012)
β_r	Tasa de reproducción de bacterias resistentes.	0,4	0,1 – 0,7 (unidades)	Dye y Williams (2000), Dye y Espinal (2001).
μ_r	Tasa de mortalidad per cápita constante de las bacterias resistentes.	0,41	$0{,}31 - 0{,}51\ dia^{-1}$	Ozcaglar et al. (2012)

Fuente: Los datos presentados aquí fueron obtenidos de Esteva e Ibargüen (2018)

En este sentido, las funciones definidas por los índices son:

$$I_{\alpha_S}^{S}(\alpha_S) = -\frac{5\,\alpha_S}{5\,\alpha_S + 0{,}00675} \quad \alpha_S \in\ [0{,}024 - 0{,}51].$$

$$I_{\Lambda}^{S}(\Lambda) = -\frac{0{,}04\Lambda}{0{,}04\Lambda + 0{,}00675}\, \Lambda\ \in\ [0{,}1 - 10],$$

$$I_{\mu_c}^{S}(\mu_c) = \frac{0{,}2}{0{,}2 + 0{,}45\mu_c}\ \mu_c \in\ [0{,}01 - 1],$$

$$I_{\mu_s}^{S}(\mu_s) = -\frac{0{,}015\,\mu_s}{0{,}2 + \mu_s(0{,}015)}\, \mu_s \in\ [0{,}31 - 0{,}51\,],$$

Mediante el Software **Python** que es un lenguaje de programación interpretado, dinámico y multiplataforma, y el cual posee una licencia de código abierto denominada Python Software Foundation License, se realiza la gráfica de cada función:

La Figura 1 muestra la gráfica de $I_{\alpha S}^{S}(\alpha_S)$, se observa que entre más pequeño sea el parámetro α_S, más efecto tiene este parámetro sobre el modelo matemático lo cual sucede en el valor de α_S=0,024.

La Figura 2 muestra la gráfica de $I_{\Lambda}^{S}(\Lambda)$, se observa que entre más pequeño sea el parámetro Λ, más efecto tiene este parámetro sobre el modelo matemático lo cual sucede en el valor de Λ=0,1.

La Figura 3 muestra la gráfica de $I_{\mu c}^{S}(\mu_c)$, se observa que entre más pequeño sea el parámetro μ_c, más efecto tiene este parámetro el modelo matemático lo cual sucede en el valor de μ_c = 0,01.

La Figura 4 muestra la gráfica de $I^S_{\mu_S}(\mu_s)$, se observa que entre más grande sea el parámetro μ_s, más efecto tiene este parámetro sobre el modelo matemático lo cual sucede en el valor de μ_s =0,51.

De esta manera, se toma los valores en los que se obtuvo mayor variación que están dados por α_S = 0,024, Λ= 0,1, μ_c = 0,01 y μ_s = 0,31. Y como los índices β_s y βr son constantes se toma el valor presentando en la Tabla II.

Luego se reemplaza estos valores en las ecuaciones (2) y (3).

$$R_s = \frac{\beta_s \mu_c}{\alpha_S \Lambda + \mu_s \mu_c} = \frac{(0{,}44)(0{,}01)}{(0{,}024)(0{,}1)+(0{,}01)(0{,}31)}$$

R_s=0,8.

Con lo cual se puede decir que el número máximo de bacterias que se producen por las bacterias sensibles está dado por 0,8.

$$R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r} = \frac{0{,}4}{0{,}41}$$

Con lo cual se puede decir que el número máximo de bacterias que se producen por las bacterias resistentes está dado por 0,98.

Así, cuando se grafica R_s en funcion de β_s, y el resto de los parámetros se convierten en constantes.

$$R_s = \frac{\beta_s\ (0{,}01)}{(0{,}024)(0{,}1) + (0{,}01)(0{,}31)} = 1{,}81\, \beta_s\,.$$

La Figura 5 muestra la gráfica de R_s, se observa que entre más grande es β_s, más efecto tiene este parámetro sobre β_s lo cual sucede en el valor de β_s = 0,52.

Y cuando se grafica R_r en funcion de β_r, y el resto de los parámetros se convierten en constantes.

$$R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r} = \frac{\beta_r}{0{,}41}$$

La Figura 6 muestra la gráfica de R_s se observa que entre más grande es β_r más efecto tiene este parámetro sobre R_r lo cual sucede en el valor de β_r = 0,7

Luego se realiza la gráfica para $R_s(\beta_s\,, \beta_r) + R_r(\beta_r, \beta_s\,)$

$$R_s(\beta_s\,, \beta_r) + R_r(\beta_r, \beta_s\,) = \frac{\beta_s\mu_c}{\alpha_S\Lambda+\mu_s\mu_c} + \frac{\beta_r}{\mu_r},$$

$$= k_1\beta_s + k_2\beta_r,$$

donde $k_1 = \frac{\mu_c}{\alpha_S\Lambda+\mu_s\mu_c}$ y $k_2 = \frac{1}{\mu_r}$

Así, en la figura 7 se puede deducir que $0 \leq \beta_s, \beta_r \leq 1$.

