

Coqueluche en la Argentina: evaluación del impacto del retraso en la vacunación a través de un modelo matemático

Pablo Pesco(1), P. Bergero(1), G.Fabricsius(1), D. Hozbor(2)

(1) INIFTA- FCE UNLP (2) IBBM- FCE UNLP

La tos convulsa es una enfermedad respiratoria aguda que puede ser mortal en recién nacidos y niños menores de 1 año de edad. Esta enfermedad es causada la bacteria *Bordetella pertussis*, la cual se transmite a través del aire cuando un individuo susceptible se encuentra en contacto infectivo con uno infectado. Aunque la incidencia de esta enfermedad ha disminuido significativamente gracias al uso masivo de la vacunación, en los últimos años se observó un aumento pronunciado de casos de tos convulsa en distintas partes del mundo. Si bien existen hipótesis sobre el por qué de éste incremento en la incidencia de la enfermedad, no existe un consenso general ya que el peso de cada una de ellas puede variar de país en país. Ante esta situación han cobrado interés los modelos matemáticos como herramienta para tratar de comprender y evaluar aspectos que pueden impactar en la transmisión de la enfermedad. En este trabajo estudiamos cómo influyen los retrasos de las fechas de aplicación de las primeras dosis vacunales en la incidencia de la enfermedad. En particular, estudiamos el impacto sobre el grupo etario entre 0-1 años, ya que constituye el grupo de riesgo.

MODELO

El modelo utilizado en este trabajo introduce algunas modificaciones al modelo compartimental determinista desarrollado por Fabricsius et al [1] para estudiar la trasmisión de la tos convulsa en la Argentina. Este modelo permite simular fracciones de la población que se infectan, recuperan y pierden la inmunidad parcial o totalmente con distintas tasas temporales indicadas en la figura 1.

Las clases epidemiológicas incluidas en el modelo representan sujetos susceptibles *S*, infectados con sintomatología completa *I1*, infectados con sintomatología menor *I2*, infectados asintomáticos *I3*, sujetos recuperados *R*, sujetos parcialmente inmunizados *P1AI*, *P2AI* y *P3AI* y sujetos totalmente inmunizados *CAI*. Además el modelo considera 66 clases etarias que interactúan entre sí.

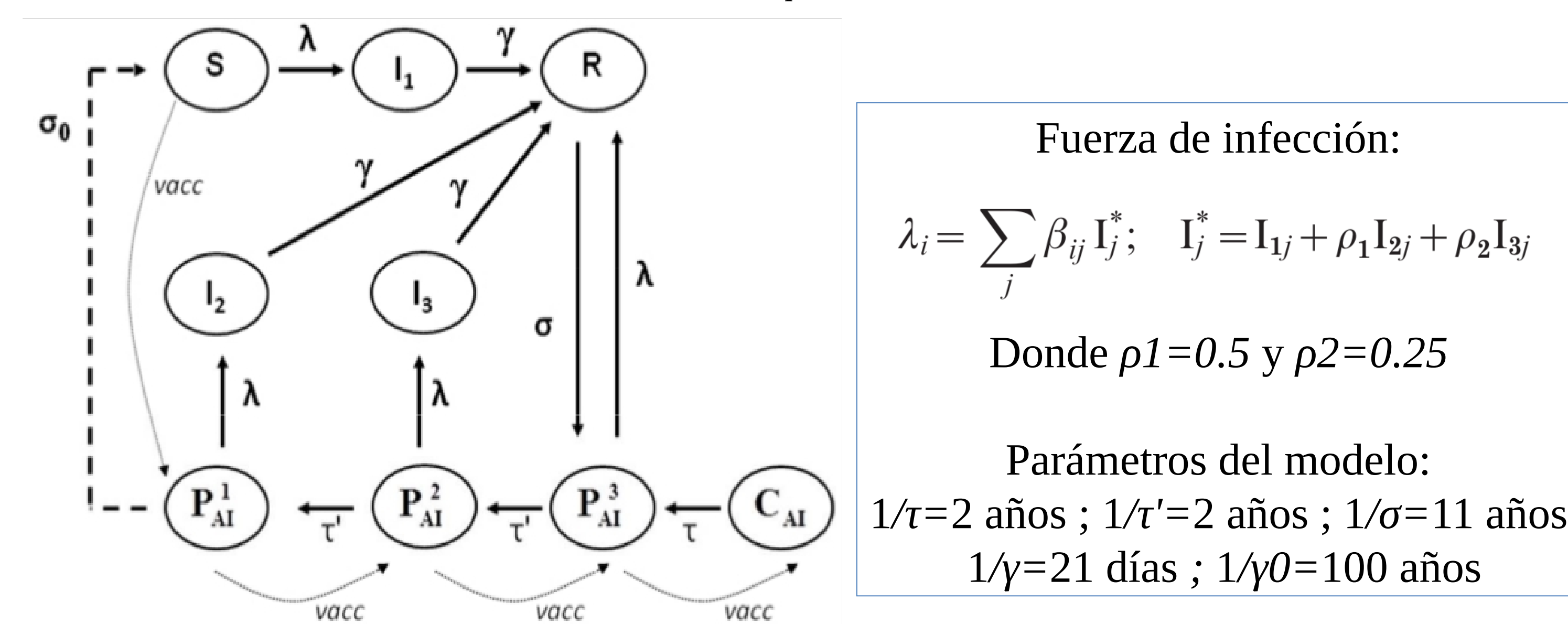


Figura 1: Esquema del modelo compartimental utilizado en este trabajo. Cada clase epidemiológica se divide en 66 grupos etarios.

