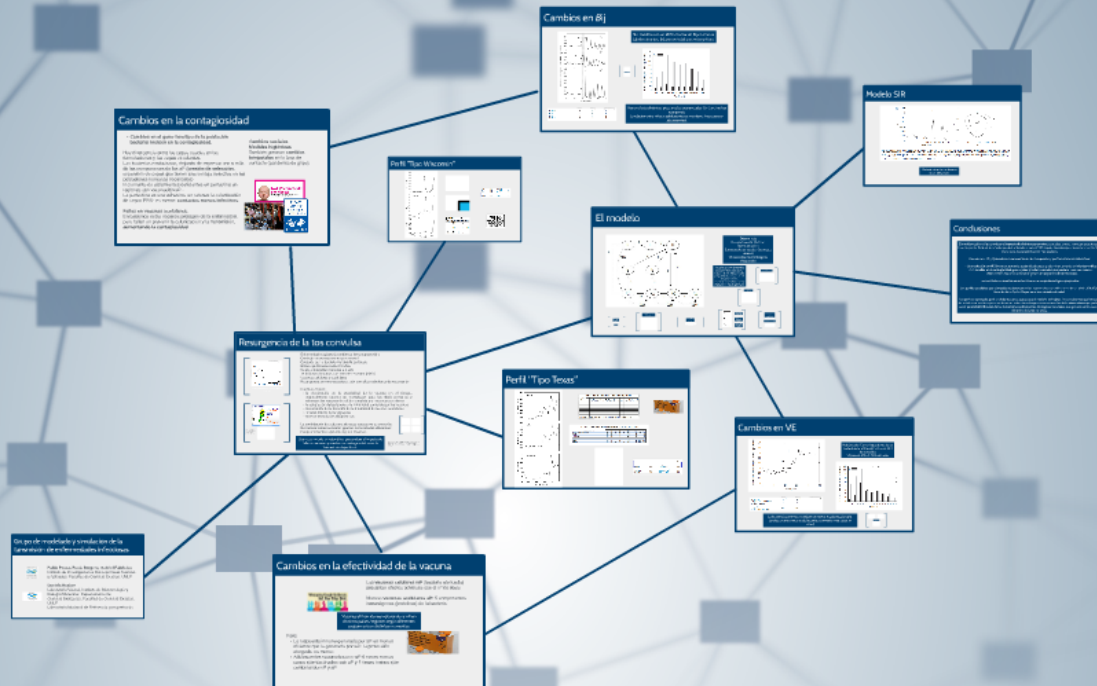


**Resurgencia de la tos convulsa:
Estudio de cambios en la efectividad de la vacuna y
en las tasas de transmisión de la enfermedad
mediante un modelo matemático**



**Resurgencia de la tos convulsa:
Estudio de cambios en la efectividad de la vacuna y
en las tasas de transmisión de la enfermedad
mediante un modelo matemático**

Grupo de modelado y simulación de la transmisión de enfermedades infecciosas

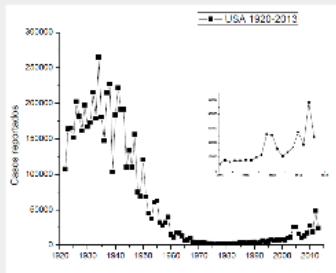


Pablo Pesco, Paula Bergero, Gabriel Fabricius
Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP

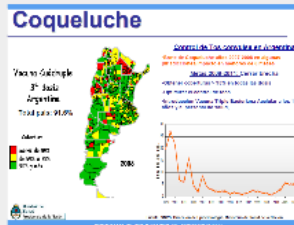


Daniela Hozbor
Laboratorio VacSal, Instituto de Biotecnología y Biología Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP
Laboratorio Nacional de Referencia para pertussis

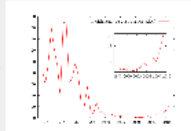
Resurgencia de la tos convulsa



Casos reportados de pertussis en USA



76 fallecimientos en niños menores de 6 meses en 2011



Enfermedad respiratoria endémica inmunoprevenible

Contagio persona-persona por aerosol

Causada por la bacteria *Bordetella pertussis*

Brotos epidémicos cada 3-5 años

Grupo vulnerable: menores a 1 año

16 millones de casos con 200.000 muertes (OMS)

