

Modelo de simulación para la transmisión del VIH y estrategias de control basadas en diagnóstico

A simulation model for HIV transmission and diagnosis-based control strategies

Hernán D. Toro-Zapata, Mónica J. Mesa-Mazo y Dennis A. Prieto-Medellín

Universidad del Quindío. Armenia, Colombia. hdtoro@uniquindio.edu.co; dpmedellin@gmail.com; mjmesa@uniquindio.edu.co

Recibido 12 Marzo 2013/Enviado para Modificación 10 Mayo 2013/Aceptado 16 Julio 2013

RESUMEN

Se construyen dos modelos para la transmisión del VIH considerando exclusivamente transmisión sexual entre pacientes sanos e infectados en una población mezclada; es decir, que no se hace distinción de edad, género ni orientación sexual. El primer modelo es sin control y se consideran tres poblaciones según su estado de infección, la primera corresponde al número promedio de individuos sanos susceptibles de adquirir la infección, la segunda al número promedio de portadores del VIH sin diagnosticar y por último el número promedio de portadores enfermos sin diagnosticar, se asume que las personas susceptibles adquieren el virus por contacto sexual con portadores sanos y con portadores enfermos. En el segundo modelo se incluye control por diagnóstico, en éste se consideran dos poblaciones adicionales que son el número promedio de portadores sanos diagnosticados y el número promedio de portadores enfermos diagnosticados. Con esto se pretende estudiar si es posible el control de la enfermedad exclusivamente por diagnóstico, además se asume que a pesar del diagnóstico, aún es posible que las personas susceptibles adquieran el VIH por contacto con portadores sanos y enfermos, tanto diagnosticados como sin diagnosticar. Finalmente se observa que las simulaciones numéricas brindan evidencia suficiente para determinar que la mejor estrategia de diagnóstico, es decir, con una efectividad del 100 %, no es lo suficientemente efectiva como para reducir significativamente la transmisión del VIH.

Palabras Clave: VIH, SIDA, control, diagnóstico, modelo (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Two models were constructed for sexually-transmitted HIV between healthy and infected patients in a mixed population, i.e. no discrimination was made between age, gender or sexual orientation. The first model had no control and considered three populations according to their infection status; the first concerned the

average number of susceptible individuals, the second the average number of undiagnosed HIV infected people and the third was concerned with the average number of undiagnosed infected patients (assuming that susceptible people might acquire HIV from diagnosed and undiagnosed infected patients). The second model included control through diagnosis; it considered two additional populations: the average number of diagnosed healthy carriers and diagnosed HIV infected carriers. This was aimed at studying whether the disease can be controlled by diagnosis only. It was also assumed that, despite diagnosis, susceptible people may acquire HIV from both diagnosed and undiagnosed infected patients. It was noted that numerical simulation provided sufficient evidence for determining that the best diagnostic strategy (i.e. having 100 % effectiveness) was not effective enough to significantly reduce HIV transmission.

Key Words: HIV, AIDS, control, diagnosis, model (*source: MeSH, NLM*).

La incidencia global de la infección por VIH se ha estabilizado y ha comenzado a declinar en muchos países como epidemia generalizada. Evidencia científica reciente, basada en pruebas clínicas, ha demostrado la eficacia del tratamiento antirretroviral sobre el manejo de la epidemia, como parte de un paquete efectivo de opciones para la prevención del VIH. Sin embargo, en el mundo, más del 50 % de las personas elegibles para tratamiento no tienen acceso a él, incluyendo a muchas personas que son portadoras del virus pero aún no han sido diagnosticadas (1,2).

Para la realización efectiva del diagnóstico, es importante conocer la evolución serológica de la infección y disponer de protocolos de diagnóstico. Es necesario que los centros hospitalarios hagan un seguimiento de las solicitudes de diagnóstico para determinar no sólo los factores de riesgo de transmisión sino también de las posibles causas que condicionan los resultados, tanto falsos positivos como falsos negativos. En la actualidad, la evolución técnica de las pruebas diagnósticas ha reducido considerablemente la probabilidad de falsos negativos; sin embargo, algunas de sus causas son los fallos en el principio técnico, fallos en el proceso de fabricación del equipo diagnóstico, infección por tipos de VIH no detectables, inmunosupresión y periodo “ventana” entre otros (3).

Los problemas que se presentan en el diagnóstico de la infección por el VIH adquieren mayor importancia que los de otras pruebas de diagnóstico serológico, dado que las consecuencias y la transcendencia clínica de la infección son mucho más graves, en particular, el ingreso tardío a la atención del VIH se asoció con determinados factores individuales como

el sexo, la edad y la vía de transmisión y los factores contextuales como regiones con menor desarrollo económico y aumento de la incidencia del SIDA, una baja tasa de pruebas de diagnóstico y localidades pequeñas (4). Para el diagnóstico precoz, en USA se recomiendan los test de despistaje de forma universal cada vez que una persona entre en contacto con el sistema sanitario. En Europa, iniciativas como "HIV in Europe" o "HIV en España 2009" apoyan una política de despistaje basada en la presencia de enfermedades o situaciones indicadoras en las que la prevalencia de infección por el VIH-1 se estima superior al 1% (3,5).

