

# MODELOS ALEATORIOS DE COMPARTIMIENTOS PARA LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES AFECTADOS DE SIDA

Andrés M. Alonso Fernández<sup>1</sup>. Pablo Olivares Rieumont<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioestadística y Computo, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

<sup>2</sup>Departamento de Matemática Aplicada, Facultad de Matemática Cibernética, Universidad de La Habana. La Habana. Cuba.

## *Resumen*

En el trabajo se realiza modelación de la evolución de personas afectadas de SIDA por los diferentes estadios de la enfermedad. Son obtenidas las ecuaciones de verosimilitud de los correspondientes modelos y se calculan los estimadores máximo verosímil de las tasas de transferencia. El modelo permite el pronóstico de la evolución futura de la actual cohorte de infectados por los virus de inmunodeficiencia humana (VN).

Palabras clave: SIDA, VN, modelos aleatorios de compartimientos, evolución de pacientes.

## *Abstract*

### **Compartmental stochastic models for the evolution of AIDS patients.**

In this paper we built models to analyze the evolution of persons affected by AIDS among the different stages of the sickness. We obtained the like hood equations for each model and calculated the maxim like hood estimators forecast. This model permit to forecast the future evolution of the present cohort of persons infected "y human immunodeficiency virus (HIV).

Key words: AIDS, HIV, compartmental stochastic models, patients evolution.

## **MODELOS ALEATORIOS DE COMPARTI-MIENTOS**

Los modelos de compartimientos forman parte de las técnicas más utilizadas en el análisis de procesos biológicos. La mayoría de los trabajos publicados concernientes a estos modelos tienen un enfoque determinístico y su arma fundamental son los sistemas de ecuaciones diferenciales. Si bien el enfoque determinístico describe el comportamiento promedio o ideal de un sistema, se necesitan modelos que permitan estudiar las desviaciones del comportamiento ideal del sistema, y para esto se supone que la transferencia entre los compartimientos se produce siguiendo alguna ley probabilística. Consideraremos sólo procesos markovianos, aunque los resultados pueden ser extendidos al caso semimarkoviano (Purdue, 1979).

Sea  $X_t = (X_t^{(1)}, \dots, X_t^{(r)})$  un proceso de Markov homogéneo, donde  $X_t^{(i)}$  con  $i \in \{1, \dots, r\}$  representa la cantidad de partículas que hay en el compartimiento  $i$  en el instante  $t$ .

Consideraremos un sistema cerrado donde sólo hay movimiento de partículas de un compartimiento a otro.

La dinámica de intercambio entre los compartimientos puede tomarse imponiendo la hipótesis habituales a un proceso de Markov o un proceso de población, es decir, la probabilidad de un cambio en el intervalo  $(t, t+h)$  de  $i$  a  $j$  está dada por:

$$P(X_{t+h} - X_t = e_i - e_j | X_t) = \alpha_{ij} G_{ij}(X_t) \cdot h + o(h) \quad (1)$$

Donde  $e_i$  es el valor unitario de componentes  $\delta_{ik}$  con  $i, j \in \{1, \dots, r\}$ . Cualquier otro tiene probabilidad  $o(h)$ .

La matriz  $(\alpha_{ij})$  es la matriz de coeficientes de transferencia y  $G_{ij}(\cdot)$  una función de  $\mathbf{R}^n$  en  $\mathbf{R}$  que establece la forma de dependencia de la situación presente  $X_t$ . Por otra parte, el número total de partículas se toma fijo, igual a  $N$  de manera que el espacio de estados del proceso será el conjunto:

$$S_n = \{(X_1, \dots, X_n) \in \mathbf{N}^n : \sum_{i=1}^n X_i = N\}$$

Denotando a la probabilidad de transición  $P_{mn}(h)$  como  $P(X_{t+h} = n | X_t = m)$  con  $m, n \in S_n$ , la ecuación (1) nos permite, por un procedimiento usual obtener el sistema de ecuaciones de Kolmogorov (Purdue, 1979):

$$\mathbf{P}_{mn}^1(t) = \sum_{i \neq j} \alpha_{ij} \cdot G_{ij}(n + e_i + e_j) \cdot \mathbf{P}_{m, n+e_j-e_i}(t) - \sum_{i \neq j} \alpha_{ji} \cdot G_{ji}(n) \mathbf{P}_{mn}(t) \quad (2)$$

Con  $m, n$  en  $S_N$ .

