

43
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

MODELOS EPIDEMIOLOGICOS DEL SINDROME DE
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA "SIDA"
(REVISION MONOGRAFICA).

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
NOE MONTECINOS DE JESUS

DIRECTORES DE TESIS: M. C. ALMA VIRGINIA LARA SAGAHON
ING. ANTONIO TREJO LUGO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

275044



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
 REPUBLICA NACIONAL
 CONSTITUCIONALE DE
 MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Modelos Epidemiológicos del Síndrome de Inmunodeficiencia
Adquirida "SIDA" (Revisión monográfica).

que presenta El pasante: Noé Montesinos de Jesús
 con número de cuenta: 8501653-2 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 18 de FEBRERO de 199 9

PRESIDENTE	<u>L.O.J. Guadalupe Sevilla Díaz</u>	<u>[Firma]</u>
VOCAL	<u>M. en C. Alma Virginia Lara Sagahón</u>	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	<u>Q.B.P. Judith Martínez Zamtiz</u>	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.E.B. Hector Coss Garduño</u>	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez</u>	<u>[Firma]</u>

Dedico este trabajo:

A Mis Padres: Amparo y Jaime

A Mis Hermanos: Jaime, Miguel, Dolores, Isaac, Flor, Diana y Elías.
Por su apoyo y comprensión a lo largo de todo este tiempo.

A Mis Sobrinos: Pamela, Daira, Isis-Gise, Jonathan, Hugo, Adrian, Akira, Hector, Cesar, Gustavo, Jaime-Isaac, José y Miguel.
Por proporcionarme momentos muy alegres en todo este tiempo.

A Mis Abuelos y Tíos: En especial a mis abuelas Juanita y Lolita. Aunque ya no existen se que les hubiera dado gusto llegar hasta este momento, se los dedico con mucho cariño.

A Sandra: Por brindarme todo este tiempo su apoyo incondicional y su amistad sincera; gracias por seguir a mi lado, bien sabes que te amo y quiero mucho.

Si te quiero es por que sos
Mi amor mi cómplice y todo
Y en la calle codo a codo
Somos mucho más que dos.

Agradecimientos:

Agradezco de manera muy especial a:

A la Profesora Alma Virginia Lara Sagahón; por su gran paciencia y dedicación para la realización de este trabajo mil gracias maestra.

A él Profesor Antonio Trejo Lugo por todo su apoyo para la elaboración de este trabajo.

En general a todos los profesores de la FESC-1 por depositar en cada uno de nosotros la semilla del conocimiento.

A mis amigos: Sandra, Víctor, José, Antonio, Dolores e Hilda, por su amistad desinteresada y por los gloriosos momentos vividos en la facultad.

Los verdaderos amigos hieren con la verdad y destruyen con la mentira.

INDICE GENERAL

	Página
Indice General	I
Indice de Figuras	III
Indice de Tablas	IV
Indice de Símbolos	V
Indice de Abreviaturas	VI
Capitulo I	
1 Objetivos	1
Capitulo II	
2 Introducción	2
Capitulo III	
3.1 SIDA	3
3.1.1 Taxonomía y Estructura del VIH	4
3.1.2 Ciclo de replicación del VIH	5
3.1.3 Patogénesis	6
3.1.4 Variación antigénica del VIH	6
3.1.5 Sintomatología	7
3.1.6 Tratamiento	10
3.2 Epidemiología	11
3.2.1 Emergencia	12
3.2.2 Diseminación	12
3.2.3 Escalamiento	13
3.2.4 Estabilización	13
3.2.5 Impacto demográfico	13
3.2.6 Impacto económico	14
3.2.7 Transmisión sexual	14
3.2.8 Transmisión perinatal	15
3.2.9 Transmisión parenteral	15
3.2.10 Datos epidemiológicos de SIDA en México	16
3.3 Los modelos epidemiológicos y el SIDA	21
3.3.1 Parámetros epidemiológicos importantes en la dinámica del SIDA	21
3.3.2 Seroconversión	22
3.3.3 El período de incubación del SIDA	22
3.3.4 Período contagioso y de latencia	23
3.4 Modelos epidemiológicos	23
3.4.1 Supuestos para los modelos epidemiológicos para microparásitos	27
3.4.2 Modelo SIS	28
3.4.3 Modelo SIR sin dinámica vital	29
3.4.4 Modelo SIR con dinámica vital	30
3.4.5 Aplicaciones y limitaciones de la modelación epidemiológica	31

Capítulo IV	
4.1 Modelos epidemiológicos del VIH/SIDA	33
4.1 Parámetros básicos epidemiológicos de la infección del VIH	34
4.1.1 La tasa básica reproductiva de la infección del VIH	34
4.1.2 La probabilidad de transmisión (parámetro β)	35
4.1.3 La tasa de cambio de pareja sexual (parámetro c "actividad sexual")	35
4.1.4 El periodo infeccioso, D	36
4.2 Modelo básico para dinámica de transmisión del VIH en una población homogénea (sin dinámica vital)	37
4.3 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población homogénea (con dinámica vital)	44
4.4 Modelo de la dinámica de la transmisión del VIH para una población heterogénea (sin dinámica vital)	47
4.5 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población heterosexual (modelo de dos sexos con dinámica vital)	52
4.6 Modelo de la dinámica de transmisión VIH en una población homosexual (con dinámica vital)	55
4.7 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con heterogeneidad en los hábitos sexuales para una población homosexual (con dinámica vital)	63
4.8 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población heterosexual homogénea (sin dinámica vital)	74
4.9 Modelo de la dinámica de la transmisión del VIH el cual considera el efecto de la distribución de los periodos de incubación e infeccioso	80
4.10 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH que incluye al periodo infeccioso	90
4.11 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con interacción de grupos	93
4.12 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con infectividad variable	95
4.13 Modelo de la dinámica del VIH con efecto de múltiples parejas	97
Capítulo V	
5.1 - Discusión	99
5.2 - Conclusiones	102
Capítulo VI	
6 - Bibliografía	104

Índice de figuras

No. de Figura	Página
1 Estructura del Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH)	8
2 Diagrama de flujo de un solo compartimento para una población H que considera 4 procesos biológicos	25
3 Diagrama de flujo de un solo compartimento para una población H donde únicamente considera un proceso biológico (μ que es la tasa percapita de muerte)	26
4 Diagrama de flujo de dos compartimentos para un modelo SIS con dinámica vital	29
5 Diagrama de flujo de tres compartimentos para un modelo SIR sin dinámica vital	30
6 Diagrama de flujo de tres compartimentos para un modelo SIR con dinámica vital	31
7 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población homogénea sin dinámica vital	37
8 Diagrama de flujo de la dinámica de transmisión del VIH para una población homogénea con dinámica vital	44
9 Diagrama de flujo de la dinámica de transmisión del VIH para una población heterogénea con dinámica vital	47
10 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población heterosexual homogénea con dinámica vital	52
11 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población homosexual con dinámica vital	55
12 Soluciones numéricas de un modelo con mezcla homogénea	62
13 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población heterogénea homosexual con dinámica vital	63
14 Relación de la actividad sexual de una muestra de hombres homosexuales/bisexuales en San Francisco	70
15 Estudios de la actividad sexual para comunidades de hombres homosexuales y heterosexuales	71
16 Fracción de personas asintótica que son seropositivos a anticuerpos contra el VIH en función de la tasa básica reproductiva	72
17 Soluciones numéricas aproximada de un modelo con mezclado heterogéneo y con reclutamiento de susceptibles	73
18 Diagrama de flujo de la transmisión del VIH para una población homogénea sin dinámica vital	75
19 Relación entre $c\beta_0$ y Λ definido por la ecuación (4.113)	87
20 Relación entre $c\beta_0$ y Λ definidos por la ecuación (4.121)	88
21 Cambios en el número acumulado de casos de SIDA como función del tiempo desde la introducción de la infección para varios valores de los parámetros β_0 y β_1 definidos por las ecuaciones	89
22 Diagrama de flujo de tres compartimentos para la dinámica de transmisión del VIH con interacción de grupos	90
23 Modelo para la dinámica de transmisión del VIH para un solo grupo	91
24 Diagrama de flujo para de la transmisión del VIH de un modelo de apareamiento para un solo grupo	93

Indice de Tablas

No de Tabla		Página
1	Muestra las manifestaciones clínicas de los infectados con el VIH en relación al conteo de linfocitos T CD4	9
2	Muestra algunos fármacos antivirales para el VIH de uso frecuente, su dosificación típica y sus efectos adversos más frecuentes	11
3	Muestra la distribución de casos de SIDA en México para mujeres por grupo de edad y categoría de transmisión	18
4	Muestra la distribución de casos de SIDA en México para hombres por grupo de edad y categoría de transmisión	19
5	Muestra la distribución de casos de SIDA en México para hombres y mujeres por categoría de Transmisión y entidad federativa	20

Indice de abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Acido ribonucleico
AZT	Zidovudina
BIV	Virus de la Inmunodeficiencia Bovino
CD4	Marcador celular
CDC	Centro de Control de Enfermedades
CRS	Complejo Relacionado a SIDA
ddl	Dideoxinosina
ddc	Dideoxicitocina
e g	Por ejemplo
env	Gen env
FIV	Virus de la Inmunodeficiencia Felino
gap	Gen gap
Gp120	Proteína Glicosilada 120
Gp160	Proteína Glicosilada 160
Gp41	Proteína Glicosilada 41
HLA	Antígeno Humano Leucocitario
I V	Intravenoso
IDV ó IPV	Valor de inicio
nef	Gen nef
P18	Proteína 18
P24	Proteína 24
P6	Proteína 6
PGL ó LGP	Linfoadenopatía Generalizada Persistente
Pol	Gen pol
P7	Proteína 7
rev	Gen rev
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
SIR	Susceptible-Infectado-Recuperado
SIS	Susceptible-Infectado-Susceptible
SIV	Virus de la Inmunodeficiencia del Simio
tat	Gen tat
trans	Gen trans
TR	Transcriptasa reversa
USA ó EUA	Estados Unidos de América
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-1	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
VIH-2	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2
LT CD4	Linfocito T CD4

Índice de símbolos

Símbolo	Significado
B	Tasa de ingreso de susceptibles
C	Número promedio de parejas sexuales
D	Duración promedio de la infecciosidad
$Dx/dt = \mu H$	Ecuación diferencial
Exp	Exponente
F ó P	Fracción que desarrolla SIDA en corto tiempo
H_0	Número de individuos a un tiempo 0
H_t	Número de individuos a un tiempo t
∫	Integral
Λ	Tasa de aumento de la infección
Ln	Logaritmo natural
N	Tamaño de la población
R_0	Tasa básica reproductiva
T_d	Tiempo de duplicación
V	Tasa de remoción
X	Grupo de susceptibles
X(t)	Grupo de susceptibles a un tiempo t
Y	Grupo de infectados
Y(t)	Grupo de Infectados a un tiempo t
Z	Grupo de recuperados
Z(t)	Grupo de recuperados a un tiempo t
λ	Número promedio de contactos
μ	Tasa per cápita de muerte
+	Suma
-	resta ó negativo
=	Igual
Σ	Sumatoria
$\partial A/\partial C = X$	Ecuación diferencial parcial
%	Por ciento
√	Raíz cuadrada
≈	Aproximadamente igual
≡	Equivalente
≥	igual ó mayor que
∞	Infinito
÷ ó /	Entre
α	"Alfa"
β	"Beta" Probabilidad de contraer la infección
δ	"Delta"
φ	"Fi"
γ	"Gama" Tasa diaria de eliminación
σ ²	"Sigma" al cuadrado Varianza

Capitulo 1

1 Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión monográfica actualizada por computadora sobre los modelos epidemiológicos de SIDA utilizando diversas bases de datos.

Objetivos particulares

Describir algunos de los diferentes modelos matemáticos sobre la transmisión del VIH.

Mostrar como los modelos matemáticos ayudan al conocimiento de la biología de la enfermedad.

Establecer como a través de los modelos epidemiológicos se pueden mejorar el control epidemiológico de algunas enfermedades infecciosas.

Investigar los datos epidemiológicos reportados del SIDA en México.

Capitulo 2

Introducción

A pesar de la intensa investigación y del constante esfuerzo para desarrollar la terapia, la difusión del virus del **SIDA** continua aumentando en todo el mundo. Mientras el mundo espera el desarrollo de medicamentos que acaben con el virus, los esfuerzos para entender la epidemia están recibiendo ayuda de los modelos matemáticos que buscan comprender el proceso de la transmisión a nivel poblacional ^(1,14,16,36,46,47, 62, 67,68)

A más de 18 años, de que el primer caso de **SIDA** fuera reconocido en Africa, India y partes del sureste de Asia, la tasa a la cual aumenta la difusión del **VIH** revela un alarmante panorama, los niveles de infección son extremadamente altos en los grupos como los de prostitutas, sus clientes y drogadictos intravenosos; y además la tasa de infección también esta creciendo en la población general ^(19,36,47,74).

Algunos países desarrollados muestran alentadoras evidencias de un decrecimiento de la epidemia en hombres homosexuales debido en parte por cambios en su comportamiento sexual. Sin embargo la difusión continúa, entre drogadictos intravenosos y en la población heterosexual. En el presente, la difusión entre homosexuales en Estados Unidos de América y el occidente de Europa está típicamente localizada en los grupos étnicos pobres ^(14,31,36,46,47,58,68,73). Se cree que ésta tendencia simplemente refleja el estado inicial de una diseminación más amplia ^(47,68).

Los problemas éticos y prácticos que rodean las pruebas de fármacos potenciales en las poblaciones así como la necesidad de un gran número de primates en los laboratorios de experimentación han hecho que se tengan pocas esperanzas en este sentido. En la ausencia de vacunas el único camino para detener la difusión de la infección tiende hacia la educación. El público generalmente entiende de qué forma se transmite el virus y qué cambios en la conducta sexual pueden reducir el riesgo de infección ^(1,9 14 21,24 38 66).

En epidemiología como en otras áreas de la ciencia de las matemáticas ofrecen un método de entendimiento preciso acerca de cuestiones complicadas. En particular los modelos epidemiológicos ayudan a identificar qué necesitamos medir, permitiéndonos interpretar los patrones que nos muestran los datos observados, pero son aún más importante los que nos ayudan a desenredar las complejas relaciones entre la biología de la infección entre individuos y la transmisión de la infección en las comunidades ^(2,3,6,10,23,31,34,35,44,54,58).

Los modelos matemáticos trazan el continuo desarrollo de la epidemia del **SIDA** durante varias décadas, ya que revelan cómo el número de casos de infección por **VIH** (y por lo tanto de **SIDA**) aumenta rápidamente conforme avanza el tiempo, de una manera de interés compuesto, es así que los modelos juegan un papel importante en convencer a las agencias internacionales y locales, de la sabiduría de actuar ahora y no después contra esta enfermedad ^(1,5,7,15,16,19,31,34,37,45,58 80).

Es por esto que en el presente trabajo se describen algunos de estos modelos. En el desarrollo se pretende una descripción accesible para los profesionales de otras áreas distintas a las matemáticas y relacionados con la epidemiología como son médicos, biólogos, químicos farmacéuticos, etc. En primer lugar se mostrarán las generalidades biológicas y epidemiológicas del **SIDA**, después se darán algunos conceptos generales sobre los modelos epidemiológicos y por último se explicarán algunos de los modelos y sus conclusiones.

Capitulo 3

Generalidades

3.1 SIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (**SIDA**) se descubrió entre octubre de 1980 y mayo de 1981, en cinco hombres jóvenes homosexuales con neumonía por *Pneumocystis carinii* en un hospital de Los Angeles. Simultáneamente se observó que la frecuencia del Sarcoma de Kaposi aumentó entre hombres jóvenes homosexuales en Nueva York y California. Esto anunció el inicio de una enfermedad aparentemente nueva, llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o **SIDA** (29, 40, 66, 77).

Las investigaciones para entender y definir esta nueva enfermedad se iniciaron el otoño de 1981 en los E.U.A. Siguiendo tres principales líneas: primero definir las características epidemiológicas, segundo determinar el agente etiológico y la patogénesis y por último desarrollar el tratamiento. A principios de 1982 se encontró que la ruta principal de transmisión era la sexual, a través del semen. Sin embargo a finales de 1982, algunos casos de **SIDA** empezaron a ser reportados en personas que sufrían de hemofilia, en personas que recibieron transfusiones sanguíneas, drogadictos intravenosos, y en niños nacidos de madres infectadas con **VIH/SIDA**. Esto implicaba claramente a la sangre como una ruta de transmisión y confirmaba la sospecha de que un agente infeccioso estaba involucrado (6, 12, 25, 29, 30, 40, 44).

La búsqueda del agente transmisible rápidamente se limitó a un virus. En 1983 el aislamiento y el cultivo de un retrovirus fue anunciado por un grupo de investigadores del Instituto Louis Pasteur en Francia. Este virus fue llamado virus asociado a la linfopatía (**LAV**). Poco después de esta noticia, un grupo de científicos del Instituto Nacional de Salud en los E.U.A. identificaron un virus en pacientes con **SIDA** al cual ellos nombraron el virus humano linfotrópico de células **T** tipo III (**HTLV-III**). Se comprobó que los aislamientos hechos por los estadounidenses y los franceses correspondían a la misma cepa del virus y un Comité Internacional para la taxonomía de los virus lo nombró el virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**) el agente etiológico del **SIDA** (5, 20, 29, 30, 40, 44, 66).

Se han planteado varias hipótesis sobre el origen del **VIH**; una de ellas propone la idea de que es un virus viejo mutado, otra es que sea la transmisión de un virus animal (**SIV**) al hombre, la última que se trata de un virus traído de una población aislada y remota (e.g. diseminado por cambios en la conducta sexual y debido a viajes lugares lejanos). Es posible que el virus halla surgido en Africa (5, 12).

3.1.1 Taxonomía y Estructura del VIH

El virus que produce la enfermedad **SIDA** o virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**) pertenece a la familia Retroviridae que es un grupo de virus con una sola cadena de **ARN**, esta familia a su vez esta dividida en tres géneros (oncovirus, lentivirus y spumavirus), el **VIH** pertenece al genero lentivirus. Los retrovirus son virus de forma esférica, de diámetro entre 100 a 120 nanómetros, tienen doble cubierta, ácido ribonucleico y transcriptasa inversa (13, 17, 29, 50, 64, 66).

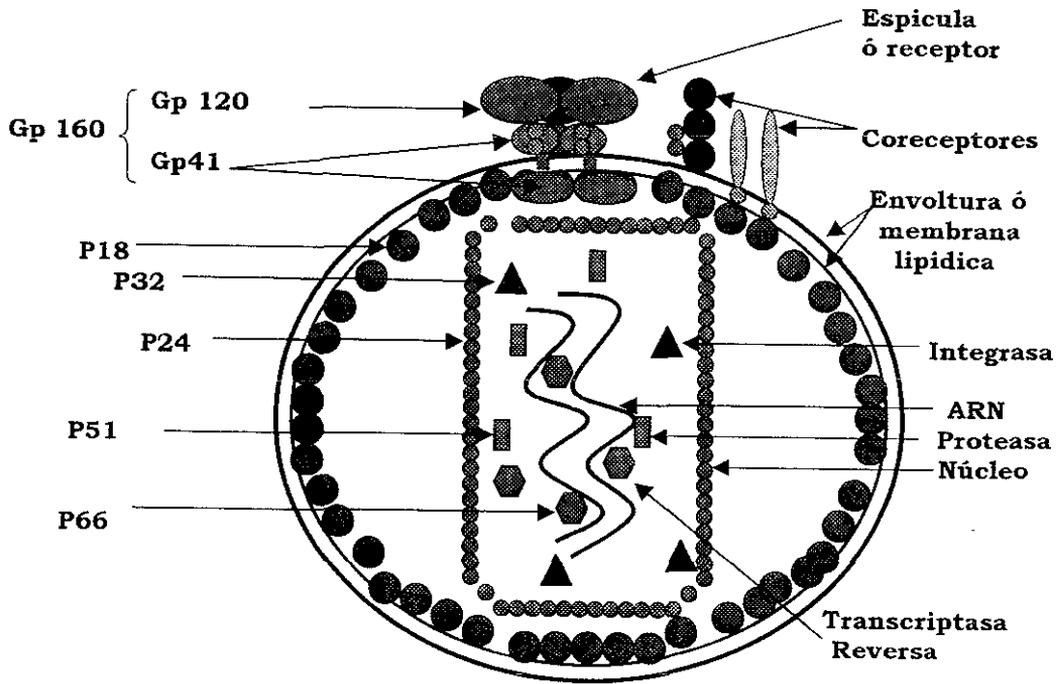


Figura 1 Componentes estructurales del virus de la inmunodeficiencia (VIH)

El virus del **VIH** posee básicamente dos partes principales que son, un núcleo y una doble cubierta. El núcleo está delimitado por una cubierta con aproximadamente 1200 moléculas de proteína **p24** y esta a su vez está envuelta por la proteína **p18**; dentro del núcleo contiene dos copias del **ARN**, y varias moléculas de transcriptasa reversa (**TR**) asociadas a dos tipos de proteínas interna **p6** y **p7**; todo esto está cubierto por una envoltura lipídica en la cual están insertados oligómeros de una proteína altamente glicosilada, **gp160**, compuesta por 2 cadenas polipeptídicas unidas covalentemente: la cadena transmembránica, **gp41**, la cual introduce las espículas en los lípidos, y una cadena externa, **gp120**, la cual lleva importantes determinantes antigénicos del

virus, esta es la proteína que se une al receptor **CD4** que se encuentran en los linfocitos **T**. Se ha encontrado también que la cubierta del **VIH-1** contienen cadenas de moléculas α y β antígenos mayor de histocompatibilidad tipo II (antígeno humano leucocitario (**HLA**)-DR) y betamicroglobulina tomadas desde la célula hospedera en donde el virus se replicó. El genoma del **VIH** consta de la sola cadena de **ARN**, con 9.5 Kilobases de longitud. Todos los genes del **VIH-1** entran dentro de tres categorías: Los genes estructurales **gag** (principales), **pol** (**TR**), y **env** (**gp 160**), que son genes básicos que se encuentran en todos los retrovirus; los genes regulatorios, **tat** **rev** y **nef**, que solo los poseen los lentivirus; son genes funcionales de los que se conoce todavía poco (5, 13, 17, 21, 25, 29, 31, 38, 66, 77).

Existen dos tipos bien caracterizados de virus, **VIH-1** y **VIH-2** que causan la enfermedad, pero el **HIV-1** parece ser más agresivo y con más rápida difusión. También existen lentivirus para otros mamíferos por ejemplo: el Virus de la inmunodeficiencia del simio (**SIV**), virus de la inmunodeficiencia felino (**FIV**) y el virus de inmunodeficiencia bobina (**BIV**) (4, 7, 62, 65, 67).

3.1.2 Ciclo de replicación del VIH

El **VIH** es un virus citotóxico de una sola cadena de **ARN** el cual selectivamente infecta a la subpoblación de linfocito **T** con fenotipo cooperador/inductor (**CD4**). Su ciclo de replicación tiene las siguientes etapas:

- **Unión.** Reconocimiento de la molécula receptora **CD4** del linfocito **T**, se une a ella a través de la glucoproteína **gp 120** de su envoltura (13).
- **Fusión.** La fusión de la envoltura viral con la membrana celular permite la liberación del **ARN** genómico y enzimas en el citoplasma.
- **Síntesis del ADN.** La enzima transcriptasa reversa del **VIH** sintetiza a partir del **ARN** viral una cadena de **ADN** complementario, luego la enzima sintetiza la segunda cadena de **ADN** (complementaria de la primera) y se genera una molécula de **ADN** de doble cadena.
- **Integración.** La molécula de **ADN** de doble cadena se integra por medio de la enzima integrasa del **VIH** a los cromosomas de la célula huésped. El estado integrado del material genético viral se denominan provirus. El provirus se comporta como el gen celular y es transmitido a las células hijas durante la división celular.
- **Síntesis de los virus hijos.** También llamada "fase reproductiva" el **ADN** viral es transcrito a **ARN** mensajero por la **ARN** polimerasa de la célula huésped. Después de la transcripción algunas de estas moléculas de **ARN** viral son usadas como mensajeros para síntesis de las proteínas virales. Otras son incorporadas como genomas en las partículas virales hijas.
- **Ensamblaje.** Una tercera enzima, proteasa del **VIH** une las nuevas proteínas. El montaje ocurre en la superficie celular a medida que las proteínas estructurales se ensamblan con los genomas y adquieren su envoltura por el pasaje a través de la membrana citoplasmática (9, 77).

- **Latencia y transactivación.** El **VIH** es inusual en diversas formas: a) la infección también involucra una fase de latencia durante la cuál las células infectadas contienen provirus pero no expresan el **ARN** o las proteínas virales. b) la expresión de las macromoléculas virales está sujeta a la regulación por parte de los productos genéticos virales que operan como elementos solubles (en "**trans**"). Este fenómeno se conoce como transactivación. Por lo menos dos genes del **HIV** (denominados **tat** y **rev** actúan como factores de la transactivación (9, 12, 13, 18, 30, 40, 77).

3.1.3 Patogénesis

El virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**) puede infectar todas las células que expresan en su superficie el marcador celular **CD4**, este sirve como receptor para **VIH**; hay varios tipos de células que lo poseen como son linfocitos **T** cooperadores, monocitos-macrófagos, células dendríticas de nódulos linfáticos foliculares, células de Langerhans del baso, linfocitos **B** y oligoadenocitos en el sistema nervioso central. Una vez que el **VIH** penetra en la célula, puede replicarse y causar fusión o muerte celular. Las células infectadas principalmente son los linfocitos **T CD4** (colaboradores-inductores) que dirigen a muchas otras células de la red inmunológica. A medida que transcurre la infección, disminuye el número de linfocitos **T CD4** produciendo una inmunodeficiencia mixta. A parte de los efectos inmunológicos del **VIH**, el virus también puede causar diversos efectos neurológicos (13, 21, 30, 40, 50, 57, 59, 60, 66).

Existen varias hipótesis para explicar por que el **VIH** induce el colapso del sistema inmune. Una de ellas explica que en parte es debido a sus propiedades citopáticas del virus (muerte directa de células **CD4+**), aunado a cofactores (que junto con el **VIH** inducen la inmunodeficiencia), algunos cofactores son: inducción de apoptosis de células **CD4+**, micro molecular (generación de respuesta autoinmune de moléculas claves de las regiones **HLA**), y por autoinmunidad en general (presencia de autoanticuerpos en la infección del **VIH**) (?).

3.1.4 Variación antigénica del VIH

La teoría evolucionaria sostiene que los cambios en el material genético de los individuos o de los organismos traen algunas veces ventajas de sobrevivencia. De manera que los organismos que cambian son más capaces sobrevivir y por lo tanto de reproducirse prolificamente. Muchos agentes infecciosos utilizan este mecanismo y evaden las defensas inmunológicas del hospedero por la producción de variantes que difieren antigénicamente de sus predecesores (cambios repetidos en su "aparición"). Estos cambios ocurren a nivel molecular; existen tres principales mecanismos por los que se producen estas variaciones: mutación (e.g. el **VIH**), recombinación (e.g. malaria) y Switching gene (e.g. Tripanosoma, gonorrea y plasmodium). La gran variabilidad antigénica del **VIH** esta dada por su enzima transcriptasa reversa; que durante el proceso de transcripción del **ARN** a **ADN** se

produce mutaciones debido a que la transcriptasa reversa tiene una tasa de error intrínseca; se estima que cada vez que la enzima produce un **ADN**, este difiere en promedio al menos en un sitio. Este patrón hace al **VIH** como el virus más variable conocido. Se calcula que al menos un billón de nuevas partículas virales se producen cada día en un paciente infectado (7, 59).

3.1.5 Sintomatología

La infección primaria o inicial con **VIH** puede ser asintomática en algunos pacientes o, más típicamente, puede manifestarse como una simple fiebre. Un síndrome parecido a mononucleosis ocurre en la infección primaria, caracterizado por fiebre, artalgias, mialgias, diarrea y salpullido macolopurular. Este periodo de infección primaria por el **VIH** es variable entre los pacientes, y están en un rango de 2 a 6 semanas. La duración de los síntomas de la infección primaria del **VIH** es también variable, con una fluctuación entre los 5 a 24 días en promedio alrededor de 8 días. Los virus pueden ser aislados de la sangre durante la infección primaria. Después de esta fase inicial, puede seguir un corto o largo periodo contagioso por **VIH** asintomático en el que las células y líquidos del cuerpo contienen al virus (9, 12, 59, 64, 75).

Los pacientes pueden pasar de la infección asintomática hacia un estado categorizado como linfadenopatía generalizada persistente (**LGP**). Este estado es un signo común de la infección por **VIH**. La **LGP** se define como una linfadenopatía palpable en dos o más sitios extrainguales por más de tres meses en la ausencia de otra causa identificable diferente a la infección por **VIH**. La **LGP** puede persistir en algunos pacientes por muchos años sin progresión a la enfermedad esto sugiere que la **LGP** es una respuesta inmune hospedera que es efectiva en suprimir la abundancia y la replicación viral. Sin embargo, muchos pacientes con **LGP** progresan hasta desarrollar **SIDA** después de un periodo variable (5, 40, 75).

El **VIH** produce la enfermedad por una variedad de mecanismos pero la destrucción acumulativa de la subpoblación de linfocitos **T** cooperador/inductor en su forma más severa, conduce a una progresiva y finalmente irreversible inmunodeficiencia. La disminución del número absoluto de linfocitos **T** cooperador/inductor resulta en la depresión de la inmunidad mediada por células. Esta se manifiesta por el fracaso de la respuesta hacia la estimulación mitogénica por antígenos "**in vitro**", la completa o parcial ausencia de la hipersensibilidad retardada en pruebas en piel, disminuciones de: la producción de linfocinas, la función cooperadora, la citotoxicidad linfocítica y la respuesta a interleucina-2. Esas anomalías inmunológicas interactúan para predisponer al paciente principalmente a repetidas infecciones oportunistas y neoplasias, las cuales son caracterizadas como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido, **SIDA** (5, 30, 50, 59, 75).

El **SIDA** es un conjunto de signos y síntomas específicos en el espectro de enfermedades que ocurren como consecuencia de la infección por el **VIH**. Estos pueden dividirse en cuatro grupos:

Grupo 1 (Infección Aguda). Inicia con la infección por el **VIH** y por lo tanto el desarrollo de anticuerpos hacia el **VIH** (la seroconversión sucede después de los 4 meses) de duración aproxima de 6 semanas. Algunos pacientes presentan en este momento un cuadro viral agudo caracterizado por fiebre, fatiga, y aumento del tamaño de ganglios linfáticos que puede ser acompañada por una erupción. También puede presentarse algún desorden del **SNC** (desde un dolor de cabeza hasta encefalitis) y diversos problemas gastrointestinales. Estos síntomas generalmente desaparecen en pocas semanas o pueden pasar desapercibidos en el individuo infectado.

Grupo 2 (Infección Asintomática). Se puede decir que en esta fase las personas no manifiestan signos o síntomas clínicos, pero que son portadoras del virus. Esta etapa es de duración variable, de pocos meses hasta doce años o más.

Grupo 3 (Linfoadenopatía Generalizada). Los individuos en este grupo presentan adenomegalia generalizada persistente, la cual puede ser acompañada de otras manifestaciones clínicas como fiebre, sudoración nocturna, debilidad lo más común; generalmente los individuos en esta etapa presentan una disminución de linfocitos **T CD4** por debajo de 400 células, esto indica que el sistema inmune ha sufrido un daño considerable en sus funciones.

Grupo 4 (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida **SIDA**). Propiamente a estos pacientes se les considera enfermos de **SIDA**. Los individuos que llegan a esta etapa manifiestan un daño severo en su sistema inmune, por lo que las personas de este grupo tienden a presentar síntomas de infecciones oportunistas. Este periodo es llamado algunas veces "**Complejo relacionado a SIDA**" (**CRS**). Se considera que la persona tiene SIDA y puede presentar cualquiera de los siguientes cuadros clínicos:

- a) Síndrome de desgaste o enfermedad constitucional.
- b) Síndrome neurológico.
- c) Infecciones secundarias.
- d) Neoplasias secundarias.

La causa de muerte en los pacientes con **SIDA** es usualmente debido a infecciones causadas por una seria inmunodeficiencia asociada con el compromiso y destrucción de células inmunes.

Dado que cuando se presentan los síntomas, pueden ser notablemente variables e inespecíficos en la actualidad estos están agrupados en relación al conteo de linfocitos **T CD4** y se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Muestra las manifestaciones clínicas de los infectados con el VIH en relación al conteo de linfocitos T CD4 (LT CD4).