El objetivo de este trabajo es formular un modelo matemático para la transmisión de VIH que incluya las medidas de diagnóstico como una estrategia de control, y permita determinar condiciones bajo las cuales es una estrategia efectiva para reducir la incidencia de la infección o si por el contrario el diagnóstico por sí solo no es suficiente. Se espera que este documento pueda ser tenido en cuenta en la toma de decisiones frente al tema en cuestión. Una revisión de modelos matemáticos relacionados con este trabajo puede hacerse consultando las referencias que se indican (4, 6-19).

Planteamiento del modelo

Para el desarrollo de este trabajo se define Portador como una persona que presenta anticuerpos frente a la infección por VIH, portador enfermo es un portador que presenta síntomas de enfermedad asociados con la infección. Se clasifica en diagnosticado y sin diagnosticar. Finalmente, un portador sano es un portador de VIH que no presenta síntomas de enfermedad asociados con la infección, también se clasifica en diagnosticado y sin diagnosticar. Se pretende construir un modelo para la transmisión del SIDA considerando exclusivamente transmisión sexual entre pacientes sanos e infectados en una población mezclada; es decir, que no se hace diferenciación de edad, género ni orientación sexual. Se considera que la población se divide en tres categorías según su estado de infección. Se denota con $x = x(t)$ al número promedio de individuos sanos susceptibles de adquirir la infección. Con $y_1 = y_1(t)$ el número promedio de portadores del VIH sin diagnosticar y el número promedio de portadores enfermos sin diagnosticar se denota con $z_1 = z_1(t)$. Se asume que las personas susceptibles adquieren el virus por contacto sexual con portadores sanos y con portadores enfermos con una tasa de contagio β_1 . De este modo, $\beta_1 x y_1$ es el número promedio de nuevas infecciones por contacto con portadores sanos y $\beta_1 x z_1$ es el número promedio de nuevas infecciones por contacto

con los portadores enfermos. Los portadores sanos no mueren por causas asociadas con la enfermedad lo que si ocurre con los portadores enfermos a una tasa ω_1 . Se considera además que las tres poblaciones mueren por causas naturales a una tasa μ . La tasa γ_1 representa la transición de portadores sanos a portadores enfermos. En la Tabla 1 pueden verse la definición de los parámetros y el valor usado en la simulación. El modelo toma la forma,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \Lambda - \beta_1 x y_1 - \beta_1 x z_1 - \mu x \\ \dot{y}_1 &= \beta_1 x y_1 + \beta_1 x z_1 - \theta y_1 \\ \dot{z}_1 &= \gamma_1 y_1 - \rho z_1 \end{aligned}$$

Donde $\theta = \gamma_1 + \mu$, y $\rho = \omega_1 + \mu$. Los parámetros son todos positivos y el sistema está definido en la región positivamente invariante $\Omega = \{(x, y_1, z_1) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq x, y_1, z_1 \leq \frac{\Lambda}{\mu}\}$.

Tabla 1. Descripción de los parámetros del modelo y valores usados en la simulación

| Símbolo | Descripción | Valor |
|------------|--|--------------------|
| Λ | Tasa de crecimiento constante de la población | 10 |
| β_1 | Tasa de contagio por contacto con un portador sin diagnosticar | 0.0002 |
| β_2 | Tasa de contagio por contacto con un portador sano diagnosticado | 0.00002 |
| β_3 | Tasa de contagio por contacto con un portador enfermo diagnosticado | 0.00001 |
| μ | Tasa de muerte natural | 0.01 |
| γ_1 | Tasa de evolución de portador sano a portador enfermo sin diagnosticar | 0.01 |
| γ_2 | Tasa de evolución de portador sano a portador enfermo diagnosticado | 0.001 |
| ω_1 | Tasa de muerte de portador enfermos sin diagnosticar | 0.01 |
| ω_2 | Tasa de muerte de portador enfermos diagnosticados | 0.001 |
| u_1 | Tasa de diagnóstico de portadores sanos | $[0, b], b \leq 1$ |
| u_2 | Tasa de diagnóstico de portadores enfermos | $[0, b], b \leq 1$ |
| T | Tiempo final de la integración | 500 |

Número básico de reproducción y extinción teórica de la infección

Para determinar R_0 se utiliza el método de la matriz de la siguiente generación (20). Para ello se tienen en cuenta la población total en ausencia de infección $x = x^*$ y las ecuaciones correspondientes a las poblaciones infecciosas y_1 y z_1 y se definen los vectores,

$$f = \begin{bmatrix} \beta_1 x^* y_1 + \beta_1 x^* z_1 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad y \quad g = \begin{bmatrix} -\theta y_1 \\ \gamma_1 y_1 - \rho z_1 \end{bmatrix}$$

