



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

Eficacia de la vacunación contra el virus del papiloma humano:
un modelo basado en agentes.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Augusto Cabrera Becerril

DIRECTOR DE LA TESIS:

Dr Pedro Eduardo Miramontes Vidal

Facultad de Ciencias, UNAM.

Ciudad de México, Marzo 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

[

Dedicatoria]Dedicatoria

Para Wendy, mi compañera de vida, y Augusto Antonio, nuestro pequeño hijo, con amor y gratitud eternas. A Rebeca y Augusto, mis padres por enseñarme a vivir.

Para Antonio, Hector, Alejandro, Francisco y Emiliana por el ejemplo de vida, por seguir siendo después de todos estos años de digna lucha y resistencia.

A Irene Cabrera Manuel y a Josefina García García in Memoriam.

Agradecimientos

Agradezco primero que nada al grupo de trabajo, a mi asesor el Dr. Pedro Miramontes, al M. en C. Cruz Vargas de León y al Dr Raúl Peralta Rodríguez, por haberme invitado a esta colaboración, por su apoyo, sus enseñanzas y su valiosa amistad. Debo señalar mi agradecimiento profundo a Pedro y al Dr Germinal Cocho por su apoyo incondicional y profunda solidaridad durante mis estudios de maestría. Al Dr. Marco Arieli Herrera Valdéz por haberme invitado a presentar un avance de mi trabajo en el Seminario de Biología Matemática del Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias de la UNAM y por haberme brindado su amistad. A los sinodales por su acuciosa revisión y sus valiosos comentarios. A Augusto y Rebeca que fueron mis primeros maestros y de quienes he aprendido lo valioso de la vida, la dignidad. Finalmente a mi esposa y compañera de vida Wendy y a mi hijo Augusto Antonio, por brindarme su amor incondicional, sin el cual no podría haber terminado este trabajo, por acompañarme en las noches de insomnio, por darme empujones y coscorriones cuando fue necesario.

Índice general

Índice general	7
1. Introducción	9
2. Algunos aspectos biológicos del cáncer cérvicouterino	11
2.1. El cáncer como problema social	11
2.2. Fenomenología del cáncer y oncogénesis	12
2.3. El virus como agente infeccioso y la respuesta inmune	14
2.4. Virus del papiloma humano (VPH)	15
2.5. Cáncer cérvicouterino y Virus de Papiloma Humano	17
2.6. Epidemiología del Cáncer Cérvicouterino	20
3. Modelación matemática de cáncer	23
3.1. Reacción-Difusión	23
3.2. Virología matemática	25
3.2.1. Dinámica viral de la infección con VPH y progresión de CCU	26
3.3. Modelo exhaustivo	26
4. Metodología	31
4.1. Modelación basada en agentes	31
4.1.1. Ventajas y desventajas de MBA	32
4.1.2. Diseño de un MBA	33
4.1.3. Meta-agentes y proto-agentes	39
4.1.4. Verificación, validación y replicación de un MBA	39
4.2. Redes complejas	40
4.2.1. Aspectos básicos de la teoría de redes	41
4.2.2. Redes de contacto sexual	44
4.2.3. MBA y ambientes basados en redes	45
5. El modelo HPV-VaC	47
5.1. Diseño del modelo	47
5.2. Descripción del modelo	48
5.3. Implementación en NetLogo	49

5.4. Experimentos numéricos	53
6. Resultados	55
6.1. Resultados numéricos	55
6.2. Análisis de redes	59
7. Conclusiones y perspectivas	63
A. Código de la implementación en NetLogo del modelo HPV-VaC	67
B. Trabajo previo	75
B.1. Dinámica epidemiológica del virus de papiloma humano en la era posvacunación.	75
B.2. Dinámica de las alteraciones cromosómicas bajo la infección por VPH	82
Bibliografía	87

Capítulo 1

Introducción

Este trabajo es el resultado de una fructífera colaboración con el Dr Raúl Peralta Rodríguez, el Dr. Pedro Miramontes y el M. en C. Cruz Vargas de León, cuyo fruto han sido dos artículos publicados, uno más en camino y el presente [PdLMB14, PM15]. Conocí al Dr Peralta mientras se encontraba realizando una estancia posdoctoral en el grupo de biomatemáticas de la Facultad de Ciencias de la UNAM. En aquella ocasión un amigo mutuo me había invitado a presentar mi trabajo de tesis de licenciatura en el seminario de biología teórica del Centro de Ciencias de la Complejidad de la UNAM (C3), mi trabajo era sobre epidemiología matemática. Al terminar mi presentación Raúl se acercó a preguntarme si pensaba que podíamos construir un modelo para la infección con virus de papiloma humano (VPH), a lo que yo contesté afirmativamente, y casi de inmediato empezamos a trabajar. No obstante el fenómeno se empezó a mostrar en toda su complejidad y tuvimos que pedir refuerzos. Es así que se incorporaron Cruz y Pedro, que aportaron sus profundos conocimientos en el modelado de sistemas biológicos (sobre todo la vasta experiencia de Cruz en epidemiología matemática) le dieron al trabajo un fuerte empujón.

El primer trabajo fue un estudio epidemiológico-matemático de la infección con VPH, posterior a la aplicación de una vacuna. La vacuna que se consideró es, como las que actualmente existen, específica a los tipos mas prevalentes de VPH. En el trabajo se mostró que es posible que otros genotipos del virus reemplacen a los que son blanco de la vacuna, generando un aumento en la frecuencia de infección. Es decir la vacuna estaría reduciendo los tipos más frecuentes, pero no estaría eliminando el peligro de contraer cáncer cervical.

En nuestra siguiente colaboración estudiamos la dinámica de los cambios a nivel cromosómico que se presentan después de la infección por VPH y cómo cierto perfil de estas transformaciones favorece el desarrollo de cáncer invasor.

El objetivo del presente trabajo es estudiar los posibles efectos que distintos esquemas de vacunación implementados en una población pueden provocar, así como los escenarios que pueden ser producto de distintos cambios en algunos parámetros propuestos en este trabajo. Para tales propósitos el acercamiento vía ecuaciones diferenciales resulta limitado, por lo que aquí se ha decidido hacer uso de la modelación basada en agentes, una técnica computacional reciente pero ampliamente utilizada en el estudio de fenómenos complejos como la biología y epidemiología del cáncer, posteriormente se utilizará otra herramienta matemática para estudiar los resultados de las simulaciones computacionales: la ciencia de las redes complejas. Con estas herramientas estudiaremos los posibles patrones de interacción de poblaciones en las que están presentes la infección por VPH y cierto esquema de vacunación.

La modelación basada en agentes autónomos, además de permitirnos estudiar los patrones de contagio, tomando la heterogeneidad de la población como punto de partida, nos da una manera muy cómoda de construir modelos de escalas múltiples e incluso que sea capaz de describir múltiples niveles de organización, capacidad que es deseable en el estudio de fenómenos como el cáncer, en los que se tiene información de distintos niveles de organización, pero aún no se ha encontrado el camino para acoplar estas escalas y niveles de organización de tal manera que ese acoplamiento pueda llevarnos a entender la causalidad de la enfermedad

de una manera certera y lo más completa posible.

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública, es la tercer causa de muerte en mujeres en nuestro país y la segunda causa a nivel mundial, por lo que un entendimiento profundo de sus causas y de la dinámica de la enfermedad puede ser de gran utilidad social. El cáncer es un problema atractivo en biología de sistemas, ya que como lo mencionamos arriba es un fenómeno que puede estudiarse en distintas escalas y niveles de organización, con mucha investigación de por medio, en la que parece ser que apenas se esta rasgando la superficie. El cáncer es un problema complejo, no sólo por que en todos los niveles en los que se le estudie tenemos una gran cantidad de componentes individuales que interactúan, sino porque no es claro cómo están acopladas todas estas escalas y niveles de organización. El cáncer es un tema interesante matemáticamente hablando, la modelación matemática del cáncer es muy diversa, existen enfoques muy ortodoxos basados en ecuaciones diferenciales, enfoques computacionales como la modelación basada en agentes y los autómatas celulares, enfoques mixtos que acoplan cómputo, ecuaciones, teoría de juegos y enfoques desde la complejidad como la teoría de redes. Así cubrimos tres puntos que justifican este trabajo como útil, interesante y atractivo.

En el capítulo 2 hacemos una descripción de algunos aspectos biológicos del cáncer, de la infección con el virus de papiloma humano (VPH) y del cáncer cérvicouterino. En el capítulo 3 se revisan algunos modelos matemáticos previamente reportados, en los que se estudia el cáncer como fenómeno biológico y los esquemas de vacunación contra la infección por VPH.

El capítulo 4 está dividido en dos secciones, en la primera se hace una introducción sucinta a las técnicas de modelación basada en agentes revisamos aspectos técnicos acerca del diseño de este tipo de modelos, su validación, sus alcances, sus ventajas y desventajas. En la segunda sección se hace una rápida revisión de algunos aspectos de la teoría de redes complejas y su combinación con la modelación basada en agentes, sobre todo en el estudio de patrones de contagio, mediante el estudio de redes de contacto sexuales.

En el capítulo 5 se hace una descripción del diseño teórico del modelo, una descripción detallada de sus variables de estado y de su implementación en la plataforma NetLogo. En el capítulo 6 presentamos una serie de experimentos realizados en distintas corridas del programa. En el capítulo 6 analizamos los resultados obtenidos. Para terminar en el capítulo 7 con las conclusiones generales del trabajo.

Se incluyen dos apéndices, en el Apéndice A tenemos el código completo de la implementación de nuestro modelo en NetLogo y en el Apéndice B se incluye parte del trabajo previo realizado por nuestro grupo de investigación.

Capítulo 2

Algunos aspectos biológicos del cáncer cérvicouterino

*Las matemáticas son el siguiente microscopio de la biología, sólo que mejor
La biología es la siguiente física de la matemática, sólo que mejor.*

J.E. Cohen

2.1. El cáncer como problema social

El cáncer es una enfermedad sistémica y multifactorial. Cuando hablamos de cáncer, no nos estamos refiriendo a una enfermedad, sino a un conjunto de cerca de doscientas enfermedades que comparten algunas características comunes y se caracterizan por un crecimiento desregulado de tejidos seguido de la emigración de las células a otras partes del cuerpo. Los humanos estamos compuestos de millones de células, algunas de estas son específicas de ciertos tejidos, por ejemplo las células epiteliales se encuentran en el tracto gastrointestinal, la vejiga, los pulmones, vagina, las mamas y la piel, las células del tejido epitelial son afectadas en el 70 % de los cánceres. Sin embargo, cualquier célula tiene el potencial de sufrir cambios malignos y llevar al desarrollo de carcinoma. Las células cancerosas no están confinadas a crecer e infiltrar tejido circundante localizado, sino que pueden esparcirse hacia otras partes del cuerpo vía el flujo sanguíneo y el sistema linfático.

Todos los tipos de cáncer tienen una fuerte componente social, algunos factores de riesgo son claramente dependientes de la clase social, por ejemplo los trabajadores de ciertas ramas de la industria están más expuestos a ciertos tipos específicos de cáncer que un banquero. En cualquier caso, los avances en el tratamiento de cáncer sólo pueden ser efectivos si están acompañados de un eficiente diagnóstico de la enfermedad, en este sentido el acceso a los servicios de salud es una variable importante en el estudio del cáncer.

“El cáncer es una enfermedad de la pobreza”, es el título de un artículo aparecido en la revista Salud Pública de México que edita la Secretaria de Salud de nuestro país [LSPM03], en este artículo se reporta que las tasas de mortalidad son más altas en los estratos socioeconómicos más bajos, las tasas de incidencia más altas afectan principalmente a mujeres en países dependientes. En particular, estos países frecuentemente carecen de programas de detección temprana de cáncer cervical. La incidencia es 15 veces mayor en estos países si se le compara con países capitalistas desarrollados. Adicionalmente, las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) muestran que las zonas de mayor prevalencia de la infección por VPH y de mayor mortalidad por cáncer cérvicouterino son las zonas de mayor marginación social, además hay una gran diferencia entre las zonas rurales y urbanas en términos de cobertura de programas de detección temprana del cáncer cervical. La marginación y la pobreza son dos componentes que parecen incrementar el riesgo de mortalidad por cáncer. En la siguiente figura se muestra un mapa tomado de [LSPM03], donde se marcan las zonas con mayor tasa de mortalidad, la región sureste históricamente golpeada por la miseria y

la violencia es la que mayor tasa de mortalidad presenta, en contraste con el centro del país.



Figura 2.1: Mapa estratificado de regiones con mayor tasa de mortalidad por CCU en el periodo 1990-2000.

En este escenario donde pueden ser de gran utilidad las herramientas de modelación matemática y computacional. Así, el cáncer se revela como una enfermedad compleja, cuyo entendimiento pasa a ser un problema de vital importancia, un problema de vida o muerte.

2.2. Fenomenología del cáncer y oncogénesis

El cáncer consiste en multiplicación desregulada de las células, que trae como consecuencia un incremento anormal de tejidos y órganos específicos. Las etapas iniciales del cáncer están confinadas al tejido original, pero conforme el cáncer avanza, este puede ir más allá del tejido donde se originó, es decir que puede invadir el tejido circundante del cáncer primario. En etapas posteriores, se puede distribuir vía sistemas linfático o hematopoyético a todo el cuerpo y pueden colonizar tejido distante o formar un cáncer secundario. A este proceso se le denomina metástasis. El cáncer se desarrolla como resultado de daño en el genoma celular, ya sea debido a mecanismos endógenos aleatorios o provocado por influencias ambientales. El paradigma genético-molecular nos dice que el origen del cáncer está relacionado con alteraciones genéticas en la célula:

- Mutaciones recesivas en genes supresores de tumor
- Mutaciones dominantes en oncógenes
- Mutaciones de pérdida de función en genes involucrados con el mantenimiento de la estabilidad genómica y reparación del ADN, dando como resultado inestabilidad genómica.

Una gran proporción de cambios genéticos parece ser resultado de mecanismos endógenos de la célula, tal es el caso de errores ocurridos en la replicación de aproximadamente 3×10^9 pares base presentes en el genoma humano. Los factores ambientales tienen un papel muy importante en la oncogénesis, estos pueden ser: químicos carcinógenos (como el humo de tabaco), radiación o virus (virus de hepatitis B en el cáncer de hígado o VPH en el cáncer cérvicouterino).

El daño provocado en oncogenes o genes supresores de tumor puede ser de distintos tipos:

- Mutaciones puntuales en la activación de un potencial oncogénico latente de un gen o inactivación de un gen supresor del tumor.

- Amplificación que provoca un incremento del número de copias de un gen más allá de dos alelos normalmente presentes en la célula.
- Traslocación, que se define como una recombinación ilegítima entre dos cromosomas no-homólogos, el resultado puede ser, o bien una fusión de proteínas o la disrupción de la regulación genética normal
- Inserción viral, por la integración de ADN viral a la región reguladora de un gen. Esta integración puede ocurrir después de que un virus ha infectado una célula.

El cáncer en tejido sólido usualmente se desarrolla en periodos largos (usualmente con un periodo de latencia entre 20 y 30 años), a excepción de algunos cánceres sólidos en niños, que pueden diagnosticarse poco tiempo después del nacimiento. Los cánceres malignos se caracterizan por su habilidad de crear metástasis, es decir, cáncer secundario alejado del tumor primario; usualmente muestran cierta resistencia a diferentes drogas, lo cual implica que difícilmente reaccionarán a la quimioterapia. Se piensa que el desarrollo de una célula normal a una metastática es un proceso continuo provocado por el daño genético y la inestabilidad genómica [Sch01], con la selección progresiva de las células que han adquirido una ventaja selectiva en el ambiente tisular particular.

Para Hanahan y Weinberg [HR00, HR11] el proceso mediante el cual se produce un tumor canceroso es de alguna manera análogo al de la selección darwiniana. En su trabajo dan cuenta de seis alteraciones que caracterizan el proceso de oncogénesis:

1. Auto-suficiencia de señales de crecimiento
2. Insensibilidad ante señales de anti-crecimiento
3. Evasión del mecanismo de muerte celular programada o apoptosis
4. Potencial replicativo ilimitado
5. Angiogénesis sostenida
6. Invasión de tejido y metástasis

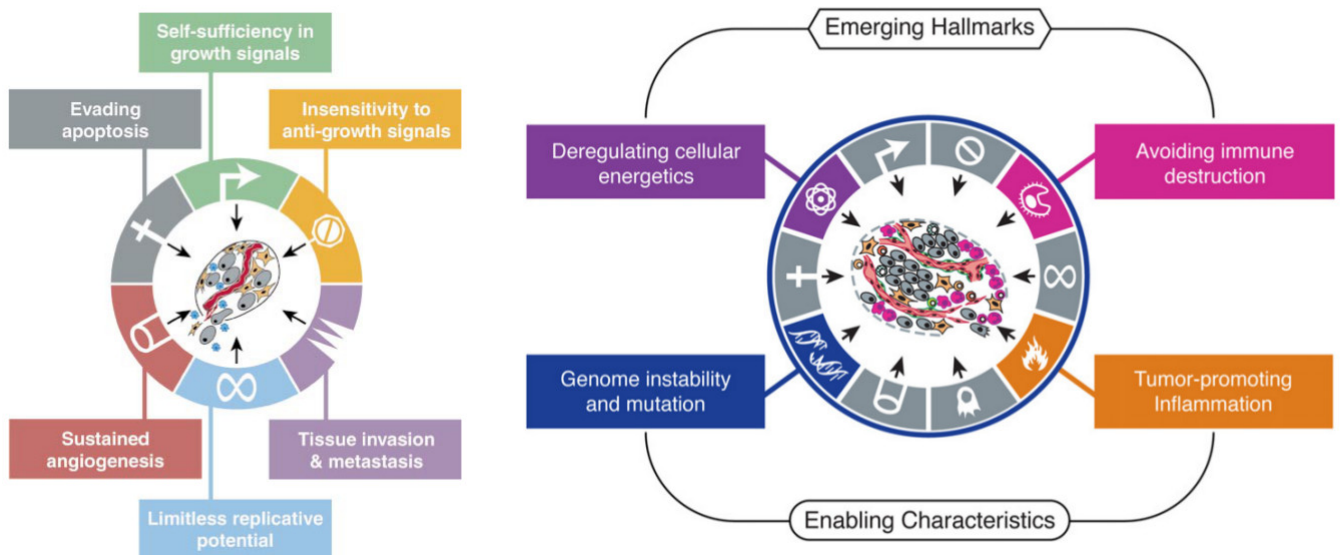


Figura 2.2: Las 6 alteraciones celulares que producen la oncogénesis, figura tomada del artículo de Hanahan y Weinberg [HR00, HR11]

En cuanto a las células cancerosas hay dos maneras de modelarlas, una es una visión reduccionista que considera homogéneas a todas las células tumorales, la otra es una visión heterotípica, en la que se integran células cancerosas, fibroblastos, células del sistema inmune y células endoteliales, es decir el microambiente del tumor. Los tumores son algo más que islas de tejido canceroso proliferante, se trata más bien de tejidos complejos, compuestos de distintos tipos de célula que interactúan unas con otras. Estas células tienen capacidades distintas y complementarias que permiten el crecimiento del tumor 2.2.

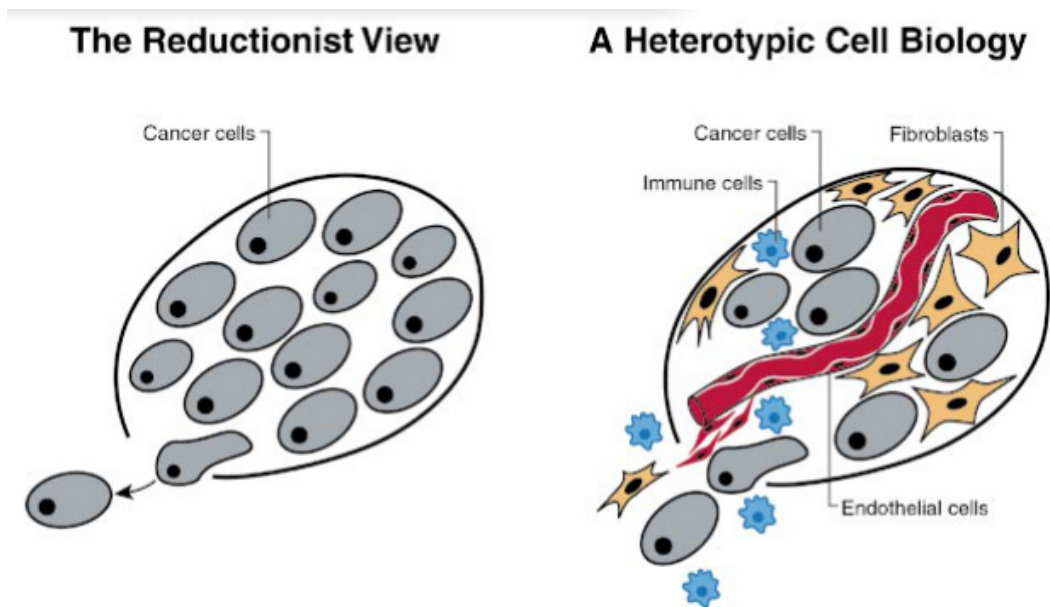


Figura 2.3: Tomada del artículo de Hanahan y Weinberg [HR00, HR11]

Podemos pensar a las numerosas moléculas que afectan a las células cancerosas como los nodos y ramificaciones de un circuito integrado que reprograma el circuito de las células normales.

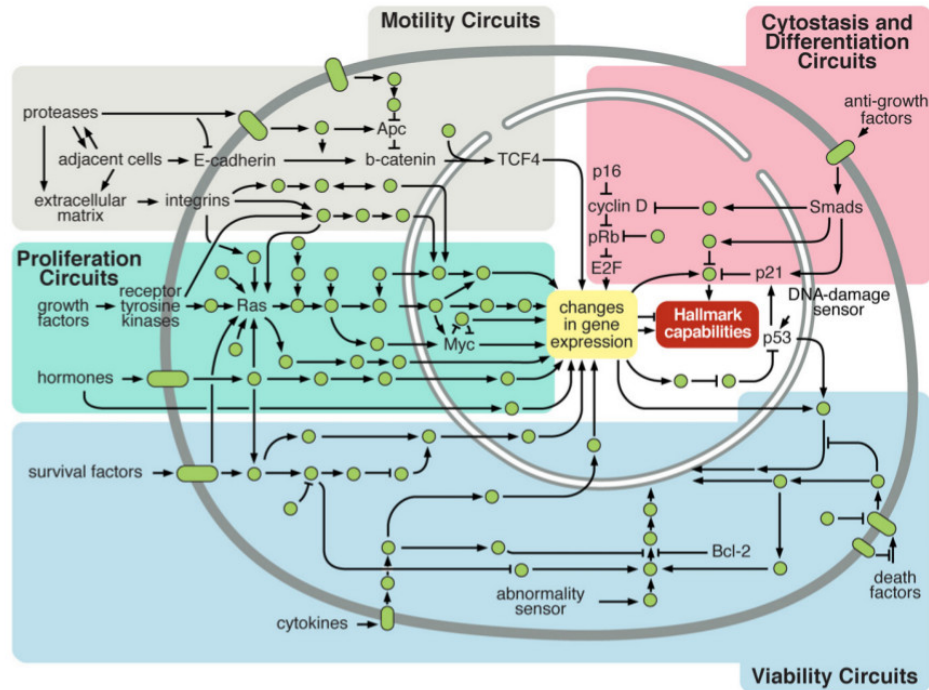


Figura 2.4: En esta figura se describe la red de señalización de las células cancerosas como un circuito integrado en el que los componentes son proteínas y los electrones son fosfatos o lípidos. Se separan con distintos colores los subcircuitos describen las capacidades de la célula cancerosa. Tomada del artículo de Hanahan y Weinberg [HR00, HR11]

Aunque cabe señalar que estas capacidades adquiridas por los tumores corresponden a una explicación del cáncer basada en la célula y sus mutaciones y en lo siguiente se le dará preferencia a una explicación que no parte de la célula y sus mutaciones sino de los cambios a nivel del tejido y de cómo estos cambios son los posibles mecanismos de las mutaciones celulares, es decir el cáncer provocando las mutaciones celulares y no al revés.

2.3. El virus como agente infeccioso y la respuesta inmune

Se dice que los virus pueblan el mundo entre lo vivo y lo no-vivo. Estos representan a los entes biológicos más abundantes en la naturaleza. Los virus no son capaces de reproducirse por sí mismos, requieren de infectar una célula sana, para ocupar su maquinaria interna para poder replicarse. El virus ocupa la maquinaria celular, se comunica con ella, mandando mensajes cuyo único contenido es : ¡Reprodúceme! La célula termina obedeciendo y reproduce las proteínas y copias del genoma del virus, la célula puede estar completamente dedicada a la reproducción del virus, que ahora sirve de casa “franca” para enviar nuevos mensajes y partículas del virus hacia otras células objetivo, cuando ha agotado su utilidad muere.

En ocasiones el virus sigue estrategias un poco más sutiles, pueden pedirle a la célula hospedera que los reproduzca a una tasa tan baja que no se pone en peligro la vida de la célula o bien pueden insertar su material genético en el genoma de la célula, estar latente por muchos años antes de empezar a mandar mensajes a la maquinaria celular, como en el caso del VIH. Otros virus como el VPH inducen a la célula a

que se divida, llevándola a una multiplicación descontrolada y a un crecimiento anormal de tejido, es decir a cáncer.

Los virus se clasifican de acuerdo a su hospedero, su composición química y su estructura. Muchas enfermedades importantes son causadas por algún tipo de virus, como la hepatitis, la influenza, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), provocado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y distintos tipos de cáncer provocados por el virus de papiloma humano (VPH). Los virus son tan antiguos como la vida misma, incluso las bacterias pueden ser susceptibles de infectarse con ellos, parece ser que cualquier sistema genético, que tenga capacidad reproductiva puede ser explotado por algún virus. Los virus pueden contener su información genética en forma de ADN o de ARN, la mayoría de los virus están cubiertos por una capa de proteína y algunos tienen una “envoltura” de lípidos y proteína.

El ciclo de vida de cualquier virus tiene 8 eventos clave:

1. El virus se adhiere a la célula hospedera.
2. El material genético del virus invade la célula.
3. El material genético del virus se despoja de su “envoltura”.
4. El virus produce proteínas para manipular la maquinaria celular.
5. Se producen más proteínas virales que servirán como capa exterior de las nuevas partículas virales.
6. Los nuevos virus se “ensamblan”.
7. Los nuevos virus se lanzan en busca de nuevos hospederos.

Tras una infección con un virus, en el el cuerpo humano se produce una reacción en cadena de células que detectan, buscan, se adhieren y tratan de neutralizar a las células infectadas por el virus, se trata de la respuesta del sistema inmune. En cada microlitro de sangre humana hay alrededor de 2500 linfocitos, pequeñas células que forman la parte medular del sistema inmune, sólo 2% de estas células están en la sangre el resto se encuentra distribuido en varios órganos, como el bazo, el timo y la médula ósea. Hay del orden de 10^{12} linfocitos en el cuerpo humano, que pueden dividirse en células B y células T. Las células B se producen en la médula y son responsables de detectar y “atar” a alguna partícula extraña en el cuerpo humano, haciendo uso de un mecanismo selectivo llamado selección clonal, en el que las células que están mejor adaptadas para detectar y atacar a las células extrañas, se reproducen a una tasa mayor, dotando al sistema inmune de las células mas aptas para luchar contra la infección. Por otro lado las células T, se generan en el timo y son las encargadas de aniquilar a las células atrapadas por las células B. Hay otras células llamadas macrófagos que digieren las estructuras atadas por los anticuerpos.

2.4. Virus del papiloma humano (VPH)

Los virus de papiloma humano son virus de ADN de cadena doble, simples, noenvueltos, pertenecientes a los papilomaviridae, han sido identificados más de doscientos tipos causantes de lesiones malignas (virus de alto riesgo o ar-vph) o benignas (virus de bajo riesgo br-vph) en la mucosa o en el epitelio. El genoma del VPH incluye varios marcos de lectura abiertos que codifican las proteínas involucradas en la replicación del ADN viral (E1, E2), regulación de la expresión de genes virales (E2) y la immortalización y transformación de las células epiteliales infectadas (E5, E6 y E7, solo en el caso de alto riesgo). Los marcos de lectura codifican las dos proteínas cápside. El VPH tiene como objetivo o blanco a las células troncales en el epitelio escamoso. El ciclo completo de vida involucra tres fases con expresión secuencial de genes virales que conducen a la replicación de ADN viral y a la producción de viriones altamente infecciosos. La integración del ADN viral ocurre con los tipos de alto riesgo y produce la sobre-expresión de dos oncoproteínas virales E6 y E7. Estas

proteínas, en combinación con E5, promueven la immortalización y transformación de las células infectadas. El VPH es la mayor causa del carcinoma en células escamosas cervicales, sus lesiones precursoras, neoplasia intraepitelial cervical (CIN, por sus siglas en inglés), así como otras manifestaciones clínicas benignas o malignas incluyendo verrugas genitales, condilomas acumniados, papulosis bowenoide, neoplasia intraepitelial y carcinomas en vagina, vulva y ano, neoplasia intraepitelial y carcinoma en pene, así como otras neoplasias escamosas en las regiones de la cabeza y cuello. Adicionalmente la transmisión de madre a hijo es responsable de papilomatosis recurrente en laringe y pulmones de infantes.

La manifestación más usual de la infección con vph son las verrugas genitales y han sido conocidas desde tiempos antiguos y desde entonces se reconoce como una infección de transmisión sexual. En 1976 dos lesiones cervicales morfológicamente distintas provocadas por VPH fueron descritas. A finales de la década de 1970 y a inicios de 1980, se hicieron grandes esfuerzos por caracterizar el VPH a partir de tumores humanos, es también en esta época que se empezó a entender el papel oncogénico que juegan las proteínas E7 y E6 en el desarrollo de cáncer cervical, que estaba indicado por la sobreexpresión de estas proteínas.

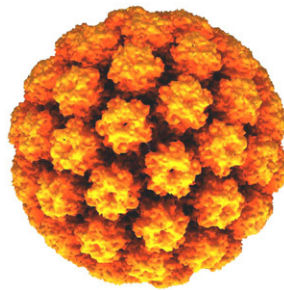


Figura 2.5: virus de Papiloma Humano

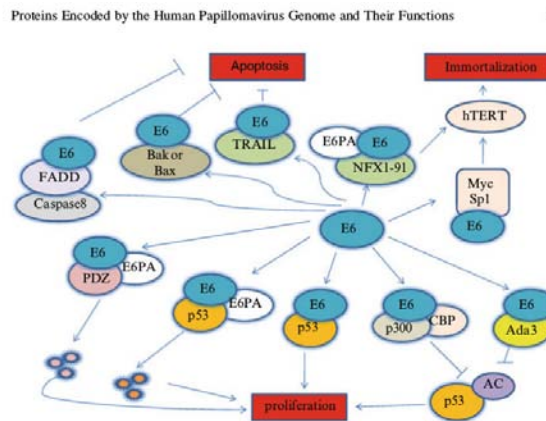


Figura 2.6: Proteínas codificadas por el genoma del VPH y sus funciones [JXR12c]

Todos los VPH incluyen tres regiones en general:

1. Una región reguladora “upstream” que contiene las secuencias que controlan la transcripción viral y su replicación
2. Una región temprana que contiene los marcos de lectura abiertos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que están involucradas en múltiples funciones, incluyendo la transactivación de la transcripción, transformación, replicación y adaptación viral a diferentes “millieus” celulares.

3. Una región tardía que codifica para las proteínas *L1* y *L2* y facilita el empaquetamiento del virus y su maduración

Hay descritos 118 tipos de VPH, aunque sólo 96 están completamente reconocidos. La clasificación se basa en la secuencia de la proteína *L1*. Si un virus difiere más que en 10% en la secuencia que codifica esta proteína de la del virus más cercanamente relacionado, entonces se le reconoce como un tipo diferente. Hay 5 géneros distintos de papilomavirus, a los que se les señala con letras griegas, solamente el género α tiene virus no humanos y humanos, pero todos ellos virus que afectan a primates. Los 96 tipos de VPH están agrupados en 27 especies. En el género α hay 14 especies, la especie α -VPH 16 contiene a los tipos 16,31,33,35,52,58,67. El género β contiene 5 especies, γ contiene 5 especies, μ contiene 2 especies y ν únicamente una especie.

Casi todos los tipos de VPH que se han obtenido de tejidos cervicovaginales están clasificados en el género α en quince especies. Los tipos de VPH que están agrupados tienden a compartir características comunes como tropismo de tejido y potencial oncogénico. En la siguiente figura tenemos un árbol filogenético de VPH, generado a partir de las secuencias de papilomavirus de género α , tomado de [RDB09]. El árbol separa el género α en tres grupos grandes

1. Bajo riesgo 1 *LR1* o tipo no-oncogénico 1 *NOT1*, que incluye $\alpha1$, $\alpha8$, $\alpha10$ y $\alpha13$,
2. Bajo riesgo 2 *LR2* tipo no-oncogénico 2 *NOT2*, que incluye $\alpha2$, $\alpha3$, $\alpha4$ y $\alpha15$,
3. Alto riesgo *HR* o grupo de tipos oncogénicos, que incluye $\alpha5$, $\alpha6$, $\alpha7$, $\alpha9$ y $\alpha11$.

Los tipos en el grupo *LR1/NOT1* han sido más comúnmente encontrados en verrugas genitales benignas y en lesiones orales y en la laringe. Los tipos del grupo *LR2/NOT2* han sido identificadas en muestras de células vaginales exfoliadas benignas. Los tipos carcinogénicos están derivadas de un ancestro común.

Los datos epidemiológicos de una gran cantidad de países han identificado al menos 15 tipos oncogénicos de VPH (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82). Existen 13 tipos de VPH considerados como de bajo riesgo oncogénico (tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81, y 89).

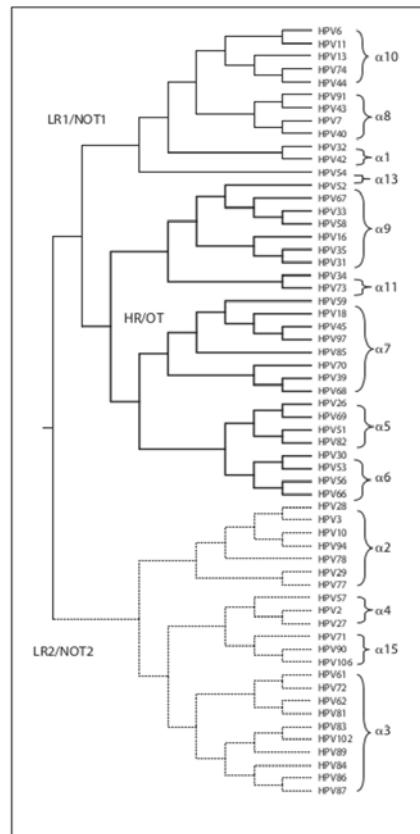


Figura 2.7: Filogenia de papilomavirus

2.5. Cáncer cérvicouterino y Virus de Papiloma Humano

¿Cómo provoca cáncer la infección con VPH? ¿Por qué no toda mujer infectada con VPH desarrolla cáncer cervical? Para empezar a entender los mecanismos del cáncer cervical, primero trataremos de entender el ciclo productivo del virus. La mayoría de los virus infectan una célula y producen progenie de esa misma célula infectada, pero en la infección con VPH, la síntesis de nuevos viriones ocurre sólo cuando la célula infectada ha llevado a cabo la mitosis y alguna de las células hijas se ha diferenciado. El virus ataca las células del estrato basal del tejido escamoso del epitelio del cuello uterino, estas células se convierten en expuestas como resultado de micro heridas y son las únicas células proliferantes en el epitelio normal, una vez que han pasado por el proceso de diferenciación y se encuentran en las capas suprabasales, se considera que han salido del ciclo celular. Después de la infección, copias del genoma del VPH se establecen como elementos extracromosomales o episomas, el genoma de VPH es pequeño y no codifica polimerasas u otras enzimas necesarias para la replicación viral, de tal manera que depende del hospedero, de su capacidad de replicar las proteínas celulares para mediar la síntesis de ADN. Las células suprabasales permanecen activas en el ciclo celular mientras llevan a cabo la diferenciación, un subconjunto de estas vuelven a entrar en la fase *S* en la parte superior de las capas del epitelio para replicar el genoma del VPH en un proceso llamado amplificación. Esto es seguido de la síntesis de la cápside proteínica, el ensamble del virion y su liberación.

La capacidad de proliferación de estas células infectadas por VPH está desacoplada de la diferenciación y está controlado por varios factores celulares, el más prominente de estos es la familia del retinoblastoma *Rb* que consiste de *p105*, *p107* y *p130*. La proteína *E7* del VPH se liga a la familia *Rb* y los marca para su degradación, esto tiene como resultado la liberación y activación de los factores de transcripción *E2F* que conducen la expresión de los genes en fase *S*. En el caso de los VPH de alto riesgo la proteína *E7* se liga a la familia *RB* con mucha mayor afinidad. La eficiencia en este proceso puede llevar a inhibir el crecimiento celular y apoptosis a través de las vías de señalización dependientes de *p53*. En los virus de alto riesgo oncogénico las proteína *E6* tienen como blanco al supresor de tumores *p53* para degradación, lo cual previene la inhibición del crecimiento celular en las células basales y las diferenciadas.

La combinación de las proteínas *E7* y *E6* para marcar a los reguladores del ciclo celular para mantener la fase *S* da como resultado en la abrogación de varios “checkpoints” del ciclo celular. En las células persistentemente infectadas con VPH, se tiene la acumulación de mutaciones y consecuentemente el desarrollo de cáncer. La proteína *E5* coopera con *E6* y *E7* para promover la hiperproliferación y puede facilitar la progresión de la enfermedad.

La falla del sistema inmune para esclarecer una infección persistente con VPH, puede provocar, después de varias décadas, el desarrollo de cáncer cervical. En las lesiones precancerosas, la mayoría de los genomas de VPH persisten en estado de episoma, mientras que en la mayoría de las lesiones de alto grado, los genomas están integrados al cromosoma del hospedero. Aunque no se han identificado “hotspots”, la integración del VPH se realiza usualmente cerca de lugares frágiles, en los que naturalmente hay inestabilidad genómica. La mayoría de los casos de cáncer en donde se ha identificado la infección por VPH18 y la mitad de los de VPH16, se encuentre al integrados. En las lesiones que contienen episomas de VPH, la proteína *E2* reprime la expresión génica temprana como parte del mecanismo de regulación del número de copias.

