UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESTIMACIÓN DE INCIDENCIA FUTURA DE CASOS DE SIDA. UNA APLICACIÓN ESTADÍSTICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

A C T U A R I A

P R E S E N T A :

LIZBETH EVELYN HIGAREDA SERRANO

D I R E C T O R A D E T E S I S :

DRA. SILVIA RUIZ-VELASCO ACOSTA

FACULTAD DE CIENCIAS
UNAM

2005

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES
FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR

M.339924

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lizbeth Evelyn Higuera Serrano

FECHA: 13 Enero 2005

FIRMA:

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

"Estimación de incidencia futura de casos de Sida. Una aplicación Estadística"

realizado por Lizbeth Evelyn Higareda Serrano

con número de cuenta 9439590-5 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Actuaría

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario Dra. Silvia Ruíz-Velasco Acosta

Propietario Mat. Margarita Elvira Chávez Cano

Propietario M. en C. Inocencio Rafael Madrid Ríos

Suplente Act. Jaime Vázquez Alamilla

Suplente M. en C. Arturo Erdely Ruíz

Consejo Departamental de
Matemáticas

Act. Jaime Vázquez Alamilla

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de los sinodales por darme parte de su tiempo y experiencia, especialmente a la Dra. Silvia Ruiz, quién siempre estuvo dispuesta a orientarme y ayudarme a lo largo de mi trabajo de tesis.

A ti mamá

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este estudio es estimar la incidencia de casos de SIDA que se presentará a corto plazo (hasta el año 2010). A continuación se da un extracto del contenido de cada capítulo. En el primer capítulo se tratan los puntos preliminares de la investigación, como son:

Origen del VIH

Se dice que el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) empezó en África, pues la enfermedad está ampliamente dispersa en África central y solamente en África hay monos infectados con virus relacionados al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Los dos virus humanos que se saben causantes de SIDA, VIH-1 y VIH-2, comparten solamente el 40% de homología, mientras VIH-2 y dos razas conocidas de Virus de Inmunodeficiencia Simiae (VIS) , comparten aproximadamente el 75%.

Noireau, persona que trataba con los hábitos sexuales de la gente de África en 1987, dijo: "Para estimular a un hombre o a una mujer e inducirlos a una intensa actividad sexual, se les inoculaba sangre de mono". Posteriormente, el Dr. Charles Gilks de Oxford, propuso que gente inoculada con sangre fresca de mono, en una serie de experimentos de control de malaria en el periodo de 1920 a 1950, pudo haber recibido el progenitor del hoy VIH. Tales prácticas pueden constituir un medio eficiente de transmisión trans-especies.

Los monos africanos son el huésped natural de los retrovirus, es decir, su organismo vive en equilibrio con ellos. El virus llega a ser mortal, solo después de transmitirse a otras especies, en este caso, a los hombres.

La presente epidemia comenzó a esparcirse, por amplios contactos con el África negra, acompañado de la transferencia de millones de Africanos a varias partes del mundo. La propagación del virus parece coincidir con la introducción generalizada de jeringas y agujas, con programas de vacunación y antibióticos y con el mejoramiento de la comunicación y la migración extensiva en África. De esta manera, el virus pudo haber sido llevado también por contactos sexuales a otras partes del mundo.

El primer signo de que una nueva enfermedad había aparecido en América, fue la aparición de un cáncer raro, llamado sarcoma de Kaposi, entre hombres homosexuales de Nueva York. Posteriormente, en 1982, los *Centres for Diseases Control* (CDC) reportaron un síndrome. También se encontró que el SIDA, se estaba propagando entre usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, receptores de transfusiones de sangre y Haitianos; no se diagnosticaron casos heterosexuales hasta 1983.

En 1983 investigadores de Instituto Pasteur de Francia, y en 1984 el laboratorio del Dr. Gallo en Estados Unidos, identificaron la causa de SIDA. Al virus lo llamaron *Limphadenophathy-Associated Virus* (LAV) y Human T-lymphotropic Virus (HTLV-3), repectivamente. Después se acordó llamarlo VIH, para resolver los problemas de múltiples nombres.

Historia natural de la enfermedad

Se llama historia natural de la enfermedad, al curso que un proceso patológico sigue a lo largo del tiempo, cuando no se aplican elementos externos para detenerlo o corregirlo.

Como su nombre lo indica, se puede decir que un paciente tiene SIDA a partir del momento en que su sistema inmunológico ha sufrido, por efecto de la acción del VIH, un deterioro tal que lo incapacita para defenderse contra ciertos agentes infecciosos, que en condiciones normales no producen enfermedad o la producen en forma leve y rara vez fatal.

El desarrollo de cualquier enfermedad es resultado de tres elementos: el agente causal, el huésped y el medio ambiente.

El agente

El VIH, es un retrovirus cuya característica principal es convertir su material genético de "formato" ARN a ADN. Resultan ser un millón de veces más rápidos que cualquier otro organismo. Se caracterizan por provocar infecciones con largos periodos de latencia, sin dañar a la célula y sin inducir enfermedad. Tiempo después, por la acción de algún cofactor, destruyen a las células parasitadas, provocando el desarrollo tardío de la enfermedad.

Huésped

Se llama huésped al sujeto de una infección.

Medio ambiente

La evolución del VIH/SIDA depende de factores culturales, económicos y sociales.

Subreporte y retraso en el reporte

El análisis de datos basado en la fecha de diagnóstico (que son del tipo que se utilizan en este caso), debe tomar en cuenta el retraso en el reporte, esto es el tiempo requerido para que los casos sean reportados. El subregistro, que son los casos que no llegan a ser reportados, es el resultado de varios hechos, como son: el largo período de incubación de la enfermedad, el subdiagnóstico, los factores de riesgo desconocidos y la falta de notificación.

Cobertura de los tratamientos antirretrovirales (ARV).

Los tratamientos ARV se comenzaron a utilizar en México desde 1989 y a partir de esta fecha, han ido aumentando en número. Diversos medicamentos han sido aprobados por la Secretaría de Salud desde 1990. Se sabe que para 1997 las instituciones de salud pública proporcionaban este tipo de medicamentos, alcanzando una cobertura del 54% de los pacientes con SIDA de todo el país. Esta cobertura para el año 2002 ascendía al 93%.

En el capítulo II se desarrolla el Método de Retro-cálculo. El método de *Back-calculation* o retro-cálculo se utiliza para predecir casos de SIDA, basados en la curva de incidencia de VIH pasada, y la función de distribución del período de incubación. La idea es estimar la tasa de incidencia de VIH, por

desconvolución de la actual incidencia de SIDA con el periodo de incubación y luego utilizar estas estimaciones para proyectar incidencia futura de SIDA.

En el capítulo III se tratan algunos temas relacionados con el periodo de incubación de la enfermedad y se da a conocer la función de distribución que la modelará.

Periodos de incubación según otros estudios

Según diversos estudios se sabe que la media del periodo de incubación es distinta según como se hayan dado las infecciones. Es decir, las personas que se contagiaron por transmisión sanguínea tardan, en promedio, menos tiempo en desarrollar SIDA, que quienes se infectaron por transmisión sexual. Para la categoría de transmisión sanguínea se estima una mediana del periodo de incubación de 4 años, y para la categoría de transmisión sexual de 5 a 12 años.

Periodo de incubación y terapia antirretroviral.

La disponibilidad de fármacos, que suprimen la replicación del VIH, ha tenido un impacto profundo sobre la historia natural de la infección por VIH. Lo cual puede llevar a pensar que se esta observando no la historia natural de la enfermedad, sino la historia de la enfermedad afectada por los tratamientos ARV, que redunda en cambios en el periodo de incubación.

En el capítulo IV se aplica el método de Retro-calculo a los casos de SIDA mexicanos. Y finalmente se dan algunas conclusiones.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1
ANTECEDENTES

1.1. Origen del VIH.....1

1.2. Historia natural de la enfermedad.....6

1.3. Distribución mundial de la epidemia.....12

1.4. Breve historia de la epidemia en México.....17

1.5. Subreporte y Retraso en el reporte.....22

1.6. Cobertura de los Tratamiento Antirretrovirales.....25

CAPÍTULO 2
MÉTODO DE RETROCÁLCULO

2.1. Método de Retrocálculo de Brookmeyer y Gail.....27

CAPÍTULO 3
DISTRIBUCIÓN DE INCUBACIÓN

3.1. Periodos de incubación según otros estudios.....33

3.2 Periodo de incubación y terapia Antirretroviral.....35

3.3. Parámetros de la función de distribución de incubación.....37

CAPÍTULO 4
PREDICCIÓN DE INCIDENCIA FUTURA DE SIDA

4.1. Ajuste de los datos por retraso en el reporte y por subreporte.....38

4.2. Aplicación del método de Retrocálculo a los casos de SIDA de México.....42

Conclusiones.....53

Bibliografía.....55

Anexo.....57

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

ORIGEN DEL VIH

Ahora hay pocas dudas de que el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) empezó en África, puesto que la enfermedad está ampliamente dispersa en África central y solamente en África hay especies de monos naturalmente infectados con virus relacionados al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Aunque el primero de tales virus fue separado de un macaco (y por lo tanto llamado VIS_{MAC}), ese animal fue probablemente infectado en cautiverio con VIS_{SMM}, para el cual el mono africano sooty mangabey (SMM, por sus siglas en inglés), es el huésped natural.

Los dos virus humanos que se sabe que causan SIDA, VIH-1 y VIH-2, éste último aislado de un paciente de África Occidental, comparten solamente el 40% de homología, mientras que el VIH-2 y ambas razas de VIS comparten aproximadamente 75% de homología. Las únicas diferencias notables son: el gen vpx de VIS, el cual no se encuentra en VIH, y el gen vpu de VIH que no se encuentra en VIS. (Essex et al; 1988). Estas similitudes explican ambas cosas: la reactividad cruzada serológica de VIS y VIH-2 y la situación en que VIH-2 fue encontrado después de que el suero de un paciente con SIDA falló en reaccionar contra VIH-1.

Acerca del origen del VIH, el doctor Robert C. Gallo del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, sugirió en 1987, que éste pudo haber sido una mutación de un virus similar al que infecta al mono africano verde, el cual pudo haber infectado al hombre en algún momento. (Walker; 1994).

La primera explicación plausible del origen del SIDA, por transferencia de cruce de especies, es debido a Noireau en 1987, quién trata con los hábitos sexuales de la gente de los grandes lagos de África. Noireau citó el siguiente enunciado: "Para estimular a un hombre o a una mujer e inducirlos a una intensa actividad sexual, era directamente inoculada sangre de mono macho para hombre o sangre de mono hembra para mujer en el área púbica y también en los muslos y espalda". Tales prácticas pueden constituir un medio eficiente de transmisión trans-especies y podrían ser responsables de la aparición de la infección del hombre por VIS y de esta manera de SIDA. Esto lleva a la sugerencia de que $VIS_{MAC\,/\,SMM}$ pudo haber ocasionado la infección de VIH-2 del hombre de África Oeste y que un virus distinto de mono, puede eventualmente ser aislado, el cual será similar a VIH-1.

Los monos africanos son el huésped natural de los lentivirus (sub-familia de retrovirus a la cual pertenece el VIH y que se caracterizan por provocar infecciones con largos periodos de latencia), es decir, su organismo vive en equilibrio con ellos. El virus llega a ser mortal, solo después de transmitirse a otras

especies, en este caso, a los hombres. Es digno de mención, que el VIH no es el primer virus de mono que infecta al hombre.

