

Dinámica de transmisión del virus del papiloma humano (VPH) sobre redes de contactos sexuales. Luis Acedo, Javier Díez-Domingo, Víctor Sánchez-Alonso, Rafael J. Villanueva

Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar Universitat Politècnica de Valéncia

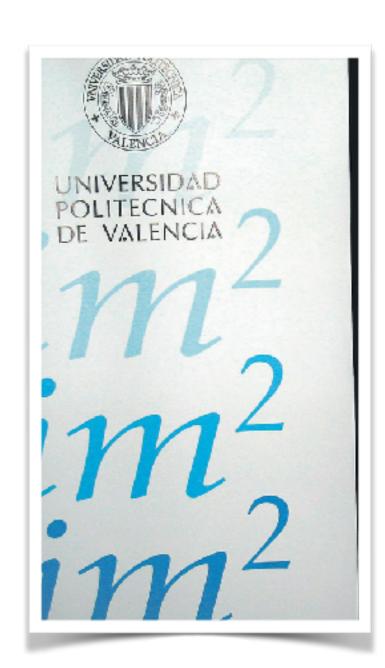
Área de Vacunas FISABIO - Public Health, Valencia

El Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar (IMM)

- Instituto Universitario de Investigación (Decreto 128/2005 de 25 de julio, DOGV 2 de agosto de 2005) www.imm.upv.es
- Pertenece a la Ciudad Politécnica de la Innovación (cpi.upv.es) de la Universitat Politècnica de Valéncia (www.upv.es).
- Somos 61 investigadores
- Subvenciones: 271,721 €
- Contratación: 564,656 €

Nuestros objetivos son:

- Transferencia del conocimiento al entorno social por medio de la investigación y la formación.
- Fomentar la relación con la industria, la administración, las instituciones y los servicios públicos.
- · Fomentar la interacción con investigadores de otra áreas.



El Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar (IMM)

Lineas

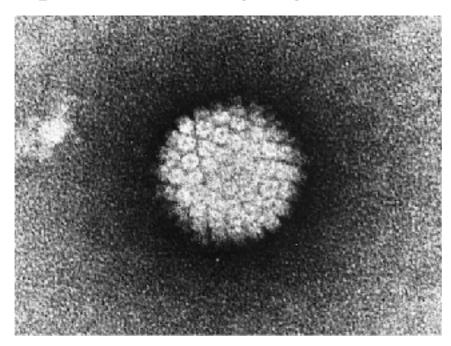
- Métodos numéricos, Análisis matricial en sistemas de control, Ecuaciones diferenciales aleatorias, Grafos.
- Modelos de Finanzas, Modelos en Ciencias Sociales, Modelos de enfermedades infecciosas, Modelos de fiabilidad de recurrencia en cáncer.
- Administración de sistemas de distribución de agua, Ingeniería e Infraestructura de los Transportes.

Principales clientes:

- Aglomerados Los Serranos
- · Agrupación Mediterránea de Ingeniería
- Fundación Instituto Tecnológico de Galicia
- · CLO
- Torrescamara y Cía de Obras
- Norcontrol Chile

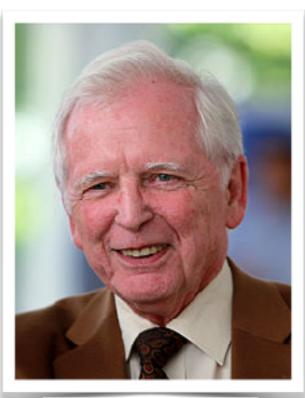


- El VPH comprende más de 100 tipos de virus que infecta los epitelios cutáneos, genitales y respiratorios de los seres humanos en todo el mundo.
- Es la infección de transmisión sexual que más personas padecen en el mundo.
- Es asintomático, inofensivo y desaparece espontáneamente, pero si persiste, algunos tipos pueden provocar verrugas genitales o cáncer.



Source

• Harald zur Hausen descubrió que el VPH era el causante del cáncer de cuello de útero, por lo que recibió el premio Nobel en 2008.