Tabla 1: Fracción de individuos que cambia de compartimento en cada dosis de vacuna

Dosis	Evento	Fracción
1	$S_0 \rightarrow S_0$	1-C1
1	$S_0 \rightarrow S_1$	C1 (1-VE)
1	$S_0 \rightarrow P_{AI1}^1$	C1 VE
2	$S_1 \rightarrow S_1$	1-C2
2	$S_1 \rightarrow S_2$	C2 (1-VE)
2	$S_1 \rightarrow P_{AI2}^1$	C2 VE
2	$P_{AI1}^1 \rightarrow P_{AI1}^1$	1-C2
2	$P_{AI1}^1 \rightarrow P_{AI2}^1$	C2 (1-VE)
2	$P_{AI1}^1 \rightarrow P_{AI2}^2$	C2 VE
3	$S_2 \rightarrow S_2$	1-C3
3	$S_2 \rightarrow S_3$	C3 (1-VE)
3	$S_2 \rightarrow P_{AI3}^1$	C3 VE
3	$P_{AI2}^1 \rightarrow P_{AI2}^1$	1-C3
3	$P_{AI2}^1 \rightarrow P_{AI3}^1$	C3 (1-VE)
3	$P_{AI2}^1 \rightarrow P_{AI3}^2$	C3 VE
3	$P_{AI2}^2 \rightarrow P_{AI2}^2$	1-C3
3	$P_{AI2}^2 \rightarrow P_{AI3}^2$	C3 (1-VE)
3	$P_{AI2}^2 \rightarrow P_{AI3}^3$	C3 VE

La parametrización de este modelo fue extensamente discutida en [1] donde se consideraron distintos escenarios posibles. En este estudio utilizamos los parámetros correspondientes a un escenario de duración media de la inmunidad y contactos infectivos parametrizados a partir de las fuerzas de infección en la era prevacunacional.

Se realizaron modificaciones al modelo que permiten considerar las coberturas de aplicación de la vacuna de manera semanal. Esta partición posibilita simular la vacunación de las 3 primeras dosis (que por calendario deben aplicarse a los 2, 4 y 6m) con distintos valores de cobertura por semana para el rango [2m,1año]. Asumimos que cada dosis posee una efectividad VE=0.9. Las coberturas por semana están representadas por los parámetros C1, C2 y C3 correspondientes a la 1ra, 2da y 3er dosis. Estos son vectores con un valor por semana de forma que la suma sobre todas las semanas da como resultado la cobertura total (por ejemplo 0.95). La tabla 1 muestra un esquema de las modificaciones introducidas en el modelo. Se agregaron subgrupos que permiten discriminar los casos en que la vacuna no fue aplicada de los que no hizo efecto. En la tabla se indica, ante cada dosis, a qué fracción de los individuos no se les ha aplicado la dosis, a cuáles si se ha aplicado pero no hizo efecto y en cuáles sí ha sido efectiva. Los subíndices especifican la cantidad de dosis recibidas y los superíndices las dosis efectivas.

DATOS

Se trabajó con datos de uno de los centros vacunales de La Plata [2] que representan una fracción importante de la población vacunada de la zona céntrica de esta ciudad. En la figura 2 se observa el promedio de vacunados por edad en unidades de días. En la figura 3 se observan los mismos datos por semana. Esta distribución por semana se empleó en los análisis con nuestro modelo. Se realizó un promedio de los datos por año entre 2005 y Mayo de 2012. En gris se observan las coberturas por año en este período.