Posteriormente, el Dr. Charles Gilks de Oxford, propuso que gente inoculada con sangre fresca de mono, en una serie de experimentos de control de malaria en el periodo de 1920 a 1950, pudo haber recibido el progenitor del hoy VIH. (Walter; 1994).

Obviamente no es posible estimar cuando fue infectada la primera persona con un lentivirus de mono, pero la pregunta de cuando y como comenzó la presente epidemia a esparcirse es más fácil de tratar. Extensivos contactos con el África negra, acompañado de la transferencia enérgica de millones de Africanos al Nuevo Mundo. Los Árabes similarmente han contactado con el África Este y Oeste en un lapso de cientos de años, y también han tenido que ver con el tráfico de esclavos. Aún no hay evidencia de la existencia de VIH en Europa, las Américas o Arabia durante el siglo antepasado o aún en la primera mitad del siglo pasado. Lo que argumenta fuertemente que la extensa infección de VIH en África es un evento reciente.

La amplia divergencia entre aislamientos de VIH-1 y VIH-2 pueden ser entonces explicados por mutación continua e infección por VIS de diferentes especies de monos.

De todo a todo, la evidencia epidemiológica apunta a la propagación de la infección por VIH en África desde la segunda guerra mundial. La propagación

parece coincidir con la introducción generalizada de jeringas y agujas, junto con programas de vacunación y antibióticos. Aún ahora, las medicinas inyectables son el tratamiento de preferencia en África y otros países. Este período de agujas y jeringas coincide con el mejoramiento de la comunicación y la migración extensiva en África. De esta manera el virus pudo haber sido llevado de unas pocas áreas endémicas aisladas, a poblaciones urbanas, y de ahí por contactos sexuales a otros países, cruzando el mar.

El caso más temprano de suero positivo de VIH-1 fuera de África, reportado en Noruega, fue el de un marino quien probablemente llegó a infectarse a mediados de los 60's y de quien su esposa y tercera hija murieron de lo que pudiera ser diagnosticado hoy como SIDA. (Karpas;1990).

El primer signo de que una nueva enfermedad había aparecido en América, fue la aparición de un cáncer raro, llamado sarcoma de Kaposi, entre hombres homosexuales de Nueva York. Este tipo de cáncer, había sido conocido, principalmente, entre italianos mayores, hombres judíos y en África. Posteriormente, en 1982, los Centros para el Control de Enfermedades (*Centers for Control Diseases, CDC*) de los Estados Unidos reportaron un síndrome, que incluye: infecciones oportunistas, reducción de células T4 y en algunos casos sarcoma de Kaposi y Neumonía, causada por Pneumocystis carinii. También se encontró que el SIDA, se estaba propagando entre usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, receptores de transfusiones de sangre y Haitianos, hasta 1983 se diagnosticaron los primeros casos heterosexuales. El síndrome

estaba relacionado, aparentemente, con el estilo de vida. Aún nadie sabía que estaba causando los problemas de salud y muertes recientemente observadas.

En 1981 y 1982, respectivamente, se descubrieron dos retrovirus causantes de leucemia: HTVL-1 y HTVL-2 (Human T-lymphotropic virus 1 y 2). Se propuso, buscar una variante de estos dos, que pudiera ser el agente causal del SIDA. En 1983, los investigadores de instituto Pasteur de Francia, dieron a conocer un nuevo retrovirus, aislado de un paciente con síntomas de pre-SIDA, al cual llamaron limphadenophathy-associated virus (LAV). Esta fue una identificación definitiva de la causa de SIDA. Posteriormente en 1984, el laboratorio del Dr. Gallo de Estados Unidos, descubrió otras razas del mismo virus LAV, al cual ellos dieron el nombre genérico de HTVL-3. Después se acordó llamarlo VIH, para resolver los problemas de múltiples nombres. (Gallo; 1987).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Se llama historia natural de la enfermedad, al curso que un proceso patológico sigue a lo largo del tiempo, cuando no se aplican elementos externos para detenerlo o corregirlo.

Se ha visto que la infección por VIH, ocasiona una gama de manifestaciones clínicas, que va desde la ausencia de síntomas hasta formas de tumores que resultan fatales a corto plazo. Como su nombre lo indica, se puede decir que un paciente tiene Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a partir del momento en que su sistema inmunológico ha sufrido, por efecto de la acción del VIH, un deterioro tal que lo incapacita para defenderse contra ciertos agentes infecciosos, que en condiciones normales no producen enfermedad o la producen en forma leve y rara vez fatal.

El desarrollo de cualquier enfermedad es resultado de tres elementos: el agente causal, el huésped y el medio ambiente.

EL AGENTE

El virus de inmunodeficiencia humana o VIH, pertenece a la familia de los retrovirus, cuya característica principal es convertir su material genético de "formato" ARN a ADN, lo que se conoce como transcripción reversa, de donde viene el nombre de retrovirus. Poseen una gran capacidad para cambiar su

estructura hereditaria, de 10^{-3} a 10^{-4} veces al año; en esto resultan ser un millón de veces más rápidos que cualquier otro organismo.

A los retrovirus se les clasifica en tres sub-familias. Una de estas tres, la de los lentivirus, se caracterizan por provocar infecciones con largos periodos de latencia, sin dañar a la célula y sin inducir enfermedad. De ahí su nombre (lenti = lento). Tiempo después, por la acción de algún factor estimulador (cofactor), despiertan de su latencia, se multiplican y destruyen a las células parasitadas, provocando el desarrollo tardío de la enfermedad. A esta sub-familia pertenece el VIH.

El VIH reconoce y penetra la superficie de las células que serán parasitadas, comenzando así el mecanismo de destrucción celular. En el caso del VIH, las células huésped son las que poseen en su membrana la célula CD4, éstas son: linfocitos T4 (un glóbulo blanco que actúa regulando el sistema inmune), monocitos, macrófagos y células gliales del sistema nervioso central. Cuando el virus aún está en la membrana celular, una enzima llamada "transcriptasa reversa" pasa la información viral de ARN a ADN. El ADN viaja al núcleo de la célula y se inserta entre los cromosomas del huésped, donde éste provee la base para la replicación viral. En esta etapa, se fabrican proteínas que se liberan junto con las nuevas partículas del virus al destruirse la célula. Como defensa a estas proteínas el sistema inmunológico crea anticuerpos, cuya presencia en la sangre indica que la enfermedad va avanzando. Una vez que ha entrado en una célula, el virus

puede permanecer latente hasta que ésta es inmunológicamente estimulada por una infección secundaria. La reducción del número de células T4, el sello del SIDA, deja al paciente vulnerable a infecciones "oportunistas" por agentes que no dañarían a una persona saludable.

HUÉSPED

Se llama huésped al sujeto de una infección. Aunque, de acuerdo con lo que se sabe, cualquier individuo puede, si se expone a los riesgos, resultar infectado. Existen ciertos grupos de la población que, por prácticas o situaciones particulares, son los más expuestos. De acuerdo con ello, son considerados grupos con prácticas de riesgo: homosexuales, bisexuales, las personas que requieren continuamente de transfusiones de sangre o sus derivados, como son los hemofílicos o insuficientes renales, los usuarios de drogas intravenosas, los hijos de madres infectadas, los compañeros sexuales (independientemente del sexo) de personas infectadas o con alto riesgo de estarlo.

Se ha encontrado, con base en variaciones detectadas en la estructura de los receptores celulares CD4 (a los que se une el VIH), que pueden existir diferencias en la susceptibilidad a infectarse, lo cual explicaría que ciertas personas no se hayan infectado a pesar de haberse expuesto a un alto riesgo. También se ha postulado la teoría de que la infección por VIH ocurre con mayor frecuencia en pacientes que tienen sistemas inmunológicos previamente suprimidos.

MEDIO AMBIENTE

En el caso de la infección por VIH, el factor ambiental mayormente responsable de su aparición y evolución, es el cultural, pues se considera como una enfermedad de comportamiento. También existe el factor socio-económico, que tiene que ver con costumbres, creencias y los medios con los que se cuenten para tratar con esta enfermedad.

INFECCIÓN POR VIH

Para esquematizar el espectro clínico de la infección por VIH, los CDC, han establecido una clasificación, en la cual se describen las diferentes etapas de la enfermedad.

Etapa I. INFECCIÓN AGUDA.

El momento en que el VIH penetra al organismo no es detectable por cuadro clínico ni por estudios de laboratorio. Tampoco es posible, en la mayoría de los casos, definir en forma retrospectiva el momento en que la infección ocurrió. Entre el 10 y 15% de los pacientes que adquieren la infección presentan síntomas algunas semanas después.

Se caracteriza porque los pacientes experimentan malestar general: fiebre, dolor articular, erupción cutánea generalizada, entre otros síntomas. Este cuadro, se

debe al efecto de la replicación viral dentro del organismo y a la intensa reacción inmunológica, caracterizada por la formación de anticuerpos. Habitualmente la sintomatología cede espontáneamente de dos a cuatro semanas después de haber iniciado.

Etapa II. INFECCIÓN ASINTOMÁTICA.

Este periodo libre de síntomas es reflejo de dos situaciones: 1) La adhesión del virus a las células y la duplicación de su código genético, y 2) La liberación hacia la sangre de muchos viriones o partículas virales nuevas, que a su vez penetrarán en células que les sean afines.

Etapa III. LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.

El término linfadenopatía se refiere a enfermedad en los ganglios linfáticos, que son parte del sistema inmunológico y se manifiesta por crecimiento, dolor y cambios en su consistencia al tacto. Los pacientes que la sufren no necesariamente van a desarrollar SIDA más rápido que los pacientes que permanecen durante lapsos prolongados en la Etapa II.

PERIODO DE INCUBACIÓN

Se le llama periodo de incubación al tiempo que transcurre entre el momento de una infección y la aparición de la enfermedad. Para el SIDA, el término se aplica al

lapso entre la infección y la aparición de datos clínicos de inmunodeficiencia, aunque en algunos casos ya haya habido síntomas previos. Dentro del periodo de incubación por lo general se engloba el periodo de latencia, que es el momento de la infección en que se desarrollan anticuerpos, pero es muy pequeño y no se toma en cuenta.

Etapa IV. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

Después de un periodo previo asintomático (o con síntomas mínimos) el equilibrio de las subpoblaciones de linfocitos se pierde, y el sistema inmunológico no puede contener la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas y/o el desarrollo de tumores malignos. Aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan cuadros muy floridos y graves que los llevan rápidamente a la muerte. En el resto de los pacientes, el curso es insidioso y progresivo, conduciéndolos a un deterioro que en un periodo variable (de ocho meses hasta dos años y medio), produce una invalidez total. (Sepúlveda et al; 1989).

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LA EPIDEMIA

Al parecer, la propagación extensa del SIDA comenzó a fines del decenio de 1970 y comienzos de 1980, entre hombres y mujeres sexualmente promiscuos en África Oriental y Central y entre hombres homosexuales y bisexuales en determinadas zonas urbanas de América, Europa Occidental, Australia y Nueva Zelandia. El VIH-1 es el tipo predominante en el mundo. El VIH-2 se encuentra principalmente en África Occidental, pero se han notificado casos en África Oriental, Europa, Asia y América Latina.

En 1988, el programa de SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reconoció tres patrones de transmisión en el mundo:

Patrón I. Se encuentra en los Estados Unidos de América (E.U.A.), México, Canadá, Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda y algunas partes de América Latina. La mayoría de los casos ocurre entre hombres homosexuales o bisexuales y en drogadictos intravenosos y la transmisión heterosexual es mínima pero está en aumento. La transmisión perinatal no es común. Relativamente, muy pocas mujeres están infectadas

Patrón II. Se encuentra en África, el caribe y algunas áreas de Sudamérica. El principal modo de transmisión en estas regiones es heterosexual y el número de hombres y mujeres infectados es aproximadamente igual. La transmisión perinatal es común.