Photographer: Armin Kübelbeck, Source

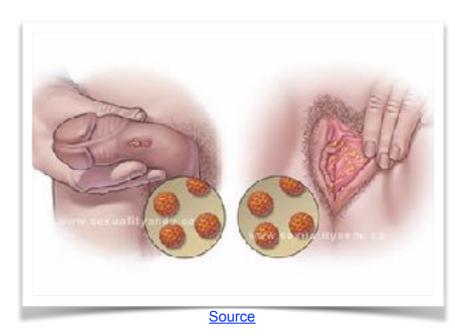
Los tipos de VPH se dividen en dos clases:

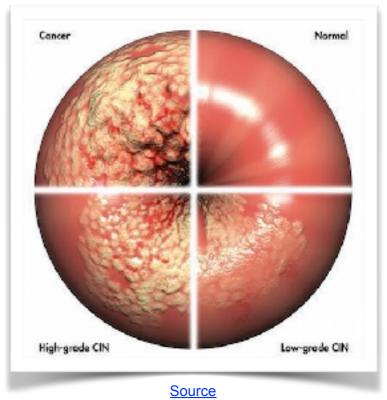
Bajo riesgo (LR): tipos que pueden provocar lesiones muco-cutáneas.

Por ejemplo, los tipos 6 y 11 son responsables del 90% de las verrugas genitales.

Alto riesgo (HR): tipos que están directamente relacionados con el cáncer.

Por ejemplo, los tipos 16 y 18 son responsables del 70% de los cánceres de cuello de útero.



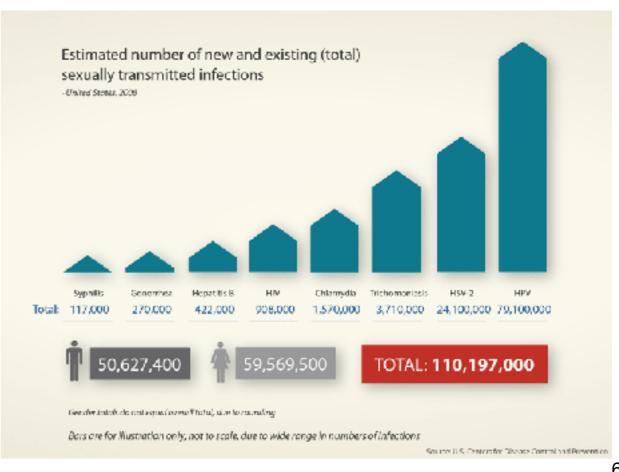


Al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, el VPH

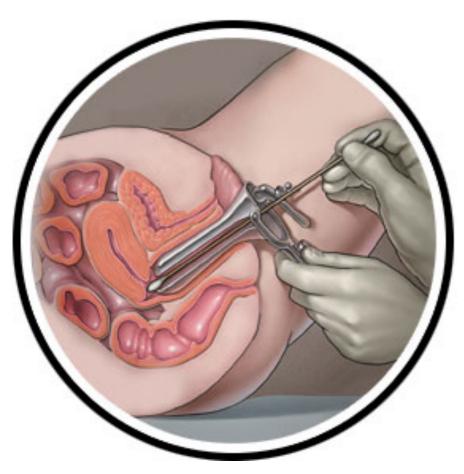
- es altamente contagioso
- los agentes infecciosos suelen permanecer un largo tiempo en los individuos antes de ser eliminados
- ni los individuos infectados, ni sus parejas sexuales, son conscientes de la infección

Se estiman un millón de nuevos casos de verrugas genitales cada año.

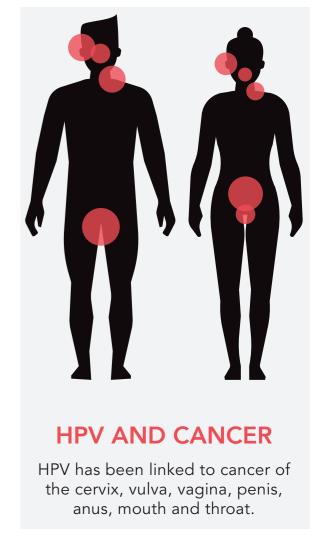
En 2007 hubo 35,000 casos de verrugas genitales sólo en mujeres en España con un coste de 47 millones de euros.



El VPH puede ser la causa de cánceres de cuello de útero, de ano, de pene, de vagina, de vulva, de cabeza, de boca y de garganta. Asimismo, puede producir verrugas en los genitales y el ano y recurrentes papilomatosis respiratorias.



El cáncer de cuello de útero asociado al HPV16/18, es en estos momentos, la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres europeas tras el cáncer de mama.



Source

A pesar de que se introdujeron programas de triage para la detección prematura de cánceres de cuello de útero que han reducido las muertes, en 2002 se produjeron 493,000 nuevos casos y 274,000 muertes en todo el mundo.