Vacunas celulares y acelulares

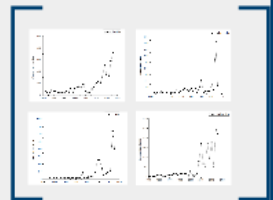
Resurgencia en muchos países, aún con altas coberturas de vacunación

Posibles causas:

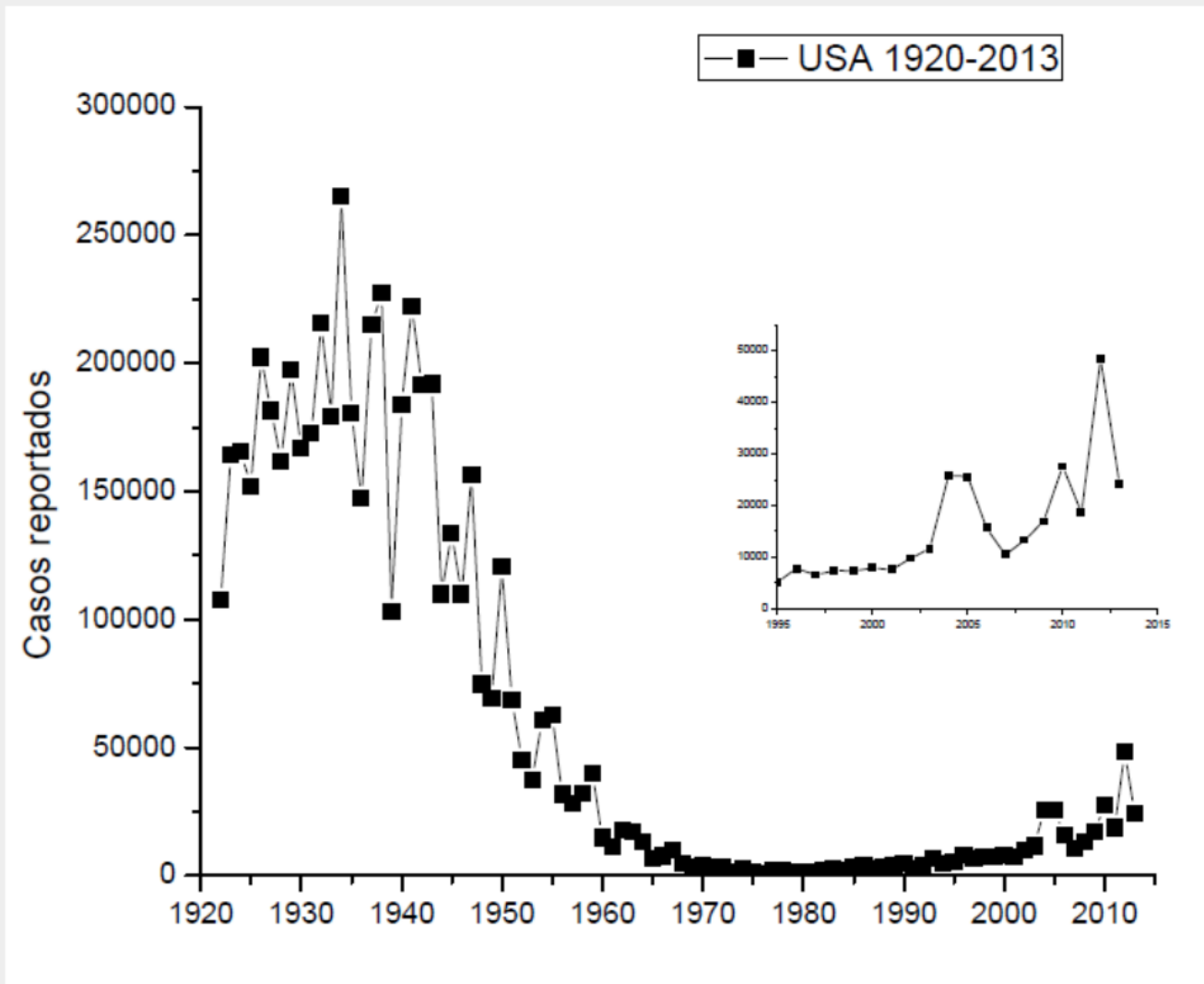
- la disminución en la efectividad de la vacuna en el tiempo, especialmente cuando se reemplazan para las dosis primarias y refuerzos las vacunas de célula completa por vacunas acelulares
- la adaptación del patógeno a la inmunidad conferida por las vacunas
- disminución de la duración de la inmunidad de las vac. acelulares
- fortalecimiento de la vigilancia
- nuevas tecnologías diagnósticas