Conclusiones

Se concluye a partir del análisis realizado en métodos y resultados, que el análisis de sensibilidad local realizado para el modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos de Esteva et al. (2011) permitió determinar que los parámetros β_s, y β_r (tasas de reproducción de bacterias sensibles y las resistentes respectivamente) tienen mayor influencia. Por otro lado el ASL es un método abordado para el estudio de modelos matemáticos, aun así existen métodos como los mencionados al inicio de este documento que permiten su implementación (Pacheco, 2016).

Referencias

Castellanos, J. Ibargüen, E. y Romero, J. (2019). An optimal control problem and cost-effectiveness analysis of malaria disease with vertical transmission applied to San Andrés de Tumaco (Colombia). *Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional*, 8 (133), 1-24

Dye, C. y Williams, B.G. (2000). Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. *Proceedings of National Academy of Sciences*. 97(14), 8180-8185

Dye, Ch. y Espinal M. A. (2001). Will tuberculosis become resistant to all antibiotics?. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 268, 45-52

Esteva, L. y Ibarguen, E. (2018). Modeling basic aspects of bacterial resistance of Mycobacterium tuberculosis to antibiotics. *Ricerche mat*. 67, 69–88. https://doi.org/10.1007/s11587-017-0347-7

Esteva, L. Ibargüen, E. y Romero, J. (2011). Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, 15 (2), 55-73

Gong, M. Yang, Z. Samtem, B. Cave, M. y Barnes, P. (1999) Enhanced capacity of a widespread strain of Mycobacterium tuberculosis to grow in human macrophages. *The Journal of Infectious Diseases*. 179(5), 1213-1217

Hoal-Van Helden, E.G. Hon, D. Lewis, L. Beyers, N. y Van Helden P.D. (2001) Mycobacterial growth in human macrophages: variation according to donor, inoculum and bacterial strain. *Cell Biol. Int*. 25(1), 71-81

Hu Y, Pertinez H, Ortega. F, Alameda. L, Liu Y., Schipani A., Davies G., Coates A. (2016). Investigation of Elimination Rate, Persistent Subpopulation Removal, and Relapse Rates of Mycobacterium tuberculosis by Using Combinations of First-Line Drugs in a Modi_ ed Cornell Mouse Model. *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (8). 4778-4785

Jurgen, L. Davidenko, N. y Jacques, R. (2013) Análisis de sensibilidad de las constantes cinéticas como herramienta para la elucidación del mecanismo de polimerización de compuestos acrilfuránicos. *Avances en Ciencias e Ingeniería* 4 (4), 47-63

Kirch, J. Thomaseth, C. Jensch, A. y Radde, N. (2016), The effect of model recaling and normalization on sensitivity analysis on an example of a MAPK pathway model *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*. 4(3), 1-24. https://doi.org/10.1140/epjnbp/s40366-016-0030-z

Lange, J. Davidenko, N. y Rieumont, J. (2013). Análisis de sensibilidad de las constantes cinéticas como herramienta para la elucidación del mecanismo de polimerización de compuestos acrilfuránicos. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 4(4), Executive Business School. La Serena, Chile. 47-63

Li, Q. Whalen, C.C. Albert, J.M. Larkin, R. Zukowsy, L. Cave, M.D. y Silver, R.F. (2002). Differences in rate and variability of intracellular growth of a panel of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates within monocyte model. *Infection and Immunity*.70(11), 6489-6493

Link, K. Stobb, M. Paola, J. Neeves, K. Fogelson, A. Sindi, S. y Leideman, K. (2018). A local and global sensitivity analysis of a mathematical model of coagulation and platelet deposition under flow. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200917

López, I. Ramirez, A. y Rojano,A. (2004) análisis de sensibilidad de un modelo dinámico de crecimiento para lechugas (Lactuca sativa L.) cultivadas en invernadero. *Agrociencia*, 38(6), 613-624

Ozcaglar. C, Shabbeer. A, Vandenberg. S, Yener. B, Bennett, K.P, Zhang. Y, Dhandayuthapani. S, y Deretic V. (2012) Epidemiological models of Mycobacterium tuberculosis complex infections. Math Biosci. 236 (2), 77-96

Pacheco, N (2016). La motivación y las matemáticas. *Eco Matemático*, 7(1), 149–158. https://doi.org/10.22463/17948231.1026

Restrepo. Y, Bermudez, J. R. (2010). Implementación del modelo matemático para el sistema de control de una incubadora para aves utilizando la herramienta computacional MATLAB® - SIMULINK®. *Eco Matemático*, 1(1), 30–35. https://doi.org/10.22463/17948231.220

Turányi, T. (1997). Applications of sensitivity analysis to combustion chemistry, *Reliability Engineering and System Safety*, 57, 41-48