

Un modelo estructurado por edad para el impacto potencial del acceso generalizado a los antirretrovirales en la epidemia del VIH en Sudáfrica

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal: 01349881](https://doi.org/10.1007/s11538-010-9488-1)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF Centro de Excelencia en Análisis Epidemiológico y Modelado
Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica

Bertran Avert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Universidad de Versalles, INSERM U687, París, Francia

resumen

Granich y col. [Lancet 373 (2009) 48–57] han sugerido recientemente con un modelo matemático simple que una prueba anual de VIH, con todos los individuos VIH positivos detectados inmediatamente tratados con antirretrovirales, podría conducir a la disminución a largo plazo de la epidemia en Sudáfrica. Podría salvar millones de vidas en unos pocos años. Sin embargo, el modelo sugirió que esta disminución no podría lograrse con pruebas menos frecuentes. Muchos observadores han señalado que una prueba anual es muy difícil en la práctica. Sin embargo, se están preparando ensayos a pequeña escala. En este artículo, utilizamos un modelo estructurado por edad más realista. El modelo sugiere que los altos niveles de uso de condones reportados recientemente ya pueden conducir a una disminución a largo plazo del VIH en Sudáfrica. El modelo también sugiere que los ensayos que evalúan al 20% de la población, por ejemplo, cada año también serían interesantes. Tendrían beneficios similares, aunque menores, en términos de mortalidad e incidencia reducidas. Serían mucho más fáciles de generalizar a poblaciones más grandes; no conducirían a la persistencia a largo plazo del VIH.

Nuestras simulaciones finalmente sugieren que la distribución por edad de la incidencia ha cambiado considerablemente en los últimos veinte años en Sudáfrica. Esto arroja dudas sobre una hipótesis utilizada actualmente por EPP / Spectrum, el software que ONUSIDA utiliza para sus estimaciones.

1. Introducción

Actualmente hay más de 5 millones de personas VIH positivas solo en Sudáfrica [10, p. 35] Más de 300.000 personas mueren allí cada año a causa del SIDA [10, p. 35] a pesar del programa antirretroviral, que proporciona tratamiento para personas cuyo estado de VIH se ha detectado y cuyo recuento de CD4 es inferior a 200. Es probable que las recomendaciones de tratamiento en Sudáfrica aumenten este umbral a 350. Pero el problema sigue siendo que muchas personas con VIH ignoran su estado y van al hospital en una etapa muy tardía de infección, cuando el recuento de CD4 ya está muy por debajo de 350 o 200.

El trabajo de modelado [14] sugiere que una prueba anual de VIH, en la que se detecta a todos los pacientes tratados inmediatamente con antirretrovirales, independientemente del recuento de CD4, podría conducir a una disminución a largo plazo de la epidemia de VIH. Salvaría millones de vidas. El modelo también sugiere que una frecuencia más baja de pruebas sería insuficiente para esta disminución, pero aún podría salvar un número considerable de vidas. La estructura y los supuestos del modelo utilizado en [14] fueron relativamente simples y algo optimistas. Sin embargo, los resultados fueron lo suficientemente sorprendentes como para que varios expertos comenzaron a considerar los antirretrovirales no solo como un tratamiento sino también como un posible método de prevención,

En 2009, la Organización Mundial de la Salud convocó a varias reuniones para comprender mejor los costos y beneficios de la estrategia propuesta por [14]. Los antirretrovirales (incluido el control médico) cuestan varios cientos de dólares anuales por paciente [14]. Incluso si la nueva estrategia de "prueba y tratamiento" pudiera salvar millones de vidas, costaría varios miles de millones de dólares al año durante al menos una o dos décadas después de su implementación. El modelado puede ayudar a las agencias de financiación a decidir si vale la pena intentar un proyecto tan costoso.

En este artículo, utilizamos un modelo estructurado por edad para estudiar la estrategia de "prueba y tratamiento" de [14]. Consideramos una comunidad hipotética promedio en la que las estadísticas de pirámide de edad, prevalencia del VIH y mortalidad son iguales a las de Sudáfrica a nivel nacional. El modelo también incluye una variable por el tiempo transcurrido desde la infección por VIH y varios parámetros que tienen en cuenta la historia de las intervenciones contra el VIH. Por supuesto, la cuestión de qué detalles deben incluirse en el modelo es controvertida. No hay consenso sobre por qué la epidemia se propagó tan rápidamente en Sudáfrica, en comparación con África central o occidental.

Según [16], la gran población de hombres migrantes que trabajan en las minas, así como las trabajadoras sexuales asociadas, fue un factor clave. Si este fuera el caso, en principio requeriría un modelo diferente al nuestro, con varios grupos en riesgo. Sin embargo, tomaremos una prevalencia inicial de VIH relativamente alta, diciendo que es el resultado de una epidemia inicial entre las trabajadoras sexuales y sus clientes. Otros autores insisten en el bajo nivel de circuncisión entre los hombres [28] o el hecho de que la edad del primer matrimonio es relativamente tardía [4]. Estos factores solo se tienen en cuenta implícitamente a través de las probabilidades de transmisión del VIH y la tasa de rotación específica de la edad de las parejas sexuales.

Ya ha habido una gran cantidad de modelos de VIH estructurados por edad, ver por ejemplo [2, 17, 18, 23]. Nuestro objetivo es tratar de desarrollar el modelo estructurado por edad más simple que pueda ajustarse a los datos de edad de prevalencia y mortalidad por VIH en Sudáfrica, incluida la encuesta de población de 2008 [21] Por lo tanto, el resultado es de complejidad intermedia: con antirretrovirales a diferencia de los primeros modelos [2], pero sin los grupos de riesgo de [17] y sin los pares de pares de [18], con hipótesis mecanicistas de la incidencia a diferencia de [23]. Uno de los principales desafíos para nuestro modelo es reproducir el rápido crecimiento de la epidemia a principios de la década de 1990 y la reciente estabilización al nivel observado en Sudáfrica.

La sección 2 describe los parámetros de nuestro modelo. Las ecuaciones se dan en el apéndice. La sección 3 muestra cómo nuestro modelo se ajusta a los datos históricos. También muestra proyecciones para los próximos diez años en tres escenarios: continuación del programa antirretroviral actual, una estrategia moderada de "prueba y tratamiento" con el 20% de la población probada cada año, y una estrategia intensiva de "prueba y tratamiento" casi como en [14] pero con el 50% de la población analizada cada año. Los resultados sugieren que, si el alto nivel de uso de condones reportado recientemente no está muy lejos de la realidad y continúa, entonces todos los escenarios conducen a una disminución a largo plazo del VIH. Pero como se muestra en la sección 4, Una estrategia adicional de "prueba y tratamiento" puede salvar un número considerable de vidas en la próxima década, este número aumenta con la frecuencia de las pruebas. Por lo tanto, una prueba anual, como lo exige [14], puede no ser tan crítica para el éxito de las pruebas futuras.

Nuestro modelo también sugiere que la distribución de incidencia por edad ha variado considerablemente en la última década en Sudáfrica, probablemente porque el uso de condones ha aumentado mucho más rápido entre los adultos jóvenes que entre otros grupos. Esto arroja dudas sobre el método utilizado por el software EPP / Spectrum para calcular la incidencia de VIH específica por edad. EPP / Spectrum es un software utilizado por ONUSIDA para sus estimaciones.

2. El modelo

Las ecuaciones de nuestro modelo y un resumen de los valores de los parámetros se pueden encontrar en el apéndice. Nuestro programa de computadora está disponible en www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci y se ejecuta con Scilab (<http://www.scilab.org>), un software gratuito muy similar a MatLab.

2.1 Demografía

El modelo incluye personas entre las edades de 0 y 100. Las simulaciones comenzaron en 1986 (consulte la sección 2.4 a continuación para obtener una explicación de esta elección). Imaginamos una comunidad que tiene la misma estructura de edades que toda Sudáfrica. Para ello se utiliza la base de datos internacional de la Oficina del Censo de los Estados Unidos [26] (Figura 1a). Como [26] proporciona a la población en grupos de 5 años de edad, las edades se distribuyeron en cada grupo para obtener una pirámide de edad uniforme. La pirámide de edad se redimensionó para tener 20 nacimientos masculinos y 20 femeninos en 1986. Por lo tanto, la comunidad contiene aproximadamente 1400 personas.

