

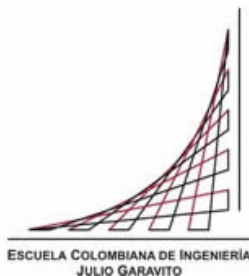
Modelos de optimización del programa de intercambio de riñones con múltiples etapas

Ing. Edna Rocío Pérez Malaver
Director William Javier Guerrero Rueda
Co-director Hernán Camilo Rocha Niño
Co-director Victoria Eugenia Ospina Becerra

Universidad: Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garvito

Maestría en Ingeniería Industrial

26 de julio de 2018



Agradecimientos

Agradezco a mi alma máter Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, por las enseñanzas recibidas a lo largo de mi formación profesional y de posgrado, por su especial disposición para apoyar esta investigación financieramente y permitirme participar en diferentes eventos científicos nacionales e internacionales. También agradezco a mis directores de tesis los PhD. William Guerrero y Camilo Rocha, quienes me aportaron durante el proceso apoyo y herramientas para desarrollar esta investigación. Al nefrólogo que me permitió llevar a cabo la entrevista para conocer acerca de aspectos médicos, y que por petición suya no puedo mencionar con nombre propio.

De igual manera quiero agradecer a mis colegas y amigos los Ing. Cristian Ramírez y Nicolás Giedelman por su apoyo y aportes durante esta formación de posgrado, y finalmente al futuro ingeniero de sistemas Oscar Andrés Bedyoya quién me ayudó con la programación de los algoritmos y el desarrollo de la página web.

Dedicación Especial: A mi madre que ha creído en mi y me ha brindado su constante apoyo en mi formación profesional y personal, mi esposo Camilo Rodríguez quién ha sido gran fuente de conocimiento para este proyecto y me ha brindado su amor y apoyo incondicional y finalmente a mi hija María Antonia por motivarme y retarme a culminar este proyecto mientras planeaba su nacimiento y me formaba como madre, sin esta importante motivación nada hubiese sido posible.

Índice general

Lista de figuras	7
Lista de tablas	9
1 INTRODUCCIÓN	11
1.1 Revisión de la literatura	14
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo General	23
2.2 Objetivos Específicos	23
3 ANÁLISIS LOGÍSTICO DEL KEP	25
3.1 Leyes, requerimientos, actores y recursos	25
3.2 Análisis	34
4 MODELOS MATEMÁTICOS PROPUESTOS	35
4.1 Modelo 1: Realización de cirugías simultáneamente	36
4.2 Modelo 2: Realización de cirugías en diferentes etapas	39
4.3 Ejemplo numérico del KEP	42
5 MÉTODOS DE SOLUCIÓN APROXIMADOS	47
5.1 Algoritmo 1	48
5.2 Algoritmo 2	49
6 GENERACIÓN DE INSTANCIAS DE PRUEBA	55
6.1 Teorema	56
7 EXPERIMENTOS COMPUTACIONALES	63
7.1 Método exacto	63

7.2	Algoritmos de aproximación	66
8	CONCLUSIONES E INVESTIGACIÓN FUTURA	79
8.1	Investigación futura	80

Lista de Figuras

1.1	Artículos publicados por período en cada base de datos consultada.	15
1.2	Artículos publicados por continente en cada base de datos consultada	16
1.3	Artículos publicados por área de conocimiento en cada base de datos consultada	17
3.1	Coordinación regionales de donación y trasplantes de Colombia (Tomado de [11])	31
4.1	Grafo de compatibilidad para ejemplo 10 parejas	43
4.2	Matriz de compatibilidad para el ejemplo de 10 parejas. Las casillas marcadas con 1 identifican que el donante de la pareja u es compatible con el paciente de la pareja v	44
4.3	Resultados óptimos obtenidos permitiendo cirugías simultáneas y cirugías en diferentes etapas para grupo de 10 parejas con 2 escenarios de fallo en 3 arcos posibles	45
6.1	Página Programa Voluntario de Riñones, información distribución sanguínea	60
6.2	Página Programa Voluntario de Riñones, información probabilidad y cantidad de escenarios de falla	61
6.3	Página Programa Voluntario de Riñones, información número de parejas a incluir en la matriz	61
6.4	Página Programa Voluntario de Riñones, información porcentaje de arcos que desea hacer fallar	62
7.1	Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Un escenario de falla)	66

7.2	Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Dos escenarios de falla)	67
7.3	Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Tres escenarios de falla)	68
7.4	Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Cuatro escenarios de falla)	69
7.5	Número de intercambios promedio por número de parejas y escenarios de fallo (Modelo 1)	70
7.6	Número de intercambios promedio por número de parejas y escenarios de fallo (Modelo 2)	71
7.7	Número de intercambios promedio instancias entre 100 y 350 parejas	73
7.8	Número de intercambios promedio (Un escenario de falla) . . .	75
7.9	Número de intercambios promedio (Dos escenarios de falla) . .	76
7.10	Número de intercambios promedio (Tres escenarios de falla) .	77
7.11	Número de intercambios promedio (Cuatro escenarios de falla)	78

Lista de Tablas

4.1	Probabilidad de suceso de cada escenario de fallo en cada arco	44
6.1	Distribución por grupo Sanguíneo y Rh de pacientes trasplantados de riñón. Colombia 2013 [13]	55
6.2	Compatibilidad entre grupos sanguíneos y rh	56
6.3	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre O+	57
6.4	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre A+	58
6.5	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre B+	58
6.6	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre O-	58
6.7	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre A-	58
6.8	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre B-	59
6.9	Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre AB-	59
7.1	Tiempos computacionales (segundos) en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 1)	64
7.2	Tiempos computacionales (segundos) en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 2)	65
7.3	Análisis de varianzas intercambios promedio Modelo 1	65
7.4	Análisis de varianzas intercambios promedio Modelo 2	65
7.5	Análisis de varianzas tiempos computacionales Modelo 1	66
7.6	Análisis de varianzas tiempos computacionales Modelo 2	67

7.7	Número de intercambios promedio en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 1)	69
7.8	Número de intercambios promedio en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 2)	70
7.9	Tiempo computacional promedio (segundos) (Un escenario de falla)	71
7.10	Tiempo computacional promedio (segundos) (Dos escenarios de falla)	72
7.11	Tiempo computacional promedio (segundos) (Tres escenarios de falla)	72
7.12	Tiempo computacional promedio (segundos) (Cuatro escenarios de falla)	72
7.13	Tiempos computacionales (segundos) método exacto vs. Algoritmos instancias entre 100 y 350 parejas	73
7.14	Número de intercambios promedio método exacto vs. Algoritmos instancias entre 100 y 350 parejas	73
7.15	Número de intercambios promedio (Un escenario de falla) . . .	74
7.16	Número de intercambios promedio (Dos escenarios de falla) . .	74
7.17	Número de intercambios promedio (Tres escenarios de falla) .	74
7.18	Número de intercambios promedio (Cuatro escenarios de falla)	75

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

Los riñones son el órgano del cuerpo humano encargado de la filtración de toxinas en la sangre que resultan de procesos metabólicos y su expulsión por medio de la orina. Un riñón sano también regula el balance de fluidos, la presión sanguínea, la reabsorción de agua, glucosa y aminoácidos, y produce hormonas y enzimas necesarias para el buen funcionamiento del cuerpo [33].

Las enfermedades del riñón son muy diversas. Entre ellas se encuentra la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la cual el riñón falla incrementalmente. Para la ERC no hay cura y los tratamientos actuales consisten, básicamente, en retardar su progresión. La ERC se clasifica en cinco estadios (i.e., etapas o estados) de acuerdo con el grado de la falla renal: mientras que en los estadios 1 a 4 el objetivo es preservar la función renal, en el estadio 5 la diálisis y el trasplante de órganos son las únicas alternativas para sobrellevar la enfermedad.

En el estadio 5 de la ERC, la calidad de vida del paciente se ve directamente afectada. Además, los costos asociados al tratamiento pueden ser significativos para un sistema de salud. En particular, se estima que en Colombia la atención de un paciente que requiere diálisis cuesta anualmente \$32,000,000 COP [35]. En cuanto al tratamiento por trasplante de órganos, el cual se considera más conveniente debido a que mejora la calidad de vida del paciente y reduce los costos de tratamiento [31], en Colombia se realizaron 800 trasplantes de riñón en el período comprendido entre julio de 2014 y junio de 2015. Se ha calculado que la lista de pacientes en espera por un riñón ascendió a 2106 en el mismo período y se estima que solo el 38 % de pacientes

en lista de espera por ERC reciben un trasplante, lo cual es considerado como significativamente bajo [19].

Un paciente en lista de espera puede recibir un riñón de dos tipos de donantes: cadavérico o vivo. Los donantes cadavéricos son aquellos que se detectan con Glasgow menor o igual a cinco ¹ y que llegan a diagnosticarse con muerte encefálica; luego de ello se contraindica una proporción por diversas causas y los restantes son denominados donantes potenciales de órganos [19]. Hoy en día, por la Ley 1805 del 04 de agosto de 2016 ya no es necesario el proceso de aceptación familiar para la donación.

Un donante vivo hace referencia a un familiar o persona relacionada emocionalmente con el paciente dispuesta a donar uno de sus riñones, pero con la cual se presenta incompatibilidad para recibir el trasplante directamente. En el período comprendido entre julio de 2014 y junio de 2015 se realizaron 768 trasplantes de riñón, 9 de riñón-páncreas, 13 de riñón hígado y 1 de riñón-hígado-páncreas, para un total de 791 trasplantes relacionados con riñón en Colombia: el 84 % fueron realizados con donantes cadavéricos y el 16 % restante con donantes vivos. Del total de trasplantes efectuados de donantes vivos el 91 % corresponde a donantes relacionados genéticamente (familiares) y el 9 % restante corresponde a donantes vivos relacionados emocionalmente [19].

Dada la problemática en la que se tienen pacientes que padecen ERC con donantes vivos pero incompatibles, el Programa de Intercambio de Riñones (KEP, del inglés *Kidney Exchange Program*) ha surgido como una alternativa real para aumentar el porcentaje de pacientes en lista de espera que reciben un riñón. En un KEP participan voluntariamente aquellos pacientes que padecen enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5, y que cuentan con un donante vivo e incompatible. Países y comunidades de países como Corea del Sur [22], Suiza [38], Turquía [17], Rumania [23], Países Bajos [9, 10, 21], Reino Unido [4, 20, 27] y Estados Unidos [1, 34, 36, 39] han adoptado Programas de Intercambio de Riñones. España inició este programa en 2009; Canadá, Portugal, Australia y Nueva Zelanda en 2010 adoptaron programas similares [15].

¹La escala de coma de Glasgow es una valoración del nivel de conciencia consistente en la evaluación de tres criterios de observación clínica: la respuesta ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora, se considera normal con una puntuación de 15, gravedad menor a 9 y coma profundo en 3 [28]

En estos programas no se percibe retribución económica. De hecho en algunos países hay donantes vivos altruistas que sin necesitar un trasplante para un familiar forman parte del programa. En los países donde estos programas se han implementado existe una entidad dedicada al manejo y gestión de los datos y las asignaciones. Algunos países ofrecen beneficios en atenciones de salud para aquellos donantes altruistas que ingresan al programa.

Teniendo en cuenta el contexto Colombiano, el costo que genera para el sistema de salud la ERC, el número de pacientes en lista de espera y el número de trasplantes que se están efectuando por año, en el presente trabajo se propone contribuir para responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo modelar matemáticamente un Programa de Intercambio de Riñones en Colombia de forma que pueda ser factible logística y operativamente?

En este trabajo se denomina *pareja* al paciente que requiere un riñón y a su donante incompatible. La intención de una pareja que ingresa a un KEP es encontrar un grupo de parejas que se encuentran en su misma situación y con las cuales se pueda llevar a cabo el trasplante por medio de un ciclo de donaciones.

Para dar respuesta a la pregunta planteada, en esta tesis se proponen dos modelos de programación lineal entera. La función objetivo para cada uno de los modelos planteados consiste en maximizar la cantidad de parejas involucradas en un KEP teniendo en cuenta escenarios de falla probabilísticos. En uno de los modelos se asume que las cirugías al donante y al receptor deben efectuarse simultáneamente. En el otro modelo esta restricción no existe y es posible efectuar las cirugías en diferentes etapas del ciclo, respetando las condiciones de temporalidad que debe tener el órgano para que sea apto para el trasplante. Los escenarios de falla permiten modelar el hecho de cómo se puede afectar la cirugía de un paciente al que ya se le asignó un donante cuando dicho donante decide salir del programa (o no es posible efectuar la cirugía de extracción del riñón). El objetivo de estos modelos es construir ciclos de donantes e identificar subciclos que representan etapas en el proceso de donación. De esta forma los dos modelos propuestos cuantifican la disponibilidad de recursos médicos que limitan el número de cirugías posibles

por etapa, la compatibilidad entre donantes y pacientes en las parejas involucradas, la probabilidad de ocurrencia de un escenario de falla y la afectación de pacientes en cada uno de los escenarios de falla.

1.1 Revisión de la literatura

Para revisar los antecedentes y estudios hechos entorno a esta problemática o similares por otros autores, se consultaron dos bases de datos: Scopus y Web of Knowledge. Usando como palabras clave “kidney exchange problem” se encontraron los artículos publicados por períodos como se muestra en la Figura 1.1. De esta exploración se evidenció que los artículos publicados por continente tienen su mayor número en Europa, caso contrario en América Latina como se muestra en la Figura 1.2. Finalmente, indagando acerca de las disciplinas y áreas del conocimiento en los que se clasifican estas publicaciones, se observó que en su mayoría pertenecen a la rama de la medicina. Sin embargo, aparece un número importante en ingeniería y matemáticas (Figura 1.3).

Algunos autores han estudiado variantes del problema planteado. Sin embargo, hay condiciones que no permiten que los modelos propuestos puedan ser adoptados al problema aquí expuesto debido a condiciones específicas o restricciones que no aplicarían para el caso de un KEP en Colombia. A continuación se examinan algunas de estas limitaciones:

- Cao y Glover [5] proponen problemas que involucran un solo ciclo, condición que no es pertinente para el estudio de nuestro problema porque es deseable tener múltiples ciclos.
- Autores que han permitido la presencia de múltiples ciclos en sus soluciones pero se tiene como condición que todos los participantes deben ser atendidos, como Patterson y Rolland [32]. Esta aproximación no es satisfactoria porque en el programa de intercambio es posible que parejas donante-receptor no sean incluidas en una solución.
- Otros autores como Nguyen et. al. [30] y Hartmann et. al. [18] han restringido el número de nodos presentes en los ciclos de una solución. En esta tesis se permiten ciclos de tamaño arbitrario y las restricciones de tamaño pueden abordarse con base en el tamaño de los subciclos.

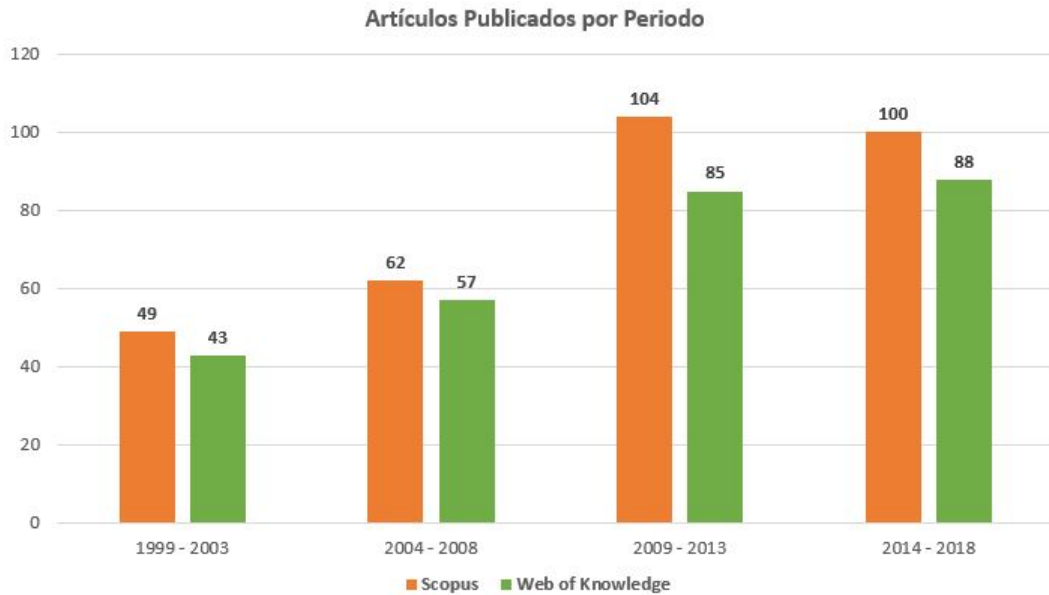


Figura 1.1: Artículos publicados por período en cada base de datos consultada.

- Del problema que discutimos en este documento está permitido tener como solución subtours, razón por la cual no se acoge la restricción propuesta por Miller et. al [29] para el problema de ruteo de vehículos con restricciones de capacidad, problema con el cual podría compararse teniendo en cuenta algunas particularidades del problema estudiado.