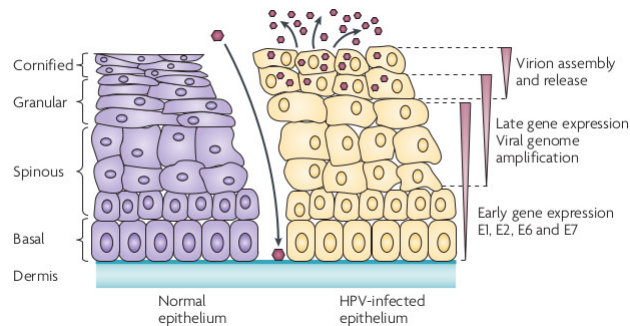


Figura 2.8: ciclo del VPH

La actividad transformadora primaria de los VPH de alto riesgo oncogénico es proporcionada por las oncoproteínas *E6* y *E7*, estos dos factores actúan cooperativamente en el desarrollo de cáncer, ambas proteínas son pequeñas. La combinación de ambas proteínas es altamente eficiente para inmortalizar la mayoría de los tipos primarios de células. Sin embargo, la mayoría de las personas infectadas con VPH no desarrollan cáncer genital, así que la expresión de estas proteínas es necesaria pero no suficiente para la progresión de la enfermedad, en la fase productiva del ciclo del VPH, *E6* y *E7* promueven la proliferación de células suprabasales diferenciadas e indiferenciadas así como también permiten evitar la apoptosis. Esto conlleva a la acumulación de daño en el ADN y mutaciones que pueden resultar en la transformación y desarrollo de carcinomas.

Aunque *E6* y *E7* son necesarias para mantener al fenotipo transformado, no es suficiente para transformar las células, es necesario que ocurran otros eventos ontogénicos como la inestabilidad genómica, para que ocurra la progresión de la enfermedad [JXR12c]. Esto puede explicar el largo periodo de latencia entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer. De manera independiente ambas proteínas inducen inestabilidad genómica

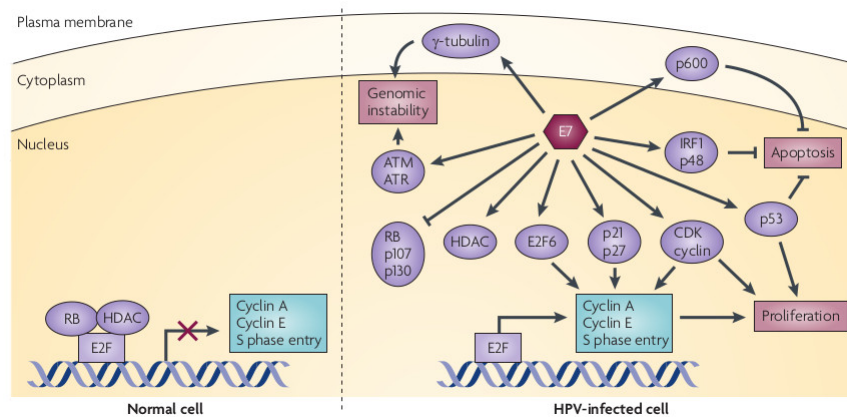
en las células, que incluye reacomodos en el cromosoma, así como ganancias y pérdidas en cromosomas completos (aneuploides). Se cree que la inducción de inestabilidad genómica es un evento temprano en el cáncer provocado por VPH, que ocurre antes de la integración del virus dentro del cromosoma del hospedero, las aneuploides pueden detectarse en lesiones cervicales pre-cancerosas.

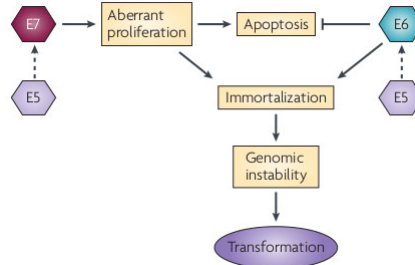
Las proteínas *E6* y *E7* pueden inducir inestabilidad genómica a través de la inducción de daño en el ADN así como la integración de ADN extraño en el genoma del hospedero.

Las proteínas del VPH pueden extender la capacidad proliferativa de las células infectadas bloqueando la apoptosis. La inducción de proliferación aberrante o la síntesis de ADN en la ausencia de señales de crecimiento suficientes como la que ocurre en las células diferenciadas infectadas, resulta en una apoptosis dependiente de *p53*. La abrogación de la función de *Rb* sensibiliza a las células a la apoptosis dependiente de *p53*. La degradación de *p53*, su inhibición o supresión es sólo un subconjunto de los mecanismos por los cuales *E6* y *E7* contrarrestan varios estímulos que inducen la apoptosis.

Otra vía apoptótica apuntalada por las proteínas del VPH es anoikis, que es la apoptosis inducida por la pérdida de anclaje de la célula a la matriz extracelular o porque las interacciones célula-matriz son insuficientes o inapropiadas. Las integrinas interactúan con la matriz extra celular y regulan la transducción de señales a través de la adhesión focal de quinasas (AFK). La adhesión a la matriz extra celular resulta en la fosforilación y activación de AFK, lo cual lleva a la reorganización del cito esqueleto y la formación de adhesiones focales, estas interacciones permiten que las células inmortalizadas por el VPH proliferen en ausencia de adherencia a la matriz extra celular.

Las proteínas del VPH interfieren con los efectos de varias citocinas inhibitoras de crecimiento que fueron inducidas por el sistema inmune. En respuesta a la entrada viral, las células producen mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (*TNF α*) que es un potente inhibidor de la proliferación de keratocina. Las citocinas inflamatorias pueden activar la vía apoptótica extrínseca a través de receptores de la familia *TNF*. La proteína *E6* bloquea la apoptosis inducida por *TNF α* , ligándose directamente a *TNFR1*, que inhibe la formación del complejo de señalización de la muerte celular y la consecuente transducción de señales apoptóticas.





El interferón se activa después de la infección viral y las proteínas del VPH actúan en varios niveles para interferir con esta respuesta. Cientos de genes están inducidos a exponerse al interferón, las proteínas de los VPH de alto riesgo reprimen la transcripción de varios genes inductibles por interferón. Otros estudios señalan que *E6* interactúa directamente con los componentes de la respuesta al interferón. *p53* no sólo es importante por su papel en el control del ciclo celular en respuesta al estrés genotóxico, sino que también media los efectos antiproliferativos del interferón. Las proteínas del VPH disrumen o usurpan múltiples rutas de señalización celular.

La infección del virus de papiloma humano (VPH) en el epitelio del cuello uterino ha sido identificada como el principal factor etiológico para el desarrollo del cáncer cervicouterino (CC). Este hallazgo ha propiciado el desarrollo de vacunas que ayudan a prevenir la infección por VPH 16 y 18. Ambos genotipos asociados con el 70 % de los casos de CC en el mundo.

La infección persistente por el VPH se considera el principal factor etiológico para el desarrollo de lesiones precursoras y CC. Las evidencias epidemiológicas concluyen que alrededor del 70 % del CC puede ser asociado al VPH 16 (alrededor del 60 %) y al VPH 18 (alrededor del 10 %). Esta prevalencia de infección con estos genotipos es consistente en todos los estudios de CC. Sin embargo, el VPH es altamente diverso; a la fecha más de 150 VPH han sido descritos, de los cuáles, más de 40 genotipos infectan el tracto ano-genital. Para doce genotipos, existe suficiente evidencia biológica de su carcinogenicidad, es decir, que tienen la capacidad de conducir a la transformación celular (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) y se les han denominado como de alto riesgo o carcinogénicos para humanos, mientras que los VPH 6 y 11 son clasificados como de bajo riesgo, causantes de proliferaciones epiteliales benignas [BV09]. Colectivamente, los VPH de alto riesgo no blancos de la vacuna, contribuyen con cerca del 30 % del CC en todo el mundo [LN11]. En este contexto, se ha sugerido que con la inclusión de una segunda generación de vacunas dirigidas a la infección contra estos genotipos, se tendría el potencial de proteger completamente a la población susceptible a contraer infecciones con VPH oncogénicos [BV09].

El CC es la segunda causa de cáncer en mujeres a nivel mundial y la infección por el VPH es el principal factor etiológico para el desarrollo de este tumor. Esta infección es la enfermedad más común de transmisión sexual entre hombres y mujeres activos sexualmente en el mundo. Se ha estimado que al menos 50 % de los individuos sexualmente activos han adquirido alguna vez una infección genital de VPH [SM03]. La prevalencia de infección de VPH varía en el mundo, siendo más alta en los países en vías de desarrollo [LN11]. En nuestro entorno (México), la prevalencia de infección por VPH en mujeres clínicamente sanas es del 15 % [PRR12], un porcentaje similar a lo encontrado en otros países en desarrollo [LN11, BL10, DSS10] y la prevalencia de VPH 16 y 18 en el CC es del 71 % (63 % para el VPH 16 y 8 % para el tipo 18), en tanto que la prevalencia de infección por otros genotipos de alto riesgo es del 25 %, siendo los genotipos 31 y 58 los más frecuentes (5 % para cada tipo) [PRR12]. En el año 2008, un número estimado de 5,061 mujeres Mexicanas murieron como resultado del CC, convirtiendo a esta enfermedad en una de las principales causas de muerte en mujeres Mexicanas [SdS12]. Se espera, que con la aplicación de las actuales vacunas contra la infección de VPH, se reduzca la incidencia total de CC.

Sin embargo, estas vacunas podrían modular positivamente la prevalencia de infecciones por genotipos distintos a los blancos de la vacuna a través de un reemplazo de cepa patógena inducida por la vacuna, lo cual conduciría a un incremento en la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo no blancos de la

vacuna, después del actual esquema de vacunación [GO08, DD12]. En algunos estudios, se ha reportado que la vacuna puede conferir una inmunidad cruzada contra genotipos relacionados a los blancos de la vacuna, lo que conduciría a una disminución en la transmisión de estos genotipos [DD12], pero por otro lado, la remoción de algunos VPH (VPH 16 y 18 o VPH blancos de la vacuna) como resultado de la vacunación, puede resultar en una presión de selección positiva de infecciones con VPH de alto riesgo no blancos de la vacuna, que conduciría a un incremento de su transmisión. Este fenómeno conocido como reemplazo de la cepa patógena inducida por la vacuna, fue previamente descrita en un programa de vacunación contra otros patógenos [MH08]. Tal fue el caso de *Streptococcus pneumoniae*; en el cual, la vacuna dirigida contra siete serótipos resultó en un incremento de otros serótipos no blancos de la vacuna [M99]. El VPH es un virus de DNA altamente estable, por lo que, la posibilidad de reemplazo de cepa patógena inducida por la vacuna es factible mediante el mecanismo de remoción de los genotipos dominantes (VPH 16 y 18) [FE12].

2.6. Epidemiología del Cáncer Cérvicouterino

Al infectar, los papilomavirus inducen proliferación celular, que lleva a la producción de verrugas o papilomas. Estos virus están restringidos a un área específica del cuerpo, incluyendo la piel, la cavidad oral y los genitales. La mayoría de las infecciones se esclarecen, pero en algunos casos resultan tumores. Las verrugas son lesiones proliferativas normalmente auto-limitadas que tienen una regresión debido a la respuesta inmune. Se piensa que los linfocitos T citotóxicos juegan un papel importante en la regresión y las verrugas son más numerosas en individuos inmunodeprimidos. El VPH se contagia por contacto directo y la infección empieza en el lugar de una abrasión, en la que el virus puede entrar en contacto con las capas epiteliales más profundas. Los VPH son específicos para humanos y para el tipo de tejidos que infectan, pueden causar infecciones cutáneas o en la mucosa. En la siguiente tabla

Tipo	Sitio anatómico	Riesgo	Cáncer
VPH 16	Anogenital, laringe	Bajo	Raro
VPH 6 ,7,31,24	Anogenital	Bajo	Raro
VPH 6 ,7,26,61	Genital	Bajo	No
VPH 61, 34	Laringe	Bajo	En inmunodeprimidos
VPH 26	Mucosa genital	Bajo	Ligera progresión maligna
VPH 16, 18, 53	Mucosa genital	Alto	1 a 3% de progreso a carcinoma cervical

Tabla 2.1: VPH que infectan mucosa

Las verrugas genitales son una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. En muchos casos la infección esclarece después de algunos meses, pero el virus permanece en forma latente o persistente. Las verrugas genitales están claramente asociadas al cáncer cervical, se considera que el cáncer cervical es una rara complicación de la infección por VPH, puede tardar décadas en desarrollarse ya que requiere la ocurrencia de mutaciones adicionales.

Los VPH genitales pueden dividirse en tipos de alto y bajo riesgo oncogénico, VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de cáncer cervicouterino. Además de interferir con las funciones de proteínas supresoras de tumor, los VPH de alto riesgo inducen la producción de telomerasa. Aunque estas dos características no son suficientes para la progresión de cáncer, si se considera que son la base de la carcinogénesis en el cuello uterino [JHS08]. La progresión del cáncer es un proceso de largo plazo que requiere muchos cambios en la célula transformada.

La progresión de una infección con VPH a cáncer invasor puede ser vista como un proceso en cuatro etapas:

1. Infección con VPH

2. Persistencia viral
3. Progresión de un clon de células persistentemente infectadas a pre-cáncer
4. Invasión

La mayoría de las infecciones por VPH ocurren en grupos jóvenes después de iniciada la vida sexual y esclarece espontáneamente después de 2 años, sin embargo, una fracción de mujeres expuestas al VPH son portadoras persistentes y constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de lesiones precursoras. Algunos factores determinantes conocidos para la infección por VPH son propias de cualquier enfermedad de transmisión sexual, iniciación temprana en la actividad sexual, existencia de una gran cantidad de parejas sexuales diferentes e historial de otras infecciones de transmisión sexual.

Hay al menos tres fases clínicas que siguen a la infección por VPH:

- **Fase de incubación.** La exposición a tipos específicos de VPH en el momento de la relación sexual con un consorte infectado probablemente lleve a la inoculación del virus en sitios de microtrauma en el epitelio del tracto genital. El virus se transporta a las células basales del epitelio y el genoma viral se establece como episoma. Hay una colonización difusa del epitelio escamoso del tracto genital, es entonces que se establece una infección latente, lo cual lleva a una fase de incubación. Tiene una duración de entre seis semanas a ocho meses. La fase latente es muy común y persiste largos periodos sin expresión de la enfermedad.
- **Fase de crecimiento activo.** Durante el periodo de incubación el número de viriones por célula crece significativamente por la replicación, después de esta fase es posible ver áreas focales de expresión viral, lo cual se caracteriza por proliferación capilar y epitelial. Estas áreas son difíciles de identificar en el epitelio inmaduro. En esta fase hay dos tipos de lesiones inducidas: Condiloma acuminatum cervical o lesiones planas en el cervix.
- **Fase de respuesta del hospedero.** Esta fase puede ocurrir desde los nueve meses hasta varios años, el resultado puede ser la regresión de la enfermedad, su contención o la persistencia de la enfermedad y progresión a la transformación neoplásica. Al rededor de un tercio de las lesiones planas sufre una regresión espontánea, otro tercio continua infectado pero esclarece y el último tercio sufre transformaciones neoplásicas

La neoplasia intraepitelial cervical (CIN por sus siglas en inglés) comprende desordenes de diferenciación e hiperplasia del epitelio inmaduro, pero que involucra todas las capas del epitelio. Aunque CIN es un sólo proceso global, para el diagnóstico se le ha separado en tres grados CIN1, CIN2 y CIN3, donde los numerales indican el grado de la lesión:

1. Insignificante o no sospechoso,
2. Sospechoso y
3. Altamente sospechoso.

Debido a que la infección por VPH está considerada la causa necesaria del cáncer cervicouterino, algunos laboratorios privados han desarrollado vacunas. Hay en el mercado dos vacunas desarrolladas contra infecciones primarias de VPH: *Gardasil* del laboratorio Merck y *Cervarix* de Glaxo-Smith & Kline (GSK).

Pueden producirse partículas parecidas a las del virus invitro, mediante la síntesis y auto-ensamblaje de la proteína cápside más grande del virus L1, como estas partículas exhiben propiedades morfológicas y antigénicas que son prácticamente idénticas a las de los viriones, estas se han utilizado para el desarrollo de vacunas. Ambas vacunas han demostrado ser seguras, inmunogénicas y efectivas respecto a ciertos tipos específicos de VPH.

La vacuna *Cervarix*, desarrollada por GSK es una vacuna bivalente para los tipos 18 y 16. En ensayos clínicos se ha comprobado que mantiene la protección por 4.5 años [Sta07], tuvo una efectividad de 96.9% contra infecciones por VPH16 y 18 y una efectividad de 100% contra lesiones CIN asociadas a la infección por los tipos blanco.

La vacuna *Gardasil* es una vacuna cuadrivalente desarrollada por Merk, específica contra los tipos 16, 18, 6, 11, consiste en tres dosis administradas a 0,2 y 6 meses. En estudios de seguimiento a mujeres de entre 15 y 26 años se encontró una reducción de la incidencia entre el 96 y el 98% en la infección por VPH 16 y 18. Hay que señalar dos cuestiones importantes, primero similarmente que la vacuna bivalente, la protección efectiva contra la infección por VPH se ha probado para un máximo de 5 años [Aul07] (aunque en [Sch09] aseguran que *Cervarix* ofrece protección en poco de 7 años), VPH 11 y 6 están en la especie $\alpha-10$ considerada de tipos de bajo riesgo oncogénico, así que en principio puede considerarse a la vacuna como bivalente en términos de protección contra infecciones con tipos oncogénicos del virus.

Ninguna variante de la vacuna ofrece protección contra todos los tipos oncogénicos de VPH, no obstante la protección que estas ofrecen contra VPH 16 y 18 protegen también contra posibles infecciones contra tipos que pertenecen también a la misma especie, es decir $\alpha-7$ que contiene a los tipos 18, 45, 97, 85, 70, 30 y 68 y la especie $\alpha-9$ que incluye a los tipos 16, 67, 33, 58, 35 y 31. una variante mas reciente desarrollada por Merk *Gardasil-9* que es específica para 9 tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 45, 52 y 58. Sin embargo VPH 45 pertenece a la misma especie que VPH 18 y VPH 31 y 58 pertenecen a la misma especie de VPH 16, con lo cual la vacuna estaría, en principio ofreciendo protección contra las especies $\alpha-7$, $\alpha-9$ y $\alpha-13$ a la cual pertenece VPH52. En [PdLMB14] se mostró que el escenario en el que los actuales esquemas de vacunación dan lugar a un posible reemplazo de cepa patógena es biológicamente plausible, mientras las vacunas no cubran a todas las especies de VPH de alto riesgo oncogénico, las especies $\alpha-6$, 5 y 11 no están cubiertas por ninguna de las vacunas actuales.

Hay otra discusión abierta, y es que los principales transmisores de la infección por VPH son los hombres infectados, los virus de tipo 18 y 16 tienen una prevalencia de 77.5% en casos de cáncer en el pene y ano [Giu07], hay una lata prevalencia dado que en hombres la infección por VPH es asintomática. Hay estudios en los que se ha reportado que alrededor de 76% de mujeres que han estado en relaciones exclusivas presentan infección genital por VPH y 36% presentaron citología cervical anormal.

Gardasil también es eficaz en varones, proveyendo protección contra las verrugas genitales, cáncer anal y algunas lesiones potencialmente precancerosas por algunos tipos de VPH 5, 16, 26, 27 [Sta14].

Los actuales esquemas de vacunación únicamente consideran la vacunación de mujeres, argumentando que los estudios de costo-efectividad muestran que el beneficio de vacunar también a hombres es menor que el costo que ello implicaría, sin embargo el costo social implica por un lado el descuido de la población homosexual, expuesta a cáncer anogenital por infección con VPH y por otro lado omite el hecho incuestionable que es el hombre el agente transmisor del virus, hasta el momento de escribir estas líneas, no hay en la literatura modelos matemáticos o computacionales que prueben la eficacia de vacunar hombres en lugar de mujeres, en cuanto a la prevención del cáncer cervical.

Capítulo 3

Modelación matemática de cáncer

*No hay rama de las matemáticas por más abstracta,
que no sea aplicable al mundo real.*
Lobachevsky

En este capítulo presentamos diferentes acercamientos matemáticos a la modelación de distintos aspectos del cáncer encontrados en la literatura, al final de esta presentación sucinta, haremos un par de comentarios sobre la metodología de estos trabajos.

3.1. Un modelo de reacción-difusión para el cáncer.

En esta sección presentamos un modelo propuesto por Gatenby y Gawlinski [GG96]. En este artículo se utiliza una hipótesis sobre la mediación de ácido, modelado por un sistema de reacción-difusión, cuya solución, puede ayudar a hacer predicciones respecto a la interfase tumor-hospedero. La dinámica y estructura de esta interfase se ha mostrado que tiene los mismos parámetros biológicos que llevan a un crecimiento benigno en maligno. El modelo demuestra que hay una correlación entre la morfología de la interfase y la tasa de crecimiento del tumor.

El modelo es un sistema de tres ecuaciones de reacción-difusión acopladas que determinan la distribución espacio-temporal de tres campos: la densidad de tejido normal $N^1(x, t)$, la densidad de tejido neoplásico $N^2(x, t)$ y el exceso de concentración de iones de H^+ . Las unidades de las concentraciones son células por centímetro cúbico el exceso de iones de hidrógeno esta expresado en moles. El comportamiento del tejido normal está determinado por

- El crecimiento logístico de N^1 con tasa de crecimiento r^1 y capacidad de carga K^1
- Una competencia entre poblaciones con el tejido tumoral, caracterizada por el parámetro de Lotka-Volterra α_{21}
- La interacción de N^1 con exceso de iones de H^+ que llevan a una tasa proporcional de muerte L
- Difusión celular con un coeficiente de difusión que depende de N^2 , $D_{N^1}(N^2)$

El tejido neoplásico crece de manera análoga, la única diferencia importante es que no tenemos un término de muerte debido al exceso de ácido.

Se supone además que el exceso de iones de hidrógeno se produce a una tasa proporcional a la densidad de células neoplásicas y que se difunde químicamente, se incluye un término de aumento para mecanismos locales de crecimiento del pH.

El microambiente de los tumores es significativamente distinto de lo que podemos considerar un tejido normal o sano, se han observado fuertes fluctuaciones en glucosa, lactasa, pH ácido y tensión de oxígeno. Estas variaciones tienen sus raíces en los cambios metabólicos. Muchas regiones dentro del tumor pueden hallarse crónicamente hipóxicas, las células responden convirtiendo a respiración anaeróbica o por glicólisis, la acidificación del tumor, puede, sin embargo ocurrir independientemente de la hipoxia, en el llamado efecto Warburg [HS08].

La acidificación del tumor es una propiedad intrínseca de la pobre vasculatura y del metabolismo alterado de la célula tumoral. Las poblaciones de células cancerosas son altamente heterogéneas en cuanto a genotipos y fenotipos, así que no podemos definir un prototipo de célula cancerosa, la hipoxia del tumor y la acidez afectan significativamente, estos efectos pueden estar directamente mediados por bajo pH o bajo pO_2 o bien ser el resultado de presión selectiva que esos parámetros producen sobre las células en este ambiente hostil. Particularmente la acidez tiene tres efectos claros en el fenotipo del tumor: resistencia a la quimioterapia, tasa de mutación creciente e incremento en la metástasis.

El siguiente modelo [SK05] se centra en esferoides multicelulares, conjuntos de células cancerosas cultivadas *in vitro* para estudiar el crecimiento *in vivo* avascular con el fin de probar la aplicación de nuevas estrategias de tratamiento en cáncer, estos esferoides multicelulares poseen un núcleo central de células necróticas con las células proliferantes restringidas a la parte exterior del tumor. Según la literatura, las simetrías esféricas o cilíndricas se ajustan bien a los datos experimentales. En este modelo se retoma la hipótesis de que la acidez media la glicólisis en el tumor. La acidificación lleva a la muerte de las células normales debido a la activación del mecanismo apoptótico dependiente de p53, así como a la pérdida de función de genes sensibles a los niveles críticos de pH.

En lo siguiente se supone que el tumor actúa como un fluido incompresible, de tal manera que los cambios locales en la población celular, producen gradientes de presión que inducen movimiento celular así como la expansión o contracción en el tumor, pensado como una colonia de células. Esta fuerza se contrabalancea por la adhesión celular en la periferia del tumor, lo cual mantiene al tumor como una masa compacta. El modelo supone que el tumor es una esfera y supone que las simetrías de este se mantienen todo el tiempo (no cambia la forma del tumor). Hay que señalar que esta suposición es válida sólo para las etapas tempranas del cáncer.

Consideremos una sección transversal del tumor, esta estará compuesta de dos circunferencias concéntricas, la menor de ellas representa el núcleo necrótico y la mayor es la masa total del tumor. Digamos que r es el radio del núcleo y R es el radio del tumor, así la región definida por un círculo de radio s con $r < s < R$, es la región donde las células tumorales proliferantes existen en un estado espacialmente homogéneo en su capacidad de carga K_T . asumiremos que para $s < r$ estamos en una región necrótica que no contiene células viables.

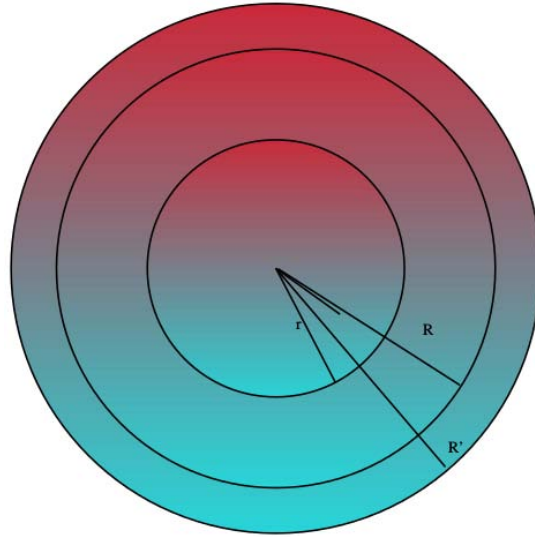


Figura 3.1: esquema de un tumor

En el artículo Gatenby predice tres regímenes para el crecimiento del tumor, si la tasa de remoción del ácido es insuficiente, hay crecimiento exponencial seguido de toxicidad, lo cual resulta en un tumor benigno, esto ocurre en ambos tipos de tumor, vascular y avascular si el parámetro $h_T < 1$. Ahora cuando el parámetro $h_T \geq 1$, un tumor avascular mantiene un crecimiento sostenido e invade todos el espacio del tejido. Finalmente cuando el tejido tumoral es pequeño, no habrá crecimiento sustancial, debido a que las perturbaciones en la acidez del microambiente son insuficientes para inducir apoptosis.

En este modelo hay tres factores dominantes que determinan el crecimiento tumoral:

- La producción de ácido
- La remoción del ácido debido a la vasculatura
- La sensibilidad celular a los cambios de la acidez en el microambiente

En general lo que permite que el tumor crezca es el incremento en la producción de ácido para maximizar la toxicidad en el tejido normal adyacente, sin embargo hay un valor umbral de acidez, que al traspasarse provoca la auto toxicidad del tumor. El crecimiento tumoral estará limitado si la vasculatura es limitada, pues los iones de hidrógeno se acumularan y generarán un pH suficientemente ácido, que detenga la proliferación.

Finalmente el tumor puede estar limitado en su proliferación por la propia producción de ácido, en este caso pueden emerger nuevos fenotipos con un metabolismo glicolítico más alto, lo cual resultará en crecimiento invasivo.

3.2. Un modelo básico de la dinámica viral y respuesta inmune

Este modelo es parte de un trabajo publicado por Robert May y Martin Nowak [MA00]. Básicamente es un modelo epidemiológico, donde se consideran tres poblaciones: células sanas o no-infectadas con el virus, células infectadas con el virus y partículas virales libres.

Las células sanas encuentran a las partículas del virus y se vuelven infectadas. La tasa de producción de nuevas células infectadas es proporcional al producto de las densidades de células sanas y de los viriones libres. Estos últimos son producidos por las células infectadas. Cada una de estas poblaciones tiene su propia

tasa de mortalidad o remoción, del mismo modo tenemos una tasa de reemplazo de células sanas que es constante y se debe al sistema.

En una infección viral, podemos pensar el parámetro R_0 o número reproductivo básico como el número de células infectadas que se deriva de cualquier célula infectada al inicio de la infección, y suponiendo que no hay células que son inmunes a la infección. Si cada célula produce en promedio menos que una célula infectada, entonces $R_0 < 1$ y no habrá infección, en el caso contrario, en el que $R_0 > 1$ tendremos un brote infeccioso. Con esta información, los autores construyeron un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias, hacen el análisis local de los distintos puntos de equilibrio del modelo, y calculan el parámetro R_0 .

Encontraron que si $R_0 < 1$ el virus no se esparcirá, si comenzamos con N células infectadas, tendremos alrededor de $\frac{\ln N}{\ln(\frac{1}{R_0})}$ rondas de replicación antes de que todas las partículas virales desaparezcan. Si por el otro lado $R_0 > 1$, entonces en promedio, cada célula infectada genera más de una célula infectada nueva, se generará una reacción en cadena que resulta en una multiplicación del virus. A continuación introducen al modelo distintas respuestas inmunes. Primero consideremos la interacción más simple; el virus se replica de acuerdo con el modelo y la respuesta inmune es disparada al encontrar un antígeno extraño y entonces adopta un nivel constante que es independiente de la concentración de viriones o de células infectadas. El sistema ahora tiene una ecuación más que corresponde a las células del sistema inmune, el cuerpo produce células del sistema inmune a una tasa constante γ y decae a una tasa ξz , suponemos que γ es positivo si está presente una infección, de otra forma $\gamma = 0$, la respuesta inmune provoca la muerte de células infectadas a una tasa $\rho y z$. En ausencia de respuesta inmune tenemos el mismo número reproductivo básico que antes, $R_0 = \frac{\beta \lambda \kappa}{\alpha \delta \mu}$. Si $R_0 > 1$, entonces tiene lugar una infección y se activa la respuesta inmune z . El que el virus sea capaz de establecer una infección persistente depende de la tasa reproductiva en presencia de la respuesta inmune. Si $R_1 < 1$ entonces la infección cederá, en este caso el virus podría diseminarse inicialmente, pero una vez que la respuesta inmune está totalmente activada, cada célula infectada da lugar en promedio a menos que una nueva célula infectada, La población del virus declinará y morirá. Si $R_1 > 1$, entonces la infección persistirá

En conclusión la respuesta inmune: reduce el equilibrio de abundancia de células infectadas, reduce el equilibrio de abundancia de viriones libres e incrementa el equilibrio de abundancia de las células sanas.

3.2.1. Dinámica viral de la infección con VPH y progresión de CCU

En el artículo de Asih et al [ALW⁺16] se utiliza un modelo de la progresión del cáncer a nivel tejido, se parte del modelo básico del apartado anterior, con ciertas modificaciones. El modelo consta de cinco compartimentos, células sanas susceptibles S , células infectadas I , virus libres V , células precancerosas P y células cancerosas C .

Durante la infección, el número total de células epiteliales en el estrato basal permanece aproximadamente constante y las células epiteliales basales son completamente reemplazadas cada cinco días, se supone que las células crecen siguiendo una ley logística con tasa de crecimiento r y capacidad de carga $N = S + I$. Las células susceptibles se infectan con virus siguiendo una ley de acción de masas, la población de células infectadas decae linealmente a una tasa $a_1 - d_1$. Una proporción pequeña de células infectadas se convierte en precancerosa a una tasa δ . Los nuevos viriones se producen a una tasa proporcional a la tasa de mortalidad de las infectadas y decae linealmente a una tasa d_4 .

Las células precancerosas crecen o decaen a una tasa $a_2 - d_2$, las células precancerosas no producen nuevos viriones, el paso de estado precanceroso a canceroso está gobernado por un término de saturación $\frac{\theta_1 P^2}{K^2 + P^2}$ donde K es la concentración arriba de la cual la probabilidad de desarrollar cáncer crece rápidamente y se acerca a un mínimo θ_1 , las células cancerosas crecen a una tasa $a_3 - d_3$

La dinámica está descrita por un sistema de cinco ecuaciones ordinarias que representan a las poblaciones de células sanas, infectadas, precancerosas, viriones libres y células cancerosas. En la siguiente figura se presenta un diagrama de flujo del modelo

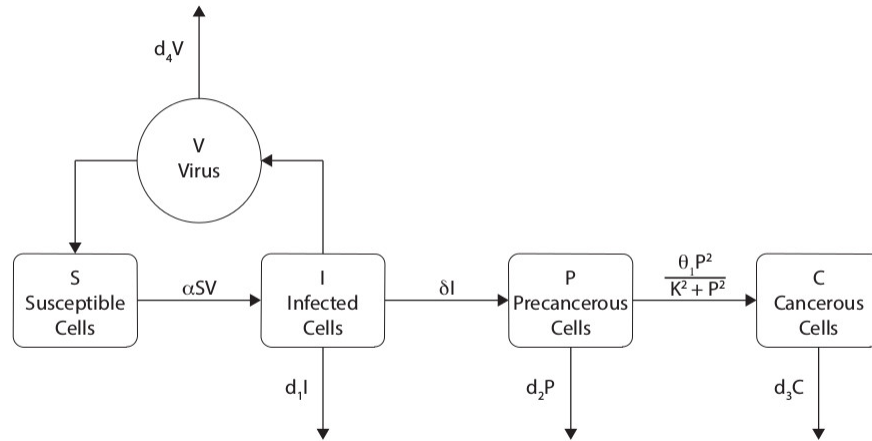


Figura 3.2: Esquema del modelo

3.3. Un modelo exhaustivo en ecuaciones diferenciales

En su artículo Aba Gummel y sus colaboradores [MT13], analiza los posibles efectos que puede tener una vacuna imperfecta en la dinámica de la infección. En su artículo se utiliza un modelo basado en ecuaciones diferenciales, en donde se separa a la población en hombres y mujeres, para cada una de estas clases hay distintos posibles estados, para los hombres tenemos susceptibles S_m , infectados I_m y recuperados R_m . Para las mujeres es un poco más intrincado: tenemos poblaciones de susceptibles S_f , infectadas I_f y recuperadas de la infección con, VPH, R_f , pero también tenemos una población de mujeres vacunadas, V , una de mujeres que presentan una infección persistente de VPH, P , mujeres que han desarrollado lesiones tipo CIN i, sin ser diagnosticadas, Q_i , las que estando en esta situación han sido diagnosticadas Q_{di} , las que tienen cáncer cervical sin ser diagnosticadas, C , las que han sido diagnosticadas con cáncer, C_d y finalmente, mujeres que siendo diagnosticadas con cáncer cervical, se recuperan vía algún tratamiento o intervención. De tal forma si llamamos $N_f(t)$ a la población de mujeres al tiempo t y $N_m(t)$ a la población de hombres al tiempo t .

La población femenina que no ha sido vacunada, S_f , se genera por el reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos a una tasa π_f , una fracción ϕ están vacunadas. Se supone, aunque en el modelo no se muestra explícitamente, que la vacuna hace blanco sólo a algunos tipos de VPH, las dos vacunas actuales tienen una eficacia contra la infección por VPH16 y VPH18 de entre 90 y 100 %. Esta población decrece por la infección con VPH, siguiendo un contacto efectivo con hombres infectados a una tasa $\lambda_m = \frac{\beta_m c_f I_m}{N_m}$. Donde β_m es la proporción de contactos potencialmente infecciosos que resultan en la transmisión de la infección de varones a mujeres y c_f es el número promedio de contactos por mujer por unidad de tiempo, también decrece debido a una tasa de muerte natural μ_f .

La clase de mujeres susceptibles vacunadas V crece por la vacunación de nuevas mujeres sexualmente activas a una tasa $\pi_f \phi$, decrece por muerte natural y por la infección a una tasa $(1 - \epsilon_v) \lambda_m$, donde ϵ_v representa la eficacia de la vacuna. Los autores suponen que la vacuna no pierde su efecto en el periodo considerado. La población de mujeres infectadas I_f se genera por la infección de mujeres no-vacunadas y de vacunadas susceptibles. Se considera que una porción r_1 de mujeres infectadas se recupera a una tasa $\sigma_f r_1$ mientras el resto desarrolla una infección persistente y se mueve a la clase P a una tasa $\sigma_f (1 - r_1)$. Se supone que esa recuperación confiere inmunidad permanente contra una re-infección por VPH. Una re-infección con otra cepa de VPH es posible sin embargo en el modelo de Gummel y colaboradores no se incorpora esta

posibilidad. La clase de mujeres infectadas se reduce por muerte natural y muerte inducida por la infección.

La población de mujeres con infección persistente P es generada por la porción $(1 - r_1)$ de mujeres infectadas que desarrollan infección persistente y decrece por la progresión a lesiones CIN1 no detectadas a una tasa κ_p , recuperación a una tasa ϕ_0 y muerte natural. La población de mujeres infectadas con lesiones CIN1 crece con la progresión de la infección persistente de cierta porción de mujeres y de aquellas mujeres con lesiones tipo CIN2 que tienen una regresión a una tasa κ_q , recuperación a una tasa ϕ_2 , la detección a una tasa α_2 y la progresión a CIN3 a una tasa ζ_2 . La progresión a CIN3 se da a una tasa ζ_2 y disminuye por la recuperación a una tasa ϕ_3 , por el desarrollo de cáncer invasor a una tasa ζ_3 y la detección a una tasa α_3 y muerte natural.

La población de mujeres con lesiones CIN1 detectadas Q_{1d} es poblada por la detección de la enfermedad en mujeres con lesiones tipo CIN1 a una tasa α_1 y la regresión de las que han sido diagnosticadas con lesiones CIN2 a una tasa κ_d , decrece por la progresión a CIN2 y la recuperación a una tasa ρ_1 . La clase Q_{2d} de las mujeres diagnosticadas con lesiones CIN2 se genera análogamente por la detección a una tasa α_2 y por la tasa de progresión ζ_1 , decrece por la remisión a CIN1 a una tasa κ_d y la progresión a CIN3 a una tasa ζ_2 y la recuperación a una tasa ρ_2 . Finalmente la población con lesiones CIN3 detectadas Q_{3d} se puebla con tasas α_3 y ζ_2 y decrece a tasas ρ_3 y μ .

Las tasas de detección α_i , $i \in \{1, 2, 3\}$ es un parámetro agregado que depende de la proporción de mujeres sexualmente activas diagnosticadas con displasia cervical ξ , la sensibilidad de detección del Papanicolau en la etapa respectiva ϵ_i , y la frecuencia con la que se lleva a cabo el examen cada año ∇ . En este modelo se define como $\alpha_i = \xi \epsilon_i \nabla$, $i \in \{1, 2, 3\}$. En la literatura se supone que la sensibilidad del Papanicolau es de 60% para CIN1 y 78% para CIN2 y CIN3. Se supone que la proporción de detección ξ va de 7% a 32%, dependiendo del rango de edad, siendo el más bajo para los rangos de mas de 70 años y el mayor para los rangos de 20 a 29 años, sin embargo, este parámetro cambia dependiendo de la región y la clase social.

