



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

**MODELO DE SIMULACIÓN PARA EL
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS
CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)
Y DE LA POLÍTICA DE VACUNACIÓN EN
LA SELECCIÓN DE LA TASA DE
COBERTURA**

Junio 2019

Autora: Melissa Ndombasi Bokuy
Tutora: María Jesús López Herrero

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a las personas que han hecho posible este trabajo.

En primer lugar, a mi tutora, María Jesús, por todo el tiempo que ha dedicado en mí. Gracias por la paciencia y el apoyo. Me llevo, no sólo lo aprendido con el contenido de este trabajo, sino el valor de todo el empeño y la dedicación necesaria que requiere un trabajo bien hecho.

Igualmente, quiero dar las gracias al profesorado del máster. Para los menos familiarizados con la estadística no es un camino del todo sencillo. Se agradece la cercanía y la constante ayuda ofrecida. En especial, a Pedro Girón, por haber confiado en mí y animarme a buscar mi camino en esta nueva etapa.

A mis compañeros de clase, porque he conocido a personas maravillosas.

A mis amigos, porque no se puede pedir más de ellos. Sabéis que sin vosotros nada sería lo mismo. Nunca amé tanto las piñas.

Y a mi familia. A mi madre. A mi padre. A mis hermanas. Sólo vosotros sabéis lo que es aguantar mis peores días. Gracias por no cansaros nunca de recordarme lo realmente importante. Por animarme siempre a ser valiente, a hacer lo que me gusta, a no rendirme en lo que quiero, y a dejar ir el resto. Todo lo que soy es por vosotros. Y todo lo que hago es vuestro.

ÍNDICE

RESUMEN. ABSTRACT.....	v
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Epidemiología.....	1
1.2 El sistema inmune y la vacunación.....	2
1.2.1 El sistema inmune.....	3
1.2.2 La vacunación.....	5
1.3 El Virus del Papiloma Humano (VPH).....	7
1.3.1 Vacunas contra el VPH.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
3.1 Modelización matemática.....	15
3.1.1 Tipos de modelos: clasificación y descriptores.....	16
3.1.2 Principales modelos de transmisión.....	17
3.2 Simulación.....	21
3.3 Descripción del modelo de simulación del VPH.....	21
3.3.1 Variables que intervienen en el estudio y en el modelo teórico.....	22
3.3.2 Simulación del modelo.....	27
4. RESULTADOS.....	33
4.1 Evolución de la enfermedad.....	33
4.2 Elección de la tasa de cobertura en función del fallo de la vacuna.....	35
4.3 Influencia de la cobertura inicial y del nivel de alerta.....	36
4.4 Influencia del nivel de alerta de vacunación.....	39
4.5 Influencia de β y γ sobre T_h e I_{Th}	40
4.7 Influencia del tamaño de la población.....	42
4.7 Influencia del número inicial de infectados.....	42
4.8 Influencia de la eficacia de la vacuna.....	42
5. DISCUSIÓN.....	45
6. CONCLUSIONES.....	51
7. ANEXOS.....	53
8. REFERENCIAS.....	57

Palabras clave: modelos epidemiológicos, cadenas de Markov, vacuna, Virus del Papiloma Humano.

Keywords: epidemic models, Markov chain, vaccine, Human Papillomavirus.

RESUMEN

Los modelos matemáticos y la simulación se han convertido en herramientas de gran interés y utilidad en el ámbito de la epidemiología. Su aplicación permite predecir el desarrollo de enfermedades contagiosas en una población, siendo fundamentales para una buena gestión de la salud poblacional.

Tomando como ejemplo el caso del Virus del Papiloma Humano (VPH), se pretende mostrar cómo, a partir del conocimiento de las características básicas de esta patología y, ante un escenario determinado, se puede estudiar y predecir su evolución futura. Dado que existe una vacuna parcialmente eficaz contra el VPH, cuya política de vacunación aún está en debate, la modelización matemática puede ser utilizada para tomar medidas acerca de la tasa de cobertura adecuada para brindar una protección de grupo.

Con este fin, se considera un modelo estocástico en tiempo continuo para estudiar epidemias de tipo SISV. Concretamente, se utilizan cadenas de Markov para describir la evolución del número de vacunados e infectados durante los distintos brotes de la enfermedad. El objetivo principal del estudio es valorar el tiempo hasta alcanzar un nivel crítico de vacunados y otras variables asociadas a él.

ABSTRACT

Mathematical models and simulation have become practical tools in the epidemiological field. Studying the evolution of contagious diseases among population is now allowed due to their application. According to that, both tools are found to be determining for a good population health management.

Using the case of Human Papillomavirus (HPV), it is expected to show how, provided the knowledge of HPV's characteristics, it is possible to predict the evolution of the pathology. Taking into account that there exist a vaccine for this pathology, whose vaccination policy is still being assessed, mathematical modeling could be used in order to decide the right coverage rate that will provide group immunity to the population.

With this aim in mind, a stochastic SISV epidemic model is considered. Markov chains are used to describe the evolution of vaccinated and infected individuals in different outbreaks. The main objective is to assess the time to reach a critical level of vaccination and other associated variables.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

Si bien el ser humano ha sido capaz de desvincularse, en cierto modo, de los peligros asociados a la vida en un entorno natural, como son la depredación o la exposición al frío, uno de los grandes enemigos que aun a día de hoy es causa de numerosas muertes a nivel mundial, es el riesgo de sufrir epidemias.

Entendemos por epidemia o brote epidémico un aumento inusual del número de casos de una determinada enfermedad infecciosa que afecta a una parte específica de la población humana, en un periodo de tiempo determinado. Cabe destacar la diferencia respecto a una endemia, definida como la existencia de un número usual o esperado de casos de una enfermedad en un área geográfica o una población específica, o una pandemia, situación en la que una nueva enfermedad se propaga a nivel mundial. Los casos de un brote epidémico están epidemiológicamente relacionados. La mayoría de las epidemias en medicina se deben a causas infecciosas, aunque también pueden existir agentes no infecciosos como tóxicos o alimentos [1].

A lo largo de la historia han sido numerosas las ocasiones en las que poblaciones de todo el mundo se han visto afectadas por importantes epidemias (la peste bubónica, la viruela o la gripe española, por mencionar algunos ejemplos) con las consecuencias que ello conlleva, tanto a nivel de salud personal, como a escala poblacional debido al efecto que puede tener a nivel genético. Las catástrofes, naturales o no, también elevan el riesgo de epidemias, que afectan sobre todo a regiones pobres, generalmente ligadas a situaciones de aglomeración que favorecen la propagación de la enfermedad. Cuando esto ocurre, podemos encontrarnos ante la aparición de epidemias fulminantes, con altas tasas de mortalidad. Un ejemplo de ello se produjo después de la crisis de Ruanda, en 1994, donde varios brotes de cólera causaron más de 48000 casos y 23800 muertes en el periodo de un mes en los campamentos de refugiados en Goma, en la República Democrática del Congo [2].

La epidemiología es el estudio de la distribución, la frecuencia y los determinantes de estados o eventos, referidos generalmente a enfermedades, así como la aplicación de esta información al control y a la gestión de la salud poblacional. Los determinantes son aquellos factores físicos, biológicos y de comportamiento que pueden influir en la salud, mientras que la distribución y la frecuencia se refieren a las secuencias de tiempo, lugares de ocurrencia y personas afectadas por esos eventos, como pueden ser enfermedades, lesiones, muertes o comportamientos, como la adicción al tabaco o las reacciones a tratamientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos [3].

Los estudios epidemiológicos abarcan la observación y el control de la salud pública mediante, por ejemplo, la investigación de brotes de intoxicación alimentaria, la identificación de la fuente de una epidemia el seguimiento de contactos en una transmisión sexual. Se realizan estudios observacionales para contrastar hipótesis mediante estudios transversales, de cohortes o de casos y controles; y ensayos clínicos aleatorizados, generalmente con el objetivo de evaluar un régimen o procedimiento preventivo, diagnóstico o terapéutico iniciado. Se trata por lo tanto de una disciplina de gran importancia en lo referido al establecimiento de políticas sanitarias, influyendo de manera directa en la prevención de lesiones, enfermedades y muertes.

1.2 El sistema inmune y la vacunación

A pesar de que las epidemias continúen siendo una causa importante de mortalidad a nivel mundial, en la actualidad la situación ha mejorado considerablemente gracias a los avances a nivel biosanitario que han tenido lugar desde el siglo pasado. La mejora de la higiene y la sanidad, así como el desarrollo de los antibióticos y las vacunas han permitido dar un paso al frente hacia la disminución de nuevos brotes epidémicos, especialmente en los países más desarrollados. Tal es así que, en 1980 la viruela fue declarada oficialmente erradicada, considerándose la primera enfermedad combatida a escala mundial. Para comprender mejor el funcionamiento e importancia de la vacunación para la salud, es necesario describir la base del funcionamiento del sistema inmunológico.

1.2.1 El sistema inmune

A lo largo de toda la vida los seres vivos estamos expuestos a constantes amenazas. Por esta razón es importante contar con un buen mecanismo de defensa (Figura 1).

El sistema inmune (SI) es el encargado de realizar dicha labor. En el ser humano se trata de un mecanismo altamente complejo, por lo que encontramos una gran variedad de tipos celulares especializados (Figura 2) para permitir una adecuada respuesta en caso de infección.

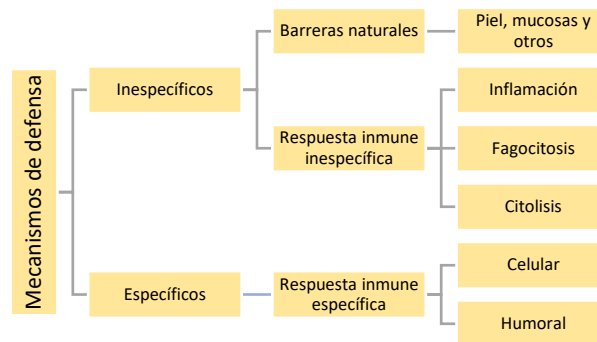


Figura 1. Esquema de los distintos mecanismos de defensa del organismo.

Una parte del SI es innata, y se consolida durante los primeros años de vida. La respuesta inmunitaria es la resistencia del organismo ante la invasión de una sustancia o cuerpo, reconocido como extraño, denominado patógeno. Por ello, es crucial que nuestro organismo sea capaz de discernir entre lo propio y lo extraño, de lo contrario, nos situamos en el marco de las enfermedades autoinmunes.

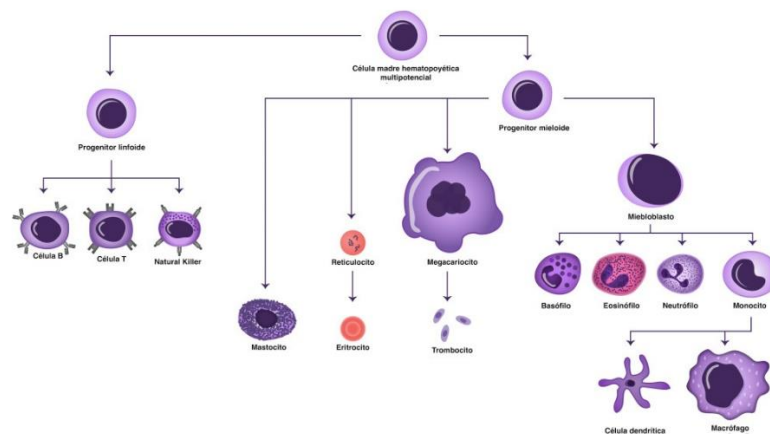


Figura 2. Las células del SI se diferencian a partir de células hematopoyéticas, procedentes de la médula ósea, dividiéndose en dos grandes linajes: la línea mielóide, que da lugar a los eritrocitos, granulocitos, monocitos y megacariocitos; y la línea linfóide, que origina linfocitos T y B (células de memoria) y células NK (Natural Killer).

Encontramos dos ramas funcionales del sistema inmunitario (Tabla 1):

- **Inmunidad innata.** Es natural e inespecífica. Se debe a factores genéticos y es la primera defensa frente a agentes infecciosos.
- **Inmunidad adaptativa.** Se activa en respuesta a las infecciones producidas cuando el agente consigue vencer las primeras barreras. Es una respuesta específica contra un determinado agente infeccioso. Posee memoria, evitando que un mismo microorganismo pueda volver a producir la enfermedad del individuo. Esto ocurre, por ejemplo, tras padecer sarampión.

Además, podemos diferenciar entre varios tipos de inmunidad adaptativa: natural, artificial, activa o pasiva [4].

- **Inmunidad activa natural.** El organismo produce anticuerpos para combatir una infección.
- **Inmunidad activa artificial.** Sería aquella que se desarrolla a partir de la vacunación. Es similar a la anterior, pero el contacto con el agente no es casual y está controlado. Se mimetiza el proceso de infección e inmunización (desarrollo de anticuerpos frente a un antígeno determinado) natural.
- **Inmunidad pasiva natural.** Aquí los anticuerpos se adquieren en vez de ser producidos por el individuo. Es el caso de la transmisión transplacentaria de anticuerpos (IgG) que tiene lugar de madres a hijos durante la gestación, siendo por lo tanto innata.
- **Inmunidad pasiva artificial.** Se administran anticuerpos de una persona inmune a otra que no lo es. Por ejemplo, la administración de gammaglobulina terapéutica.

