

Héctor de Arazoza Rodríguez,* Aymée Marrero Severo,*
Jorge Barrios Ginart** y Gonzalo Joya Caparrós***

La complejidad en la propagación del VIH y sus modelos matemáticos

Resumen | Este trabajo ofrece una panorámica de la complejidad que representa la modelación matemática de la propagación, detección y control de la epidemia de VIH en el contexto cubano, partiendo del enfoque sanitario y social hasta llegar a una aproximación matemática que incluye modelos definidos por ecuaciones diferenciales ordinarias y por inclusiones diferenciales, que permitieron manejar la calidad de incertidumbre e imprecisión en los valores que toman los parámetros esenciales que describen la dinámica de dichos modelos. Se comentan algunas ilustraciones producto de simulaciones que validan dichos modelos y se hace un análisis de la importancia de este tipo de trabajo para las políticas estratégicas que deben establecer los sistemas de salud.

Complexity in the Spread of HIV and its Mathematical Models

Abstract | This paper provides a comprehensive view of complexity issues emerging from the mathematical modeling of the propagation, detection and control of the HIV epidemic in the Cuban context, departing from sanitary and social points of view which contribute to a mathematical approach that includes models defined by ordinary differential equations and by differential inclusions, that enable the management of uncertainty and lack of precision in the expression of essential parameters that describe the dynamics of these models. We comment on some illustrations, resulting from simulations validating these models, and we include an analysis of the importance of this type of research for strategic policy makers charged with designing health systems.

Palabras clave | modelación matemática – epidemia de VIH/SIDA – ecuaciones diferenciales ordinarias – inclusiones diferenciales

Keywords | mathematical model – epidemic of HIV/AIDS – ordinary differential equations – differential inclusions

* Facultad de Matemática y Computación. Universidad de La Habana, Cuba. **Correo electrónico:** hecara48@yahoo.com, aymee@matcom.uh.cu

** Universidad Federal de Goias, Brasil. **Correo electrónico:** numeroj@gmail.com

*** Universidad de Málaga, España. **Correo electrónico:** gjoya@uma.es

Introducción

ES DE TODOS CONOCIDO que la epidemia de VIH-SIDA ha constituido el principal problema sanitario a nivel mundial del siglo XX, muy especialmente en el Continente Africano, donde aún hoy es causa de desaparición masiva de familias y de marginación de los afectados. Aunque el avance en nuevos tratamientos como la terapia anti retroviral han conseguido convertir la enfermedad en crónica pero no mortal en los países más desarrollados, el problema dista mucho de estar resuelto, ya que aún no ha sido desarrollada una vacuna, y la prevalencia de la epidemia sigue en crecimiento en la mayor parte del mundo.

Resulta muy necesario disponer de procedimientos que permitan a un sistema de salud evaluar la efectividad de las medidas desarrolladas en la lucha contra la epidemia, de manera que pueda justificar ante la ciudadanía dicho esfuerzo económico, así como profundizar en aquellas que reporten mejores resultados

Una estrategia de enfrentamiento contra esta enfermedad por parte del sistema de salud de un país no puede estar basada sólo en aspectos sanitarios aplicados *a posteriori*, es decir, en el mero tratamiento médico de los enfermos. Se hace imprescindible un trabajo de carácter socio-sanitario de prevención que limite la posibilidad de contagio y dote al sistema de capacidad de reacción para frenar la propagación cuando este contagio se produce. El conjunto de medidas implicadas en esta estrategia supone un esfuerzo económico muy elevado para cualquier país, especialmente para aquellos no desarrollados o en vías de desarrollo. En este sentido, resulta muy necesario disponer de procedimientos que permitan a un sistema de salud evaluar la

efectividad de las medidas desarrolladas en la lucha contra la epidemia, de manera que pueda justificar ante la ciudadanía dicho esfuerzo económico, así como profundizar en aquellas que reporten mejores resultados.

En este artículo nos centramos en uno de esos procedimientos: el que nos proporcionan las matemáticas para modelar una epidemia como un sistema dinámico, analizarlo y estimar su evolución a la luz de las diferentes técnicas de solución y estimación que nos proporcionan los métodos numéricos o computacionales a nuestro alcance.

En particular, nos enfocamos en el modelado matemático del proceso de contagio y de la detección de personas infectadas para la epidemia de VIH-SIDA en Cuba entre los años 1986 y 2010, la estimación de los parámetros epidemiológicos de mayor interés y la predicción de su posible evolución en el tiempo.

Se recogen aquí algunas de las principales aportaciones publicadas por el grupo de Modelado de Ecuaciones Diferenciales y Sistemas Biomédicos de la Facultad de Matemática y Computación de la Universidad de La Habana en colaboración con diversos grupos de investigación como el de Ingeniería de Sistemas Integrados (ISIS) de la Universidad de Málaga (España), el Equipo MAP5 de la Universidad París Descartes, Telecom Paristech y el Laboratorio Paul Painlevé, Universidad de Ciencias y Tecnología de Lille. También con el Dr. Ying-Hen Hsieh del Departamento de Salud Pública de la China Medical University, Taiwán. En especial, se hace basa en dos trabajos (Arazoza 2007 y Barrios 2011).

