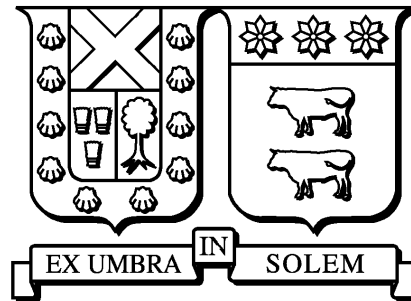


# UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA  
VALPARAISO - CHILE



## ANÁLISIS Y MODELAMIENTO EN EL USO DE TEST RÁPIDO PARA LA DETECCIÓN DE SÍFILIS EN POBLACIÓN PRIVADA DE LIBERTAD

Memoria presentada por:

**DANIEL ALFREDO RAMÍREZ MUÑOZ**

*Como requisito parcial para optar al título profesional de Ingeniero Civil Matemático*

*Profesora Guía:*

**Carla Castillo Laborde**

*Profesores Referentes:*

**Pablo Aguirre Olea**

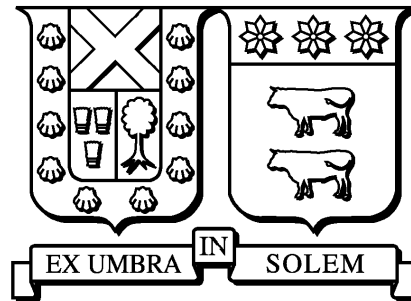
**Pedro Gajardo Adaro**

Septiembre 2020



# UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA  
VALPARAISO - CHILE



## ANÁLISIS Y MODELAMIENTO EN EL USO DE TEST RÁPIDO PARA LA DETECCIÓN DE SÍFILIS EN POBLACIÓN PRIVADA DE LIBERTAD

Memoria presentada por:

**DANIEL ALFREDO RAMÍREZ MUÑOZ**

*Como requisito parcial para optar al título profesional de Ingeniero Civil Matemático*

*Profesora Guía:*

**Carla Castillo Laborde**

*Profesores Referentes:*

**Pablo Aguirre Olea**

**Pedro Gajardo Adaro**

Septiembre 2020



---

**TÍTULO DE LA MEMORIA:**

Análisis y modelamiento en el uso de Test Rápido para la detección de Sífilis en población privada de libertad.

**AUTOR:** Daniel Alfredo Ramírez Muñoz.

**TRABAJO DE MEMORIA,** presentado como requisito parcial para optar al título profesional de Ingeniero Civil Matemático de la Universidad Técnica Federico Santa María.

**COMISIÓN EVALUADORA:**

Integrantes



# Agradecimientos

Quiero agradecer primero que todo a mi madre, que es la que me impulsó, ayudo y apoyó en este arduo camino, se que siempre estará ahí en lo que yo decida emprender, y nunca dudará de que lograré mi objetivo. Mi hermano también es parte fundamental de mis logros y un gran amigo. Gracias también a mi compañera Constanza, que ha estado conmigo en las buenas y en las malas, y con quien tenemos muchos objetivos aún por cumplir, y espero que nunca se acaben.

Gracias a mis profesores Pablo y Pedro por el apoyo y la paciencia que me tuvieron, eso es impagable, y a mi profesora guía Carla por la ayuda que me brindó en todo lo que necesitara, fue de gran valor.

Un saludo a todos mis amigos y muchas gracias por cruzarse en mi camino y espero que la amistad perdure por mucho tiempo.

Finalmente, agradecer también al Proyecto Fondecyt Iniciación 11150306 por financiar parcialmente la realización de este trabajo de memoria.

# Resumen

La sífilis, junto con otras infecciones de transmisión sexual, continúan siendo una amenaza persistente y endémica en todo el mundo que está lejos de ser controlada. La sífilis es un problema de salud pública en Chile que afecta con más frecuencia a los privados de libertad, con prevalencia más altas en Centros Penitenciarios (CP), aun así, se sabe poco sobre la sífilis en este contexto. Los programas actuales de prevención y control de esta enfermedad en los CP se basan principalmente en la detección pasiva de casos (estrategia 0), a pesar de la existencia de alternativas asequibles que permitirían cambiar a estrategias activas de búsqueda de casos. El objetivo general es generar un modelo matemático que permita analizar diferentes algoritmos de detección costo-efectivos, basados en técnicas de diagnóstico rápido, con el fin de entregar recomendaciones que mejoren la prevalencia e incidencia actual de la sífilis en prisión.

Se desarrolló un modelo compartimental, basado en los supuestos de población constante y distribución de nuevos internos en las diferentes etapas de la enfermedad para caracterizar la dinámica de transmisión de la sífilis dentro de la prisión, el cual se validó con la estrategia actual (detección de casos pasivos) suponiendo un período de 40 años. Adicionalmente, el modelo se adapta a la estrategia que se quiera estudiar, entre las cuales se encuentran la búsqueda de casos en los reclusos nuevos que ingresan (estrategia 1), búsqueda masiva a toda la población en distintos períodos de tiempo cada 1, 2, 5 o 10 años (estrategia 2) y un algoritmo inverso a la situación actual (estrategia 3). El modelo también arroja los costos de detección y tratamiento que conlleva aplicar cada una de las estrategias anteriores.

Los parámetros utilizados se obtuvieron de búsquedas sistemáticas de literatura indexada, gris y trabajo de campo (aplicación del cuestionario EQ-5D y entrevistas con actores clave, todo esto realizado por el Centro de Epidemiología y Políticas de Salud de la Universidad del Desarrollo, en el marco del proyecto FONIS SA15/20311). El análisis de sensibilidad probabilístico se realizó para considerar la incertidumbre en los parámetros relevantes.

Se presenta un caso particular para el cálculo del número reproductivo básico ( $R_0$ ) de este modelo, que entrega información relevante para entender el comportamiento de la sífilis en prisión. En este caso, los valores del  $R_0$  son menores a 1 para todas las estrategias, indicando que no se producirá un brote. En el caso general de nuestro modelo, sin embargo, no es posible calcular el valor de  $R_0$  por métodos clásicos. No obstante, se propone un procedimiento para estudiar la velocidad de propagación o decaimiento de la enfermedad al aparecer un paciente cero en alguna de las etapas de infección. Se muestra que la enfermedad siempre se propaga cuando aparece un paciente cero, excepto si es en la etapa terciaria, donde el decaimiento se produce lentamente. La mayor velocidad relativa de propagación es para el estado de latencia en la estrategias 0, 2 y 3, mientras que la menor velocidad relativa de propagación es para los estados de infección primaria y secundaria en la estrategia 1.

Según los resultados obtenidos, todas las estrategias estudiadas son rentables cuando se considera un umbral para el ICER de 1 PIB per cápita (alrededor de \$ 9.500.00 pesos chilenos según el año 2017).

---

La detección masiva cada un año es la más efectiva, logrando la prevalencia más baja (0.62 % durante el período versus la prevalencia del 3 % en la situación actual), pero con una probabilidad del 4.1 % de resultar rentable, por lo que no es tan viable. Se recomiendan por otro lado, bajo algunos criterios, las estrategias 1, 2b (cada dos años) y 3, siendo las que presentan un alto valor de probabilidad junto con un ICER razonable.

El modelo muestra la conveniencia de aplicar nuevas alternativas de detección activa, como lo son las estrategias presentadas en este estudio, logrando mejores resultados en términos de efectividad, alcanzando prevalencias cercanas al 1 %, lo que demuestra una disminución considerable en la cantidad de internos infectados.

# Abstract

Syphilis, along with other sexually transmitted infections, remains a persistent and endemic threat worldwide that is far from controlled. Syphilis is a public health problem in Chile that most frequently affects those deprived of liberty, with higher prevalence in Penitentiary Centers (PC), even so, little is known about syphilis in this context. The current prevention and control programs for this disease in PCs are mainly based on passive case detection (strategy 0), despite the existence of affordable alternatives that would allow switching to active case-finding strategies. The general objective is to generate a mathematical model that allows analyzing different cost-effective detection algorithms, based on rapid diagnostic techniques, in order to provide recommendations that improve the prevalence and current incidence of syphilis in prison.

A compartmental model was developed, based on the assumptions of constant population and distribution of new inmates at different stages of the disease, to characterize the dynamics of transmission of syphilis within the prison, which was validated with the current strategy (detection of passive cases) assuming a period of 40 years. Additionally, the model adapts to the strategy to be studied, among which are the search for cases in new inmates who enter (strategy 1), the massive search for the entire population in different periods of time every 1, 2, 5 or 10 years (strategy 2) and an inverse algorithm to the current situation (strategy 3). The model also shows the detection and treatment costs involved in applying each of the above strategies.

The parameters used were obtained from systematic searches of indexed, gray literature and field work (application of the EQ-5D questionnaire and interviews with key actors, all this done by the Center for Epidemiology and Health Policies of the Universidad del Desarrollo, within the framework of the FONIS SA15/20133 project). The probabilistic sensitivity analysis was performed to consider the uncertainty in the relevant parameters.

A particular case for calculating the basic reproductive number ( $R_0$ ) of this model is presented, which provides relevant information to understand the behavior of syphilis in prison. In this case,  $R_0$  values are less than 1 for all strategies, indicating that an outbreak will not occur. In the general case of our model, however, it is not possible to calculate the value of  $R_0$  by classical methods. Nevertheless, a procedure is proposed to study the speed of spread or decay of the disease when a zero patient appears in some of the stages of infection. It is shown that the disease always spreads when a zero patient appears, except if it is in the tertiary stage, where the decline occurs slowly. The highest relative speed of propagation is for the latency state in strategies 0, 2 and 3, while the lowest relative speed of propagation is for the states of primary and secondary infection in strategy 1.

According to the results obtained, all the strategies studied are profitable when considering a threshold for the ICER of 1 GDP per capita (around \$ 9,500.00 CLP according to the year 2017). Mass detection every one year is the most effective, achieving the lowest prevalence (0.62% during the period versus the prevalence of 3% in the current situation), but with a 4.1% probability of being profitable, so it is not

---

so viable. Furthermore, under some criteria, strategies 1, 2 (every two years) and 3 are recommended, being those that present a high probability value together with a reasonable ICER.

The model shows the convenience of applying new active detection alternatives, such as the strategies presented in this study, achieving better results in terms of effectiveness, reaching prevalences close to 1%, which shows a considerable decrease in the number of inmates infected.

# Índice de Contenidos

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Preliminares</b>	<b>3</b>
2.1. Historia Natural de la Sífilis . . . . .	3
2.2. Tratamiento de la Sífilis . . . . .	3
2.2.1. Test No Treponémico . . . . .	4
2.2.2. Test Treponémico . . . . .	5
2.2.2.1. Test Rápido (TR) . . . . .	5
2.3. Modelos de Compartimentos en Epidemiología . . . . .	5
2.3.1. Modelo SIR . . . . .	6
<b>3. Modelación matemática de la sífilis.</b>	<b>8</b>
3.1. Variables y Parámetros. . . . .	9
3.2. Compartimentos. . . . .	10
3.3. Modelo de Garnett et al. . . . .	11
<b>4. Modelación matemática en población carcelaria.</b>	<b>13</b>
4.1. Variables de estado. . . . .	16
4.2. Parámetros independientes de la estrategia. . . . .	16
4.2.1. Duración de cada etapa: . . . . .	16
4.2.2. Proporción de infecciosos en etapa primaria: . . . . .	17
4.2.3. Comportamiento sexual: . . . . .	17
4.2.4. Probabilidad de transmisión: . . . . .	17
4.2.5. Tasa de entrada y salida de la prisión: . . . . .	17
4.2.6. Total población penal: . . . . .	17
4.3. Optimización de parámetros: . . . . .	18
4.4. Definición de las estrategias de detección. . . . .	19
4.4.1. Estrategia 0 (situación actual): . . . . .	19
4.4.2. Estrategia 1 (implementación de un programa de screening masivo de entrada): . . . . .	19
4.4.3. Estrategia 2 (implementación de un programa de screening masivo): . . . . .	19
4.4.4. Estrategia 3 (situación actual, algoritmo inverso): . . . . .	19
4.5. Parámetros dependientes de la estrategia . . . . .	20
4.5.1. Tasas de tratamiento al interior de la prisión: . . . . .	20
4.5.2. Distribución entre susceptibles e inmunes desde la etapa secundaria: . . . . .	23
4.5.3. Tasas de entrada a la prisión en las diferentes etapas de la enfermedad: . . . . .	24
4.5.4. Permanencia en la etapa de remisión: . . . . .	26
4.6. Número reproductivo básico. . . . .	27

---

4.7. Dinámica de la sífilis en prisión . . . . .	30
4.7.1. Dinámica para la Estrategia 0 . . . . .	30
4.7.2. Dinámica para la Estrategia 1 . . . . .	31
4.7.3. Dinámica para la Estrategia 2 . . . . .	31
4.7.4. Dinámica para la Estrategia 3 . . . . .	32
<b>5. Modelamiento de Costos.</b>	<b>33</b>
5.1. Costos unitario de los diagnósticos o exámenes: . . . . .	33
5.2. Costos de tratamiento: . . . . .	34
5.3. Tipos de costos. . . . .	34
5.3.1. Costos de detección y tratamiento al interior de la prisión. . . . .	35
5.3.2. Costos de detección y tratamiento en el ingreso a la cárcel. . . . .	36
5.3.3. Costos de detección y tratamiento al interior de la prisión para la Estrategia 2. . . . .	37
5.3.4. Costos de detección y tratamiento asociados al diagnóstico masivo en la cárcel. . . . .	39
<b>6. Modelamiento de efectividad.</b>	<b>41</b>
6.1. Parámetros QALYs. . . . .	42
6.2. QALYs totales por estrategia. . . . .	43
<b>7. Análisis y Resultados.</b>	<b>44</b>
7.1. Análisis Costo-efectividad. . . . .	44
7.2. Resultados numéricos. . . . .	46
7.2.1. Resultados de las estrategias. . . . .	47
7.3. Comparación de estrategias. . . . .	50
7.4. Análisis de Sensibilidad. . . . .	52
<b>8. Conclusiones y trabajos futuros.</b>	<b>55</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>57</b>
<b>A. Anexo</b>	<b>61</b>
A.1. Deducción de ecuaciones. . . . .	61
A.1.1. Deducción ecuación (4.7): . . . . .	61
A.1.2. Deducción ecuación (4.8): . . . . .	62
A.1.3. Deducción ecuación (4.9): . . . . .	63
A.1.4. Deducción ecuación (4.10): . . . . .	63
A.1.5. Deducción ecuación (4.14): . . . . .	64
A.2. Datos para el análisis se sensibilidad probabilístico. . . . .	66
A.3. Resultados numéricos de las estrategias. . . . .	68
A.3.1. Resultados estrategia 1 . . . . .	68
A.3.2. Resultados estrategia 2 . . . . .	70
A.3.3. Resultados estrategia 3 . . . . .	78
A.4. Nube de puntos estrategia 3 . . . . .	80

# Índice de Tablas

3.1. Variables y parámetros utilizados por Garnett . . . . .	9
3.2. Tasas de tratamiento utilizados por Garnett . . . . .	10
4.1. Variables y parámetros utilizados en el modelamiento. . . . .	14
4.2. Parámetros utilizados en el modelamiento. . . . .	15
4.3. Parámetros independientes de la estrategia. . . . .	18
4.4. Sensibilidad de los diferentes exámenes . . . . .	21
4.5. Especificidad de los diferentes exámenes. . . . .	21
4.6. Valores de $\tilde{p}_j(\mathcal{E})$ para $\mathcal{E} = 0$ . . . . .	21
4.7. Valores de $P_j(\mathcal{E})$ para $\mathcal{E} = 0$ . . . . .	22
4.8. Fracción de individuos que se somete a diagnóstico al interior de la cárcel. . . . .	22
4.9. Valores de $\gamma_j$ en la etapa $j$ . . . . .	22
4.10. Tasas de tratamiento asociadas a las estrategias 0, 1, 2 y 3, dada la ecuación (4.7). . . . .	23
4.11. Tasa de permanencia media en la etapa de remisión. . . . .	23
4.12. Fracción de enfermos en etapa secundaria que pasan a remisión. . . . .	23
4.13. Porcentaje de la población externa que posee la enfermedad. . . . .	24
4.14. Valores utilizados para las fracciones que representan las diferentes etapas de la enfermedad en la población infectada. . . . .	25
4.15. $R_0$ estrategias. . . . .	28
4.16. Velocidad de propagación o decaimiento dada una perturbación ( $p_0$ ). . . . .	30
4.17. Condiciones Iniciales . . . . .	31
5.1. Costo unitario de examen. . . . .	33
5.2. Costo unitario de tratamiento. . . . .	34
5.3. Valor factor de descuento . . . . .	34
6.1. Valores de los coeficientes QALY para los diferentes estados. . . . .	43
7.1. Tests para las diferentes estrategias . . . . .	46
7.2. Resultado de variables estrategia 0 . . . . .	48
7.3. Resultados estrategias. . . . .	49
7.4. Comparación de resultados estrategias . . . . .	50
A.1. Valores utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico. . . . .	66
A.2. Valores utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico. . . . .	67
A.3. Resultado de variables estrategia 0 . . . . .	69
A.4. Resultado de variables estrategia 2 ( $\Delta t = 1$ año). . . . .	71
A.5. Resultado de variables estrategia 2 ( $\Delta t = 2$ años). . . . .	73

---

A.6. Resultado de variables estrategia 2 ( $\Delta t = 5$ años).	75
A.7. Resultado de variables estrategia 2 ( $\Delta t = 10$ años).	77
A.8. Resultado de variables estrategia 3	79

# Índice de Figuras

2.1. Flujo SIR . . . . .	7
3.1. Flujo de las diferentes etapas de la sífilis por Garnett . . . . .	8
3.2. Modelo de compartimento de la sífilis basado en Garnett et al. (A) . . . . .	10
3.3. Modelo de compartimento de la sífilis basado en Garnett et al. (B) . . . . .	10
4.1. Diagrama de la dinámica de la sífilis . . . . .	14
6.1. Gráfica de QALYs ganados por una intervención. . . . .	42
7.1. Plano coste-efectividad. . . . .	45
7.2. Gráfica de resultados Estrategia 0. . . . .	47
7.3. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 0. . . . .	48
7.4. Resultado de individuos sanos v/s infectados para cada estrategia. . . . .	49
7.5. Plano coste-efectividad de las estrategias. . . . .	50
7.6. Plano coste-efectividad estrategia 3. . . . .	51
7.7. Plano coste-efectividad con umbral. . . . .	51
7.8. Nube de puntos estrategias. . . . .	53
A.1. Gráfica de resultados Estrategia 1. . . . .	68
A.2. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 1. . . . .	69
A.3. Gráfica de resultados Estrategia 2 ( $\Delta t = 1$ año). . . . .	70
A.4. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 2 ( $\Delta t = 1$ año). . . . .	71
A.5. Gráfica de resultados Estrategia 2 ( $\Delta t = 2$ años). . . . .	72
A.6. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 2 ( $\Delta t = 2$ años). . . . .	73
A.7. Gráfica de resultados Estrategia 2 ( $\Delta t = 5$ años). . . . .	74
A.8. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 2 ( $\Delta t = 5$ años). . . . .	75
A.9. Gráfica de resultados Estrategia 2 ( $\Delta t = 10$ años). . . . .	76
A.10. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 2 ( $\Delta t = 10$ años). . . . .	77
A.11. Gráfica de resultados Estrategia 3. . . . .	78
A.12. Gráfica de sanos v/s infectados Estrategia 3. . . . .	79
A.13. Nube de puntos estrategia 3 . . . . .	80

# 1 | Introducción

La sífilis sigue siendo una causa significativa de morbilidad en muchos países y hasta la fecha, los estudios publicados sobre esta enfermedad han sido muy limitados. De las infecciones de transmisión sexual (ITS) conocidas, la sífilis es únicamente superada en cantidad de personas contagiadas por el VIH/SIDA [29]. En términos generales, las ITS están lejos de ser controladas y aún constituyen un problema de salud pública.

Anualmente se producen 12 millones de casos nuevos de sífilis en el mundo, y según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se detectan alrededor de 2 millones de mujeres gestantes cuyo riesgo latente es el de sífilis congénita [42].

La sífilis en Chile pertenece a las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO). La tasa de casos reportados anualmente entre 1993 y 2010 fue de aproximadamente 20 casos por cada 100.000/hab, mientras que desde 2011 se produjo un aumento de 22-23 casos por cada 100.000/hab, sin contabilizar la sub-notificación que se presume llegaría a un 90% de los casos, pues el Estudio de Carga de Enfermedad (2007) arrojó una incidencia de sífilis de 206,5 casos anuales en hombres y 164,7 por 100.000 en mujeres, cifras 10 veces superiores a las notificadas [47].

Se ha observado que el riesgo de contraer la infección por el VIH es 2 a 5 veces mayor cuando la persona padece sífilis, lo que recalca aún más la necesidad de mejorar las vías de detección y tratamiento, para evitar los casos oportunamente [42].

Este problema se acrecenta, cuando las personas infectadas pertenecen a una población vulnerable. Ejemplo de aquello, son las personas privadas de libertad, que por su entorno social presentan un mayor riesgo de padecer ITS y otras enfermedades, además de disponer de menor acceso general a los cuidados de salud.

Algunos de los factores que influyen en la calidad de vida de los internos dentro de un centro penitenciario (CP) son los conflictos tradicionales o del día a día, la disciplina entendida como violencia, las deficiencias estructurales, el hacinamiento, la alimentación inadecuada y los escasos servicios de salud [25].

De acuerdo a los factores anteriormente mencionados, la prevalencia de ITS, y de sífilis resulta mayor en los CP [51][55]. Estudios recientes revelaron que la prevalencia global de sífilis en los CP es de 2,89%, mientras que si se divide por sexo las mujeres presentan 2,7 veces mayor prevalencia que los hombres [57]. Las personas encarceladas o que tuvieron historial de encarcelamiento tienen 1,52 veces mayor riesgo de padecer sífilis que aquellas que nunca habían estado en prisión, factor que aumenta según el tiempo de encarcelamiento [53] [46].

La presente investigación es desarrollada a partir del proyecto FONIS SA15/20311, que busca mejorar el programa de prevención y control de sífilis en los centros penitenciarios. Esta investigación fue liderada por Carla Castillo, quien es investigadora del Centro de Epidemiología y Políticas de Salud de

la Universidad del Desarrollo (CEPS-UDD), equipo que fue el encargado de recolectar todos los valores utilizados en los parámetros del modelamiento matemático.

El objetivo general de este estudio es generar un modelo matemático que permita analizar diferentes algoritmos de detección costo-efectivos, basados en técnicas de diagnóstico rápido, con el fin de entregar recomendaciones que mejoren la prevalencia e incidencia actual de la sífilis en prisión.

Resulta útil realizar un modelo matemático que describa una infección de transmisión, ya que ayudaría a estudiar cómo se comporta la dinámica de la enfermedad, frente a aquellas situaciones que no se pueden visualizar con facilidad en el ámbito real. El estudio se desglosará en tres fases para la elaboración del modelo, la primera fase de construcción es el proceso en el que se convierte el objeto a lenguaje matemático usualmente expresado en términos de ecuaciones diferenciales parciales u ordinarias. La segunda fase, se analiza o estudia el modelo confeccionado. Finalmente, en la fase tres, se interpreta dicho análisis y se aplican los resultados del estudio al objeto o fenómeno observado.

A continuación, se presenta la memoria de la siguiente manera: En el capítulo 2 se introduce la historia natural de la sífilis y sus tratamientos, para luego explicar los modelos de compartimentos en epidemiología. En el capítulo 3 se menciona un modelo existente para el comportamiento de la sífilis en la población, que sentará las bases para el estudio posterior. En el capítulo 4 se definen las estrategias, variables de estado y parámetros que se utilizan para el modelamiento de la sífilis en población carcelaria, cuya dinámica consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. En el capítulo 5 se definen los costos de diagnóstico y tratamiento que se usan en cada una de las estrategias. En el capítulo 6 se define lo que son los QALYs y como se modelan los beneficios para cada estrategia. En el capítulo 7 se presentan resultados numéricos y la comparación entre las diferentes estrategias, además de un análisis de sensibilidad que ratifique los resultados para finalmente, en el capítulo 8 mostrar las conclusiones y trabajos a futuro.

## 2 | Preliminares

### 2.1. Historia Natural de la Sífilis

La Sífilis es una enfermedad sistémica causada por la bacteria *Treponema pallidum*, que se caracteriza por ser cilíndrica, helicoidal, fina y móvil de reservorio humano exclusivo [48].

La evolución natural de la enfermedad puede ser variable en distintos pacientes, pero se pueden distinguir ciertos estados generales [48] [35]:

- **Sífilis primaria**

Poco después del período de incubación aparece una o varias úlceras genitales y/o extragenitales en el lugar de inoculación, que rápidamente se erosionan y da lugar al chancro, habitualmente no doloroso.

- **Sífilis secundaria**

La fase secundaria se caracteriza por erupciones en la piel y lesiones en las membranas mucosas, que por lo general no produce picazón.

- **Sífilis latente**

La fase latente de la sífilis comienza con la desaparición de los síntomas de las fases primaria y secundaria, que no implica una falta de progresión de la enfermedad. Durante la sífilis latente puede producirse una recaída y, por lo tanto, la infección permanece en el cuerpo.

- **Sífilis terciaria**

En esta fase avanzada la sífilis puede afectar posteriormente órganos internos como el cerebro, los nervios, los ojos, el corazón, los vasos sanguíneos, el hígado, los huesos y las articulaciones. Los signos y síntomas de la fase terciaria de la sífilis incluyen dificultad para coordinar los movimientos musculares, parálisis, entumecimiento, ceguera gradual y demencia. El daño puede ser grave y causar incluso la muerte.

### 2.2. Tratamiento de la Sífilis

Hasta el presente no ha tenido éxito la búsqueda de una vacuna. Afortunadamente la penicilina es eficaz en el tratamiento de la infección. Sin embargo, la experiencia acumulada ha demostrado que ésta por sí sola no es suficiente, pues aunque el problema de la sífilis ha perdido, por lo general, gran parte de su gravedad, se ha observado en los últimos tiempos un recrudescimiento inquietante de las infecciones recientes de cierto número en diferentes regiones del mundo [50].

El control de la sífilis depende de una combinación de factores que incluyen un alto índice de sospecha, agudeza clínica, la historia epidemiológica, pruebas de laboratorio y tratamiento.

Dos métodos son útiles para el diagnóstico de la sífilis:

- I. Visualización directa de los microorganismos por microscopia de campo oscuro, técnicas de anticuerpos fluorescentes o por tinciones especiales en tejidos infectados (para más detalles ver [50]).
- II. Demostración de reacciones serológicas típicas de la sífilis.

De aquí en adelante se tomarán en consideración sólo las pruebas serológicas, pues son las utilizadas en este estudio y que posteriormente tomarán un rol fundamental para la creación de distintas estrategias de detección.

Para el diagnóstico serológico de la sífilis se utilizan tanto pruebas treponémicas como no treponémicas. Estas pruebas se diferencian en los antígenos utilizados y en el tipo de anticuerpo que se determina [50].

Cuando se realiza un test diagnóstico se busca determinar la presencia o ausencia de una patología, que tiene en la población general una prevalencia determinada, es decir, la cantidad de personas que la padecen sobre el total de la población. Para diagnosticar la enfermedad o condición en una persona en particular, se recurre a un test o prueba. Lo ideal sería que ese test diagnostique correctamente a todos los sanos y todos los enfermos.

Entre los individuos sanos, el test puede ser negativo, expresando que no hay enfermedad, o positivo, diagnosticando enfermedad erróneamente. A los individuos sanos que se les diagnostica ausencia de enfermedad se les denomina Verdaderos Negativos (VN), mientras que a los individuos sanos que se les diagnostica la enfermedad se denominan Falsos Positivos (FP). A la capacidad del test para diagnosticar ausencia de enfermedad se le conoce como especificidad, y puede cuantificarse como  $VN/(VN + FP)$ . Esto quiere decir cuanto mayor es la especificidad del test, más sanos serán diagnosticados adecuadamente, con lo que la tasa de FP será menor [39]. Por otro lado, entre los enfermos, el test puede resultar positivo, demostrando la presencia de la enfermedad, o negativo, quedando la enfermedad sin diagnóstico. A los individuos enfermos que se les diagnostica enfermedad se denominan Verdaderos Positivos (VP), mientras que a los individuos enfermos que no se les diagnostica enfermedad se denominan Falsos Negativos (FN). A la capacidad del test para diagnosticar enfermedad se le llama sensibilidad, y puede cuantificarse como  $VP/(VP + FN)$ . Esto quiere decir cuanto mayor es la sensibilidad del test, más enfermos serán diagnosticados adecuadamente, con lo que la tasa de FN será menor [39].

### 2.2.1. Test No Treponémico

Las pruebas no treponémicas que se usan en la actualidad se dividen en 2 grupos, según la forma en que se detecten los complejos antígenos-anticuerpos; así tendremos pruebas no treponémicas de fijación del complemento (como la de Kolmer) y pruebas no treponémicas de floculación. Estas últimas resultan más fáciles de realizar y se usan más cada día en Estados Unidos y en otras partes del mundo [50], entre ellas podemos citar: la *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) y las pruebas reagentas rápidas o *Rapid Plasma Reagin* (RPR). En la actualidad, la prueba serológica no treponémica más utilizada es la VDRL. Se trata de una prueba bien controlada, fácil de realizar y que se puede cuantificar con exactitud. Los resultados de la VDRL se describen como positivos o reactivos, débil reactivo y negativas o no reactivas.

### 2.2.2. Test Treponémico

En las pruebas treponémicas, el antígeno es el *T. pallidum*, su finalidad es la de detectar anticuerpos antitreponémicos específicos que generalmente aparecen en infecciones provocadas por treponemas como sífilis, frambesia, sífilis endémica y pinta. Debido a su mayor especificidad, estas pruebas sólo se utilizan para confirmar los datos obtenidos en las pruebas no treponémicas. Por desgracia, son técnicamente complejas y costosas con relación a las no treponémicas.

Entre las pruebas treponémicas utilizadas en la actualidad están las pruebas de inmovilización del treponema (TPI), esta prueba es muy específica, pero es costosa y difícil de estandarizar, requiere microorganismos vivos. No es tan sensible como el método de anticuerpos fluorescentes y, en la actualidad, su empleo se limita a casos especiales [50].