La contribución de cada una de estas causas no es evidente, No necesariamente resulta igual en comunidades diferentes: Comportamientos epidemiológicos diversos.

Usamos un modelo matemático para evaluar el impacto de fallas en vacunas y cambios en contagiosidad sobre la transmisión de pertussis.



Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. P. Pisco, P. Bergero, G. Gabrić, D. Hozbor. *Epidemics*, 2014; 7:13–21



Casos reportados de pertussis en USA

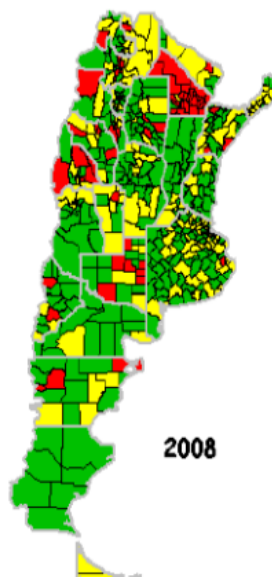
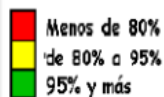
Coqueluche

Vacuna Cuádruple

3ª dosis
Argentina

Total país: 91.6%

Cobertura

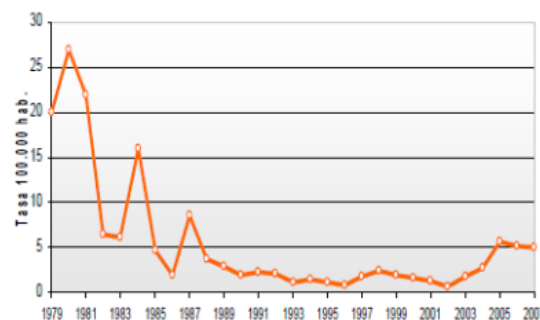


Control de Tos convulsa en Argentina

-Brote de Coqueluche años 2007-2008 en algunas jurisdicciones/Impacto en menores de 6 meses

Metas 2009-2011: Cerrar brecha

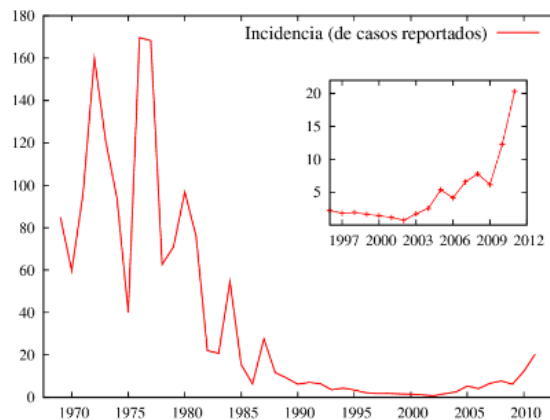
- Obtener coberturas > 95% en todas las dosis
- Optimizar el control de foco
- Introducción Vacuna Triple Bacteriana Acelular a los 11 años y al personal de salud,



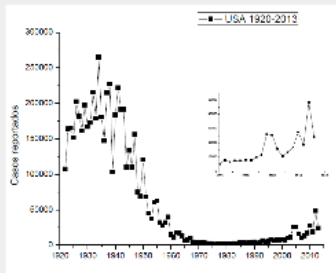
Fuente: SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación

PROGRAMA DE INMUNIZACIONES. ARGENTINA 2009

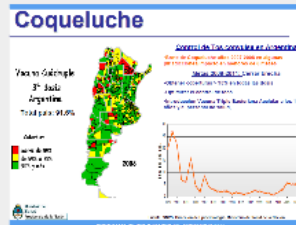
76 fallecimientos
en niños menores
de 6 meses en 2011



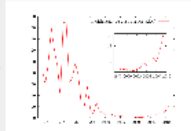
Resurgencia de la tos convulsa



Casos reportados de pertussis en USA



76 fallecimientos en niños menores de 6 meses en 2011



Enfermedad respiratoria endémica inmunoprevenible

Contagio persona-persona por aerosol

Causada por la bacteria *Bordetella pertussis*

Brotos epidémicos cada 3-5 años

Grupo vulnerable: menores a 1 año

16 millones de casos con 200.000 muertes (OMS)

Vacunas celulares y acelulares

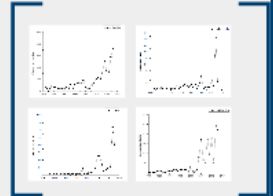
Resurgencia en muchos países, aún con altas coberturas de vacunación

Posibles causas:

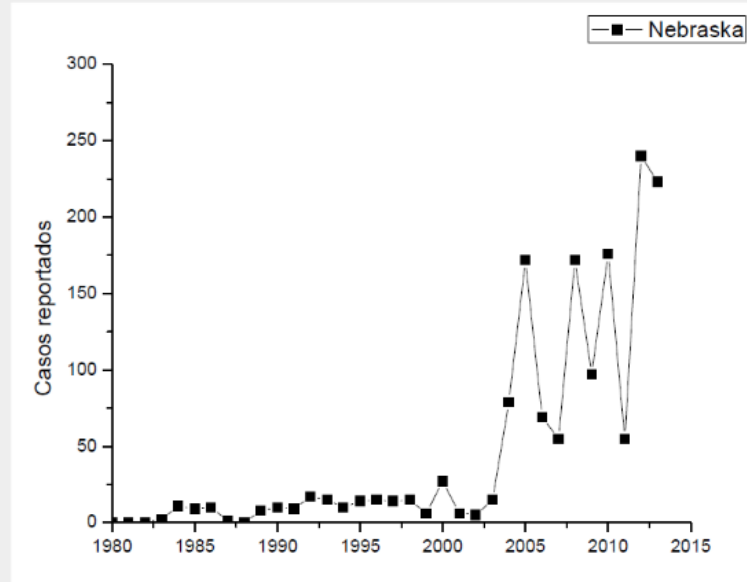
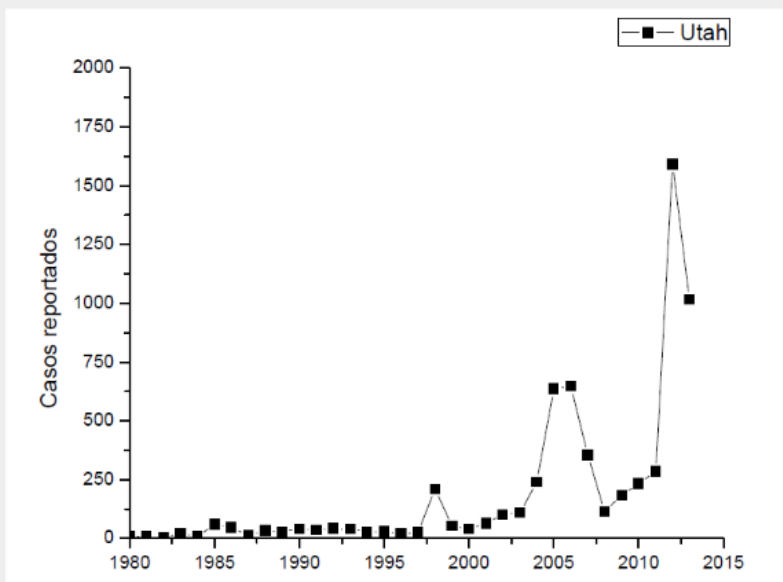
