

Modelado y simulación de la transmisión de la tos convulsa en la Argentina

Gabriel Fabricius (fabricius@fisica.unlp.edu.ar)

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)

Universidad Nacional de La Plata



Universidad Nacional de La Plata



Proyecto interdisciplinario:

INIFTA – UNLP

Pablo Pesco, Paula Bergero, Martín Dottori

Instituto de Biotecnología y Biología Molecular – UNLP

Daniela Hozbor (directora PAE-VacSal †)

Departamento de Matemáticas – UNLP

Alberto Maltz

IFEG-FAMAF – UNC

Juan I. Perotti

† El proyecto PAE-VacSal (ANPCYT), del cuál participa también el Instituto Malbrán, tiene por objeto el desarrollo y producción de la vacuna contra la tos convulsa en la Argentina.

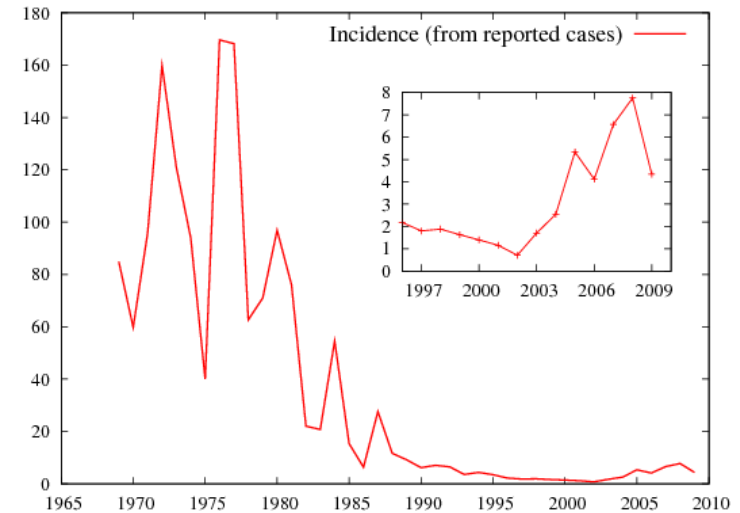
Tos convulsa: características

- Tos convulsa = Coqueluche = Pertussis : es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa causada por la bacteria: *Bordetella pertussis*.
- Puede causar la muerte en los bebés.
- El contagio se produce persona-persona.
- Antibióticos...

Tos convulsa: la vacunación

- La vacunación tuvo un gran efecto, bajando el número de casos y la mortalidad.
- La vacuna no posee la eficacia necesaria para erradicar la enfermedad: endémica y con rebrotes c/3 o 4 años.
- En los últimos años ha habido una reemergencia de la enfermedad: fenómeno mundial.
- Hay distintas hipótesis respecto a la reemergencia y a las maneras de revertirlo

Incidencia=casos reportados/año/100000hab



→ **MODELOS**

Algunos trabajos recientes de modelización de la transmisión de la tos convulsa

H. W. Hethcote.

An age-structured model for pertussis transmission *Math. Biosciences* **145**, 89-136 (1997)

Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations
Math. Biosciences **158**, 47-73 (1999)

M. Van Boven, H.E. de Melker, J.F.P. Schellekens and M. Kretzschmar.

Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in the Netherlands
Math. Biosciences **164**, 161 (2000)

P. Rohani, X. Zhong and A. A. King,

Contact Network structure explains the changing epidemiology of pertussis
Science, **330** 982-985 (2010)

M. Kretzschmar, P. F. M. Teunis, R. G. Peabody.

Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries
Plos Medicine **7** issue 6, 1-10 (2010)

J. S. Lavine, A. A. King, O.N. Bjornstad.

Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long term vaccine failure
PNAS **108**, 7259 (2011)

Tos convulsa: características

- Tos convulsa = Coqueluche = Pertussis : es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa causada por la bacteria: *Bordetella pertussis*.
- Puede causar la muerte en los bebés.
- El contagio se produce persona-persona.
- Antibióticos... Vacuna!
- La inmunidad se pierde con el tiempo.
- Que rol juegan los adultos en el contagio a los bebés?

Vacunación en la Argentina

En la Argentina se vacuna desde los '70,
Desde 1985 el calendario de vacunación es:

| dosis | edad |
|------------|----------------|
| 1ra | 2 meses |
| 2da | 4 meses |
| 3ra | 6 meses |

Refuerzos:

| | |
|------------|---------------------------------|
| 4ta | 18 meses |
| 5ta | 6 años (ingreso escolar) |

A partir de 2010 se introdujo una nueva dosis:

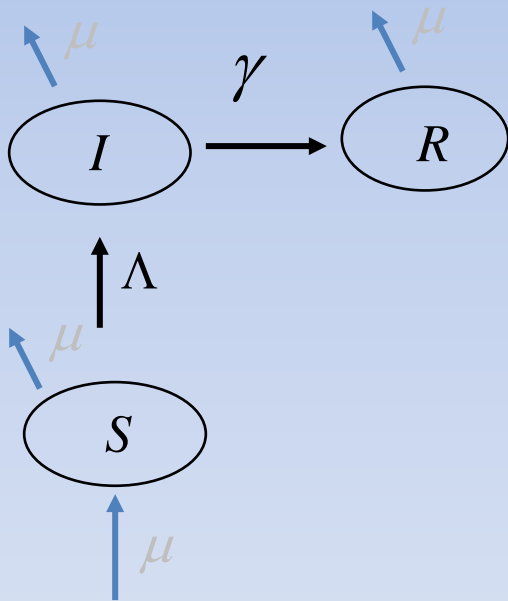
| | |
|------------|----------------|
| 6ta | 11 años |
|------------|----------------|

Nuestro objetivo:

- Trabajar en la modelización del problema interdisciplinariamente con la gente que esta desarrollando la vacuna con el fin de:
 - describir la transmisión de la enfermedad en la Argentina
 - entender el rol que juegan las vacunas
 - evaluar estrategias de control de la enfermedad

