

# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL FRENTE AL VIRUS HEPATITIS B. SIMULACIÓN CON UN MODELO MATEMÁTICO

José L. Torrea Hernández<sup>1</sup> / Roberto Garuz Bellido<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Matemáticas. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma. Madrid.

<sup>2</sup>Dirección de Atención Primaria. Área 3. Zaragoza.

## Resumen

En este artículo se presenta un modelo matemático de la infección en una cohorte por el virus de la hepatitis B. El objetivo principal es comparar dos posibles estrategias de vacunación masiva: recién nacidos o adolescentes.

El modelo demuestra el mayor impacto a corto plazo de la vacunación a adolescentes.

Las matemáticas del modelo se reducen a un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden no lineales, en las que tenemos como incógnitas distintas clases de individuos (susceptibles, infecciosos, portadores, inmunes y muertos por hepatitis B). La solución del sistema se obtiene de forma numérica.

El modelo explica claramente el efecto de inmunidad de rebaño de la vacuna y puede ser utilizado para analizar cambios en la infección de la hepatitis B bajo diversas hipótesis como por ejemplo: adictos a drogas por vía parenteral, cambios en los comportamientos sexuales, etc.

**Palabras clave:** Hepatitis; Efectividad; Vacunación

## EFFECTIVITY OF UNIVERSAL VACCINATION VERSUS HEPATITIS B VIRUS. SIMULATION WITH A MATHEMATICAL MODEL

### Summary

We present a mathematical model of the hepatitis B virus (HBV) infection in a community.

The main object is to analyze the effects of two different strategies of mass vaccination: new borns or adolescents. It appears that adolescents mass vaccination produces in the short-term a bigger effect than in the new borns.

Mathematically, the model is a system of non linear first order differential equations, in which each function is a related class of individuals (susceptible, infectious, carrier immune and death by HBV) in the evolution of the HBV. The solution of system is obtained in a numerical way.

It should be pointed out that the model explains neatly the herd immunity effect of the vaccine and can be used in the simulation of possible changes in the HBV infection such that generalized use of discarded needles by the drug addicted population, changes in the sexual habits, etc.

**Key words:** Hepatitis; Effectivity; Vaccination.

## Introducción

**E**n 1988, Nokes y Anderson indicaron que de modo sorprendente, la estimación de cómo la vacuna influye en la incidencia y la distribución de las infecciones dentro de una comunidad es a menudo escasa, incluso entre el personal sanitario. La idea de que la vacunación del 50% de personas de un colectivo determina la reducción del 50% de la incidencia

de la infección no es sino la mala interpretación de los principios epidemiológicos fundamentales. En realidad, el comportamiento en la interacción huésped-agente infeccioso es invariablemente no lineal a nivel colectivo dando como resultado que el impacto de programas de vacunación a gran escala pueden no ser intuitivamente obvios, y por lo tanto, difíciles de predecir. Dada la complejidad del modelo biológico en ambos niveles, individual y colectivo, parece razonable

*Correspondencia:* J. L. Torrea Hernández. Dpto. Matemáticas. Universidad Autónoma de Madrid. 28049- Madrid.

Este artículo fue *recibido* el 10 de noviembre de 1993 y fue *aceptado* tras revisión el 7 de julio de 1994.

Este estudio ha sido financiado por: DGICYT. Proyecto PB90-187 y Fondo de investigaciones sanitarias (FIS). Proyecto 92/1137.

seguir el ejemplo común a muchos estudios científicos donde vemos que aunque diversos factores influyen un proceso determinado, sólo unos pocos dominan el resultado observado. El papel de los modelos simples es ofrecer una estructura precisa sobre la que construir la parte compleja a medida que se avanza en el conocimiento<sup>1</sup>.

El virus de la hepatitis B (VHBV) es uno de los, al menos, cinco virus que causan una infección general con afectación principal del hígado en el ser humano. La variedad de presentación clínica de esta enfermedad va desde las infecciones asintomáticas hasta la hepatitis fulminante fatal. Los síntomas incluyen pérdida de apetito, cansancio, náuseas y vómitos, dolor abdominal e ictericia. La infección crónica es la mayor amenaza para los infectados, a causa del riesgo de secuelas graves, entre ellas la cirrosis y el carcinoma hepático. La transmisión del virus desde una persona infectada se realiza principalmente por vía percutánea o permucósica, utilizando la sangre u otros líquidos corporales como vehículo, al ponerse en contacto con una persona susceptible por medio de las relaciones sexuales, compartiendo jeringuillas en la adicción a drogas, exponiéndose accidentalmente a agujas contaminadas, recibiendo transfusiones de sangre o hemoderivados y en el momento de nacer<sup>2,3</sup>. En la actualidad, se dispone de pruebas analíticas capaces de definir el curso de la infección<sup>4</sup>.

La inmunización es el principal método para reducir la morbilidad asociada a este virus. En 1986 apareció una nueva vacuna frente al VHB obtenida por técnicas de ingeniería genética que ha venido a sustituir a la vacuna existente derivada del plasma humano, de idéntica eficacia y con efectos secundarios y reacciones adversas de carácter leve o benigno<sup>5,6</sup>. Las limitaciones de la vacuna original han desaparecido, la vacuna recombinante se puede obtener en cantidades ilimitadas y su precio es menor. Este nuevo escenario ha provocado la revisión de la recomendación inicial de inmunizar a las personas con prácticas de riesgo previo cribaje de marcador viral como única estrategia recomendable<sup>7</sup>. Las nuevas alternativas se sitúan en la línea de inmunizar colectivamente a poblaciones de adolescentes a los 12 años y/o a los recién nacidos<sup>8</sup>.