El número básico de reproducción R_0 está dado por el radio espectral de la matriz de la siguiente generación, la cual se define como $M = FV$, donde $F = -Df$ y $V = (Dg)^{-1}$, para Df y Dg las respectivas matrices Jacobianas de f y g , de modo que,

$$M = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1 x^*}{\theta} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{\rho \theta} & \frac{\beta_1 x^*}{\rho} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Por lo tanto, el número básico de reproducción es,

$$R_0 = \frac{\beta_1 x^*}{\theta} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{\rho \theta}$$

El número básico de reproducción R_0 es importante en Epidemiología ya que representa el *número de casos secundarios que son producidos por un individuo infeccioso en una población enteramente susceptible*. Este número tiene importancia matemática en relación con la estabilidad del sistema, la cual se estudia a partir de los puntos de equilibrio, los cuales vienen dados por $E_0 = \left(\frac{A}{\mu}, 0, 0\right)$, que corresponde al equilibrio en ausencia de enfermedad y $E_1 = \left(\frac{\rho \theta}{\beta_1(\rho + \gamma_1)}, \frac{\mu \rho (R_0 - 1)}{\beta_1(\rho + \gamma_1)}, \frac{\gamma_1 \mu (R_0 - 1)}{\beta_1(\rho + \gamma_1)}\right)$ que representa el equilibrio en presencia de enfermedad.

La estabilidad de los puntos de equilibrio determina el comportamiento futuro de la infección. Es decir, cuando E_0 es *local y asintóticamente estable* se afirma que la infección desaparece del medio en un tiempo finito. Esto ocurre cuando los valores propios de la matriz Jacobiana del sistema en E_0 tienen todos parte real negativa. El análisis se hace teniendo en cuenta que estos valores son,

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu, \\ \lambda_2 &= \frac{1}{2} \left[(\rho + \theta)(A - 1) + \sqrt{(\rho + \theta)^2 (A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1)} \right] \\ \lambda_3 &= \frac{1}{2} \left[(\rho + \theta)(A - 1) - \sqrt{(\rho + \theta)^2 (A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1)} \right] \end{aligned}$$

Donde $A = \frac{\beta_1 x^*}{\rho \theta}$. Note que bajo la condición que $R_0 < 1$, se tiene que $A < 1$. En efecto, si $R_0 < 1$, entonces $\frac{\beta_1 x^*}{\theta} < 1$ y como $\rho > 0$, se concluye que efectivamente $\frac{\beta_1 x^*}{\rho \theta} < 1$.

Si $(\rho + \theta)^2 (A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1) < 0$, los valores propios λ_2 y λ_3 serán complejos, pero en este caso $(\rho + \theta)(A - 1) < 0$, y por lo tanto λ_2 y λ_3 tienen parte real negativa, luego el equilibrio E_0 es local y asintóticamente estable.

Por otro lado, si $(\rho + \theta)^2 (A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1) > 0$, entonces los valores propios λ_2 y λ_3 son reales. Evidentemente $\lambda_3 < 0$. Note que cuando $R_0 < 1$, se tiene que

$$\sqrt{(\rho + \theta)^2 (A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1)} < |(\rho + \theta)(A - 1)|$$

De donde

$$-|(\rho + \theta)(A - 1)| + \sqrt{(\rho + \theta)^2(A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1)} < 0$$

Como $(\rho + \theta)(A - 1) < 0$,
entonces $|(\rho + \theta)(A - 1)| = -(\rho + \theta)(A - 1)$,
por lo tanto $(\rho + \theta)(A - 1) + \sqrt{(\rho + \theta)^2(A - 1)^2 + 4\theta\rho(R_0 - 1)} < 0$

Entonces $\lambda_2 < 0$, luego el equilibrio E_0 es local y asintóticamente estable.

Este resultado muestra que cuando $R_0 < 1$, la introducción de una pequeña cantidad de individuos infecciosos en una población susceptible, no genera que la infección prospere en el medio, sino que por el contrario, ésta se extingue.