Modelo: SIR

La población se divide en compartimentos: S, I, R

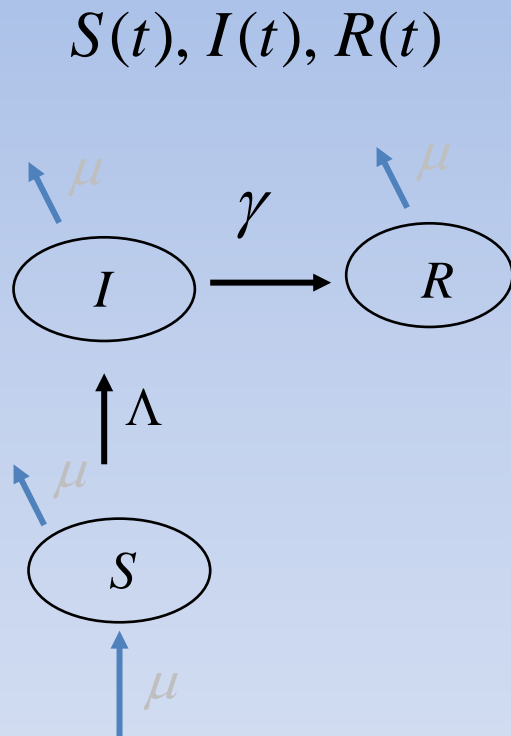


S : Fracción de individuos Susceptibles

I : Fracción de individuos Infectados

R : Fracción de individuos Recuperados (Inmunes)

SIR: Versión Determinista



$$\frac{dS}{dt} = -\Lambda S + \mu - \mu S$$

$$\frac{dI}{dt} = \Lambda S - \gamma I - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

$1/\gamma$: Duración de la enfermedad

μ : Tasa de nacimientos/muertes

Fuerza de infección: $\Lambda = \beta I$

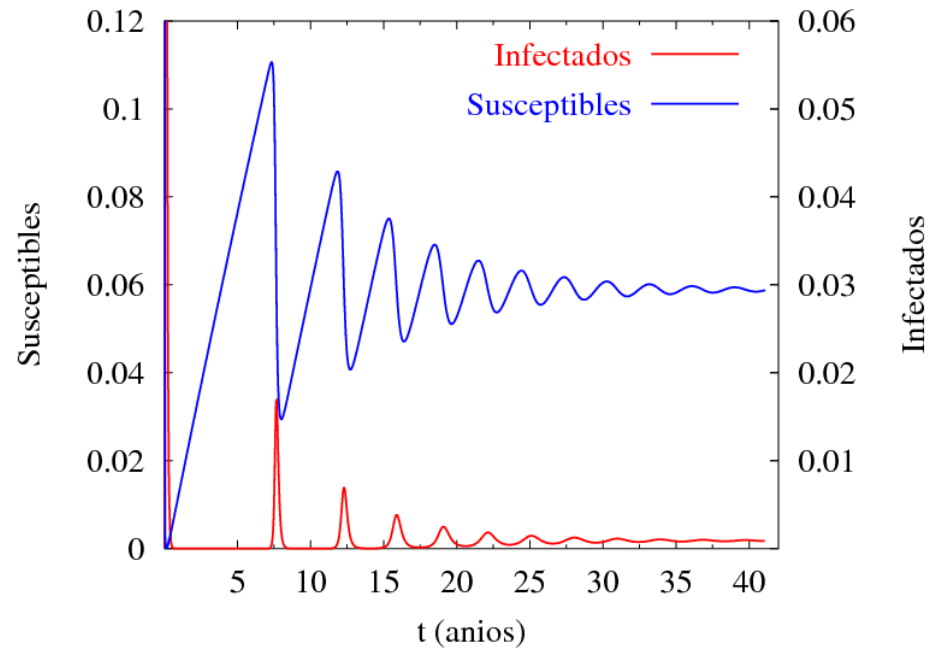
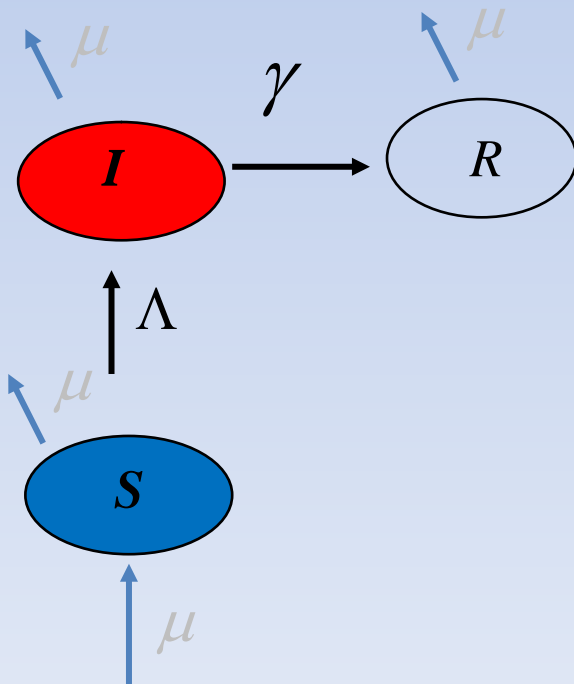
β : Número de contactos infectivos por unidad de tiempo

SIR

$$\begin{aligned}\gamma &= 1 / (21 \text{ días}) \\ \beta &= R_0 \gamma = 17 \gamma \\ \mu &= 1 / (60 \text{ años})\end{aligned}$$