La población de mujeres con cáncer cervical C se genera de aquellas mujeres que pasan de una lesión CIN3 a cáncer a una tasa ζ_3 decrece por la tasa de detección de cáncer α_c , para quienes no han sido diagnosticadas en este punto, hay una tasa de mortalidad δ^c . La población de mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer C_d crece a tasa α_c y decrece por la recuperación a una tasa λ , por muerte natural pero también por la tasa de muerte relacionada con cáncer, δ_d^c .

Hay dos poblaciones de mujeres recuperadas, aquellas que se recuperan de cáncer, R_c a una tasa λ y las que se recuperan habiendo sido diagnosticadas con lesiones de tipo CIN R_f que es generada por las tasas de recuperación de las clases I_f , P , Q_{id} y Q_i , ambas poblaciones recuperadas decrecen por la tasa de muerte natural.

La población de varones susceptibles S_m se genera por el reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos a una tasa π_m . Decrece por la infección que sigue del contacto sexual efectivo con alguna mujer infectada, se supone que únicamente las mujeres en los compartimentos I_f y P pueden transmitir la infección a una tasa λ_f dada por $\lambda_f = \frac{\beta_f c_m (i_f + \theta P)}{N_f}$, donde β_f es la proporción de contactos potencialmente infecciosos que resulta en la transmisión de la infección de mujeres a hombres y c_m es el promedio de número de contactos por hombre por unidad de tiempo.

El parámetro θ trata de reflejar la variabilidad de la probabilidad de transmisión de individuos en la clase P en relación con aquellos en la clase I_f . Se supone que las mujeres infectadas con lesiones de tipo CINi no son infecciosas. Los hombres en todos los compartimentos sufren muerte natural a una tasa μ_m la población de hombres infectados se genera a una tasa λ_f y disminuyen por recuperación a una tasa σ_m y por muerte natural. Se supone que en la población masculina no hay infección persistente o mortalidad relacionada con la enfermedad. En el artículo se supone que los contactos sexuales entre hombres y mujeres cumplen una ley de conservación

Se supone que las parejas sexuales masculinas son abundante, así que las mujeres tienen suficiente cantidad de parejas sexuales por unidad de tiempo. Por tanto se supone que c_f es constante y c_m se calcula de la relación $c_m = \frac{c_f N_f}{N_m}$

Usando todo lo anterior se construye el modelo para la infección de HPV en la presencia de una vacuna

y exámenes de diagnóstico imperfectos, es el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales

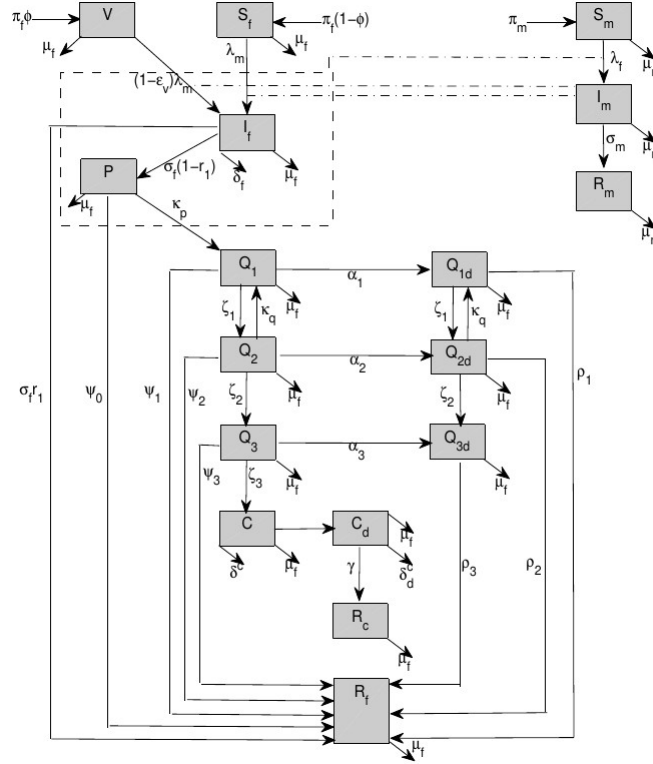


Figura 3.3: diagrama del modelo

Algunos resultados

EL modelo 3.3 tiene un equilibrio libre de infección en

$$\left(S_f^+, V^*, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, S_m^+, 0, 0 \right)$$

donde

$$S_f^+ = \frac{\pi_f (1 - \phi)}{\mu_f}, \quad V^* = \frac{\pi_f}{\mu_f} \phi, \quad S_m^+ = \frac{\pi_m}{\mu_m}$$

El número reproductivo \mathcal{R}_v esta dado por

$$\mathcal{R}_v = \rho(GH^{-1}) = \sqrt{\mathcal{R}_{vm} \mathcal{R}_{vf}}$$

con

$$\mathcal{R}_{vm} = \frac{\beta_m c_f}{g_{11}}, \quad \mathcal{R}_{vf} = \frac{\beta_f c_f \pi_f \mu_m}{\mu_f \pi_m g_1} \left(1 + \frac{\theta \sigma_f (1 - r_1)}{g_2} \right) (1 - \epsilon_v \phi)$$

donde ρ es el radio espectral, H es la matriz de términos de transición y G la matriz de términos de nueva infección. Los coeficientes g_1 , g_2 y g_{11} son elementos en la diagonal de G .

EL umbral \mathcal{R}_v mide el número promedio de nuevas infecciones generadas por un individuo típicamente enfermo en una población donde algunas mujeres susceptibles están vacunadas. El equilibrio libre de enfermedad es localmente asintóticamente estable si $\mathcal{R}_v < 1$ e inestable para $\mathcal{R}_v > 1$. Esto implica que el uso

combinado de diagnóstico por la prueba de Papanicolau y la vacuna contra la infección con VPH, puede llevar a un control efectivo de la enfermedad si el parámetro umbral es llevado debajo de la unidad y mantenido en ese valor. Es decir que los tipos de VPH blanco de la vacuna pueden eliminarse de la población, siempre que los valores iniciales de las subpoblaciones estén en la cuenca de atracción del equilibrio libre de enfermedad.

En conclusión que para este modelo :

1. Existe un único equilibrio endémico si $c_0 < 0 \iff \mathcal{R}_v > 1$;
2. Existe un único equilibrio endémico si $b_0 < 0$ y $c = 0$ o $b_0^2 - 4a_0c_0 = 0$;
3. Existen dos equilibrios endémicos si $c_0 > 0$, $b_0 < 0$ y $b_0^2 - 4a_0c_0 > 0$;
4. En otro caso no hay equilibrio endémico.

Además Gummel y sus colaboradores muestran que este modelo presenta una bifurcación hacia atrás para $\mathcal{R}_v = 1$. Es decir que no es suficiente que $\mathcal{R}_v < 1$ para controlar eficientemente la enfermedad. En el escenario de una bifurcación hacia atrás, el control efectivo de la enfermedad depende del tamaño inicial de las subpoblaciones, sin embargo, para los parámetros elegidos en [MT13], este fenómeno no es biológicamente relevante. No obstante en su artículo, presentan también el análisis del caso de una vacuna perfecta que es materialmente irreal, salvo aproximaciones. En tal caso el modelo puede reducirse y se tiene estabilidad global en el equilibrio endémico.

Puede verse además que \mathcal{R}_v es una función decreciente de x . Con estos resultados el grupo de Gummel considera que se muestra que incluso con una vacuna imperfecta hay un impacto positivo en la población para $x > 0$ y $\epsilon_v > 0$. Aún más hay una única $x_c = \frac{1}{\epsilon_v} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$ tal que $\mathcal{R}_v(x) = 1$.

Hasta aquí parece que los actuales esquemas de vacunación pueden disminuir el impacto de la infección por VPH en la población, simplemente combinándolos con un apropiado esquema de diagnóstico temprano. Sin embargo, en nuestro trabajo [PdLMB14] (incluido en el Apéndice B) encontramos un escenario que no toman en cuenta Gummel y su equipo, en el que los tipos de VPH que no son blanco de la vacuna, pasan por el fenómeno de reemplazo de cepa patógena y ocupan el nicho dejado por los genotipos blanco de la vacuna.

Hay que señalar que en los cuatro trabajos revisados arriba tenemos apenas un aspecto del problema, en el trabajo de Gatenby se trata del crecimiento tumoral, en el trabajo de May está únicamente dedicado a la dinámica de infección viral y el cómo está se altera con distintas respuestas inmunes, en el caso de Asih et al, simplemente se aplican y extienden las ideas de May-Nowak al problema específico de la infección con VPH, aquí ya es necesario introducir una dinámica para el paso del tejido a través de las distintas etapas de la enfermedad. El trabajo de Aba Gummel está completamente dedicado a tratar de describir de manera exhaustiva las interacciones epidemiológicas en una población que ha sido infectada con VPH. En todos los trabajos, como es usual, es necesario sacrificar muchos detalles con tal de obtener un modelo relativamente parsimonioso, que sea “trabajable”, es decir que computacionalmente sea menos costoso para poder realizar simulaciones numéricas y que sea posible analizar con las herramientas cualitativas. En el caso de Aba Gummel, el modelo es demasiado grande como para poder usar herramientas numéricas o cualitativas con soltura. Aún cuando se hacen varias simplificaciones, el modelo tiene suficientes parámetros libres como para plantear suficientes dificultades. En el capítulo siguiente presentamos la metodología de modelación basada en agentes, lo cuál nos permitirá tratar con modelos con muchos parámetros libres, sin mucho gasto computacional y sin la necesidad de realizar demasiadas simplificaciones.

Capítulo 4

Metodología

4.1. Modelación basada en agentes

Con la ayuda de los entornos computarizados, podemos simular la emergencia de patrones y entender mejor como estos surgen en la naturaleza y la sociedad. Mientras que en muchas áreas de conocimiento científico se basan en la descripción simplificada de la complejidad, podemos ahora utilizar la computación para simular miles de elementos individuales de un sistema, llamados agentes. Lo anterior permite nuevas, formas de estudiar fenómenos complejos, mas flexibles y accesibles.

La modelación basada en Agentes es una metodología computacional que nos permite modelar sistemas complejos. Estos modelos están compuestos de agentes: entidades computacionales que tienen propiedades o variables de estado y valores. Los agentes usualmente tienen un componente gráfico, puede representar cualquier elemento individual de un sistema, una molécula de gas por ejemplo, podemos pensarla como un agente cuyas propiedades son su masa, su velocidad, dirección y sentido. Una oveja puede ser un agente que tenga otro tipo de propiedades como peso, velocidad y pelaje.

Además de sus propiedades, los agentes tienen ciertas reglas de comportamiento. Una molécula de gas debe tener una regla de colisión con otras moléculas, un agente oveja debe tener una regla para alimentarse. En un modelo basado en agentes podemos imaginar un reloj universal, cuando el reloj camina, todos los agentes invocan sus reglas. Si las condiciones de las reglas se cumplen, entonces los agentes se comportan conforme a estas reglas. El objetivo de la modelación basada en agentes es crear ciertos agentes y reglas que se comporten de cierta manera, aunque algunas veces las reglas no son del todo conocidas o bien están hechas únicamente para explorar el comportamiento del sistema. En este caso MBA puede usarse para experimentar con las reglas y propiedades de los agentes del sistema y así entender mejor el comportamiento general de este.

NetLogo es un lenguaje de computación desarrollado por Uri Wilensky con dos propósitos esenciales: “democratizar” el entendimiento de los sistemas complejos y hacer avanzar a la ciencia de los sistemas complejos. Se trata de un lenguaje dedicado a la modelación basada en agentes, diseñado con una curva rápida de aprendizaje, de tal forma que los novatos puedan emplearlo rápido para hacer cosas útiles e importantes, pero también puede ser usado por investigadores para hacer trabajos de investigación de frontera. Este lenguaje le debe mucha de su sintaxis al lenguaje Logo, que estaba diseñado para niños. Como en Logo, en NetLogo el agente prototipo es una “tortuga. La diferencia es que mientras en Logo, el usuario manipula a una única tortuga para dibujar figuras geométricas, en NetLogo se generaliza para poder manipular miles de tortugas.

¿Qué distingue la modelación basada en agentes de la modelación basada en ecuaciones? Los modelos basados en ecuaciones diferenciales muestran en general comportamientos promedio en poblaciones que para todos los propósitos se consideran homogéneas, pero en el caso de la epidemiología y otros fenómenos sociales, se trata de una consideración no sólo poco realista, sino incluso artificial. Por otro lado en el caso de la

infección por VPH, nos interesa modelar el comportamiento y las relaciones entre individuos, las cuales son eminentemente discretas y no continuas. No tendríamos demasiados problemas si estuviéramos tratando con poblaciones grandes, en un medio en el que los efectos espaciales no son importantes. La idea detrás de la modelación basada en agentes, es explorar el comportamiento de la población, mas bien como un fenómeno emergente de cierta dinámica colectiva que como el promedio de comportamientos individuales equiprobables.

Una ventaja importante de MBA sobre las ecuaciones diferenciales es que no se requiere un conocimiento previo del comportamiento agregado: no se necesita saber qué patrón global emerge del comportamiento individual. En el ejemplo de depredador presa que estudiamos abajo, para construir el sistema de ecuaciones, necesitamos entender la relación entre las poblaciones completas de lobos y ovejas. En contraste MBA nos permite escribir reglas simples para las entidades individuales, lo cual requiere únicamente conocimiento basado en el “sentido común” Como MBA no modela comportamientos agregados, sino individuales, la relación entre el modelo y la realidad material es más cercana. Finalmente los resultados generados por un MBA son más detallados que los generados por un sistema de ecuaciones. MBA puede darnos dos niveles de detalle al mismo tiempo, el individual y el agregado, de tal suerte que MBA nos ofrece una aproximación “De-abajo-hacia-arriba” .

Una cualidad importante de MBA es lo sencillo que podemos introducir aleatoriedad en los modelos. Muchos modelos basados en ecuaciones requieren que las decisiones tomadas en el modelos sean hechas con un enfoque determinista (a la Laplace). En un modelo basado en agentes las decisiones pueden ser tomadas basándose en probabilidades, permitiéndonos modelar las variables desconocidas y nos permite hacer una aproximación que tal vez nos acerque a las respuestas que estamos buscando.

Un MBA consiste de tres elementos básicos: Un conjunto de agentes, es decir un conjunto de componentes individuales con las características de ser autónomos, adaptables, móviles, capaces de aprender y acotadamente racionales. Por otro lado es necesario un espacio o ambiente en el que interactúan estos agentes y un conjunto de reglas de interacción entre agentes y de estos con el ambiente. Hay distintos acercamientos a la manera en que se definen las reglas de interacción de los agentes, la manera que hemos elegido en este trabajo es partir de un conjunto de reglas deterministas, pero con interacciones fuertemente no-lineales, aunque también pueden utilizarse reglas estocásticas o probabilistas, u otras basadas en algún otro paradigma (como el caso de la econofísica)

4.1.1. Ventajas y desventajas de MBA

La pregunta importante es ¿Cuándo necesitamos usar MBA? puesto que se trata de una herramienta, es importante tener claro en que casos es la herramienta más adecuada. No siempre es sencillo discernir entre costos y beneficios de las distintas herramientas de modelación, y a menudo los investigadores suelen utilizar las herramientas sobre las que saben más o han sido más utilizadas. En su libro Wilensky y Rand ofrecen puntos guía que pueden ayudar a discernir cuándo es más útil usar MBA [WR15]:

- Los modelos basados en agentes son más útiles cuando los agentes no son homogéneos y cuando la heterogeneidad de los agentes afecta el comportamiento global del sistema, como cada individuo puede ser rastreado y descrito, MBA es mejor que las técnicas de dinámica de sistemas , la cual requiere la creación de clases separadas de agentes con diferentes propiedades, cuando hay una gran cantidad de propiedades, se hace difícil construir e integrar el modelo.
- Es mejor usar MBA cuando la interacción entre agentes o de los agentes con el espacio es compleja. Podemos especificar una gran cantidad de agentes distintos, especificando algunas reglas simples para describir la interacción, creando un gran tapiz de interacciones distintas. Aún más, como se permite que los agentes tengan “memoria” de las interacciones, permite tener cierta capacidad de cambiar comportamientos o estrategias basadas en eventos pasados. La interacción compleja con el ambiente permite generar patrones espaciales que en el caso de los modelos basados en ecuaciones son más costosos.

- MBA tiene una concepción temporal más rica. Las interacciones entre agentes ocurren temporalmente, es decir algunas interacciones ocurren antes que otras. MBA permite moverse más allá de una instantánea del sistema, de una forma dinámica, permitiendo un desdoblamiento temporal y no sólo una visión del estado final del sistema. Podemos estudiar las distintas rutas que puede seguir el sistema para llegar a su estado final, cuestión que a veces resulta de mayor interés.

No obstante, también tenemos que tener en cuenta algunas de las limitantes de MBA:

- MBA es computacionalmente intensivo. El costo computacional de correr un MBA es un precio a pagar por obtener los beneficios de obtener datos ricos en el nivel individual: Sin embargo, la construcción adecuada del modelo puede permitirnos reducir la cantidad de poder de cómputo requerido.
- Mientras más detallado es el modelo, más decisiones tienen que ser tomadas por el modelador. En MBA hay muchos más parámetros libres para controlar el nivel de detalle requerido. Calibrar estos parámetros es costoso en tiempo. Algunas críticas apuntan a que el uso de tantos parámetros libres puede usarse para generar el resultado deseado. En realidad otras técnicas de modelación esconden estos parámetros libres, haciendo suposiciones explícitas acerca de como funciona el sistema.

4.1.2. Diseño de un MBA

Hay varias maneras de diseñar un MBA, la elección se hace de acuerdo con el tipo de fenómeno, el nivel de conocimiento que se tenga al respecto y el tipo de preguntas generadoras. Podemos hablar de dos tipos esenciales de MBA, los modelos basados en fenómenos y los modelos exploratorios. En un modelo basado en fenómenos, se empieza con un fenómeno conocido como objetivo, típicamente este tiene un patrón característico, llamado patrón de referencia. Por ejemplo las galaxias en espiral en el espacio o las oscilaciones naturales en ecología de poblaciones. El objetivo de este tipo de modelo es de alguna manera generar el patrón de referencia, es decir, encontrar el conjunto de agentes y reglas que generen tal patrón. Una vez logrado esto, se tiene un mecanismo explicativo candidato para tal patrón emergente y se pueden variar los parámetros para tratar de generar distintos patrones y tal vez tratar de encontrar tales patrones en datos existentes o en resultados experimentales. Es claro de esta descripción que también es posible construir modelos en ecuaciones con este paradigma.

El modelo exploratorio es menos frecuente en las ecuaciones que en MBA, de lo que se trata es de definir los agentes y las reglas de interacción, para a partir de allí estudiar los patrones emergentes. Pueden estudiarse de manera abstracta como lo hicieron Conway y Wolfram con los autómatas celulares [Wol02, Wol94, Ila01, Gar70, ERBG82], pero lo que aquí interesa es poder modelar el mundo material mediante tales herramientas. Así, el segundo paso en este tipo de modelos es cierto refinamiento, de tal forma que el modelo tenga mayor parecido con el fenómeno material.

Otra distinción importante en la metodología de modelación es el grado de especificidad de las preguntas que queremos que el modelo conteste. En un extremo tenemos preguntas de investigación específica, por ejemplo: ¿Por qué vuela una parvada de gansos formando una “V”? En el otro extremo tenemos la idea de modelar por ejemplo el comportamiento de las aves, pero sin una pregunta clara, más bien iremos construyendo las preguntas conforme exploremos los comportamientos emergentes del modelo.

Hay un tercer aspecto, es el grado en el que se combina la construcción conceptual del modelo con su implementación computacional. En algunos casos es recomendable trabajar el diseño conceptual completo del modelo, antes de cualquier implementación, este enfoque es conocido como diseño “*De-arriba-hacia-abajo*” (*top-down* en inglés). En este caso, se diseña el tipo de agentes, las reglas de interacción y el ambiente en el que interactúan, antes de escribir una línea de código. En otros casos, la implementación se realiza conforme se va diseñando el modelo, ambas partes del proceso se influyen mutuamente, a esta manera de trabajar se le llama diseño “*De-abajo-hacia-arriba*” (*bottom-up* en inglés), este tipo de diseño se elige casi siempre junto con el código, acumulando los mecanismos necesarios, propiedades y entidades, tal vez formulando las preguntas importantes en el camino.

Lo que Wilensky y Rand llaman el principio de diseño de MBA [WR15] puede resumirse en la frase “Empezar simple y construir a través de la pregunta que se quiere responder”. Es decir hay que hacer el modelo lo más simple posible, teniendo siempre presente las preguntas guía, no añadiendo elementos al modelo que no ayuden a contestar las preguntas.

Ejemplo 1 (Modelo depredador-presa)

Consideremos la interacción depredador-presa. En los cursos de ecuaciones diferenciales o de ecología matemática, se presenta un modelo matemático para esta interacción utilizando ecuaciones diferenciales, el llamado sistema de Lotka-Volterra:

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= K_1 P_1 P_2 - M P_1 \\ \frac{dP_2}{dt} &= B P_2 - K_2 P_1 P_2 \end{aligned} \quad (4.1)$$

donde P_1 representa un población de depredadores y P_2 una población de presas. La primera ecuación dice que el número de depredadores incrementa gracias a la interacción con las presas, por una constante fija K_1 y decrece por una tasa constante de mortalidad M . La segunda ecuación dice que el número de presas incrementa por una tasa de nacimiento constante B y decrece por la interacción con los depredadores a una tasa constante K_2 . La solución de estas ecuaciones son curvas sinusoidales a contrafase, es decir que existe un ciclo, en el que una población crece mientras la otra decrece. Queda aún abierta la cuestión del cómo afecta la interacción entre depredadores y presas a ambas poblaciones. Puede especularse acerca de los mecanismos pero no son explícitos, se asume en cambio que ocurre a tasa constante.

En la representación basada en agentes de este problema se utilizan modelos algorítmicos simples. Cada depredador y presa tiene un almacén de energía que se vacía cuando los agentes se mueven y se llena cuando comen. Si su energía es demasiado baja, mueren, si es suficientemente alta, podrán reproducirse. Cuando se mueven, si encuentran comida (en el caso del depredador la presa) comen. En esta representación los mecanismos son explícitos.

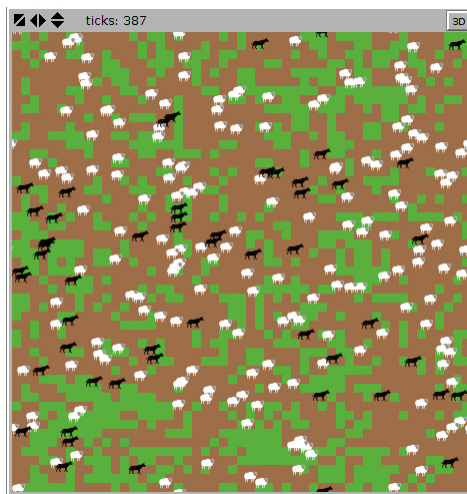


Figura 4.1: Interfase de modelo Depredador-Presa en NetLogo

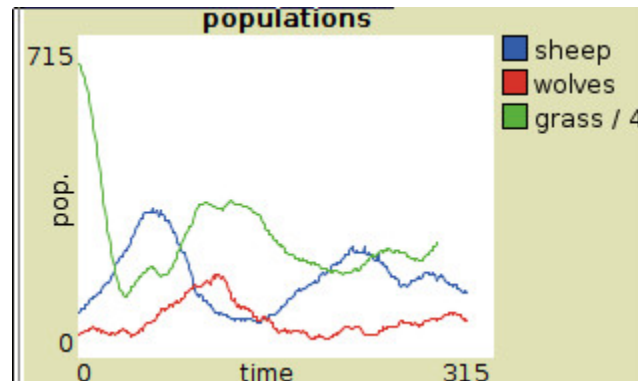


Figura 4.2: Gráficas de poblaciones en el modelo

Hay varias ventajas en la versión basada en agentes. Primero no requiere conocimientos en cálculo diferencial, lo que lo hace accesible a un público más amplio. Esto no significa que MBA sea un reemplazo para el cálculo diferencial o la modelación basada en ecuaciones diferenciales, ambas herramientas son complementarias, si bien un MBA puede ser un punto de entrada a la interpretación científica de la complejidad, la modelación basada en ecuaciones diferenciales ofrece una representación mucho más parsimoniosa del fenómeno. Sin embargo en la modelación basada en ecuaciones diferenciales se hacen fuertes simplificaciones para alcanzar esta parsimonia, simplificaciones que en los casos donde los elementos individuales son suficientemente homogéneos puede argumentarse que son válidas. Sin embargo cuando los agentes individuales son suficientemente heterogéneos las simplificaciones pueden estar escondiendo información vital sobre la dinámica del sistema.

Continuemos con nuestro ejemplo. La pregunta guía del modelo es: ¿Cómo cambian dos poblaciones de dos especies que coexisten en un mismo hábitat? Hay que señalar que si estamos considerando poblaciones grandes, homogéneas, en un espacio grande y homogéneo, sería más útil un modelo tipo Lotka-Volterra. Así para un MBA de ecología de poblaciones consideramos que los agentes son heterogéneos y con una fuerte componente espacial. La propiedad intrínseca de cada animal individual que nos interesa modelar es el cómo utilizan sus recursos, los animales hacen uso de la comida a su alcance, convirtiéndola en energía, así las dos propiedades mínimas de nuestros agentes son la cantidad de energía y la posición. La interacción entre especies tiene una fuerte dependencia respecto a la cantidad de recursos disponibles en el medio.

Podemos refinar nuestra pregunta: ¿podemos hallar parámetros para los cuales ambas especies tengan poblaciones sosteniblemente positivas en un área geográfica limitada, dado que la interacción es de depredador-presa y la presa consume recursos del ambiente? En este ejemplo los agentes serán individuos de dos especies: lobos y ovejas, así también parches de pasto o forraje. Estos parches se modelan como poblaciones y no como individuos.

Las propiedades de nuestros agentes son el nivel de energía, posición y una dirección preferida hacia la cual se mueve. El parámetro de energía condensa el metabolismo, el almacenaje de calorías y el tiempo en el que empieza a sufrir inanición. Podrían usarse además parámetros de velocidad capacidad defensiva y ofensiva que afectan la capacidad de depredación o de resistencia a esta. Sin embargo estas propiedades no parecen necesarias para responder nuestras preguntas, así que no las incluiremos en este modelo.

Ahora debemos definir el medio en el que se desenvuelven los agentes, el atributo más evidente que este debe tener es la presencia o ausencia de pasto, que es el alimento de los agentes-oveja, podríamos incluir otros atributos como altura, agua, bosques y otras propiedades que pueden afectar la movilidad de los animales y por tanto su interacción, se modela el ambiente como un conjunto de parches cuya principal propiedad es la cantidad de pasto que este contiene, para evitar lidiar con condiciones de frontera, el ambiente se modela como un toro plano, es decir como el cociente $\mathbb{R}^2/\mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$.

El comportamiento que exhiben las dos poblaciones de agentes tiene algunas cosas comunes, ambos

se mueven, reproducen y mueren, difieren sin embargo en la manera en que consumen su alimento, las ovejas se alimentan del pasto en el ambiente y el lobo debe alimentarse de ovejas. En resumen tenemos un comportamiento del pasto, crecer y cuatro comportamientos animales básicos: moverse, comer, reproducirse y morir. En este caso el orden en el que se comportan los animales puede ser relativamente arbitrario, sin embargo tiene sentido que el movimiento sea la primera acción, puesto que al moverse, el agente cambia su ambiente local. Como el movimiento requiere un gasto de energía, hay que verificar que esta no se ha agotado en tal acción, así la muerte es la segunda acción. Después de esto los que aún siguen vivos deberán buscar recuperar su energía, por lo cual comer es la tercer acción. Finalmente aquellos que tengan energía suficiente podrán reproducirse, en este ejemplo la reproducción es asexual, lo cual puede parecer una sobre simplificación, pero en términos de que la reproducción no es un aspecto de interés para el modelo, puede omitirse.

Los parámetros del modelo son:

- Población inicial, controlar la densidad en las distintas especies, puede afectar el estado final del sistema.
- Costo del movimiento (en energía), lo cual puede hacer que el terreno sea más o menos difícil de atravesar, simulando distintos tipos de terreno
- Cantidad de energía obtenida al comer pasto y ovejas.
- Tiempo para que el pasto vuelva a crecer.

Puede introducirse un mayor grado de heterogeneidad, si en lugar de asignar una cantidad fija de energía obtenida al comer, se asigna una cantidad distinta, siguiendo una distribución normal, en tal caso los parámetros de control serían la varianza y la media de la ganancia de energía. Podrían implementarse también parámetros que controlan la razón entre las velocidades de ambas especies, lo cual afecta de manera dramática el resultado de la simulación.

Lo último en nuestro diseño es elegir las variables de estado importantes para medir los resultados. En este caso las variables de estado son la magnitud de ambas poblaciones respecto al tiempo.

Si se utiliza el diseño desde arriba, es útil tener en mente las siguientes preguntas

1. ¿Qué aspectos del fenómeno se desean modelar?
2. ¿Cuáles son los principales tipos de agente?
3. ¿En qué ambiente se desenvuelven estos agentes? ¿El ambiente esta compuesto de agentes?
4. ¿Cuáles son las propiedades de los agentes (descritas por tipo de agente)?
5. ¿Qué acciones o comportamientos pueden realizar los agentes?
6. ¿Cómo interactúan los agentes entre sí y con el ambiente?
- 7.

Implementación del modelo. A continuación se presentan algunas partes de código de la implementación en NetLogo[Wil97]. En el principio del archivo se escriben las variables globales y se definen los tipos de agente, mediante la sentencia `breed`. Se declaran a su vez las propiedades de los agentes con “`turtles-own`” y del ambiente con “`patches-own`”

```
globals [grass]
breed [sheep a-sheep]
breed [wolves wolf]
turtles-own [energy]
patches-own [countdown]
```

Hay dos métodos principales en el programa, el método “setup” que inicializa las variables y el método “go” que inicia la simulación.

```
to setup
  clear-all
  ask patches [ set pcolor green ]
  if grass? [
    ask patches [
      set pcolor one-of [green brown]
      if-else pcolor = green
        [ set countdown grass-regrowth-time ]
        [ set countdown random grass-regrowth-time ]
    ]
  ]
  set-default-shape sheep "sheep"
  create-sheep initial-number-sheep
  [
    set color white
    set size 1.5 ;; easier to see
    set label-color blue - 2
    set energy random (2 * sheep-gain-from-food)
    setxy random-xcor random-ycor
  ]
  set-default-shape wolves "wolf"
  create-wolves initial-number-wolves
  [
    set color black
    set size 2 ;; easier to see
    set energy random (2 * wolf-gain-from-food)
    setxy random-xcor random-ycor
  ]
  display-labels
  set grass count patches with [pcolor = green]
  reset-ticks
end

to go
  if not any? turtles [ stop ]
  ask sheep [
    move
    if grass? [
      set energy energy - 1
      eat-grass
    ]
    death
    reproduce-sheep
  ]
  ask wolves [
    move
    set energy energy - 1
```

```

    catch-sheep
    death
    reproduce-wolves
  ]
  if grass? [ ask patches [ grow-grass ] ]
  set grass count patches with [pcolor = green]
  tick
  display-labels
end

```

Las cuatro acciones realizadas por los agentes se describen a continuación. La función “move” consiste en dos giros, uno hacia la izquierda y otro a la derecha

```

to move
  rt random 50
  lt random 50
  fd 1
end

```

Las funciones “eat-grass” y “catch-sheep” ejecutan la acción de comer de los agentes, el pasto se agota una vez que la oveja come y su energía aumentará de acuerdo con la tasa de ganancia definida. Análogamente, una vez que un lobo come una oveja, esta muere y la energía del lobo aumenta de acuerdo con la tasa de ganancia de energía.

```

to eat-grass
  if pcolor = green [
    set pcolor brown
    set energy energy + sheep-gain-from-food
  ]
end

to catch-sheep
  let prey one-of sheep-here
  if prey != nobody
    [ ask prey [ die ]
      set energy energy + wolf-gain-from-food ]
end

```

Las funciones “reproduce-sheep” y “reproduce-wolves” son idénticas: Se elige un número aleatorio entre 0 y 100 y si su valor excede cierto umbral, entonces el animal puede reproducirse, gastando la mitad de su energía en ello.

```

to reproduce-sheep
  if random-float 100 < sheep-reproduce [
    set energy (energy / 2)
    hatch 1 [ rt random-float 360 fd 1 ]
  ]
end

to reproduce-wolves
  if random-float 100 < wolf-reproduce [

```

```

    set energy (energy / 2)
    hatch 1 [ rt random-float 360 fd 1 ]
  ]
end

```

La función “death” simplemente establece que cuando un agente alcanza niveles negativos de energía, este muere.

```

to death
  if energy < 0 [ die ]
end

```

El ambiente tiene una única acción y es la de crecer pasto, la función “grow-grass” establece un contador llamado “countdown” que al llegar a cero, determina que el pasto en esa región del ambiente vuelva a crecer..

```

to grow-grass
  if pcolor = brown [
    ifelse countdown <= 0
      [ set pcolor green
        set countdown grass-regrowth-time ]
      [ set countdown countdown - 1 ]
  ]
end

```

La utilidad de mostrar este ejemplo es exclusivamente mostrar la capacidad del sistema NetLogo en un modelo clásico bien conocido por la comunidad.

4.1.3. Meta-agentes y proto-agentes

Muchas entidades que podemos considerar agentes, en realidad están formados por otros agentes. En realidad, todo agente esta compuesto de otros agentes. Es decir siempre hay un nivel inferior de detalle que puede usarse para describir un agente en el modelo, al menos hasta llegar al nivel más fundamental encontrado por la física. Por ejemplo consideremos un individuo humano, podríamos pensar que los sistemas que componen el cuerpo humano son sub-agentes del agente humano, que a su vez están compuestos de órganos, tejido, células y moléculas de ADN. En cada uno de los niveles de organización de la materia debemos pensar en cual es la relación entre meta-agentes y sub-agentes. Cuando construimos un modelos basado en agentes, debemos también definir el nivel de granularidad que queremos describir. Aunque siempre tenemos la posibilidad de refinar el modelo convirtiendo los agentes en meta-agentes que describen los agentes de otro sistema. A veces es útil representar los agentes en nuestros modelos no como entidades autónomas sino como meta-agentes compuestos de otros agentes.

Para ser considerados agentes, las entidades en un modelo deben tener sus propias acciones y propiedades, a veces es necesario crear entidades que en lugar de tener propiedades o comportamientos son personeros para agentes futuros. Estas entidades son llamadas proto-agentes y su propósito es permitirnos especificar la manera en que otros agentes interactuarían con ellos si tuvieran la capacidad de hacerlo.

4.1.4. Verificación, validación y replicación de un MBA

Si un modelo pretende ser útil para responder preguntas del mundo real, es importante que sus resultados apunten a temas relevantes con cierta precisión. Esta precisión puede ser evaluada por tres distintos procesos: validación, verificación y replicación. La validación del modelo es el proceso de determinar si la implementación del modelo corresponde en alguna escala al fenómeno real. La verificación del modelo consiste en determinar si

la implementación corresponde al diseño conceptual, es decir verificar que se ha implementado correctamente. Y la replicación consiste en la implementación por alguien distinto del modelo conceptual. Ahora, no es suficiente que algunos de los resultados arrojados por el modelo correspondan con el fenómeno real. Debido a la naturaleza estocástica de los modelos en agentes, se requiere correr muchas veces el modelo para confirmar la precisión del modelo. Así el proceso de validación-verificación-replicación es casi siempre dependiente de métodos estadísticos.

El objetivo de la verificación del modelo es eliminar errores en el código o “bugs”, es por ello que es recomendable cierta parsimonia, así como buenas costumbres de programación. Pueden introducirse funciones en el código para hacer un control de errores de ejecución. Esta técnica de verificación es llamada “unit testing”, que consiste en escribir pequeñas pruebas en el código para verificar que las unidades individuales trabajen correctamente en el código. Hay que ser cuidadosos al analizar los resultados, pues puede ocurrir que una serie de resultados inesperados se confundan con fallas en el proceso de verificación del modelo.

Es importante, al obtener los primeros resultados de nuestras simulaciones se explore la sensibilidad del modelo respecto a las condiciones iniciales, es decir hacer un análisis de sensibilidad, en ocasiones basta variar algunos parámetros del modelo, pero en otras ocasiones puede ser necesario incluir más parámetros en el modelo. Una forma de llevar a cabo el análisis de sensibilidad es alterar los valores de entrada del modelo y definir experimentos para probar las distintas condiciones. Sin embargo tenemos que considerar que no necesariamente la sensibilidad en los resultados cuantitativos implica una sensibilidad en lo cualitativo, es decir los patrones obtenidos en el modelo pueden ser robustos aunque se tenga sensibilidad numérica a las condiciones iniciales.

La validación es el proceso de asegurar la correspondencia entre la implementación del modelo y la realidad. Hay dos direcciones que debemos considerar en el proceso de validación. La primera dirección es el nivel en el que ocurre la validación:

- Micro-validación. Consiste en asegurarse de que los comportamientos y mecanismos codificados en los agentes concuerden con sus análogos reales.
- Macro-validación. Es el proceso de asegurar que las propiedades agregadas emergentes del modelo correspondan con sus análogas reales.

La otra dirección es el nivel de detalle del proceso de validación:

- Validación de frente. Es el proceso de mostrar que los mecanismos y propiedades del modelo se parecen a los mecanismos y propiedades del mundo real.
- Validación empírica. Consiste en asegurarse que el modelo genera datos que pueda demostrarse que corresponden a patrones de datos similares del mundo real.

La replicación es una parte importante del proceso científico, tan importante en la modelación computacional como en la física experimental, ayuda a probar que los resultados originales no son fruto de errores u omisiones en la ejecución. La implementación del modelo replicado debe diferir de alguna manera del modelo original y debe poder ejecutarse. Las diferencias pueden darse en al menos seis dimensiones:

- Tiempo,
- Hardware,
- Lenguaje,
- Herramientas,
- Algoritmos,
- Autores

Una replicación exitosa es cuando los resultados del modelo replicado son suficientemente similares a los resultados de la implementación original. Esto no necesariamente quiere decir que ambas implementaciones produzcan los mismos resultados. Hay tres categorías estándar para un experimento replicado:

1. Identidad numérica. Es cuando ambas implementaciones producen exactamente los mismos resultados.
2. Equivalencia distribucional. Es cuando los resultados producidos por ambas implementaciones son estadísticamente similares.
3. Alineamiento relacional. Es cuando los resultados de ambas implementaciones muestran relaciones cualitativamente similares entre las variables de entrada y de salida

4.2. Redes complejas

Vivimos rodeados de sistemas verdaderamente complicados, la sociedad, la infraestructura de comunicaciones, el sistema inmune, el cerebro. Estos sistemas son llamados sistemas complejos, su entendimiento, su descripción matemática, la capacidad de predicción o de ejercer control sobre estos es uno de los mayores retos científicos de nuestro tiempo. Se puede pensar que detrás de todos sistema complejo hay una intrincada red que codifica las interacciones de sus componentes individuales, así no es exagerado afirmar que no podremos nunca entender los sistemas complejos a menos que tengamos un entendimiento profundo de las redes que están detrás[Bar12].

