

Anexo 1: Herramientas

Resolución de ecuaciones diferenciales inhomogéneas

Para la dinámica del ensayo planteamos los flujos entre reservorios de individuos como ecuaciones diferenciales de primer orden inhomogéneas. La solución de este tipo de ecuaciones viene dada de manera general por la suma de la solución de la ecuación homogénea asociada y una solución particular de la inhomogénea:

$$\dot{y} + \alpha y = g(x) \longrightarrow y(x) = y_h(x) + y_p(x) \quad (24)$$

Para la solución particular se plantea $y_p(x) = \alpha\mu(x)e^{-\alpha x}$ y sustituyendo en la ecuación inhomogénea encontramos:

$$\mu(x) = \frac{1}{\alpha} \int g(x)e^{\alpha x} dx \quad (25)$$

Con este método podemos resolver analíticamente todas las ecuaciones que se plantean.

Resolución numérica; método de Runge-Kutta de 4° orden

Definiendo un problema de valor inicial como:

$$y' = f(x, y), \quad y(x_0) = y_0 \quad (26)$$

Entonces el método RK4 para este problema establece que el punto y en la siguiente iteración está dado por:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (27)$$

Donde:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_i, y_i) \\ k_2 &= f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1h) \\ k_3 &= f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2h) \\ k_4 &= f(x_i + h, y_i + k_3h) \end{aligned} \quad (28)$$

De este modo se estima el valor del siguiente punto y_{i+1} como el valor actual más el producto del paso h por una pendiente estimada mediante las k_i 's.

Esta forma del método de Runge-Kutta se dice de cuarto orden ya que el error por paso es del orden de $O(h^5)$, mientras que el error total acumulado tiene el orden $O(h^4)$. Por lo tanto, la convergencia del método es del orden de $O(h^4)$.

En nuestro caso realizamos una comprobación rutinaria de la correcta implementación del código que puede encontrarse en la figura 22.

Resolución numérica de ecuaciones; método de la bisección.

El método de la bisección consiste en la aproximación sucesiva a la raíz de una función $f(x)$ que se basa en acotarla en un intervalo cada vez más pequeño desde un intervalo inicial que la contenga. Por ello necesitamos plantear un $[a, b]$ que contenga a c , valor tal que $f(c) = 0$.

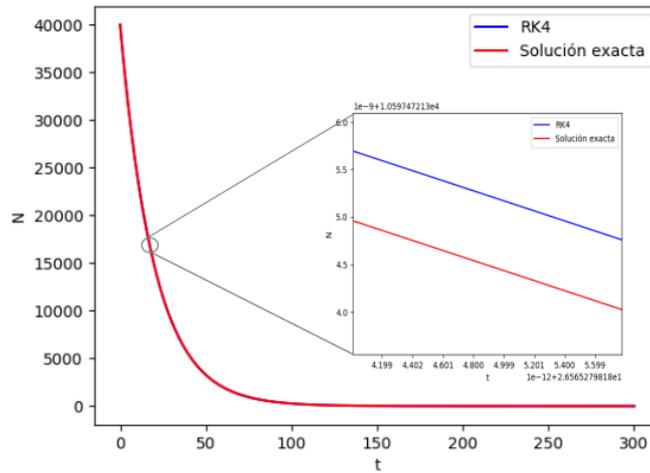


Figura 22: Verificación del método de RK4 para la función $\frac{dN(t)}{dt} = -\beta N(t)$ cuya solución analítica es conocida; $N(t) = N_0 \exp(-\beta t)$. El acuerdo es casi perfecto como se puede ver en la ampliación de la curva.

Una propiedad matemática bien conocida que nos permite hacer uso de este método se basa en que si conocemos dos valores a, b tales que $\text{sign}f(a) \neq \text{sign}f(b)$, siendo f continua en dicho intervalo, entonces existe un $c \in [a, b]$ tal que $f(c) = 0$. A este resultado se le conoce como el Teorema de Bolzano.