A) Cuenta celular LT CD4 \geq 500/mm ³	B) Cuenta celular LT CD4 200-499/mm ³	C) Cuenta celular LT CD4 < 200/mm ³
<ul style="list-style-type: none"> • Infección por VIH asintomática. • Linfadenopatía generalizada (LGP) (Nódulos en 2 o más lugares extraxiguinales, por lo menos de 1cm. De diámetro por 3 meses o más) • Enfermedad aguda (primaria) por VIH. 	<p>Condiciones sintomáticas, no enlistadas, ni en A ni en C y que:</p> <p>a) Son atribuibles a la infección por VIH o a un defecto en la inmunidad celular o</p> <p>b) Tiene una evolución clínica o manejo específico por estar complicados por el VIH.</p> <p>Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar. • Candidiasis vulvovaginal persistente (> 1 mes), mala respuesta al tratamiento. • Candidiasis orofaríngea. • Displasia cervical grave o carcinoma "in situ". • Síndrome constitucional, ejemplo, fiebre (38.5) o diarrea de > 1 mes • Leucopenia pilosa oral. • Herpes Zoster (dos episodios distintos en más de una dermatoma) • Púrpura trombocitopénica idiopática. • Listeriosis. • Neuropatía periférica. • Enfermedad pélvica inflamatoria. (específicamente si está complicada por abscesos tubo-ováricos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cadidiasis: esófago, traqueal, bronquial. • Coccidiomicosis extrapulmonar. • Carcinoma cervical invasor. • Criptosporidiasis intestinal crónica (> 1 mes) • Retinitis por citomegalovirus (CMV) o cualquier otra infección por CMV que no sea hígado, bazo ni ganglios linfáticos. • Encefalopatía por VIH. • Herpes simple con úlceras mucocutaneas > 1 mes, bronquitis o neumonía. • Histoplasmosis diseminada, extrapulmonar. • Isosporidiasis crónica de > 1 mes. • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma Burkitt; linfoma inmunoblástico, linfoma primario de cerebro. • M. Avium o M. Kansaii extrapulmonar • M. tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. • Micobacterias, otras especies, diseminadas o extrapulmonares. • Neumonía por Pneumocystis carinii. • Neumonía recurrente (2 o más episodios en 1 año). • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Bacteremia por salmonela recurrente • Toxoplasmosis cerebral • Síndrome de desgaste debido al VIH.

En 1987 los Centros para el Control de Enfermedades (**CDC** del inglés, "**Centers for Disease Control USA**".) definió una diversidad de infecciones oportunistas diagnosticadas de manera definitiva o presuncial (por ejemplo, neumonía por **P. Carinii**) y neoplasias (por ejemplo, Sarcoma de Kaposi) como pruebas de **SIDA**. En general, se utilizó el término "complejo relacionado con el **SIDA**" (**CRS**) para indicar aquellos pacientes infectados por **VIH** sintomáticos, pero que no se ajustaban a la definición de **SIDA**, de los **CDC**. Este grupo de enfermos es heterogéneo, con diversos problemas y pronósticos clínicos; el sistema *Walter Reed*, estratifica a los individuos según manifestaciones clínicas, pruebas dérmicas y conteos de **LT CD4** (75).

3.1.6 Tratamiento

Actualmente no existe una cura; los medicamentos o fármacos que han sido aprobados por la "**Food and Drugs Administration**" (**FDA**) para el tratamiento de **SIDA** son antivirales enfocados a bloquear parte del proceso de infección, o del ciclo de vida del virus, con lo cual se disminuye los niveles de carga viral, y se vuelve más lenta la progresión a la fase de **SIDA** (9, 15, 18, 22, 57, 62, 67, 69, 76).

Los fármacos antivirales pueden agruparse con base en la parte viral a la que se dirige y con base en su mecanismo de acción. Los antivirales (anti-**VIH**), o antirretrovirales, inhiben la replicación viral dentro de las células ya sea por inhibición enzimática de la transcriptasa reversa o por inhibición de la proteasa del **VIH**. Existen dos clases de inhibidores de la transcriptasa reversa. Un grupo son los análogos de nucleósidos, a este grupo pertenecen (**AZT**, **ddC** o dideoxicitidina, **ddI** o dideoxiinosina, **d4T** y **3TC**) en la tabla 3 se muestran algunos fármacos de este tipo (9, 12, 82, 83). El mecanismo de acción es: La zidovudina se une a la cadena de **ADN** viral esto impide la unión de más nucleótidos a la cadena de **ADN** viral y a su vez inhibe a la enzima por lo que se detiene la formación de partículas virales. Sin embargo, la zidovudina trifosfatada es 100 veces más afín a **ADN** polimerasa que a **TR** viral esto le confiere un efecto secundario importante; este efecto adverso del **AZT** actúa principalmente sobre las células de la médula ósea produciendo anemia y leucopenia (9, 18, 83).

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos, constituyen el segundo grupo de antirretrovirales (Rescriptor y Viramune). Otro grupo de fármacos son los inhibidores de proteasas, que bloquean los sitios activos de las proteasas, impidiendo el ensamblaje de nuevas proteínas en la tabla 3 se muestran algunos fármacos de este tipo (9, 12, 18, 21, 24, 72).

Los nuevos fármacos que se están desarrollando; son de este tipo de compuestos ya que lo pequeño de esos compuestos y su baja toxicidad los hace buenos candidatos para un amplio uso clínico. El ciclo de vida del **VIH** involucra el uso de proteínas básicas del hospedero así como también de proteínas codificadas por el virus. Las proteasas del **VIH-1** son la herramienta que une los procesos proteolíticos vitales del virus. La inhibición de las proteasa conduce a la producción de partículas virales defectuosas y por lo tanto estas partículas virales no son infecciosas (62, 82, 83).

Tabla 2. Muestra algunos fármacos antivirales para el VIH de uso frecuentes, su dosificación típica y sus efectos adversos más frecuentes (9).

Nombre genérico (otro nombres)	Dosis típica	Algunos efectos secundarios
Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de Nucleósidos		
Didanosine (Videx, ddl)	2 grageas, 2 veces al día con estomago vacío	Nausea, diarrea, pancreatitis, neuropatía
Lamivudine (EpiVir, 3TC)	1 grageas, 2 veces al día	Ninguna
Stavudine (Zerit, d4T)	1 grageas, 2 veces al día	Neuropatía
Zalcitabine (HIVD, ddC)	1 grageas, 3 veces al día	Pancreatitis, neuropatía
Zidovudine (Retrovir, AZT)	1 grageas, 2 veces al día	Nausea, anemia, neutropenia
Inhibidores de la transcriptasa reversa: No análogos a Nucleósidos		
Delavirdine (Rescriptor)	4 grageas, 3 veces al día	Hepatitis, salpullido
Nevirapine (Viramune)	1 grageas, 2 veces al día	Hepatitis, salpullido
Inhibidores de proteasas		
Indinavir (Crixivan)	2 grageas, 3 veces al día con estomago vacío	Nauseas, diarrea, visión borrosa, salpullido, vértigo
Nelfinavir (Viracept)	3 Grageas 3 veces al día con algo de alimento	Diarrea, elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos
Ritonavir (Norvir)	6 Grageas, 2 veces al día con la comida	Nausea, vomito, diarrea, hepatitis, debilidad
Saquinavir (Invirase, Fortovase)	3 grageas, 3 veces al día	Nauseas, diarrea,

Los antivirales se pueden tomar de manera combinada, doble o triple combinación, para disminuir la resistencia y aumentar la eficacia ; el costo del tratamiento antiviral es elevado, en México una terapia de triple combinación implica un costo aproximado de (10 000 a 12 000 dólares al año), además de los gastos inevitables en el tratamiento de enfermedades oportunistas (9, 21, 62, 68, 75).

El tratamiento de las infecciones oportunistas, en general, que los pacientes con **SIDA** requieren de un tratamiento prolongado de infecciones oportunistas, que incluyendo la terapéutica de por vida para neumonía, toxoplasmosis, criptococosis, retinitis o neoplasias. También se utilizan factores estimulantes hemapoyeticos para disminuir las transfusiones sanguíneas así como de interferones y otros (9, 21, 24, 57, 72).

3.2 Epidemiología

A través de toda la historia de la humanidad las epidemias han sido la mayor causa de mortalidad y la mayor fuerza de selección natural en la evolución de las especies (7, 27, 34, 42, 64).

En tiempos recientes el patrón de la infección y enfermedad ha cambiado, debido al rápido crecimiento poblacional y al aumento de la urbanización (que conduce a una alta densidad poblacional) han facilitado la persistencia y difusión de muchas enfermedades respiratorias, gastrointestinales y sexuales que se transmiten directamente, particularmente entre los países con recursos inadecuados de alimentación, higiene y salud. Por otra parte los modernos sistemas de transporte dentro y entre los países, ha cambiado dramáticamente el patrón global de migración y las nuevas cepas de un agente infeccioso que emergen en un área son difundidas rápidamente a través de países y continentes. La difusión de cualquier infección depende básicamente del número de personas infectadas, de la infectividad de los diferentes modos de transmisión, del número de contactos entre los infectados y los no infectados y de la duración de la infección (1, 7).

3.2.1 Emergencia

En tiempos recientes han aparecido “nuevas” enfermedades infecciosas, probablemente como consecuencia de nuevos estilos de vida que se han ido generalizando. Un ejemplo de estas enfermedades infecciosas es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida **SIDA** (7, 61).

Desde la identificación de la enfermedad del **SIDA** en 1981 y el descubrimiento del agente etiológico **VIH** en 1984, la epidemia de la infección y la enfermedad ha surgido en los principales países desarrollados y en muchos países subdesarrollados (2, 46, 56, 62, 68).

Parece ser que antes que el **SIDA** fuera reconocido, la infección del **VIH** probablemente apareció en áreas rurales remotas, donde la infección era endémica a niveles bajos. La infección se difundió silenciosamente entre la población sexualmente activa, principalmente entre mujeres prostitutas y sus clientes en países subdesarrollados, y entre hombres homosexuales en países desarrollados (2, 19, 28, 56, 67).

3.2.2 Diseminación

El virus se difundió rápidamente a varias partes del mundo debido al sistema de transporte mundial, de ese modo se sembró la infección para una explosiva pandemia. El cambio de valores culturales aunado al comercio sexual se hizo más común, y dado que los servicios médicos disminuyeron o no estuvieron disponibles; permitieron la vulnerabilidad a la infección por **VIH** (36, 46).

3.2.3 Escalamiento

La transmisión del **VIH** fue aumentando en las poblaciones de alto riesgo y de aquí el virus se difundió a otras poblaciones de riesgo, como drogadictos intravenosos, parejas de individuos heterosexuales infectados, transfusiones sanguíneas y posteriormente a los demás sectores de la población ⁽⁶⁸⁾.

3.2.4 Estabilización

La estabilización de la prevalencia en varios países industrializados (Australia, Norte América y Oeste de Europa), puede ser una señal de transición de una enfermedad epidémica a una enfermedad endémica. La estabilización de la prevalencia puede indicar que el número de muertes por **SIDA** es igual al número de nuevas infecciones por **VIH**; esto puede enmascarar el aumento en otros modos de transmisión ^(2, 36, 46).

La pándemia global de la infección por **VIH** comprende muchas diferentes epidemias cada una con su dinámica propia, e influida por muchos factores como son tiempo de introducción, densidad de la población cambios sociales y culturales. La difusión de la epidemia ha variado considerablemente entre los países desarrollados y subdesarrollados, dependiendo de la cultura así como también de otros patrones sociales, las tasas de incidencia han sido altas en los países desarrollados donde la transmisión heterosexual es la más común ^(47, 58, 68).

En la India, Tailandia la velocidad de la epidemia es muy alta. Dado que la densidad de la población es alta, aunado a escasos sectores de salud, la infección por **VIH** puede ser más grande en Asia para el año 2000 que en cualquier parte del mundo, incluyendo a África. Si continúa aumentando la transmisión por **VIH** en Asia y África, se estima que para el año 2000 cerca del 90% de las personas infectados por el **VIH** residirán en esos dos continentes ^(4, 16, 28, 47, 56, 67).

3.2.5 Impacto demográfico

El crecimiento poblacional está importantemente afectado por los agentes infecciosos que disminuyen la fertilidad. El impacto demográfico ya sea moderado o severo se observará en todos los países pero principalmente afectará a África y Tailandia; dependiendo del patrón de conducta sexual, particularmente del patrón de mezclado entre los grupos de alto y bajo riesgo, la difusión del **VIH** puede resultar en una mayor o menor epidemia con concomitantemente mayores o menores implicaciones sobre el crecimiento poblacional.

En algunos centros urbanos de África, Oeste de Europa y América, el **SIDA** es la causa de muerte principal entre hombres y mujeres entre los 15-49 años de edad. El **SIDA** mata a las personas en sus años más productivos. Se estima que para el año 2000 la muerte por **SIDA** en niños menores de 5 años aumente a 189 por cada 1000 niños. Actualmente en Africa, al día dos niños quedan huérfanos y se calcula que para el año 2000, de 5 a 10 millones de niños menores de 10 años quedarán huérfanos por la muerte de sus padres debido al **SIDA**; hasta ahora han muerto más de 1 millón de niños en todo el mundo debido al **SIDA**. Todo esto tiene implicaciones demográficas muy serias ya que la letalidad de la infección es de 100% (56, 67, 68).

En la actualidad más de 1 millón de niños están infectados en todo el mundo, y cerca de 1,500 se infectan cada día, principalmente en los países subdesarrollados. Los infantes son típicamente asintomáticos el primer año de vida, el 16% de los infectados mueren antes de cumplir 4 años por la rápida destrucción del sistema inmune y el desarrollo de muchas enfermedades oportunistas. En los niños el **VIH** puede invadir el cerebro al inicio de la enfermedad la invasión impide el desarrollo intelectual y motor. Además el crecimiento físico puede ser retardado, aun en la ausencia de los síntomas. Los niños contraen más infecciones que los adultos por que aun no son vacunados (81).

3.2.6 Impacto Económico.

El Banco Mundial estima una disminución anual del crecimiento del ingreso per cápita en promedio de un 0.6% por país en las 10 áreas más afectadas de Africa, particularmente por el alto costo del tratamiento (68). Las terapias cuestan entre 10-12 mil dólares por persona al año (46, 47).

3.2.7 Transmisión sexual

Aunque el sexo tiene una función biológica, es una de las actividades sociales más diversas de la actividad humana; a pesar de que la conducta sexual tiene ciertas similitudes a través del planeta, esta difiere profundamente entre las culturas y aun entre sociedades (1). La transmisión sexual del **VIH** es la más importante, aporta más del 75% de todos los casos de infección en todo el mundo (17). Durante las fases iniciales de la epidemia la transmisión homosexual fue el modo predominante de transmisión en los países desarrollados (10). Sin embargo esto ha cambiado en la actualidad la transmisión heterosexual es la principal causa de infección en los países desarrollados. En el Caribe, Norte América y Oeste de Europa esta ocurriendo algo similar con el modo de transmisión **HIV** (58).

Hasta 1995 9 millones de mujeres han sido infectadas con el **VIH**. En el Mundo la proporción de adultos infectados es del 45% en mujeres y se espera que para el 2000 la proporción de la infección entre mujeres y hombres sea igual. Esta rápida difusión del **VIH** entre mujeres tiene su origen en las desigualdades de género ya que las mujeres son más susceptibles a la infección. Se ha comprobado que otras infecciones sexuales aumentan el riesgo de infección debido a factores biológicos (47).

3.2.8 Transmisión perinatal

La transmisión del **VIH** puede ocurrir en útero. Las tasas de transmisión son altamente variables en diferentes regiones, pero caen en un rango del 13-52% (68).

En los casos investigados los niños caen dentro de dos grupos: Uno) los nacidos de una madre que tiene **SIDA**, que están en un grupo de alto riesgo, o que es pareja sexual de alguien del grupo de alto riesgo; dos) por la recepción de sangre o derivados de está. Hasta aquí, por consiguiente, la transmisión vertical y la transmisión por transfusión de sangre o sus derivados son la única ruta de infección registrada. La adquisición perinatal de **VIH** parece ser la principal ruta de infección y esta puede ocurrir (i) en útero vía infección transplacentaria del feto, (ii) durante labor y alumbramiento por contacto con sangre y secreciones infectadas, y (iii) posnatalmente por leche de pecho. La esperanza de vida de los infantes y niños con **SIDA** es corta con un promedio de alrededor de 10-11 meses. La transmisión vertical con **VIH** en países subdesarrollados probablemente va a tener un impacto significativo sobre la tasa de crecimiento poblacional en las próximas décadas (5, 86).

3.2.9 Transmisión Parenteral

La transmisión parenteral incluye a la transfusión sanguínea, y la exposición a sangre a través del reuso de agujas o de jeringas entre los drogadictos intravenosos. La transmisión entre los drogadictos es un serio problema no solo para países desarrollados sino también para áreas del Asia o para algunas partes de Latino América. Las tasas de seroprevalencia entre los drogadictos intravenosos varían ampliamente pero pueden ser tan altas como del 60-70% en algunas regiones. Al menos en una cuarta parte de 2.5 millones de unidades sanguíneas en África (principalmente transfundidas a mujeres y niños) no se les ha realizado la prueba del **VIH** (47, 68).

Al inicio de la epidemia, en USA, Europa y Australia, el **SIDA** principalmente estaba centrado entre hombres homosexuales y bisexuales, drogadictos intravenosos; ahora el mayor número de casos está entre los hombres y mujeres heterosexuales. En África, la principal difusión de casos del **SIDA** es por contactos heterosexuales (63).

El peligro de transmisión sexual varía con las costumbres sexuales particulares; el de mayor riesgo es el coito anal. Aunque el virus (**VIH**) ha sido aislado de un gran número de secreciones y excreciones, solo la sangre, semen, secreciones vaginales y la leche materna son vehículos de transmisión. No se ha demostrado que el virus **VIH** se transmita por diseminación de gotitas respiratorias, vectores como mosquitos, o contacto casual no sexual (40).

Desde el inicio (1980s) hasta fechas recientes (1998) más de 40 millones de personas han contraído el virus del **VIH**, y al menos 12 millones han muerto (dejando 8 millones de huérfanos). Solamente en (1997) cerca de 6 millones de personas manifestaron **SIDA**, y se calcula que 16,000 personas por día se infectan con el **VIH**, también 2.3 millones de personas han muerto en ese mismo año, la cifra anterior incluye a 460,000 niños muertos de **SIDA** (46). El **SIDA** es la principal causa de muerte en algunos países (68)

3.2.10 Datos epidemiológicos de **SIDA** en México

En México, como en otros países del mundo el **SIDA**, se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con múltiples repercusiones psicológicas, sociales, éticas, económicas y políticas que rebasan el ámbito de la salud.

Desde 1986, el **SIDA** es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica en México. La notificación de casos de **SIDA** que realizan las 32 entidades federativas de la república se codifican en la base de datos del Registro Nacional de casos de **SIDA** en las tablas 3-5 donde se muestran los datos más recientes de casos de **SIDA** en México. Dada la magnitud que ha alcanzado la epidemia del **SIDA** en México, la tasa de incidencia anual se calcula por cada 100,000 habitantes.

Un indicador que complementa adecuadamente el análisis del número de casos lo constituye el número de infectados por el **VIH**, es decir, las personas que son portadoras del virus pero que no manifiestan todavía la enfermedad como tal. Según nuestras estimaciones más recientes, el número de personas infectadas oscila entre 116,000 y 174,000, dato que se extrajo de los resultados de la detección del **VIH** en donadores, las encuestas centinela en embarazadas, así como las encuestas seroepidemiológicas en subpoblaciones específicas.

El número de casos de **SIDA** acumulados únicamente en el primer trimestre de 1998 es de 1,487, (969 fueron adultos vía transmisión sexual, 319 por vía

desconocida 53 por vía sanguínea, 38 pediátricos y los restantes por otra vía) de los cuales el grupo de edad más afectado es el de 20 a 39 años. El número de casos acumulados hasta el primer trimestre de 1998 suma 35,119, de los cuales 14% son mujeres.

En México la región centro es la más perjudicada, ya que la tasa acumulada es de 96.3 por 100,000 habitantes. La entidad más afectada es el Distrito Federal, le sigue Baja California y Jalisco. Los estados con menor participación son Guanajuato, Durango y Chiapas.

De los 35,119 casos acumulados hasta 1998, 52.7% están muertos, 40.4% aún vive y de 6.8% se desconoce su situación ⁽⁷⁸⁾.

En la tabla 3 se muestra la distribución de casos de SIDA en México para mujeres por grupo de riesgo y edad. Los datos del número total de casos notificados de SIDA hasta julio de 1998.

Caso Acumulados de SIDA en Mujeres por Grupo de Edad y Categoría de Transmisión México, hasta julio de 1998

Grupo Edad	Heterosexual		Transmisión		Don't ReM.		Exp. Occup.		Pendientes		Grupos		No Decum		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<1	0	0.0	3	2.5	0	0.0	0	0.0	100	83.3	0	0.0	17	14.2	120	100
1-4	0	0.0	18	14.4	0	0.0	0	0.0	92	73.6	0	0.0	15	12.0	125	100
5-9	0	0.0	19	27.1	0	0.0	0	0.0	24	34.3	0	0.0	27	38.6	70	100
10-14	4	9.1	21	47.7	0	0.0	0	0.0	4	9.1	0	0.0	15	34.1	44	100
Subtotal	4	1.1	61	17.0	0	0.0	0	0.0	220	61.3	0	0.0	74	20.6	359	100
15-19	69	50.0	26	18.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.6	38	27.5	138	100
20-24	290	49.2	123	20.8	5	0.8	0	0.0	0	0.0	6	1.0	186	28.1	590	100
25-29	370	45.3	199	24.4	6	0.7	2	0.2	0	0.0	5	0.6	235	28.8	811	100
30-34	370	42.0	241	27.4	14	1.6	0	0.0	0	0.0	6	0.7	250	28.4	851	100
35-39	251	35.0	223	31.1	12	1.7	1	0.1	0	0.0	5	0.7	225	31.4	717	100
40-44	152	30.2	176	35.0	3	0.6	1	0.2	0	0.0	1	0.2	170	33.8	503	100
45-49	94	27.6	115	33.7	6	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	126	37.0	341	100
50-54	82	32.8	74	29.6	2	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	92	36.8	250	100
55-59	55	39.3	41	29.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	44	31.4	140	100
60-64	30	34.1	29	33.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29	33.0	88	100
65-Más	20	23.8	31	36.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	33	39.3	84	100
Subtotal	1783	39.2	1278	28.1	48	1.0	4	0.1	0	0.0	28	0.6	1408	30.9	4549	100
Desconocido	29	33.0	12	13.6	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	45	51.1	85	100
Total	1818	36.3	1351	27.0	49	1.0	4	1.0	220	4.4	29	0.6	1627	30.6	4865	100

En la tabla 4 se muestra la distribución de casos de SIDA en México para hombres por grupo de riesgo y edad. Los datos del número total de casos notificados de SIDA hasta Julio de 1998.

Caso Acumulados de SIDA en Hombres por Grupo de Edad y Categoría de Transmisión México, hasta julio de 1998

Grupo Edad	Homosexual		Bisexual		Heterosexual		Transfusión		Hemofílico		Dro. L.V.		Dro. Hem.		Exp. Dro.		Hom/D. J. V.		Perinatal		No Docum.		Total			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.1	1.0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	136	85.0	19	11.9	160	100
1-4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	18.7	7	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	89	53.6	39	23.5	168	100
5-9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	27.2	35	30.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	17	14.9	31	27.2	114	100
10-14	8	6.6	0	0.0	1	0.8	36	29.8	44	36.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	32	26.4	121	100
Subtotal	8	14.2	0	0.0	1	0.2	103	183.88	15	32.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	242	43.1	121	21.6	661	100
15-19	148	32.7	72	15.9	78	17.2	24	5.3	35	7.7	5	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	1.3	0	0.0	85	18.8	453	100
20-24	955	31.8	574	19.1	578	19.3	194	3.1	33	1.1	28	0.9	23	0.8	0	0.0	25	0.8	0	0.0	691	23.0	3001	100		
25-29	1963	31.3	1179	18.8	1123	17.9	161	2.6	34	0.5	61	1.0	69	1.1	1	0.0	63	1.0	0	0.0	1611	25.7	5265	100		
30-34	1913	29.5	1227	18.9	1199	18.5	166	2.6	24	0.4	57	0.9	76	1.2	0	0.0	42	0.6	0	0.0	1782	27.5	5486	100		
35-39	1332	27.6	924	19.1	901	18.5	112	2.3	15	0.3	25	0.5	69	1.4	1	0.0	31	0.6	0	0.0	1422	28.4	4892	100		
40-44	823	25.9	629	19.8	619	19.5	103	3.2	15	0.5	13	0.4	29	0.9	1	0.0	13	0.4	0	0.0	935	29.4	3180	100		
45-49	466	21.9	442	20.8	415	19.5	83	3.9	3	0.1	3	0.1	23	1.1	0	0.0	8	0.4	0	0.0	687	32.3	2130	100		
50-54	290	20.9	268	19.3	288	20.8	58	4.2	6	0.4	5	0.4	18	1.3	0	0.0	6	0.4	0	0.0	447	32.3	1386	100		
55-59	170	18.8	144	15.9	198	21.9	51	5.6	2	0.2	2	0.2	6	0.7	1	0.1	1	0.1	0	0.0	329	36.4	904	100		
60-64	89	17.4	64	12.5	114	22.3	28	5.5	1	0.2	2	0.4	2	0.4	0	0.0	2	0.4	0	0.0	210	41.0	312	100		
65 - Más	60	13.8	53	12.2	90	20.7	141	94.2	0.5	2	0.5	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	185	42.6	434	100	
Subtotal	8209	27.7	5576	18.8	5603	18.9	921	3.1	170	0.6	203	0.7	316	1.1	4	0.0	197	0.7	0	0.0	8384	28.3	29563	100		
Desc.	145	26.3	82	14.9	96	17.4	11	2.0	6	1.1	3	0.5	2	0.4	0	0.0	7	1.3	0	0.0	199	36.1	581	100		
Total	8362	27.2	5658	18.4	5700	18.6	1038	3.4	262	0.9	206	0.7	316	1.0	4	0.0	204	0.7	242	0.8	8704	28.4	30655	100		

transmisión y entidad federativa. Los datos del número total de casos notificados de SIDA hasta Julio de 1998.

Casos Acumulados de SIDA en Hombres y Mujeres por Categoría de Transmisión y Entidad Federativa México, hasta julio de 1998

Entidad	Heterosexual		Bisexual		Heterosexual		Transmisión		Hemofílico		DRGG I.V.		Don. REAL		EXP. DCUP.		HomoB.I.V.		Parental		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
AGS	38	24.2	31	19.7	43	27.4	9	5.7	0	0.0	1	0.6	3	1.9	0	0.0	1	0.6	30	19.1	137	100
B.C.	256	19.5	175	13.3	190	14.4	69	5.2	2	0.2	45	3.4	4	0.3	1	0.1	27	2.1	30	23.5	1315	100
B.C.S.	53	27.5	45	23.3	39	20.2	5	2.6	1	0.5	3	1.6	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	0.5	45	23.3
Campeche	32	21.2	22	14.6	36	23.8	8	5.3	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	1.3	49	32.5	151	100
Coahuila	165	28.5	136	23.5	113	19.6	23	4.0	13	2.2	5	0.9	1	0.2	0	0.0	3	0.5	5	0.9	114	19.7
Cojima	34	31.8	18	16.8	24	22.4	10	9.3	1	0.9	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18	16.8
Chiapas	67	17.2	57	14.6	167	42.8	32	8.2	2	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	2.8	54	13.8
Chihuahua	79	22.7	73	21.0	46	13.2	25	7.2	0	0.0	4	1.1	2	0.6	0	0.0	3	0.9	4	1.1	112	32.2
D.F.	3095	30.8	1442	14.3	1474	14.7	456	4.5	65	0.6	19	0.2	84	0.8	2	0.0	14	0.1	74	0.7	3325	33.1
Durango	51	21.3	49	20.4	54	22.5	8	3.3	2	0.8	3	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0	72	30.0
Guanajuato	102	18.8	91	16.8	131	24.2	41	7.6	7	1.3	1	0.2	2	0.4	0	0.0	2	0.4	7	1.3	158	29.2
Guerrero	272	24.7	219	19.9	318	28.9	60	5.4	10	0.9	6	0.5	4	0.4	0	0.0	13	1.2	11	1.0	189	17.2
Hidalgo	42	12.8	41	12.5	91	27.8	18	5.5	5	1.5	6	1.8	2	0.6	0	0.0	1	0.3	4	1.2	117	35.8
Jalisco	707	17.3	527	12.9	660	16.1	544	13.3	40	1.0	31	0.8	47	1.1	0	0.0	41	1.0	69	1.7	1422	34.8
México	832	18.3	522	11.5	811	17.9	296	6.5	46	1.0	20	0.4	105	2.3	3	0.1	7	0.2	67	1.5	1828	40.3
Michoacán	235	21.1	222	20.0	406	36.5	78	7.0	10	0.9	10	0.9	3	0.3	0	0.0	10	0.9	15	1.3	123	11.1
Morelos	153	18.2	160	19.0	248	29.5	92	11.0	4	0.5	4	0.5	17	2.0	0	0.0	7	0.8	24	2.9	131	15.6
Nayarit	94	21.3	103	23.3	123	27.8	50	11.3	2	0.5	1	0.2	1	0.2	0	0.0	6	1.4	8	1.8	54	12.2
N. Leon	331	34.7	228	23.9	163	17.1	25	2.6	10	1.0	5	0.5	2	0.2	0	0.0	11	1.2	8	0.8	170	17.8
Oaxaca	128	20.3	138	21.9	184	29.3	37	5.9	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.2	3	0.5	8	1.3	127	20.2
Puebla	312	15.1	293	14.1	991	47.8	252	12.2	10	0.5	12	0.6	69	3.3	0	0.0	5	0.2	34	1.6	195	4.6
Querétaro	54	25.8	36	17.2	54	25.8	12	5.7	2	1.0	4	1.9	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	0.5	45	21.5
QROO.	44	31.0	35	24.6	26	18.3	8	5.6	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.5	22	15.5
S. L. Potosí	80	24.5	85	26.0	77	23.5	19	5.8	1	0.3	2	0.6	2	0.6	0	0.0	4	1.2	8	2.4	49	15.0
Sinaloa	103	21.4	110	22.9	89	18.5	36	7.5	3	0.6	7	1.5	1	0.2	0	0.0	3	0.6	11	2.3	118	24.5
Sonora	112	23.9	94	20.1	96	20.5	25	5.3	3	0.6	20	4.3	0	0.0	0	0.0	19	4.1	2	0.4	97	20.7
Tabasco	47	21.1	45	20.2	55	24.7	16	7.2	4	1.8	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	0.4	3	1.3	50	22.4
Tamaulipas	125	19.6	101	15.8	131	20.5	18	2.8	3	0.5	5	0.8	2	0.3	0	0.0	3	0.5	6	0.9	245	38.3
Tlaxcala	32	11.0	29	9.9	139	47.6	24	8.2	4	1.4	1	0.3	5	1.7	0	0.0	0	0.0	9	3.1	49	16.8
Veracruz	324	20.2	268	16.7	340	21.2	44	2.7	5	0.3	3	0.2	4	0.2	1	0.1	3	0.2	121	1.3	592	36.9
Yucatán	270	39.9	200	29.5	91	13.4	18	2.7	5	0.7	3	0.6	1	0.1	0	0.0	4	0.6	9	1.3	75	11.1
Zacatecas	36	18.6	22	11.3	55	28.4	17	8.8	0	0.0	3	1.5	1	0.5	0	0.0	2	1.0	3	1.5	55	28.4
Extranjero	58	22.2	41	15.7	51	19.5	11	4.2	0	0.0	6	2.3	1	0.4	0	0.0	7	2.7	1	0.4	85	32.6
Total	8362	23.4	5658	15.9	7516	21.1	2386	6.7	262	0.7	235	0.7	367	1.0	8	0.0	204	0.6	462	1.3	10231	28.7

3.3 Los modelos epidemiológicos y el SIDA

Hay una marcada diferencia entre el conocimiento de la estructura genética, la función del virus y de la patología inducida por la infección, en relación a los conocimientos sobre la epidemiología y la dinámica de la transmisión del **VIH**. La planeación de la salud pública no ha progresado por incertidumbres acerca de los parámetros epidemiológicos claves, por ejemplo la duración típica de la contagiosidad, la intensidad de la contagiosidad, y de la fracción de los infectados que desarrollaran **SIDA** después de un largo período de tiempo. En la ausencia de tal información, los modelos matemáticos de la dinámica de la transmisión del **VIH** no pueden ser usados en el presente para hacer predicciones precisas de la tendencia futura de la incidencia de **SIDA**. Sin embargo, ellos pueden facilitar la evaluación indirecta de ciertos parámetros epidemiológicos, aclarando que datos son necesarios para poder predecir o hacer predicciones bajo ciertas especificaciones acerca del curso de la infección en individuos y dentro de los patrones de la actividad sexual de poblaciones definidas (o cambios en ellos) (6, 53, 54, 60, 67, 82).