El artículo se organiza de la siguiente manera: en primer lugar abordamos el problema desde una perspectiva socio-sanitaria analizando las particularidades de la epidemia en Cuba así como la estrategia desarrollada por el sistema de salud cubano; a continuación abordamos el trabajo de modelado y análisis matemático de la epidemia desde dos perspectivas matemáticas diferentes: una basada en el estudio de los Sistemas de Ecuaciones Ordinarias (EDO) clásicas, y otra basada en el estudio de las Inclusiones Diferenciales, las cuales constituyen una técnica matemática relativamente reciente y en proceso de desarrollo en muchos de sus aspectos formales y en su aplicación práctica.

Cada enfoque constituye una aportación diferente al conocimiento de la epidemia en Cuba. El trabajo con las inclusiones diferenciales se basa en los modelos conceptuales desarrollados para el trabajo con EDO.

Una aproximación sanitaria y social

Las infecciones por VIH y SIDA son dos facetas de un mismo proceso epidémico. Durante la primera, una persona infectada por el virus VIH no presenta síntomas de la enfermedad pero puede transmitirla. Durante la segunda, los síntomas se hacen claramente visibles. Desde la introducción de las terapias antivirales, es esencial comenzar lo más pronto posible el tratamiento; por tanto, resulta literalmente de vital importancia conocer si una persona es portadora del virus con el menor retraso posible desde su infección.

La incidencia de VIH/SIDA en Cuba es una de las más bajas en la región. Un factor decisivo para esta baja incidencia es sin duda el Programa Nacional sobre VIH/SIDA establecido en el país desde 1983. Este programa partía de las siguientes premisas:

- i) A través de medios técnico-sanitarios es posible evitar la transmisión por transfusión sanguínea y limitar al mínimo la transmisión perinatal;
- ii) Las drogas inyectadas no representan un problema en la población, por lo cual su efecto en la transmisión de la epidemia puede ser despreciado, y

- iii) La transmisión por vía sexual constituye el principal elemento de riesgo, siendo además un fenómeno imposible de enfrentar exclusivamente con medidas de tipo sanitario.

La premisa (i) comportó un conjunto de medidas de control tales como el análisis de todas las donaciones sanguíneas, el análisis de las mujeres embarazadas, el análisis de infectados por otras enfermedades de transmisión sexual y el análisis de enfermos de otras enfermedades como sarcoma o neumonía recurrente. Entre 1986 y 2000 se realizaron alrededor de 23 millones de pruebas. El resultado es que hasta el año 2000 hubo 10 infecciones por transfusión sanguínea, 2 infectados hemofílicos, y 6 transmisiones verticales (madre a hijo). La premisa (ii) parece ser acertada ya que no se ha detectado ningún caso de transmisión asociado al consumo de drogas. Finalmente, la premisa (iii) llevó a la aplicación de medidas de tipo social encaminadas a la educación y la prevención. Asociadas a estas medidas entran en juego dos elementos de este programa que han sido a menudo cuestionados por su posible incidencia en los derechos individuales de las personas: el primero consiste en la instauración de centros de atención en los que aquellas personas que daban positivo en un análisis de VIH eran ingresadas, con el objetivo de evitar su participación en la propagación de la epidemia; el segundo es la puesta en marcha desde 1986 del Programa de Notificación de Parejas (PNP) o de “búsqueda activa de contactos sexuales”, por el cual, cuando un individuo es detectado como portador del virus, se le pide que declare cuáles han sido sus contactos sexuales, éstos son buscados de manera activa y sometidos a su vez a una prueba. El objetivo de esta estrategia de búsqueda activa de contactos (*contact tracing*) es encontrar lo antes posible a aquellos portadores asintomáticos del virus, que aún no han desarrollado el SIDA pero que pueden transmitir la infección, entre otras razones porque ignoran su estado. Por otra parte, una temprana detección permitirá un tratamiento más eficaz y un retraso en la aparición de los síntomas así como una mejor calidad de vida. Como resultado de esta búsqueda activa, un alto porcentaje de los detectados con VIH lo son antes de desarrollar el SIDA.

La incidencia del internamiento en sanatorios ha sido drásticamente reducida a lo largo de todos estos años: primero, la estancia en estos centros comenzó por reducirse a un tiempo mínimo, permitiéndoseles a los internados regresar de manera voluntaria a su lugar de residencia bajo controles sanitarios periódicos; finalmente, los ingresos mismos han sido drásticamente reducidos, sustituyéndose por una asistencia y control ambulatorios llevada a cabo principalmente por médicos de familia especializados.

Sin embargo, a la par que se reducía el factor del internamiento, el Programa de Notificación de Parejas sexuales ha adquirido cada vez más importancia. Esta

decisión está avalada por el hecho de que más del 90% de los casos de sida documentados en Cuba fueron adquiridos por vía sexual, ya sea heterosexual (HT), o de hombres que practican sexo con otros hombres (HSH) (preferimos aquí mantener esta notación, ya que describe de manera más general un proceso de contagio que no incluye exclusivamente hábitos homosexuales sino también hábitos bisexuales). Realmente, la epidemia, que tuvo un marcado carácter HT en sus primeros años, derivó luego a un carácter principalmente HSH durante los años noventa.

Dado que la puesta en práctica de un programa de búsqueda activa es costoso tanto desde el punto de vista económico como humano, es necesario llevar a cabo una evaluación del mismo para comprobar que sus resultados realmente valen el esfuerzo; de ahí el interés de las autoridades sanitarias cubanas por estimar, con especial atención, el tamaño de la población de infectados por VIH a través de actividad sexual, y la relación de su crecimiento con la estrategia de búsqueda activa planteada. Esta tarea de evaluación ha sido enfrentada, desde una perspectiva matemática, durante más de dos décadas por los especialistas de la Facultad de Matemática y Computación de la Universidad de La Habana.