Entonces, partiendo del intervalo inicial, el método consiste en partir este intervalo en dos por la mitad y comprobar, haciendo uso de la propiedad anterior, en qué intervalo se encuentra c . Tomando este subintervalo como el nuevo intervalo inicial, el método se puede aplicar iterativamente hasta estrechar el intervalo tanto como se quiera en torno al valor buscado.

Dicho valor c se toma como el valor medio de $[a', b']$ siendo a' y b' los extremos del último intervalo considerado.

Anexo 2: Modelo estocástico para simular ensayos

Para poder generar tiempos de transición entre estados y verificar que los métodos propuestos a lo largo de este trabajo permiten una correcta estimación, dentro de sus intervalos de confianza, de los parámetros de una vacuna, realizamos una implementación de un modelo estocástico, introducido en la figura 23.

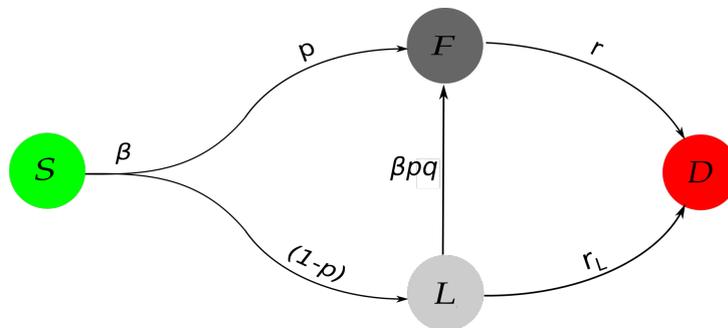


Figura 23: Esquema del modelo compartimental planteado para modelar el ensayo. Los individuos que contraen la TB desarrollan uno de los posibles estados de latencia, desde los cuales desarrollan la enfermedad a ratios r y r_L . La posibilidad de reinfecciones viene contenida en la transición βpq .

En este modelo partimos de un número N de individuos por cohorte, los cuales cambian de estado siguiendo los flujos del modelo mediante generación de números aleatorios. Esto es, dado un parámetro que gobierna una transición, un individuo cambia de estado si al lanzar un número aleatorio, éste cae por debajo de la distribución plana dada por dicho parámetro.

Las probabilidades de cambio de estado presentes tratan de reproducir el conocimiento actual que se tiene sobre la enfermedad, así como de las fracciones de individuos que desarrollan cada tipo de latencia. Sus valores, ajustados para reproducir la incidencia conocida en Worcester (Sudáfrica) en neonatos, se presentan en la tabla 2, siendo expresadas β , r y r_L en el inverso de 1 año, mientras que p y q son adimensionales.

Parámetro	Valor	Fuente
β	0.069 y^{-1}	Calibración respecto al estudio MVA85A [7]
p	0.375	Calibración respecto al estudio MVA85A [7]
q	0.21	Andreews <i>et al.</i> [10]
r	0.97 y^{-1}	Calibración respecto al estudio MVA85A [7]
r_L	0.00075 y^{-1}	Abu-Raddad <i>et al.</i> [10]

Tabla 2: Parámetros de calibración del modelo. Algunos se obtienen de la literatura mientras que otros se obtienen mediante calibración respecto al estudio MVA85A.

Esta calibración trata de reproducir el estudio MVA85A [7]. Se asume que la tasa de transición de latencia lenta a enfermedad es la mostrada en 2 de acuerdo con las estimaciones presentes en la literatura [10]. La probabilidad de progresión rápida se ha fijado en $p = 0,375$, que es compatible con observaciones anteriores sobre la probabilidad notablemente alta de desarrollar progresión rápida durante los primeros meses de vida. Por lo tanto, el valor utilizado en este trabajo es una referencia para simular ensayos realizados en neonatos.