El objetivo del presente estudio es presentar un modelo matemático capaz de reproducir de una forma sencilla la evolución de la hepatitis B en nuestra comunidad para, a partir del mismo, simular los efectos potenciales de la vacunación colectiva en adolescentes y recién nacidos.

## Sujetos y métodos

Supondremos sobre estas bases que para nuestro modelo la población está dividida en varias clases que dependen del tiempo  $t^{9,10}$ . La clase *susceptibles* ( $X$ ), comprende los sujetos que todavía no han tenido contacto con el virus (VHB). La clase *infectado*, incluye a las personas que tienen un primer contacto con el virus, distinguiéndose dos subclases: *infectado subclínico o asintomático* ( $I_s$ ), cuyo curso clínico es sin síntomas y no precisa de asistencia médica, e *infectado clínico* ( $I_c$ ), cuyo curso clínico coincide con el cuadro de síntomas anteriormente descrito.

El paso por la clase de infectado es temporal y de esta categoría se pasa a las clases de *portador inmune* o muerto por hepatitis B, todo ello en un período nunca superior al año. Entre los portadores crónicos del virus distinguiremos dos subclases: *portadores con baja replicación* ( $P_b$ ), situación definida por la presencia del marcador viral HBsAg por un periodo superior a seis meses tras la infección aguda, ausencia de DNA-VHB y habitualmente anti HBe, y *portadores de alta replicación* ( $P_a$ ), situación definida por la presencia de los marcadores HBsAg, DNA-VHB y HBeAg. Desde el punto de vista de la evolución natural de la infección individual ambos tipos de portadores pueden darse en un mismo paciente a lo largo del tiempo.

La clase de *inmunes* ( $I_m$ ) viene definida como aquellos sujetos que, habiendo tenido en el pasado un contacto con el virus, han desarrollado anticuerpos frente al antígeno de superficie, de modo que no vuelven a ser susceptibles de enfermar. Esta clase también define a aquellos individuos que responden adecuadamente a la vacuna. La última clase es la de *muertos* por hepatitis B ( $M_{HB}$ ), obviamente definida.

El lenguaje matemático preciso para el modelo se puede resumir como sigue: dada una magnitud variable  $X$  que depende del tiempo  $t$ , el concepto matemático de "derivada de  $X$  con respecto a  $t$  en el punto  $t_0$ " se interpreta como el coeficiente de variación de  $X$  por unidad de tiempo y en el instante  $t_0$ . La notación matemática de derivada de  $X$  con respecto a  $t$  en el instante  $t_0$  es  $dX/dt(t_0)$ . Además, el hecho de que  $X$  depende de  $t$  se denota por  $X=X(t)$ . En la vida diaria se utiliza con bastante frecuencia el concepto de derivada. Veamos un ejemplo frecuente en biología: se sabe que el aumento de una población arbitraria (bacterias, animales, etc.) es, en ausencia de limita-

**Tabla 1. Proporción de infectados, portadores y fallecidos por VHB**

Infectados subclínicos:	80%
Infectados clínicos:	20%
Infectados que pasan a portadores crónicos del VHB:	10%
Portadores de baja replicación:	75%
Portadores de alta replicación:	25%
Infectados que pasan a la situación de inmunes:	90%
Portadores de baja replicación que pasan a la situación de inmunes:	2%
Portadores de alta replicación que pasan a baja replicación:	10%
Portadores de baja replicación que pasan a alta replicación:	1%
Fallecidos entre los infectados clínicos:	0,1%

Fuente: Referencias 11-13.

**Tabla 3. Ecuaciones que describen el modelo de infección por virus de la hepatitis B**

Hasta los 30 años:

$$(2) \quad \frac{dI_s}{dt} = 0,8 \beta(t) X(t) [I_s(t)/4 + I_c(t)/8 + P_b(t) + P_a(t)/4] - I_s(t)$$

$$(3) \quad \frac{dI_c}{dt} = 0,2 \beta(t) X(t) [I_s(t)/4 + I_c(t)/8 + P_b(t) + P_a(t)/4] - I_c(t)$$

$$(4) \quad \frac{dP_b}{d(t)} = 0,75 [I_s(t) + I_c(t)] + 0,1 P_a(t) - 0,02 P_b(t)$$

$$(5) \quad \frac{dI_m}{d(t)} = 0,9 [I_s(t) + I_c(t)] + 0,02 P_b(t)$$

$$(6) \quad \frac{dP_a}{d(t)} = 0,25 [I_s(t) + I_c(t)] + 0,01 P_b(t) - 0,1 P_a(t)$$

$$(7) \quad \frac{dM_{HB}}{d(t)} = 0,001 I_c(t)$$

A partir de los 30 años:

$$(8) \quad \frac{dP_b}{d(t)} = 0,25 [I_s(t) + I_c(t)] + 0,01 P_b(t) - 0,15 P_a(t)$$

$$(9) \quad \frac{dM_{HB}}{d(t)} = 0,001 I_c(t) + 0,05 P_a(t)$$

ciones de alimentos y depredadores, directamente proporcional al número de individuos de la población. Es decir, el coeficiente de variación de la población por unidad de tiempo es directamente