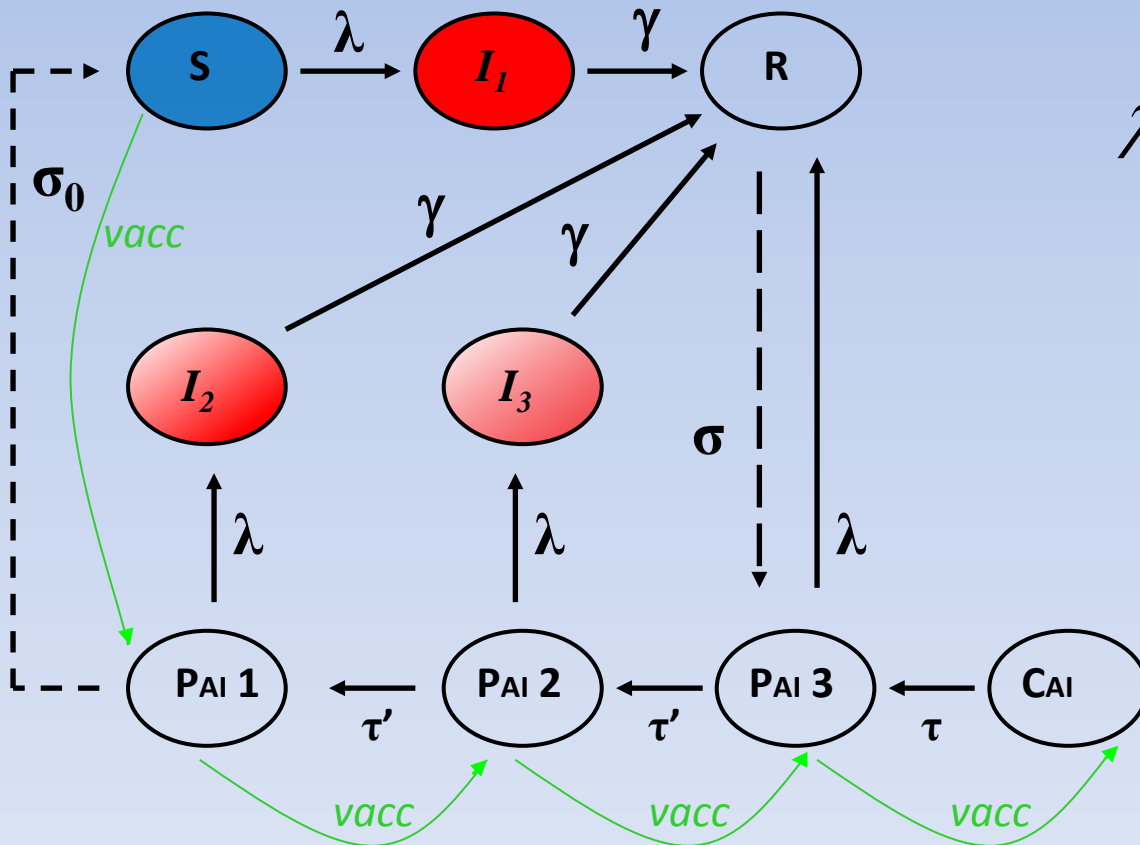
- Desarrollo exponencial de la epidemia
- El modelo va a un estado endémico
- Rebrotos c/ 2.9 años $\rightarrow T = 2\pi\sqrt{1/\gamma \cdot 1/(\mu R_0)}$



El modelo SIR captura la esencia del problema de transmisión de Pertussis pero...

... para evaluar el impacto de estrategias de control precisamos un modelo más realista.

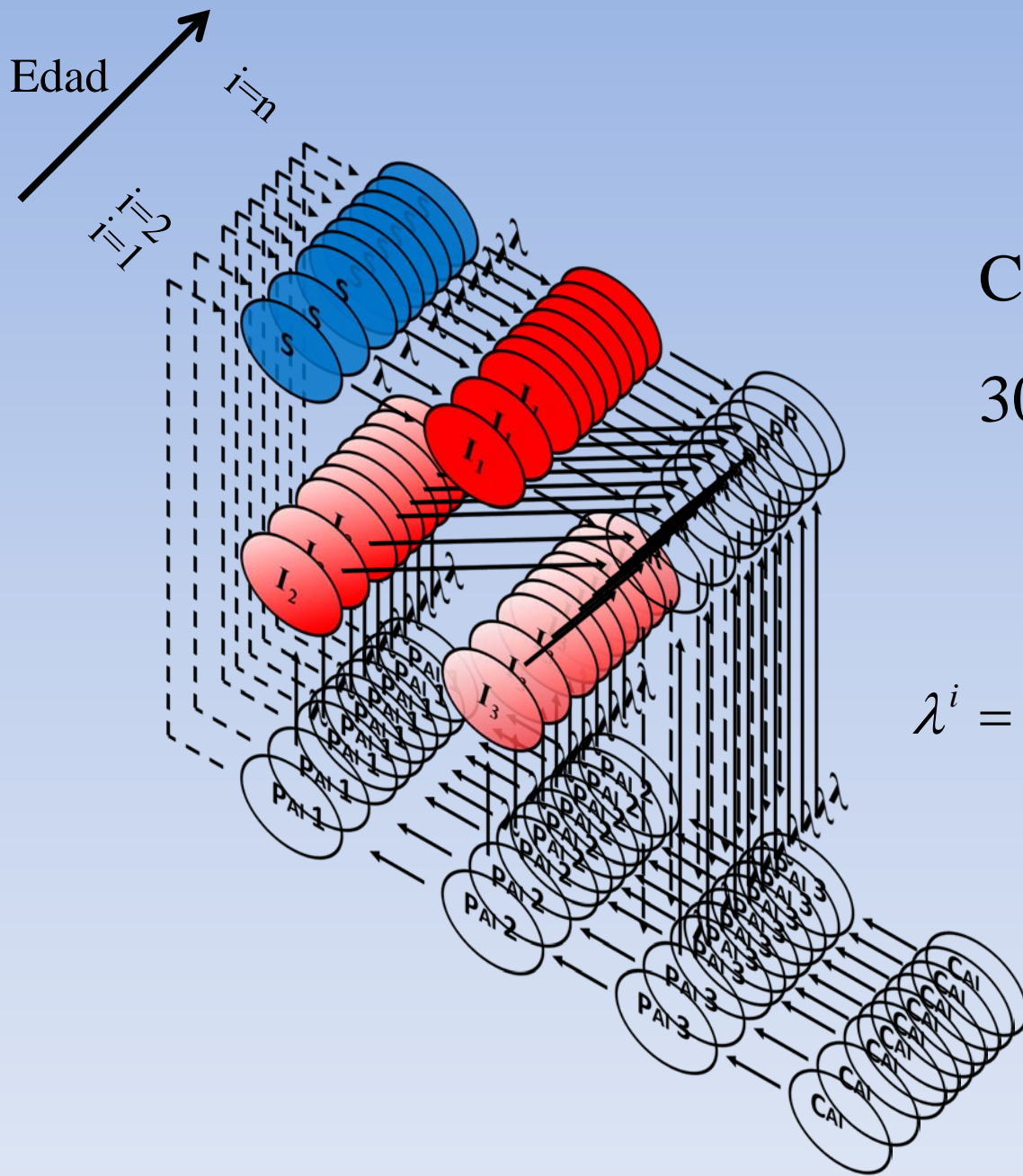
Modelo determinista para estudiar la tos convulsa en Argentina