Si queremos entender un sistema complejo, necesitamos un mapa de su diagrama de funcionamiento. Una red es un catálogo de los componentes del sistema llamados nodos o vértices y las interacciones directas entre ellas llamadas enlaces o aristas. Cuando hablamos de redes, usualmente nos referimos a esta representación de los sistemas. La representación matemática de estos viene dada por la teoría de gráficas.

4.2.1. Aspectos básicos de la teoría de redes

Dos parámetros básicos del estudio de las redes son el número de nodos N , también llamado el tamaño de la red y el número de enlaces L que representa la cantidad de interacciones. Los enlaces pueden ser dirigidos o no-dirigidos. Sistemas como las redes computacionales tienen cierta direccionalidad que indica el emisor y el receptor de la información, pero hay también redes como las relaciones sociales no tienen enlaces dirigidos. Si una red tiene únicamente enlaces dirigidos, diremos que es una red dirigida.

Una propiedad importante de cada nodo en una red es su grado k , es decir el número de enlaces que tiene hacia otros nodos. En una red no-dirigida el número total de enlaces queda dado por

$$L = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N k_i \quad (4.2)$$

Una propiedad importante de una red es su grado promedio, que para redes no-dirigidas es

$$\langle k \rangle \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{2L}{N} \quad (4.3)$$

En las redes dirigidas debemos distinguir el grado de entrada k_i^{in} y el grado de salida k_i^{out} , el grado total de un nodo en una red dirigida esta dado por

$$k_i = k_i^{in} + k_i^{out} \quad (4.4)$$

El número total de enlaces en una red dirigida es

$$L = \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \sum_{i=1}^N k_i^{out} \quad (4.5)$$

y su grado promedio es

$$\langle k^{in} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \langle k^{out} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i^{out} = \frac{L}{N} \quad (4.6)$$

La distribución de grados p_k es la probabilidad de que un nodo elegido arbitrariamente en la red tenga grado k . Una red con N nodos fijos tiene una distribución de grados

$$p_k = \frac{N_k}{N} \quad (4.7)$$

donde N_k es el número de nodos con grado k . El grado promedio de una gráfica puede escribirse entonces como

$$\langle k \rangle = \sum_{k=0}^{\infty} kp_k \quad (4.8)$$

Una descripción completa de una red requiere que podamos hacer una descripción de los enlaces. La manera más sencilla sería hacer una lista exhaustiva de los enlaces, descrita por parejas de índices (i, j) que representan nodos. Pero hacer una lista exhaustiva de enlaces es hacer una descripción de cierta relación entre los nodos, la de ser nodos vecinos o adyacentes. Una manera matemáticamente cómoda de representar esta relación es con la matriz de adyacencia.

La matriz de adyacencia de una red con N nodos, es una matriz $A \in M_{N \times N}(\mathbb{R})$ donde el elemento $a_{ij} = 1$ si hay un enlace entre los nodos i y j y $a_{ij} = 0$ si ambos nodos no están conectados. La matriz de adyacencia de una red no-dirigida tiene dos entradas por cada enlace, $a_{ij} = a_{ji}$ así que la matriz de adyacencia en este caso es simétrica.

El grado de un nodo puede entonces obtenerse directamente de los elementos de la matriz de adyacencia. Para redes no-dirigidas basta sumar sobre columnas o renglones:

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} = \sum_{i=1}^N a_{ij} \quad (4.9)$$

Para redes dirigidas obtenemos los grados de entrada y salida sumando sobre columnas y renglones

$$k_i^{in} = \sum_{i=1}^N a_{ij} \quad k_i^{out} = \sum_{i=1}^N a_{ij} \quad (4.10)$$

se tiene además que

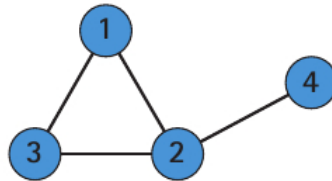
$$2L = \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \sum_{i=1}^N k_i^{out} = \sum_{ij} a_{ij} \quad (4.11)$$

claramente el número de elementos no-nulos de la matriz son $2L$.

Hay que mencionar que las redes del mundo real tienen casi siempre más nodos que relaciones entre ellos, además se trabaja con redes de gran tamaño. La matriz de adyacencia de una red de esta naturaleza será una matriz “rala” con una gran cantidad de elementos nulos.

Veamos un pequeño ejemplo

Ejemplo 1. Consideremos la siguiente red dirigida de cuatro nodos:



su matriz de adyacencia es

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

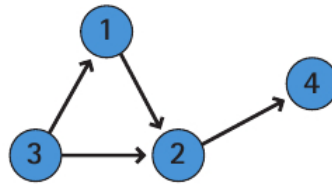
El grado del nodo 2 esta dado por

$$k_2 = \sum_{j=1}^4 a_{2j} = 3 \quad (4.12)$$

La matriz es simétrica y los elementos en la diagonal son todos cero. La cantidad de enlaces y el grado promedio están dados por

$$L = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^4 a_{ij} = 4 \quad \langle k \rangle = \frac{2L}{N} = 1 \quad (4.13)$$

En la siguiente red tenemos enlaces dirigidos



En este caso la matriz de adyacencia es

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Los grados de entrada y salida del nodo 2 están dados por

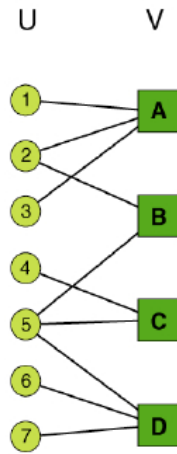
$$k_2^{in} = \sum_{j=1}^4 a_{2j} = 4 \quad k_2^{out} = \sum_{i=1}^4 a_{i2} = 1 \quad (4.14)$$

La matriz no es simétrica y los elementos en la diagonal son todos cero. La cantidad de enlaces y el grado promedio están dados por

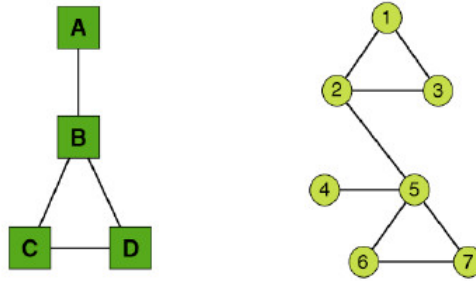
$$L = \sum_{i,j=1}^4 a_{ij} = 4 \quad \langle k^{in} \rangle = \langle k^{out} \rangle = \frac{L}{N} = 1 \quad (4.15)$$

En muchas aplicaciones se necesita considerar redes con pesos, en las que a cada enlace se (i, j) se le asigna un peso w_{ij} . En este tipo de redes, las entradas de la matriz de adyacencia son los pesos de los enlaces $a_{ij} = w_{ij}$.

Una red bipartita es aquella cuyos nodos pueden dividirse en dos conjuntos disjuntos U y V , y en la que cada enlace conecta un nodo de V con uno de U .



Podemos proyectar cada componente de la gráfica, consideramos que dos nodos del mismo conjunto están relacionados si están conectados con el mismo nodo del otro conjunto.



También pueden hacerse redes multipartitas, dependiendo del tipo de problema. En el caso de MBA, éstas serán útiles cuando se definen varios tipos esencialmente distintos de agentes.

En las redes la distancia física es reemplazada por la longitud de trayectoria. Una trayectoria es una ruta a lo largo de los enlaces de una red, su longitud representa el número de enlaces que contiene una trayectoria. Una trayectoria puede autointersecarse, pasar varias veces por el mismo nodo. La trayectoria geodésica entre dos nodos es aquella que tiene la menor cantidad de enlaces. La trayectoria más corta es llamada a veces la distancia entre nodos, la distancia entre los nodos i y j se denota por d_{ij} . En una red no-dirigida $d_{ij} = d_{ji}$, pero en una red dirigida esto no necesariamente se cumple, de hecho la existencia de una trayectoria del nodo i al nodo j no necesariamente implica la existencia de una trayectoria de j a i .

El número de trayectorias geodésicas entre los nodos i y j , N_{ij} y la distancia d_{ij} puede determinarse directamente de la matriz de adyacencia: $d_{ij} = 1$ si existe un enlace entre i y j , entonces $a_{ij} = 1$ ($a_{ij} = 0$ en otro caso). $d_{ij} = 2$ si hay una trayectoria de longitud 2 entre i y j , entonces el producto de d elementos $a_{ik}a_{kj} = 1$. El número de trayectorias de longitud 2 entre i y j es $N_{ij}^{(2)} = \sum_{k=1}^N a_{ik}a_{kj} = (A^2)_{ij}$, es decir el ij -ésimo elemento de A^2 .

El diámetro de una red, denotado por d_{max} , es la mayor distancia entre dos nodos cualesquiera de la red. La longitud de trayectoria promedio $\langle d \rangle$ es el promedio de las distancias entre cualesquiera dos nodos de una red, en el caso dirigido esta dada por $\langle d \rangle = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j=1}^N d_{ij}$ y en el caso no dirigido, tenemos $\langle d \rangle = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i,j=1}^N d_{ij}$.

En una red no-dirigida decimos que dos nodos i y j están conectados si existe una trayectoria que los

une en la red y están desconectados si no existe tal trayectoria, en cuyo caso convenimos en que $d_{ij} = \infty$. Una red es conexa si todos los posibles pares de nodos están conectados y es desconexa si existe al menos un par de nodos (i, j) con $d_{ij} = \infty$. Un componente es un subconjunto de nodos en una red para el cual existe una trayectoria que une a cualesquiera dos nodos. Si en una red hay dos componentes y mediante un único enlace se vuelve conexa, tal enlace se llama un puente, en general llamamos puente a cualquier enlace tal que al quitarlo la red se desconecta.

El coeficiente local de acumulación captura el grado en el cual los vecinos de un nodo dado se enlazan unos con otros. Para el nodo i , con grado k_i el coeficiente local de acumulación se define por

$$C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (4.16)$$

donde L_i representa el número de enlaces entre los k_i vecinos del nodo i . Nótese que $0 \leq C_i \leq 1$. $C_i = 0$ si ninguno de los vecinos de i esta conectado con los demás. $C_i = 1$ si los vecinos de i están todos conectados entre si (es decir forman una gráfica completa). podemos en general pensar que C_i es la probabilidad de que dos vecinos de un nodo estén enlazados. C_i mide la densidad local de la red. Mientras mas densamente interconectado esta la vecindad de i , más alto es C_i .

El grado de acumulación de toda la red está capturado por el coeficiente promedio de acumulación

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (4.17)$$

la interpretación probabilística de este coeficiente es la probabilidad de que dos vecinos de un nodo elegido al azar estén conectados entre sí.

4.2.2. Redes de contacto sexual

Al tratar de diseñar estrategias de control de epidemias, las simulaciones computacionales son herramientas esenciales para el mejor entendimiento del fenómeno, sin embargo es necesario contar con suficiente cantidad de datos reales para alimentar tales herramientas. En el caso de epidemias, requerimos datos acerca de patrones de movilidad humana y patrones de conducta social, por ejemplo de contactos sexuales, como en el caso de VPH.

Muchas propiedades de los patrones de contacto ejercen una fuerte influencia en los patrones de esparcimiento de la enfermedad, algunas son la estructura topológica de la red de contactos, la parencia de individuos en la red con un gran número de contactos (nodos “gordos”), frecuencia y duración de los contactos así como la existencia de comunidades (cúmulos en la red).

El acercamiento mas sencillo, como en el caso de las ecuaciones diferenciales es considerar la población homogéneamente mezclada, así el evento de contactar a cualquier otro miembro de la población es equiprobable para todo individuo. Un refinamiento muy utilizado es considerar diferentes clases dentro de la población, pueden considerarse estructuras por edad o por actividad económica, definiendo una matriz de contactos que los individuos de una clase tienen con los de otra, definiendo con ello una gráfica multipartita. Las matrices de contacto se construyen usando datos de cuestionarios o diarios, entre otras fuentes.

Pensando en poblaciones estructuradas, podemos definir aproximaciones analíticas más refinadas, además esto permite realizar simulaciones numéricas en poblaciones con una estructura sintética, fijando tasas constantes de contacto entre individuos de distintas clases dadas por las entradas de la matriz de contacto. Sin embargo las suposiciones de homogeneidad, no consideran las fuertes fluctuaciones que usualmente se observan en la cantidad y duración de contactos entre dos individuos, que usualmente se modelan con distribuciones binomiales negativas.

Una persona A puede transmitir una infección a una persona B si hay una trayectoria de relaciones sexuales que los conecta, en este sentido un componente de la red de contactos es una importante unidad

epidemiológica. La distribución de tamaños de los componentes limita la extensión de un brote de la enfermedad. La transmisión epidémica de un patógeno está asociado con la existencia de ciclos en la red, es decir trayectorias que empiezan y terminan en el mismo nodo. Las redes cíclicas son robustas pues permanecen conectadas incluso si algunos individuos o relaciones se remueven de la red. Kohler y Helleringer [HK07] muestran en su trabajo redes de contacto para VIH en África y encontraron que la existencia de ciclos y de componentes gigantes en la red está relacionada con la epidemia.

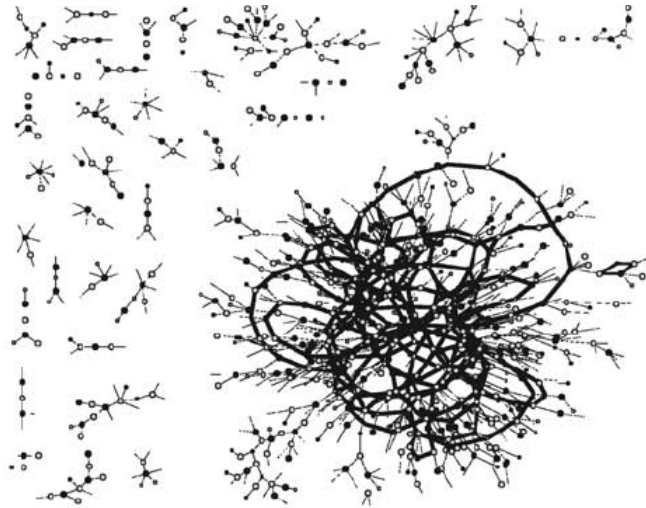


Figura 4.3: Red de contactos en el trabajo de Kohler y Helleringer [HK07]

Distintas estructuras en la red pueden afectar como se esparce la enfermedad, en su artículo [LECR11] Rocha y sus colaboradores estudiaron una red de comercio sexual en Brasil, encontraron una red con un gran número de ciclos de longitud 4 y una estructura de comunidades pronunciada, en su trabajo se utilizan tres redes aleatorias para validar los patrones obtenidos con datos reales, para evitar los efectos geográficos, correlaciones temporales y finalmente la estructura de la red.

En ambos trabajos se simula una situación epidémica mediante ecuaciones diferenciales, un modelo SEIR en el caso de Kohler y un modelo SI en el caso de Rocha. La complejidad de las relaciones mostradas por los datos obliga necesariamente a hacer ciertas suposiciones más o menos fuertes sobre la homogeneidad de las poblaciones o a considerar igualmente peligrosos todos los contactos sexuales. Esas limitaciones pueden ser superadas utilizando MBA en lugar de ecuaciones diferenciales.

4.2.3. MBA y ambientes basados en redes

En muchas situaciones del mundo real, especialmente en contextos sociales, las interacciones entre agentes no pueden ser definidas por la geografía física. Por ejemplo, la manera en la que los rumores se expanden no depende de factores geográficos. En muchos casos queremos representar la manera en que los individuos se comunican usando un ambiente basado en redes, en el que una interacción puede representarse como un enlace entre dos agentes, que actuaran como nodos de la red.

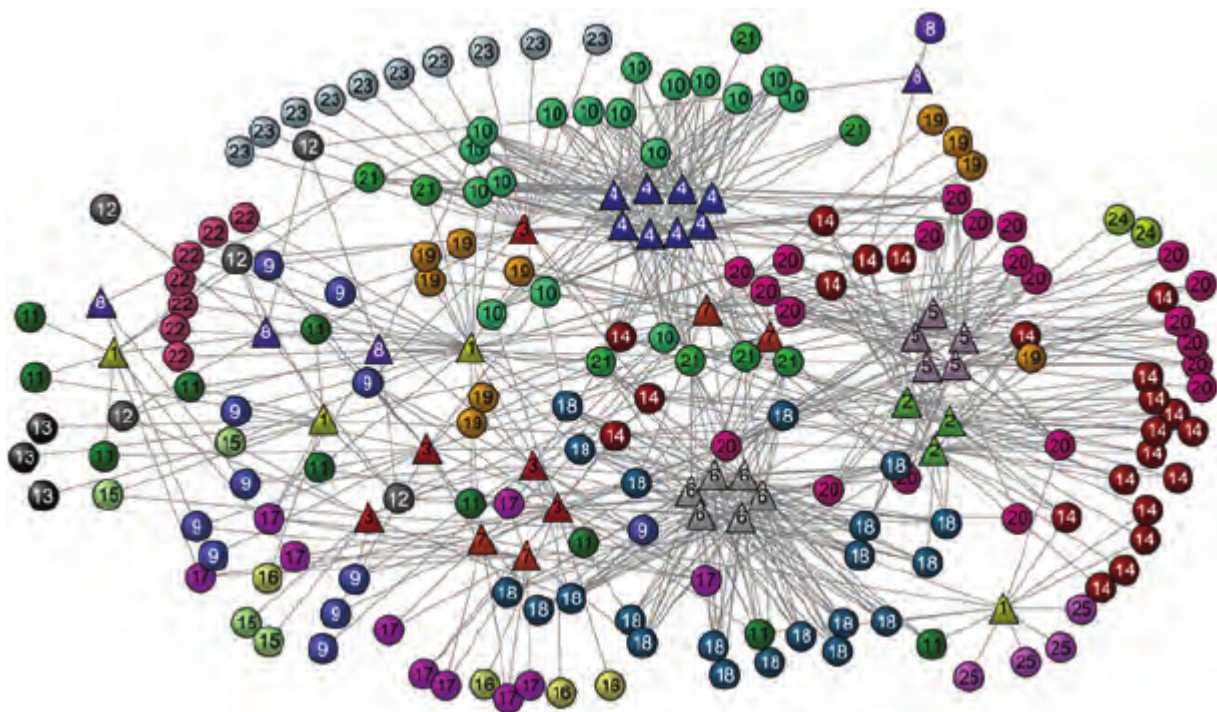


Figura 4.4: Red bipartita de cáncer y complejos proteínicos

Los ambientes basados en redes son útiles en el estudio de una gran cantidad de fenómenos, esparcimiento de enfermedades, formación de grupos sociales, estructuras de organización e incluso estructuras proteínicas, los tres tipos de red mas usuales en MBA son las redes aleatorias, las libres de escala y las de mundo pequeño. En las redes aleatorias, cada individuo esta conectado aleatoriamente a otros. Los matemáticos Erdős y Rënyi fueron pioneros en el estudio de redes aleatorias y describieron algoritmos para generarlas.

Las redes libres de escala tienen la propiedad de que cada subred tiene las mismas propiedades que la red completa. Una manera común de crear este tipo de red es poner nuevos nodos y enlaces al sistema de tal manera que un numero grande de nodos con muchos enlaces pueden ser mas conexos. Esta técnica es llamada a veces adjuntado preferencial, pues los nodos con más conexiones son conectados preferentemente. Este método produce redes con nodos centrales, muchas redes reales tienen propiedades similares a las redes libres de escala.

Las redes de mundo pequeño están constituidas por cúmulos densos de nodos altamente interconectados unidos por algunos enlaces de larga distancia entre ellos. Debido a estos enlaces, no se requiere de muchos enlaces para viajar entre cualesquiera dos nodos. La manera en la que se esparce un rumor puede modelarse con redes de mundo pequeño.

Hay varias maneras de caracterizar redes. Dos muy comunes son la longitud promedio de un camino y el coeficiente de acumulación (clustering). El promedio de longitud de un camino, es el promedio de las distancias entre nodos de una red, esta cantidad caracteriza que tan lejanos están los nodos de una red unos de otros. El coeficiente de acumulación de una red es la fracción promedio de los vecinos inmediatos de un nodo que son vecinos inmediatos de sus vecinos. En las redes con un alto coeficiente de acumulación cualesquiera dos nodos vecinos tienden a compartir muchos vecinos en común.

Las redes aleatorias tienen longitudes promedio y coeficientes de acumulación bajos. Las redes regulares o latices tienen una altas distancias y coeficientes de acumulación. Las redes de mundo pequeño tienen una distancia pequeña pero un alto coeficiente de acumulación. En las redes libres de escala también tienden a

tener longitudes promedio bajas.

En un modelo en redes, la posición de los agentes en el espacio físico no es importante, lo que es importante es quienes se conectan con quienes. Así pueden considerarse a los agentes como nodos estáticos en una red. Tanto MBA como el análisis de redes complejas puede darnos una mejor perspectiva de modelado. MBA nos permite hacer un modelo del fenómeno en toda su riqueza, mientras que el análisis de redes nos permite hacer un estudio detallado de los patrones de interacción.

Capítulo 5

El modelo HPV-VaC

“HPV-VaC” es un modelo basado en agentes autónomos que pretende explorar posibles comportamientos emergentes en una población estructurada por sexo en la que cierta fracción de la población ha sido infectada con VPH, se trata de estudiar la dinámica infecciosa del VPH en presencia de distintos esquemas de vacunación. El presente modelo está basado en un trabajo previo basado en ecuaciones diferenciales [PdLMB14], en esencia el primer reto fue que el comportamiento emergente, fijo un conjunto de parámetros, reflejara al menos fenomenológicamente los resultados obtenidos en el trabajo anterior. También se consideró el trabajo de Gummel y su equipo [MT13] descrito en el capítulo 3, en el que se estudia la dinámica de la infección considerando distintas sub-poblaciones de mujeres y de hombres, dependiendo de su rol en la dinámica de la enfermedad.

El por qué se ha elegido en este trabajo el paradigma de MBA merece su propia explicación. La versión más estándar de la modelación matemática en epidemiología es la de los modelos “de cajitas”, tipo SIR, SEIR, SI, etcétera, estos modelos tienen dos defectos importantes: primero, se considera una población esencialmente constante, homogénea, en la que la probabilidad de infección de cualquier individuo es la misma, esta hipótesis más allá de ser fuerte es fundamentalmente incorrecta, incluso si consideramos el comportamiento promedio de la población, es posible que nos encontremos con una distribución en la que no es adecuada la hipótesis de la homogeneidad. El segundo defecto, tal vez más importante es el abuso de la ley de acción de masas como vehículo de la interacción entre individuos de distintos estratos (infectados y susceptibles por ejemplo). Si bien en muchos casos, es posible utilizar la ley de acción de masas, pensando en que el comportamiento del sistema refleje cierto tipo de cualidades prefijadas, en otros se antoja un abuso de las hipótesis de modelación.

5.1. Diseño del modelo

Para este modelo se usaron las siguientes preguntas generadoras:

1. ¿Cuál es el efecto de la aplicación de las vacunas bivalente, cuadrivalente o nonavalente en la dinámica de la infección después de varias décadas?
2. Ante la posibilidad de que haya un reemplazo de cepa patógena inducido por la vacuna ¿qué alternativas de control pueden darse?
3. ¿Cuál es el efecto en la dinámica infecciosa de las costumbres sexuales de los individuos? ¿qué cambios en estas pueden afectar al comportamiento del sistema?
4. ¿La información obtenida del estudio de la red de contactos sexuales puede ayudarnos a plantear estrategias de control?

En este modelo usamos dos tipos de agente: el agente-hombre y el agente-mujer. El agente-hombre tiene tres posibles estados: sano-susceptible, infectado (asintomático), sano-esclarecido (recuperado). El agente-mujer tiene más estados posibles, sano, infectado, vacunado, enfermo, diagnosticado, además de las posibles combinaciones de estos y de las etapas de la enfermedad (CIN1, 2, 3 y CCU). Los agentes tienen la propiedad de estar o no en una relación de pareja, por simplicidad se omite la posibilidad de parejas homosexuales, aunque no es difícil hacer una extensión del modelo para considerar los posibles efectos de las relaciones homosexuales, permanentes, temporales o bisexuales. Las parejas tienen una duración promedio, que dependerá de otras variables de estado, la necesidad de encontrar pareja, la efectividad para encontrar pareja y la promiscuidad de los individuos.

El medio en el que interactúan los agentes es un mundo acotado, es decir estamos considerando que la interacción se da solamente con agentes que habitan en el mismo sitio, no se están considerando cuestiones que pudieran ser importantes como patrones de migración. Las condiciones en la frontera son las de un toro plano, es decir $\mathbb{Z}/\mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$ de tal manera que los agentes habitan un mundo limitado pero abierto. Además el espacio de interacción se considera homogéneo y plano, así los patrones de movilidad están restringidos a $2-D$. Cabe señalar que nuestro modelo no ocurre en un ambiente basado en redes, más bien las interacciones definen una red que será analizada con posterioridad.

Cuando dos agentes han estado en una relación de pareja se considera que han tenido contacto sexual, por lo cual estarán relacionados en la red de contactos correspondiente. En cuanto a la dinámica infecciosa, se consideran aquí 6 tipos de virus, correspondientes a las seis especies $\alpha - 5$, $\alpha - 6$, $\alpha - 7$, $\alpha - 9$, $\alpha - 11$ que comprenden los tipos de alto riesgo oncogénico. Se consideran tres esquemas de vacunación distintos, el primero corresponde a una vacuna bivalente (*Gardasil* se considera bivalente, por las consideraciones hechas en la sección 2.6.1), un segundo esquema corresponde a *Gardasil-9* aunque es específica a nueve tipos de VPH, como se discutió en la Sección 2.6.1, la consideraremos como trivalente, con lo que hay tres especies del virus que no están cubiertos por ninguno de los esquemas de vacunación. En un tercer esquema incluye a hombres y mujeres, la idea es comparar el control que pueden ofrecer los tres esquemas y estudiar la manera en que afectan la dinámica de la infección. Las tasas de vacunación y de reclutamiento son fijas. La unidad de tiempo es la de semanas, cada paso en la simulación se considerará como una semana transcurrida.

5.2. Descripción del modelo

En este modelo tenemos dos tipos de variables: variables globales y variables de agente. Las globales funcionan como parámetros de control del modelo, nos permiten explorar distintos escenarios generales, dentro de estos parámetros tenemos la tasa de vacunación, el tipo de vacuna, la tasa de reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos y diferentes cantidades promedio que nos permitirán definir los parámetros individuales de cada agente.

Los parámetros globales incluyen

- Probabilidad de infección. Que se toma como promedio, cada agente tendrá cierta probabilidad, que se toma aleatoriamente, alrededor de este promedio.
- Tiempo promedio para que una persona muestre síntomas, tomado de la literatura.
- Población inicial de hombres y mujeres, puede cambiarse la proporción entre una y otra para visitar distintos escenarios.
- Tasa de reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos.
- Tasa de vacunación.
- Tipo de vacuna.

- Duración promedio de la relación de pareja. Aunque tal duración esta ponderada por variables de agente, este promedio define una tendencia general estadística.

Las variables de agente definen el estado del agente en todo momento de la simulación. Los agentes-individuo tienen las siguientes propiedades:

- Subpoblación. Ambos agentes pueden estar fundamentalmente en 3 estados: sano, infectado o enfermo, además las mujeres pueden o no estar diagnosticadas en la etapa correspondiente de la enfermedad. Dependiendo del tipo de vacuna habrá población femenina vacunado o parte de ambas poblaciones.
- Tipo de virus al que ha sido expuesto. Ya se mencionó más arriba que tenemos 6 especies de virus, de acuerdo con la filogenia discutida en la sección 2.5.
- Tiempo promedio de duración de la infección. Es el tiempo promedio en el que consideramos un individuo pasa en la subpoblación infectada, después de lo cual la infección esclarece o consideramos que ha pasado a la subpoblación enferma. Este tiempo promedio contiene información sobre las tasas de transición descritas en el modelo de Gummel[MT13].
- Estatus social. Define si el agente tiene o no una pareja.
- Tendencia a buscar pareja. Da una parámetro general de la necesidad de encontrar pareja, mientras más alto se este parámetro, la necesidad será mayor y se buscará pareja más agresivamente.
- Tiempo promedio de compromiso en pareja. Es un parámetro que mide específicamente la duración de una pareja dada, se trata del promedio de cierta medida de compromiso de ambos integrantes de la pareja.
- Frecuencia con la que se realiza el Papanicolau, medido en veces por año.
- Pareja. De estar en una relación, señala al agente etiquetado como pareja.
- Edad.
- Índice de promiscuidad. Que define cierta probabilidad con la que el individuo busca pareja. Es un racional entre 0 y 1, donde 0 indica un individuo monógamo y 1 un individuo promiscuo, que busca una pareja distinta cada semana.
- Efectividad al encontrar pareja. No todos los individuos tienen la misma facilidad para encontrar pareja, modelarlo de manera homogénea afectaría los patrones que estamos buscando. Tampoco se pretende modelar distintas estrategias de cortejo, sino más bien tener una escala en la que se cumple el principio de que “el que liga más, liga más”.
- Etapa de la enfermedad. CIN 1, 2, 3, 4 o Cancer.
- Duración de la vacuna. El efecto real de las vacunas actualmente en el mercado es de entre 5 y 7 años, según lo discutido en la sección 2.6.1. Pero se sabe que el efecto depende del sistema inmune del individuo, así este parámetro es particular de cada agente y es tomado de manera aleatoria, entre 5 y 7 años.

5.3. Implementación en NetLogo

NetLogo es una plataforma para modelación basada en agentes escrita por Wilensky [WR15] que está escrita en java y que es parte de un proyecto de modelación de sistemas complejos, cuenta con muchos modelos implementados más de una vez en distintos problemas que van desde fenómenos biológicos, microeconómicos,

sociológicos, físicos, químicos e incluso urbanísticos, existen otras plataformas y siempre está la opción de escribir una aplicación especial preferentemente en algún lenguaje orientado a objetos, como Python o C++, sin embargo, NetLogo es una opción viable por tres cuestiones: primero la premura requerida en un trabajo de esta naturaleza el tiempo es una variable importante, así que decidimos optar por la opción que permitiera una implementación más rápida y con menos líneas de código, aunque no es tan eficiente en el manejo de memoria, la economía de líneas de código permite un mejor manejo de errores y hace el trabajo global menos costoso en tiempo; segundo se trata de una aplicación cuya licencia es abierta en contraste con otras opciones como *Matemática* o *Repast* y finalmente tiene integrado una interfase gráfica que permite visualizar en tiempo real la simulación, tratando de buscar en esta algún comportamiento emergente.

El espacio en el que ocurren las interacciones es un toro plano, sobre una retícula cuadrada de 101×87 en cada casilla cabe un agente, la densidad de agentes puede controlarse al inicio de cada simulación, lo mismo que los promedios para las variables globales. La implementación en NetLogo consta de dos métodos: el método **Setup** y el método **Go**. El método **Setup** consta de dos subrutinas: **Setup_people** y **Setup_globals**. **Setup_globals** inicializa las variables globales descritas arriba, las tasas de reclutamiento y de vacunación son fijas y las obtuvimos de la literatura, las otras variables se inicializan aleatoriamente. **Setup_people** inicializa las variables de estado de los agentes, asignando a cada variable un valor aleatorio alrededor de cierto promedio definido. Con estas dos rutinas se asegura cierta configuración en el espacio de parámetros y la heterogeneidad de los agentes.

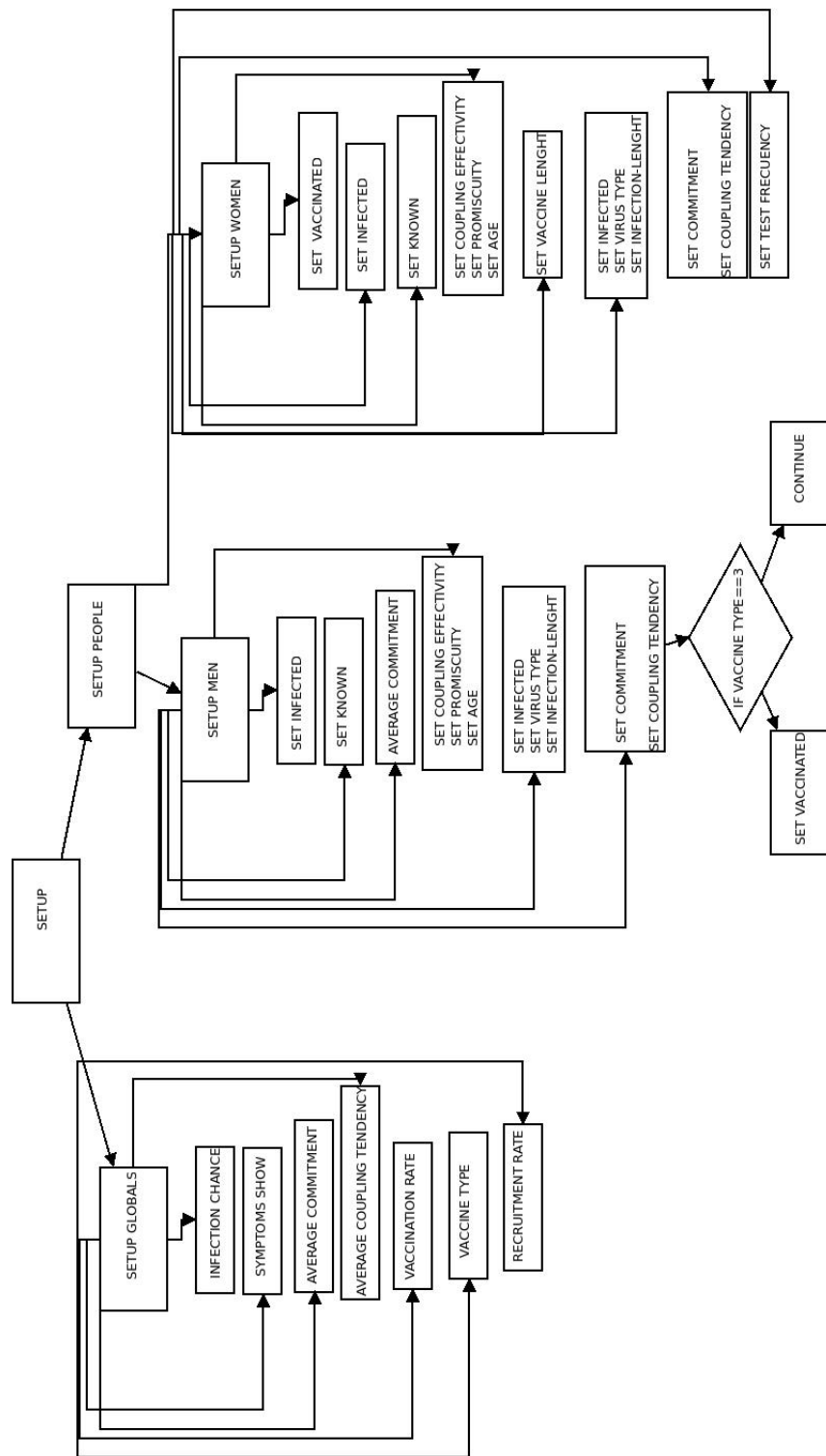


Figura 5.1: diagrama de flujo del método setup

El método **Go** define el orden en el que las distintas acciones realizadas por los agentes se lleva a cabo:

1. Moverse
2. Si no se tiene pareja, buscar pareja.
3. Si se ha alcanzado cierto umbral, dejar a la pareja.
4. Si se esta en pareja e infectado, se infecta a la pareja (con cierta probabilidad).
5. Si se está con una nueva pareja, de acuerdo con cierta tendencia, se realiza el papanicolau.
6. Si se está infectado, se es mujer y se ha alcanzado cierto umbral, con cierta probabilidad pasa a ser sana y con el complemento pasa a estar enferma.

Hay que señalar que por simplicidad se ha decidido que sean las mujeres las que definen las parejas, es decir son las mujeres las que buscan pareja y eligen entre distintas parejas potenciales. No debe verse en esto un comentario de genero, sino más bien una decisión de implementación, que se hizo de manera arbitraria y que no afecta el resultado final de las simulaciones.

Cada año que transcurre (52 semanas) se incluyen nuevos individuos sexualmente activos, de acuerdo con la proporción definida por la tasa fija de reclutamiento. La función **new_Year** crea e inicializa a los nuevos agentes, sin tener que volver a correr **Setup_people**, se lleva un contador de tiempo para poder correr esta función en el momento correcto. Además se incluyó un contador para actualizar la edad de los agentes en cada paso de la simulación.

Hay una condicional de control al inicio de la simulación, que es si los agentes están todos infectados y diagnosticados, mediante la variable booleana *Known*. El hecho de que todos los individuos estén infectados y diagnosticados implica un escenario que no es de interés para nuestro estudio. En caso contrario, los agentes empiezan a ejecutar sus acciones en el orden señalado.

Debemos detenernos en algunos aspectos de la implementación que son importantes: Los métodos **toCouple** y **toInfect**. Estos definen dos acciones clave en la dinámica de la infección. En una primera versión se había implementado la búsqueda de parejas completamente al azar, lo cual es irreal, como también es irreal la suposición de que la efectividad para conseguir pareja sea homogénea. Por otro lado se exploró la posibilidad de incluir distintas estrategias de cortejo, posibilidad que se deshecho debido a las limitaciones de tiempo y a la complejidad que incluir esto implicaría en el código. Así, la función **toCouple** se programó de la manera más sencilla posible, si una mujer no tiene pareja, de acuerdo a su tendencia a buscar pareja, la buscará de entre todos los hombres sin pareja, la manera en que se asigna la pareja es con una tirada de dados cargados, es decir depende de una probabilidad tendenciosa, de acuerdo a su índice de efectividad y tendencia de emparejamiento.