Algunos de los factores epidemiológicos importantes sobre la dinámica del **VIH** están relacionados a la heterogeneidad de la población hospedera. Estas incluyen preferencia sexual (homosexual, bisexual y heterosexual), grado y tipo de actividad sexual (número de parejas, duración de la relación y sexo anal), edad (el grado de actividad sexual puede estar en función del tiempo), uso de drogas intravenosas (compartición de agujas contaminadas), factores socio económicos y factores culturales (diferentes grados de actividad sexual para hombres y mujeres, aceptabilidad y frecuencia del uso de prostitutas etc.) Además hay otros factores epidemiológicos que pueden ser cruciales sobre la dinámica del **VIH**, que incluyen el período de latencia, grandes periodos contagiosos, infectividad variable y un alto porcentaje de asintomáticos (2, 3, 20, 31).

3.3.1 Parámetros epidemiológicos importantes para la dinámica del SIDA

Los parámetros epidemiológicos pueden ayudar a determinar el impacto demográfico y económico de esta epidemia, también a desarrollar planes de intervención científica y socialmente razonables que son aplicables bajo una gran variedad de circunstancias, y para determinar las mejores rutas para su pronta implementación estos son: seroconversión, período de incubación y período infeccioso.

3.3.2 Seroconversión

La detección de anticuerpos específicos hacia antígenos del **VIH**, es de importancia central en la epidemiología del **VIH** y **SIDA**. Una variedad de pruebas serodiagnósticas precisas para anticuerpos contra el **VIH** están ahora disponibles y han sido usadas ampliamente para probar la sangre y sus productos en los bancos de sangre y en muestras de personas que pertenecen a varios grupos de alto riesgo a la infección (24, 50, 59, 66).

Los datos registrados del intervalo de tiempo entre la infección y el punto en el cual los anticuerpos hacia los antígenos del **VIH** pueden ser detectados son limitados hasta el presente. El mayor número de estudios detallados conciernen a pacientes infectados por transfusión o exposición parenteral. El promedio del intervalo entre la infección y la seroconversión es alrededor de 6 a 10 semanas, con un promedio aproximado de 65 días. Sin embargo, diferentes anticuerpos específicos-**VIH** son expresados como resultado de la infección viral y algunos aparecen mas tempranos que otros. Los estudios publicados sugieren que después de la seroconversión el título de anticuerpos continúa aumentando por un mínimo de 7 a 9 meses después de la detección inicial de anticuerpos (2, 3, 5, 80).

3.3.3 El período de incubación del SIDA

Un aspecto crucial de la relación entre la incidencia de la infección por **VIH** y la incidencia de **SIDA** es la distribución de probabilidad del periodo de incubación de la enfermedad, este período es definido como el intervalo de tiempo desde el contagio hasta el diagnóstico de la aparición de los síntomas del **SIDA**, concluyen que el período de incubación es grande y variable, dependiente de la edad y sexo del paciente, y sigue una distribución Weibull. La división de los datos por sexo mostraron que el tiempo de incubación para mujeres es más grande que para hombres (5, 6, 39, 53, 54, 55).

La estimación utilizando algunos modelos sugieren que la media (mediana) del tiempo de incubación para niños es mucho más corto, para los de 2.0 años (1.9 años), que para pacientes mayores. El período de incubación para pacientes mayores de 59 años es menor que para los grupos de 5 - 59 años de edad con medias (y medianas) de 5.5 (5.4) y 8.2 (8.0) años respectivamente. Las diferencias entre la media del período de incubación de niños, adultos, y pacientes mayores, y las diferencias entre mujeres y hombres, están relacionadas con la edad, sexo y por las diferencias en la inmunocompetencia (5, 47, 53, 54).

Sin embargo se sabe que la distribución del tiempo de incubación en pacientes infectados por transfusión sanguínea no es necesariamente igual que para los pacientes que se infectaron por otras rutas, como son relaciones sexuales. Entre más datos se tengan se tendrán mejores estimaciones de los parámetros (5).

El periodo promedio es del orden de 10 años en países desarrollados y quizá un poco menor para las comunidades pobres de los países subdesarrollados.

3.3.4 Período contagioso y de latencia

En el estudio de la dinámica de transmisión de la infección por **VIH** es importante averiguar la relación entre el período de incubación y la enfermedad **SIDA**, y la duración e intensidad del periodo contagioso y del período de incubación. Existen muchos planteamientos diferentes para el estudio de este problema, uno de ellos es el estudio de la pareja sexual susceptible de pacientes infectados con **VIH** (para ambos tipos de relaciones homosexuales o heterosexuales), o personas susceptibles quienes comparten sus agujas con drogadictos **I.V** infectados, es de vital importancia conocer con precisión cuando cada pareja se seroconvierte y, además, adquirir la información sobre la frecuencia y el tipo de actividad sexual entre parejas o de la frecuencia del uso compartido de las agujas entre los drogadictos. El promedio del periodo infeccioso desde la infección hasta desarrollar **SIDA** es aproximadamente 10 años (2, 3, 5, 53, 54, 55, 88).

Una planteamiento alternativo, menos riguroso, es el de suponer que la contagiosidad de una persona infectada es directamente proporcional al conteo cuantitativo de la abundancia viral en el suero de la sangre, secreciones (e.g. semen), o excreciones (e.g. orina o saliva). Si esta suposición es razonable, entonces los cambios de la abundancia viral en los pacientes reflejarán los cambios de la contagiosidad al terminar el largo período de incubación (65).

3.4 Modelos epidemiológicos

Las matemáticas han provisto a la ciencia de herramientas muy adecuadas para describir las relaciones entre los diferentes aspectos de los fenómenos; esta descripción se logra empleando modelos matemáticos. Uno de los campos más fascinantes del conocimiento al cuál los modelos matemáticos han sido aplicados es el de la biología.

Un modelo es un medio de representación de sucesos en términos matemáticos cuantitativos para la manipulación de un proceso o sistema que de otra manera no sería accesible; debido a esto son extremadamente útiles; se aplican a muchas disciplinas, como ingeniería, agricultura medicina etc. En epidemiología se construyen modelos para intentar predecir la ocurrencia, propagación, y de cómo tiene lugar la enfermedad además de qué podría suceder si se adoptaran diversas estrategias de control (21, 70, 87)

Los modelos pueden ser clasificados de una manera general, de acuerdo al método matemático que se utiliza para su desarrollo; estos pueden ser determinísticos o estocásticos.

Los modelos que están basados en la técnica matemática de cálculo diferencial, que considera la tasa de cambio de una variable respecto al tiempo se llaman "modelos determinísticos". Los modelos matemáticos que toman en cuenta aspectos aleatorios de los fenómenos se conocen como "modelos estadísticos" o "modelos estocásticos"; (73, 81).

De este modo se han desarrollado modelos epidemiológicos, algunos de ellos muy precisos, han sido guías muy útiles para escoger las técnicas de control más eficaces, así como para mejorar la comprensión de los ciclos de vida de los agentes infecciosos. Los modelos epidemiológicos se construyen para diversos propósitos; diferentes tipos de modelos resuelven diferentes clases de problemas. Los problemas que contemplan la propagación de una enfermedad pueden ser algo complicados siendo los modelos la unión necesaria entre la teoría y los datos (10, 51, 60, 77).

En muchas ciencias es posible realizar experimentos para obtener información y probar hipótesis, pero en epidemiología no es posible experimentar la difusión de una enfermedad infecciosa en una población humana, ya que no es ético, por lo que algunos datos se obtienen de las epidemias que ocurren naturalmente o de la incidencia natural de las enfermedades endémicas; sin embargo, estos datos resultan ser incompletos debido a que no todos los casos son notificados, y por la carencia de datos precisos la estimación de parámetros es difícil. Es por esto que los modelos matemáticos y las simulaciones computacionales pueden usarse para realizar los experimentos teóricos necesarios, ya que los cálculos pueden ser fácilmente realizados para una variedad de parámetros (5, 7, 20, 30, 37, 51, 60, 89).

Para fines de modelación epidemiológica, los agentes infecciosos se dividen en dos grupos: microparásitos y macroparásitos. Esta división es realizada con base en tamaño, los macroparásitos multicelulares son los (helminthos y artrópodos) los microparásitos son los unicelulares (virus, bacterias y protozoos).

El tamaño "**per se**" no es tan importante como lo es; el que los microparásitos en general tienen la habilidad de reproducirse rápidamente dentro de su hospedero mientras que los macroparásitos no. Por consiguiente todos los hospederos que se infectan con microparásitos pueden ser tratados igualmente. Un camino común para ambas clases de parásitos, es que la transmisión tiene una influencia decisiva sobre la dinámica de la población.

Estas pautas de dinámica diferentes inducen a dos tipos distintos de modelos. Los modelos de densidad: que consideran el número absoluto de agentes infecciosos en cada hospedador y suelen ser aplicados en infecciones por macroparásitos, donde la cantidad de agentes infecciosos puede ser estimada, ya sea en el hospedador o en su entorno. El recuento del número absoluto de microparásitos es imposible debido a su rápido ritmo de reproducción, y por lo tanto no se pueden modelar fácilmente utilizando modelos de densidad; estas se adaptan bien a modelos que consideran la prevalencia o ausencia de la infección en varias cohortes de hospedadores, por ejemplo jóvenes y adultos, inmunes y susceptibles es decir los modelos para infecciones por microparásitos describen la dinámica de los cohortes involucrados en el proceso, a los diferentes cohortes también se les llama compartimentos ^(26, 51, 77, 81).

Se sabe que la dinámica de una población depende de 4 procesos biológicos básicos que determinan como el número de individuos cambia en una población a través del tiempo: nacimientos, muertes, inmigraciones y emigraciones, estos procesos pueden ser representados esquemáticamente utilizando diagramas de flujo como el de la figura 1 ⁽⁵¹⁾.



Figura 1. Diagrama de flujo de un solo compartimento para una población H que considera 4 procesos biológicos: muerte, nacimiento, inmigraciones y emigraciones.

Para ejemplificar la construcción de un modelo se considerará el caso sencillo de un diagrama de flujo de un solo compartimento y únicamente la disminución por muerte de la población H figura 2.

El modelo se desarrolla trasladando el diagrama de flujo dentro de una serie de ecuaciones matemáticas que expresen la dinámica de la población.

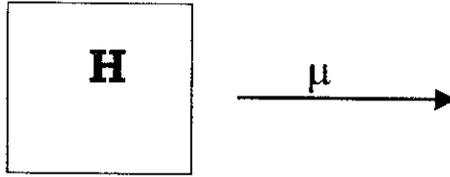


Figura 2 Diagrama de flujo de un solo compartimento para una población H, donde únicamente considera a μ que es la tasa "per cápita" de muerte de la población H.

$$dH/dt = -\mu H \dots\dots\dots (1)$$

El modelo que corresponde a la figura 2 es descrito por la ecuación diferencial (1). La palabra diferencial se refiere a la pendiente (dH/dt) o tasa de cambio. La solución de la ecuación diferencial (1) es:

$$H_t = H_0 e^{-\mu t} \dots\dots\dots (2)$$

Donde H_t es el número de individuos a un tiempo t y H_0 es el número de individuos a un período inicial ($t=0$). Esta ecuación informa del número de individuos vivos a cualquier tiempo (t).

No olvidemos que μ es dH/dt entre H , es decir μ es la tasa de cambio per cápita respecto al tiempo de la densidad de individuos. Note que la tasa de cambio per cápita (dH/dt) H es siempre una constante.

Dado que en un proceso real la tasa de muerte no es constante, si deseamos que el modelo sea más real debe considerar esta situación; se sabe que generalmente la tasa de muerte para un individuo es mayor para los individuos viejos que para los jóvenes (edad-dependiente) en poblaciones con densidad grande.

mortalidad edad dependiente que puede ser descrita por

$$\mu = a e^{-bt} \dots\dots\dots (4)$$

donde a , es la tasa de muerte de los individuos recién nacidos y b es una constante que indica que tan rápido μ aumenta con la edad del individuo, sustituyendo el valor de μ de la ecuación (4) en la ecuación (1), obtenemos:

$$dH/dt = ae^{-bt}H \dots\dots\dots(5)$$

que es el modelo para la dinámica de la población **H** con una tasa de muerte edad-dependiente, ahora esta descrito por la ecuación diferencial (5).

Así muchos procesos que producen una disminución de individuos pueden ser modelados de la misma forma que mortalidad, esto es, si más factores afectaran a un proceso biológico en estudio el procedimiento anterior se aplicará sucesivamente, esto va haciendo al modelo más realista pero con mayores complicaciones para su interpretación (51).

De forma similar el procedimiento anterior es utilizado en epidemiología para construir modelos para microparásitos y macroparásitos; únicamente para nuestros fines, describiremos de manera general modelos básicos de microparásitos (25).

Existen tres modelos epidemiológicos determinísticos básicos para las enfermedades infecciosas que se difunden en una población por el contacto directo de persona-persona (modelo SIS, SIR, SIRS). (33, 51).

Para la construcción de los modelos básicos, la población es fraccionada en clases las cuales cambian con el tiempo **t**. La clase susceptible está formada por los individuos que pueden poseer la enfermedad pero que no están infectados se denota como **X(t)**. La clase infectiva esta formada por los individuos que están infectados y por lo tanto transmiten la enfermedad a otro individuo esta la denotaremos como **Y(t)**. La clase de recuperados esta formada por los individuos que sufrieron la enfermedad y se recuperaron **Z(t)** (6, 11, 33, 51).

3.4.1 Supuestos para los modelos epidemiológicos para microparásitos

Los modelos epidemiológicos en general tienen los siguientes supuestos.
 1.- La población tiene un tamaño **N** suficientemente grande para que el tamaño de cada clase puede ser considerada como una variable continua. Si el modelo incluye dinámica vital, se llama modelo endémico y supone a la población constante, es decir que las tasas de nacimientos y muertes son iguales, también se supone que todos los nacidos son susceptibles a la infección. Los individuos son eliminados por muerte de cada clase a una tasa proporcional al tamaño de la clase y esta dada por la constante μ la cual es llamada la tasa de eliminación por muerte. Esta corresponde un tiempo de vida promedio de $1/\mu$.

2.- La población esta homogéneamente mezclada. La tasa de contacto diario λ es el número promedio de contactos exitosos de un infectado por día. Un contacto exitoso de un infectado es una interacción en la cual produce la infección de otro si el individuo es susceptible. Así el número promedio de susceptibles infectados por día por un infectado es λS , y el número promedio de susceptibles infectados por la clase infectiva con tamaño N_1 por día es $\lambda X_1 Y$, La tasa diaria de contacto λ es constante. El tipo de contacto directo e indirecto exitoso-adequado para la transmisión depende de la enfermedad específica. El número de casos por día $\lambda X_1 Y$, el cual es llamado la incidencia.

3.- Los individuos recuperados y que son removidos de la clase infectiva a una tasa constante γ , llamada la tasa diaria de remoción de recuperados. El período latente (esto es definido como el período entre el tiempo de exposición y el tiempo en que inicia la contagiosidad) es cero. De esta manera la proporción el período promedio de contagiosidad es $1/\gamma$.

La tasa de eliminación de la clase infectiva por muerte y recuperación es $\gamma + \mu$ así que el ajuste por muerte del período promedio infectivo es $1/(\gamma + \mu)$. Por lo que el número promedio de contactos adecuados (para ambos susceptibles y otros) de un infectivo durante el período infeccioso es $\sigma = \lambda/(\gamma + \mu)$, el cual es llamado el número de contactos también llamada tasa básica reproductiva ^(32, 51).

3.4.2 Modelo SIS

Los modelos (SIS) para la difusión de agentes infecciosos para microparásitos son diseñados para las enfermedades que no confieren inmunidad, los individuos del compartimento (X) migran hacia el grupo de infectados (Y). Es llamado modelo SIS puesto que los individuos regresan a la clase susceptibles cuando ellos se recuperan de la infección. El cambio del número de individuos susceptibles e infectados en la población esta dado por el sistema de ecuaciones (6 y 7). Se considera que los susceptibles se contagiarán cuando estén en contacto con los infectados. Es claro que la probabilidad de que cualquier individuo llegue a ser infectado aumenta con el número de hospederos infectados, con los que los individuos pueden entrar en contacto. La tasa instantánea per cápita de cambio del número de hospederos susceptibles (dX/dtX) es llamada la "fuerza de la infección" (la epidemiología clásica llama a esta cantidad "incidencia" de la enfermedad) Puesto que el valor parece ser directamente proporcional al número de hospederos infectados (Y) ^(5, 6, 10, 23, 33, 45, 51, 54, 70, 85).

El diagrama de compartimentos para un modelo SIS esta dado por la Figura 3. Este incluye los nacimientos y muertes naturales (dinámica vital), pero se obtienen similares soluciones cuando no se incluye dinámica vital.

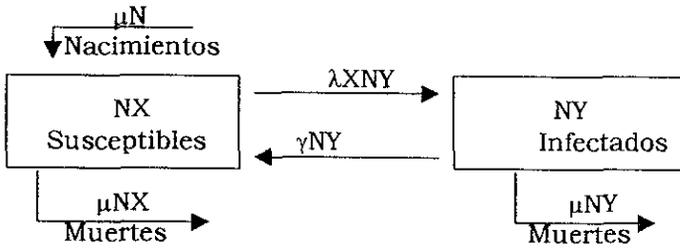


Figura 3 Diagrama de flujo de dos compartimentos para un modelo SIS con dinámica vital.

El modelo **SIS** se formula en términos del tamaño de clases:

$$(NX(t))' = -\lambda XNY + \gamma NY + \mu N - \mu NX \dots\dots\dots(6)$$

$$(NY(t))' = \lambda XNY - \gamma NY - \mu NY \dots\dots\dots(7)$$

$$NX(0) = NX_0 > 0, NY(0) = NY_0 > 0, NX(t) + NY(t) = N$$

Donde λ es una constante positiva y las primas denotan derivadas con respecto al tiempo t . Si cada ecuación es dividida por la constante N tamaño de población, entonces tenemos en términos de fracciones en las clases es:

$$X'(t) = -\lambda IX + \gamma Y + \mu - \mu X$$

$$Y'(t) = \lambda YX - \gamma Y - \mu Y$$

$$X(0) = X_0 > 0, Y(0) = Y_0 > 0, X(t) + Y(t) = 1.$$

Este modelo es apropiado para algunos agentes bacterianos patógenos como gonorrea, meningitis y estreptococo. Todos los parámetros son no negativos y solo las soluciones no negativas son consideradas puesto que las soluciones negativas no tienen sentido epidemiológico (5, 6, 10, 23, 33, 45, 51, 54, 70, 87).

3.4.3 Modelo SIR sin dinámica vital

Los modelos epidemiológicos (“**SIR**”) para microparásitos, dividen a la población hospedera en tres clases: susceptibles, infectados y hospederos resistentes. Estos modelos fueron desarrollados por **Bernoulli** en (1960)⁽⁵¹⁾.

Este modelo se plantean cuando una enfermedad confiere inmunidad permanente. Cuando una enfermedad **SIR** avanza a través de la población en tiempo relativamente corto (menos de un año), entonces la enfermedad es llamada epidémica; la figura 4 muestra un diagrama de flujo para un modelo **SIR**. Puesto

que la epidemia ocurre relativamente rápido, el modelo no incluye nacimientos y muertes (dinámica vital). Las epidemias comunes de enfermedades como son la influenza, rubéola y sarampión. El diagrama compartimento para este modelo es:

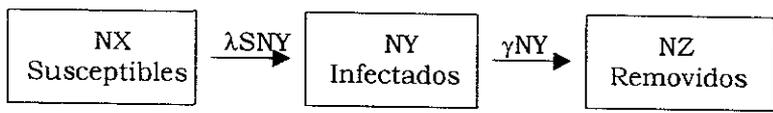


Figura 4 Diagrama de flujo de tres compartimentos para un modelo SIR sin dinámica vital.

El problema del valor inicial del modelo es dado para el modelo **SIR**, sin dinámica vital es:

$$\begin{aligned}
 (NX(t))' &= -\lambda XYN \\
 (NY(t))' &= \lambda XYN - \gamma NY \\
 (NZ(t))' &= \gamma NY \\
 NX(0) &= NX_0 > 0, NY(0) = NY_0 > 0, NZ(0) = NZ_0 > 0 \\
 NX(t) + NY(t) + NZ(t) &= N
 \end{aligned}$$

Donde λ y γ son constantes positivas.

Si cada ecuación es dividida por la constante tamaño de población **N**, entonces el problema del valor inicial para las fracciones **X(t)** y **Y(t)** es:

$$\begin{aligned}
 X'(t) &= -\lambda XY \\
 Y'(t) &= \lambda XY - \gamma Y \\
 X(0) &= X_0 > 0, Y(0) = Y_0 > 0.
 \end{aligned}$$

Puesto que **Z(t)** puede siempre ser base desde **X(t)** y **Y(t)** usando **Z(t) = 1 - X(t) - Y(t)**, esto es suficiente considerar que el **IPV** en la fase **SI** es fase plana (5, 6, 10, 23, 33, 45, 51, 54, 70, 87).

3.4.4 Modelo SIR con dinámica vital

Un modelo epidemiológico es considerado, pero existen modelos las enfermedades comportamiento en la población por un período de tiempo mas largo. Una enfermedad es llamada endémica si esta se presenta en una población por mas de 10 a 20 años. Dado el gran período de tiempo involucrado, un modelo para una enfermedad endémica puede incluir nacimientos y muertes naturales en cada clase. El diagrama del compartimento del modelo **SIR** con dinámica vital es descrito por la figura 5:

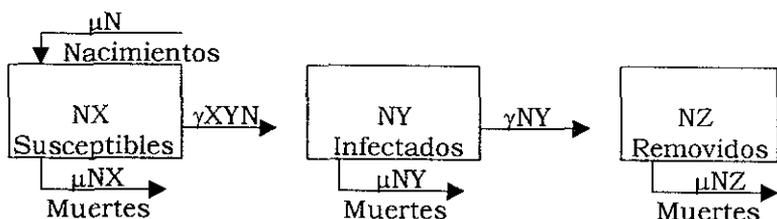


Figura 5 Diagrama de flujo de tres compartimentos para un modelo SIR con dinámica vital.

El valor inicial del problema para el modelo **SIR** con dinámica vital es

$$\begin{aligned} (NX(t))' &= -\lambda XYN + \mu N - \mu NX \\ (NY(t))' &= \lambda XYN - \gamma NY - \mu NY \\ (NZ(t))' &= \gamma NY - \mu NZ \\ NX(0) &= NX_0 > 0, NY(0) = NY_0 > 0, NZ(0) = NZ_0 > 0 \\ NS(t) + NI(t) + NR(t) &= N \end{aligned}$$

Donde las tasas constantes de λ , la constante de removimiento γ y la tasa de muerte constante μ son constantes positivas (5, 6, 10, 22, 32, 44, 50, 53, 69, 84).

Si cada ecuación es dividida por N , el problema del valor inicial en términos de $X(t)$ y $Y(t)$ es

$$\begin{aligned} X'(t) &= -\lambda XY + \mu - \mu X \\ Y'(t) &= \lambda XY - \gamma Y - \mu Y \\ X(0) &= X_0 > 0, Y(0) = Y_0 > 0. \end{aligned}$$

3.4.5 Aplicaciones y limitaciones de la modelación epidemiológica

Aplicaciones de la modelación epidemiológica

- 1.- El comportamiento preciso de los modelos matemáticos puede ser analizado usando métodos matemáticos o por simulaciones computacionales.
- 2.- La modelación permite la exploración del efecto de las diferentes suposiciones y formulaciones.
- 3.- La modelación provee conceptos como el umbral de población, el número reproductivo etc.

- 4.- La modelación es una herramienta experimental para probar teorías y evaluar cuantitativamente las conjeturas.
- 5.- Pueden construirse modelos con apropiada complejidad para responder cuestiones específicas.
- 6.- La modelación puede ser usada para estimar los parámetros claves por medio de datos apropiados.
- 7.- Los modelos proveen de estructuras para la organización, coalescencia y pruebas cruzadas de diversas piezas de información.
- 8.- Los modelos pueden ser utilizados para comparar diferentes enfermedades a diferentes tiempos o en diferentes poblaciones.
- 9.- Los modelos pueden ser usados para la evaluación teórica, comparando u optimizando la detección, prevención, terapia y programas de control.
- 10.- Los modelos pueden ser utilizados para evaluar la sensibilidad a los cambios en los valores de los parámetros.
- 11.- La modelación puede sugerir los datos cruciales que es necesario recopilar.
- 12.- La modelación puede contribuir para la designación y el análisis de encuestas epidemiológicas.
- 13.- Los modelos pueden ser utilizados para identificar la tendencia, hacer pronósticos generales, o estimar las incertidumbres en las predicciones.
- 14.- La validez y robustez de los resultados de la modelación puede ser evaluada por el uso de rangos de valores en los parámetros para muchos modelos diferentes.

Tres limitaciones de la modelación epidemiológica

- 1.- Un modelo epidemiológico no es la realidad; estos son una simplificación extrema de la realidad.
- 2.- Los modelos determinísticos no reflejan el papel de la oportunidad en la difusión de una enfermedad y no proveen los intervalos de confianza de los resultados.
- 3.- Los modelos estocásticos incorporan la oportunidad, pero son generalmente más difíciles de analizar que los modelos determinísticos.

Capitulo 4

4 Modelos epidemiológicos del SIDA

La incertidumbre del número de infectados por **VIH** en el pasado y presente; así como también de la tasa de infección y la futura incidencia de **SIDA** han dado origen a varios métodos matemáticos para cuantificar la magnitud de la epidemia de **SIDA** y pronosticar el curso de la epidemia de **SIDA** (8, 15, 71).

Existe una variedad de modelos matemáticos de distinta complejidad que han sido desarrollados para obtener estimados confiables de la epidemia del **VIH/SIDA**. La mayoría de estos modelos requieren de una estimación de la prevalencia del **VIH** y/o de datos detallados de la historia natural de la enfermedad; todos estos datos poseen características inherentes para cada país y para región (49, 31, 41).

Uno de los métodos desarrollados, es la simple extrapolación de un modelo estadístico ajustado a las curvas de incidencia de **SIDA**. Las curvas normalmente utilizadas son la exponencial (para las fases tempranas de la epidemia), la exponencial con un término cuadrático, la logística y la logística lineal. Este método tiene dos limitaciones serias. Primero las estimaciones dependen crucialmente de la función matemática utilizada como base para la extrapolación. Segundo las extrapolaciones producen proyecciones sólo de casos de **SIDA** y no de la prevalencia del **VIH** o de la incidencia. Aunque la incidencia de **SIDA** son de los datos más seguros del monitoreo de la epidemia, esta sujeta a varias incertidumbres, como son el retardo de casos reportados y de casos no reportados (8, 15, 74).

Otro método, utiliza los principios de la teoría epidémica para desarrollar modelos matemáticos que describen la difusión de la infección del **VIH**. Este método asume que existe un mezclado homogéneo entre y dentro de los grupos de riesgo hacia la infección del **VIH**; este método estima los parámetros claves de transmisión de la infección del **VIH** por contacto sexual, o por transfusión de sangre de un individuo infectado, algunos de esos parámetros pueden ser el periodo de incubación, prevalencia del **VIH** en el inicio y otros. Se han realizado considerables progresos en el desarrollo de las ecuaciones de los modelos sobre la difusión de la transmisión del **VIH**, las estimaciones cuantitativas de las tasas de infección basadas en este método han dado resultados. (8, 15).

El último método, popularmente llamado retrocálculo, se basa en la distribución de tiempos entre la infección por **VIH** y el diagnóstico de **SIDA** (periodo de incubación) para reconstruir tasas previas de la infección por **VIH** (la curva de la infección), a partir del número notificado de casos de **SIDA** (8, 73). Las incertidumbres de este método aumentan debido a la limitada información acerca del periodo de incubación, además los efectos de la terapia alteran el periodo de

incubación (alargándolo), también por errores de datos de la incidencia de **SIDA**. Los métodos de retrocálculo son atractivos porque se requieren pocas suposiciones acerca de la forma de la curva de la infección y solo requieren datos de la incidencia del **SIDA** y una estimación del periodo de incubación (8, 15, 49).

Desafortunadamente, el uso de métodos de proyecciones más robustos requiere de suposiciones acerca de la distribución del periodo de incubación y/o de la incidencia de **VIH**. Los datos referentes a estas dos funciones son generalmente inexistentes en los países en subdesarrollo para la mayoría de las categorías de transmisión. Así, no debe sorprender el reporte de distintos estimados estadísticos de parámetros epidemiológicos relevantes, tales como el tamaño total de la epidemia, periodo de doblamiento, la tasa intrínseca reproductiva o la esperanza de vida de los casos de **SIDA** (8, 15, 49).

De la gran variedad de métodos para realizar modelos en el presente trabajo, se eligieron los modelos determinísticos ya que a través de un modelo sencillo describe bien la dinámica de la difusión del **VIH** a corto y largo plazo, además este tipo de modelos se les puede ir agregando más parámetros y así llegar a modelos más completos y más realistas. Por otra parte este tipo de modelos determinísticos, se han desarrollado más ampliamente.

Estos modelos son herramientas estratégicas para formalizar el entendimiento de las interacciones del parásito hospedero de una manera general.

4.1 Parámetros básicos epidemiológicos de la infección del VIH

La difusión de la infección del **VIH** potencial para una epidemia, y por lo tanto de **SIDA**, dentro de grupos específicos de riesgo depende de los parámetros epidemiológicos básicos de transmisión , βcD .

4.1.1 La tasa básica reproductiva de la infección del VIH

La difusión de la infección del **VIH** dentro de una población en riesgo depende de la magnitud de la tasa básica reproductiva, R_0 , que mide el número de nuevas infecciones, producidas en promedio, por un individuo infectado en los estados iniciales de la epidemia cuando todos los individuos de la población son susceptibles. Es importante realizar estimaciones del parámetro R_0 , puesto que la magnitud de este determina el grado y la rapidez con que con la infección se difunde en una población virgen. La tasa básica reproductiva para el **VIH** esta definida por la ecuación (4.1); donde β es la probabilidad de contraer la infección a partir de una pareja sexual infectada; c , es el número promedio de parejas sexuales por unidad de tiempo; D , la duración promedio de infecciosidad de una persona infectada (2, 3, 6, 7, 20, 31, 43, 51, 52, 53, 54).

$$R_0 = \beta cD. \dots\dots\dots(4.1)$$

Para que ocurra una epidemia, **R₀** debe ser mayor de la unidad esto es **R₀ > 1**. Las cantidades de cada uno de los componentes determinan la magnitud de **R₀**. Los datos epidemiológicos sugieren que cada componente es altamente variable entre individuos y en el tiempo; por lo que la magnitud de **R₀** cambia de grupo en grupo y de población en población. La cantidad **R₀** simplemente ayuda a centrar la atención en las mediciones necesarias, para tener una idea de la forma como se difunde la infección de la infección (6, 7, 20, 33, 51, 52, 53, 54).

4.1.2 La probabilidad de transmisión (el parámetro β)

En la ecuación (4.1), el parámetro β, esta definido como la probabilidad promedio que un individuo infectado infecte a su pareja susceptible. Sin embargo la magnitud de β, esta caracterizada por un alto grado de variabilidad; dado que en una relación sexual, el número de actos sexuales por unidad de tiempo hace que la transmisión varíe ampliamente entre los individuos, por lo que el parámetro de transmisión debe considerar ese factor. Dos suposiciones extremas pueden ser usadas; una de ellas es que haya, en promedio, una probabilidad de transmisión constante δ, por acto sexual para un tipo dado y que este componente de probabilidad es independiente y aleatorio. La otra es suponer que la probabilidad de transmisión sea, en promedio, constante para todos los tipos de relaciones, esto parece ser menos probable (3, 6, 7, 20, 31, 44, 51, 53, 54, 79).