Patrón III. Es típico de Europa Oriental, África del Norte, Medio Oriente, Asia y El Pacífico (excluyendo Australia y Nueva Zelandia). En estas regiones el VIH fue introducido a mediados de la década de 1980, a diferencia de los Patrones I y II que fue a finales de la década de 1970. Los casos reportados son generalmente de gente que ha viajado a áreas con Patrón I y/o II. Algunos de los casos han sido causados por sangre o productos sanguíneos importados, en algunas regiones con Patrón III; éste es el principal modo de transmisión. (Mann; 1987).

Para 1995 la OMS había descrito la distribución de la epidemia en las siguientes regiones del mundo y cinco patrones de transmisión del VIH/SIDA:

E.U.A., Europa Occidental y Australia. La transmisión más importante continúa siendo en hombres con prácticas homosexuales y en drogadictos intravenosos (DIV). En esos países la transmisión heterosexual se está incrementando en forma moderada.

Latinoamérica y el Caribe. Aunque la mayor transmisión continúa siendo en homosexuales y DIV, la transmisión heterosexual se ha incrementado en algunos países del Caribe (Haití, República Dominicana), Centroamérica (Honduras) y Sudamérica (Brasil). La seroprevalencia de infección por VIH en mujeres embarazadas en estos países es del 1% al 2%.

África - sur del Sahara la transmisión es principalmente heterosexual y, por lo tanto, existe una elevada transmisión perinatal.

Sudeste Asiático. Esta región mostró el crecimiento más rápido de la epidemia alrededor de 1995 y la prevalencia de casos presentó un crecimiento exponencial. La transmisión ocurre asociada principalmente a drogadicción intravenosa y contactos heterosexuales.

En el resto del mundo, las regiones con la menor transmisión de los VIH hasta el momento son: el Lejano Oriente, el área del Pacífico del continente Asiático, el centro de Asia, los países de Europa Oriental y el Norte de África. (Valdespino; 1995).

Actualmente la OMS reconoce los mismos cinco patrones de transmisión y las siguientes regiones en el mundo:

América de Norte. Epidemia predominantemente homosexual. En México existe un peso creciente en la transmisión heterosexual, en tanto que en E.U.A. y Canadá los usuarios de drogas inyectables (UDI), constituyen el segundo número en importancia. Aunque en E.U.A. en el grupo de mujeres Afro americanas de 25 a 34 años de edad, es la principal causa de defunción.

Caribe. Epidemia de tipo heterosexual. Se está convirtiendo en la segunda región más afectada por la epidemia después de África subsahariana. La epidemia más grave de la región la tiene Haití, donde los niveles de prevalencia de VIH se han mantenido desde finales de la década de 1980 entre 5 y 6%.

América Latina. En seis de los países de esta región la prevalencia de VIH entre mujeres embarazadas es de 2%. En centro América la infección se transmite de forma heterosexual en un 80% y homosexual en segundo lugar. En países del cono sur (Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay) la epidemia es mixta con proporciones muy semejantes entre los tipos de transmisión heterosexual, homosexual y UDI. En la mayoría de los países sudamericanos el VIH está trasmitiéndose por medio del consumo de drogas intravenosas y las relaciones sexuales entre varones.

África del Norte y Oriente Medio. El país más afectado en la región es Sudán, donde ha comenzado una epidemia básicamente heterosexual. En la mayoría de los países restantes la epidemia parece ser incipiente, pero entre algunos de ellos se registra un importante desplazamiento de personas infectadas. En Irán, dentro del sistema penitenciario, los niveles de infección son muy altos, debido al consumo de drogas intravenosas. La mitad de los consumidores de dichas drogas son casados.

Europa Oriental y Asia Central. La Federación Rusa presenta la mayor prevalencia debido al aumento en el uso de drogas intravenosas y relaciones sexuales peligrosas entre los jóvenes. En algunas partes del país comienza una nueva etapa de la epidemia, donde la transmisión vía sexual es el rasgo más característico. El brote de VIH más reciente se localiza en Asia Central, donde las infecciones han aumentado de forma exponencial, muy probablemente debido a que esta región es un puente para el trafico de drogas entre Europa y La Federación Rusa.

África Subsahariana. Concentra más del 70 % de las infecciones. El SIDA constituye la principal causa de muerte. Las mujeres tienen dos veces y media más probabilidades de contagiarse que los hombres. Por lo menos el 25% de las mujeres embarazadas son seropositivas.

Asia Oriental y Pacífico. La principal causa de transmisión es el uso de drogas intravenosas y la baja utilización del preservativo entre éste y otros grupos vulnerables como los Hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH). En las epidemias más antiguas de la región, el VIH se propaga de manera significativa de las personas con comportamientos de alto riesgo hacia sus parejas sexuales.

Asia Meridional y Sudoriental. En algunas regiones el VIH/SIDA no se limita a los grupos vulnerables, sino que se propaga a sectores más amplios de la población. Aunque en ciertos países como la India, las tasas de prevalencia más altas se encuentran entre los profesionales del sexo y en UDI. En Bangla Desh los jóvenes tienen conocimiento escaso del SIDA, y a menudo participan en más de una actividad riesgosa. (Magis et al; 2003), (ONUSIDA, OMS; 2003).

BREVE HISTORIA DE LA EPIDEMIA EN MÉXICO

El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983, aunque el inició de la epidemia puede ubicarse en 1981.

Hasta 1988 se habían reportado 1 682 casos de SIDA, 1487 (91.3%) correspondían a hombres, 141 (8.7%) a mujeres, 60 (3.5%) a casos pediátricos; la relación hombre-mujer era de 10.5 a 1. El grupo de mayor riesgo de infección por VIH era el de hombres homosexuales. La prevalencia de la infección en hombres homosexuales variaba desde 1% en Monterrey hasta 31% en el Distrito Federal. El número de casos de SIDA presentaba hasta ese momento una tendencia de crecimiento exponencial. Se estimaba el número de infectados por VIH entre 31 600 y 97 700. El SIDA ocupaba el lugar 16 como causa de muerte a nivel nacional.

De los hombres adultos el 92.4% adquirió la infección por vía sexual: 57.5% corresponde a homosexuales, 25.95% a bisexuales y el 9.0% a heterosexuales. 0.3% de las infecciones fueron causadas por transmisión sanguínea, de los cuales 0.4% fueron Usuarios de Drogas Intravenosas (UDI).

De los 141 casos de SIDA en mujeres adultas dos terceras partes adquirieron la infección por transfusión sanguínea y una tercera parte por contactos heterosexuales.

De los 60 casos pediátricos, el 35.0% fueron hemofílicos, el 31.7% trasfundidos; el 21.7% adquirieron la infección por vía perinatal y el 5.0% por vía sexual.

Hasta el primer trimestre de 1995 se habían reportado 22 312 casos de SIDA, 120 000 infectados por VIH y 21 000 muertes por SIDA. A finales del mismo año, se tenían reportados 22312. La tendencia era de crecimiento amortiguado con periodos de 18 meses de duplicación de los casos. El patrón epidemiológico era de transmisión principalmente homosexual y bisexual, con una relación hombre-mujer de 6 a 1. La seroprevalencia en la población general adulta era de 0.06%; en cambio en grupos con prácticas de riesgo, se encontraban tasas hasta del 50%. México ocupaba el décimo tercer lugar en cuanto al número de casos notificados mundialmente y el tercero en el continente americano. En 1992, en México el SIDA constituyó la décimo novena causa de muerte en población general.

De los 22 312 casos de SIDA reportados en México desde marzo de 1983 hasta marzo de 1995, 624 (2.8%) eran menores de 15 años; 3 021 (13.5%) mujeres adultas y 18 667 (83.7%) hombres adultos.

De los 13 746 hombres registrados con factor de transmisión conocido, dos terceras partes (65.9%) eran homosexuales o bisexuales; una quinta parte (22.9%), heterosexuales; 5.7% asociados a transfusión sanguínea; 2.1% eran exdonadores de sangre por paga; 1.2%, hemofílicos; 2.5%, UDI (dos terceras

partes eran, además, homosexuales); y sólo hubo un caso notificado como riesgo ocupacional en un trabajador de la salud.

En los 2 242 casos de SIDA en mujeres adultas con forma de transmisión conocido, la mitad (49.6%) se debió a transfusión sanguínea; 47.6% a transmisión heterosexual; 2.1% eran exdonadoras de sangre por paga; y 0.6% UDI.

En 522 casos de SIDA en menores de 15 años con forma de transmisión conocida, más de la mitad (58.4%) fueron por transmisión perinatal: una cuarta parte por transfusión sanguínea (24.1%); 15.7% tenían hemofilia; y 1.7% adquirieron el SIDA por abuso sexual. (Valdespino; 1995).

En 1997, el SIDA se ubicó como la decimoquinta causa de muerte en el país, la tercera entre hombres del grupo de 25 a 34 años y la sexta causa entre mujeres del mismo grupo de edad. Se estima que el número de personas seropositivas oscilaba entre 116 000 y 174 000 personas.

Hasta el 31 de diciembre de 1998, se habían reportado 38 390 casos; con lo cual la incidencia acumulada de SIDA pasó de 8.4 casos por 100 mil habitantes en 1990 a 39.7. Del total de los casos, 11 025 se obtuvieron mediante el certificado de defunción. Al 31 de diciembre de 1998 la razón de casos hombre-mujer era de 6.5 a 1.

Al 31 de diciembre de 1999, se habían reportado 42 762 casos. El Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA CONASIDA estima que los casos acumulados desde 1983, ascendían a 64 000.

En 2002, considerando el número total de casos reportados, México ocupaba el tercer lugar en el continente Americano, después de E.U.A. y Brasil. Sin embargo de acuerdo con la prevalencia de VIH en población adulta, México se ubicaba en el vigésimo tercer lugar en América y El Caribe y el sitio setenta y siete a nivel mundial. El SIDA ocupó el lugar 17 como causa de muerte en nuestro país. Sin embargo la población más afectada ha sido el subgrupo de 25 a 34 años de edad, en donde el SIDA representó la cuarta causa de muerte entre hombres y la séptima entre mujeres.

Hasta el primero de Noviembre de 2003, se estiman más de 150 000 personas adultas infectadas con VIH. Se han registrado de forma acumulada, 71 526 casos de SIDA. De los casos acumulados de SIDA, 84.8% corresponden a hombres, 15.2% a mujeres y el 2.4% corresponde a menores de 15 años. La relación hombre-mujer es 6 a 1. La transmisión sexual ha sido causante del 89.7% de los casos acumulados. (CONASIDA; 2003).

Tomando como base el análisis de la prevalencia del VIH en diversos subgrupos de población, México se clasifica como un país con una epidemia de SIDA concentrada, es decir, algún grupo con prácticas de riesgo tiene una prevalencia mayor al 5%, pero la prevalencia entre mujeres embarazadas es menor al 1%.

En hombres, la prevalencia es de15% entre Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH), 12.2% en trabajadores de sexo comercial, el 6% en UDI, 2.1% pacientes con tuberculosis y 1.6% reclusos. (Magis; 2003).

En mujeres el grupo mas afectado es el de las reclusas con 1.4%, en segundo lugar las enfermas de tuberculosis con 0.6% y en tercer lugar las trabajadoras del sexo comercial con 0.3% y por último las mujeres embarazadas con 0.09%.