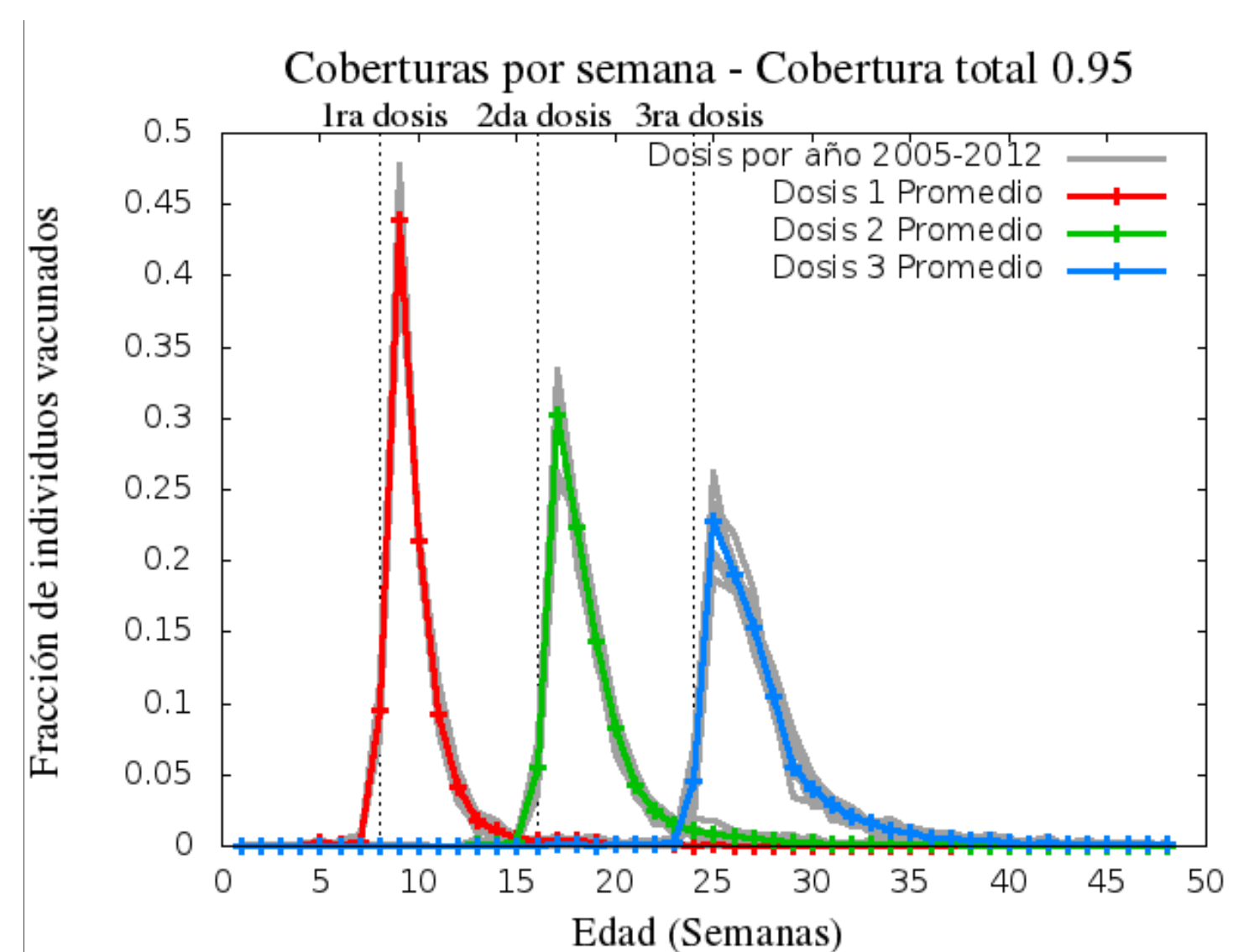
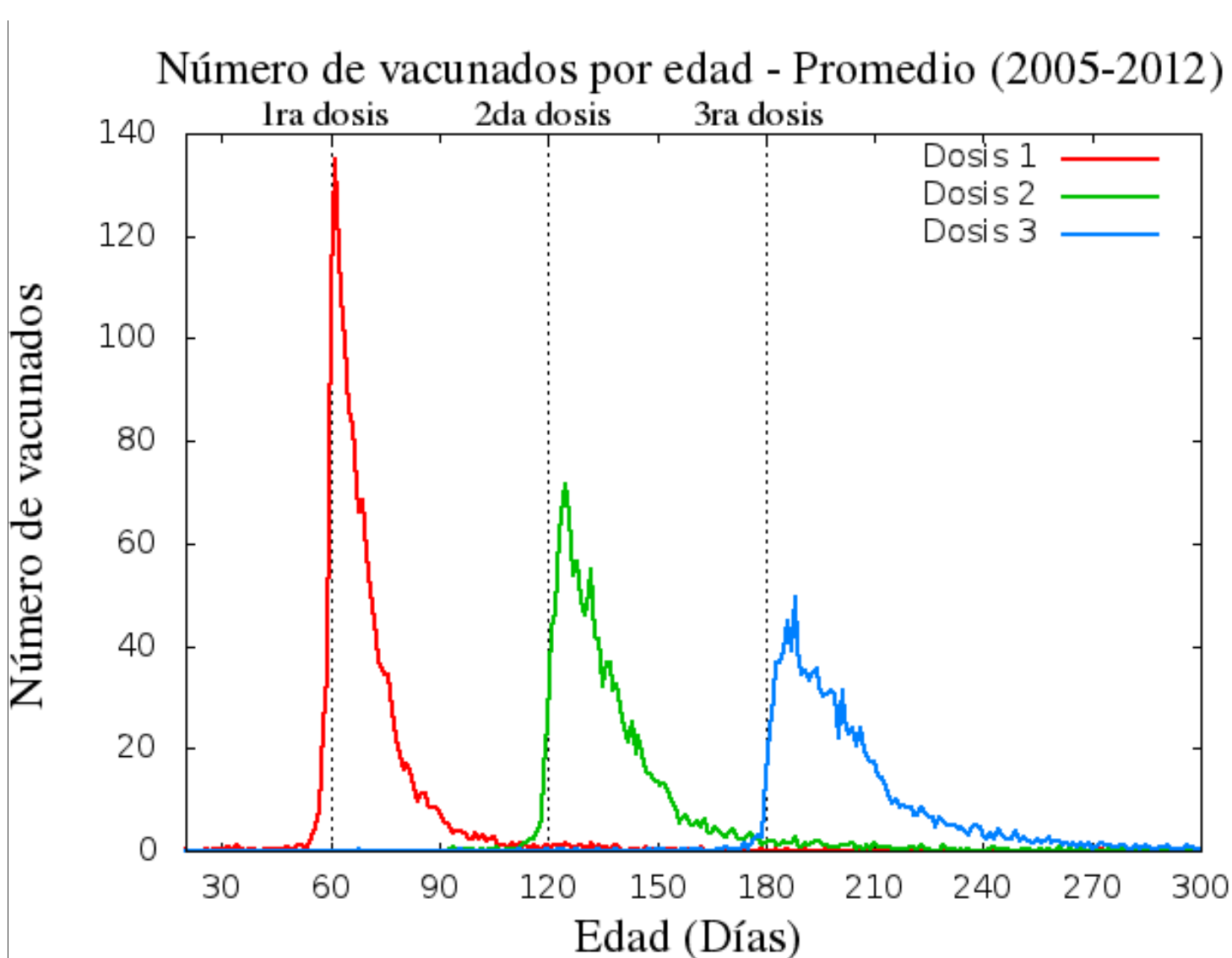


Figura 2: Número de vacunados en función de su edad en días.