4.1.3 La tasa promedio de cambio de pareja sexual (parámetro c “actividad sexual”)

Los modelos sencillos de la dinámica de transmisión del **VIH**, basados en la suposición de que se tiene un mezclado homogéneo; sugieren que la tasa efectiva del cambio de pareja , **c**, sea definido como la media **m**, más la varianza entre la media (**m+ σ²/m**). Donde m es la tasa media del cambio de pareja por unidad de tiempo; σ² es la varianza de la distribución de la adquisición de pareja, es decir es el número promedio de nuevas parejas sexuales adquiridas por unidad de tiempo. Los infectados producen en promedio nuevas infecciones a una tasa β(**m+σ²/m**) por un tiempo de duración **D** sustituyendo en la ecuación (4.1) se tiene

$$R_0 = \beta\left(\frac{m + \sigma^2}{m}\right)D\dots\dots(4.2)$$

Este resultado demuestra que la magnitud de la variabilidad (σ²) tiene un efecto significativo sobre la magnitud del valor de los sucesos reproductivos. La alta variabilidad (con otros parámetros constantes) aumentan los sucesos de

transmisión, puesto que aquellos con altas tasas de cambio de pareja sexual son los que tienen la probabilidad más alta de adquirir y de transmitir la infección. Además el núcleo de la población más activo sexualmente de la población tiene un mayor impacto sobre la tasa inicial a la que la epidemia crece y sobre la persistencia de la infección dentro de la comunidad (2, 3, 6, 7, 20, 31, 51, 53, 54, 76).

La definición anterior ha omitido muchos detalles, particularmente los concernientes con el modelo de mezclas entre las clases activas sexualmente (estratificados en base a la tasa de cambio de pareja sexual). Sin embargo si el coeficiente de transmisión es definido como la probabilidad de transmisión por pareja por unidad de tiempo, entonces el dato más importante de la conducta sexual es la tasa del cambio de pareja sexual dentro de la población. Las tasas de cambio de pareja sexual dependen mucho de la demografía (e.g., edad y sexo) y factores sociales. Además sus magnitudes están probablemente vinculadas con otras variables de conducta, como son el número de actos sexuales por unidad de tiempo; y del tipo de contacto (e.g., frecuencia y tipo de sexo: oral, anal, etc.) (44, 53, 54, 76).

4.1.4 El período infeccioso, **D**

La contagiosidad de una persona infectada esta también sujeta a una gran variación, con respecto a la duración y a la intensidad. Para el **VIH**, por ejemplo, la evidencia general sugiere que el periodo de incubación del **VIH** es muy grande (en promedio de alrededor de 8 a 10 años en adultos); existen dos grandes picos de infecciosidad, uno después del contagio y otro poco antes de que el paciente desarrolle los síntomas de la enfermedad (complejo relacionado a **SIDA** o **SIDA**). Si dividimos la duración de la contagiosidad, **D**, en tres fases denotando en la primera fase una alta contagiosidad (de duración **t₁** con un coeficiente de transmisión β_1), una segunda fase, más grande, pero de poca contagiosidad (de duración **t₂** con un coeficiente β_2) y una tercera fase de alta contagiosidad (de duración **t₃** con un coeficiente β_3), entonces la tasa reproductiva básica, **R₀**, cambia a:

$$R_0 = \left(\frac{m + \sigma^2}{m} \right) (\beta_1 t_1 + \beta_2 t_2 + \beta_3 t_3) \dots \dots \dots (4.3)$$

donde **D = t₁ + t₂ + t₃**, y β_1 y $\beta_2 > \beta_3$. La determinación de la contagiosidad se puede complicar si consideramos el hecho de que el periodo de incubación varia ampliamente entre los individuos y la magnitud de duración de cada fase contagiosa también varia (2, 3, 6, 7, 20, 31, 51, 53, 54).

4.2 Modelo básico para la dinámica de transmisión del VIH en una población homogénea (sin dinámica vital)

Este primer modelo que se describe aquí es demasiado sencillo pero describe lo esencial sobre la dinámica de transmisión del **VIH**; además este modelo se ha usado como base para otros modelos más complejos y realistas.

El modelo supone una población homogénea, esto significa que todos los individuos en promedio tienen las mismas características epidemiológicas y que la población total $\mathbf{N(t)}$ es constante a un tiempo \mathbf{t} . La población es dividida en tres grupos principales, denotando como \mathbf{X} al grupo de susceptibles, como \mathbf{Y} al grupo de infectados y por \mathbf{Z} al grupo de enfermos de **SIDA** como se muestra en la figura 6; entonces el tamaño de la población total esta dado por $\mathbf{N = X + Y + Z}$. Una característica en este tipo de modelo es que las muertes debido a **SIDA** y a otras causas son ignoradas así como también el ingreso de nuevos susceptibles, esto es, la población se considera cerrada de acuerdo a las escalas de tiempo de la epidemia (7, 48, 54).

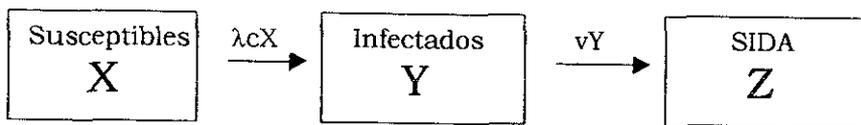


Figura 6 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población homogénea sin dinámica vital.

El conjunto de ecuaciones que describen la dinámica de transmisión el VIH en la población es:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda cX \quad \dots \dots (4.4)$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda cX - vY \quad \dots \dots (4.5)$$

$$\frac{dZ}{dt} = pvY \quad \dots \dots (4.6)$$

donde "c" es el número promedio de compañeros sexuales por unidad de tiempo y λ también llamada la "fuerza de la infección", y está definida como la probabilidad de adquirir la infección por unidad de tiempo de una pareja elegida al azar, λ es proporcional a la probabilidad de transmisión β y a la probabilidad de que un compañero dado esté infectado, esto es $\frac{Y}{N}$

$$\lambda = (\beta) \frac{Y}{N} \quad \dots \dots (4.7)$$

La clase de infectados se mueve con una tasa $\nu=1/D$ y p es la fracción de infectados que desarrolla **SIDA**. A continuación se describen algunas soluciones analíticas de este modelo con los que se obtienen relaciones interesantes entre los parámetros claves.

En la etapa inicial de la epidemia el número de susceptibles es aproximadamente igual a N , esto es $X \approx N$, sustituyendo la ecuación (4.7) en la ecuación (4.5) queda:

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= \lambda c X - \nu Y \\ \frac{dY}{dt} &= \beta \frac{Y}{N} c N - \nu Y \Rightarrow \\ \frac{dY}{dt} &= \beta c Y - \nu Y \Rightarrow \\ \frac{dY}{dt} &= (\beta c - \nu) Y \end{aligned}$$

$$\frac{dY}{dt} \approx (\beta c - \nu) Y \dots\dots\dots(4.8)$$

Resolviendo la ecuación (4.8)

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= (\beta c - \nu) Y \Rightarrow \\ \frac{dY}{Y} &= (\beta c - \nu) dt \\ \int \frac{dY}{Y} &= \int (\beta c - \nu) dt \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \ln Y &= (\beta c - \nu) \int dt \\ \ln Y &= (\beta c - \nu) t + C \\ Y &= C e^{(\beta c - \nu) t} \end{aligned}$$

Sustituyendo las condiciones iniciales en $t = 0$, $Y = Y_0$ y $c = Y_0$; se tiene:

$$Y(t) = Y_0 e^{(\beta c - \nu) t} \dots\dots\dots(4.9)$$

De la ecuación (4.9) puede obtenerse la ecuación para el tiempo de duplicación del número de infectados ($t_d \approx (0.7)D/(\beta c - 1)$) de la siguiente manera:

$$2Y(0) = Y(0)e^{(\beta c - \nu)t} \Rightarrow$$

$$\frac{2Y(0)}{Y(0)} = e^{(\beta c - \nu)t} \Rightarrow$$

$$2 = e^{(\beta c - \nu)t}$$

$$\ln 2 = (\beta c - \nu)t$$

$$t_d = \frac{\ln 2}{\beta c - \nu} = \frac{\ln 2}{\beta c - \frac{1}{D}} = \frac{\ln 2}{\frac{\beta c D - 1}{D}} = \frac{\ln 2 D}{\beta c D - 1} = \frac{\ln 2 D}{R_0 - 1}$$

El tiempo de duplicación inicial, t_d , ya sea para la infección o para casos de **SIDA**, es aproximadamente:

$$t_d = \frac{\ln 2 D}{R_0 - 1} \dots\dots\dots(4.10)$$

Esta ecuación (4.10) también puede expresarse como:

$$t_d = \frac{\ln 2}{\beta C - \frac{1}{D}} \dots\dots\dots(4.11)$$

Aproximadamente cada infección produce ($1/R_0$) infecciones en el tiempo D , tal que el tiempo de duplicación es $D/(1/R_0)$. Los estimados de t_d fluctúan en forma consistente alrededor de 8 a 11 meses para casos en los Estados Unidos e Inglaterra. Esto sugiere que:

$$R_0 = 1 + D \dots\dots\dots(4.12)$$

Por lo que D es de 4 ó 5 años, el valor umbral de la epidemia es de $R_0 = 5$ ó 6 compañeros sexuales por unidad de tiempo. Nótese también que, una vez que empieza la epidemia, ésta alcanzará su pico en unos cuantos períodos de duplicación, dado que por los procesos estocásticos exponenciales no pueden durar mucho tiempo. Específicamente, el tiempo necesario para alcanzar la incidencia pico o máxima es a los más:

$$T_d = \frac{\text{tamaño de la población (P)}}{\text{número inicial de casos de SIDA}}$$

De esta manera, si el factor entre paréntesis es del orden de 10^4 a 10^5 , obtendremos aproximadamente 10 duplicaciones, que corresponden alrededor de 10 años.

La fracción eventualmente infectada de una población cerrada es aquella que ha experimentado la infección cuando ya se ha terminado la epidemia. Esta fracción denotada por **I** se obtiene mediante la adición de las ecuaciones (4.4) y (4.5).

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= -\nu Y \\ \int_0^\infty \left(\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} \right) dt &= -\nu \int_0^\infty Y(t) dt \\ X(t) \Big|_0^\infty + Y(t) \Big|_0^\infty &= -\nu \int_0^\infty Y(t) dt \end{aligned}$$

Ya que en el límite cuando $t \rightarrow \infty$, $\mathbf{Y/N} \rightarrow \mathbf{0}$ y $\mathbf{X/N} \rightarrow \mathbf{1-I}$ $\mathbf{X} \rightarrow \mathbf{(1-I)}$

$$\begin{aligned} N(1-I) - N &= -\nu \int_0^\infty Y(t) dt \\ -NI &= -\nu \int_0^\infty Y(t) dt \\ NI &= \nu \int_0^\infty Y(t) dt \end{aligned}$$

$$NI = \nu \int_0^\infty Y(t) dt \dots \dots (4.10)$$

Pero la ecuación (4.4) junto con la ecuación (4.7) dá:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{\beta c Y}{N}$$

$$\int_0^{\infty} \frac{dX}{X} = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y dt$$

$$\ln X \Big|_0^{\infty} = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln X(\infty) - \ln X(0) = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln N(1-I) - \ln N = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln N + \ln(1-I) - \ln N = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln(1-I) = \frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln(1-I) = -\left(\frac{\beta c}{N}\right) \int_0^{\infty} Y(t) dt \dots \dots (4.11)$$

Resolviendo la integral sobre **Y** entre las ecuaciones (4.10) y (4.11) se obtiene la ecuación (**I = 1 - e^{-Iτ₀}**) para **I** en términos de **R₀ = βc/v**.

$$NI = v \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\ln(1-I) = -\frac{\beta c}{N} \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

despejando e igualando ambas ecuaciones:

$$\frac{NI}{v} = \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\frac{\ln(1-I)}{\frac{\beta c}{N}} = \int_0^{\infty} Y(t) dt$$

$$\frac{NI}{v} = \frac{\ln(1-I)}{-\frac{\beta c}{N}} \Rightarrow$$

$$-\frac{NI}{v} \left(\frac{\beta c}{N} \right) = \ln(1-I) \Rightarrow$$

$$-\frac{I\beta c}{v} = \ln(1-I)$$

Aplicando logaritmo a ambos lados se tiene:

$$e^{-\frac{I\beta c}{v}} = 1 - I \Rightarrow$$

$$I = 1 - e^{-\frac{I\beta c}{v}}$$

$$\text{Si } \dots R_0 = \frac{\beta c}{v} \Rightarrow \therefore I = 1 - e^{-IR_0}$$

Finalmente, se puede obtener una relación para la incidencia máxima o pico máximo considerando el valor estacionario de $\frac{dY}{dt} = 0$, esto da:

$$\lambda cX - vY = 0 \Rightarrow$$

$$\lambda cX = vY$$

$$\frac{\beta Y}{N} cX =$$

$$\text{sustituyendo } \lambda = \beta \frac{Y}{N} \text{ y } v = \frac{1}{D}$$

$$\frac{\beta Y}{N} cX = \frac{Y}{D}$$

$$\frac{\beta Y c X D}{Y} = N$$

$$\beta c D X = N$$

$$R_0 X = N$$

la ecuación $(I_p = (p/D) (1 - (1 + \ln R_0 / R_0)))$ sirve para obtener el valor pico de vY obtenida observando que Y es estacionario cuando $\lambda \mathbf{CX} = v\mathbf{Y}$; esto es, cuando $R_0 \mathbf{X} = \mathbf{N}$. Se puede relacionar $\mathbf{Y}(t)$ con $\mathbf{X}(t)$ dividiendo la ecuación (4.4) entre la ecuación (4.5) para obtener:

$$\frac{dY}{dX} = \frac{dY}{dX} = \frac{\lambda cX - vY}{-\lambda cX} \Rightarrow$$

$$\frac{dY}{dX} = \frac{\lambda cX}{-\lambda cX} + \frac{-vY}{-\lambda cX}$$

$$\frac{dY}{dX} = -1 + \frac{vY}{\lambda cX} \Rightarrow$$

$$\frac{dY}{dX} = -1 + \frac{vY}{\frac{\beta Y c X}{N}} \Rightarrow$$

$$\frac{dY}{dX} = -1 + (vN/\beta cX) \dots\dots\dots(4.12)$$

integrando de $t = 0$ a $t = t$ se obtiene:

$$\int_0^t dY = \int_0^t -1 + \left(\frac{vN}{\beta cX} \right) dX \Rightarrow$$

$$Y(t) = -X + \frac{vN}{\beta c} \ln X \Big|_0^t$$

en $t=0$ $X=N$

$$Y(t) = N - X(t) + \frac{vN}{\beta c} \left[\ln \frac{X(t)}{N} \right]$$

$$Y(t) = N - X(t) + \frac{N}{Ro} \ln \frac{X(t)}{N}$$

$$Y(t) = N - X(t) + (N/Ro) \ln (X/N) \dots\dots\dots(4.13)$$

Sustituyendo el valor $X/N = 1/Ro$ para obtener la I_{max} de la $Y(t)$ se tiene:

$$\frac{Y(t)}{N} = 1 - \frac{X}{N} + \frac{1}{Ro} \ln \frac{1}{Ro} = 1 - \frac{1}{Ro} \left(1 - \ln \frac{1}{Ro} \right) = 1 - \frac{1}{Ro} (1 + \ln Ro)$$

$$I_{max} = (Y/N)_{max} = 1 - [1 + \ln Ro] Ro \dots\dots\dots(4.14)$$

Este término apoya la afirmación de que esencialmente todos están infectados cuando la epidemia está en la cúspide, dado un Ro no cercano a la unidad^(3, 5, 6, 10, 42, 54).

4.3 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población homogénea (con dinámica vital)

En este caso se propone un modelo muy sencillo de dos ecuaciones diferenciales, a diferencia del modelo anterior (4.2) este incluye reclutamiento de nuevos susceptibles y pérdida por muerte (dinámica vital). Sea una población donde el número total de individuos es $N(t)$ a un tiempo t . Esta población únicamente puede estar formada por hombres homosexuales, o heterosexuales o para cualquier otro grupo dado, (se asume que las tasas de transmisión son iguales ya sea de hombre a mujer o de mujer a hombre, de manera que el modelo planteado posee una estructura de modelo de un sexo). La población es dividida en susceptibles $X(t)$, e infectados $Y(t)$ como se indica en la figura 7; se supone que todos los infectados son infecciosos. También se asume que todos los infectados se mueven a una tasa v constante (después de un tiempo promedio de incubación $1/v$ en el que se desarrollarán **SIDA**); para propósitos del modelo los individuos que lleguen a este punto son removidos del grupo. La población total es $N(t) = X(t) + Y(t)$. Todas las muertes debido a otras causas diferentes a **SIDA** ocurren una tasa μ constante, y el ingreso de nuevos susceptibles ocurren a una tasa $B(t)$.

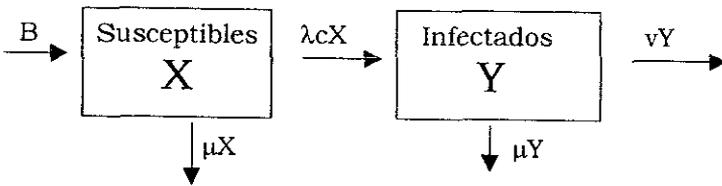


Figura 7 Diagrama de flujo de la dinámica de transmisión del VIH para una población homogénea con dinámica vital.

Este sistema es descrito por un par de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dX}{dt} = B - (c\lambda + \mu)X \dots \dots (4.15)$$

$$\frac{dY}{dt} = c\lambda X - (v + \mu)Y \dots \dots (4.16)$$

Como la población total esta dada por $N(t) = X(t) + Y(t)$ entonces sumando las ecuaciones (4.15) y (4.16) se tiene que la dinámica de la población total es:

$$\frac{dX}{dt} = B - c\lambda X - \mu X$$

$$\frac{dY}{dt} = c\lambda X - \nu Y - \mu Y$$

$$\text{Si } N = X + Y \Rightarrow \frac{dN}{dt} = \frac{dX}{dt} + \frac{dY}{dt} = b - c\lambda X - \mu X + c\lambda X - \nu Y - \mu Y$$

$$\therefore \frac{dN}{dt} = b - \mu X - \nu Y - \mu Y \Rightarrow$$

$$\frac{dN}{dt} = B - \overbrace{(X+Y)}^N \mu - \nu Y \Rightarrow$$

$$\frac{dN}{dt} = B - N\mu - \nu Y$$

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - \nu Y \quad (4.17)$$

c es la tasa promedio a la que nuevas parejas son adquiridas y λ es la probabilidad de adquirir la infección de cualquier pareja. Entonces se puede escribir:

$$\lambda = \frac{\beta Y}{N} \dots\dots\dots (4.7)$$

Donde β es la probabilidad de adquirir la infección desde cualquier pareja infectada, Y/N es la probabilidad que una pareja elegida aleatoriamente esté infectada. Finalmente se asume que el ingreso de nuevos susceptibles es proporcional al tamaño de la población:

$$B(t) = \nu N(t) \dots\dots\dots(4.18)$$

Esta es una aproximación siempre y cuando la transmisión del **VIH** sea simétrica en toda la población, en la que ν es la tasa de nacimiento promedio por persona. Mas generalmente, ν es una tasa característica del ingreso de nuevos miembros dentro del grupo en cuestión.

El sistema de ecuaciones anteriores se puede reducir a un par de ecuaciones para $N(t)$ y $Y(t)$, que pueden escribirse así:

$$\frac{dY}{dt} = \left[\Lambda - \beta c \left(\frac{Y}{N} \right) \right] Y \dots\dots\dots (4.19)$$

$$\frac{dN}{dt} = \left[\tau - \nu \left(\frac{Y}{N} \right) \right] N \dots\dots\dots (4.20)$$

entonces se introducen las definiciones de Λ y τ :

$$\Lambda \equiv \beta c - \mu - \nu \dots\dots\dots (4.21)$$

$$\tau \equiv \nu - \mu \dots\dots\dots (4.22)$$

τ es la tasa a la cual crece la población en la ausencia de **SIDA**.

Las ecuaciones (4.19) y (4.20) pueden ser resueltas analíticamente. La fracción de infectados a un tiempo t es:

$$\frac{Y(t)}{N(t)} = \frac{\Delta e^{at}}{1 + \frac{b}{a} \Delta [e^{at} - 1]} \dots\dots\dots (4.23)$$

el tamaño total de la población es:

$$N(t) = N(0) e^{\tau t} \left[1 + \left(\frac{b}{a} \right) \Delta (e^{at} - 1) \right]^{-\frac{\nu}{b}} \dots\dots\dots (4.24)$$

Aquí Δ es la fracción inicial infectada, a un tiempo $t=0$. Las cantidades a y b han sido definidas por conveniencia de notación como $a \equiv \Lambda - \tau$, $b \equiv a + \nu$.

Dos cosas son inmediatamente aparentes. Primero ningún parámetro demográfico en comparación con los epidemiológicos suponen que las tasas de nacimiento y muerte (ν y μ) son significativamente menores que las tasas de transmisión e incubación (βc y ν), así que $a \approx \Lambda \approx \beta c - \nu$. La ecuación (4.24) muestra que la fracción de la población infectada con **VIIH** al inicio crece exponencialmente a una tasa Λ . Esos resultados tienen una explicación intuitiva; los infectados en promedio transmiten el **VIIH**, a una probabilidad β , y c el número de nuevas parejas sexuales cada año, además una fracción, ν , de infectados desarrolla **SIDA**; por lo tanto la tasa de crecimiento exponencial de la infección entre la población es $\beta c - \nu$; esto es la incidencia de la infección por **VIIH**, se espera que al inicio crezca exponencialmente con un tiempo de duplicación $t_d = \ln 2 / \Lambda$ (11, 54, 58, 74, 76, 84, 88).

4.4 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población heterogénea (sin dinámica vital)

Este modelo toma en cuenta varias claves de la heterogeneidad dentro de los grupos de riesgo. El modelo considera que el reclutamiento de nuevos susceptibles no existe, esto es $\mathbf{B} = \mathbf{0}$ y la población es cerrada, o constante; (la población puede estar constituida por hombres homosexuales, drogadictos I.V. o por heterosexuales bajo cierta simetría), el tamaño de la población es $\mathbf{N}(t)$ a un tiempo t . La población es dividida en subgrupos de tamaño \mathbf{N}_i , cuyos miembros adquieren en promedio i nuevas parejas sexuales por unidad de tiempo, como se muestra en la figura 8. Inicialmente $\mathbf{N}_i(\mathbf{0}) = \mathbf{N}(\mathbf{0})\mathbf{p}(i)$, donde $\mathbf{p}(i)$ es la probabilidad inicial de la distribución de las tasas de adquisición de nuevas parejas. El número de susceptibles, infectados (e infecciosos), recuperados o con **SIDA** individuos poco infecciosos de la i -ésima clase están definidos por \mathbf{X}_i , \mathbf{Y}_i y \mathbf{Z}_i respectivamente, como se muestra en la figura 8, así que $\mathbf{X}_i + \mathbf{Y}_i + \mathbf{Z}_i = \mathbf{N}_i$ (puede ser, seguro, que $\mathbf{Z}_i = \mathbf{0}$).

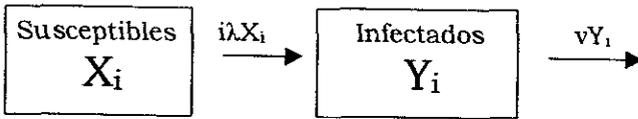


Figura 8 Diagrama de flujo de la dinámica de transmisión de VIH para una población heterogénea con dinámica vital

Si las muertes causadas por otras causas diferentes a **SIDA** son ignoradas es esta población cerrada (esto es $\mu = \mathbf{0}$), entonces (4.23 y 4.24) son remplazadas por:

$$\frac{dX_i}{dt} = -i\lambda X_i, \dots\dots\dots(4.25)$$

$$\frac{dY_i}{dt} = i\lambda X_i - vY_i, \dots\dots\dots(4.26)$$

$$\frac{dN_i}{dt} = -f v Y_i, \dots\dots\dots(4.27)$$

En este modelo se asume que la fracción, \mathbf{f} , de los infectados que desarrollaran **SIDA** son removidos de la población en consideración a una tasa constante \mathbf{v} (correspondiente a un tiempo promedio de incubación de $\mathbf{D} = \mathbf{1}/\mathbf{v}$). La fracción restante, $1 - \mathbf{f}$, se vuelven no infecciosos a la misma tasa, sin embargo se

sabe que la realidad es más complicada. En particular puede ser que los infectados que no desarrollen **SIDA** permanecen infecciosos indefinidamente, o que ellos pueden ser infecciosos sólo al inicio de la fase. Pero a manera de aproximación la suposición de que los individuos pierden su infecciosidad son a la misma tasa que aquellos que desarrollaran **SIDA** parece ser apropiada.

La probabilidad de infección por pareja, λ , está ahora dada por la generalización (4.26).

$$\lambda = \beta \frac{\sum iY_i}{\sum iN_i} \dots\dots\dots(4.29)$$

En (4.26) la probabilidad de que cualquier pareja sea infecciosa es simplemente $\mathbf{Y/N}$; en (4.37) las parejas son ponderadas de acuerdo a sus grados de actividad sexual, i . Por suposición las parejas son elegidas aleatoriamente (para cada nivel de actividad caracterizado por el factor ponderador i), esto puede sobrestimar los contactos de los individuos menos activos con aquellos de las categorías más activas, y de esta manera sobrestimar la difusión de la infección entre los subgrupos menos activos; y a la inversa, la probabilidad β puede ser alta para las relaciones con mayor duración, así que el uso de una constante β puede tender a subestimar la difusión de la infección entre las personas menos activas.

Estudios de la dinámica del comportamiento del sistema de ecuaciones (4.34 a 4.37) se facilita por la definición de la cantidad $\phi(\mathbf{t})$:

$$\phi(t) = \int_0^t \lambda(s) ds \dots\dots\dots(4.30)$$

Si la infección inicial se considera que involucra a un número despreciable de individuos, el valor inicial de \mathbf{X}_i es $\mathbf{X}(\mathbf{0}) = \mathbf{N}i(\mathbf{0}) = \mathbf{N}p(i)$, y (4.34) para $\mathbf{X}_i(\mathbf{t})$ puede ser integrado para dar

Resolviendo para $\Sigma i\mathbf{N}(\mathbf{t})$ a partir de (4.36) y (4.37) se tiene:

$$\frac{dN_i}{dt} = -f v Y_i$$

$$\frac{d \sum N_i}{dt} = -f v \sum Y_i$$

$$\sum Y_i = \frac{\lambda}{\beta} \sum i N_i$$

$$X_i(t) = N p(i) e^{-i\phi} \dots\dots\dots (4.31)$$

El factor \mathbf{i} en el exponente significa que los susceptibles disminuye rápidamente en los grupos más activos.

$$\sum i N_i(t) = N \langle i \rangle e^{\left(\frac{f\phi}{\beta}\right)} \dots\dots\dots (4.40)$$

Aquí definimos a $\langle i \rangle$ que representa el valor esperado de \mathbf{i} (la tasa promedio inicial de adquirir nuevas parejas) mas la distribución $\mathbf{p(i)}$; más comúnmente definida por:

$$\langle F(i) \rangle = \sum p(i) F(i) \dots\dots\dots (4.41)$$

finalmente, se puede sumar a (4.34) y (4.35), e integrando con respecto a \mathbf{t} , y sustituyendo la expresión resultante de $\mathbf{Y_i}$ en (4.37) por λ , y entonces usando (4.39) y (4.40) para obtener la ecuación diferencial de primer orden para la variable $\phi(\mathbf{t})$:

$$\left(\frac{d\phi}{dt}\right)^{\frac{f\phi}{\beta}} = \frac{\beta \langle i(1 - e^{(-\phi)}) \rangle}{\langle i \rangle} \frac{\beta}{f} \left[1 - e^{\left(\frac{f\phi}{\beta}\right)} \right] + \lambda(0) \dots\dots\dots (4.42)$$

Aquí $\lambda(0)$ es el valor inicial de la probabilidad de infección, calculada desde (4.37) con valores muy pequeños de infección sembrada, $\mathbf{Y_i(0)}$. De la definición (4.38), ϕ tiene el valor inicial de $\phi(0) = 0$.

Una vez que los parámetros epidemiológicos β , ν , ξ , $\lambda(0)$ y la distribución inicial $(\mathbf{p}(i))$ son especificadas, $\phi(t)$ puede ser calculada, y entonces cualquier de las otras variables epidemiológicas pueden ser evaluadas. En particular la fracción total de la población original que ha experimentado la infección a un tiempo t , $\mathbf{I}(t) = \mathbf{1} - \mathbf{X}(t)/\mathbf{N}$, es dada desde (4.39) como:

$$\mathbf{I}(t) = \langle 1 - e^{-i\phi} \rangle \dots\dots\dots(4.43)$$

El número de casos de **SIDA** acumulados a un tiempo mayor de t , $\mathbf{C}(t)$, es por definición dado por $\mathbf{C}(t) = f\nu \sum \int_0^t Y_i(s) ds$. Usando (4.35), (4.39) y (4.43), puede ser que $\mathbf{C}(t)$ puede derivarse desde $\mathbf{I}(t)$ vía la ecuación diferencial:

$$\frac{dC(t)}{dt + \nu C(t)} = f\nu NI(t) \dots\dots\dots (4.44)$$

con las condiciones iniciales de seguro comienzan $\mathbf{C}(0) = \mathbf{0}$.

En el estado inicial de la epidemia, $\lambda(t)$ y consecuentemente $\phi(t)$ serán pequeños. Diferenciando (4.42) en este limite (recordando que $\lambda = d\phi/dt$, por (4.38)), se obtiene:

$$d\lambda/dt = \Lambda\lambda + (O\lambda^2) \dots\dots\dots (4.45)$$

Aquí la tasa inicial de crecimiento exponencial, Λ es definida como:

$$\Lambda = \frac{\beta\langle i^2 \rangle}{\langle i \rangle - \nu} \dots\dots\dots (4.46)$$

El resultado también se obtiene directamente desde (4.35) y (4.37) colocando $\mathbf{X}_i \approx \mathbf{N}_i$ para las fases iniciales de la epidemia.

La fracción siempre infectada

Para esta población cerrada, el valor de ϕ en el límite de $t \rightarrow \infty$ se puede encontrar colocando $d\phi/dt = 0$ en (4.42). Despreciando $\lambda(0)$ (el muy pequeño nivel inicial de la infección al inicio de la epidemia), el valor asintótico de ϕ , $\alpha \equiv \phi(\infty)$, puede obtenerse desde la ecuación trascendente trascendental.

$$\alpha = \left(\frac{\beta}{fv} \right) \ln \left[1 - f \frac{\langle i(1 - e^{-\alpha}) \rangle}{\langle i \rangle} \right] \dots\dots (4.47)$$

con α así determinado, esto es un ejemplo para calcular la fracción siempre infectada, $I(\infty)$, desde (4.43), y otras cantidades semejantes.

La ecuación (4.47) tiene una solución no trivial solo si la cantidad de R_0 es mayor de la unidad, donde R_0 es definido como:

$$R_0 \equiv \beta c / v \dots\dots\dots(4.48)$$

R_0 es la tasa básica reproductiva para el VIH. En el límite de la infección no letal ($f \rightarrow 0$) en una población homogénea (donde en promedio todos los individuos tienen en promedio el mismo número de parejas, c), (4.43) y (4.47) se reducen a $I = 1 - e^{(-R_0 I)}$ (3, 4, 5, 16, 31, 43, 44).

4.5 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población heterosexual (modelo de dos sexos con dinámica vital)

Los modelos anteriores han descrito la dinámica de transmisión del VIH para una población de un solo sexo. Para la transmisión heterosexual, dos poblaciones distintas pueden ser consideradas, N_1 de hombres y N_2 para mujeres. La probabilidad de transmisión de hombre a mujer es, β_1 , aunque es mayor que la transmisión de mujer a hombre, β_2 , esto es $\beta_1 > \beta_2$, esto es muy relevante para el VIH. Las tasas de distribución inicial del cambio de parejas, $(p_1(i))$ y $(p_2(i))$ para hombres y mujeres respectivamente puede también ser diferentes, sujeto a restricción de que las tasas medias deben ser iguales, $m_1 = m_2$ (asumiendo que la proporción de sexos es inicialmente 50:50 entre las edades de las clases relevantes). La tasa promedio de la transmisión de hombre a mujer es caracterizada por la combinación de los parámetros $\beta_1 c_1$, y la correspondiente tasa de transmisión de mujer a hombre esta caracterizada por $\beta_2 c_2$. Si las tasas características $\beta_1 c_1$ y $\beta_2 c_2$ son casi iguales, el sistema es simétrico y entonces el sistema se puede colapsar de un modelo de dos sexos a un modelo de un sexo (note que las distribuciones para hombres y mujeres pueden ser diferentes, así que c_1 y c_2 puede ser significativamente diferentes aunque las medias sean iguales).

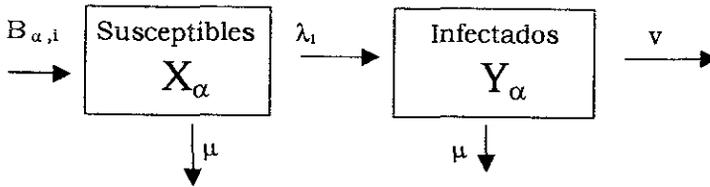


Figura 9 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población heterosexual homogénea con dinámica vital.