Dado que la simulación comenzó con una persona infectada en 1986 (ver sección 2.4), esto significa que la prevalencia inicial del VIH entre adultos es de aproximadamente 1/1000. Si el tiempo de duplicación es de un año, la prevalencia del VIH puede alcanzar el uno por ciento en cuatro años. Si consideramos una comunidad más grande, digamos 100,000 personas, con solo una persona infectada inicialmente, la prevalencia tardaría diez años en alcanzar el mismo nivel. Sin embargo, la prevalencia fue muy baja en 1986 y ya relativamente alta en 1991 (ver sección 3). En otras palabras, imaginamos que la epidemia tuvo dos fases:

- un proceso de percolación muy rápido que involucró a las trabajadoras sexuales en todo el país alrededor de 1986, que condujo a una prevalencia del orden de 1/1000 en muchas comunidades,
- Una epidemia generalizada después de 1986.

Solo modelamos esta segunda fase.

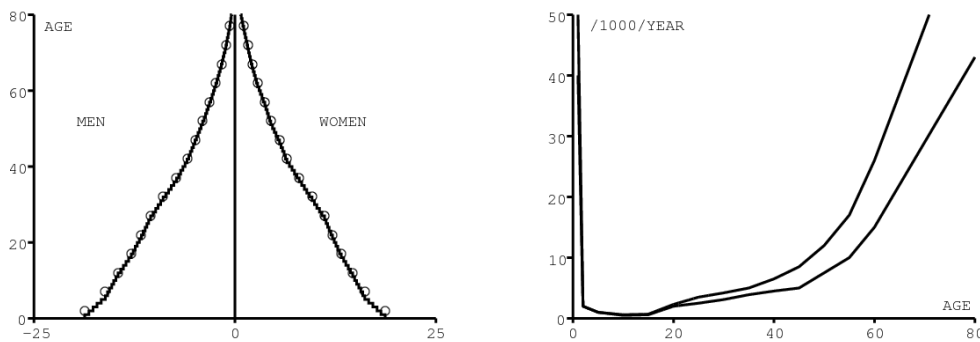


Figura 1. (a) Pirámide de edad en 1986. (b) Mortalidad masculina (curva superior) y mortalidad femenina (curva inferior) excluyendo el SIDA por edad.

Se utilizan curvas típicas [1, p. 6] para la mortalidad de personas VIH negativas mayores de 15 años. Según [25], tenemos para niños que nacieron en 1990

- mortalidad infantil (antes de un año) de 43/1000 niñas
- mortalidad antes de los 5 años de 57/1000 niñas
- mortalidad infantil de 47/1000 niños
- mortalidad antes de los 5 años de 63/1000 niños.

Entre los 5 y los 15 años, tratamos de hacer una elección razonable (Figura 1b).

Ha habido una transición demográfica en Sudáfrica en las últimas dos décadas. Como esto es difícil de modelar, simplemente tomamos el número anual de nacimientos reportados desde 1986 y extrapolados a 2020 por [26]. Más específicamente, se tiene en cuenta la reducción proporcional en el número de nacimientos, en comparación con 1986 (Figura 2a).

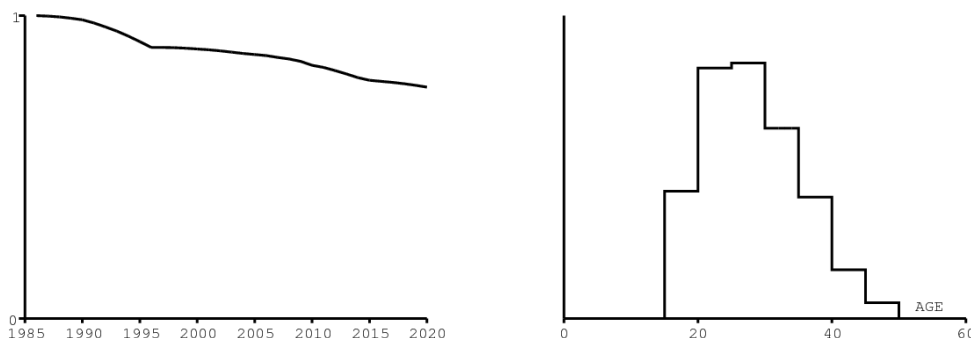


Figura 2. (a) Reducción reportada y proyectada en el número anual de nacimientos entre 1986 y 2020, en comparación con 1986. (b) Fertilidad femenina por edad estandarizada (escala vertical no mostrada).

Aunque el proceso de nacimiento no está modelado mecánicamente, la fertilidad femenina estandarizada por edad todavía es necesaria para estimar la transmisión del VIH de madre a hijo. La curva en los grupos de edad de 5 años se toma de [25] y se muestra en la Figura 2b. Por simplicidad, se supone que la fertilidad es uniforme en cada grupo de edad.

2.2 Comportamiento sexual

Suponga que la tasa de rotación de las parejas sexuales masculinas se da en función de la edad de la mujer en la Figura 3a. Por lo tanto, obtenemos un ajuste relativamente bueno al número acumulado de parejas sexuales masculinas según lo medido en un estudio de mujeres de 15 a 30 años en *Orange Farm*, un barrio marginal cerca de Johannesburgo (Figura 3b, comunicación personal de Bertran Auvvert) Sin embargo, el rápido crecimiento de la epidemia de VIH en Sudáfrica es difícil de reproducir en simulación con nuestro modelo si no tomamos en cuenta un subregistro significativo del número de parejas sexuales. Por lo tanto, se utilizará un factor correctivo, como se explica en la sección 2.5 a continuación.

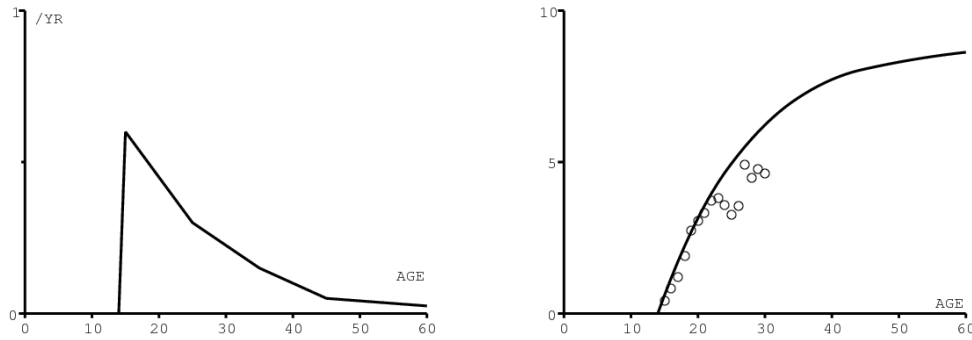


Figura 3. (a) Tasa de rotación de parejas sexuales masculinas según la edad de la mujer. (b) Número acumulado de parejas sexuales masculinas según la edad de la mujer. (a) y (b) ignoran el subregistro.

Suponga que la función que describe cómo las mujeres de edad x eligen parejas sexuales masculinas de edad y es una distribución de probabilidad triangular,

- igual a 0 para $y < x_{\min}(x)$ y $y > x_{\max}(x)$,
- con un máximo en $y = x_{\text{opt}}(x)$,
- lineal por piezas (líneas continuas en la Figura 4a y la Figura 4b).

$x_{\min}(x)$, $x_{\max}(x)$ y $x_{\text{opt}}(x)$ son funciones ajustadas a los datos de dos ciudades: Guguletu, cerca de la ciudad de Ciudad del Cabo (Figura 4a, comunicación personal de M. Kamupira y L. Myer), y Carletonville, al oeste de Johannesburgo (Figura 4b, comunicación personal de B. Williams).