Figura 3: Se realizó estadística sobre los datos para obtener las coberturas por semana.

RESULTADOS

Con el fin de comprender cómo varía la incidencia dependiendo de la cobertura de las dosis vacunales, se utilizaron distintos arreglos como entrada del modelo. En primer lugar se comparó la incidencia con un arreglo de coberturas de los datos (A) y un escenario ideal en el cual todos los individuos van a vacunarse en las fechas establecidas por calendario (B). Esta comparación se hizo para una cobertura total de 0.95 y de 0.80 (Figura 4a) en donde se observan las incidencias de los tipos de infectados *I1* e *I2*, y su suma. Puede observarse que la incidencia disminuye notoriamente al utilizar una cobertura en forma de delta. La diferencia entre coberturas de 0.95 y 0.80 es mucho mas marcada en el caso B.

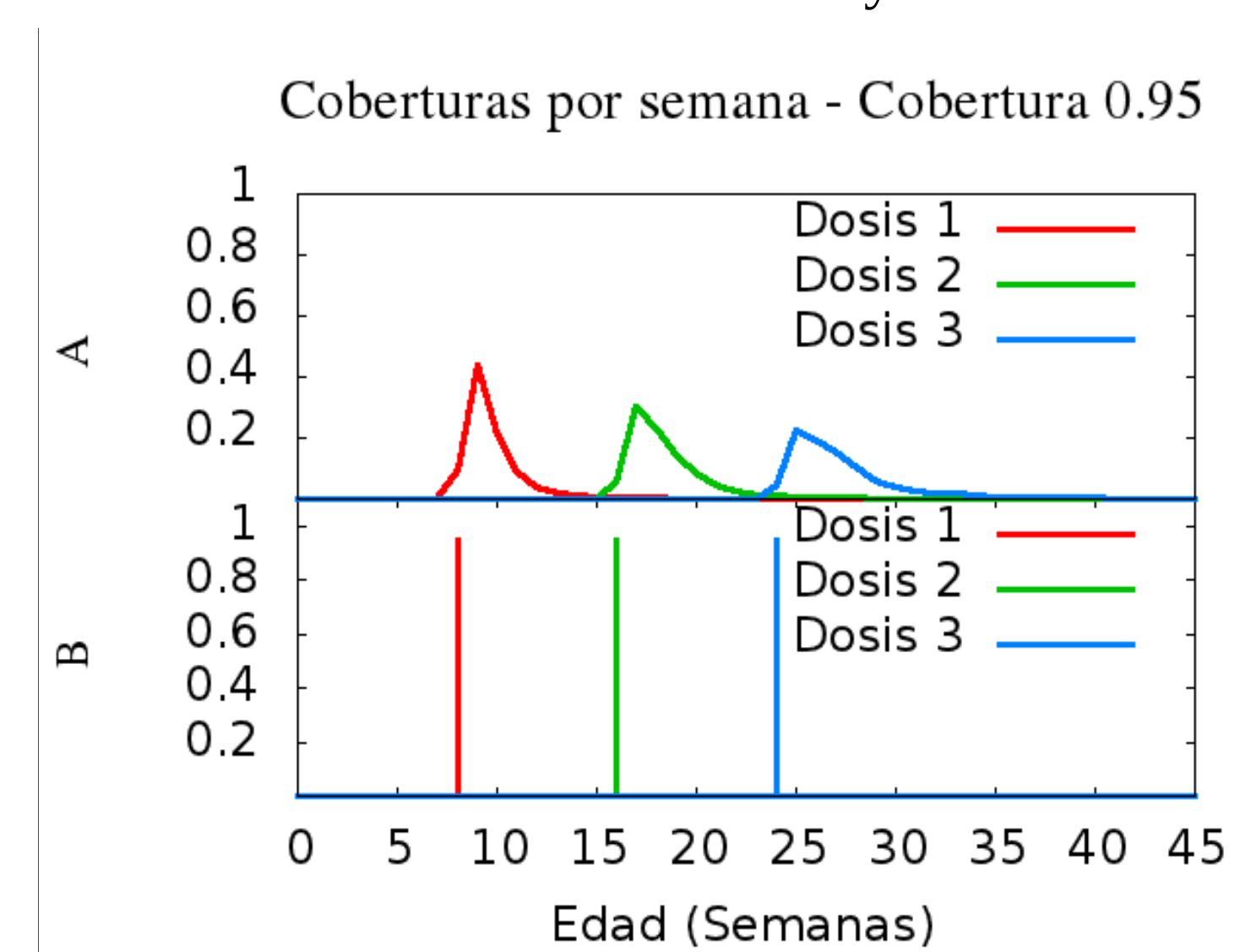


Figura 4a: Coberturas simuladas en el modelo. A- Datos ; B- Deltas

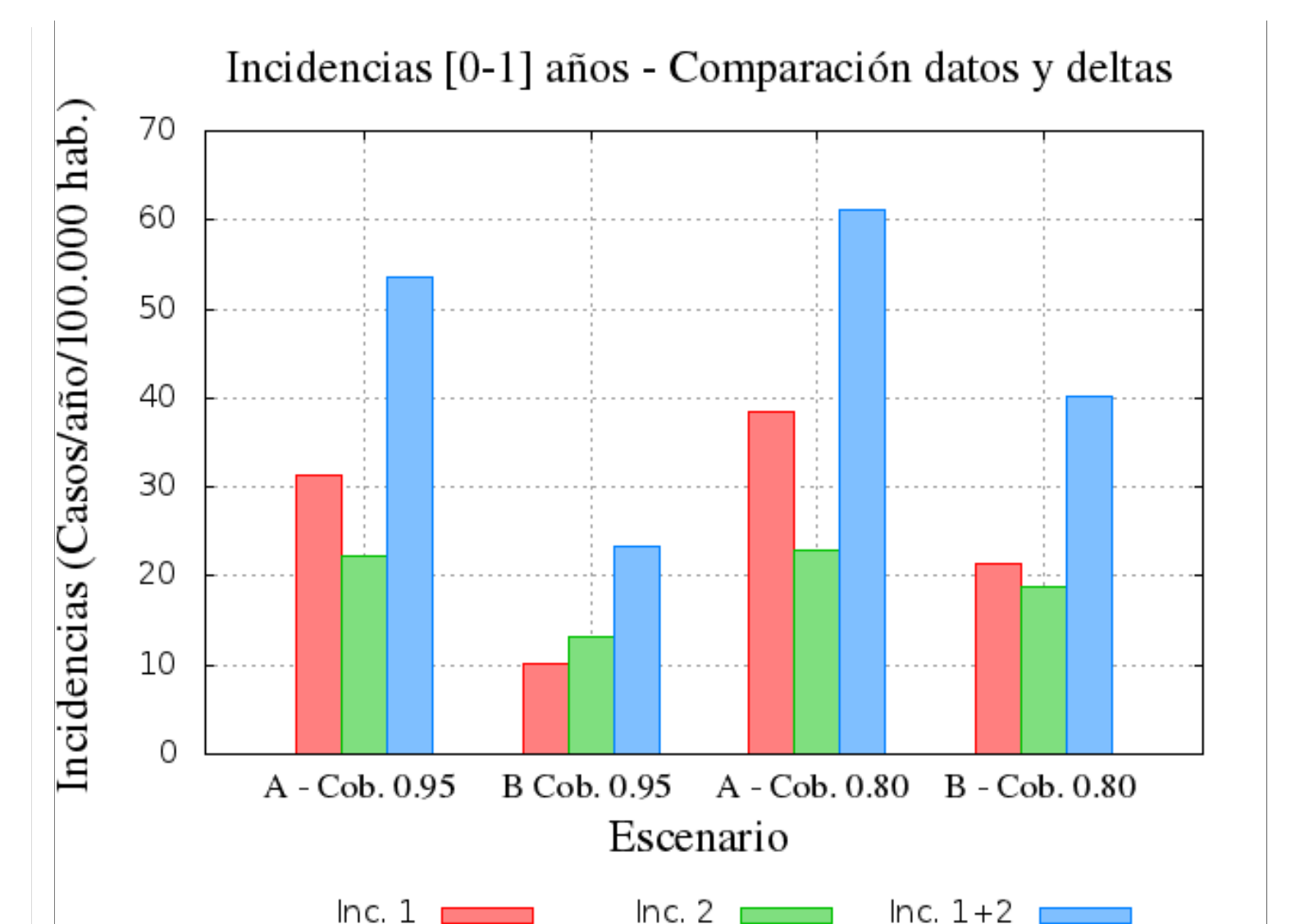
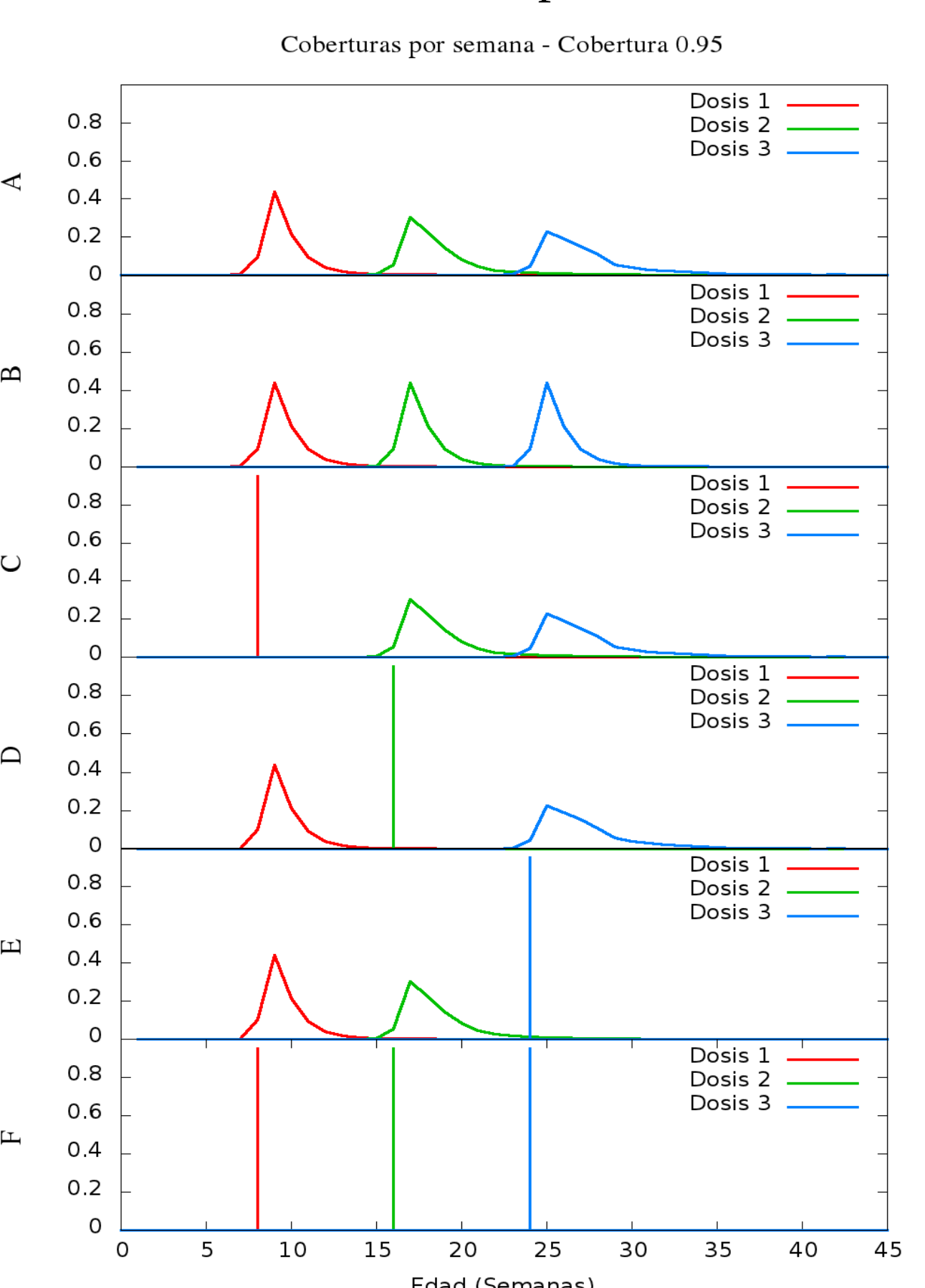