**Tabla 2. Prevalencia de marcadores frente al virus de la hepatitis B en Cataluña, 1989**

Edad (años)	HBsAg (%)	anti_HBsAg (%)	Ambow (%)	n
6-11	0,2	1,5	1,7 / 1,1	538
13-14	0,8	1,7	2,5 / 1,4	479
15-24	1,2	9,3	10,5 / 6,5	86
25-44	2,4	16,7	19,1 / 5,8	252
45-64	1,9	19,9	21,8 / 5,6	211
> 64	0	23,2	23,2 / 7,8	112

Fuente: Referencia 14.

**Tabla 4. Condiciones iniciales para el modelo matemático**

Prevalencia de madres portadoras:	1,2%
Probabilidad de infección de un recién nacido de madre portadora:	20%
Recién nacidos susceptibles:	99,77%
Recién nacidos portadores crónicos de baja replicación:	0,15%
Recién nacidos portadores crónicos de alta replicación:	0,051%
Recién nacidos infectados por madre portadora que pasan a inmunes:	0,028%

Fuente: Referencia 12.

proporcional a la población. Por lo tanto, si  $X(t)$  es el número de individuos de la población en un instante  $t$ , entonces existe una constante ( $c$ ) tal que  $dX/dt(t) = c X(t)$ , de forma que el coeficiente de variación es  $c X(t)$ .

Por todo lo anterior se deduce que, en nuestro modelo, el paso de una clase a otra viene dado por unos coeficientes, de manera que la variación anual de cada una de las clases es igual a la diferencia entre los individuos que llegan a esa clase menos los individuos que se van a otras clases. La proporción de infectados y portadores con capacidad infectante en cada tiempo ( $t$ ) y el coeficiente de transmisión ( $\beta$ ), que representa la probabilidad de infectarse de un individuo susceptible cuando ha tenido un contacto con un sujeto infeccioso, determinan la velocidad de cambio entre una clase y otra. El producto entre ambos es la denominada fuerza de la infección ( $\lambda$ ). Las proporciones de individuos definidas en cada categoría proceden de la bibliografía consultada<sup>11,12</sup>, actualizada en algunos casos por la opinión de los propios expertos<sup>13</sup> (Tabla 1).

La variación de los susceptibles respecto del tiempo es proporcional al número de "choques" infectantes entre las personas sanas y las capaces de infectar (portadores e infecciosos). Dentro de las categorías de infectados agudos y portadores crónicos hemos trabajado con supuestos distintos en función de la presencia o ausencia de

**Tabla 5. Evolución de la infección por VHB sin vacunación colectiva en una cohorte de 100.000 nacidos**

	Susceptibles	Infectados agudos		Portadores crónicos		Inmunes	Muertos
		Asintomáticos	Clínicos	Baja replicación	Alta replicación		
Año 1	99.760	—	—	150	51	23	—
Año 2	99.660	53	17	153	48	62	—
Año 3	99.540	77	26	160	47	146	—
Año 4	99.410	90	30	168	47	251	—
Año 5	99.270	98	32	177	47	251	—
Año 6	99.130	104	35	187	47	366	—
Año 7	98.980	110	37	196	48	494	—
Año 8	98.820	116	38	207	49	627	—
Año 9	98.650	122	40	217	50	768	—
Año 10	98.480	127	42	228	51	915	—
Año 11	98.300	133	44	239	53	1.069	—
Año 12	98.100	140	46	251	54	1.231	—
Año 13	97.880	155	51	262	55	1.401	—
Año 14	97.610	184	61	276	58	1.580	—
Año 15	97.290	223	74	294	62	1.780	—
Año 16	96.900	271	90	316	67	2.036	1
Año 17	96.420	330	110	343	73	2.341	1
Año 18	95.860	385	128	375	80	2.707	1
Año 19	95.250	432	144	413	89	3.130	1
Año 20	94.680	470	159	455	99	3.630	1
Año 21	93.850	524	175	501	110	4.190	1
Año 22	93.060	570	191	552	122	4.800	1
Año 23	92.190	625	209	608	135	5.470	2
Año 24	91.240	680	227	668	149	6.205	1
Año 25	90.220	738	274	734	164	7.002	2
Año 26	89.110	799	287	805	180	7.868	2
Año 27	87.910	883	289	882	197	8.800	2
Año 28	86.630	930	311	965	216	9.820	3
Año 29	85.250	999	334	1.050	236	10.910	3
Año 30	83.770	1.070	358	1.149	256	12.090	4
Año 31	82.200	1.141	382	1.250	279	13.380	4
Año 32	80.690	1.123	375	1.350	293	14.710	11
Año 33	79.450	989	330	1.440	304	16.110	21
Año 34	78.510	795	266	1.520	309	17.410	30
Año 35	77.890	574	192	1.570	307	18.520	40
Año 36	77.590	343	114	1.600	299	19.370	49
Año 37	77.440	194	63	1.600	272	19.950	63
Año 38	77.290	139	46	1.590	264	20.280	76
Año 39	77.150	118	39	1.580	237	20.510	88
Año 40	77.010	109	36	1.570	222	20.690	100
Año 41	76.670	105	35	1.560	209	20.860	111
Año 42	76.640	103	34	1.540	198	21.020	121
Año 43	76.600	101	33	1.520	187	21.180	130
Año 44	76.470	99	33	1.510	178	21.330	140
Año 45	76.340	98	32	1.490	171	21.480	148
Año 46	76.210	97	32	1.470	164	21.830	157
Año 47	76.090	95	32	1.450	157	21.780	165
Año 48	75.960	94	31	1.430	152	21.920	173
Año 49	75.940	92	31	1.420	147	22.070	180
Año 50	75.720	91	30	1.400	142	22.210	187