Formulación del modelo con control por diagnóstico

El objetivo de esta sección es determinar si el control de la enfermedad exclusivamente por diagnóstico, es posible. Para ello, incluimos diagnóstico en las poblaciones infectadas, siendo u_1 y_1 es el número promedio de portadores sanos que son diagnosticados y u_2 z_1 el número promedio de portadores enfermos que son diagnosticados. Este nuevo supuesto produce dos poblaciones adicionales en el modelo, denótese con $y_2 = y_2(t)$ el número promedio de portadores sanos diagnosticados y con $z_2 = z_2(t)$ el número promedio de portadores enfermos diagnosticados. Se asume que a pesar del diagnóstico, aún es posible la transmisión por contacto con portadores sanos y enfermos, tanto diagnosticados como sin diagnosticar. Para esto se definen los términos $\beta_2 xy_2$, y , y $\beta_3 xz_2$ como el número promedio de nuevas infecciones debidas al contacto con portadores sanos diagnosticados y enfermos diagnosticados, respectivamente. Con γ_2 se denota la tasa de evolución del portador diagnosticado sano a enfermo y con ω_2 es la tasa de muerte de los portadores enfermos diagnosticados, por causas relacionadas con la enfermedad. Del mismo modo, las poblaciones diagnosticadas pueden morir por causas ajenas a la infección a una tasa μ . Bajo estos supuestos el modelo toma la forma,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \Lambda - \beta_1 xy_1 - \beta_2 xy_2 - \beta_1 xz_1 - \beta_3 xz_2 - \mu x \\ \dot{y}_1 &= \beta_1 xy_1 + \beta_2 xy_2 + \beta_1 xz_1 + \beta_3 xz_2 - u_1 y_1 - \theta y_1 \\ \dot{y}_2 &= u_1 y_1 - \phi y_2 \\ \dot{z}_1 &= \gamma_1 y_1 - u_2 z_1 - \rho z_1 \\ \dot{z}_2 &= \gamma_2 y_2 + u_2 z_1 - \eta z_2 \end{aligned} \quad (1)$$

Donde $\phi = \gamma_2 + \mu$ y $\eta = \omega_2 + \mu$. Todos los parámetros del modelo son positivos y el sistema está definido en la región positivamente invariante,

$$\Omega = \left\{ (x, y_1, y_2, z_1, z_2) \in \mathbb{R}^5: 0 \leq x, y_1, y_2, z_1, z_2 \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

Número básico de reproducción con diagnóstico

Una forma de estudiar la tendencia de la enfermedad consiste en estudiar el *número básico de reproducción con control* R_c , el cual representa el número de casos secundarios que son producidos por un individuo infeccioso en una población enteramente susceptible, es decir $x = x^*$. El R_c se obtiene con el método de la matriz de la siguiente generación procediendo como se hizo en modelo de la sección 2, con lo que se obtiene,

$$R_c(u_1, u_2) = \frac{\beta_1 x^*}{u_1 + \theta} + \frac{\beta_2 x^* u_1}{(u_1 + \theta)\phi} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{(u_2 + \rho)(u_1 + \theta)} + \frac{\beta_3 x^* (\gamma_2 u_1 u_2 + \gamma_2 u_1 \rho + u_2 \gamma_1 \phi)}{\phi \eta (u_1 + \theta)(u_2 + \rho)}$$

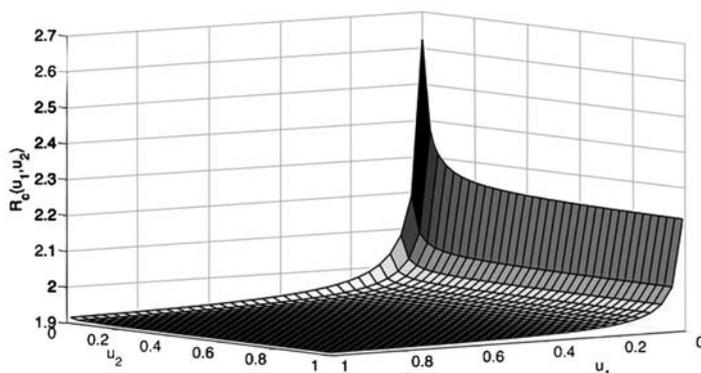
Note que $R_c(0,0) = R_0 = \frac{\beta_1 x^*}{\theta} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{\rho \theta}$, que corresponde al modelo básico. Por otro lado,

$$R_c(u_1, 0) = \frac{\beta_1 x^*}{u_1 + \theta} + \frac{\beta_2 x^* u_1}{(u_1 + \theta)\phi} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{\rho(u_1 + \theta)} + \frac{\beta_3 x^* \gamma_2 u_1}{(u_1 + \theta)\phi \eta}$$

$$R_c(0, u_2) = \frac{\beta_1 x^*}{\theta} + \frac{\beta_1 x^* \gamma_1}{(u_2 + \rho)\theta} + \frac{\beta_3 x^* u_2 \gamma_1}{\eta \theta (u_2 + \rho)}$$

Estas últimas expresiones pueden ser usadas para determinar estrategias de control basadas en diagnóstico sobre sólo una de las poblaciones afectadas cada vez. En la Figura 1 se muestra la gráfica de R_c en función de los controles u_1 y u_2 .

Figura 1. Número básico de reproducción con control R_c en función de u_1 y u_2 para los valores de los parámetros descritos en la tabla 1. En particular cuando $u_1 = u_2 = 1$ entonces $R_c(1,1) = 1.9065$.