La prevalencia de VIH en población adulta de 15 a 49 años de edad es del 0.3%, lo que significa que 3 de cada mil personas adultas podrían ser portadoras del VIH.

Al interior de la categoría transmisión sanguínea, el 72.0% de los casos acumulados corresponden a transfusión sanguínea, 11.0% están asociados a donadores, 8.4% al consumo de drogas inyectables. Los casos nuevos de SIDA debido a transfusión sanguínea y hemoderivados, presentan una notable reducción en el periodo 1984-2000, al pasar de 14.57% a 0.09%.

En México la transmisión perinatal constituye la principal causa de VIH/SIDA en menores de 15 años (72.0%). La transmisión sanguínea se asocia a uno de cada cuatro casos pediátricos (24.8%). Los casos asociados a transmisión sexual ascienden a 3.2%. (CONASIDA; 2003).

SUBREPORTE Y RETRASO EN EL REPORTE

El SIDA es una enfermedad sujeta a la vigilancia epidemiológica y los casos de SIDA por año de diagnóstico, proveen la medida más directa de su incidencia. Sin embargo, existen dos limitaciones fundamentales: el subreporte y el retraso en la notificación. El análisis de datos basado en la fecha de diagnóstico, debe tomar en cuenta el retraso en el reporte, que es el tiempo requerido para que los casos sean reportados. Esto requiere conocer la oportunidad de los sistemas de vigilancia epidemiológica en México, particularmente para recientes periodos de tiempo.

El retraso en el reporte es el resultado de múltiples mecanismos, entre los que destacan el desconocimiento de la normatividad, los mecanismos burocráticos que propician el retraso en el envío de la notificación o retrasar la notificación a solicitud del paciente.

Las causas principales del subregistro son: el largo período de incubación de la enfermedad, el subdiagnóstico, los factores de riesgo desconocidos y la falta de notificación.

Este conjunto de factores inciden negativamente en la validez y oportunidad de la información. Los últimos estudios realizados han estimado un retraso en la notificación del 33% de los casos de SIDA y un subregistro del 18.5%.

La Secretaría de Salud ha iniciado diversas acciones enfocadas a fortalecer el Registro Nacional de Casos de SIDA, entre las cuales destacan las siguientes:

Fortalecer la comunicación con las instancias ejecutivas de las demás instituciones de Salud (IMSS e ISSSTE), los Servicios Estatales de Salud y las demás instituciones que notifican casos (PEMEX, SEDENA, MARINA).
Difundir ampliamente la normatividad en la materia.

Confrontar las bases de datos del Registro Nacional con los registros de instituciones notificantes, para validar la información e incorporar los casos no registrados.

Realizar búsqueda intensiva de casos de SIDA.

Revisión de los mecanismos de flujo de información.

Sensibilización del personal de salud que realiza éstas. (D. G. E.; 2002).

Debido a estos esfuerzos, en el año 2002 se dieron a conocer ante el Registro Nacional de Casos de SIDA 16,231 casos, siendo que durante los años anteriores esta cifra había sido del orden de 4,000.

Los casos acumulados de SIDA hasta el 30 Junio 2002, 31 Diciembre 2002, 30 Junio 2003, son: 54,449, 68,145, 69,795 respectivamente. El gran aumento del 30 de Junio al 31 de Diciembre de2002, puede deberse a la búsqueda intensa durante todo el año y de alguna manera está corrigiendo el subreporte. Lo que tal vez signifique que el subreporte actual sea menor del 18.5% que se considera.

El retraso en el reporte puede ser corregido, analizando las tendencias del reporte a través del tiempo; por ejemplo, determinando la proporción de casos reportados después de un cierto intervalo de tiempo y después usando esta información para ajustar el número de casos diagnosticados de hecho reportados. Por ejemplo, si se determina que el 50% de los casos son reportados dentro de los próximos 6 meses de diagnóstico y 50 casos han sido de hecho ya reportados en un periodo reciente de 6 meses, entonces el número ajustado de casos de SIDA diagnosticados para ese periodo de 6 meses es 100. (CDC).

El subreporte se supone constante desde el comienzo de la epidemia, no se corrige y solo se hace la descripción y pronóstico de los casos que son de hecho notificados.

COBERTURA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES

La primera persona que se reconoce presentó un cuadro de SIDA en México, fue tratada en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ) en 1983. Desde entonces, esta Institución atiende a pacientes con ese problema de salud. Durante el periodo de 1984 a 1988 no se contaba con ningún tratamiento contra el virus; durante el periodo de 1989 a 1992 los pacientes fueron tratados con el primer medicamento antirretroviral (ARV), la Zidovudina; y durante el periodo de 1992 a 1995 fueron tratados ya, con otros fármacos ARV. (Letra S; 2002).

En 1997 las instituciones (IMSS e ISSSTE) proporcionaban este tipo de medicamentos, alcanzando una cobertura del 54% de los pacientes con SIDA de todo el país. Al año siguiente la Secretaría de Salud inició la cobertura de la población no asegurada, ofreciendo tratamiento ARV gratuito a todos los menores de 18 años y mujeres embarazadas que lo necesitaran. En 1999, la cobertura se extendió a varones adultos no asegurados. Al finalizar el año 2001, de las personas registradas como vivas en el Registro Nacional de Casos, el 85% estaban recibiendo terapia ARV. Esta tendencia continuó creciendo de manera importante en los siguientes años, de tal forma que se estimaba que para finales del 2002, el 93% de las personas con SIDA registradas vivas estarían recibiendo tratamiento ARV gratuito, de parte de las instituciones del sector salud, incrementando así su calidad de vida de manera significativa.

México se comprometió a detener la epidemia de VIH/SIDA para el año 2015 como firmante de la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas. Para poder alcanzar esta meta se requiere que los diversos sectores e instituciones del sector salud, bajo el liderazgo de la SSA y los grupos de la sociedad civil organizados, realicen una lucha en común contra esta epidemia. (Magis; 2003).

CAPITULO 2

MÉTODO DE RETROCALCULO

METODO DE RETROCÁLCULO DE BROOKMEYER Y GAIL

El método de *Back-calculation* o Retro-cálculo se utiliza para predecir casos de SIDA, basados en la curva de incidencia de VIH pasada, y la función de distribución del período de incubación. La idea es estimar la tasa de incidencia de VIH, por desconvolución de la actual incidencia de SIDA con el periodo de incubación y luego utilizar estas estimaciones para proyectar incidencia futura de SIDA.

Los datos necesarios para aplicar el método, son el número de casos de SIDA diagnosticados dentro de un intervalo de tiempo definido por los intervalos de calendario $T_0, T_1, T_2, ..., T_L$. Sea X_j el número de casos diagnosticados en el j-ésimo intervalo $[T_{j-1}, T_j)$. Deseamos estimar N, el número total de susceptibles infectados antes del tiempo T_L. Este número N es el tamaño mínimo de la epidemia del SIDA, porque aunque todas las nuevas infecciones después de T_L fueran prevenidas, el número acumulativo de casos de SIDA podría eventualmente alcanzar N. El tamaño mínimo de N, es la suma de todos los casos ya diagnosticados, llamado $X_\bullet = \sum_{i=1}^{L} X_i$ y todos los individuos susceptibles

infectados antes de T_L pero todavía no diagnosticados, llamado $X_{L+1} = N - X_\bullet$. Ambos N y X_{L+1} son desconocidos.

Dado que N individuos susceptibles son infectados hasta T_L, los tiempos de infección de estos N individuos pueden ser tomados como independiente e idénticamente distribuidos de acuerdo a la función $I(s)$, que denota la tasa de incidencia de VIH cuya integral es igual a uno en el intervalo $[T_0, T_L)$. En lo que sigue, se supone que $I(s)$ puede ser aproximada por una familia paramétrica con parámetros desconocidos θ.

El vector de casos diagnosticados de SIDA $X = (X_1, X_2, ..., X_L, X_{L+1})$ tiene una distribución multinomial, cuya función de densidad está dada por:

$$f(x_1, x_2, ..., x_L, x_{L+1}) = \frac{N!}{x_1! x_2! \cdots x_L! x_{L+1}!} p_1^{x_1} p_2^{x_2} \cdots p_L^{x_L} p_{L+1}^{x_{L+1}} \qquad (1)$$

con tamaño de muestra N desconocido y probabilidades $(p_1, p_2, ..., p_L, 1 - p_\bullet)$, donde, $p_\bullet = \sum_{j=1}^{L} p_j$, dadas por:

$$p_j = \int_{T_0}^{T_j} I(s)\{F(T_j - s) - F(T_{j-1} - s)\}ds \qquad (2)$$

Que representan la probabilidad de que un individuo susceptible infectado antes del intervalo T_L, sea diagnosticado en el j-ésimo intervalo. Donde $F(t)$ es la función de distribución del periodo de incubación definida igual a 0 para $t \leq 0$.

Ahora bien, si la probabilidad p_j permanece constante para cada intervalo y si las $L+1$ observaciones del vector $X=(x_1,x_2,...,x_L,x_{L+1})$ son independientes, entonces la distribución conjunta de las variables, así como la función de verosimilitud, están dadas por la misma función de densidad del vector X. Es decir, $f(x_1,x_2,...,x_L,x_{L+1})=L(N,\theta;X)$.

Como se tienen las siguientes igualdades:

$$X_{L+1}=N-X_{\bullet}, \qquad X_{\bullet}=\sum_{i=1}^{L}X_i, \qquad p_{L+1}=1-p_{\bullet} \qquad \text{y} \qquad p_{\bullet}=\sum_{j=1}^{L}p_j$$

Entonces la ecuación (1), se puede escribir:

$$L(N,\theta;X)=\frac{N!}{x_1!x_2!\cdots x_L!(N-X_{\bullet})!}p_1^{x_1}p_2^{x_2}\cdots p_L^{x_L}(1-p_{\bullet})^{N-x_{\bullet}}=N!\prod_{i=1}^{L}\frac{p_i^{x_i}(1-p_{\bullet})^{N-x_{\bullet}}}{x_i!(N-x_{\bullet})!}$$

que es la función de verosimilitud de la distribución multinomial. A diferencia del caso común de estimación, en que se busca estimar las p_j y las X_j son todas conocidas; en este caso X_{L+1} y por lo tanto N, son desconocidas.