Específicamente, para el problema descrito en este documento, la literatura muestra dos enfoques principales en los cuales desde la investigación de operaciones se han propuesto modelos de optimización para la toma de decisiones en los programas de intercambio de riñones. En estos dos grupos encontramos: (i) los autores que han desarrollado modelos matemáticos para hallar el mayor número de intercambios en los cuales se permiten únicamente ciclos, o una combinación entre ciclos y cadenas (cuando se tienen donantes altruistas) entre parejas donante-receptor; (ii) los que se enfocan en el desarrollo de software para calcularlo.

En el primer grupo se encuentran Segev et. al. [37], que se enfocan en diseñar

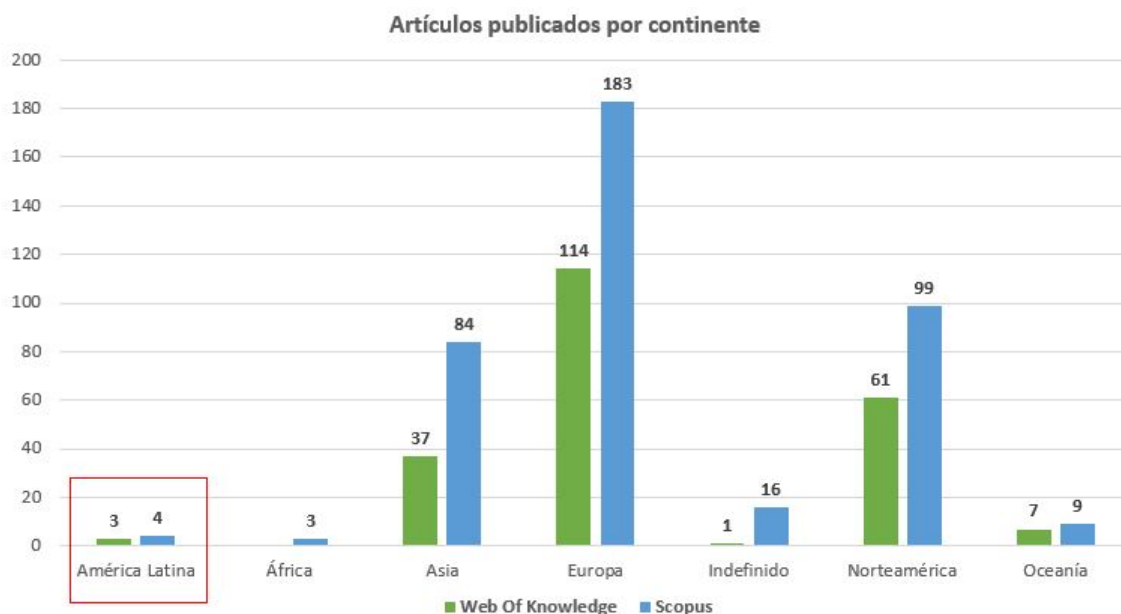


Figura 1.2: Artículos publicados por continente en cada base de datos consultada

un algoritmo para generar grupos de pacientes con donantes incompatibles y hacer entre ellos intercambios óptimos que puedan ser comparados con el esquema usado actualmente en algunos centros y regiones de EE.UU. Los indicadores comparados son:

- Número de trasplantes, mejor concordancia de Antígenos leucocitarios humanos HLA ², lo cual puede verse como un grave problema para un trasplante ya que se puede generar rechazo en el nuevo órgano implantado.
- Expectativa de vida en el trasplantado superior a 5 años luego de efectuado el trasplante.
- Reducción en los desplazamientos de las parejas donante-receptor en

²Del inglés *Human Leukocyte Antigen* que se encargan de diferenciar en el cuerpo la presencia de agentes externos y asegurar la respuesta inmune defendiendo al organismo de infecciones.

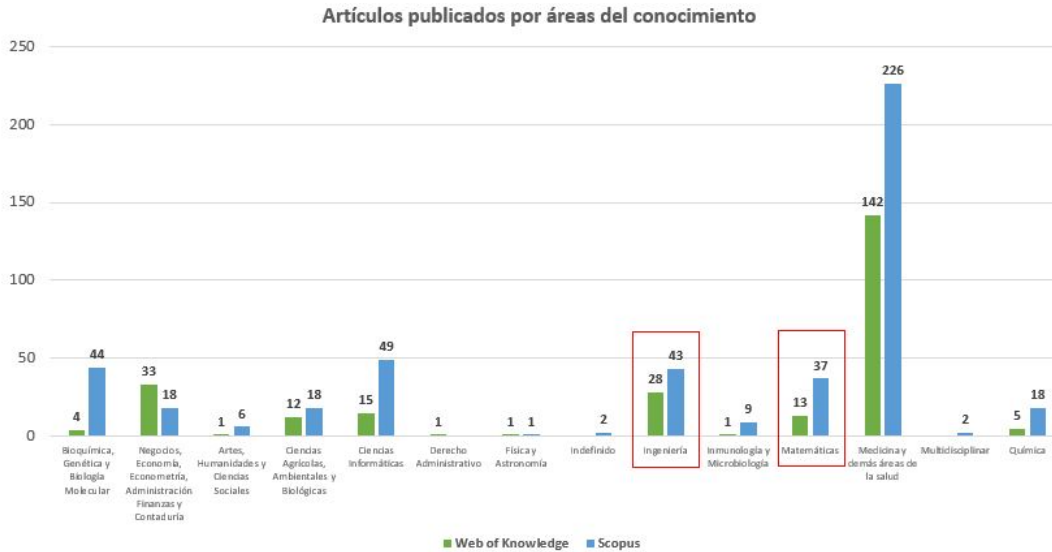


Figura 1.3: Artículos publicados por área de conocimiento en cada base de datos consultada

los intercambios logrados ya que se consideran centros de trasplante ubicados dentro del perímetro de los pacientes.

- Impacto obtenido en pacientes sensibilizados entre los que se encuentran por ejemplo pacientes con trasplantes previos, múltiples embarazos o transfusiones de sangre.

En todos los indicadores mencionados anteriormente se percibe un aumento porcentual significativo en el esquema propuesto con respecto al actual.

Constantino et. al. [7] proponen dos modelos de optimización exponiendo variantes del problema de intercambio de riñones tradicional:

- Se considera *k-exchange* donde se hace inclusión de k parejas en el ciclo de intercambio en vez de dos únicamente, como se hace en el *2-exchange*.
- La inclusión de donantes altruistas o parejas compatibles que buscan encontrar “un mejor riñón” para su paciente.

- El caso de múltiples donantes en el cual un paciente cuenta con la posibilidad de tener más de un donante genética o emocionalmente relacionado y entre ellos se elegirá el que genere el mayor beneficio colectivo.

Se menciona incluso que el problema podría verse en forma dinámica en la cual los actores donantes altruistas, parejas incompatibles y parejas compatibles aparecen y desaparecen en un horizonte de tiempo definido. Cuando los autores hacen comparación de los dos modelos presentados con otros propuestos por otros autores, obtienen en términos de tiempos computacionales necesarios para encontrar una solución óptima, que la formulación basada en nodos tiene buen desempeño en grupos de hasta 50 parejas. La formulación basada en ciclos tiene un buen desempeño en grafos con baja densidad y tamaño de ciclos pequeños. Sin embargo, cuando el tamaño del ciclo se incrementa o la densidad del grafo aumenta, el desempeño disminuye sustancialmente y se vuelve mejor el modelo basado en nodos.

Por otro lado, Zenios [40] propone un algoritmo que considera también donantes cadavéricos clasificándolos en dos tipos: intercambios directos cuando el donante es donante vivo e indirectos cuando se habla de donantes cadavéricos. Para ello se basa en teoría de colas con doble entrada donde consigue como resultado que el tiempo de espera para los intercambios directos puede disminuir cuando se incluyen los intercambios indirectos y se equilibra el universo de oferta y demanda.

Otros autores como Gentry et. al. [16] proponen alternativas para aumentar la donación incluyendo parejas que tienen donante compatible pero que buscan ingresar al programa para tener un riñón que pueda proporcionarles mayor expectativa de vida, un mejor beneficio de salud o por razones altruistas. Esta inclusión muestra mejores resultados en cuanto a números de trasplantes realizados. Sin embargo, las barreras éticas son el mayor inconveniente para abordar esta variante del problema. Como resultados, se exponen dos casos. El primero, en el cual se hace el programa por sectores o regiones del país, se muestra un aumento del 25.5% cuando se incluyen parejas compatibles al programa y del 36.6% cuando se incluyen, además de parejas compatibles, donantes altruistas. En el segundo caso, se hace un análisis para todo el país, se percibe un aumento del 31.6% cuando se incluyen parejas compatibles en el programa y del 38% cuando se incluyen, además

de parejas compatibles, donantes altruistas.

Recientemente Mak-Hau [25] se enfoca en estudiar problemas que involucran ciclos y cadenas (Cardinality Constrained Cycle and Chain Problem CCCCPC) y aquellos que sólo tienen en cuenta ciclos en los intercambios (Cardinality Constrained Multi-cycle Problem CCMcP). Técnicamente el suyo es un estudio poliédrico de las formulaciones matemáticas para ambos problemas. Como resultado se obtiene que, al tratarse de problemas NP-Hard, no es posible hallar una descripción poliédrica completa. El principal aporte del autor es una aproximación a la descripción poliédrica completa por medio del estudio de las restricciones que los definen. Este mismo autor en [24] desarrolla un resumen de los autores que han trabajado modelos matemáticos y las soluciones propuestas. Allí analiza el rendimiento de estos, comparando varios indicadores, por ejemplo el máximo de parejas involucradas en el problema, la densidad del grafo y el límite máximo permitido a la longitud de los ciclos. Adicionalmente, propone dos formulaciones de tamaño polinomial y exponencial, y hace comparaciones obteniendo como resultado que al correr las instancias en el paquete comercial usando CPLEX, la formulación que combina ciclos y cadenas tiene mejor desempeño para instancias pequeñas, pero a medida que aumenta el tamaño de la instancia, se tienen problemas para cargar el modelo.

En el segundo grupo se encuentran Chen et. al. [6], quienes desarrollan un software para maximizar la utilidad de hacer el intercambio entre un grupo de parejas donante-receptor. Se toma como punto de referencia la compatibilidad por HLA y asumiendo que el primer riñón que entra a la red de intercambio es de un donante vivo altruista que hace el papel de iniciador del ciclo. En este grupo también se propone calcular, por medio de simulación, el tiempo que un paciente debe estar dispuesto a esperar con un donante vivo no compatible por un riñón cuando ingresa al programa de intercambio de riñones. Para ello se tiene en cuenta el tipo de sangre de la pareja, así como sus características étnicas y sensibilización³. Allí se aplican procedimientos estadísticos sobre los datos obtenidos de la simulación para calcular el porcentaje de tiempo en espera probable [36].

³Pacientes que han sido sometidos a transfusiones de sangre, trasplantes previos, mujeres con múltiples embarazos o con algún tipo de riesgo similar por su historial clínico

En este segundo grupo también están Manlove et. al. [26], [27] quienes desde 2008, investigan el tema en el Reino Unido comparando los resultados del software diseñado por ellos con la base de datos real que tiene la NLDKSS (*National Living Donor Kidney Sharing Scheme*)⁴. Estos autores utilizan el método de *branch and cut*⁵ y se apoyan en un sitio web diseñado para la elaboración de casos de prueba [3]. De esta manera pueden examinar el impacto de adicionar o remover restricciones a las instancias del problema, permitiendo cadenas largas e incrementando el máximo de la longitud permitida a los ciclos del intercambio. Reportan resultados de análisis empíricos donde el objetivo es determinar el efecto de: (i) priorizar intercambios emparejados, (ii) minimizar el número de intercambios *3-way* y maximizar el número de arcos de retroceso, (iii) permitir intercambios *4-way* y (iv) permitir cadenas largas de donantes-pacientes incompatibles. Al determinar dichos efectos, ellos concluyen que permitir intercambios *4-way* ayuda a obtener más pacientes trasplantados en contraposición a maximizar la cantidad de intercambios *2-way* y *3-way* posibles dentro del grupo de parejas incompatibles y donantes altruistas.

De la revisión de la literatura, se concluye que en el estudio presentado en esta tesis se tienen en cuenta programas de intercambio de riñones que involucran ciclos únicamente, sin donantes altruistas. En el estudio del estado del arte también se puede observar que no se han propuesto modelos de optimización para el problema de intercambio voluntario de riñones considerando escenarios de falla, restricción que se incorporará en los modelos propuestos en este documento. Así se permitirán ciclos de intercambio superiores a *3-way* con cierta confiabilidad. Esta es una estadística importante porque, si se llega a afectar un paciente en uno de los escenarios, hay menor probabilidad de romper el ciclo. Se evidenció también que no ha sido considerada la posibilidad de un modelo matemático en el cual las cirugías no se realicen en forma simultánea para el total de las parejas involucradas en el progra-

⁴Es el nombre que han recibido aquellos proyectos o iniciativas para generar intercambios de riñones en el Reino Unido, aquí se consolidan tanto parejas de donantes incompatibles como donantes altruistas gracias a la introducción de la *Human Tissue Act 2004* y *Human Tissue (Scotland) Act 2006* en septiembre de 2006.

⁵Método de optimización combinatoria para resolver problemas de programación lineal donde algunas o todas las variables son restringidas por valores enteros, en éste se debe realizar primero el algoritmo de “rama y límite” y luego usar planos de corte para ajustar las relajaciones de programación lineal

ma, propuesta que se hace en los modelos que se expondrán aquí con dos variantes: (i) cirugías donante-receptor simultáneas por etapas y (ii) cirugías donante- receptor no simultáneas y ejecutadas por etapas ⁶. De esta forma se pueden contemplar tiempos de desplazamiento cuando los donantes y pacientes no se encuentren en el mismo centro médico o región. Como consecuencia el manejo logístico de los recursos hospitalarios puede ser gestionado con más información y flexibilidad.

⁶ya que la estrategia de realizar las cirugías simultáneas ayuda a garantizar que los donantes entreguen los órganos y de esta forma no se tengan escenarios de falla

Capítulo 2

OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Desarrollar un modelo de optimización basado en programación entera y métodos de solución para la planeación de programas de donación voluntaria de órganos contemplando escenarios aleatorios de falla y múltiples etapas para el intercambio.

2.2 Objetivos Específicos

1. Diseñar y validar un modelo matemático que permita obtener el mayor número de intercambios esperados de riñones entre parejas considerando escenarios aleatorios de falla.
2. Generar un algoritmo que permita reducir los tiempos computacionales para la toma de decisiones de diseño de programas de donación voluntaria de riñones.
3. Identificar las restricciones que existen en Colombia para implementar el Programa de Intercambio de Riñones.

Capítulo 3

ANÁLISIS LOGÍSTICO DEL KEP

Para adoptar un KEP en Colombia se deben tener en cuenta varios aspectos legales y médicos. Por ello se hizo un análisis de la legislación colombiana que podría afectar la implementación de un KEP teniendo el apoyo de un consultorio jurídico y por medio de una entrevista a un médico especialista en nefrología detectar algunos aspectos médicos presentes. Esta exploración es importante ya que estos aspectos afectan la logística en un KEP, tiempos, desplazamientos, voluntad y libertad de un paciente para decidir participar en el programa o no, entre otros.

3.1 Leyes, requerimientos, actores y recursos

En Colombia el trasplante de órganos se regula por primera vez con la Ley 73 del 20 de diciembre de 1988, con la cual se aclara que solo se podrá proceder a la utilización de los órganos, componentes anatómicos y líquidos orgánicos cuando exista consentimiento del donante, receptor, deudos (e.g., herederos, dolientes), abandono del cadáver o presunción legal de la donación.

Dicha ley, define la presunción legal de la donación como la situación cuando una persona durante su vida se haya abstenido de ejercer el derecho que tiene a oponerse a que de su cuerpo se extraigan órganos o componentes anatómicos después de su fallecimiento. Sin embargo, en la sentencia C-933 de 2007 proferida por la Corte Constitucional y por medio de la cual se estudió la constitucionalidad de la expresión “o antes de la iniciación de una

autopsia médico-legal” contenida en el artículo segundo de la Ley 73 de 1988, se aclaró que para asegurar, en ausencia de declaración de voluntad de la persona fallecida, el ejercicio efectivo del derecho de los familiares a oponerse a la extracción de órganos o componentes anatómicos con fines de donación y trasplante:

- a) El término para oponerse será mínimo de seis (6) horas y, sólo cuando la necropsia haya sido previamente ordenada, se extenderá hasta antes de su iniciación; y
- b) El médico responsable debe informar oportunamente a los deudos presentes sus derechos en virtud del artículo 2° de la Ley 73 de 1988, sin perjuicio de que se realicen campañas masivas de divulgación, a cargo del Estado, sobre el contenido de la ley.

Por otra parte, el artículo 3 de la Ley 73 de 1988 determina que la extracción y utilización de órganos, componentes anatómicos y líquidos orgánicos para fines de trasplantes u otros usos terapéuticos, podrá realizarse en los siguientes casos:

- a) Mediante donación formal de uno de los órganos simétricos o pares, por parte de una *persona viva*, para su implantación inmediata
- b) Mediante donación formal de todos o parte de los componentes anatómicos de una persona, hecha durante la vida de la misma pero para que tenga efectos después de su muerte, con destino a su implantación inmediata o diferida
- c) Mediante presunción legal de donación, de conformidad con el artículo 2° de esta Ley.