El punto de equilibrio en ausencia de infección está dado por $E_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right)$, y en este caso se espera que la población susceptible alcance el valor de equilibrio $\frac{\Lambda}{\mu}$, que representa la población total. El equilibrio en presencia de enfermedad está dado por $E_1 = (x^*, y_1^*, y_2^*, z_1^*, z_2^*)$, cuyas coordenadas son expresiones muy grandes que se omiten por comodidad. Igualmente, Al estudiar la estabilidad de E_0 y E_1 se encuentran expresiones muy extensas y que poco aportan al objetivo de este trabajo; sin embargo, sus valores serán estudiados numéricamente en la simulación para escenarios específicos.

Simulación con controles constantes

La Figura 2 muestra un escenario sin control por diagnóstico ($u_1 = u_2 = 0$). Se hace evidente que la enfermedad prospera en la población, lo que lleva a un número muy bajo de personas susceptibles mientras que los portadores sanos y los portadores enfermos toman valores de considerable importancia. En la Figura 3 se muestran varios escenarios con control constante. Se nota que a medida que la efectividad del diagnóstico aumenta de 0.05 hasta 1, el número de infectados se reduce de manera significativa, pero sin lograr desaparecer. Del mismo modo, la presencia de diagnóstico en el sistema muestra que las poblaciones de portadores sanos sin diagnosticar y portadores enfermos sin diagnosticar disminuyen a medida que aumenta el diagnóstico.

Figura 2. Modelo sin control por diagnóstico: $u_1=u_2=0$.

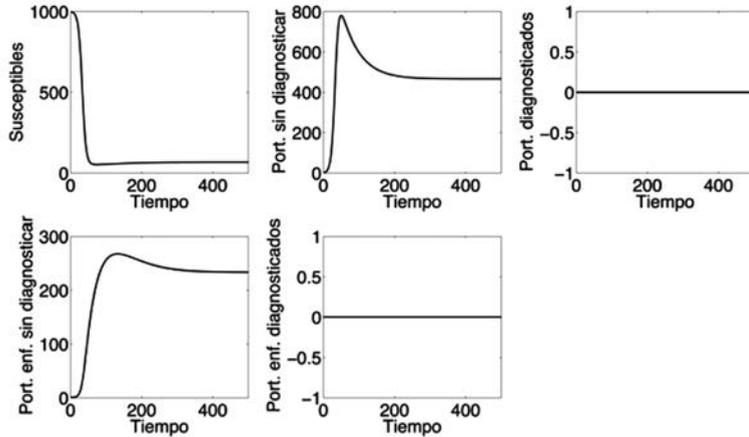
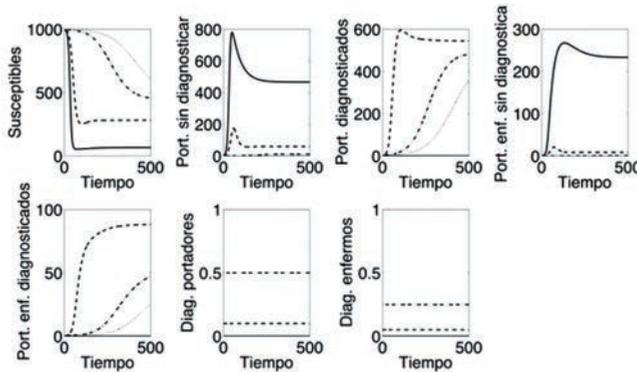


Figura 3. Modelo con control constante: $u_1 = 0$ y $u_2 = 0$ (sólida), $u_1 = 0.1$ y $u_2 = 0.05$ (raya-raya), $u_1 = 0.5$ y $u_2 = 0.25$ (raya-punto) y $u_1 = 1$ y $u_2 = 1$ (punteada)



La Tabla 2, muestra el valor final que tienen las variables de estado después de la integración, en la gráfica del primer recuadro de la Figura 2, $x = 66.6506$, el cual representa el número promedio de individuos susceptibles en $t = 500$ cuando no se implementa el control, además cuando se aplican controles constantes, se observa para la columna de x , que el valor final de los susceptibles crece, a medida que aumenta la efectividad de los controles, además se observa para los portadores diagnosticados y_2 y z_2 que los valores van disminuyendo, de igual forma ocurre con los portadores sanos y enfermos. Una población inicial sana de 999 individuos en promedio, en el mejor caso ($u_1 = u_2 = 1$), se reduce a 609 0083 personas susceptibles. Es una reducción de casi el 40%. Es decir, que aún la mejor

estrategia de diagnóstico no es lo suficientemente efectiva como para reducir significativamente el impacto de la enfermedad y mucho menos para lograr erradicarla.