La epidemia de VIH/SIDA en Cuba ha sido modelada como una dinámica de poblaciones, mediante ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), con el objetivo de poder obtener una estimación fiable de la población real de infectados por VIH, y de obtener un valor fiable de los parámetros que rigen la evolución de la epidemia

Aproximación matemática (I): modelado basado en ecuaciones diferenciales ordinarias

La epidemia de VIH/SIDA en Cuba ha sido modelada como una dinámica de poblaciones, mediante ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), con el objetivo de poder obtener una estimación fiable de la población real de infectados por VIH, y de obtener un valor fiable de los parámetros que rigen la evolución de la epidemia. Pero a diferencia de otros sistemas mecánicos, para los cuales se dispone de un modelo totalmente establecido por leyes de la Física bien conocidas, el modelado de un “sistema epidémico” exige una gran dosis de intuición a la hora de establecer las relaciones de causalidad entre variables. De ahí que en estos casos, al problema propio de estimar los parámetros (coeficientes de las

ecuaciones y valores iniciales) que aparecen en el modelo y resolver el sistema de ecuaciones se une el de validar la bondad del propio modelo, es decir, la bondad de las “intuiciones” utilizadas en su elaboración.

Nuestro objetivo no es modelar la transmisión del virus sino la dinámica de la detección de portadores por las distintas estrategias empleadas por el sistema sanitario, especialmente, por la de búsqueda activa de contactos.

Nuestro modelo general de la dinámica de la epidemia viene dado por el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (1):

$$\frac{dX}{dt} = (\lambda - k_1 - \beta - \mu)X + \lambda'Y - k_2f(X, Y) \tag{1.1}$$

$$\frac{dY_2}{dt} = (-\mu - \beta)Y_2 + k_2f(X, Y) \tag{1.2}$$

$$\frac{dY_1}{dt} = (-\mu - \beta)Y_1 + k_1X \tag{1.3}$$

$$\frac{dZ}{dt} = \beta X + \beta'Y - \mu'Z \tag{1.4}$$

(1)

Donde $Z(t)$ representa el número de personas con SIDA en el tiempo t , $X(t)$ representa el número de personas portadoras de VIH que no han sido detectadas en el tiempo t , $Y(t) = Y_1(t) + Y_2(t)$ representa el número de personas portadoras de VIH que han sido detectadas. De ellas, Y_1 representa el número de portadores detectados por métodos aleatorios (donación de sangre, intervención quirúrgica, análisis por embarazo, test anónimo, etc.), mientras que Y_2 representa el número de portadores detectados mediante la estrategia de “búsqueda activa de contactos”.

$f(X, Y)$ representa una función genérica no lineal en X e Y , para la que nosotros consideramos la expresión concreta de $f(X, Y) = \frac{XY}{X+Y}$. Pueden emplearse otras formulaciones, por ejemplo un polinomio en X y Y .

Los parámetros implicados en este modelo son los siguientes:

- λ : tasa de nuevas infecciones por VIH originadas por la población de seropositivos no detectados X .
- λ' : tasa de nuevas infecciones por VIH originadas por la población de seropositivos detectados Y .
- k_1 : tasa de detección de nuevos seropositivos debida a causas aleatorias, es decir, sin que intervengan otros seropositivos.
- k_2 : parámetro indirectamente relacionado con la detección de nuevos seropositivos debida al programa de búsqueda activa de contactos.
- β : tasa de personas que pasan de la población de portadores del VIH desconocidos, X , a la población de enfermos de SIDA, Z . Este parámetro es el inverso

- del tiempo de incubación.
- β' : tasa de personas que pasan de la población de portadores conocidos, Y , a la población de enfermos de SIDA, Z .
- μ : tasa de mortalidad por causas ajenas a la enfermedad del SIDA.
- μ' : tasa de mortalidad por SIDA.

El esquema de la figura 1 puede ser útil para comprender la dinámica entre las distintas poblaciones expresada por el modelo sin necesidad de que el lector esté familiarizado con las técnicas de modelado mediante EDO. Los arcos en línea continua indican transferencia real de individuos entre poblaciones. Los arcos en línea discontinua (la entrada y salida del compartimiento X , el tránsito del compartimiento Y_2 al X y el tránsito de Y_1 a X) indican incremento en la población de destino por efecto de contactos sexuales entre una persona portadora de la población de origen y otra sana.

Con ayuda del diagrama podemos interpretar las distintas ecuaciones del sistema (1):

La ecuación (1.1) indica que la población de portadores de VIH desconocidos (X) se incrementa en el tiempo con nuevos infectados producidos por la actividad sexual descontrolada de la propia población X ($+\lambda X$) y de la población Y ($+\lambda' Y$), siendo estos incrementos lógicamente mayores cuanto mayores sean las poblaciones X e Y , respectivamente; y siendo $\lambda > \lambda'$, ya que, como ha sido comprobado, el comportamiento sexual de las personas que conocen su condición de seropositivos es más responsable que cuando la desconocen, independientemente de su condición social e intelectual. Esta misma población disminuirá