En general, las tasas de transmisión total de hombres a mujeres no serán idénticas a las tasas de transmisión de mujeres a hombres. Un modelo de dos sexos esta dado entonces por:

$$\frac{dX_{\alpha,i}}{dt} = B_{\alpha,i} - (\mu + i\lambda_{\alpha})X_{\alpha,i} \dots\dots\dots(4.49)$$

$$\frac{dY_{\alpha,i}}{dt} = i\lambda_{\alpha}X_{\alpha,i} - (\mu + v)Y_{\alpha,i} \dots\dots\dots(4.50)$$

Aquí el subíndice α indica el sexo ($\alpha = 1$ para hombres, $\alpha = 2$ para mujeres) $B_{\alpha,i}$ representa la tasa a la que nuevos hombres o mujeres entran a la clase susceptible con una actividad sexual al nivel i . La probabilidad que un hombre adquirirá la infección de cualquier mujer es:

$$\lambda_1 = \frac{\beta_2 \sum_i Y_{2,i}}{\sum_i N_{2,i}} \dots\dots\dots (4.51)$$

y viceversa para λ_2 .

En el modelo de dos sexos surgen nuevas complicaciones. En este modelo se ignora cualquier efecto por edad y se supone que la proporción inicial de sexos es 50:50 entre hombres y mujeres se consideran balanceados antes de la aparición del **VIH/SIDA** de tal modo que $m_1 = m_2$. Pero los individuos con **SIDA** no son necesariamente removidos a un número igual de hombres y mujeres, especialmente si el parámetro de transmisión es diferente para los dos sexos. Si esto sucede, el patrón de adquisición de nuevas parejas sexuales puede cambiar con el tiempo de tal manera que se conserve igual el número de contactos mujer-hombre. Una alternativa más complicada es trabajar con la distribución total de la adquisición de nuevas parejas para hombres y mujeres, y permitir que esas distribuciones cambien con el tiempo en forma apropiadas (lo cual preserva el balance en los contactos). Una vez que se ha decidido como tratar con estos problemas, la dinámica epidemiológica puede ser explorada numéricamente para cualquier elección de parámetros.

Algunos resultados interesantes se obtienen si se considera el estado inicial de la epidemia, cuando las ecuaciones pueden ser aproximadamente lineares y las dependencias del tiempo caracterizados por $e^{\mu t}$; μ es despreciable si se compara con ν la ecuación (4.50) nos da $Y_{\alpha,1} \approx \lambda_\alpha N_{\alpha,1}$. Sustituyendo esta en (4.51) se obtiene una ecuación para λ_1 en términos de λ_2 :

$$\lambda_1 = \frac{\beta_2 c_2 \lambda_2}{\Lambda + \nu} \dots\dots\dots (4.52)$$

Aquí c_2 esta dada por ($Ro \equiv \beta c / \nu$), con los promedios dados más la distribución de las tasas de cambio de parejas para mujeres. Una ecuación similar para λ_2 puede ser obtenida. De requerimientos de que este par de ecuaciones sea consistente se da la tasa de crecimiento inicial de la epidemia como:

$$\Lambda = \sqrt{\beta_1 c_1 \beta_2 c_2} - \nu \dots\dots\dots (4.53)$$

La proporción correspondiente de la incidencia de la infección por **VIH** y de **SIDA** y de casos de **SIDA**, en hombres por mujeres puede ser $\lambda_1 m_1 N_1 / \lambda_2 m_2 N_2$ en los estados iniciales de la epidemia. Pero $m_1 N_1$ y $m_2 N_2$ pueden ser iguales (cada contacto involucra un hombre y una mujer), así que al inicio la proporción de casos es λ_1 / λ_2 . Las ecuaciones (4.52) y (4.53) dan el resultado aproximado:

$$\frac{(\text{VIH-SIDA}) \text{ en hombres}}{(\text{VIH-SIDA}) \text{ en mujeres}} \approx \sqrt{\frac{\beta_2 c_2}{\beta_1 c_1}} \dots\dots\dots (4.54)$$

De la ecuación (4.54) se puede concluir, que una relación 1:1 de casos de **SIDA** entre hombres y mujeres no necesariamente implica una transmisión heterosexual, ya que esta depende de las eficiencias de transmisión. Por ejemplo si la probabilidad de transmisión de hombre a mujer, β_1 , es significativamente más grande que la de mujer a hombre, β_2 , se deben esperar más casos en las mujeres en las primeras fases de la epidemia. También es posible obtener expresiones para la fracción asintótica de infectados de cada sexo conforme la epidemia se difunde en una población cerrada. Se puede deducir de (4.53), que la tasa básica reproductiva para la transmisión heterosexual es

$$R_0 = \sqrt{\frac{(\beta_1 c_1 \beta_2 c_2)}{\nu}} \dots\dots\dots(4.55)$$

La combinación de los parámetros βc de los modelos de un sexo es reemplazado por la media geométrica de $\beta_1 c_1$ y $\beta_2 c_2$ para las dos poblaciones separadas (52, 58, 74, 89).

4.6 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población homosexual (con dinámica vital)

Por simplicidad en este modelo la población de hospederos se divide en dos grupos epidemiológicos, igualmente susceptibles hacia la infección del VIH. Una vez infectados, una proporción f se mueven a una tasa v_1 , (en un tiempo característico $1/v_1$) a la clase con SIDA clínico. Se supone que esta formación de individuos son infecciosos, con una probabilidad β , de infectar a cualquier pareja sexual, hasta que manifiesten los síntomas de SIDA, a partir de entonces se supone que este grupo no contribuye más a la transmisión del SIDA.

La fracción restante $(1-f)$ son aquellos seropositivos, que no desarrollan SIDA. Estos individuos son infecciosos, con una probabilidad de transmisión β_2 por pareja sexual. Se supone que pasan a un estado no infeccioso a una tasa v_2 (después de un tiempo determinado $1/v_2$). De lo anterior el grupo f es dividido por una parte, en susceptibles que al infectarse pasan a la clase con SIDA clínico (en poco tiempo) a una tasa v_1 . Este grupo de individuos infectados se suponen contagiosos, con una probabilidad β_1 de infectar a cualquier pareja sexual. Se asume que en el momento en que manifiestan SIDA, ya no contribuyen a la transmisión del virus.

Aunque el modelo se simplifica demasiado, permite describir las propiedades de la dinámica del sistema, sirve de base para estudios más complicados y más realistas.

Por lo anterior se tiene un modelo en el que la población total de hospederos $N(t)$, se divide en 5 categorías: susceptibles $X(t)$; individuos infecciosos tipo 1 y tipo 2, $Y_1(t)$ y $Y_2(t)$, respectivamente; individuos con SIDA clínico, $A(t)$; y los individuos recuperados de tipo 2, $Z(t)$ como se describe en la figura 10.

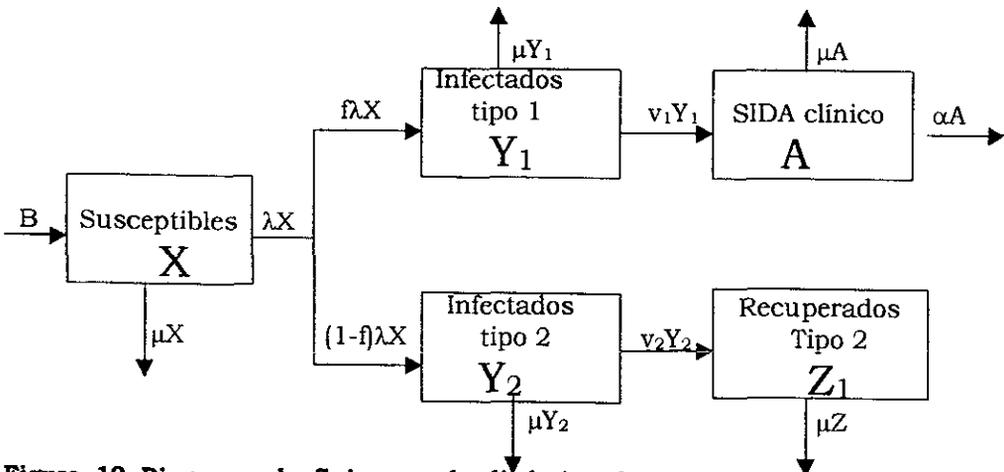


Figura 10 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población homosexual con dinámica vital

El modelo está definido por el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} dX/dt &= B - (\mu + \lambda)X \dots\dots\dots(4.56) \\ dY_1/dt &= f\lambda X - (\mu + \nu_1)Y_1\dots\dots\dots(4.57) \\ dY_2/dt &= (1 - f)\lambda X - (\mu + \nu_2)Y_2 \dots\dots\dots(4.58) \\ dA/dt &= \nu_1 Y_1 - (\mu + \alpha)A \dots\dots\dots(4.59) \\ dZ/dt &= \nu_2 Y_2 - \mu Z \dots\dots\dots(4.60) \end{aligned}$$

El conjunto de ecuaciones (4.56 – 4.60) supone una tasa de mortalidad constante, μ “para todas las categorías”.

El término **B** en la ecuación (4.56) representa la tasa de ingreso de nuevos susceptibles dentro de la población homosexual. La tasa de muerte de los que tienen **SIDA** clínico está determinado por α en la ecuación (4.59). Este sistema tiene una mortalidad explícita asociada a la enfermedad, en donde la población total cambia con el tiempo. Sumando las ecuaciones (4.56-4.60), dado que $N = X + Y_1 + Y_2 + A + Z$, se tiene:

$$dN/dt = B - \mu N - \alpha A. \dots\dots\dots(4.61)$$

La fuerza de la infección, λ , en esas ecuaciones esta dada por

$$\lambda = c(\beta_1 Y_1 + \beta_2 Y_2)/N. \dots\dots\dots(4.62)$$

Aquí β_k es la probabilidad de adquirir la infección de una pareja sexual infectada del tipo **k**, y Y_k/N es la probabilidad de que una pareja elegida al azar esté infectada y sea del tipo **k** (**k** = 1, 2). Suponiendo homogeneidad en los hábitos sexuales dentro de la población, **c** representa el promedio de pareja sexual por unidad de tiempo.

Las ecuaciones (4.56) a (4.60) no consideran el período latente ni el período de incubación. Esto es importante, por que el período latente, es mucho más corto, de unas semanas, mientras que el periodo de incubación es de años.

En el estado inicial de la epidemia, básicamente todos los hospederos son susceptibles ($X \cong N$), y el efecto de muerte por **SIDA** es insignificante. Para este estado de la epidemia, no se considera los efectos por el ingreso de nuevos susceptibles y por muerte natural, esto hace a la población constante en la fase

inicial de la epidemia. Por lo que se supone que los dos tiempos son iguales: $\nu_1 = \nu_2 = \nu$ y que también $\beta_1 = \beta_2 = \beta$ sean iguales. Entonces sumando las ecuaciones (4.57) y (4.58), se obtiene una expresión sencilla (4.63) del aumento de los infectados al inicio de la epidemia, como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} \frac{dY_1}{dt} &= f\lambda X\mu + \nu_2)Y_1 \\ + \\ \frac{dY_2}{dt} &= (1-f)\lambda X - (\mu + \nu_2)Y_2 \\ \hline \frac{dY}{dt} &= \lambda X - \mu Y - \nu Y \\ \frac{dY}{dt} &= \lambda X - (\mu + \nu)Y \\ \frac{dY}{dt} &= \frac{\beta c Y X}{N} - (\mu + \nu)Y \end{aligned}$$

$$dY/dt \cong (\beta c - \nu)Y. \dots\dots\dots(4.63)$$

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= (\beta c - \nu)Y \Rightarrow \\ \frac{dY}{Y} &= (\beta c - \nu)dt \\ \int \frac{dY}{Y} &= \int (\beta c - \nu)dt \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \ln Y &= (\beta c - \nu) \int dt \\ \ln Y &= (\beta c - \nu)t + C \\ Y &= C e^{(\beta c - \nu)t} \\ Y(0) &e^{(\beta c - \nu)t} \end{aligned}$$

Esto es, el número de seropositivos al inicio aumenta exponencialmente, $\mathbf{Y(t)} \cong \mathbf{Y(0) e^{\Lambda t}}$, con una tasa de crecimiento Λ dada por:

$$\Lambda = \beta c - \nu. \dots\dots\dots(4.64)$$

El tiempo de duplicación inicial, t_d , es dado por $\Lambda t_d = \ln 2 \cong 0.7$, por consiguiente:

$$t_d \cong \frac{\ln 2}{(\beta c - v)} \dots\dots\dots(4.65)$$

Esto tiene una explicación intuitiva muy sencilla. En el estado inicial de la epidemia, antes de que ocurra el efecto de saturación, el número de nuevos contagios producidos por un individuo infectado, por unidad de tiempo, es igual al número promedio efectivo de parejas sexuales (c) y a la probabilidad de contagiar a cualquier pareja (β). Por otra parte, los individuos infectados salen a una tasa v . Por lo tanto la tasa a la que crece la epidemia al inicio es exponencial y esta dada por $\Lambda \cong \beta c - v$.

La aproximación de la ecuación (4.63) para $\mathbf{Y}(t)$ puede ahora ser usada en la ecuación (4.59), para obtener una expresión del crecimiento del número de personas con **SIDA** clínico en el estado inicial de la epidemia: Como al inicio de la epidemia $\mathbf{Y}_1 = f\mathbf{v}$, se puede resolver para A como se muestra a continuación.

$$\frac{dA}{dt} = v_1 Y_1 - (\mu + \alpha)A$$

$$\frac{dA}{dt} = fvY - (\mu + \alpha)A$$

$$\frac{dA}{dt} = fvY - (\mu + \alpha)A$$

$$\frac{dA}{dt} = fv(Y(0)e^{\Lambda t}) - (\mu + \alpha)A$$

$$\frac{dA}{dt} + \overbrace{(\mu + \alpha)}^{P(t)} A = \overbrace{fvY(0)e^{\Lambda t}}^{Q(t)}$$

$$A(t) = ce^{-\int P(t)dt} + e^{-\int P(t)dt} \int Q(t)e^{\int P(t)dt} dt$$

$$A(t) = ce^{-\int(\mu+\alpha)dt} + e^{-\int(\mu+\alpha)dt} \int fvY(0)e^{\Lambda t} e^{\int(\mu+\alpha)dt} dt$$

$$A(t) = ce^{-(\mu+\alpha)t} + e^{-(\mu+\alpha)t} fvY(0) \int e^{\Lambda t} e^{(\mu+\alpha)t} dt$$

$$A(t) = ce^{-(\mu+\alpha)t} + e^{-(\mu+\alpha)t} f(v)Y(0) \int e^{(\Lambda+\mu+\alpha)t} dt$$

$$A(t) = ce^{-(\mu+\alpha)t} + \frac{e^{-(\mu+\alpha)t} f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} e^{(\Lambda+\mu+\alpha)t}$$

$$A(t) = ce^{-(\mu+\alpha)t} + \frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} e^{-(\mu+\alpha)t} e^{\Lambda t} e^{(\mu+\alpha)t}$$

$$A(t) = ce^{-(\mu+\alpha)t} + \frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} e^{\Lambda t}$$

$\left. \begin{array}{l} t=0 \\ A=0 \end{array} \right\}$

$$0 = c + \frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} \Rightarrow c = -\frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha}$$

$$A(t) = -\frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} e^{-(\mu+\alpha)t} + \frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} e^{\Lambda t}$$

$$A(t) = -\frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} (e^{\Lambda t} - e^{-(\mu+\alpha)t})$$

$$A(t) \approx \frac{f v Y(0)}{\Lambda + \mu + \alpha} (e^{\Lambda t} - e^{-(\mu+\alpha)t}) \dots\dots\dots(4.66)$$

Aquí también son incluidos los términos tasa de mortalidad α y μ . En un breve intervalo de tiempo, el primero de los dos términos exponenciales dentro de los corchetes predominará, y el número de casos diagnosticados de **SIDA** también aumentará exponencialmente a una tasa Λ en el estado inicial de la epidemia.

Al hacer al modelo anterior más general, es decir que v_1 y v_2 , y β_1 y β_2 , tengan valores diferentes, en la fase inicial de la epidemia en una población homogénea se ve también que el número de seropositivos y el número de casos diagnosticados de **SIDA** aumenta exponencialmente a una tasa Λ , que en este caso es la raíz dominante del polinomio.

$$\frac{f\beta_1 c}{\Lambda + v_1} + \frac{(1-f)\beta_2 c}{\Lambda + v_2} = 1 \dots\dots\dots(4.67)$$

Note que si conocemos v_1 , v_2 , f , y la proporción de β_1 a β_2 , podemos usar esta ecuación junto con los datos de la tasa de aumento inicial, Λ , y así inferir $\beta_1 c$ y $\beta_2 c$; que son cantidades difíciles de estimar por otros medios.

Los primeros resultados para la fracción total de los infectados en una epidemia en una población cerrada, I , se pueden aplicar aquí, a condición que mantengamos constante las entradas de nuevos susceptibles y las muertes debido a SIDA ($B = 0$ y $\alpha = 0$; a diferencia de la ecuación (4.67), Sin embargo, se consideran las muertes por causas diferentes al SIDA, $\mu \neq 0$). Se hace $\beta_k = \beta_k c / N$ se obtiene:

$$I = 1 - e^{(-R_0 I)} \dots\dots\dots(4.68)$$

En donde R_0 para SIDA está definido por:

$$R_0 = \frac{f\beta_1 c}{v_1 + \mu} + \frac{(1-f)\beta_2 c}{v_2 + \mu} \dots\dots\dots(4.69)$$

Si R_0 es significativamente mayor que la unidad, la ecuación (4.68) da $I \cong 1 - e^{-R_0}$ y los niveles de seropositividad son casi el 100 %.

Aunque los resultados anteriores, de las ecuaciones (4.63 a 4.67), son una excelente aproximación para describir el estado inicial de una epidemia con el grupo de ecuaciones (4.56 a 4.60), las muertes por SIDA y el ingreso de nuevos susceptibles y de otras muertes llegan a ser significantes conforme progresa la epidemia.

A pesar de la sencillez del modelo y lo grotesco de las estimaciones de los parámetros, los patrones mostrados en las Figuras 11(a-d) son similares a las tendencias observadas en algunas ciudades, tales como San Francisco. Esto muestra que el modelo es una buena aproximación de la difusión del VIH en una población homosexual. Es de gran importancia que la descripción del modelo concuerde con la descripción de los datos reales ya que esto es un indicador de la certeza del modelo y del grado en que el modelo se ajusta a la realidad; entre mayor similitud tenga el modelo con la realidad mejor será el modelo.

En mediciones como el tiempo que dura la epidemia (la incidencia máxima se alcanza de 10 a 12 años después de la primera invasión) y la proporción de seropositiva en la comunidad homosexual el pico de incidencia (es alrededor del 80%). En este modelo, la tendencia predicha no es sensible a la suposición acerca de la duración de la infecciosidad de individuos del tipo 2 (portadores asintomáticos), $1/v_2$, aunque la epidemia alcanza el pico, más pronto y con más altos niveles de seropositividad para $1/v_2$ más grandes (esencialmente por que ellos dan valores grandes de R_0). (5, 6, 7, 11, 16, 27, 34, 41, 43, 54, 76).

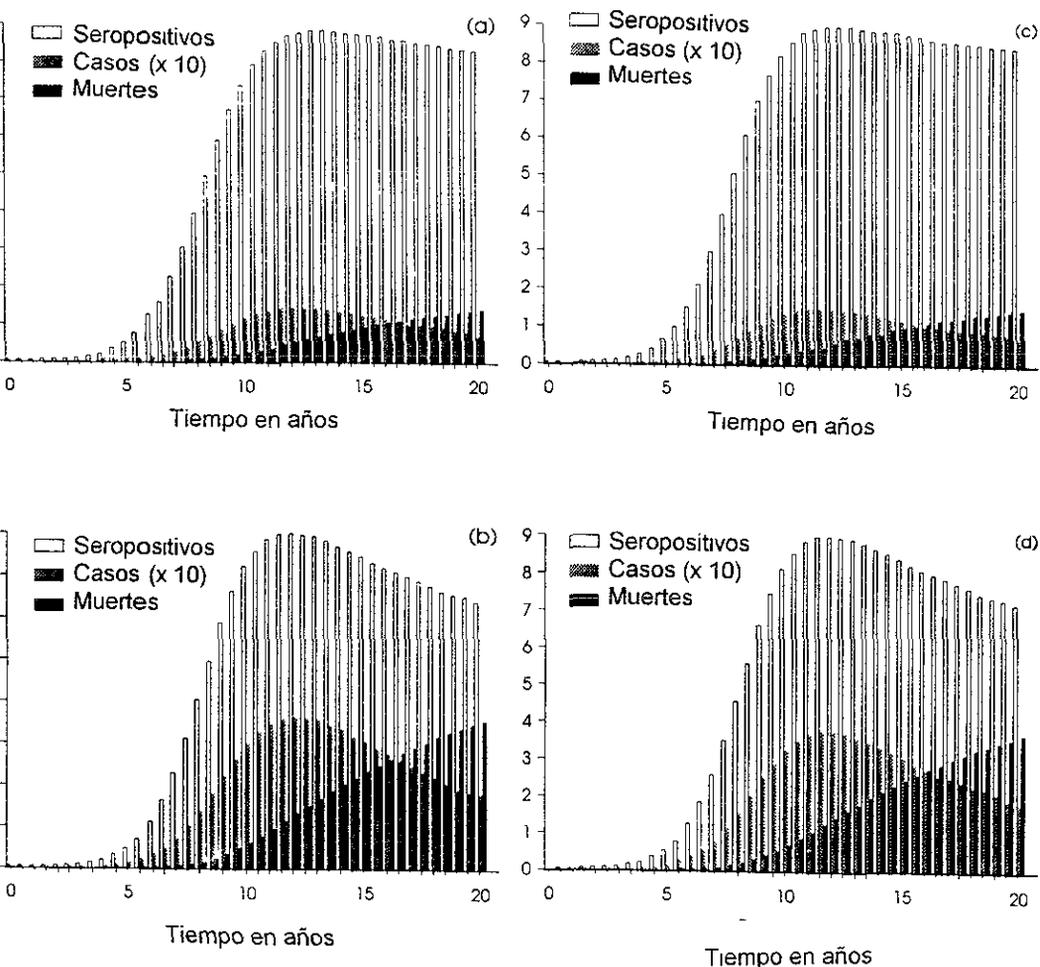


Figura 11 Soluciones numéricas de un modelo con mezclado homogéneo definido por las ecuaciones (4.56 a 4.60). Las gráficas (a) a (d) registran los cambios, a través del tiempo, del número de seropositivos, el número de casos de **SIDA** (x 10) y el número de muertes debido al **SIDA**. Los valores de los parámetros son los siguientes: (a) $N_0=10\ 000$, $Y_1(0)=5$, $\mu = 1/75$ años, $1/v_1 = 1/v_2 = 8$ años $f = 0.2$ $\alpha = 1/\text{año}$, $\beta_1c = \beta_2c = 1/\text{año}$, $B = N_0\mu$; (b) tiene los mismos valores que los de (a) excepto $f= 0.5$; (c) tienen los mismos valores que los de (a) excepto que $1/v_2 = 20$ años (d) los mismos valores que los de (c) excepto que $f=0.05$.

4.7 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con heterogeneidad en los hábitos sexuales para una población homosexual (con dinámica vital)

El modelo anterior no considera las variaciones en el número promedio de parejas sexuales establecido entre los individuos en las comunidades de homosexuales.

El modelo descrito por las ecuaciones (4.56-4.60) se puede generalizar, incorporando la heterogeneidad en hábitos sexuales. Utilizando subíndices i , para denotar el número de susceptibles, etc., para el grupo con i parejas sexuales promedio por unidad de tiempo, la figura 12 muestra el diagrama de flujo del modelo descrito en las ecuaciones (4.70-4.74).

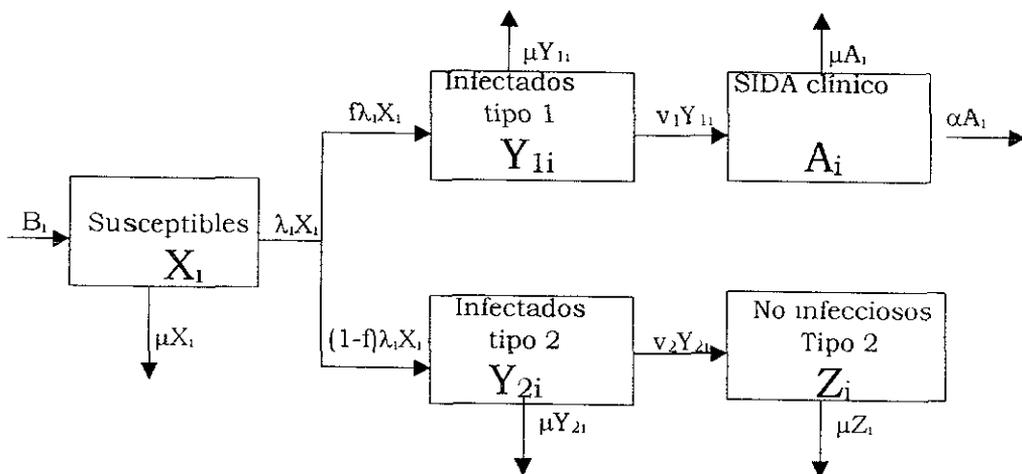


Figura 12 Diagrama de flujo para la dinámica de transmisión del VIH para una población heterogénea homosexual con dinámica vital

$$\frac{dX_i}{dt} = B_i - (\mu + \lambda_i) X_i \dots\dots\dots(4.70)$$

$$\frac{dY_{1i}}{dt} = f \lambda X_i - (\mu + v_1) Y_{1i} \dots\dots\dots(4.71)$$

$$\frac{dY_{2i}}{dt} = (1 - f) \lambda X_i - (\mu + v_2) Y_{2i} \dots\dots\dots(4.72)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = v_1 Y_{1i} - (\mu + \alpha) A_i \dots\dots\dots(4.73)$$

$$\frac{dZ_i}{dt} = v_2 Y_{2i} - \mu Z_i, \dots\dots\dots(4.74)$$

El número total de hospederos en el *i*-ésimo grupo cambiará con respecto al tiempo, de acuerdo con la generalización de la ecuación (4.61):

$$\frac{dN_i}{dt} = B_i - \mu N_i - \alpha A_i, \dots\dots\dots(4.75)$$

Bajo las suposiciones de una la matriz de probabilidad de transmisión, la fuerza de la infección para los susceptibles en el *i*-ésimo grupo es $\lambda_i = \mathbf{i}\lambda$, con la fuerza de infección inicial para cada pareja dada por:

$$\lambda = \frac{\sum_i (\beta_1 Y_{1i} + \beta_2 Y_{2i})}{\sum_i i N_i} \dots\dots\dots(4.76)$$

Todos los parámetros siguen siendo iguales a el modelo sencillo, excepto que ahora \mathbf{B}_i es la tasa de entrada de nuevos susceptibles dentro del *i*-ésimo grupo (donde \mathbf{B}_i puede o no puede ser la misma para todos los grupos). También es necesario especificar la distribución de probabilidad, $\mathbf{P}(\mathbf{i})$, describiendo las proporciones iniciales en las diferentes clases de actividad sexual.

Este conjunto de ecuaciones pueden ahora ser integradas numéricamente, una vez que los valores de los parámetros y las condiciones iniciales estén especificadas.

Primero se considera que en el estado inicial de la epidemia, cuando básicamente todos son susceptibles se tiene que $(\mathbf{X}_i \cong \mathbf{N}_i)$, y que las muertes e ingresos pueden ser despreciables, hacemos $(\mu \cong \alpha \cong \mathbf{B}_i = \mathbf{0})$. Si suponemos, como antes, que $\mathbf{v}_1 = \mathbf{v}_2 = \mathbf{v}$ y $\beta_1 = \beta_2 = \beta$, podemos obtener desde las ecuaciones (4.71), (4.72) y (4.76) una análoga para la ecuación inicial $(d\mathbf{Y}/dt \cong (\beta\mathbf{c} - \mathbf{v})\mathbf{Y})$.

$$\frac{d\lambda}{dt} \cong (\beta\mathbf{c} - \mathbf{v})\lambda \dots\dots\dots(4.77)$$

Que es exactamente la misma expresión anterior, excepto que ahora c tiene una interpretación explícita $c = \langle i^2 \rangle / \langle i \rangle$. Escribiendo por conveniencia la expresión anterior como:

$$c = \frac{m + \sigma^2}{m} \dots\dots\dots(4.78)$$

Aquí m es el número promedio de parejas sexuales por unidad de tiempo, y σ^2 es la varianza en la distribución del número de parejas. En una aproximación sencilla que supone a una población homogénea en los hábitos sexuales, c se interpretará con un valor numérico dado por la ecuación (4.78), que puede ser significativamente más grande que el simple promedio, m en la (figura 13) muestra este problema.

Como para el modelo simple, la ecuación (4.77) indica que la fuerza de la infección y por consiguiente la incidencia de la infección en los grupos aumenta (casi) exponencialmente en el estado inicial de la epidemia, a una tasa Λ dada por la ecuación ($\Lambda = \beta c - \nu$). Más generalmente, si $\nu_1 \neq \nu_2$ y $\beta_1 \neq \beta_2$, todavía se tiene un crecimiento exponencial a una tasa Λ en el estado inicial de la epidemia, con Λ ahora dada como la raíz dominante de la ecuación ($\frac{f\beta_1 c}{\Lambda + \nu_1} + \frac{(1-f)\beta_2 c}{\Lambda + \nu_2} = 1$) (y c definido por la ecuación (4.78)).

Para el caso general $\nu_1 \neq \nu_2$ y $\beta_1 \neq \beta_2$, pero haciendo a la población casi cerrada en la cual el ingreso de susceptibles y muertes relacionadas a la enfermedad son insignificantes ($B_i = 0, \alpha = 0$), se puede obtener una expresión analítica para toda la fracción infectada en el i -ésimo grupo, I_i :

$$I_i = 1 - e^{-ia} \dots\dots\dots(4.79)$$

Aquí a (es la integral de $\lambda(t)$ desde $t = 0$ a $t = \infty$) está determinada por la relación implícita:

$$\alpha = Ro^{-1} \frac{\sum_i i P(i) (1 - e^{-i\alpha})}{\sum_i i^2 P(i)} \dots\dots\dots(4.80)$$

Si R_0 se define como se definió anteriormente por la ecuación (4.44), con c ahora dada explícitamente por la ecuación (4.78).

Para la ilustración de estas ideas y sus resultados, podemos elegir la distribución del número de parejas sexuales, $\mathbf{P(i)} = \mathbf{N_i/N}$, que está dada por los datos reales, mostrados en las figuras (13) y (14). Alternativamente, podemos asumir una distribución estadística por grados de actividad sexual, $\mathbf{P(i)}$, cuyos parámetros como la media y la varianza (que posiblemente otros momentos) están determinados por los datos. Esta aproximación sacrifica algunos detalles, pero tiene la ventaja de que nos permite ver claramente como el aumento de la varianza en el número de parejas sexuales afecta la dinámica de la epidemia.

Específicamente $\mathbf{P(i)}$, se asemeja a una distribución gama continua:

$$P(i)di = \left(\frac{K^k}{m^k \Gamma(k)} \right) i^{k-1} e^{-\frac{ik}{m}} di \dots\dots\dots(4.81)$$

Aquí \mathbf{m} es el valor medio de \mathbf{i} , y el parámetro \mathbf{k} es una medida inversa del coeficiente de variación de la distribución:

$$\sigma^2/m^2 = 1/k. \dots\dots\dots(4.82)$$

Promediando sobre la ecuación (4.79) para esta función de distribución, encontramos que la fracción total de la población de hospederos que alguna vez fué infectada (que corresponde al nivel de saturación de la fracción seropositiva) es:

$$I = 1 - (1 + \theta)^{-k}. \dots\dots\dots(4.83)$$

Donde $\theta \equiv \mathbf{m\alpha/k}$ está determinada de la ecuación (4.80), que da la relación implícita:

$$Ro = \left[\frac{(k+1)\theta}{1 - (1-\theta)^{-(k+1)}} \right] \dots\dots\dots(4.84)$$

En una comunidad que es uniforme en los hábitos sexuales, en los límites cuando $\sigma^2 \rightarrow 0$ y $k \rightarrow \infty$, las ecuaciones (4.83) y (4.84) se reducen a la expresión más sencilla ($I=1- e^{(-R_0t)}$). En la Figura (15) se muestra la fracción de los seropositivos como una función de R_0 , para diferentes intensidades en los grados de la actividad sexual dentro de la población (como se mide por el coeficiente de variación, $CV = \sigma/m$).