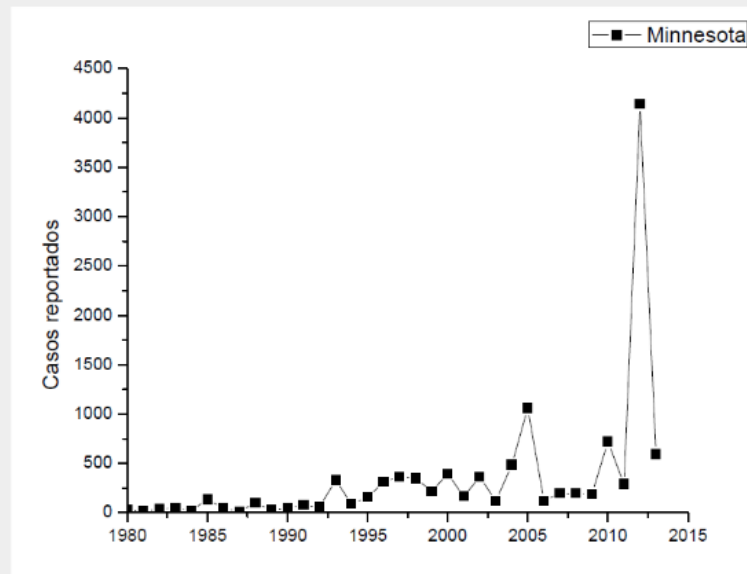
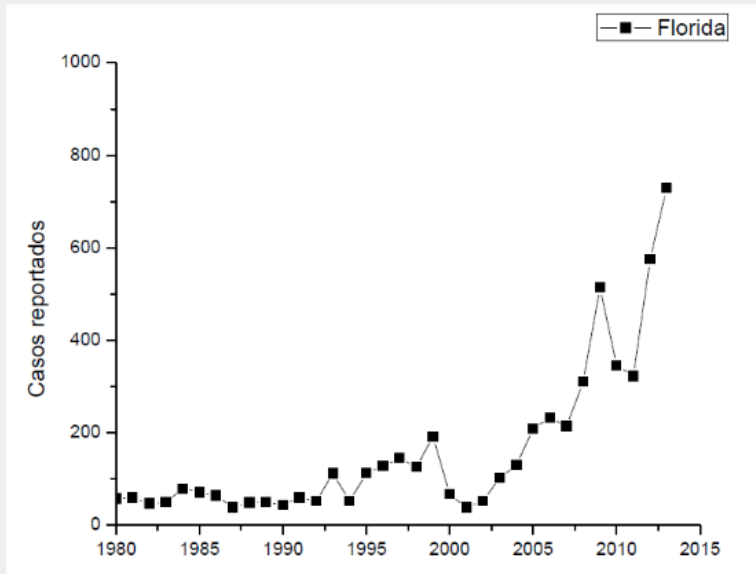
- la disminución en la efectividad de la vacuna en el tiempo, especialmente cuando se reemplazan para las dosis primarias y refuerzos las vacunas de célula completa por vacunas acelulares
- la adaptación del patógeno a la inmunidad conferida por las vacunas
- disminución de la duración de la inmunidad de las vac. acelulares
- fortalecimiento de la vigilancia
- nuevas tecnologías diagnósticas

La contribución de cada una de estas causas no es evidente, No necesariamente resulta igual en comunidades diferentes: Comportamientos epidemiológicos diversos.

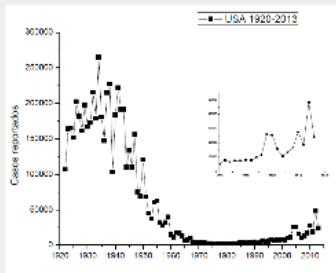
Usamos un modelo matemático para evaluar el impacto de fallas en vacunas y cambios en contagiosidad sobre la transmisión de pertussis.