De acuerdo al numeral a) el artículo 3 de la Ley 73 de 1988, en Colombia sería posible llevar a cabo un programa de intercambio de riñones, teniendo en cuenta lo estipulado en el artículo 7° de la misma ley, en particular se prohíbe el ánimo de lucro para la donación o suministro de los órganos, componentes anatómicos y líquidos orgánicos; esto resuelve cualquier discusión sobre el lucro, pues es claro que un trasplante no podrá dar lugar a una compensación en dinero o en especie por ninguna de las partes.

El Congreso de la República, a través de la Ley 1805 del 04 de agosto de 2016, modificó las leyes 73 de 1988 y 919 de 2004 ¹, introduciendo cambios importantes en la legislación, estos incluyen la eliminación de la solicitud del consentimiento de los familiares para la realización de un trasplante. Adicionalmente aclara que los órganos y tejidos de los niños no nacidos abortados no pueden ser donados ni utilizados, y recalca que las donaciones no generan ningún tipo de vínculo familiar, legal o económico. Finalmente, es importante mencionar que mediante esta Ley se endurecen las penas para los delitos relacionados con el tráfico de órganos.

3.1.1 Aspectos médicos

Para revisar y conocer los aspectos médicos que se deben tener en cuenta en un trasplante de riñón se llevaron a cabo dos entrevistas abiertas validadas por los tutores de la tesis. Una de ellas a un funcionario de Colombiana de Trasplantes y la otra a un nefrólogo colombiano quién pidió estar en el anonimato. La entrevista fue enviada previamente lo que le permitió tener oportunidad de consultar con varios colegas para proporcionar las respuestas aquí consignadas. A continuación se podrá ver un resumen de esta.

¿Cuándo una persona viva es apta para ser donante?

Se considera que una persona viva es apta para ser donante si en primer lugar acepta voluntariamente serlo, es una persona mayor de 18 años y tiene una TFG (tasa de filtración glomerular)² mayor a 90 *ml/min*. Debe tener riñones sin anormalidades en tamaños, alteraciones vasculares, alteraciones urológicas. En general el paciente es sometido a unos exámenes de estudio pre-trasplante que dependen de la edad.

¿Cuándo un paciente es apto para recibir un trasplante de riñón?

En cuanto al paciente se considera que es apto para recibir un trasplante de riñón cuando su TFG es menor a 20 *ml/min*, y se contraindica en

¹por medio de la cual se prohíbe la comercialización de componentes anatómicos humanos para trasplante y se tipifica como delito su tráfico.

²volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales donde tienen lugar la depuración y la filtración del plasma sanguíneo como primera etapa en el proceso de formación de la orina hasta la cápsula de Bowman en la que se realiza el filtrado de las sustancias que se van a excretar.

las siguientes situaciones: cáncer metastásico³, infecciones recurrentes que no son efectivamente tratadas, falla cardíaca severa, insuficiencia hepática, expectativa de vida limitada, infección por VIH, consumo de sustancias psicoactivas, entre otros requerimientos evaluados en los exámenes de estudio pre-trasplante que se hacen también a los posibles receptores.

¿Dónde, cómo y cuánto tiempo dura la evaluación de compatibilidad de los pacientes?

Para evaluar la compatibilidad de los pacientes se debe tomar una prueba de HLA, la parte médica de la prueba no toma mucho tiempo se hace por medio de toma de sangre y el examen no tiene ninguna preparación, sin embargo en Colombia para autorizar estos procedimientos se debe tener primero la autorización para la asignación del sitio del trasplante y los laboratorios en los que se llevarán a cabo los estudios pre-trasplante en los que se incluye la prueba de HLA. Cuando el donante es vivo, se debe contar con la autorización de la EPS para la programación de la cirugía de extracción.

¿Qué preparación debe tener el paciente para la cirugía?

Debe tener ayuno de 8 horas, haber realizado la sesión de hemodiálisis, no haber tenido aplicación de insulina, se debe realizar baño con clorhexidina al 20 %⁴, se debe iniciar la inmunosupresión para disminuir la respuesta inmunológica del organismo mediante el tratamiento médico y evitar rechazo del órgano, revisar exámenes recientes: electrolitos, hemograma, EKG, definir si se requiere transfusión, iniciar profilaxis antibiótica para prevenir infecciones o controlarlas durante el procedimiento. Adicionalmente algunos procedimientos especiales propios para cada paciente valorado con anterioridad de acuerdo a su historia clínica.

Si las personas son compatibles por tipo de sangre y Rh ¿Podría asegurarse que se puede llevar a cabo el trasplante? ¿Qué otros factores deben tenerse en cuenta?

³las células cancerosas se separan del sitio donde se formaron inicialmente (cáncer primario), se desplazan por medio del sistema vascular o linfático, y forman nuevos tumores (tumores metastásicos) en otras partes del cuerpo. [14]

⁴Es un derivado de la clorofenilbiguanida con propiedades antisépticas y desinfectantes, que presenta acciones bactericidas y bacteriostáticas frente a gran variedad de bacterias (sobretudo Gram+) [2]

Debe hacerse una valoración médica para revisar si hay factores nuevos que afecten el trasplante renal o que hagan que medicamente no sea posible llevar a cabo la cirugía y haya que pos-ponerla, si se sospecha de un nuevo factor deben solicitarse la actualización de los exámenes, es importante validar que haya riesgos de sensibilización por ejemplo, múltiples embarazos, trasplantes previos, transfusiones, y se debe medir el P.R.A (panel reactivo de anticuerpos) clase I y II⁵, antes de trasplante se realiza prueba cruzada: se toma plasma del receptor con muestra con células del donante y se mide si hay lisis celular, positivo más del 20 %, y finalmente en el momento de la cirugía determinar si es posible realizar el trasplante (variantes anatómicas). Es necesario aclarar que cada paciente puede tener complicaciones o factores diferentes propios de sus características físicas.

¿Qué requisitos debe tener el centro médico en el que se realiza el trasplante?

La institución debe cumplir primero con la Resolución 1441 de 2013 del Ministerio de Salud y Protección social, debe ser un hospital de cuarto nivel, contar con unidad de cuidados intensivos, salas de cirugía, radiología, debe estar inscrito ante la Red de Donación y Trasplantes, aprobado por la secretaría de salud, debe contar con servicio de nefrología-diálisis con certificación en trasplante renal, contar con cirujano general o urólogo, contar con guías para el seguimiento pos trasplante, que incluyan los mecanismos de coordinación con las IPS trasplantadoras, quienes aprobarán las guías y los cambios de tratamiento inmunosupresor del paciente, cumplir con el flujo de información definido para el Instituto Nacional de Salud y la IPS trasplantadora, si el laboratorio clínico ofrece inmunología en trasplantes debe garantizar atención 24 horas para los procesos de donación y trasplante, y en caso de ofrecer atención pos-trasplante debe contar con laboratorio clínico y unidad de patología.

¿Cómo se asignan los riñones de los donantes a los pacientes receptores?

⁵Esta evaluación es útil para conocer el grado de aloinmunización humoral del paciente (sensibilización) y se expresa como un porcentaje de reactividad de anticuerpos (%PRA). Esta prueba también permite conocer la especificidad del anticuerpo anti HLA presente, y así evaluar el estatus inmunológico del paciente y la selección del donador. [12]

El país está dividido en 6 regionales como se muestra en la figura 3.1, existe por cada zona una disponibilidad de donación por semanas. Si aparece un donante en un sitio que no tiene programa de donación, se avisa a la Red de Donación de Órganos, y ellos definirán si el paciente es apto, y que órganos se pueden donar. Si aparece un donante en un sitio que tiene programa de donación este centro se queda con los órganos que ellos pueden trasplantar y el resto queda a disposición de la Red de Donación de Órganos para llevarlos a donde se requieren. La institución que recibe el riñón en este caso da prioridad a pacientes pediátricos y a pacientes que no pueden continuar en diálisis por pérdida de accesos. Si no está ninguno de estos pacientes, se toman los pacientes con el HLA más parecido al donante, de estos se llaman a 5 pacientes y con ellos se hacen pruebas cruzadas para determinar quien recibe el riñón.

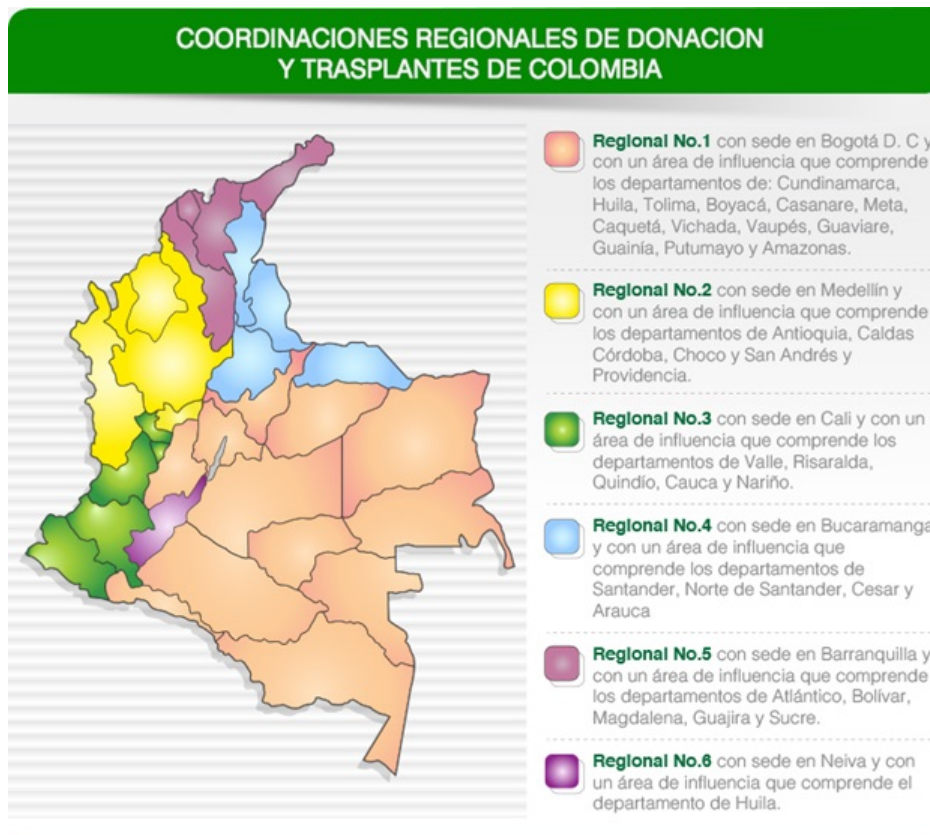


Figura 3.1: Coordinación regionales de donación y trasplantes de Colombia (Tomado de [11])

En su experiencia ¿Cuánto tiempo demora una cirugía de extracción de un riñón? ¿Cuánto la de implantación?

El explante o extracción de riñón en donante vivo si se hace por medio de una nefrectomía laparoscópica puede tardar de 3 a 4 horas, si se hace por cirugía abierta puede tardar de 2 a 3 horas. En donante cadavérico tarda aproximadamente 1 hora y se saca en bloque con cava y aorta para preservar la integridad del órgano. El implante de riñón puede tardar de 3 a 4 horas.

¿Cuánto tiempo puede permanecer un riñón desde la extracción hasta la implantación y que cuidados son necesarios para el transporte del órgano?

En promedio el riñón puede permanecer entre 12 y 36 horas desde que se inicia la preservación. Esto depende del tipo de preservación que se haga, este proceso se denomina isquemia⁶. Hay dos tipos de isquemia: caliente y fría. En isquemia caliente se puede preservar el riñón desde colapso circulatorio del paciente hasta que se inicia preservación en frío. Máximo una hora. En isquemia fría desde que se inicia preservación del órgano. Ideal menos de 12 horas pero a veces va hasta 36 horas. Se debe hacer almacenamiento frío (4 grados) y preservación pulsátil.

¿Qué recursos son requeridos en el quirófano?

En el quirófano son requeridos:

1. Sala de cirugía para cirugía de banco y para implante
2. Anestesiólogo con máquina de anestesia
3. Monitoría invasiva perioperatoria
4. Auxiliar de enfermería entrenada
5. Dos cirujanos de trasplante
6. Instrumentadora entrenada con instrumental que se requiere (suturas y otro)
7. Medicamentos inmunosupresores

De cada 100 trasplantes realizados ¿Cuántos estiman se llevan a cabo con éxito? ¿Cuáles fracasan y cuales son las razones mas comunes?

El éxito es mayor al 95 % en trasplante cadavérico y casi 100 % en donante vivo en el momento del trasplante. Después del trasplante se puede obtener 4 % de pérdida al año y 21 % a los 5 años en donante cadavérico. En donante vivo 3 % al año 14 % a los 5 años.

⁶Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.

Las causas de fallo inmediatas pueden ser rechazo hiperagudo, problemas vasculares, problemas urológicos, entre otros. Y posterior al trasplante en el primer año se puede dar rechazo por sistema inmune, problemas infecciosos, problemas mecánicos, reaparición de patología de base y posterior al año rechazo por sistema inmune, nefropatía crónica del injerto o Fibrosis Renal Intersticial.

¿Qué consecuencias puede tener en la salud ser un donante en vida?

Existe la posibilidad de mortalidad pos-trasplante renal a 90 días con una probabilidad de 0.03 %. En general en el corto plazo 16,8 % de los donantes experimentan alguna complicación. Complicaciones gastrointestinales 4.4 %, sangrado 3 %, respiratoria 2.5 %, relacionadas a cirugía anestesia 2.4 %, Complicaciones severas 2.5 %. En el largo plazo existe riesgo de ERC: es mayor después de 10 años 0.3 % a 15 años de terminar en diálisis. Proyecciones de mayor riesgo si la TFG es menor, mayor albuminuria, hipertensión tabaquismo actual o previo, diabetes, obesidad. Al mes de donación se espera TFG de 60ml/min proteinuria definida como mas de 150 mg en 24 horas de hasta 12 % elevación de ácido úrico, hipertensión arterial mayor probabilidad hasta en un 10 %.

Existe una herramienta para calcular ESRD después de trasplante renal <http://www.transplantmodels.com/esrdrisk>.

¿Cuáles cree usted son las barreras más grandes que tiene Colombia para implementar un KEP?

En Colombia aún hay incomunicación y muchos potenciales donantes se pierden porque los hospitales no tienen como avisar cuando existe uno, tampoco existe voluntad de las personas para ser donantes en vida y respecto a las EPS debe tenerse más rigurosidad en el suministro de los medicamentos y programas de seguimiento. El transporte del órgano también es un punto interesante a evaluar por la infraestructura del país.

3.2 Análisis

Luego de revisar los aspectos legales y médicos presentes en Colombia para la implementación de un KEP, podemos asegurar que el KEP sería una alternativa viable en Colombia para el tratamiento de la ERC ya que como se pudo observar hay evidencia jurídica y clínica de la necesidad de aumentar el número de trasplantes considerando los altos costos y grandes necesidades de recursos escasos. Es importante estudiar los grandes vacíos que existen en el sistema de salud y el lento cambio en la legislación estos podrían hacer que este programa tarde en implementarse.

Capítulo 4

MODELOS MATEMÁTICOS PROPUESTOS

Un grafo, es un conjunto de objetos que reciben el nombre de vértices o nodos, unidos por líneas o enlaces llamados aristas o arcos. Éstos permiten representar las interrelaciones entre elementos del conjunto que interactúan con otros; por ejemplo, un programa de intercambio de riñones puede representarse y estudiarse mediante un grafo, en el cual los vértices representan cada una de las parejas incompatibles y las aristas representan los trasplantes que pueden ejecutarse. Para el KEP se contempla un grafo completo y dirigido, y se ha clasificado como un problema NP-completo demostrado en la sección 3 propuesta por Abraham et. al [1].

En este documento la propuesta específica se centra en plantear dos modelos de programación entera, con el fin de generar las bases para una herramienta de apoyo a la toma de decisiones y el análisis del uso de recursos para la futura implementación del KEP en Colombia o en países de economías emergentes.

El objetivo de los modelos planteados es maximizar el número esperado de parejas (donante-receptor) que pueden participar en el grupo de intercambios. Este valor esperado considera la cantidad de pacientes afectados para varios escenarios de falla donde se tiene en cuenta, por ejemplo, que una de las parejas decida salir del programa.

Las decisiones que el modelo permite tomar están sujetas al número máximo de cirugías por día que se pueden realizar considerando los recursos

disponibles; además una pareja no debe recibir un riñón sin garantizar que la entrega del suyo se hará en la misma etapa o a más tardar en la etapa siguiente, una pareja deberá iniciar el ciclo es decir entregará un riñón sin haber recibido uno antes. También se contemplan restricciones de flujo por ejemplo un paciente no recibirá más de un riñón y un donante no entregará más de un riñón, el ciclo de intercambios debe ser cronológico. Es decir, no se podrá usar una etapa para efectuar cirugías si en la etapa anterior no se efectuaron intercambios para evitar alargar el número de etapas de intercambio y por tanto el tiempo de espera de un paciente.

El modelo asume que los escenarios de fallo propuestos y sus probabilidades son conocidas e independientes.