Estudio numérico para los puntos de equilibrios

En esta sección se establece la estabilidad de los puntos de equilibrio para dos escenarios. En el caso sin control ($u_1 = u_2 = 0$) se tiene que el equilibrio en presencia de enfermedad es,

$$E_1 = (x^*, y_1^*, y_2^*, z_1^*, z_2^*) = (66.66, 466.66, 0, 233.33, 0)$$

En este caso valores propios son $\lambda_1 = -0.02 + 0.33 \times 10^{-2}i$, $\lambda_2 = -0.02 - 0.33 \times 10^{-2}i$, $\lambda_3 = -0.01$, $\lambda_4 = -0.01$ y $\lambda_5 = -0.14$, luego, el equilibrio en presencia de enfermedad E_1 , es local y asintóticamente estable, luego, la enfermedad permanece en la población. Por otro lado, los valores propios en la matriz Jacobiana evaluada en $E_0 = (1000, 0, 0, 0, 0)$ son $\lambda_1 = -0.01$, $\lambda_2 = 0.19$, $\lambda_3 = -0.03$, $\lambda_4 = -0.01$ y $\lambda_5 = -0.01$, por lo tanto el equilibrio en ausencia de enfermedad es inestable; esto ratifica que la enfermedad no desaparece de la población.

Asumiendo una efectividad del 100 % en el diagnóstico, es decir, $u_1 = u_2 = 1$, se tiene, que el punto de equilibrio en presencia de enfermedad es,

$$E_1 = (x^*, y_1^*, y_2^*, z_1^*, z_2^*) = (483.02, 5.06, 460.76, 0.04, 46.40)$$

En este caso, los valores propios en E_1 son $\lambda_1 = -0.92$, $\lambda_2 = -1.03$, $\lambda_3 = -0.01 + 0.24 \times 10^{-2}i$, $\lambda_4 = -0.01 - 0.24 \times 10^{-2}i$ y $\lambda_5 = -0.01$ y, luego, el equilibrio es local y asintóticamente estable. Los valores propios de la matriz Jacobiana en el equilibrio trivial $E_0 = (1000, 0, 0, 0, 0)$ son $\lambda_1 = -0.01$, $\lambda_2 = 0.01$, $\lambda_3 = -0.01$, $\lambda_4 = -0.83$ y $\lambda_5 = -1.03$, como $\lambda_2 > 0$, entonces E_0 es inestable y por lo tanto no es posible erradicar la infección. En la Tabla 2 se resume la información para otros escenarios.

Formulación del problema de control óptimo

La teoría de control óptimo permite considerar a u_1 y u_2 no como constantes sino como funciones que varían en el tiempo, y simultáneamente optimizar algunas características del problema. En este caso es interesante minimizar la población sin diagnosticar y minimizar el costo de realizar el diagnóstico.

Con este objetivo en mente se construye un funcional de costos de la siguiente forma,

$$J(u_1, u_2) = \int^{\tau} \left(y_1(t) + z_1(t) + \frac{A}{2} u_1^2(t) + \frac{B}{2} u_2^2(t) \right) dt$$

Donde A y B representan los pesos de costo asociados a las funciones de diagnóstico $u_1 = u_1(t)$ y $u_2 = u_2(t)$. El objetivo es minimizar la funcional de costos J sujeto al sistema de ecuaciones diferenciales con diagnóstico, de manera que se minimicen las poblaciones sin diagnosticar, al tiempo que se minimizan los costos de aplicar el diagnóstico. En términos más formales, el objetivo es determinar dos funciones u_1^* y u_2^* tales que, $J(u_1^*, u_2^*) \leq J(u_1, u_2)$ para todo $u_1, u_2 \in \Gamma$, siendo Γ el conjunto de todos los posibles controles. Para determinar estas funciones óptimas de control se acude al *Principio del Máximo de Pontryagin*, el cual permite establecer el siguiente resultado: *Dado un control óptimo $u_1^*, u_2^* \in \Gamma$ y la solución del sistema (1), existen variables adjuntas ξ_i para $i = 1, \dots, 6$ que satisfagan el sistema,*

$$\begin{aligned} \dot{\xi}_1 &= (\beta_1 y_1 + \beta_2 y_2 + \beta_1 z_1 + \beta_3 z_2)(\xi_1 - \xi_2) + \mu \xi_1 \\ \dot{\xi}_2 &= -1 + \xi_1 \beta_1 x - \xi_2 (\beta_1 x - u_1 - \theta) - \xi_3 u_1 - \xi_4 \gamma_1 \\ \dot{\xi}_3 &= \xi_1 \beta_2 x - \xi_2 \beta_2 x + \xi_3 \phi - \xi_5 \gamma_2 \\ &\quad (2) \\ \dot{\xi}_4 &= -1 + \xi_1 \beta_1 x - \xi_2 \beta_1 x + \xi_4 (u_2 + \rho) - \xi_5 u_2 \\ \dot{\xi}_5 &= \xi_1 \beta_3 x - \xi_2 \beta_3 x + \xi_5 \eta \end{aligned}$$

Con condiciones terminales $\xi_i(\tau) = 0$, para $i = 1, \dots, 6$ y el control óptimo está dado por,

$$\begin{aligned} u_1^* &= \max \left(0, \min \left(\frac{y_1(\xi_2 - \xi_3)}{A}, 1 \right) \right) \text{ y } u_2^* \\ &= \max \left(0, \min \left(\frac{z_1(\xi_4 - \xi_5)}{B}, 1 \right) \right) \end{aligned}$$