Como en el modelo simple, las muertes asociadas a **SIDA** afectan la trayectoria de la epidemia en los estados tardíos, y así como también otras muertes y el ingreso de nuevos susceptibles. Las Figuras 16(a) y (b) muestran los resultados obtenidos numéricamente por la integración de las ecuaciones (4.70 a 4.76), usando una distribución gama para caracterizar la distribución en grados de actividad sexual. La Figura 16(a) muestra la proporción seropositiva, y la Figura 16(b) muestra la incidencia de casos recientes diagnosticados de **SIDA**, como función del tiempo desde que apareció la primera infección. Cada figura muestra los resultados utilizando un rango de supuestos valores del coeficiente de variación del número de parejas sexuales por unidad de tiempo, $CV = \sigma/m = 1/k^{1/2}$ (para valores de CV de 0.45, 1, 1.4, 2). En todos los casos se eligió el producto de la probabilidad de transmisión y el número promedio efectivo de parejas, βc , para ajustar los datos en la fase inicial de aumento exponencial.

Los cálculos numéricos Figuras 16(a, b) son complicados por el hecho de que los individuos en los grupos sexualmente más activos tienden a convertirse en infectados muy pronto, y así morir de **SIDA** en los estados iniciales de la epidemia. Esto significa que, como progresa la epidemia, la distribución de probabilidad en grados de actividad sexual por sí misma cambia a niveles más bajos de actividad. Todos los resultados en la Figura 16(a, b) suponen que no hay cambios en la distribución, $P(i)$. Mas generalmente, es necesario incluir los efectos del cambio en los hábitos sexuales como un resultado de temor al **SIDA**; tales cambios han ocurrido. Ellos afectan $P(i)$ y la tasa de ingreso de nuevos susceptibles dentro del grupo i , B_i . Aunque parece ser que tales cambios en los hábitos sexuales probablemente tengan relativamente poco efecto sobre los datos de incidencia del diagnóstico de **SIDA**, ellos desde luego afectan la incidencia de la infección y del **SIDA** clínico a medida que avanza el tiempo.

Los resultados numéricos que se muestran en las Figuras (15) y (16(a, b)) para los modelos con heterogeneidad en la actividad sexual son en general similares a los mostrados en la Figura 11(a, b) para el modelo más sencillo con sexualidad homogénea. La diferencia importante, que se ve en las Figuras (15) y (16), es que la heterogeneidad en los grados de actividad sexual dentro de la población tiende a resultar en menos contagios, y así en niveles asintóticos más bajos de seropositividad, que los predichos por los modelos de sexualidad homogénea.

Podemos explicar cualitativamente porque menos personas se llegan a infectar en una población sexualmente heterogénea que en una población sexualmente homogénea, cuando se tienen los mismos valores de R_0 . En el caso heterogéneo, los individuos muy altamente promiscuos tienden a adquirir la infección al inicio de la epidemia, y ellos por consiguiente tienden a ser eliminados de la clase infectada durante los primeros años (por adquisición de **SIDA** o por pasar a ser seropositivos pero de la clase no contagiosa). Mientras los individuos más activos sexualmente son así eliminados, la fuerza de la infección declina entre los que quedan, los menos activos, muchos de los individuos menos activos pueden todavía estar no infectados cuando la tasa efectiva reproductiva del virus disminuya debajo de la unidad y la epidemia expire. De esta forma, una fracción sustancial de la población en riesgo puede permanecer no infectada, aun para R_0 , moderadamente grandes si la variabilidad en los hábitos sexuales es significativamente alta (**CV** suficientemente grande). Este es el mecanismo básico del patrón visto en la Figura 15. La figura es una notable ilustración de lo peligroso de trabajar con simples promedios (el modelo homogéneo; **CV** = 0) en situaciones de dinámica no lineal. A medida que la duración de la contagiosidad en los individuos infectados del grupo 2 sea más grande, la fracción infectada aumenta, esto corresponde al aumento de R_0 en la Figura 15 (por la relación entre R_0 y $1/\nu_2$).

Comparando la Figura 16(a, b) con las Figuras. 11(a-c) se muestra que los modelos heterogéneos con un alto grado de los niveles de variabilidad de la actividad sexual predicen que los picos epidémicos son burdamente los mismos que en los modelos homogéneos, pero que esto inducen menos casos de **SIDA**, y resultan en la disminución de niveles de seropositividad en la población, con una epidemia más larga.

Además si se compara la Figura (16 c) con las Figuras (16 a,b) se observa que la curva epidémica de África tiene la forma parecida a la curva propuesta por el modelo, esto es importante porque la curva de África sigue un comportamiento "normal" de la epidemia y las curvas epidémicas en a y c están realizadas bajo varias suposiciones; esto es muy importante pues si consideramos que en África la epidemia sigue un comportamiento "normal" ó ideal por ello se ajusta a la del modelo; esto no quiere decir que la epidemia sea muy sencilla o que siga ese patrón sino lo que se quiere hacer es resaltar el hecho de que en África la epidemia sigue un comportamiento "normal", es decir se esperaría que si no se realizaran estrategias de control como en los países desarrollados esperaríamos curvas epidémicas similares a la de África.

Los datos resumidos en la Figura 14 sugieren que en verdad existe una alta variabilidad en los niveles de actividad sexual dentro de las comunidades homosexuales. Las figuras 15 y 16 muestran, sin embargo, que los modelos con mezcla heterogénea tienen la dificultad de reconciliar las altas varianzas (**CV** > 1) con los niveles observados de seropositividad, que son generalmente alrededor de

60-70 % o más en algunas comunidades homosexuales. Sin embargo paradójicamente, la mezcla homogénea se ajusta mejor a las observaciones epidemiológicas. Hay por lo menos tres factores que pueden ayudar a explicar esta discrepancia entre la varianza reportada en los hábitos sexuales y los niveles de seropositividad, y las predicciones del modelo heterogéneo con los valores de los parámetros comúnmente aceptados. Primero puede ser que algunos individuos exageran y otros subestiman su nivel de actividad sexual, así que las encuestas sobrestiman la varianza (ver Figura 14). Segundo, puede ser que los niveles de seropositividad reportada en el estudio provengan de una muestra sesgada hacia los individuos más activos, y que los niveles bajos de seropositividad prevalezcan entre la comunidad homosexual. Tercero puede ser que una muy alta proporción de los que llegan a ser seropositivos desarrollará **SIDA** clínico, así que el periodo de incubación($1/v_1$) es significativamente más grande que las estimaciones generales de 5-8 años; alternativamente, puede ser que los que adquieren la infección pero tardaran mucho en desarrollar **SIDA** clínico permanezcan infecciosos por un muy largo tiempo ($1/v_2$ grande) Cualquier mecanismo puede producir un valor de R_0 más grande que los usualmente estimados, y consecuentemente un nivel mas alto de seropositividad asintótica para un CV específico de los hábitos sexuales (ver Figura 15). En la practica, los tres factores pueden estar operando (3, 4, 5, 6, 7, 11, 16, 20, 22, 27, 31, 32, 42, 43, 51, 54, 58, 71).

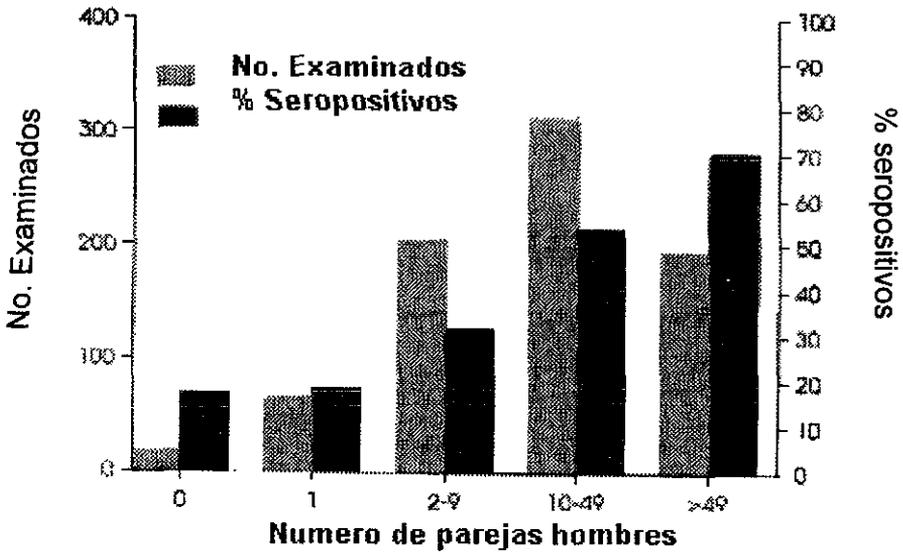


figura 13 Relación de la actividad sexual de una muestra de hombres homosexuales/bisexuales en San Francisco (se midió el número de parejas sexuales en un período de dos años) y el porcentaje de cada grupo que tuvieron anticuerpos hacia el VIH o seropositivos.

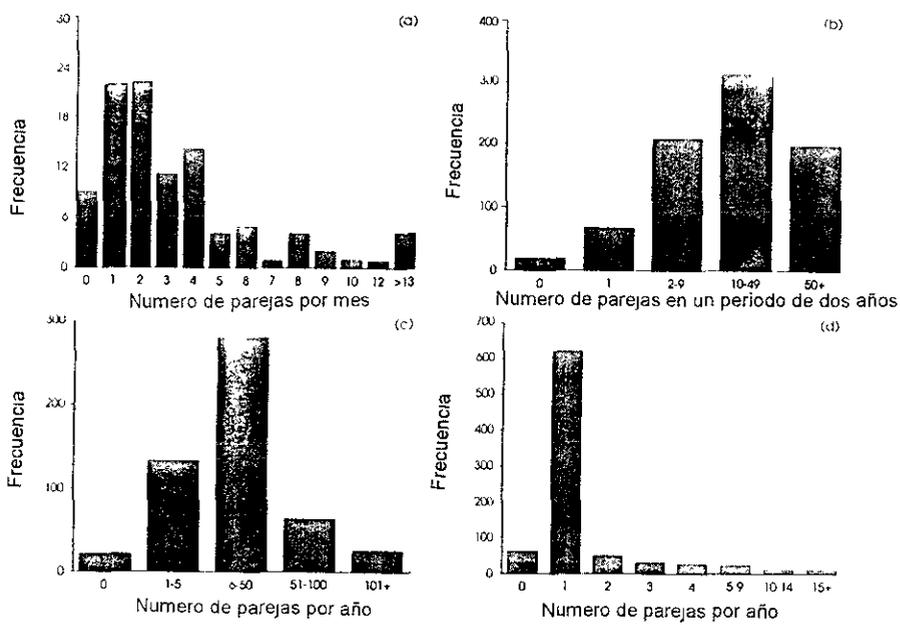


Figura 14 Estudios de la actividad sexual para comunidades de hombres homosexuales (a, b y c) y heterosexuales (d). Las gráficas muestran la distribución de frecuencia del número de parejas sexuales en un periodo de tiempo definido en muestras de hombres homosexuales/bisexuales, y para hombres y mujeres heterosexuales. (a) hombres homosexual/bisexual residentes de Londres en 1986. ($m = 4.7$ por mes, $\sigma^2 = 5.7$). Los datos denotan parejas hombres por mes. (b) hombres homosexuales/bisexuales residentes en San Francisco en 1984-5. Los datos denotan parejas hombres en un periodo de 2 años; (c) hombres homosexuales/bisexuales residentes en Londres en 1984. Los datos denotan parejas hombre por año. (d) heterosexuales de edades entre 18-44 años de Inglaterra en 1986. Los datos denotan parejas del sexo opuesto por año (tamaño de la muestra 823, $m = 1.4$, $\sigma = 4.4$).

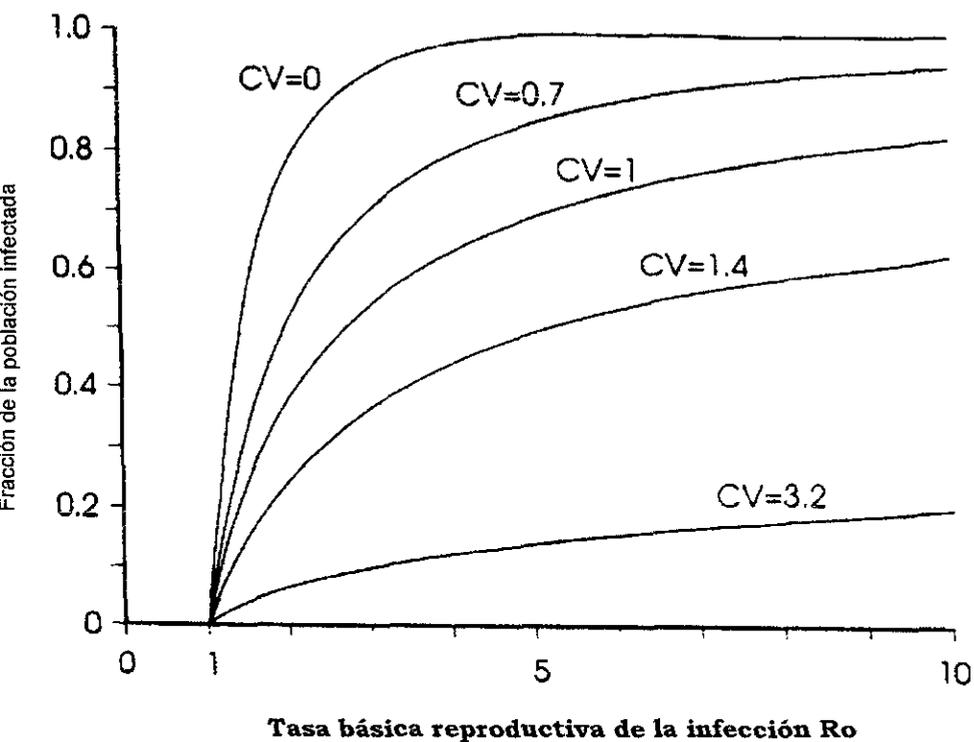


Figura 15 Fracción asintótica de personas que son seropositivos a anticuerpos contra el **VIH**, en función de la tasa básica reproductiva, R_0 , para diferentes cantidades de variabilidad de los grados de actividad sexual dentro de una población, medidos por el coeficiente de variación, $CV = \sigma/m$.

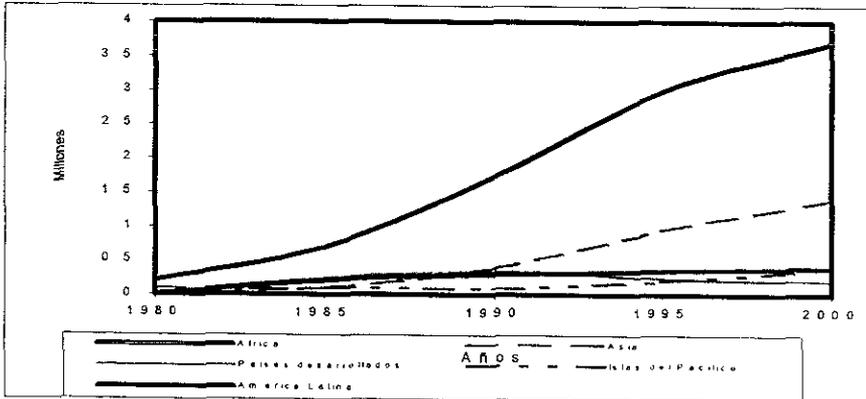
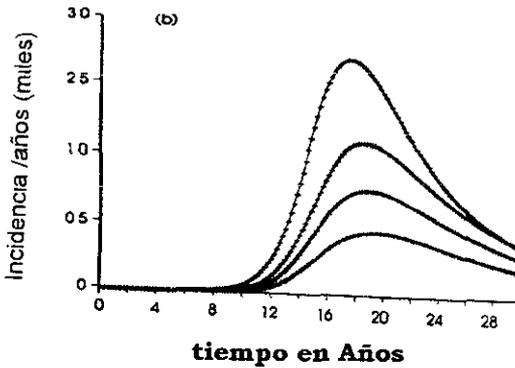
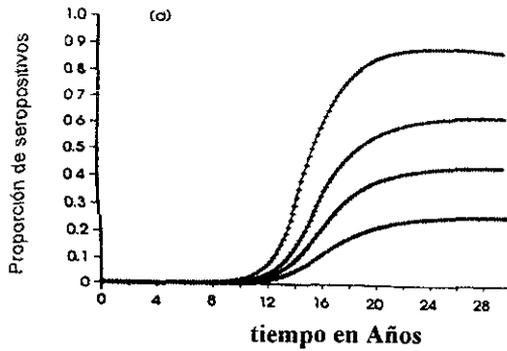


Figura 16 Soluciones numéricas aproximada de un modelo con mezclado heterogéneo y con reclutamiento de susceptibles (ecuaciones 4.70-4.74). Las gráficas muestran (a) la proporción de seropositivos al VIH, (b) la incidencia de SIDA por año para cuatro diferentes (CV) de la distribución gama de la actividad sexual, (0.45) (curva superior), 1.0, 1.4, 2.0 (curva inferior). Los valores de los parámetros son $R_0 = 5$, $1/v_1 = 1/v_2 = 5$ años, $f = 0.2$, $\alpha = 1/\text{año}$ $N_0 = 100\ 000$ y $1/\mu = 50$ años. Seis categorías de actividad sexual fueron definidas en la aproximación para la distribución gama discreta: 0-1, 2-5, 6-9, 10-49, 50-100 y 100+ parejas por año. Los valores de β_1 e i fueron elegidos a partir de la distribución gama con un número promedio de parejas sexuales fijadas en 5/ año y varianza de 5 (curva superior) 25, 50 y 100 (curva inferior) y (c) número de infectados por el VIH en varias partes del mundo.

4.8 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH en una población heterosexual homogénea (sin dinámica vital)

El análisis matemático realizado para la transmisión homosexual también es aplicable para la transmisión heterosexual de la infección, excepto que ahora hay dos distribuciones para esta población: los hombres que transmiten la infección a mujeres, y las mujeres que transmiten la infección a hombres. Necesitamos considerar separadamente la probabilidad de que un hombre infectado transmitirá la infección hacia una mujer susceptible, denotada por β , y la probabilidad de que una mujer infectada transmitirá la infección a un hombre susceptible, denotada como β' , parece ser probable que la probabilidad transmisión hombre-mujer, β puede ser mayor que la probabilidad de transmisión de mujer-hombre, β' .

Obviamente, es necesario conocer las distribuciones separadas de las tasas de adquisición de nuevas parejas sexuales para hombres y para mujeres. Como antes, las cantidades que influenciaban la dinámica de transmisión no son simplemente el número promedio de nuevas parejas sexuales por unidad de tiempo, sino el número promedio más el cuadrado de la varianza sobre la media denotamos, c para hombres que adquieren parejas mujeres y c' para mujeres que adquieren parejas hombres. Aunque la tasa promedio a la cual los hombres adquieren nuevas parejas sexuales mujeres puede ser obviamente idéntica a la tasa promedio a la cual las mujeres adquieren parejas sexuales hombres, pero c y c' no serán idénticas, si la variabilidad en los niveles de la actividad sexual entre hombres es significativamente diferente a la que hay entre mujeres.

Un modelo sencillo que capte parte de la dinámica esencial de la transmisión heterosexual de la infección del **VIH**, que no incluya los efectos de la heterogeneidad en la tasa de adquisición de nuevas parejas sexuales, asume que los coeficientes de transmisión (β , β') y las tasas de eliminación (ν) de la clase contagiosa son constantes; esto es, no podemos incluir las complicaciones introducidas por la probabilidad de transmisión bimodal y otras probabilidades de transmisión tiempo-dependientes ni tampoco con las complicaciones concomitantes sobre los tiempos de incubación y distribución. Se emplean comillas (primas) para denotar las variables que pertenecen a la población de mujeres, así que el número de individuos susceptibles y contagiosos en la categoría i -ésima de actividad sexual son X_i y Y_i para hombres, y X_i' y Y_i' para mujeres, respectivamente. El diagrama de flujo para este modelo de la transmisión del VIH se muestra en la figura 17. Las ecuaciones básicas son.

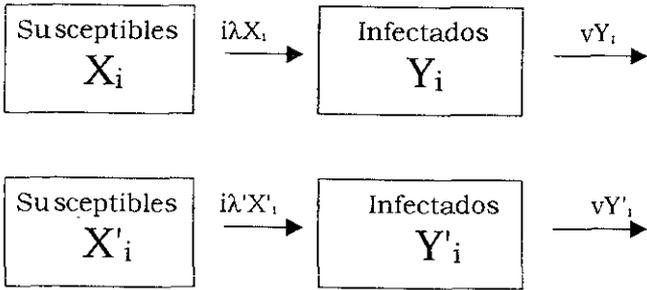


Figura 17 Diagrama de flujo de la transmisión del VIH para una población homogénea sin dinámica vital

$$\frac{dX_i}{dt} = -i\lambda X_i, \dots\dots\dots (4.85)$$

$$\frac{dY_i}{dt} = i\lambda X_i - vY_i, \dots\dots\dots (4.86)$$

$$\frac{dX'_i}{dt} = -i\lambda' X'_i, \dots\dots\dots (4.87)$$

$$\frac{dY'_i}{dt} = i\lambda' X'_i - vY'_i, \dots\dots\dots (4.88)$$

Donde λ representa la probabilidad que cualquiera mujer (elegida al azar) infecte a su pareja (hombre) susceptible, y λ' representa la probabilidad que un hombre infecte a una mujer. Bajo las suposiciones realizadas al inicio para la transmisión homosexual, se puede escribir:

$$\lambda = \beta \frac{\sum JY'_j}{\sum JN'_j}, \dots\dots\dots(4.89)$$

$$\lambda' = \beta \frac{\sum JY_j}{\sum JN_j}, \dots\dots\dots(4.90)$$

Aquí β y β' son las probabilidades de transmisión de hombre a mujer y de mujer a hombre, respectivamente. N_j y N'_j son el número total de hombres y mujeres, respectivamente, dentro de la clase que tiene j parejas sexuales nuevas por unidad de tiempo. Este modelo sencillo considera a la población cerrada, y no incluye a otras causas de muerte diferentes a la producida por el **SIDA**. Modelos más precisos particularmente si se quieren hacer predicciones, necesitan

incorporar los efectos de las tasas de nacimiento y muerte (especialmente en países con rápido crecimiento poblacional), particularmente por los efectos en la transmisión vertical sobre la tasa de nacimiento efectiva. Sin embargo por el momento, algún conocimiento se puede obtener con los modelos sencillos definidos por las ecuaciones (4.85 a 4.90).

En el estado inicial de la epidemia, podemos suponer, que esencialmente todos son susceptibles, así que $\mathbf{X}_i \cong \mathbf{N}_i$ y $\mathbf{X}'_i \cong \mathbf{N}'_i$. Sustituyendo esta aproximación dentro las ecuaciones (4.86) y (4.88), respectivamente, multiplicando por i y sumando todos los activos sexuales de la clase i en cada ecuación, obtenemos una ecuación aproximadamente lineal para la dinámica de la fuerza de la infección, λ y λ' , en el estado inicial de la epidemia:

$$d\lambda/dt = \beta'c'\lambda' - v\lambda, \dots\dots\dots(4.91)$$

$$d\lambda'/dt = \beta c\lambda - v\lambda'. \dots\dots\dots(4.92)$$

Aquí c es el cuadrado del promedio sobre número promedio de mujeres parejas de hombres, $c = \langle i^2 \rangle / \langle i \rangle$, promedio por la distribución $\{\mathbf{N}_i\}$; c' es el cuadrado de la media entre el número promedio de hombres parejas de mujeres, $c' = \langle i'^2 \rangle / \langle i' \rangle$ promedio por la distribución $\{\mathbf{N}'_i\}$.

La solución para el par de ecuaciones lineales (4.91) y (4.92) se obtiene de la manera habitual, como una combinación lineal de los factores $e^{\Lambda_k t}$, en donde los valores propios, Λ_k ($k = 1, 2$), están dados por la ecuación cuadrática:

$$(\Lambda + v)^2 - \beta c \beta' c' = 0 \dots\dots\dots(4.93)$$

El comportamiento de λ y λ' en el estado inicial de la epidemia depende de las condiciones iniciales, se obtiene una fase de crecimiento aproximadamente exponencial, como $e^{\Lambda t}$, donde Λ es la raíz dominante de la ecuación (4.93):

$$\Lambda = (\beta c \beta' c')^{1/2} - v. \dots\dots\dots(4.94)$$

Esta fase crece exponencialmente hasta que el efecto de saturación empieza a ser pronunciado, esto es, hasta que una gran parte de individuos de los grupos de alto riesgo están infectados (aquellos con tasas muy altas de adquirir nuevas parejas sexuales). Esta fase de crecimiento exponencial, $\lambda(t)$ esta descrito por:

$$\lambda(t) \sim A e^{\Lambda t}. \dots\dots\dots(4.95)$$

Aquí la constante **A** es esencialmente fijada por las condiciones iniciales. El correspondiente comportamiento de $\lambda^*(t)$ se obtiene de la misma forma a partir de la ecuación (4.92), que da $\lambda^*(t) = (\beta c / (\Lambda + v)) \lambda(t)$. Usando la ecuación (4.93) para Λ , se ve que, en la fase inicial el crecimiento es aproximadamente exponencial, las cantidades λ y λ^* están relacionados por:

$$\lambda^*(t) = \sqrt{\frac{\beta c}{\beta' c'}} \lambda(t). \dots\dots\dots(4.96)$$

En este modelo simple, los casos nuevos de **SIDA** aparecen a una tasa de vY_i o vY_i^* ; esta es la tasa a la que los hombres o mujeres de la clase i -ésima de actividad sexual pasan dentro de la categoría de "enfermedad de **SIDA**", A_i o A_i^* , respectivamente. Luego la incidencia de nuevos casos entre hombres en el i -ésimo grupo, $C_i = vY_i$, está aproximadamente dada por la ecuación (4.86) (en la fase de crecimiento exponencial) como:

$$\frac{iA_i e^{vN_i}}{\beta c \beta' c' - v + v} = iN_i \overbrace{\left[\frac{Av}{\sqrt{\beta c \beta' c'}} \right]}^B e^v = iN_i B e^v$$

$$C_i = \frac{i \lambda v N_i}{\Lambda + v} = i N_i B e^v \dots\dots\dots(4.97)$$

Aquí la constante **B** esta relacionada con la constante **A** de la ecuación (4.95) por $B = vA / (\beta c \beta' c')^{1/2}$. Similarmente, usando la ecuación (4.96), la incidencia de casos de **SIDA** entre mujeres de la categoría i -ésima de la actividad sexual es

$$C_i^* = iN_i^* \left(\frac{\beta c}{\beta' c'} \right)^{1/2} B e^{v t} \dots\dots\dots(4.98)$$

La incidencia total de casos de **SIDA** entre hombres, $C(t)$, es obtenida por sumar todas las clases, $\{N_i\}$, para obtener

$$C(t) = mN B e^{\Lambda t} \dots\dots\dots(4.99)$$

Aquí m es la tasa promedio a la cual nuevas parejas sexuales son adquiridas; remarcamos que m debe de ser el mismo para hombres y mujeres. La expresión correspondiente para la incidencia total de casos de **SIDA** entre mujeres, $C'(t)$, es similarmente obtenida de la ecuación (4.98). El resultado importante que se obtiene, en la fase inicial el crecimiento es aproximadamente exponencial, la incidencia de los casos de **SIDA** entre hombres y mujeres están en la proporción de:

$$\begin{aligned}
 \frac{C}{C'} &= \frac{iN_i B e^{Nt}}{iN'_i \sqrt{\beta c} B e^{Nt}} \quad \text{si } N = N \text{ entonces} & \frac{C}{C'} &= \frac{1}{\sqrt{\beta c}} = \sqrt{\beta' c'} \\
 & & & \frac{C}{C'} = \sqrt{\frac{\beta' c'}{\beta c}} \quad \dots\dots\dots(4.100)
 \end{aligned}$$

Así en el estado inicial, el crecimiento es exponencial para una epidemia que se transmite de manera heterosexualmente, para la difusión del **VIH**, esperamos que la proporción de los niveles de seropositividad, o de los casos de **SIDA**, entre hombres y entre mujeres sea prácticamente constante, o cerca de $(\beta' c' / \beta c)^{1/2}$.

Si no consideramos la variabilidad en los grados de la actividad sexual dentro de la población de hombres y mujeres, c y c' serian idénticas, esto seria simplemente igual a la tasa promedio, m , a la que nuevas parejas sexuales son adquiridas. Pero se ha visto que $c \sim m + \sigma^2 / m$, donde σ^2 es la varianza en la tasa a la que diferentes hombres adquieren nuevas parejas (con una expresión paralela para c').

Por ejemplo en África central puede ser que la mayoría de las mujeres sean relativamente monógamas casadas o en unión libre (cohabitación persistente sin matrimonio formal), pero que muchos de sus parejas hombres en su relación pueden ser menos monógamos.

Pero la cifras se mantienen equilibradas por el grupo de jóvenes prostitutas que son sexualmente muy activas en este caso, el término varianza es probablemente mas grande entre mujeres que entre hombre ($\sigma'^2 > \sigma^2$) resultando que c' (la tasa promedio efectiva a la que las mujeres adquieren nuevas parejas hombres) sea al inicio significativamente mas grande que c (la tasa promedio efectiva a la que los hombres adquieren nuevas parejas mujeres). Esto indica, que tales diferencias en el grado de distribución de actividad sexual entre hombres y mujeres en África, resulten en una relación C'/C que es significativamente más grande que la unidad.

Con las suposiciones anteriores acerca de las diferencias cuantitativas en los patrones de la actividad sexual de hombres y mujeres, un análisis más detallado de la dinámica de transmisión heterosexual nos conduce hacia el esperado “grupo centro” de mujeres prostitutas que rápidamente alcanzan altos niveles de seropositividad, acompañados por niveles moderados entre hombres y niveles más bajos entre la población de mujeres comunes.

En general el crecimiento de datos confirma la correlación entre la tasa de adquisición de nuevas parejas sexuales y la probabilidad de adquirir el contagio del **VIH** o enfermedad de **SIDA**, ambas por la transmisión heterosexual (3, 9, 6, 7, 10, 27, 31, 39, 42, 51, 58, 71, 79, 88).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

4.9 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH el cual considera el efecto de la distribución de los periodos de incubación e infeccioso

En los modelos anteriores, se supuso que los individuos infectados se mueven a través del intervalo de incubación a una tasa constante ($\mathbf{v} = \text{constante}$), y que ellos tienen un coeficiente de transmisión o contagiosidad constante durante el periodo incubación ($\beta = \text{constante}$). Pero en la revisión de las características epidemiológicas de **VIH/SIDA**, de algunos estudios parece ser que la probabilidad para que un individuo infectado con **VIH** manifieste **SIDA** aumenta con el tiempo a medida que la infección se propaga. Una explicación simple de los datos es la de suponer que la probabilidad de adquirir **SIDA**, a un tiempo τ a partir del inicio del contagio con el **VIH**, aumenta como $\mathbf{v_0}\tau^{\mathbf{v}}$ (donde $\mathbf{v_0}$ y \mathbf{v} son parámetros ajustados por los datos); esto nos lleva a una distribución Weibull para la distribución del tiempo de incubación, $\mathbf{f}(\tau)$:

$$f(\tau) = v_0 \tau^v e^{\left[\frac{-v_0 \tau^{v+1}}{(v+1)} \right]} \dots\dots\dots(4.101)$$

Esto es, $\mathbf{f}(\tau)$ es la probabilidad de que un individuo adquiera **SIDA** a un tiempo τ después de adquirir la infección de **VIH**. El tiempo promedio de incubación, \mathbf{D} , está dado en términos de $\mathbf{v_0}$ y \mathbf{v} como:

$$D = \Gamma\left(\frac{v-2}{v+1}\right)\left(\frac{v+1}{v_0}\right)^{1/(v+1)} \dots\dots\dots (4.102)$$

Una tasa de incubación constante corresponde a $\mathbf{v} = 0$ (no depende del tiempo desde que la infección se adquirió), y da el resultado ya conocido de $\mathbf{D} = 1/v_0$.