*Fluorescent-Treponemal antibody absorbed* (FTA-ABS) es la modificación actualmente empleada en la cual los sueros de pruebas son previamente absorbidos para eliminar anticuerpos de grupo, y así la prueba se hace relativamente específica. La FTA-ABS es compleja, lleva tiempo, por ende no se recomienda para estudios amplios, sino para la confirmación de pruebas no treponémicas positivas y para el diagnóstico de estadios tardíos de la sífilis en los cuales las pruebas no treponémicas dan resultados falsos negativos. Esta prueba es específica y sensible, pero usualmente permanece positiva después del tratamiento [50].

#### 2.2.2.1. Test Rápido (TR)

Los test rápidos para sífilis son pruebas treponémicas que, mediante la utilización de sangre completa, plasma o suero, pueden identificar la presencia de anticuerpos de tipo IgG, IgM o IgA específicos contra *T. Pallidum*. Evaluaciones recientes han mostrado que algunos test rápidos para sífilis presentan valores de sensibilidad entre 85-99% y especificidad entre 93 a 100% comparados con otros test treponémicos, y en revisiones sistemáticas realizadas para evaluar la eficiencia de los tests de diagnóstico rápido de sífilis se han encontrado valores predictivos de la prueba superiores al 80% en poblaciones con prevalencia de sífilis mayores a 0,3% [57].

La utilidad se evidencia en que los test rápidos pueden ser realizados por personal no capacitado en técnicas de laboratorio, utilizando muestras de sangre obtenidas por punción de dedos, y obtener resultados dentro de pocos minutos (10- 20 min). Su almacenamiento no requiere refrigeración, electricidad o equipamiento de laboratorio, lo que los hace ideales para ser utilizados en zonas de difícil acceso o de escasez de recursos (aquellas donde no se suele disponer de todo el equipamiento o personal necesario), lo que evita enviar las muestras a lugares de mayor complejidad. Este paso extra de transporte de las muestras, puede retrasar en días o semanas el conocimiento del diagnóstico después de realizadas las pruebas, lo que provoca demoras o ausencia de tratamiento, desperdiciando así recursos, teniendo resultados clínicos adversos y perdurando la transmisión de la infección, lo cual se evita con el uso de los test rápidos.

## 2.3. Modelos de Compartimentos en Epidemiología

Las enfermedades transmisibles son las que se transfieren de un ser humano a otro o de un animal al hombre, ya sea por vía directa (al toser o estornudar), a través de organismos vivos como insectos, o por la exposición a material infeccioso (como el uso de una jeringa contaminada). El traspaso de dichas enfermedades puede provocar diferentes estados de transmisión (endemia, epidemia o pandemia). En particular, un estado de epidemia, se puede describir como un brote repentino de una enfermedad que

se propaga durante un cierto periodo de tiempo y que infecta a una parte sustancial de la población en una zona geográfica determinada. Las epidemias generalmente dejan intactos a muchos miembros de la población. A menudo estos ataques se repiten con intervalos de varios años entre brotes, posiblemente disminuyendo en gravedad a medida que las poblaciones desarrollan cierta inmunidad. Y una pandemia, es una epidemia que ocurre en un área muy amplia, que cruza las fronteras internacionales y que generalmente afecta a un gran número de personas [1].

Hay muchas preguntas de interés para los epidemiólogos al momento de enfrentar una posible epidemia. Por ejemplo ¿Qué tan severa será una epidemia? ¿Cuántas personas se verán afectadas y requerirán tratamiento? ¿Cuál es la cantidad máxima de personas que necesitan atención en un momento determinado? ¿Cuánto tiempo durará la epidemia? ¿Cuán efectiva sería la implementación de alguna intervención? ¿Cómo se comportaría la enfermedad al aplicar distintas intervenciones de diagnóstico/tratamiento alternativas? ¿Qué intervención es mejor? Preguntas que a priori no son fáciles de responder, por lo que el conocimiento de la historia natural de la enfermedad en conjunto con técnicas de modelamiento matemático, proporcionan una comprensión de los mecanismos subyacentes que influyen en la propagación de la enfermedad, y además permiten recrear diferentes escenarios.

En el modelamiento de la transmisión de enfermedades, como en la mayoría de las otras áreas de modelación matemática, siempre hay una compensación entre modelos simples, que omiten la mayoría de los detalles y están diseñados solo para resaltar el comportamiento cualitativo general y modelos detallados, generalmente diseñados para casos específicos de situaciones que incluyen predicciones cuantitativas a corto plazo. Los modelos detallados son generalmente difíciles o imposibles de resolver analíticamente y, por lo tanto, su utilidad para fines teóricos es limitada, aunque su valor estratégico puede ser alto. Otra aplicación importante que se desprende al momento de realizar un modelo matemático de enfermedades transmisibles es el número reproductivo básico o  $R_0$ , el cual estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población.

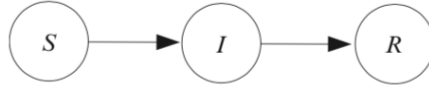
A continuación se describe uno de los modelos más básicos en epidemiología [37] [36] [38].

### 2.3.1. Modelo SIR

En 1927, W. O. Kermack y A. G. McKendrick describieron el modelo SIR que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo y únicamente tres clases de individuos (de donde proviene el nombre) [38]:

- Susceptibles: son los individuos que pueden infectarse si están expuestos a la enfermedad y que además no son inmunes a la infección.
- Infectados: son los individuos que están actualmente infectados y pueden transmitir la infección a personas susceptibles con las que hacen contacto.
- Recuperados: individuos que son inmunes a la infección y, en consecuencia, no afectan la dinámica de transmisión de ninguna manera cuando se ponen en contacto con otras personas. Esta categoría puede considerarse también como removidos, en cuyo caso pueden ser los individuos muertos por enfermedad.

Es común denotar el número de individuos en cada uno de los compartimentos como  $S$ ,  $I$  y  $R$ , respectivamente. Se considera  $S = S(t)$ ,  $I = I(t)$  y  $R = R(t)$  como funciones respecto al tiempo, y el tamaño total de la población es  $N = S + I + R$ .



**Figura 2.1:** Diagrama de flujo para el modelo SIR

Habiendo dividido en compartimentos la población objetivo, ahora es necesario un conjunto de ecuaciones que especifiquen las tasas de cambio entre los compartimentos. Las soluciones de estas ecuaciones producirán, el tamaño de los compartimentos en el tiempo.

El número de individuos en cada compartimento debe ser entero, por supuesto, pero si el tamaño de la población objetivo  $N$  es suficientemente grande, podemos tratar  $S$ ,  $I$  y  $R$  como variables continuas y expresar los cambios del modelo en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) \quad (2.3)$$

Aquí, la tasa de transmisión (per capita) es  $\beta$  mientras que la tasa de recuperación es  $\gamma$  (por lo que el período infeccioso medio es  $1/\gamma$ ). Cabe señalar que la ecuación (2.3) para el número de individuos recuperados, no tiene efecto sobre la dinámica de  $S$  e  $I$  (formalizando el hecho de que los individuos eliminados no pueden afectar la transmisión), dado que  $R$  no aparece en (2.1) y (2.2).

En este modelo se puede deducir que la población es constante, pues la suma de las tres ecuaciones anteriores y el hecho de que  $N = S + I + R$  genera  $dN/dt = 0$ . La mayoría de los modelos en epidemiología se basan en dividir la población objetivo (en este caso humanos) en un pequeño número de compartimentos y cualquier otro modelo compartimental es una generalización o variante de este modelo SIR. Los individuos en cada compartimento se consideran idénticos en términos de su estado con respecto a la enfermedad en cuestión.

En epidemiología, una herramienta útil que ayuda a estimar la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población, es el número reproductivo básico ( $R_0$ ), que se define como el número esperado de casos secundarios producidos por un solo individuo infectado en una población completamente susceptible [27].

En el caso del modelo SIR el cálculo del número reproductivo básico es  $R_0 = \beta/\gamma$ , cuyo valor numérico puede dar información relevante sobre la propagación de la enfermedad, es decir:

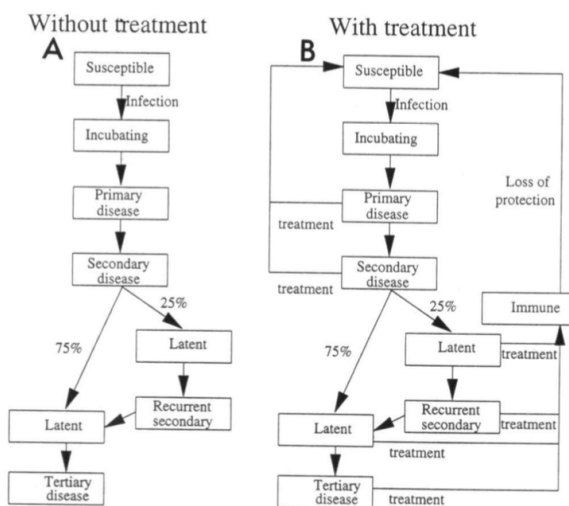
- I Si  $R_0 > 1$  la enfermedad se propaga, dado que la tasa de transmisión excede la recuperación.
- II Si  $R_0 < 1$  la infección desaparece tras un determinado período de tiempo, que dependerá de la enfermedad que se esté estudiando.

El  $R_0$  resulta ser un parámetro relevante para medir la dinámica de la enfermedad, porque del valor umbral 1 puede indicar cuándo podría ocurrir un brote. En un sentido más amplio, si el número de reproducción efectiva,  $R_e = R_0 S/N$ , es mayor que 1, se prevé que la enfermedad se siga propagando; la reproducción efectiva refleja el hecho de que, a medida que la proporción de individuos susceptibles disminuye ( $S/N$ ), la transmisión de la enfermedad se vuelve más lenta [27].

### 3 | Modelación matemática de la sífilis.

El presente estudio corresponde a una adaptación de la investigación realizada en el artículo *The Natural History of Syphilis* [52] cuyo objetivo era lograr un mayor conocimiento biológico acerca de la infección y proporcionar ideas relevantes para el diseño de políticas de control.

El estudio realizado por Garnett et al. [52] basa su desarrollo en un modelo matemático para la dinámica de transmisión de la *T. pallidum*, con una estructura de compartimentos que muestra el flujo de individuos entre los diferentes estados de la enfermedad, como se muestra en la siguiente figura 3.1:



**Figura 3.1:** Flujo de individuos entre las diferentes etapas de la enfermedad

(Fuente: *The Natural History of Syphilis* Pag 186 [52]).

En esta figura se muestran dos flujos entre etapas de la sífilis, uno sin tratamiento (A) y otro con tratamiento (B). Para ambos casos, los individuos se consideran susceptibles cuando comienzan a ser sexualmente activos, una vez adquirida la infección pasan a la fase de incubación hasta que se desarrolle o aparezca la lesión, entrando así a la infección primaria. Luego de cierto tiempo y de síntomas variados pasan a la infección secundaria. Después de desaparecidos los síntomas (espontáneamente, sin tratamiento) viene el periodo de latencia, donde en algunos casos reaparecen los síntomas, entrando nuevamente a una fase secundaria. Finalmente la infección terciaria aparece después de un largo y variable periodo de incubación, presentando numerosos riesgos.

Observando el diagrama B, se puede notar la presencia de tratamiento en cualquier estado de la enfermedad (excepto la incubación), pero con distintas consecuencias en algunos de ellos, pues el uso de tratamiento en las fases de infección primaria y secundaria generan en el individuo un paso directo hacia la fase de susceptibles, mientras que realizar el tratamiento en etapas de latencia o infección terciaria genera un nuevo estado, la inmunidad, fase que sólo perdura por un determinado periodo de tiempo, pues perdida esa cualidad, pasan nuevamente a ser individuos susceptibles.

### 3.1. Variables y Parámetros.

A continuación se describen las variables y parámetros utilizados en el artículo [52] durante su análisis:

Variable/parámetro	Símbolo	Unidad	Valor
Compartimentos			
Susceptibles	X	Número	
Incubación	E	Número	
Infección primaria	$Y_1$	Número	
Infección secundaria	$Y_2$	Número	
Latencia (remisión)	R	Número	
Relapso Secundario	$Y_3$	Número	
Latente	L	Número	
Terciario	T	Número	
Inmune	I	Número	
Tamaño de la población	N	Número	
Parámetros biológicos			
Tasa de entrada y salida de una población en riesgo	$\mu$	Per capita por año	0.05
Tasa de compañero sexual en infección primaria	$c_1$	compañeros sexuales por año	5 a 40
en infección secundaria	$c_2$	compañeros sexuales por año	5 a 40
Probabilidad de transmisión			
de infección primaria	$\beta_1$	adimensional	0.627
de infección secundaria	$\beta_2$	adimensional	0.618
Período medio de incubación	$1/\sigma_1$	Años	0.0767
Estancia promedio inf. primaria	$1/\sigma_2$	Años	0.1260
Duración media inf. secundaria	$1/\sigma_3$	Años	0.2959
Duración media remisión	$1/\rho$	Años	0.5
Duración media relapso	$1/\gamma$	Años	0.2959
Duración media latencia	$1/\sigma_4$	Años	30
Proporción de entrar en remisión	$\varphi$	Proporción	0.25

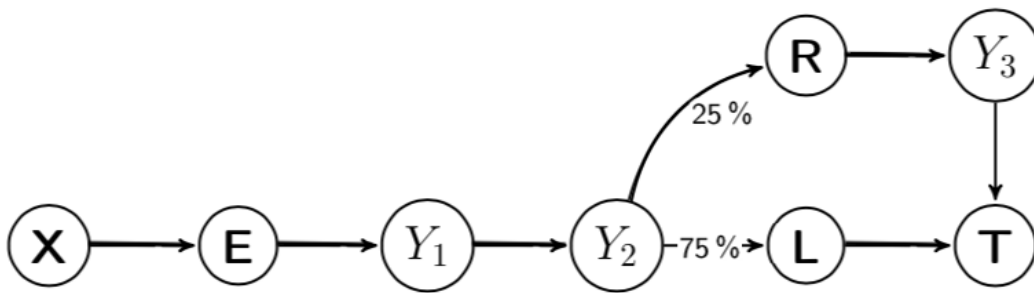
**Tabla 3.1:** Glosario de variables y parámetros utilizados en [52].

Estados de infección	Símbolo	Unidad	Valor
Primaria	$\tau_1$	Casos por año	18.25
Secundaria	$\tau_2$	Casos por año	36.5
Remisión	$\tau_3$	Casos por año	3.65
Relapso	$\tau_4$	Casos por año	36.5
Latente	$\tau_5$	Casos por año	7.3
Terciaria	$\tau_6$	Casos por año	3.65
Duración media de inmunidad	$1/\delta$	Años	5

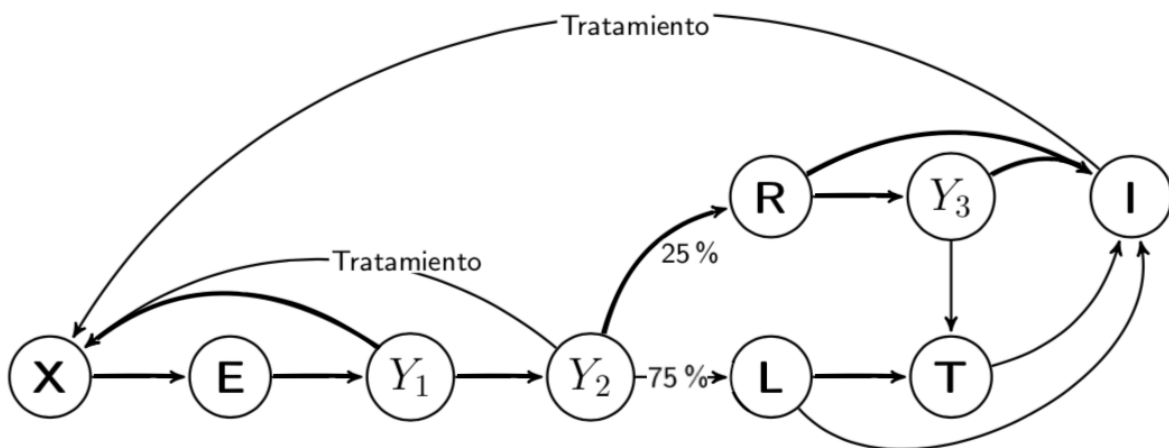
**Tabla 3.2:** Tasas de tratamiento en las diferentes etapas de la enfermedad utilizadas en [52].

### 3.2. Compartimentos.

Las siguientes figuras 3.2 y 3.3 muestran los modelos de compartimentos que resultarían del flujo de la sífilis presentado en [52] sin tratamiento y con tratamiento respectivamente.



**Figura 3.2:** Modelo de compartimento de la sífilis basado en la Figura 3.1A (son equivalentes).



**Figura 3.3:** Modelo de compartimento de la sífilis basado en la Figura 3.1B (son equivalentes).

Donde cada flecha no solo indica el paso de un estado a otro, sino que además tiene asociada una tasa de

transmisión en el caso particular de susceptibles a infección primaria, y las demás flechas representan la tasa de permanencia media (o duración media) de un individuo en cada etapa de la enfermedad.

Utilizar esta representación de compartimentos es para simplificar el modelo matemático de las enfermedades infecciosas, pues la población total es dividida entre los diferentes compartimentos. Los individuos en un mismo compartimento se supondrán con las mismas características.

### 3.3. Modelo de Garnett et al.

Los autores del estudio *The Natural History of Syphilis* [52], investigaron la dinámica de transmisión de la sífilis basándose en la historia natural de la infección en pacientes individuales con el objetivo de identificar lagunas en la comprensión de la biología de la infección y además de poder proporcionar información de relevancia para el diseño de políticas de control.

Basados en el flujo de la enfermedad de la Figura 3.1 B, en la que se incluye el compartimento de inmunidad, presentan el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para la dinámica de transmisión de la infección entre los diferentes estados de la sífilis [52]:

$$\frac{dX}{dt} = \mu N + \tau_1 Y_1 + \tau_2 Y_2 + \delta I - X(c_1 \beta_1 Y_1 / N + c_2 \beta_2 (Y_2 + Y_3) / N) - \mu X; \quad (3.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = X(c_1 \beta_1 Y_1 / N + c_2 \beta_2 (Y_2 + Y_3) / N) - (\sigma_1 + \mu) E; \quad (3.2)$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \sigma_1 E - (\mu + \sigma_2 + \tau_1) Y_1; \quad (3.3)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \sigma_2 Y_1 - (\mu + \sigma_3 + \tau_2) Y_2; \quad (3.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varphi \sigma_3 Y_2 - (\rho + \mu + \tau_3) R; \quad (3.5)$$

$$\frac{dY_3}{dt} = \rho R - (\mu + \gamma + \tau_4) Y_3; \quad (3.6)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - \varphi) \sigma_3 Y_2 + \gamma Y_3 - (\mu + \sigma_4 + \tau_5) L; \quad (3.7)$$

$$\frac{dT}{dt} = \sigma_4 L - (\mu + \tau_6) T; \quad (3.8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \tau_3 R + \tau_4 Y_3 + \tau_5 L + \tau_6 T - (\delta + \mu) I; \quad (3.9)$$

en el cual la población total  $N$  no cambia en el tiempo, lo que se demuestra fácilmente sumando todas las ecuaciones y obteniendo  $dN/dt = 0$ .

Los análisis de este estudio revelan que la bacteria que causa la sífilis tiene una probabilidad moderada a alta de transmisión durante el contacto entre parejas sexuales susceptibles e infecciosas. Por otro lado, se demuestra lo beneficioso que resulta tratar oportunamente a las personas infectadas en la etapa primaria de la infección para reducir el período efectivo durante el cual estos individuos pueden transmitir a otros. Esta forma de tratamiento es beneficioso tanto para el individuo como para la comunidad [52].

El número reproductivo básico de este modelo es [52]:

$$R_0 = \frac{c_1\beta_1}{(\mu + \tau_1 + \sigma_2)} \frac{\sigma_1}{(\mu + \sigma_1)} + \frac{c_2\beta_2}{(\mu + \tau_2 + \sigma_3)} \frac{\sigma_1}{(\mu + \sigma_1)} \frac{\sigma_2}{(\mu + \tau_1 + \sigma_2)} + \frac{c_2\beta_2}{(\mu + \tau_4 + \gamma)} \frac{\sigma_1}{(\mu + \sigma_1)} \frac{\sigma_2}{(\mu + \tau_1 + \sigma_2)} \frac{\varphi\sigma_3}{(\mu + \tau_2 + \sigma_3)} \frac{\rho}{(\mu + \tau_3 + \rho)}, \quad (3.10)$$

cuya deducción se puede obtener mediante el método de la próxima generación introducido por Diekmann en (1990) [41], donde la matriz  $F$  representa las tasas de aparición de nuevas infecciones en los diferentes compartimentos, y por otro lado la matriz  $V$  corresponde a las tasas de transferencia (entrada y salida) de individuos entre compartimentos [41]. De esta manera se tiene que:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & c_1\beta_1 & c_2\beta_2 & 0 & c_2\beta_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

$$V = \begin{pmatrix} \sigma_1 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_1 & \mu + \sigma_2 + \tau_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\sigma_2 & \mu + \sigma_3 + \tau_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\varphi\sigma_3 & \rho + \mu + \tau_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\rho & \mu + \gamma + \tau_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(1 - \varphi)\sigma_3 & 0 & -\gamma & \mu + \sigma_4 + \tau_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\sigma_4 & \mu + \tau_6 & 0 \end{pmatrix}.$$

Luego

$$R_0 = \rho(FV^{-1}), \quad (3.11)$$

donde  $\rho$ , en este caso, representa el radio espectral, que se define como:

$$\rho(A) := \max_i (|\lambda_i|), \quad (3.12)$$

con  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  son los valores propios (reales o complejos) de una matriz  $A \in \mathbf{C}^{n \times n}$ .

Finalmente, incluir el tratamiento en este modelamiento, ha alterado en gran medida la incidencia de diferentes etapas de la enfermedad, pero las implicaciones completas del tratamiento dependen de si la inmunidad está presente o no [52].

## 4 | Modelación matemática en población carcelaria.

El sistema que se presentará a continuación está basado en el modelo (3.1)-(3.9), el cual se adaptó considerando el contexto de una prisión y los datos disponibles. Este modelo permite la simulación de infección, detección y tratamiento de casos para diferentes estrategias.

Los internos son distribuidos en seis grupos o compartimentos: Susceptible (S), infección primaria ( $Y_1$ ), infección secundaria ( $Y_2$ ), latencia (L), sífilis terciaria (T) e inmunidad (I), y las transiciones entre las diferentes etapas de la enfermedad, siguen la historia natural de la sífilis explicada en 2.1. La transición de un estado de enfermedad X a la siguiente etapa ocurre a una velocidad  $\sigma_X$  donde  $\sigma_X^{-1}$  representa la duración media de esa etapa.

$$\dot{S} = Q_S(\xi\mathcal{E}) + \tau_{Y_1}(\mathcal{E})Y_1 + \phi(\mathcal{E})\tau_{Y_2}(\mathcal{E})Y_2 + \sigma_I I - \left( c_1\alpha\frac{\beta_1 Y_1}{N} + c_2\frac{\beta_2 Y_2}{N} \right) S - \mu S \quad (4.1)$$

$$\dot{Y}_1 = Q_{Y_1}(\xi\mathcal{E}) + \left( c_1\alpha\frac{\beta_1 Y_1}{N} + c_2\frac{\beta_2 Y_2}{N} \right) S - (\sigma_{Y_1} + \tau_{Y_1}(\mathcal{E}) + \mu)Y_1 \quad (4.2)$$

$$\dot{Y}_2 = Q_{Y_2}(\xi\mathcal{E}) + \sigma_{Y_1}Y_1 - (\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)Y_2 + \rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))L \quad (4.3)$$

$$\dot{L} = Q_L(\xi\mathcal{E}) + \sigma_{Y_2}Y_2 - (\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t)) + \sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)L \quad (4.4)$$

$$\dot{T} = Q_T(\xi\mathcal{E}) + \sigma_L L - (\tau_T(\mathcal{E}) + \mu)T \quad (4.5)$$

$$\dot{I} = Q_I(\xi\mathcal{E}) + (1 - \phi(\mathcal{E}))\tau_{Y_2}(\mathcal{E})Y_2 + \tau_L(\mathcal{E})L + \tau_T(\mathcal{E})T - (\sigma_I + \mu)I \quad (4.6)$$

Es importante observar, que los tratamientos dentro de la prisión, para individuos en la etapa X de la enfermedad, están representados por la tasa de tratamiento  $\tau_X$ . Estas tasas dependen de la estrategia considerada, y la etapa final del individuo tratado dependerá del compartimento en el cual se encontraba, es decir, los reclusos tratados en la etapa primaria de la enfermedad vuelven a entrar en la clase susceptible, los individuos tratados en las etapas latentes o terciarias de la enfermedad adquirieron inmunidad y los reclusos tratados en la etapa secundaria pueden volver a ingresar a la clase susceptible o pueden adquirir inmunidad.

El modelo compartimental (4.1)-(4.6), puede ser visto de manera esquemática, lo cual ayuda a entenderlo mucho mejor, adoptando el siguiente diagrama:

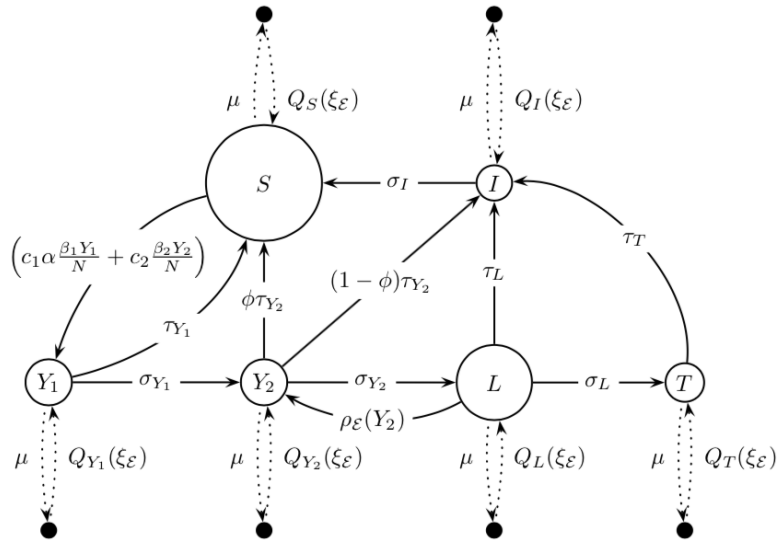


Figura 4.1: Diagrama que muestran las distintas tasas de transferencia entre un estado y otro.

El sistema dinámico presentado describe la evolución del número de individuos en cada etapa de la enfermedad, dependiendo de qué estrategia se esté aplicando. La notación para cada estrategia será  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$ .

A continuación se presentan todas las variables y parámetros utilizados en el modelamiento, los cuales se detallaran más adelante en la Sección 4.2.

Variable/Parámetro	Notación	Unidad
Individuos sanos que son susceptibles	$S$	$N^0$ de individuos
Individuos en etapa primaria	$Y_1$	$N^0$ de individuos
Individuos en etapa secundaria	$Y_2$	$N^0$ de individuos
Individuos en etapa de latencia	$L$	$N^0$ de individuos
Individuos en etapa terciaria	$T$	$N^0$ de individuos
Individuos inmunes	$I$	$N^0$ de individuos
Duración etapa primaria	$\sigma_{Y_1}$	$(\text{año})^{-1}$
Duración etapa secundaria	$\sigma_{Y_2}$	$(\text{año})^{-1}$
Duración etapa de latencia	$\sigma_L$	$(\text{año})^{-1}$
Duración etapa inmune	$\sigma_I$	$(\text{año})^{-1}$
Proporción de infecciosos en etapa primaria	$\alpha$	adimensional
Comportamiento sexual en etapa primaria	$c_1$	$(\text{año})^{-1}$
Comportamiento sexual en etapa secundaria	$c_2$	$(\text{año})^{-1}$
Probabilidad de transmisión en etapa primaria	$\beta_1$	adimensional
Probabilidad de transmisión en etapa secundaria	$\beta_2$	adimensional
Tasa de entrada y salida de la prisión	$\mu$	$(\text{año})^{-1}$
Total población penal	$N$	$N^0$ de individuos

Tabla 4.1: Variables y parámetros utilizados en el modelamiento.

Parámetro	Notación	Unidad
Tasa de tratamiento en etapa primaria	$\tau_{Y_1}(\mathcal{E})$	$(\text{año})^{-1}$
Tasa de tratamiento en etapa secundaria	$\tau_{Y_2}(\mathcal{E})$	$(\text{año})^{-1}$
Tasa de tratamiento en etapa latente	$\tau_L(\mathcal{E})$	$(\text{año})^{-1}$
Tasa de tratamiento en etapa terciaria	$\tau_T(\mathcal{E})$	$(\text{año})^{-1}$
Sensibilidad del examen en etapa primaria	$s_{Y_1}(d)$	adimensional
Sensibilidad del examen en etapa secundaria	$s_{Y_2}(d)$	adimensional
Sensibilidad del examen en etapa latente	$s_L(d)$	adimensional
Sensibilidad del examen en etapa terciaria	$s_T(d)$	adimensional
Especificidad del examen en etapa primaria	$e_{Y_1}(d)$	adimensional
Especificidad del examen en etapa secundaria	$e_{Y_2}(d)$	adimensional
Especificidad del examen en etapa latente	$e_L(d)$	adimensional
Especificidad del examen en etapa terciaria	$e_T(d)$	adimensional
Proporción de individuos tratados en etapa primaria	$\tilde{p}_{Y_1}(0)$	adimensional
Proporción de individuos tratados en etapa secundaria	$\tilde{p}_{Y_2}(0)$	adimensional
Proporción de individuos tratados en etapa latente	$\tilde{p}_L(0)$	adimensional
Proporción de individuos tratados en etapa terciaria	$\tilde{p}_T(0)$	adimensional
Proporción de enfermos en etapa primaria	$\gamma_{Y_1}$	$(\text{año})^{-1}$
Proporción de enfermos en etapa secundaria	$\gamma_{Y_2}$	$(\text{año})^{-1}$
Proporción de enfermos en etapa latente	$\gamma_L$	$(\text{año})^{-1}$
Proporción de enfermos en etapa terciaria	$\gamma_T$	$(\text{año})^{-1}$
Prevalencia en etapa primaria	$P_{Y_1}(0)$	$N^0/100$ internos
Prevalencia en etapa secundaria	$P_{Y_2}(0)$	$N^0/100$ internos
Prevalencia en etapa latente	$P_L(0)$	$N^0/100$ internos
Prevalencia en etapa terciaria	$P_T(0)$	$N^0/100$ internos
Fracción de individuos que se somete a diagnóstico	$\eta$	adimensional
Distribución entre susceptibles e inmunes desde etapa secundaria	$\phi(\mathcal{E})$	adimensional
Permanencia en etapa de remisión	$\tilde{\rho}$	$(\text{año})^{-1}$
Proporción de entrada en remisión	$p$	adimensional
Cobertura del test rápido a la entrada	$\xi_{\mathcal{E}}$	adimensional
Prevalencia	$P$	$N^0/100$ población masculina
Tasas de entrada a la prisión en etapa susceptible	$Q_S(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Tasas de entrada a la prisión en etapa primaria	$Q_{Y_1}(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Tasas de entrada a la prisión en etapa secundaria	$Q_{Y_2}(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Tasas de entrada a la prisión en etapa latente	$Q_L(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Tasas de entrada a la prisión en etapa terciaria	$Q_T(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Tasas de entrada a la prisión en etapa inmune	$Q_I(\xi_{\mathcal{E}})$	$N^0/\text{unidad de tiempo}$
Permanencia en la etapa de remisión	$\rho_{\mathcal{E}}(\tilde{Y}_2(t))$	adimensional

**Tabla 4.2:** Parámetros utilizados en el modelamiento.

Donde  $d$  representa el tipo de diagnóstico (test) utilizado y  $\mathcal{E}$  la estrategia considerada, es decir,  $d \in \{\text{VDRL, TR, FTA-Abs}\}$  y  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$ .