Puesto que los valores estimados que maximicen L serán los mismos que maximicen $\log L$, y como éste último es más fácil de obtener, se calcula primero $\log L$.

$$\log L(N,\theta;X)=\log N!+\sum_{i=1}^{L}\log\left[\frac{p_i^{x_i}(1-p_{\bullet})^{N-x_{\bullet}}}{x_i!(N-x_{\bullet})!}\right]$$

$$=\log N!+\sum_{i=1}^{L}\log\left[p_i^{x_i}(1-p_{\bullet})^{N-x_{\bullet}}\right]-\sum_{i=1}^{L}\log[x_i!(N-x_{\bullet})!]$$

Por lo tanto el logaritmo de la verosimilitud es:

$$\log L(N,\theta;X)=\log(N!)-\sum_{i=1}^{L}\log(x_i!)-\log[(N-x_\bullet)!]+\sum_{i=1}^{L}X_i\log p_i+(N-x_\bullet)\log(1-p_\bullet) \qquad (3)$$

Para N grande, $d\log(N!)/dN$, conocida como la función Digama, se aproxima bien por $\log N$. Considerando esto se diferencia esta última ecuación con respecto a N y se iguala a 0; para obtener la ecuación de estimación de N:

$\frac{\partial \log L}{\partial N} = \log N - \log(N - x_\bullet) + \log(1 - p_\bullet)$, igualando a cero se tiene:

$\log\left(\frac{N(1-p_\bullet)}{N-X_\bullet}\right)=0$, por lo tanto, el estimador máximo verosímil de N es:

$$\hat{N} = x_\bullet / \hat{p}_\bullet \qquad (4)$$

Para encontrar los estimadores de las p_j y por lo tanto de las θ_i, utilizamos

$$\frac{\partial \log L}{\partial p_j} = \frac{\partial\left(\sum_1^L x_i \log p_i\right)}{\partial p_i} + \frac{\partial[(N - x_\bullet)\log(1 - p_\bullet)]}{\partial p_i}$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial \theta_j} = \sum_{k=1}^{L} \frac{\partial LogL}{\partial P_k}\frac{\partial P_k}{\partial \theta_k}$$

Una alternativa es utilizar la ecuación (4) para sugerir estimaciones actualizadas de N que maximicen, para N fija:

$$LL(N) = \max_{\theta} \log L(N,\theta;X)$$

Cuando $I(s)$ es una función por pasos o escalonada, se supone que $I(s)$ es constante en cada uno de los intervalos (llamados escalones) y toma el valor θ_i en el i-ésimo escalón. En este caso las estadísticas suficientes para las θ_i son las X_{ij}, puede utilizarse el algoritmo EM (Dempster et al, 1977). Supóngase que tenemos estimaciones actuales $\hat{\theta}^{m}$ en la m-ésima iteración. El algoritmo EM produce una estimación actualizada $\hat{\theta}^{(m+1)}$ hasta que converge.

La etapa E del algoritmo estima el número de casos infectados en el escalón i-ésimo y diagnosticados en el j-ésimo intervalo, X_{ij}:

$$E(X_{ij}) = \hat{x}_{ij} = x_j(\hat{p}_{ij} / \hat{p}_j) \tag{5}$$

donde, $\hat{p}_{ij}$ es la probabilidad de que un individuo susceptible infectado antes del año T_L, sea infectado en el i-ésimo escalón y diagnosticado en el j-ésimo intervalo esta dada por la siguiente ecuación:

$$p_{ij} = \theta_i \int_{T_{j-1}}^{T_j} \left[F(T_j - s) - F(T_{j-1} - s)\right] ds$$

donde $F(u) = 0$ para $u < 0$, para $j = L+1$:

$$p_{i,L+1} = \theta_i \int_{T_{j-1}}^{T_j} \left[1 - F(T_{j-1} - s)\right] ds$$

Ambas $\hat{p}_{ij}$ y $\hat{p}_j$ están basadas en estimaciones actuales de $\hat{\theta}^{m}$.

La etapa M del algoritmo actualiza las estimaciones de θ_i por medio de:

$$\theta_i^{(m+1)} = \frac{\sum_{j=1}^{L+1} \hat{x}_{ij}}{N\delta_i} \tag{6}$$

donde δ_i es el ancho del i-ésimo escalón y el numerador de (6) es una estimación del número de individuos infectados durante el i-ésimo escalón. El esquema iterativo implica ciclar entre (5) y (6) hasta converger.

Un intervalo de confianza para N, condicional en la función I(s), puede ser obtenido invirtiendo un cociente de verosimilitudes: si $LL(\hat{N})$ es el logaritmo de la función de verosimilitud evaluada en los estimadores máximo verosímiles, entonces un intervalo de confianza $(1-\alpha)$ para N consiste de todos los valores de N, tal que $2(LL(\hat{N}) - LL(N)) \leq \chi_a^2$, donde χ_a^2 es el valor crítico de nivel α de una distribución χ_a^2 con un grado de libertad.

Una estimación de la incidencia mínima acumulada de SIDA que puede ser anticipada para algún año futuro T_{L+1} es $x_* + \hat{N}p_{L+1}$; esto es:

$$x_* + \hat{N}\int_{T_0}^{T_L} \hat{I}(s)\{F(T_{L+1}-s) - F(T_L - s)\}ds \qquad (7)$$

Es importante notar que la ecuación (7) utilizada para obtener proyecciones a corto plazo, no se toma en cuenta nuevas infecciones después del año T_L.

Este algoritmo se implemento en el lenguaje C de programación. El código fuente se encuentra en el Anexo.

CAPITULO 3

DISTRIBUCION DE INCUBACIÓN

PERIODOS DE INCUBACIÓN SEGÚN OTROS ESTUDIOS

Un factor importante para el método de Brookmeyer y Gail es la función de distribución del periodo de incubación, la cual se supone conocida. Debido a que por lo general no se conoce el momento de la infección, es difícil obtener un buen estimador. Diversos estudios al respecto existen en la literatura.

En Lui et al (1986), se obtuvo que la estimación de la media del periodo de incubación, para casos de SIDA asociados a transfusión sanguínea, era 4.3 años.

En Rosenberg et al (1991), se estudió el uso de Zidovudina en adultos sin SIDA en tres cohortes en Estados Unidos: Gays, Adultos con hemofilia y UDIs, se estimó a partir de los datos de estos grupos, que la función de distribución del periodo de incubación se comportaba como una Weibull con parámetros 2.516 y .0021, esta distribución tiene una media de 10.29 años aprox.

En Ruiz-Velasco (1991), se hizo un estudio de 8277 casos de SIDA que hasta septiembre de 1991 se habían reportado a la Dirección general de Epidemiología. Se supuso que el periodo de incubación tenía una distribución Weibull. Se utilizaron diferentes parámetros y se encontró que los mejores ajustes a los datos

estaban dados por dos funciones de distribución; con mediana de 7.23 años y de 5 años, respectivamente.

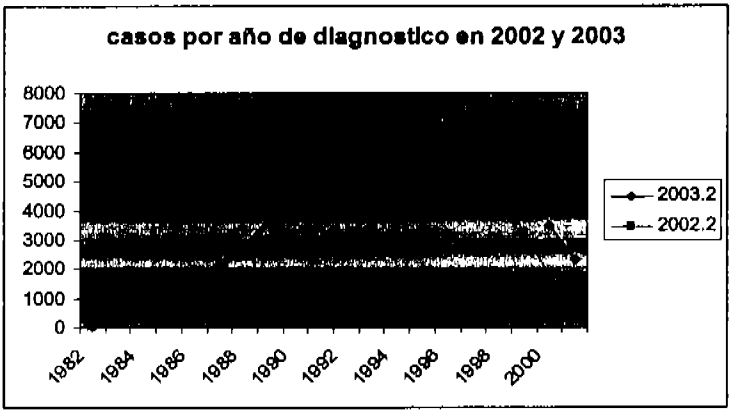
Actualmente, según estudios científicos disponibles, el periodo de incubación puede ser de 8 a 12 años cuando se trata de transmisión sexual y de 7 años en la transfusión sanguínea. (Letra S, 2002).

PERIODO DE INCUBACIÓN Y TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Las terapias más prometedoras, interrumpen el ensamble de la transcriptasa reversa y el DNA viral que llegará a ser el virus. Las drogas usadas para este propósito son análogos químicos de los nucleótidos que forman las subunidades de DNA. Cuando la droga es suministrada a una célula infectada, la reversa transcriptasa la incorpora en una cadena de DNA. Como la droga carece del punto de unión correcto para la siguiente subunidad, la cadena es truncada. El DNA truncado no puede integrarse él mismo a los cromosomas o proveer la base para la replicación viral, y así la dispersión de la infección es detenida. (Gallo; 1987).

La disponibilidad de fármacos, ya sean solos o combinados, que suprimen la replicación del VIH, ha tenido un impacto profundo sobre la historia natural de la infección por VIH. Quienes alcanzan una supresión excelente del VIH generalmente presentan estabilización o mejoría de su evolución clínica, lo cual se debe a una reconstitución inmunitaria parcial y a una disminución subsecuente en las complicaciones de la inmunosupresión. (Tierney et al; 2001).

En México, se comenzó a tratar a los pacientes con síntomas de pre-SIDA y SIDA en 1989, dos años más tarde, en 1991, la incidencia de SIDA fue menor de lo que se esperaba (Gráfica 1), de acuerdo a la tendencia observada hasta ese momento.



Gráfica 1

Lo cual puede llevar a pensar que se esta observando no la historia natural de la enfermedad, sino la historia de la enfermedad afectada por los tratamientos ARV, que redunda en cambios en el periodo de incubación.

PARÁMETROS DE LA FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE INCUBACIÓN

En este trabajo, la función de distribución del periodo de incubación se supone una Weibull, es decir:

$$F(t) = 1 - \exp(-\lambda t^{\gamma})$$

La función de densidad Weibull con parámetros γ y λ, está dada por la siguiente ecuación:

$$f(t) = \lambda\gamma t^{\gamma-1} \exp\left(-\lambda t^{\gamma}\right)$$

A partir de ella y dado el parámetro de forma γ, se calculan los parámetros de escala λ, que den como resultado diferentes medianas.

$$\int_0^M \lambda\gamma t^{\gamma-1} \exp\left(-\lambda t^{\gamma}\right) dt = 0.5$$

Resolviendo la integral y despejando λ, se tiene:

$$\lambda = -\frac{\log(0.5)}{M^{\gamma}}$$

CAPITULO 4

PREDICCIÓN DE INCIDENCIA FUTURA DE SIDA

AJUSTE DE LOS DATOS POR RETRASO EN EL REPORTE Y POR SUBREPORTE

El Registro Nacional de Casos de SIDA, que en la actualidad se ubica en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) en la Dirección General de Epidemiología (DGE), publica trimestralmente el número de casos acumulados de SIDA por año de diagnóstico, que serán utilizados en el método de Retrocálculo de Brookmeyer.

CASOS DE SIDA POR AÑO DE DIAGNOSTICO

	1999				2000				2001				2002			2003
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	4	1
1983	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	62	62
1984	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	200	200
1985	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	367	367
1986	673	673	673	673	673	673	673	673	673	673	673	673	673	673	720	720
1987	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1485	1599	1599
1988	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2069	2224	2224
1989	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2661	2875	2875
1990	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3517	3719	3719
1991	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3625	3904	3904
1992	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	3988	4318	4318
1993	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	3950	4306	4306
1994	3997	4047	4105	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4129	4577	4577
1995	4027	4057	4082	4106	4170	4218	4252	4268	4268	4268	4268	4268	4268	4268	4934	4934
1996	3702	3727	3781	3810	3965	4014	4142	4156	4245	4357	4387	4437	4437	4437	5311	5311
1997	3331	3364	3441	3550	3817	3902	4054	4074	4116	4165	4176	4201	4242	4323	5827	5827
1998	1461	1647	2135	3498	3822	3916	4014	4046	4126	4207	4218	4258	4275	4304	5965	5999
1999	54	258	624	1094	1541	2083	3094	3255	3520	3856	3905	4000	4014	5005	6998	7036
2000					25	296	610	1114	1572	2127	2395	2674	3024	3257	5650	6723
2001									25	315	660	1172	1453	1786	3018	3476
2002													56	365	1574	2294
2003																324

Como se puede observar tanto en la tabla como en la gráfica 1, existe un claro retraso en el reporte. Antes de ser utilizados en la predicción de incidencia futura de casos de SIDA, los datos fueron ajustados por el retraso en el reporte y el subreporte, como se describe a continuación.

Se observó para cada año a partir de 1994 y hasta 1996, la proporción de casos de SIDA reportados al segundo trimestre de los años 1999, 2000, 2001, 2002.