$$\lambda = \beta I^*$$

$$I^* = I_1 + \rho I_2 + \rho' I_3$$

$$\rho < \rho' < 1$$



Cada clase se divide en
30 grupos etarios

$$\lambda^i = \sum_{i=1}^n \beta_{ij} (I_1^j + \rho_1 I_2^j + \rho_2 I_3^j)$$

Matriz de contactos

$$\frac{dS_i}{dt} = -\lambda_i S_i + \sigma_0 P_{AI_i}^1 - \mu_i S_i + c_{i-1}(1 - vacc_i)S_{i-1} - c_i S_i + \delta_{i0} B$$

$$\frac{dP_{AI_i}^1}{dt} = -\lambda_i P_{AI_i}^1 - \sigma_0 P_{AI_i}^1 + \tau' P_{AI_i}^2 - \mu_i P_{AI_i}^1 + c_{i-1}(1 - vacc_i)P_{AI_{i-1}}^1 - c_i P_{AI_i}^1 + c_{i-1} vacc_i S_{i-1}$$

$$\frac{dP_{AI_i}^2}{dt} = -\lambda_i P_{AI_i}^2 - \tau' P_{AI_i}^2 + \tau' P_{AI_i}^3 - \mu_i P_{AI_i}^2 + c_{i-1}(1 - vacc_i)P_{AI_{i-1}}^2 - c_i P_{AI_i}^2 + c_{i-1} vacc_i P_{AI_{i-1}}^1$$

$$\frac{dP_{AI_i}^3}{dt} = -\lambda_i P_{AI_i}^3 - \tau' P_{AI_i}^3 + \tau C_{AI_i} - \mu_i P_{AI_i}^3 + \sigma R + c_{i-1}(1 - vacc_i)P_{AI_{i-1}}^3 - c_i P_{AI_i}^3 + c_{i-1} vacc_i P_{AI_{i-1}}^2$$

$$\frac{dC_{AI_i}}{dt} = -\tau C_{AI_i} - \mu_i C_{AI_i} + c_{i-1} C_{AI_{i-1}} - c_i C_{AI_i} + c_{i-1} vacc_i P_{AI_{i-1}}^3$$

$$\frac{dI_{1i}}{dt} = \lambda_i S_i - \gamma I_{1i} - \mu_i I_{1i} + c_{i-1} I_{1i-1} - c_i I_{1i}$$

$$\frac{dI_{2i}}{dt} = \lambda_i P_{AI_i}^1 - \gamma I_{2i} - \mu_i I_{2i} + c_{i-1} I_{2i-1} - c_i I_{2i}$$

$$\frac{dI_{3i}}{dt} = \lambda_i P_{AI_i}^2 - \gamma I_{3i} - \mu_i I_{3i} + c_{i-1} I_{3i-1} - c_i I_{3i}$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \lambda_i P_{AI_i}^3 + \gamma (I_{1i} + I_{2i} + I_{3i}) - \sigma R - \mu_i R + c_{i-1} R_{i-1} - c_i R_i$$

$i=1, \dots, 30$

PARAMETRIZACION

En el SIR teníamos:

$$\gamma = 1 / (21 \text{ días})$$

$$\mu = 1 / (60 \text{ años})$$

$$\beta \longleftrightarrow R_0 = 17$$

Ahora ,
se suman:

Duración de la inmunidad: t_N y t_V

β_{ij} : Matriz de contactos

Vacuna: efectividad y coberturas

PARAMETRIZACION

DOS ABORDAJES:

A) ESCENARIOS

B) Uso intensivo de DATOS LOCALES

PARAMETRIZACION

DOS ABORDAJES:

A) ESCENARIOS

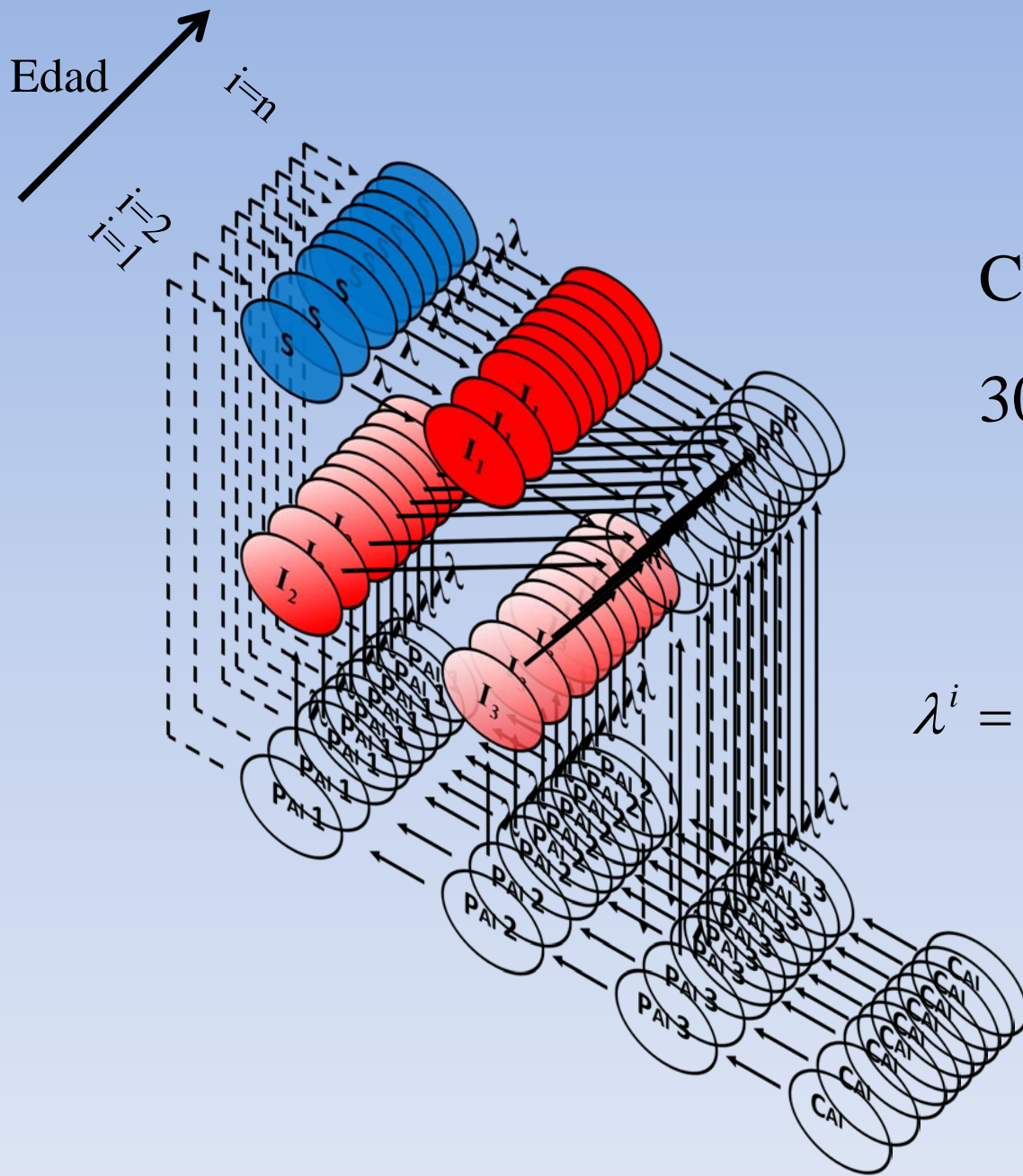
B) DATOS LOCALES (Intensivo...)

PARAMETRIZACION: Escenarios

DURACION DE LA INMUNIDAD: Adquirida naturalmente (via infección) $\rightarrow t_N$

o artificialmente (via vacunación) $\rightarrow t_V$

| Escenarios | t_N | t_V |
|-----------------|---------|---------|
| Corta: S_{DI} | 8 años | 4 años |
| Media: M_{DI} | 15 años | 6 años |
| Larga: L_{DI} | 20 años | 10 años |



Cada clase se divide en
30 grupos etarios

$$\lambda^i = \sum_{i=1}^n \beta_{ij} (I_1^j + \rho_1 I_2^j + \rho_2 I_3^j)$$

Matriz de contactos

β_{ij} : 3 escenarios

CP-IA: A partir de las fuerzas de infección en la era prevacunal
Hethcote, 1997 → Anderson&May 1985