Vacunas del VPH

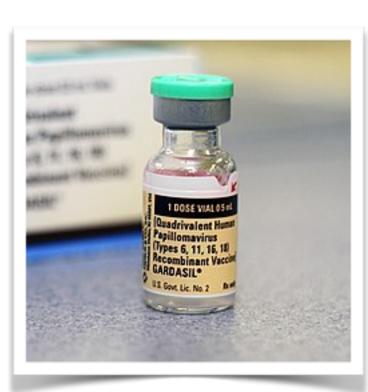
En España, la vacuna Gardasil, de Merck & Co, que protege contra VPH 6, 11, 16, 18, es la que se está administrando a niñas de 14 años en 3 dosis dentro del calendario vacunal.

En España la comercializa Sanofi Pasteur MSD.

Gardasil fue aprobada en USA en junio de 2006. En la ref [1], investigadores de la Merck Research Laboratories presentaron un modelo matemático en el que:

- recomiendan la vacunación de niñas a los 12 14 años
- predicen que esta vacunación va a ser coste-efectiva porque va a reducir los casos de cáncer de cuello de útero y verrugas genitales
- la vacunación de niñas y niños sería la mejor estrategia, si bien resulta bastante más cara.

Está a punto de comercializarse Gardasil-9, una nueva vacuna que protege contra los VPH de Gardasil más los HR 31, 33, 45, 52 y 58.



<u>Source</u>

El efecto comunitario de la vacuna del VPH

El efecto comunitario es la protección indirecta que tienen los no vacunados proporcionada por los vacunados

Los modelos clásicos indican que hay que vacunar a un alto porcentaje de individuos para que pueda apreciarse el efecto comunitario

En estudios recientes en Australia se ha comprobado un fuerte decrecimiento del número de personas infectadas y de personas con verrugas genitales después de 2 años de administración de Gardasil a niñas.

Estos resultados son mucho mejores de los que predecía el modelo de Elbasha et al.

Se ha visto un efecto comunitario mucho mayor del esperado.

Estos resultados han aparecido en pleno debate sobre la conveniencia de vacunar también a los niños.



Source

El efecto comunitario de la vacuna del VPH

Así pues, parece que son necesarios otro tipo de modelos que tengan en cuenta la red social subyacente sobra la que se expande la infección, esto es, una red de contactos sexuales.

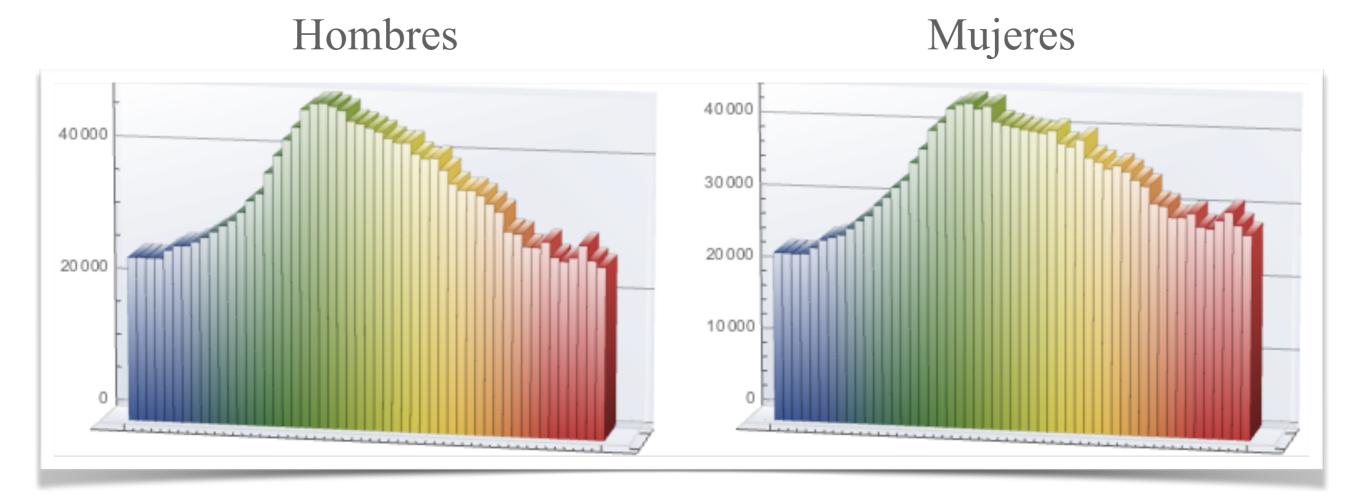
Ha habido pocos intentos de construcción de redes de este tipo.