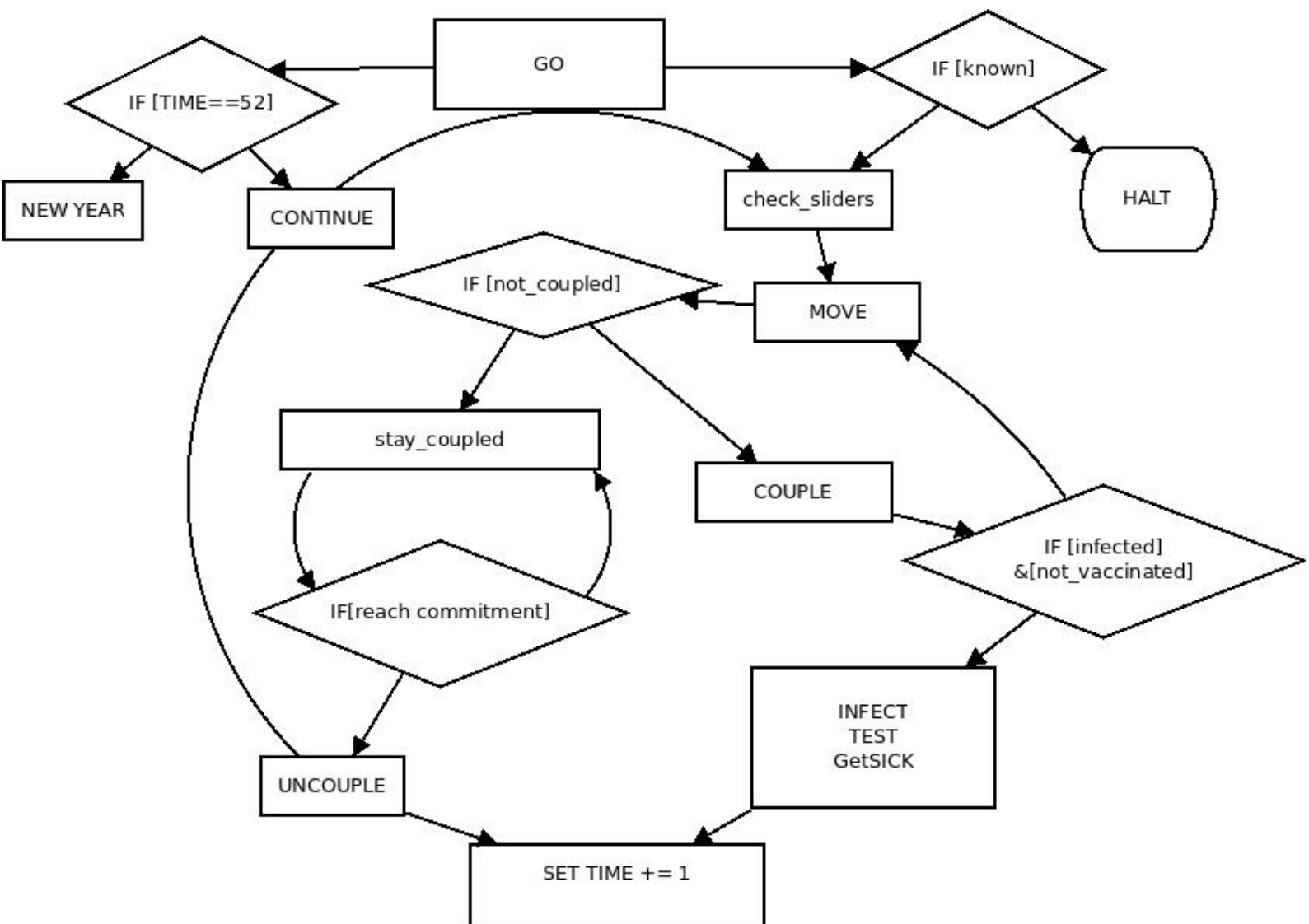


Figura 5.2: diagrama de flujo del método go
59

Una vez que la mujer tiene una relación de pareja, tiene peligro de infectarse, primero si su pareja esta infectada y segunda si ha estado con una pareja infectada. En otro momento se pensó en la posibilidad de modelar las trayectorias sexuales de tal manera que las trayectorias más largas implicasen mayor peligro de contraer la enfermedad, pero la idea se desechó por considerarsele con poco fundamento biológico. La infección depende de dos números aleatorios comparados con el índice de promiscuidad y con la probabilidad de infección. Además esta infección está atenuada por la presencia de la vacuna. Es aquí donde entran en acción los distintos tipos de virus. Si el virus no está contenido como blanco de la vacuna, la infección seguirá su curso. Si está contenido, la infección tiene bajísima probabilidad de ocurrir, con una probabilidad del 2% dentro de los 5 a 7 años después de administrada la vacuna. la progresión de la enfermedad se modeló con la función `get_Sick`, que de acuerdo con el tiempo transcurrido y las tasas fijas de transición de una etapa de enfermedad a la otra, elige un conjunto adecuado de agnetes al azar para que tengan la transición o bien a la siguiente etapa de la enfermedad o bien que tengan una regresión a la etapa anterior.

Hay una tasa de muerte natural, que afecta a todos los agentes y una tasa de muerte relacionado con el CCU, que afecta sólo a la población de mujeres que han llegado a la cuarta etapa de la enfermedad. El diagnóstico puede darse en cualquier etapa de la enfermedad, pero no ocurre con una infección asintomática.

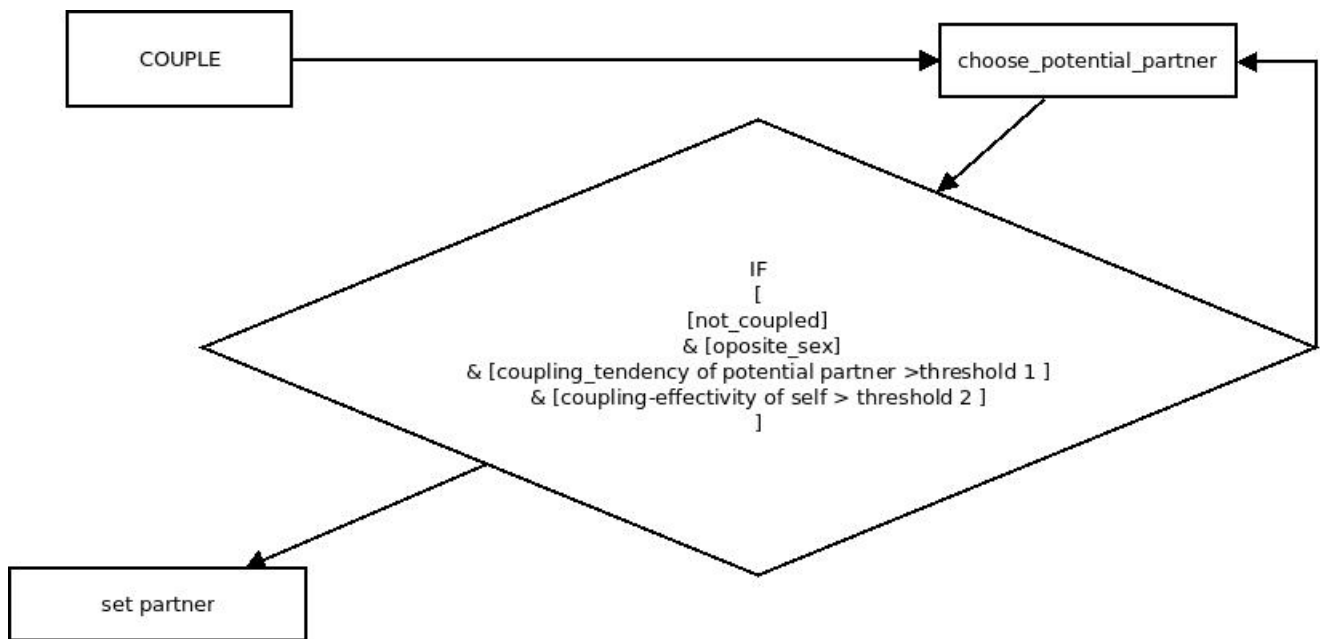


Figura 5.3: diagrama de flujo de la función toCouple

Además cada relación de pareja, define un enlace en la red de contactos sexuales de los agentes. Hay dos opciones de visualización de las simulaciones: la versión “people”, en la que los agentes son individuos móviles en el espacio y la versión “nodes” en la que los agentes son nodos en la red de contactos y únicamente se visualiza los patrones de esparcimiento de la enfermedad. En la siguiente figura se muestra una vista de la simulación en su versión “people”.

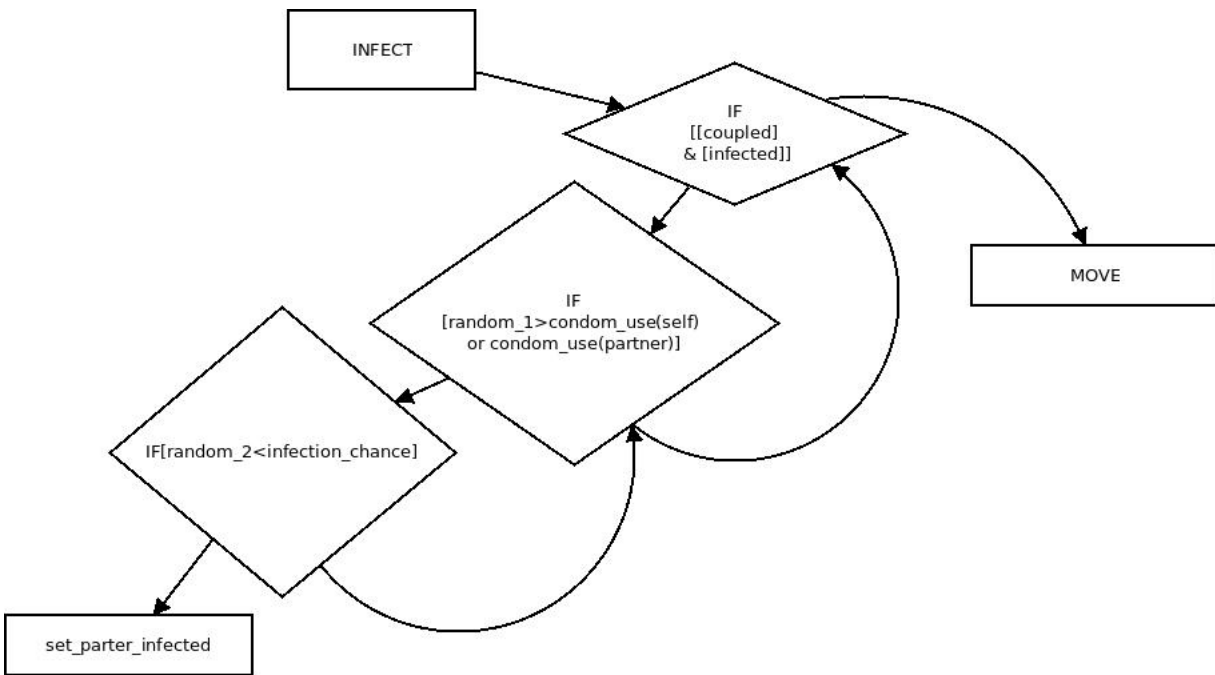


Figura 5.4: diagrama de flujo de la función toInfect

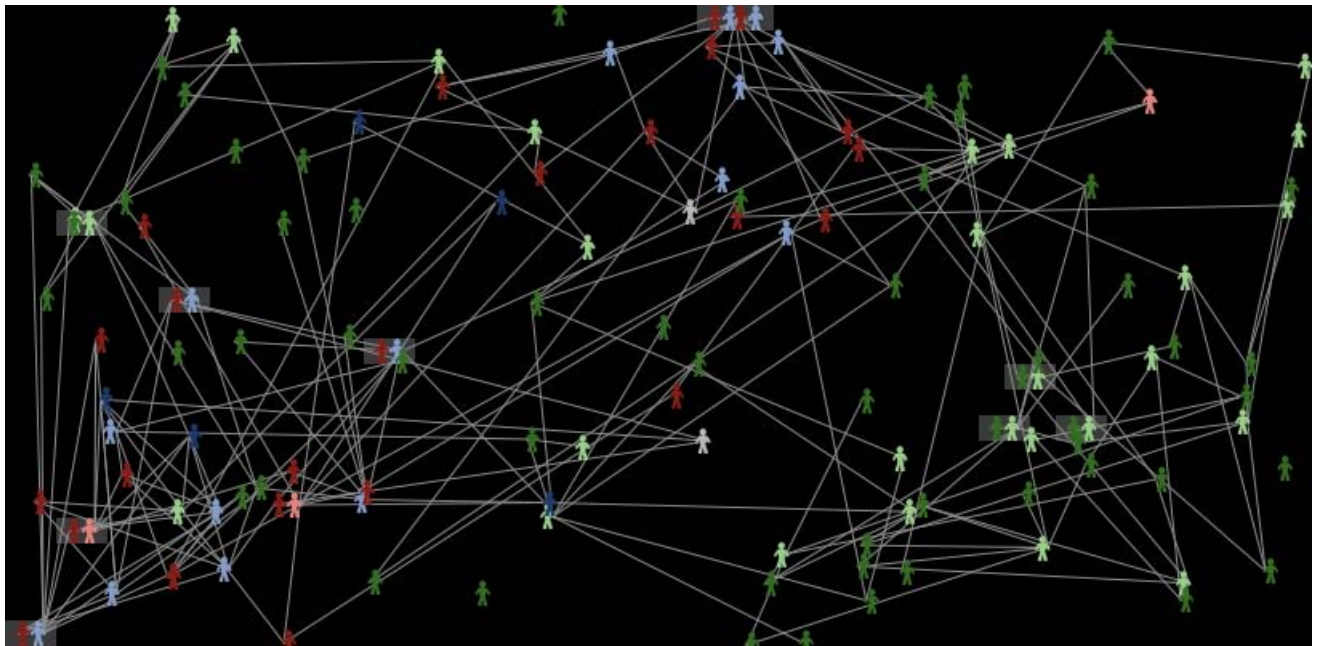


Figura 5.5: Interfase gráfica de la implementación en NetLogo

Finalmente se construyeron monitores para el porcentaje de población vacunada, el porcentaje de población infectada y el coeficiente global de acumulación de la red de contactos. Se dibujan tres gráficas en cada

paso de la simulación: Una con la prevalencia de cada especie de VPH, una con las distintas subpoblaciones y otra con la subpoblación enferma, en cada etapa de la enfermedad.

En el apéndice 1 se incluye una transcripción completa del código.

5.4. Experimentos numéricos

Se propusieron 8 experimentos distintos. Cada uno con 200 corridas y con la condición de paro al alcanzar 40 años, tiempo suficiente para poder estudiar patrones de esparcimiento de la enfermedad, emergencia de fenómeno de reemplazo de cepa patógena y efectividad de la vacuna. A continuación tenemos una tabla que resume las distintas condiciones iniciales para los experimentos numéricos realizados. Para todos los experimentos se tomó como tasa de reclutamiento 0.75 y la tasa de muerte natural 0.52, la tasa de muertes asociadas al cáncer cervical 0.0012 y 0.8 como probabilidad de infección.

Exp	Población	HM	Vacunación	Vacuna	Tendencia de pareja	TPP	Frec Pap
E1	1110	5/6	0.58	1	9	12	0.33
E2	1110	5/6	0.58	2	9	12	0.33
E3	1110	5/6	0.7	1	5	25	0.33
E4	1110	5/6	0.7	2	5	25	0.33
E5	1110	5/6	0.18	1	3	52	0.33
E6	1110	5/6	0.18	2	3	52	0.33
E7	1110	5/6	0.58	3	9	12	0.33
E8	1110	5/6	0.7	3	5	25	0.33

Tabla 5.1: Descripción de los parámetros iniciales para los ocho experimentos numéricos

Aquí Población es la población inicial, HM es la proporción entre hombres y mujeres, Vacunación es la tasa de vacunación, Vacuna es el tipo de vacuna, Tendencia de pareja es el promedio de la necesidad de buscar pareja, TPP es el tiempo promedio de vida en pareja, medido en semanas, Frec. Pap es la frecuencia anual con la que se realiza el Papanicolau. Para todos los experimentos la población inicial es la misma y la proporción entre hombres y mujeres también, fijamos la frecuencia del Papanicolau y variamos la tasa de vacunación, el esquema de vacunación, tendencia de pareja y tiempo de vida de la pareja

Capítulo 6

Resultados

En este capítulo presentamos un resumen de los resultados obtenidos en los experimentos de NetLogo. En el siguiente daremos una interpretación de estos, así como una posible explicación.

6.1. Resultados numéricos

En la Tabla 6.1 tenemos un resumen general de los valores promedio de cada una de las sub-poblaciones por cada uno de los experimentos. En la tabla 6.1 tenemos los valores correspondientes a la población infectada con distintos tipos de virus. Finalmente en la tabla 6.1 tenemos valores promedio de la población enferma, considerada por el estadio de la enfermedad, es decir si presentan lesiones de tipo CIN1, CIN2 o CIN3. Cabe señalar que no se está considerando la población con cáncer cervicouterino debido a que la presencia de lesiones de tipo CIN3 es un indicador casi seguro del paso a cáncer invasor. Los valores fueron recopilados en cada paso de los experimentos, para cada sub-población tenemos al menos 2080 entradas por cada uno de los 100 pasos de cada uno de los 8 experimentos, es decir 1,664,000 valores distintos en 11 sub-poblaciones consideradas.

Experimento	Diagnosticado	Sanos	Vacunados	Infectados
E1	94.52	1315.31	456.68	417.74
E2	92.28	1320.5	456.76	408.94
E3	74.62	1346.08	554.79	336.66
E4	73.23	1349.94	555.13	331.11
E5	94.36	1261.26	142.93	433.66
E6	93.93	1262.47	142.68	432.72
E7	72.95	1332.02	1064.77	334.99
E8	63.46	1355.04	1163.51	294.02

Tabla 6.1: Valores promedio de las sub-poblaciones por experimento

Experimento	Virus 0	Virus 1	Virus 2	Virus 3
E1	170.94	82.59	82.19	82.01
E2	167.78	80.84	79.80	80.52
E3	116.29	73.56	73.53	73.27
E4	114.56	72.24	72.19	72.11
E5	123.83	103.29	103	103.54
E6	122.83	103.21	103.19	103.49
E7	97.60	79.24	79.08	79.07
E8	78.2	72.16	71.97	71.69

Tabla 6.2: Valores promedio de la población infectada por cada familia de virus por experimento. Cada uno de los virus corresponden a las familias discutidas en el capítulo 2 y retomadas en la descripción del modelo. Es decir para las familias α 11,7,6 y 5 respectivamente.

Experimento	CIN1	CIN2	CIN3
E1	246.17	159	6.64
E2	241.27	155.39	6.47
E3	191.14	134.38	5.85
E4	188.06	132.11	5.75
E5	237.4	180.68	8.13
E6	236.86	180.31	8.10
E7	184.16	138.93	6.21
E8	159.21	124.02	5.62

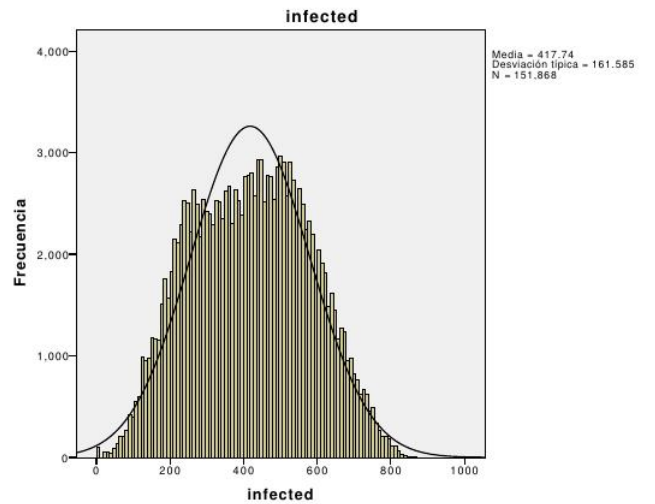
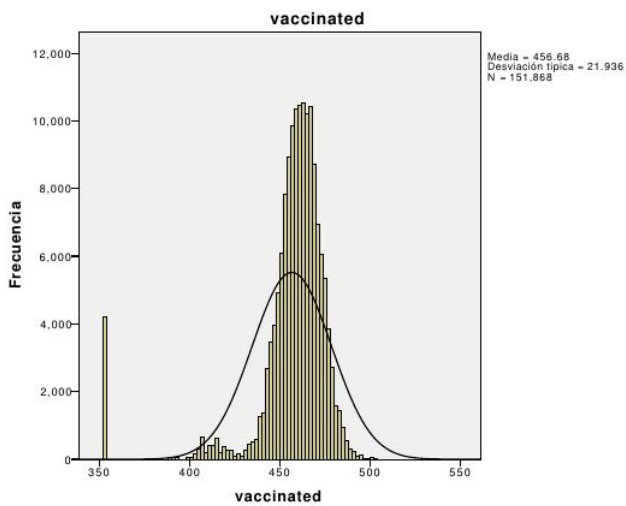
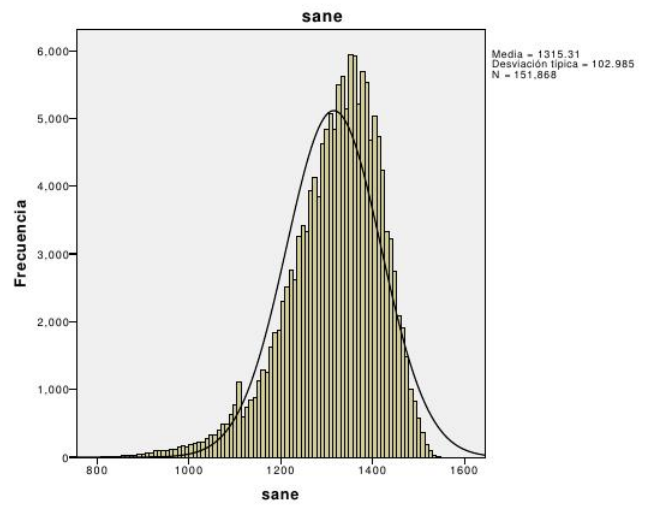
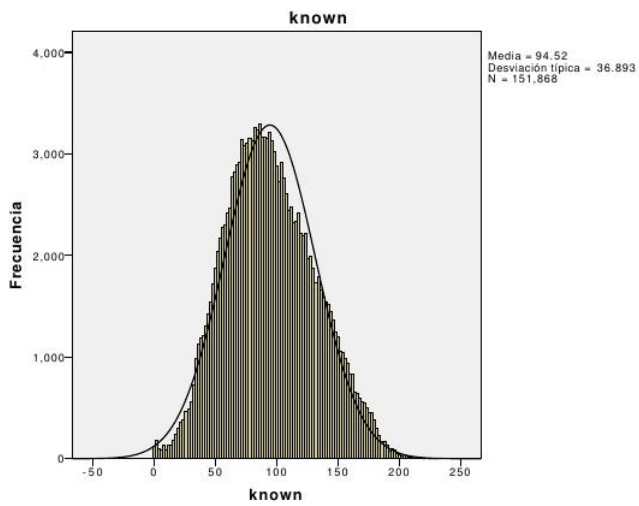
Tabla 6.3: Valores promedio de la población por estadio de la enfermedad (CIN1, CIN2, CIN3) y por experimento. No se considera la población con cáncer pues el estadio en CIN3, en ausencia de tratamiento implica la evolución casi segura a cáncer cervical.

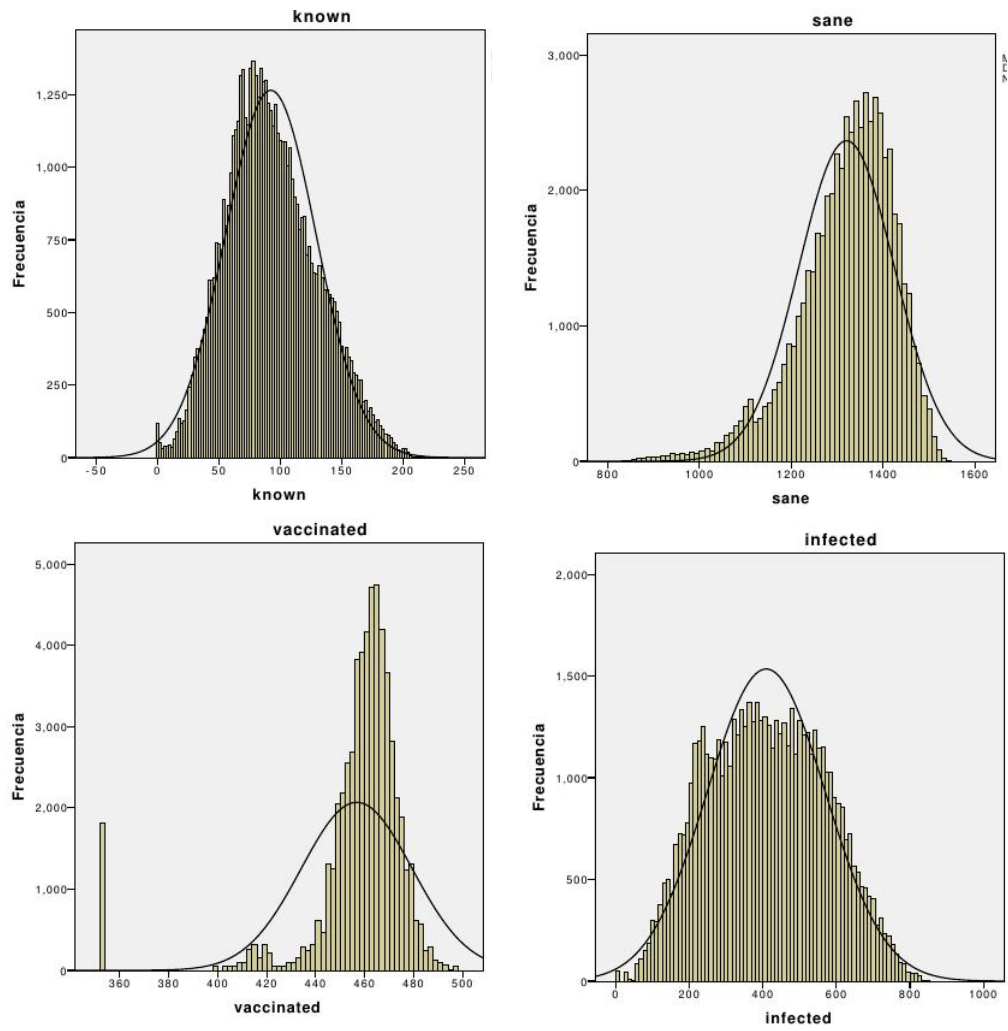
Para los experimentos $E1$ y $E2$ hay una mayor proporción de individuos enfermos que progresan a las etapas tardías de la enfermedad, aproximadamente 0.02 en comparación con 0.03 observado en los otros experimentos, incluso en aquellos que tienen una mayor población vacunada que es el caso de $E7$ y $E8$ en los que se utilizó un esquema hipotético que incluye a la población masculina.

En cuanto a la dinámica ecológica de la población viral, existe un tipo de virus el virus-0 cuya presencia en la población infectada es siempre mayor a las demás, si bien está atenuada por la aplicación de la vacuna sigue siendo la que más casos presenta, esta corresponde a los tipos 16 y 18. Ahora bien, se observa un comportamiento semejante en la mayoría de los experimentos, esto es cierta atenuación de la población infectada por algún virus debido a la aplicación de la vacuna. La proporción aproximada entre los virus 1, 2 y 3 y el virus 0 es 0.8. Sin embargo en el experimento $E1$ y $E2$ observamos que la proporción mencionada es aproximadamente 0.48 y en el caso de $E8$ es 0.92. Esto nos indica que la mayor atenuación de la preeminencia del virus 0 sobre los demás se logra con la configuración de $E8$ y la mayor diferencia, casi como si no tuviera mayor efecto la vacuna sobre la ecología de las poblaciones de virus es en los experimentos $E1$ y $E2$.

En las siguientes gráficas mostramos los histogramas de frecuencia de las subpoblaciones en las distintas subpoblaciones por cada experimento. Podemos ver que en los casos de las poblaciones de individuos sanos e infectados-diagnosticados la distribución se aleja de la normal sólo ligeramente, en el caso de los individuos sanos hacia la izquierda y en el caso de infectados-diagnosticados hacia la derecha. En el caso de los individuos infectados la distribución es muy parecida a la normal, pero los valores máximos no se alcanzan, de tal manera que queda casi completamente contenida en la campana gaussiana. En el caso de los vacunados, observamos dos picos en la distribución, uno muy a la derecha y otro que corresponde al máximo de la normal, pero que se aleja de este prácticamente duplicándolo. En los experimentos $E7$ y $E8$ observamos una distribución más

cercana a la normal en las cuatro sub-poblaciones.





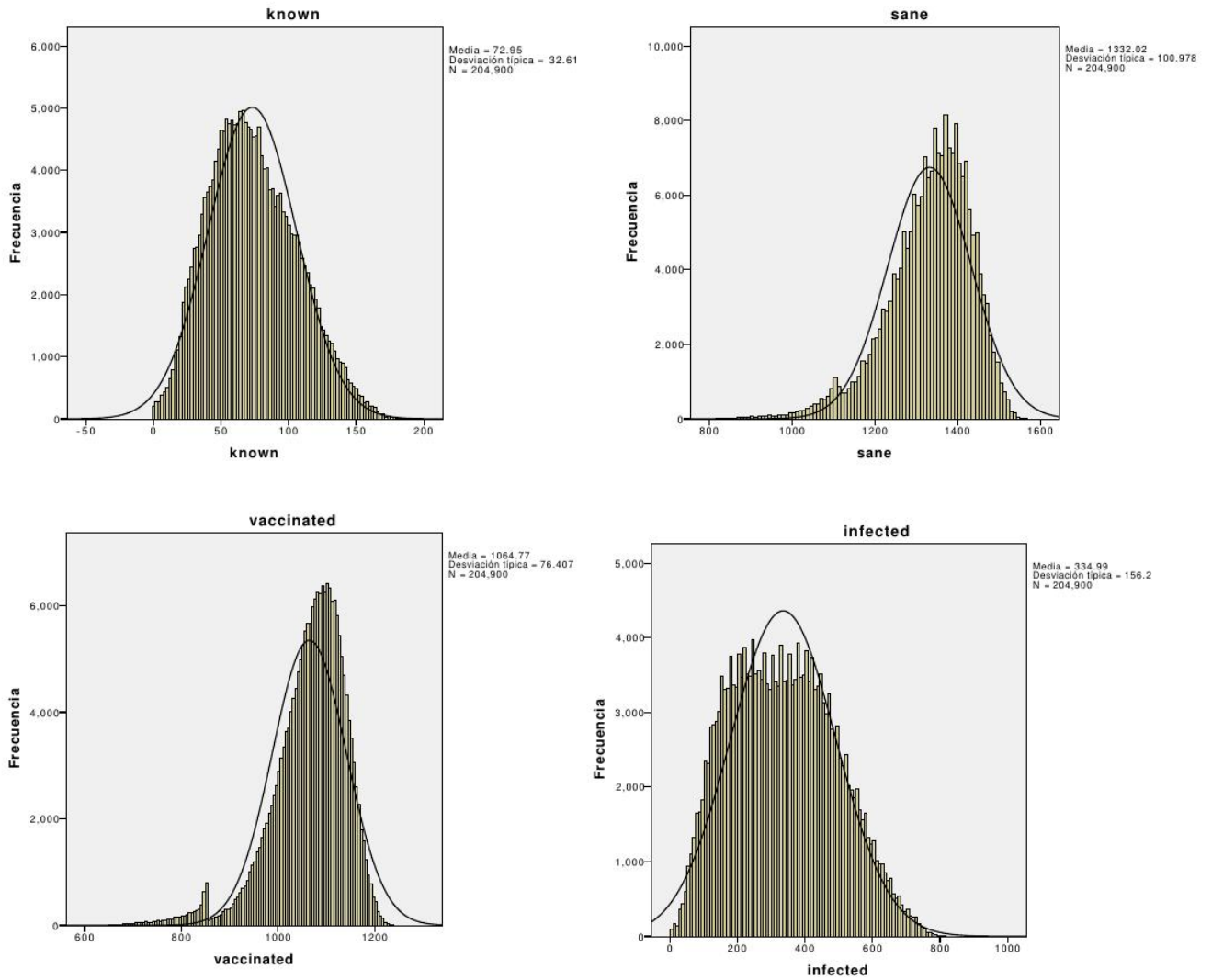
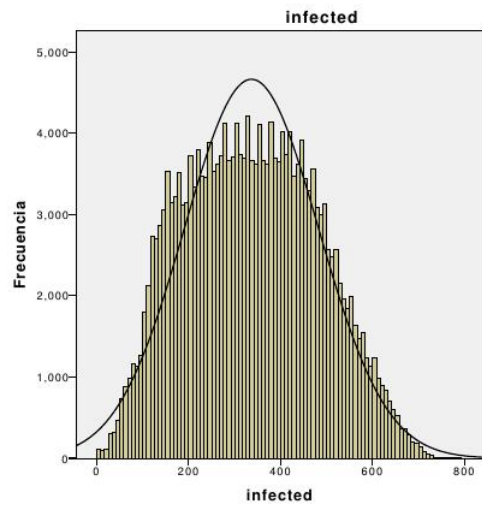
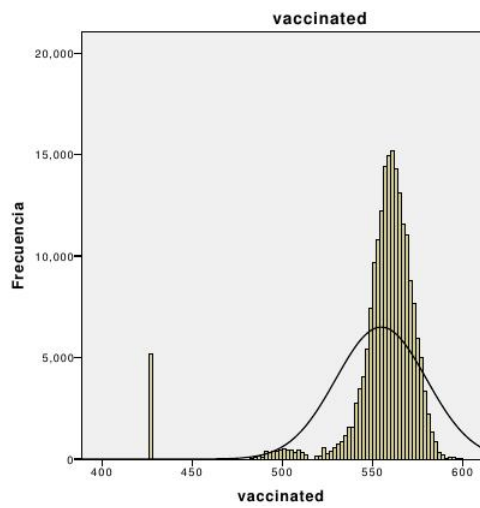
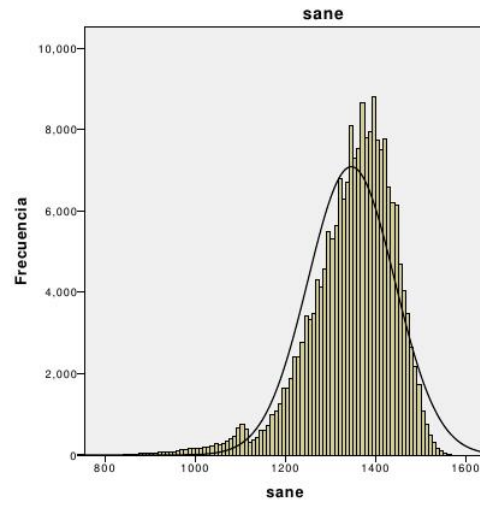
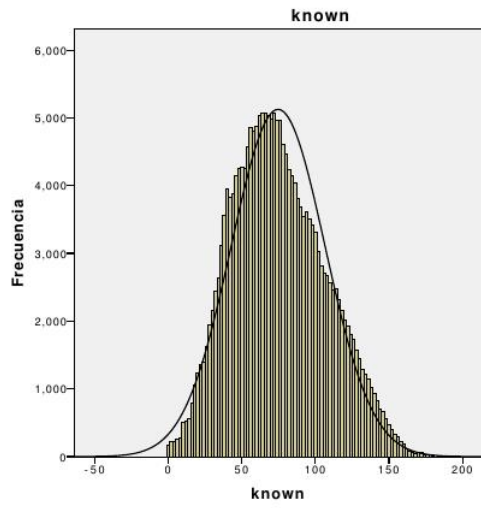
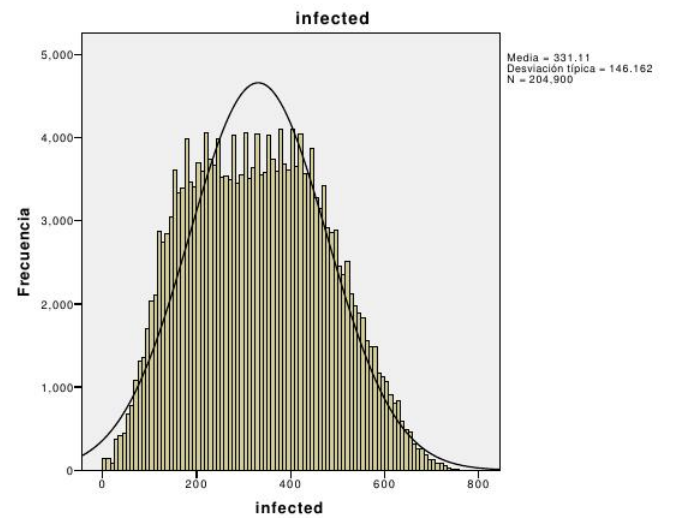
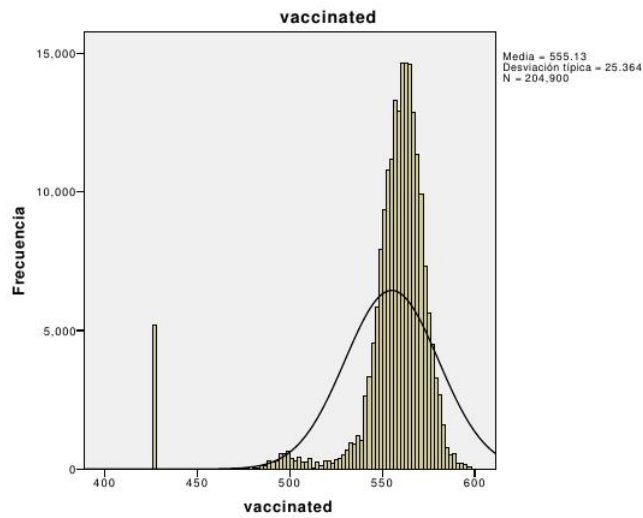
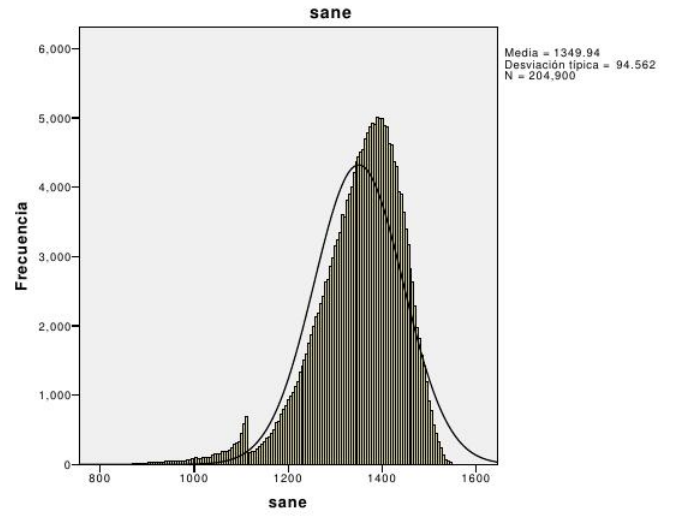
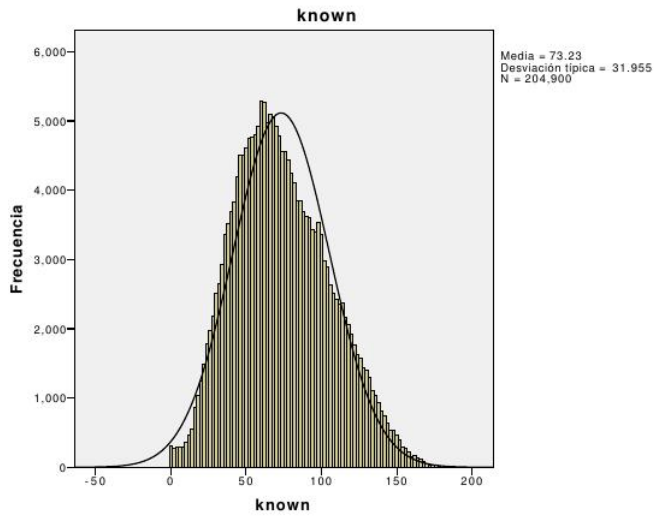


Figura 6.1: Histograma de frecuencias de las subpoblaciones para los experimentos E1, E2 y E7. En los tres experimentos tenemos las mismas condiciones iniciales, la diferencia es únicamente el esquema de vacunación. Observe las diferencias entre los histogramas de las poblaciones vacunadas.