En segundo lugar, la tasa de transmisión de línea de base se estima como $\beta = 0.069y^{-1}$ para reproducir la proporción de infecciones en la cohorte de control del ensayo MVA85A (12.8% después de 2 años). La tasa de transición por latencia rápida se calibra para reproducir la misma proporción de casos que en la cohorte de control del ensayo MVA85A (2.3% al cabo de 2 años) una vez que todos los demás parámetros están fijos. Por su parte, la tasa de progresión rápida también es compatible con las observaciones previas [10]. Esto implica que el enfoque de este trabajo es específico tanto para el lugar como para los grupos de edad de los individuos reclutados en el ensayo MVA85A [7], lo que significa que nuestros parámetros no pueden ser utilizados automáticamente para simular ensayos realizados en otros lugares, o para otros grupos de edad, aunque una recalibración similar es posible. Finalmente, dado que la vacunación con BCG es obligatoria en Sudáfrica, los parámetros de referencia han incorporado los efectos de protección posibles proporcionados por esta vacuna.

Para el caso de la cohorte vacunada algunos parámetros se deben recalibrar ya que el efecto de la vacuna es reducir algunos de ellos de modo que:

$$\begin{aligned}\beta &\longrightarrow (1 - \varepsilon_\beta)\beta \\ p &\longrightarrow (1 - \varepsilon_p)p \\ r &\longrightarrow (1 - \varepsilon_r)r\end{aligned}\tag{29}$$

siendo los valores de ε_i los correspondientes a una vacuna particular que queramos simular.

Queremos destacar la gran diferencia que existe entre la probabilidad de realizar la transición a enfermedad entre estados de latencia lenta (guiada por r) o de latencia rápida (guiada por r_L). Esta diferencia reproduce las observaciones de que los individuos que se infectan y desarrollan latencia lenta tardan en desarrollar la enfermedad del orden de decenas de años, dándose muchas veces el caso en que mueren por edad avanzada sin haber llegado a desarrollar nunca la TB.