	1999.2	2000.2	2001.2	2002.2
1994	0.98014	1	1	1
1995	0.950562	0.988285	1	1
1996	0.839982	0.904665	0.98197	1

En esta tabla se puede observar, que de la epidemia del año 1994, la cual llevaba 4.5 años de existencia al segundo trimestre del año 1999, se había reportado el 98.01% de los casos de SIDA y para el segundo semestre del año 2000 se había reportado el 100% de los casos; suponiendo que la totalidad de los casos de SIDA que se diagnostican durante cierto año, se conocen en 5 años aproximadamente, según la tendencia que se observa en la tabla de los casos por año de diagnóstico. Aunque en las últimas dos columnas de dicha tabla, se tiene un aumento en todos los valores, tal aumento es debido a medidas extraordinarias, que permitieron rescatar cierta parte de los casos que tal vez, de otra forma, se hubieran reportado muy tardíamente o no se hubieran reportado. En otras palabras dicho aumento se debe a cierta parte del subreporte que se tenía hasta la fecha.

Se calculó el promedio entre las proporciones cuyas epidemias llevaran el mismo tiempo de existir hasta el segundo trimestre de 2002: 4.5, 3.5 y 2.5 años, obteniendo el 98.34, 92.76 y 83.99% respectivamente. Es decir, en promedio, se conoce el 83.99% de los casos diagnosticados durante cierto año después de 2.5 años, el 92.76% después de 3.5 años y el 98.34% después de 4.5 años.

Posteriormente se utilizó esta información para ajustar el número de casos diagnosticados de hecho reportados para los años 1997, 1998 y 1999 hasta el segundo trimestre de 2002. Considerando que a esta fecha, las epidemias de estos tres años llevan 4.5, 3.5 y 2.5 años respectivamente, se obtuvieron los casos diagnosticados ajustados; 4 396 para 1977, 4 640 para 1998 y 5 958 para 1999.

Así, los datos ajustados que se utilizaron en la estimación de incidencia futura de SIDA, para el análisis de los casos de SIDA en general son:

1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
60	198	349	673	1485	2069	2661	3517	3625	3988	3950	4129	4268	4437	4396	4640	5958

Debido a la desagregación de los datos no es posible ajustar los del año 2000 en adelante.

El mismo ajuste del retraso se hizo para los datos desagregados por categoría de transmisión sanguínea (receptores de sangre, hemofílicos, donadores remunerados, exposición ocupacional) y sexual (HSH, heterosexuales). Se supuso que los casos observados en los años 1997, 1998 y 1999 llevaban el 98.34, 92.76

y 83.99% respectivamente al segundo trimestre del años 2002. Los datos ajustados se utilizaron igualmente para estimar incidencia futura de casos de SIDA. Dicha desagregación es conveniente, pues la media del periodo de incubación es distinta dependiendo de la forma de transmisión del virus. En la siguiente tabla se muestran los casos observados y ajustados por categoría y año de diagnostico.

	Casos observados		Casos ajustados	
	Sanguinea	Sexual	Sanguinea	Sexual
1983	0	49	0	49
1984	11	94	11	94
1985	12	237	12	237
1986	101	488	101	488
1987	259	1041	259	1041
1988	386	1385	386	1385
1989	372	1710	372	1710
1990	302	1624	302	1624
1991	307	1926	307	1926
1992	342	2328	342	2328
1993	262	2343	262	2343
1994	215	2696	215	2696
1995	162	2564	162	2564
1996	126	2519	126	2519
1997	85	2637	86	2681
1998	52	1804	56	1945
1999	13	2135	15	2542

APLICACIÓN DEL METODO DE RETROCALCULO A LOS CASOS DE SIDA EN MÉXICO

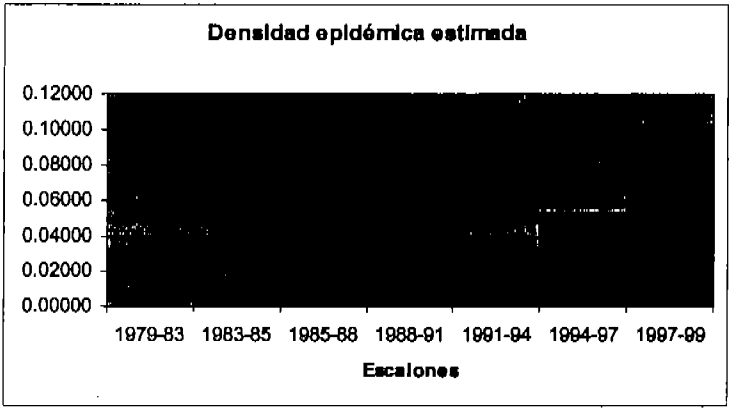
Se aplicó el Método de Retrocálculo, para obtener estimaciones del tamaño mínimo de la epidemia de SIDA en México, suponiendo que no hubo nuevas infecciones después de 1999. Utilizando los casos por año de diagnostico ajustados por subreporte y retraso en el reporte, se estimó el número anual de casos nuevos de SIDA y se hicieron proyecciones a corto plazo (11 años), a partir del año 2000. Se calculó un Intervalo de confianza del 95% para la estimación máximo verosímil de N; el tamaño mínimo de la epidemia.

Para la densidad epidémica $I(s)$, se supuso una función con 7 escalones, en donde, cada uno comienza el primero de Enero de cada año. $I(s) = \theta_1$, entre1979 y 1983; $I(s) = \theta_2$, entre 1983 y 1985; $I(s) = \theta_3$, entre 1985 y 1988; $I(s) = \theta_4$, entre 1988 y 1991; $I(s) = \theta_5$, entre 1991 y 1994; $I(s) = \theta_6$, entre 1994 y 1997 y $I(s) = \theta_7$, entre1997 y 1999.

En un primer análisis con los datos sin desagregar por categoría de transmisión, se supuso que la función de distribución del periodo de incubación $F(t)$, es una Weibull con parámetro de forma γ igual a 1.4 y parámetro de escala λ elegidos para obtener medianas de 4 hasta 12 años. Se encontró que el mejor ajuste, es decir el valor máximo del logaritmo de la verosimilitud $LL(\hat{N})$, de la distribución multinomial de $X = (X_1, X_2, ..., X_L, X_{L+1})$, evaluado en los estimadores máximo verosímiles:

p_j, $\hat{\theta}_i$ y $\hat{N}$, obtenidos suponiendo cada distribución $F(t)$, lo dio una función Weibull con mediana de 6 años. Con dicha distribución, la estimación de la densidad epidémica es: $\theta_1 = 0$,

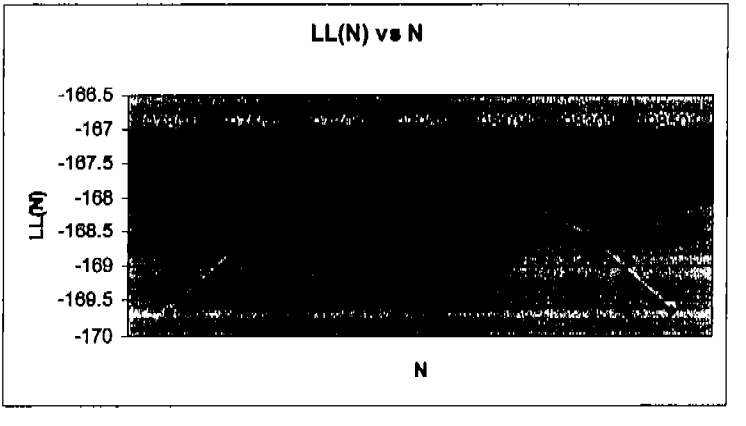
$\theta_2 = 0.01624$, $\theta_3 = 0.06253$, $\theta_4 = 0.07496$, $\theta_5 = 0.02961$, $\theta_6 = 0.05293$, y $\theta_7 = 0.100247$.



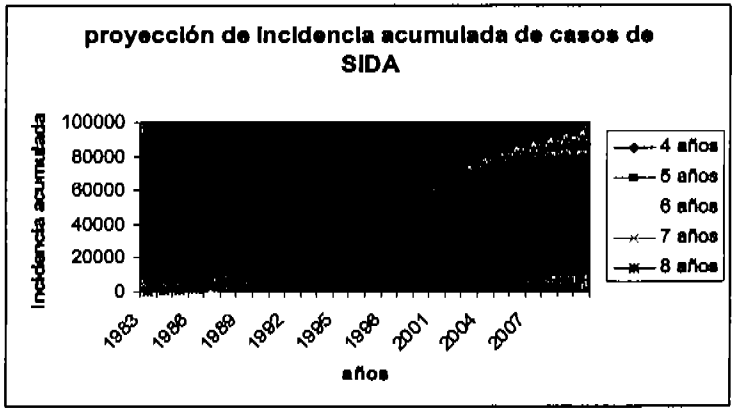
Las estimaciones de los casos de SIDA por año de diagnóstico según el método de Brookmeyer, dadas ambas función de incubación y de densidad epidémica, se dieron mejor en los años centrales de la epidemia. A estas estimaciones se suman los casos que se reportaron durante el año 2002, el resultado se considera como un tipo de ajuste por subreporte, debido a la forma en que se obtuvieron los casos. Los valores se dan en la siguiente tabla.

	Casos de SIDA por año de diagnóstico			
	Sin subreporte		Con subreporte	
	Observados	Estimados	Observados	Estimados
1983	60	37	62	39
1984	195	152	200	154
1985	349	398	367	416
1986	673	875	720	922
1987	1485	1426	1599	1540
1988	2069	2018	2224	2173
1989	2661	2654	2875	2868
1990	3517	3275	3719	3477
1991	3626	3755	3904	4034
1992	3988	3968	4318	4296
1993	3950	4047	4306	4403
1994	4129	4101	4577	4549
1995	4268	4217	4934	4883
1996	4437	4340	5311	5214
1997	4396	4569	5827	6000
1998	4640	5024	5985	6349
1999	5958	5550	6998	6590

La estimación máximo verosímil del tamaño mínimo de la epidemia es $\hat{N}$ = 97 901; calculando el logaritmo de la verosimilitud $LL(\hat{N})$ = -167.70, para distintos valores de N, se construyó un intervalo de confianza del 95 % para N. Los límites inferior y superior de dicho intervalo son: 97 305 y 98 497, respectivamente. La siguiente es la gráfica de $LL(N)$, en donde la función de verosimilitud se maximiza en 97 901; valor de N que se obtiene al evaluar esta función con las estimaciones máximo verosímiles.



Se obtuvieron también, proyecciones de la incidencia acumulada de casos de SIDA hasta el año 2010, para funciones de distribución con medianas de 4 a 8 años. Las estimaciones obtenidas de $\hat{N}$ para cada distribución supuesta, son muy semejantes entre sí. A saber: 81 005 para una mediana de 4 años, 89 451 para 5 años, 97 901 para 6 años, 93 744 para 7 años y 101 519 para 8 años. Esto quiere decir que a corto plazo, el modelo no es muy sensible a la distribución que se suponga. Los resultados se muestran en la siguiente gráfica. A cada una de estas estimaciones se les suma 8 865 casos del subreporte. En la gráfica se presentan los casos reportados acumulados por año, sin tomar en cuenta estos 8865 casos.



La pendiente de estas curvas tiene un decremento más sensible cerca del año 2010, pero al parecer tardará más tiempo en conocerse todos los casos para las funciones con medianas mayores; es decir, mientras mayor se considere el periodo de incubación, más tiempo tomará conocer la totalidad del número de infecciones dadas hasta finales de 1999.

Estimación con los casos desagregados por categoría de transmisión.

Puesto que en el capítulo anterior se dijo que la mediana del periodo de incubación es distinto dependiendo de la forma de la transmisión (sanguínea 4 años aproximadamente y sexual que varía de 5 a 12 años, según otros estudios), se separaron los casos con estas dos formas de transmisión, para ser analizadas de la misma forma que se hizo con los casos en general.