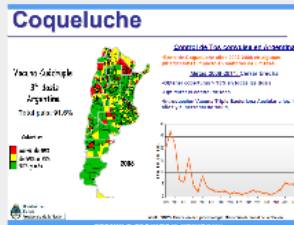
Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. P. Pisco, P. Bergero, G. Gabrićius, D. Hozbor. *Epidemics*, 2014; 7:13–21



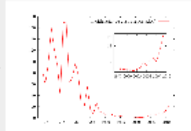
Resurgencia de la tos convulsa



Casos reportados de pertussis en USA



76 fallecimientos en niños menores de 6 meses en 2011



Enfermedad respiratoria endémica inmunoprevenible

Contagio persona-persona por aerosol

Causada por la bacteria *Bordetella pertussis*

Brotos epidémicos cada 3-5 años

Grupo vulnerable: menores a 1 año

16 millones de casos con 200.000 muertes (OMS)

Vacunas celulares y acelulares

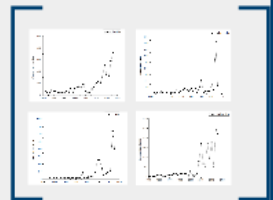
Resurgencia en muchos países, aún con altas coberturas de vacunación

Posibles causas:

- la disminución en la efectividad de la vacuna en el tiempo, especialmente cuando se reemplazan para las dosis primarias y refuerzos las vacunas de célula completa por vacunas acelulares
- la adaptación del patógeno a la inmunidad conferida por las vacunas
- disminución de la duración de la inmunidad de las vac. acelulares
- fortalecimiento de la vigilancia
- nuevas tecnologías diagnósticas

La contribución de cada una de estas causas no es evidente, No necesariamente resulta igual en comunidades diferentes: Comportamientos epidemiológicos diversos.

Usamos un modelo matemático para evaluar el impacto de fallas en vacunas y cambios en contagiosidad sobre la transmisión de pertussis.



Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. P. Pisco, P. Bergero, G. Gabrićius, D. Hozbor. *Epidemics*, 2014; 7:13–21

Cambios en la efectividad de la vacuna

Las **vacunas celulares wP** (bacteria atenuada) presentan efectos adversos con el n° de dosis



Nuevas **vacunas acelulares aP**: 5 componentes inmunógenos (proteínas) de la bacteria

Vacunas aP han ido reemplazando a wP en distintos países/regiones según diferentes esquemas y en distintos momentos.

Pero:

- La respuesta inmune generada por aP es menos eficiente que la generada por wP: la protección otorgada es menor.
- Adolescentes vacunados con wP 6 veces menos casos que vacunados con aP y 4 veces menos que combinando wP y aP



Cambios en la contagiosidad

- **Cambios en el geno-fenotipo de la población bacterial inciden en la contagiosidad.**

Hay divergencia entre las cepas usadas en las formulaciones y las cepas circulantes.

Las bacterias evolucionan, dejando de expresar uno o más de los componentes de las aP (**presión de selección**, expansión de cepas que tienen una ventaja selectiva en las poblaciones humanas vacunadas)

Incremento de aislamientos deficientes en pertactina en regiones con vacunación aP .

La pertactina es una adhesina, en ratones la colonización de cepas PRN- es menor: **contactos menos infectivos.**

Fallas en vacunas acelulares.

En babuinos estas vacunas protegen de la enfermedad, pero fallan en prevenir la colonización y la transmisión, **aumentando la contagiosidad**