4.1 Modelo 1: Realización de cirugías simultáneamente

4.1.1 Conjuntos

- \mathbb{I} = Parejas incompatibles participantes en el programa de intercambio de riñones
- $\mathbb{I}', \mathbb{J}', \mathbb{J}$ = Alias de \mathbb{I}
- \mathbb{K} = Escenarios de falla aleatorios
- \mathbb{M} = Etapas del programa de intercambio de riñones

4.1.2 Parámetros

- p_k = Probabilidad de ocurrencia del escenario de falla $\forall k \in \mathbb{K}$
- $f_{i,j,k}$ = Hipermatriz binaria para identificar si el arco $\{i, j\}$ se ve afectado en el escenario k
- $C_{i,j}$ = Matriz de compatibilidad entre el paciente de la pareja i y el donante de la pareja j , binaria
- Q = Número de trasplantes permitidos por día (Trasplantes completos 2 cirugías)

4.1.3 Variables de decisión

$$x_{ijm} = \begin{cases} 1 & \text{Si el donante de la pareja } i \text{ le entrega un riñón al paciente de la} \\ & \text{pareja } j, \text{ en la etapa } m \text{ del intercambio. } i \in \mathbb{I}, j \in \mathbb{J}, m \in \mathbb{M} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases}$$

$$y_{jmk} = \begin{cases} 1 & \text{Si el paciente de la pareja } j \text{ se ve afectado en la etapa } m, \\ & \text{en el escenario de falla } k, j \in \mathbb{J}, m \in \mathbb{M}, k \in \mathbb{K} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases}$$

4.1.4 Función Objetivo

$$\text{Max} \sum_{i=1}^{|\mathbb{I}|} \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} \sum_{m=1}^{|\mathbb{M}|} x_{ijm} - \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} \sum_{m=1}^{|\mathbb{M}|} \sum_{k=1}^K y_{jmk} * p_k \quad (4.1)$$

La función objetivo (4.1) maximiza el valor esperado de parejas que participan en el programa. Esto se calcula contando el número de parejas que participan en el programa menos el número de parejas que se afectan por las fallas ocurridas, ponderado por la probabilidad de falla.

4.1.5 Restricciones

$$\sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{jim} \leq \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ijm} + x_{ij,m+1} + x_{ij,1} \quad \forall m > 1 \in \mathbb{M}, \forall i \in \mathbb{I} \quad (4.2)$$

$$\sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ji,1} \leq \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ij,2} + x_{ij,1} \quad \forall i \in \mathbb{I} \quad (4.3)$$

$$\sum_{i=1}^{|\mathbb{I}|} \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ijm} \leq Q \quad \forall m \in \mathbb{M} \quad (4.4)$$

$$y_{jmk} \geq f_{i,j,k} * x_{ijm} \quad \forall i \in \mathbb{I}, \forall j \in \mathbb{J}, \forall m \in \mathbb{M}, \forall k \in \mathbb{K} \quad (4.5)$$

$$x_{iim} = 0 \quad \forall i \in \mathbb{I}, \forall m \in \mathbb{M} \quad (4.6)$$

$$\sum_{m=1}^{|M|} x_{ijm} \leq C_{i,j} \quad \forall i \in \mathbb{I}, \forall j \in \mathbb{J} \quad (4.7)$$

$$\sum_{j=1}^{|J|} \sum_{m=1}^{|M|} x_{ijm} = \sum_{j=1}^{|J|} \sum_{m=1}^{|M|} x_{jim} \quad \forall i \in \mathbb{I} \quad (4.8)$$

$$\sum_{j=1}^{|J|} \sum_{m=1}^{|M|} x_{ijm} \leq 1 \quad \forall i \in \mathbb{I} \quad (4.9)$$

$$x_{i'j'm} \leq \sum_{i=1}^{|I|} \sum_{j=1}^{|J|} x_{ij,m-1} \quad \forall m > 1 \in \mathbb{M}, \forall i' \in \mathbb{I}', \forall j' \in \mathbb{J}' \quad (4.10)$$

$$x_{ijm}, y_{jmk} \geq 0 \quad \forall i \in \mathbb{I}, \forall j \in \mathbb{J}, \forall k \in \mathbb{K}, \forall m \in \mathbb{M} \quad (4.11)$$

Las restricciones (4.2) aseguran la precedencia de la programación de los intercambios, es decir la pareja i recibirá un riñón en el día m si y solo si, la pareja i dona un riñón en el período m , $m + 1$ o en el período 1. Las restricciones (4.3) garantizan que la pareja que reciba en el día uno deba entregar un riñón en el mismo día o el día 2 a más tardar. En las restricciones (4.4) se restringen el número de cirugías que se pueden llevar a cabo en un día. Las restricciones (4.5) validan que el arco (i, j) exista para hacerlo fallar en un escenario k . Las restricciones (4.6) restringen que la pareja i se done a sí misma. Las restricciones (4.7) verifican la compatibilidad de i con j . Las restricciones (4.8) aseguran la conservación del flujo de donación y recepción de riñones. Las restricciones (4.9) aseguran que un donante no podrá donar más de un riñón. Las restricciones (4.10) aseguran que no se hagan cirugías en el día actual si en el anterior no se programaron intercambios, esto es una desigualdad válida para eliminar simetrías del problema y acelerar la búsqueda en el software. Pero no es una restricción necesaria. Las restricciones en (4.11) indican la naturaleza de las variables que conforman el modelo.

4.2 Modelo 2: Realización de cirugías en diferentes etapas

El modelo 2 propuesto en esta sección, se diferencia del modelo 1 ya que permite realizar la cirugía al donante y al paciente en etapas diferentes (teniendo en cuenta el tiempo de preservación del órgano para su trasplante una vez se encuentra fuera del cuerpo humano). Así se puede considerar por ejemplo el tiempo de transporte del órgano o la limitante en cuanto a recursos médicos para llevar a cabo la cirugías simultáneas.

4.2.1 Conjuntos

- \mathbb{I} = Parejas incompatibles participantes en el programa de intercambio de riñones
- \mathbb{J} = Alias de \mathbb{I} =
- \mathbb{T} = Etapas del programa de intercambio de riñones
- \mathbb{K} = Escenarios de falla aleatorios

4.2.2 Parámetros

- p_k = Probabilidad de ocurrencia del escenario de falla $\forall k \in \mathbb{K}$
- $f_{i,j,k}$ = Hipermatriz binaria para identificar si el arco $\{i, j\}$ se ve afectado en el escenario k
- $C_{i,j}$ = Matriz de compatibilidad entre el paciente de la pareja i y el donante de la pareja j
- Q = Número de trasplantes permitidos por día (Trasplantes completos 2 cirugías)

4.2.3 Variables de decisión

$$\begin{aligned}
 x_{ij} &= \begin{cases} 1 & \text{Si el donante de la preja } i \text{ le entrega un riñón al paciente de la} \\ & \text{pareja } j, i \in \mathbb{I}, j \in \mathbb{J} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases} \\
 y_{it} &= \begin{cases} 1 & \text{Si se realiza la cirugía al donante } i \text{ en la etapa } t, i \in \mathbb{I}, t \in \mathbb{T} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases} \\
 z_{jt} &= \begin{cases} 1 & \text{Si se realiza la cirugía al paciente } j \text{ en la etapa } t, j \in \mathbb{J}, t \in \mathbb{T} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases} \\
 w_{jk} &= \begin{cases} 1 & \text{Si el paciente de la pareja } j \text{ se ve afectado en el escenario de falla } k, \\ & j \in \mathbb{J}, k \in \mathbb{K} \\ 0 & \text{De lo contrario} \end{cases}
 \end{aligned}$$

4.2.4 Función Objetivo

$$\text{Max} \sum_{i=1}^{|\mathbb{I}|} \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ij} - \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} \sum_{k=1}^K w_{jk} * p_k \quad (4.12)$$

La función objetivo (4.12) en su primer término maximiza el número de parejas que participan en el intercambio de riñones y en el segundo busca minimizar el número de parejas afectadas para escenarios de falla probabilísticos (k).

4.2.5 Restricciones

$$z_{jt} + z_{j,t+1} + z_{j,t+2} \geq y_{it} + x_{ij} - 1 \quad \forall i \in \mathbb{I}, \forall j \in \mathbb{J}, \forall t \in \mathbb{T} \quad (4.13)$$

$$\sum_{t=1}^{|\mathbb{T}|} y_{it} = \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} x_{ij} \quad \forall i \in \mathbb{I} \quad (4.14)$$

$$\sum_{t=1}^{|\mathbb{T}|} z_{jt} = \sum_{i=1}^{|\mathbb{I}|} x_{ij} \quad \forall j \in \mathbb{J} \quad (4.15)$$

4.2. MODELO 2: REALIZACIÓN DE CIRUGÍAS EN DIFERENTES ETAPAS41

$$\sum_{j=1}^{|\mathcal{J}|} z_{jt} + \sum_{i=1}^{|\mathcal{I}|} y_{it} \leq 2 * Q \quad \forall t \in \mathbb{T} \quad (4.16)$$

$$w_{jk} \geq f_{i,j,k} * z_{jt} \quad \forall j \in \mathcal{J}, \forall k \in \mathcal{K}, \forall t \in \mathbb{T} \quad (4.17)$$

$$x_{ii} = 0 \quad \forall i \in \mathcal{I} \quad (4.18)$$

$$x_{ij} \leq C_{i,j} \quad \forall i \in \mathcal{I}, \forall j \in \mathcal{J} \quad (4.19)$$

$$\sum_{i=1}^{|\mathcal{I}|} x_{ij} = \sum_{i=1}^{|\mathcal{I}|} x_{ji} \quad \forall j \in \mathcal{J} \quad (4.20)$$

$$\sum_{j=1}^{|\mathcal{J}|} x_{ij} \leq 1 \quad \forall i \in \mathcal{I} \quad (4.21)$$

$$x_{ij}, y_{it}, z_{jt}, w_{jk} \geq 0 \quad \forall i \in \mathcal{I}, \forall j \in \mathcal{J}, \forall t \in \mathbb{T}, \forall k \in \mathcal{K} \quad (4.22)$$

Las restricciones (4.13) aseguran que la cirugía al paciente que ya tiene asignado un donante i se realice máximo 36 horas (viendo cada etapa como 12 horas) después de intervenido el donante. Las restricciones (4.14) y (4.15) garantizan el flujo en los intercambios, nefrectomías y trasplantes. En las restricciones (4.16) se restringen el número de cirugías que se pueden llevar a cabo en cada una de las etapas, contempla cirugía tanto de donante como de paciente. Las restricciones (4.17) validan que el arco (i, j) exista para hacerlo fallar en un escenario k . Las restricciones (4.18) restringen que la pareja i se done a sí misma. Las restricciones (4.19) verifican la compatibilidad de i con j . Las restricciones (4.20) aseguran la conservación del flujo de donación y recepción de riñones. Las restricciones (4.21) aseguran que un donante no podrá donar más de un riñón. Las restricciones en (4.22) indican la naturaleza de las variables que conforman el modelo.

En general se observan ventajas y desventajas de cada uno de los modelos propuestos, en el caso del modelo 1 en el que se propone realizar cirugías simultáneas se puede considerar ventajoso ya que se obliga al donante a entregar el órgano, sin embargo dada la limitación de los recursos médicos disponibles y los tiempos de traslado de los órganos esta condición se vuelve un obstáculo fuerte para la logística y organización del trasplante, por ello en el modelo 2 se permite realizar las cirugías en etapas diferentes que podrán ser parametrizadas de acuerdo al tiempo que se considere medicamente se puede preservar el órgano.

4.3 Ejemplo numérico del KEP

En esta sección se presenta un ejemplo numérico con el fin de ilustrar el objetivo y la estructura del problema, y la forma de sus soluciones.

La Figura 4.1 introduce una instancia del KEP con 10 parejas incompatibles. Se presenta el grafo de compatibilidad. La figura 4.2 presenta la representación de este grafo en forma de matriz de adyacencia. Cada vértice en el grafo, numerado desde 1 hasta 10, representa una pareja incompatible. Hay dos tipos de arcos: *arcos de compatibilidad* y *arcos de fallo*. El hecho de que el receptor de una pareja v sea compatible con el donante de una pareja u , se representa con un *arco de compatibilidad* de u a v , denotado con una flecha continua de u a v : esto indica que el receptor de la pareja v puede recibir del donante de la pareja u . Los arcos de fallo se denotan con flechas interrumpidas y representan escenarios de fallo: un arco de fallo de un vértice u a un vértice v con probabilidad p indica que una vez el paciente de la pareja u reciba el trasplante de riñón o (aún sin recibirlo pero ya asignado al programa), su donante puede arrepentirse de donar al paciente de la pareja v con probabilidad p . Note que un arco de compatibilidad puede verse como uno de fallo con probabilidad de fallo asociada $p = 0$. En el KEP de la Figura 4.1 hay tres escenarios de fallo: de 2 a 4, de 4 a 2 y de 9 a 5. El Cuadro 4.3 muestra las probabilidades de fallo asociadas a cada escenario.

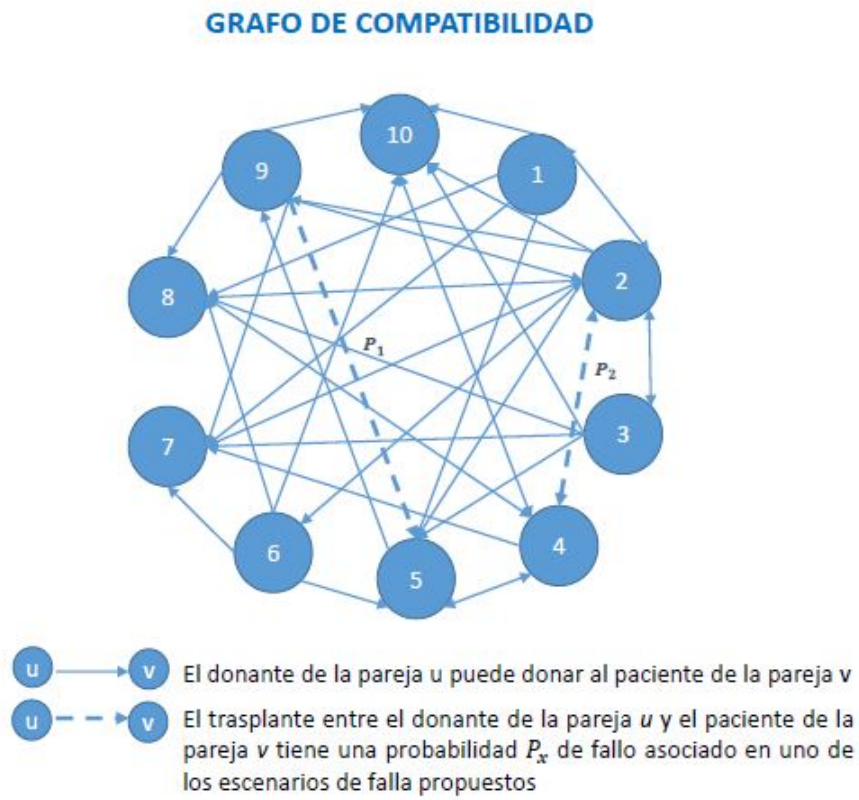


Figura 4.1: Grafo de compatibilidad para ejemplo 10 parejas

		Paciente									
		$u \backslash v$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Donante	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
	2	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
	4	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	6	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	9	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Figura 4.2: Matriz de compatibilidad para el ejemplo de 10 parejas. Las casillas marcadas con 1 identifican que el donante de la pareja u es compatible con el paciente de la pareja v .

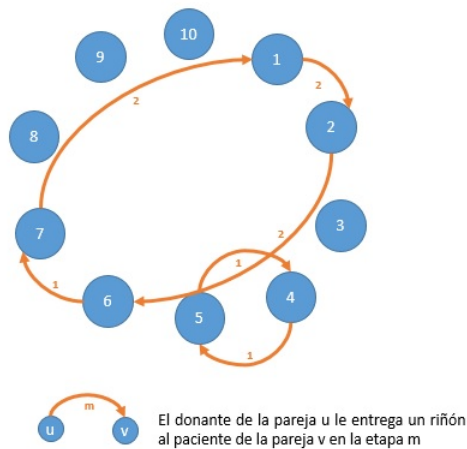
Arco	Escenario		
	1	2	3
2.4	0	0.14	0.64
4.2	0	0.14	0.64
9.5	0	0.14	0.64

Cuadro 4.1: Probabilidad de suceso de cada escenario de fallo en cada arco

Los ciclos mostrados en la Figura 4.3 son soluciones óptimas para el problema expuesto y los modelos de optimización propuestos en esta tesis pueden ser usados para encontrarlas. La solución esperada es hallar el número máximo de parejas beneficiadas con un intercambio en un KEP minimizando el riesgo asociado a los escenarios de fallo. Es importante observar que de darse, un escenario de fallo puede impedir el trasplante de varias parejas por su efecto de cascada y no solamente afectar a la pareja directamente asociada al fallo. Se contempla que el programa de intercambio se lleve a cabo en etapas ya que por los recursos hospitalarios limitados difícilmente será posible llevar

a cabo simultáneamente todos los trasplantes propuestos por el modelo. Sin embargo permitir que las parejas hagan la estrategia en etapas diferentes no aumenta el número de parejas que participan en el intercambio. En la Figura 4.3 se muestran dos posibles soluciones al KEP de la Figura 4.1.