Sistema inmune innato	Sistema inmune adaptativo
Respuesta no específica	Respuesta específica contra patógenos y antígenos.
Respuesta máxima inmediata	Demora entre la exposición y la respuesta máxima
Inmunidad mediada por células y componentes humorales	Inmunidad mediada por células y componentes humorales
Sin memoria inmunológica	Memoria inmunológica tras exposición
Presente en casi todas las formas de vida	Presente solo en vertebrados mandibulados

Tabla 1. Principales diferencias entre el SI innato y el adaptativo.

1.2.2 La vacunación

La variolización, referenciada en textos de la literatura china del siglo XI, fue el primer acercamiento a la vacunación que hoy en día conocemos. Consistía en la inoculación de costras variólicas procedentes de personas que padecían la enfermedad. Se transmitía la enfermedad, pero de forma más débil, a la persona inoculada, quedando esta posteriormente protegida. Lady Mary Wortley Montagu introdujo la terapia en Gran Bretaña en 1721, pero no fue hasta mediados del siglo XVIII cuando se extendió por el resto de Europa [5].

Edward Jenner es conocido por su innovadora contribución a la inmunización y a la erradicación de la viruela. Su trabajo es considerado como la base de la inmunología, a pesar de que no fue el primero en sugerir que la infección con viruela bovina confería a humanos inmunidad específica contra la viruela humana [6]. En 1797 presentó el estudio ante la Royal Society describiendo su experimento explicado en la Figura 3.



Figura 3. Esquema del procedimiento realizado por Jenner [7]. Muestra la idea de que la infección previa con viruela bovina protege al individuo afectado frente a contraer la viruela humana, es decir, desarrolla inmunidad específica contra la enfermedad.

Un año más tarde, acuñó el término “vacuna”, del latín “vacca” (vaca). El principio de la vacuna de Jenner es el mismo que el actual, aunque es más simple y efectivo. Posteriormente, Louis Pasteur, en 1885, sería el primero en utilizar un virus atenuado, el virus de la rabia, para lograr la inmunización frente a la infección natural.

Actualmente, las vacunas son preparaciones biológicas diseñadas para mejorar la inmunidad de un sujeto frente a una determinada enfermedad a la cual

se es susceptible. De forma general, su composición incluye una modificación de los microorganismos o agentes causantes de la enfermedad. De tal forma que estos están inactivados, atenuados, utilizando parte de ellos (como proteínas de la superficie) o las toxinas que producen. Esta es la razón por la cual el sujeto no desarrolla la enfermedad como lo haría ante una exposición natural al agente. Sin embargo, esta presentación del patógeno atenuado, parte de él o de su producto metabólico, sí es suficiente para desencadenar una respuesta del sistema inmune, cuyo resultado será el desarrollo de células de memoria (linfocitos T y B) frente a la enfermedad. Por lo tanto, las vacunas no protegen contra la infección, sino que sirven de ventaja para nuestro organismo que, ante una posible infección real en el futuro, contará desde el principio con las herramientas específicas necesarias para combatirla, pudiendo vencerla con mayor rapidez y eficacia (se activa la respuesta secundaria en lugar de la primaria), evitando así manifestar la sintomatología propia de la enfermedad.

Gracias a este procedimiento, en determinadas regiones, se ha conseguido controlar las siguientes grandes enfermedades: la viruela, la difteria, el tétanos, la fiebre amarilla, la tos ferina, la meningitis, la poliomielitis, el sarampión, las paperas, la rubéola, la fiebre tifoidea y la rabia [8]. No es casual que la mayoría de estas patologías sean de vacunación obligatoria en muchos países y recomendables antes de viajar a una zona endémica (Figura 4).

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2019													
Comité Asesor de Vacunas													
VACUNA	Edad en meses										Edad en años		
	2	3	4	5	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18	
Hepatitis B ¹	HB		HB		HB								
Difteria, tétanos y tosferina ²	DTPa		DTPa		DTPa				DTPa / Tdpa		Tdpa		
Poliomielitis ³	VPI		VPI		VPI				VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁴	Hib		Hib		Hib								
Neumococo ⁵	VNC		VNC		VNC								
Meningococos C y ACWY ⁶			MenC			MenACWY / MenC					MenACWY / MenC		
Sarampión, rubéola y parotiditis ⁷						SRP			SRP Var / SRPV				
Varicela ⁸								Var					
Virus del papiloma humano ⁹												VPH 2 dosis	
Meningococo B ¹⁰		MenB		MenB		MenB							
Rotavirus ¹¹	RV	RV	(RV)										

Vacunas financiadas
 Vacunas no financiadas

Figura 4. Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2019. Comité asesor de vacunas. En España la vacunación, aunque se recomienda, no es obligatoria.

Si bien la vacunación ha supuesto un antes y un después en la lucha contra las enfermedades infecciosas, no se puede ignorar tampoco la otra cara de la historia, pues al igual que tantas cosas, también ha tenido sus detractores. Cabe destacar el caso del movimiento antivacunas, surgido a partir de un polémico artículo publicado en la revista médica The Lancet, donde se asociaba la vacuna triple vírica, que protege frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis, al desarrollo de autismo. A pesar de que el artículo fue desacreditado, su impacto en la sociedad ha sido notable, llegando a registrarse más casos de sarampión en la primera mitad del año 2018 que en cualquiera de los años de la década anterior a este [9].

Con el debate abierto, se plantean medidas como exigir la vacunación para aceptar la matriculación escolar de los más pequeños. Aunque la inmunización artificial no sea eficaz en el 100% de los casos, es necesario informarse y valorar la ventaja que nos brinda, sin olvidar que la salud pública depende de todos. La inmunidad de grupo que permite alcanzar la vacunación no es posible si no se alcanzan unos niveles mínimos de cobertura. Pero si esto se logra, aquellos que por inmunodeficiencias o alergias no puedan recibir este tratamiento, podrán beneficiarse de la salud general de la población.

1.3 El Virus del Papiloma Humano (VPH)

El Virus del Papiloma Humano (Figura 5) es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común. Al menos el 70% de la población sexualmente activa adquiere una infección por VPH en algún momento de su vida [10].

Se conocen cerca de 100 genotipos del virus, diferenciados en genotipos de bajo y de alto riesgo. Los primeros son causantes, principalmente, de lesiones anogenitales benignas (verrugas). En esta clasificación encontramos los tipos del VPH 6 y 11, causantes del 90% de las verrugas genitales y de la mayoría de los casos de papilomatosis recurrente respiratoria. Mientras que los genotipos de alto riesgo son capaces de inducir lesiones precancerosas en el cérvix. Aquí destacan los tipos del VPH 16 y 18. Múltiples estudios epidemiológicos [10,11] han señalado la infección por VPH como la causa principal del cáncer de cuello

uterino, habiendo sido relacionado con el 70% de los casos. Por esta razón, este tipo de infecciones se están situando, cada vez más, en el punto de mira (Figura 7). El VPH puede ser también la causa de cáncer de cabeza y cuello (cáncer de orofaringe).

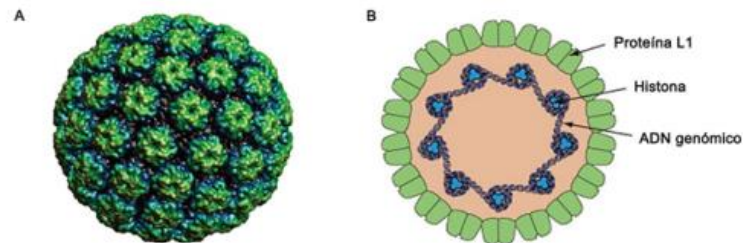


Figura 5. Estructura de los papilomavirus. A) Imagen en 3D de un virión reconstruido informáticamente a partir de imágenes obtenidas por microscopía crioelectrónica. B) Esquema de la cápside del VPH compuesta principalmente por la proteína L1. Véase también el genoma viral empaquetado con histonas celulares. [12].

En cuanto al cáncer cervical, es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres (Figura 6). Se trata de la cuarta causa de muerte en todo el mundo, tras los cánceres de mama, pulmón y estómago, y la segunda en mujeres de entre 15 y 44 años, con 528.000 nuevo casos y 226.000 muertes estimadas en 2012. Cabe destacar que más del 84% de los casos (445.000 anualmente; 12% de todos los cánceres en mujeres) se dan en regiones poco desarrolladas, donde este tipo de cáncer pasa a ser el segundo más presente, sólo por detrás del cáncer de mama. En comparación, en las regiones más desarrolladas, el cáncer cervical representa menos del 1% de los cánceres en mujeres (83.000 al año) (Figura 7) [13].



Figura 6. Tasas de incidencia estandarizadas por la edad del cáncer cervical atribuible a la infección por VPH en 2012. [13].

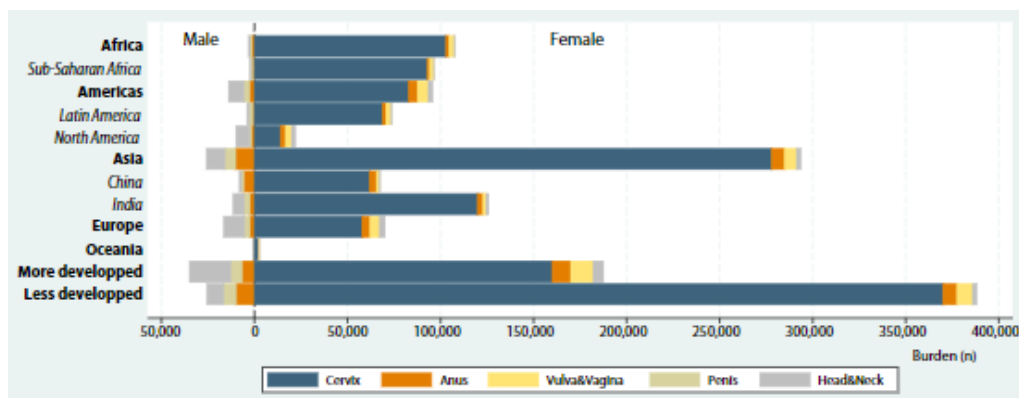


Figura 7. Distribución de los casos de cáncer atribuibles a la infección por VPH, por región, tipo de cáncer y sexo. [13].

La transmisión del virus se produce mediante el contacto sexual y vía vertical, es decir, de madres a hijos durante el parto. Se han reconocido como factores de riesgo el mantenimiento de relaciones sexuales sin preservativo, el inicio precoz de las mismas, el tabaquismo, la inmunodepresión, la presencia de otras ETS (puesto que beneficia la capacidad lesiva y dificulta la reparación del tejido), la edad, la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales. La prevención de la enfermedad se basa en el uso de preservativo y la vacunación.

Si bien la infección es muy frecuente, la evolución de la infección suele ser favorable en la mayoría de los casos, no llegándose a desarrollar el cáncer (Figura 8 y 9). En mujeres el 90% de las infecciones es eficazmente resuelta en el curso de 2 años. Y en hombres rara vez ocasiona lesiones, resolviéndose generalmente en 5-6 meses. Pero cuando ocurre, el lugar idóneo de infección es el surco balano-prepucial, siendo la circuncisión un factor protector [14].

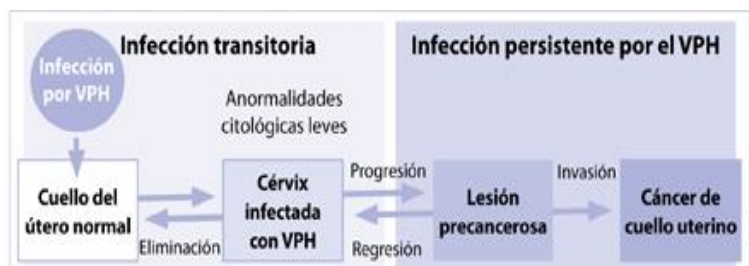


Figura 8. Evolución de la infección por VPH hasta generar cáncer uterino. Las lesiones inducidas por el VPH se detectan mediante citología cervical o Papanicolau, siendo así la prueba de screening precoz para el cáncer de cuello uterino. Imagen modificada a partir de [15].

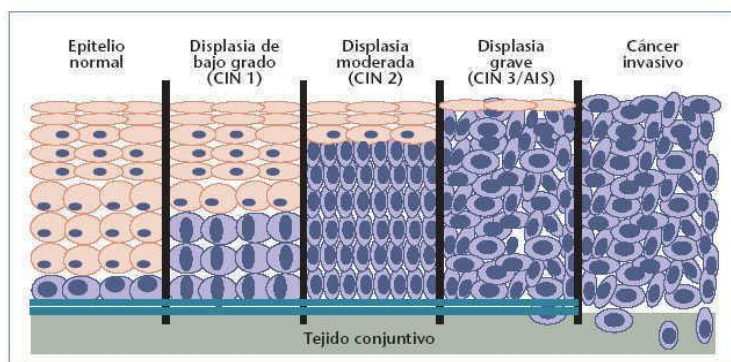


Figura 9. Representación gráfica de las distintas etapas mencionadas anteriormente: CIN 1 (Neoplasia Cervical Intraepitelial), las atipias no llegan al estrato medio. No debe considerarse precancerosa. CIN 2, las atipias llegan al estrato medio. CIN 3, las atipias abarcan todo el grosor del epitelio. Los CIN 2 y 3 deben considerarse lesiones con riesgo de desarrollar carcinoma de cérvix. [16].