Tabla 2. Caracterización de las figuras mostradas en la simulación según el tipo de curva

| Descripción Figura 2 según el Tipo de Curva | Valor asignado al control | | Valor final de la variable de estado para $\tau=500$ | | | | | | |
|--|------------------------------------|-------|--|----------|----------|----------|---------|------------------|--|
| | u_1 | u_2 | x | y_1 | y_2 | z_1 | z_2 | ELE ¹ | |
| Sólida | 0 | 0 | 66.6506 | 466.6769 | 0 | 233.4792 | 0 | E_1 | |
| Descripción Figura 3 según el Tipo de Curva | Valor asignado al control | | Valor final de la variable de estado para $\tau=500$ | | | | | | |
| | u_1 | u_2 | x | y_1 | y_2 | z_1 | z_2 | ELE | |
| Sólida | 0 | 0 | 66.6506 | 466.6769 | 0 | 233.4792 | 0 | E_1 | |
| Raya-raya | 0.1 | 0.05 | 282.1658 | 59.8117 | 544.2055 | 8.5445 | 88.1481 | E_1 | |
| Raya-punto | 0.5 | 0.25 | 456.0681 | 10.8350 | 481.4278 | 0.4016 | 47.2739 | E_1 | |
| Punteada | 1 | 1 | 609.0083 | 5.0398 | 358.6584 | 0.0494 | 25.6856 | E_1 | |
| Descripción Figura 4 según el Tipo de Curva | Valor asignado al ponderador | | Valor final de la variable de estado para $\tau=500$ | | | | | | |
| | A | B | x | y_1 | y_2 | z_1 | z_2 | Costo | |
| Sólida | - | - | 66.6506 | 466.6769 | 0 | 233.4792 | 0 | - | |
| Raya-raya | 1000 | 500 | 340.0660 | 47.7071 | 521.8252 | 4.6922 | 74.6321 | 2.8225e+4 | |
| Raya-punto | 100 | 50 | 412.8390 | 21.2706 | 499.1712 | 1.3654 | 58.7281 | 1.1628e+4 | |
| Punteada | 10 | 5 | 466.3301 | 9.4103 | 472.0070 | 0.3903 | 47.4359 | 4.6584e+3 | |

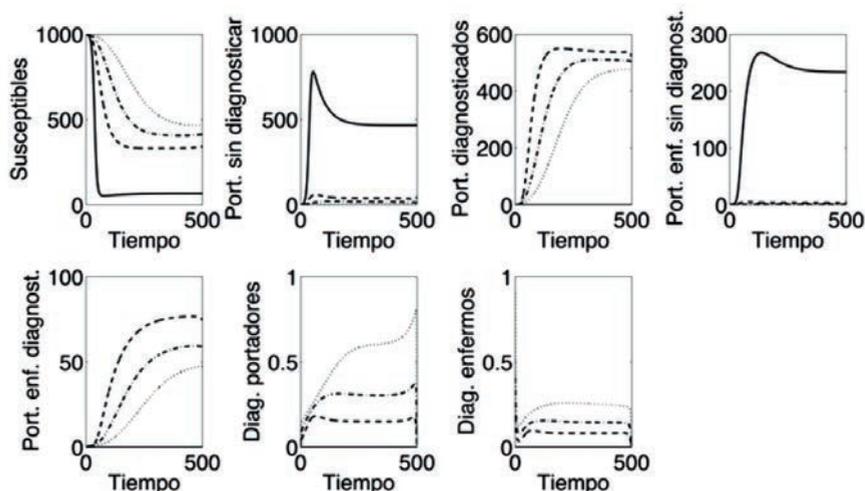
De la Figura 2 se muestra el valor asignado a los controles, los valores de estado para $\tau=500$ y el Equilibrio Localmente Estable (ELE). La misma información se muestra para la Figura 3, discriminada según el tipo de línea usada para cada curva de la figura. De la Figura 4 se muestra el valor asignado a los ponderadores, los valores finales de las variables de estado en $\tau=500$ y el costo final de la intervención

Es evidente de las expresiones anteriores, que para poder conocer plenamente a u_1^* y a u_2^* , se requiere encontrar a y_1 , z_1 , y las variables adjuntas ξ_2 , ξ_3 , ξ_4 y ξ_5 ; por lo tanto, es necesario resolver tanto el sistema (1) como el sistema adjunto (2). Dado que la solución de estos sistemas no se puede obtener de forma explícita con métodos analíticos, se ha utilizado para ello un método numérico para hacer la simulación del sistema.