Algunos estudios sugieren que la probabilidad de transmisión no es constante, sino que la tasa $\beta(\tau)$ será relativamente alta para algunos tiempos $\mathbf{T_0}$ cercanos a la infección inicial del **VIH**, y otra para el tiempo $\mathbf{T_1}$ cerca del punto donde el sistema inmune se colapsa y la enfermedad de **SIDA** aparece. Es decir, para un individuo a quien le lleva un tiempo \mathbf{T} para la incubación de **SIDA**, se puede describir $\beta(\tau)$ la probabilidad de transmisión dependiente del tiempo como

$$\beta(\tau) = \beta_0 e^{\left(\frac{-\tau}{T_0}\right)} + \beta_1 e^{\left[\frac{-(T-\tau)}{T_1}\right]} \dots\dots\dots(4.103)$$

Estas complicaciones pueden ser incluidas, y así extender el análisis para sistemas heterogéneos. Definiendo $\mathbf{Y}_i(\mathbf{t}, \tau)$ como la cantidad de infectivos a un tiempo \mathbf{t} , de la clase de actividad sexual \mathbf{i} , quien han sido infectados a un tiempo τ , la ecuación que describe esto es la ecuación diferencial parcial.

$$\frac{\partial X_i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial X_i(t - \tau)}{\partial \tau} = -(\mu + v(\tau))Y_i(t, \tau). \dots\dots\dots(4.104)$$

Esta ecuación tiene la condición de:

$$Y_i(\mathbf{t}, 0) = i\lambda(\mathbf{t})X_i(\mathbf{t}), \dots\dots\dots(4.105)$$

Los correspondiente nuevos contagios surgen a una tasa $i\lambda(\mathbf{t})X_i(\mathbf{t})$ a un tiempo \mathbf{t} . La fuerza de la infección, $\lambda(\mathbf{t})$, esta dado utilizando una extensión de la ecuación (4.76).

$$\lambda(\mathbf{t}) = \frac{\sum_j \int \beta(\tau)Y_j(t, \tau)d\tau}{\sum_j jN_j} \dots\dots\dots(4.106)$$

Las otras condiciones de frontera en la ecuación (4.104) consisten de la especificación de cada $\mathbf{Y}_i(\mathbf{0}, \tau)$ a un tiempo $\mathbf{t} = \mathbf{0}$.

Considerando una situación \mathbf{t} endémica, el estado de equilibrio (donde $\partial/\partial \mathbf{t} \rightarrow \mathbf{0}$), podemos integrar la ecuación (4.104) para $\mathbf{Y}_i^*(\tau)$; y sustituyendo este resultado en la versión de equilibrio de la ecuación (4.106), y comparándola con la discutida anteriormente, llegamos a una expresión para la tasa básica reproductiva:

$$R_0 = c \int_0^\infty \beta(\tau) e^{(-\int_0^\tau r(\tau')d\tau')} d\tau \dots\dots\dots(4.107)$$

Aquí c esta definida por la ecuación (4.78), y despreciando la tasa natural de mortalidad, $\mu = 1/L$, ya que al inicio es mucho más pequeña que otras tasas de parámetros relevantes. La expresión para R_0 se reduce a la expresión familiar $R_0 = \beta c / (\mu + v)$ si β y v son constantes. Mas generalmente, suponiendo que el tiempo de incubación es exactamente \mathbf{D} (así que $v(\tau) = \mathbf{0}$ para $\tau < \mathbf{D}$); entonces la ecuación (4.107) para R_0 se convierte en:

$$R_0 = c \int_0^D \beta(\tau) d\tau \quad \dots\dots\dots(4.108)$$

si $\beta(\tau)$ está dada por la ecuación (4.103), entonces tenemos que para R_0 la expresión explícita:

$$R_0 = c \left\{ \beta_0 T_0 \left[1 - e^{\left(\frac{-D}{T_0} \right)} \right] + \beta_1 T_1 \left[1 - e^{\left(\frac{-D}{T_1} \right)} \right] \right\} \quad \dots\dots\dots(4.109)$$

Los estudios sugieren que típicamente T_0 y T_1 pueden ser ambas alrededor de 1 año, mientras D es alrededor de 6 años (dándonos un promedio de alrededor de 8 años entre el inicio de la infección por VIH y el inicio de la enfermedad de SIDA). En este caso, R_0 es una excelente aproximación dada por:

$$R_0 \cong c(\beta_0 T_0 + \beta_1 T_1). \quad \dots\dots\dots(4.110)$$

La ecuación (4.110) es intuitivamente comprensible: nuevos contagios son producidas a una tasa de $\beta_0 c$ al terminar un intervalo promedio de T_0 al inicio del curso típico de la infección por VIH; después, infecciones posteriores son producidas a una tasa $\beta_1 c$ al terminar un intervalo promedio T_1 .

En la realidad, se ha visto que es probable que haya cierta distribución de probabilidad $f(T)$, de los tiempos de incubación dada por la distribución Weibull (ecuación (4.101)) o alguna otra. En este caso, la ecuación (4.107) es reemplazada por:

$$R_0 = c \int_0^\infty f(T) dT \int_0^T \beta(\tau) d\tau \quad \dots\dots\dots(4.111)$$

Aquí $\beta(\tau)$ está descrito por la ecuación (4.103), a alguna otra expresión apropiada. Esas complicaciones pueden tener una influencia sobre las estimaciones de la tasa a la cual nuevas infecciones aparecen en el estado inicial de la epidemia.

Como es usual, la dinámica de la fase inicial de la epidemia puede ser elucidada utilizando $\mathbf{X}_1 \cong \mathbf{N}_1$ en donde el problema se convierte a uno lineal. En los estados iniciales de la epidemia. La fuerza de la infección, $\lambda(\mathbf{t})$, y la cantidad total de infectados en cada clase de actividad sexual, $\mathbf{Y}_1(\mathbf{t}) = \int Y_{1i}(\mathbf{t}, \tau) d\tau$, crecen exponencialmente (como $e^{\Lambda t}$). La tasa de crecimiento inicial, Λ (que está relacionada con el tiempo de duplicación por la ecuación (4.65) esta dada por la "relación de dispersión":

$$\mathbf{1} = c \int_0^\infty \beta(\tau) e^{(-\Lambda \tau - \int_0^\tau v(\tau') d\tau')} d\tau \quad \dots\dots\dots(4.112)$$

Como es usual, c esta dada por la ecuación (4.78). Esta ecuación (4.112) es formalmente idéntica a la ecuación demográfica de Euler que da la tasa de crecimiento de una población en términos de tasas de nacimiento por edad y muerte por edad. En verdad, la ecuación (4.112) es la ecuación de Euler para la demografía de la infección dentro de la población de hospederos: $c\beta(\tau)$ representa los nacimientos específicos por edad de nuevas infecciones a partir de una infección existente; $v(\tau)$ representa la tasa de muerte específica por edad a la cual los infecciosos son removidos; y Λ es la tasa de crecimiento (constante) de la población de infecciones en el estado inicial (antes de que los efectos de saturación introduzcan la dependencia en la densidad de las tasas de vitalidad).

Si asumimos que el tiempo de incubación es exactamente \mathbf{D} , y que $\beta(\tau)$ está dada por la ecuación (4.103) como hicimos en la derivación de la ecuación (4.109) para \mathbf{R}_0 encontramos que Λ está dada por la expresión implícita:

$$\mathbf{1} = \frac{c\beta_0 T_0}{1 + \Lambda T_1} \left[1 - e^{(-\Lambda D - D/T_0)} + \frac{c\beta_1 T_1}{1 - \Lambda T_1} \left[e^{(-\Lambda D)} - e^{(-D/T_1)} \right] \right] \quad \dots\dots\dots(4.113)$$

Suponiendo una vez más, por las razones dadas arriba, que \mathbf{T}_0 y \mathbf{T}_1 son de alrededor de 1 año y que \mathbf{D} es alrededor de 6 años. Entonces si el tiempo de plicación en la fase inicial exponencial es alrededor de 6-12 meses, nosotros también tenemos $\Lambda \sim 1/\text{año}$ (recordar que $\Lambda = 0.7/t_d$). Esto significa que $\Lambda \mathbf{D}$ es mucho mayor a la unidad, entonces $e^{(-\Lambda \mathbf{D})} \ll 1$ y la ecuación (4.113) se reduce aproximadamente a:

$$\Lambda \cong c \beta_0 - 1/T_0 \quad \dots\dots\dots(4.114)$$

Esta aproximación no es sensible si $\beta_1 T_1$ es más grande que $\beta_0 T_0$ en cantidad suficiente para la compensación de la disminución dada por el factor exponencial. La figura 18 ilustra la relación exacta ecuación (4.113), entre $c\beta_0$ y Λ para varios valores de β_1/β_0 y con T_0 , T_1 , y D dados como $T_0 = T_1 = 1$ año, $D = 6$ años.

A primera vista, la ecuación (4.114) parece similar a nuestros resultados iniciales, la ecuación (4.64). La diferencia es que la ecuación (4.64) pertenece a un modelo en el que el periodo contagiosos es solo uno (de duración D y con la probabilidad de transmisión β); la ecuación aproximada (4.114) incumbe para una situación en la que los individuos infectados son contagiosos en dos intervalos de tiempo, uno de duración T_0 (de intensidad β_0) consecuente a la infección inicial, y un segundo de duración T_1 (de intensidad β_1) aproximadamente a un tiempo D . Pero solo el primer episodio ingresa dentro de la relación aproximada entre la tasa de crecimiento y los parámetros de transmisión, ecuación (4.114). La razón es que, en la fase inicial de la epidemia, la contribución para la cantidad total de casos infectados o de **SIDA** las infecciones producidas en los últimos episodio de contagiosidad (infecciones $\beta_1 T_1$ están prácticamente descontados por una factor de orden general de $e^{-\Lambda D}$) por virtud del crecimiento exponencial de la población de contagiosos. Una vez más, este fenómeno puede ser mas familiar en el contexto de la demografía convencional: en una población rápidamente creciente, los nacimientos iniciales contribuyen significativamente mas a la tasa de crecimiento de la población, r , que los nacimientos en la fase posterior. Como hemos mencionado inmediatamente abajo de la ecuación (4.113), si $\beta_1 T_1$ es mas grande que $\beta_0 T_0$ en cantidad suficiente para compensar el factor de “decrecimiento exponencial”, la ecuación (4.114) no es valida. El punto básico, es que la existencia de una probabilidad de transmisión que depende significativamente del tiempo desde la primera infección, $\beta(\tau)$, puede complicar el análisis de tal manera que puede no ser intuitivamente obvio.

Una aproximación alternativa para describir los dos episodios distintos de contagiosidad es agregando compartimentos extras para el modelo. En modelo más sencillos, podemos remplazar las ecuaciones (4.57 a 4.60) por el conjunto.

$$dY_1/dt = \lambda X - v_0 Y_1, \dots\dots\dots(4.115)$$

$$dY_2/dt = v_0 Y_1 - s Y_2, \dots\dots\dots(4.116)$$

$$dY_3/dt = s Y_2 - v_1 Y_3, \dots\dots\dots(4.117)$$

$$dA/dt = v_1 Y_3 - aA. \dots\dots\dots(4.118)$$

Aquí los susceptibles, X , se mueven al primer episodio de contagiosidad (conteniendo a los individuos Y_1) a una tasa λ . Los individuos infectados son removidos de esta primera fase (en la que su probabilidad de infectar a una pareja susceptible es igual constante, β_0) a una tasa $v_0 = 1/T_0$, a una fase no contagiosa (conteniendo a los individuos Y_2). Estos infectados silenciosos se eliminan, a una

tasa $s = 1/D$, a un segundo episodio de contagiosidad (conteniendo a los individuos Y_3 , cada una con una probabilidad β_1 de infectar a una pareja susceptible). Finalmente aquí son eliminados, a una tasa $v_1 = 1/T_1$ fuera de la clase contagiosa Y_3 dentro de una categoría, A , cuando los individuos están demasiado enfermos con **SIDA** para ser contagiosos (y la muerte sigue después de un tiempo característico de $1/\alpha$). La fuerza de la infección, λ , se da de este modo por:

$$\lambda = c(\beta_0 Y_1 + \beta_1 Y_3)/N. \dots\dots\dots(4.119)$$

Aquí c es el promedio del número de parejas, y el resto de la expresión (4.119) es la probabilidad de adquirir la infección de cualquier pareja elegida aleatoriamente.

Este modelo alternativo puede ser descrito numéricamente con una selección representativa de los parámetros. Como es común, sin embargo, se puede esclarecer algunas propiedades considerando en la fase inicial de la epidemia, en la que esencialmente todos son susceptibles, $X \cong N$, así que las ecuaciones son aproximadamente lineales. Con la linearización, la dinámica esencial está dada por las ecuaciones (4.115)-(4.118) en conjunción con la definición (4.119) para λ :

$$dY_1/dt \cong \lambda(c\beta_0 - v_0)Y_1 + c\beta_1 Y_3, \dots\dots\dots(4.120)$$

Junto con las ecuaciones (4.116) y (4.117) para dY_2/dt y dY_3/dt , respectivamente. Las soluciones de este conjunto de ecuaciones diferenciales lineales se comportan, como $e^{\Lambda t}$, donde Λ es la raíz dominante de la ecuación cúbica:

$$[\Lambda - (c\beta_0 - v_0)](\Lambda + s)(\Lambda + v_1) - c\beta_1 v_0 s = 0. \dots\dots\dots(4.121)$$

La Figura 19 muestra $c\beta_0$ versus Λ , para varios valores de β_1/β_0 y para la elección particular de $v_0 = v_1 = 1/año$ y $s = 1/6$ años; la Figura 19 es la análoga para este modelo a la figura 18 del modelo anterior.

Si otra vez suponemos que D es significativamente mas grande que T_0 y T_1 es decir si suponemos que s es significativamente menor que v_0 y v_1 entonces la ecuación (4.121) nos da el resultado aproximado $\Lambda \cong c\beta_0 - 1/T_0$. Este es el resultado, de la ecuación (4.114), que derivamos de nuestro modelo inicial. Una vez mas, como puede ser visto en la Figura 19, esta aproximación será invalidada si β_1 es suficientemente más grande que β_0 .

Posteriores propiedades intrínsecas de los distintos episodios de contagios pueden ser obtenidos por estudios numéricos del modelo definido por las ecuaciones (4.115-4.118). Un ejemplo se presenta en la Figura 20, donde el cambio en la cantidad acumulativa de casos de **SIDA**, como una función del tiempo desde la introducción de la infección, están registrados para varios valores de los parámetros β_0 y β_1 . Estas soluciones numéricas fueron calculadas para una población cerrada de tamaño fijo (10 000 personas) donde cinco individuos infectados ($\mathbf{Y}_1(\mathbf{0}) = \mathbf{5}$) fueron introducidos a un tiempo $\mathbf{t} = \mathbf{0}$. Se presentan cuatro proyecciones matemáticas (líneas 1 a la 4), con $\beta_0 = \beta_1 = \mathbf{0.2}$ (línea 1), $\beta_0 = \mathbf{0.1}$, $\beta_1 = \mathbf{0.3}$ (línea 4). Los parámetros v_0 , v_1 , y s fueron fijados a 1/año, y 1/6 años, respectivamente, para tener una período medio de incubación ($\mathbf{1}/v_0 + \mathbf{1}/v_1 + \mathbf{1}/s$) de 8 años. La línea 2 es para el caso donde la contagiosidad se supuso constante durante el periodo de incubación de la epidemia de 8 años. Note que el patrón en el estado inicial de la epidemia es curvilínea (en una escala logaritmica), con un tiempo de duplicación alto al inicio de la epidemia y después decrece a un valor/casi constante hasta que el efecto de saturación comienza a disminuir la tasa de difusión de la infección. El tiempo de duplicación en los estados iniciales es mas rápida para el caso en el cual $\beta_0 > \beta_1$.

En concreto, vemos que si hay dos episodios distintos de contagiosidad, separados por un intervalo no contagioso más grande, la tasa de crecimiento exponencial en los estadios inicial tendrá a ser determinado por los parámetros que caracterizan al primer episodio ($\Lambda \cong \mathbf{c}/\beta_0 - \mathbf{1}/T_0$, ecuación (4.114)), mientras que la expresión para \mathbf{R}_0 involucra ambos episodios de contagiosidad ($\mathbf{R}_0 \sim \mathbf{c}\beta_0 T_0 + \mathbf{c}\beta_1 T_1$, ecuación (4.110)). En otras palabras, la fase inicial de crecimiento exponencial depende principalmente del primer episodio de contagiosidad (a menos que $\beta_1 \gg \beta_0$), pero ambos episodios son importantes para alcanzar los niveles de saturación y para otras características de la dinámica de los estados subsecuentes de la epidemia (5, 6, 10, 11, 16, 32, 43, 54, 58, 74).

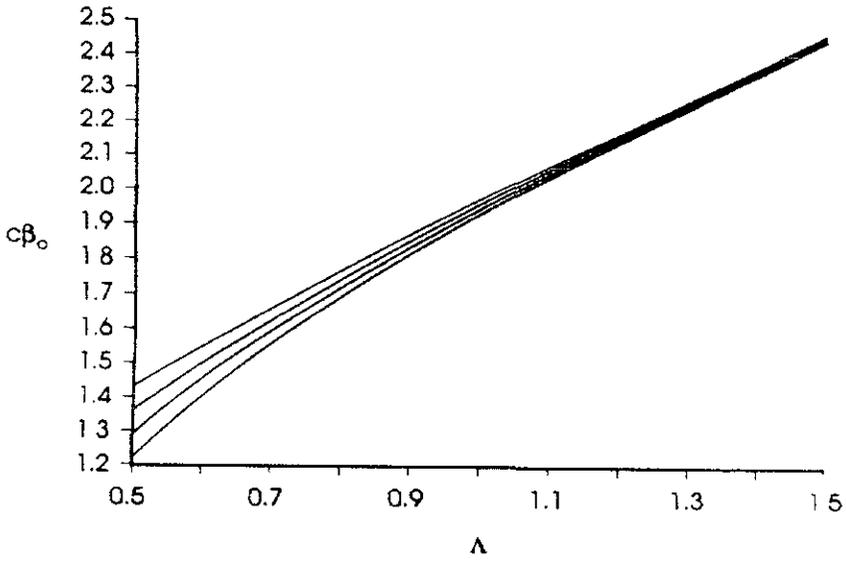


Figura 18 La relación entre $c\beta_0$ y Λ como se definió por la ecuación (4.113). Los valores de los parámetros se fijaron a $c = 10/\text{año}$, $T_0 = T_1 = 1$ año, $D = 6$ años, y $\beta_1 = 0.05$ (tope de la curva), 0.1, 0.15 y 0.2 (parte inferior de la curva).

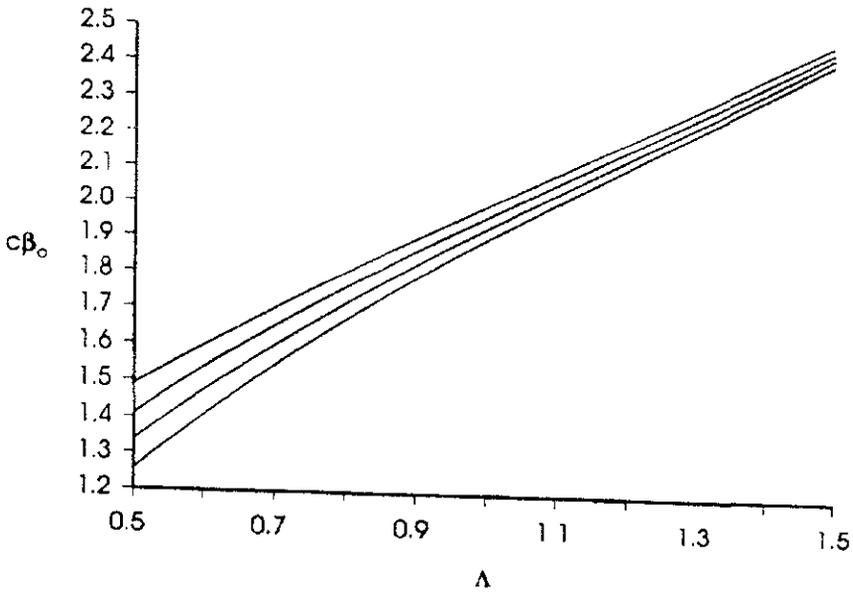


Figura 19 La relación entre $c\beta_0$ y Λ como los define la ecuación (4.121). Los valores de los parámetros se fijaron a $C = 10/\text{año}$, $v_0 = v_1 = 1/\text{año}$, $s = 1/6$ año y $\beta_1 = 0.05$ (tope de la curva), 0.1, 0.15 y 0.2 (parte inferior de la curva).

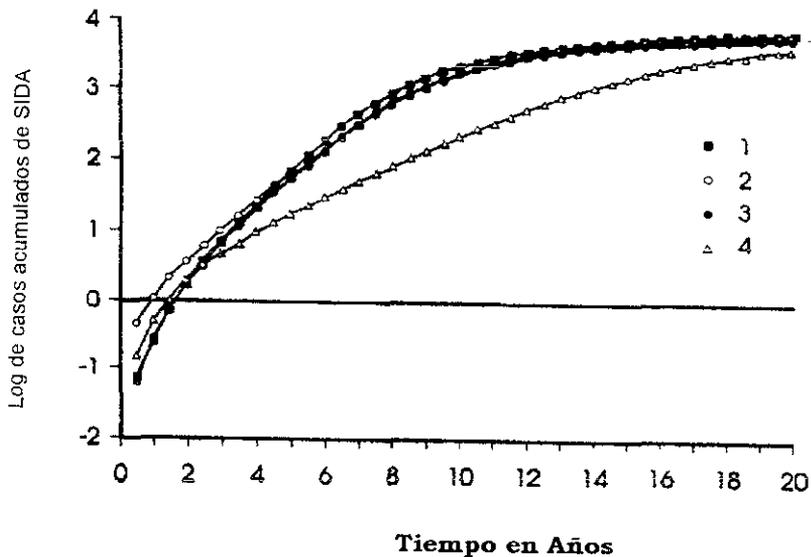


Figura 20 Cambios en el número acumulado de casos de **SIDA**, como una función del tiempo desde la introducción de la infección, para varios valores de los parámetros β_0 y β_1 , como lo predicen las ecuaciones (4.115-4.118). Las soluciones numéricas se calcularon para una población cerrada de tamaño 10 000 a la cual se introdujeron 5 individuos infectados ($Y_1(0) = 5$) a un tiempo $t = 0$. Cuatro proyecciones numéricas se presentan (curvas 1-4): β_0 y $\beta_1 = 0.2$ (curva 1); $\beta_0 = 0.1$, $\beta_1 = 0$ (curva 3); y $\beta_0 = \beta_1 = 0.3$ (curva 4). La curva 2 es para el caso donde la infecciosidad se supone constante en un periodo de incubación de 8 años. Los parámetros v_0 , v_1 y s se fijaron en 1/año, 1/año y 1/6 año, respectivamente.

4.10 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH que incluye al período infeccioso

El modelo es planteado considerando al **SIDA** como una enfermedad exclusivamente de transmisión sexual. El modelo pretende evaluar el papel del grande período infeccioso sobre la dinámica del **VIH**. Este modelo es una extensión natural del desarrollado por Anderson y May. Primero la población es dividida en grupos sociales definidos por criterios como son sexo, conducta sexual, edad y a los grupos se les puede incluir categorías socioeconómicas de varios tipos. Como es costumbre en estos modelos, las diferencias entre individuos de un mismo grupo son ignoradas, pero no entre distintos grupos; por lo que se asumen un sistema con interacciones de varias proporciones descrito por la figura 22 (20).

La descripción sencilla de este modelo "incluira a un solo grupo". La población es dividida en cinco clases: **X** (susceptibles), **Y₁** (infectados que manifestaran **SIDA** rápidamente), **Y₂** (infectados que manifestara **SIDA** al cabo de mucho tiempo), **Z** (parte de **Y** que no son altamente activos sexualmente) y **A** (parte de **Y** que han desarrollado **SIDA**) ver figura 22. Se supone que los individuos son infecciosos inmediatamente, y que los individuos que desarrollaron **SIDA** no tendrán más contactos sexuales; por lo tanto no infectan a más individuos. Para explorar el grado que juega el gran período contagioso asintomático suponemos que los individuos **Y₁** e **Y₂** permanecen contagiosos por periodos de tiempo fijos: por unidades de tiempo ω y τ respectivamente.

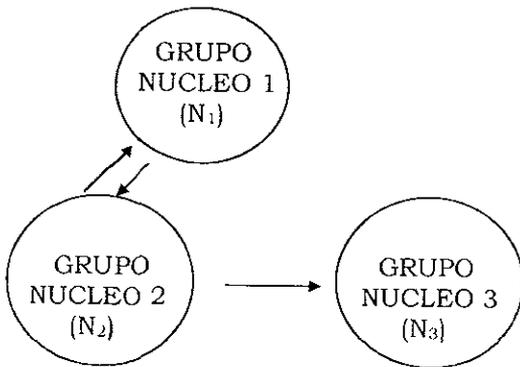


Figura 21. Diagrama de flujo de cómo interaccionan los grupos, λ_{ij} denota la probabilidad de transmisión por unidad de tiempo por pareja entre individuos del grupo i y j , $C_{ij}(N)$ denota el número promedio de parejas sexuales que un individuo tiene del grupo i ; dado que la población total es igual a $N = N_1 + N_2 + N_3$

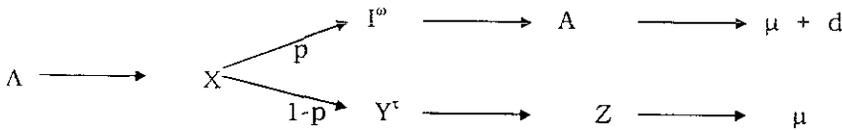


Figura 22 Modelo para un solo grupo

Denotamos por $I_0(t)$ y $Y_0(t)$ a los individuos que fueron de clase **I** ó de **Y** a un tiempo $t = 0$, y son todavía contagiosos; $Z_0(t)$ como los individuos que fueron de la clase **Z** a un tiempo $t = 0$, y están todavía vivos; y $A_0(t)$ denota los individuos que ya desarrollaron **SIDA** a un tiempo $t = 0$ y están todavía vivos. Por lo anterior es razonable suponer que $Z_0(t)$ y $A_0(t)$ tiende a cero para un valor grande de t . Además puesto que ω y τ denotan periodos contagiosos, suponemos que $I_0(t) = Y_0(t) = 0$ para $t > \text{máxima}(\omega, \tau)$.

Λ denota la tasa “reclutamiento” dentro de la clase susceptible (definida como los individuos que son sexualmente activos); μ , denota la tasa de mortalidad natural; d , como la mortalidad debido al **SIDA**; p , denota la fracción de susceptibles que serán del grupo **I** infecciosos (por lo tanto $(1 - p)$ es la fracción de susceptibles que serán del grupo **Y** - infecciosos). La función $H(x)$ denota la función de Heaveside, definida como 1 si $x > 0$ y cero para cualquier otro valor. Usando la figura 22, se obtiene el modelo epidemiológico:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \lambda C(T)(t) \frac{S(t)W(t)}{T(t)} - \mu S(t) \quad \dots \quad (4.122)$$

$$I(t) = I_0(t) + \lambda p \int_{t-\omega}^t C(T(x)) \frac{S(x)W(x)}{T(x)} H(x) e^{-\mu(t-x)} dx \quad \dots \quad (4.123)$$

$$Y(t) = Y_0(t) + \lambda (1-p) \int_{t-\tau}^t C(T(x)) \frac{S(x)W(x)}{T(x)} H(x) e^{-\mu(t-x)} dx \quad \dots \quad (4.124)$$

$$A(t) = A_0(t) + \lambda p \int_0^{t-\omega} C(T(x)) \frac{S(x)W(x)}{T(x)} H(x) e^{-\mu(t-x)-d(t-x-\omega)} dx \quad (4.125)$$

$$Z(t) = Z_0(t) + \lambda (1-p) \int_0^{t-\tau} C(T(x)) \frac{S(x)W(x)}{T(x)} H(x) e^{-\mu(t-x)} dx \quad \dots \quad (4.126)$$

Donde $W(t) = I(t) + Y(t)$, y $T(t) = S(t) + W(t)$.

La función $C(T)$ denota la tasa promedio del número de parejas sexuales de los individuos por unidad de tiempo, dado que la densidad de la población es T , y λ (es una constante) que denota la probabilidad de transmisión por pareja. Se

sabe por (Hyman y Stanley) que, $\lambda = i\phi$ donde i denota la probabilidad de infección por contacto sexual y ϕ denota el número promedio de contactos por pareja sexual. Por lo tanto $\lambda C(T)$ denota la tasa de transmisión por unidad de tiempo $\lambda C(T)dt$ denota la probabilidad que una pareja sexual dada transmitirá la infección hacia un individuo particular en un tiempo dt . El factor W/T es la probabilidad que el contacto de un individuo susceptible con un individuo seleccionado aleatoriamente será un individuo contagioso.

$$R = \left(\begin{array}{l} \text{probabilidad} \\ \text{de transmisión} \end{array} \right) \left(\begin{array}{l} \text{el numero promedio de parejas} \\ \text{sexuales en una poblacion pura} \\ \text{de susceptibles} \end{array} \right) \left(\begin{array}{l} \text{el periodo promedio} \\ \text{contagioso} \end{array} \right)$$

$$R = \lambda \left(\frac{\Lambda}{\mu} \right) \left\{ p \frac{1 - e^{-\mu\omega}}{\mu} + (1-p) \frac{1 - e^{-\mu t}}{\mu} \right\} \dots\dots\dots(4.127)$$

Es decir que para se mantenga la enfermedad en la población a niveles endémicos solo sucede si $R > 1$.

En **SIDA**, no es suficiente considerar a la población homogénea, como la dinámica es afectada críticamente por una variedad de factores, tales como la edad, conducta sexual, área geográfica y otras características. Los modelos que incorporan varios grupos que interaccionan son más precisos. Pero es más difícil hacer cálculos analíticos, y las simulaciones numéricas son sólo una aproximación. Además los cálculos computacionales para modelos de intergrupo muestran la existencia de conductas de inicio, permitiendo estimar esas conductas, y explorar la sensibilidad de los parámetros.

Suponiendo que algún factor es controlado es decir que los parámetros cambian de manera que $R < 1$, entonces por medio de las simulaciones numéricas vemos que el tiempo de retardo y la respuesta del sistema asegura una concentración sesgada de individuos infectados. Este retardo significa que aunque la enfermedad fuera erradicada, el número de individuos infectados continuara aumentando por un gran periodo de tiempo, quizá por varias veces el periodo infeccioso. Así el efecto controlado no producirá una disminución en el número total de individuos infectados en muchos años. Si la tasa de disminución del número de nuevos casos es muy baja, y la observación inicial es un aumento fuerte en el número de casos de individuos que desarrollan **SIDA**, entonces el factor puede ser percibida primeramente como una causa del aumento de la promiscuidad, más que como un controlador de la enfermedad, de este modo tiene un serio impacto negativo sobre la política publica (7, 10, 20, 54).

4.11 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con interacción de grupos

Los modelos clásicos para las enfermedades de transmisión sexual suponen un mezclado homogéneo entre hombres y mujeres o entre ciertos grupos de hombres y mujeres con tasas de contacto heterogéneas. Esto implica que todos los individuos tienen el mismo riesgo de adquirir la infección. Por lo anterior esos modelos, no consideran los periodos en el que la relación es monógama temporalmente entre individuos no infectados que hace que halla tiempos en los que no produzca el contagio.

Este modelo propuesto esta basado en los trabajos de Dietz/Hadeler. Describiendo el modelo, de la misma manera que en los modelos anteriores, simplificando la estructura matemática, y considera que es un modelo para una población homosexual; el modelo incluye una infectividad y mortalidad variable, relacionada a **SIDA**. Esto hace al modelo más real, de manera que se podrá ver al **SIDA** como una enfermedad progresiva.

Denotando al número de individuos susceptibles por $m(t)$ a un tiempo t , el número de individuos infectados por $M(t)$, donde Λ es la tasa constante de "reclutamiento" dentro de la categoría m , y $P_{mm}(t)$, $P_{mM}(t)$, $P_{MM}(t)$, el número de pares $m-m$, $m-M$ y $M-M$ respectivamente como se describe en la figura 23.

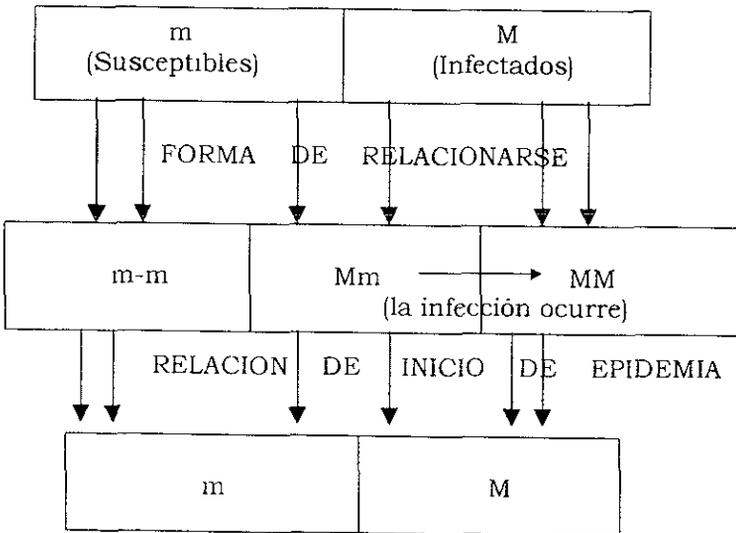


Figura 23 Diagrama de flujo para un modelo de apareamiento para solo un grupo.