1.3.1 Vacunas contra el VPH

Actualmente en España se comercializan tres vacunas contra el VPH. Una es la vacuna bivalente, Cervarix, que protege contra los VPH 16 y 18, los tipos oncogénicos más comunes; y otra, la tetravalente, Gardasil, que protege frente a los genotipos anteriores, pero también frente a los tipos 6 y 11. En la Tabla 2 se recogen las principales características de ellas.

Gardasil® (Merck)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)
Cuadrivalente (VPH tipos 6, 11, 16 y 18)	Bivalente (tipos 16 y 18)
Producida en levadura	Producida en baculovirus (virus de la poliedrosis nuclear)
Aluminio adyuvante	ASO4 (alum y MPL) adyuvante
Programa de 0, 2 y 6 meses	Programa de 0, 1 y 6 meses
Volumen de inyección: 0,5 ml	Volumen de inyección: 0,5 ml
Eficacia de aproximadamente 99% contra el desarrollo de lesiones precancerosas	Eficacia de aproximadamente 93% contra el desarrollo de lesiones precancerosas
Duración: por lo menos 5 años, con 8,5 años de protección contra el VPH tipo 16	Duración: por lo menos 5 años, con altos niveles de anticuerpos por 7,3 años

Tabla 2. Características de las vacunas actuales contra el VPH. [17].

La eficacia en la prevención de lesiones precancerosas de estas vacunas es superior al 92% en mujeres que no se infectaron previamente [17], manteniéndose esta protección durante al menos 5 o 6 años. Además, tanto Gardasil como Cervarix han demostrado ofrecer protección cruzada, de modo que, protegen adicionalmente contra tipos del VPH que no eran objetivo de la vacuna, como es el VPH 31.

En 2017 se anunció la comercialización de una nueva vacuna nonavalente, Gardasil9 que protege contra las lesiones producidas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH. Estos nuevos tipos son causantes también de cánceres de vulva, así como de lesiones cervicales de alto grado. Gardasil9 demostró generar una respuesta inmunitaria no inferior a la generada por Gardasil, siendo por lo tanto una vacuna más completa y no menos eficaz. Sin embargo, su administración se veía limitada al no contar con financiación pública. El pasado 1 de enero de 2019 Castilla y León comenzó a financiar esta vacuna, siendo ya seis las comunidades autónomas que han anunciado o incorporado la versión nonavalente de la vacuna a sus calendarios de vacunación (Castilla y León, Canarias, Melilla, Cataluña, Navarra y País Vasco).

Desde que se comenzó el tratamiento preventivo frente al VPH, han sido varios los criterios tomados para ello, encontrando diferencias entre el tipo de vacuna a utilizar, las dosis necesarias o la edad recomendada a la que vacunar. A nivel de la Comunidad de Madrid, las últimas medidas adoptadas se centran en la ampliación de la vacunación a hombres con alto riesgo (como enfermos de VIH o aquellos menores de 26 años que mantengan relaciones sexuales con otros hombres). Así mismo, también se rebajó la edad de administración de la vacuna, incluida en el calendario de vacunación infantil, a las niñas de 12 años. Recordemos que el riesgo de infección es mayor durante los primeros años de actividad sexual y que el máximo potencial preventivo se obtiene en población sin contacto previo con el agente causal. El objetivo es reducir al máximo el riesgo de infección persistente, pues esto conlleva el riesgo mayor de desarrollar, principalmente, cáncer de cuello de útero.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es desarrollar un modelo de simulación para obtener información muestral sobre el tiempo que se tarda en perder la protección de grupo que ofrece la vacuna de VPH, de cara a la selección de la tasa de cobertura de vacunación más adecuada.

Para ello, se simularán distintos brotes de la enfermedad recogiendo información de la evolución de los grupos de individuos vacunados, infectados y en riesgo de infección. Secundariamente, se busca la utilización de técnicas de simulación, el aprendizaje y manejo de entornos gráficos aplicados al estudio epidemiológico, así como trabajar la capacidad de describir y resumir la información obtenida. Todo ello a fin de describir la importancia de los modelos matemáticos y la simulación en la comprensión de la dinámica de las enfermedades infecciosas y en el diseño de medidas eficaces de control.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Modelización matemática

Los modelos matemáticos son una de las herramientas más empleadas actualmente para el abordaje de problemas biológicos en el ámbito científico. Son esencialmente útiles para la predicción enfermedades, el establecimiento de periodos de infección y la determinación del momento más adecuado para el tratamiento. Los modelos teóricos proporcionan el marco conceptual para la comprensión del sistema y las directrices estratégicas del control de las enfermedades. Los simuladores de enfermedad son los de mayor complejidad y realismo, y permiten controlar el progreso de la enfermedad [18].

La importancia de la utilización de modelos matemáticos para el estudio de enfermedades infecciosas es evidente [19]:

1. Revela relaciones que no son obvias a primera vista.
2. Permite extraer propiedades y características de las relaciones entre los elementos que de otra forma no se detectarían.
3. En la mayor parte de los problemas de enfermedades infecciosas no es factible experimentar en la realidad, pues puede ser muy caro, peligroso o incluso imposible. Llegados a esta situación, el empleo de modelos matemáticos permite describir adecuadamente las características básicas de la epidemia y predecir las consecuencias al introducir cambios específicos.
4. Permite comprender la dispersión de una enfermedad a través de una población bajo diferentes escenarios.

Los modelos quedan definidos por las relaciones que incorporan, que son independientes de los datos a introducir en el modelo. De este modo, un mismo modelo puede ser utilizado en diferentes contextos. Así mismo, cabe reconocer que, a pesar de ser una valiosa herramienta, hay que ser precavido, pues a pesar de todo, no es posible modelar las situaciones reales de manera fiel en su totalidad. Se puede decir, por lo tanto, que su función sería más bien la de ayudar a una toma

de decisiones lo más objetiva posible, a fin de controlar o erradicar las enfermedades.

3.1.1 Tipos de modelos: clasificación y descriptores

Los modelos matemáticos de la epidemiología se dividen en dos grandes grupos: deterministas y estocásticos. Los modelos deterministas permiten controlar los factores que intervienen en el proceso, obteniendo resultados más precisos. Dado un conjunto de parámetros y variables de entrada siempre se obtiene el mismo conjunto de variables de salida. Por el contrario, en los modelos estocásticos no es posible controlar estos factores, puesto que involucran procesos aleatorios que modifican ligeramente algunas de las variables. De esta manera, para un mismo conjunto de datos de entrada, las salidas no serán siempre las mismas. En el escenario determinista, todos los individuos de la población responden del mismo modo al tratamiento y a los contagios con lo que, fijados los parámetros del modelo, el comportamiento de la enfermedad viene determinado por un valor único. No es así en el marco estocástico, donde existe variabilidad entre las respuestas de los individuos. Por esta razón es más adecuado trabajar con modelos estocásticos a la hora de modelizar epidemias que tienen lugar en poblaciones de tamaño moderado. La principal diferencia entre estos dos enfoques es el comportamiento a largo plazo. En los modelos deterministas un único sujeto puede ser el causante de una epidemia generalizada, mientras que bajo un modelo estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga.

Para construir un buen modelo matemático es necesario tener en cuenta determinados conceptos y aspectos básicos de epidemiología.

- **El número reproductivo básico, R_0 .** Es una medida esencial en epidemiología. Se define como el número esperado de infecciones que producirá una persona infectada durante su periodo de contagio en una población de personas susceptibles a la enfermedad, es decir, sin resistencia específica frente a este patógeno. Permite conocer mejor un brote epidémico y preparar una estrategia para combatirlo. El valor de R_0 indica la facilidad con la que se transmite una enfermedad contagiosa.

En general, valores de $R_0 < 1$ indican que la infección se erradica con el paso del tiempo. Mientras que cuando $R_0 > 1$ la epidemia, lejos de extinguirse, puede llegar a ser endémica en la población. Generalmente, cuanto mayor es el valor de R_0 , más difícil es controlar la epidemia. Se relaciona con otros factores como la duración del periodo infeccioso o los contactos que se producen con una persona en un periodo de tiempo determinado.

- **Tamaño de la epidemia.** Es una de las características más importantes de los modelos epidemiológicos. Se define como el número total de individuos infectados en una epidemia, siendo una medida cuantitativa que está muy relacionada con los costos finales de la epidemia.

3.1.2 Principales modelos de transmisión

En los modelos epidemiológicos estándar se parte del supuesto de que, en el curso de una epidemia, los individuos se encuentran en uno de varios estados posibles: individuos susceptibles (S), infectados (I), retirados (R), etc. Los modelos más habituales son: SI, SIS y SIR, que pueden modelarse en forma determinista o estocástica y en todos ellos se asume que la interacción entre los individuos es aleatoria, sin preferencias en la relación entre individuos, aunque presentan diferencias importantes, siendo algunos más adecuados que otros en determinadas situaciones. Por ejemplo, el modelo SIR es el más indicado para modelar algunas enfermedades infantiles asociadas a una inmunidad vitalicia. Por otro lado, para la mayor parte de las ETS resulta más útil el modelo SIS, dado que tan sólo un número reducido de estas enfermedades confiere inmunidad tras la infección [19].

En toda modelización se consideran ciertos parámetros que influyen de manera directa en el cambio de un estado a otro. Veamos una breve descripción de los modelos básicos desde un enfoque determinista.

- **SI.** En este modelo, tan sólo se contemplan dos estados, o bien ser susceptible, si no se ha padecido nunca la enfermedad; o estar infectado sin opción a recuperarse. En este escenario se podría situar (sin tener en cuenta los recientes avances en investigación) el VIH. Siendo el flujo de transiciones:

$$S \rightarrow I$$

El modelo determinista representa la evolución de infectados y susceptibles:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \qquad \frac{dI}{dt} = \beta SI$$

donde β es el parámetro relacionado con la tasa de contagio.

- **SIR.** Este modelo se aplica a enfermedades inmunizantes, es decir, en las que aquellos individuos que se recuperan pasan directamente a ser resistentes, no pudiendo desarrollar de nuevo la enfermedad. El flujo de transiciones es:

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

Es el caso del sarampión, pues una vez superada la enfermedad, el individuo queda protegido. Los individuos susceptibles son aquellos que no han enfermado nunca, los infectados los que están enfermos y los resistentes todos aquellos que ya han superado la enfermedad. En esta situación la modelización matemática viene dada por:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \qquad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \qquad \frac{dR}{dt} = \gamma I$$

donde β se corresponde de nuevo con la tasa de contagio y γ indica la tasa de recuperación. Estos parámetros están relacionados de forma que $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$.

SIS. Se utiliza en enfermedades que no crean inmunidad. De esta manera, tras superarla los individuos vuelven a ser susceptibles, pudiendo manifestar de nuevo la enfermedad. El flujo entre categorías o compartimentos es:

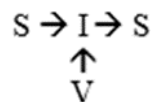
$$S \rightarrow I \rightarrow S$$

Las ecuaciones del modelo determinista vienen dadas por:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I, \qquad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I,$$

donde β y γ se interpretan del mismo modo que en el modelo SIR anterior. El número reproductivo básico del modelo SIS viene dado también por el cociente $\frac{\beta}{\gamma}$.

Una variante de este modelo sería el **SISV**, caracterizado por incluir un compartimento para los individuos vacunados, es decir, protegidos frente a la enfermedad. En este modelo habría que considerar además los parámetros que definen la tasa de cobertura, que determina la cantidad de individuos vacunados al comenzar el proceso epidémico, y una medida de la eficacia de la vacuna. Puesto que este es el modelo teórico con el que vamos a trabajar en este trabajo, la descripción detallada se realizará más adelante. El flujo entre compartimentos viene dado por el siguiente diagrama:



En los modelos con vacunación la transmisión de la enfermedad se evalúa con el número reproductivo controlado, R_c que tiene en cuenta la transmisión del número reproductivo básico, la efectividad y la cobertura de la vacuna.

Los modelos anteriormente expuestos tienen una formulación estocástica Markoviana que se describe brevemente a continuación.

- **SI.** Cada individuo infectado entra en contacto con otro individuo elegido al azar a una tasa β (contactos por unidad de tiempo). De esta manera, la variable aleatoria T_k , tiempo transcurrido entre la infección del individuo $k - 1$ y en individuo k , para $k = 1, 2, 3, \dots$ sigue una distribución exponencial con parámetro β , una constante que no cambia con el tiempo. Esto implica que la variable aleatoria $X(t)$, referida al número de susceptibles e infectados en el instante de tiempo t , forma parte de un proceso de Poisson homogéneo. La evolución de la enfermedad se identifica con $X(t) = (S(t), I(t))$, indicando el número de susceptibles e infectados en el tiempo t . Conocida la composición de la población en un instante t sólo se puede producir un cambio en la población, el contagio de un susceptible. Las probabilidades de transición son:

$$P\{X(t + \delta) = (S(t) - 1, I(t) + 1) | X(t) = (S(t), I(t))\} = \beta I(t) S(t) / N + o(\delta),$$

donde $o(\delta)$ representa a una cantidad que se asemeja a cero cuando el tiempo infinitesimal δ tiende a cero.