Nuestros objetivos son

- construir una red de contactos sexuales
- sobre ella, describir la dinámica de transmisión del VPH
- comprobar si podemos reproducir el escenario australiano, esto es, se puede simular fielmente el efecto comunitario
- si fuera así, tendríamos una validación del modelo y podríamos aplicarlo para predecir el efecto comunitario y la estrategia óptima de vacunación en este y otros escenarios

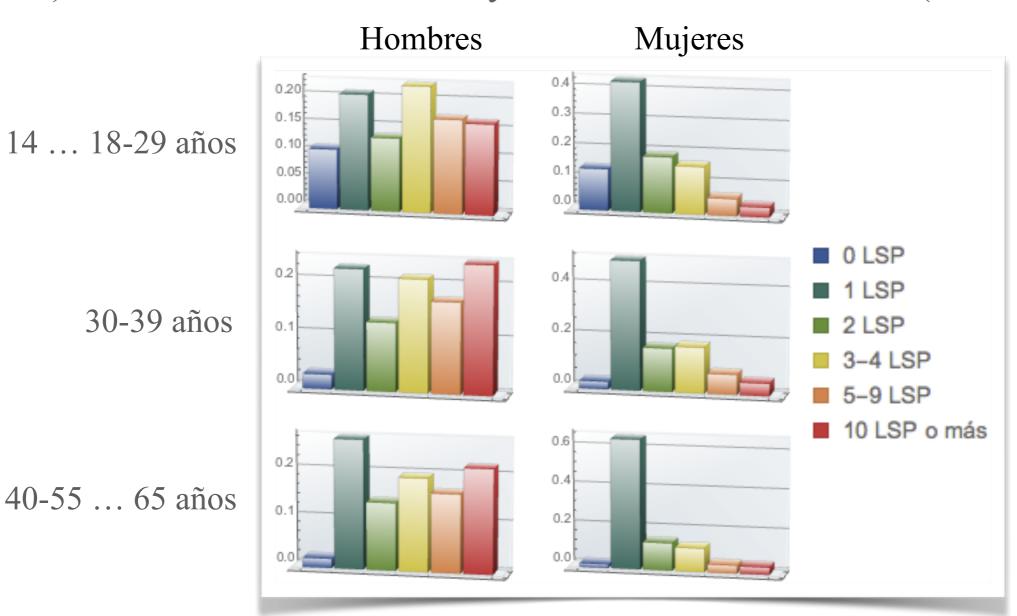
Red LSP: Datos

Demografía de la Comunidad Valenciana (IVE). Consideraremos la población de la Comunidad Valenciana entre 14 y 64 años ...



Red LSP: Datos

... y los datos sobre el número de parejas sexuales a lo largo de la vida (LSP) de la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales 2003 (EHS2003) ...

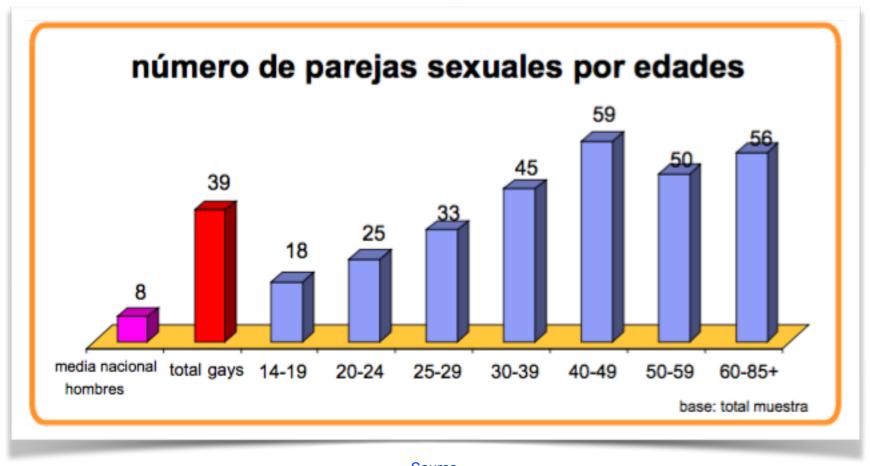


No hay simetría entre el comportamiento sexual de hombres y mujeres

Red LSP: Datos

... y un 3.88% de hombres que tienen sexo con hombres (MSM).