Anexo 3: Barridos para vacuna basada en ε_p

Barrido en la fuerza de infección

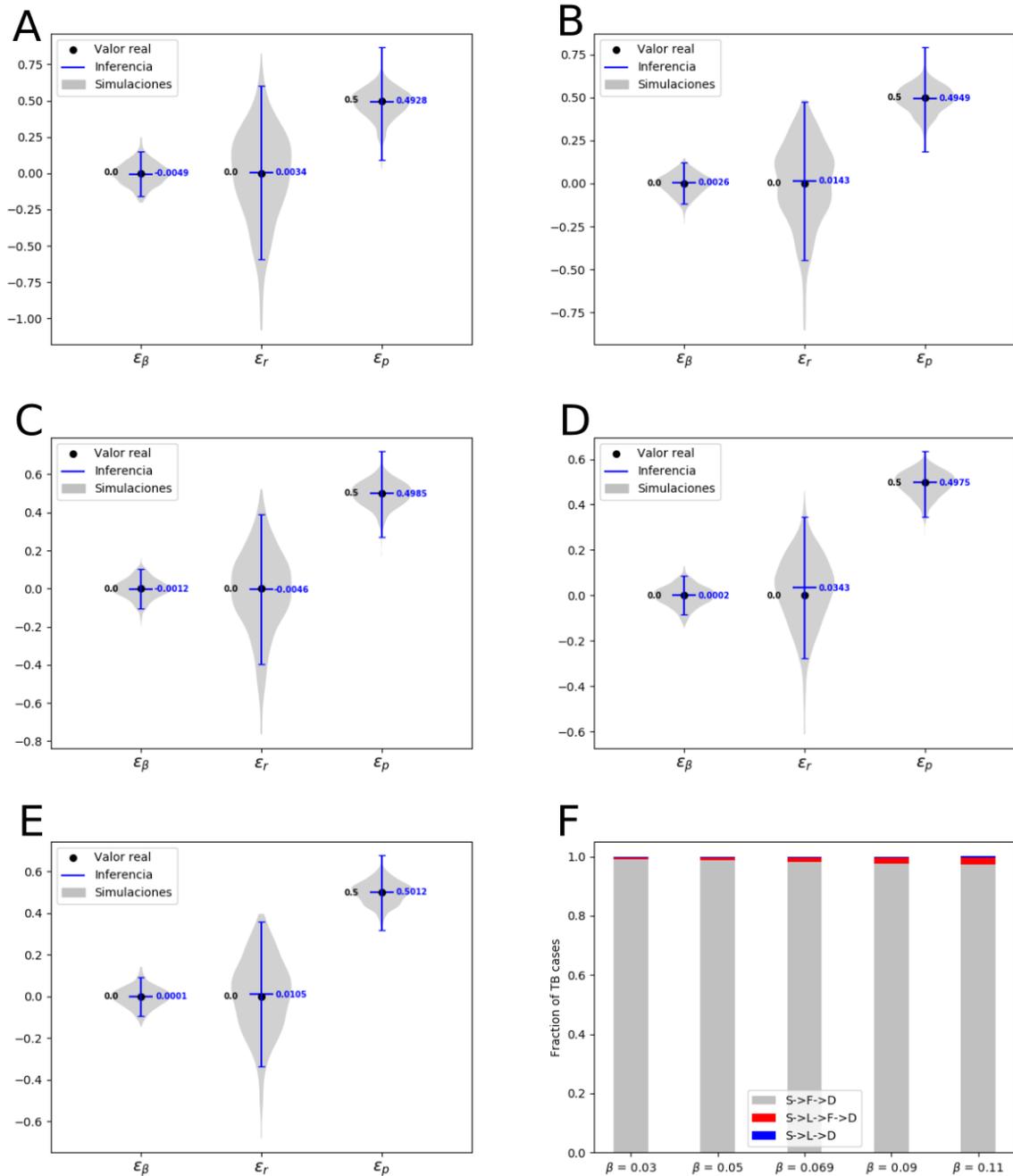


Figura 24: Resultados tras 500 iteraciones para A) $\beta = 0.03 y^{-1}$, B) $\beta = 0.05 y^{-1}$, C) $\beta = 0.069 y^{-1}$ (valor de referencia), D) $\beta = 0.09 y^{-1}$, E) $\beta = 0.11 y^{-1}$. La figura F) muestra las contribuciones en cada caso a los individuos que desarrollan TB al final del ensayo en la cohorte de control para verificar que la hipótesis de transición rápida sigue siendo válida. En todos los casos se ha trabajado con tamaños de cohorte $N = 3000$ y con una vacuna basada en ε_p . ($\varepsilon_\beta = 0.0$, $\varepsilon_p = 0.5$, $\varepsilon_r = 0$)

Barrido en p .