manifestaciones clínicas, dado que éstas darán lugar a la posibilidad de adoptar medidas preventivas por parte de los pacientes y por lo tanto su capacidad de infectar estará claramente mermada.

Con estos elementos en el modelo, representados por las sumas que aparecen entre corchetes en las ecuaciones, se ha reducido la proporción de infectantes entre los portadores de alta replicación viral en un 75%, ponderándose para el infectado agudo clínico el periodo

Tabla 6. Evolución de la infección por VHB con vacunación colectiva a adolescentes en una cohorte de 100.000 nacidos

	Susceptibles	Infectados agudos		Portadores crónicos		Inmunes	Muertos
		Asintomáticos	Clínicos	Baja replicación	Alta replicación		
Año 1	99.760	-	-	150	51	23	—
Año 2	99.660	53	17	153	48	62	—
Año 3	99.540	77	26	160	47	146	—
Año 4	99.410	90	30	168	47	251	—
Año 5	99.270	98	32	177	47	366	—
Año 6	99.130	104	35	187	47	494	—
Año 7	98.980	110	37	196	48	627	—
Año 8	98.820	116	38	207	49	768	—
Año 9	98.650	122	40	217	50	915	—
Año 10	98.480	127	42	228	51	1.069	—
Año 11	98.300	133	44	239	53	1.230	—
Año 12	35.100	140	46	251	54	64.401	—
Año 13	35.020	86	28	258	54	64.530	—
Año 14	34.940	72	24	264	54	64.630	—
Año 15	34.840	72	24	268	54	64.720	—
Año 16	34.730	79	26	273	53	64.820	—
Año 17	34.610	88	29	279	54	64.920	—
Año 18	34.470	95	31	285	54	65.040	1
Año 19	34.340	99	33	291	55	65.100	1
Año 20	34.200	102	34	300	55	65.290	1
Año 21	34.060	104	34	305	56	65.420	1
Año 22	33.910	106	35	312	57	65.550	1
Año 23	33.730	108	36	319	58	65.690	1
Año 24	33.620	110	36	326	59	65.830	1
Año 25	33.470	110	37	333	60	65.970	1
Año 26	33.320	114	38	341	61	66.110	1
Año 27	33.160	115	38	348	62	66.250	1
Año 28	33.000	117	39	356	62	66.400	1
Año 29	32.840	119	40	363	64	66.550	1
Año 30	32.680	121	40	371	66	66.700	1
Año 31	32.510	123	41	378	67	66.860	1
Año 32	32.350	116	38	385	66	67.010	5
Año 33	32.230	99	33	391	67	67.150	7
Año 34	32.140	70	26	394	68	67.260	9
Año 35	32.080	56	18	395	65	67.350	10
Año 36	32.050	33	11	390	63	67.410	12
Año 37	32.030	18	6	390	61	67.440	14
Año 38	32.020	13	4	385	59	67.470	17
Año 39	32.000	11	3	380	56	67.490	20
Año 40	31.990	10	3	374	51	67.510	22
Año 41	31.980	10	3	369	48	67.530	24
Año 42	31.960	9	3	363	45	67.550	26
Año 43	31.950	9	3	351	42	67.570	28
Año 44	31.940	9	3	357	40	67.590	30
Año 45	31.920	9	3	345	38	67.610	32
Año 46	31.910	9	3	338	36	67.630	34
Año 47	31.900	9	3	333	35	67.640	35
Año 48	31.890	8	2	326	33	67.680	37
Año 49	31.880	8	2	322	32	67.680	38
Año 50	31.870	8	2	319	31	67.700	40

infectante en función del tiempo de incubación hasta la aparición de síntomas -30-45 días por término medio- y adoptando unos 90 días de período infectante para el caso de los infectados agudos asintomáticos. Los portadores de baja replicación habitualmente no presentan manifestaciones clínicas y por lo tanto es im-

probable que adopten medidas preventivas, considerando que son capaces de infectar durante todo el período que permanecen en esa clase.