Informe Durex 2008 (Durex2008). Nos proporciona el número de parejas de MSM por grupo de edad.



Red LSP: Construcción (nodos)

Algoritmo de atribución de datos a los individuos de la red

Queremos construir una red con N nodos.

Como hay un grupo de "10 parejas o más" necesitamos fijar dichas parejas considerando como parámetro el número medio de LSPs de los hombres.

- 1. Usando los datos demográficos del IVE, asignamos aleatoriamente sexo y edad a los N nodos.
- 2. Usando los datos sobre la población MSM de EHS2003, asignamos aleatoriamente si un nodo hombre es MSM o heterosexual.
- 3. Si el nodo es un hombre heterosexual o es mujer, le asignamos el número de LSP que tiene por grupo de edad y sexo siguiendo la EHS2003.
- 4. Usando el informe Durex2008, asignamos el número de LSP a los MSM por grupo de edad.

Este algoritmo sólo asigna unas **etiquetas**: comportamiento sexual (hombre heterosexual, MSM o mujer), sexo, edad, pero todavía **NO** hemos creado las parejas

Red LSP: Construcción (aristas)

Cómo vamos a hacer la asignación de LSP

- Usaremos la técnica de asignación Greedy Randomized Adaptive Search Procedure (GRASP) para crear crear las LSPs (aristas de la red).
- La asignación tiene que cumplir la reglas de:
 - no repetición de LSP
 - crear todas las LSPs asignadas a priori
 - Assortativity: personas con similar número de LSP y <u>edad similar</u> son los que se juntan.
- La mayoría de MSM también tienen relaciones con mujeres. A falta de datos, asignaremos a cada MSM una arista con una mujer con 5 LSPs o más, aleatoriamente.

Red LSP: Construcción (aristas)

Algoritmo de asignación de LSPs

- Ordenamos las mujeres de mayor a menor número de LSP.
- Para cada mujer:
 - La emparejamos con tantos hombres como LSPs tenga. De entre todas las posibilidades de emparejamiento, intentaremos elegir aquellos hombres con edad y número de LSPs similar.
- Para cada MSM:
 - Lo emparejamos con tantos MSMs como LSPs tenga, intentando elegir aquellos con edad y número de LSPs similar.
 - A cada MSM le asignamos una mujer con 5 LSPs o más, de forma aleatoria.

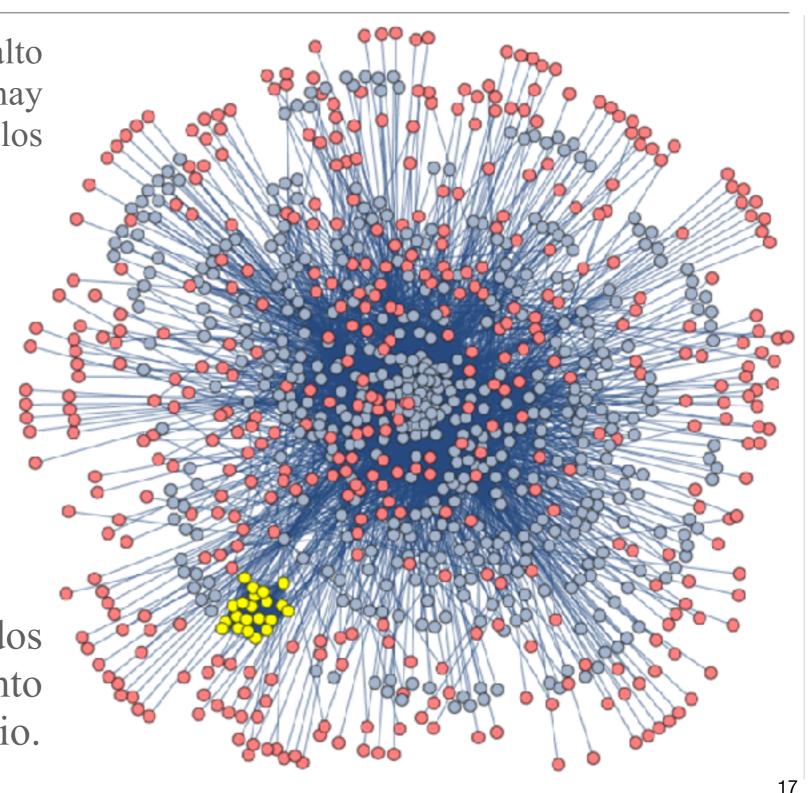
Red LSP: Construcción

La construcción tiene un alto grado de aleatoriedad y hay muchas redes que satisfacen los requerimientos

Ejemplo

- Red de 1,000 nodos
- MSM en amarillo
- Mujeres en rojo
- Hombres en azul.