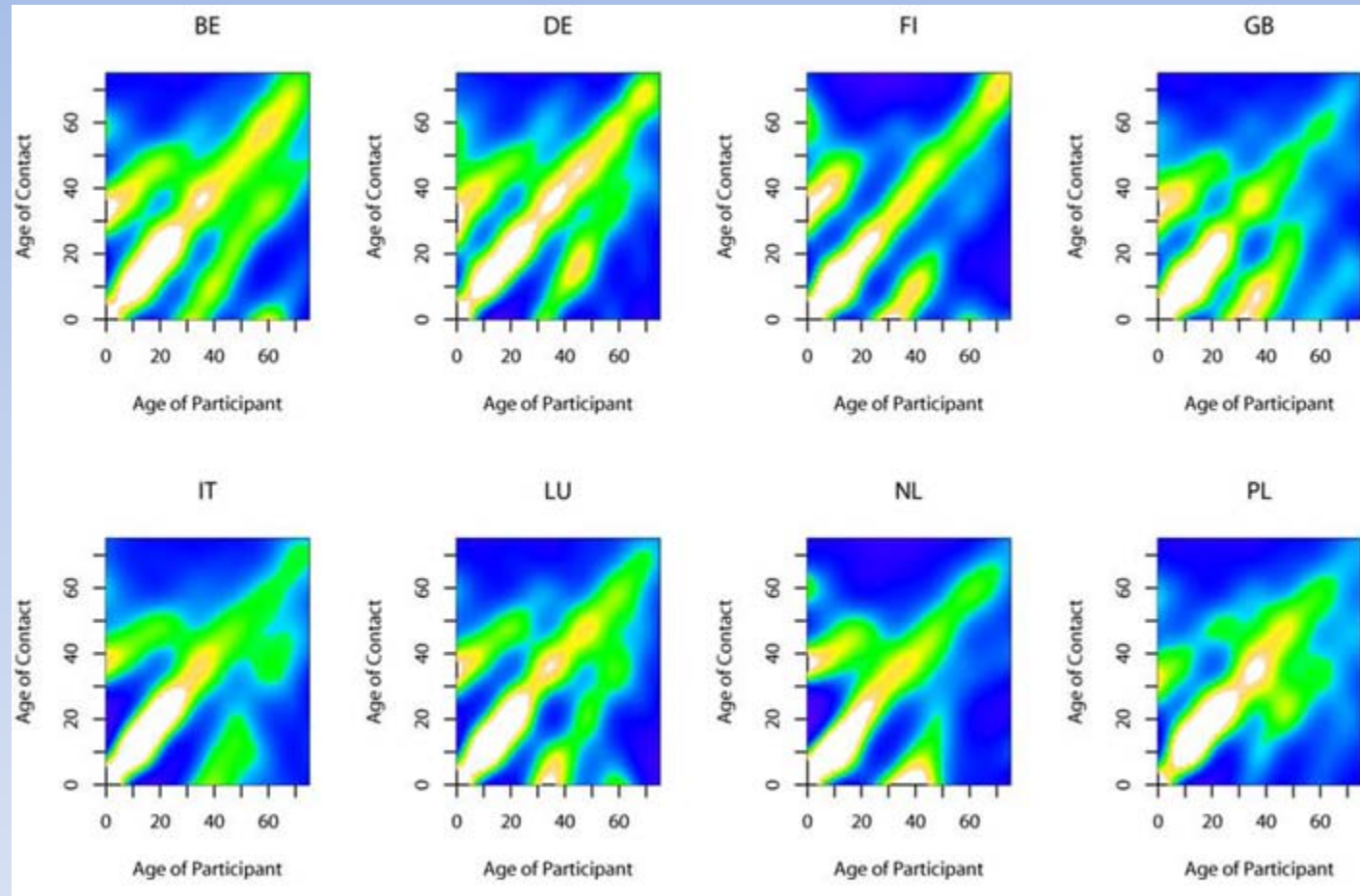
CP-IB: A partir de las fuerzas de infección en la era vacunal
Kretzchmar, 2010

CP-II: A partir de estimaciones de los contactos entre grupos: c_{ij}
Obtención directa (encuestas 7000 participantes, 8 países de europa)
Mossong, 2008

$$\beta_{ij} = f * c_{ij}$$

Parámetros de contacto entre individuos: β_{ij}

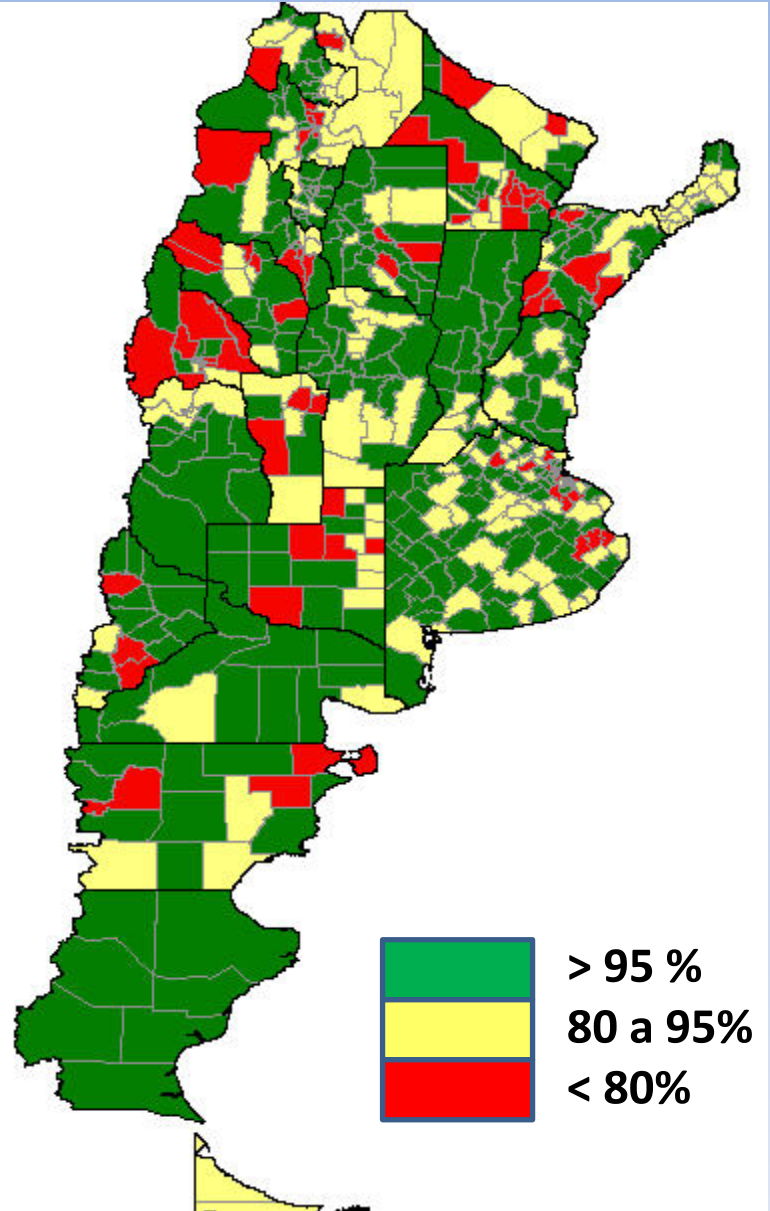
Escenario CP-II



“Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases”

J. Mossong et al. Plos Medicine **5** (3) 0381-0391 (2008)

Porcentaje de cobertura de vacuna Cuádruple (3º Dosis) según partidos, Argentina, año 2008



PARAMETROS:

Coberturas vacunales

2 escenarios: C_{95} y C_{80}

| Escenario | p_i : Cobertura de las dosis | | | | |
|-----------|--------------------------------|------|------|------|-------|
| | 2m | 4m | 6m | 18m | 6años |
| C_{95} | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.85 | 0.95 |
| C_{80} | 0.80 | 0.80 | 0.80 | 0.70 | 0.80 |

Aplicación del modelo para evaluar :

Efecto de la dosis 11 años
(incluida en el calendario en 2010)



Incidencia en los bebés

Consideramos 18 escenarios

“Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina”

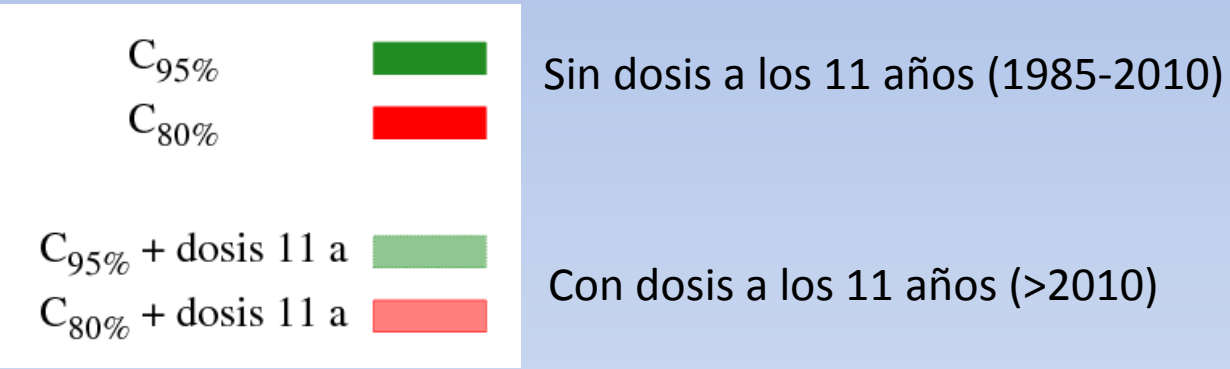
G.Fabricius, P.Bergero, M.Ormazabal, A.Maltz and D. Hozbor

Epidemiology and Infection (2012) p.1-17

http://journals.cambridge.org/abstract_S0950268812001380

RESULTADOS

Cambio en la Incidencia de la enfermedad en el grupo 0-1año predicho por el modelo, como consecuencia de la introducción de la dosis a los 11 años (2010), en los distintos escenarios

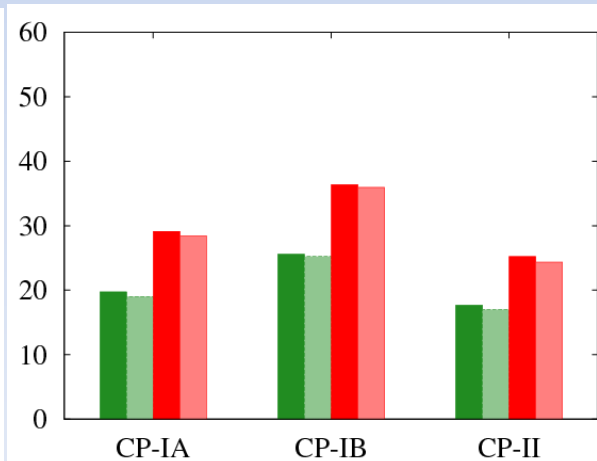
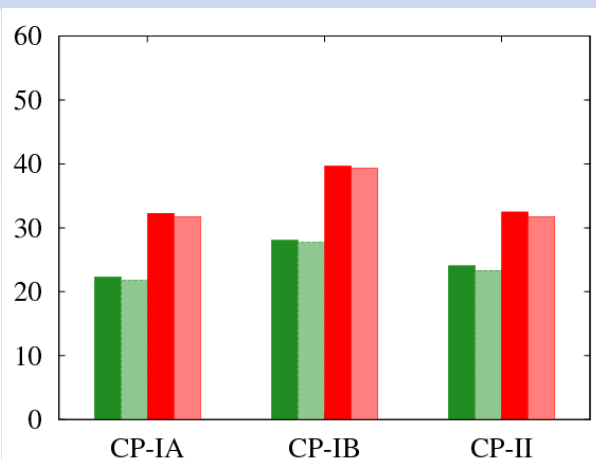
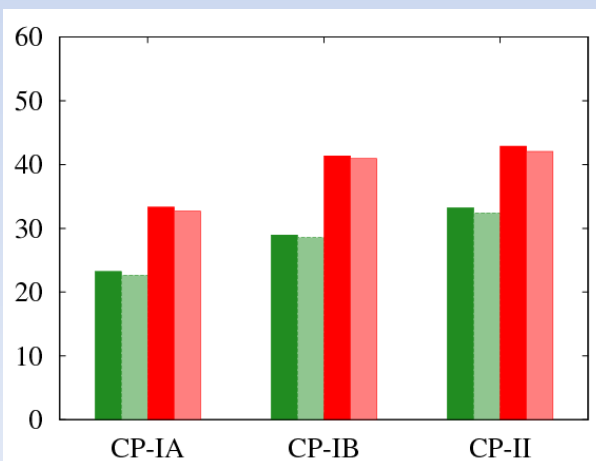


casos/año/100.000 hab

S_{DI}

M_{DI}

L_{DI}



CONCLUSION:

- La dosis de los 11 años tiene bajo impacto en el grupo de riesgo (<5%).
- Un incremento en las coberturas vacunales de las primeras dosis tendría un efecto mucho mayor (~ 40%).
- Los resultados son robustos: se mantienen en los 18 escenarios considerados.

“Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina”

G.Fabricius, P.Bergero, M.Ormazabal, A.Maltz and D. Hozbor

Epidemiology and Infection (2012) p.1-17

http://journals.cambridge.org/abstract_S0950268812001380

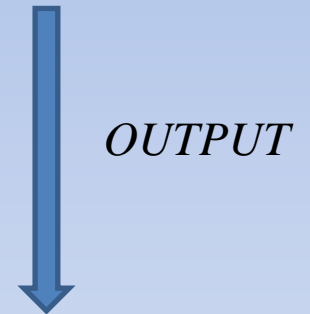
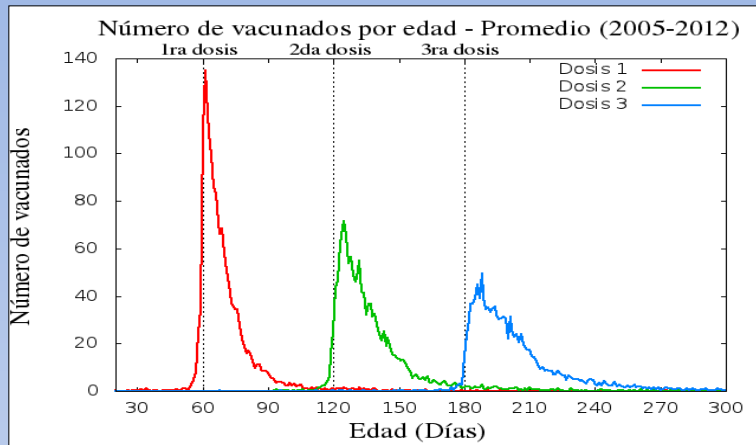
PARAMETRIZACION

DOS ABORDAJES:

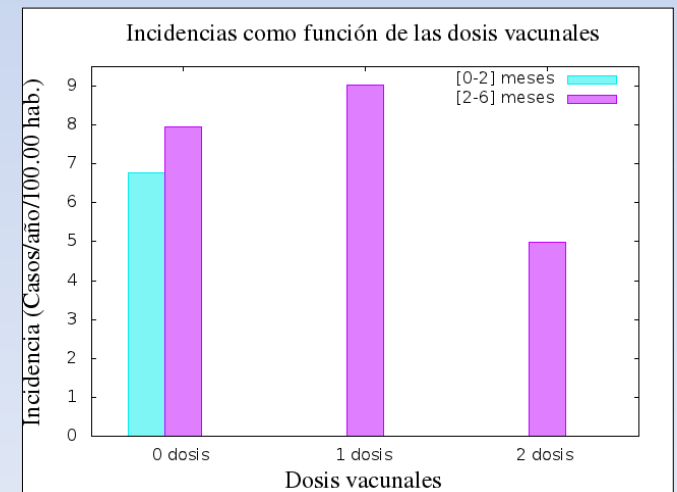
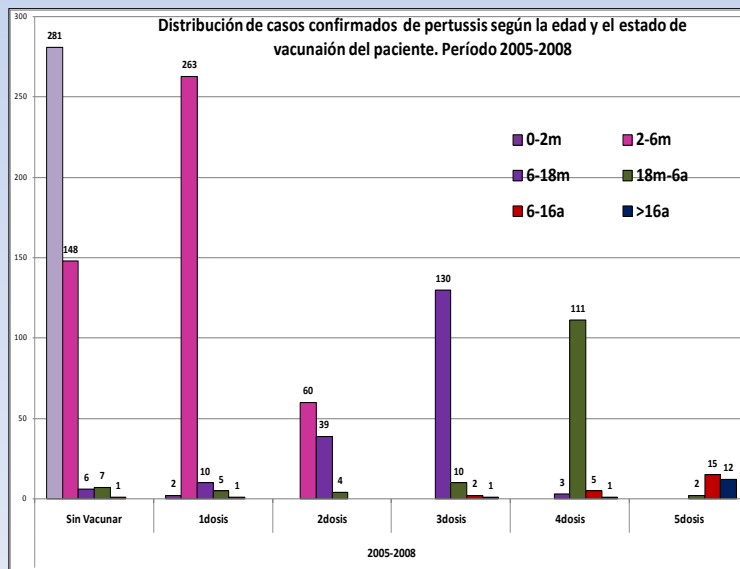
A) ESCENARIOS

B) Uso intensivo de DATOS LOCALES.

DATOS CENTRO VACUNAL (La Plata)



DATOS LNR (IBBM, La Plata)



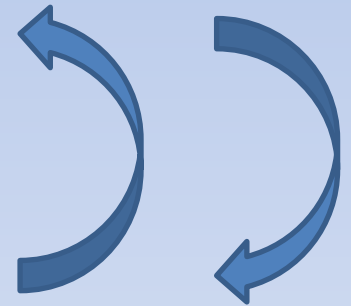
Líneas actuales

- Parametrización: Uso intensivo de datos locales → Tesis P. Pesco

Poster P .Pesco: *Coqueluche en la Argentina: evaluación del impacto del retraso en la vacunación con un modelo matemático.*

Estado actual de la modelización:

- Mejora del modelo actual ↔ Datos
- Modelo SIR: estudio de Redes Complejas (tratamiento estocástico)



Líneas actuales

- Parametrización: Uso intensivo de datos locales → Tesis P. Pesco

Poster P. Pesco: *Coqueluche en la Argentina: evaluación del impacto del retraso en la vacunación con un modelo matemático.*

- Estructura de la red:

→ redes small-world (Watts-Strogatz en $D=2$)

→ redes + realistas: redes bipartitas entre individuos y lugares inspiradas en datos reales.

(en colaboración J. Perotti-FAMAF)

Posters P. Bergero & J. Perotti:

Modelo SIR en redes bipartitas de individuos y lugares.

Líneas actuales

- Existencia de distintas cepas → eficacia de la vacuna.
- Evaluación de distintas estrategias de control:
 - vacunación a embarazadas y/o grupo familiar, mejora en los retrasos de aplicación de las dosis, etc...
- Determinación de algunos datos desconocidos:
patrones de contactos bebés – resto de la sociedad