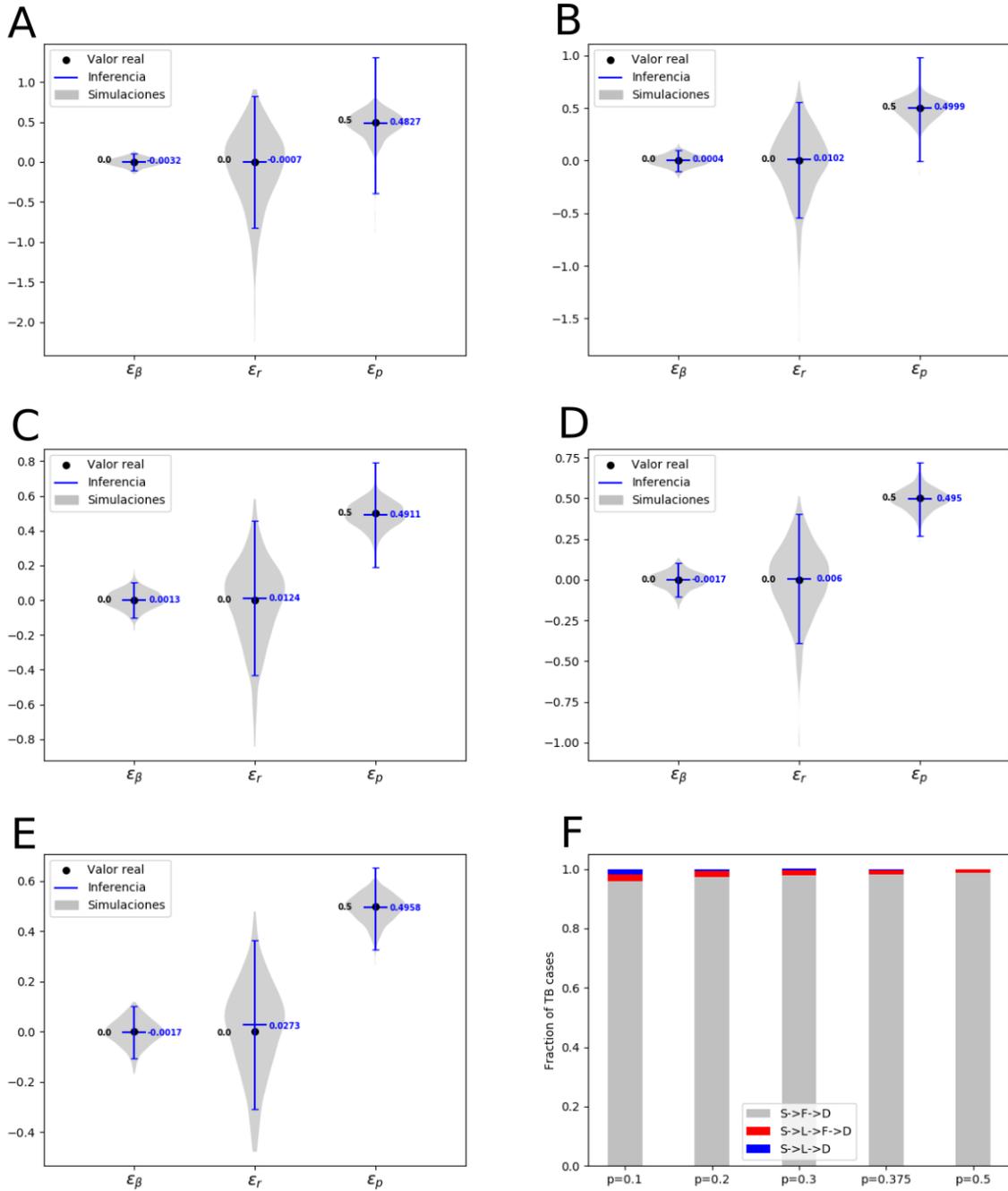


Figura 25: Resultados tras 500 iteraciones para A) $p = 0.1$, B) $p = 0.2$, C) $p = 0.3$, D) $p = 0.375$ (valor de referencia), E) $p = 0.5$. La figura F) muestra las contribuciones en cada caso a los individuos que desarrollan TB al final del ensayo en la cohorte de control para verificar que la hipótesis de transición rápida sigue siendo válida. En todos los casos se ha trabajado con tamaños de cohorte $N = 3000$ y con una vacuna basada en ϵ_p . ($\epsilon_\beta = 0.0$, $\epsilon_p = 0.5$, $\epsilon_r = 0$)