Para entender el modelamiento sobre la población objetivo se debe tener claro que lo que se busca en este estudio es analizar y modelar nuevos algoritmos de detección para la enfermedad Sífilis en prisiones, y que además cumplan con ser costo efectivos y sean basados en técnicas de diagnóstico rápidas.

Se definirán cuatro estrategias (o algoritmos de detección) incluyendo la situación actual, las cuales

están relacionadas con la aplicación de diferentes tests de detección, ya sea al interior de la cárcel o al momento de ingresar a ésta. Los tests a considerar se dividen en dos categorías: Test Rápido (TR) y Tests convencionales. Entre los tests convencionales está el Test no Treponémico (VDRL) y Test Treponémico (FTA-Abs). Dependiendo de la aplicación de estos tests (al interior o al ingreso) y al orden en que se realizan, se definirán las estrategias denotadas por  $\mathcal{E}$ .

## 4.1. Variables de estado.

Corresponden a las variables que representan el número de individuos en cada etapa de la enfermedad. La notación para describirlas será la siguiente:

$S$ : número de individuos sanos que son susceptibles de contraer la enfermedad;

$Y_1$ : número de individuos en etapa primaria de la enfermedad;

$Y_2$ : número de individuos en etapa secundaria de la enfermedad;

$L$ : número de individuos en etapa de latencia;

$T$ : número de individuos en etapa terciaria de la enfermedad;

$I$ : número de individuos inmunes a la enfermedad.

En este trabajo se consideran menos variables que el realizado en [52]. Particularmente el estado de incubación no presenta mucha información necesaria para caracterizarla dentro del modelo de este estudio. Por lo que se optó por fusionar esta etapa junto con la infección primaria, adaptando el modelo de tal manera que el estado de incubación es un porcentaje de aquellos individuos en el estado primario.

Por otra parte, los estados de remisión y relapso secundario corresponden a una distinción muy detallada de la enfermedad, que hace el modelo mucho más complejo. Es por eso que se simplificó y se redujeron esos estados, teniendo ahora una transición directa desde la etapa secundaria a la etapa de latencia. Sin embargo no se pierde la dinámica de [52] puesto que, como se verá más adelante, se sigue manteniendo una distinción entre las personas que entran en latencia y posteriormente vuelven a tener síntomas de infección secundaria.

## 4.2. Parámetros independientes de la estrategia.

Estos son los valores que se mantienen constantes dentro del análisis, y su valor siempre es el mismo sin importar la estrategia. Por ejemplo, una simplificación que se ha hecho, es suponer que el total de la población penal permanecerá constante en el tiempo, por lo que su valor, que en principio es la suma de todas las variables de estado mencionadas en la Sección 4.1, pasa a ser un parámetro independiente de la estrategia.

### 4.2.1. Duración de cada etapa:

Tasa que representa la permanencia media en cada etapa de la enfermedad, es decir, es la tasa con la que los individuos de una etapa pasan a la siguiente sin considerar tratamiento, cuya notación será:

$$\sigma_j, \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, I\},$$

en donde el subíndice especificará la tasa de cada etapa.

La unidad de medida de estos parámetros será [1/unidad de tiempo], que corresponde al periodo de tiempo medio que un individuo está en la etapa  $j$  de la enfermedad, producto de la evolución natural de ésta, es decir, sin ningún tratamiento. Para estimar  $\sigma_{Y_1}$ , se ha utilizado el inverso (en años) de la duración en la etapa de incubación más la etapa primaria, de acuerdo al modelo publicado en [52], dado que como se mencionó anteriormente, no se contemplará la etapa de incubación.

#### 4.2.2. Proporción de infecciosos en etapa primaria:

Proporción de individuos en etapa primaria que son contagiosos. Este parámetro surge al momento de fusionar la etapa de incubación (presente en el modelo publicado en [52]) con la etapa primaria, dado que aquellos individuos en etapa de incubación no transmiten la enfermedad.

Se denotará por  $\alpha \in [0, 1]$  a esta proporción (adimensional) y será estimada a partir de las duraciones de las etapas de incubación y primaria de acuerdo al modelo presentado en [52].

#### 4.2.3. Comportamiento sexual:

Representan el número de parejas sexuales en etapa primera ( $c_1$ ) y secundaria ( $c_2$ ) de la enfermedad, cuya unidad de medida será [1/unidad de tiempo].

#### 4.2.4. Probabilidad de transmisión:

Representan las probabilidades de contagio al tener una pareja sexual en la etapa primaria ( $\beta_1$ ) y secundaria ( $\beta_2$ ) de la enfermedad. Estos parámetros serán valores adimensionales entre 0 y 1.

#### 4.2.5. Tasa de entrada y salida de la prisión:

Representa la tasa de entrada de reclusos a la prisión, que se supondrá igual a la tasa de salida. Se denotará por  $\mu$  y su unidad de medida será [1/unidad de tiempo].

El valor de  $\mu$  se interpreta a través de su inverso  $(\mu)^{-1}$ , que corresponde al periodo de tiempo medio que un individuo permanece en la cárcel.

#### 4.2.6. Total población penal:

Corresponde al total de individuos en la población penal modelada, el que se supondrá constante al asumir que las tasas de entrada y salida son iguales. Se denotará por  $N$  y su unidad de medida será [número de individuos].

### 4.3. Optimización de parámetros:

La mayoría de los parámetros, principalmente los relacionados con la dinámica de la enfermedad y el rendimiento de los tests, se obtuvieron mediante algunos motores de búsqueda (PubMed, Cochrane, Scielo) y literatura gris, complementando con libros de texto epidemiológicos (indagación realizada por el CEPS-UDD). Con base en un trabajo previo, realizado por investigadores del mismo centro de epidemiología, que midió la prevalencia de sífilis en dos cárceles chilenas utilizando pruebas rápidas [45]. Se calibró el modelo considerando los valores disponibles para los parámetros mencionados a continuación, con el fin de obtener una prevalencia estacionaria del 3% como resultado de la Estrategia 0 (situación actual).

Para optimizar los valores de los parámetros  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\mu$  se procede de la siguiente manera:

- I Se supone que la situación actual en la prisión, representada por la condición inicial utilizada en la dinámica, está en equilibrio.
- II Para alguna elección de los parámetros mencionados, se calcula el estado estable correspondiente del sistema que describe la dinámica de la enfermedad y se compara con la condición inicial (norma cuadrática de la diferencia).
- III Se utiliza el conjunto de parámetros obtenidos desde la columna "Referencia" de la tabla 4.3 cuyo estado estacionario asociado se aproxima mejor a la condición inicial (con respecto a los criterios de la norma cuadrática). Esa es una estimación de parámetros de mínimos cuadrados, considerando los estados estables obtenidos.

Con esto se logra obtener los valores óptimos en los parámetros  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\mu$ , para que luego, en la prevalencia del escenario base (estrategia 0) sea la esperada, de un 3%.

Agrupando todos los parámetros y definiendo su valor como se indicó previamente se obtiene la tabla 4.3:

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$\sigma_{Y_1}$	4.932	(año) <sup>-1</sup>	[52]
$\sigma_{Y_2}$	3.380	(año) <sup>-1</sup>	[52]
$\sigma_L$	0.033	(año) <sup>-1</sup>	[52]
$\sigma_I$	0.2	(año) <sup>-1</sup>	[52]
$\alpha$	0.622	adimensional	[33]
$c_1$	4.0978	(año) <sup>-1</sup>	[45]*
$c_2$	4.0978	(año) <sup>-1</sup>	[45]*
$\beta_1$	0.627	adimensional	[1][17-21][30][52]*
$\beta_2$	0.605	adimensional	[1][17-21][30][52]*
$\mu$	0.48	(año) <sup>-1</sup>	[2][3]*
$N$	5000	número de individuos	[28]**

**Tabla 4.3:** Parámetros cuyo valor sigue constante en el modelo propuesto, para cualquier estrategia que se este considerando.

(\*) Parámetros optimizados que no dependen de la estrategia.

(\*\*) Estimación basada según la población del Centro de Detección Preventiva Santiago Sur en Diciembre 2016.

## 4.4. Definición de las estrategias de detección.

### 4.4.1. Estrategia 0 (situación actual):

La situación actual de prevención y control de sífilis en prisiones es mediante la aplicación de un primer test de diagnóstico no treponémico (VDRL) a un grupo de internos de manera no sistemática, generalmente ante consultas espontáneas o hallazgos ante consultas por otras condiciones. A quienes resulten positivos, se les aplicará un segundo test de validación o confirmación treponémico (FTA-Abs), siendo tratados quienes arrojen positivo en este segundo test.

### 4.4.2. Estrategia 1 (implementación de un programa de screening masivo de entrada):

A la prisión entran internos constantemente, por lo que resulta ser un foco de estudio importante en el cual hay que intervenir para disminuir la prevalencia de la sífilis. Es por eso que esta estrategia consistirá en realizar como diagnóstico un Test Rápido (TR) a un alto porcentaje de los reclusos que están ingresando a la prisión. A quienes resulten positivos, se les aplicará para la confirmación un test no treponémico, siendo tratados quienes arrojen positivo en este segundo examen. Mientras que, de manera paralela, se continuará aplicando lo estipulado en la Estrategia 0 a los reclusos que ya están en el interior de la prisión.

### 4.4.3. Estrategia 2 (implementación de un programa de screening masivo):

La siguiente estrategia consistirá en abarcar la mayor cantidad de la población para hacer un rastreo periódico de la enfermedad, es decir, se realizará como diagnóstico un Test Rápido (TR) a un alto porcentaje de internos en determinados periodos puntuales de tiempo. A quienes resulten positivos, se les aplicará como confirmación un test no treponémico, siendo tratados quienes arrojen positivo en este segundo examen. Mientras que, de manera paralela, se continuará aplicando lo estipulado en la Estrategia 0. Los periodos de aplicación a evaluar en este estudio, serán cada 1, 2, 5 y 10 años.

### 4.4.4. Estrategia 3 (situación actual, algoritmo inverso):

Conceptualmente esta estrategia es igual a la situación actual, pero con diferencias en el orden de aplicación de los test, es decir, como diagnóstico se aplicará un Test Rápido (TR) a un grupo de internos de manera no sistemática, generalmente ante consultas espontáneas o hallazgos ante consultas por otras condiciones. A quienes resulten positivos, se les aplicará como confirmación un test no treponémico (VDRL), siendo tratados quienes arrojen positivo en este segundo examen.

**Recordatorio :** Se usará la notación  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  para referirse a una determinada estrategia en particular, en las ocasiones que sea necesario hacer una distinción.

## 4.5. Parámetros dependientes de la estrategia

### 4.5.1. Tasas de tratamiento al interior de la prisión:

Corresponde a las tasas de tratamiento que se hacen a individuos en una etapa específica de la enfermedad, es decir, es la tasa de transferencia desde una etapa de la enfermedad hacia el grupo de los susceptibles o inmunes, producto de realizar un tratamiento, al interior de la cárcel.

Las etapas en la cuales se pueden realizar estos tratamientos son  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $L$  y  $T$ , por lo tanto la notación estará dada por

$$\tau_{Y_1}(\mathcal{E}), \tau_{Y_2}(\mathcal{E}), \tau_L(\mathcal{E}), \tau_T(\mathcal{E}).$$

en donde  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  hace referencia a la estrategia considerada, y la unidad de medida de este parámetro será [1/unidad de tiempo].

A fin de calcular los distintos valores de  $\tau_j(\mathcal{E})$ , se debe recordar que para tratar a alguien lo primero es hacer un test de diagnóstico  $d_1 \in \{\text{VDRL}, \text{TR}\}$  para luego, en caso de que resulte positivo, un segundo test de confirmación  $d_2 \in \{\text{FTA-Abs}\}$ , cuyo orden dependerá de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  considerada, obteniendo así las siguientes ecuaciones (ver deducción en anexo A.1.1 y A.1.2):

$$\tau_j(\mathcal{E}) = s_j(d_1)s_j(d_2)\gamma_j, \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}, \quad (4.7)$$

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = s_j(d_1)s_j(d_2)\gamma_jP_j(\mathcal{E}) + (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))(\eta - \gamma_jP_j(\mathcal{E})), \quad (4.8)$$

donde aparecen varios parámetros que no intervienen directamente en la dinámica de la enfermedad, pero sí son fundamentales para determinar el valor de otros parámetros según la estrategia que se utiliza.

- **Sensibilidad de los exámenes de detección:** Fracción que representa la sensibilidad de los exámenes utilizados, para detectar (o confirmar) infectados en una determinada etapa de la enfermedad, es decir, corresponde al número de verdaderos positivos dividido por el total de infectados a los que se les aplicó el test. Si denotamos por  $d$  al tipo de diagnóstico ( $d \in \{\text{VDRL}, \text{TR}, \text{FTA-Abs}\}$ ), a través del subíndice  $j$  se especificará la fracción correspondiente a cada etapa. Por lo tanto, se utilizará

$$s_{Y_1}(d), s_{Y_2}(d), s_L(d), s_T(d).$$

Estos valores serán adimensionales y estarán entre 0 y 1. Los valores utilizados son:

- **Especificidad de los exámenes de detección:** Fracción que representa la especificidad de los exámenes utilizados, para detectar (o confirmar) infectados en una determinada etapa de la enfermedad, es decir, corresponde al número de verdaderos negativos dividido por el total de no infectados a los que se les aplicó el test. Si denotamos por  $d$  al tipo de diagnóstico ( $d \in \{\text{VDRL}, \text{TR}, \text{FTA-Abs}\}$ ), a través del subíndice se especificará la fracción correspondiente a cada etapa. Por lo tanto, se utilizará

$$e_{Y_1}(d), e_{Y_2}(d), e_L(d), e_T(d).$$

Estos valores serán adimensionales y estarán entre 0 y 1.

Notación	$d = \text{VDRL}$	Referencia	$d = \text{TR}$	Referencia	$d = \text{FTA-Abs}$	Referencia
$s_{Y_1}(d)$	0.7074	[15][16][32][40][55]	0.8433	[8-14][23]	0.9740	[32][55]
$s_{Y_2}(d)$	0.9669	[15][16][32][40][55]	0.8433	[8-14][23]	0.9740	[32][55]
$s_L(d)$	0.9286	[15][16][32][40][55]	0.8433	[8-14][23]	0.9740	[32][55]
$s_T(d)$	0.6923	[15][16][32][40][55]	0.8433	[8-14][23]	0.9740	[32][55]

**Tabla 4.4:** Sensibilidad de los diferentes exámenes para detectar infectados en una determinada etapa de la enfermedad.

Notación	$d = \text{VDRL}$	Referencia	$d = \text{TR}$	Referencia	$d = \text{FTA-Abs}$	Referencia
$e_{Y_1}(d)$	0.8072	[15][16][32][40][55]	0.9869	[8-14][23]	0.9923	[32][55]
$e_{Y_2}(d)$	0.8072	[15][16][32][40][55]	0.9869	[8-14][23]	0.9923	[32][55]
$e_L(d)$	0.8072	[15][16][32][40][55]	0.9869	[8-14][23]	0.9923	[32][55]
$e_T(d)$	0.8072	[15][16][32][40][55]	0.9869	[8-14][23]	0.9923	[32][55]

**Tabla 4.5:** Especificidad de los diferentes exámenes para detectar no infectados en una determinada etapa de la enfermedad.

Los valores utilizados son:

- **Proporción de infectados por etapa:** corresponde a la fracción de infectados en la etapa  $j$  de la enfermedad, que es sometida a diagnóstico. Se ha supuesto que este parámetro no depende de la estrategia, sino que dice relación a qué tan sintomática (y por lo tanto susceptible de acudir a diagnóstico) es la etapa de la enfermedad en cuestión. En un principio, estos valores son desconocidos. Su notación será  $\gamma_j$  con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ .

Antes de ver la ecuación que define este parámetro, es necesario mencionar otros previamente:

- **Proporción de individuos tratados:** representa el número de individuos tratados (incluyendo a los falsos positivos) detectados en la etapa  $j$  de la enfermedad, dividido por el número total de personas en dicha etapa. Estos valores se supondrán conocidos para la estrategia  $\mathcal{E} = 0$  (situación actual en estado estacionario), en donde  $d_1 = \text{VDRL}$  y  $d_2 = \text{FTA-Abs}$ . Su notación será  $\tilde{p}_j(\mathcal{E})$  con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ .

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$\tilde{p}_{Y_1}(0)$	0.048	adimensional	[33]
$\tilde{p}_{Y_2}(0)$	0.083	adimensional	[33]
$\tilde{p}_L(0)$	0.124	adimensional	[33]
$\tilde{p}_T(0)$	0.276	adimensional	[33]

**Tabla 4.6:** Valores de  $\tilde{p}_j(\mathcal{E})$ , cuando se aplica la estrategia  $\mathcal{E} = 0$  (en estado de equilibrio).

Basados en el % de personas infectadas que reportaron tener un diagnóstico en encuestas realizadas en la prisión de Puente Alto y Arica. La distribución entre los estados se basa en la distribución promedio observada en el reporte de casos de sífilis en Chile durante el periodo 2007-2012 [33].

- **Prevalencia por etapa de la enfermedad:** corresponde a la prevalencia de la enfermedad en su etapa  $j$  al interior de la cárcel, la cual por cierto depende de la estrategia  $\mathcal{E}$  aplicada. Estos valores se supondrán conocidos para la estrategia  $\mathcal{E} = 0$  (situación actual en estado estacionario), en donde  $d_1 = \text{VDRL}$  y  $d_2 = \text{FTA-Abs}$ . Su notación será  $P_j(\mathcal{E})$  con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ .

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$P_{Y_1}(0)$	1.05	Nº/100 internos	[4][45]
$P_{Y_2}(0)$	0.61	Nº/100 internos	[4][45]
$P_L(0)$	1.32	Nº/100 internos	[4][45]
$P_T(0)$	0.02	Nº/100 internos	[4][45]

**Tabla 4.7:** Valores de  $P_j(\mathcal{E})$  considerados para la estrategia  $\mathcal{E} = 0$  (en estado de equilibrio).

Se asume una prevalencia del 3% según los resultados obtenidos en la prisión de Arica [45] y exámenes aplicados en la prisión de Puente Alto. La distribución entre los estados se basa en los resultados encontrados en España por Garriga et al. Para los propósitos del modelamiento, se asume la existencia de un caso en sífilis terciaria (en el estudio de Garriga et al. no hay casos en este estado)[4].

- **Fracción de individuos que se somete a diagnóstico al interior de la cárcel :** Corresponde a la fracción de individuos que es sometida a diagnóstico al interior de la cárcel durante un año. Es decir, si se denota por  $\eta \in [0, 1]$  a esta fracción, significará que en un año se ha enviado a diagnóstico a un número  $\eta N$  de reos. Esta fracción no variará entre una estrategia y otra. La unidad de medida es [1/unidad de tiempo].

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$\eta$	0.0049	(año) <sup>-1</sup>	[28]

**Tabla 4.8:** Fracción de individuos que se somete a diagnóstico al interior de la cárcel.

Basado en la proporción promedio de reclusos sometidos a prueba de diagnóstico de sífilis dentro del Centro de Detección Preventiva Santiago Sur en el periodo 2011-2013 (Registros administrativos de Gendarmería de Chile)[28].

Con esto, es posible determinar la proporción de enfermos por etapa, es decir, los valores de  $\gamma_j$ , que no dependen de la estrategia, de acuerdo a la ecuación (4.8), estarán dados por (ver deducción en anexo A.1.3):

$$\gamma_j = \frac{1}{P_j(\mathcal{E})} \left( \frac{\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) - \eta(1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))}{s_j(d_1)s_j(d_2) - (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))} \right) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}. \quad (4.9)$$

Utilizando los valores definidos por los parámetros anteriores se obtiene la tabla 4.9:

Notación	Valor	Unidad
$\gamma_{Y_1}$	0.0798	(año) <sup>-1</sup>
$\gamma_{Y_2}$	0.0847	(año) <sup>-1</sup>
$\gamma_L$	0.1359	(año) <sup>-1</sup>
$\gamma_T$	0.3614	(año) <sup>-1</sup>

**Tabla 4.9:** Valores de  $\gamma_j$  que representa la proporción de infectados en la etapa  $j$  que va a diagnóstico, dada la ecuación (4.9).

Con estos valores de  $\gamma_j$  se procede a calcular los  $\tau_j(\mathcal{E})$  a través de la ecuación (4.7), obteniendo los valores de la tabla 4.10:

Notación	$\mathcal{E} = 0$	$\mathcal{E} = 1$	$\mathcal{E} = 2$	$\mathcal{E} = 3$	Unidad
$\tau_{Y_1}(\mathcal{E})$	0.0549	0.0549	0.0549	0.0476	(año) <sup>-1</sup>
$\tau_{Y_2}(\mathcal{E})$	0.0798	0.0798	0.0798	0.0691	(año) <sup>-1</sup>
$\tau_L(\mathcal{E})$	0.1229	0.1229	0.1229	0.1064	(año) <sup>-1</sup>
$\tau_T(\mathcal{E})$	0.2438	0.2438	0.2438	0.2111	(año) <sup>-1</sup>

**Tabla 4.10:** Tasas de tratamiento asociadas a las estrategias 0, 1, 2 y 3, dada la ecuación (4.7).

### 4.5.2. Distribución entre susceptibles e inmunes desde la etapa secundaria:

Como se mencionó al final de la sección 4.1, se realizó una adaptación del modelo presentado en [52], en el sentido que la etapa de remisión está asociada ahora con la etapa de latencia mientras que la etapa de relapso esta asociada a la etapa secundaria, pero no se perdió la distinción que se hace al pasar cierto porcentaje de individuos a la inmunidad luego de ser tratados, y otros pasan directamente a susceptibles.

Se denominará  $\phi(\mathcal{E})$  a la fracción de enfermos que luego de ser tratados en la etapa secundaria pasan a ser susceptibles, por lo tanto  $(1 - \phi(\mathcal{E}))$  es la fracción de enfermos que adquiere la inmunidad por un periodo de tiempo. Este parámetro dependerá de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  considerada, pues dice relación a la fracción de enfermos que está en etapa secundaria ( $Y_2$ ) y que previamente ha pasado por la etapa de latencia ( $L$ ), proporción que depende de la estrategia que se esté llevando a cabo.

Se definirán ahora dos parámetros adicionales que son necesarios para obtener el valor de  $\phi(\mathcal{E})$ , duración media de remisión y proporción de entrar en remisión, estos parámetros son usados en [52] y se pueden ver en la Sección 3.1, pero ahora serán adaptados al modelo propuesto:

- **Permanencia en la etapa de remisión:** esta tasa según el modelo publicado en [52] representa la permanencia media en la etapa de remisión, mientras que en el presente modelamiento, significará la transferencia de una fracción de enfermos desde la etapa de latencia a la etapa secundaria de la enfermedad. Se denotará como  $\tilde{\rho}$  y su unidad de medida será [1/unidad de tiempo].

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$\tilde{\rho}$	2	(año) <sup>-1</sup>	[52]

**Tabla 4.11:** Tasa de permanencia media en la etapa de remisión.

- **Proporción de entrada en remisión:** corresponde a la fracción de individuos que en etapa secundaria pasan a etapa de remisión, de acuerdo al modelo publicado en [52]. Su notación será  $p \in [0, 1]$ .

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$p$	0.25	adimensional	[52]

**Tabla 4.12:** Fracción de enfermos en etapa secundaria que pasan a remisión.

Entonces, para obtener  $\phi(\mathcal{E})$  según el modelo (3.1)-(3.9) se calcula el número de individuos (al equilibrio) en etapa de relapso dividido por la suma de individuos en etapa secundaria y en relapso. Esta fracción, en el modelo propuesto, es considerada como la proporción de individuos en etapa secundaria, que ha pasado previamente por etapa de latencia (más precisamente por la etapa de remisión en el modelo (3.1)-(3.9)), utilizando la notación ya definida en el presente modelo, y suponiendo que desde el exterior de la cárcel, no ingresa ningún individuo en etapa de remisión y relapso, se obtiene la siguiente expresión (para ver deducción ir al anexo A.1.4):

$$\phi(\mathcal{E}) = \frac{(\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}{\tilde{\rho}\sigma_{Y_2} + (\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}. \quad (4.10)$$

#### 4.5.3. Tasas de entrada a la prisión en las diferentes etapas de la enfermedad:

Se define  $\mu N$  como la tasa de entrada de reclusos a la prisión (la cual se supuso igual a la de salida), pero se debe hacer cierta distinción al momento del ingreso, pues no todos los reos necesariamente entran a la etapa susceptible, pudiendo estar en alguna de las otras fases de la enfermedad.

Este parámetro dependerá entre otras cosas de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  que se esté considerando, la prevalencia que se tenga al exterior de la cárcel, la cobertura ( $\xi_{\mathcal{E}}$ ) de aplicación del TR al ingreso y de la distribución de los casos en las distintas etapas.

- **Prevalencia:** Representa el porcentaje de la población general masculina externa que entra al recinto penitenciario y que posee la enfermedad en alguna de sus etapas. En donde su notación será  $P$ .

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$P$	0.76	$N^0/100$ población masculina	[5] [31]

**Tabla 4.13:** Porcentaje de la población externa que posee la enfermedad.

Promedio ponderado de prevalencia de sífilis en población general masculina entre 20 y 49 años en Chile 2015, según la prevalencia estimada por el IHME [5] y la población estimada [31].

- **Cobertura del test rápido a la entrada:** representa la fracción de reclusos en la entrada a la cual se les aplica el test rápido. Este parámetro es adimensional y será un valor entre 0 y 1, en donde su notación será  $\xi_{\mathcal{E}}$ .

Por definición, la cobertura en las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 2, 3\}$  al no tener intervención en el ingreso toma un valor  $\xi_{\mathcal{E}} = 0$ , mientras que para la estrategia  $\mathcal{E} = 1$  el valor utilizado como supuesto es de  $\xi_{\mathcal{E}} = 0.8$ .

- **Distribución de casos en las distintas etapas:** Fracción que representa cómo se distribuye la población general que tiene la enfermedad (considerando la población exterior en estado de equilibrio), en las diferentes etapas de ésta. A través del subíndice se especificará la fracción correspondiente a cada etapa. Por lo tanto, se utilizará

$$\alpha_{Y_1}, \alpha_{Y_2}, \alpha_L, \alpha_T.$$

Estos valores serán adimensionales y estarán entre 0 y 1. La suma de todos ellos debe ser igual a uno. Los valores utilizados son:

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$\alpha_{Y_1}$	0.188	adimensional	[33]
$\alpha_{Y_2}$	0.187	adimensional	[33]
$\alpha_L$	0.609	adimensional	[33]
$\alpha_T$	0.016	adimensional	[33]

**Tabla 4.14:** Valores utilizados para las fracciones que representan las diferentes etapas de la enfermedad en la población infectada.

Basados en la distribución promedio observada en los reportes de casos de sífilis en la población general chilena durante el periodo 2007-2012 [33].

La notación que se utilizará para describir las tasas de entrada a la prisión en las diferentes etapas de la enfermedad será  $Q_j(\xi_{\mathcal{E}})$  con  $j \in \{S, Y_1, Y_2, L, T, I\}$ , y de acuerdo a la cobertura  $\xi_{\mathcal{E}}$  que se aplique del test rápido en el ingreso:

$$Q_S(\xi_{\mathcal{E}}), Q_{Y_1}(\xi_{\mathcal{E}}), Q_{Y_2}(\xi_{\mathcal{E}}), Q_L(\xi_{\mathcal{E}}), Q_T(\xi_{\mathcal{E}}), Q_I(\xi_{\mathcal{E}}),$$

cuyas unidades de medida son [número de individuos/unidad de tiempo].

Dicho esto, las diferentes expresiones de las tasas de entradas se debe a la etapa en la que fue tratado el individuo (no hay que olvidar que tratar a un individuo, implica que previamente ambos tests, de diagnóstico y confirmación, arrojaron positivo), por ejemplo, si es tratado en etapa primaria o en la fracción de enfermos  $\phi(\mathcal{E})$  de la etapa secundaria, pasa a ser susceptible. Además de la fracción de susceptibles que entran directamente del exterior. De esto se obtiene:

$$Q_S(\xi_{\mathcal{E}}) = \overbrace{(1-P)\mu N}^{\text{sanos que ingresan}} + \overbrace{\xi_{\mathcal{E}} P \mu N (\alpha_{Y_1} s_{Y_1}(d_1) s_{Y_1}(d_2) + \phi(\mathcal{E}) \alpha_{Y_2} s_{Y_2}(d_1) s_{Y_2}(d_2))}^{\text{individuos tratados en primaria y secundaria}}. \quad (4.11)$$

Por otro lado, si el interno que ingresa, es tratado en la fracción  $(1 - \phi(\mathcal{E}))$  de la etapa secundaria, en la etapa de latencia o terciaria, pasa directamente a ser inmune, junto con los que entran directamente a esta fase desde el exterior, es decir,

$$Q_I(\xi_{\mathcal{E}}) = \overbrace{\xi_{\mathcal{E}} P \mu N (1 - \phi(\mathcal{E})) \alpha_{Y_2} s_{Y_2}(d_1) s_{Y_2}(d_2)}^{\text{individuos tratados en secundaria}} + \underbrace{\xi_{\mathcal{E}} P \mu N \sum_{j \in \{L, T\}} \alpha_j s_j(d_1) s_j(d_2)}_{\text{individuos tratados en latencia y terciaria}}. \quad (4.12)$$

Finalmente, como la cobertura no es total para todos los reclusos que ingresan, estos pasarán directamente a la etapa de la enfermedad en la que se encuentren, obteniendo:

$$Q_j(\xi_{\mathcal{E}}) = \underbrace{(1 - \xi_{\mathcal{E}} s_j(d_1) s_j(d_2)) \alpha_j P \mu N}_{\text{infectados que no fueron detectados}} \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}, \quad (4.13)$$

donde  $d_1 = \text{TR}$  y  $d_2 \in \{\text{VDRL, RPR}\}$ .