- **SIS.** En este caso la variable aleatoria asociada al tiempo transcurrido entre dos infecciones sucesivas tiene una distribución exponencial de tasa β , y los individuos tardan en recuperarse un tiempo exponencial con tasa γ , siendo ambas tasas constantes durante todo el proceso infeccioso. La variable aleatoria $X(t)$, que alude al número de susceptibles e infectados en un instante de tiempo t , vienen dada por: $X(t) = \{S(t), I(t)\}$, y evoluciona a lo largo del tiempo como un proceso Poisson homogéneo. Ahora ante un cambio en la población, existen dos opciones posibles, un contagio o una recuperación. Las probabilidades de transición son:

$$P\{X(t + \delta) = (S(t) - 1, I(t) + 1) | X(t) = (S(t), I(t))\} = \beta I(t) S(t) / N + o(\delta)$$

$$P\{X(t + \delta) = (S(t) + 1, I(t) - 1) | X(t) = (S(t), I(t))\} = \gamma I(t) + o(\delta)$$

- **SIR.** Cada individuo infeccioso tiene también contacto con otro, escogido al azar, a una tasa β . En este caso un individuo infectado se recupera y en lugar de volver a ser susceptible se inmuniza con tasa γ . Los tiempos entre eventos siguen comportándose como en el modelo SIS. La evolución del proceso infeccioso se estudia a partir de las variables $X(t) = (S(t), I(t), R(t))$. Normalmente se asume que $N = S(t) + I(t) + R(t)$, por lo que la composición de la población en cada instante de tiempo t se puede identificar a partir de $X(t) = \{S(t), I(t)\}$. Los cambios en esta situación pueden deberse a contagios y recuperaciones con inmunidad, por lo que las probabilidades de transición son:

$$P\{X(t + \delta) = (S(t) - 1, I(t) + 1) | X(t) = (S(t), I(t))\} = \beta I(t) S(t) / N + o(\delta)$$

$$P\{X(t + \delta) = (S(t), I(t) - 1) | X(t) = (S(t), I(t))\} = \gamma I(t) + o(\delta)$$

Los modelos matemáticos pueden incluir otros aspectos de la realidad del problema. Se puede tener en cuenta si la población es abierta o cerrada, si no ocurren nacimientos ni muertes; si la población está aislada o, por el contrario, como es natural, está en contacto con poblaciones externas; o incluso se pueden crear subconjuntos entre los individuos de la población si se sabe que hay diferencias entre ellos (por ejemplo, si la enfermedad evoluciona de forma distinta en función del sexo o la edad). Todo ello nos permitirá obtener resultados más fieles a la realidad, pero también dará lugar a modelos más difíciles de estudiar.

3.2 Simulación

Al final de la década de los 70 y durante los años 90 surgieron un gran número de simuladores de enfermedades, gracias al desarrollo de los ordenadores. Los simuladores son modelos complejos, con gran cantidad de variables y parámetros, que se formulan a partir de los mecanismos y procesos biológicos subyacentes. Cada fase del ciclo de infección se modeliza separadamente y los detalles de cada fase modelizada dependen de la información disponible y del objetivo del simulador [18].

La simulación de procesos estocásticos, como es el caso, puede abordarse desde diferentes aproximaciones. Se llevará a cabo una simulación por eventos [20], mediante la simulación de cada transición o evento, y del tiempo que tardará en producirse dicho cambio de forma secuencial. Así, se recalculan tras cada evento las nuevas probabilidades de cambio.

Para el desarrollo de este trabajo vamos a utilizar el software RStudio (versión 1.1.456) para, a partir de las características del VPH, modelizar el funcionamiento de la enfermedad y simular múltiples brotes bajo distintos escenarios, a fin de obtener información muestral de interés en el ámbito de la salud.

3.3 Descripción del modelo de simulación del VPH

Como se ha expuesto anteriormente, el VPH es una enfermedad contagiosa, de gran prevalencia a nivel mundial y que, al igual que otras ETS, difícilmente

confiere inmunidad tras padecerla, siendo el sujeto susceptible a una nueva infección. Igualmente, se ha visto que existe una vacuna profiláctica contra esta patología, lo cual permite hablar de una parte de la población que podrá estar inmunizada frente a las lesiones que subyacen a este tipo de infección. Por lo tanto, nos situamos en el marco de un modelo de transmisión de tipo SISV, donde se tiene en cuenta el papel toma la vacuna considerada parcialmente eficaz.

La modelización del VPH puede llegar a ser muy compleja debido a distintas causas. Una de ellas es la distinción entre los genotipos oncogénicos y no oncogénicos, así como la posible coinfección entre los subtipos. Otra complejidad es el hecho de que el virus no se comporta igual en hombres y en mujeres, pudiendo provocar lesiones diferentes en cada grupo, como son el cáncer de pene o el cáncer de cérvix. Se observan, además, distintas tasas de infección y duración de la enfermedad. La consideración de las vacunas, de las distintas edades a las que cada población, y más concretamente cada individuo inicia su vida sexual, pasando a ser un individuo en riesgo de infección, hacen cada vez más compleja la modelización fiel de este proceso. Por ello, en la mayoría de los artículos se acota y especifica la población a considerar, a pesar de lo cual, los modelos siguen siendo de gran complejidad. Véase un ejemplo de un modelo más elaborado de VPH en la referencia [21].

En este trabajo, nos centraremos en el estudio de la evolución del VPH en una población finita de tamaño N , no aislada, donde parte de la población estará protegida por la vacuna tetravalente. A fin de facilitar el modelo y teniendo en cuenta el propósito académico de este trabajo, se considerará que el agente viral actúa de forma semejante en ambos sexos, igualando así sus tasas de infección y recuperación que se explicarán más adelante. Como enfermedad a desarrollar en consecuencia de la infección, nos centraremos únicamente en el desarrollo de lesiones anogenitales benignas que, recordemos, producían mayoritariamente los genotipos 6 y 11 del VPH tanto en mujeres como en hombres.

3.3.1 Variables que intervienen en el estudio y en el modelo teórico

En cada instante de tiempo la población va a repartirse en tres categorías o estados, y denotaremos por:

- $I(t)$ - Número de individuos infectados en el instante t .
- $S(t)$ - Número de individuos susceptibles en el instante t .
- $V(t)$ - Número de individuos vacunados en el instante t .

De tal manera que, en todo momento el total de la población (N) se mantiene constante, pues al ser una población cerrada, no se contemplan nacimientos ni muertes durante el tiempo de estudio (Figura 10).

$$N = I(t) + S(t) + V(t), \forall t \geq 0$$

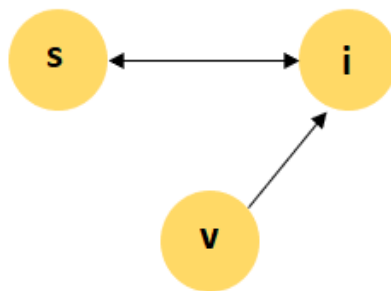


Figura 10. Diagrama de transiciones del VPH con vacunación. El paso de susceptible a vacunado no se considera, puesto que para que la inmunización artificial tenga el efecto deseado, debe producirse antes del comienzo de la actividad sexual, es decir, cuando el sujeto todavía no está en riesgo. Aquellos que no desarrollen inmunidad a pesar de haber recibido la vacuna pasarán al grupo de infectados, y estos al recuperarse, al de susceptibles.

Para construir el modelo teórico suponemos que:

- El contagio se produce persona a persona.
- Existe conexión con el exterior, luego la fuente de infección puede ser interna o no (aunque esta segunda opción será menos frecuente).
- La vacunación no es completamente eficaz, puesto que ninguna vacuna es efectiva en el 100% de los casos, pudiendo fallar.
- Los individuos vacunados que se infectan son tan contagiosos como aquellos que no fueron vacunados.
- El número inicial de vacunados o cobertura inicial es una proporción de la población total.
- Los individuos recuperados no son inmunes a la enfermedad.

Para recoger los aspectos anteriores se definen los parámetros que se muestran en la Tabla 3.

Parámetro	Descripción
β	Tasa de contagio interno
ε	Tasa de contagio externo
γ	Tasa de recuperación
q	Probabilidad de fallo de la vacuna

Tabla 3. Descripción de los parámetros del modelo.

El modelo matemático que describe la evolución de la enfermedad en la población se apoya en una cadena de Markov. Las cadenas de Markov (CM), que recibieron este nombre debido al matemático ruso Andréi Markov (1856-1922), son modelos probabilísticos que se usan para predecir la evolución y el comportamiento, a corto y a largo plazo, de determinados sistemas. Se trata de un tipo especial de proceso, donde el resultado de un experimento depende únicamente del resultado del experimento más reciente y no de los resultados observados anteriormente. Esta propiedad se conoce como Propiedad Markoviana. Por esta razón, se dice que las cadenas de este tipo tienen memoria reciente, pues “recuerdan” el último estado, que condiciona las posibilidades de los estados futuros.

Sus aplicaciones son muy variadas. Es común su utilización en el campo de la medicina, siendo una herramienta para la toma de decisiones en cuanto a la evolución de una enfermedad. Pero también en otros ámbitos diferentes, como son la economía o la industria.

Una CM es una sucesión de variables aleatorias: $\{X(t): t \in G\}$ definidas en un mismo espacio de probabilidad, donde normalmente el índice t representa un tiempo y $X(t)$ el estado del proceso en el instante t . El proceso puede ser de tiempo discreto o continuo si G es discreto o continuo. De forma que, si G es discreto, usamos enteros para representar el estado del proceso en cada observación: $\{X_1, X_2, \dots\}$. Los distintos estados que puede tomar el proceso forman el espacio de estados S , siendo el estado de partida el estado inicial del proceso. Las transiciones entre los estados tienen lugar a intervalos de tiempo aleatorios, cuya longitud se

distribuye exponencialmente con una tasa que depende del estado de partida y de los posibles estados a lo que se puede acceder.

Llegados a este punto, es necesario extraer de la bibliografía clínica la información pertinente que permita dar valores a las constantes descritas anteriormente en la Tabla 3. Así, nos encontramos con que el VPH posee un $R_0 = 1.04$ [10]. Este dato varía entre diferentes estudios tomando valores entre 1 y 5, por lo que en este caso estaríamos siendo muy optimistas al tomar de entre los posibles, el valor más bajo de este parámetro. El periodo de infección es de 2 años en mujeres mientras que en hombres se sitúa alrededor de los 5-6 meses [14]. Sin embargo, como se ha dicho, se va a tomar como referencia el valor de $\gamma = 1$, cambiando la escala de forma que cada unidad represente el tiempo medio de recuperación de un individuo. Finalmente, se considera que la eficacia de la vacuna es del 90%. De este modo, establecemos los siguientes valores numéricos de los parámetros como $\beta = 1.15$, $\varepsilon = 0.1 * \beta/N$, $\gamma = 1$, $q = 0.1$. Aunque a lo largo del estudio numérico se considerarán diferentes escenarios de simulación para determinar la influencia de los distintos parámetros sobre las variables de interés.

El objetivo del modelo de simulación es estudiar el tiempo que se tarda en perder la inmunidad de grupo que ofrece la vacuna. Las variables de interés al respecto van a ser las que se indican a continuación:

- **Th**, tiempo hasta llegar al nivel crítico de h vacunados, suponiendo que partimos de una cobertura inicial de v_0 vacunados.
- **ITh**, número de contagios producidos en el intervalo de tiempo $(0, Th]$.
- **Sh**, número de susceptibles en Th .

La última característica, Sh , permitirá estudiar el suceso **revacunación**, que proporciona el porcentaje de brotes epidémicos en los que, al llegar al nivel crítico, es posible realizar una revacunación inmediata para volver a tener la cobertura inicial. Esto sólo será posible cuando Sh sea mayor o igual al número de vacunados que se haya perdido.

Como hemos mencionado, el modelo matemático que describe la evolución de la enfermedad en la población se apoya en una cadena de Markov en tiempo continuo (CMTC) bidimensional. Dado que los individuos pueden encontrarse en tres situaciones respecto a la enfermedad, distinguiremos entre individuos vacunados, infectados y susceptibles. Por otra parte, como hemos supuesto que todos ellos forman parte de una población con tamaño fijo a lo largo del proceso infeccioso, basta con conocer la cantidad de individuos en un par de situaciones para conocer la partición exacta de toda la población. Lo que se traduce en el uso de la cadena bidimensional

$$X = \{(V(t), I(t)), t \geq 0\},$$

con espacio de estados $S = \{(v, i) : h \leq v \leq v_0, 0 \leq i \leq N - v\}$.

Las transiciones entre los estados de S se producirán por alguna de las siguiente causas:

1. Contagios de susceptibles tras entrar en contacto con enfermos de la población o ajenos a ella.
2. Fallo de la vacuna, de forma que tras el contacto con un enfermo, un vacunado se contagia.
3. Recuperaciones de la enfermedad, una vez recuperados los individuos son susceptibles de nuevo.

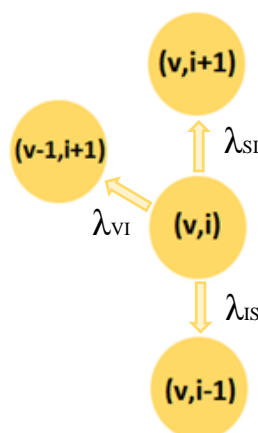


Figura 11. Posibles cambios de estado dado un estado inicial (v, i) . λ_{SI} , λ_{VI} y λ_{IS} indican las tasas de salida desde el estado inicial.

3.3.2 Simulación del modelo

Se empleó un método de simulación exacto para emular el desarrollo de la epidemia conocido como algoritmo de Gillespie. Se trata de un mecanismo capaz de generar cada evento independiente que viene dado por las ecuaciones del modelo estocástico subyacente. En consecuencia, se generan trayectorias de simulación estadísticamente correctas.