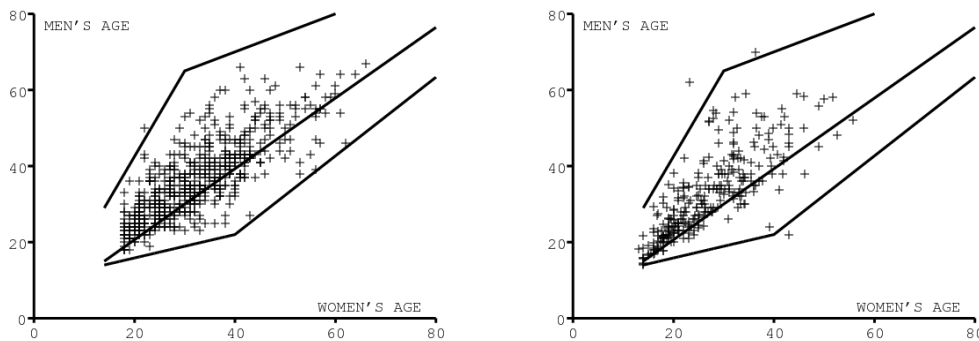


Figura 4. Elección de la pareja masculina según la edad de la mujer. Las tres líneas corresponden a la edad mínima, la edad preferida y la edad máxima. Los datos provienen de Guguletu (a) y Carletonville (b).

2.3 Uso de condones

Las encuestas nacionales de 2002, 2005 y 2008 contienen estadísticas sobre el uso del condón durante la última relación sexual [21, p. 45]. El porcentaje de uso del condón, según lo informado por las mujeres, y su intervalo de confianza se muestran en la Figura 5a y la Figura 5b para los grupos de edad 15-24 (círculos blancos), 25-49 (diamantes negros) y más de 50 años (diamantes blancos). Los datos para los grupos de edad 15-24 y 25-49 para el año 1998 son un promedio de los datos de una encuesta demográfica y de salud [6, p. 89]. Tenga en cuenta que las estadísticas sobre el uso del condón informadas por los hombres no se tienen en cuenta [21, p. 45], que son significativamente mayores en el grupo de edad 15-24.

Para nuestro modelo, se supone por simplicidad que el uso es una función de la edad de la mujer pero no de la edad del hombre. Es una función linealmente decreciente de la edad después de la primera relación sexual a los 14 años, como lo sugieren los datos [21, p. 45]. Se supone que el uso máximo de condones aumenta linealmente de 0 a 10% entre 1987 y 1995, de 10% a 80% entre 1995 y 2007, y se mantiene constante después. Se supone que el uso de condones disminuye exponencialmente con la edad. Se supone que la tasa a la que disminuye con la edad misma disminuye con el tiempo para obtener un mejor ajuste a los datos. Ver detalles en el apéndice.

El uso de condones aún podría aumentar en todos los grupos de edad. Sin embargo, se supone conservadoramente que se mantendrá en el nivel informado en 2008, que ya era alto. La Figura 5a muestra el nivel de uso del condón en el modelo a las edades de 20, 35 y 60 (que de alguna manera representa los grupos de edad de 15-24, 25-49 y más de 50) en función del tiempo. (líneas sólidas).

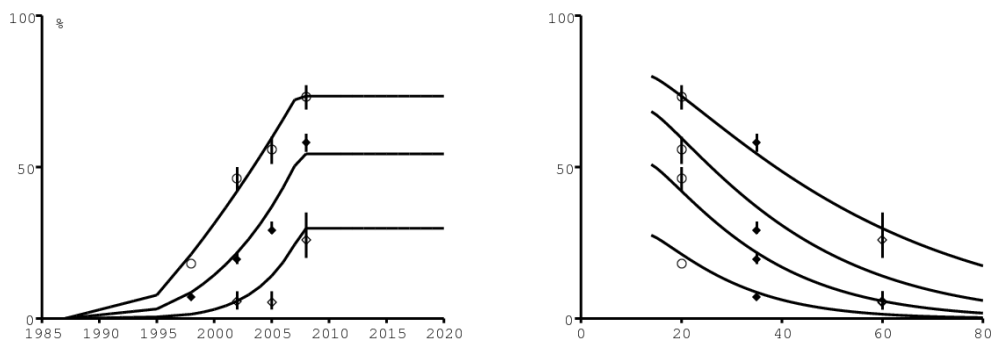


Figura 5. (a) Uso de condones en función del tiempo a las edades de 20, 35 y 60 (líneas continuas, de arriba a abajo) en el modelo y los datos para los grupos de edad de 15-24, 25-49 y 50 y más. (b) Uso de condones según la edad en 1998, 2002, 2005 y 2008 (de abajo hacia arriba). Los datos

corresponden a los mismos grupos de edad que en (a).

La Figura 5b muestra los mismos niveles de uso del condón, pero por edad para los años 1998, 2002, 2005 y 2008. En cuanto al número de parejas sexuales, probablemente exista un sesgo estadístico en el nivel informado de uso del condón, un sesgo hacia la presentación excesiva de informes. Para simplificar, solo ajustamos el sesgo por la cantidad de parejas sexuales.

2.4 VIH, prevención de la transmisión materno-infantil y antirretrovirales

Se supone que la mortalidad relacionada con el SIDA de las personas VIH positivas sin antirretrovirales depende del tiempo transcurrido desde la infección, pero no de la edad de los adultos y niños mayores de 5 años. Más exactamente, suponemos que esto corresponde a una curva de supervivencia de Weibull con un parámetro de forma igual a 2.25 como en [14]. Sin embargo, tomamos una vida media de 10 años en lugar de 11 años, porque esto se ajusta mejor en la Figura 8a. La Figura 6a muestra la curva de supervivencia que combina la mortalidad natural y la mortalidad por SIDA para una mujer infectada a los 20 años de edad. Para los niños VIH positivos menores de 5 años, hay un exceso adicional de mortalidad del 30% durante el primer año de vida. Suponemos que el exceso de mortalidad vuelve linealmente al mismo nivel que el de los adultos después de 5 años. Esta hipótesis encaja bastante bien con los datos de [13]. La figura 6a muestra la curva de supervivencia de una niña infectada al nacer.

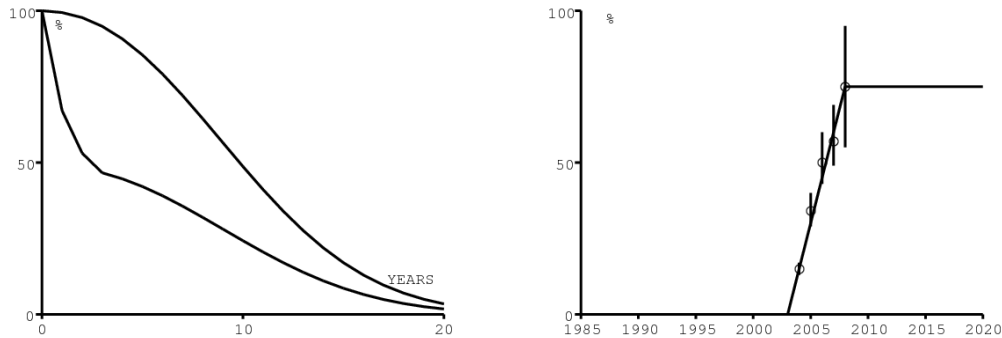


Figura 6. (a) Curva de supervivencia de una niña infectada al nacer (curva inferior) y de una mujer infectada a los 20 años (curva superior) en función del tiempo transcurrido desde la infección. (b) Acceso a la prevención de la transmisión de madre a hijo.

En Sudáfrica, la nevirapina ha estado disponible en los hospitales públicos desde 2002. Se cree que reduce la probabilidad de transmisión del VIH de madre a hijo del 40% al 5% (ver [23] para una discusión más detallada), y que el acceso a la prevención de la transmisión de madre a hijo aumentó de 0 a 75% entre 2003 y 2008, permaneciendo constante a partir de entonces (Figura 6b). Los datos y los intervalos de confianza en la Figura 6b para los años 2004-2008 provienen de [24, p. 278] y [27, p. 101].