#### 4.5.4. Permanencia en la etapa de remisión:

Al igual que el parámetro  $\phi(\mathcal{E})$ , definido anteriormente, se utilizó para hacer la distinción entre qué porcentaje de individuos en etapa secundaria va a susceptibles o a inmunes luego de ser tratados, también es necesario diferenciar qué proporción de reos pasa según el modelo (3.1)-(3.9) desde una etapa de remisión a una de relapso, de acuerdo al modelo propuesto, los que vuelven de la etapa de latencia a la etapa secundaria de la enfermedad.

Para ello se define la permanencia media en la etapa de remisión cuya notación será  $\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))$  (si bien esta fase de la enfermedad no se considera en el modelo propuesto, se utiliza este nombre para hacer referencia a la etapa en el modelo (3.1)-(3.9), con el fin de no perder el sentido tras la dinámica de este parámetro), que representará la tasa de transferencia desde la etapa de latencia a la etapa secundaria de la enfermedad.

En estricto rigor,  $\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))$  no es un parámetro pues como se verá más adelante dependerá de una de las variables de estado, específicamente de  $Y_2(t)$ , y como es una tasa de transferencia entre la etapa de latencia y secundaria, dependerá de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  que se esté considerando, y cuya unidad de medida será [1/unidad de tiempo].

Para calcular  $\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))$  según el modelo (3.1)-(3.9), se debe calcular el número de individuos (al equilibrio) en etapa de remisión dividido por la suma de individuos en etapa de remisión y latencia. Esto mismo, llevado al presente modelo sería la proporción de individuos en etapa de latencia que volverá a la etapa secundaria, proceso similar al que se utilizó para calcular  $\phi(\mathcal{E})$  en (4.10), sin embargo en éste caso, la expresión queda dependiendo de la cantidad de enfermos en etapa secundaria al equilibrio ( $Y_2(t)$ ). Si dicha cantidad se define como  $\phi(\mathcal{E})Y_2(t)$ , y suponemos que desde el exterior de la cárcel, no ingresa ningún individuo en etapa de remisión y relapso, el valor que se obtiene para  $\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))$  es (deducción en anexo A.1.5):

$$\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t)) = \tilde{\rho} \frac{p\sigma_{Y_2}\phi(\mathcal{E})Y_2(t)(\sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}{p\sigma_{Y_2}\phi(\mathcal{E})Y_2(t)(\sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu) + (Q_L(\xi_{\mathcal{E}}) + (1 - p\phi(\mathcal{E}))\sigma_{Y_2}Y_2(t))(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}. \quad (4.14)$$

## 4.6. Número reproductivo básico.

Exceptuando un caso muy particular, el número reproductivo básico  $R_0$  en este modelo no se puede calcular directamente dada a la dinámica especial que se presenta en la cárcel, pues el procedimiento de la matriz de la próxima generación necesita como supuesto un equilibrio libre de enfermedad (definido por  $p^* = (S^*, 0, 0, 0, 0, 0)$ ) y que el hiperplano libre de enfermedad (definido por  $\mathcal{S} = \{(S, I, Y_1, Y_2, L, T) : Y_1 = Y_2 = L = T = 0\}$ ) sea invariante (lo que implica que dada una condición inicial en  $\mathcal{S}$ , su solución estará contenida en  $\mathcal{S}$  para todo  $t \in \mathbb{R}$ ). Se ilustrarán dos casos con los cuales se busca abarcar diferentes escenarios. En el primero, se asumirán condiciones bajo las cuales se satisfacen las hipótesis técnicas antes mencionadas, con lo cual sí es posible calcular el  $R_0$ . En el segundo caso, se relajan las hipótesis anteriores, el modelo ya no posee un equilibrio libre de enfermedad y el hiperplano libre de enfermedad deja de ser invariante. Por lo tanto, ya no es posible ocupar el procedimiento de la matriz de la próxima generación. Sin embargo, se propone una manera alternativa de cuantificar el efecto que produce la aparición de un paciente cero en un escenario inicial libre de enfermedad, en el mismo espíritu del número reproductivo básico.

El sistema (4.1)-(4.6) se puede reescribir en forma equivalente

$$\vec{X} \begin{cases} \dot{x} = f(x, y) \\ \dot{y} = g(x, y) \end{cases},$$

donde  $x = (S, I)$  e  $y = (Y_1, Y_2, L, T)$ , es decir, se agrupan las variables de estado en no-infectados e infectados.

Caso I) Dado un equilibrio libre de enfermedad y suponiendo todas las tasas de entrada igual a 0 excepto en el estado susceptible (i.e.,  $Q_{Y_1}(\xi_\mathcal{E}) = Q_{Y_2}(\xi_\mathcal{E}) = Q_L(\xi_\mathcal{E}) = Q_T(\xi_\mathcal{E}) = 0$ ), entonces se asegura que el hiperplano libre de enfermedad es invariante (como se comprueba más abajo en (4.15)).

Sea  $p^* = (S^*, 0, 0, 0, 0, 0) = (Q_S(\xi_\mathcal{E})/\mu, 0, 0, 0, 0, 0)$  un equilibrio libre de enfermedad y  $\mathcal{S} = \{(S, I, Y_1, Y_2, L, T) : Y_1 = Y_2 = L = T = 0\}$  el conjunto de puntos libre de enfermedad (susceptibles e inmunes).

Luego, se calcula el producto punto entre  $\vec{X}$  y el vector normal unitario a  $\mathcal{S}$ , es decir,  $\hat{n} = (0, 0, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2)$ , evaluado en  $p \in \mathcal{S}$ .

Entonces,

$$\begin{aligned} \vec{X} \cdot \hat{n}|_p &= (f(x, y)_1, f(x, y)_2, g(x, y)_1, g(x, y)_2, g(x, y)_3, g(x, y)_4) \cdot (0, 0, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2)|_p \\ &= \frac{1}{2}(g(x, y)_1 + g(x, y)_2 + g(x, y)_3 + g(x, y)_4)|_p \\ &= \frac{1}{2}(Q_{Y_1}(\xi_\mathcal{E}) + Q_{Y_2}(\xi_\mathcal{E}) + Q_L(\xi_\mathcal{E}) + Q_T(\xi_\mathcal{E})) = 0 \end{aligned} \tag{4.15}$$

esto asegura que  $\mathcal{S}$  es invariante, es decir, al considerar una condición inicial en  $\mathcal{S}$ , su solución estará contenida en  $\mathcal{S}$  para todo  $t \in \mathbb{R}$ .

Ahora sí es posible utilizar el procedimiento de la matriz de la próxima generación y obtener un  $R_0$ . El cálculo se supondrá en un instante  $t = 0$ , por ende las estrategias 0, 1 y 2 tendrán igual valor de  $R_0$ , al tener los mismos exámenes de detección y confirmación al interior del recinto. La estrategia 3 en cambio, considera un algoritmo inverso de la situación actual, teniendo otros tests

para detección y confirmación al interior del recinto. Dicho esto, se procede a calcular el  $R_0$  para todas las estrategias y su notación será  $R_0(\mathcal{E})$  con  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$ .

La deducción de las matrices para el cálculo, es análoga a las vistas en la sección 3.3, pues presentan dinámicas similares. Como se mencionó antes, la matriz  $F$  representa las tasas de aparición de nuevas infecciones en el compartimento  $Y_1$ , dado el contacto con individuos en los compartimentos  $Y_1$  e  $Y_2$ . Por otro lado, la matriz  $V$  contiene todas las tasas de entrada y salida entre los diferentes compartimentos. Notar que el tamaño de estas matrices viene dado por la cantidad de compartimentos infectados.

Para el modelo (4.1)-(4.6) se obtienen las siguientes matrices:

$$F = \begin{pmatrix} \alpha c_1 \beta_1 & c_2 \beta_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

$$V = \begin{pmatrix} \sigma_{Y_1} + \tau_{Y_1}(\mathcal{E}) + \mu & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_{Y_1} & \sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu & 0 & 0 \\ 0 & -\sigma_{Y_2} & \sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma_L & \tau_T(\mathcal{E}) + \mu \end{pmatrix}.$$

El número reproductivo básico queda de la forma:

$$R_0 = \frac{\alpha c_1 \beta_1}{(\sigma_{Y_1} + \tau_{Y_1}(\mathcal{E}) + \mu)} + \frac{c_2 \beta_2}{(\sigma_{Y_1} + \tau_{Y_1}(\mathcal{E}) + \mu)} \frac{\sigma_{Y_1}}{(\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)}. \quad (4.16)$$

Al sustituir por los valores de los parámetros en las secciones 4.2 y 4.5, se obtiene el valor de  $R_0$  para las estrategias mencionadas anteriormente:

$R_0(\mathcal{E})$	Valor
$R_0(0)$	0.860
$R_0(1)$	0.860
$R_0(2)$	0.860
$R_0(3)$	0.863

**Tabla 4.15:** Valores de  $R_0$  para las distintas estrategias.

El valor de  $R_0$  da indicios razonables, pues al no ser mayor a 1, no se producirá un brote. Cabe recordar que estos resultados aparecen bajo el supuesto de que todos los nuevos individuos que ingresan son susceptibles.

Caso II) Suponiendo que algún  $Q_j(\xi_{\mathcal{E}}) \neq 0$  con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ , entonces no hay equilibrio libre de enfermedad, y  $\mathcal{S}$  no es invariante. Esto último se comprueba pues el producto punto en la expresión (4.15) ya no es cero. Se asumirá que solamente uno de los  $Q_j(\xi_{\mathcal{E}}) \neq 0$  y los demás siguen siendo cero para dar cuenta del efecto tras la aparición de un individuo infeccioso en el estado  $j$ .

Al no poder utilizar en este caso el procedimiento de la matriz de la próxima generación, se analizará el efecto que produce la aparición de un paciente cero en alguna de las etapas de la enfermedad. Para efectos ilustrativos, el siguiente desarrollo supondrá que dicha aparición es en la

etapa terciaria (siendo análogo para las demás etapas), es decir, se supone  $Q_T(\xi_{\mathcal{E}}) \neq 0$ . Suponiendo entonces que el estado inicial del sistema es  $p_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, T_0) = (N - 1, 0, 0, 0, 0, 1)$ .

A continuación, se observará cómo se comporta la solución que pasa por  $p_0$  mediante la expresión (4.15) evaluada en  $p_0$ . Esta cantidad representa la magnitud de la componente de la solución en la dirección ortogonal a  $\mathcal{S}$ , es decir, en la dirección de mayor crecimiento de la propagación de la enfermedad. Si el signo es positivo, la enfermedad se propaga, mientras que si es negativo, la enfermedad decae, pues la solución tiende a alejarse o acercarse del hiperplano libre de enfermedad respectivamente.

Dado el estado inicial ( $t = 0$ ) en  $p_0$ , la expresión (4.15) queda de la forma:

$$\vec{X} \cdot \hat{n}|_{p_0} = \frac{1}{2} (Q_T(\xi_{\mathcal{E}}) - (\tau_T(\mathcal{E}) + \mu)T_0), \quad (4.17)$$

obteniendo una expresión que depende de la estrategia considerada.

Entonces evaluando (4.17) con los valores obtenidos de la expresión (4.13) y las tablas 4.10 y 4.3 para  $\mathcal{E} = 0$ ,

$$\vec{X} \cdot \hat{n}|_{p_0} = -0,216, \quad (4.18)$$

indicando debido al signo negativo, que la solución que pasa por el punto  $p_0$  tiende a acercarse al hiperplano libre de enfermedad.

Dado que se conoce este decaimiento de la enfermedad, sería relevante calcular una medida relativa de la tasa de cambio de la solución en  $p_0$ , para ver a qué velocidad lo hace. Esta tasa relativa se puede obtener e interpretar mediante la siguiente proporción:

$$v(p_0) = \frac{\vec{X} \cdot \hat{n}}{\|\vec{X}\|}|_{p_0}. \quad (4.19)$$

Si  $\vec{X}$  y  $\hat{n}$  son vectores paralelos en el mismo sentido, entonces  $v(p_0) = 1$ . Así, la solución está evolucionando en dirección del crecimiento de la enfermedad a la mayor tasa posible. En cambio, si  $\vec{X}$  y  $\hat{n}$  son vectores paralelos en sentido opuesto, entonces  $v(p_0) = -1$ . Así, la solución está evolucionando en dirección del decaimiento de la enfermedad a la mayor tasa posible. Por lo tanto, esta velocidad tendrá valores entre  $[-1, 1]$ , siendo los valores extremos,  $-1$  y  $1$ , las máximas tasas relativas posibles de decaimiento y propagación respectivamente. Esta proporción mantiene el signo que se había obtenido en (4.18), pues la norma de  $\vec{X}$  siempre es positiva, de tal manera que si  $v(p_0) < 0$ , la enfermedad decae, mientras que si  $v(p_0) > 0$ , la enfermedad se propaga. En general, mientras más pequeño es  $|v(p_0)|$ , más lenta es la propagación o decaimiento inicial de la enfermedad en  $p_0$ . En el caso  $v(p_0) = 0$ , la solución no se propaga ni decae.

Notar que, al igual que el número básico de reproducción  $R_0$ , estas estimaciones son locales en el punto inicial  $p_0$  y para la evolución inicial de la solución, i.e., para  $0 < t \ll 1$ . Es decir, no da información sobre el comportamiento asintótico (a largo plazo) del sistema.

Retomando la ecuación (4.18), y calculando  $v(p_0)$  con la fórmula (4.19), se tiene:

$$v(p_0) = -0,0512, \quad (4.20)$$

por lo tanto, si aparece un paciente cero en etapa terciaria en un escenario inicialmente solo con individuos susceptibles y adoptando la estrategia 0, la enfermedad tiende a decaer, pero a una velocidad relativa bastante lenta.

Finalmente, dicha perturbación  $p_0$  fue calculada suponiendo la aparición de un paciente cero  $T_0$ , representando la etapa terciaria, y en la estrategia actual ( $\mathcal{E} = 0$ ), pero esta perturbación podría ser en cualquier etapa y para cualquier estrategia, por lo que la siguiente tabla 4.16 representa el valor  $v(p_0)$  para todas las combinaciones.

Etapa	$p_0$	$v(p_0)$			
		$\mathcal{E} = 0$	$\mathcal{E} = 1$	$\mathcal{E} = 2$	$\mathcal{E} = 3$
$Y_1$	$(N - 1, 0, 1, 0, 0, 0)$	0,113	0,086	0,113	0,113
$Y_2$	$(N - 1, 0, 0, 1, 0, 0)$	0,130	0,089	0,129	0,130
$L$	$(N - 1, 0, 0, 0, 1, 0)$	0,255	0,121	0,255	0,255
$T$	$(N - 1, 0, 0, 0, 0, 1)$	-0,051	-0,075	-0,051	-0,047

**Tabla 4.16:** Velocidad de propagación o decaimiento ( $v(p_0)$ ) dada una perturbación ( $p_0$ ) para las diferentes etapas de la enfermedad.

Se puede inferir de la tabla 4.16 que la enfermedad siempre se propaga cuando aparece un paciente cero, excepto si es en la etapa terciaria, donde el decaimiento se produce lentamente. La mayor velocidad relativa de propagación es para el estado de latencia en la estrategias 0, 2 y 3, mientras que la menor velocidad relativa de propagación es para los estados  $Y_1$  e  $Y_2$  en la estrategia 1.

## 4.7. Dinámica de la sífilis en prisión

A continuación se explicará cómo se comportan las soluciones del modelo propuesto (4.1)-(4.6), según la estrategia considerada:

### 4.7.1. Dinámica para la Estrategia 0

Esta estrategia se basa en lo que se hace actualmente (ver Sección 4.4.1), usando un examen de diagnóstico, comúnmente VDRL, y como confirmación para los que arrojen positivo el test FTA-Abs, los cuales se considerarán para realizar este estudio.

Esta estrategia no considera cobertura ( $\xi_{\mathcal{E}}$ ) al ingreso del recinto, por lo que si se observan las tasas de entrada a la prisión en las diferentes etapas de la enfermedad ( $Q_j(\xi_{\mathcal{E}})$ ) (ver Sección 4.5.3), la expresión para  $Q_S(\xi_{\mathcal{E}})$  se reduce solo a los sanos que ingresan ( $(1 - P)\mu N$ ), mientras que para  $Q_j(\xi_{\mathcal{E}})$  sería  $\alpha_j P \mu N$  con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, I\}$

Las tasas de tratamiento al interior de la prisión ( $\tau_j(\mathcal{E})$ ) también dependen de la estrategia, por lo que si se observa la tabla 4.10 se deben utilizar los valores asociados a  $\mathcal{E} = 0$ , con lo cual queda definido  $\phi(\mathcal{E})$  según la ecuación (4.10), y con esto también  $\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t))$  que requería estos parámetros anteriores de acuerdo a la ecuación (4.14).

Finalmente, con las siguientes condiciones iniciales, el modelo queda totalmente definido, y para realizar las posteriores comparaciones entre las diferentes estrategias, se utilizará como punto de referencia la estrategia  $\mathcal{E} = 0$ .

Notación	Valor	Referencia
$S(0)$	4850	[4]
$Y_1(0)$	53	[4]
$Y_2(0)$	30	[4]
$L(0)$	66	[4]
$T(0)$	1	[4]
$I(0)$	0	[4]

**Tabla 4.17:** Valores para las condiciones iniciales que utilizará el modelo.

La distribución entre los estados se basa en los resultados encontrados en España por Garriga et al. Para los propósitos del modelamiento, se asume la existencia de un caso en sífilis terciaria (en el estudio de Garriga et al. no hay casos en este estado) [4].

Esta tabla representa el número de individuos en cada etapa de la enfermedad, al inicio del estudio y será a partir de estos valores que el número de individuos en cada etapa evolucionará en el tiempo.

#### 4.7.2. Dinámica para la Estrategia 1

Como se dijo en la Sección 4.4.2, esta estrategia consiste en un screening masivo de entrada, o dicho en otras palabras, detectar o identificar de manera inmediata a los individuos que ingresan y que padecen la enfermedad, para luego ser tratados. Esto se llevará a cabo con el uso del Test Rápido (TR) como diagnóstico para el ingreso y como confirmación se utilizará VDRL, mientras que para los reos que permanezcan al interior se utilizara la estrategia  $\mathcal{E} = 0$  como se describe en la Sección 4.7.1 de forma simultánea.

La cobertura que se utilizará es de  $\xi_1 = 0.8$ , lo cual influye en las tasas de entrada a la prisión en las diferentes etapas de la enfermedad ( $Q_j(\xi_{\mathcal{E}})$ ) (ver Sección 4.5.3), cuya expresión depende de  $\phi(\mathcal{E})$ , el cual queda definido utilizando los valores para las tasas de tratamiento al interior de la prisión ( $\tau_j(\mathcal{E})$ ) asociados a  $\mathcal{E} = 1$  en la tabla 4.10. El resto es similar a la dinámica de la estrategia  $\mathcal{E} = 0$ .

#### 4.7.3. Dinámica para la Estrategia 2

Esta estrategia consiste en realizar un screening masivo a una cantidad de internos en determinados instantes de tiempo. Para ello se representará por  $\xi'_2$  la cobertura de este diagnóstico, y tomará un valor  $\xi'_2 \in [0, 1]$ . Cabe señalar que este parámetro es diferente del presentado anteriormente como  $\xi_{\mathcal{E}}$ , pues este último se definió para el screening de entrada y en cuyo caso para la estrategia  $\mathcal{E} = 2$  toma valor  $\xi_{\mathcal{E}} = 0$ .

Los exámenes que se estudiarán para el screening masivo serán TR como diagnóstico y para los que resulten positivo VDRL como confirmación, mientras que paralelamente la estrategia 0 se sigue realizando.

Los instantes de tiempo en los que se realizará el screening masivo serán  $t_i \in [t_0, T]$ , con  $i = 1, 2, \dots, f$  en donde  $f$  representa la cantidad de diagnósticos masivos y  $[t_0, T]$  el intervalo de tiempo de todo el estudio. Estos instante de tiempo serán equi-espaciados y se definirán por  $t_i = t_0 + i\Delta t$  para  $i = 1, 2, \dots, f$  donde  $\Delta t$  es el tiempo transcurrido entre un diagnóstico masivo y el siguiente. Además se debe cumplir que  $t_0 + f\Delta t \leq T$ . Más adelante se estudiarán distintos valores para  $\Delta t$ , lo que implica distintos valores para  $f$ .

En el instante  $t_0$  la distribución de reclusos está dada por las condiciones iniciales de la tabla 4.17, y transcurrido un tiempo  $\Delta t$  se realizará el primer diagnóstico masivo  $t_1$ . En este momento es necesario hacer una distinción entre la cantidad de internos justo antes y después de  $t_1$ , pues dado el diagnóstico masivo se modificará la cantidad de infectados en cada etapa de la enfermedad. Dicho en otras palabras, si denotamos  $X_j(t_i)$  alguna de las variables de estado en el instante  $t_i$ , y a  $X_j(t_i^+)$  el valor justo después del screening masivo y posteriores tratamientos, la dinámica partiría con las condiciones iniciales indicadas en la tabla 4.17, la cual evolucionaría según el modelo propuesto (4.1)-(4.6), llegado el instante  $t_1$  el modelo arroja el valor de  $X_j(t_1)$  con el cual se calcula  $X_j(t_1^+)$  y este pasará a ser el nuevo valor de las condiciones iniciales para el modelo hasta que llegue  $t_2$ , en donde, de manera similar el modelo arroja el valor de  $X_j(t_2)$  con el cual se calcula  $X_j(t_2^+)$  para pasar a ser las nuevas condiciones iniciales, y así sucesivamente una cantidad  $f$  de veces.

Ahora, para determinar los valores de  $X_j(t_i^+)$ , se utilizan expresiones similares a las vistas en la Sección 4.5.3, obteniendo:

Para la etapa de Susceptibles:

$$S(t_i^+) = \underbrace{\widehat{S}(t_i)}_{\text{Susceptibles que habían}} + \underbrace{\xi_2'(s_{Y_1}(d_1)s_{Y_1}(d_2)Y_1(t_i) + \phi(\mathcal{E})s_{Y_2}(d_1)s_{Y_2}(d_2)Y_2(t_i))}_{\text{individuos tratados en primaria y secundaria}}. \quad (4.21)$$

Para la etapa de Inmunidad:

$$I(t_i^+) = \underbrace{\widehat{I}(t_i)}_{\text{Inmunes que habían}} + \underbrace{\xi_2'(1 - \phi(\mathcal{E}))s_{Y_2}(d_1)s_{Y_2}(d_2)Y_2(t_i)}_{\text{individuos tratados en secundaria}} + \underbrace{\xi_2' \sum_{j \in \{L, T\}} s_j(d_1)s_j(d_2)X_j(t_i)}_{\text{individuos tratados en latencia y terciaria}}. \quad (4.22)$$

Otras etapas:

$$X_j(t_i^+) = \underbrace{(1 - \xi_2' s_j(d_1)s_j(d_2))X_j(t_i)}_{\text{infectados que no fueron detectados}} \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}, \quad (4.23)$$

donde  $d_1 = \text{TR}$  y  $d_2 = \text{VDRL}$  y para este estudio, la cobertura del screening masivo tendrá un valor de  $\xi_2' = 0.8$  (CEPS-UDD).

#### 4.7.4. Dinámica para la Estrategia 3

Esta dinámica es similar a lo que se hace actualmente (Estrategia 0), pero se reemplaza el orden de aplicación de los tests, pues se intenta probar un algoritmo inverso de la situación actual. Para este caso se utilizará como diagnóstico el TR y como confirmación para los positivos el VDRL. Acá tampoco hay screening a la entrada, por lo que la cobertura al ingreso es cero. Las condiciones iniciales y los parámetros son los mismos que la dinámica en la estrategia 0.

## 5 | Modelamiento de Costos.

En este capítulo se presentará el modelamiento de costos asociados a cada estrategia definida en la Sección 4.4, y en cuyo caso se pueden distinguir dos grandes grupos:

- I Costos relacionados con la detección de la enfermedad.
- II Costos relacionados con los tratamientos correspondientes.

En cada una de las estrategias consideradas, se está suponiendo que hay una detección y tratamiento de individuos en las distintas etapas de la enfermedad ( $Y_1, Y_2, L, T$ ), lo cual no excluye la posibilidad de que aparezcan falsos positivos o falsos negativos, debido a la sensibilidad y especificidad de los tests utilizados respectivamente, en cuyo caso, si el individuo resulta positivo en el segundo test (confirmación) también será incluido en los costos de tratamiento.

Primero se definirán los costos de las estrategias estructuralmente equivalentes,  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$ , que se diferencian únicamente en que la Estrategia 1 tiene adicionalmente los diagnósticos y tratamientos de los internos que están entrando a la prisión, para luego modelar los costos referentes a la Estrategia 2, considerando los diagnósticos masivos en los determinados instantes de tiempo.

A continuación se presentan los costos asociados a los diferentes tests utilizados para la detección y posteriormente los valores para los tratamientos en las etapas de prevalencia de la enfermedad.

### 5.1. Costos unitario de los diagnósticos o exámenes:

Son los costos asociados al realizar el examen diagnóstico  $d \in \{\text{VDRL}, \text{TR}, \text{FTA-Abs}\}$  a un individuo. La notación utilizada será  $C_D(d)$  y sus valores son:

Tipo de test	$C_D(d)$	Unidad	Referencia
$d = \text{VDRL}$	7.206	\$	[22]*
$d = \text{TR}$	1.935	\$	[22]**
$d = \text{FTA-Abs}$	8.646	\$	[22]*

**Tabla 5.1:** Costos unitarios de realizar cada examen en algún individuo.

(\*) Incluye los costos para la recolección de muestras y consulta médica.

(\*\*) Incluye los costos para la recolección de muestras.

Nota: ambos costos (diagnóstico y tratamiento) se estimaron en base a varias fases y para su valorización final se utilizó el arancel de [22].

## 5.2. Costos de tratamiento:

Son los costos asociados al tratamiento de un individuo que se ha detectado en la etapa  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$  de la enfermedad. La notación utilizada será  $C_{T_j}$  y sus valores son:

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$C_{T_{Y_1}}$	36.132	\$	[6][7][22][32][48]
$C_{T_{Y_2}}$	48.628	\$	[6][7][22][32][48]
$C_{T_L}$	56.058	\$	[6][7][22][32][48]
$C_{T_T}$	64.604	\$	[6][7][22][32][48]

**Tabla 5.2:** Valores unitarios asociados al tratamiento de individuos en distintas etapas de la enfermedad. El costo del tratamiento según el protocolo, el costo esperado para el nuevo tratamiento y el tratamiento de la neurosífilis y los controles posteriores al tratamiento se incluyen para todas las etapas. Para la sífilis latente, se pondera el tratamiento asociado con la sífilis latente temprana y tardía.

## 5.3. Tipos de costos.

Para realizar un modelamiento de costos más claro, se dividirá la población penal entre los internos que están dentro y los que están ingresando al recinto, de tal forma que en ambos grupos, se realizan tests de diagnóstico ( $d_1$  y  $d_2$ ) y posteriores tratamientos de ser necesario como ya se ha explicado anteriormente. De esta forma, se puede ver que independiente de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$ , el examen  $d_1$  resulta ser el más utilizado, ya sea por un grupo al interior que quiere ser examinado o por los reclusos que ingresan, tras lo cual el grupo en observación se reduce sólo a los positivos, para ser enviados al test  $d_2$  de confirmación, en donde finalmente quedan sólo los positivos que serán tratados según la etapa en la cual fueron diagnosticados.

La notación para señalar las distintas variables de estado, que se usarán en los diferentes costos, será similar a la que se viene utilizando, con el hecho de que en este caso se denotarán por  $X_j^{\mathcal{E}}$ , donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$  señala la etapa y  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$  hace referencia a la estrategia en cuestión.

Todos los costos serán calculados para un horizonte de tiempo en años  $[t_0, T]$ , donde  $t_0$  es el año inicial de estudio (se supondrá como año 0), mientras que  $T$  es el año final. De esta manera, como estamos trabajando con valores de costo a futuro, es necesario utilizar un factor de descuento.

- **Factor de descuento:** Corresponde al valor que se utilizará para traer a valor presente distintas cantidades, como costos y resultados en salud, con la notación  $r$ . De acuerdo a los lineamientos de los análisis de costo-efectividad en Chile [34] se empleará:

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$r$	0.03	adimensional	[34]

**Tabla 5.3:** Valor utilizado para el factor de descuento.

El uso de este factor de descuento para un tiempo  $t \geq t_0$  es de la forma  $1/(1+r)^{(t-t_0)}$  y cuya notación,

para hacer más simple las expresiones será:

$$R := \frac{1}{1+r} \quad (5.1)$$

por lo que el factor de descuento adopta la forma  $R^{(t-t_0)}$ .

### 5.3.1. Costos de detección y tratamiento al interior de la prisión.

La siguiente expresión representa los costos de diagnóstico al interior de la prisión, los cuales para las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 1\}$  son idénticos pues cuando se utiliza la Estrategia 1, al interior se sigue paralelamente con la Estrategia 0, y no interfieren entre ellas, mientras que para la Estrategia 3, la expresión es la misma, pero su valor será distinto por ser el algoritmo inverso y usar otros exámenes de diagnóstico y confirmación.