Básicamente consiste en los siguientes pasos [20]:

1. Inicializar el proceso en el tiempo $t=0$ con un estado inicial e_0 .
2. Para cada diferente estado potencial e ($e_0 \neq e_k$), programar un tiempo de transición hacia dicho estado $t_k \sim \text{Exp}(q_{0k})$.
3. Establecer j como una parte del tiempo t_k , de modo que, dado un estado, t_j es el tiempo que transcurre hasta cambiar al siguiente estado.
4. Establecer t : $t = t + t_j$.
5. El nuevo estado pasa a ser j .
6. Si el $t < T_{\text{máximo}}$, se regresa al paso 2.

Partiendo de este esquema, se describe a continuación más detalladamente, todo el procedimiento realizado.

A) Establecimiento de la situación inicial

La situación inicial viene dada por el estado $e_0 = (v_0, i_0)$, siendo v_0 la cobertura inicial e i_0 el número de infectados al detectar el brote epidémico.

B) Cálculo de la tasa total de salida o cambio desde cualquier estado

El tiempo hasta que se produce un nuevo contagio es una variable aleatoria exponencial de tasa λ_T , que tiene en cuenta que:

- El tiempo hasta que un susceptible es contagiado por un infectado (interno o externo) sigue una distribución = $\exp(\lambda_{SI})$.
- El tiempo hasta que un individuo vacunado se contagia sigue una distribución = $\exp(\lambda_{VI})$.

- El tiempo de recuperación de alguno de los individuos infectados sigue una distribución = $\exp(\lambda_{IS})$.

Siendo todos los tiempos independientes y denotando por λ_{SI} , λ_{VI} y λ_{IS} las tasas de salida desde el estado de origen.

El tiempo que transcurre entre los eventos, independientemente del tipo de cambio que tenga lugar, viene dado por la tasa total (λ_T), siendo $\lambda_T = \lambda_{SI} + \lambda_{VI} + \lambda_{IS}$. Por lo tanto, los tiempos a los que se irán produciendo los contagios quedan determinados por la simulación de una variable aleatoria de distribución exponencial con parámetro λ_T .

C) Simulación del tipo de evento ocurrido

Una vez establecido el tiempo de cambio, es preciso determinar cuál de las 3 posibles transiciones de la Figura 11 va a producirse.

Llamamos P_A , P_B y P_C a las probabilidades de contagio de un susceptible, de contagio de un vacunado y de recuperación de un infectado respectivamente. Entonces, por la independencia entre los tiempos y por las propiedades de la distribución exponencial, tenemos que:

$$P_A = \frac{\lambda_{SI}}{\lambda_{SI} + \lambda_{VI} + \lambda_{IS}}$$

$$P_B = \frac{\lambda_{VI}}{\lambda_{SI} + \lambda_{VI} + \lambda_{IS}}$$

$$P_C = \frac{\lambda_{IS}}{\lambda_{SI} + \lambda_{VI} + \lambda_{IS}}$$

Calculadas P_A , P_B y P_C , el siguiente paso es identificar el tipo de cambio que va a tener lugar simulando una variable aleatoria discreta (Figura 16).

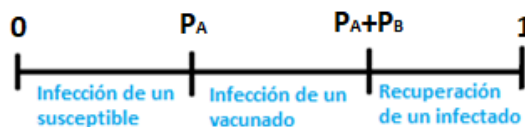


Figura 16. Esquema explicativo de la simulación del tipo de cambio.

Las tasas de cambio de estado de nuestro modelo vienen dadas por las siguientes fórmulas:

1. Contagio de un susceptible:

$$\lambda_{SI} = (N - v - i) \left(\frac{\beta i}{N} + \varepsilon \right)$$

2. Contagio de un vacunado:

$$\lambda_{VI} = qv \left(\frac{\beta i}{N} + \varepsilon \right)$$

3. Recuperación de la enfermedad y pérdida de la inmunidad:

$$\lambda_{IS} = \gamma i$$

La Figura 12 muestra las transiciones entre los estados en una población con $N = 3$ individuos. En blanco se muestran los estados transitorios y en negro los estados absorbentes. Estos últimos son aquellos de los cuales no se puede salir. Pues aquí, una vez perdidos los 3 vacunados, ya no se pueden recuperar de nuevo.

Una vez establecido el nuevo estado, si el número de vacunados es superior a un nivel crítico establecido, se repite el proceso de simulación desde el apartado B.

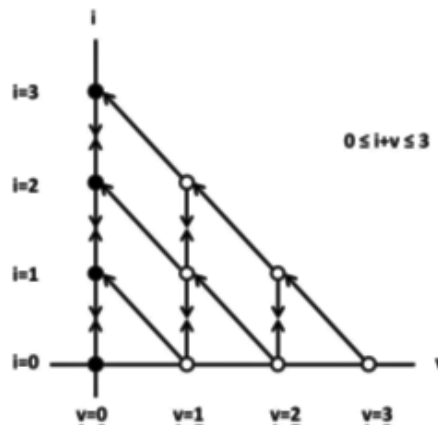


Figura 12. Espacio de estados y transiciones para una población con $N=3$ individuos.

D) Validación del modelo

Una vez se tiene programado lo anterior, es importante comprobar que todo está correcto, previniendo así tanto posibles fallos como la obtención desapercibida

de datos erróneos. En primer lugar se realizó una comprobación aritmética del modelo, para evitar posibles errores en la escritura del programa. Para ello, se utilizó un segundo programa (Excel) donde se programó todo de nuevo y se cotejaron ambos resultados. La coincidencia de ambos, descarta con bastante seguridad la posibilidad de que de se haya pasado por alto una errata en la escritura del código de programación. Posteriormente, se pasó a validar el modelo, mediante la comparación de los resultados obtenidos y los resultados teóricos conocidos. Este paso nos permite conocer el error con el que estamos trabajando, así como ajustarlo, por ejemplo, mediante el aumento o la disminución del número de simulaciones, pues generalmente se sabe que a mayor número de simulaciones, mayor es la precisión que se alcanza.

E) Obtención y almacenamiento de los resultados

Como se indicó previamente, las variables de interés son Th, ITh y Sh. Para llegar a obtener los valores de estas variables en cada uno de los brotes simulados se planteó el problema de la siguiente manera.

En cada uno de los brotes simulados se obtuvieron las siguientes variables:

- **CAMBIO.** Indica el orden en el que se han producido los distintos cambios de estado.
- **TIEMPO (t).** Muestra el tiempo en el que ocurre el cambio. Parte de un tiempo inicial = 0 y se va aumentando según la fórmula $t = t + \text{rexp}(\lambda_T)$, donde cada tiempo es el tiempo anterior más el tiempo que tarda en producirse la siguiente transición.
- **TIPO.** Indica el tipo de cambio, es decir, si se pierde un susceptible o vacunado o si, por el contrario, un infectado se recupera.
- **V,I,S.** Nos indican el número de vacunados, infectados y susceptibles que hay en cada estado.
- **V0, Vdif.** Indican el número inicial de vacunados y el número perdido de vacunados respectivamente.
- **Sus.cont.** Contabiliza las veces que un susceptible ha sido infectado, independientemente de que sea el mismo sujeto o no.

A partir de esto, se crea un bucle para pedir al programa que repita la simulación n veces, y se organiza la recogida de información para obtener las variables de interés.

- **Th.** De cada brote, aquí se guarda el último dato de TIEMPO, es decir, el tiempo al que se llega al nivel h de vacunados.
- **ITh.** Recoge el número de contagios a susceptibles que se ha producido durante el brote, que se corresponde con el último dato de Susc.cont.
- **Sh.** Indica el número de susceptibles que hay en el tiempo Th , es decir, el último dato de S .
- **Revacuna.** Indica TRUE cuando la revacuna es posible, es decir cuando Sh menos el último dato de $Vdif$ es mayor o igual a 0. En caso contrario indica FALSE. Mediante las frecuencias relativas, podemos saber fácilmente la proporción de casos en los que la revacunación es posible.

F) Número de réplicas de simulación y precisión

La elección del número de réplicas de simulación a realizar se decidió en base a la precisión deseada.

El Teorema Central del Límite establece que a medida que aumenta el tamaño muestral (n), la distribución de la media de las observaciones de una variable teórica se aproxima a una distribución normal con media μ y desviación típica σ/\sqrt{n} . Siendo μ y σ la media y desviación típica de la variable teórica.

Dado esto y centrándonos en la variable Th , buscamos una precisión (τ), tal que:

$$P \left\{ \frac{|Th_{medio} - \mu|}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} < \frac{\tau}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \right\} > 0.95$$

Es decir, buscamos aquel tamaño muestral, que será el número de simulaciones a realizar, necesario para verificar que en el 95% de los casos el error será inferior al deseado.

Así pues si fijamos una precisión $\tau = 0.05$, sería necesario realizar simulaciones de al menos 30000 brotes. Este tamaño muestral tan elevado implicaría tiempos de simulación muy largos y gran capacidad de almacenamiento. Puesto que la finalidad del presente trabajo no es tanto la precisión como el poder predictivo, se decidió trabajar con un error de 0.15, lo cual rebaja el número de réplicas a simular a 5000.

G) Diseño numérico. Escenario base

Finalmente, se procede a la obtención de los resultados numéricos. Para ello, se toma como referencia un escenario base en el cual los parámetros iniciales son los que se establecieron en el punto 3.3.1, donde teníamos que $\beta = 1.15$, $\varepsilon = 0.1 * \beta/N$, $\gamma = 1$ y $q = 0.1$. Además, la población será de tamaño fijo $N=100$ y el estado inicial será $e_0 = (40,1)$, es decir, al comienzo de la simulación, de los 100 individuos, 40 estarán vacunados, 1 infectado y los restantes serán susceptibles.

Este será siempre el escenario de partida si no se indica lo contrario, pues sobre él se irán variando algunos aspectos cada vez para analizar y estudiar el efecto de los distintos parámetros en el comportamiento de la enfermedad.

4. RESULTADOS

A continuación se expondrán los resultados obtenidos en cuanto a la influencia de los parámetros del modelo sobre la evolución de la epidemia. Para ello, se tomará como referencia lo indicado en el apartado G del punto 3.3.2.

Por orden de aparición, se comenzará por estudiar gráficamente cómo evoluciona la enfermedad, observando la forma en que se modifica la cantidad de enfermos y vacunados en la población. Se seleccionará la tasa de cobertura inicial adecuada y se estudiará la influencia de dicha cobertura y del nivel de alerta establecido sobre el transcurso de la epidemia. Igualmente, se verá cómo afectan tanto la tasa de contagio interno como la tasa de recuperación en el desarrollo de la enfermedad. El tamaño de la población y el número inicial de infectados también serán considerados. Finalmente, se analizará la influencia de la eficacia de la vacuna.

4.1 Evolución de la enfermedad

Para hacernos una primera idea sobre cómo se comporta esta enfermedad, se obtuvo una representación gráfica de las trayectorias de simulación que indican la cantidad de individuos que hay en cada categoría, a lo largo de un brote epidémico (Figura 13). Para ello se emplearon los valores establecidos en el escenario base, salvo la población, que es de $N=50$ individuos. El número de vacunados iniciales (v_0), indicado en la figura en cada caso, se modifica para ver si hay diferencias en el curso de la enfermedad en 3 situaciones:

A – Tasa de cobertura de vacunación inicial = 90% de la población.

B - Tasa de cobertura de vacunación inicial = 50% de la población.

C – Tasa de cobertura de vacunación inicial = 4% de la población.

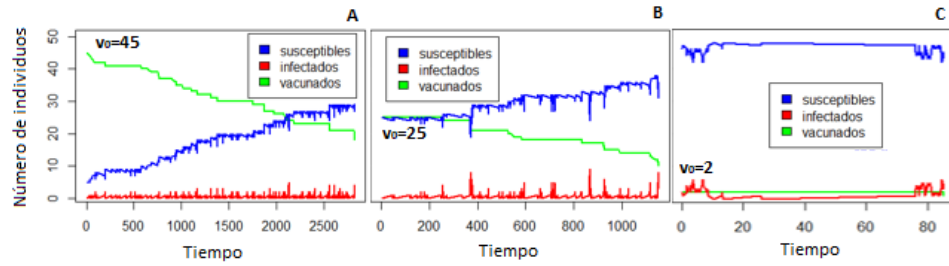


Figura 13. Trayectorias de simulación de un brote de VPH en poblaciones con distinta tasa de cobertura de vacunación inicial.

Se observa de forma clara que esta enfermedad no cursa de forma abrupta, es decir, no causa un gran número de enfermos de forma simultánea. Si fuese así, veríamos cómo partiendo de una situación con más susceptibles que infectados, pasaríamos a tener más infectados que susceptibles. Esto último es lo que se observa cuando se trata de enfermedades muy contagiosas, como es la difteria (Figura 14), enfermedad que posee uno de los números reproductivos básicos más elevados.

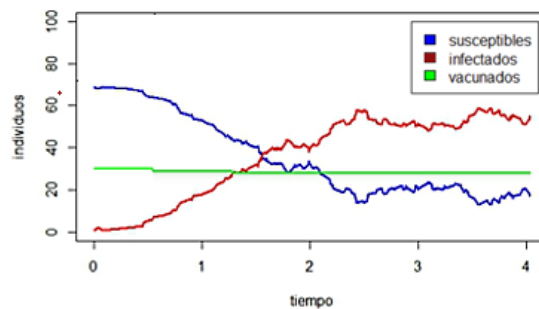


Figura 14. Trayectoria de simulación de la difteria, una enfermedad de rápida expansión ($R_0=12-18$). Imagen modificada obtenida de [22]. Parte de un escenario inicial con $N=100$, $v_0=30$, $q=0.03$.