Así, se deduce que la variación negativa de los susceptibles con respecto al tiempo  $t$  es, dado que de esta clase sólo se puede salir:

(1)

$$\frac{dX}{dt} = -\beta(t) X(t) [I_s(t)/4 + I_c(t)/8 + P_b(t) + P_a(t)/4]$$

donde X son los individuos susceptibles, la suma entre corchetes los individuos con capacidad infectante y  $\beta(t)$  el coeficiente de transmisión que depende de t. El número de "choques infectantes" entre susceptibles y posibles infectantes no es constante a lo largo del tiempo. El conocimiento de los mecanismos de transmisión de la enfermedad indica que a partir de la adolescencia se producirá un aumento de estos choques (con la iniciación a las drogas y a las relaciones sexuales), manteniéndose durante la juventud y decreciendo posteriormente a un valor más estable. En el modelo que presentamos hemos reflejado esta hipótesis en el valor de  $\beta$ . Los valores estimados para este parámetro al principio ( $\beta=0,0065$ ) se han obtenido tentativamente a partir de los datos seroepidemiológicos estratificados por edad<sup>14</sup>, hasta que la simulación reproducía los resultados de dicho estudio en la edad de 6-11 años (Tabla 2). De esta manera, el coeficiente de transmisión se mantiene constante durante la infancia hasta los 12 años, incrementándose como  $[(t/6) - 1]$  hasta los 17 años, como  $(11/6)$  hasta los 30 años, decreciendo como  $[(11/6) + 10 - (t/3)]$  hasta los 35 años y manteniéndose constante como  $(1/6)$  hasta los 50 años.

En la tabla 3 se resumen el resto de las ecuaciones que componen el modelo. Las variaciones de las clases  $P_a$  y  $M_{HB}$  dependen de la hipótesis de mortandad para los portadores de alto riesgo. Hemos supuesto que hasta llegar a los 30 años la muerte por hepatitis B es irrelevante en los portadores (dándose sólo en algún caso de infeccioso clínico), mientras que a partir de los 30 años se dan cifras entre el 3 y 5% anual de mortalidad por hepatitis B crónica o por alguna de sus complicaciones entre aquellos portadores de alta replicación. Las ecuaciones (1) a (7), describen la dinámica de la enfermedad hasta los 30 años, mientras que (1) a (5) y (8) y (9) la describen a partir de los 30 años.

Matemáticamente, la familia de ecuaciones descrita forma un sistema de ecuaciones "diferenciales ordinarias de primer orden no lineal y con coeficientes no constantes". Para poder resolver este sistema de ecuaciones y determinar las funciones del tiempo X(t),  $I_s(t)$ ..., es preciso saber una "condición inicial", es decir conocer *a priori* unos valores  $X(t_0)$ ,  $I_s(t_0)$ ... Una vez conocidos estos valores particulares en un tiempo, puede calcularse cuál será el valor de las funciones X(t),  $I_s(t)$ ..., en un tiempo posterior a  $t_0$ . En el instante  $t_0=0$  (nacimiento) se han utilizado los datos procedentes de la tabla 4<sup>12</sup>, asumiendo que no hay recién nacidos con capacidad infectante durante el primer año.

En el modelo se han establecido dos hipótesis simplificadoras:

- En primer lugar y dado que salvo en el caso de la transmisión vertical, las vías de contagio son sexual y parenteral (esencialmente adicción a drogas) es razonable pensar que los contagios se producen entre personas de edades similares hasta una edad avanzada. Esto lleva a considerar para la modelización una cohorte seguida desde el momento de su nacimiento hasta los 50 años, población que está homogéneamente mezclada, y en la cual los únicos contactos infectantes se producen entre ellos.
- En segundo lugar, se estima que la muerte por otras causas diferentes de la hepatitis B no es significativa. Dicho de otro modo, se emite la hipótesis de que la esperanza teórica de vida de 75 años es "real" en el sentido de que toda la población sometida a simulación vive hasta esa edad y no está sometida a otros riesgos que compitan con la infección por VHB.

Ambas hipótesis son habituales en este tipo de modelos<sup>1</sup>.

## Resultados

Los resultados numéricos del modelo aplicado a una cohorte de 100.000 recién nacidos se expresan en la tabla 5. La cohorte está sometida a las condiciones de riesgo para hepatitis B reflejadas anteriormente. Se observa que la vacunación de una población contra una determinada enfermedad no cambia la dinámica de evolución de la misma en los individuos de la población que enferman; lo único que hace la vacunación es pasar, en un determinado momento, un grupo de la clase susceptible a la clase inmune<sup>15</sup>. En el caso presente, la vacunación a una cierta edad no altera las ecuaciones del modelo descrito en la sección anterior y lo único que debe cambiarse son las "condiciones iniciales" en el momento de practicarse la inmunización para las clases afectadas por la inmunización, susceptibles e inmunes.

Se han planteado dos estrategias diferentes de vacunación colectiva y en ambos casos se ha realizado una simulación con el modelo.