Nota: (casi) todos los nodos están conectados y por tanto ser susceptibles de contagio.



Dinámica de transmisión del VPH: Datos

El ICO nos facilitó datos del estudio CLEOPATRA [2] sobre datos de prevalencia de VPH de mujeres en España.

Dividimos las prevalencias por los grupos de edad del EHS2003 y por mujeres contagiadas sólo por VPH HR, mujeres contagiadas por sólo VPH LR y mujeres contagiadas por HR y LR

Women	HR-Infected	LR-Infected
18–29 y.o.	24.10%, [21.33%, 26.98%]	6.36%, [4.71%, 8.07%]
30–39 y.o.	11.01%, [7.54%, 15.09%]	1.26%, [0.0%, 3.14%]
40–64 y.o.	5.96%, [4.29%, 7.8%]	2.37%, [1.22%, 3.68%]
18–64 y.o.	16.23%, [14.52%, 17.97%]	4.41%, [3.42%, 5.45%]

Las co-infecciones están contadas tanto en HR y LR

Dinámica de transmisión del VPH: Parámetros

Para simular la dinámica de transmisión del VPH HR y LR entre nodos de la red,

- dividimos en los grupos de edad 14-17, 18-29, 30-39, 40-65
- consideraremos 1 mes como paso temporal
- parámetros
 - número medio de LSP que tiene un hombre, k, (1)
 - probabilidades para determinar si hay una relación sexual en un determinado paso temporal, por grupo de edad, T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , (1+4)
 - tiempo medio que un nodo infectado de LR/HR necesita para recuperarse de la infección, I_{LR} , I_{HR} , (1+4+2)
 - probabilidad de que un hombre/mujer infectado de LR/HR contagie a su pareja, H_{LR} , H_{HR} , M_{LR} , M_{HR} , (1+4+2+4)
 - 1+4+2+4 = 11 parámetros

Dinámica de transmisión del VPH: Algoritmo

- Para cada mes t
 - Vacunamos al grupo establecido siguiendo el calendario vacunal
 - Para cada nodo i
 - Sumamos un mes a su edad
 - Ver si se contagia de algo por alguna LSP.
 - Según el contagio, se le etiqueta como infectado por HR, LR, ONCO*, VERR* (no excluyentes). Este contagio depende de T_0 , T_1 , T_2 , T_3 (según el grupo de edad) y de H_{LR} , H_{HR} , M_{LR} , M_{HR} (según quien transmite, que pueden ser los dos, y que tipo de virus transmiten)
 - Si el nodo i está infectado, ver si desaparece cada una de las infecciones, según el tipo de infección y el tiempo que lleva infectado (I_{LR} , I_{HR})
 - Si el nodo i está vacunado ver si se contagia por alguna LSP.
 - Como está vacunado, sólo se puede infectar por HR, LR (no excluyentes)

^{*} ONCO, tipos de VPH HR de los que protege Gardasil-9

^{*} VERR, tipos de VPH LR de los que protege Gardasil-9, que son los mismos que los de Gardasil

Ajuste del modelo a los datos

Fijando el número de nodos en 250,000 y haciendo simulaciones de 500 meses, ajustamos el modelo utilizando rPSO.

Y hemos obtenidos los siguientes resultados:

- el número medido LSP de los hombres es 7.7 IC95% (7.3, 8.5) (8)
- duración de la infección por LR es 0.5 años IC95% (0.3,0.8) (0.5–1.12)
- una mujer contagia LR a un hombre con una probabilidad del 58%, con IC95% (57%, 59%) (47%)
- un hombre contagia LR a una LSP con una probabilidad del 63%, con IC95% (49%, 72%) (62%)

Todos los valores anteriores son semejantes a los que aporta la literatura existente

El escenario australiano

En 2007 las autoridades australianas empezaron un programa de vacunación para niñas de 12-13 años con una cobertura vacuna del 73% (83% en la primera dosis, 80% en la segunda y 73% en la tercera)

Además, de 2007 a 2009 hubo una vacunación catch-up para mujeres de 13 a 26 años con cobertura decreciente con la edad hasta el 52% para edades entre 20 y 26.