Por el contrario, vemos que el número de infectados en la población se mantiene bajo y casi constante, pero al mismo tiempo, los individuos se contagian constantemente, es decir, es una enfermedad muy recurrente.

Cuando el porcentaje de vacunados en la población aumenta, el tiempo hasta alcanzar el nivel de alerta aumenta. En este sentido, la vacuna parece ser útil, pues retrasa o dificulta el contagio de aquellos individuos vacunados.

4.2 Elección de la tasa de cobertura en función del fallo de la vacuna

El método clásico para la elección de la tasa de cobertura de vacunación frente a una determinada enfermedad, cuando la población es grande, está en función del número reproductivo básico, y viene dada por la siguiente expresión:

$$v_0 = (1 - 1/R_0)/(1 - q),$$

Siendo el número reproductivo básico del modelo SISV $R_0 = \beta/\gamma$.

Basándonos en esto, se representó el nivel mínimo de vacunación requerido en función de la probabilidad de fallo de la vacuna, considerando también distintas tasas de infección interna (Figura 15).

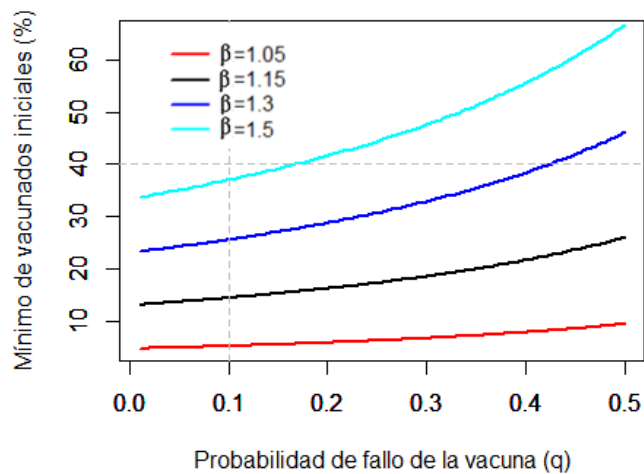


Figura 15. Cantidad mínima de vacunados en función de la probabilidad de fallo de la vacuna. Se representan curvas para distintos posibles valores de la tasa de contagio interno (β) de la enfermedad.

Se aprecia cómo, a medida que la eficacia de la vacuna disminuye, el número de vacunados iniciales necesarios para garantizar que no se extienda la enfermedad es mayor. A su vez, cuanto mayor es la tasa de contagio interno, la tasa de cobertura inicial mínima ha de ser también más elevada.

Si tomamos como referencia la vacuna tetravalente como protección frente al desarrollo de verrugas genitales, que presenta una eficacia del 90%, tenemos que, para su probabilidad de fallo ($q=0.1$), se requiere un nivel

mínimo de vacunación inferior al 40% de la población para cualquiera de los valores de tasa de contagio interno representados.

4.3 Influencia de la cobertura inicial y del nivel de alerta

Para estudiar la influencia de la tasa de cobertura de vacunación inicial y el nivel de alerta establecido sobre el tiempo que se tarda hasta alcanzar dicho nivel (T_h) y el número de contagios a susceptibles que se producen durante este periodo (I_{Th}), se realizaron múltiples simulaciones partiendo de distintos niveles de cobertura y modificando el nivel de alerta sobre el escenario base. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 4 y 5.

T_h		$v_0=10\%$	$v_0=25\%$	$v_0=40\%$	$v_0=75\%$	$v_0=95\%$
h=25% de v_0	E	582.256	1089.14	1764.4	3692.26	4915.95
	sd	295.084	384.211	475.871	654.053	747.928
h=50% de v_0	E	337.352	696.775	1224.01	2579.27	3418.56
	sd	207.741	296.177	392.697	535.088	596.296
h=75% de v_0	E	158.929	371.51	646.418	1363.61	1793.98
	sd	131.66	211.313	275.967	382.543	428.449

Tabla 4. Esperanzas (E) y desviaciones típicas (sd) del tiempo que transcurre hasta alcanzar el nivel crítico de vacunación (T_h).

I_{Th}		$v_0=10\%$	$v_0=25\%$	$v_0=40\%$	$v_0=75\%$	$v_0=95\%$
h=25% de v_0	E	1189.6	1075.53	979.35	755.797	623.2
	sd	458.166	272.265	197.926	125.259	99.7843
h=50% de v_0	E	530.324	479.187	456.077	293.676	202.442
	sd	240.536	141.378	107.712	55.5765	38.0529
h=75% de v_0	E	177.19	195.965	176.457	96.75	47.9396
	sd	121.228	81.8525	58.2517	25.1678	12.7309

Tabla 5. Esperanzas (E) y desviaciones típicas (sd) del número de contagios a susceptibles que se producen hasta alcanzar el nivel crítico de vacunación (I_{Th}).

A mayor cobertura de vacunación inicial el tiempo esperado hasta alcanzar el nivel crítico aumenta, mientras que el número de contagios esperados en ese tiempo disminuye. Cabe destacar la diferencia que se observa

en la Tabla 5 entre el número de contagios que se producen en el conjunto de susceptibles, en comparación con los que se producen en el grupo de vacunados, en cada una de las situaciones. Si se observa lo que ocurre, por ejemplo, en el caso de la vacunación al 10% y el nivel de alerta cuando se ha perdido el 75% de estos vacunados ($h=25\%$), tenemos que el número medio de contagios a susceptibles es de 1190 aproximadamente, mientras que en ese mismo tiempo, se han infectado tan solo 8 individuos vacunados. La diferencia es altamente notable.

En la Figura 16 se representa gráficamente, mediante un histograma de los resultados de simulación, la distribución del tiempo hasta llegar al nivel crítico h para varios escenarios que difieren en la cantidad inicial de vacunados. Cuando la cobertura es baja, el tiempo esperado hasta el nivel crítico se concentra en los valores más bajos. Mientras que a medida que dicha cobertura se eleva, el tiempo va aumentando progresivamente y va tomando valores más dispersos respecto a su media.

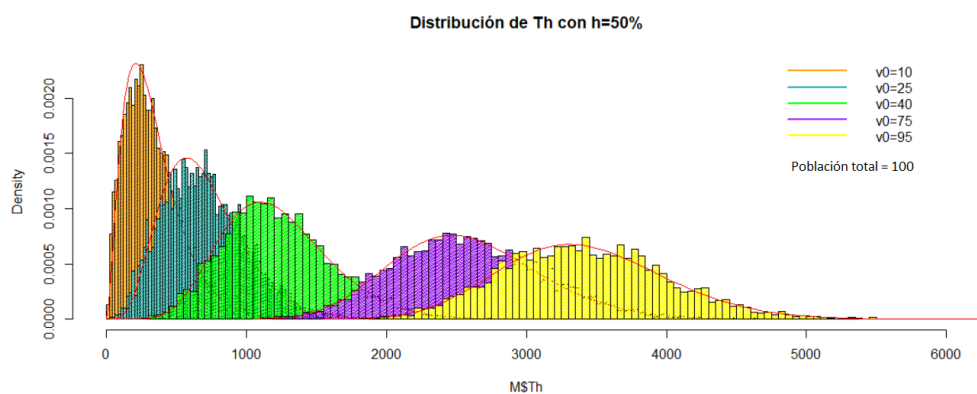


Figura 16. Histogramas de T_h con $h=50\%$ de v_0 . Se muestran las distribuciones de los datos asociados a coberturas iniciales de vacunación de 10, 25, 40, 75 y 95 individuos. La línea roja que se adapta a cada histograma corresponde con la función de densidad gamma con los mismos valores medios y desviación típica que los datos simulados.

A partir de la media y la desviación típica de la muestra simulada de tiempo hasta el nivel crítico, se puede calcular la distribución gamma con los mismos valores medios y desviación típica. El objetivo es estudiar si la distribución gamma puede servir para describir el comportamiento del tiempo hasta que la enfermedad ha afectado al 50% de los vacunados iniciales.

En una primera fase, se representaron las funciones de densidad gamma sobre los histogramas de la distribución de los datos, observándose, una buena concordancia gráfica. Se realizó entonces una prueba de bondad de ajuste, mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y de Anderson-Darling. Se obtuvo que la distribución gamma es un modelo satisfactorio para describir el tiempo hasta alcanzar un nivel crítico de vacunación (ver anexo 1), siempre y cuando se parta de tasas relativamente altas de cobertura iniciales (a partir del 40% de la población total).

Cor	$v_0=10\%$	$v_0=25\%$	$v_0=40\%$	$v_0=75\%$	$v_0=95\%$
h=25% de v_0	0.66	0.59	0.58	0.60	0.57
h=50% de v_0	0.63	0.62	0.67	0.70	0.65
h=75% de v_0	0.62	0.68	0.72	0.75	0.66

Tabla 6. Coeficiente de correlación de Pearson (Cor) para el tiempo hasta el nivel crítico (Th) y el número de contagios a susceptibles en dicho tiempo (ITh) en cada uno de los escenarios planteados.

El tiempo que transcurre hasta alcanzar el nivel de alerta y el número de susceptibles infectados durante ese periodo muestran una correlación lineal positiva (Tabla 6). Esto supone que el aumento o la disminución de una de estas variables está ligada al aumento o la disminución de la otra.

La mejor correlación entre ambas variables se da con el nivel de alerta más elevado ($h=75\%$). La única situación en la que esto no se cumple, es cuando se parte de un 10% de vacunación inicial. En este caso, el coeficiente de correlación de Pearson apenas varía entre los distintos niveles de alerta. Esto puede deberse a que, al tener un tan sólo 10 vacunados (recordemos que la población establecida en el escenario base es de $N=100$), la elección de un nivel de alerta u otro no supone grandes diferencias (con $h=25\%$ se están infectando 7 vacunados y con $h=75\%$ se infectan 2).

4.4 Influencia del nivel de alerta de vacunación

Para determinar la influencia del nivel crítico, h , sobre las variables de interés, se consideró una población de $N=100$ individuos, de los que $v_0=60$ estaban vacunados y se simularon brotes epidémicos para el nivel de alerta $h \in \{1, 5, 10, 20, 30, 40, 50\}$. Con los datos muestrales obtenidos, se representaron diagramas de cajas con bigotes que comienzan en el menor valor simulado y terminan en el valor que corresponde al cuantil 95.

Se observó que, como cabe esperar, a mayor nivel de alarma el tiempo requerido para llegar a esta situación se va reduciendo secuencialmente (Figura 17).

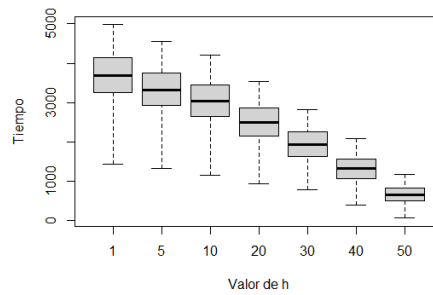


Figura 17. Boxplots del tiempo hasta alcanzar el nivel crítico (Th) en función del nivel de alerta (h).

La Figura 18 muestra cómo el número de contagios de susceptibles también disminuye al aumentar el nivel de alarma. Se divide la figura en dos partes para observar mejor la escala. Cuando el nivel de alerta se sitúa por encima del 40% de los vacunados, los contagios a susceptibles se mantienen en valores muy bajos.

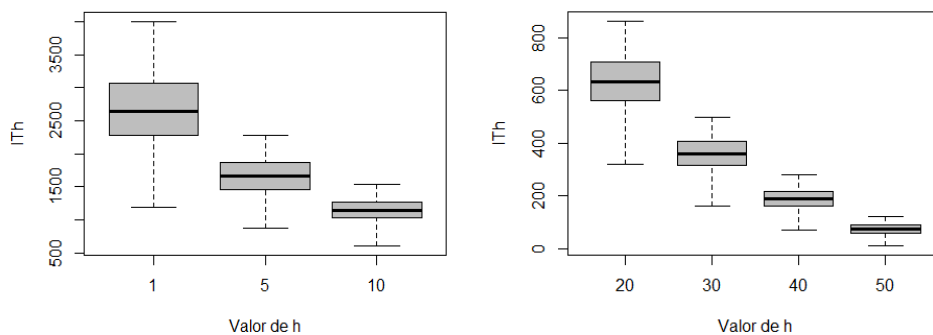


Figura 18. Boxplots del número de susceptibles infectados durante el periodo Th (ITh) en función del nivel de alerta (h).

Se analizó la influencia del nivel de alerta sobre la probabilidad de revacunación. En un principio, donde se partió de una población de $N=100$ individuos, con $v_0=60$; la revacunación era posible en la mayoría de los casos. Por eso, se utilizó finalmente un población de $N=50$ individuos, de los cuales 45 eran vacunados y había un único infectado. El efecto del nivel crítico establecido sobre la probabilidad de revacunación cobró entonces más importancia. Se resumen los datos obtenidos en la Tabla 7.

Vemos que a mayores niveles de h , es decir, cuantos menos vacunados se pierden, mayor es la probabilidad de revacunación en el momento de interés.