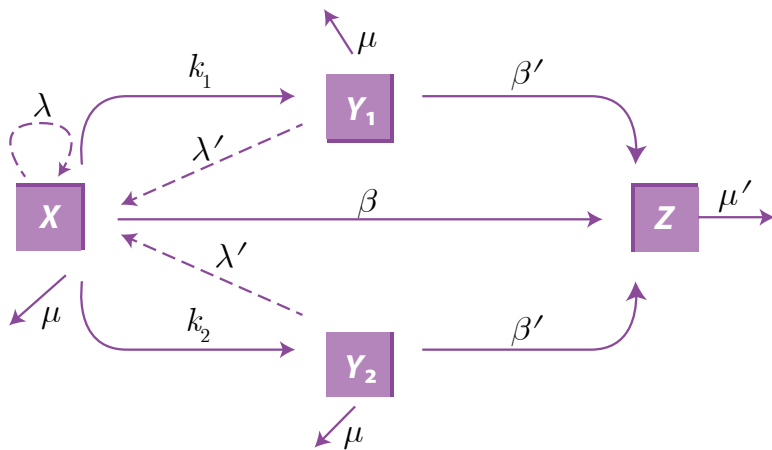


Figura 1. Representación esquemática de la dinámica de poblaciones para la epidemia de VIH/SIDA.

debido a la muerte por causas naturales de sus miembros ($-\mu X$), disminuirá también por el paso de sus individuos a la población de infectados detectados por azar ($-k_1 X$), por el paso de individuos a la población de enfermos de SIDA ($-\beta X$), y por el paso a la población de infectados detectados por el programa de búsqueda activa ($-k_2 f(X, Y)$). Los tres primeros decrementos serán mayores cuanto mayor sea la población X , mientras que el último depende tanto de X como de Y , ya que son los individuos de esta última población los que deben proporcionar los datos sobre sus contactos.

La ecuación (1.2) indica que la población Y_2 (infectados detectados por búsqueda activa) aumentará en el tiempo por el paso de individuos de X que son detectados como portadores por esa estrategia ($+k_2 f(X, Y)$) (este aumento es justamente igual a la disminución de la población X por esta causa), y disminuirá por efecto de la muerte de sus miembros por causas naturales ($-\mu Y_2$) y por efecto del paso de sus miembros a la condición de enfermos de SIDA ($-\beta Y_2$). Naturalmente, estos dos decrementos serán mayores cuanto más grande sea la población Y_2 .

La ecuación (1.4) indica que la población de enfermos de SIDA, Z , aumenta por el paso de los infectados por VIH (conocidos o no), que desarrollan la enfermedad ($+\beta X + \beta' Y$), siendo el incremento mayor cuanto mayores sean estas poblaciones. Esta población Z disminuirá por la muerte de sus miembros ($-\mu' Z$), siendo esta disminución mayor cuanto mayor sea el número de enfermos.

La interpretación de la ecuación (1.3), es similar a la ecuación (1.2).

Entre los parámetros del sistema hay un subconjunto que difícilmente pueden ser estimados a partir de métodos estadísticos, ya que afectan a la población X , que es desconocida por definición. Son éstos los que tienen un mayor interés para nosotros, ya que nos proporcionan una mayor información sobre la epidemia. Estos parámetros son:

- k_1 y k_2 , ya que nos dan información sobre los tiempos medios de detección de un infectado, permitiéndonos así evaluar la eficacia del programa de búsqueda activa.
- β , ya que su inversa nos da una idea del tiempo medio que un seropositivo tarda en desarrollar la enfermedad, o visto de otra forma, la proporción de personas que son seropositivas y que acaban desarrollando la enfermedad sin conocer su situación. Este parámetro constituye una auténtica pieza clave de un sistema de prevención de la epidemia, ya que un número alto de β indicaría que hay muchas personas que no pueden ejercer su derecho a una asistencia sanitaria acorde con su situación, y a las que no se les da la oportunidad de llevar a cabo una conducta sexual segura que impida la propagación de la enfermedad.

El parámetro β' , tiene menos interés en este trabajo ya que al relacionarse con la población Y puede ser estimado por métodos estadísticos.

λ y λ' son las razones de contagios causados por individuos seropositivos no detectados y detectados respectivamente. El conocimiento experto de la epidemia nos dice que es posible obtener λ' como una proporción $r \lambda$, siendo r un valor en torno a 0,069.

Una vez que disponemos de un modelo de la epidemia como el del sistema de ecuaciones (1), el análisis matemático de sus propiedades nos permitirá responder casi directamente a muchas cuestiones de interés sanitario práctico. Así, lo que se conoce en términos matemáticos como el análisis de puntos fijos o de equilibrio, es decir, la búsqueda de los valores de las variables X , Y_1 , Y_2 , Z para los cuales el sistema se estabiliza y deja de evolucionar $\left(\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = \frac{dZ}{dt} = 0\right)$ nos proporciona en términos epidemiológicos el valor de las poblaciones de infectados VIH y enfermos SIDA para los cuales la epidemia permanecería estable. Por ejemplo, el estado $(X, Y, Z) = (0, 0, 0)$ resulta ser un punto de equilibrio (lamentablemente inestable) para nuestro modelo que correspondería a una situación de erradicación total de la epidemia. Cualquier otro punto de equilibrio, de existir, representaría una situación de endemia, es decir, una situación en la que la enfermedad siempre existe pero no crece ni disminuye.

Para nuestro modelo, el análisis de estabilidad llevado a cabo nos proporciona un conjunto de puntos de equilibrio que constituye una línea recta de pendiente positiva y paso por el origen en el cuadrante X - Y del espacio de estados. Esta recta es asintótica para todas las trayectorias posibles en el espacio de estados, algunas de ellas con tendencia a crecer infinitamente y otras con tendencia a cero.