Los resultados que se han observado son:

- después de 2 años de programa, la proporción de verrugas genitales diagnosticadas cayó en un 59% en mujeres entre 12 y 26 años, y del 39% en hombres heterosexuales de la misma edad.
- No se observa ninguna caída en hombres, MSM y mujeres mayores de 26 años.

Luego el efecto comunitario de la vacuna en 12 - 26 años se ha podido apreciar muy pronto, mucho antes de lo que indicaba el modelo de Elbasha et al.

El escenario australiano: Diseño del experimento

Vamos a simular 2 escenarios:

- 1. vacunación del 83% de las niñas de 14 años más un catch-up del 73% para mujeres de 14-26 años
- 2. vacunación del 73% de las niñas de 14 años más un catch-up del 52% para mujeres de 14-26 años

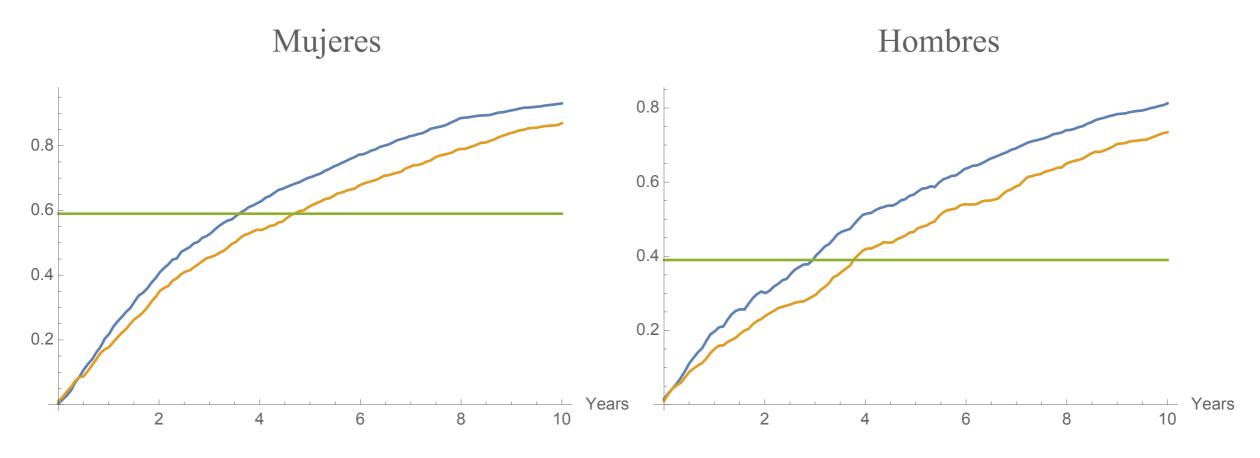
Estos escenarios representan la situación más y menos favorable del escenario australiano.

La efectividad de la vacuna es del 96.5%.

Se realizarán varias simulaciones con los parámetros ajustados, para 750,000 nodos, durante 2624 meses. Cada simulación tarda casi 11 días (265 horas).

El escenario australiano: Resultados

Después de 2 años de programa, la proporción de verrugas genitales diagnosticadas cayó en un 59% en mujeres entre 12 y 26 años, y del 39% en hombres heterosexuales de la misma edad.

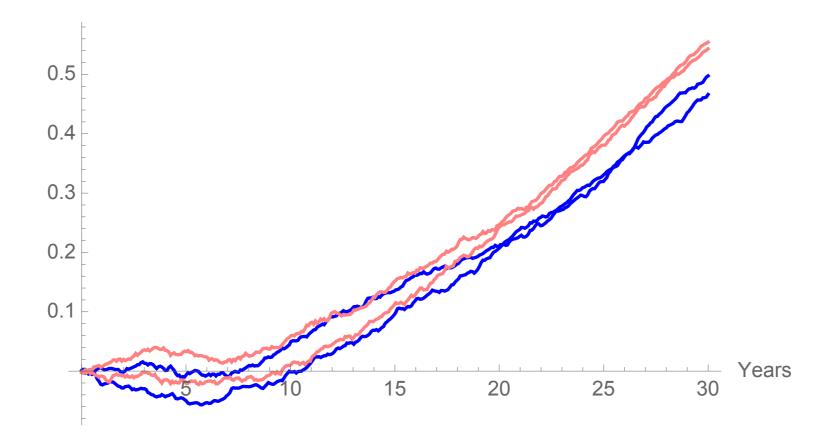


Mujeres: en 2 años las verrugas cayeron 33.3–39.1%. Para caer el 59%, nuestro modelo necesita 3.6–4.6 años.