RESULTADO ESTRATEGIA CIRUGÍAS SIMULTÁNEAS



RESULTADO ESTRATEGIA CIRUGÍAS EN DIFERENTES ETAPAS

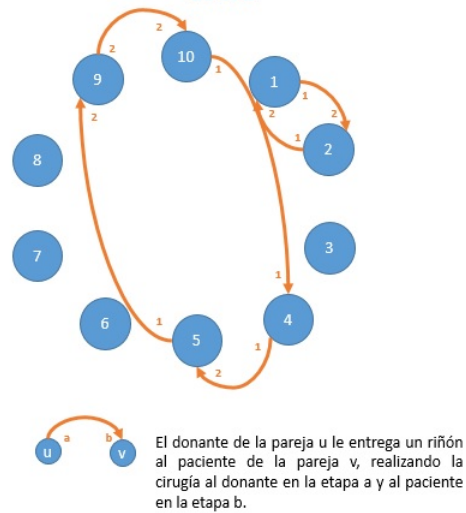


Figura 4.3: Resultados óptimos obtenidos permitiendo cirugías simultáneas y cirugías en diferentes etapas para grupo de 10 parejas con 2 escenarios de fallo en 3 arcos posibles

Capítulo 5

MÉTODOS DE SOLUCIÓN APROXIMADOS

Obtener soluciones exactas con estos modelos matemáticos propuestos en el Capítulo 4 es factible, para instancias pequeñas del KEP; e.g., hasta 50 parejas. En el Capítulo 4, se explica la formulación del KEP como un problema de decisión en grafos resulta en un problema NP-Completo [1]. Dado que los problemas propuestos pueden verse como extensiones/generalizaciones de KEP de acuerdo con los experimentos hechos, es posible conjeturar que encontrar soluciones óptimas en estos modelos puede ser un problema computacional intratable.

El propósito de este capítulo es presentar dos algoritmos que permiten encontrar soluciones aproximadas para el Modelo 2. Dado que el Modelo 2 es una generalización del Modelo 1, estos algoritmos son también métodos de solución aproximados para el Modelo 1. Los algoritmos se presentan como pseudo-código y, tanto su diseño como comportamiento asintótico, se explican en detalle.

Las heurísticas aquí presentadas son de muy baja complejidad con el fin de que en el futuro sean utilizadas en instancias de tamaño real, en donde el número de nodos puede ser superior a 1000. Adicionalmente, estas heurísticas pueden ser usadas como métodos de construcción de soluciones iniciales para métodos de solución más sofisticados.

En el Capítulo 7 se presentan experimentos computacionales en los cuales los algoritmos de aproximación se comparan en términos de tiempo compu-

tacional requerido para resolver instancias de prueba con la implementación de los Modelos 1 y 2 en un software comercial.

A continuación se presentan dos algoritmos propuestos para encontrar soluciones óptimas o cercanas al óptimo.

5.1 Algoritmo 1

El algoritmo 1 es una heurística constructivista de inserción que busca ir creando ciclos de parejas compatibles conectando parejas compatibles como una cadena. El algoritmo cierra la cadena cuando logra encontrar una pareja que es donante compatible del receptor asociado a la pareja inicial de la cadena, y de esta forma se crea un ciclo cerrado de donantes-receptores.

En el algoritmo 1 en la línea 2 se excluyen aquellas parejas que no presentan compatibilidad para recibir trasplante de ningún donante presente en el grupo de parejas que ingresan al programa. En las líneas 3 y 4 se genera el grupo de parejas no asignadas NE a ningún intercambio que inicialmente serán todas aquellas que participen en el programa y tengan compatibilidad con una o varias parejas. En la línea 5 se hace la sumatoria de las filas de la matriz de compatibilidad, lo que significa que se hará una sumatoria de los pacientes que podrían recibir un riñón de cada uno de los donantes. De las líneas 6 a la 25 se hace un ciclo condicionado a la existencia de parejas no asignadas al programa, en este ciclo en la línea 7 se elige el donante que pueda donar a la menor cantidad de pacientes. En la línea 10 se inicia un ciclo para empezar a asignar un paciente del grupo de no asignados NE al donante elegido en la línea 7. En la línea 11 se verifica la compatibilidad entre cada uno de los pacientes del grupo de no asignados con el donante elegido en la línea 7, de presentar compatibilidad se agrega el paciente j al programa quién recibirá del donante p un riñón y se excluye del grupo de no asignados NE . En la línea 14 se suma 1 a la función objetivo por el trasplante que se acaba de programar. En la línea 15 se hace un ciclo para verificar el fallo del arco que se acaba de añadir al programa en alguno de los escenarios de falla k , si hay fallo se resta de la función objetivo la probabilidad de fallo del escenario asociado al arco agregado. En la línea 18 se asigna j para ser el siguiente donante al que se le asignará un paciente en el programa de donación y explorar todos los caminos hasta cerrar el ciclo encontrando un donante para p que fue quién inició el programa.

5.2 Algoritmo 2

El algoritmo 2 también es una heurística constructivista de inserción de ciclos, potenciado con una búsqueda local. Al inicio del algoritmo, se exploran todas las tripletas de nodos que pueden formar un ciclo y se insertan en la solución. En seguida, se exploran todas las parejas de nodos que pueden formar ciclos y se insertan en la solución. Finalmente, se hace una exploración de tipo búsqueda local que trata de insertar nodos en la solución previamente construida manteniendo la factibilidad de los ciclos.

Este algoritmo ha sido dividido en 3 pasos de ejecución como se muestra en el algoritmo 2.

El primero de ellos se muestra en el algoritmo 3, denominado Paso 1. Identificar ciclos de 3 nodos. En este algoritmo en la línea 2 se excluyen aquellas parejas que no presentan compatibilidad para recibir trasplante de ningún donante presente en el grupo de parejas que ingresan al programa. En la línea 3 se define la variable $donante(i) = j$ que significa que el donante de la pareja i le entrega un riñón al paciente de la pareja j . En las líneas 4 y 5 se genera el grupo de parejas no asignadas NE a ningún intercambio que inicialmente serán todas aquellas que participen en el programa y tengan compatibilidad con una o varias parejas. De las líneas 6 a la 32 se inician los ciclos para validar la compatibilidad entre cada terna de parejas elegidas. En las líneas 7, 11 y 15 se valida que los donantes de las parejas i , j y r no hayan sido asignados al programa, si alguno de estos ya fue asignado se debe seguir validando en el grupo de no asignados la siguiente pareja disponible. En las líneas 18 a la 29 se valida la compatibilidad entre la terna elegida, si esta existe se asignan los donantes de las parejas i , j y r a los pacientes de las parejas j , r e i su orden de asignación depende de la validación de compatibilidad.

El Paso 2. Identificar ciclos de 2 nodos escrito en el algoritmo 4 tiene como entrada las ternas conformadas en el algoritmo 3 y el grupo de NE resultante después de la ejecución del mismo. En las líneas de la 1 a la 14 se inicia un ciclo para explorar las parejas que se pueden conformar con las que aún no han sido asignadas al programa en alguna terna. En las líneas 2 a la 4 y 5 a la 8 se valida que el donante de las parejas i y j no hayan sido asignados al programa. De las líneas 9 a la 12 se valida la compatibilidad

entre los donantes y los pacientes de las parejas i, j , si ésta existe se asignarán al programa.

El Paso 3. Insertar un nodo L después de un nodo j 5 tiene como entrada las ternas conformadas en el algoritmo 3 y las duplas conformadas en el algoritmo 4. El objetivo de este algoritmo es hacer inserción de una pareja que no haya sido incluida en el programa en los ciclos ya conformados. Como condición principal se tiene que el nodo a insertar L no pertenezca a ningún ciclo ni de duplas ni de ternas y que j ya haya sido incluido en un ciclo. De las líneas 3 a la 8 se valida la compatibilidad del nodo a insertar con su predecesor y sucesor. En la línea 4 se valida que la inclusión del nodo L mejore la función objetivo, si esta condición se cumple se inserta el nodo.

De acuerdo a los estudios de eficiencia algorítmica en el indicador complejidad temporal (para obtener un estimado del tiempo de ejecución expresado en función del tamaño de las entradas) hechos a cada uno de los algoritmos presentados anteriormente se puede observar que se presenta una cota asintótica en términos de la notación $O(_)$ [8]. Si se tiene $|\mathbb{I}|$ como la cardinalidad de \mathbb{I} y $|\mathbb{K}|$ como la cardinalidad de \mathbb{K} podemos estimar que la complejidad temporal de los dos algoritmos es $O(|\mathbb{I}|^2 * |\mathbb{K}|)$.

Data: $C_{i,j}$ = Matriz de compatibilidad entre el paciente de la pareja i y el donante de la pareja j , $f_{i,j,k}$ =Hipermatriz binaria para identificar si el arco $\{i, j\}$ se ve afectado en el escenario k ,
 p_k = Probabilidad de ocurrencia del escenario de falla
 $\forall k \in \mathbb{K}$, \mathbb{I} =Parejas incompatibles participantes en el programa de intercambio de riñones.

Result: ciclo

```

1 initialization;
2  $\mathbb{I}_0 = \{i \in \mathbb{I} | sum(i) = 0\}$ ;
3 Crear conjunto de no asignados  $NE$ ;
4  $NE = \mathbb{I} \setminus \mathbb{I}_0$ ;
5  $sum(i) = \sum_{j=1}^{|\mathbb{J}|} C_{i,j}$ ;
6 while  $NE \neq 0$  or  $factible = true$  do
7    $p = \arg \min_{i \in NE} sum(i)$ ;
8    $inicio = p$ ;
9    $factible = false$ ;
10  for  $j$  in  $NE$  do
11    if  $C_{p,j} = 1$  then
12      Add  $j$  to  $ciclo$ ;
13      Remove  $j$  to  $NE$ ;
14       $FO = FO + 1$ ;
15      for  $m = 1$  to  $\mathbb{K}$  do
16        if  $f_{p,j,m} \neq 0$  then
17           $FO = FO - f_{p,j,m} * p_m$ ;
18           $p = j$ ;
19           $factible = true$ ;
20        end
21      end
22    end
23  end
24 end

```

Algorithm 1: Algoritmo 1 de aproximación para el KEP

Data: $C_{i,j}$ = Matriz de compatibilidad entre el paciente de la pareja i y el donante de la pareja j , $f_{i,j,k}$ = Hipermatriz binaria para identificar si el arco $\{i, j\}$ se ve afectado en el escenario k ,
 p_k = Probabilidad de ocurrencia del escenario de falla
 $\forall k \in \mathbb{K}$, \mathbb{I} = Parejas incompatibles participantes en el programa de intercambio de riñones.

Result: Programa de intercambio de riñones

- 1 initialization;
- 2 Call Paso 3 ;
- 3 Call Paso 4 ;
- 4 Call Paso 5 ;

Algorithm 2: Algoritmo 2 de aproximación para el KEP

Data: $C_{i,j}$ = Matriz de compatibilidad entre el paciente de la pareja i y el donante de la pareja j , $f_{i,j,k}$ =Hipermatriz binaria para identificar si el arco $\{i, j\}$ se ve afectado en el escenario k ,
 p_k = Probabilidad de ocurrencia del escenario de falla
 $\forall k \in \mathbb{K}$, \mathbb{I} =Parejas incompatibles participantes en el programa de intercambio de riñones.

Result: donante(i),donante(j),donante(r)

```

1 initialization;
2  $\mathbb{I}_0 = \{i \in \mathbb{I} | sum(i) = 0\}$ ;
3 donante(i) = j Significa que el donante de la pareja i entrega al
  paciente de la pareja j;
4 Crear conjunto de no asignados NE;
5  $NE = \mathbb{I} \setminus \mathbb{I}_0$ ;
6 for i = 1 to NE - 2 do
7   if donante(i) > 0 then
8     | continúe, no considere la pareja i
9   end
10  for j = i + 1 to NE - 1 do
11    if donante(j) > 0 then
12      | continúe, no considere la pareja j
13    end
14    for r = j + 1 to NE do
15      if donante(r) > 0 then
16        | continúe, no considere la pareja r
17      end
18      if  $C_{i,j} + C_{j,r} + C_{r,i} = 3$  then
19        | donante(i) = j
20        | donante(j) = r
21        | donante(r) = i
22      end
23      else
24        if  $C_{j,i} + C_{r,j} + C_{i,r} = 3$  then
25          | donante(j) = i
26          | donante(r) = j
27          | donante(i) = r
28        end
29      end
30    end
31  end
32 end

```

Algorithm 3: Paso 1: Identificar ciclos de 3 nodos

```

1 for  $i = 1$  to  $NE - 1$  do
2   if  $donante(i) > 0$  then
3     | continúe, no considere la pareja  $i$ 
4   end
5   for  $j = i + 1$  to  $NE$  do
6     | if  $donante(j) > 0$  then
7       | continúe, no considere la pareja  $j$ 
8     | end
9     | if  $C_{i,j} + C_{j,i} = 2$  then
10    |    $donante(i) = j$ 
11    |    $donante(j) = i$ 
12    | end
13  | end
14 end

```

Algorithm 4: Paso 2: Identificar ciclos de 2 nodos

```

1 Condición:  $L$  no pertenece a ningún ciclo y  $j$  si pertenece a un
   ciclo.;
2 for  $L = 1$  to  $NE / donante(L) = 0$  do
3   for  $j = i$  to  $NE / donante(j) > 0$  do
4     | if  $C_{j,L} + C_{L,donante(j)} = 2$  then
5     |   if  $\left(1 + \sum_k^{\mathbb{K}} p_k * f_{j,donante(j),k}\right) -$ 
6     |    $\left(\sum_k^{\mathbb{K}} p_k * f_{j,L,k} + p_k * f_{L,donante(j),k}\right) > 0$  then
7     |     |  $donante(L) = donante(j)$ 
8     |     |  $donante(j) = L$ 
9     |   end
10  | end
11 end

```

Algorithm 5: Paso 3: Insertar un nodo L después de un nodo j .

Capítulo 6

GENERACIÓN DE INSTANCIAS DE PRUEBA

Para la generación de instancias de prueba se tienen en cuenta dos factores importantes: grupo sanguíneo al que pertenecen tanto donante como receptor y RH. En Colombia, la distribución y Rh de pacientes trasplantados de riñón en 2013 se muestra en el Cuadro 6.1 y la posibilidad de trasplante responde al Cuadro de compatibilidades 6.2:

Grupo Sanguíneo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
O+	383	55,3	55,3	55,3
A+	177	25,6	25,6	80,9
B+	68	9,8	9,8	90,7
O-	26	3,8	3,8	94,5
AB+	22	3,2	3,2	97,7
A-	11	1,6	1,6	99,3
B-	4	0,6	0,6	99,9
AB-	1	0,1	0,1	100
TOTAL	692	100	100	

Cuadro 6.1: Distribución por grupo Sanguíneo y Rh de pacientes trasplantados de riñón. Colombia 2013 [13]

Teniendo en cuenta el Cuadro 6.1 se generó en primer lugar para cada uno de los pacientes un aleatorio entre cero y uno, así de acuerdo a la probabilidad acumulada se asignó un grupo sanguíneo y Rh.

Como el Programa de Intercambio de Riñones contempla que aquellas parejas (donante-receptor) que ingresen voluntariamente al programa presentan

		Paciente							
		O+	A+	B+	O-	AB+	A-	B-	AB-
Donante	O+	1	1	1	0	1	0	0	0
	A+	0	1	0	0	1	0	0	0
	B+	0	0	1	0	1	0	0	0
	O-	1	1	1	1	1	1	1	1
	AB+	0	0	0	0	1	0	0	0
	A-	0	1	0	0	1	1	0	1
	B-	0	0	1	0	1	0	1	1
	AB-	0	0	0	0	1	0	0	1

Cuadro 6.2: Compatibilidad entre grupos sanguíneos y rh

incompatibilidad, se procede a generar un grupo de donantes que no sean compatibles con sus pacientes pareja, tomando como apoyo el Cuadro 6.2 Para esta generación se tiene en cuenta el siguiente teorema:

6.1 Teorema

Notación:

$P(\phi)$ denota la probabilidad de que el evento ϕ ocurra.

$P(\phi | \psi)$ denota la probabilidad condicional de que el evento ϕ ocurra cuando el evento ψ ocurre.

Rh denota el conjunto $\{A+, A-, \dots\}$.

Teorema 1. Sean $x, y \in RH$. Si p y d son variables que denotan el Rh de un paciente y su donante, respectivamente, entonces:

$$P(d = x | p = y \wedge p \not\equiv d) = \frac{P(d = x)}{P(p \not\equiv d \wedge p = y)}$$

en donde $p \equiv d$ y $p \not\equiv d$ denotan, respectivamente, que el paciente y el donante son o no compatibles.