La interpretación de este resultado puede ser la siguiente: los puntos fijos encontrados no son estables, es decir, que la tendencia natural de la epidemia será a crecer indefinidamente o disminuir hasta desaparecer en función del valor concreto de los parámetros que describen el modelo. Entonces, ¿cuál es la situación para nuestro caso concreto?

El parámetro que determina si una epidemia crece o decrece es su Número Básico de Reproducción R_0 . Éste puede entenderse como el número medio de nuevas infecciones que genera una persona infectada. Si este número es superior a 1, la epidemia crecerá, pero si es inferior a 1 la epidemia decrecerá.

A partir de los valores estimados para los distintos parámetros que aparecen en la ecuación obtenemos un valor de R_0 para la epidemia vih-sida en Cuba de 1.34, siendo (1,31–1,36) su intervalo de confianza al 95%. Este valor es muy bajo, especialmente si lo comparamos con el valor que los expertos calculan en general para una enfermedad de transmisión sexual, y que está en el intervalo

(2–5). En consecuencia, este estudio matemático de la epidemia a partir de su modelado como un sistema dinámico basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, confirma que la epidemia de VIH-SIDA en Cuba tiene una evolución de crecimiento muy lento, mucho menor que en el resto de los países de su entorno, y también menor que el crecimiento esperado para este tipo de epidemia en el mundo.

Este estudio matemático de la epidemia a partir de su modelado como un sistema dinámico basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, confirma que la epidemia de VIH-SIDA en Cuba tiene una evolución de crecimiento muy lento, mucho menor que en el resto de los países de su entorno, y también menor que el crecimiento esperado para este tipo de epidemia en el mundo

Una información que podemos obtener a partir del modelo es la respuesta a la pregunta:

¿Qué porcentaje de la epidemia conocemos?

O lo que es lo mismo ¿cuál es la eficiencia del sistema de detección?

Esto se puede hacer resolviendo numéricamente el sistema y encontrando los valores de la variable X en cada instante de tiempo, y calculando también la fracción $X/(X+Y)$. Con el modelo de este trabajo se obtiene que conocemos el 82% de la epidemia. En otro trabajo anterior hemos encontrado (empleando modelos similares) que se conoce, en el peor de los casos, el 75%. En Arazoza (2007), empleando herramientas estadísticas, se estimó que en el año 2005 se conocía el 79,6% de la epidemia (Rango IQR: 77,3 – 81,4%). Estos dos resultados coinciden bastante bien aunque se obtienen por métodos completamente diferentes.

Aproximación matemática (II): modelado mediante inclusiones diferenciales

El estudio de modelos para la epidemia de VIH/SIDA basados en Inclusiones Diferenciales, es un enfoque interesante a la hora de abordar matemáticamente la incertidumbre inherente en alguno de los parámetros que intervienen en el modelo original antes presentado y descrito por EDO.

Las inclusiones diferenciales nos permiten representar niveles de subjetividad que influyen directamente en los posibles valores de algunos de los parámetros del modelo.

Desde esta perspectiva nos acercamos más al comportamiento real de la dinámica que modelamos en este trabajo.

Una inclusión diferencial tiene la forma de la ecuación (2),

$$\frac{\partial x}{\partial t} \in F(t, x(t)) \tag{2}$$

donde F es una aplicación punto-conjunto, o sea, que a cada punto $(t, x) \in R \times R^n$ se le asocia un conjunto $F(t, x) \subset 2^{R^n}$.

En modelos definidos por inclusiones diferenciales, al ser F una aplicación punto-conjunto, el Problema de Valor Inicial (PVI) asociado a este tipo de sistemas, al contrario que para edo, generalmente no posee solución única, pues típicamente una familia de soluciones o trayectorias del PVI comparten el mismo punto inicial.

Hay diversos problemas teóricos y prácticos que resolver cuando tenemos una inclusión diferencial. Entre los prácticos tenemos:

- encontrar una solución aleatoria,
- encontrar una solución determinada,
- encontrar todas las soluciones,
- encontrar el conjunto alcanzable.

En nuestro trabajo, nos centramos en el último de estos problemas prácticos. Veamos la siguiente definición:

Definición de conjunto alcanzable: Sea χ el conjunto de todas las soluciones o trayectorias $x(\cdot)$ del PVI para una inclusión diferencial. Se define el conjunto alcanzable $R(\tau)$ en el tiempo τ como

$$R(\tau) = \{x(\tau) : x(\cdot) \in \chi\}$$

Una definición más intuitiva de conjunto alcanzable podría consistir en el conjunto de todos los valores que toma una determinada variable del sistema como solución válida para dicha variable, en un instante de tiempo dado. El cálculo de los conjuntos alcanzables nos permite tener predicciones del comportamiento de las variables de estado del modelo, o sea de X , Y_1 , Y_2 y Z , mediante la proyección de estos conjuntos en los ejes respectivos de cada variable. Estas proyecciones constituyen generalmente intervalos y no puntos como en el caso de las EDO, lo cual es mucho más real y probable para describir los posibles futuros estados del sistema debido a la incertidumbre de los parámetros del mismo.