### *Vacunación masiva de los recién nacidos*

La eficacia adoptada para la vacuna ha sido del 90%<sup>16</sup> y la cobertura previsible de vacunación masiva también del 90%. Con estas hipótesis, el 81% de los recién nacidos pasan a la clase inmune, y por lo

**Tabla 7. Evolución de la infección por VHB con vacunación colectiva de los recién nacidos en una cohorte de 100.000 nacidos**

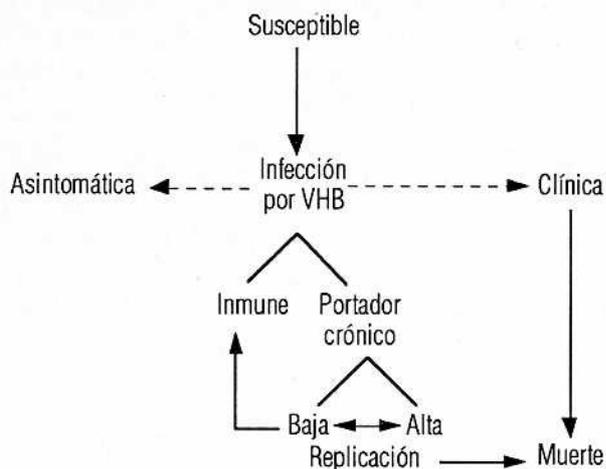
	Susceptibles	Infectados agudos		Portadores crónicos		Inmunes	Muertos
		Asintomáticos	Clínicos	Baja replicación	Alta replicación		
Año 1	18.780	-	-	150	50	81.020	-
Año 2	18.750	9	3	152	47	81.030	-
Año 3	18.730	13	4	153	45	81.040	-
Año 4	18.710	14	4	154	42	81.060	-
Año 5	18.690	15	5	155	40	81.090	-
Año 6	18.670	15	5	155	38	81.110	-
Año 7	18.650	15	5	156	36	81.130	-
Año 8	18.630	15	5	156	35	81.150	-
Año 9	18.610	15	5	156	33	81.170	-
Año 10	18.590	15	5	156	32	81.190	-
Año 11	18.570	15	5	156	31	81.210	-
Año 12	18.550	15	5	156	30	81.220	-
Año 13	18.520	15	5	150	29	81.240	-
Año 14	18.500	17	5	149	28	81.244	-
Año 15	18.470	19	6	150	27	81.260	-
Año 16	18.440	22	7	150	27	81.290	-
Año 17	18.410	24	8	150	26	81.320	-
Año 18	18.370	25	8	150	25	81.350	-
Año 19	18.330	26	9	151	25	81.380	-
Año 20	18.300	26	9	151	25	81.420	-
Año 21	18.260	27	9	152	25	81.450	-
Año 22	18.220	27	9	153	25	81.490	-
Año 23	18.190	27	9	153	25	81.520	-
Año 24	18.150	27	9	154	25	81.560	-
Año 25	18.110	27	9	155	25	81.600	-
Año 26	18.080	27	9	155	25	81.630	-
Año 27	18.040	27	9	156	24	81.670	-
Año 28	18.000	27	9	156	24	81.700	-
Año 29	17.970	27	9	157	24	81.745	-
Año 30	17.930	27	9	157	24	81.780	-
Año 31	17.890	27	9	158	24	81.810	-
Año 32	17.850	24	8	150	23	81.920	1
Año 33	17.830	20	8	150	22	81.950	2
Año 34	17.810	16	5	150	21	81.970	2
Año 35	17.800	11	3	149	20	81.990	2
Año 36	17.780	6	2	147	20	82.010	4
Año 37	17.780	4	1	145	18	82.010	4
Año 38	17.780	3	1	142	17	82.020	4
Año 39	17.780	2	1	142	16	82.030	5
Año 40	17.770	2	1	138	15	82.030	7
Año 41	17.770	2	1	135	14	82.040	7
Año 42	17.770	2	1	133	13	82.040	8
Año 43	17.770	2	1	130	13	82.050	8
Año 44	17.760	2	1	128	12	82.050	9
Año 45	17.760	2	1	126	12	82.060	10
Año 46	17.760	2	1	123	11	82.060	10
Año 47	17.760	2	1	121	11	82.070	11
Año 48	17.750	2	1	119	10	82.070	11
Año 49	17.750	2	1	116	10	82.080	12
Año 50	17.750	2	1	114	10	82.080	12

tanto el modelo describe la evolución de la epidemia de la hepatitis B en una población de recién nacidos con una efectividad del programa de vacunación del 81% (las condiciones iniciales vienen determinadas por la hipótesis de transmisión vertical adoptada). En la tabla 6 se recogen los datos de esta simulación.

*Vacunación de adolescentes (a los 12 años)*

En este caso, el supuesto de efectividad es el resultado de una eficacia del 90% y una cobertura previsible del 68%. Con estas hipótesis, el 61,2% de la población queda inmunizada a los 12 años. En

Figura 1. Categorías de flujo para la infección por VHB



nuestro modelo esto significa que, debe utilizarse el sistema de ecuaciones con las condiciones iniciales descritas en la sección anterior y dejarlo evolucionar, pero cuando  $t=12$  deben cambiarse los valores  $X(t)$  e  $I_m(t)$  por las nuevas, que se obtienen de tener en cuenta la vacunación; en concreto,  $I_m(t)=64,4\%$  y  $X(t)=35,1\%$ . El resto de los valores no se alteran. Al igual que en el caso de la vacunación de los recién nacidos la dinámica de la enfermedad no cambia, y por lo tanto el valor  $\beta(t)$  sigue siendo el mismo. El modelo se hace evolucionar con estos cambios y en