En el caso de un modelo lineal de compartimientos la expresión anterior toma la forma:

$$P_{mn}^1(t) = \sum_{i \neq j} \alpha_{ij} (ni+1) \cdot P_{m,n+ei-ej}(t) - \sum_{i \neq j} \alpha_{ij} \cdot ni \cdot P_{mn}(t) \quad (3)$$

A pesar del aspecto formidable de las expresiones (2) y (3), en muchas situaciones concretas los coeficientes  $\alpha_{ij}$  son nulos excepto un pequeño número de casos, como es la situación que nos ocupa, pues la evolución individual de las partículas está gobernada por un proceso markoviano univariado donde el espacio de estados es  $S_N = \{1, \dots, r\}$  cuyos elementos representan la ubicación de la partícula en los  $r$  distintos compartimientos. Las probabilidades de transición satisfacen entonces la siguiente relación:

$$P_{mn}^1(t) = \sum_{k \neq j} \alpha_{kn} \cdot P_{mk}(t) - \alpha_{mn} \cdot ni \cdot P_{mn}(t) \quad (4)$$

Donde  $\alpha_{ij}$  es el coeficiente de transferencia individual entre los compartimientos  $i$  y  $j$ .

A partir de los sistemas de ecuaciones (2)-(4) pueden ser obtenidas algunas características numéricas del proceso, como la media y los momentos de orden superior.

## MODELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR LOS VIH

La infección por los VIH transcurre, a partir del momento en que es adquirida, por un conjunto de etapas de duración variable, tales etapas, según el criterio de diagnóstico de los Centros de Control de Enfermedades de los E. U. A, pueden clasificarse teniendo en cuenta el cuadro clínico que presente el paciente. El modelo propuesto en Longini et al. (1989, 1990) parte de considerar las etapas mencionadas como compartimientos y considera que el paso por las etapas es irreversible, los compartimientos son:

*Compartimiento 1:* Período preserosológico. Todavía el hospedero no ha respondido con la producción de anticuerpos. Este periodo comprende desde el momento de la infección (por vía hemática o por contacto sexual) hasta la aparición de anticuerpos.

*Compartimiento 2:* Período de portador asintomático. Se ha producido la seroconversión, la persona es infectante pero no presenta síntomas clínicos.

*Compartimiento 3.* Período de Pre-SIDA. Aparecen un conjunto de manifestaciones que se consideran menores por no comprometer la vida del paciente.

*Compartimiento 4.* Período de SIDA franco. Caracterizado por la aparición sucesiva y concurrente de infecciones o tumores oportunistas que pueden provocar la muerte del paciente.

*Compartimiento 5.* Muerte del paciente. Ver Galban (1989).

La figura siguiente muestra el diagrama del modelo compartimental planteado.



**Modelo SI**

a través de las distintas etapas de infección hacia la muerte como un proceso markoviano homogéneo en el tiempo cuyas etapas 1,2,3,4 son estados transitorios y la etapa 5 un estado absorbente.

Sea  $P_{ik}(t)$  la probabilidad de que un individuo que está en  $i$  en el tiempo  $t_0$  esté en  $k \geq i$  en el tiempo  $t_0 + t$ , si suponemos que todas las tasas de transferencia son distintas, resolviendo la ecuación (4) tendremos:

$$P_{ik}(t) = (-1)^{k-i} \alpha_i \dots \alpha_{k-1} \sum_{j=i}^k \frac{e^{-\alpha_j t}}{\prod_{l=i, l \neq j}^k (\alpha_j - \alpha_l)} \quad (5)$$

Con  $i$  en  $\{1, \dots, 4\}$  y  $5 \leq k \leq i$ .

$$P_{i5}(t) = (-1)^{4-i} \alpha_i \dots \alpha_4 \sum_{j=i}^4 \frac{1 - e^{-\alpha_j t}}{\prod_{l=i, l \neq j}^4 \alpha_j (\alpha_j - \alpha_l)} \quad (6)$$

A continuación definiremos un conjunto de variables aleatorias del cual se extraerá un subconjunto que posee una interpretación clínica establecida.

$T_{ij}$  es el tiempo que permanece el individuo entre el compartimiento  $i$  y  $j$  con  $j \geq i$ . Se tiene entonces que:

$$P(T_{ij} \geq t) = P_{ii}(t) + \dots + P_{ij-1}(t) \quad (7)$$

$$F_{T_{ij}} = 1 - \sum_{k=i}^{j-1} P_{ik}(t) \quad (8)$$

De donde utilizando (4) obtenemos

$$f_{T_{ij}} = \alpha_{j-1} \cdot P_{ij}(t) \quad (9)$$

Como casos clínicamente significativos tenemos:

$T_i = T_{i5}$  tiempo de sobrevivencia partiendo desde el

estado  $i$ ,  $T_i = T_{i4}$  tiempo de incubación del VIH en el organismo.