La expresión para los costos de detección al interior que depende de la estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$  estará dada por:

$$\begin{aligned} C_{D_{\text{inter}}}(\mathcal{E}) := & C_D(d_1) \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \overbrace{\eta N}^{\text{enviados a diagnóstico } d_1} dt \\ & + C_D(d_2) \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \left( \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \underbrace{s_j(d_1) \gamma_j X_j^\mathcal{E}(t)}_{\text{verdaderos positivos de } d_1} + \underbrace{(1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j^\mathcal{E}(t))}_{\text{falsos positivos de } d_1} \right) dt, \end{aligned} \quad (5.2)$$

en donde la primera integral se puede simplificar, pues el factor de descuento es el único que depende de  $t$ . De esta forma obtenemos que:

$$\begin{aligned} C_{D_{\text{inter}}}(\mathcal{E}) := & C_D(d_1) \frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R} \overbrace{\eta N}^{\text{enviados a diagnóstico } d_1} \\ & + C_D(d_2) \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \left( \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \underbrace{s_j(d_1) \gamma_j X_j^\mathcal{E}(t)}_{\text{verdaderos positivos de } d_1} + \underbrace{(1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j^\mathcal{E}(t))}_{\text{falsos positivos de } d_1} \right) dt. \end{aligned} \quad (5.3)$$

El siguiente paso es el tratamiento de los individuos positivos, ya sean los falsos o verdaderos positivos del examen  $d_2$ , cuya expresión es equivalente para todas las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$ , pero como se verá a continuación, dependen de la tasa de tratamiento  $\tau_j(\mathcal{E})$  descritos en la Sección 4.5.1 en las diferentes etapas de la enfermedad, y cuyos valores son distintos para cada estrategia considerada (ver tabla de

valores 4.10).

$$\begin{aligned}
C_{T_{\text{inter}}}(\mathcal{E}) := & \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} C_{T_j} \left( \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \overbrace{\tau_j(\mathcal{E}) X_j^\mathcal{E}(t)}^{\text{verdaderos positivos}} dt \right. \\
& \left. + \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \underbrace{(1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))(\eta N - \gamma_j X_j^\mathcal{E}(t))}_{\text{falsos positivos}} dt \right). \tag{5.4}
\end{aligned}$$

### 5.3.2. Costos de detección y tratamiento en el ingreso a la cárcel.

La siguiente expresión representa los costos de diagnóstico en la entrada de la prisión, los cuales para las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 3\}$  son 0, pues por definición no cuentan con esta dinámica. Por otro lado, en la Estrategia 1, este costo sí resulta ser importante y dependerá en gran medida de la cobertura  $\xi_\mathcal{E}$  utilizada en el test de diagnóstico TR.

La expresión para los costos de detección en la entrada, que se utilizará en la estrategia  $\mathcal{E} = 1$ , estará dada por:

$$\begin{aligned}
C_{D_{\text{entrada}}}(\mathcal{E}) := & C_D(d_1) \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \overbrace{\xi_\mathcal{E} \mu N}^{\text{enviados al test rápido}} dt \\
& + C_D(d_2) \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \left( \underbrace{s_j(d_1) \xi_\mathcal{E} P \alpha_j \mu N}_{\text{verdaderos positivos del TR}} + \underbrace{(1 - e(d_1))(1 - P \alpha_j) \xi_\mathcal{E} \mu N}_{\text{falsos positivos del TR}} \right) dt, \tag{5.5}
\end{aligned}$$

en donde esta expresión se puede simplificar, pues el factor de descuento en ambas expresiones, es el único que depende de  $t$ . De esta forma obtenemos que:

$$\begin{aligned}
C_{D_{\text{entrada}}}(\mathcal{E}) := & C_D(d_1) \frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R} \overbrace{\xi_\mathcal{E} \mu N}^{\text{enviados al test rápido}} \\
& + C_D(d_2) \frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \left( \underbrace{s_j(d_1) \xi_\mathcal{E} P \alpha_j \mu N}_{\text{verdaderos positivos del TR}} + \underbrace{(1 - e(d_1))(1 - P \alpha_j) \xi_\mathcal{E} \mu N}_{\text{falsos positivos del TR}} \right). \tag{5.6}
\end{aligned}$$

Finalmente, los costos del tratamiento de los individuos positivos, ya sean los falsos o verdaderos

positivos del examen  $d_2$ , encontrados al ingreso de la prisión estarán dados por:

$$C_{T_{\text{entrada}}} := \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} C_{T_j} \left( \underbrace{\xi_{\mathcal{E}} \mu N P \alpha_j s_j(d_1) s_j(d_2)}_{\text{verdaderos positivos}} + \underbrace{(1 - e(d_1))(1 - e(d_2))(1 - P \alpha_j) \xi_{\mathcal{E}} \mu N}_{\text{falsos positivos}} \right) dt, \quad (5.7)$$

que como ya se sabe, se puede simplificar como:

$$C_{T_{\text{entrada}}} := \frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} C_{T_j} \left( \underbrace{\xi_{\mathcal{E}} \mu N P \alpha_j s_j(d_1) s_j(d_2)}_{\text{verdaderos positivos}} + \underbrace{(1 - e(d_1))(1 - e(d_2))(1 - P \alpha_j) \xi_{\mathcal{E}} \mu N}_{\text{falsos positivos}} \right). \quad (5.8)$$

De esta forma se obtienen todos los costos asociados a cada una de las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$  para un intervalo de tiempo dado  $[t_0, T]$  y un factor de descuento  $R$ . Se podría definir de forma general el costo de cualquiera de estas tres estrategias como la suma de todos los costos especificados anteriormente, de tal forma que si se está evaluando la Estrategia 0 o la Estrategia 3, y se calculan los costos relacionados con los internos que ingresan al recinto, el valor debe ser cero y solo influye en los costos totales lo que esté ocurriendo al interior de la prisión. Por otro lado, si se está evaluando la Estrategia 1, todos los costos definidos previamente suman para obtener el valor final que cuesta realizar esta estrategia.

Se define entonces el costo total asociado a una estrategia  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$ , aplicada entre un instante inicial  $t_0$  y un instante final  $T$  de la forma:

$$C(\mathcal{E}) := C_{D_{\text{inter}}}(\mathcal{E}) + C_{T_{\text{inter}}}(\mathcal{E}) + C_{D_{\text{entrada}}}(\mathcal{E}) + C_{T_{\text{entrada}}}(\mathcal{E}), \quad (5.9)$$

donde los diferentes costos son los expresados en (5.3), (5.4), (5.6) y (5.8) respectivamente.

### 5.3.3. Costos de detección y tratamiento al interior de la prisión para la Estrategia 2.

De manera análoga se procederá a modelar los costos de la Estrategia 2, los cuales son estructuralmente similares a los exhibidos anteriormente, con el agregado de que ahora se realizarán en ciertos instantes de tiempo  $t_i \in \{t_1, t_2, \dots, t_f\} \subset [t_0, T]$  los diagnósticos masivos, y como se explicó en la dinámica de esta estrategia en la Sección 4.7.3, tras realizados estos screening masivos, los valores de las variables de estado se deben actualizar, de tal manera que evolucione en el tiempo con la dinámica del modelo

propuesto, hasta el siguiente instante del diagnóstico masivo. Se tendrá entonces una función por tramos con espacios equidistantes, cuyos costos totales serán la suma de todas las partes o tramos.

Un detalle importante que hay que señalar es que para este estudio y bajo esta estrategia, se utilizará  $t_f = T$ , lo cual implica que se utilizarán intervalos equidistantes cuya suma total sea el horizonte de tiempo, o dicho de otra manera, el intervalo  $[t_0, T]$  se dividirá en partes iguales una cantidad  $f$  de veces, en donde  $f$  es la cantidad de diagnósticos masivos a realizarse, lo que implica que en el instante final  $T$  se realizará el último diagnóstico masivo.

Con lo cual los costos de detección al interior de la prisión vienen dados por:

$$\begin{aligned}
C_{D_{\text{inter}}}(2) &:= C_D(d_1) \sum_{i=0}^{f-1} \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \overbrace{\eta N}^{\text{enviados a diagnóstico } d_1} dt \\
&+ C_D(d_2) \sum_{i=0}^{f-1} \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \left( \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \underbrace{s_j(d_1) \gamma_j X_j(t)}_{\text{verdaderos positivos de } d_1} + \underbrace{(1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j(t))}_{\text{falsos positivos de } d_1} \right) dt,
\end{aligned} \tag{5.10}$$

en donde la primera expresión se puede reducir pues la función no varía en el tiempo, similar a lo visto anteriormente, resultando:

$$\begin{aligned}
C_{D_{\text{inter}}}(2) &:= C_D(d_1) \frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R} \overbrace{\eta N}^{\text{enviados a diagnóstico } d_1} \\
&+ C_D(d_2) \sum_{i=0}^{f-1} \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \left( \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \underbrace{s_j(d_1) \gamma_j X_j(t)}_{\text{verdaderos positivos de } d_1} + \underbrace{(1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j(t))}_{\text{falsos positivos de } d_1} \right) dt.
\end{aligned} \tag{5.11}$$

Recordar que el valor de  $X_j(t)$  tras el diagnóstico masivo se actualiza al valor  $X_j(t^+)$  para  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ , y pasa a ser el nuevo valor de las condiciones iniciales para el modelo base propuesto, como se explicó en la Sección 4.7.3.

En el caso que el factor de descuento  $r$  es igual a 0 y, por lo tanto,  $R = 1$ , el valor  $\frac{(R^{(T-t_0)} - 1)}{\ln R}$  debe ser reemplazado por  $(T - t_0)$ . Esto es válido para las ecuaciones (5.3), (5.6), (5.8) y (5.11).

Para aquellos que resultan positivos del segundo test de diagnóstico, se les aplicará el tratamiento

correspondiente, obteniendo un total de costos dados por:

$$\begin{aligned}
C_{T_{\text{inter}}}(2) := & \sum_{i=0}^{f-1} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} C_{T_j} \left( \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \overbrace{\tau_j(\mathcal{E})X_j(t)}^{\text{verdaderos positivos}} dt \right. \\
& \left. + \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \underbrace{(1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))(\eta N - \gamma_j X_j(t))}_{\text{falsos positivos}} dt \right). \tag{5.12}
\end{aligned}$$

Recordar que se debe ir actualizando el valor de  $X_j(t)$  tras el diagnóstico al valor  $X_j(t^+)$  para  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ , como se explicó en la Sección 4.7.3.

### 5.3.4. Costos de detección y tratamiento asociados al diagnóstico masivo en la cárcel.

Para la parte de diagnósticos masivos, es importante recordar que la cobertura  $\xi'_2 \in [0, 1]$  juega un rol importantísimo a la hora de obtener resultados, pues una mayor cobertura, puede lograr mejores beneficios, pero también tendrá asociados costos más altos. Dicho esto, siempre se buscará abarcar la mayor cantidad de individuos posible, para que con este diagnóstico masivo se pueda lograr conocer en ese preciso instante de tiempo, la distribución completa de los diferentes estados de la enfermedad en la población penal.

Entonces, los costos de realizar el test de diagnóstico TR con cobertura  $\xi'_2$  a la población  $N$ , y posteriormente a los positivos aplicarles el segundo test de confirmación ( $d_2 = \text{VDRL}$ ) en los instantes de tiempo  $t_i \in \{t_1, t_2, \dots, t_f\} \subset [t_0, T]$  viene dado por:

$$\begin{aligned}
C_{D_{\text{masivo}}}(2) := & C_D(d_1) \sum_{i=1}^f R^{(t_i-t_0)} \overbrace{\xi'_2 N}^{\text{enviados a diagnóstico con TR}} \\
& + C_D(d_2) \sum_{i=1}^f R^{(t_i-t_0)} \left( \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} \underbrace{s_j(d_1)\xi'_2 X_j(t_i)}_{\text{verdaderos positivos del TR}} + \underbrace{(1 - e_j(d_1))(N - X_j(t_i))\xi'_2}_{\text{falsos positivos de TR}} \right). \tag{5.13}
\end{aligned}$$

Luego, para los individuos que resultaron positivos de este segundo test, se les enviará a su respectivo tratamiento, lo cual tendrá asociado un costo dependiendo de la etapa  $j$  en la que se encuentre, donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}$ .

$$\begin{aligned}
C_{T_{\text{masivo}}} := & \sum_{i=1}^f R^{(t_i-t_0)} \sum_{j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}} C_{T_j} \left( \overbrace{\xi'_2 X_j(t_i) s_j(d_1) s_j(d_2)}^{\text{verdaderos positivos}} \right. \\
& \left. + \underbrace{(1 - e(d_1))(1 - e(d_2))(N - X_j(t_i))\xi'_2}_{\text{falsos positivos}} \right). \tag{5.14}
\end{aligned}$$

De esta forma se obtienen todos los costos asociados a la estrategia  $\mathcal{E} = 2$  para un horizonte de tiempo dado  $[t_0, T]$  y un factor de descuento  $R$ . Se podría definir de forma general el costo de esta estrategia como la suma de todos los costos especificados anteriormente, obteniendo:

$$C(2) := C_{D_{\text{inter}}}(2) + C_{T_{\text{inter}}}(2) + C_{D_{\text{masivo}}}(2) + C_{T_{\text{masivo}}}(2), \quad (5.15)$$

donde los diferentes costos son los expresados en (5.11), (5.12), (5.13) y (5.14) respectivamente.

## 6 | Modelamiento de efectividad.

Otro componente fundamental para llevar a cabo este estudio, tiene que ver con los resultados en salud, más específicamente con la efectividad, que a priori se podría pensar como la suma de los individuos sanos, en cuyo caso serían los susceptibles e inmunes, pero cuando se habla de un análisis de costo-efectividad, se requiere emplear una métrica de salud, la cual se utilizará para comparar las distintas estrategias consideradas en la Sección 4.4.

Los indicadores sintéticos de la salud, al combinar información sobre la mortalidad y la calidad de vida relativa a la salud, proporcionan un valioso instrumento para resumir, controlar y comparar la salud de las poblaciones, así como para determinar la importancia relativa de las diversas causas de las diferencias halladas [49].

El término 'Quality Adjusted Life Year' (QALY) fue usado por primer vez en 1976 por Zeckhauser y Shepard [49] como medida de resultado de salud que combina duración y calidad de vida. Sin embargo, su gestación como concepto se inicia a principio de los años 70 en el desarrollo de un índice de estado de salud (health status index) [49] aunque ya en 1968 se había usado una medida de ajuste subjetivo para la calidad de la vida en un análisis de costo efectividad del tratamiento de la enfermedad renal crónica [49].

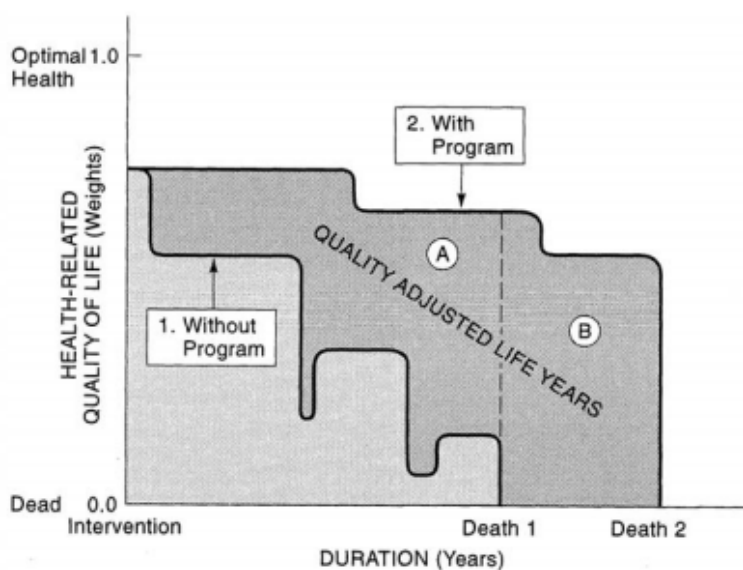
El QALY es una medida del valor de los resultados de salud, cuya definición es años de vida ajustados por calidad de vida, y cuando se habla dentro de alguna intervención, se denominan QALYs ganados, que son los producidos mediante esa intervención sanitaria. Por esto los QALYs son altamente valorados como un ingrediente básico en la evaluación económica de intervenciones de salud, para la toma de decisiones.

Dentro de los análisis de costo-efectividad, la medición de resultados a partir de QALY es muy común, debido a su relativa simplicidad y fácil implementación. En su aplicación convencional, el peso asignado a cada estado de calidad regulado es multiplicado por el tiempo en ese estado (que puede ser discontinuo) y luego es sumado para calcular los años de vida ajustados a calidad. La ventaja de los QALYs, como medición de los resultados sanitarios, es que puede simultáneamente calcular las ganancias por la reducción de la morbilidad (calidad ganada) y la reducción de la mortalidad (cantidad ganada), e integrar ambos aspectos en una sola medición [26].

Para Alan Williams (a quien se atribuye la invención de este indicador) la esencia de los QALYs radica en darle valor de '1' a la esperanza de vida saludable de un año y en restarle ese mismo valor a la esperanza de vida no saludable de un año. Así, el valor preciso de la vida de una persona enferma disminuirá en la medida en que lo haga su calidad de vida [47]. Si estar muerto tiene valor de '0', es en principio posible que un QALY tenga valor negativo, por ejemplo, cuando la calidad de vida de una persona se juzga como peor que estar muerto [26].

A continuación se presentará una gráfica, en la cual se puede ver lo beneficioso que podría ser, mediante

QALYs, si se aplicara alguna de las estrategias de este estudio



**Figura 6.1:** Gráfica en la que se puede ver los QALYs ganados por una intervención.

(Fuente: *Cost-Effectiveness in Health and Medicine* Pag. 92 [54])

En la figura 6.1 se puede observar que, sin la intervención de alguna de las estrategias, el estado de salud de una persona, relacionado con su calidad de vida, se deterioraría conforme con la curva decreciente y el individuo moriría en el punto 'Muerte 1'. Con la intervención, en cambio, esta persona se deterioraría más lentamente, viviría más y moriría en el punto 'Muerte 2'. El área entre las dos curvas es el número de QALYs ganados gracias a la intervención. Esta área puede dividirse en dos partes, A y B, donde la parte A es la cantidad de QALYs ganados debido a la calidad de las mejoras (por ejemplo, la calidad de vida ganada durante el tiempo en que la persona de todas maneras permanecería con vida), y la parte B es la cantidad de QALYs ganados debido a la cantidad de las mejoras (por ejemplo, la cantidad de vida extendida) [26].

## 6.1. Parámetros QALYs.

El origen de las ponderaciones es subjetivo, ya que reflejaría la percepción de los individuos mediante el valor asignado a cada estado de salud. QALY es un indicador de los años de vida vividos (o ganados por una intervención) ajustados por la calidad de vida, usando como referencia las preferencias sobre el estado de salud, las que van desde 0 (muerte) a 1 (salud óptima).

Los coeficientes para el cálculo de los QALYs utilizados en este estudio, fueron medidos a través de la aplicación del cuestionario EQ-5D. Utilizando una muestra conveniente de 29 presos infectados de la prisión de la ciudad de Arica, entrevistados en enero de 2016, y adicionalmente 67 pacientes infectados de una clínica ambulatoria de infección de transmisión sexual (UNACCES) del hospital "Sótero del Río", en Santiago, entrevistados entre marzo y noviembre de 2017. Adicionalmente, los perfiles EQ-5D fueron valorados en base a un estudio previo encargado por la Superintendencia de Salud [56] para obtener los QALYs para la sífilis en general (no por etapa de la enfermedad), finalmente los coeficientes de calidad de vida se muestran en la tabla 6.1:

Notación	Valor	Unidad	Referencia
$C(Q_S)$	1	adimensional	[56]
$C(Q_{Y_1})$	0.737	adimensional	[56]
$C(Q_{Y_2})$	0.737	adimensional	[56]
$C(Q_L)$	0.737	adimensional	[56]
$C(Q_T)$	0.737	adimensional	[56]
$C(Q_I)$	1	adimensional	[56]

**Tabla 6.1:** Valores de los coeficientes QALY para los diferentes estados.

## 6.2. QALYs totales por estrategia.

Los resultados en salud serán la suma del producto entre cada variable de estado  $X_j^\mathcal{E}(t)$ , donde  $\mathcal{E}$  representa la estrategia que se este evaluando y  $j \in \{S, Y_1, Y_2, L, T, I\}$  y su coeficiente QALY correspondiente  $C(Q_j)$  durante el intervalo de tiempo considerado  $[t_0, T]$ .

Luego, las expresiones que representan la efectividad vienen dadas por:

- Estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 3\}$ .

$$E(\mathcal{E}) := \int_{t_0}^T R^{(t-t_0)} \sum_{j \in \{S, Y_1, Y_2, L, T, I\}} (X_j^\mathcal{E}(t) C(Q_j)) dt. \quad (6.1)$$

Mientras tanto que para la Estrategia 2 será similar, con el agregado de que ahora se consideran los espacios de tiempo dados por los diagnósticos masivos.

- Estrategia  $\mathcal{E} = 2$

$$E(2) := \sum_{i=0}^{f-1} \int_{t_i}^{t_{i+1}} R^{(t-t_0)} \sum_{j \in \{S, Y_1, Y_2, L, T, I\}} (X_j(t) C(Q_j)) dt. \quad (6.2)$$

Recordar que se debe ir actualizando el valor de  $X_j(t)$  tras el diagnóstico al valor  $X_j(t^+)$  para  $j \in \{S, Y_1, Y_2, L, T, I\}$ , como se explicó en la Sección 4.7.3.

## 7 | Análisis y Resultados.

Es sabido que para los diferentes sistemas de salud es imposible, debido a su limitación financiera, realizar todos los servicios y tecnologías que demandan todos sus beneficiarios, además de presentar incertidumbre debido a falta de información e ineficiencias de la gestión de los actuales recursos. Todo esto conduce a un único resultado, y es que los sistemas tengan que priorizar dar cobertura sólo a ciertas prestaciones [44].

Debido a que la priorización es un proceso que inevitablemente beneficia a algunos y posterga a otros, los sistemas de salud se ven cada vez más obligados a rendir cuentas a la población respecto de cómo se llevan a cabo estas decisiones. Nace de esto una motivación, de desarrollar uno o varios procesos, y cuya base científica, genere confianza en la ciudadanía de que las decisiones tomadas fueron las mejores, dados los recursos disponibles y las necesidades de la población. Este tipo de proceso se ha denominado Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA), y se ha reconocido como un campo multidisciplinario que integra información médica, económica, social, ética y legal, para informar las decisiones sobre cobertura [44].

Es aquí donde entra la instancia formal, técnica y científica de abordar la pregunta sobre si vale la pena que el sistema de salud pague por una nueva intervención, que mediante algunos juicios y fundamentos, se conoce como evaluación económica.

Hay varios tipos de evaluación económica, que se diferencian en la forma de medir sus beneficios, y cuya finalidad es comparar distintos cursos de acción en términos de sus costos y consecuencias [44], entre los que se encuentran:

- Costo beneficio
- Costo efectividad
- Costo utilidad
- Costo minimización
- Costo consecuencia

En el presente trabajo se utilizará como evaluación económica el análisis costo efectividad, el cual se definirá a continuación.

### 7.1. Análisis Costo-efectividad.

Este análisis consiste en comparar dos alternativas. Una de ellas representa los estándares y metodologías que actualmente ofrece el sistema de salud, denominada alternativa 0; mientras que la segunda,

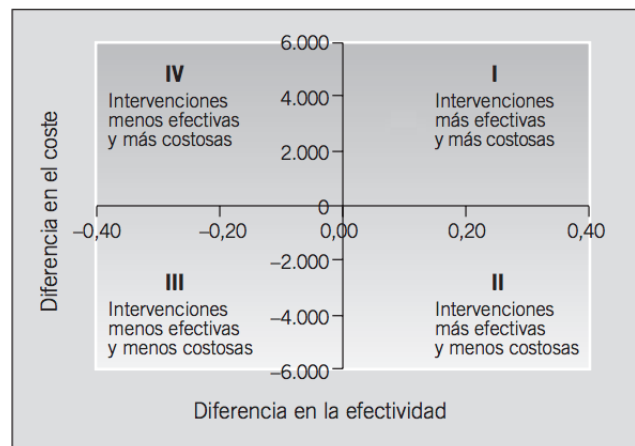
corresponde a una nueva alternativa que se quiera implementar con nuevos estándares y metodologías, denominada alternativa 1. Luego, este análisis utiliza un indicador numérico conocido como Razón de Costo-Efectividad Incremental (RCEI o ICER en inglés, Incremental Cost-Effectiveness Ratio), mediante el cual los costes y efectos de una intervención (que generalmente es la vigente o situación actual) se comparan con los costes y efectos de otra intervención para cualquier problema o problemas de salud cuyos resultados se expresen en las mismas unidades [43].

Entonces, para el caso de comparar las alternativas 0 y 1, el ICER se calcula de la siguiente manera:

$$ICER := \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}. \quad (7.1)$$

donde  $C_0$  y  $C_1$  son los costes, y  $E_0$  y  $E_1$ , la efectividad de las alternativas 0 y 1, respectivamente. Por tanto, el *ICER* informa del coste adicional por unidad en la efectividad también adicional.

Este indicador se posiciona en el plano de costo-efectividad que muestra la Figura 7.1, en donde la estrategia estándar se ubica en el centro, y la estrategia nueva en algún cuadrante del plano. En el eje X se tiene la diferencia en la efectividad y el eje Y la diferencia en costos, ambos respecto de la estrategia estándar. El plano permite ubicar nuevas intervenciones en alguno de sus cuatro cuadrantes, y cuyas implicancias son relevantes para la toma de decisiones.



**Figura 7.1:** Plano coste-efectividad, página 506 [43].

Se podría decir entonces que el cuadrante ideal para una nueva estrategia sería el número II, pues implicaría más efectividad a un menor costo, de la misma manera se puede decir que el cuadrante IV representa estrategias que no son costo-efectivas. Respecto los cuadrantes I y III, son regiones que requieren un análisis para su toma de decisiones, pues puede darse el caso que se prefiera una estrategia un poco menos efectiva, pero mucho menos costosa, lo que implicaría que se encuentra ubicada en el cuadrante III, o por otro lado, se decida utilizar una estrategia mucho más efectiva, pero un tanto más cara, es decir, ubicada en el cuadrante I.

Un ingrediente más que es necesario definir para entender este análisis, es el umbral de costo-efectividad que se denota por  $\lambda$ . En donde una nueva estrategia, ubicada en el cuadrante I de la Figura 7.1, puede ser considerada como costo-efectiva si su *ICER* es menor que este umbral ( $\lambda$ ), es decir:

$$\frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} < \lambda. \quad (7.2)$$

Este umbral de costo efectividad, es una representación del costo de oportunidad del sistema de salud. Conceptualmente se puede ver como la máxima disposición a pagar por una unidad adicional de salud en el sistema actual. Por lo tanto, si el dinero que cuesta producir una unidad adicional en la efectividad con una nueva intervención (*ICER*) es menor que la máxima disposición a pagar ( $\lambda$ ), es coherente adoptar la nueva estrategia. Eso significa que una nueva intervención sea costo-efectiva.

Es importante destacar que el costo-efectividad no es una comparación de costos y salud, sino que una comparación entre salud y salud. Esto es, la salud adicional ganada por la nueva estrategia versus la salud que se ha dejado de producir en el sistema de salud como consecuencia de los costos adicionales (costo de oportunidad). Este concepto se demuestra con un simple arreglo de la ecuación (7.2):

$$\frac{C_1 - C_0}{\lambda} < E_1 - E_0, \quad (7.3)$$

donde ambas expresiones de la desigualdad están en términos de beneficios en salud.

## 7.2. Resultados numéricos.

A continuación se mostrarán los resultados obtenidos al implementar cada una de las estrategias definidas anteriormente, es decir, se podrá ver el cambio de las variables de estado a través del tiempo y una tabla con valores iniciales y finales, junto con su respectivo costo y efectividad mediante QALYs, para luego, en la siguiente sección entrar a comparar todas las estrategias.

En la tabla 7.1 se muestran los tests utilizados en este estudio para las diferentes estrategias, donde  $d_1$  corresponde al test de diagnóstico, mientras que  $d_2$  es el test de confirmación. Las columnas describen que tipo de exámenes se aplican tanto en el interior, a la entrada o diagnóstico masivo, por lo tanto para las estrategias 1 y 3 al no tener tests de entrada o masivos, no tendrán ninguna entrada.

Estrategia	$d_1$ (interior)	$d_2$ (interior)	$d_1$ (entrada o masivo)	$d_2$ (entrada o masivo)
0	VDRL	FTA-Abs	-	-
1	VDRL	FTA-Abs	TR	VDRL
2	VDRL	FTA-Abs	TR	VDRL
3	TR	VDRL	-	-

**Tabla 7.1:** Diferentes tests utilizados dependiendo de la estrategia.

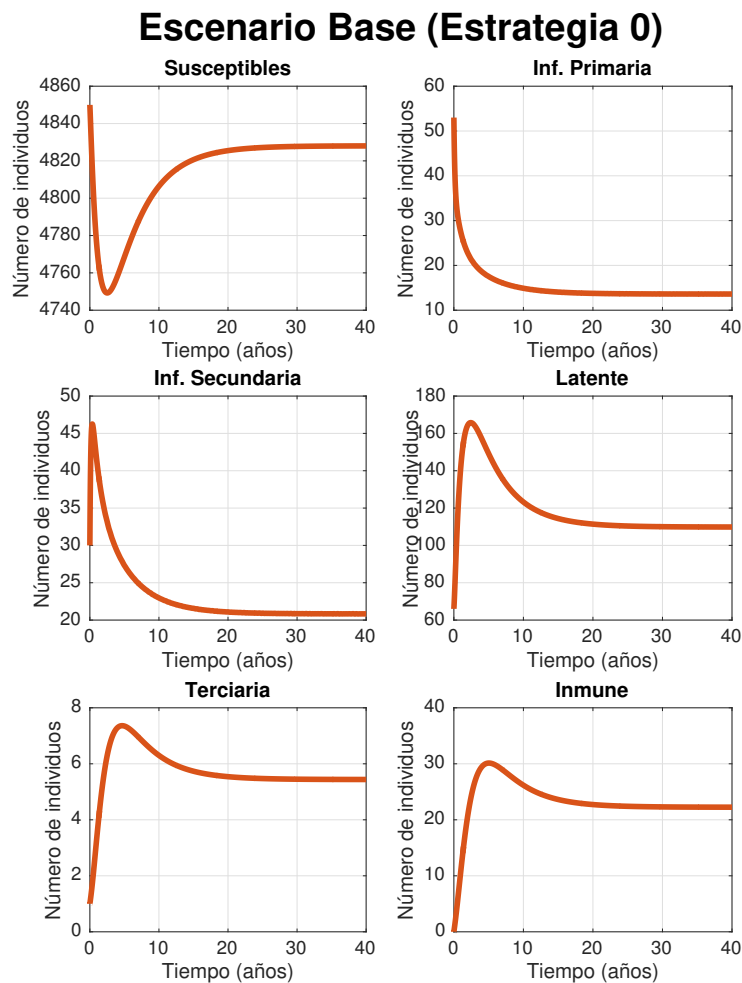
En este estudio se analizarán las estrategias a 40 años, es decir, el intervalo de tiempo se definirá como  $[t_0, T] = [0, 40]$ , tiempo que puede ser modificado según el horizonte de tiempo que se quiera observar.