Se supone que el acceso al programa antirretroviral actual aumentó de 0 a 100% entre 2003 y 2007 (Figura 7a a continuación, línea de puntos). Se supone que en este programa, solo el 40% de las personas con VIH terminan recibiendo antirretrovirales, independientemente de la edad y el tiempo desde la infección. Este porcentaje se eligió para ajustarse al número total de personas que reciben antirretrovirales (ver Figura 8b a continuación). Si tuviéramos datos separados para el número de hombres y mujeres que reciben antirretrovirales, el número de mujeres seguramente es mayor porque las mujeres pueden recibir antirretrovirales después de una visita al embarazo, podríamos usar diferentes porcentajes. Ningún cambio muy significativo en el porcentaje de personas con VIH que terminan recibiendo antirretrovirales debe resultar de un cambio en el umbral de CD4 de 200 a 350, ya que el recuento promedio de CD4 al comienzo del tratamiento ya está muy por debajo de 200; Solo cuando las personas con VIH comienzan a sentirse muy enfermas van al hospital, se hacen la prueba y finalmente reciben tratamiento.

Se supone como en [14] que las personas que reciben antirretrovirales son 100 veces menos infecciosas que las personas con VIH que no lo hacen, incluso si esto es un poco optimista.

Finalmente, se supone que las personas que reciben antirretrovirales tienen una mortalidad constante relacionada con el SIDA igual a la mitad de la mortalidad justo antes de comenzar el tratamiento. Por ejemplo, alguien que comienza a tomar antirretrovirales después de 10 años de infección ve que su exceso de mortalidad debido al SIDA cae del 13.6% por año al 6.8% por año, sobreviviendo así en promedio 15 años. Alguien que comienza a tomar antirretrovirales después de 15 años de infección ve que el exceso de mortalidad por SIDA disminuye del 22% por año al 11% por año, sobreviviendo así en promedio 9 años. Es difícil traducir estas hipótesis en términos de número de CD4 dada la variabilidad de este número entre las personas VIH negativas [14, suplemento, Figura 1]. Se supone como en [14] que el 1,5% de las personas interrumpen el tratamiento cada año.

Suponemos que la primera persona infectada llegó a nuestro modelo en 1986. Una gran encuesta realizada en 1986 mostró que casi no había VIH en Sudáfrica en ese momento [12]. Se asume algo arbitrariamente que la primera persona infectada es una mujer de 16 años. Sin embargo, tenga en cuenta que comenzar con una mujer mayor y, por lo tanto, con una tasa de rotación de la pareja sexual masculina más baja, cambia la curva epidémica en unos pocos años. Por supuesto, el primer caso también podría ser un hombre.

2.5 Probabilidades de transmisión, subregistro de parejas sexuales y el método de ajuste

Hay dos características de la epidemia en Sudáfrica que un modelo debe reproducir: un crecimiento muy rápido al comienzo y una estabilización con un alto nivel de prevalencia en el lapso de diez años. En el modelo sin estructura de edad de [14], esto se obtuvo con una alta reproducibilidad inicial y suponiendo que la incidencia disminuye exponencialmente con la prevalencia debido a los cambios de comportamiento. Esto también significa que la incidencia tiende a aumentar cuando la prevalencia disminuye debido a las intervenciones. El modelo produjo una curva logística, por lo que fue suficiente para ajustar dos o tres parámetros para ajustarlo con los datos del VIH. [3] utilizó el mismo método.

En nuestro modelo más mecanicista, las simulaciones sugirieron que era difícil reproducir el rápido crecimiento del inicio de la epidemia con una tasa de rotación de parejas sexuales como en la Figura 3a. La fuerza de infección implica el producto de esta tasa con una probabilidad de transmisión por pareja (en general diferente de hombre a mujer y de mujer a hombre).

Incluso al elegir valores altos de la probabilidad de transmisión por pareja (85% de hombre a mujer y 50% de mujer a hombre), se debe suponer que el verdadero número acumulado de parejas sexuales masculinas era el doble de lo reportado en la Figura 3b. Esto lleva a un número acumulado de parejas sexuales masculinas que tiende hacia 16 en lugar de 8 durante toda la vida. Por lo tanto, obtenemos un buen ajuste con la prevalencia por edad del VIH en 2002, 2005 y 2008 [21].

3. Simulaciones

Probamos tres escenarios desde 2010:

- el primero con el programa antirretroviral actual (esperar a que las personas con VIH vayan al hospital para hacerse la prueba) que continúa sin cambios,
- el segundo con una estrategia de "prueba y tratamiento" donde se evalúa al 20% de la población cada año,

- el tercero con una estrategia de "prueba y trato" donde se prueba al 50% de la población cada año.

La estrategia original de "prueba y tratamiento" propuso una tasa de prueba igual a 1 por año en el modelo de tiempo continuo de [14]. Esto correspondería en nuestro modelo (con un intervalo de tiempo de un año) a una cobertura anual igual al 63% ($1 - e^{-1} \approx 63\%$). Para la implementación de la estrategia de "prueba y tratamiento", asumimos una adopción que aumenta linealmente de 0 a 100% entre 2010 y 2012 (Figura 7a, línea continua).

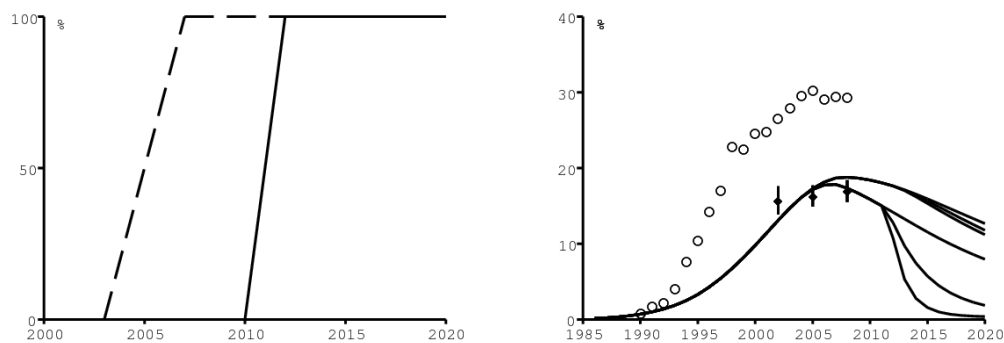


Figura 7. (a) Acceso al programa antirretroviral actual (línea punteada) y a la estrategia de "prueba y tratamiento" (línea continua). (b) Prevalencia del VIH en clínicas prenatales (círculos) y en la población de 15 a 49 años (tres líneas continuas desde la parte superior para el modelo, datos de [21]). Las tres líneas continuas muestran la prevalencia de personas que viven con el VIH sin antirretrovirales en la población de 15 a 49 años.

Centrémonos primero en las estadísticas agregadas. La Figura 7b muestra (de arriba a abajo) la prevalencia del VIH en clínicas prenatales, la prevalencia del VIH en la población de 15 a 49 años y la prevalencia de personas VIH positivas sin antirretrovirales en la población de 15 a 49 años. Los datos de las clínicas prenatales (círculos blancos) para los años 1990-2008 provienen de [10, p. 7]. Los puntos negros para la población de 15 a 49 años provienen de [21, p. 31]. Las líneas continuas en la parte superior de la Figura 7b (los tres escenarios son difíciles de distinguir) se toman de nuestro modelo y muestran la prevalencia en la población de 15 a 49 años.

Las dos estrategias de "prueba y tratamiento" tienen poco efecto sobre la prevalencia general del VIH, ya que la disminución en el número de nuevas infecciones se compensa con la disminución de la mortalidad por SIDA. Las tres líneas continuas inferiores en la Figura 7b representan la población VIH positiva sin antirretrovirales. La curva más baja corresponde a la estrategia con la frecuencia más alta de pruebas. A diferencia de [14, Figura 4B], la prevalencia del VIH disminuye (y convergería asintóticamente a cero) incluso en el escenario de referencia sin una estrategia de "prueba y tratamiento". Por supuesto, esto no significa que no haya necesidad de una nueva intervención.