Consideremos el modelo que describe la dinámica de detección del VIH-SIDA en Cuba, definido por la inclusión diferencial de la ecuación (3)

$$\underbrace{\begin{pmatrix} \frac{\partial X}{\partial t} \\ \frac{\partial Y_1}{\partial t} \\ \frac{\partial Y_2}{\partial t} \\ \frac{\partial Z}{\partial t} \end{pmatrix}}_{=x} \in \underbrace{\left\{ \begin{array}{l} \alpha NX + \alpha' N(Y_1 + Y_2) - (k_1 + \mu + \beta)X - k_2 \frac{X(Y_1 + Y_2)}{X + Y_1 + Y_2} \\ k_1 X - (\mu + \beta') Y_1 \\ k_2 \frac{X(Y_1 + Y_2)}{X + Y_1 + Y_2} - (\mu + \beta') Y_2 \\ \beta X + \beta' (Y_1 + Y_2) - \mu' Z \end{array} \right\}}_{=g(x,k_2)} \Bigg|_{k_2 \in K} \quad (3)$$

en la región $D = \{X > 0, Y_1 > 0, Y_2 > 0, Z > 0\}$ y como constantes conocidas, los parámetros $N, \alpha, \alpha', \beta, \beta', \mu, \mu', k_1$ obtenidos por diferentes estrategias a partir de datos conocidos entre 1986 y 2006.

En nuestro estudio consideramos incertidumbre en el conocimiento del parámetro k_2 , que representa la tasa con la que una persona seropositiva es detectada por la estrategia de búsqueda activa de parejas o *contact tracing* que, como decíamos en el apartado anterior, es el que más nos interesa, aunque también podrían considerarse otros de los parámetros. Se asume conocido el conjunto $K = [0,1-0,4]$ donde este parámetro toma los valores en el tiempo, el cual es el intervalo más probable para el parámetro k_2 según el análisis de varios estudios anteriores realizados.

Al obtener el conjunto alcanzable, podemos hacer predicciones en el tiempo de todas las variables de estado del modelo. Particular interés revisten los intervalos resultantes para la variable X , pues tendríamos predicciones de las personas infectadas desconocidas en el tiempo t .

Los conjuntos alcanzables para el modelo se calcularon anualmente entre los años 2005 y 2011, tomando como valores iniciales para 2005 estimaciones realizadas en estudios anteriores para las variables de estado.

La figura 2 muestra la evolución del sistema teniendo en cuenta las proyecciones de los conjuntos alcanzables en cada uno de los planos tiempo-variables-de-estado, lo que evidencia el crecimiento de la epidemia.

El comportamiento de las estimaciones se valida con los datos de los cuatro primeros años, que se han marcado en el gráfico como pequeños cuadrados. Nótese que en la figura, los datos para Y_1 e Y_2 descansan sobre los intervalos (proyección de los conjuntos alcanzables) obtenidos para dichas variables, lo cual es un buen indicio de corrección para dichas predicciones. Sin embargo, en el caso de Z , aparecen valores fuera de los conjuntos estimados, lo que puede explicarse por el incremento del período de latencia en los casos detectados de seropositivos como resultado del acceso total y gratuito a las terapias con

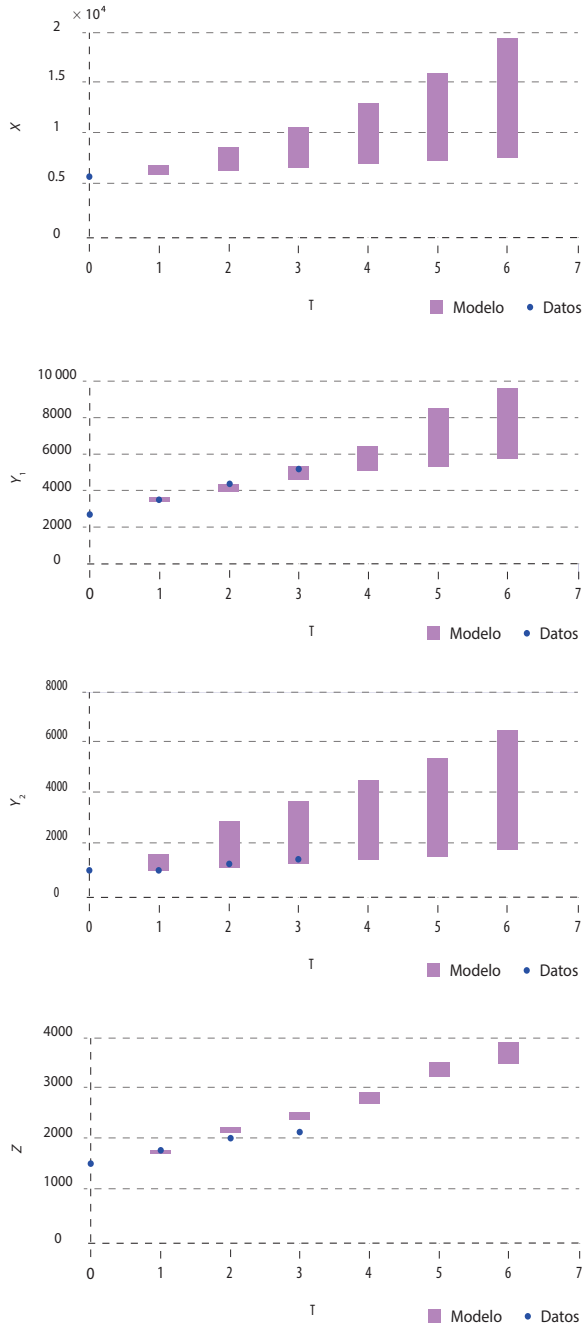


Figura 2. Conjuntos alcanzables y datos.