El programa con el cual se resolvieron estos sistemas de ecuaciones fue Matlab, mediante el algoritmo *ode45*, que se basa en el método de RUNGE KUTTA de cuarto orden. Este método es de un solo paso, es

decir, para determinar  $x_{(t_{i+1})}$ , es necesario conocer solamente la solución en el tiempo inmediatamente anterior,  $x_{(t_i)}$  [24].

Por último, antes de ver los resultados, para la estrategia 2 en particular se utilizarán 4 valores distintos de  $\Delta t$  (1 año, 2 años, 5 años y 10 años) para poder tener un mejor panorama de esta estrategia, y analizar de manera paralela diferentes periodos de tiempo para los diagnósticos masivos.

### 7.2.1. Resultados de las estrategias.



**Figura 7.2:** Gráfica de resultados para la Estrategia 0.

De los resultados obtenidos en la figura 7.2, se observa que de los 6 diferentes estados de la enfermedad, 2 de ellos disminuyen su cantidad de individuos en el inicio la gráfica (susceptibles y primaria). Esto quiere decir que hay un traspaso de individuos hacia las otras 4 etapas, aumentando su cantidad, para mantener el supuesto de población constante.

Si se observa la duración de cada etapa en la tabla 4.3 y se consideran en unidades anuales, la más baja es  $Y_1$ , lo que ratifica el hecho de que el número de individuos decaiga al inicio y se produzca el traspaso de ellos a infección secundaria o a susceptibles. La segunda etapa con menor tasa de duración es  $Y_2$ , esto genera que la curva inicial sea tan brusca, o no tan suave como las etapas de latencia, terciaria o inmune, pues los individuos entran rápidamente desde  $Y_1$  y posteriormente salen rápidamente de  $Y_2$  hacia los susceptibles, latentes o inmunes.

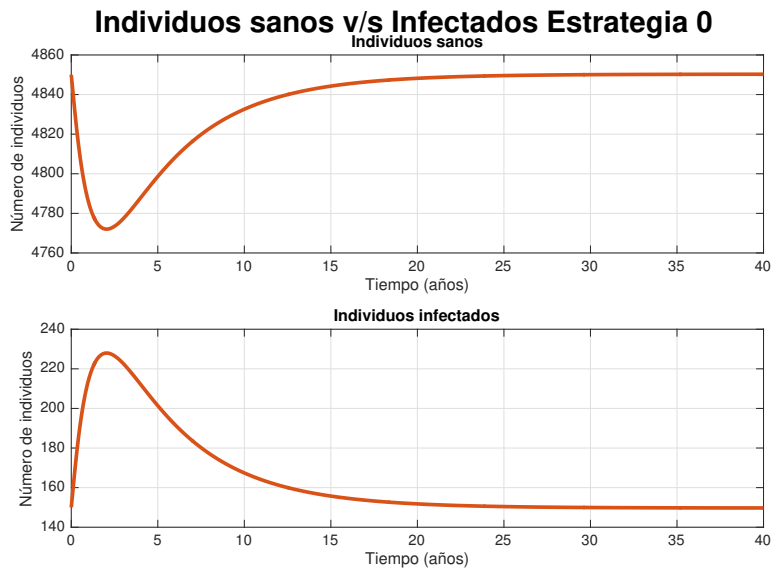
Los valores finales para cada estado de la enfermedad se pueden ver en la tabla 7.2:

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final ( $T=40$ )
$S$	4850	4828
$Y_1$	53	14
$Y_2$	30	21
$L$	66	110
$T$	1	5
$I$	0	22

**Tabla 7.2:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 0.

Con un valor total final de 4850 individuos sanos v/s 150 individuos infectados, dando una prevalencia de un 3%, lo cual concuerda con el valor actual de infectados de sífilis en los centros penitenciarios de Chile (2,89%) [45].

Otra forma de visualizar estas gráficas podría ser dividiendo la población penal en sanos (susceptibles e inmunes) e infectados (primaria, secundaria, latente y terciaria), de tal manera de obtener sólo dos gráficas, cuya relación es inversamente proporcional.



**Figura 7.3:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 0.

Luego, los resultados referentes a costos en pesos y efectividad en QALYs para la estrategia 0, que serán considerados como valores base, y por ende es el punto inicial para ser comparados con cada una de las demás estrategias, vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento para la estrategia 0, calculado con la ecuación (5.9):

**\$36.395.003.**

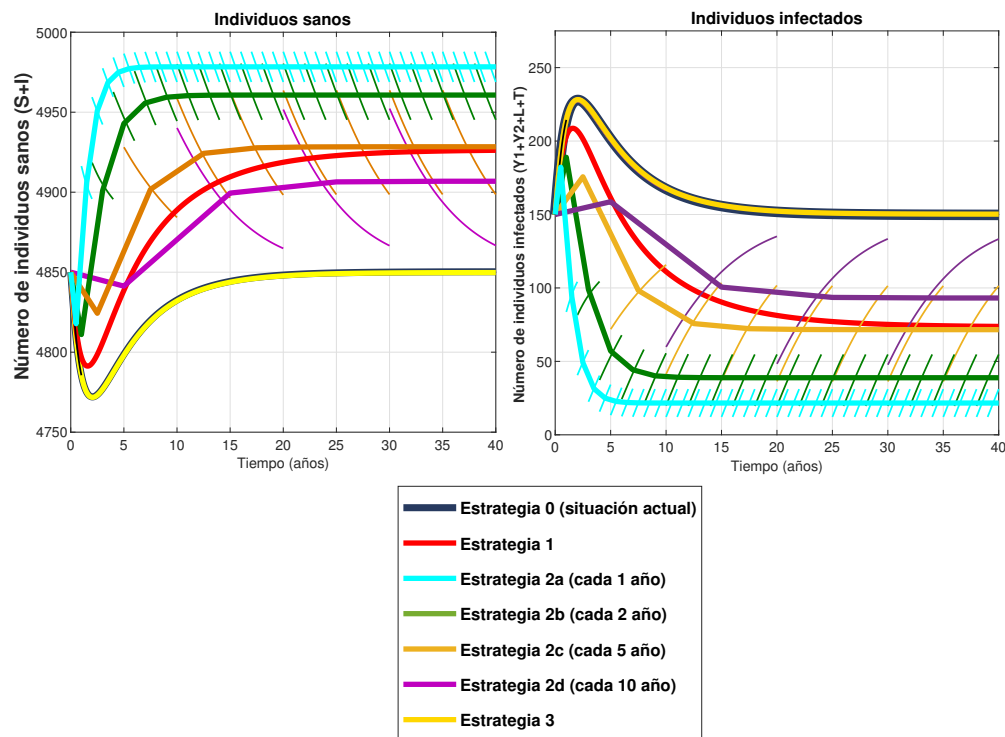
- QALYs totales para la estrategia 0, calculado con la ecuación (6.1):

**116.251 QALYs.**

El análisis previo es análogo para todas las demás estrategias (ver la sección A.3 en anexos), y la siguiente tabla 7.3 resume los resultados de cada una de ellas. Luego, en la Figura 7.4, se mostrará la agrupación de los resultados para todas las estrategias (individuos sanos v/s infectados). En las estrategias 2a, 2b, 2c y 2d se ha utilizado una línea continua que pasa por los puntos medios de cada tramo (screening masivos), para representar de mejor manera la evolución a través del tiempo.

Estrategia	QALYs	Costo [\$]
0	116.251	36.395.003
1	116.583	170.121.120
2a (1 años)	117.094	1.839.432.282
2b (2 años)	116.930	576.636.619
2c (5 años)	116.642	158.388.017
2d (10 años)	116.444	78.222.362
3	116.248	30.052.092

**Tabla 7.3:** Resultados para las distintas estrategias.



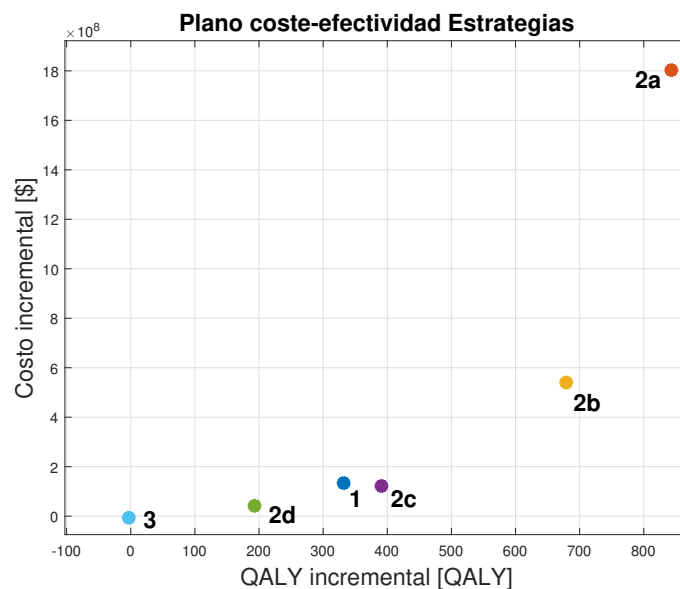
**Figura 7.4:** Resultado de individuos sanos v/s infectados para cada estrategia.

### 7.3. Comparación de estrategias.

A continuación se mostrarán la tabla 7.4 y la Figura 7.5 que reflejan cómo se distribuyen las estrategias  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$  en el plano de costo-efectividad. Estas estrategias se posicionarán dependiendo de las diferencias en beneficios y costos que tengan con la estrategia 0, la cual se ubicará en el centro del plano, pues es la alternativa que se está utilizando actualmente. Para simplificar la notación, se definirán las estrategias 2a, 2b, 2c y 2d para los diferentes  $\Delta t$  utilizados en la estrategia 2, siendo cada 1 año, 2 años, 5 años y 10 años respectivamente.

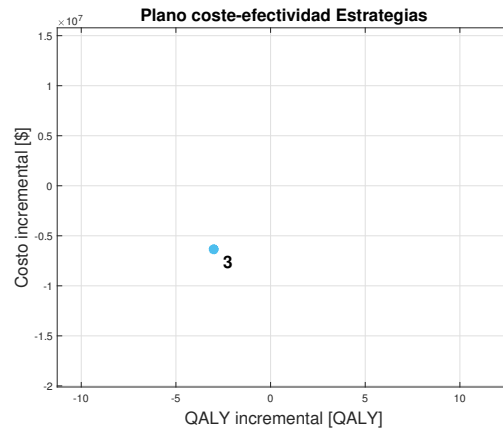
Estrategia	QALYs	$\Delta$ QALYs	Costo [\$]	$\Delta$ Costo [\$]	ICER
0	116.251	-	36.395.003	-	-
1	116.583	332	170.121.120	133.726.117	402.790
2a (1 año)	117.094	843	1.839.432.282	1.803.037.279	2.138.834
2b (2 años)	116.930	679	576.636.619	540.241.616	795.643
2c (5 años)	116.642	391	158.388.017	121.993.014	312.003
2d (10 años)	116.444	193	78.222.362	41.827.359	216.722
3	116.248	-3	30.052.092	-6.342.911	2.114.304

**Tabla 7.4:** Comparación de los resultados para las distintas estrategias.



**Figura 7.5:** Plano coste-efectividad de las diferentes estrategias.

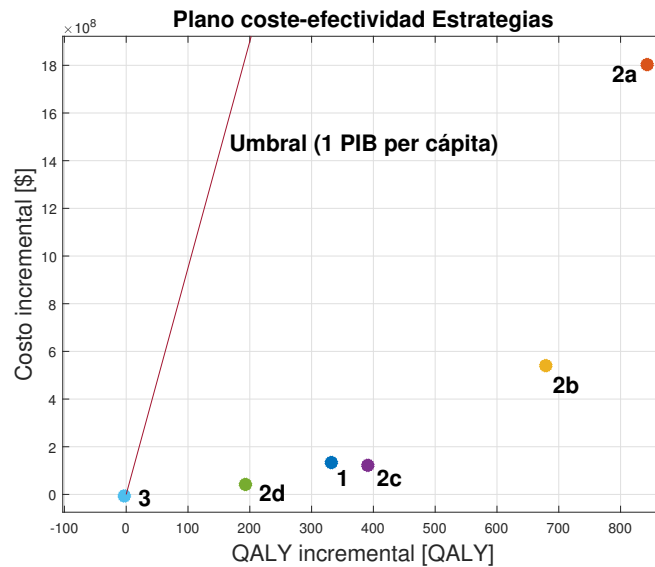
Notar que de la tabla 7.4, la estrategia 3 cae en el cuadrante III, pues sus QALYs y costos incrementales son negativos, como se ve en la Figura 7.6:



**Figura 7.6:** Plano coste-efectividad de la estrategia 3.

Es decir, la estrategia 3 resulta ser una intervención menos efectiva y menos costosa (cuadrante III), y por el cálculo del ICER hecho en la tabla 7.4, dejar de producir una unidad adicional en la efectividad, implica un ahorro de \$2.114.304.

Por otro lado, si adicionalmente se agrega a la gráfica el umbral de costo efectividad ( $\lambda$ ), correspondiente a 1 PIB per cápita (1 PIB per cápita = \$9.500.000) según los lineamientos del análisis costo-efectividad Chilenos [34], se obtiene la Figura 7.7:



**Figura 7.7:** Plano coste-efectividad de las estrategias con umbral.

De esta forma se observa que todas las estrategias, a excepción de la estrategia 3 se encuentran ubicadas en el cuadrante I, adicionalmente todas quedan bajo el umbral de 1 PIB per cápita, por lo que son consideradas estrategias costo-efectivas.

Cabe destacar que existen 2 tipos de dominancia: la estricta y la extendida. Una intervención estará estrictamente dominada si existe otra opción más barata y a la vez más efectiva. En la Figura 7.7 puede observarse que la estrategia 1 está dominada por la estrategia 2c, ya que siendo esta última más efectiva, también es menos costosa. Aunque no es el caso, una intervención será dominada de manera extendida cuando el ICER no aumenta al aumentar la efectividad o, dicho de otro modo, cuando su ICER es mayor que el ICER de la siguiente opción más efectiva [43].

## 7.4. Análisis de Sensibilidad.

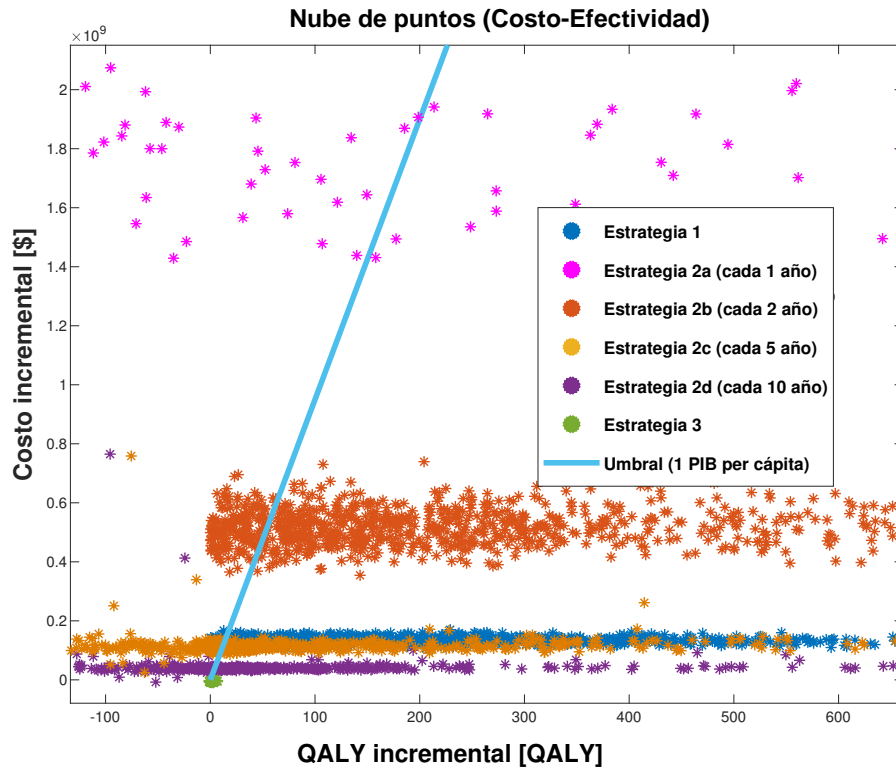
Para determinar qué intervención se debe escoger tras llevar a cabo un análisis costo-efectividad, hay que definir un criterio arbitrario a partir del cual se tomarán las decisiones, y es sabido que las estimaciones de costo efectividad están asociadas a múltiples fuentes de incertidumbre [43]. En primer lugar la incertidumbre de primer orden corresponde a la falta de conocimiento de los factores que explican las diferencias entre (subgrupos de) individuos [43]. Por otro lado, la incertidumbre de segundo orden se debe a la imprecisión de las estimaciones de los múltiples parámetros que alimentan los modelos de decisión, tales como, probabilidades de ocurrencia de eventos en el curso de la enfermedad, probabilidades de ocurrencia de eventos adversos, efectividad, uso de recursos, costos y utilidades [43]. Su caracterización se operacionaliza en los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. El primero corresponde a la exploración detallada de las variaciones del resultado de la evaluación cuando el valor de un parámetro cambia, manteniendo el resto constante (*ceteris paribus*). El segundo corresponde a la caracterización de los múltiples resultados de costo efectividad cuando se varían simultáneamente todos los parámetros del modelo de decisión. Este último es el más habitualmente requerido y se presenta tanto como una nube de puntos sobre el plano de costo efectividad, o como curvas de aceptabilidad de costo efectividad. Mientras el primero es simplemente una ilustración gráfica de la incertidumbre alrededor del estimador puntual, la segunda es la presentación de la probabilidad que una intervención sea costo efectiva en función de un umbral de costo efectividad.

A continuación se verá la gráfica del análisis de sensibilidad probabilístico realizado para todas las estrategias, donde el criterio de selección para los diferentes parámetros utilizados en este análisis tiene que ver en primer lugar con aquellos parámetros claves o relevantes en el ámbito de costo efectividad de las estrategias evaluadas, en cuyo caso se considerarían por ejemplo, la sensibilidad, la especificidad de los tests, los costos, los coeficientes de calidad de vida, la prevalencia a la entrada, etc. Segundo, se descartan en este análisis los parámetros optimizados, es decir, los parámetros cuyo valor se ajustó en la sección 4.3 para validar el modelo con la estrategia 0. Finalmente, también se descartan de este análisis, parámetros para los cuales se tiene muy poca información, de tal manera que no se puede asumir alguna distribución de probabilidad, como por ejemplo, lo relacionado con estados de remisión o la distribución de casos en las distintas etapas.

En relación a la distribución y a sus valores para los diferentes parámetros, fueron obtenidos mediante las búsquedas de literatura, como son el caso de las sensibilidades y especificidades de los tests, cuya distribución utilizada fue la Normal. En otros casos, los rangos de valores también fueron sacados de las búsquedas de literatura, sin embargo por el hecho de no tener tanta información se asume una distribución Triangular, como por ejemplo, la duración de las etapas. Para los coeficientes de calidad de vida, la distribución sale de los resultados de la aplicación del cuestionario EQ-5D [56] y la valoración de los perfiles obtenidos. Por otro lado, la distribución Gamma es asumida generalmente para los costos en la literatura y el rango de valores se asume como supuesto.

Con un total de 1000 iteraciones por cada estrategia, se procede a calcular su probabilidad de ser costo-efectiva, es decir, cuántos puntos, de cada estrategia por separado, quedan por debajo del umbral y entre

los cuadrante I y IV (asumiendo que se buscará generar mayores QALYs). Esta probabilidad ayudará para que las recomendaciones de este análisis costo-efectividad sean más certeras, al dar información relevante de cada una de las estrategias cuando se varían algunos parámetros en el modelo. (Para ver la tabla respectiva de los parámetros sensibilizados, ver sección A.2 en anexos.)



**Figura 7.8:** Nube de puntos que representa el análisis de sensibilidad de las estrategias ([QALY] v/s [\$]).

En donde la probabilidad de que las estrategias sean costo-efectivas es la siguiente:

- Probabilidad de que la Estrategia 1 sea costo-efectiva: **94.3 %**.
- Probabilidad de que la Estrategia 2a (cada 1 año) sea costo-efectiva: **4.1 %**.
- Probabilidad de que la Estrategia 2b (cada 2 años) sea costo-efectiva: **83.0 %**.
- Probabilidad de que la Estrategia 2c (cada 5 años) sea costo-efectiva: **48.1 %**.
- Probabilidad de que la Estrategia 2d (cada 10 años) sea costo-efectiva: **41.11 %**.
- Probabilidad de que la Estrategia 3 sea costo-efectiva: **95.3 %**. Más detalle en Anexo A.13.

Es importante mencionar que la estrategia 2a (cada 1 año) contiene un número equivalente de iteraciones a las demás estrategias, pero no se logran visualizar la totalidad de los puntos en la Figura 7.8, dado que no se acumulan en alguna zona en particular.

Por lo tanto, tras el análisis de sensibilidad probabilístico, las estrategias con mayor probabilidad de ser costo efectivas, es decir, dicho en otras palabras, las cuales tienen una menor incertidumbre asociada a

los resultados, pues no siempre se tendrán las mismas condiciones favorables para poder llevar a cabo todos los estudios o análisis de la enfermedad, son las estrategias 1, 2b (cada 2 años) y 3.

## 8 | Conclusiones y trabajos futuros.

En el presente trabajo se logró adaptar un modelo matemático a la población carcelaria para representar la evolución del número de individuos en las diferentes etapas de la sífilis. En este modelo es posible analizar distintas estrategias de detección, obteniendo el costo que conllevan y la efectividad que producen mediante QALYs. Además, el modelo se valida tras la optimización de ciertos parámetros con el fin de mantener la prevalencia en el escenario actual del orden del 3%. Aplicar nuevas alternativas de detección como lo son las estrategias presentadas en este estudio, consiguen mejores resultados en términos de efectividad, alcanzando prevalencias cercanas al 1%, lo que demuestra una disminución considerable en la cantidad de internos infectados.

Entre los supuestos para la elaboración, se considera que el número de reclusos en prisión es constante igual a  $N$ . Por lo tanto, las tasas de ingreso y egreso dentro y fuera de la prisión son iguales. Sin embargo, para tener un modelo más realista, la entrada de nuevos internos al recinto se distribuyó en los diferentes compartimentos (denotados por  $Q_X(\xi_{\mathcal{E}})$  para la etapa  $X$ ), que dependen de la estrategia que se este considerando, y cuya suma total es igual a  $\mu N$ .

Con respecto a la obtención del  $R_0$ , requiere como supuesto principal un equilibrio libre de enfermedad, el cual resulta ser invariante si el ingreso de nuevos internos sólo se produce al compartimento de susceptibles. Por el contrario, si el ingreso es en algún compartimento que presente la enfermedad, representando una pequeña perturbación, se estudia la solución que pasa por ese punto. Ambos casos entregan información relevante para entender el comportamiento de la sífilis en prisión, obteniendo valores menores a 1 para el  $R_0$ , indicando que no se producirá un brote, lo cual se complementa al notar su lenta velocidad de propagación cuando se produce una perturbación. Según la tabla 4.16, la enfermedad siempre se propagará cuando aparece un paciente cero, excepto si es en la etapa terciaria, donde el decaimiento se produce lentamente. Adicionalmente en esta misma tabla 4.16, se observa que la mayor velocidad relativa de propagación es para el estado de latencia en la estrategias 0, 2 y 3, mientras que la menor velocidad relativa de propagación es para los estados  $Y_1$  e  $Y_2$  en la estrategia 1.

El análisis posterior a los resultados de cada una de las estrategias, concluye que todas ellas son costo-efectivas, complementando dicha información con un análisis probabilístico, que finalmente determina las estrategias que presentan menor incertidumbre asociada a los resultados, destacándose las estrategias 3, 1 y 2b, con un 95,3%, 94,3% y 83% de probabilidad de ser costo-efectiva respectivamente. Cabe señalar que según el plano costo-efectividad de la Figura 7.7, la estrategia 1 se ve dominada por la estrategia 2c, pero posteriormente al observar el análisis de sensibilidad la estrategia 1 tiene menor incertidumbre, por lo que se recomienda privilegiar la estrategia 1 por sobre la estrategia 2c.

El criterio de elección en estos momentos en base a los resultante obtenidos, es un tanto arbitrario, pero dependerá de las siguientes pautas:

- Si lo que se busca es una estrategia menos costosa y que tenga similares resultados en salud en

comparación a la situación actual, la estrategia que se recomienda es la 3.

- Si se busca invertir más dinero y por tanto obtener mayor efectividad que la situación actual, se recomiendan las estrategias 1 y 2b, resaltando la estrategia 1 pues tiene mejor relación costo-efectividad e incertidumbre, es decir, es más barato ganar un QALY en esta estrategia que en la 2b, y además tiene un mayor porcentaje de probabilidad de ser costo-efectiva según en análisis de sensibilidad.

Hablando de las limitaciones que se presentan, una de ellas es la disponibilidad de información, y de cómo ajustar el estudio con lo que se tiene, como fue el caso de la etapa de incubación, la cual tuvo que fusionarse con la etapa de infección primaria y ajustar el modelo para no perder la dinámica. Otra limitación del modelo es la ausencia de otros tipos de enfermedades que pueden afectar la transmisión de la sífilis, como el VIH, y tener el supuesto de homogeneidad de la población, sobre todo en lo que dice relación a los tiempos de condena de los internos. Por otra parte, la calibración que se hizo en este modelo fue parte de las dificultades que se presentaron, pues no se contaba con una serie de datos temporales.

Finalmente, a modo de resumen, el análisis y modelamiento realizado permitió obtener un modelo realista sobre el comportamiento de la sífilis, el cual reúne la dinámica particular que se presenta en población carcelaria, adicionalmente, sirvió para mostrar la existencia de otras alternativas de fácil aplicación y que muestran mejores resultados con costos no muy elevados o alcanzables, y por lo tanto pueden ser adoptadas para tener un mejor control y manejo de la enfermedad en prisión.

Con respecto a trabajos futuros, se consideran los siguientes tópicos:

- Estudiar alguna combinación de las estrategias expuestas en este estudio, con el fin de obtener nuevas estrategias aún mejores en el ámbito de costo-efectividad;
- Investigar más acerca de los parámetros utilizados y de cómo influyen en el modelo, con el fin de ajustarse aún más a la realidad;
- Considerar diferentes clases al interior de una prisión, clasificadas por los tiempos de condena;
- Utilizar un modelo adaptado para otra enfermedad con dinámica similar;
- Utilizar una dinámica similar de este modelo, pero ahora para la sífilis en poblaciones, es decir, fuera de un recinto penitenciario.

# Bibliografía

- [1] Nelson K., Williams C. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. 3rd Edition, 2013. 968 p.
- [2] Sánchez M., Piñol D. *Condiciones de vida en los centros de privación de libertad en Chile*. Santiago de Chile: Instituto de Asuntos Públicos. Universidad de Chile; 2015. 49 p.
- [3] Morales A., Muñoz N., Welsch G., Fábrega J. *La Reincidencia en el Sistema Penitenciario Chileno*. Santiago: Fundación Paz Ciudadana - Universidad Adolfo Ibáñez; 2012. 192 p.
- [4] Garriga C., Gómez P., Díez M., Acín E., Díaz A. Characteristics of cases of infectious syphilis diagnosed in prisons, 2007-2008. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2011;13(2):52-7.
- [5] Institute for Health Metrics and Evaluation. *Epi Visualization*. 2017.
- [6] Ministerio de Salud de Chile. Normas de manejo y tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS). Norma General Técnica N°103 del Ministerio de Salud. Aprobada por Decreto Exento N°424 del 17 de julio de 2008. 2008.
- [7] Ministerio de Salud de Chile. Normas de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). Norma General Técnica N°187 aprobada por Resolución Exenta N°484 del 20 de mayo de 2016. 2016.
- [8] Jafari Y., Peeling R., Shivkumar S., Claessens C., Joseph L., Pai N. Are *Treponema pallidum* Specific Rapid and Point-of- Care Tests for Syphilis Accurate Enough for Screening in Resource Limited Settings? Evidence from a Meta- Analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):1-8.
- [9] Li J., Zheng H., Wang L., Liu Y., Wang X., Liu X. Clinical evaluation of four recombinant *Treponema pallidum* antigen-based rapid diagnostic tests for syphilis. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;648-50.
- [10] Lee K., Park H., Roh E., Shin S., Park K., Park M., et al. Characterization of Sera with Discordant Results from Reverse Sequence Screening for Syphilis. *BioMed Research International*. 2013;2013:5.
- [11] Mabey D., Chagalucha J., Everett D., Balira R., Fitzgerald D., Joseph P., et al. Prospective, multicentre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sexually Transmitted Infections*. 2006;V:13-7.
- [12] Smit P., Mabey D., Chagalucha J., Mngara J., Clark B., Andreasen A., et al. The Trade-Off between Accuracy and Accessibility of Syphilis Screening Assays. *PLoS One*. 2013;8(9):1-5.