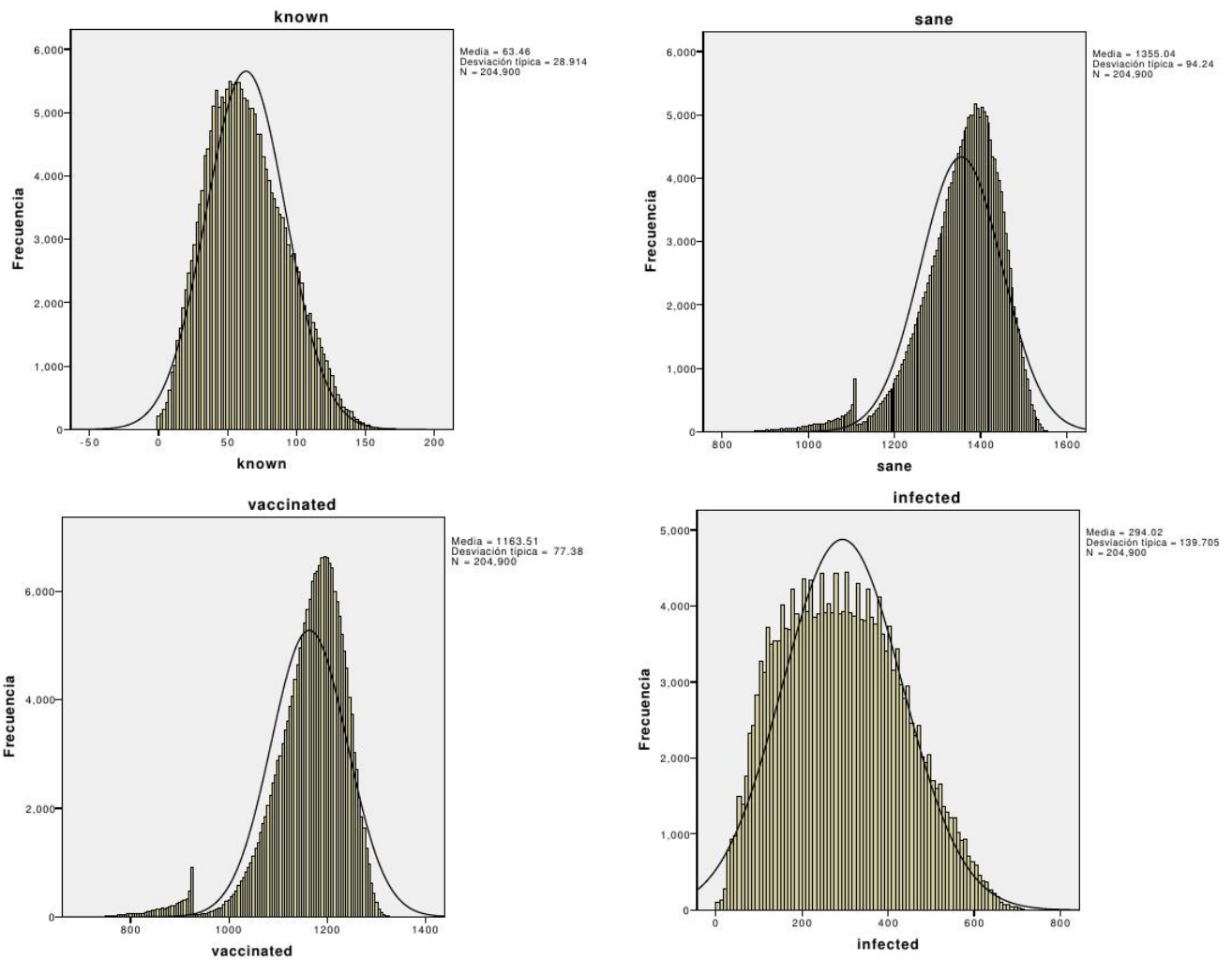
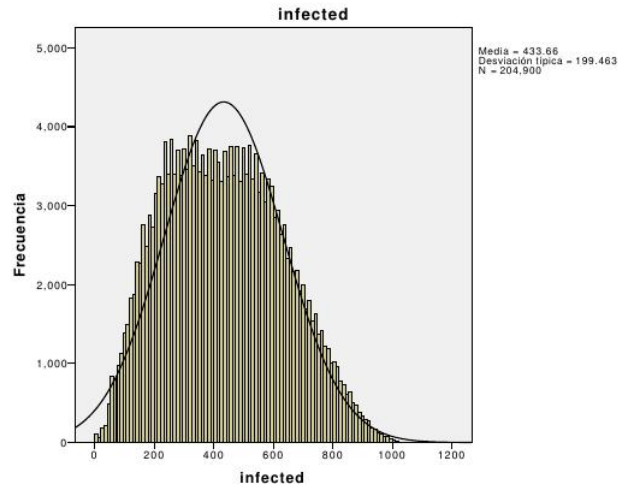
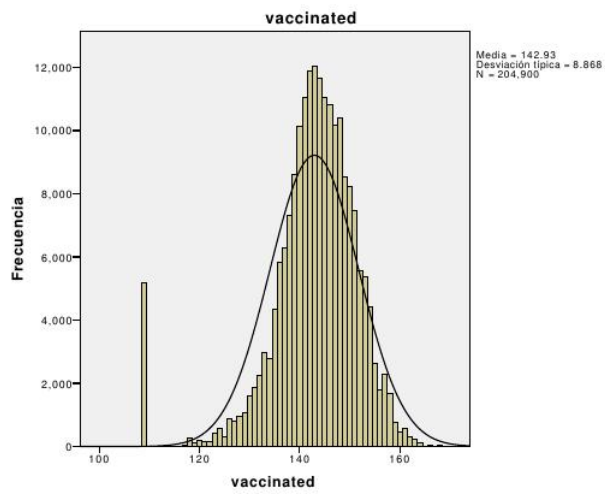
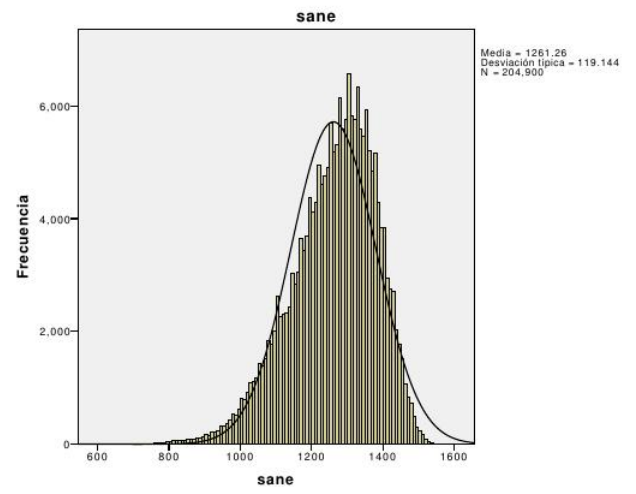
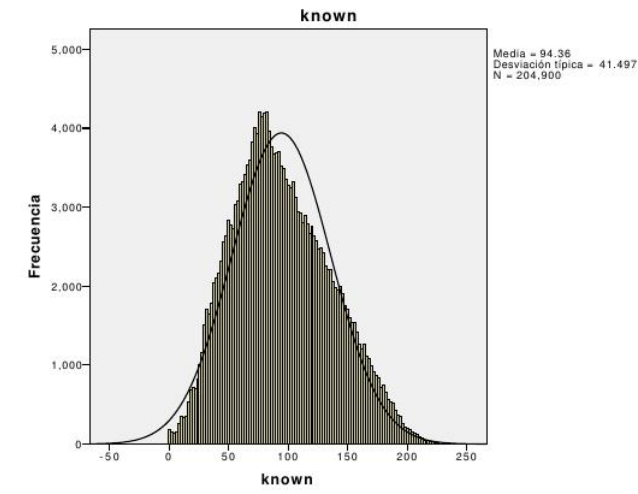


Figura 6.2: Histograma de frecuencias de las subpoblaciones para los experimentos E3, E4 y E8. En los tres experimentos tenemos las mismas condiciones iniciales, la diferencia es únicamente el esquema de vacunación. Observese las diferencias entre los histogramas de las poblaciones vacunadas.



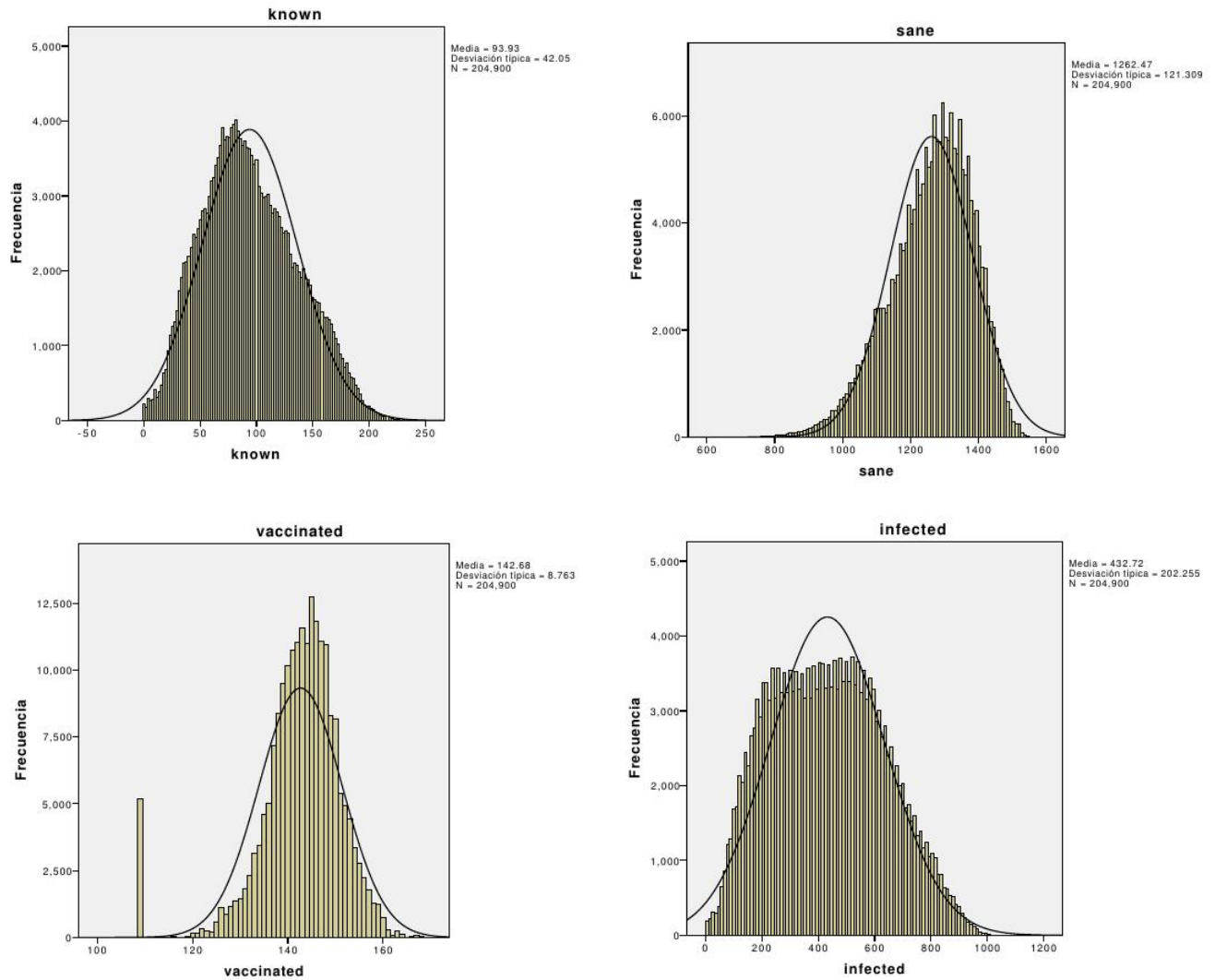


Figura 6.3: Histogramas de frecuencias de las subpoblaciones de los experimentos E5 y E6, ambos experimentos modelan comunidades donde los individuos no son promiscuos y las relaciones de pareja son más duraderas, la diferencia es el esquema de vacunación aplicado en ambos casos.

El pico inicial en la distribución de los vacunados puede deberse a que la tasa de vacunación se mantiene constante durante todo el experimento, así por ejemplo en las series de tiempo del experimento E2 puede observarse que la población vacunada parece seguir una función escalonada. Sin embargo este comportamiento no se observa en los experimentos E7 y E8, posiblemente debido a que aumentamos la tasa de vacunación general al incluir varones en el esquema de vacunación. En los experimentos E1, E2 y E7 la única diferencia que hay en cuanto a sus condiciones iniciales es el tipo de esquema de vacunación que se está aplicando, en promedio la vacuna pentavalente y nonavalente tienen prácticamente el mismo efecto, sin embargo resulta más efectiva la aplicación de un esquema que incluye la vacunación de ambos sexos, el mismo comportamiento se observa en el caso de los experimentos E3, E4 y E8.

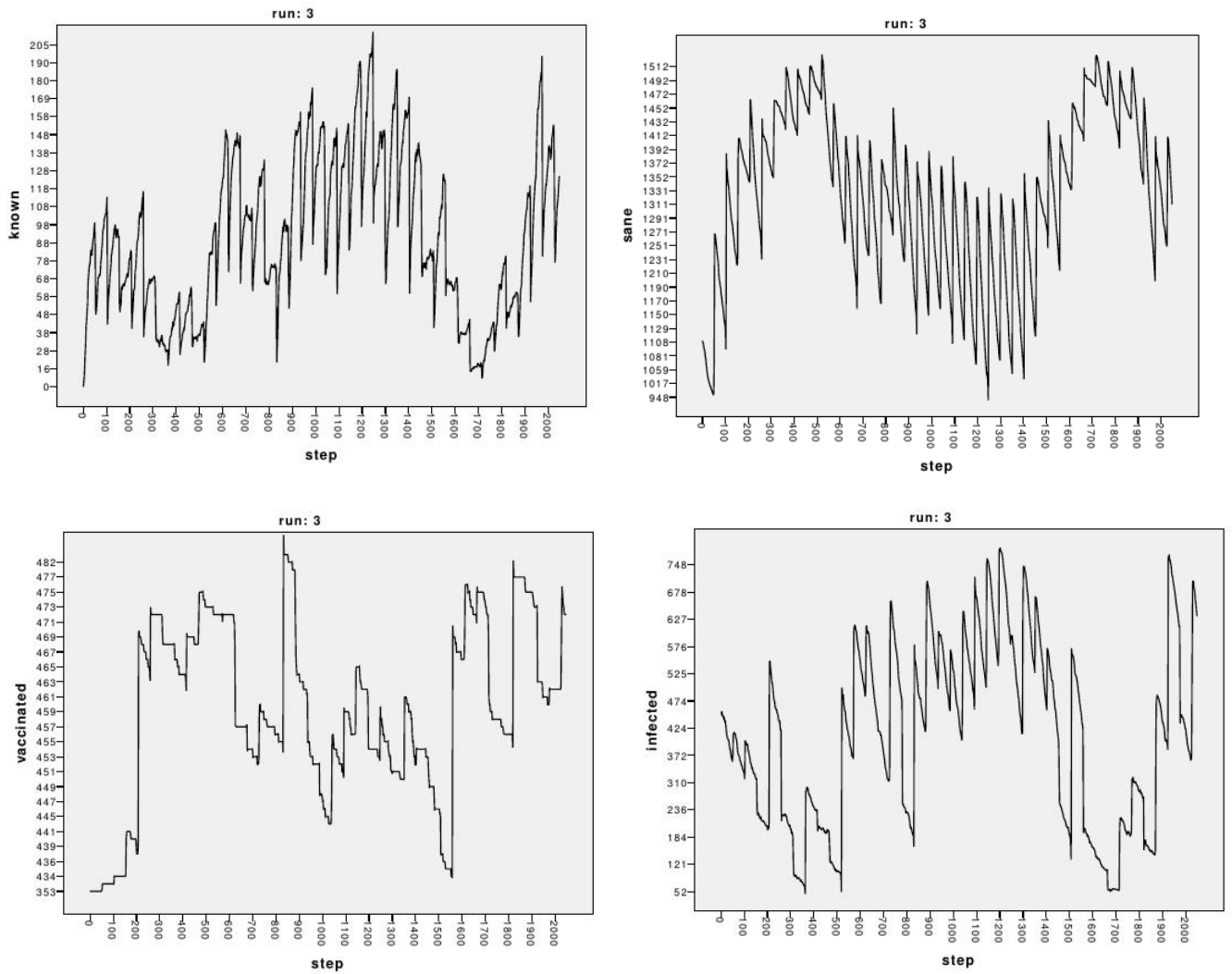


Figura 6.4: Series de tiempo para la corrida número 3 del experimento *E2*

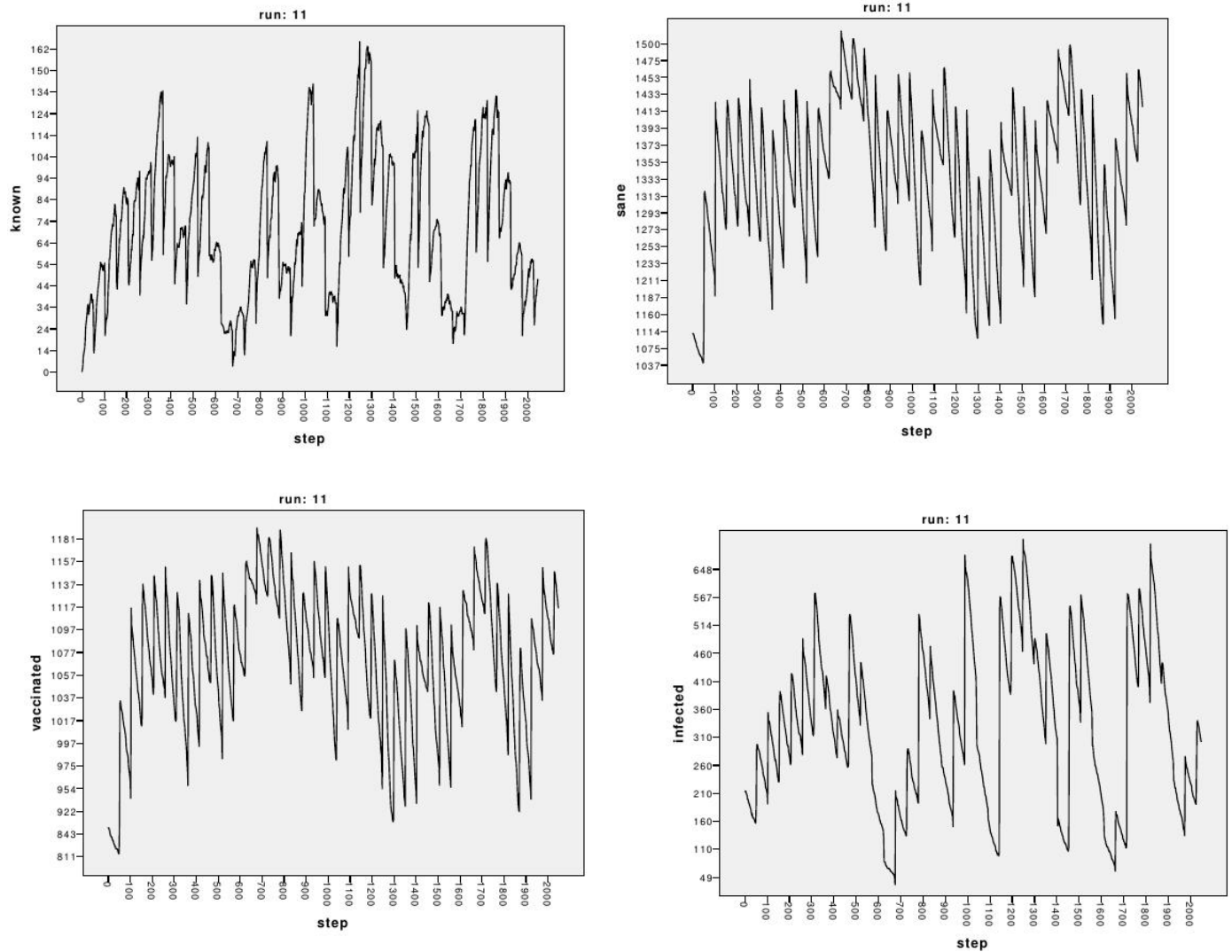


Figura 6.5: Series de tiempo para la corrida número 11 del experimento $E7$

En la figura anterior podemos ver las series de tiempo de los experimentos $E2$ en su corrida 3 y $E7$ en su corrida 11, entre ambos resultados media únicamente la diferencia en el esquema de vacunación, los demás parámetros tienen los mismos valores iniciales, puede verse a simple vista la diferencia cualitativa entre la serie para la población vacunada en ambos experimentos. Podemos ver que con el esquema de vacunación correspondiente a la aplicación únicamente en mujeres tenemos cierto escalonamiento, mientras que en el esquema general, que se aplica a toda la población hay un comportamiento cualitativamente distinto.

6.2. Análisis de redes

En la tabla 6.2 se muestra de manera sumaria distintas métricas de las redes de contacto obtenidas en cada experimento y se comparan con una red artificial, aleatoria con el mismo número de nodos iniciales y

con una probabilidad de conexidad de 0.05. Para la construcción de la red de contacto no se consideraron las relaciones entre agentes en toda su duración, sino que se compararon las relaciones entre agentes cada 52 semanas, es decir un censo anual de parejas. Si bien es posible que se estén perdiendo ciertos rasgos en la red asociado con comportamientos promiscuos, sin embargo los comportamientos extremos, es decir, la alta promiscuidad y las relaciones monógamas y duraderas si se reflejan y es más probable que estos dos comportamientos extremos sean los que gobiernan las tendencias emergentes en la red.

A continuación se muestran ejemplos de las redes de contacto generadas a partir de los experimentos. Se utilizó un algoritmo de Fruchterman-Reingold [FR91] para presentar de una mejor manera los resultados. Se utilizó el software *gephi* de licencia libre [gep]. Se analizaron un total de 4000 redes, las fluctuaciones en cuanto al grado medio, diámetro de la red, conexidad y longitud media de trayectoria son poco significativos, tenemos en cada experimento un comportamiento relativamente robusto de la red.

Exp	Grado	Diámetro	Densidad	Modularidad	Componentes conexos	Clustering	LPC
E1	0.59	11.41	0.00066	0.98	827	0	3.13
E2	0.58	12.04	0.0006	0.98	830	0	3.2
E3	0.27	4.79	0	0.98	1069.07	0	1.45
E4	0.28	5.33	0	0.98	1099.63	0	1.54
E5	0.11	2.68	0	0.98	1125.27	0	1.12
E6	0.11	2.47	0	0.98	1164.32	0	1.1
E7	0.64	13.64	0.00077	0.97	841.14	0	3.82
E8	0.28	5.18	0	0.98	1076.27	0	1.5
Aleatoria	55.37	11	0.05	0.11	1	0.025	2.4

Tabla 6.4: Promedios de las métricas de las redes construidas en cada experimento y de una red aleatoria con 1110 nodos y una probabilidad de conexidad de 0.05. LPC es la longitud media de camino o trayectoria.

Como puede verse en la gráfica, las distribuciones de los grados de las distintas redes se alejan de la distribución binomial, es decir se comporta como una red “del-mundo-real” [Bar12], sin embargo las redes que se obtuvieron están en lo que Barabasi describe como régimen subcrítico y en su caracterización de las redes “del-mundo-real” estas se encuentran en el régimen supercrítico, lo que falta en nuestras redes es la existencia de una componente conexa gigante, los cúmulos si se encuentran en árboles, pero como podemos ver en la tabla anterior, en todas las gráficas obtenemos un gran número de componentes conexas pequeñas. Lo anterior nos hace sospechar que las redes generadas por los distintos experimentos son redes libres de escala, tal como ha sido descrito para otras redes sociales [BB03]. Basta darle un vistazo a los ejemplos de redes expuestos a continuación para observar que se trata de redes ralas (sparse), de hecho el grado medio en cada uno de los experimentos es menor que 1, esto se debe a que el algoritmo de búsqueda de parejas no es “imparcial” pues hemos tratado de que refleje cierto grado de realidad, de tal manera que el evento de que el agente j y el agente i estén relacionados al tiempo t no es un evento equiprobable para todos los agentes, este sin embargo es muy parecido a los datos obtenidos en distintas publicaciones en las que se construye la red a partir de datos obtenidos en encuestas es decir se trata de redes empíricas [KR12, ea13, HK07] lo cual nos indica que el modelo en este aspecto esta bien calibrado.

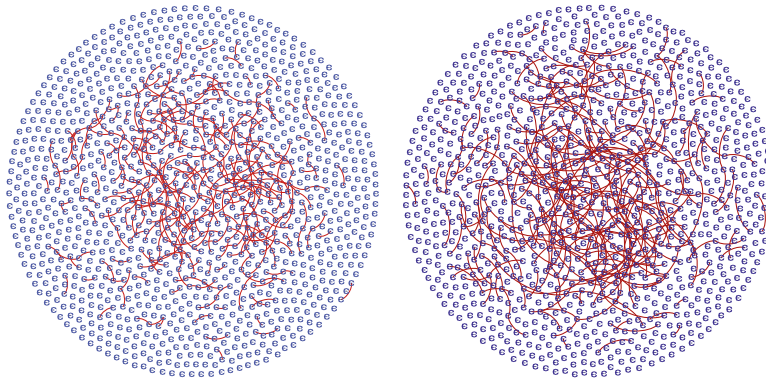


Figura 6.6: Redes de contacto del experimento E1.

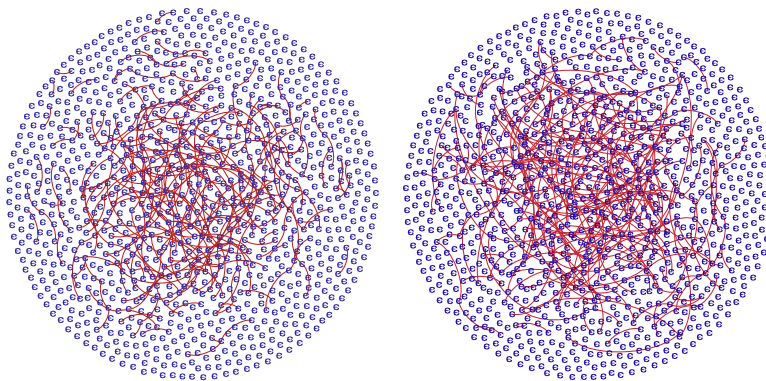


Figura 6.7: Redes de contacto del experimento E2.

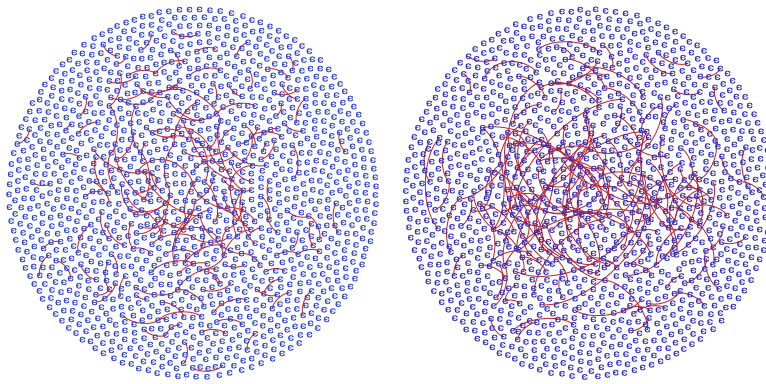


Figura 6.8: Redes de contacto del experimento E3.

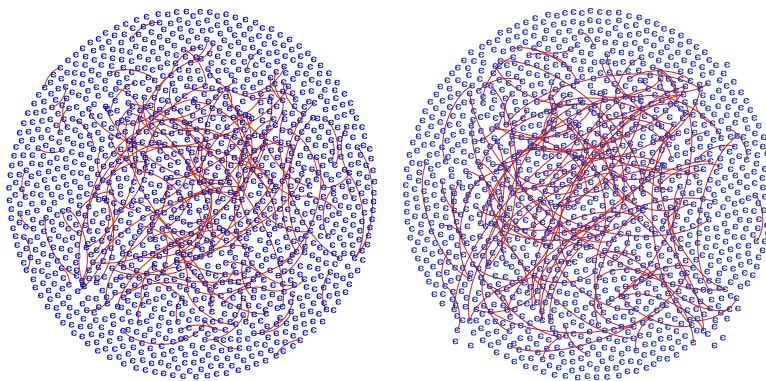


Figura 6.9: Redes de contacto del experimento E4.

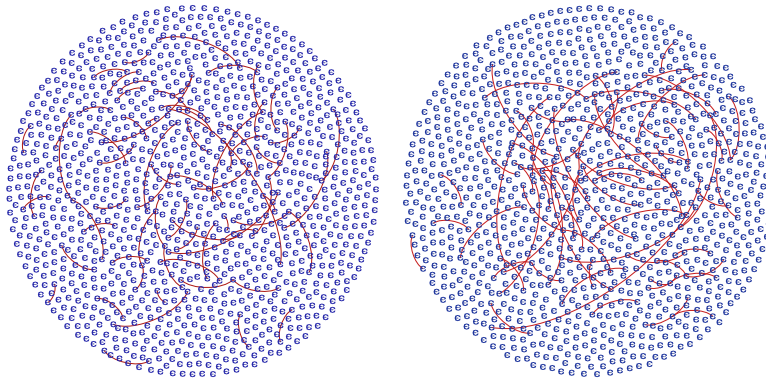


Figura 6.10: Redes de contacto del experimento E5.

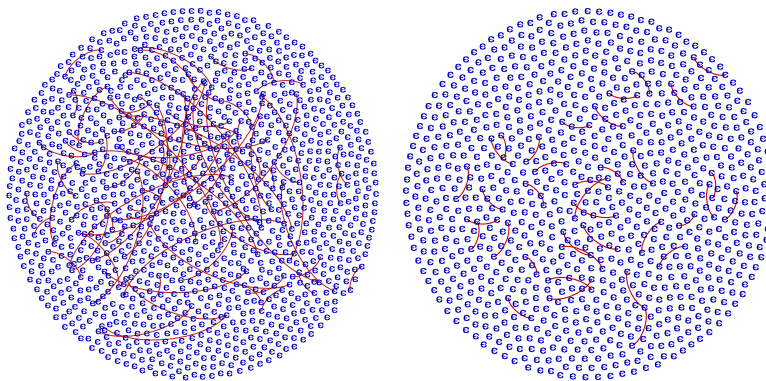


Figura 6.11: Redes de contacto del experimento E6.

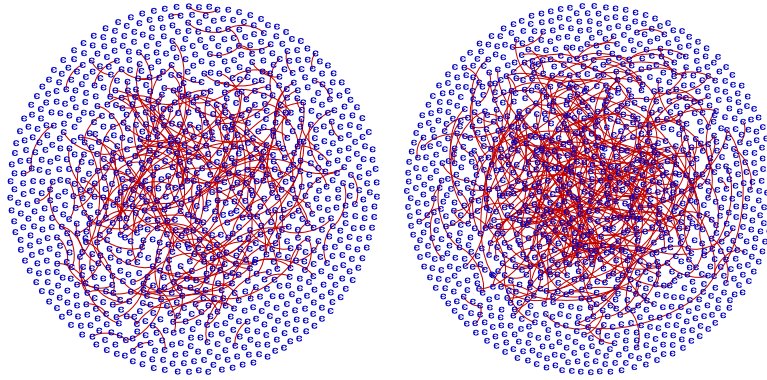


Figura 6.12: Redes de contacto del experimento E7.

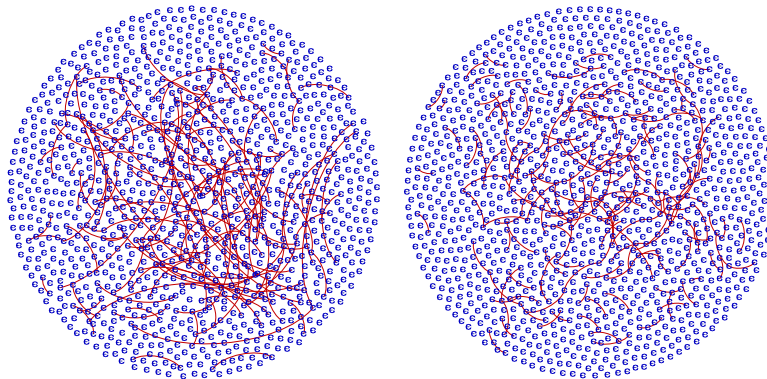


Figura 6.13: Redes de contacto del experimento E8.

Mediante el análisis de estos resultados podemos convencernos de que los parámetros que controlan la topología de la red son aquellos relacionados con el tipo de relaciones de pareja que se tienen, es decir si se trata de relaciones cortas o largas y de que tanta facilidad o necesidad se tenga para hacer vida en pareja, en el fondo estos parámetros miden el qué tan promiscuo tiende a ser un individuo, así en los experimentos *E1*, *E2* y *E7* tenemos comunidades que en promedio llevan una vida más promiscua que la modelada en los experimentos *E5* y *E6*. En estos últimos tenemos comunidades donde las parejas tienen una duración promedio de un año y en las que los individuos no tienen una necesidad tan fuertemente marcada para buscar parejas. Podemos ver que son los casos donde las conexiones son más escasas. En cambio en los

experimentos con comunidades más promiscuas tenemos un mayor número de conexiones. Sin embargo en el caso de los experimentos *E7* y *E8*, en los que tenemos un mayor número de conexiones, es donde tenemos una proporción entre infectados y vacunados más cercana a 1, y son también los casos en los que las distribuciones de población vacunada son más cercanas a la normal. Son los casos en los que la vacunación es más eficaz y son también los casos en los que hay una proporción menor de individuos que progresan en la enfermedad. Las redes del experimento *E8* son menos conexas que las del experimento *E7* y sin embargo la eficacia de la vacuna es similar en ambos casos, lo que nos hace pensar que es la inclusión de los varones en el esquema de vacunación la variable de más peso en el análisis del problema, aun más que la promiscuidad de la población.

Al comparar el grado medio obtenido en cada uno de los experimentos con el grado de la red aleatoria, tenemos claro que no se trata de una red cercana a lo aleatorio, la pregunta que hay que responder es ¿de qué tipo de red se trata?, es claro que las redes obtenidas no exhiben el fenómeno de mundo pequeño. Una conjetura posible es que se trate de redes libres de escala. En [Bar12] tenemos la siguiente caracterización para una red libre de escala:

- La distribución de grados puede ser aproximada por una ley de potencias.
- La distribución de grados se desvía dramáticamente de la distribución de Poisson propia de las redes aleatorias.
- La distribución de grados tiene colas largas, lo cual implica que muchos nodos de grado bajo están conectados por pocos nodos gordos.

Adicionalmente, vemos que en todas las redes tenemos una longitud media de camino relativamente pequeñas, comparadas con la aleatoria (salvo en *E1*, *E2* y *E7*) y grados promedio bajos, menores que 1. Por lo cual tenemos fuertes sospechas de que las redes que obtuvimos pueden ser redes libres de escala.

Capítulo 7

Conclusiones y perspectivas

El cáncer es un problema complejo, atraviesa distintas escalas y niveles de organización, desde el nivel cromosómico hasta el nivel sistémico e incluso la dimensión social, tratar de acercarse al entendimiento del cáncer cervicouterino provocado por la infección por el virus de papiloma humano mediante las herramientas clásicas de modelación matemática, adoptando puntos de vista reduccionistas resulta por lo menos insuficiente e incluso inadecuado. Esto no quiere decir que no podamos y debamos como científicos abordar el problema con la herramienta que sabemos utilizar mejor. Los métodos propios del estudio de los fenómenos complejos nos permiten acercarnos a entender el problema de cómo están acopladas las distintas escalas y niveles de organización. Nos debe ayudar a no perder de vista que aunque la dimensión epidemiológica es importante, también lo es la cuestión de la respuesta inmune y de las relaciones sociales, no sólo por que se trata de una enfermedad de transmisión sexual, sino porque, al ser una enfermedad sistémica, la población en general no está igualmente expuesta a los mismos riesgos. Las mujeres son especialmente vulnerables a los estragos de la enfermedad y aún más las mujeres pobres. Adicionalmente el estudio experimental, en tanto estamos hablando de personas, atraviesa una serie de problemas de ética que casi nunca son fáciles de resolver. En esta perspectiva la modelación basada en agentes nos ofrece una alternativa viable, de sencilla aplicación y útil.

Por ello en el presente trabajo decidimos usar la metodología de modelación basada en agentes, esto nos permitiría estudiar con más cuidado ciertas interacciones entre individuos, que no pudimos abordar en los trabajos previos con modelación basada en ecuaciones diferenciales. En un modelo en ecuaciones es difícil introducir parámetros que modelen la promiscuidad o el sesgo con el que las personas deciden tener una relación de pareja. En un modelo en ecuaciones tratar de considerar distintos tipos de virus y distintos esquemas de vacunación, sólo introduciría mayor complejidad en el sistema. El modelo aquí presentado puede resultar útil por varios aspectos, primero recupera cierta heterogeneidad presente en la población estudiada, no todos los individuos tienen la misma facilidad para encontrar pareja, ni todos los individuos son igualmente promiscuos, no todas las mujeres visitan con la misma frecuencia al ginecólogo, ni mucho menos se realizan ninguna prueba de detección temprana de la infección por VPH. Además se acoplan el modelo en agentes y un modelo en redes construido a partir de los datos obtenidos por las simulaciones. Lo cual nos permite recuperar ciertos patrones que serían difíciles de estudiar con ecuaciones diferenciales, aún más resultaría computacionalmente imposible abordar un problema con tal cantidad de parámetros libres, lidiando a cada paso del análisis con los problemas de precisión numérica y de control de errores en las simulaciones.