La Figura 8a muestra la mortalidad, el número total de muertes dividido por la población total. Los diamantes blancos corresponden a las muertes registradas [22], los círculos blancos a las muertes estimadas por [1], y los diamantes negros a las muertes estimadas por [26]. El número más reciente de muertes registradas (diamante blanco, año 2007) probablemente se revisará el próximo año porque hay un retraso en el procesamiento de los registros de defunciones. Nuestro modelo no tiene en cuenta la disminución continua de la mortalidad no relacionada con el SIDA, que fue responsable de la pequeña disminución de la mortalidad a principios de la década de 1990 según [26] (esta disminución fue más evidente durante la década de 1980, datos no mostrados). Obviamente, la estrategia de "prueba y tratamiento" con la frecuencia más alta de pruebas reduce la mortalidad más.

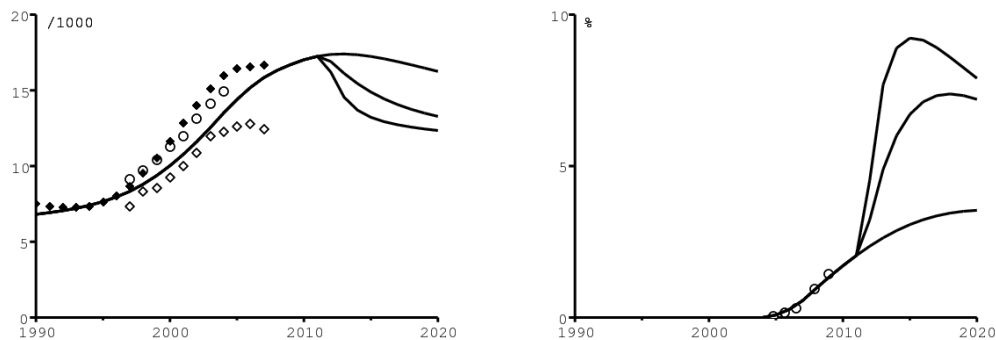


Figura 8. (a) Mortalidad. (b) Proporción de la población total que recibe antirretrovirales.

La Figura 8b muestra cómo el modelo se ajusta a los datos para la proporción de la población total que recibe antirretrovirales. Como se informó [11, p. 16], hubo 19,500 personas que recibieron antirretrovirales del sector de la salud pública en octubre de 2004, 78,000 en julio de 2005 y 140,000 en marzo de 2006. Según [27, p. 56], el número de personas que recibieron antirretrovirales llegó a 458,951 en diciembre de 2007 y 700,500 en diciembre de 2008. Las proporciones correspondientes de la población total se obtuvieron dividiendo estos números por la población total de Sudáfrica estimada en [26]. El número de personas que toman antirretrovirales ya comenzaría a disminuir después de 2015 en la estrategia más intensiva de "prueba y tratamiento".

La Figura 9a muestra la incidencia del VIH entre adultos (edad ≥ 15) según los tres escenarios. El cambio repentino en la pendiente de la curva en 2008 se debe al crecimiento en el uso del condón antes de 2008 y a nuestra suposición de que el uso del condón se mantiene constante después de 2008 (Figura 5). El círculo (resp. Punto negro) en la Figura 9a representa la estimación de 2008 de ONUSIDA (resp. De ASSA, la Sociedad de Actuarios de Sudáfrica) para la incidencia en adultos [10, p. 35]. Según nuestro modelo, la incidencia con el programa antirretroviral actual aún estaría por encima de 0.5% por año en 2020.

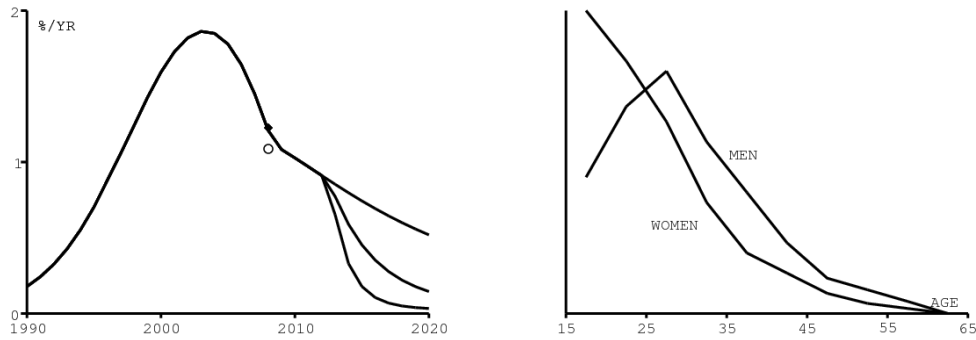


Figura 9. (a) Incidencia del VIH en adultos (edad ≥ 15) en el modelo, y estimaciones de 2008 de ONUSIDA (círculo) y ASSA (punto negro) [10, p. 35] (b) Hipótesis sobre la distribución estandarizada por edad de la incidencia del VIH según el software Spectrum [23, p. 16] para epidemias generalizadas (escala vertical no indicada).

Después de estas estadísticas agregadas, veamos las estructuradas por edad. Primero, recordemos que Spectrum, el software utilizado por ONUSIDA para sus estimaciones, supone que la distribución estandarizada por edad de la incidencia del VIH en hombres y mujeres es constante en el tiempo (Figura 9b); la variación temporal de la incidencia total está dada allí por otro software, EPP [23, p. dieciséis].

En contraste, la Figura 10 muestra cómo la distribución por edad de la incidencia del VIH cambia con el tiempo en nuestro modelo. Hay un cambio bastante significativo. Ya sea para los hombres (Figura 10a) o para las mujeres (Figura 10b), la edad a la que la incidencia es mayor cambia hacia edades cada vez mayores entre 1990 y 2010. Esto se debe al uso cada vez mayor de condones. Este crecimiento fue más rápido en adultos jóvenes que en personas mayores, según la Figura 5.

Tenga en cuenta que la distribución para los hombres utilizados en Spectrum (Figura 9b) es cercana a la obtenida para el año 2000, alcanzándose la incidencia máxima entre 25 y 30 años. Pero nuestra simulación sugiere que el pico se alcanzó alrededor de 35 en 2010 (Figura 10a). De manera similar, la distribución utilizada por Spectrum para las mujeres (Figura 9b) es cercana a la obtenida para el año 1990, con una incidencia que disminuye con la edad. Pero tenemos distribuciones bastante diferentes para los años 2000 y 2010.

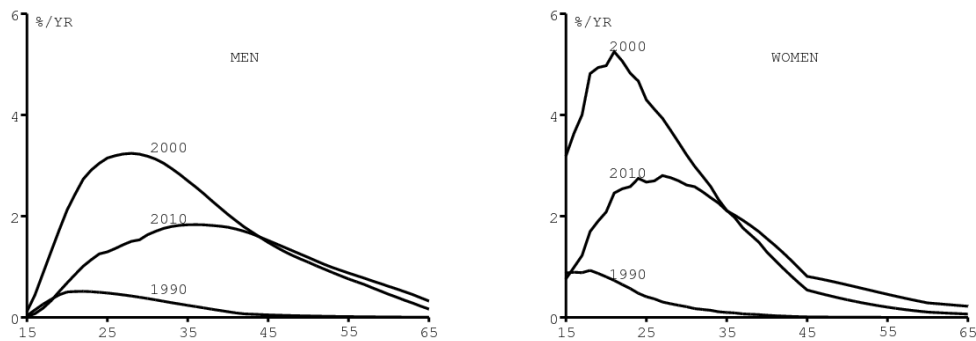


Figura 10. (a) Distribución por edad de la incidencia del VIH entre los hombres en 1990, 2000 y 2010. (b) Lo mismo entre las mujeres.