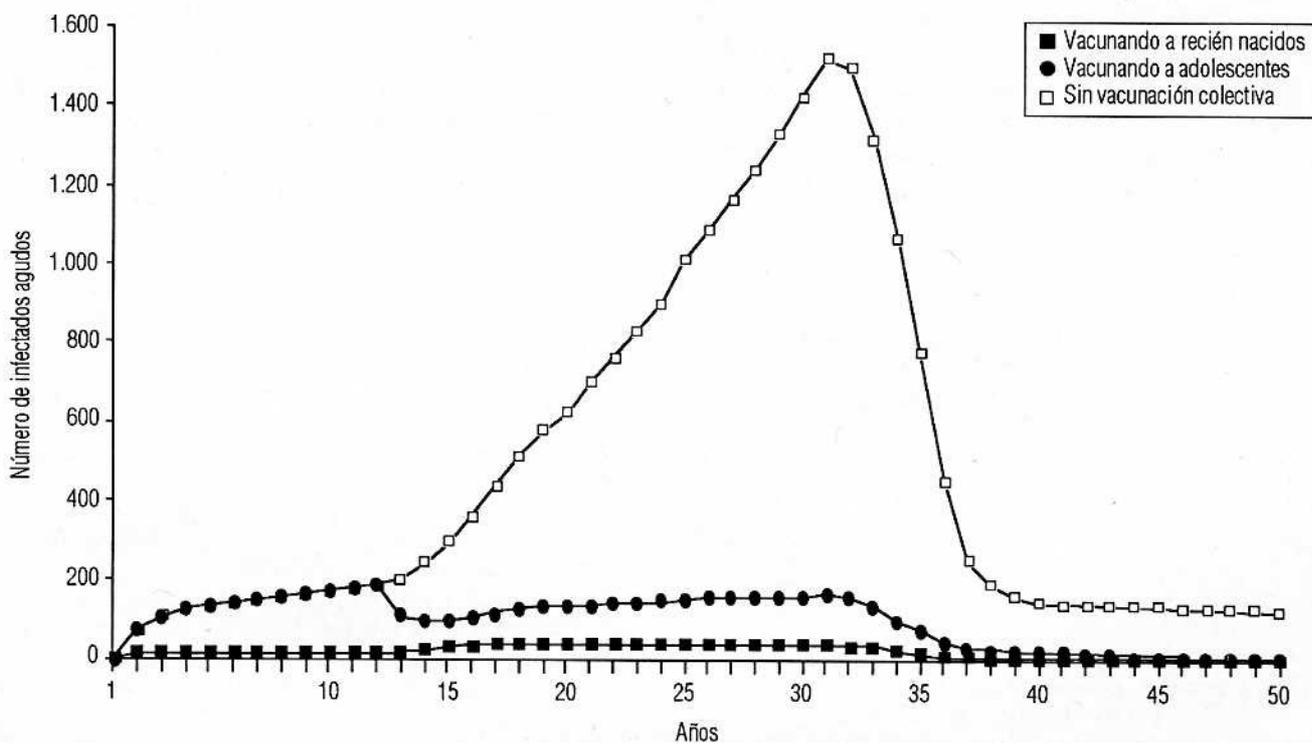
la tabla 7 están recogidos los resultados. Las figuras 2 y 3 representan la evolución del número de infectados agudos y de los portadores crónicos en los tres supuestos: sin vacunar, vacunando al nacer y vacunando en la adolescencia.

*Estudio de la "inmunidad de rebaño"*

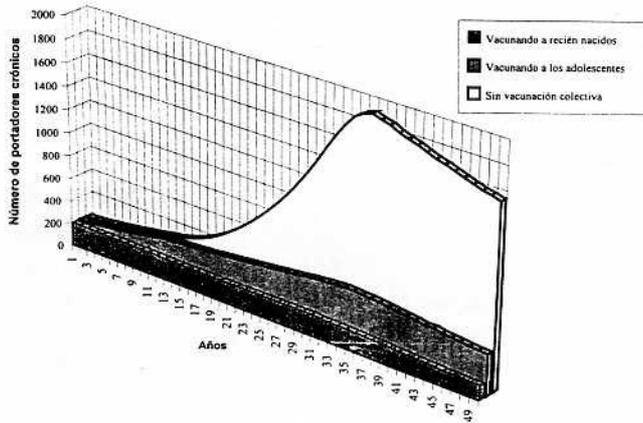
Es bien sabido que los efectos de la vacunación en una población van más allá de la inmunización de los individuos vacunados concretos, y que de alguna manera se está protegiendo a una proporción mayor de la población. A este efecto de una vacuna se le denomina en general "efecto indirecto"<sup>17</sup>.

Este modelo permite una visualización bastante clara de este efecto en el caso de la vacunación colectiva frente al VHB. Supongamos que con la vacuna sólo evitamos los casos vacunados; esto es análogo a interpretar que los individuos vacunados son sacados de la cohorte, mientras que el resto sigue evolucionando, con lo cual, dado que el grupo ha disminuido y no los infectantes, la probabilidad de que un susceptible tenga un contacto con una persona infectante aumenta. Naturalmente, esta hipótesis es en realidad falsa: para que un individuo susceptible se infecte con el VHB es necesario un contacto con otro individuo infectante y por lo tanto, cuando nosotros vacu-

Figura 2. Simulación de la infección aguda por VHB en una cohorte de 100.000 nacidos



**Figura 3. Simulación de la infección crónica por VHB en una cohorte de 100.000 nacidos**



namos a un grupo de la comunidad la probabilidad de que un susceptible se encuentre con un infectante disminuye.