Para ambas categorías, se supusieron funciones del periodo de incubación con medianas de 4 a 12 años y distintos parámetros de forma γ, con valores de 1.1, 1.4, 1.8 y 2.286 (este último estimado en Lui et al, 1986). La densidad epidémica se consideró la misma, es decir se supuso una función escalona con 7 escalones y se supuso igualmente, que no hubo infecciones antes de 1979, ni después de 1999.

Los resultados se dieron como se esperaban, pues, la función Weibull con parámetro de forma γ igual a 1.8, que mejor se ajustó a los datos, tiene una mediana de 4 años para el tipo de transmisión sanguínea, mientras que para la categoría de transmisión sexual, el mejor ajuste lo dio una Weibull con parámetro de forma γ de 1.4 y mediana de 7 años. Las estimaciones máximo verosímiles de N, así como de la densidad epidémica, de la incidencia anual de casos de SIDA y la gráfica de las proyecciones hasta el año 2010, para cada categoría de transmisión, se dan a continuación.

La estimación máximo verosímil de N para los casos por transmisión sexual, es demasiado pequeño (47 194), pero esto es debido a que se desconoce la forma de contagio en aproximadamente la tercera parte del total de casos de SIDA reportados, y tal vez no sería muy erróneo pensar que la gran mayoría de estos casos pertenece a la categoría de transmisión sexual. Dicha pérdida de información redunda en una estimación baja de N. La estimación correspondiente para la transmisión sanguínea, parece ser congruente con las medidas que se han tomado para evitar más contagios por este medio. Además es creíble, pues aún con la búsqueda exhaustiva del año 2002 de casos no reportados, prácticamente no ha aumentado esta pequeña epidemia (13 casos desde dicho año, incluido el subreporte). Según el modelo, si no se presentaran nuevas infecciones después 1999, todas las infecciones dadas antes de esa fecha, se conocerían por medio del diagnóstico de SIDA, antes del año 2008, esto es por el pequeño periodo de incubación que se sabe que tiene la enfermedad para esta forma de contagio.

Categoría de transmisión	N estimada		Límite inferior	Límite superior
	sin subreporte	con subreporte		
Sanguínea	3091	3107	3072	3110
Sexual	47194	47435	46843	47545

Según las estimaciones de los parámetros de la Densidad epidémica de la categoría de transmisión sanguínea, la mayor cantidad de infecciones dadas por esta forma de contagio desde que comenzó la epidemia en México, se presentó en el intervalo de tiempo de 1985 a 1988. Lo cual parece razonable, pues no fue sino hasta 1986, que se hizo obligatorio aplicar pruebas para detectar la infección por VIH en donadores.

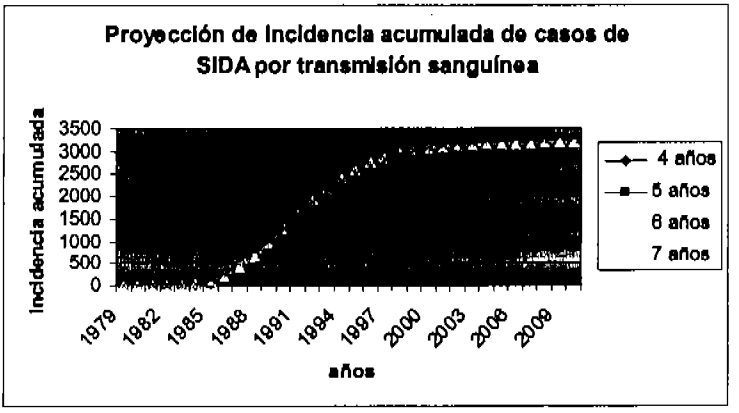
	Estimaciones de los parámetros de la Función de Densidad						
periodo	1979-83	1983-85	1985-88	1988-91	1991-94	1994-97	1997-99
Sanguínea	0.00000	0.01873	0.24246	0.05246	0.02114	0.00082	0.00396
Sexual	0.00003	0.02924	0.10005	0.07297	0.06248	0.03579	0.0415

En la siguiente tabla se muestran las estimaciones de la incidencia anual de casos de SIDA por año de diagnóstico, así como el aumento que estas presentaron al agregarle los casos que se suponen debidos al subreporte.

	Casos de SIDA por año de diagnóstico y categoría de transmisión							
	Sanguínea				Sexual			
	Sin subreporte		Con subreporte		Sin subreporte		Con subreporte	
	Observados	Estimados	Observados	Estimados	Observados	Estimados	Observados	Estimados
1983	0	1	0	1	49	28	49	28
1984	11	7	11	7	94	106	95	109
1985	12	29	12	29	237	273	239	275
1986	101	103	101	103	488	579	497	586
1987	259	211	259	211	1041	935	1092	986
1988	386	319	387	320	1385	1285	1444	1344
1989	372	377	372	377	1710	1581	1788	1659
1990	302	365	303	369	1624	1845	1699	1920
1991	307	365	308	366	1926	2071	2032	2177
1992	342	315	343	319	2328	2249	2476	2397
1993	262	261	262	261	2343	2394	2477	2528
1994	216	206	217	208	2696	2490	2796	2590
1995	162	154	166	158	2564	2515	2682	2633
1996	125	111	126	112	2619	2504	2657	2642
1997	86	76	87	78	2681	2475	3120	2958
1998	56	52	55	55	1945	2440	2257	2593
1999	15	35	13	35	2642	2401	2691	2857

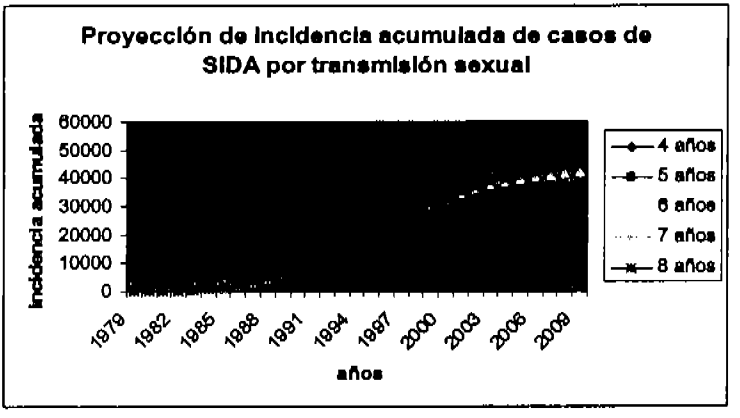
En la categoría de transmisión sanguínea, las curvas de incidencia acumulada para funciones de incubación con distintas medias (de 4 a 7 años), tienen una pendiente casi horizontal hacia los últimos años. Esta forma casi plana, refleja que todos los casos de SIDA, asociados a esta categoría de transmisión, en los que se dio la infección antes de 1999, se

conocerán hacia del año 2010, sin importar la función de incubación supuesta.



La proyección de incidencia acumulada de casos de SIDA por transmisión sexual es muy baja, nuevamente debido a que se desconoce la forma de transmisión de gran parte de los casos. En la siguiente tabla se muestran estas estimaciones

Año	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Estimaciones	2321	2162	1976	1780	1585	1398	1222	1060	912	780	662



Estimación con distintas distribuciones del periodo de incubación.

Posteriormente, se hizo otro análisis, en el que se consideran distintos años, a partir de los cuales el uso de las terapias ARV pudieran haber comenzado a tener efecto sobre la mediana de la función del periodo de incubación. Para facilitar los cálculos, estos años se eligieron de forma que coincidieran con los escalones de la Densidad epidémica $I(s)$. El primero es 1988, un año antes de que los primeros pacientes diagnosticados con SIDA en México, comenzaran a ser tratados con Zidovudina en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ). Después se consideraron 1991, 1994 y 1997. En este último año, el IMSS y el ISSSTE, incluyeron al cuadro básico los medicamentos para esta enfermedad.

Se supuso que la función de distribución del periodo de incubación $F(t)$, cambia a partir de los años en que hubo algún hecho, que modificara la historia natural de la enfermedad o que hiciera que disminuyera la incidencia observada. Estos hechos podrían ser, entre otros, el uso más o menos generalizado de las terapias ARV o el efecto que tengan las campañas contra el SIDA, es decir que realmente cada individuo conozca y evite las prácticas de riesgo que llevan a adquirir la infección de VIH.

Considerando que se estimó para los casos en general una mediana de 6 años, se supuso antes de cada uno de los años de corte (1988, 1991, 1994 y 1997), una mediana de 6 años y después de ellos medianas de 7 a 12 años, dadas igualmente, por una distribución de incubación $F(t)$ con parámetro de

forma γ de 1.4. El tamaño mínimo de la epidemia hasta antes de 1999 y el valor de la función de verosimilitud evaluada en los estimadores máximo verosímiles, se muestran en la siguiente tabla, para cada uno de los casos.

año de corte	N estimada y verosimilitud con medianas de 7 a 12 años					
	7	8	9	10	11	12
1988	93 598 -388.550884	101 245 -382.49329	109 317 -381.768268	117 732 -347.670221	126 841 -334.90596	135 517 -327.305342
1991	105 696 -171.481985	113 583 -174.495101	121 372 -178.4196	128 901 -183.561323	136 060 -190.128411	142 749 -196.397102
1994	105 550 -170.742937	113 370 -172.938643	121 329 -175.427878	129 461 -177.954443	135 595 -185.652998	143 676 -188.012981
1997	102 676 -166.27083	107 051 -167.462189	111 628 -168.773195	116 288 -168.19768	120 972 -185.659195	125 749 -185.135253

La verosimilitud más grande está en la celda que se forma en el cruce del renglón 1994 y la columna de 7 años. Esto se interpreta como que parece más creíble que haya habido un cambio considerable en la epidemia a partir del año 1994, y que este cambio aumentó la mediana del periodo de incubación en un año; de 6 a 7. Aunque, la verosimilitud del cambio de 6 a 8 años es muy parecida. Igualmente, es razonable pensar que este aumento de un año se haya dado desde 1991. Como sea, lo que estos resultados reflejan, es que la mediana del periodo de incubación sí sufrió un cambio, que pudo haber sido a partir de 1991. A esta conclusión la apoya la Densidad epidémica estimada con los casos en general, pues en el período de 1991 a 1994 se observa un descenso y a partir de dicho periodo la tendencia es creciente, es decir, la cantidad de infecciones iba en aumento al menos hasta 1999. Además, el valor de la estimación del último parámetro de la densidad es la más grande de todas, por lo que se descarta que el cambio en la

epidemia esté dado por un descenso real en el número de infecciones de VIH, y se apoya que la medicina está cambiando la historia natural de la epidemia.

CONCLUSIONES

Debido a que el periodo de incubación es distinto según la categoría de transmisión, el análisis en el presente trabajo, tuvo la intención de hacerse desagregando los datos de esta forma, desafortunadamente hace falta fortalecer los Sistemas de Vigilancia Epidemiológicos de México. Estos sistemas procuran la cobertura, oportunidad e integridad de los datos. En 1993, con el propósito de mejorar la cobertura y oportunidad de la notificación (disminuir el subreporte y el retraso en la notificación), se adoptó un formato simplificado para la notificación de casos, pero este instrumento disminuyó la integridad de la información, particularmente en lo que se refiere a las categorías de transmisión y las manifestaciones clínicas.