Demostración.

$$\begin{aligned}
 & \mathbb{P}(d = x \mid p = y \wedge p \neq d) \\
 = & \langle \text{Por el teorema de Bayes} \rangle \\
 & \frac{P(d = x \wedge p = y \wedge p \neq d)}{P(p = y \wedge p \neq d)} \\
 = & \langle \text{Por el teorema de Bayes} \rangle \\
 & \frac{P(d = x \wedge p = y \wedge p \neq d)}{P(p \neq d)} \\
 = & \langle \text{Por el teorema de Bayes} \rangle \\
 & \frac{P(d = x \wedge p = y \wedge p \neq d)}{P(p \neq d \mid p = y)P(p = y)} \\
 = & \langle \text{Por el teorema de Bayes} \rangle \\
 & \frac{P(d = x \wedge p = y)}{P(p \neq d \mid p = y)P(p = y)} \\
 = & \langle \text{Por el teorema de Bayes} \rangle \\
 & \frac{P(d = x)P(p = y)}{P(p \neq d \mid p = y)P(p = y)} \\
 = & \langle \text{aritmética: } P(p = y) \neq 0 \rangle \\
 & \frac{P(d = x)}{P(p \neq d \mid p = y)}
 \end{aligned}$$

□

Teniendo en cuenta el Teorema 1 planteado anteriormente se obtiene para cada grupo sanguíneo y Rh la probabilidad para generar un donante incompatible:

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada(%)
A-	3,91	3,91
A+	62,59	66,50
B-	1,47	67,97
B+	23,96	91,93
AB-	0,24	92,18
AB+	7,82	100

Cuadro 6.3: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre O+

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
B-	4,38	4,38
B+	71,53	75,91
AB-	0,73	76,64
AB+	23,36	100

Cuadro 6.4: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre A+

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
A-	5,25	5,25
A+	83,93	89,18
AB-	0,33	89,51
AB+	10,49	100

Cuadro 6.5: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre B+

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
A-	5,25	5,25
A+	83,93	89,18
AB-	0,33	89,51
AB+	10,49	100

Cuadro 6.6: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre O-

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
O+	58,46	58,46
A+	27,06	85,52
B-	0,63	86,15
B+	10,36	96,51
AB-	0,11	96,62
AB+	3,38	100

Cuadro 6.7: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre A-

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
O+	57,85	57,85
A-	1,67	59,52
A+	26,78	86,30
B+	10,25	96,55
AB-	0,10	96,65
AB+	3,35	100

Cuadro 6.8: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre B-

Incompatibles	Probabilidad Marginal (%)	Probabilidad Acumulada (%)
O+	58,89	58,89
A+	27,26	86,16
B+	10,44	96,59
AB+	3,41	100

Cuadro 6.9: Tabla de probabilidades para donante incompatible con tipo de sangre AB-

Con el objetivo de hacer posible que otros investigadores interesados en obtener matrices de compatibilidad generadas a partir del Teorema 1 de acuerdo a las distribuciones de histocompatibilidad de sus países, se diseñó el sitio web <https://pir2018.herokuapp.com/#/Sola>. Sitio que se encuentra en elaboración con el fin de tener una herramienta para los gestores de los programas de intercambio en el país. En esta página web será posible: registrar pacientes y posteriormente ejecutar el algoritmo propuesto en esta tesis para obtener una solución que busque maximizar el número de intercambios con los pacientes inscritos, consolidar una base de datos con los pacientes trasplantados o en espera y consultar el estado de un paciente o un donante.

Adicionalmente en la actualidad se puede solicitar la matriz de compatibilidad proporcionando los porcentajes de distribución sanguínea y Rh (figura 6.1), la probabilidad de falla que quiere analizar para los escenarios (entre el 5 %, 10 % o 15 %) y la cantidad de escenarios que quiere incluir (figura 6.2), el número de parejas que desea incluir en el intercambio (figura 6.3) y el porcentaje de arcos que desea hacer fallar en los escenarios propuestos (entre 10 %, 20 % y 30 %) (figura 6.4), luego de proporcionados estos parámetros la página le generará un archivo .txt con la información solicitada, que eventualmente podrá ser abierto y manipulado en Excel.

Programa de Intercambio Voluntario de Riñones

El Programa de Intercambio de riñones (PIR) es un giro innovador que se ha dado a las iniciativas dirigidas a incrementar el universo de donantes para pacientes en lista de espera con enfermedad renal crónica, mediante el cual se ofrece a personas que no pueden recibir un riñón de un donante vivo relacionado genéticamente o emocionalmente la oportunidad de hacerlo a través de un intercambio entre parejas de donante-receptor que no presentan histocompatibilidad u otro tipo por el que no se puede efectuar el trasplante. Nuestro interés es proporcionar una herramienta a los gestores del programa para maximizar el número de parejas beneficiadas en el programa contemplando escenarios de fallo probabilísticos al efectuar un trasplante.

Ingrese Probabilidades Rhs

O +	<input type="text" value="40"/>	%	A +	<input type="text" value="34"/>	%
AB +	<input type="text" value="3"/>	%	B +	<input type="text" value="8"/>	%
O -	<input type="text" value="7"/>	%	A -	<input type="text" value="6"/>	%
AB -	<input type="text" value="11"/>	%	B -	<input type="text" value="1"/>	%

Consultar

Figura 6.1: Página Programa Voluntario de Riñones, información distribución sanguínea

Para los experimentos computacionales llevados a cabo en esta investigación se tomaron instancias de 5,10,20,30,40 y 50 parejas generando 5 pruebas de cada una cambiando la matriz de compatibilidad. En cuanto a los escenarios de falla se probaron 1,2,3 y 4 escenarios, los demás parámetros como etapas se fijó en 10, número de cirugías máximo permitido por etapa fue tomado como 5 y vectores de probabilidad de fallo permanecieron sin cambio. En total se corrieron 120 instancias para cada modelo matemático.

Con el fin de realizar otras comparaciones se generaron pruebas de 100, 150, 200, 250 y 300 parejas, los resultados se mostrarán a detalle en el capítulo 7.

Programa de Intercambio Voluntario de Riñones

El Programa de Intercambio de riñones (PIR) es un giro innovador que se ha dado a las iniciativas dirigidas a incrementar el universo de donantes para pacientes en lista de espera con enfermedad renal crónica, mediante el cual se ofrece a personas que no pueden recibir un riñón de un donante vivo relacionado genéticamente o emocionalmente la oportunidad de hacerlo a través de un intercambio entre parejas de donante-receptor que no presentan histocompatibilidad u otro tipo por el que no se puede efectuar el trasplante. Nuestro interés es proporcionar una herramienta a los gestores del programa para maximizar el número de parejas beneficiadas en el programa contemplando escenarios de fallo probabilísticos al efectuar un trasplante.

Ingrese Probabilidades Rhs

O +	<input type="text" value="40"/>	%	A +	<input type="text" value="34"/>	%
AB +	<input type="text" value="3"/>	%	B +	<input type="text" value="8"/>	%
O -	<input type="text" value="7"/>	%	A -	<input type="text" value="6"/>	%
AB -	<input type="text" value="1"/>	%	B -	<input type="text" value="1"/>	%

Figura 6.2: Página Programa Voluntario de Riñones, información probabilidad y cantidad de escenarios de falla

Programa de Intercambio Voluntario de Riñones

El Programa de Intercambio de riñones (PIR) es un giro innovador que se ha dado a las iniciativas dirigidas a incrementar el universo de donantes para pacientes en lista de espera con enfermedad renal crónica, mediante el cual se ofrece a personas que no pueden recibir un riñón de un donante vivo relacionado genéticamente o emocionalmente la oportunidad de hacerlo a través de un intercambio entre parejas de donante-receptor que no presentan histocompatibilidad u otro tipo por el que no se puede efectuar el trasplante. Nuestro interés es proporcionar una herramienta a los gestores del programa para maximizar el número de parejas beneficiadas en el programa contemplando escenarios de fallo probabilísticos al efectuar un trasplante.

Ingrese Probabilidades Rhs

O +	<input type="text" value="40"/>	%	A +	<input type="text" value="34"/>	%
AB +	<input type="text" value="3"/>	%	B +	<input type="text" value="8"/>	%
O -	<input type="text" value="7"/>	%	A -	<input type="text" value="6"/>	%
AB -	<input type="text" value="1"/>	%	B -	<input type="text" value="1"/>	%

Figura 6.3: Página Programa Voluntario de Riñones, información número de parejas a incluir en la matriz

Programa de Intercambio Voluntario de Riñones

El Programa de Intercambio de riñones (PIR) es un giro innovador que se ha dado a las iniciativas dirigidas a incrementar el universo de donantes para pacientes en lista de espera con enfermedad renal crónica, mediante el cual se ofrece a personas que no pueden recibir un riñón de un donante vivo relacionado genéticamente o emocionalmente la oportunidad de hacerlo a través de un intercambio entre parejas de donante-receptor que no presentan histocompatibilidad u otro tipo por el que no se puede efectuar el trasplante. Nuestro interés es proporcionar una herramienta a los gestores del programa para maximizar el número de parejas beneficiadas en el programa contemplando escenarios de fallo probabilísticos al efectuar un trasplante.

Ingrese Probabilidades Rhs

O +	<input type="text" value="40"/>	A +	<input type="text" value="34"/>
AB +	<input type="text" value="3"/>	B +	<input type="text" value="8"/>
O -	<input type="text" value="7"/>	A -	<input type="text" value="6"/>
AB -	<input type="text" value="1"/>	B -	<input type="text" value="1"/>



Figura 6.4: Página Programa Voluntario de Riñones, información porcentaje de arcos que desea hacer fallar

Capítulo 7

EXPERIMENTOS COMPUTACIONALES

Todos los experimentos computacionales mostrados en este documento tanto del método exacto como los métodos aproximados, se llevaron a cabo usando un computador Intel®Core™i7-5500U CPU @ 2.50 GHz con 16.0 GB de RAM

7.1 Método exacto

Los dos modelos matemáticos fueron resueltos de forma exacta utilizando un solver comercial GAMS y CPLEX, se compararon tiempos computacionales y número de intercambios promedio analizando entre 1 y 4 escenarios de falla posibles.

En los cuadros 7.1 y 7.2 se puede observar en detalle los tiempos computacionales obtenidos para cada uno de los modelos respectivamente, de acuerdo a ello se evidencia que el Modelo 2 tiene un desempeño significativamente mayor frente al Modelo 1 para tamaños de instancias superiores a 30 parejas, (Gráficos 7.1, 7.2, 7.3 y 7.4).

En los cuadros 7.7 y 7.8 se muestra el número de intercambios promedio que se hallaron mediante la solución por método exacto de los dos modelos respectivamente. En éstos a diferencia de los tiempos computacionales no se evidencia rendimiento diferenciador en ninguno de los dos modelos ya que en

		Escenarios de falla			
		1	2	3	4
Número de Parejas	5	0.198	0.204	0.227	0.196
	10	0.337	0.340	0.320	0.322
	20	2.418	2.678	2.490	1.986
	30	14.379	16.400	11.177	11.678
	40	71.215	61.721	56.514	47.650
	50	130.257	190.078	117.822	175.201

Cuadro 7.1: Tiempos computacionales (segundos) en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 1)

promedio se encuentran soluciones óptimas muy cercanas con los dos modelos. Lo que sugiere que hacer cirugías en etapas diferentes no genera ventajas en el programa frente al indicador número de intercambios promedio. Si se estudia desde el punto de vista de los recursos médicos, realizar las cirugías en diferentes etapas puede resultar beneficioso para tener tiempos de desplazamiento del órgano o disponibilidad de cirujano, enfermeras, nefrólogo, etc. (Gráficas 7.5 y 7.6).

Con el fin de estudiar si los tiempos computacionales y el número de intercambios promedio hallado en cada uno de los modelos depende de el número de parejas en cada instancia y los escenarios de falla se propone realizar una anova con dos factores, haciendo un previo estudio de los supuestos requeridos para aplicar esta prueba. Como resultado se obtuvo que los p-values asociados son mayores a 0.05 por lo tanto no se encontró evidencia que los residuales no sean normales, y es posible aplicar la prueba.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se postulan las hipótesis nulas H_{0A} : Las medias de las instancias son iguales, H_{0B} : Las medias de los escenarios de fallo son iguales. Las tablas 7.5 y 7.6 muestran los análisis de las varianzas para tiempos computacionales y las tablas 7.3 y 7.4 para intercambios promedio de los dos factores para cada uno de los modelos.

Debido a que el estadístico F en el análisis de varianzas del Modelo 1 y el Modelo 2 para tiempos computacionales en el factor número de parejas es mayor que el *Valor crítico para F* entonces se rechaza H_{0A} , caso contrario en el estadístico F para el factor escenarios de falla ya que este es menor que el

		Escenarios de falla			
		1	2	3	4
Número de Parejas	5	0.310	0.182	0.187	0.134
	10	0.174	0.216	0.193	0.201
	20	0.304	0.374	0.352	0.292
	30	0.539	0.689	0.645	0.643
	40	0.801	1.184	0.936	1.073
	50	0.965	2.292	1.359	1.619

Cuadro 7.2: Tiempos computacionales (segundos) en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 2)

Valor crítico para F por lo tanto se mantiene H_{0B} , situación que se replica en el Modelo 2; por lo que se puede concluir que de los dos factores quién tiene mayor impacto en el tiempo computacional es el factor escenarios de falla.

En el análisis de varianzas para número de intercambios promedio tanto para el Modelo 1 como para el Modelo 2 se observa que el estadístico F es mayor que el *Valor crítico para F* para los dos factores por lo tanto se rechaza H_{0A} y H_{0B} .

ANÁLISIS DE VARIANZA MODELO 1

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>		<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Parejas	591.551475	5	118.310295	43.7195188	2.0329E-08	2.90129454	
Escenarios de Falla	75.0586928	3	25.0195643	9.24554629	0.00104673	3.2873821	
Error	40.5918106	15	2.70612071				
Total	707.201979	23					

Cuadro 7.3: Análisis de varianzas intercambios promedio Modelo 1

ANÁLISIS DE VARIANZA MODELO 2

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>		<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Parejas	591.774751	5	118.35495	43.666782	2.05E-08	2.90129454	
Escenarios de Falla	75.0589208	3	25.0196403	9.23093775	0.00105457	3.2873821	
Error	24.1233933	15	1.60822622				
Total	707.489845	23					

Cuadro 7.4: Análisis de varianzas intercambios promedio Modelo 2

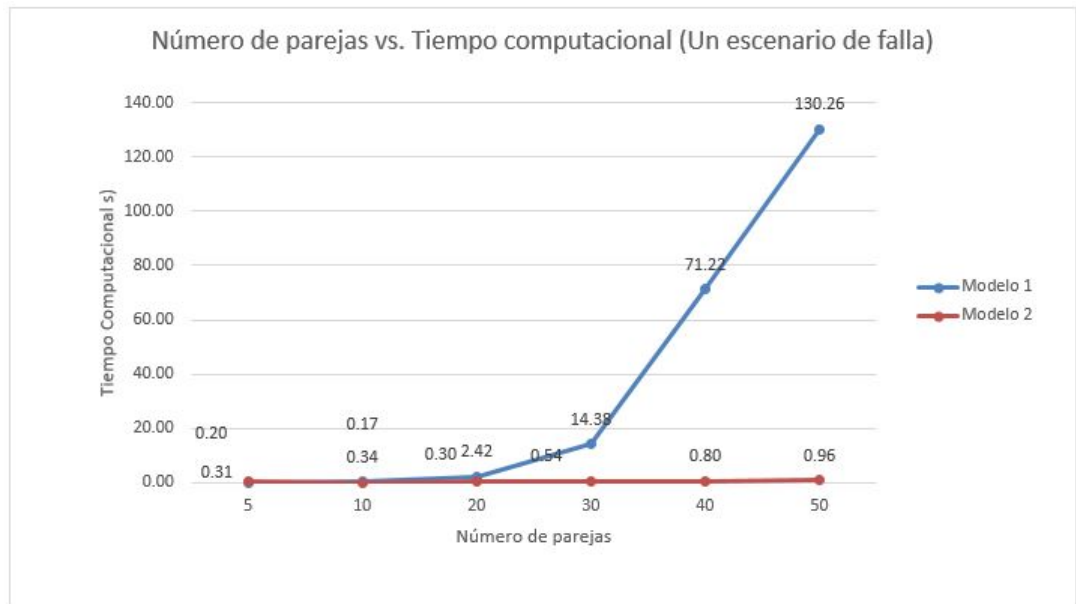


Figura 7.1: Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Un escenario de falla)

ANÁLISIS DE VARIANZA MODELO 1							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Parejas	73902.8218	5	14780.5644	66.5640845	1.05727E-09	2.90129454	
Escenarios de falla	600.695591	3	200.231864	0.90174166	0.463361207	3.2873821	
Error	3330.75212	15	222.050141				
Total	77834.2695	23					

Cuadro 7.5: Análisis de varianzas tiempos computacionales Modelo 1

7.2 Algoritmos de aproximación

Teniendo en cuenta que los modelos exactos a medida que el número de parejas en las instancias se iban incrementando tenían tiempos computacionales significativamente altos, se diseñan dos algoritmos de aproximación usando el software Phyton. Los pseudocódigos de estos algoritmos fueron mostrados en la Sección 5. Estos algoritmos se diseñan para obtener resultados cercanos al óptimo con tiempos computacionales inferiores a los obtenidos con el método exacto y se pueden considerar heurísticas constructivas de inserción.



Figura 7.2: Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Dos escenarios de falla)

ANÁLISIS DE VARIANZA MODELO 2

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Parejas	5.82117442	5	1.16423488	23.1377242	1.47334E-06	2.90129454
Escenarios de Falla	0.29709771	3	0.09903257	1.96814951	0.162132795	3.2873821
Error	0.75476408	15	0.05031761			
Total	6.87303621	23				

Cuadro 7.6: Análisis de varianzas tiempos computacionales Modelo 2

Los algoritmos fueron comparados con el Modelo 2¹ por medio de dos indicadores: (i) tiempos computacionales (s) y (ii) número de intercambios promedio.