La Figura 11 muestra la pirámide de edad producida por el modelo. Comparamos la pirámide cada 5 años con la dada por [26] (círculos blancos), para verificar. Es importante tener una estructura de edad correcta para poder ajustar tanto los datos agregados como los desagregados por edad.

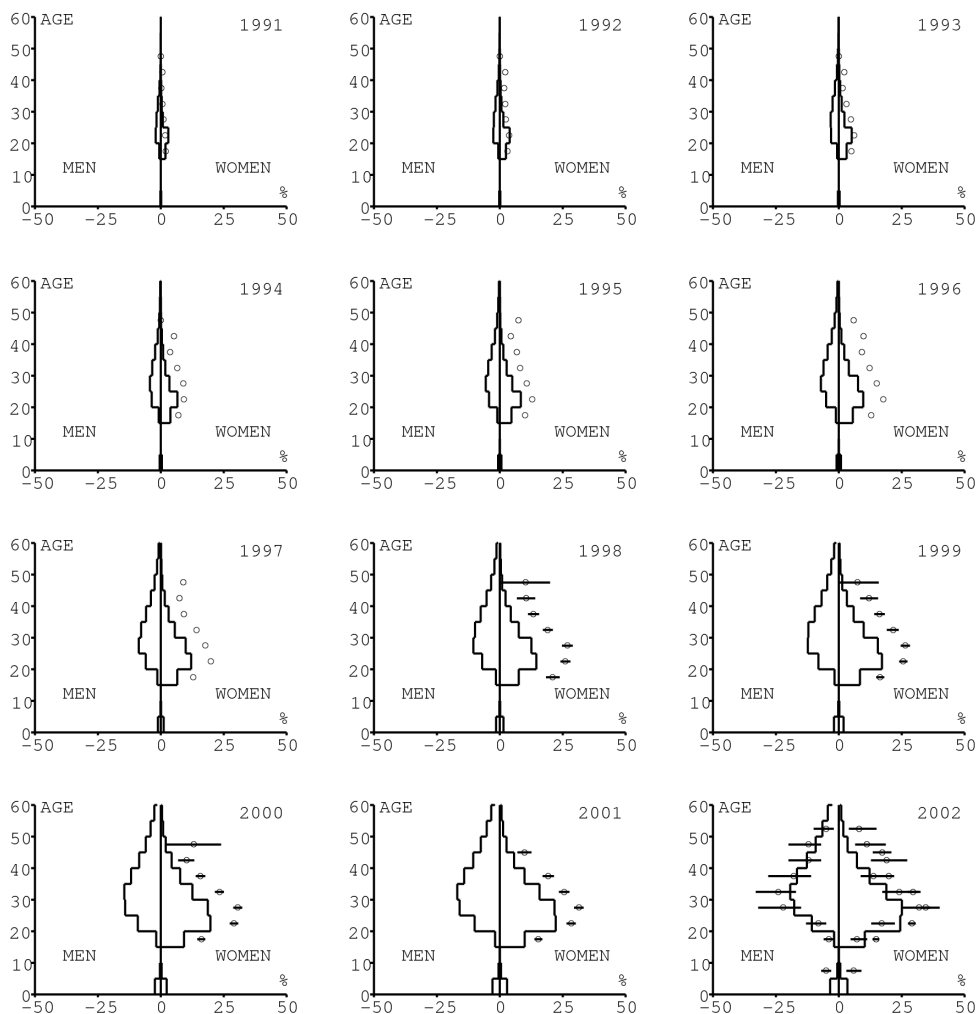




Figura 11. Pirámide de edad en 1990, 1995, 2000 y 2005.

La Figura 12 muestra cómo el modelo se ajusta a los datos específicos de edad sobre la prevalencia del VIH por grupos de edad de 5 años durante el período 1991-2008. Recuerde con la Figura 7a que nuestros tres escenarios no comienzan a diferir hasta después de 2010. Hay dos conjuntos de datos. La primera serie representa la prevalencia del VIH entre las mujeres en las clínicas prenatales: se administra sin un intervalo de confianza para los años 1991-1997 en [8, p. 8] y con intervalos de confianza para los años 1998-2000 en [5], para los años 2001-2002 en [7, p. 9], para los años 2003-2005 en [9, p. 13] y para los años 2006-2008 en [10, p. 8].

El segundo conjunto de datos proviene de las tres encuestas nacionales realizadas en 2002 [19], 2005 [20] y 2008 [21]. Cubren no solo a mujeres, sino también a hombres y niños. Los intervalos de confianza están representados por barras horizontales en la Figura 12. Los datos son para grupos de edad de 5 años, excepto para niños en 2002 y 2008 que se agrupan en el grupo de edad de 2 a 14 años. Los puntos en la Figura 12 se establecen en la edad media de los grupos de edad. Los datos de las clínicas prenatales sobreestiman la prevalencia entre las mujeres del mismo grupo de edad, como se puede ver en los años 2002, 2005 y 2008. Ajustamos los parámetros de nuestro modelo a los datos de la población. Los datos de las clínicas prenatales son, por lo tanto, límites superiores para la prevalencia simulada. El ajuste a los datos en la Figura 12 no es perfecto. La prevalencia del VIH está claramente subestimada para las mujeres mayores en 2002 y sobreestimada para las mujeres jóvenes en 2005. El ajuste con los datos de 2008 es bastante bueno.



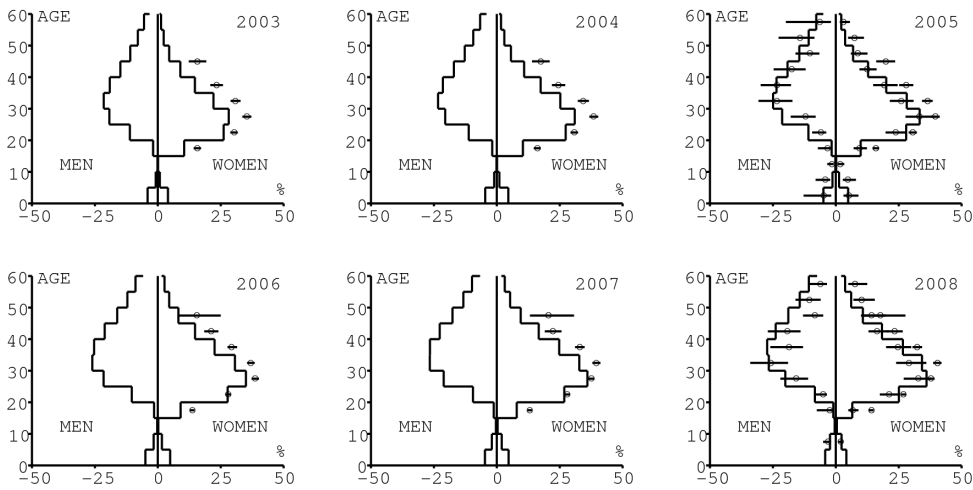


Figura 12. Prevalencia del VIH entre hombres y mujeres por edad (eje vertical) entre 1991 y 2008. Los datos provienen de clínicas prenatales (1991-2008) y encuestas de población (2002, 2005 y 2008).

La Figura 13 muestra cómo el modelo se ajusta a los datos de mortalidad específicos por edad para los grupos de edad de 5 años. De nuevo hay dos conjuntos de datos:

- una serie de muertes registradas para los años 1997-2007 [22, p. 45-48],
- una serie de muertes corregidas solo para los años 1997-2004 [1, p. 169].

Las mortalidades correspondientes a estos datos se calcularon dividiendo el número de muertes en los grupos de edad de 5 años de un año determinado por la población en este grupo de edad de acuerdo con [26]. Intentamos ajustar el modelo con la mortalidad corregida. Hay una diferencia significativa con la mortalidad resultante de las muertes registradas, en particular para los niños menores de 5 años.