Hombres: en 2 años las verrugas cayeron 23.1–30.5%. Para caer el 39%, nuestro modelo necesita 3–3.75 años.

El escenario australiano: Resultados

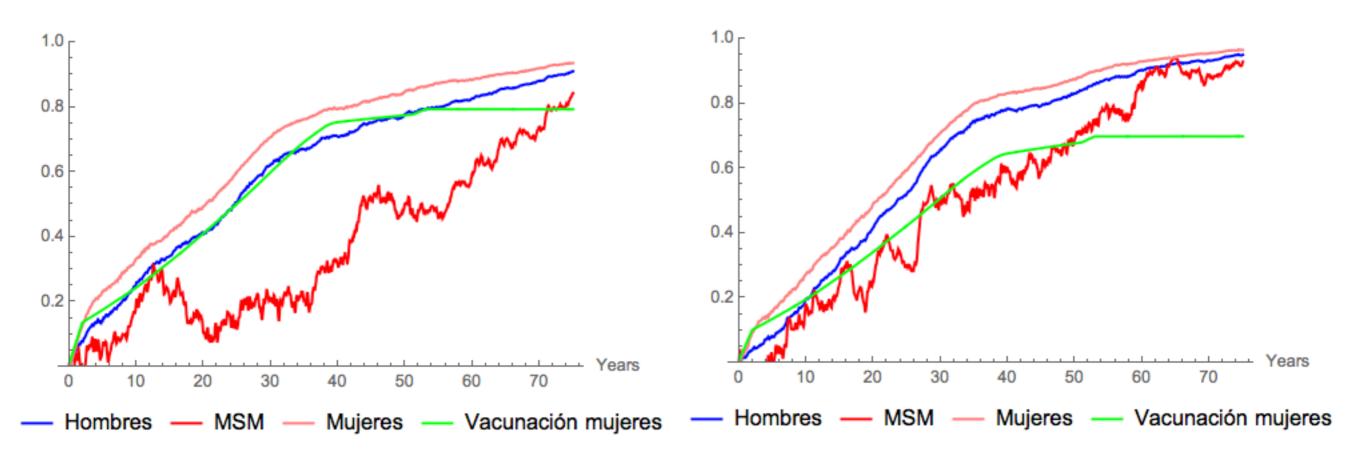
No se observa ninguna caída en hombres, MSM y mujeres mayores de 26 años (a los 2 años).



A la vista de nuestra gráfica, no se apreciará ninguna caída significativa hasta casi 10 años después de empezar a vacunar

El escenario australiano: Predicciones y efecto comunitario

- · Hay efecto comunitario siempre que las líneas estén por encima de la línea verde
- Esto ocurre 2.58 2.91 años tras el comienzo de la campaña de vacunación, cuando se han vacunado el 11.2 14.45% de las mujeres
- Toda protección a los hombres y los MSM es debida al efecto comunitario
- La vacunación de mujeres puede dejar a los hombres y MSM sólo parcialmente protegidos, al menos en los primeros años de vacunación



Escenario 1 Escenario 2

Conclusión

- · Hemos diseñado un algoritmo para construir redes de parejas sexuales
- Sobre ellas, hemos sido capaces de describir la dinámica de transmisión del VPH
- Hemos simulado el escenario australiano y hemos visto que reproduce las observaciones descritas en la literatura existente sobre el descenso de casos de verrugas genitales
- · Así, hemos hecho predicciones sobre los efectos a largo plazo del programa actual de vacunación australiano sobre ellas verrugas genitales

Trabajos futuros

- Utilizar este modelo para predecir los efectos a largo plazo del programa de actual de vacunación español sobre las verrugas genitales.
- Utilizar este modelo para predecir los efectos a largo plazo del programa de actual de vacunación español sobre los cánceres
- Esto lo haremos teniendo en cuenta que
 - · España es un país con mucho turismo
 - consideraremos la posibilidad de que la vacuna no tenga un efecto de protección permanente





Dinámica de transmisión del virus del papiloma humano (VPH) sobre redes de contactos sexuales.

Luis Acedo Javier Díez-Domingo Víctor Sánchez-Alonso Rafael J. Villanueva

Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar Universitat Politècnica de Valéncia

Área de Vacunas FISABIO - Public Health, Valencia