Figura 4b: Comparación de las incidencias obtenidas utilizando las coberturas de la Figura 4a con una cobertura total de 0.95 y 0.80.

Figura 5a: La simulación de distintas coberturas permite analizar las incidencias con el fin de desarrollar políticas de salud.



En la figura 5a se proponen distintas coberturas y en la figura 5b se muestran los resultados que arroja el modelo. Se observa que los efectos más importantes se encuentran al mejorar la cobertura de la 1era dosis. Si solo la primera dosis fuese aplicada a la fecha que indica el calendario, se produciría una reducción del 20% en la incidencia del grupo 0-1año, pero la Inc1 se reduciría en un factor 3.

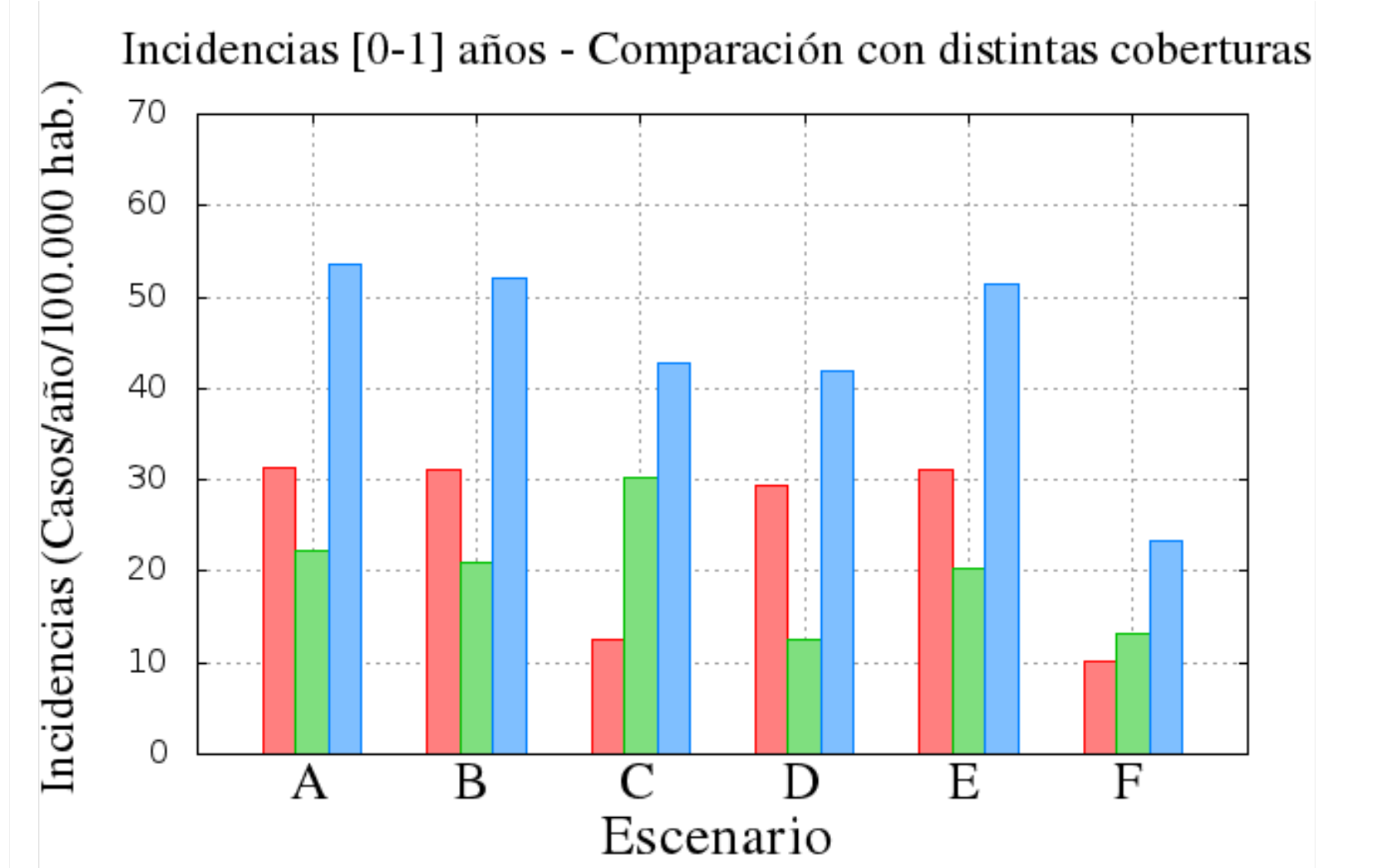


Figura 5b: Resultados obtenidos con el modelo al considerar las coberturas de la Figura 5a. La incidencia menor se encuentra para el caso ideal (F).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El análisis de los resultados sugiere que una mejora en las coberturas de las primeras dosis podría producir una reducción muy importante en el impacto de la enfermedad en el grupo de riesgo. Por otra parte, la similitud de las coberturas a lo largo de los años, indicaría la necesidad de una campaña de difusión para revertir un patrón de retrasos que parece bastante establecido.

La comparación de las incidencias obtenidas a partir del modelo, discriminadas por dosis y grupo etario (Figura 6a), con los datos disponibles en el IBBM para la ciudad de La Plata (Figura 6b) encierran un potencial muy interesante para determinar con más precisión los parámetros del modelo y poder mejorar el esquema de escenarios utilizado en ref. [1].