En la Figura 4, se observan las funciones de control óptimo en respuesta al comportamiento de las poblaciones (Tabla 2). Nótese que la intervención óptima sobre los portadores sanos diagnosticados empieza con efectividades inferiores al 20 % y aumentan a medida que transcurre el tiempo. En el caso de la curva raya-raya ($A = 10$, $B = 5$), se observa que la intervención presenta los mayores niveles, terminando en un 80 % de efectividad, lo cual es mucho si se compara con las demás curvas. Este alto crecimiento de la efectividad se debe en gran medida al bajo costo del diagnóstico (A y B son bajos). Cuando los costos son más altos, se nota que la efectividad del control se mantiene en niveles bajos, dado que se diagnosticarían menos personas. Una interpretación semejante

se puede hacer de la tasa de diagnóstico de portadores enfermos, de la Figura 4.

Figura 4. Simulación del problema de control óptimo



Las simulaciones numéricas brindan evidencia suficiente para determinar que la mejor estrategia de diagnóstico, es decir, con una efectividad del 100 % no es lo suficientemente efectiva como para reducir significativamente el impacto de la enfermedad. Cuando los pesos de costos del diagnóstico son bajos (los valores de A y B), se tiene un aumento significativo en el número de individuos diagnosticados, lo cual permite que la población de susceptibles se incremente.

Los controles u_1 y u_2 no son parámetros sensibles en el modelo, modificaciones en sus valores no llevan a grandes cambios en el comportamiento. Por esta razón un control basado exclusivamente en diagnóstico no es efectivo para controlar la transmisión y por lo tanto es necesario acudir a otras estrategias como las medidas preventivas, o a estrategias que integren la prevención, el diagnóstico y el tratamiento •

REFERENCIAS

1. García I. Diferencias de género en el VIH/SIDA. Gac Sanit. 2004; 18(2):47-54.
2. WHO. Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report, 2011.

3. Ortiz R, Ortega L, Eiros J. Falsos resultados en el diagnóstico serológico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.
4. Jafelice RS, Barros LC, Bassanezi RC, Gomid F. Influencia da AIDS na Expectativa de Vida de uma População. BIOMATEMÁTICA XIII. IMECC-UNICAMP, 2003.
5. Gatell J, Zulaica D, Del Romero J, Robledo T. Cómo promover y facilitar el diagnóstico precoz de la infección por el VIH-1. Plataforma "VIH en España 2009", Panorama, 2009; 28(2): 101-104.
6. Rodríguez JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. Departamento de Farmacoeconomía. GlaxoSmithKline. 2004;28(4):231-242.
7. Cassels S, Clark S, Morris M, Mathematical Models for HIV Transmission Dynamics, Tools for Social and Behavioral Science Research. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2008;47(1):S34-S39.
8. Jafelice RS, Barros LC, Bassanezi RC, Gomid F. Curvas Padroes de Tratamento do HIV, BIOMATEMÁTICA XIII. IMECC-UNICAMP, 2003.
9. Kaplan E, Cramton P, Paltiel D. Nonrandom mixing models of HIV transmission. Yale School of Organization and Management Box 1A, New Haven, CT 06520, USA.
10. Leigh J, Rob D. Modeling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. Demographic Research. 2006;14:541-574.
11. Mesa MJ, Vergaño JG, Sánchez CH, Muñoz A. Modelo matemático para la dinámica de transmisión del VIH/SIDA en una población sexualmente activa. Rev. salud pública. 2010;12 (2):308-316.
12. Newton EA, White FM, Sohd DC, King TD, Fwsythe SS. Modelos para el estudio de la epidemia del SIDA en el Caribe de habla inglesa. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP). 1994;117(4):296-306.
13. Rodrigues J, Castilho E, A AIDS nas regiões de fronteira no Brasil de 1990 a 2003. Rev. Panam Salud Publica. 2009;25(1):31-8.
14. Zavaleta C, Mujica J, Ypanaque P, Cueva N. Infecciones de transmisión sexual y VIH/SIDA en comunidades nativas de la amazonia peruana: consideraciones culturales. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2007;24(3):315-316.
15. Barros T, Barreto D, Pérez F, Santander R, Yépez E, Abad-Franch F, Aguilar M. Un modelo de prevención primaria de las enfermedades de transmisión sexual y del VIH/SIDA en adolescentes. Rev Panam Salud Publica [online]. 2001;10(2):86-94.
16. Deschamps M, Noel F, Bonhomme J, Dévieux J, Saint-Jean G, Zhu Y, Prevention of mother to-child transmission of HIV in Haiti. Rev Panam Salud Publica. 2009;25(1):24-30.
17. Kamal D, Boily M, Garnett G, Mâsse B, Moses S, Bailey R. The role of sexually transmitted infections in male circumcision effectiveness against HIV, Emerging Themes in Epidemiology. 2006;3:19.
18. Hattaf K, Rachik M, Saadi S, Tabit Y, Yousfi N, Optimal control of tuberculosis with exogenous reinfection. Applied Mathematical Sciences, 2009;3:231-240.
19. Grangeiro A, Loureiro M, Rodrigues J. Late entry into HIV care: lessons from Brazil, 2003 to 2006. BMC Infectious Diseases. 2012; 12:99.
20. Heesterbeek H. R0. Centrum voor Wiskunde en Informatica. Amsterdam; 1992.