Figura 3. Estimaciones de la población con VIH.

antirretrovirales disponibles en Cuba a partir del 2001, cuyo efecto no está incluido en el modelo. Naturalmente, en el caso de la gráfica de X no aparecen los puntos correspondientes a valores reales, ya que son, por su propia naturaleza, desconocidos.

Otro aspecto importante que puede ser apreciado en la figura 2 es la sensibilidad del modelo (y consecuentemente, de la epidemia) a la incertidumbre del parámetro k_2 , lo que reafirma la importancia de la modelación de esta epidemia a través de inclusiones diferenciales. No tener en cuenta esta característica de incertidumbre puede ser una fuente de errores sustanciales en los resultados y, por ende, en las políticas de prevención y control de la epidemia.

Los intervalos presentados en la figura 3 son resultantes de la suma de Minkowski de los intervalos estimados para las variables de estado del modelo a partir de las proyecciones de los conjuntos alcanzables. Estos representan un estimado del tamaño de la población infectada con VIH en cada año del período analizado. Esta información es crucial y constituye un aspecto básico para las políticas de salud en el enfrentamiento de la epidemia.

La figura 4, muestra los intervalos calculados para el porcentaje de prevalencia del VIH a partir de los intervalos de infectados estimados y la media estimada de la población de Cuba en el período 2006-2011. En dicha figura, puede apreciarse que las estimaciones a lo largo de los años son compatibles con una prevalencia menor que el 0,2%, lo cual es consistente con los resultados publicados por el Ministerio de Salud Pública de Cuba teniendo en cuenta que tomamos los datos de todas las edades.

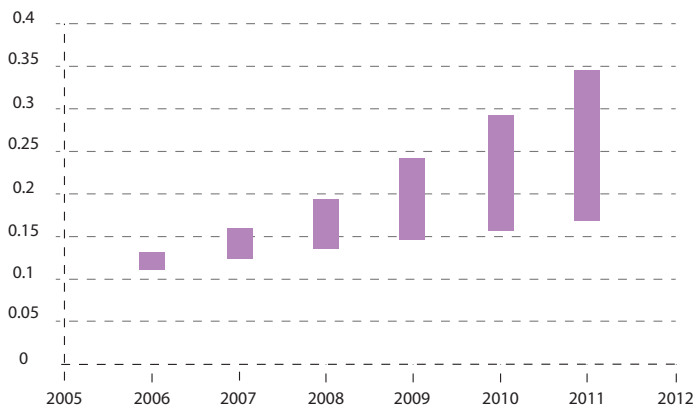


Figura 4. Prevalencia del VIH.

Conclusiones

En este trabajo exponemos dos enfoques matemáticos desarrollados como parte de nuestro trabajo de modelado del proceso de contagio y detección de infectados en la epidemia del VIH-SIDA en Cuba.

El primer enfoque, basado en el modelado de la epidemia mediante ecuaciones diferenciales ordinarias, nos permite realizar una estimación de los principales parámetros descriptores de la eficacia del sistema de detección de infectados: la tasa de detección por métodos estrictamente sanitarios como el análisis de sangre o pruebas específicas de VIH (nosotros los llamamos aleatorios), y la tasa de detección por medio del programa de búsqueda activa de contactos sexuales. Estos parámetros son especialmente importantes ya que, al estar implicados en ellos los portadores desconocidos, resulta especialmente difícil estimarlos por métodos estadísticos tradicionales. Adicionalmente, nuestro modelo nos permite obtener el número básico de reproducción de la epidemia R_0 , bastante más bajo que la mayoría de los países desarrollados, aunque, desgraciadamente, por encima de 1, lo que supone que la epidemia sigue creciendo. Finalmente, a partir de este modelo, es posible calcular el porcentaje de la población portadora que permanece desconocida, cuyo valor en el caso cubano oscila entre el 75% y el 82% en dependencia del método empleado.

El modelo propuesto para describir la dinámica de detección del VIH/SIDA a través de una inclusión diferencial, trata de generalizar el primer modelo mediante la incorporación de la incertidumbre natural presente en el parámetro k_2 , es decir, en la tasa con que son detectadas personas desconocidas infectadas por el VIH a través de la estrategia de búsqueda de parejas. Este parámetro está inevitablemente afectado de incertidumbre, ya que depende del impredecible

comportamiento de las personas que desconocen su condición, así como de la localización de las parejas sexuales, que han sido reportados por los ya detectados como VIH-positivos.

Este enfoque proporciona una visión más realista de la evolución de la epidemia y establece una nueva perspectiva para el modelado de la detección del VIH en Cuba. Un estudio teórico de este modelo fue propuesto en Barrios (2011) con el fin de aplicar un marco matemático para calcular los conjuntos alcanzables de este sistema.

Los intervalos obtenidos para el tamaño de la epidemia en Cuba en el periodo 2005-2011 confirman que es posible predecir que la prevalencia del VIH en Cuba seguirá siendo inferior a 0,2%, lo cual es consistente con los informes del Ministerio de Salud Pública de Cuba.

El modelo de inclusión diferencial nos permite desarrollar un enfoque basado en el cálculo de los conjuntos alcanzables por el cual se puede obtener información valiosa sobre la magnitud de la epidemia del VIH/SIDA en Cuba. De los resultados se pueden predecir intervalos factibles para el número de casos de VIH en el futuro, información muy útil para el Sistema de Salud en Cuba con el fin de ayudar a una política de futuro de éxito y de planificación del presupuesto. Además, este enfoque podría ser útil en muchos países con un escenario similar a Cuba, así como para otras epidemias menores que exigen la localización de los contactos.