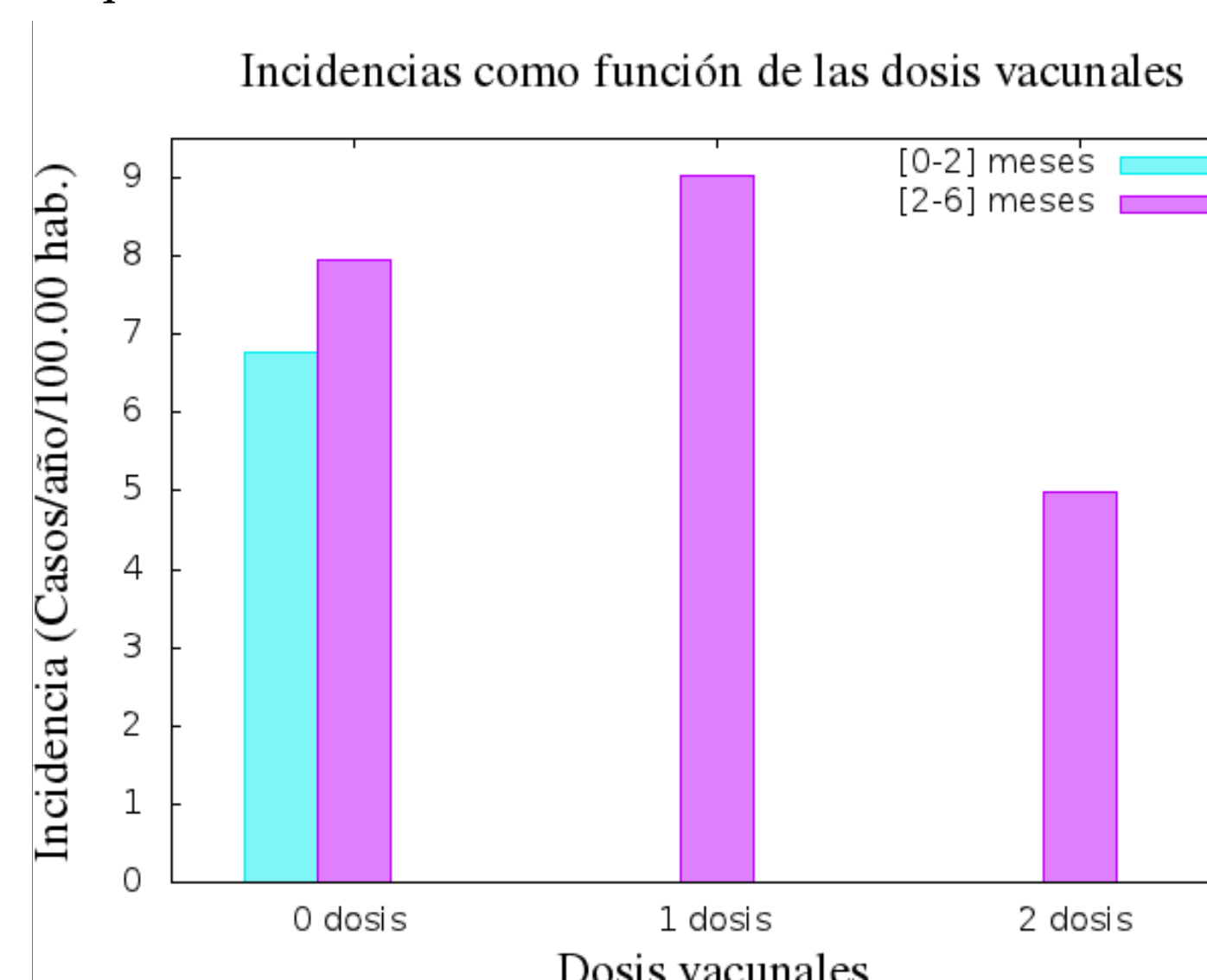


Figura 6a: Incidencias por año para los individuos con 0, 1 y 2 dosis en los intervalos etarios [0-2] y [2-6] meses. Comparación con datos.

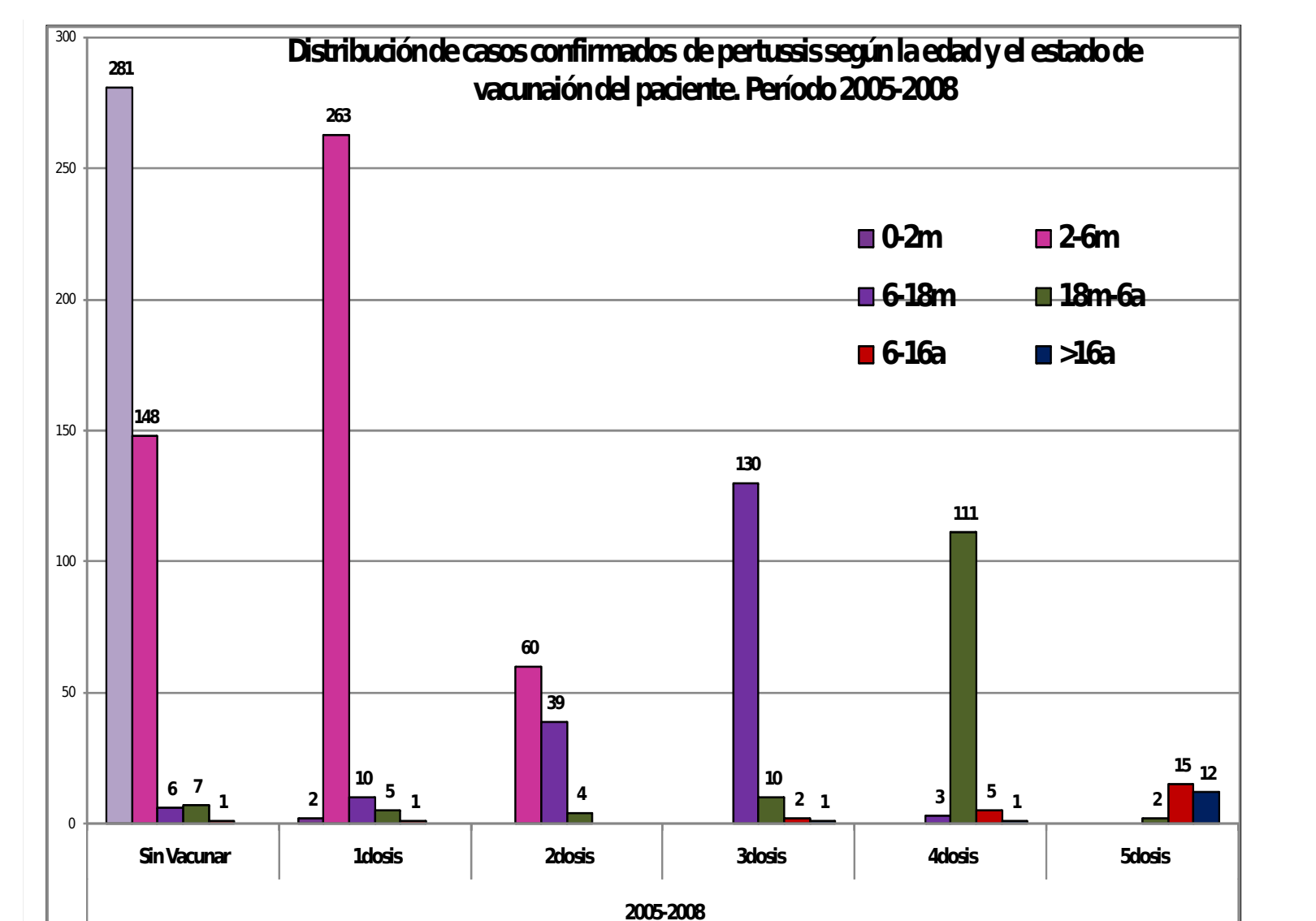


Figura 6b: Casos de pertussis confirmados en el período 2005-2008 para los individuos con 0, 1, 2, 3 y 4 dosis en distintos intervalos etarios [3].

REFERENCIAS

- [1] G. Fabricsius, P. E. Bergero, M. E. Ormazabal, A. L. Maltz and D. F. Hozbor. "Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina". *Epidemiology and Infection* (2012) in press. Available on <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268812001380>
- [2] Centro vacunal, Hospital Elena de la Serna de Montes de Oca, La Plata
- [3] Laboratorio Nacional de Referencia de Pertussis (Sede FCE UNLP La Plata)