- [13] Mehra B., Bhattar S., Saxena S., Rawat D., Bhalla P. Evaluation 442 of SD BIOLINE Syphilis 3.0 for Rapid Diagnosis of Syphilis: Report from a Regional Sexually Transmitted Infection Reference Laboratory in North India. *Journal of laboratory physicians*. 2016;36–40.
- [14] Bocoum F., Ouédraogo H., Tarnagda G., Kiba A., Tiendrebeogo S., Bationo F., et al. Evaluation of the diagnostic performance and operational characteristics of four rapid immunochromatographic syphilis tests in Burkina Faso. *African Health Sciences*. 2015;15(2):1–4.
- [15] Manavi K., Young H., McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *International Journal of STD AIDS*. 2006;(17):768–71.
- [16] Bosshard P. Usefulness of IgM-specific enzyme immunoassays for serodiagnosis of syphilis: Comparative evaluation of three different assays. *The Journal of Infection*. 2013;67(1):35–42.
- [17] Heymann D. *Control of Communicable Diseases Manual*. 20th Edition. American Public Health Association; 2015.
- [18] Alexander L., Schoch A. Prevention of syphilis; penicillin calcium in oil and white wax, U.S. P. bismuth ethylcamphorate and oxophenarsine hydrochloride in treatment, during incubation stage, of persons exposed to syphilis. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1949;59:1–10.
- [19] Schroeter A., Turner R., Lucas J., Al E. Therapy for Incubating Syphilis (1971). *JAMA*. 1971;218(5):711–3.
- [20] Schober P., Gabriel G., White P., Felton W., Thin R. How infectious is syphilis? *The British Journal of Venereal Diseases*. 1983;59:217–9.
- [21] Hook E., Marra C. Acquired Syphilis in Adults. *The New England Journal of Medicine*. 1992;326:1060–9.
- [22] FONASA. Arancel Modalidad Institucional MAI 2017.
- [23] Herring A., Kubanova A., Ballard R., Pope V., Adegbola R., and Changalucha J. A multi-centre evaluation of nine rapid, point of care syphilis tests using archived sera. *Sexually Transmitted Infections*. 2006; 82(Suppl V):V7-12.
- [24] Kendall A. *An Introduction to Numerical Analysis*. Wiley, Canada, 2nd. edition, 1989. 418 - 433 p.
- [25] Posada A. and Díaz M. Infección por VIH, Hepatitis B y Sífilis en reclusos de centros penitenciarios de Venezuela, 1998-2001. *Revista España de Sanidad Penitenciaria*, 10:73 – 79, 00 2008.
- [26] Zúñiga A. Entre la igualdad y la eficiencia en materia sanitaria. *Acta bioethica*, 14:176 – 184, 00 2008.
- [27] Ridenhour B., Kowalik J., and Shay D. El número reproductivo básico (R0): consideraciones para su aplicación en la salud pública. *Am J Public Health*., 108(Suppl 6): S455–S465, Diciembre 2018.
- [28] Gendarmería Chile. Estadísticas Población Penal Atendida. *Estadística General Mensual*, Enero - Diciembre 2016.
- [29] Berdasquera D., Lazo M., Galindo M., and Gala A. Sífilis: pasado y presente. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 42:0 – 0, 08 2004.
- [30] Schrijvers D., Josse R., Trebucq A., Dupont A., Cheringou H., and Larouzé B. Transmission of syphilis between sexual partners in Gabon. 65:84-5.

- [31] Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Proyecciones de población Chile 2015. 2017.
- [32] Ministerio de Salud de Chile. Regula el uso de técnicas de laboratorio para el apoyo al diagnóstico y seguimiento de sífilis en usuarios/as (no donantes) y establece criterios de organización y registros. circular n°13 del 23 de septiembre de 2015.
- [33] Ministerio de Salud de Chile. Base de datos de notificación obligatoria (ENO) de sífilis. Chile. 2007-2012. 2016.
- [34] Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones de Salud en Chile, Marzo 2013. 267 p.
- [35] Contreras E., Zuluaga S., and Ocampo V. Sífilis: la gran simuladora. *Asociación Colombiana de Infectología*, 12:120 – 127, 06 2008.
- [36] Brauer F. and Castillo C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, New York, 2da. edition, 2012.
- [37] Brauer F. and Castillo C. *Mathematical Models for Communicable Diseases*. SIAM, Philadelphia, 2013.
- [38] Brauer F., van den Driessche P., and Wu J. *Mathematical Epidemiology*. Springer, New York, 1ra. edition, 2008.
- [39] Sierra F. La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real..., 2003. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 18(3), 180-182.
- [40] Young H., Pryde J., Duncan L., and Dave J. The architect syphilis assay for antibodies to treponema pallidum: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. *Sexually Transmitted Infections*. 2009;(85):19–23.
- [41] Heffernan J., Smith R., and Wahl L. Perspectives on the basic reproductive ratio. *The Royal Society Interfance.*, v.2(4):PMC1578275, Sep 22 2005.
- [42] Limpakarnjanarat K., Mastro T., Saisorn S., and Uthairoravit W. HIV-1 and other sexually transmitted infections in a cohort of female sex workers in Chiang Rai, Thailand. *Sex Transm Infect*, 75(1):30, Feb 1999.
- [43] Prieto L., Sacristán J., Antoñanzas F., Rubio C., Pinto J., and Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*, 122:505 – 510, 00 2004.
- [44] Espinoza M. Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Revista chilena de cardiología*, 36:144 – 153, 00 2017.
- [45] Nájera M., Aguilera X., González C., Olea A., Delgado I., and De Gregorio M. La carga oculta de sífilis en personas privadas de libertad: medición de prevalencia con test rápido en cárcel de Arica. *Medwave*, 16(Suppl 6):e6654, 2016.
- [46] Sabidó M., Benzaken A., Rodrigues E., and Mayaud P. Rapid Point-of-Care Diagnostic Test for Syphilis in High-Risk Populations, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 15(4):647–649, Apr 2009.
- [47] Ministerio de Salud de Chile. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. <http://www.cienciasdelasalud-udla.cl/portales/tp76246caadc23/uploadImg/File/Informe-final-carga-Enf-2007.pdf>, 2007.

- [48] Minsal. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y la sífilis: Programa Nacional de Prevención y Control de la infección por VIH/SIDA e ITS División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud. *Revista Chilena de Infectología*, 30:259 – 302, 06 2013.
- [49] Alvis N. and Valenzuela M. Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Revista médica de Chile*, 138:83 – 87, 09 2010.
- [50] Sáez N., Delgado C., Romero F., and Báez R. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 13:43 – 48, 02 1997.
- [51] Organización Panamericana de la Salud. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en américa latina y el caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/310611>, July 2015.
- [52] Garnett P., Aral O., Hoyle V., Cates Jr., and Anderson M. The natural history of syphilis: Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sexually Transmitted Diseases*, 24(4):185–200, 1997.
- [53] Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) . El uso de las pruebas rápidas para sífilis. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/TDR\\_SDI\\_06\\_1/es/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/TDR_SDI_06_1/es/), July 2007.
- [54] Marthe R., Joanna E., Louise B., and Milton C. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University, USA, 2014.
- [55] Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 16(1):45–51, Jan-Feb 2005.
- [56] Zarate V., Kind P., Valenzuela P., Vignau A., Olivares P., and Muñoz A. Social Valuation of EQ 5D Health States: The Chilean Case. *Value Heal.* 2011;14:1135–41.
- [57] Rosanna W. Utilisation of Rapid Tests for Sexually Transmitted Infections: Promises and Challenges. *The Open Infectious Diseases Journal*, 3:156 – 163, 07 2009.

# A | Anexo

## A.1. Deducción de ecuaciones.

Para simplificar la notación se utilizará:

$X_j$ : cantidad de individuos en la etapa  $j$  de la enfermedad donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$ .

$VP_j(d_i)$ : como los verdaderos positivos en la etapa  $j$  de la enfermedad donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  tras el test  $i \in \{1, 2\}$ .

$VN_j(d_i)$ : como los verdaderos negativos en la etapa  $j$  de la enfermedad donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  tras el test  $i \in \{1, 2\}$ .

$FP_j(d_i)$ : como los falsos positivos en la etapa  $j$  de la enfermedad donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  tras el test  $i \in \{1, 2\}$ .

$FN_j(d_i)$ : como los falsos negativos en la etapa  $j$  de la enfermedad donde  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  tras el test  $i \in \{1, 2\}$ .

### A.1.1. Deducción ecuación (4.7):

Se tiene que los individuos infectados en la etapa  $j$  que se tratan y pueden pasar a  $S$  o  $I$  viene dado por

$$\tau_j(\varepsilon)X_j = VP_j(d_2) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.1})$$

$$\tau_j(\varepsilon)X_j = s_j(d_2)VP_j(d_1) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.2})$$

$$\tau_j(\varepsilon)X_j = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j X_j \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.3})$$

$$\tau_j(\varepsilon) = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.4})$$

□

### A.1.2. Deducción ecuación (4.8):

Primero se obtendrán unas ecuaciones previas.

Por la deducción previa:

$$VP_j(d_2) = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j X_j \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.5})$$

Se tiene que

$$VN_j(d_1) + FP_j(d_1) = \eta N - \gamma_j X_j \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.6})$$

Entonces,

$$VN_j(d_1) = \eta N - \gamma_j X_j - FP_j(d_1) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.7})$$

Por otro lado, por definición de especificidad:

$$e_j(d_1) = \frac{VN_j(d_1)}{VN_j(d_1) + FP_j(d_1)} \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.8})$$

Reemplazando ahora con la ecuación (A.7) se tiene

$$e_j(d_1) = \frac{\eta N - \gamma_j X_j - FP_j(d_1)}{\eta N - \gamma_j X_j} \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.9})$$

Por lo tanto,

$$FP_j(d_1) = (1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.10})$$

Nuevamente por definición de especificidad se tiene:

$$VN_j(d_2) = e_j(d_2)(VN_j(d_2) + FP_j(d_2)) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.11})$$

Luego,

$$VN_j(d_2) = e_j(d_2)FP_j(d_2) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.12})$$

Reemplazando con la ecuación (A.10) se tiene

$$VN_j(d_2) = e_j(d_2)(1 - e_j(d_1))(\eta N - \gamma_j X_j) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.13})$$

Finalmente, para la deducción, se tiene que la proporción de personas tratadas es

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = \frac{VP_j(d_2) + FP_j(d_2)}{N} \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \} \quad (\text{A.14})$$

Reemplazando entonces con la ecuación (A.5) y por definición de especificidad se tiene

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = \frac{s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j X_j + \frac{VN_j(d_2)(1-e_j(d_2))}{e_j(d_2)}}{N} \quad (\text{A.15})$$

Y por último se reemplaza con la ecuación (A.13) se obtiene

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j P_j(\mathcal{E}) + (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))(\eta - \gamma_j P_j(\mathcal{E})) \quad (\text{A.16})$$

con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  y  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$ . □

### A.1.3. Deducción ecuación (4.9):

Se tiene por la ecuación (A.16)

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j P_j(\mathcal{E}) + (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))(\eta - \gamma_j P_j(\mathcal{E})). \quad (\text{A.17})$$

con  $j \in \{Y_1, Y_2, L, T, \}$  y  $\mathcal{E} \in \{0, 1, 2, 3\}$ .

Luego

$$\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) = s_j(d_2)s_j(d_1)\gamma_j P_j(\mathcal{E}) + (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))\eta - (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))\gamma_j P_j(\mathcal{E}). \quad (\text{A.18})$$

Despejando  $\gamma_j$  se obtiene

$$\gamma_j = \frac{1}{P_j(\mathcal{E})} \left( \frac{\tilde{p}_j(\mathcal{E})P_j(\mathcal{E}) - \eta(1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))}{s_j(d_1)s_j(d_2) - (1 - e_j(d_1))(1 - e_j(d_2))} \right) \quad j \in \{Y_1, Y_2, L, T\}. \quad (\text{A.19})$$

□

### A.1.4. Deducción ecuación (4.10):

Para esta deducción es necesario recordar la simplificación realizada al modelo publicado en [52], cuya notación a utilizar para diferenciar de las nuevas etapas será:

$\tilde{Y}_2(t)$ : infección secundaria propuesta en [52].

$R(t)$ : latencia (remisión) propuesta en [52].

$Y_3(t)$ : relapso secundario propuesta en [52].

$\tilde{L}(t)$ : latencia propuesta en [52].

Obteniendo la siguiente simplificación en el nuevo modelo presentado en la Sección 4.7:

$$Y_2(t) = \tilde{Y}_2(t) + Y_3(t). \quad (\text{A.20})$$

$$L(t) = \tilde{L}(t) + R(t). \quad (\text{A.21})$$

de este modo,  $\gamma$ ,  $\psi$  y  $\rho$  en [52], será igual a  $\sigma_{Y_2}$ ,  $p$  y  $\tilde{\rho}$  respectivamente para el nuevo modelo de la Sección 4.7.

Además hay que tener en consideración los siguientes supuestos:

- I Todos los compartimentos estan en equilibrio.
- II No ingresan individuos a las etapas  $R$  e  $Y_3$ , es decir,  $Q_R = 0$  y  $Q_{Y_3} = 0$ .

Por otro lado, la proporción de individuos que van a la etapa de susceptibles tras su tratamiento correspondiente está definida por:

$$\phi(\mathcal{E}) = \frac{\tilde{Y}_2}{Y_2} = \frac{\tilde{Y}_2}{\tilde{Y}_2 + Y_3}. \quad (\text{A.22})$$

Ahora, por el supuesto de equilibrio se tiene que  $\dot{R} = 0$ , es decir,

$$0 = p\sigma_{Y_2}\tilde{Y}_2 - (\tilde{\rho} + \mu + \tau_L)R \quad (\text{A.23})$$

Entonces,

$$R = \frac{p\sigma_{Y_2}\tilde{Y}_2}{\tilde{\rho} + \mu + \tau_L} \quad (\text{A.24})$$

Análogamente se tiene que  $\dot{Y}_3 = 0$ , es decir,

$$0 = \tilde{\rho}R - (\mu + \sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2})Y_3 \quad (\text{A.25})$$

Por ende, reemplazando la ecuación (A.24) se obtiene:

$$Y_3 = \frac{\tilde{\rho}p\sigma_{Y_2}\tilde{Y}_2}{(\mu + \sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2})(\tilde{\rho} + \mu + \tau_L)} \quad (\text{A.26})$$

Finalmente, reemplazando A.26 en A.22:

$$\phi(\mathcal{E}) = \frac{\tilde{Y}_2}{\tilde{Y}_2 + \frac{\tilde{\rho}p\sigma_{Y_2}\tilde{Y}_2}{(\mu + \sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2})(\tilde{\rho} + \mu + \tau_L)}} \quad (\text{A.27})$$

Obteniendo

$$\phi(\mathcal{E}) = \frac{(\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}{\tilde{\rho}p\sigma_{Y_2} + (\sigma_{Y_2} + \tau_{Y_2}(\mathcal{E}) + \mu)(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}. \quad (\text{A.28})$$

□

### A.1.5. Deducción ecuación (4.14):

Se tiene que:

$$\tilde{Y}_2 = Y_2\phi \quad (\text{A.29})$$

y que

$$Y_3 = (1 - \phi)Y_2 \quad (\text{A.30})$$

Luego, por el supuesto de equilibrio  $\dot{L} = 0$ , es decir,

$$L = \frac{Q_L(\xi\mathcal{E}) + (1 - p)\sigma_{Y_2}\tilde{Y}_2 + \sigma_{Y_2}Y_3}{\mu + \tau_L + \sigma_L} \quad (\text{A.31})$$

Entonces, usando las ecuaciones (A.29) y (A.30) se obtiene

$$L = \frac{Q_L(\xi\mathcal{E}) + \sigma_{Y_2}Y_2(1 - p\phi)}{\mu + \tau_L + \sigma_L} \quad (\text{A.32})$$

Por otro lado, reemplazando la ecuación (A.29) en la ecuación (A.24) queda

$$R = \frac{p\sigma_{Y_2}Y_2\phi}{\tilde{\rho} + \mu + \tau_L} \quad (\text{A.33})$$

Finalmente, se tiene que

$$\rho_{\mathcal{E}} = \frac{R}{R + L} \quad (\text{A.34})$$

En donde se reemplazan las ecuaciones (A.33) y (A.32) para obtener

$$\rho_{\mathcal{E}}(Y_2(t)) = \tilde{\rho} \frac{p\sigma_{Y_2}\phi(\mathcal{E})Y_2(t)(\sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}{p\sigma_{Y_2}\phi(\mathcal{E})Y_2(t)(\sigma_L + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu) + (Q_L(\xi_{\mathcal{E}}) + (1 - p\phi(\mathcal{E}))\sigma_{Y_2}Y_2(t))(\tilde{\rho} + \tau_L(\mathcal{E}) + \mu)}. \quad (\text{A.35})$$

□

## A.2. Datos para el análisis de sensibilidad probabilístico.

Parametro	Valor base	Distribución	Valores de distribución	Referencia
$S_{Y_1}(TR)$	84.33 %	Normal	$\mu = 84,33 \%$ ; $\sigma = 0,95 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$S_{Y_2}(TR)$	84.33 %	Normal	$\mu = 84,33 \%$ ; $\sigma = 0,95 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$S_L(TR)$	84.33 %	Normal	$\mu = 84,33 \%$ ; $\sigma = 0,95 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$S_T(TR)$	84.33 %	Normal	$\mu = 84,33 \%$ ; $\sigma = 0,95 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$S_{Y_1}(VDRL)$	70.74 %	Normal	$\mu = 70,74 \%$ ; $\sigma = 3,32 \%$	[15][16][32][40][55]
$S_{Y_2}(VDRL)$	96.69 %	Normal	$\mu = 96,69 \%$ ; $\sigma = 1,63 \%$	[15][16][32][40][55]
$S_L(VDRL)$	92.86 %	Normal	$\mu = 92,86 \%$ ; $\sigma = 3,97 \%$	[15][16][32][40][55]
$S_T(VDRL)$	69.23 %	Normal	$\mu = 69,23 \%$ ; $\sigma = 7,39 \%$	[15][16][32][40][55]
$S_{Y_1}(FTA - ABS)$	97.40 %	Normal	$\mu = 97,40 \%$ ; $\sigma = 1,19 \%$	[32][55]
$S_{Y_2}(FTA - ABS)$	97.40 %	Normal	$\mu = 97,40 \%$ ; $\sigma = 1,19 \%$	[32][55]
$S_L(FTA - ABS)$	97.40 %	Normal	$\mu = 97,40 \%$ ; $\sigma = 1,19 \%$	[32][55]
$S_T(FTA - ABS)$	97.40 %	Normal	$\mu = 97,40 \%$ ; $\sigma = 1,19 \%$	[32][55]
$e_{Y_1}(TR)$	98.69 %	Normal	$\mu = 98,69 \%$ ; $\sigma = 0,16 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$e_{Y_2}(TR)$	98.69 %	Normal	$\mu = 98,69 \%$ ; $\sigma = 0,16 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$e_L(TR)$	98.69 %	Normal	$\mu = 98,69 \%$ ; $\sigma = 0,16 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$e_T(TR)$	98.69 %	Normal	$\mu = 98,69 \%$ ; $\sigma = 0,16 \%$	[8][9][10][11][12][13][14][23]
$e_{Y_1}(VDRL)$	80.72 %	Normal	$\mu = 80,72 \%$ ; $\sigma = 1,53 \%$	[15][16][32][40][55]
$e_{Y_2}(VDRL)$	80.72 %	Normal	$\mu = 80,72 \%$ ; $\sigma = 1,53 \%$	[15][16][32][40][55]
$e_L(VDRL)$	80.72 %	Normal	$\mu = 80,72 \%$ ; $\sigma = 1,53 \%$	[15][16][32][40][55]
$e_T(VDRL)$	80.72 %	Normal	$\mu = 80,72 \%$ ; $\sigma = 1,53 \%$	[15][16][32][40][55]
$e_{Y_1}(FTA - ABS)$	99.23 %	Normal	$\mu = 99,23 \%$ ; $\sigma = 0,44 \%$	[32][55]
$e_{Y_2}(FTA - ABS)$	99.23 %	Normal	$\mu = 99,23 \%$ ; $\sigma = 0,44 \%$	[32][55]
$e_L(FTA - ABS)$	99.23 %	Normal	$\mu = 99,23 \%$ ; $\sigma = 0,44 \%$	[32][55]
$e_T(FTA - ABS)$	99.23 %	Normal	$\mu = 99,23 \%$ ; $\sigma = 0,44 \%$	[32][55]
$C_D(TR)$	\$1.935	Gamma	a=100; b=19.35	[22]
$C_D(VDRL)$	\$7.206	Gamma	a=100; b=72.06	[22]
$C_D(FTA - ABS)$	\$8.646	Gamma	a=100; b=86.46	[22]
$C_{TY_1}$	\$36.132	Gamma	a=100; b=361.32	[22]
$C_{TY_2}$	\$48.628	Gamma	a=100; b=486.28	[22]
$C_{TL}$	\$56.058	Gamma	a=100; b=560.58	[22]
$C_{TT}$	\$64.604	Gamma	a=100; b=646.04	[22]

**Tabla A.1:** Valores utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico.

Parametro	Valor base	Distribución	Valores de distribución	Referencia
$C(Q_S)$	1	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$C(Q_{Y_1})$	0.737	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$C(Q_{Y_2})$	0.737	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$C(Q_L)$	0.737	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$C(Q_T)$	0.737	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$C(Q_I)$	1	Beta	a=1.711; b=0.675	[56]
$\eta$	0.0049	Triangular	0.0047; 0.0051	[28]
$P_{Y_1}(\varepsilon = 0)$	0.0105	Triangular	0.01001; 0.0106	[4][45]
$P_{Y_2}(\varepsilon = 0)$	0.0061	Triangular	0.00576; 0.00637	[4][45]
$P_L(\varepsilon = 0)$	0.0132	Triangular	0.01258; 0.01391	[4][45]
$P_T(\varepsilon = 0)$	0.0002	Triangular	0.00015; 0.00017	[4][45]
$\tilde{p}_{Y_1}(\varepsilon = 0)$	0.048	Uniforme	0.048; 0.067	[33]
$\tilde{p}_{Y_2}(\varepsilon = 0)$	0.083	Uniforme	0.083; 0.115	[33]
$\tilde{p}_L(\varepsilon = 0)$	0.124	Uniforme	0.124; 0.172	[33]
$\tilde{p}_T(\varepsilon = 0)$	0.276	Uniforme	0.276; 0.382	[33]
$\sigma_{Y_1}$	4.932	Triangular	4.15; 11.41	[52]
$\sigma_{Y_2}$	3.380	Triangular	1.87; 8.11	[52]
$\sigma_L$	0.033	Triangular	0.03; 0.2	[52]
$\sigma_T$	0.2	Triangular	0.2; 0.2	[52]
$P$	0.0076	Triangular	0.00722; 0.00798	[5] [31]

**Tabla A.2:** Valores utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico.

### A.3. Resultados numéricos de las estrategias.

#### A.3.1. Resultados estrategia 1

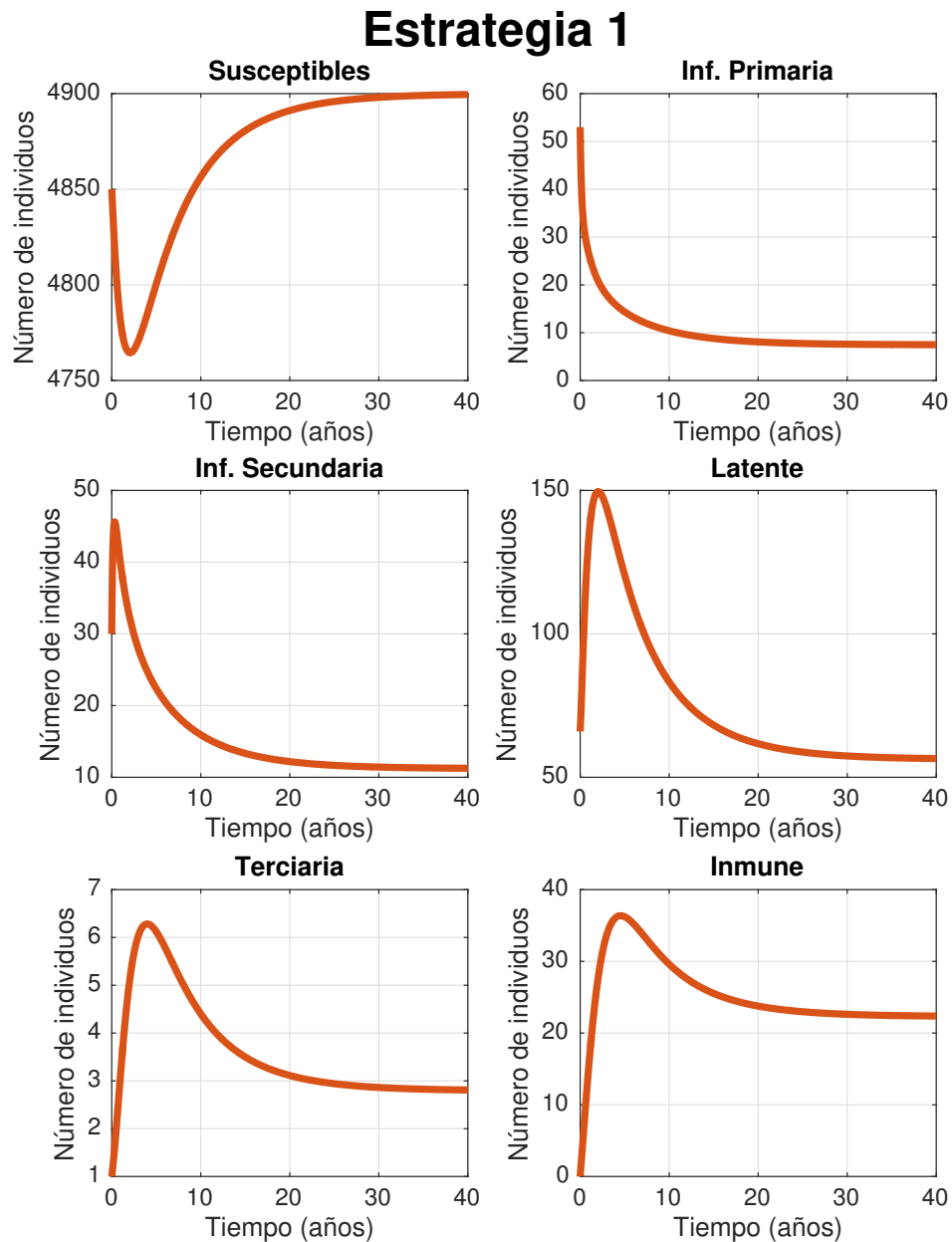
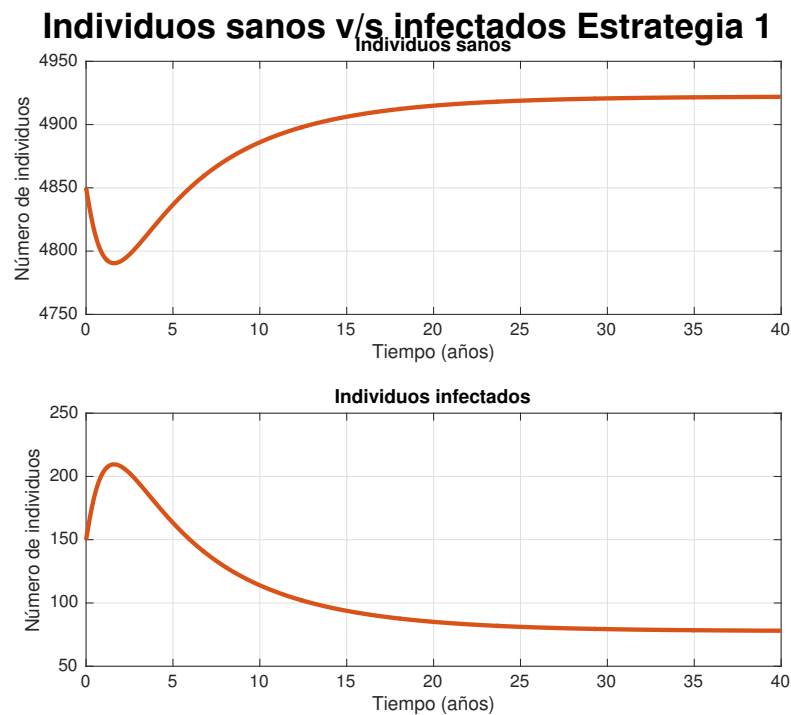


Figura A.1: Gráfica de resultados para la Estrategia 1.

Estado	Valor Inicial	Valor Final
$S$	4850	4900
$Y_1$	53	7
$Y_2$	30	11
$L$	66	57
$T$	1	3
$I$	0	22

**Tabla A.3:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 0.

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:



**Figura A.2:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 1.

Con un valor total final de 4922 individuos sanos v/s 78 individuos infectados, dando una prevalencia de un 1.56 %.

Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 1 vienen dados por:

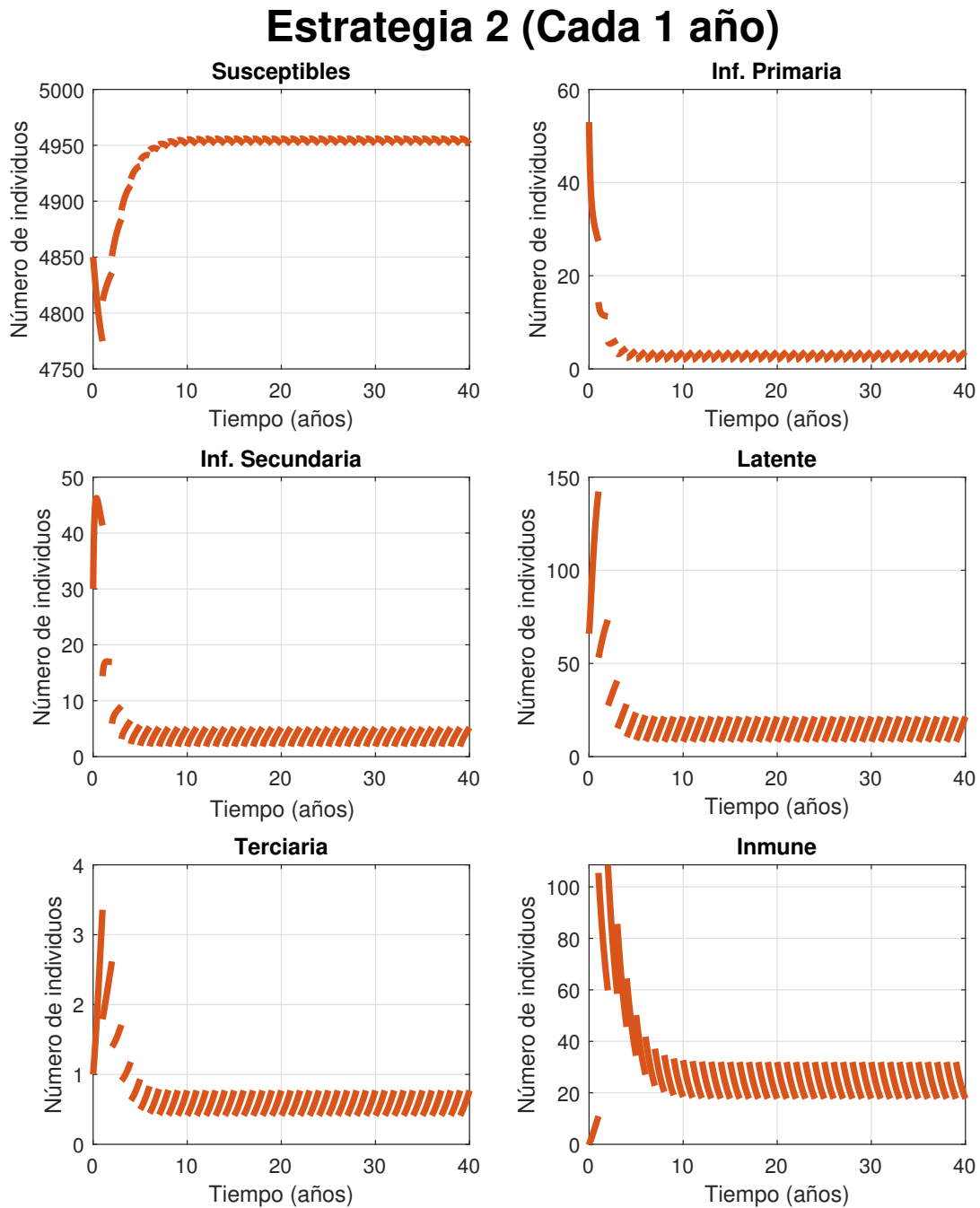
- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 1:

**\$170.121.120.**

- Beneficios totales con la estrategia 1:

**116.583 QALYs.**

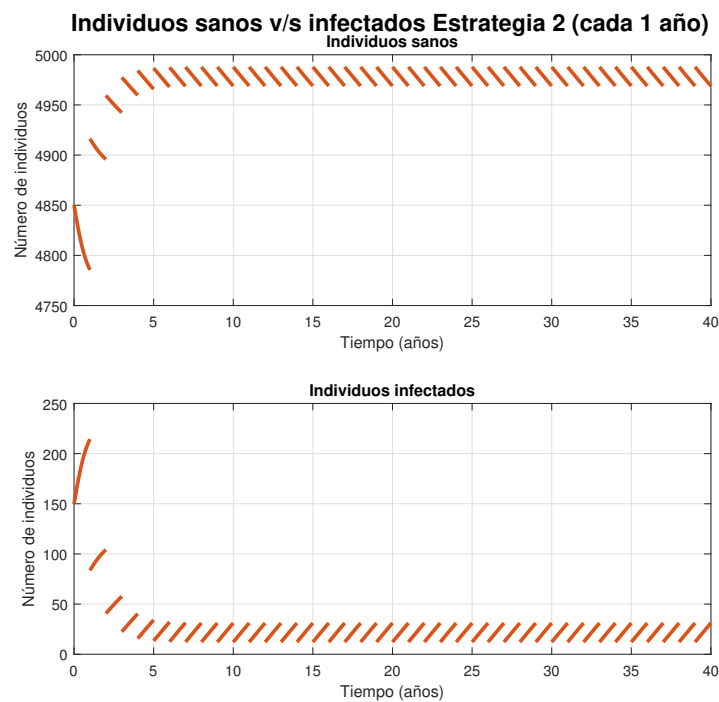
## A.3.2. Resultados estrategia 2

Figura A.3: Gráfica de resultados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año).