Notemos que  $T_{ij}$  distribuye exponencial con media  $1/\alpha_i$  y que  $T_{ij}$  distribuye como la suma de exponenciales independientes de medias iguales a  $1/\alpha_i$  (Renyi 1970), de donde obtenemos:

$$E(T_{ij}) = \sum_{k=i}^{j-1} \frac{1}{\alpha_k} \quad \text{Var}(T_{ij}) = \sum_{k=i}^{j-1} \frac{1}{\alpha_k^2} \quad (10)$$

Los valores esperados de  $T_1$  y  $T_i$  constituyen los parámetros médicos tiempo medio de incubación del virus y esperanza de vida desde el estado  $i$ , respectivamente. Las varianzas permitirán analizar las desviaciones naturales de los tiempos observados de los calculados.

Se propone en Longini et al 1989, la siguiente función de verosimilitud para una muestra de  $n$  individuos:

$$L = \prod_{j=1}^n L_j \quad (11)$$

Donde  $L_j$  es la contribución del  $j$ -ésimo individuo de verosimilitud y está dada por:

$$L_j = \prod_{k=0}^{m_j} P_{Y_{jk}, Y_{j,k-1}} (\tau_{j,k+1} - \tau_{j,k}) \quad (12)$$

Donde  $\tau_{j0} = 0$ , y  $\tau_{j1}, \dots, \tau_{j,m_j}$  representan los tiempos en que se ha observado el individuo en los estados  $Y_{j1}, \dots, Y_{j,m_j}$ .

En nuestro país como los individuos infectados por VIH son observados permanentemente y por tanto se conocen los tiempos de transición, se podrá determinar la bondad de ajuste del modelo y si la suposición de homogeneidad es correcta. Dadas las características de los datos de que podremos disponer, la función de verosimilitud de nuestro modelo asume la forma:

$$L = \prod_{i=2}^4 \left( \prod_{j=1}^{n_j} P_{ii}(t_{ji}) \right) \cdot \prod_{j=1}^{n'_i} P_{i,i+1}(t'_{ji}) \quad (13)$$

Donde  $t_{ij}$  son los tiempos de estancia de los  $n_i$  pacientes observados en el estado  $i$ ,  $n'_i$  es la cantidad de pacientes que han tenido una transición del estado  $i$  al  $i+1$ , y  $t'_{ji}$  los tiempos en que se ha observado esa transición.

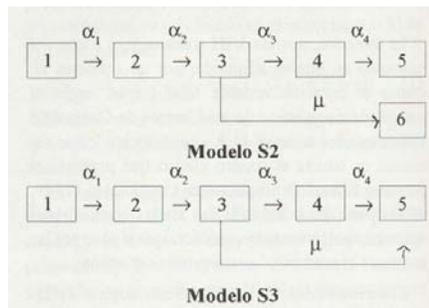
Se confeccionó un programa en Turbo Pascal versión 5.0 que permite calcular los estimadores ai mediante el método del segmento áureo. Para verificar nuestro procedimiento hemos generado muestras de números aleatorios que siguen una distribución

exponencial con medias  $1/\alpha_i$ ,  $\alpha_2 = 0.0190$ ,  $\alpha_3 = 0.0159$ ,  $\alpha_4 = 0.0424$ , cuyo logaritmo de la verosimilitud es  $-742.16$  (Ver Longini et al 1989). Para escoger las dimensiones de la muestra hemos tenido en cuenta la información acerca de la distribución por etapas de la cohorte de individuos infectados por VIH en Cuba en el año 1988 (Galban 1989). Los resultados obtenidos son:  $\alpha_2 = 0.0187$ ,  $\alpha_3 = 0.0133$ ,  $\alpha_4 = 0.0384$ , cuyo logaritmo de la verosimilitud es  $-721.56$ .

Esta vía de estimación es factible de aplicar a modelos que contemplen más relaciones de transferencia, sólo se necesita modificar la función de verosimilitud.

### OTROS MODELOS DE LA INFECCIÓN POR LOS VIH

En este epígrafe mostraremos dos modelos para una nueva relación de transferencia que se ha observado en la cohorte de individuos infectados en Cuba. Ocurre que pacientes que se encuentran en la etapa de síntomas de Pre-SIDA mueren sin pasar por la etapa de SIDA propiamente. Para esta relación hemos desarrollado dos modelos cuyos diagramas se muestran en la figura siguiente:



Con el primer modelo se permite hacer un estudio por separado de los individuos que transitan por la infección de una forma u otra y para esto hemos introducido un sexto compartimiento que incluirá a los individuos que mueren sin desarrollar los síntomas de SIDA. El segundo modelo desarrollado permitirá un estudio más general de la población de infectados.