Barrido en la protección frente a reinfección

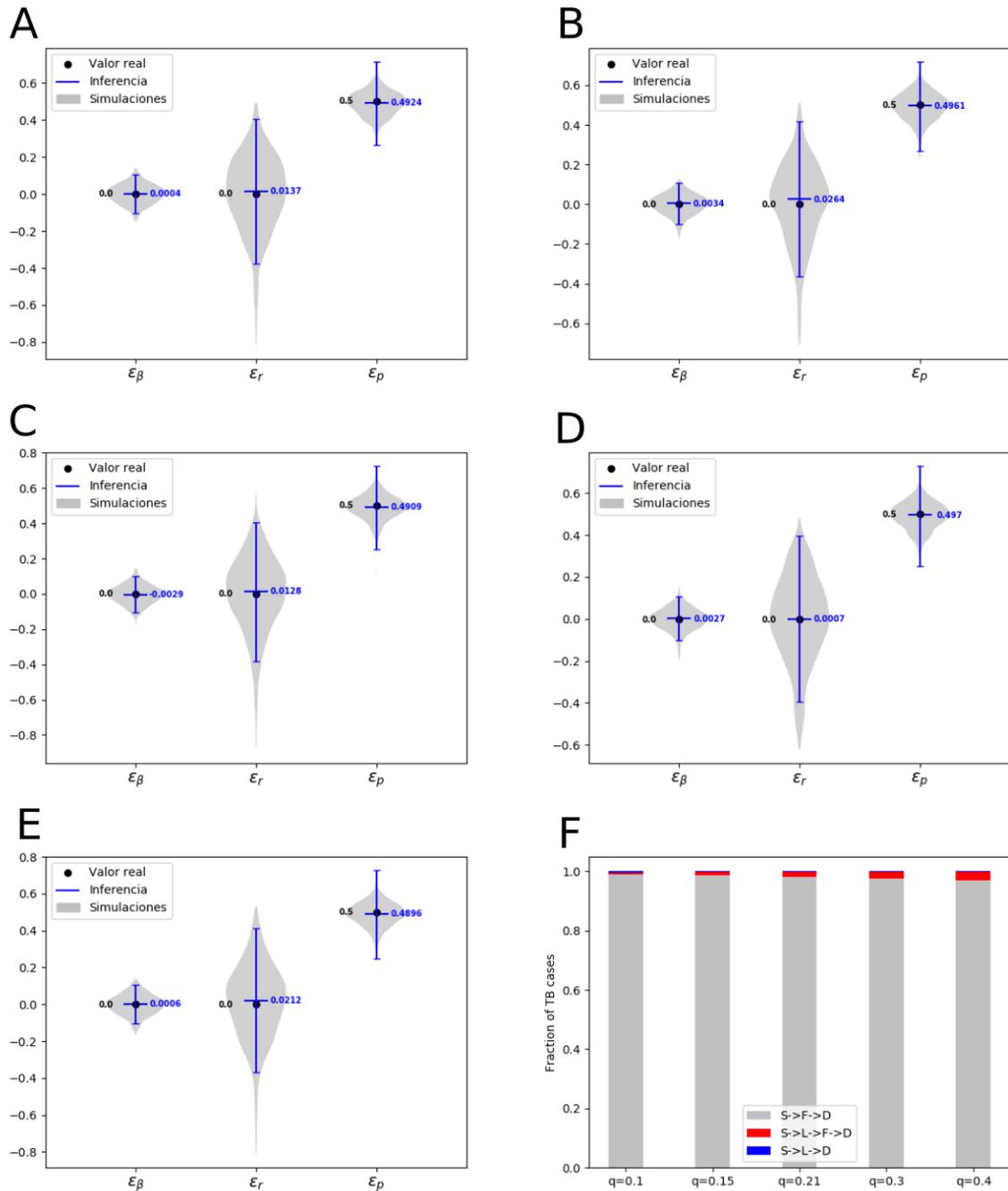


Figura 26: Resultados tras 500 iteraciones para A) $q = 0.1$, B) $q = 0.15$, C) $q = 0.21$ (valor de referencia), D) $q = 0.3$, E) $q = 0.4$. La figura F) muestra las contribuciones en cada caso a los individuos que desarrollan TB al final del ensayo en la cohorte de control para verificar que la hipótesis de transición rápida sigue siendo válida. En todos los casos se ha trabajado con tamaños de cohorte $N = 3000$ y con una vacuna basada en ϵ_p . ($\epsilon_\beta = 0.0$, $\epsilon_p = 0.5$, $\epsilon_r = 0$)