Otros enfoques son posibles para el estudio de la epidemia de VIH/SIDA (o de otras dinámicas). No hemos mencionado el enfoque estocástico que es empleado frecuentemente (Cléménçon *et al.* 2008) o estudios sobre la “red social” de las cadenas de detección (Cléménçon *et al.* 2011a). En la bibliografía ofrecemos algunos artículos para ampliar o precisar más la información. ■

Referencias

- Araoz, H. de, A. Marrero, E. Miret, T. Noriega y J. Barrios. *Modelado y análisis de la epidemia VIH-SIDA en Cuba mediante técnicas bio-inspiradas y de inteligencia computacional*. Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2009.
- , R. Lounes, A. Sánchez, J. Barrios y Y. H. Hsieh. «Modeling Detection of HIV in Cuba.» *Lecture Notes in Computer Science*, 2001: 524-531.
- , R. Lounes, J. Pérez y T. Hoang. «What percentage of the Cuban HIV-AIDS epidemic is known?» *Rev Cubana Med Trop* 55, n° 1 (Enero-abril 2003): 30-37.
- y R. Lounes. «A non linear model for a sexually transmitted disease with contact tracing.» *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA* 19, n° 3 (2002).

- , J. Joanes, R. Lounes, S. Cléménçon, J. Pérez y B. Auvert. «The HIV/AIDS epidemic in Cuba: Description and tentative explanation of its low HIV prevalence.» *BMC Infectious Diseases*, nº 7 (2007): 130.
- Barrios, J. *Dynamical models described by differential inclusions in epidemiology. The cases of dengue and HIV*. Tesis doctoral, Universidad de Las Antillas y de La Guyana, 2011.
- , A. Marrero, M. L. Baguer y H. de Arazoza. «Parameter estimation in HIV-AIDS epidemiological models.» *CIMPA-UCR. Revista de Matemática: teoría y aplicaciones* 17, nº 2 (2010): 1-17.
- , A. Piétrus, A. Marrero y H. de Arazoza. «HIV model described by differential inclusions.» En *Bio-Inspired Systems: Computational and Ambient Intelligence*, editado por J. Cabestany, F. Sandoval, A. Prieto y J. M. Corchado, 909-916. Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- , A. Piétrus, G. Joya, A. Marrero y H. de Arazoza. «A differential inclusion approach for modeling and analysis of dynamical systems under uncertainty.» *Soft Computing* 17, nº 2 (2013): 239-253.
- Cléménçon, S., H. de Arazoza, F. Rossi y V. C. Tran. *Hierarchical clustering for graph visualization*. 227-232. Brujas: Proceedings ESAN, 2011a.
- , H. de Arazoza, F. Rossi y V. C. Tran. «Visual Mining of Epidemic Networks.» *Lecture Notes in Computer Science* (Springer Berlin Heidelberg) 6692 (2011b): 276-283.
- , V. C. Tran y H. de Arazoza. «A stochastic SIR model with contact-tracing: large population limits and statistical inference.» *J. of Biological Dynamics* 2, nº 4 (2008): 312-414.
- Ghorbanzadeh, D., R. Lounes y H. de Arazoza. «Change-Point model for a sequence of random variables with independent increments.» *Student* 4, nº 2 (2002): 95-104.
- Hsieh, Y. H., H. de Arazoza, R. Lounes y J. Joanes. «A class of methods for HIV contact tracing in Cuba: implications for intervention and treatment. Deterministic and Stochastic Models for AIDS Epidemics and HIV Infection with Interventions.» De Wai-Yuan Tan y Hulin Wu, 77-92. Hackensack, NJ: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2004.
- , Hui-Ching Wang, H. de Arazoza, R. Lounes, S. J. Twu y H. M. Hsu. «Ascertaining HIV underreporting in low prevalence countries using the approximate ratio of underreporting.» *Journal of Biological Systems* 13, nº 4 (2005): 441-454.
- , Y. S. Wang, H. de Arazoza y R. Lounes. «Modeling secondary level of HIV contact tracing: its impact on HIV intervention in Cuba.» *BMC Infectious Diseases* 10, nº 1 (2010): 194.
- Lounes, R., H. de Arazoza, Y. H. Hsieh y J. Joanes. «Deterministic Modeling of the

Size of the HIV/AIDS Epidemic in Cuba.» *Mathematical Methods in Survival Analysis, Reliability and Quality of Life*, 2008: 315-332.

Marrero, A., J. Barrios, H. de Arazoza y G. Joya. «Un enfoque en la modelación matemática y análisis de problemas epidemiológicos. Aplicación a modelos de detección del VIH-SIDA en Cuba.» En *Investigación aplicada a la salud: Una mirada desde la investigación de operaciones*, editado por J. F. García y C. N. Bouza, 138-144. México, DF: Ultradigital Press, S.A., 2010.

Ministerio de Salud Pública de Cuba. «Informe Nacional sobre los Progresos Realizados en la Aplicación del UNGASS, 2010.» 2010. http://data.unaids.org/pub/Report/2010/cuba_2010_country_progress_report_es.pdf.

Oficina Nacional de Estadísticas. «Anuario Estadístico de Cuba.» República de Cuba, 2009. http://www.one.cu/aec2009/esp/20080618_tabla_cuadro.htm.

Rapatski, B. «Mathematical Epidemiology of HIV-AIDS in Cuba during the Period 1986-2000.» *Mathematical Bioscience and Engineering* 3, n° 3 (2006): 545-556.