Además las constantes, σ denota la tasa de nacimiento al inicio de epidemia, μ la tasa de mortalidad natural para los individuos m , d la tasa de mortalidad para los individuos M , i la probabilidad de contagio por contacto y α el número de contactos por unidad de tiempo durante una relación. Puesto que la infección únicamente ocurre durante la relación, utilizando la figura 23 se llega al siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la dinámica del VIH:

$$\frac{dm}{dt} = \Lambda - \mu m + 2(\sigma + \mu)P_{mm} + (d + \sigma)P_{mM} - 2\phi(m,m) - \phi(m,M) \dots \dots (4.128)$$

$$\frac{dM}{dt} = -dM + (\mu + \sigma)P_{mM} + 2(d + \sigma)P_{MM} - \phi(m,M) - 2\phi(M,M) \dots \dots (4.129)$$

$$\frac{dP_{mm}}{dt} = \phi(m,m) - (\sigma + 2\mu)P_{mm} \dots \dots (4.130)$$

$$\frac{dP_{mM}}{dt} = \phi(m,M) - (p + \sigma + d)P_{mM} - \beta P_{mM} \dots \dots (4.131)$$

$$\frac{dP_{MM}}{dt} = \phi(M,M) - (2d + \sigma)P_{MM} + \beta P_{mM} \dots \dots (4.132)$$

$\beta = i\alpha$ y $\phi(x,y)$ es un par no lineal y no negativo para la función que satisface las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} \phi(0,Y) &= 0 && \text{para todo } y \geq 0 \\ \phi(x,0) &= 0 && \text{para todo } x \geq 0 \\ \phi(\delta x, \delta y) &= \delta \phi(x,y) && \text{para todo } x,y,\delta \geq 0 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial x} \geq 0, \quad \frac{\partial \phi}{\partial y} \geq 0,$$

Seguindo a Dietz y Hadelar, y suponiendo simetría; se obtiene:

$$\phi(x,y) = \phi(y,x) \quad \text{para todo } x \text{ e } Y \geq 0.$$

sin embargo, las expresiones más comunes son:

$$\phi(x,y) = \rho \frac{xy}{x+y},$$

y

$$\phi(x,y) = \rho \min(x, y) \quad (5, 20, 54).$$

4.12 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con infectividad variable

Para el **SIDA**, otro efecto es la infectividad variable que puede ser considerada aún en el caso de una sola población. Se puede formular una ampliación en el modelo de Dietz y Haderler que considere al **SIDA** como una enfermedad progresiva. Las variables **t** y τ denotan tiempo, y el tiempo desde que se infectó. La tasa de mortalidad para los individuos infectados $d = d(\tau)$ es una función de τ , **m(t)** y **P_{mm}(t)** tiene el mismo significado que antes. Sin embargo, **M(t,τ)**, **P_{mM}(t,τ)**, **P_{Mm}(t,τ,τ')** ahora denota densidad, así que por ejemplo:

$$\Delta t \cdot \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_{\tau'}^{\tau'+\Delta\tau'} P_{Mm}(t, \tau, \tau') d\tau d\tau' \dots\dots\dots(4.133)$$

Denota el número de pares **M_τ** - **M_τ** en el intervalo de tiempo (**t**, **t + Δt**). Suponiendo que todavía μ y σ son constantes y $\phi(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ denotada por ϕ_{xy} . Una vez más se considerará a la figura 23 para obtener el modelo:

$$\frac{dm}{dt} = \Lambda - \mu m + 2(\sigma + \mu)P_{mm} + \int_0^{\infty} d(\tau) + (\sigma)P_{mM}(t, \tau) d\tau - 2\phi_{mm} - \int_0^{\infty} \phi_{mM}(t, \tau) dt \dots\dots\dots (4.134)$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} + \frac{\partial M}{\partial \tau} = -(\tau)M(t, \tau) + (\sigma + \mu)P_{mM}(t, \tau) + 2 \int_0^{\infty} (\sigma + d(\tau))P_{Mm}(t, \tau, \tau') d\tau' - \phi_{mM}(t, \tau) - 2 \int_0^{\infty} \phi_{Mm}(t, \tau, \tau') d\tau' \dots\dots\dots 135$$

$$\frac{dP_{mm}}{dt} = \phi_{mm}(t) - (\sigma + 2\mu)P_{mm} \dots\dots\dots (4.136)$$

$$\frac{\partial P_{mM}}{\partial t} + \frac{\partial P_{mM}}{\partial \tau} = \phi_{Mm}(t, \tau, \tau') - (\sigma + d(\tau) + d(\tau'))P_{Mm} \dots\dots\dots (4.137)$$

$$\frac{\partial P_{Mm}}{\partial t} + \frac{\partial P_{Mm}}{\partial \tau} + \frac{\partial P_{Mm}}{\partial \tau'} = \phi_{Mm}(t, \tau, \tau') - (\sigma + d(\tau) + d(\tau'))P_{Mm} \dots\dots\dots (4.138)$$

Donde **P_{Mm}(t,τ,0)** = $\beta P_{MM}(t, \tau)$, **P_{Mm}(t,τ,τ)** = **P_{MM}(t,τ,τ)** y las condiciones iniciales apropiadas son prescritas.

Si se utiliza la media armónica para describir el proceso de la formación de pares, se tiene

$$\phi_{mm}(t) = \rho \frac{m(t)m(t)}{m(t) + M(t)} \dots\dots\dots (4.139)$$

$$\phi_{mM}(t, \tau) = 2\rho \frac{m(t)M(t, \tau)}{m(t) + M(t)} \dots\dots\dots (4.140)$$

$$\phi_{Mm}(t, \tau, \tau') = \rho \frac{M(t, \tau)M(t, \tau')}{m(t) + M(t)} \dots\dots\dots (4.141)$$

Donde

$$M(t) = \int_0^{\infty} M(t, \tau) d\tau. \dots\dots\dots(4.142)$$

la introducción de la infectividad variable (y por lo tanto largos periodos de contagiosidad) afecta la conclusión principal de Dietz y Hedeler es todavía una cuestión abierta ^(89, 20).

4.13 Modelo de la dinámica de transmisión del VIH con efecto de múltiples parejas

Hyman y Stanley (1988) desarrollaron algunos modelos basados en el riesgo y en la suposición de que los individuos con múltiples parejas sexuales son usualmente los primeros en infectarse y tienden a ser la mayor fuente de difusión dentro de los grupos con menos parejas sexuales. Además ellos también exploraron el papel que tiene la infectividad variable dentro de su modelo. La versión más sencilla de sus modelos puede servir como un ejemplo de estas consideraciones.

Haciendo que t y τ denoten el tiempo y el tiempo desde que la infección inició, μ denota la tasa de mortalidad natural, $\delta(\tau)$ denota la tasa de muerte τ -unidades después del inicio de **SIDA**, $\beta(\tau)$ denota la tasa de desarrollo de **SIDA** τ -unidades después de la infección, $i(\tau)$ denota la probabilidad de contagio a partir del contacto con una persona infectada transcurrido τ -unidades de tiempo, y r denota el número promedio de nuevas parejas sexuales por año. Además denotamos por $S(t,r)$ la densidad de susceptibles acorde al número de parejas por año, $I(t,r,\tau)$ denota la densidad de infectados de acuerdo al número de parejas por año y al momento en que se infecto, $C(r,r')$ denota el número de contactos entre parejas r y r' por año, y $S_0(r)$ denota la densidad de población con r nuevas parejas por año antes de la introducción del virus del **SIDA**. Usando esta notación, Hyman y Stanley llegaron al siguiente modelo:

$$\frac{\partial S(t,r)}{\partial t} = \mu(S_0(r) - S(t,r)) - \lambda(t,r)S(t,r).....(4.140)$$

$$I(t,0,r) = \lambda(t,r)S(t,r),$$

$$\frac{\partial I(t,\tau,r)}{\partial t} + \frac{\partial I(t,\tau,r)}{\partial \tau} = (\beta(\tau) + \mu)I(t,\tau,r)..... (4.141)$$

$$A(t,0) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} \beta(\tau)I(t,\tau,r)d\tau dr..... (4.142)$$

$$\frac{\partial A(t,\tau)}{\partial t} + \frac{\partial A(t,\tau)}{\partial \tau} = \delta(\tau)A(t,\tau)..... (4.143)$$

$$\frac{dA_t}{dt} = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} \beta(\tau)I(t,\tau,r)d\tau dr..... (4.144)$$

donde

$$\lambda(t, r) = \frac{r \int_0^{\infty} C(r, r') r' \int_0^{\infty} i(\tau) I(t, \tau, r') d\tau dr'}{\int_0^{\infty} r'' S(t, r'') dr'' + \int_0^{\infty} r'' I(t, \tau, r'') d\tau dr''} \dots\dots\dots(4.145)$$

Stanley y Hyman observaron que si $c(r, r')$ e $i(\tau)$ son constantes, las parejas son elegidas aleatoriamente de la población. Por lo tanto este modelo se reduce a uno de Anderson et al. (5). Investigaciones preliminares numéricas muestran que la forma de la distribución de los individuos en función del riesgo puede tener un marcado efecto sobre la forma de la epidemia. Además, la tasa a la cual la población susceptible parece ser infectada puede ser muy sensible a pequeños cambios al principio de la infección (5, 6, 20, 54).

Capitulo 5

5.1 Discusión

Desde que inicio la epidemia de **SIDA**, una gran variedad de modelos epidemiológicos se han desarrollado para el estudio de la dinámica de transmisión del **VIH** para los diversos procesos epidemiológicos y de conducta que determinan la forma y magnitud de la epidemia de **SIDA** en una comunidad.

Los modelos epidemiológicos del **SIDA** han incrementando su complejidad y cada vez se tienen más sofisticadas estructuras para un amplio rango de procesos biológicos y epidemiológicos, algunos de los más importantes y complejos son el periodo incubación variable, las fluctuaciones en la infecciosidad, la heterogeneidad en la actividad sexual etc. También se tienen modelos para los patrones de mezclado simples o complejos entre los diferentes estratos de la población (estratificación por edad, sexo, clase de actividad sexual, localización etc.). El aumento de complejidad de esos modelos reflejan un mejor entendimiento de la epidemiología de la transmisión del **VIH**.

Estos modelos sirven para una gran diversidad de propósitos pero principalmente aumentan el entendimiento de los parámetros claves que determinan la transmisión del **VIH**, además sirven como guías de interpretación de los patrones observados y también nos indican las áreas desconocidas. Conforme mejora la sofisticación de los modelos, también mejora su precisión y su habilidad para describir la realidad aunque esto los hace más difíciles de analizar y entender.

Los modelos epidemiológicos de **VIH** pueden ayudar a guiar la política de salud para la elaboración de estrategias de educación en relación al impacto de las varias formas de intervención y las diferentes combinaciones de opciones disponibles.

Los modelos epidemiológicos de la dinámica de transmisión del **VIH** son muy diversos, dependen en gran parte de lo que se quiera analizar, como mostró el presente trabajo a partir de un modelo básico, se le fue agregando uno o más factores, se inició por una población homogénea posteriormente a una población heterogénea, a la cual se le agregaron más variables como fueron actividad sexual, tiempo de incubación y factores demográficos.

La forma de la curva epidémica observada para la incidencia (seropositivos) del **VIH** e incidencia de **SIDA** muestran que el patrón inicial es de rápido crecimiento para posteriormente ser de crecimiento muy lento.

Dado que los modelos epidemiológicos del **VIH** son teóricos, la estimación de los parámetros determinantes en la transmisión del **VIH** esta fundada en datos epidemiológicos y entre más datos y más completos se tenga, se podrá conocer con más precisión la dinámica de transmisión del **VIH** y entonces plantear políticas de salud más efectivas.

Los modelos sirven para evaluar el efecto sobre la difusión del **VIH** producido por diferentes estrategias de control encaminadas a reducir la transmisión por **VIH**.

Como lo muestra el presente trabajo en la difusión del **VIH** una ruta muy importante de la transmisión es por contacto sexual por lo que se debe estimular mediante programas de educación al uso del condon y a la disminución del número de parejas sexuales, ya que esto tiene un impacto significativo sobre la prevalencia de la infección. Estos programas de educación deben ser dirigidos a los individuos con altas tasas de cambio de número de parejas sexuales como son prostitutas y sus clientes y al tratamiento de enfermedades de transmisión sexual.

En general el uso de un modelo más completo de la transmisión del **VIH**, que incluya sutilezas de muy diversas clases que estratifique a la población (e.g., clases por sexo, edad, actividad sexual) y variedad de patrones de mezclado o de contacto entre ellos, ilustran la complejidad del problema.

Realizar estimaciones precisas es importante no solo para desarrollar estrategias efectivas para prevenir la difusión de la infección del **VIH**, sino también para evaluar la demanda futura de los servicios de salud.

Sin embargo estudios más completos se requieren en esta área específicamente modelos basados en estructuras con múltiples combinaciones.

Los modelos descritos en este trabajo muestran los avances realizados en el conocimiento epidemiológicos de las enfermedades infecciosos.

Se ve claramente que al hacer el modelo más realista se hace más complicado su análisis así como también su interpretación y su comprensión; también se observa que al realizar el análisis del modelo, algunas veces no se llegan a conclusiones importantes.

En la revisión monográfica se encontró que un error muy frecuente en varias de las publicaciones revisadas es que les faltaban ya sea símbolos o variables al modelo así como también al análisis matemático que a este se le hacía; y esto produce confusión y dificulta la comprensión de los conceptos y su análisis.

Además es muy importante que este tipo de trabajos se escriban de una manera más clara, ya que muchas veces tienen un gran contenido matemático y algunas veces esto hace que se pierda el sentido biológico.

Dada la gran incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas en este caso el **SIDA**, es vital que se desarrollen herramientas como la modelación matemática para el control de la infección así como también para un mejor entendimiento de los procesos de difusión de los agentes infecciosos.

5.2 Conclusiones

Se concluye que los modelos epidemiológicos prometen ser una valiosa herramienta para la salud humana; ya que en un futuro se podrá modelar una epidemia.

También se concluye que con los modelos sencillos se obtienen buenas aproximaciones de los parámetros determinantes en la difusión de la infección del **VIH** y que con modelos más complicados se llega a obtener los mismos valores de los parámetros; esto es importante ya que aunque el modelo es más realista llega a las mismas conclusiones.

Los modelos muestran que los programas de educación tienen un mayor impacto sobre la difusión e incidencia de la infección por **VIH** si se implementan al inicio de la epidemia.

Los modelos descritos en el presente trabajo son parte de la investigación dirigida a disminuir la difusión de la infección por **VIH** y por lo tanto de muerte debido a **SIDA**.

Es de gran importancia que las autoridades de salud consideren debidamente la recopilación de información acerca del número de infectados ya que solo lo hacen para el número de casos de **SIDA**, esto es necesario para evaluar mejor la magnitud de la epidemia en nuestro país.

El **SIDA** es un problema de salud mundial y también lo será para nuestro país si se permite que los factores que determinan la magnitud de la epidemia se desarrollen normalmente

Debido al gran número de infectados por el **VIH** en todo el mundo y en nuestro país se tendrá un igual número de muertes por **SIDA**, y en algunos países las tasas de crecimiento poblacional disminuirán significativamente.

Dado que aun no existe una cura o vacuna efectiva la enfermedad **SIDA** seguirá siendo un grave problema de salud, además la infección por **VIH** o muerte por **SIDA** producirá un impacto económico y familiar muy grave.

Una mejor estimación de los parámetros a través de modelos epidemiológicos son de gran valor para la comprensión del fenómeno, esto servirá para desarrollar herramientas con una mejor capacidad predictiva.

Los modelos de dinámica de transmisión del **VIH** pueden ser una herramienta poderosa para la predicción del comportamiento futuro del sistema y para la designación de estrategias de control.

Un inconveniente de los modelos epidemiológicos mostrados aquí es que las predicciones se hacen en grandes escalas de tiempo (unas cuantas décadas).

Capitulo 6

Bibliografía

1. Aggleton P., O'Reilly K., Slutkin G. & Davis P.; **Risking Everything: Risk Behavior, Behavior Change, and AIDS**; Science; Vol. 265 No. 5170 :341-345 (1994).
2. Anderson M. R. & May M. Robert, **Understanding the AIDS Pandemic**; Scientific American; Vol. 266 No. 5 :58-66.(1992)
3. Anderson M. Roy and May M. Robert; **Epidemiological Parameters of VIII Transmission**; Nature; Vol 333 No 6173 :514-519 (1988)
4. Anderson M. Roy And May M. Robert; **The Population Biology of the Interaction Between HIV-1 and HIV-2: Coexistence or Competitive Exclusion**; AIDS, Vol 10 No. 14 :1663-1673 (1996).
5. Anderson Roy M. & May M. Robert; **Infectious Diseases of Humans**; First Published in Paperback; Oxford University Press U.S.A. (1992).
6. Anderson M. Roy, Blythe P. S., Gupta S. & Konings E.; **The Transmission Dinamics of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in the Male Homosexual Community in the United Kingdom: The Influence of Changes In Sexaul Behaviour**; Phil. Trans. R. Soc. Lond. B; 325 :45-98 (1989)
7. Anderson M. R ; **The Croonian Lecture, 1994. Populations, Infectious Disease and Immunity: a Very Nonlinear World**; Phil. Trans. R. Soc. Lond. B; :457-505 (1994).
8. Bacchetti P, **Historical Assessment of Some Specific Methods for Projecting the AIDS Epidemic**; American Journal of Epidemiology; Vol. 141, No. 8 :776-781 (1995).
9. Bartlett G. J. & Moore D. Richard; **Improving HIV Therapy**; Scientific American; Vol. 279 No. 1 :84-87 (1998).
10. Bayley T. J N.; **The Elements of Estochastic Processes whit Applications to the Natural Sciences**; John Wiley and Sons U. S. A :162-185 (1990)
11. Becker N. G.& Egerton L. R , **A Transmission Model for HIV with Application to the Australian Epidemic**; Mathematical Biosciences, 119 :205-224 (1994).

12. Belshe B. Robert; **Textbook of Human Virology**; Second Edition; Publishers Mosby year Book, U.S.A. (1991).
13. Bird G. A.; **Immunology of HIV Infection**; Series Editor: K. Whaley (Kluwer Academy Publishers); Vol. 17 Seris Immunology and Medicine U.S.A; (1992)
14. Blower M. S. & McLean R. A.; **Prophylactic Vaccines, Riesk Behavior Change, and the Probability of Eradicating HIV in San Francisco**. Science, Vol. 265 No 5177 :1451-1454 (1994)
15. Brookmeyer Ron; **Reconstruction and Future Trends of the AIDS Epidemic in the United States**; Science; Vol. 253 No. 5177 :37-41 (1991).
16. Busenberg S , Cooke K. & Hsieh Ying-Hen; **A Model for HIV in Asia**; Mathematical Biosciences; 128 :185-210 (1995).
17. Cabello Romero Raúl; **Microbiología y Parasitología Humana: Bases Biológicas de las Enfermedades Infecciosas**; 19 Edición; Editorial Médica Panamericana Méx. D.F .107-177 (1993).
18. Craik James D., **NMR in Drug Design**; CRC Press (Series in Analytical Biotechnology) :341-345 (1996).
19. Caldwell C. John & Caldwell Pat; **The African AIDS Epidemic**; Scientific American; Vol. 274 No 3 :40-46 (1996)
20. Castillo-Chavez Carlos; **Review of Recent Models of HIV/AIDS Transmission**; In Applied Mathematical Ecology. Biomathematics; L Gros, T G. Hallam and S. A. Levin, eds, Springer, Berlin, heidelberg, New York .167-176 (1989)
21. Coffin M. J.; HIV; **HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy**; Science, Vol. 267 No 5197 :483-489 (1995).
22. Courchamp Franck, Pontier Dominique, Langlais Michel and Artois Marc; **Population Dynamics of Feline Immunodeficiency Virus within Cat Populations**; J Theor. Biol , 175 :553-560 (1995)
23. Dennis G. Zill; **Ecuaciones Diferenciales con Aplicaciones**, Segunda Edición, Grupo Editorial Iberoamérica, Méx. D.F. (1991).

24. De Boer J. Rob. & Boucher A. B. Charles; **Anti-CD4 Therapy for AIDS Suggested by Mathematical Models**; Proc. R. Soc. Lond. B; Vol. 263 :899-905 (1996)
25. De Boer J. R. & Boerlijst C. M.; **Diversity and Virulence Thresholds in AIDS**, Proc. Natl. Acad. Sci ; Vol. 94 :544-548, January (1994).
26. De Leo A. G. & Dobson P. A.; **Allometry and Simple Epidemic Models for Microparasites**; Nature; Vol. 379 No 6567 (1996).
27. Doebeli Michael and Koella C. Jacob; **Sex and Population Dynamics**; Proc. R. Soc. Lond. B; Vol. 257 :17-23 (1994).
28. Des Jarlais Don C. & Friedman R. Samuel; **AIDS and the Use of Injection Drugs**; Scientific American; Vol. 270 No 2 :56-62 (1994).
29. Evans S. Alfred; **Virial Infections of Humans: Epidemiology and Control**; Third Edition; Plenum Medical Book Company: 3-103, 545-592 (1989).
30. Fields N. Bernard; Knipe M. D. & Howley M. P.; **Virology**; Third Edition; Lippincott-Raven- Publishers; Philadelphia; U.S.A. :251-570 (1996).
31. Garnett P. Geoff and Anderson M. Roy; **Strategies for Limiting the Spread of HIV in Developing Countries: Conclusions Based on Studies of the Transmission Dynamics of the Virus**; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology; Vol. 9 No. 5 :500-513 (1995).
32. Gregson Simon, Donnelly A. Christl, Parker Gareth C & Anderson M. Roy; **Demographic Approaches to the Estimation of Incidence of HIV-1 Infection among Adults from Age-Specific Prevalence Data in Stable Endemic Conditions**; AIDS; Vol. 10 No. 14 :1689-1697 (1996).
33. Hethcote W. Herbert; In Levin S. A., Hallam T. G., Gross L. (eds), **Tree Basic Epidemiological Models**; L. Gros, T. G Hallam and S. A. Levin, eds, Springer, Berlin, heidelberg, New York :119-144 (1989).
34. Johansen Anders; **A Simple Model of Recurrent Epidemics**; J. Theor. Biol., 178 :45-51 (1996).
35. Kaldor M. J.; **Evaluating Causality in the AIDS Epidemic: The Role of Mathematical Models**; Environmetrics; Vol. 6 :535-540 (1995)

36. Kelly Morris; **HIV Epidemic Could Number 40 Millones by Year 2000**, The Lancet; Vol. 350 No. 9091 :1683 (1998).
37. King E Margaret & Soskolne L Colin.; **Reviews and Commentary: Use of Modeling in Infectious Disease Epidemiology**; American Journal of Epidemiology; Vol 128 No. 5 :949-961 (1988).
38. Koff C. W.; **The Next Steps Toward a Global AIDS Vaccine**; Scinece; Vol. 266 No. 5189 :1335-1337 (1994).
39. Koopman S James, Jacquez A. John, Welch W. Gavin, Simon P. Carl, Foxman Betsy, Pollock M. Stephen, Jones-Barth Daniel, Adams L. Andrew and Lange Kenneth; **The Role of Early HIV Infection in the Spread of HIV Through Populations**; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, Vol 14 No. 3:páginas (1997).
40. Kurstak Edovard, Marusyk G R., Murphy A. F. & Van Regenmortel V. H. M ; **Applied Virology Research; Vol 2 Virus Variability, Epidemiology & Control**; Publishers Plenum Medical Book Company New York and London; U.S.A.:35-48 (1990).
41. Leite Correa Maria Lea, Nicolosi A., Osella R. A., Molinari S, Cozzolino E., Velati C. & Lazzarin A.; **Modeling Incidence Rate Ratio and Rate Difference: Additivity or Multiplicativity of Human Immunodeficiency Virus Parenteral and Sexual Transmission among Intravenous Drug Users**; American Journal of Epidemiology; Vol. 14 No. 1 :16-24 (1995).
42. Levin A S. And Durret R.; **From Individuals to Epidemics**; Phil. Trans. R. Soc. Lond B; No 3 :1615-1621 (1996).
43. Levin R. B., Bull J. J. & Stewart M. F.; **The Intrinsic Rate of Increase of HIV/AIDS: Epidemiological and Evolutionary Implications**; Mathematical Biosciences; 132 :69-96 (1996).
44. Lipsitch Marc & Nowak A. Martin; **The Evolution of Virulence in Sexually Transmitted HIV/AIDS**; J. Theor. Biol.; 174 :427-440 (1995)
45. Maki P Daniel and Thompson Maynard.; **Mathematical Models and Application**; Prentice-Hall Inc.; U. S. A. :355-412 (1973).
46. Mann M. J.; **AIDS-The Second Decade: A Global Perspective**; Journal Infectious Diseases; No. 165 245-250 (1992).

47. Mann M. J. & Tarantola M. J. D.; **HIV 1998: The Global Picture**; Scientific American; Vol. 279 No. 1 :82-83 (1998).
48. Marco V. José; **Nociones Básicas de la Dinámica de Poblaciones del SIDA**; Salud Publica; Vol. 29 No. 6 :481-482 (1987).
49. Marco V. José, Olga V. Serrano & Jorge Olvera; **Proyecciones a Corto Plazo de la Incidencia del SIDA en México y Análisis de los Patrones de Sobrevida**; Ciencia; 45 :79-88 (1994)
50. Margni A. Ricardo; **Inmunología e Inmunoquímica**; Cuarta Edición, Panamericana; Buenos Aires Argentina :459-487 (1990).
51. Marilyn E. Scott & Gary Smith; **Parasitic and Infectious Diseases**; Academic Press, Inc.; Printed in U. S. A. (1994).
52. Massad E., Coutinho B. F. A., Yang Mo H., Mesquita F. & Burattini N. M.; **The Basic Reproduction Ratio of HIV among Intravenous Drugs Users**; Mathematical Biosciences; 123 :227-247 (1994).
53. May M. Robert and Anderson M. Roy; **Transmission Dynamics of HIV Infection**; Nature; Vol. 326 No. 6109 :137-142 (1987).
54. May M. R., & Anderson M. R.; **The Transmission Dynamics of Human Immunodeficiency Virus (HIV)**; Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, Vol. 321 :565-607 (1988)
55. Medley F. G., Anderson M. R., Cox R. D. & Billard L.; **Incubation Period of AIDS Patients Infected Via Blood Transfusion**; Nature; Vol. 328 No. 6132 :719-721 (1987).
56. Merson H. M.; **Returning Home: Reflections on the USA's Response to the HIV/AIDS Epidemic**; The Lancet; Vol. 347 :1673-1676 (1996).
57. Nelson W. G. & Perelson S. A.; **Modeling Defective Interfering Virus Therapy for AIDS: Conditions for HIV Survival**; Mathematical Biosciences; 125 :127-153 (1995).
58. Newton A. C. Elizabeth, Farley D. John & Gayle Carol; **Back-Projection and Sensitivity Analysis of the HIV-AIDS Epidemic in the Caribbean**; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology; Vol 11, No 1 :69-76 (1996).

59. Nowak A. Martin and McMichael J. Andrew; **How HIV Defeats the Immune System**; Scientific American; Vol. 273 No. 2 :42-49 (1995).
60. Nowak A. M. & Bangham M. R.; **Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Virus**; Science; Vol. 272 No. 5258 :74-79 (1996)
61. Nowak A. M., Anderson M. R., McLean R. A., Wolfs W. F. T., Goudsmit J. & May M. R.; **Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS**; Science; Vol. 251 No. 4996 :963-969 (1991).
62. Paul E. W.; **Reexamining AIDS Research Priorities**; Science; Vol. 267; No. 5198 :633-636 (1995).
63. Perelson S. A., Neumann U. A., Markowitz M., Leonard M. J. & Ho. D. D.; **HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time**; Science; Vol. 271 No. 5255 :1582-1585 (1996).
64. Perez Tamayo R.; **Introducción a la Patología**; Segunda Edición; Médica Panamericana, Méx. D.F. :425-428 (1991).
65. Phillips N. Andrew; **Reduction of HIV Concentration During Acute Infection: Independence from a Specific Immune Response**; Science; Vol. 271 No. 5248 :497-499 (1996).
66. Plotkin A. S. & Montimer A. E.; **Vaccines**; W. B. Saunders Company; U. S. A. :823-832 (1994).
67. Potts M., Anderson M. R. & Boily M. C.; **Slowing the Spread of Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries**; The Lancet; Vol. 338 No. 8767 :608-612 (1991).
68. Quinn C. Thomas; **Global Burden of the HIV Pandemic**; The Lancet; Vol. 348 No. 9020 :99-106 (1996).
69. Rees Malcolm; **The Sombre View of AIDS**; Nature; Vol. 326 No. 6111 :343-345 (1987).
70. Richard Bronson; **Teoría y Problemas de Ecuaciones Diferenciales Modernas**; Mc. Graw-Hill, Edo. Méx. :40-55 (1985).
71. Rhodes J.C. & Anderson M. R.; **Power Laws Governing Epidemics in Isolated Population**; Nature; Vol. 381 No. :600-602 (1996).

72. Roitt Ivan, Brostoff Jonathan & Mates David; **Inmunología**; Salvat Editores S.A.; Barcelona España :16.1-16.1 (1991).
73. Rosenberg S. P.; **Scope of the AIDS Epidemic in the United States**; Science; Vol. 270 No. 5240 :1372-1375 (1995).
74. Satten A. G., Mastro D. T. & Longini M. I.; **Modelling The Female-To-Male Per-Act HIV Transmission Probability in an Emerging Epidemic in Asia**; Statistics in Medicine; Vol. 13 :2097-2106 (1994)
75. Schroeder A. Steven, Tierney M. Lawrence, J. Stephen, Krupp A. Marcus & Papadakis A. Maxine; **Diagnóstico Clínico y Tratamiento**, El Manual Moderno S.A., Méx. D. F.:1013-1028 (1993).
76. Service K. S. & Blower M. S.; **HIV Transmission in Sexual Networks: An Empirical Analysis**; Pro. R. Lond. B; 260 :237-244 (1995).
77. Shachter, Medoff, Eisenstein & Guerra; **Microbiología: Mecanismos de las Enfermedades Infecciosas**; Médica Panamericana, Segunda Edición :498-924 (1996).
78. **SIDA-ETS (México)**; Vol. 4 No. 2: 48-62 (1998).
79. Stigum H., Falck W. & Magnus P.; **The Core Group Revisited: The Effect of Partner Mixing and Migration on the Spread of Gonorrhoea, Chlamydia and HIV**; Mathematical Biosciences; 120 :1-23 (1994)
80. Tan Wai-Yuan, Lee R. S. & Tang Chin Si; **Characterization of HIV Infection and Seroconversion by a Stochastic Model of HIV Epidemic**; Mathematical Biosciences, 126 :81-123 (1995).
81. Thrusfield M.; **Epidemiología Veterinaria**; Acribia, S.A.; Zaragoza España :233-246 (1990).
82. Vincent H. L. Lee; **Peptide and Protein Drug Delivery**; Marcel Dekker Inc.:341-345 (1991)
83. Walter Sneader, **Drug Prototypes and their Exploitation**; John Wiley & Sons; U.S.A :448-449 (1996)

84. Wasserheit N. J.; Aral O. S. & Holmes K. K. **Research Issues in Human Behavior and Sexually Transmitted Diseases in the AIDS Era**; American Society for Microbiology U.S.A. :38-59 (1991).
85. Wayne C. K., **The Next Steps Toward a Global AIDS Vaccine**; Science; Vol. 266 No. 5189 :1335-1337 (1994).
86. Wilfert M. C. & McKinney E. R.; **When Children Harbor HIV**; Scientific American; Vol. 279 No 1 :94-95 (1998).
87. William E., Boyce Richard & C. D'Prima; **Ecuaciones Diferenciales y Problemas con Valores en la Frontera**; Limusa; Tercera Edición; Méx. D. F. :17-39 (1984).
88. Xiaodong Lin, Hethcote W. H. & Driessche Den P. V.; **An Epidemiological Model for HIV/AIDS with Proportional Recruitment**; Mathematical Biosciences; 118 :181-195 (1993).
89. Yakowitz S.; **Computational Methods for Markov Series with Large State Spaces, with Application to AIDS Modeling**; Mathematical Biosciences; 127. 99-121 (1995)