En nuestros resultados queda claro que la cuestión de la vacunación no se reduce simplemente al estudio de los escenarios distintos vía la variación de la tasa de población vacunada, depende de dos cuestiones fundamentales: La primera tiene que ver con la manera en la que se están diseñando las vacunas, en las simulaciones se consideraron esencialmente dos vacunas, que corresponden a *gardasil-5* y a *gardasil-9*, aunque estas vacunas prometen una protección amplia, sin embargo un análisis somero de la filogenia del virus nos hizo caer en la cuenta de que la protección que ofrecen estas vacunas no es tan amplia como la promesa

de las empresas, la pregunta aquí es ¿cuál es la verdadera dificultad en el desarrollo de la vacuna, acaso es imposible desarrollar una vacuna que proteja contra las cuatro grandes familias de virus de alto riesgo oncogénico? ¿o acaso lo que hay detrás de esta problemática es simplemente la lógica mercantilista de los grandes laboratorios farmacéuticos?. Por otro lado también encontramos que la manera más eficiente de reducir la tasa de individuos infectados es implementar un esquema de vacunación que incluya varones. Esto tiene particular interés pues deja claro que el problema trasciende la cuestión de salud pública y toca un problema de relaciones de género. Las vacunas se aplican exclusivamente a las mujeres aunque son los varones los principales vehículos de la infección.

Este tipo de modelos tiene gran potencial para utilizarse en la toma de decisiones respecto a la implementación de las políticas de salud pública. La argumentación oficial respecto al porqué únicamente incluir mujeres en el esquema de vacunación contra VPH es más un argumento económico que biológico. No hay ningún efecto indeseable esta asociada a la aplicación de las vacunas actuales en hombres. Únicamente se considera que es menos costoso vacunar a la fracción de la sociedad que está en peligro de desarrollar la enfermedad. Además los esquemas actuales son ineficaces en el mediano plazo, pues podría estar ocurriendo el fenómeno de reemplazo de cepa patógena inducido por la vacuna, con lo que en el mediano plazo no se está terminando con la epidemia de cáncer cervicouterino. Si comparamos por ejemplo con las políticas de salud respecto a la influenza estacional. Cada año se desarrolla una nueva vacuna y se vacuna a una proporción grande de la población, en distintos rangos de edad y de ambos sexos. Cabría cuestionarse si es más costoso socialmente la aplicación de un esquema general de vacunación, para ambos sexos o seguir lidiando con la alta proporción de casos de cáncer cervicouterino, que implican grandes costos en tratamiento, en ausentismo en el trabajo, en atención a niños huérfanos y una gran cantidad de factores asociados a la mortalidad femenina por cáncer. Implementar la vacuna contra VPH en hombres además es más eficaz en cuanto a que son los hombres los portadores del patógeno. La eficacia de los esquemas actuales no aumentará a menos que se considere seriamente la posibilidad de incluir en los esquemas de vacunación a los varones.

El modelo sin embargo tiene fuertes limitaciones, algunas están asociadas a la elección de la plataforma en la que se programó: NetLogo, entre otras cosas ciertas dificultades para realizar el análisis de redes mediante la herramienta que provee la misma plataforma y el pobre manejo de memoria que tiene NetLogo, lo cual provocó que se utilizara una semana completa para correr las simulaciones. Estos aspectos constituyen el precio a pagar por la facilidad con la que pudo lograrse la versión final del código, las ventajas gráficas y el tener acoplada una interfase gráfica, una consola y un editor en el mismo paquete. Por otro lado hay una serie de puntos que entran en la discusión propiamente de la implementación del modelo e incluso de su diseño teórico. Primero están las preguntas de qué tan profundo podemos llegar en la descripción del fenómeno, pudimos haber considerado más parámetros, pudimos haber modelado los elementos aleatorios con procesos estocásticos o pudimos haber considerado problemas de toma de decisiones, en lugar de considerar el azar como elemento del sistema ¿Qué tanto nos acercamos a la realidad y qué tanto necesitamos considerar como innecesario para el modelo? La respuesta se reduce a entender si nuestras preguntas generadoras del modelo eran o no adecuadas. Segundo, hubo aspectos propiamente biológicos que se simplificaron, por ejemplo la dinámica ecológica de los distintos tipos de virus, no se consideró tampoco infecciones cruzadas. Tercero, hubo aspectos sociales que se simplificaron, no se consideraron situaciones extremas como una drástica disminución de la tasa de vacunación, debida a un cambio de políticas públicas como amenaza la perspectiva histórica en Estados Unidos, no se consideró un escenario de cobertura universal de la vacuna o de eficiencia total, simplemente porque no estamos en esos escenarios inmediatos, sin embargo sería interesante considerar los dos extremos para poder prever posibles problemáticas surgidas en ambos escenarios. Cuarto, algunas decisiones respecto a la implementación se tomaron simplemente por comodidad, pero pueden abrir preguntas interesantes, por ejemplo podríamos analizar los posibles efectos que tiene la topología del espacio o el cambio en la densidad poblacional o un cambio dinámico de los parámetros en un mismo individuo, es decir que un individuo tuviera épocas de mucha promiscuidad, seguido de temporadas de parejas relativamente estables, tampoco se consideraron topologías de red elegidas apriori para explorar los distintos juegos de parámetros. Finalmente no consideramos la existencia de infecciones en relaciones homosexuales, ni de otro tipo de cáncer, como el cáncer de pene y ano, también asociados a la infección con el VPH.

El trabajo está lejos de terminarse. El modelo que aquí presentamos es el primer paso de un programa más ambicioso, cuyo objetivo es estudiar las distintas escalas y niveles del problema ya no como fenómenos separados, gobernados por leyes distintas, sino con un enfoque más completo tratando de dilucidar la manera en que estas distintas escalas y niveles se acoplan. El primer paso será tratar de entender la respuesta inmune a la infección con el virus del papiloma humano, luego entender cuidadosamente la dinámica de crecimiento del tejido enfermo y cómo esta dinámica está relacionada con la dinámica a nivel cromosomal. El siguiente paso es entender cómo los individuos reaccionan ante la aplicación de la vacuna o ante la aplicación de distintos tratamientos clínicos cuando ya hay manifestaciones de la enfermedad y finalmente cómo esto se engarza con la dimensión social, en distintos escenarios posibles. De tal manera que podamos incidir al menos como alternativa en la toma de decisiones en el sistema de salud pública y tratar desde nuestra trinchera ayudar a que las decisiones se tomen en interés de la sociedad como conjunto.

Apéndice A

Código de la implementación en NetLogo del modelo HPV-VaC

```
extensions [nw]
;extensions [r]
```

```
globals [
  infection-chance
  symptoms-show
  slider-check-1
  slider-check-2
  slider-check-3
  slider-check-4
  initial-people
  vaccine-rate
  vaccine-type
  recruitment-rate
  natural-death-rate
  cc-death-rate
  time
  year
  infected
  population
]
```

```
breed [women woman]
breed [men man]
```

```
turtles-own [
  infected?
  known?
  sane?
  vaccinated?
  cancer?
```

```
virus-type
infection-length
coupled?

commitment
coupling-tendency
condom-use
test-frequency
partner
promiscuity
coupling-effectivity
age
stage
vaccine-length
]

;;;
;;; SETUP PROCEDURES
;;;

to setup
  clear-all
  setup-globals
  setup-people
  reset-ticks

end

to setup-globals
  set infection-chance 50
  set symptoms-show 200.0
  set slider-check-1 average-commitment
  set slider-check-2 average-coupling-tendency
  set slider-check-3 average-condom-use
  set slider-check-4 average-test-frequency
  set vaccine-rate random-float 1
  set vaccine-type vaccine
  set time 0
  set recruitment-rate 0.8
  set natural-death-rate 0.4
  set cc-death-rate 0.12
  set year 0
  set population (initial-men + initial-women)
end

to setup-people
  set initial-people initial-women + initial-men
```

```

create-women initial-women
ask women [set shape "person righty"]
create-men initial-men
ask men [set shape "person lefty" ]
ask turtles [set vaccinated? false set infected? false set sane? true set cancer? false]
ask n-of (floor(initial-women * vaccine-rate)) women [set vaccinated? true]
ask n-of (floor((count turtles with [vaccinated? = false]) * random-float 1)) turtles with [vaccinated? = true]

ask turtles[ setxy random-xcor random-ycor
  set known? false
  set coupled? false
  set partner nobody
  set promiscuity random-float 1
  set coupling-effectivity random-float 1
  set age 13 + random 47
  if vaccinated? = true [set vaccine-length random 5]
  if infected? = true [ set virus-type random 4 set infection-length random-float symptoms-show ]
  assign-commitment
  assign-coupling-tendency
  assign-condom-use
  assign-test-frequency]
ask women [assign-woman-color]
ask men [assign-man-color
  if vaccine-type = "vac3"[ask n-of (initial-men * vaccine-rate) men [set vaccinated? true ]]]
end

to assign-man-color ;; turtle procedure
  ask men [ifelse infected? = true [ifelse known? = true[ set color red + 2 ][set color blue + 2]][ set color red + 2 ]
end

to assign-woman-color ;; turtle procedure
  ask women [ifelse infected? = true [ifelse known? = true[ set color red - 2 ][set color blue - 2]][ set color red - 2 ]
end

to getSick
  if infected? = true [set stage 1]
  if infection-length > 50 and random 12 < 6 [set stage 2]
  if infection-length > 150 and random 12 = 11[set stage 3]
  if stage = 3 and random 12 < 11 [set cancer? true]
  if cancer? = true and random 12 = 11[die set pcolor black]
end

to assign-commitment ;; turtle procedure
  set commitment random-near average-commitment
end

to assign-coupling-tendency ;; turtle procedure

```

```

    set coupling-tendency random-near average-coupling-tendency
end

to assign-condom-use ;; turtle procedure
    set condom-use random-near average-condom-use
end

to assign-test-frequency ;; turtle procedure
    set test-frequency random-near average-test-frequency
end

to-report random-near [center] ;; turtle procedure
    let result 0
    repeat 40
        [ set result (result + random-float center) ]
    report result / 20
end

to new-year
    if time = 52 [cp set time 0 set year year + 1 ask n-of (floor(natural-death-rate * population)) turtles
        create-women 0.51 * initial-people * recruitment-rate create-men 0.49 * initial-people * recruitment-rate
    ask women with [xcor = 0 and ycor = 0 ][set shape "person righty"]
    ask men with [xcor = 0 and ycor = 0 ][set shape "person lefty" ]
    ask turtles with [xcor = 0 and ycor = 0 ][set vaccinated? false set infected? false set sane? true set age 13 + random 47]
    ask n-of (floor((count women with [xcor = 0 and ycor = 0]) * vaccine-rate)) women with [xcor = 0 and ycor = 0 ]
    ask n-of (floor((count turtles with [xcor = 0 and ycor = 0 and vaccinated? = false]) * random-float 1)) turtles with [xcor = 0 and ycor = 0 ]
    ask turtles with [xcor = 0 and ycor = 0 ][ setxy random-xcor random-ycor
        set known? false
        set coupled? false
        set partner nobody
        set promiscuity random-float 1
        set coupling-effectivity random-float 1
        set age 13 + random 47
        if vaccinated? = true [set vaccine-length random 5]
        if infected? = true [ set virus-type random 4 set infection-length random-float symptoms-show ]
        assign-commitment
        assign-coupling-tendency
        assign-condom-use
        assign-test-frequency]
    ask women [assign-woman-color]
    ask men [assign-man-color]
    if vaccine-type = "vac3"[ask n-of (initial-men * vaccine-rate) men [set vaccinated? true ]]]
end

;;;
;;; GO PROCEDURES
;;;

to go

```

```

    if all? turtles [known? = true]
      [ stop ]
check-sliders
ask patches[if turtles-here = 0 [set pcolor black]]
ask turtles
  [ if infected? = true
    [ set infection-length infection-length + 1 ]
    if coupled? = true
      [ set couple-length couple-length + 1 ] ]
ask turtles
  [ if coupled? = false
    [ move ] ]
ask turtles
  [ if coupled? = false and shape = "person righty" and (random-float 10.0 < coupling-tendency)
    [ couple ] ]
ask turtles [ uncouple ]
ask turtles [ infect ]
ask turtles [ test ]
ask turtles [getSick]
ask men [ assign-man-color ]
ask women [ assign-woman-color ]
file-open "red_contactos_1.txt"
ask women [ file-write who file-write partner ]
;export-world "mundo.jpg"
tick
set time time + 1
new-year
ask turtles [set age age + year]
set population (count turtles)
ask turtles with [coupled? = true][if partner = nobody[set coupled? false]]
end

```

```

to check-sliders
  if (slider-check-1 != average-commitment)
    [ ask turtles [ assign-commitment ]
      set slider-check-1 average-commitment ]
  if (slider-check-2 != average-coupling-tendency)
    [ ask turtles [ assign-coupling-tendency ]
      set slider-check-2 average-coupling-tendency ]
  if (slider-check-3 != average-condom-use)
    [ ask turtles [ assign-condom-use ]
      set slider-check-3 average-condom-use ]
  if (slider-check-4 != average-test-frequency )
    [ ask turtles [ assign-test-frequency ]
      set slider-check-4 average-test-frequency ]
end

```

```

to move

```

```

rt random-float 360
fd 1
end

to couple
  let potential-partner one-of (turtles-at -1 0)
    with [coupled? = false and shape = "person lefty"]
  if potential-partner != nobody
    [ if random-float 10.0 < [coupling-tendency] of potential-partner and coupling-effectivity > 0.6
      [ set partner potential-partner
        if relacion = true [create-link-with partner]
        set coupled? true
        ask partner [ set coupled? true ]
        ask partner [ set partner myself ]
        move-to patch-here ;; move to center of patch
        ask potential-partner [move-to patch-here] ;; partner moves to center of patch
        set pcolor gray - 3
        ask (patch-at -1 0) [ set pcolor gray - 3 ] ] ]
    if turtles-here = nobody [set pcolor black]
  end

to uncouple

  if coupled? = true and (shape = "person righty")
    [ if (couple-length > commitment) or
      ([couple-length] of partner) > ([commitment] of partner) or promiscuity > 0.7
      [ set coupled? false
        set couple-length 0
        ask partner [ set couple-length 0 ]
        set pcolor black
        ask (patch-at -1 0) [ set pcolor black ]
        ask partner [ set partner nobody ]
        ask partner [ set coupled? false ]
        set partner nobody ] ]

  end

to infect
  if coupled? = true and infected? = true and known? = false and vaccinated? = false
    ;[ if random-float 10 > condom-use or
      ; random-float 10 > ([condom-use] of partner)
      [ if random-float 100 < infection-chance
        [ ask partner [ set infected? true ] ] ] ;]

  if vaccine-type = "vac1"[
  if coupled? = true and infected? = true and known? = false and [vaccinated?] of partner = true and
  ;[ if random-float 10 > condom-use or
    ; random-float 10 > ([condom-use] of partner)
    [ if random-float 100 < infection-chance

```

```
    [ ask partner [ set infected? true ] ] ] ];]

if vaccine-type = "vac2"[
if coupled? = true and infected? = true and known? = false and [vaccinated?] of partner = true and
;[ if random-float 10 > condom-use or
;   random-float 10 > ([condom-use] of partner)
  [ if random-float 100 < infection-chance
    [ ask partner [set infected? true ] ] ] ];]

end

to test
  if random-float 52 < test-frequency
    [ if infected? = true
      [ set known? true ] ]
  if infection-length > symptoms-show
    [ if random-float 100 < 5
      [ set known? true ] ]
end

;;;
;;; MONITOR PROCEDURES
;;;

to-report %infected
  ifelse any? turtles
    [ report (count turtles with [infected? = true] / count turtles) * 100 ]
    [ report 0 ]
end

to-report %vaccinated
  ifelse any? women
    [ report (count women with [vaccinated? = true] / count women) * 100 ]
    [ report 0 ]
end
```


Apéndice B

Trabajo previo

En este capítulo se presentan dos trabajos previos de nuestro grupo de investigación. El primer trabajo es un modelo en ecuaciones diferenciales, en donde se considera un esquema de vacunación específico a ciertos tipos de VPH de alto riesgo. Se consideran dos tipos de poblaciones susceptibles, aquellos que no están vacunados y son susceptibles a cualquier tipo de virus, también se considera que aquellos que han sido vacunados y que son susceptibles a los tipos de virus no incluidos en la vacuna. Del mismo modo tenemos dos poblaciones infectadas, aquellas infectadas por los tipos de virus incluidos en la vacuna y los infectados por tipos de virus que no están incluidos en la vacuna. El resultado principal es que es biológicamente posible que haya un reemplazo de cepa patógena inducida por el virus. El segundo trabajo es un modelo basado en agentes, para estudiar la dinámica de las alteraciones cromosómicas que siguen a una infección persistente por VPH.

B.1. Dinámica epidemiológica del virus de papiloma humano en la era posvacunación.

Nuestro modelo considera dos genotipos, en uno se incluyen los genotipos de alto riesgo 16 y 18, que son los genotipos blanco de la vacuna, en el otro se incluyen los genotipos de alto riesgo 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 que no son blanco de la vacuna.

La población total al tiempo t se denota por $N(t)$, está dividida en compartimentos mutuamente excluyentes para individuos que son susceptibles no-vacunados ($S(t)$), susceptibles vacunados ($V(t)$), infectados con genotipos de VPH blanco de la vacuna ($I_1(t)$) e infectados con genotipos de VPH no blanco de la vacuna ($I_2(t)$) de tal forma que:

$$S(t) + V(t) + I_1(t) + I_2(t) = N(t).$$

La población susceptible que no ha sido vacunada, crece debido al reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos en la población (a una tasa Λ), que se consideran susceptibles y también a la pérdida de protección de la vacuna (a una tasa γ). Esta población disminuye por “muerte sexual” (a una tasa μ), la vacunación de nuevos individuos sexualmente activos (a una tasa $\phi\Lambda$) y la adquisición de nuevas infecciones con genotipos de VPH no-blanco de la vacuna, seguido del contacto efectivo con individuos infecciosos (de las clases $I_1(t)$ e $I_2(t)$) a tasas λ_{S_1} y λ_{S_2} respectivamente. Donde

$$\lambda_{s1} = \frac{\beta_1 I_1}{N} \quad y \quad \lambda_{s2} = \frac{\beta_2 I_2}{N}$$

son la *fuerza de infección*, y β_1 y β_2 son las tasas efectivas de contacto. Conjuntando las suposiciones y definiciones obtenemos la siguiente ecuación para la tasa de cambio de la población susceptible no vacunada:

$$\frac{dS}{dt} = (1 - \phi)\Lambda - (\lambda_{s1} + \lambda_{s2})S - \mu S + \gamma V.$$

La población de individuos susceptibles vacunados ($V(t)$) crece debido a la vacunación de nuevos individuos sexualmente activos (a una tasa $\phi\Lambda$). Además esta población decrece por “muerte sexual” (a una tasa μ), por la tasa a la que la vacuna disminuye sus efectos γ así como la adquisición de infecciones con ambos genotipos de VPH a tasas λ_{v1} y λ_{v2} respectivamente, donde

$$\lambda_{v1} = \frac{\epsilon\beta_3 I_1}{N} \quad y \quad \lambda_{v2} = \frac{\sigma\beta_4 I_2}{N}$$

son la *fuerza de infección* y β_3 , β_4 son las tasas efectivas de contacto. La vacuna tiene el efecto de reducir la fuerza de infección por un factor $0 \leq \epsilon < 1$, de tal manera que $\epsilon = 0$ significa que la vacuna es completamente efectiva en prevenir la infección con genotipos de VPH que son blanco de la vacuna. Es decir $1 - \epsilon$ representa la eficacia de la vacuna. Algunos reportes indican que la vacunación confiere inmunidad cruzada parcial a los genotipos no-blanco de la vacuna [DD12]. La inmunidad cruzada parcial se explora en términos de la susceptibilidad relativa a la infección con genotipos no-blanco de la vacuna, donde σ puede ser cualquier valor entre cero y uno ($0 < \sigma < 1$). Por ejemplo un valor de $\sigma = 0.8$ puede interpretarse como una protección del 20 % contra la infección con genotipos no-blanco para individuos vacunados sexualmente activos. Así,

$$\frac{dV}{dt} = \phi\Lambda - \lambda_{v1}V - \lambda_{v2}V - (\mu + \gamma)V.$$

La población de infectados con genotipos blanco de VPH es generada por la infección de individuos susceptibles no vacunados (a una tasa λ_{s1}) y de individuos susceptibles vacunados (a una tasa λ_{v1}). La población decrece debido al desarrollo de cáncer cervical en individuos infectados con genotipos blanco de la vacuna (a una tasa η_1), por una tasa de recuperación natural (γ_1) y por “muerte sexual” (a una tasa μ) Haciendo $\alpha_1 = \eta_1 + \gamma_1$ la ecuación para esta población queda escrita como sigue:

$$\frac{dI_1}{dt} = \lambda_{s1}S + \lambda_{v1}V - (\mu + \alpha_1)I_1.$$

La población de infectados con genotipos no-blanco de la vacuna se genera debido a la infección de individuos susceptibles no vacunados a una tasa (λ_{s2}) y la infección de individuos susceptibles vacunados con genotipos no-blanco que se producen a una tasa λ_{v2} . Decrece debido al desarrollo de cáncer cervical en individuos infectados con genotipos blanco de la vacuna (a una tasa η_2), por una tasa de recuperación natural (γ_2) y por “muerte sexual” (a una tasa μ) Haciendo $\alpha_2 = \eta_2 + \gamma_2$ la ecuación para esta población queda escrita como sigue:

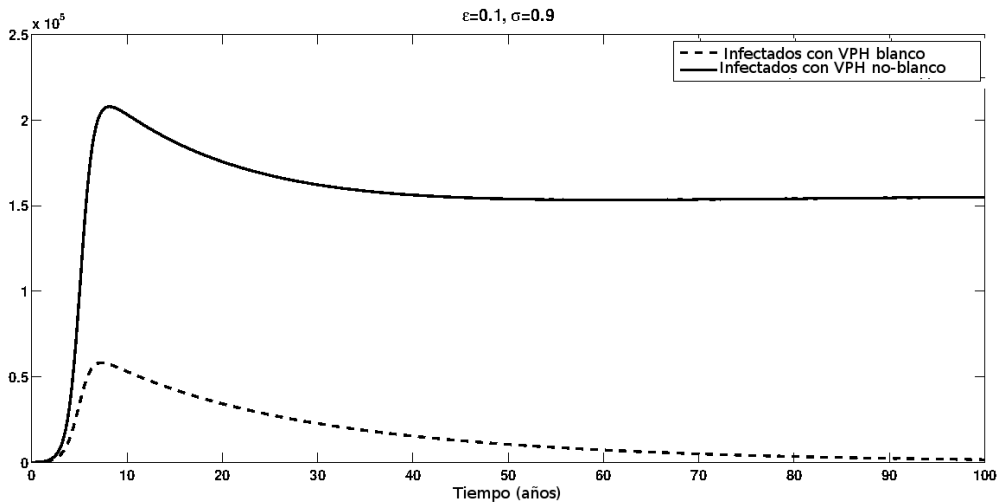
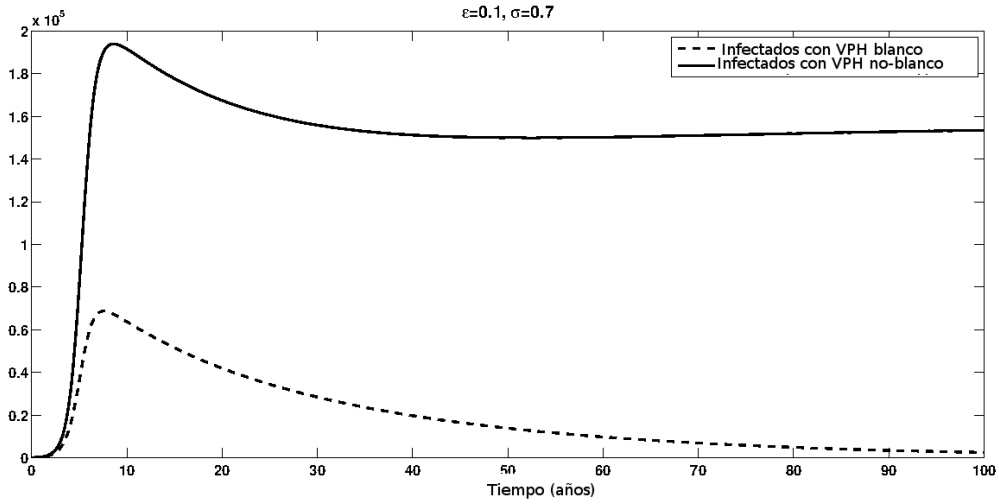
$$\frac{dI_2}{dt} = \lambda_{s2}S + \lambda_{v2}V - (\mu + \alpha_2)I_2.$$

Así, el modelo básico para la dinámica de transmisión de VPH en una población, queda dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= (1 - \phi)\Lambda - \frac{\beta_1}{N}SI_1 - \frac{\beta_2}{N}SI_2 - \mu S + \gamma V \\ \frac{dV}{dt} &= \phi\Lambda - \frac{\epsilon\beta_3}{N}VI_1 - \frac{\sigma\beta_4}{N}VI_2 - (\mu + \gamma)V \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_1}{dt} &= \frac{\beta_1}{N}SI_1 + \frac{\epsilon\beta_3}{N}VI_1 - (\mu + \alpha_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} &= \frac{\beta_2}{N}SI_2 + \frac{\sigma\beta_4}{N}VI_2 - (\mu + \alpha_2)I_2. \end{aligned} \tag{B.1}$$

Asumimos que todos los parámetros son positivos, excepto ϵ que es no-negativo. Para que el modelo matemático (B.1) este completo, agregamos las condiciones iniciales: $S(0) = S_0 > 0$, $V(0) = V_0 > 0$, $I_1(0) = I_{01} > 0$ y $I_2(0) = I_{02} > 0$.



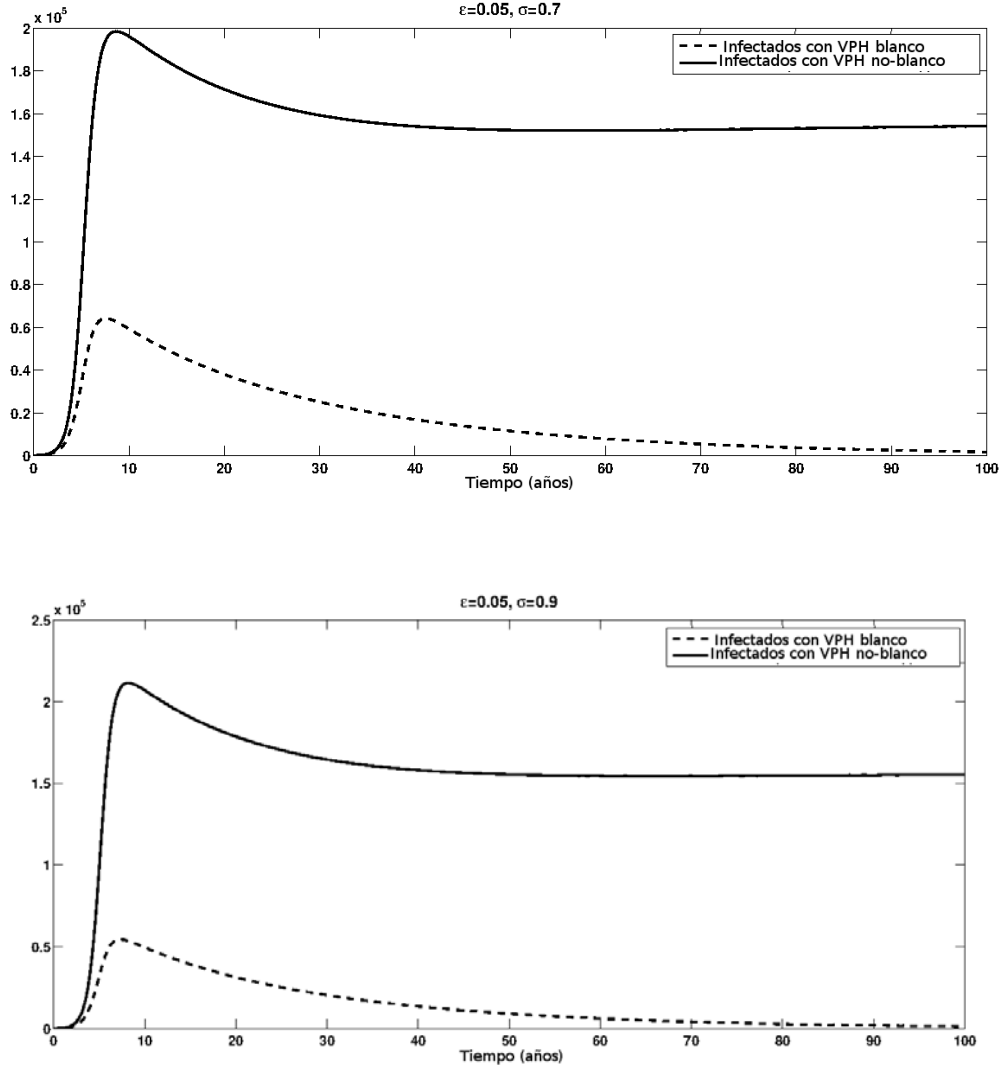


Figura B.1: Trayectorias de crecimiento de los individuos infectados del sistema (B.1) correspondientes a dos valores para los parámetros ϵ y σ . Las simulaciones sugieren que si la efectividad de la inmunidad cruzada es menor que la efectividad de la vacuna, entonces existe una emergencia de los genotipos de VPH no-blanco de la vacuna.

Estabilidad local del equilibrio sin VPH y simulaciones numéricas.

El sistema (B.1) tiene siempre el punto de equilibrio libre de infección por VPH $E^0 = (S^0, V^0, 0, 0)$, donde

$$S^0 = \frac{(1-\phi)\Lambda}{\mu} + \frac{\gamma}{\mu}V^0 = \frac{\Lambda}{\mu(\mu+\gamma)}((1-\phi)(\mu+\gamma) + \phi\gamma), \quad V^0 = \frac{\phi\Lambda}{\mu+\gamma}.$$

El número reproductivo para el genotipo blanco de la vacuna es:

$$R_v^1 = \frac{\beta_1 S^0}{(\mu + \alpha_1)(S^0 + V^0)} + \frac{\epsilon \beta_3 V^0}{(\mu + \alpha_1)(S^0 + V^0)}$$

$$= \frac{((1-\phi)(\mu+\gamma)+\phi\gamma)\beta_1}{(\mu+\gamma)(\mu+\alpha_1)} + \frac{\phi\mu\epsilon\beta_3}{(\mu+\gamma)(\mu+\alpha_1)}. \quad (\text{B.2})$$

Este número reproductivo es el promedio de las infecciones secundarias con VPH, producidas por cada individuo infectado con los genotipos blanco de la vacuna.

De manera análoga, definimos el número reproductivo para los genotipos de VPH no-blanco de la vacuna:

$$\begin{aligned} R_v^2 &= \frac{\beta_2 S^0}{(\mu+\alpha_2)(S^0+V^0)} + \frac{\sigma\beta_4 V^0}{(\mu+\alpha_2)(S^0+V^0)} \\ &= \frac{((1-\phi)(\mu+\gamma)+\phi\gamma)\beta_2}{(\mu+\gamma)(\mu+\alpha_2)} + \frac{\phi\mu\sigma\beta_4}{(\mu+\gamma)(\mu+\alpha_2)}. \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Observación 1. *Bajo las siguientes restricciones sobre los parámetros*

$$\beta = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4$$

y

$$\alpha = \alpha_1 = \alpha_2$$

notamos que si la eficacia de la vacuna $1-\epsilon$ es mayor que la eficacia de la inmunidad cruzada parcial $1-\sigma$ entonces $R_v^2 > R_v^1$.

$$R_v^2 - R_v^1 = \frac{\phi\mu\beta(\sigma-\epsilon)}{(\mu+\gamma)(\mu+\alpha)} > 0 \quad (\text{B.4})$$

Es factible epidemiológicamente que $\sigma > \epsilon$.

Estudiaremos ahora el comportamiento local del equilibrio libre de VPH $E^0 = (S^0, V^0, 0, 0)$ para el sistema (B.1). La estabilidad local se sigue de analizar la matriz jacobiana del sistema,

$$J(E^0) = \begin{pmatrix} -\mu & \gamma & -\frac{\beta_1 S^0}{S^0+V^0} & -\frac{\beta_2 S^0}{S^0+V^0} \\ 0 & -(\mu+\gamma) & -\frac{\epsilon\beta_3 V^0}{S^0+V^0} & -\frac{\sigma\beta_4 V^0}{S^0+V^0} \\ 0 & 0 & A_{33}^0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & A_{44}^0 \end{pmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} A_{33}^0 &= \frac{\beta_1 S^0}{S^0+V^0} + \frac{\epsilon\beta_3 V^0}{S^0+V^0} - (\mu+\alpha_1), \\ A_{44}^0 &= \frac{\beta_2 S^0}{S^0+V^0} + \frac{\sigma\beta_4 V^0}{S^0+V^0} - (\mu+\alpha_2). \end{aligned}$$

Los valores propios de $J(E^0)$ son $\tau_1^0 = -\mu < 0$, $\tau_2^0 = -(\mu+\gamma) < 0$, y

$$\begin{aligned} \tau_3^0 &= \frac{\beta_1 S^0}{S^0+V^0} + \frac{\epsilon\beta_3 V^0}{S^0+V^0} - (\mu+\alpha_1) = -(\mu+\alpha_1)(1-R_v^1), \\ \tau_4^0 &= \frac{\beta_2 S^0}{S^0+V^0} + \frac{\sigma\beta_4 V^0}{S^0+V^0} - (\mu+\alpha_2) = -(\mu+\alpha_2)(1-R_v^2). \end{aligned}$$

Los valores propios τ_3^0 y τ_4^0 son negativos sí y sólo sí $R_v^1 < 1$ y $R_v^2 < 1$. Por lo tanto E^0 es localmente asintóticamente estable para $R_v^1 < 1$ y $R_v^2 < 1$; e inestable en cualquier otro caso. Tenemos el siguiente teorema.

Teorema 1. Si $R_v^1 < 1$ y $R_v^2 < 1$, entonces $E^0 = (S^0, V^0, 0, 0)$ es localmente asintóticamente estable; e inestable en cualquier otro caso.

Basándonos en la literatura y nuestras estimaciones, consideramos un conjunto de valores para los parámetros que pueden representar un escenario plausible, aunque no son necesariamente realistas en su conjunto. Asumimos que la unidad de tiempo es *año* y estimamos los parámetros como sigue.

- *Tasa de reclutamiento*, Λ . Como ha sido reportado en [PC09, MT13] la tasa de reclutamiento de nuevos individuos sexualmente activos es $\Lambda = 10000$ año⁻¹.
- *Periodo sexualmente activo*, $1/\mu$. Asumimos que el periodo sexualmente activo de un individuo saludable es entre los 15 y los 30 años [TH], entonces tomamos $\mu = 1/30$ años = 0.0333 año⁻¹.
- *Tasa de vacunación*, ϕ . La proporción de nuevos individuos sexualmente activos vacunados es $\phi = 0.7$ año⁻¹ [EE07, MT13].
- *Tasa de pérdida de eficacia de la vacuna*. γ . La duración de la protección de la vacuna es desconocida. Sin embargo, estudios recientes, muestran que la vacuna induce una respuesta inmune intensa, con altos y sostenidos niveles de IgG y neutralizando anticuerpos contra VPH-16/18 hasta por 7.3 años [DCN10]. Los estudios esperan que la protección continúe por varios años más, así que tomamos $\gamma = 1/10$ años = 0.10 año⁻¹.
- *Tasa de contacto*, β_i ($i = 1, 2$): Este parámetro está dado por $\beta_i = bp$, donde b es el número promedio de contactos sexuales por persona y p es la probabilidad de una infección exitosa con VPH. Como ha sido reportado en [PC09, MT13], el promedio de contactos sexuales por persona es dos, 2 contactos/año, y $p = 0.8/\text{contacto}$. Así que tomamos $\beta_i = 1.6$ año⁻¹. Asumiremos que las tasas de contacto son iguales.
- *Eficacia de la vacuna*, $1 - \epsilon$. La eficacia de la vacuna puede variar en un rango de 90 % hasta 100 % [EE08, EH08], así que tomamos $1 - \epsilon = 0.9$. Entonces el valor de ϵ es 0.1.
- *Inmunidad cruzada parcial*. σ . Este parámetro es un número real positivo. Elegimos $\sigma = 0.8$, esto es 20 % de protección contra la infección con genotipos no-blanco para individuos vacunados sexualmente activos.

Aun más, asumiremos que α_1 y α_2 son iguales. Tomamos: $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.02916$ año⁻¹ (que significa que el tiempo de residencia estimado $1/(\mu + \alpha_i)$ en la clase infectada es 16 años).

Elegiendo estos valores, los números reproductivos son los siguientes: $R_v^1 = 21.568 < R_v^2 = 24.704$. Se calcularon tres puntos de equilibrio para el modelo (B.1). Un punto de equilibrio ocurre cuando $S^0 = 247500$, $V^0 = 52500$ y $I_1^0 = I_2^0 = 0$, el cual llamamos equilibrio sin VPH E^0 . Los otros puntos de equilibrio son: El equilibrio correspondiente al genotipo blanco de la vacuna

$$E^1 = (4168, 26387, 143703, 0)$$

y el equilibrio correspondiente al genotipo no-blanco de la vacuna:

$$E^2 = (2253, 5165, 0, 156043).$$

El equilibrio sin VPH E^0 y el equilibrio correspondiente a los genotipos blanco de la vacuna E^1 son inestables; y el equilibrio correspondiente a los genotipos no-blanco E^2 es localmente estable, como ha sido determinado por la matriz jacobiana del sistema (B.1) en los puntos de equilibrio. En la figura B.1 se graficó la evolución de las poblaciones en el tiempo. Se muestra que el equilibrio E^2 es estable.

Exploramos la estabilidad local del equilibrio no-negativo del modelo (B.1) con los valores para los parámetros dados en la sección B.1.

El equilibrio sin VPH $E^0 = (247500, 52500, 0, 0)$ siempre existe. Los valores propios para este equilibrio, descritos por la matriz jacobiana del sistema fueron:

$$\begin{aligned}\tau_1^0 &= -0.033333333333 < 0, \\ \tau_2^0 &= -0.133333333333 < 0, \\ \tau_3^0 &= 1.2855 > 0, \\ \tau_4^0 &= 1.4815 > 0.\end{aligned}$$

Tenemos dos valores propios positivos, así que el equilibrio sin VPH $E^0 = (247500, 52500, 0, 0)$ es inestable.