A continuación escribiremos las ecuaciones del sistema de Kolmogorov que se utilizaron para construir la función de verosimilitud. Para el modelo S2 tenemos:

$$\begin{aligned}
P'_{11}(t) &= -\alpha_1 P_{11}(t) & P'_{12}(t) &= \alpha_1 P_{11}(t) - \alpha_2 P_{12}(t) \\
P'_{22}(t) &= -\alpha_2 P_{22}(t) & P'_{23}(t) &= \alpha_2 P_{22}(t) - (\alpha_3 + \mu) P_{23}(t) \\
P'_{33}(t) &= -(\alpha_3 + \mu) P_{33}(t) & P'_{34}(t) &= \alpha_3 P_{33}(t) - \alpha_4 P_{34}(t) \\
P'_{44}(t) &= -\alpha_4 P_{44}(t) & P'_{45}(t) &= \alpha_4 P_{44}(t) \\
P'_{36}(t) &= \mu P_{33}(t)
\end{aligned} \tag{14}$$

Cuyas soluciones son:

$$\begin{aligned}
P_{11}(t) &= e^{-\alpha_1 t} & P_{12}(t) &= -\alpha_1 \left( \frac{e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}}{\alpha_1 - \alpha_2} \right) \\
P_{22}(t) &= e^{-\alpha_2 t} & P_{23}(t) &= -\alpha_2 \left( \frac{e^{-\alpha_2 t} - e^{-(\alpha_3 + \mu)t}}{\alpha_2 - (\alpha_3 + \mu)} \right) \\
P_{33}(t) &= e^{-(\alpha_3 + \mu)t} & P_{34}(t) &= -\alpha_3 \left( \frac{e^{-(\alpha_3 + \mu)t} - e^{-\alpha_4 t}}{\alpha_3 + \mu - \alpha_4} \right) \\
P_{44}(t) &= e^{-\alpha_4 t} & P_{45}(t) &= 1 - e^{-\alpha_4 t} \\
P_{36}(t) &= \frac{\mu}{\alpha_3 + \mu} (1 - e^{-(\alpha_3 + \mu)t})
\end{aligned} \tag{15}$$

Para el modelo S3 se repiten las ocho primeras ecuaciones del modelo anterior y se adiciona la siguiente ecuación:

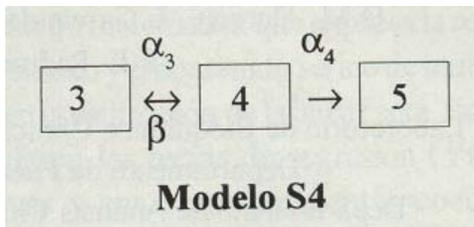
$$P'_{35}(t) = -\alpha_4 P_{34}(t) + \mu P_{33}(t) \tag{16}$$

Que tiene como solución,

$$P_{35}(t) = 1 - \frac{\mu - \alpha_4}{\alpha_3 + \mu - \alpha_4} e^{-(\alpha_3 + \mu)t} - \frac{\alpha_3}{\alpha_3 + \mu - \alpha_4} e^{-\alpha_4 t} \tag{17}$$

## CONCLUSIONES

Se deberán seguir considerando modelos más abarcadores que incluyan nuevas relaciones que se observen, por ejemplo hemos estudiado un cuarto modelo cuyo diagrama se muestra en la figura siguiente:



Con el modelo S4 estudiaremos la transferencia de retorno hacia el estado 3 desde el 4, para este modelo hemos calculado las soluciones del sistema de Kolmogorov correspondiente, sin embargo no lo consideraremos un modelo acabado hasta no agregar los restantes estados y posteriormente la relación de transferencia estudiada en el epígrafe 3.

Otra vía en la cual se debe avanzar es mejorar el método de maximizar la función de verosimilitud, esto constituye un método medular por cuanto sin la estimación de los parámetros el modelo pasa de ser un elemento útil a una curiosidad matemática.

## REFERENCIAS

- GALBAN, E., DE QUESADA, E., CADIZ, A., 1989. Programa de entrenamiento sobre el SIDA. Editorial de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana.
- LONGINI, I. M., W. S. CLARK R. H. BYERS, G. F. LEMPS. 1989. Stistical analysis of stages of HIV infection using a Markov model, *Statistics in Medicine*, 8: 831-843.
- LONGINI, I. M., W. S. CLARK, M. HABER, R. HORSBURGH. 1990. The stages of HIV infection. *Lectures Notes in Biomathematics*. (no publicado).
- PURDUE, P. 1979. Stochastic compartmental models: A review of mathematical theory with ecological applications, *Statistical Ecology Series*, 10: 223-260.
- RENYI, A. 1970. *Probability Theory*. Akademiai Kiado, Budapest.

## ¡ Suscribase ya a MedULA!

Revista de la Facultad de Medicina de la universidad de los Andes

Suscripción personal

Bs. 1.200,00 anual

Suscripción Institucional

Bs. 2.400,00 anual

¡ESCRIBA EN MedULA!

Envíe su manuscrito a MedULA, apartado 870, Mérida 5101.