Nivel de alerta (h)	Porcentaje de casos con posibilidad de revacunación inmediata (%)
5	47
10	65.16
18	85.42
22	92.48
40	99.98

Tabla 7. Porcentaje de brotes epidémicos simulados en los cuales sería posible la revacunación inmediata en función del nivel de alerta (h) establecido.

4.5 Influencia de β y γ sobre T_h e IT_h

Al igual que en los modelos clásicos SIR y SIS, en el modelo teórico SISV el número reproductivo básico se obtiene como β/γ . Como se vio anteriormente, se trata de una importante medida epidemiológica, ya que describe la capacidad de transmisión de la enfermedad. En este apartado estudiaremos la influencia que tiene esta medida sobre el curso de la enfermedad. Se plantearon distintos escenarios de simulación variando las tasas de contagio interno y de recuperación.

En la Tabla 8 se muestra la información sobre los valores medios y desviaciones típicas de los tiempos transcurridos hasta alcanzar el nivel crítico y del número de contagios a susceptibles registrado en este tiempo.

		$\beta=0.5$		$\beta=1$		$\beta=2$	
		E	sd	E	sd	E	sd
$\gamma=0.5$	Th	4015.58	1123.33	111.330	75.4273	17.2270	10.7898
	ITh	464.494	110.661	344.436	77.3879	204.284	40.5946
$\gamma=1$	Th	8634.54	2038.68	2007.79	561.666	55.6650	37.7136
	ITh	474.981	114.431	464.494	110.661	344.436	77.3879
$\gamma=2$	Th	11126.4	2560.98	4317.27	1019.34	1003.89	280.833
	ITh	479.343	113.319	474.981	114.431	464.494	110.661

$R_0=1$
 $R_0=0.5$
 $R_0=0.25$
 $R_0=2$
 $R_0=4$

Tabla 8. Esperanzas y las desviaciones típicas de Th e ITh en cada uno de los escenarios presentados. Se indican con el mismo sombreado las situaciones en las que R_0 se mantiene constante. E = esperanza, sd = desviación típica.

Para valores constantes de R_0 , el valor medio del número de contagios a susceptibles también permanece constante. No ocurre lo mismo con el tiempo esperado hasta el nivel crítico, puesto que, aunque R_0 no cambie, el tiempo se reduce a la mitad cuando las tasas de contagio interno y de recuperación se duplican.

Si miramos el efecto de los parámetros por separado, cuando aumenta la tasa de contagio interno, tanto el tiempo medio como el número medio de contagios producidos se reducen. La tasa de contagio interno guarda por lo tanto una relación inversamente proporcional con estas variables. Cuando aumenta la tasa de recuperación el tiempo esperado se va haciendo mayor cada vez, y lo mismo sucede con el número de contagios, aunque la variación no es tan remarcable. Esto es razonable, puesto que una mayor tasa de contagio interno, implica que los vacunados se verán afectados antes, disminuyendo así el tiempo hasta el nivel crítico, y con ello, el número de contagios a susceptibles. Un aumento de la tasa de recuperación supone una disminución de R_0 . Al transmitirse menos la enfermedad, es lógico que el tiempo hasta el nivel crítico aumente y, en consecuencia, aumente también el número de contagios a susceptibles.

4.6 Influencia del tamaño de la población

En este apartado simulamos brotes epidémicos partiendo del escenario base para varias poblaciones de distinto tamaño y asumiendo una cobertura inicial para la vacuna del 75% de la población. La Tabla 9 resume la información obtenida.

Tamaño de la población (N)	Th medio	ITh medio	Porcentaje de casos con posibilidad de revacunación inmediata (%)
50	2421.69	660.249	88.58
100	4303.85	1415.28	98
500	18266.6	7779.04	100

Tabla 9. Datos obtenidos de Th, ITh y revacunación. Se comparan según el tamaño de la población.

El tiempo medio es mayor cuanto más grande es la población de interés. Así mismo, el número de contagios a susceptibles también aumenta en poblaciones de mayor tamaño. La probabilidad de poder revacunar llegado el nivel de alarma, se va haciendo mayor cuantos más individuos hay en la población.

4.7 Influencia del número inicial de infectados

Se simularon distintos escenarios modificando la proporción inicial de infectados en la población. Se observó que, tomados los valores de los parámetros establecidos en el escenario base, el número inicial de infectados a penas tenía influencia sobre las variables de interés.

4.8 Influencia de la eficacia de la vacuna

Sobre el escenario base, y empleando la fórmula $v_0=(1-1/R_0)/(1-q)$, se ajustó la cantidad mínima de vacunados iniciales necesarios para garantizar la

protección de la población de interés. Se consideraron diversas vacunas con probabilidad de fallo entre 0.05 y 0.5.

Este porcentaje mínimo de vacunados, se tomó entonces como h , es decir, como el nivel de alarma a partir del cual no se va a dejar que disminuya la cantidad de población vacunada. A partir de este valor, se calculó por simulación la cobertura inicial que garantizase una probabilidad de revacunación al llegar al nivel de alerta superior a 0.75. En la Tabla 10 se recogen el porcentaje de simulaciones en las que era posible revacunar al llegar al nivel crítico, el tiempo medio, el número medio de contagios a susceptibles y sus desviaciones típicas para cada escenario de simulación del proceso infeccioso.

q	h	v_0	Probabilidad de revacunación (%)	$E(Th)$	$sd(Th)$	$E(ITh)$	$sd(ITh)$
0.05	14	89	77.08	10675.0	1420.582	2032.76	320.145
0.1	15	89	77.94	4952.10	748.966	958.796	153.587
0.2	16	89	77.22	2157.76	414.9466	454.428	73.5914
0.3	19	89	79.78	1198.94	285.9098	258.109	42.9148
0.4	22	90	76.88	745.594	218.1381	165.132	29.0327
0.5	26	90	78.26	472.069	172.2945	108.848	20.0989

Tabla 10. Probabilidad de revacunación según la probabilidad de fallo de la vacuna (q) y el nivel crítico establecido a partir del valor de q correspondiente. Esperanza (E) y desviaciones típicas (sd) del tiempo hasta el nivel crítico (Th) y del número de contagios a susceptibles durante el proceso (ITh).

Observamos que a medida que la eficacia de la vacuna disminuye es preciso aumentar el nivel de alerta. La probabilidad de fallo de la vacuna tiene un gran impacto sobre el tiempo esperado hasta alcanzar el nivel crítico, lo cual ocurre de forma mucho más precipitada cuando la vacuna falla en el 50% de los vacunados. Esto puede estar mostrando que la vacuna, cuando tiene una buena eficacia, tiene un buen efecto protector, pues se requiere mucho tiempo

para lograr que personas vacunadas enfermen. Por otro lado, el número medio de contagios a susceptibles aumenta a medida que lo hace el tiempo.

5. DISCUSIÓN

En esta sección, se argumentarán los aspectos más destacables de los resultados.

La representación gráfica que muestra la evolución de un brote de VPH pone en evidencia que el VPH es una enfermedad con baja incidencia, siendo poco probable encontrar una gran cantidad de individuos afectados en un mismo instante. Sin embargo, sí es una enfermedad persistente y recurrente. Este hecho lo confirman los datos clínicos. En el año 2018, la prevalencia en España entre mujeres se situaba en el peor de los casos (mujeres jóvenes de 25 años) en torno al 25%. No obstante, se sabe que, al menos, el 80% de las mujeres se habrá infectado con al menos un tipo de VPH a lo largo de toda su vida. En varones de mediana edad, la prevalencia está entre el 30% y el 50% [23].

Según se ha visto en el punto 4.2, si se conoce el número reproductivo básico de una enfermedad infecciosa, es posible calcular el nivel mínimo de vacunación necesario para erradicarla. Es amplia la bibliografía que utiliza este método para determinar la tasa de cobertura vacunal adecuada en cada caso.

En Scherer et McLean 2019 [24] se explica que los agentes con un número reproductivo básico bajo, como la viruela ($R_0 = 3$), poseen un nivel mínimo de vacunación también bajo para su erradicación. Esto explica que las tasas de cobertura mínima que obtuvimos en todos los casos del apartado 4.2 no alcanzasen el 40% de la población. Lo mismo se observó en el punto 4.8, donde para $\beta = 1.15$ el nivel mínimo de vacunación se situaba entre el 14 y el 26% de la población, en función de la probabilidad de fallo de la vacuna.

En el artículo de Ribassin-Majed et al. 2013 [10], se concluyó que los tipos de VPH 6 y 11 se erradicarían si se mantuviera una cobertura superior al 12%, lo cual concuerda también con lo obtenido.

Al tratarse de una enfermedad con un bajo número reproductivo básico, la tasa de cobertura mínima no es muy elevada. Sin embargo, al considerar que la

vacuna es imperfecta, la cobertura inicial requerida es mayor. Este aumento permitirá que sea posible la revacunación antes de que el número de vacunados baje del mínimo necesario para garantizar la seguridad poblacional. En el apartado 4.8, se obtuvo que, para una vacuna con una eficacia del 90% y estableciendo como nivel de alerta un 14% de vacunados, se debe conseguir una cobertura de vacunación del 89% para que sea posible una revacunación inmediata al llegar al nivel crítico en el 75% de los casos. Esto podría explicar que diversos estudios [23,25] marquen como objetivo superar el 80% de cobertura global.

Al estudiar la influencia del nivel crítico y la tasa de cobertura inicial, se obtuvieron resultados muy intuitivos. Un nivel de alerta alto implica que apenas varía el número de vacunados desde la situación de partida. Por ejemplo, si inicialmente se tienen 80 vacunados, es lógico que se requiera menos tiempo en alcanzar un nivel crítico establecido al 75% que al 25%, pues en el primer caso se infectan 20 vacunados mientras que, en el segundo, lo hacen 60. Del mismo modo, cuanto más elevado es el nivel de alarma, menos contagios a susceptibles se registran. Al disminuir el tiempo hasta el nivel crítico, disminuye el número de contagios, ambas variables tenían una correlación lineal positiva.

Por otro lado, también se ha observado que, al partir de niveles de vacunación inicial más altos, se tarda más en alcanzar el nivel crítico (se requiere más tiempo para perder un mayor número de vacunados) y, en consecuencia, menor es el número de contagios entre los susceptibles. Esto último concuerda con la idea intuitiva, pues si la población tiene un tamaño constante, cuantos más vacunados hay, menos susceptibles quedan. Por lo que el número de contagios de susceptibles disminuye.

Que exista una buena correlación lineal entre el tiempo que transcurre hasta alcanzar el nivel crítico y el número de contagios de susceptibles durante el tiempo T_h nos permite hacer predicciones sobre una de las variables utilizando observaciones de la otra.

El ajuste de distribuciones de probabilidad a un conjunto de datos empíricos es fundamental para analizar las observaciones y plantear hipótesis sobre los

eventos asociados al fenómeno en estudio [26]. En la sección 4.3 se analizó si la distribución Gamma es un buen modelo para describir el tiempo hasta alcanzar el nivel crítico de vacunación (T_h). La bondad del ajuste se contrastó con los test de Kolmogorov-Smirnov y de Anderson-Darling. Los resultados mostraron que el ajuste era adecuado cuando la tasa de cobertura supera al 40% de la población, pudiendo en estos casos utilizar el modelo probabilístico gamma para hacer inferencias sobre la variable estudiada.

Al estudiar la influencia de las tasas de contagio y recuperación sobre el tiempo T_h y la cantidad de contagios I_{T_h} se observó un comportamiento distinto. Así, en la variable continua ambas tasas influyen solo a través de su cociente, es decir del número reproductivo básico. Mientras que al analizar los contagios de susceptibles cada tasa cobra importancia por separado. Por una parte, al aumentar β , lo cual implica un mayor contagio interno, el tiempo hasta llegar al nivel de alerta disminuye y se reduce también el número de contagios a susceptibles. Cuando aumenta γ el tiempo también se ve aumentado al igual que el número de contagios a susceptibles. Esto se explica fácilmente si nos fijamos en la relación que guardaban γ y β con R_0 . Así, la tasa de recuperación es inversamente proporcional al número reproductivo básico, luego al aumentar la tasa de recuperación y mantener β constante, el R_0 disminuye, lo cual indica una transmisión más lenta de la enfermedad y justifica los tiempos más largos acompañados de un mayor número de infecciones a susceptibles. En Lee et Tameru 2013 [27] también observaron mediante simulación la relación que guarda R_0 con los parámetros β y γ .

La elección de un nivel de alerta implica cambios en la distribución los tiempos hasta la alerta, que se desplazan hacia valores más pequeños cuanto más exigente es el nivel. Pero, además, el número de contagios a susceptibles no sólo se reducía, sino que se estabilizaba superado cierto umbral para el nivel crítico, h . Esto puede explicar por qué el número de vacunados calculado, a partir de la fórmula $v_0=(1-1/R_0)/(1-q)$, garantiza que la enfermedad no se expanda. Pues, a partir de ese punto, el número de contagios a susceptibles es muy bajo.