En los cuadros 7.9, 7.10, 7.11 y 7.12 se muestran los tiempos computacionales para cada uno de los escenarios de fallo propuestos respectivamente del Modelo 2, Algoritmo 1 y Algoritmo 2. Se puede evidenciar que los tiempos computacionales son considerablemente más bajos en los algoritmos hasta en

¹El Modelo 1 no se consideró para esta comparación ya que los tiempos computacionales en instancias superiores a 50 parejas son significativamente superiores y en instancias de 100 parejas no es posible llegar al óptimo

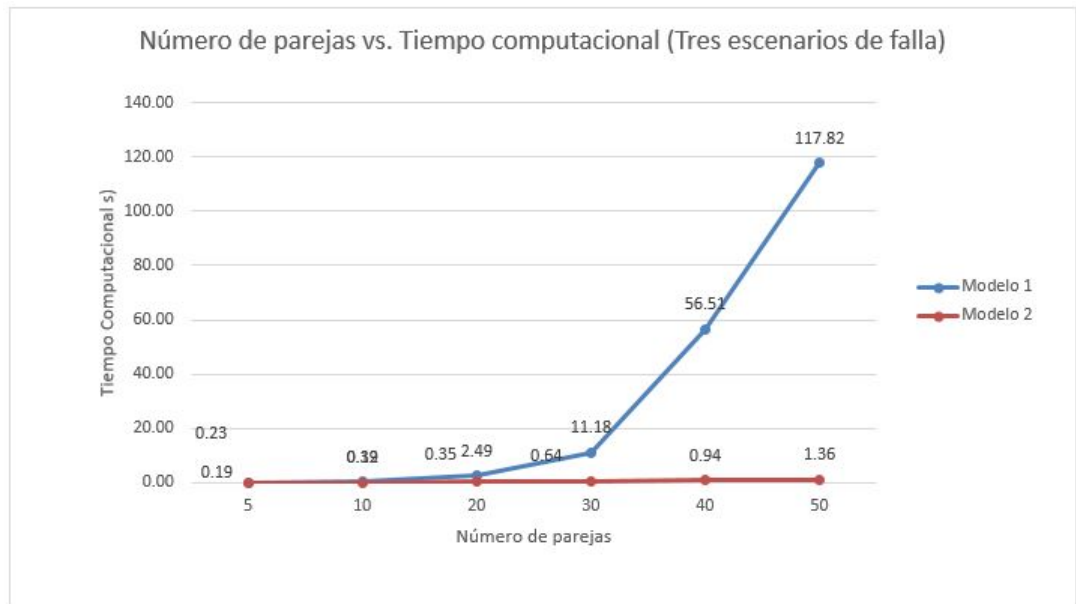


Figura 7.3: Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Tres escenarios de falla)

un 100 %.

En los cuadros 7.15, 7.16, 7.17 y 7.18 se muestran el número de intercambios promedio hallado mediante el método exacto (Modelo 2) y los algoritmos de aproximación propuestos. En general se puede observar que los algoritmos tienen rendimientos aceptables mostrando un promedio del 11 %. (Figuras 7.8, 7.9, 7.10 y 7.11).

Para instancias entre 100 y 350 parejas se obtuvieron los tiempos computacionales e intercambios promedio consignados en las tablas 7.13 y 7.14 respectivamente. En los dos indicadores, el Algoritmo 2 mostró mejor rendimiento porcentual frente al método exacto, alcanzando soluciones en promedio al 9.5 % del óptimo y con tiempos computacionales significativamente menores. (Figura 7.7).



Figura 7.4: Número de parejas vs. Tiempos computacionales (segundos) (Cuatro escenarios de falla)

		Escenarios de falla			
		1	2	3	4
Número de Parejas	5	1.19	1.00	0.00	0.00
	10	3.99	3.60	1.20	1.58
	20	7.20	7.40	3.00	5.19
	30	10.40	9.40	5.20	8.77
	40	13.60	12.60	7.00	13.98
	50	14.80	16.59	9.20	18.56

Cuadro 7.7: Número de intercambios promedio en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 1)

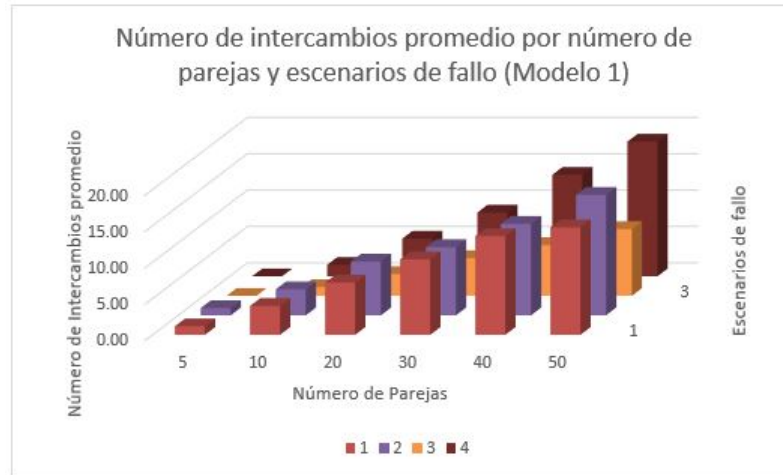


Figura 7.5: Número de intercambios promedio por número de parejas y escenarios de fallo (Modelo 1)

		Escenarios de falla			
		1	2	3	4
Número de Parejas	5	1.19	1.00	0.00	0.00
	10	3.99	3.60	1.20	1.60
	20	7.19	7.40	3.00	5.19
	30	10.39	9.40	5.20	8.77
	40	13.60	12.60	7.00	13.99
	50	14.80	16.59	9.20	18.58

Cuadro 7.8: Número de intercambios promedio en cada escenario de falla para cada grupo de parejas (Modelo 2)

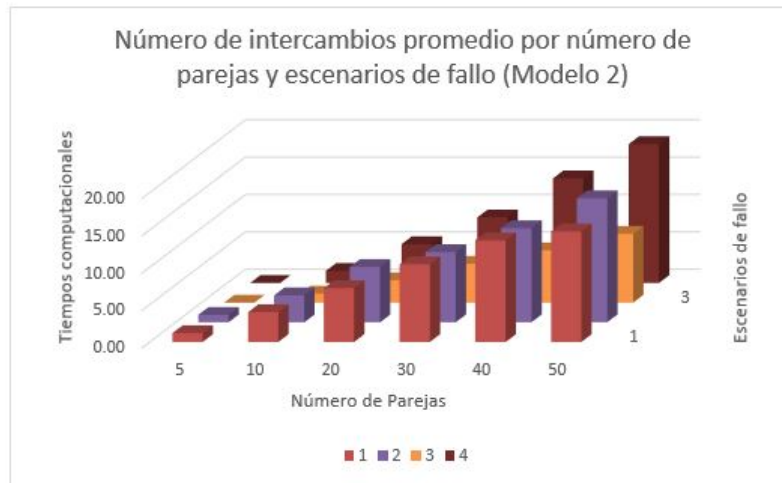


Figura 7.6: Número de intercambios promedio por número de parejas y escenarios de fallo (Modelo 2)

Parejas	Tiempo promedio (s)		
	Modelo 2	Algoritmo 1	Algoritmo 2
5	0.31	0.00	0.00
10	0.17	0.00	0.00
20	0.30	0.00	0.00
30	0.54	0.00	0.01
40	0.80	0.01	0.01
50	0.96	0.01	0.02

Cuadro 7.9: Tiempo computacional promedio (segundos) (Un escenario de falla)

Parejas	Tiempo promedio (s)		
	Modelo 2	Algoritmo 1	Algoritmo 2
5	0.18	0.00	0.00
10	0.22	0.00	0.00
20	0.37	0.00	0.00
30	0.69	0.00	0.00
40	1.18	0.01	0.01
50	2.29	0.01	0.01

Cuadro 7.10: Tiempo computacional promedio (segundos) (Dos escenarios de falla)

Parejas	Tiempo promedio (s)		
	Modelo 2	Algoritmo 1	Algoritmo 2
5	0.19	0.00	0.00
10	0.19	0.00	0.00
20	0.35	0.00	0.00
30	0.64	0.00	0.00
40	0.94	0.01	0.01
50	1.36	0.01	0.02

Cuadro 7.11: Tiempo computacional promedio (segundos) (Tres escenarios de falla)

Parejas	Tiempo promedio (s)		
	Modelo 2	Algoritmo 1	Algoritmo 2
5	0.13	0.00	0.00
10	0.20	0.00	0.00
20	0.29	0.00	0.00
30	0.64	0.00	0.00
40	1.07	0.01	0.01
50	1.62	0.01	0.01

Cuadro 7.12: Tiempo computacional promedio (segundos) (Cuatro escenarios de falla)

Tiempo computacional (s)											
Instancia	Parejas	Etapas	Escenarios de falla	Máx. Cirugías por día	Método exacto		Algoritmos				
					Modelo 2	GAP	Algoritmo 1	Reducción	Algoritmo 2	Reducción	
1	100	30	1	10	122.07	0.0%	0.11	99.9%	0.05	100.0%	
2	150	30	1	10	1303.08	0.0%	0.38	100.0%	0.15	100.0%	
3	200	30	1	10	7176.81	0.0%	0.90	100.0%	0.32	100.0%	
4	250	30	1	10	22277.59	0.0%	1.62	100.0%	0.61	100.0%	
5	300	30	1	10	56203.02	0.0%	2.93	100.0%	0.94	100.0%	
6	350	30	1	10	119816.97	0.0%	4.97	100.0%	1.80	100.0%	

Cuadro 7.13: Tiempos computacionales (segundos) método exacto vs. Algoritmos instancias entre 100 y 350 parejas

Número de Intercambios											
Instancia	Parejas	Etapas	Escenarios de falla	Máx. Cirugías por día	Método exacto		Algoritmos				
					Modelo 2	GAP	Algoritmo 1	Reducción	Algoritmo 2	Reducción	
1	100	30	1	10	31.80	0.0%	27.17	14.5%	25.17	20.8%	
2	150	30	1	10	49.60	0.0%	40.97	17.4%	45.37	8.5%	
3	200	30	1	10	67.00	0.0%	55.57	17.1%	62.77	6.3%	
4	250	30	1	10	78.6	0.0%	64.57	17.8%	73.37	6.6%	
5	300	30	1	10	92.79	0.0%	76.37	17.7%	86.17	7.1%	
6	350	30	1	10	110.20	0.0%	91.57	16.9%	101.97	7.5%	

Cuadro 7.14: Número de intercambios promedio método exacto vs. Algoritmos instancias entre 100 y 350 parejas

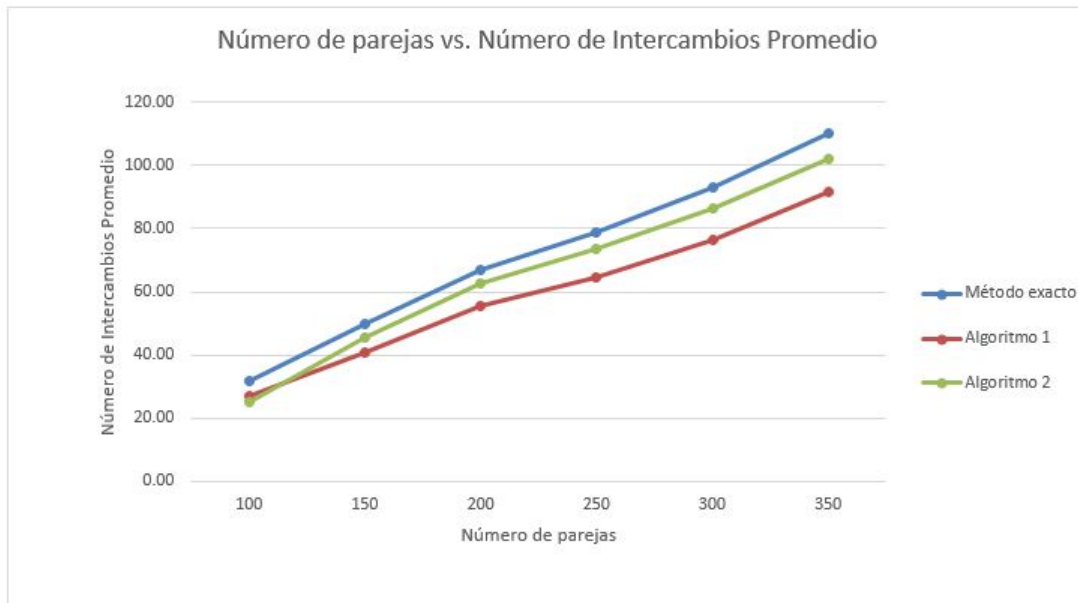


Figura 7.7: Número de intercambios promedio instancias entre 100 y 350 parejas

Parejas	Número de Intercambios promedio				
	Modelo 2	Algoritmo 1	GAP %	Algoritmo 2	GAP %
5	1.19	1.19	0 %	1.19	0 %
10	3.99	3.39	15 %	3.99	0 %
20	7.19	6.59	8 %	6.98	3 %
30	10.39	9.19	12 %	8.58	17 %
40	13.60	11.57	15 %	11.97	12 %
50	14.80	12.57	15 %	12.37	16 %

Cuadro 7.15: Número de intercambios promedio (Un escenario de falla)

Parejas	Número de Intercambios promedio				
	Modelo 2	Algoritmo 1	GAP %	Algoritmo 2	GAP %
5	1.00	1.00	0 %	1.00	0 %
10	3.60	2.98	17 %	2.80	22 %
20	7.40	5.77	22 %	6.38	14 %
30	9.40	6.58	30 %	8.18	13 %
40	12.60	9.18	27 %	9.58	24 %
50	16.59	12.97	22 %	11.97	28 %

Cuadro 7.16: Número de intercambios promedio (Dos escenarios de falla)

Parejas	Número de Intercambios promedio				
	Modelo 2	Algoritmo 1	GAP %	Algoritmo 2	GAP %
5	0.00	0.00	0 %	0.00	0 %
10	1.20	1.19	1 %	1.20	0 %
20	3.00	2.59	14 %	2.79	7 %
30	5.20	4.78	8 %	4.58	12 %
40	7.00	6.18	12 %	5.78	17 %
50	9.20	7.98	13 %	6.39	31 %

Cuadro 7.17: Número de intercambios promedio (Tres escenarios de falla)

Parejas	Número de Intercambios promedio				
	Modelo 2	Algoritmo 1	GAP %	Algoritmo 2	GAP %
5	0.00	0.00	0 %	0.00	0 %
10	1.60	1.60	0 %	1.60	0 %
20	5.19	4.98	4 %	3.79	27 %
30	8.77	8.17	7 %	7.38	16 %
40	13.99	13.17	6 %	10.78	23 %
50	18.58	16.59	11 %	17.18	8 %

Cuadro 7.18: Número de intercambios promedio (Cuatro escenarios de falla)

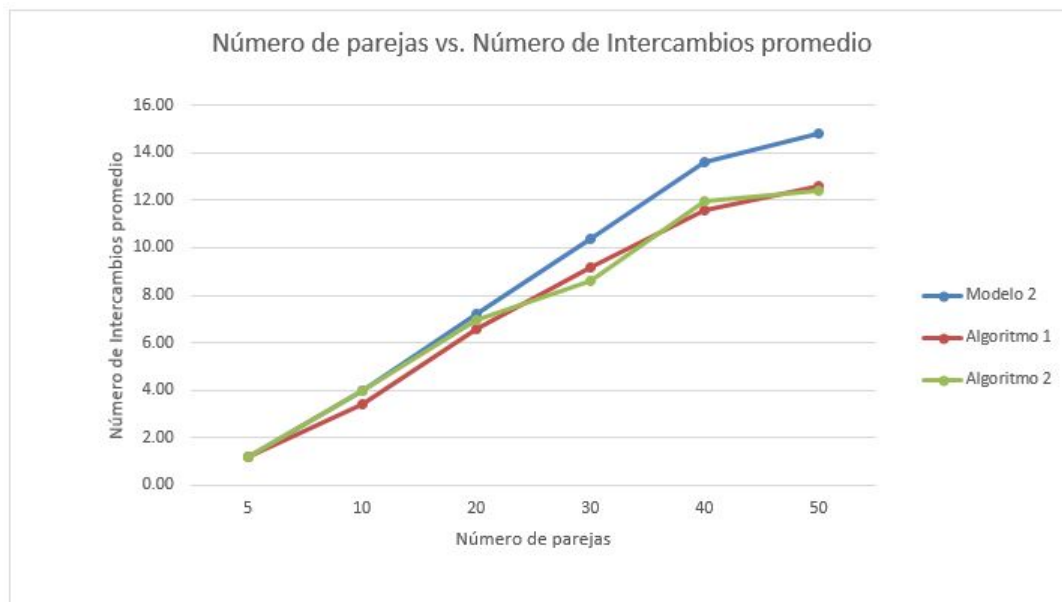


Figura 7.8: Número de intercambios promedio (Un escenario de falla)