En nuestro modelo esta relación no lineal queda patente con el siguiente ejemplo: reducciones del 20% en la efectividad de la vacuna producen aumentos a los 30 años del 300% de infecciones en la alternativa de inmunización a los recién nacidos y del 50% en adolescentes.

## Discusión

Habitualmente, los métodos utilizados para las predicciones sobre la futura evolución de las epidemias en una comunidad tienen dos enfoques: uno, estadístico, donde a través de una función matemática se realiza una extrapolación después de ajustar la incidencia de casos a la función de tiempo (media-

namente funciones exponenciales, polinómicas, etc.), un método que es útil al comienzo de una epidemia cuando se desconoce la historia natural de la enfermedad<sup>18,19</sup>, y otro, representado por los métodos determinísticos como el presentado en este trabajo y formado por un sistema de ecuaciones diferenciales. Este segundo método tiene las ventajas de que incorpora los conocimientos de la historia natural de la enfermedad conforme se obtienen datos por la observación que también se pueden utilizar para generar hipótesis sobre el comportamiento y difusión de la enfermedad, manipulando las variables de incertidumbre como ( $\beta$ ) y, particularmente, permite la simulación de la efectividad potencial de medidas de prevención como la vacunación colectiva, entre otras. Naturalmente, los resultados ofrecidos en la modelización dependen de una manera directa de la propia fiabilidad y precisión de los valores y supuestos adoptados; por lo tanto, la exactitud de las predicciones estará relacionada con ellos y en relación inversa temporal escogido.

El modelo presentado se aplica a una población general homogéneamente mezclada y en la cual no se ha distinguido ningún grupo particular. Sin embargo, este modelo es muy flexible y, con pequeños cambios en  $\beta$  y en las condiciones iniciales, podría aplicarse a grupos con prácticas o situaciones de riesgo<sup>20</sup> (toxicómanos, internos de prisiones, etc.). Obsérvese que una de las hipótesis esenciales del modelo, a saber, la transmisión horizontal, siempre se da en estos grupos.

Estos modelos matemáticos pueden tener distintas aplicaciones, entre los que cabe destacar, la simulación del comportamiento de distintos tipos de infecciones en la comunidad y la evaluación del posible impacto, tanto a nivel de protección como económico, de los programas de vacunación colectiva o la aplicación de otras medidas preventivas<sup>21</sup>.

## Bibliografía

1. Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 1988; 101: 1-20.
2. Sherlock S. Hepatitis B: The disease. *Vaccine* 1990; 8(supl): 6-9.
3. Szmuness W, Harley EJ, Ikram H, Stevens CE. Sociodemographic aspects of the epidemiology of Hepatitis B. En: Vyas GN, Coen SN, Schmid R (dirs). *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978: 297-320.
4. Guardia J, Esteban R. Hepatitis por virus B. En: *Hepatitis víricas*. Barcelona: Doyma, 1988: 17-42.
5. André FE, Safary A. Summary of clinical findings on Engerix-B, a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987; 63 (2): 169-78.
6. National advisory committee on immunization (NACI). Statement on hepatitis B vaccine. *Can Commun Dis Rep* 1993; 19: 104-15.
7. Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982; 307: 644-52.
8. Blumberg BS. International Conference on prospects for Eradication of hepatitis B virus. *Vaccine* 1990; 8(supl): 5.
9. Cvjetanovic B, Grab B, Uemura K. *Dynamics of acute bacterial disease. Epidemiological models and their application in Public Health*. Genève. WHO, 1978.
10. Cvjetanovic B, Delimar N, Kosicek M, Likar M, Spoljaric B. Epidemiological model hepatitis B. *Annals Academy of Medicine* 1984; 13: 175-84.
11. Sánchez Tapias JM. Historia natural de la hepatitis crónica por virus. *B Gastroenterol Hepatol* 1993; 16: 382-90.
12. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la hepatitis B en España. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 470-5.

13. Antoñanzas F, Rovira J, Garuz R, Trinxet C, Navas E. *Eficiencia de las estrategias de vacunación frente al virus de la hepatitis B en Cataluña*. Barcelona: Soikos, Centre d'estudis en economia de la salut i de la política social, 1982.
14. Salleras L, Bruguera M, Vidal J y cols. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 640-4.
15. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg Camb* 1983; 90: 259-325.
16. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Inf Control* 1989; 17: 172-80.
17. Fox JP, Elveback L, Scott W y cols. Herd immunity; basic and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 179-89.
18. Villar F, Bolea A, Rodríguez F, Medrano MJ, Tello O, García J. El SIDA en España: predicción de nuevos casos mediante el uso de modelos matemáticos. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 86-9.
19. Canela J, Sentís J, Ollé JE. Estimaciones de nuevos casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en España para los años 1986-1988. *Rev Esp Microbiol Clin* 1986; 1: 241-3.
20. Anderson RM, Medley GF, Nokes DJ. *Preliminary analyses of predicted impacts of various vaccination strategies on the transmission of hepatitis B virus*. London: Department Imperial College London. University, 1991.
21. Anderson RM, May RM. *Infectious disease of human dynamics and control*. Oxford University Press, 1991.