A grandes rasgos, si queremos proteger a la población de la enfermedad es necesario controlar el porcentaje de individuos vacunados. Para ello es preciso vigilar la cobertura de la vacuna y determinar un nivel de alerta que indique cuándo se requiere aumentar la cantidad de individuos vacunados. Al estudiar la proporción de brotes epidémicos en los que sería posible la revacunación inmediata se observó que en la gran mayoría de los escenarios se obtenía un porcentaje del 100% de los casos. En los casos particulares en los cuales este porcentaje no era tan elevado se apreció la influencia del tamaño de la población. Así, en el punto 4.6 se veía que en poblaciones con más de 100 individuos la revacunación inmediata era posible prácticamente siempre y que el porcentaje de brotes simulados con revacunación posible es menor a medida que el tamaño poblacional disminuye. El motivo de que la influencia del nivel crítico h sobre la revacunación no se aprecie en poblaciones grandes podría ser que en estas hay, casi siempre, susceptibles suficientes para la revacunación, de forma que el contagio de un mayor número de vacunados no supone una menor probabilidad de revacunación.

Al estudiar la influencia de la eficacia de la vacuna en la posibilidad de revacunación no parece haber ningún efecto. Donde sí se ve un impacto de la vacuna es en los tiempos observados hasta alcanzar el nivel de alerta. Cuando la vacuna es muy eficaz, los tiempos esperados son mucho más elevados que cuando la vacuna no funciona (probabilidad de fallo=0.5).

Llama también la atención el número esperado de contagios a susceptibles. Cuando la vacuna tiene una eficacia de 0.95, se observan brotes con más de 2000 contagios entre los susceptibles en una población total de 100 individuos. Esto supone que la enfermedad es muy recurrente entre los susceptibles.

A partir de los datos simulados, se observa el efecto protector de la vacuna, puesto que la enfermedad está menos presente en el grupo de vacunados que en el de susceptibles. Esto se ve tanto en la diferencia en la proporción de contagios producidos en el grupo de susceptibles frente al de vacunados (punto 4.3), como en la ralentización del tiempo hasta alcanzar el nivel crítico cuando la cobertura inicial de vacunación es elevada o cuando la vacuna es más eficaz (punto 4.8).

Otro aspecto fundamental a la hora de establecer políticas de vacunación y que no se había mencionado hasta el momento, es la relación coste-beneficio. Actualmente es evidente el impacto positivo de la vacuna frente al VPH y se calcula que, con el paso del tiempo, mejorará gracias a la protección cruzada frente a oncotipos no vacunables, la protección de grupo, la protección frente a otros tipos de cáncer y a la posibilidad de reducción del número de dosis de vacuna [25]. La aplicación de métodos de simulación permite determinar con rigor y objetividad la cobertura de vacunación más adecuada a cada situación real, pudiendo así evaluar también con antelación la rentabilidad a largo plazo.

Continuar con el estudio del VPH para obtener modelos que describan mejor la enfermedad permitirá predecir situaciones futuras y tomar medidas al respecto de antemano, mejorando así el estado de salud de la población.

6. CONCLUSIONES

1. Es posible determinar la tasa de cobertura de vacunación para garantizar la seguridad de la población frente al VPH. Para ello es fundamental conocer el comportamiento del agente infeccioso causal y del transcurso de la enfermedad. Estos aspectos merecen ser más estudiados para una mejor definición.
2. Los modelos matemáticos junto con los programas de simulación permiten estudiar la relación entre los parámetros de la enfermedad y las variables de interés, que brindan información valiosa para una mejor toma de decisiones en el ámbito de la salud pública.
3. Las vacunas muestran tener un fuerte impacto sobre el transcurso de la enfermedad, teniendo un efecto protector sobre la población cuando se superan los niveles mínimos de cobertura necesarios.
4. El VPH ha demostrado ser una enfermedad que cursa de forma silenciosa. Debido a sus características y forma de transmisión no evidencia su presencia, pero se encuentra de forma constante entre la población, afectando no a un número elevado de personas a la vez, pero sí a una gran proporción de un modo recurrente.
5. Dado que la infección por VPH es común y se asocia a un mal mayor, como es el desarrollo de cáncer, esta vacuna cobra una gran importancia, siendo un costo que merece la pena asumir.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Resultados de las pruebas de bondad de ajuste al modelo probabilístico gamma de la variable tiempo hasta el nivel crítico.

Test	$v_0=10$	$v_0=25$	$v_0=40$	$v_0=75$	$v_0=95$
Kolmogorov-Smirnov	0.03	3.97×10^{-5}	0.35	0.29	0.22
Anderson Darling	0.03	6.45×10^{-5}	0.26	0.26	0.44

*En ambas pruebas se asume como hipótesis nula que la muestra a contrastar sigue una distribución gamma.

Código en R para el contraste de hipótesis:

```
#Estimar parámetros de la distribución hipotética
require(MASS)
require(goftest)
ajuste <- fitdistr(M$Th, "gamma")
#Prueba de bondad de ajuste:Kolmogorov-Smirnov(Ks) / Anderson-Darling(Ad)
(Ks<- ks.test(M$Th, "pgamma", shape =ajuste$estimate[1], rate=
ajuste$estimate[2]))
(Ad<- ad.test(M$Th, "pgamma", shape =ajuste$estimate[1], rate=
ajuste$estimate[2]))
```

ANEXO 2. Programa de simulación de la epidemia en R.

```
#Definición de los parámetros
beta<-1.15
epsilon<-0.1*(beta/N)
gam<-1
q<-0.1
N<-50
t<-0
cambio<-0
num.sus.cont<-0
TIPO<-c()
TIEMPO<-c()
CAMBIO<-c()
V<-c()
I<-c()
S<-c()
pos<-1
```

```

sus.cont<-c()
Th<-c()
Ith<-c()
Sh<-c()
V0<-c()
Revacuna<-c()
VDIF<-c()

#FUNCIÓN
set.seed(2)
Muestra<-function(N,v,i){
  s<-(N-v-i)
  V0[pos]<-v
  while(v>h) {
    {if (v!=0 & i==0 & s!=0) {
      oa<-(N-v)*epsilon
      ob<- v*q*epsilon
      oc<-0
      pa<-oa/(oa+ob)
      pb<-ob/(oa+ob)
      pc<-0
      ptotal<-(pa+pb+pc)} else {
        if (v!=0 & i!=0 & s==0) {
          oa<-0
          ob<-(v*q)*(i*(beta/N)+epsilon)
          oc<-i*gam
          pa<-0
          pb<-ob/(ob+oc)
          pc<-oc/(ob+oc)
          ptotal<-(pa+pb+pc)} else {
            if (v==N & i==0 & s==0) {
              oa<-0
              ob<-1
              oc<-0

              pb<-1
              pa<-0
              pc<-0
              ptotal<-(pa+pb+pc)} else {
                oa<-(N-i-v)*(i*(beta/N)+epsilon)
                ob<-(v*q)*(i*(beta/N)+epsilon)
                oc<-i*gam
                pa<-oa/(oa+ob+oc)
                pb<-ob/(oa+ob+oc)
                pc<-oc/(oa+ob+oc)
                ptotal<-(pa+pb+pc)}
              }}}
    CAMBIO[pos]<-cambio<-cambio+1
    dire<-runif(1)
    {if (dire<pa) {tipo<-1

```

```

i<-i+1
s<-s-1
num.sus.cont<-num.sus.cont+1 }
  else {if (dire>pa & dire< (pa+pb)) {tipo<-2
  v<-v-1
  i<-i+1}
  else {tipo<-3
  i<-i-1
  s<-s+1 }
  }}
V[pos]<-v
I[pos]<-i
S[pos]<-(N-v-i)
TIPO[pos]<-tipo
ototal<-oa+ob+oc
TIEMPO[pos]<-t<-t+rexp(1,ototal)
sus.cont[pos]<-num.sus.cont
  if (v+i+s==N){
  #print("ok1")
} else{
  print("error1")
  break
}
  if (ptotal==0|ptotal<0|ptotal>1.0001|ototal<0){
  print("error2")
  break
} else{
  #print("ok2")
}
  pos<-pos+1 }
Vdif<-V0-V
cbind(CAMBIO, TIEMPO, TIPO, V, I, S, V0, Vdif, sus.cont)
}

```

#Simulo n veces la epidemia y almaceno la información de las variables de interés

```
h<-18
```

```
posi<-1
```

```
system.time(for(i in 1:5000) {
```

```
  m1<-as.data.frame(Muestra(50,45,1))
```

```
  Th[posi]<-m1$TIEMPO[length(m1$TIEMPO)]
```

```
  Ith[posi]<-m1$sus.cont[length(m1$sus.cont)]
```

```
  Sh[posi]<-m1$$[length(m1$$)]
```

```
  VDIF[posi]<-m1$Vdif[length(m1$Vdif)]
```

```
  Revacuna[posi]<-
```

```
m1$$[length(m1$$)]>m1$Vdif[length(m1$Vdif)]|m1$$[length(m1$$)]==m1$Vdif[length(m1$Vdif)]
```

```
  posi<-posi+1
```

```
})
```


8. REFERENCIAS

- [1]. Horcajada JP, Padilla B. Endemia y epidemia. Investigación de un brote epidémico nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 [Citado: 12 de abril de 2019];31(3):181-6. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v31n03p181a186.pdf
- [2]. World Health Organization: Epidemias mundiales e impacto del cólera [Internet]; 2019. [Citado: 12 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cholera/impact/es/>
- [3]. Last JM. *Epidemiology and Ethics*. *JLME* [Internet]. 1991 [Citado: 12 de abril de 2019];19(3-4):166-74. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1748-720X.1991.tb01811.x>
- [4]. Asociación Española de Vacunología (AEV): Fundamentos inmunológicos de las vacunas [Internet]; 2019. [Citado: 12 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/fundamentos-inmunologicos-de-las-vacunas/>
- [5]. AEV: Todo empezó con la variolización [Internet]; 2019. [Citado: 12 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/todo-empezocon-la-variolizacion/>
- [6]. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2005 [Citado: 12 de abril de 2019];18(1):21-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200696/>
- [7]. BBC: Cómo una ordeñadora dio a Edward Jenner la clave para descubrir la vacuna contra la viruela [Internet];2017. [Citado: 12 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-40720048>
- [8]. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Offit PA, Orenstein WA. *Vaccines*. 5ª Ed. Elsevier Inc; 2008. p. 1-16.
- [9]. Asociación Española de Pediatría: Sarampión en Europa (OMS): en 2018 más casos pese a las buenas coberturas vacunales [Internet];2019. [Citado: 19 de abril de 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/sarampion-en-europa-oms-en-2018-mas-casos-pese-las-buenas-coberturas-vacunales>
- [10]. Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S. Deterministic modelling for transmission of Human Papillomavirus 6/11: impact of

vaccination. *Math Med Biol* [Internet]. 2014 [Citado: 19 de abril de 2019];31(2): 125-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475425>

- [11]. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* [Internet]. 2000 [Citado: 19 de abril de 2019];19(1-2):1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653200001256?via%3Dihub>
- [12]. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2015 [Citado: 19 de abril de 2019];53 Supl 2:S166-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf>
- [13]. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. [Internet]. 2018 [Citado: 20 de abril de 2019];47:14-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693417301244?via%3Dihub>
- [14]. Díez EDLF, Ferrer LMM. Las 47 preguntas sobre el virus del papiloma humano, VPH. *Med Segur Trab* [Internet]. 2008 [Citado: 20 de abril de 2019];54(212): 111-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000300010
- [15]. RHO Cervical Cancer: VPH y el cáncer de cuello uterino [Internet];2016. [Citado: 20 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.rho.org/aps/learn-basics.htm>.
- [16]. Loaiciga.com: Lesiones pre malignas del cuello del útero [Internet]. [Citado: 20 de abril de 2019]. Disponible en: http://loaiciga.com/documentos/lesiones_cervix.pdf.
- [17]. RHO Cervical Cancer: vacunas contra el VPH [Internet]; 2006. [Citado: 20 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.rho.org/aps/learn-vaccines.htm>.
- [18]. Segarra Bofarul J. Utilidad de los modelos epidemiológicos. *ITEA* [Internet]. 2002 [Citado: 26 de abril de 2019];98V(2):108-18. Disponible en: http://www.aida-itea.org/aida-itea/files/itea/revistas/2002/98V-2/98V_2_03.pdf

- [19]. Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2007 [Citado: 26 de abril de 2019];49(3):218-26. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000300007
- [20]. Wilkinson DJ. *Stochastic modelling for systems biology*. 2ª Ed. Florida: Chapman and Hall/CRC; 2006.
- [21]. Ribassin-Majed L, Lounès R. Modeling Human Papillomavirus transmission. Impact of a quadrivalent vaccine. Ufr de Mathématiques et Informatique, Université Paris Descartes. 2010. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00555716v1/document>
- [22]. Losantos García I. Impacto de una vacuna parcialmente eficaz en la transmisión de una enfermedad contagiosa [Trabajo Fin de Máster]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018.
- [23]. Asociación Española de Pediatría: Virus del Papiloma Humano [Internet]; 2018. [Citado: 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
- [24]. Scherer A, McLean A. Mathematical models of vaccination. *Br Med Bull* [Internet]. 2002 [Citado: 4 de mayo de 2019];62(1):187-99. Disponible en: <https://academic.oup.com/bmb/article/62/1/187/281114>
- [25]. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>
- [26]. Coronel-Brizio HF, Llanos-Arias J. Sobre el ajuste de la distribución Gamma a datos de precipitación pluvial. *Ing Hidraul Mex*. 1996;11(1):15-20.
- [27]. Lee SL, Tameru AM. A mathematical model of human papillomavirus (HPV) in the United States and its impact on cervical cancer. *J Cancer* [Internet]. 2012 [Citado: 4 de mayo de 2019]; 3: 262-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773930>