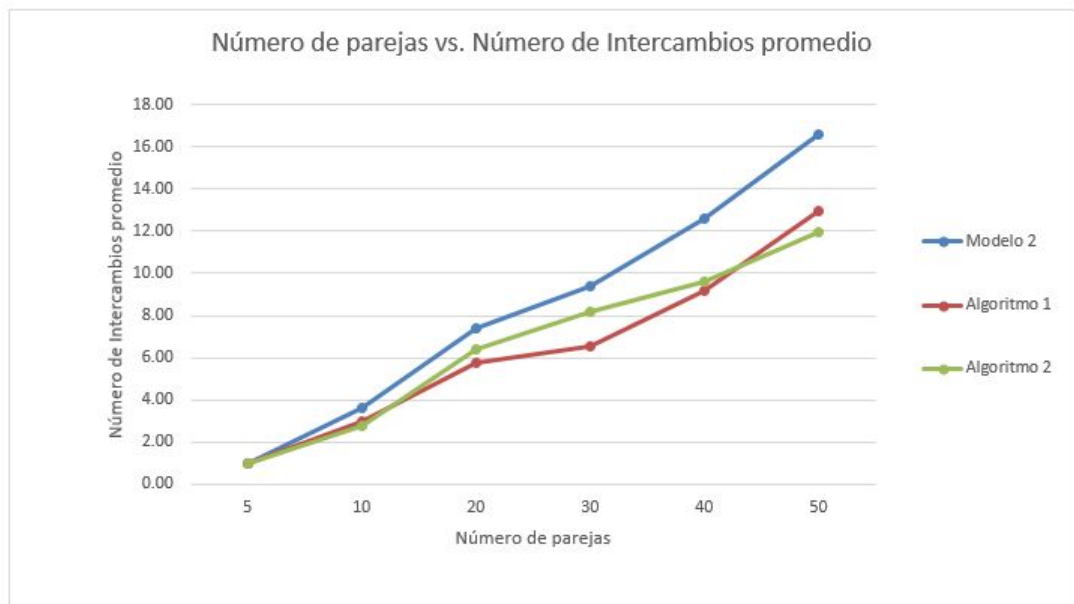


Figura 7.9: Número de intercambios promedio (Dos escenarios de falla)

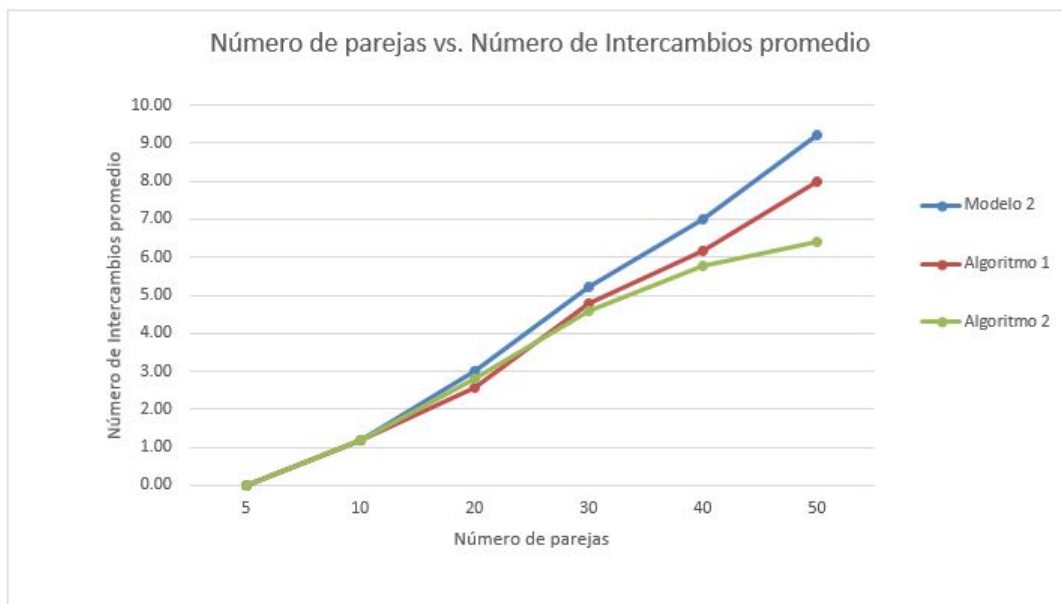


Figura 7.10: Número de intercambios promedio (Tres escenarios de falla)

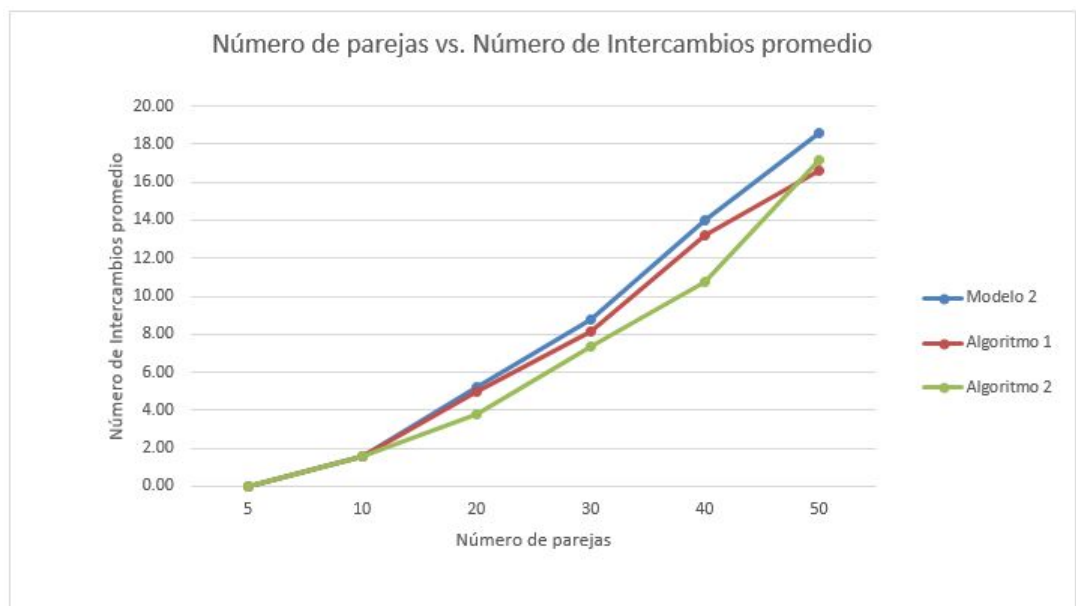


Figura 7.11: Número de intercambios promedio (Cuatro escenarios de falla)

Capítulo 8

CONCLUSIONES E INVESTIGACIÓN FUTURA

En el presente documento se logró el objetivo general 2.1 en el que se planteaba desarrollar un modelo de optimización basado en programación entera para lo cual se propusieron dos modelos explicados a detalle en el capítulo 4, se proponen también como métodos de solución aproximados dos algoritmos mostrados en el capítulo 5.

Para cumplir el objetivo específico 1 se proponen dos modelos matemáticos que son comparados entre sí con dos indicadores: (i) tiempos computacionales y (ii) número de intercambios promedio. Se observa luego de realizar los experimentos computacionales para resolver los modelos por medio de método exacto, que el modelo 2 tiene un mejor rendimiento en el indicador (i) obteniendo tiempos computacionales para instancias de 50 parejas o menos hasta un 124 % menores que el Modelo 1. En instancias iguales o superiores a 100 parejas el Modelo 2, obtiene resultados óptimos con tiempos promedio entre 122.07 y 119816.97 segundos. Por otro lado el modelo 1 para estas instancias arroja error de memoria y no es posible alcanzar el óptimo.

En el indicador (ii) para cada una de las instancias menores a 50 parejas los resultados óptimos encontrados por los dos modelos en promedio fueron iguales, razón por la cual se considera un rendimiento igual en ambos modelos. Con ello se puede asegurar que el realizar las cirugías al donante y al paciente en etapas diferentes no tiene un beneficio en términos del número de intercambios promedio alcanzados, pero en otros factores que no están presentes en el modelo matemático como el traslado del órgano y la logística

propia del trasplante si se hace beneficioso tener cirugías en diferentes etapas.

Para alcanzar el objetivo específico 2 en el capítulo 6 se proponen dos algoritmos de aproximación para encontrar soluciones cercanas o iguales a las halladas por el método exacto con los modelos matemáticos propuestos. Estos algoritmos son comparados con el Modelo 2 dado que este es una generalización del Modelo 1 y muestra tiempos computacionales razonablemente más bajos. Se obtiene que en el indicador (i) los algoritmos muestran mejor rendimiento que el método exacto hasta en un 100 % incluso en instancias mayores o iguales a 100 parejas.

En el indicador (ii) se observa que los algoritmos en promedio tienen un rendimiento porcentual promedio respecto al método exacto de un 11 %. Lo que se puede ver como un buen resultado teniendo a favor el tiempo de cómputo y la capacidad de reacción que se debe tener en la situación de un eventual trasplante para temas de logística y preparación, adicionalmente con los algoritmos es posible obtener resultados para instancias hasta de 1000 parejas con un tiempo computacional promedio de 86 segundos y número de intercambios promedio 318.

En el objetivo específico 3 se propone identificar las restricciones que existen en Colombia para implementar el KEP, para ello se hicieron dos tipos de investigaciones. En primer lugar un estudio detallado a la legislación colombiana mostrado en el capítulo 3 y en segundo lugar una entrevista a un nefrólogo colombiano de la que se muestran aspectos importantes en el capítulo 3 con el fin de identificar restricciones médicas y logísticas.

8.1 Investigación futura

Como investigación futura se proponen varios aspectos enumerados a continuación:

1. Demostrar que el problema de decisión asociado al Modelo 2 es NP-Hard
2. Encontrar cotas de aproximación para los dos algoritmos propuestos
3. Realizar modelos que permiten tener sistemas dinámicos y analizar las decisiones en varios momentos del tiempo, para ello se podrían incluir

otros métodos de optimización como programación estocástica o simulación de Montecarlo

Bibliografía

- [1] David J Abraham, Avrim Blum, and Tuomas Sandholm. Clearing algorithms for barter exchange markets: Enabling nationwide kidney exchanges. In *Proceedings of the 8th ACM conference on Electronic commerce*, pages 295–304. ACM, 2007.
- [2] acofarma. Fichas de información técnica clorhexidina digluconato 20. Technical report, acofarma distribución S.A., 2003.
- [3] Varios Autores. Kidney exchange data analysis toolkit. url<http://toolkit.optimalmatching.com/>, 2015.
- [4] Péter Biro, David F Manlove, and Romeo Rizzi. Maximum weight cycle packing in directed graphs, with application to kidney exchange programs. *Discrete Mathematics, Algorithms and Applications*, 1(04):499–517, 2009.
- [5] Buyang Cao and Fred Glover. Tabu search and ejection chains—application to a node weighted version of the cardinality-constrained tsp. *Management Science*, 43(7):908–921, 1997.
- [6] Yanhua Chen, Yijiang Li, John D Kalbfleisch, Yan Zhou, Alan Leichtman, and Peter X-K Song. Graph-based optimization algorithm and software on kidney exchanges. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(7):1985–1991, 2012.
- [7] Miguel Constantino, Xenia Klimentova, Ana Viana, and Abdur Rais. New insights on integer-programming models for the kidney exchange problem. *European Journal of Operational Research*, 231(1):57–68, nov 2013.
- [8] Thomas H Cormen. *Introduction to algorithms*. MIT press, 2009.

- [9] Marry de Klerk, Karin M. Keizer, Frans H. J. Claas, Marian Witvliet, Bernadette J. J. M. Haase-Kromwijk, and Willem Weimar. The dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant*, 5(9):2302–2305, sep 2005.
- [10] Marry de Klerk, Marian D Witvliet, Bernadette JJM Haase-Kromwijk, Frans HJ Claas, and Willem Weimar. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation*, 82(12):1616–1620, 2006.
- [11] Coordinación Regional 2 de la Red de Donación y Trasplante de órganos y Tejidos. www.dssa.gov.co, 06 Mayo de 2014.
- [12] Claudia de Leo-Cervantes. Pruebas de histocompatibilidad en el programa de trasplantes. *Revista de investigación clínica*, 57(2):142–146, 2005.
- [13] Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes 2013. Technical report, Instituto Nacional de Trasplantes, 2013.
- [14] Instituto Nacional del Cáncer. www.cancer.gov, 11 Julio de 2016.
- [15] Blake Ellison. A systematic review of kidney paired donation: Applying lessons from historic and contemporary case studies to improve the us model. *University of Pennsylvania, Wharton Research Scholars*, 2014.
- [16] SE Gentry, DL Segev, Mary Simmerling, and RA Montgomery. Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *American Journal of Transplantation*, 7(10):2361–2370, 2007.
- [17] A. Gurkan, S.H. Kacar, C. Varilsuha, S. Tilif, I. Coker, C. Karaca, and M. Karaoglan. Exchange kidney transplantation: A good solution in living kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 36(10):2952–2953, dec 2004.
- [18] Mark Hartmann and Özgür Özlük. Facets of the p-cycle polytope. *Discrete Applied Mathematics*, 112(1):147–178, 2001.
- [19] Ins. Informe ejecutivo red de donación y trasplantes colombia. Technical report, Instituto Nacional de Salud, 2015.

- [20] Rachel J Johnson, Joanne E Allen, Susan V Fuggle, J Andrew Bradley, Chris Rudge, et al. Early experience of paired living kidney donation in the united kingdom. *Transplantation*, 86(12):1672–1677, 2008.
- [21] Leonieke Kranenburg, Willij Zuidema, Willem Weimar, Medard Hilhorst, Jan Ijzermans, Jan Passchier, and Jan Busschbach. Strategies to advance living kidney donation: a single center’s experience. *Progress in Transplantation*, 19(1):71–75, 2009.
- [22] J.Y. Kwak, O.J. Kwon, K.S. Lee, C.M. Kang, H.Y. Park, and J.H. Kim. Exchange-donor program in renal transplantation: A single-center experience. *Transplantation Proceedings*, 1999.
- [23] M. Lucan. Five years of single-center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplantation Proceedings*, 39(5):1371–1375, jun 2007.
- [24] Vicky Mak-Hau. On the kidney exchange problem: cardinality constrained cycle and chain problems on directed graphs: a survey of integer programming approaches. *Journal of combinatorial optimization*, 33(1):35–59, 2017.
- [25] Vicky Mak-Hau. A polyhedral study of the cardinality constrained multi-cycle and multi-chain problem on directed graphs. *Computers & Operations Research*, 2018.
- [26] David F Manlove and Gregg O’Malley. Paired and altruistic kidney donation in the uk: Algorithms and experimentation. In *International Symposium on Experimental Algorithms*, pages 271–282. Springer, 2012.
- [27] David F Manlove and Gregg O’malley. Paired and altruistic kidney donation in the uk: Algorithms and experimentation. *Journal of Experimental Algorithmics (JEA)*, 19:2–6, 2015.
- [28] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Medición de signos neurológicos versión: 2 (escala de glasgow). In *Documentación de Enfermería*, 2011.
- [29] Clair E Miller, Albert W Tucker, and Richard A Zemlin. Integer programming formulation of traveling salesman problems. *Journal of the ACM (JACM)*, 7(4):326–329, 1960.

- [30] Viet Hung Nguyen and J-F Maurras. On the linear description of the k-cycle polytope. *International Transactions in Operational Research*, 8(6):673–692, 2001.
- [31] Kiil Park, Jang Il Moon, Soon Il Kim, and Yu Seun Kim. Exchange donor program in kidney transplantation1. *Transplantation*, 67(2):336–338, 1999.
- [32] Raymond Patterson and Erik Rolland. The cardinality constrained covering traveling salesman problem. *Computers & Operations Research*, 30(1):97–116, 2003.
- [33] Miguel C Riella and Cristina Martins. *Nutrición y riñón*. Ed. Médica Panamericana, 2003.
- [34] Susan L Saidman, Alvin E Roth, Tayfun Sönmez, M Utku Ünver, and Francis L Delmonico. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two-and three-way exchanges. *Transplantation*, 81(5):773–782, 2006.
- [35] Mauricio Sanabria, K Rodríguez, Ricardo Sánchez, Kindar Astudillo, David Camargo, and Alfonso Bunch. Frecuencia y costos de hospitalización en una población de pacientes en diálisis en colombia. *Rev Fac Med*, 60(4):293–301, 2012.
- [36] Dorry L. Segev, Sommer E. Gentry, J. Keith Melancon, and Robert A. Montgomery. Characterization of waiting times in a simulation of kidney paired donation. *Am J Transplant*, 5(10):2448–2455, oct 2005.
- [37] Dorry L Segev, Sommer E Gentry, Daniel S Warren, Brigitte Reeb, and Robert A Montgomery. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. *Jama*, 293(15):1883–1890, 2005.
- [38] G. Thiel, P. Vogelbach, L. Gurke, T. Gasser, K. Lehmann, T. Voegele, A. Kiss, and G. Kirste. Crossover renal transplantation: hurdles to be cleared! *Transplantation Proceedings*, 2001.
- [39] J Veale and G Hil. National kidney registry: 213 transplants in three years. *Clin Transpl*, 333, 2010.
- [40] Stefanos A Zenios. Optimal control of a paired-kidney exchange program. *Management Science*, 48(3):328–342, 2002.