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final ( $T=40$ )
$S$	4850	4951
$Y_1$	53	4
$Y_2$	30	5
$L$	66	21
$T$	1	1
$I$	0	18

**Tabla A.4:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año).

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:



**Figura A.4:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año).

Con un valor total final de 4969 individuos sanos v/s 31 individuos infectados, dando una prevalencia de un 0.62 %.

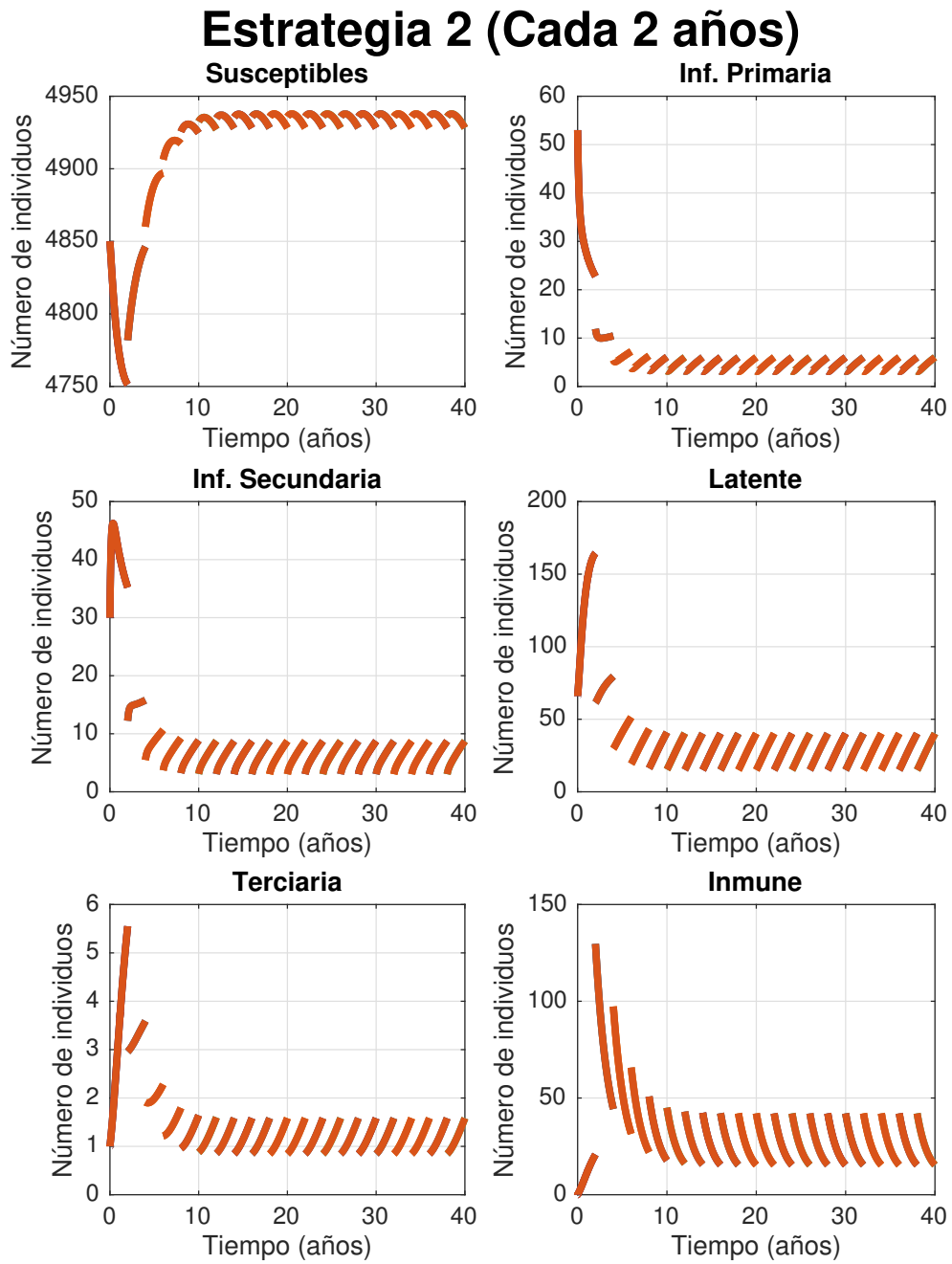
Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año) vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año):

**\$1.839.432.282.**

- Beneficios totales con la estrategia 2 ( $\Delta t = 1$  año):

**117.094 QALYs.**



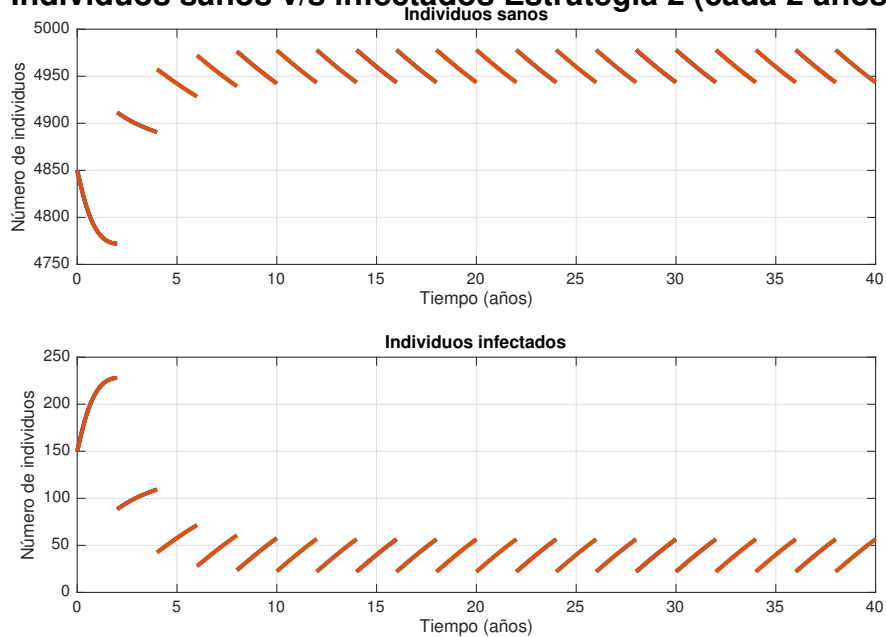
**Figura A.5:** Gráfica de resultados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años).

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final (T=40)
$S$	4850	4928
$Y_1$	53	6
$Y_2$	30	9
$L$	66	40
$T$	1	2
$I$	0	15

**Tabla A.5:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años).

### Individuos sanos v/s infectados Estrategia 2 (cada 2 años)



**Figura A.6:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años).

Con un valor total final de 4943 individuos sanos v/s 57 individuos infectados, dando una prevalencia de un 1.14%.

Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años) vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años):

**\$576.636.619.**

- Beneficios totales con la estrategia 2 ( $\Delta t = 2$  años):

**116.930 QALYs.**

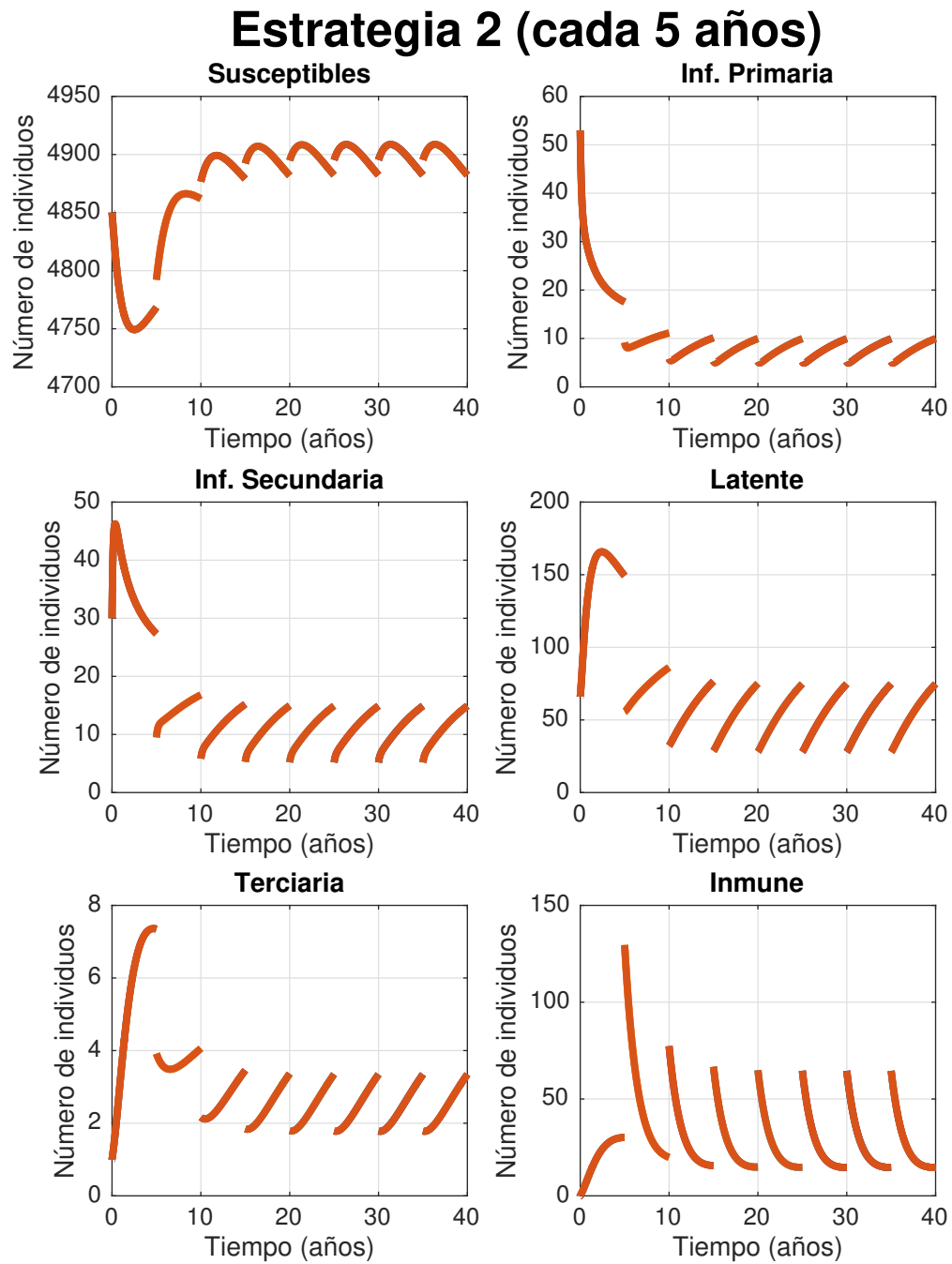


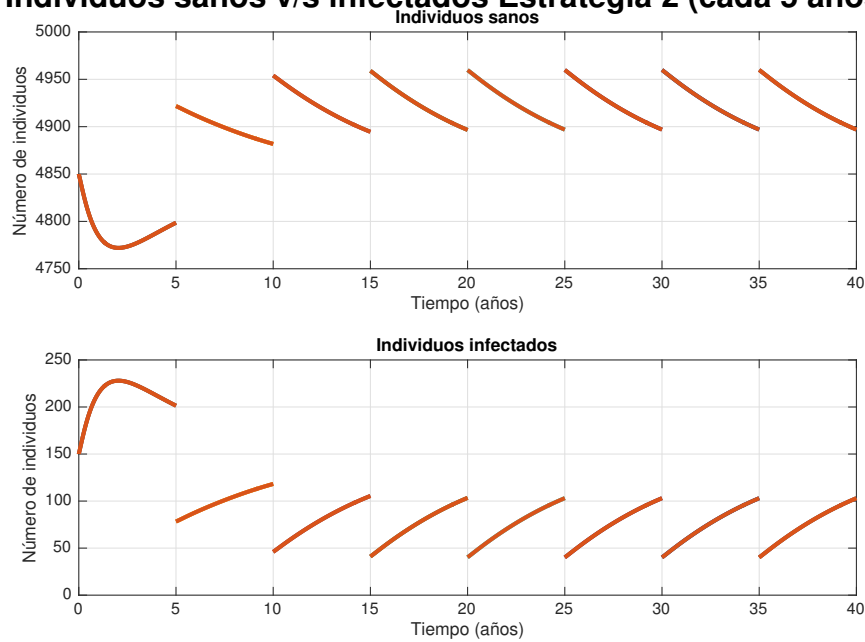
Figura A.7: Gráfica de resultados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años).

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final ( $T=40$ )
$S$	4850	4882
$Y_1$	53	10
$Y_2$	30	15
$L$	66	75
$T$	1	3
$I$	0	15

**Tabla A.6:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años).

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:

### Individuos sanos v/s infectados Estrategia 2 (cada 5 años)



**Figura A.8:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años).

Con un valor total final de 4897 individuos sanos v/s 103 individuos infectados, dando una prevalencia de un 2.06 %.

Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años) vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años):

**\$158.388.017.**

- Beneficios totales con la estrategia 2 ( $\Delta t = 5$  años):

**116.642 QALYs.**

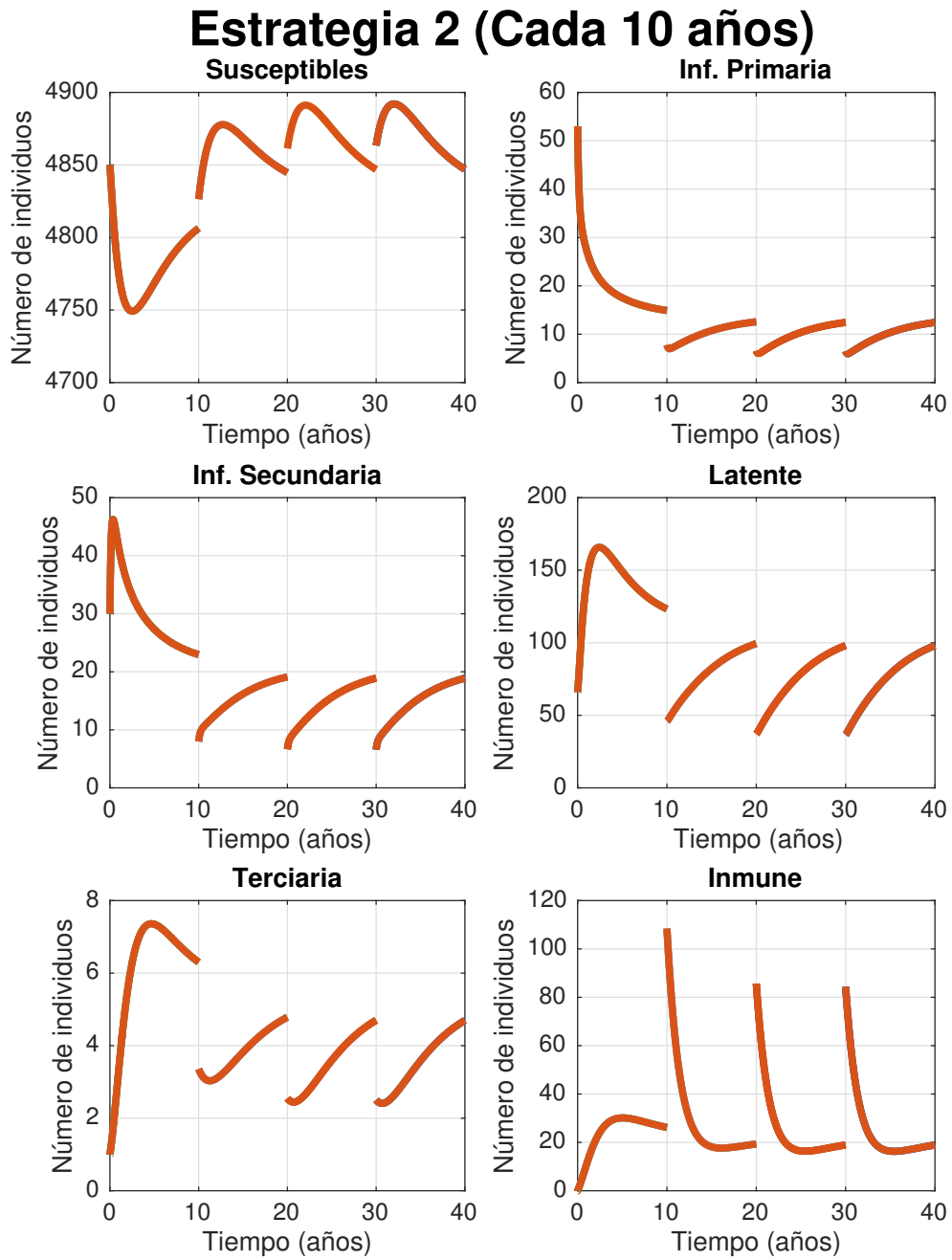


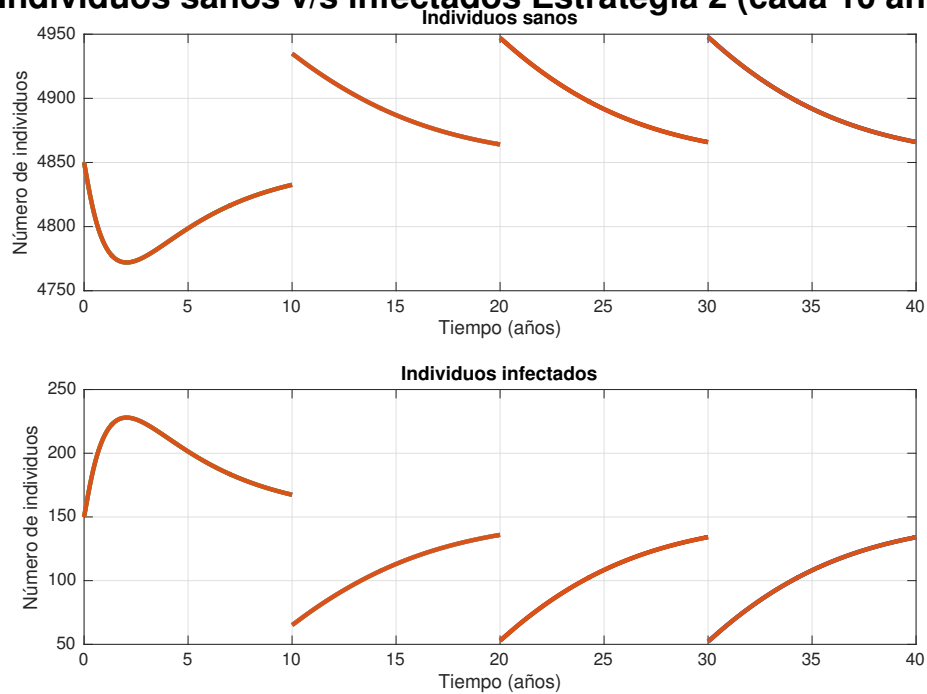
Figura A.9: Gráfica de resultados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años).

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final ( $T=40$ )
$S$	4850	4847
$Y_1$	53	12
$Y_2$	30	19
$L$	66	98
$T$	1	5
$I$	0	19

**Tabla A.7:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años).

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:

### Individuos sanos v/s infectados Estrategia 2 (cada 10 años)



**Figura A.10:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años).

Con un valor total final de 4866 individuos sanos v/s 134 individuos infectados, dando una prevalencia de un 2.68%.

Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años) vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años):

**\$78.222.362.**

- Beneficios totales con la estrategia 2 ( $\Delta t = 10$  años):

**116.444 QALYs.**

## A.3.3. Resultados estrategia 3

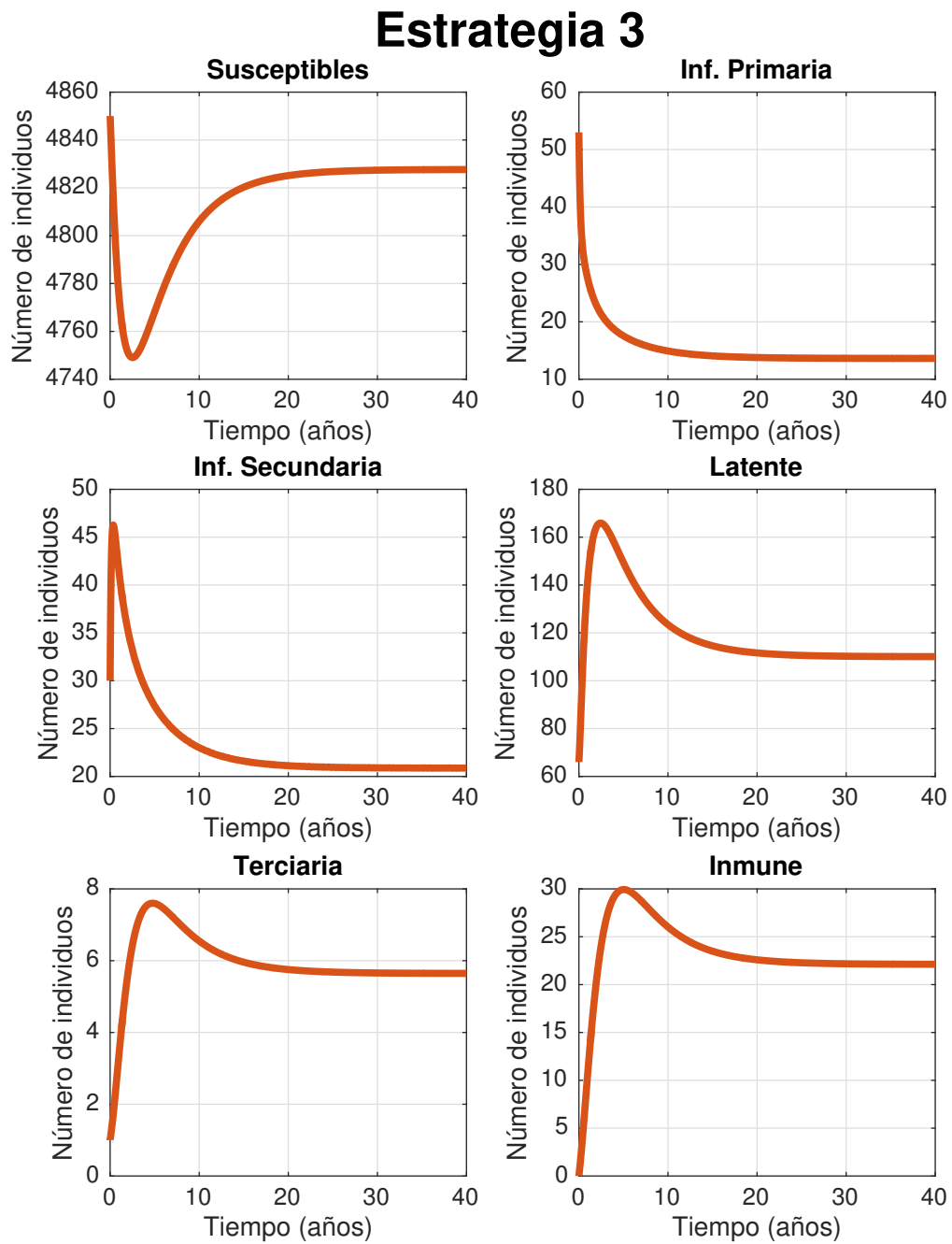
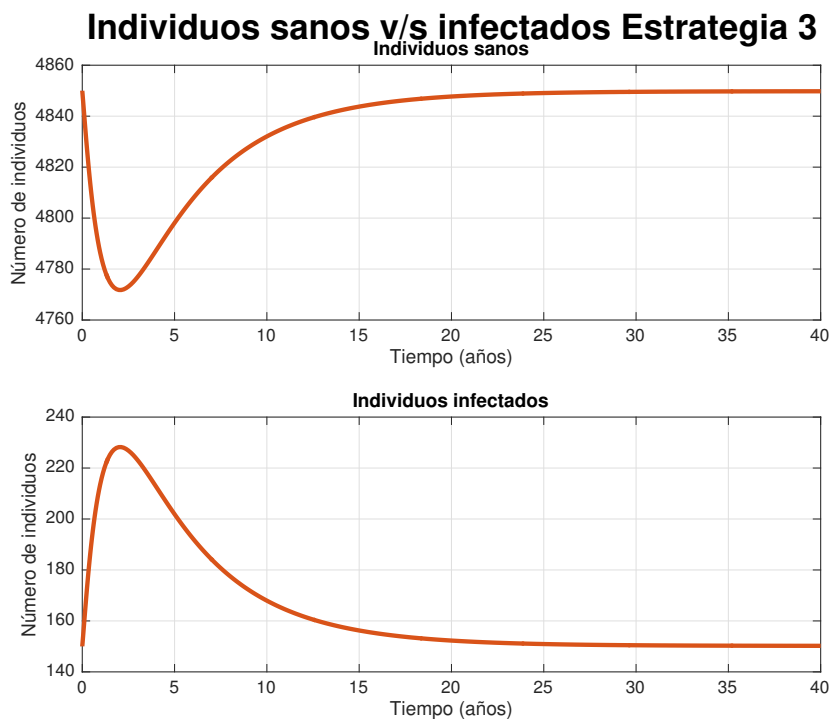


Figura A.11: Gráfica de resultados para la Estrategia 3.

Estado	Valor Inicial ( $t_0=0$ )	Valor Final (T=40)
$S$	4850	4828
$Y_1$	53	13
$Y_2$	30	21
$L$	66	110
$T$	1	6
$I$	0	22

**Tabla A.8:** Resultado de las variables de estado de la estrategia 3.

Dividiendo la población penal en sanos e infectados, se obtienen las siguientes gráficas:



**Figura A.12:** Gráfica de sanos v/s infectados para la Estrategia 3.

Con un valor total final de 4850 individuos sanos v/s 150 individuos infectados, dando una prevalencia de un 3%.

Luego, los resultados referente a costos en pesos y efectividad para la estrategia 3 vienen dados por:

- Costo total de diagnóstico y tratamiento con la estrategia 3:

**\$30.052.092.**

- Beneficios totales con la estrategia 3:

**116.248 QALYs.**

### A.4. Nube de puntos estrategia 3

La estrategia 3 en la Figura 7.8 se acumula cerca del origen, pero la visibilidad no es la mejor al tener menos variabilidad que el resto de las estrategias. Se agrega una imagen con el objetivo de corroborar la alta probabilidad de ser costo-efectiva, al posicionarse la mayoría de puntos entre los cuadrantes I y IV.

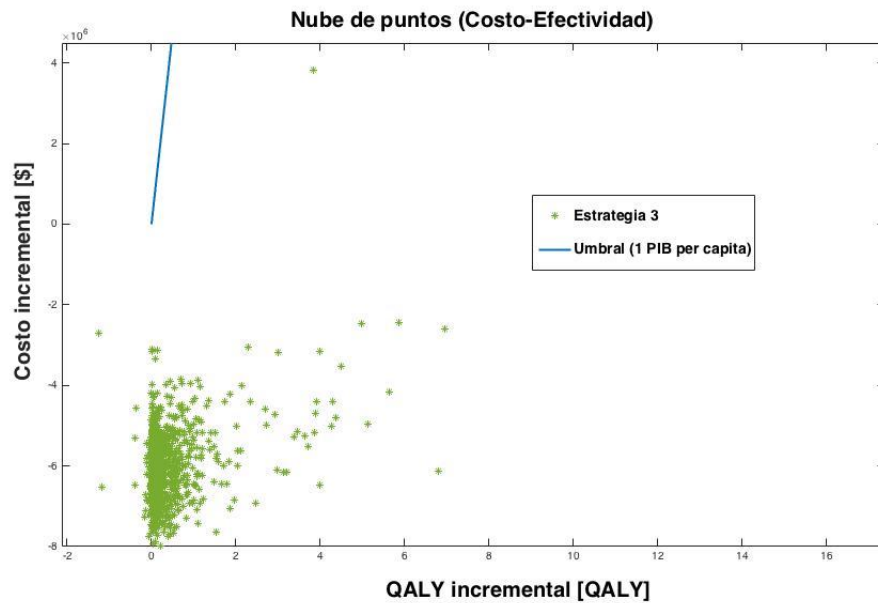


Figura A.13: Nube de puntos estrategia 3.