Los avances de la medicina aumentan la esperanza de vida de las personas contagiadas, esto hace que la prevalencia de VIH/SIDA aumente. Se reduce el número de muertes y también disminuye la incidencia de SIDA, pero aumenta la de VIH. Esta amplitud del tiempo de vida redunda en la posibilidad de más contagios, pues estos son el reflejo de una red social interactiva. El modelo de Brookmeyer supone implícitamente independencia entre las fechas de infección y el periodo de incubación. Según el razonamiento anterior esos tiempos de infección no deberían considerarse independientes, pues las nuevas infecciones en cierto intervalo de tiempo, depende del número de personas infectadas que existan.

El método de Brookmeyer está sujeto a varias fuentes de error, como es la distribución del periodo de incubación, la cual se desconoce y por eso es necesario probar con distintas funciones buscando la que mejor se ajuste. Aunque debido al largo periodo de incubación las proyecciones que se obtienen son más o menos precisas a corto plazo. Estas proyecciones son de casos que van a ser reportados y representan una cota mínima, ya que se supone que no hay nuevas infecciones. Otra fuente de error es la Densidad epidémica elegida que puede ser incorrecta, pues el patrón de esparcimiento de la infección varía en cada grupo de riesgo y cada una de estas pequeñas epidemias pudo comenzar en distintos tiempos. Las terapias ARV son otro motivo de error en la precisión de las estimaciones, pues éstas han cambiado la historia natural de la enfermedad, que es justamente lo que se espera describir con la distribución del periodo de incubación.

La Densidad epidémica estimada para los casos en general da idea de que las infecciones por VIH en la población se dan como si fueran una moda. La tasa de infección tuvo un considerable descenso en el periodo de 1991 a 1994, para posteriormente volver a aumentar aún más que antes. Tal vez esto sea el reflejo de que como población nos confiamos y volvimos a las prácticas riesgosas y que una vez más, necesitamos hacer conciencia y evitar los comportamientos que se sabe son de alto riesgo para el contagio de VIH. Hay que tomar en cuenta que la epidemia comenzó en un grupo reducido de personas (homosexuales), pero poco a poco se ha ido trasladando a otros sectores más amplios de la población.

BIBLIOGRAFÍA

Brookmeyer, R.,Gail,H.M., A method for obtaining short-term projections and lower bounds on the size of the AIDS Epidemic, **83**, No. 402, 301-308 (1988).
Centres for Disease Control.

Dempster, A.P., Laird, N.M., and Rubin, D.B., Maximum likelihood from incomplete data via the Em algorithm, Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B, **39**, 1-22 (1977).

Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información, Dirección General de Epidemiología, Vol. 19, no. 7, 10-16 febrero de 2002.

Essex, M. et al., The origins of the AIDS virus, Scientific American **259**, 64-71 (1988).

Gallo, Robert C., The AIDS virus (part II), Scientific American **259**, 82-89 (1987).
Gross, J.A. et al., Survival distributions: Reliability appliction in the biomedical sciences, John Wiley & Sons, U.S.A, Pág.101 (1975).

Jaime Sepúlveda Amor et al., SIDA, Ciencia y Sociedad en México, Fondo de cultura económica, México, 1989, Pág. 131.

Karpas, A., The origins and spread of AIDS, **348**, 6296-6303 (1990).
Letra S, CONASIDA, Secretaría de Salud, Agosto 1 de 2002.

Lui, K. J., et al., A model-based approach for estimating the mean incubation period of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome, Applied Mathematical Science **83**, 3051-3055 (1986).

Magis Rodríguez, Carlos et al. Dos Décadas de la Epidemia del SIDA en México, CONASIDA 2003.

Mann, J.M., The international epidemiology of AIDS, *Scientific American* **256**, 39-48 (1987).

Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), Organización Mundial se la Salud (OMS). Situación de la epidemia del SIDA, Diciembre 2003.

Rosenberg, Philip S., National AIDS Incidence trends and the extent of Zidovudine therapy in selected demographic an d transmission groups, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes **4**, 392-401 (1991).

Ruiz-Velasco Acosta, Silvia, Propuesta para el análisis de la epidemia de SIDA en México., IIMAS, UNAM (1991).

Secretaría de Salud, Centro para la Prevención y Control del VIH/SIDA, Epidemiología del VIH/SIDA en México en el año 2003.

Sepúlveda Amor, Jaime et al., SIDA, Ciencia y Sociedad en México, Fondo de Cultura Económica (1989).

Tierney, L. M. Et al, Diagnóstico clínico y tratamiento, Manual moderno, 36ª edición, traducida de la 39ª edición en Inglés (2001).

Valdespino Gómez, José Luis, Epidemiología del SIDA/VIH en México; de 1983 a Marzo de 1995, Salud Pública de México, Noviembre-Diciembre de 1995, Volumen 37, No. 6 PP. 556-571.

Walker, Robert S. AIDS Today, Tomorrow. An Introduction to the HIV epidemic, second edition, Humanities Press, New Jersey (1994).

ANEXO

Código fuente del programa en lenguaje C, utilizado para hacer los cálculos necesarios en el Método de Retro-cálculo de Brookmeyer.

```
#include <stdio.h>
#include <conio.h>
#include <stdlib.h>
#include <math.h>
#define GAMA 1.4
#define LAMNDA 0.045466153
#define INTER 21
#define ESC 7
#define CRIT 0.0005
double intewei(double, double, double, double, double);
double ver(double, double);
double vabs(double);
long double verosimi(double [], double[], int long, double, double);

void main (void)
{
  FILE * datptr;
  double
sida[INTER]={0,0,0,0,60,198,349,673,1485,2069,2661,3517,3625,3988,3950,4129,4268,4437,4396,4640
              ,5958},
tetai[ESC]={0.0357142857142857,0.0714285714285714,0.0476190476190476,0.0476190476190476,
            0.0476190476190476,0.0476190476190476,0.0476190476190476},
 st,valabs[ESC],xij[ESC][INTER+1],X1,X2,X3,X4,X5,X6,X7,pj[INTER+1],pij[ESC][INTER+1],
X,N[201],tetaix[ESC],dif[ESC],difmax,P=0,sumati,n=0.5,ps,chi;
 int i,cont=1, ren,col;

datptr=fopen("brookmey.txt","w");
while(n>=CRIT)
{
 fprintf(datptr,"cont = %d\n\n",cont,n);

  /* calculo de las pij*/
  fprintf(datptr,"pij\n\n");

  for(col=0;col<=INTER;col++)
  {
   if(col==INTER)
        {
         fprintf(datptr,"%2.5f\n",pij[0][col]=tetai[0]*(4-intewei(0,4,col,LAMNDA, GAMA)));
      break;
        }
        fprintf(datptr,"%2.5f\t",pij[0][col]=tetai[0]*(intewei(0,4,col+1,LAMNDA,GAMA)-
intewei(0,4,col,LAMNDA,GAMA)));
  }
  for(col=4;col<=INTER;col++)
  {
   if(col==INTER)
        {
         fprintf(datptr,"%2.5f\n",pij[1][col]=tetai[1]*(2-intewei(4,6,col,LAMNDA, GAMA)));
      break;
        }
        fprintf(datptr,"%2.5f\t",pij[1][col]=tetai[1]*(intewei(4,6,col+1,LAMNDA,GAMA)-
intewei(4,6,col,LAMNDA,GAMA)));
  }
```

```
for(ren=2;ren<=ESC-1;ren++)
{
 for(col=ren*3;col<=INTER;col++)
 {
       if(col==INTER)
       {
        fprintf(datptr,"%2.5f\n",pij[ren][col]=tetai[ren]*(3-intewei(3*ren,3*ren+3,col,LAMNDA,
              GAMA)));
    break;
       }
       fprintf(datptr,"%2.5f\t",pij[ren][col]=tetai[ren]*(intewei(3*ren,3*ren+3,col+1,LAMNDA,
             GAMA)-intewei(3*ren,3*ren+3,col,LAMNDA,GAMA)));
 }
}

/*calculo de las pj*/
fprintf(datptr,"\npj\n\n");
P=0;
for(col=0;col<=INTER;col++)
{
if(col==INTER)
 {
  fprintf(datptr,"%2.5f\n\n",pj[col]=1-P);
  break;
 }
 pj[col]=0;
 for(ren=0;ren<=ESC-1;ren++)
 {
       pj[col]+=pij[ren][col];
 }
 fprintf(datptr,"%2.5f\n",pj[col]);
 P+=pj[col];
}

fprintf(datptr,"p* = %2.5f\n",P);
fprintf(datptr,"N = %.2f\n\n",N[cont]=X/P);


/*estimacion de las xij*/
fprintf(datptr,"xij\n\n");
 st=0;
 for(col=0;col<=INTER;col++)
 {
 if(col==INTER)
 {
       fprintf(datptr,"%-.2f\n",xij[0][col]=(N[cont]-X)*(pij[0][col]/pj[col]));
       st+=xij[0][col];
  break;
 }
 fprintf(datptr,"%-.2f\t",xij[0][col]=sida[col]*(pij[0][col]/pj[col]));
 st+=xij[0][col];
 }
 tetai[0]=st/(4*N[cont]);
 st=0;
 for(col=4;col<=INTER;col++)
 {
 if(col==INTER)
 {
       fprintf(datptr,"%-.2f\n",xij[1][col]=(N[cont]-X)*(pij[1][col]/pj[col]));
       st+=xij[1][col];
```

```
      break;
     }
     fprintf(datptr,"%-.2f\t",xij[1][col]=sida[col]*(pij[1][col]/pj[col]));
     st+=xij[1][col];
    }
    tetai[1]=st/(2*N[cont]);


   for(ren=2;ren<=ESC-1;ren++)
   {
    st=0;
    for(col=ren*3;col<=INTER;col++)
    {
     if(col==INTER)
     {
          fprintf(datptr,"%-.2f\n",xij[ren][col]=(N[cont]-X)*(pij[ren][col]/pj[col]));
          st+=xij[ren][col];
      break;
     }
     fprintf(datptr,"%-.2f\t",xij[ren][col]=sida[col]*(pij[ren][col]/pj[col]));
     st+=xij[ren][col];
    }
    tetai[ren]=st/(3*N[cont]);
   }

   /*criterio de convergencia*/
   if(cont>1)
   {
   fprintf(datptr,"criterio = %2.5f\n\n",n=vabs((N[cont]-N[cont-1])/N[cont-1]));
   cont++;
   }
   else
   cont++;

}

fprintf(datptr,"%Lf\n",verosimi(sida,pj,N[cont-1],X,P));

for(i=0;i<=INTER-1;i++)
fprintf(datptr,"%f\n",N[cont-1]*pj[i]);

/*fprintf(datptr,"\n");  */
for(i=1;i<=11;i++)
{
X1=0;X2=0;X3=0;X4=0;X5=0;X6=0;X7=0;
X1=tetai[0]*(intewei(0,4,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(0,4,INTER+i-1,LAMNDA,GAMA));
X2=tetai[1]*(intewei(4,6,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(4,6,INTER+i-1,LAMNDA,GAMA));
X3=tetai[2]*(intewei(6,9,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(6,9,INTER+i-1,LAMNDA,GAMA));
X4=tetai[3]*(intewei(9,12,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(9,12,INTER+i-1,LAMNDA,GAMA));
X5=tetai[4]*(intewei(12,15,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(12,15,INTER+i-
1,LAMNDA,GAMA));
X6=tetai[5]*(intewei(15,18,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(15,18,INTER+i-
1,LAMNDA,GAMA));
X7=tetai[6]*(intewei(18,21,INTER+i,LAMNDA,GAMA)-intewei(18,21,INTER+i-
1,LAMNDA,GAMA));
fprintf(datptr,"%f\n",N[cont-1]*(X1+X2+X3+X4+X5+X6+X7));
}

fclose(datptr);
}
```