Ahora examinaremos la estabilidad local para el equilibrio correspondiente al genotipo blanco de la vacuna $E^1 = (4168, 26387, 143703, 0)$. Usando el sistema de álgebra computacional Maple, obtuvimos que los valores propios para E^1 son:

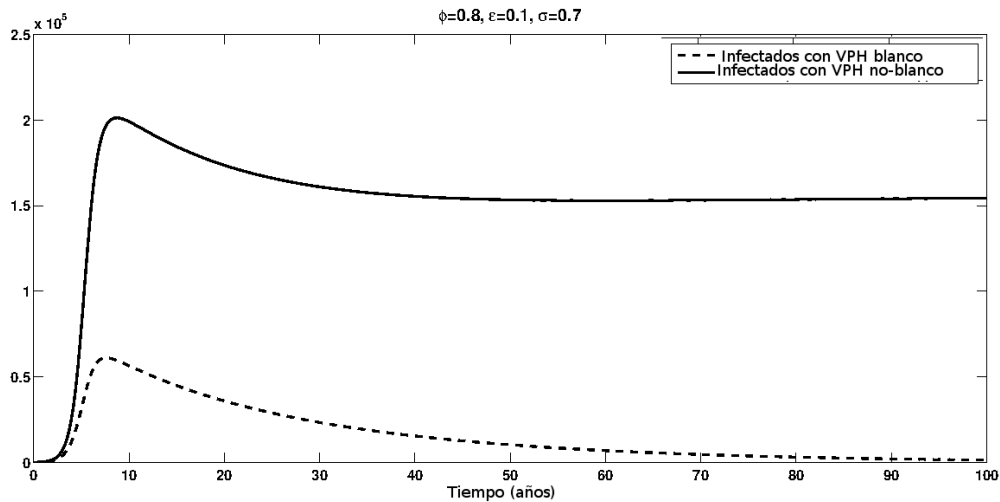
$$\begin{aligned}\tau_1^1 &= -1.31748003920808 < 0, \\ \tau_2^1 &= -0.0634672621141527 < 0, \\ \tau_3^1 &= -0.237110360597771 < 0, \\ \tau_4^1 &= 0.169597275800000 > 0.\end{aligned}$$

Tenemos un valor propio positivo para $E^1 = (4168, 26387, 143703, 0)$, por tanto es inestable.

Finalmente examinamos la estabilidad local para el equilibrio correspondiente a los genotipos no-blanco de la vacuna $E^2 = (2253, 5165, 0, 156043)$. Los valores propios para E^2 son:

$$\begin{aligned}\tau_1^2 &= -0.0625668812935598 < 0, \\ \tau_2^2 &= -1.55889062829091 < 0, \\ \tau_3^2 &= -1.29450852209553 < 0, \\ \tau_4^2 &= -0.03539012562000 < 0.\end{aligned}$$

Los valores propios son negativos y por lo tanto $E^2 = (2253, 5165, 0, 156043)$ es localmente asintóticamente estable.



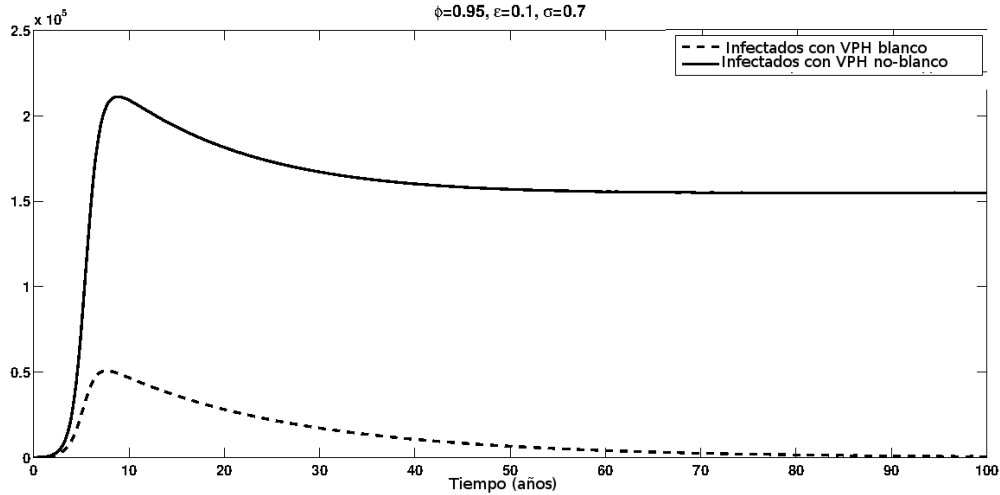


Figura B.2: Trayectorias de crecimiento de los individuos infectados del sistema (B.1) correspondientes a dos valores para el parámetro ϕ .

B.2. Dinámica de las alteraciones cromosómicas bajo la infección por VPH

Los métodos de la biología molecular aplicados al estudio de alteraciones cromosómicas en CCU, indican que existe una gran heterogeneidad en tales alteraciones, así el cáncer cérvicouterino puede ser pensado como un sistema complejo, y las herramientas computacionales resultan ideales para estudiar el comportamiento de este.

La modelación basada en agentes (MBA) es una técnica de modelación computacional para el estudio de sistemas complejos, sistemas compuestos de muchos elementos que interactúan entre sí. La idea principal detrás de MBA es replicar algunas de las interacciones de los elementos individuales del sistema. Un MBA consiste de tres componentes principales: un conjunto de agentes; un conjunto ambiente donde los agentes “habitan” y un conjunto de reglas de interacción entre agentes y de los agentes con el ambiente.

Por otro lado los autómatas celulares (AC) son sistemas dinámicos discretos en tiempo y espacio, podemos pensarlas como celdas con cierto estado interno que cambia de acuerdo al estado de sus celdas vecinas. En este trabajo se usó AC para modelar el comportamiento de cada célula y la dinámica celular se modeló mediante MBA. Nuestros agentes son autómatas celulares autónomos y probabilistas.

El modelo “ABM-Cervical-Cáncer” es un modelo computacional híbrido en 2D, implementado en la plataforma NetLogo [CF14]. Consiste de un conjunto de agentes que simulan el comportamiento celular, cada una de estas células tiene un cromosoma “mínimo” que esta sujeto a dos posibles alteraciones, mutaciones deletéreas y no-deletéreas, cada gen tiene tres posibles estados: silenciado, normal o sobreexpresado.

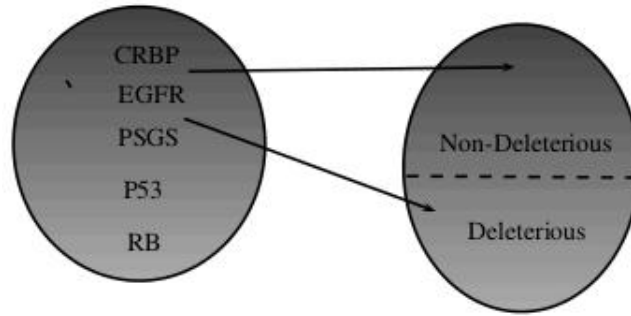


Figura B.3: cromosoma mínimo

Introdujimos una variable global booleana “HPV”. Cuando está es verdadera, significa que hay infección con VPH, integrado en su genoma, lo cual da lugar a alteraciones al azar, este comportamiento esta sugerido por la literatura [RD08].

La variable P simula la manifestación clínica de la infección con VPH, P es el resultado de una tirada de dos dados: si el resultado es mayor o igual a 2 ($P \geq 2$) entonces el hospedero infectado con VPH probablemente exhibirá una lesión CIN1; si el resultado de la tirada de dados es mayor o igual que 5 ($P \geq 5$) es muy probable que la lesión CIN1 evolucione a CIN2, y si $P \neq 7$ es altamente probable para el hospedero evolucionar a una lesión CIN3 y, en este estado desarrollar cáncer cervical con probabilidad ν .

La evolución desde la infección hasta cáncer se simula contando el número de células que presentan lesiones precursoras, una segunda tirada de dados define la probabilidad de pasar de CIN1 a CIN2, aunque algunas lesiones con CIN1 pueden recuperarse con una probabilidad β . Si algunas transformaciones deletéreas están presentes, la muerte celular será más probable y el cáncer no se desarrollará. La tasa “natural” de muerte celular es μ .

Cada célula tiene dos formas de interacción con las demás. Cuando alcanzan cierta etapa madura, cada célula da lugar a una nueva (cuando alcanza un tiempo de vida fijo τ), la célula hija heredará el cromosoma de la madre. Aun más cuando una gran cantidad de células vecinas están en estado canceroso, la probabilidad de transición de CIN2 a CIN3 o cáncer incrementa.

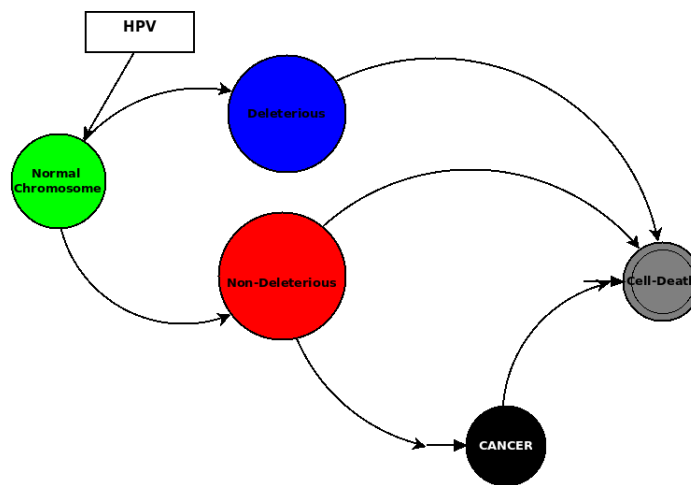


Figura B.4: Dinámica de las alteraciones cromosómicas.

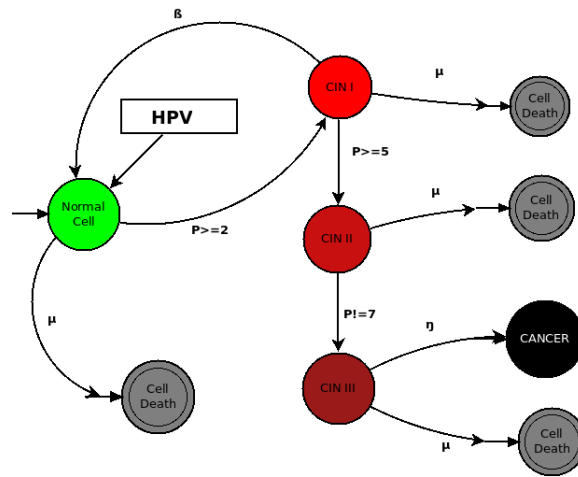


Figura B.5: Modelo ABM-Cervical-Cancer

En nuestro modelo, la intervención clínica es un estímulo externo, que elige aleatoriamente un subconjunto de células cancerosas y lo elimina en un paso de la simulación; esto permite simular una intervención clínica real. En el siguiente paso de la simulación, la dinámica se repite, dejando algunas células cancerosas presentes después de la intervención clínica, aunque su crecimiento queda acotado. El mecanismo produce bucles en la simulación como puede verse en las figuras anteriores. Adicionalmente la aleatoriedad produce oscilaciones en la dinámica del modelo.

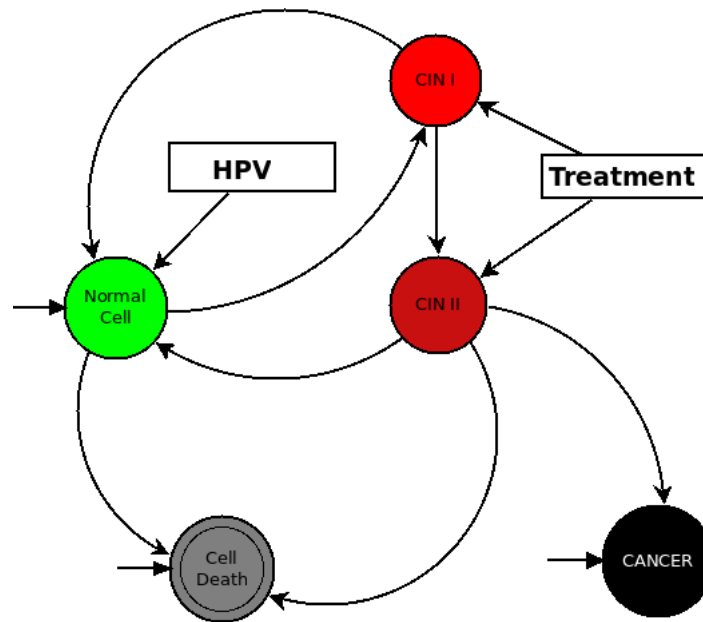


Figura B.6: Dinámica del modelo con intervención clínica.

Las células poseen dos vías de interacción: “horizontal” y “vertical”. Con interacción vertical nos referimos a la herencia de características o transmisión mitótica. La interacción horizontal ocurre con las células más cercanas en una vecindad de De Moore. Esta depende de un proceso aleatorio, en el que la probabilidad de

que una célula desarrolle cáncer aumenta cuando hay células cancerosas vecinas.

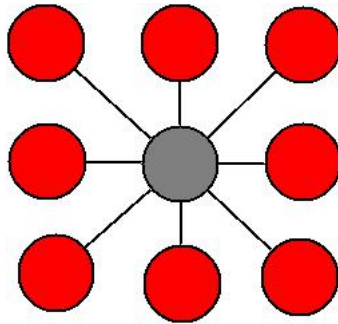


Figura B.7: Vecindad de DeMoore

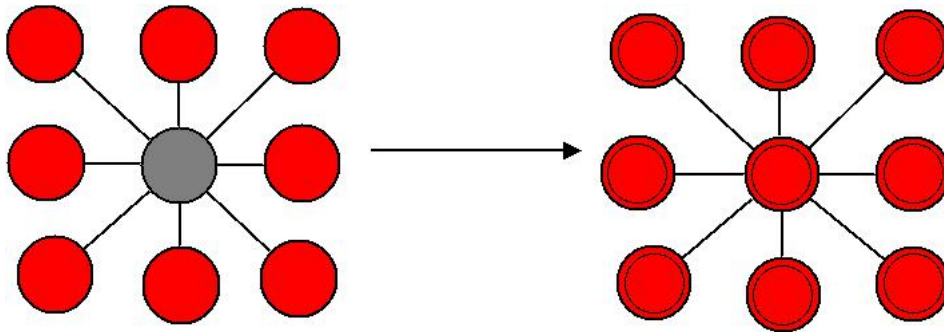


Figura B.8: Interacción "horizontal"

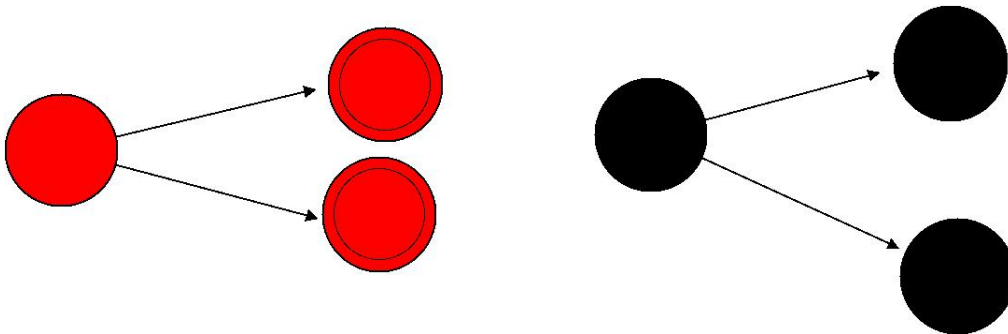


Figura B.9: Interacción "Vertical"

La condición de paro para el programa consiste o bien en contar con 75 % de células cancerosas esparcidas en el tejido, o bien alcanzar 20,000 pasos en la simulación. En este modelo no pretendemos simular el crecimiento de una masa cancerosa, sino simular la variación en el cromosoma de las células conforme las células cancerosas crecen. Así el movimiento de los agentes no corresponde a la dinámica del tejido, pero las alteraciones cromosómicas están simuladas cuidadosamente.

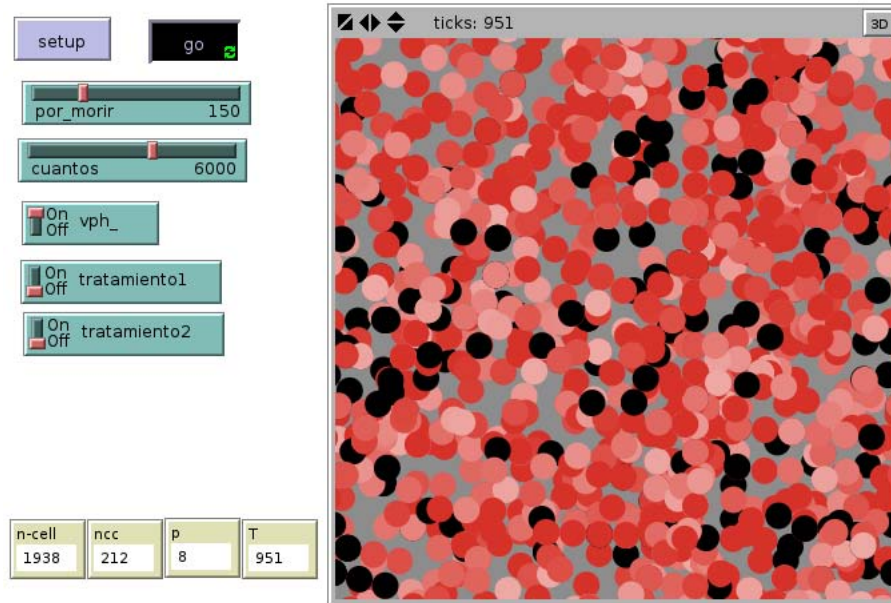


Figura B.10: Vista de la implementación en NetLogo

Simulaciones y resultados

Definimos dos experimentos distintos cada uno consiste en 100 corridas de 20,000 iteraciones del modelo en la plataforma NetLogo, fijando distintas condiciones iniciales para la densidad de las células y la tasa de mortalidad. Para los experimentos iniciales E_1 y E_2 , la intervención clínica es falsa mientras que para E_{1_1} y E_{2_1} es verdadera, presentamos una tabla con los preliminares.

Experimento	HPV	Número de células	Tasa de muerte celular	Clinical Intervention
E_1	true	1740	0.01	false
E_2	true	6000	0.02	false
E_{1_1}	true	1740	0.01	true
E_{2_1}	true	6000	0.02	true

Tabla B.1: Condiciones iniciales para los experimentos numéricos ABM-Cervical-Cancer

Los experimentos E_1 y E_2 mostraron un comportamiento estadístico parecido. En el 18% de las corridas del experimento E_1 aparecen lesiones CIN1, lo cual es consistente con el 16% de la prevalencia reportada en la literatura [PRR12, BL10]. El experimento E_2 revela una prevalencia de 12% en las lesiones CIN1. Ambos experimentos mostraron una duración media distinta, mientras que casi todos los casos con CIN1 en E_1 terminaron con cáncer cervical, en las corridas del experimento E_2 casi no hubo casos de cáncer.

Por otro lado, en las corridas en las que la intervención clínica fue verdadera, se presentó una menor prevalencia de lesiones CIN1 como se esperaba. En el experimento E_{1_1} hubo una prevalencia de 11% mientras que en E_{2_1} hubo una prevalencia del 12%, lo mismo que para E_2 en ausencia de tratamiento. El experimento E_{2_1} tiene un comportamiento interesante: aunque esta presente la intervención clínica, en casos en los que existen lesiones CIN1, es altamente probable que se desarrolle cáncer, así la simulación no alcanza los 20,000 pasos, lo cual puede ser un patrón causado al alcanzar la capacidad de carga del sistema.

En la siguiente tabla mostramos las medias aritméticas de los resultados de los experimentos numéricos, que resumen el comportamiento estadístico del modelo.

Experimento	Max de pasos	prevalencia CIN1	deletéreas	non deletéreas	Razón
E_1	6400	18 %	297.18	317.12	1.03
E_2	20000	12 %	250.23	264.35	1.05
E_{1_1}	20000	11 %	123.83	148.34	1.2
E_{2_1}	18	12 %	86.5	102.5	1.1

Tabla B.2: Resultados estadísticos de los experimentos numéricos del modelo ABM-Cervical-Cancer

El análisis de dispersión muestra que hay una correlación entre la heterogeneidad de las alteraciones cromosómicas y la progresión del cáncer. El análisis de las series de tiempo muestra que en casos donde el cáncer se ha desarrollado, las células con transformaciones no-deletéreas son más prevalentes que las que tienen transformaciones deletéreas. En las siguientes figuras mostramos algunas corridas del experimento E_1

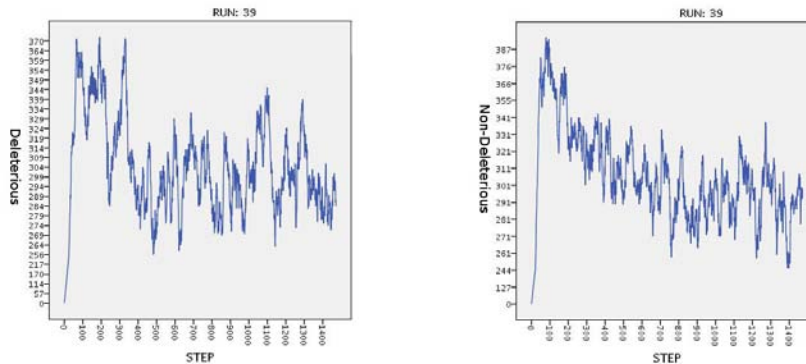


Figura B.11: Serie de tiempo para la corrida 39 del experimento E_1 .

En los experimentos E_2 y E_{1_1} , las simulaciones alcanzan los 20,000 pasos y en ambos casos observamos que ocurren oscilaciones en las alteraciones deletéreas y no-deletéreas. En el experimento E_1 tenemos un comportamiento más interesante: tenemos oscilaciones ruidosas en ambas alteraciones, aunque en el caso de E_{1_1} , las oscilaciones son acotadas debido a la intervención clínica. Por otro lado E_2 exhibe un pico inicial en ambas alteraciones, producido por el rápido crecimiento de la cantidad de células cancerosas, sin embargo, la cantidad de células transformadas alcanza un estado estacionario. LA principal diferencia en estos tres es que sólo en el experimento E_1 fuimos capaces de reproducir el escenario de cáncer invasor. En la siguiente figura tenemos los histogramas de frecuencia y conteo de las alteraciones deletéreas y no-deletéreas para la corrida del experimento E_{1_1} .

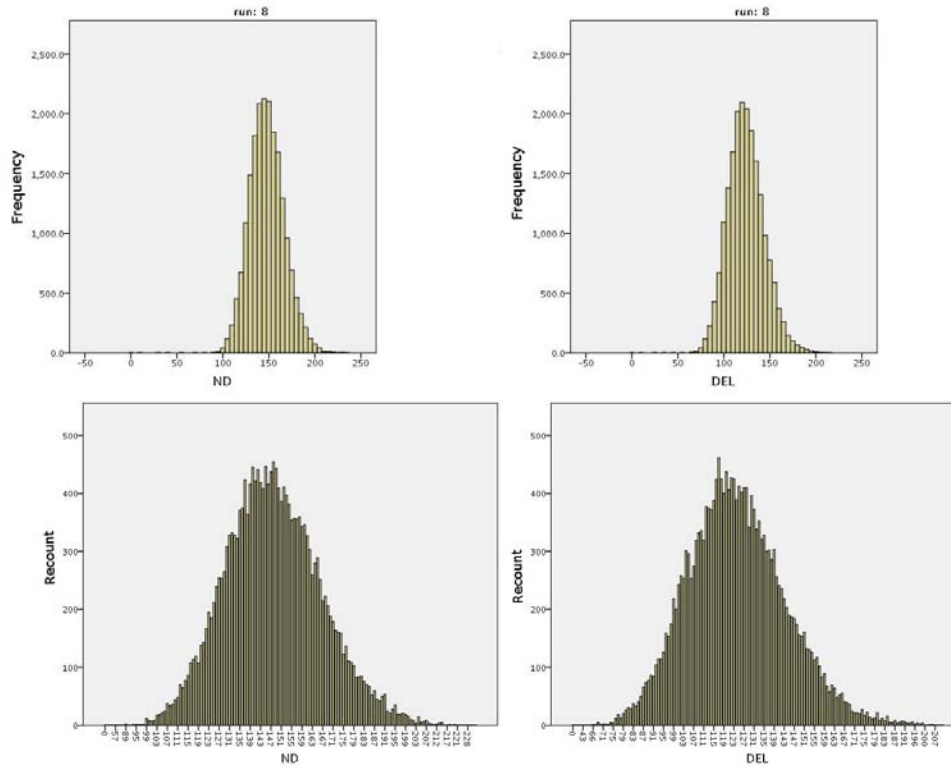


Figura B.12: Histogramas de frecuencias y conteos en la corrida 8 del experimento E_{1_1}

La progresión de las alteraciones cromosómicas cuando están presentes alteraciones no-deletéreas muy probablemente lleve al desarrollo de cáncer invasor, actuando como mecanismo selectivo, cuando las alteraciones deletéreas están presentes, es más probable que la célula muera, esto puede observarse en los resultados de la simulación. En la figura siguiente ilustramos la progresión de lesiones CIN1 y CIN3 en la corrida 39 del experimento E_1 .

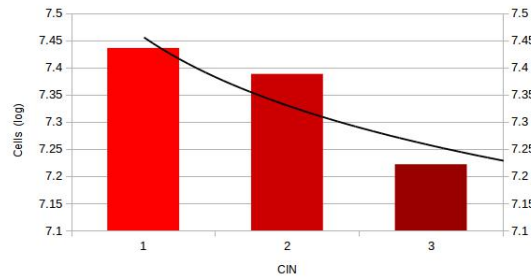


Figura B.13: Progresión de lesiones CIN con alteraciones deletéreas.

Bibliografía

- [ALW⁺16] Tri Sri Noor Asih, Suzanne Lenhart, Steven Wise, Lina Aryati, F. Adi-Kusumo, Mardiah S. Hardianti, and Jonathan Forde. The dynamics of hpv infection and cervical cancer cells. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(1):4–20, 2016.
- [Aul07] Kevin A. Ault. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecologic Oncology*, 107:S27–S30, 2007.
- [Bar12] Albert-Làzsló Barabási. *Network Science*. 2012.
- [BB03] Albert-Làzsló Barabási and Eric Bonabeau. Scale-free networks. *Scientific American*, may:50–59, 2003.
- [BF13] Forman D Moscicki AB Gillison ML Doorbar J Stern PL Stanley M Arbyn M Poljak M Cuzick J Castle PE Schiller JT Markowitz LE Fisher WA Canfell K Denny LA Franco EL Steben M-Kane MA Schiffman M Meijer CJ Sankaranarayanan R Castellsagu X Kim JJ Broton M Alemany L Albero G Diaz M Sanjos Sd Bosch FX, Broker TR. Ico monograph comprehensive control of hpv infections and related diseases, comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 7:H1–H31, 2013.
- [BL10] Castellsagué X Ferrer E Bosch FX de Sanjosé S Bruni L, Diaz M. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.*, 202(12):1789–1799, 2010.
- [BV09] Straif K Grosse Y Secretan B Ghissassi FE Coglianò V. Bouvard V, Baan R. Who iarc on cancer monograph working group. a review of human carcinogens–part b: biological agents. *Lancet Oncol.*, Apr;10(4):321–322, 2009.
- [CF14] Russo G Motta S Pappalardo F. Chiacchio F, Pennisi M. Agent-based modeling of the immune system:netlogo, a promising framework. *BioMed Research International.*, 2014, 2014.
- [DCN10] Roteli-Martins CM Naud P De Borba P Zahaf T Sanchez N Schuind A De Carvalho N, Teixeira J. Sustained efficacy and immunogenicity of the hpv-16/18 as04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*, 28:6247–6255, 2010.
- [DD12] Ibuka Y-Townsend JP Galvani AP Durham DP, Poolman EM. Reevaluation of epidemiological data demonstrates that it is consistent with cross-immunity among human papillomavirus types. *J Infect Dis.*, 206:1291–1298, 2012.
- [DSS10] Alemany L Geraets DT Klaustermeier JE Lloveras B Tous S Felix A Bravo LE Shin HR Vallejos CS de Ruiz PA Lima MA Guimera N Clavero O Alejo M Llombart-Bosch A Cheng-Yang C Tatti SA Kasamatsu E Iljazovic E Odida M Prado R Seoud M Grce M Usubutun A Jain A Suarez GA Lombardi LE Banjo A Menéndez C Domingo EJ Velasco J Nessa A Chichareon SC Qiao YL

- Lerma E Garland SM Sasagawa T Ferrera A Hammouda D Mariani L Pelayo A Steiner I Oliva E Meijer CJ Al-Jassar WF Cruz E Wright TC Puras A Llave CL Tzardi M Agorastos T Garcia-Barriola V Clavel C Ordi J Andújar M Castellsagué X Sánchez GI Nowakowski AM Bornstein J Muñoz N Bosch FX De Sanjose S, Quint WG. Retrospective international survey and hpv time trends study group. human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.*, 11(11):1048–1056, 2010.
- [DVR13] Conte C Scambia G De Vincenzo R, Ricci C. Hpv vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol.*, 130:642–651, 2013.
- [ea13] Machens et al. An infectious disease model on empirical networks of human contact: bridging the gap between dynamic network data and contact matrices. *BMC Infectious Diseases*, 13:185, 2013.
- [EE07] Insinga RP Elbasha EH, Dasbach EJ. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 13:28–41, 2007.
- [EE08] Insinga RP Elbasha EH, Dasbach EJ. A multi-type hpv transmission model. *Bull. Math. Biol.*, 70:2126–2176, 2008.
- [EE09] Insinga RP Haupt RM Barr E Elbasha EH, Dasbach EJ. Age-based programs for vaccination against hpv. *Value Health.*, 12:697–707, 2009.
- [EH08] Elbasha EH. Global stability of equilibria in a two-sex hpv vaccination model. *Bull Math Biol.*, 70:894–909, 2008.
- [ERBG82] John H. Conway Elwyn R. Berlekamp and Richard K. Guy. *Winning Ways for your Mathematical Plays*. Academic Press, 1982.
- [FE12] Broker TR Stanley MA Chevarie-Davis M Isidean SD Schiffman M Franco EL, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cancer prevention: Gaps in knowledge and prospects for research, policy, and advocacy. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F175–82, November 2012.
- [FR91] T. Fruchterman and E. Reingold. Graph drawing by force-directed placement. *Softw. – Pract. Exp.*, 21:1129–1164, 1991.
- [GAG12] Vargas-De-León C Gómez-Alcaraz G. Modeling control strategies for influenza a h1n1 epidemics: Sir models. *Revista Mexicana de Física S*, 58(1):37–43, 2012.
- [Gar70] Martin Gardner. The fantastic combinations of john conway’s new solitaire game ”life”. *Scientific American*, 223:120–123, 1970.
- [Gat10] Robert A. Gatenby. *Mathematical Modeling in Cancer*, pages 139–147. Springer US, Boston, MA, 2010.
- [gep]
- [GG96] R A Gatenby and Edward T Gawlinski. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Research*, 56:5745–5753, 1996.
- [Giu07] Anna R. Giuliano. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecologic Oncology*, 107, 2007.
- [GO08] Naus M Young E Patrick DM-Dobson S Duval B Marra F Miller D Brunham RC Pourbohloul B Güther OP, Ogilvie G. Protecting the next generation: what is the role fo the duration of human papillomavirus vaccine-related immunity? *J. Infect. Dis.*, 197:1653–1661, 2008.

- [HK07] Stéphane Helleringer and Hans-Peter Kohler. Sexual network structure and the spread of hiv in africa: evidence from likoma island, malawi. *AIDS*, 21:2323–2332, 2007.
- [HR00] D Hanahan and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57–70, 2000.
- [HR11] D Hanahan and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144:646–674, 2011.
- [HS08] Peggy P. Hsu and David M. Sabatini. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134, 2008.
- [Ila01] Andrew Ilachinski. *Celular Automata: A discrete Universe*. World Scientific, 2001.
- [IR09] Elbasha EH Insinga RP, Dasback EJ. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (hpv) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an hpv dynamic transmission model. *BMC Infect. Dis.*, 9:119, 2009.
- [JHS08] Ellen G. Strauss James H. Strauss. *Viruses and Human Disease*. Elsevier, 2008.
- [JXR12a] Benjamin J. Vesper Jiaping Xue and James A. Radosevich. *Human Papillomavirus: A Brief Overview*, pages 1–16. Springer-Verlag, 2012.
- [JXR12b] Benjamin J. Vesper Jiaping Xue and James A. Radosevich. *The Life Cycle of Human Papillomavirus*, pages 49–74. Springer-Verlag, 2012.
- [JXR12c] Benjamin J. Vesper Jiaping Xue and James A. Radosevich. *Proteins Encoded by the Human Papillomavirus Genome and Their Functions*, pages 17–48. Springer-Verlag, 2012.
- [KJ12] Ding L Widdice LE Shew ML-Glynn S Bernstein DI Kahn JA, Brown DR. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*, 130:249–256, 2012.
- [KR12] Caroline Colijn Katy Robinson, Ted Cohen. The dynamics of sexual contact networks: Effects on disease spread and control. *Theoretical Population Biology*, 81:89–96, 2012.
- [KW27] McKendrick AG Kermack WO. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Ser A*, 115:700–721, 1927.
- [LECR11] Petter Holme Luis E. C. Rocha, Fredrik Liljeros. Simulated epidemics in an empirical spatio-temporal network of 50,185 sexual contacts. *PLoS computational biology*, 7, 2011.
- [LJ13] Gonzalez M Correa A Maldonado I-Nossa C Radley D Vuocolo S Haupt R M Saah A. Luna J, Plata M. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of gardasil in adult women. *PloS One* 8, 12:e83431, 2013.
- [LK13] Jingky Lozano-Kühne. *Cancer*, pages 172–172. Springer New York, New York, NY, 2013.
- [LMC14] Bauch CT Lía Murall C, McCann KS. Revising ecological assumptions about human papillomavirus interactions and type replacement. *J Theor Biol.*, Jan 2014.
- [LN11] Howell-Jones R Snijders PJ Clifford GM Li N, Franceschi S. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int. J. Cancer.*, 128:927–935, 2011.
- [LSPM03] Mauricio Hernández-Avila Eduardo Lazcano-Ponce Lina Sofía Palacio-Mejía, Gudelia Rangel-Gómez. Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in mexico. *Salud Publica Mex*, 45:S315–S325, 2003.

- [M99] Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *hæmophilus influenzae* and prospects for *streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.*, 5:336–345, 1999.
- [MA00] Robert M May and Nowak Martin A. *Virus Dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000.
- [MH08] M.B. M. Bolker Martchetva and R. D. Holt. Vaccine-induced pathogen strain replacement: what are the mechanisms. *Journal of the Royal Society Interface*, 5:3–13, 2008.
- [ML10] Cary A. Moody and Laimonis A. Laimins. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews (Cancer)*, 10:550–560, August 2010.
- [MT13] Gumel A-Elbasha EH Mahmud S Malik T, Reimer J. The impact of an imperfect vaccine and pap cytology screening on the transmission of human papillomavirus and occurrence of associated cervical dysplasia and cancer. *Math Biosci Eng.*, 10(4):1173–1205, 2013.
- [Mur93a] J.D. Murray. *Mathematical Biology.*, volume 2. Spatial Models and Biomedical Applications. Springer-Verlag, 1993.
- [Mur93b] J.D. Murray. *Mathematical Biology. An Introduction*, volume 1. An Introduction. Springer-Verlag, 1993.
- [PC09] Gumel AB Podder CN. Transmission dynamics of a two-sex model for herpes simplex virus type 2. *Can. Appl. Math. Quarterly*, 17:339–386, 2009.
- [PdLMB14] Raúl Peralta, Cruz Vargas de León, Pedro Miramontes, and Augusto Cabrera Becerril. Dynamics of High-Risk Nonvaccine Human Papillomavirus Types after Actual Vaccination Scheme. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 2014.
- [PM15] Raúl Peralta, Cruz Vargas-De-León, and Pedro Miramontes. Global Stability Results in a SVIR Epidemic Model with Immunity Loss Rate Depending on the Vaccine-Age,. *Abstract and Applied Analysis*, 2015, 2015.
- [PRR12] Villegas-Ruiz V Mendoza-Rodríguez M-Taniguchi-Ponciano K González-Yebra B Marrero-Rodríguez D Salcedo M Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of mexican women:meta-analysis. *Infect. Agent. Cancer.*, 7:34, 2012.
- [QT13] Unger E R Querec TD, Gurbaxani B M. Randomization modelling to ascertain clustering patterns of human papillomavirus types detected in cervicovaginal samples in the united states. *PloS One* 8, 12:e82761, 2013.
- [RD08] Capuani F Ciliberto A Ciccarelli FD. Rambaldi D, Giorgi FM. Low duplicability and network fragility of cancer genes. *Trends Genet.*, 24(9):427–30, 2008.
- [RDB09] Koenraad Van Doorslaer Robert D. Burk, Zigui Chen. Human papillomaviruses: Genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*, 12, 2009.
- [Sch01] Manfred Schwab. *Cancer*, pages 150–152. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2001.
- [Sch09] Tino F. Schwarz. Clinical update of the as04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, cervarix. *Advances in Therapy*, 26:983–998, 2009.
- [SdS12] México Secretaria de Salud. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, 2012.

- [SK05] Robert A. Gatenby Philip K. Maini Smallbone Kieran, David J. Gavaghan. The role of acidity in solid tumour growth and invasion. *Journal of Theoretical Biology*, 235:476–484, 2005.
- [SM03] Castle PE Schiffman M. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.*, 127:930–934, 2003.
- [Son08] Anna M. Soto Sonnenschein, Carlos. Theories of carcinogenesis: An emerging perspective. *Seminars in Cancer Biology*, 18, 2008.
- [Sta07] M. Stanley. Prevention strategies against the human papillomavirus:the effectiveness of vaccination. *Gynecologic Oncology*, 107:S19–S23, 2007.
- [Sta14] Margaret Stanley. Hpv vaccination in boys and men. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10:2109–2111, July 2014.
- [TH] Castillo-Chavez C Thieme HR. How may infection-age dependent infectivity affect the dynamics of hiv/aids? *J. Appl. Math.*, 53(5):1447–1479.
- [TJ13] Jiang M Dillner J Walter SD Kaufman JS-Coutlée F Villa LL-Franco EL. Tota JE, Ramanakumar AV. Epidemiologic approaches to evaluating the potential for human papillomavirus type replacement postvaccination. *American Journal of Epidemiology*, 178, n.o 4:625–634, 2013.
- [vdAA12] Boog CJ Metz B van den Dobbelen GP van Els CA van der Ark AA, Hozbor DF. Resurgence of pertussis calls for re-evaluation of pertussis animal models. *Expert Rev Vaccines*, 11:1121–1137, 2012.
- [Wil97] U. Wilensky. Netlogo wolf sheep predation model., 1997.
- [Wol94] Stephen Wolfram. *Cellular Automata and Complexity*. Addison-Wesley, 1994.
- [Wol02] Stephen Wolfram. *A new kind of science*. Wolfram Media, 2002.
- [WR15] Uri Wilensky and William Rand. *An Introduction to Agent-Based Modeling: Modeling Natural, Social, and Engineered Complex Systems with NetLogo*. The MIT Press, 2015.