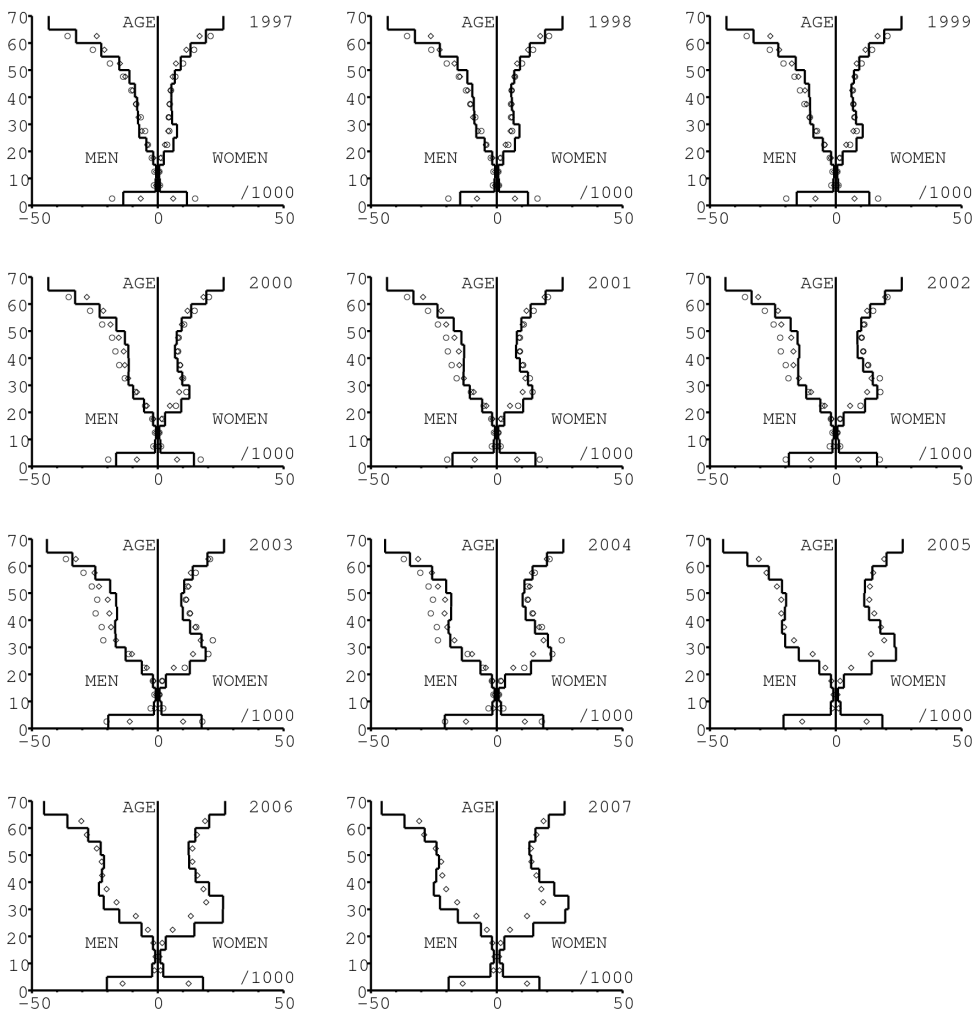


Figura 13. Mortalidad masculina y femenina en función de la edad (eje vertical) de 1997 a 2007. Los datos corresponden a muertes registradas (1997-2007) y muertes corregidas (1997-2004).

4. Discusión

Extienda la diferencia entre las curvas en la Figura 9a para la incidencia del VIH en toda la población adulta en Sudáfrica (aproximadamente 35 millones de personas). La estrategia de "probar y tratar" con el 20% de la población examinada cada año evitaría 850,000 nuevas infecciones en comparación con el programa antirretroviral actual durante el período 2010-2020. La estrategia con el 50% de la población analizada cada año evitaría 1,4 millones de nuevas infecciones.

Ahora compare las curvas en la Figura 8a para la mortalidad. La población total de Sudáfrica es de alrededor de 48 millones. La estrategia de "prueba y tratamiento" con el 20% de la población examinada cada año evitaría 1,0 millones de muertes en comparación con el programa antirretroviral actual durante el período 2010-2020. La estrategia con el 50% de la población probada cada año evitaría 1.5 millones de muertes

Finalmente, compare las curvas en la Figura 8b para la prevalencia de antirretrovirales, volviendo a poner esto en la escala de la población total de Sudáfrica. Se supone que los antirretrovirales de primera línea (y posiblemente la segunda línea) y el seguimiento médico cuestan alrededor de US \$ 1,000 por año (ver [14] para una discusión más detallada).

La estrategia de "probar y tratar" con el 20% de la población examinada cada año representaría alrededor de 14 millones de personas × años de antirretrovirales más que el programa antirretroviral actual durante el período 2010-2020. Costaría \$ 14 mil millones adicionales. El costo adicional por vida salvada sería de aproximadamente \$ 14,000. Con el 50% de la población analizada, las cifras serían de 22 millones de personas × años, \$ 22 mil millones y \$ 15,000.

Estas conclusiones se parecen a las de [14]. Sin embargo, nuestro modelo sugiere que la frecuencia anual de pruebas requeridas por [14] para la eliminación a largo plazo del VIH probablemente no sea tan crítica. El objetivo de una estrategia de "prueba y tratamiento" sería más detectar un máximo de personas VIH positivas entre los 5 millones que viven actualmente en Sudáfrica y evitar su muerte previsible en los próximos años. Desde un punto de vista más práctico, dicha estrategia plantea muchos problemas. Pero nuestros resultados sugieren que sería interesante comenzar las pruebas con solo el 20% de una comunidad probada cada año. Probar una cuarta parte de todos los adultos cada año ya era un objetivo del plan estratégico nacional para 2007-2011 en Sudáfrica (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

La segunda lección de nuestro modelo es que la distribución por edad de la incidencia del VIH probablemente ha variado ampliamente en Sudáfrica. Esto arroja dudas sobre una hipótesis utilizada en la versión actual del software EPP / Spectrum utilizado por ONUSIDA para sus estimaciones de estadísticas de VIH en todo el mundo. Específicamente, Spectrum asume que la distribución por edad de la incidencia del VIH no varía durante la epidemia. En el software Spectrum, la dependencia de la incidencia en el tiempo y la edad no se calcula con una hipótesis mecanicista, a diferencia de nuestro modelo (ver ecuaciones (1) - (2) en el apéndice). En cambio, Spectrum usa la incidencia en adultos producida por el software EPP; esta incidencia depende del tiempo pero no de la edad; Se obtiene ajustando los datos de prevalencia agregados. Spectrum entonces supone que la distribución de la incidencia por edad es como en la Figura 9b si no hay una encuesta demográfica y de salud que indique la prevalencia del VIH en el país. Si hay una o dos encuestas, entonces la distribución por edad de la incidencia durante un año se calcula a partir de estas encuestas [15]. Pero se supone que la distribución de edad así obtenida se mantuvo constante desde el comienzo de la epidemia [23, p. 15-17]. Spectrum puede así distribuir la incidencia en adultos administrada por EPP entre los diferentes grupos de edad. La Figura 10 sugiere que la distribución de incidencia por edad puede variar considerablemente durante una epidemia. En resumen, nuestro modelo sugiere cambiar la forma en que Spectrum calcula la distribución de incidencia por edades a lo largo del tiempo. Un enfoque mecanicista como en nuestro modelo podría ser una alternativa.

Apéndice: ecuaciones modelo

El índice k denota mujeres ($k=f$) u hombres ($k=m$).

- $S_k(t, x)$ es la población sana de sexo k en la clase de edad $x \geq 1$ en el tiempo t ($t \geq t_0$) La clase de edad x en realidad corresponde a personas cuya edad exacta está entre $x-1$ y x .
- $I_k(t, x, y)$ es la población de sexo k en la clase de edad x en el tiempo t que ha sido VIH positiva durante y años y sin antirretrovirales ($1 \leq y \leq x$).
- $A_k(t, x, y)$ es la población de sexo k VIH positivo en la clase de edad x en el momento t que recibe antirretrovirales y que ha pasado y años ($1 \leq y < x$) con la infección pero sin tratamiento. En otras palabras, el contador $de Y$ aumenta con el tiempo cuando la persona infectada no recibe tratamiento. Permanece constante durante el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento, entonces la parte trasera persona en el compartimiento I y el medidor *está* creciendo de nuevo con el tiempo.

Por conveniencia, definimos

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

$$y N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x).$$

La Tabla 1 define los diferentes parámetros y sus valores. Más específicamente, el exceso de mortalidad debido al SIDA es

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

con $\rho_0 = 0,4$ y

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

Por otro lado,

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

Suponemos que el parámetro $c_0(t)$ aumenta linealmente de 0 a 10% entre 1987 y 1995, luego de 10% a 80% entre 1995 y 2007, y se mantiene constante a partir de entonces. El parámetro $c_1(t)$ es igual a 0.03 hasta 1998, disminuye linealmente a 0.01 en 2008 y se mantiene constante a partir de entonces. Es difícil evitar tales suposiciones laboriosas dada la forma deseada de la curva de supervivencia para niños VIH positivos (Figura 6a) y los datos sobre el uso de condones (Figura 5a, b).

Tabla 1. Anotaciones y valores de parámetros.

| k | género (femenino o masculino) | f o m | |
|---------------|--|------------------------|--------------|
| t_0 | año de introducción del VIH | 1986 | [12] |
| t | hora | $t \geq t_0$ | |
| ω | edad máxima considerada | 100 años | |
| X | edad | $1 \leq x \leq \omega$ | |
| y | tiempo desde la infección sin antirretrovirales | $1 \leq y \leq x$ | |
| x_0 | edad de la primera mujer infectada | 16 años | opcion |
| $b(t_0)$ | nacimientos anuales masculinos (y femeninos) en el momento t_0 | 20 | ajustamiento |
| p_f | probabilidad de transmisión del VIH (hombre a mujer) | 85% | ajustamiento |
| p_m | probabilidad de transmisión del VIH (mujer a hombre) | 50% | ajustamiento |
| q_0 | probabilidad de transmisión de madre a hijo | 40% | [23] |
| q_1 | probabilidad de transmisión de madre a hijo con prevención | 5% | [23] |
| ε | infectividad relativa de personas con antirretrovirales | 1% | [14] |

| | | | |
|---------------|--|---------------|--------------|
| ϕ | detener los antirretrovirales | 1.5% | [14] |
| τ | proporción anual probada para VIH | 0, 20, 50% | |
| $N_k(t_0, x)$ | pirámide de edad en el momento t_0 | figura 1a | [26] |
| $\mu_k(x)$ | mortalidad si es VIH negativo | figura 1b | [1] |
| $b(t)/b(t_0)$ | evolución de nacimientos | figura 2a | [26] |
| $\beta(x)$ | fertilidad femenina normalizada | figura 2b | [25] |
| u | subregistro de parejas sexuales masculinas | 0,5 | ajustamiento |
| $u r(x)$ | tasa de rotación de la pareja sexual masculina | figura 3 | B. Auvert |
| $s(x, y)$ | elección de pareja sexual masculina | Figura 4 | datos |
| $c(t, x)$ | uso del condón | Figura 5 | [6, 21] |
| $\rho(x, y)$ | exceso de mortalidad por SIDA | figura 6a | [13] |
| $\rho_1(y)$ | exceso de mortalidad por SIDA en adultos | figura 6a | [14] |
| $\sigma(y)$ | mortalidad antirretroviral | $\rho_1(y)/2$ | |
| $h_1(t)$ | acceso a la prevención de la transmisión de madre a hijo | figura 6b | [27] |
| $h_2(t)$ | acceso al programa antirretroviral actual | figura 7a | |
| $h_3(t)$ | acceso a "probar y tratar" | figura 7a | |
| ψ | proporción de antirretrovirales iniciales actualmente | 40% | ajustamiento |

Mantenga las anotaciones de [14] y establezca $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$. Se supone que la fuerza de la infección es

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$ y $\lambda_m(t, x)$ están entre 0 y 1. Cuando la prevalencia del VIH y los antirretrovirales es baja,

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

En lo que concierne $\lambda_f(t, x)$,

- una mujer de edad x tiene una tasa de rotación de sus parejas sexuales masculinas igual a $r(x)$,
- con una probabilidad $s(x, z)$, la edad del compañero masculino es z
- con una probabilidad $J_m(t, z)/N_m(t, z)$, este compañero masculino es infeccioso.

En lo que concierne $\lambda_m(t, x)$,

- las mujeres de edad z eligen hombres de edad x con una probabilidad $s(z, x)$
- un hombre de edad x tiene una participación $1/N_m(t, x)$ de "demanda sexual" para hombres de edad x .

Este modelo está completamente guiado por las elecciones hechas por las mujeres. Esto evita el problema de equilibrar las preferencias masculinas y femeninas. En cierto modo, parece modelos demográficos clásicos donde el número de nacimientos depende del número de mujeres pero no del número de hombres, o los modelos de enfermedades transmitidas por vectores donde los mosquitos pican a los humanos a un cierto ritmo [2]

La probabilidad de que un recién nacido sea VIH positivo es

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

lo que implica que las mujeres que toman antirretrovirales durante algunos años no transmiten el VIH a sus hijos.

Se supone que la tasa de inicio de antirretrovirales es

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

Tenga en cuenta que con el programa antirretroviral actual ($h_2 = 1$ y $h_3 = 0$), Las personas VIH positivas están sujetas a dos riesgos en paralelo: el riesgo de morir a la velocidad $\rho(x, y)$ y el riesgo (o más bien la posibilidad) de iniciar antirretrovirales a la velocidad $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$. Entonces, una fracción ψ termina iniciando los antirretrovirales.

Definir la condición inicial en el momento t_0 . $N_k(t_0, x)$ se da para todos $1 \leq x \leq \omega$.

- Para todos $1 \leq x \leq \omega$, $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$ y $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$.
- Para todos $1 \leq y \leq x \leq \omega$, $I_k(t_0, x, y) = 0$ y $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$.
- $A_k(t_0, x, y) = 0$ para todos $1 \leq y < x \leq \omega$.

Con $t \geq t_0$ y $1 \leq x \leq \omega - 1$, la población sana viene dada por

$$S_k(t + 1, 1) = b(t) (1 - \pi(t)),$$

$$S_k(t + 1, x + 1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x)) S_k(t, x).$$

La población infectada sin tratamiento se administra por $t \geq t_0$ y $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ por

$$I_k(t + 1, 1, 1) = b(t) \pi(t),$$

$$I_k(t + 1, x + 1, 1) = (1 - \mu_k(x)) \lambda_k(t, x) S_k(t, x),$$

$$I_k(t + 1, x + 1, y + 1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y)) I_k(t, x, y)$$

$$+ \phi (1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y).$$

La población bajo tratamiento está dada para $t \geq t_0$ y $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ por

$$A_k(t+1, x+1, y) = (1-\phi)(1-\mu_k(x))(1-\sigma(y)) A_k(t, x, y) \\ + (1-\mu_k(x))(1-\rho(x, y)) \theta(t, x, y) I_k(t, x, y),$$

y $A_k(t, 1, 1) = 0$ para todo t .

Gracias

Partes de este artículo se presentaron en la reunión de trabajo de la OMS *Modelando el Impacto del TAR en la TB y el VIH* (Ginebra, 4-6 de noviembre de 2009) y en la reunión de ONUSIDA " *Desarrollando modelos para estimaciones del VIH* " (Londres, 19-20 de enero de 2010, <http://www.epidem.org>). Un agradecimiento especial a Brian Williams por sus sugerencias y a Mercy Kamupira por compartir datos.

Referencias bibliográficas

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Ouifki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J. Math. Biol.* 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Popul. Stud. (Camb.)* 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. *Am. J. Epidemiol.* 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS* 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. *PLoS Med.* 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. *South African J. Sci.* 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demogr. Res.* 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. *Demogr. Res.* 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), 1032–1040.