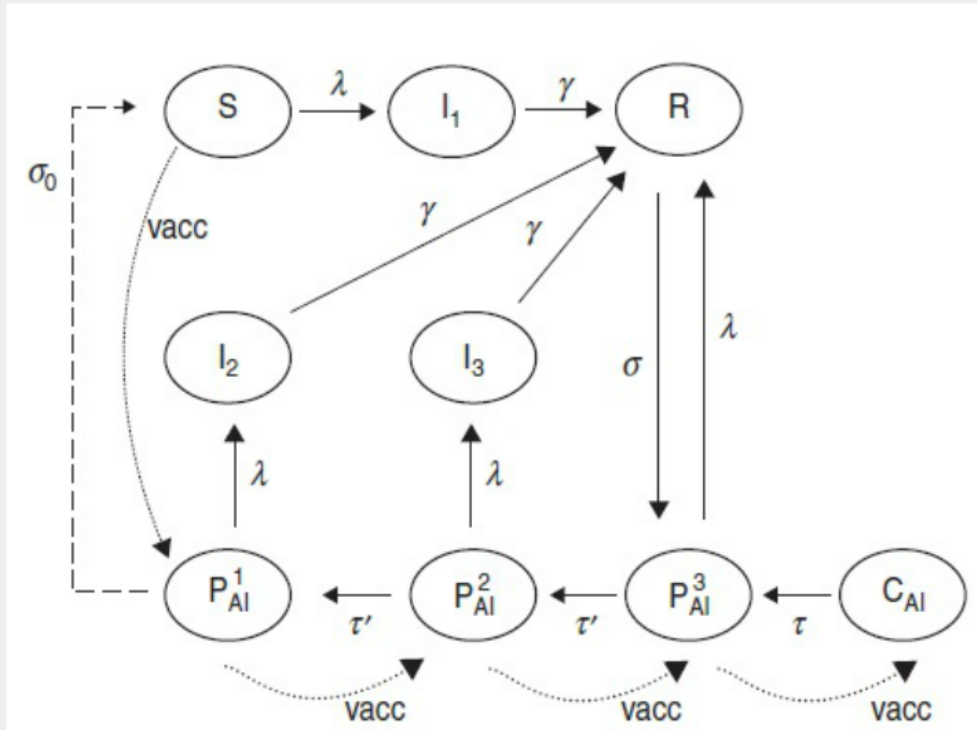
Cambios sociales

Medidas higiénicas

También generan **cambios temporales** en la tasa de contacto (pandemia de gripe)

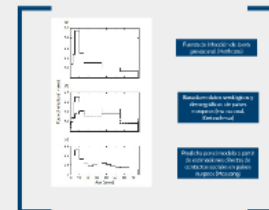
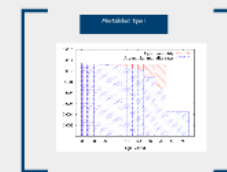


El modelo



Determinista
 Compartmental (9 clases
 epidemiológicas)
 Estructurado por edades (30 grupos
 etarios)
 18 escenarios epidemiológicos
 chequeados

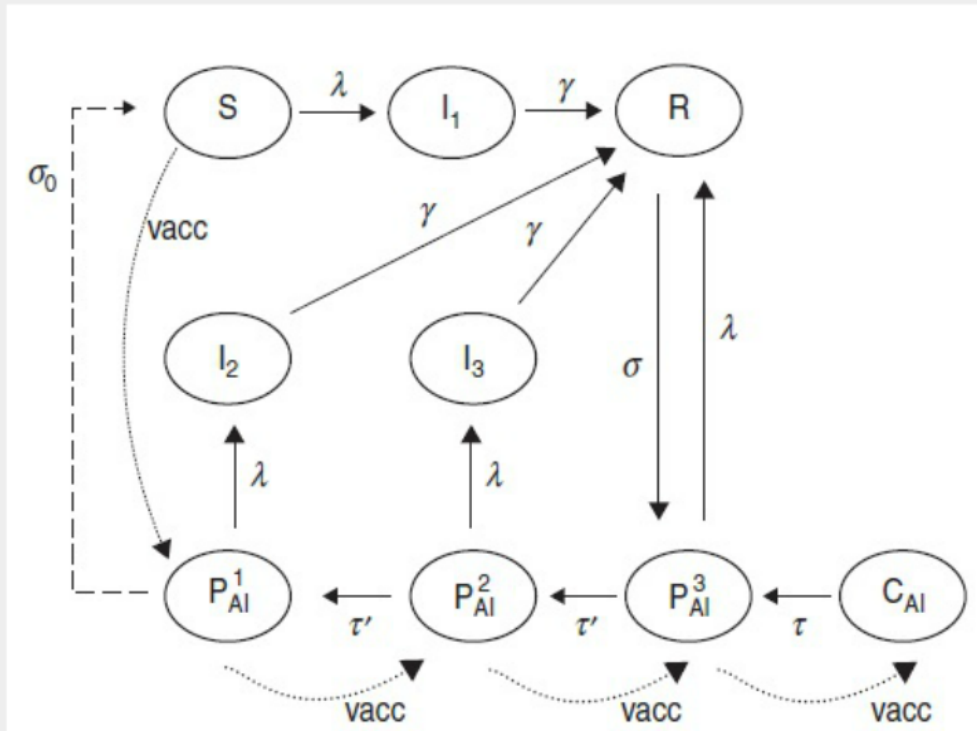
El estado epidemiológico de la
 población viene dado por la
 fracción de individuos en cada
 compartimento, en cada uno de
 los grupos etarios.
 La vacunación se aplica a la edad
 exacta que indica el calendario.



Ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden acopladas
(270)

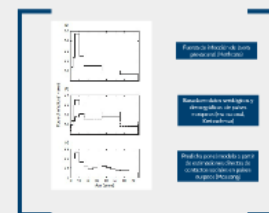
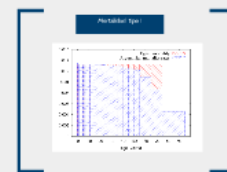
$$\begin{aligned} \frac{dS_t}{dt} &= -\lambda_t S_t + \sigma_0 P_{AH}^1 - \mu_t S_t + c_{t-1}(1 - \text{vacc}_t) S_{t-1} - c_t S_t + \delta_{t0} B \\ \frac{dP_{AH}^1}{dt} &= -\lambda_t P_{AH}^1 - \sigma_0 P_{AH}^1 + \tau' P_{AH}^2 - \mu_t P_{AH}^1 + c_{t-1}(1 - \text{vacc}_t) P_{AH-1}^1 - c_t P_{AH}^1 + c_{t-1} \text{vacc}_t S_{t-1} \\ \frac{dP_{AH}^2}{dt} &= -\lambda_t P_{AH}^2 - \tau' P_{AH}^2 + \tau' P_{AH}^3 - \mu_t P_{AH}^2 + c_{t-1}(1 - \text{vacc}_t) P_{AH-1}^2 - c_t P_{AH}^2 + c_{t-1} \text{vacc}_t P_{AH-1}^1 \\ \frac{dP_{AH}^3}{dt} &= -\lambda_t P_{AH}^3 - \tau' P_{AH}^3 + \tau C_{AH} - \mu_t P_{AH}^3 + \sigma R + c_{t-1}(1 - \text{vacc}_t) P_{AH-1}^3 - c_t P_{AH}^3 + c_{t-1} \text{vacc}_t P_{AH-1}^2 \\ \frac{dC_{AH}}{dt} &= -\tau C_{AH} - \mu_t C_{AH} + c_{t-1} C_{AH-1} - c_t C_{AH} + c_{t-1} \text{vacc}_t P_{AH-1}^3 \\ \frac{dI_{1t}}{dt} &= \lambda_t S_t - \gamma I_{1t} - \mu_t I_{1t} + c_{t-1} I_{1t-1} - c_t I_{1t} \\ \frac{dI_{2t}}{dt} &= \lambda_t P_{AH}^1 - \gamma I_{2t} - \mu_t I_{2t} + c_{t-1} I_{2t-1} - c_t I_{2t} \\ \frac{dI_{3t}}{dt} &= \lambda_t P_{AH}^2 - \gamma I_{3t} - \mu_t I_{3t} + c_{t-1} I_{3t-1} - c_t I_{3t} \\ \frac{dR_t}{dt} &= \lambda_t P_{AH}^3 + \gamma (I_{1t} + I_{2t} + I_{3t}) - \sigma R - \mu_t R + c_{t-1} R_{t-1} - c_t R_t \end{aligned}$$

El modelo

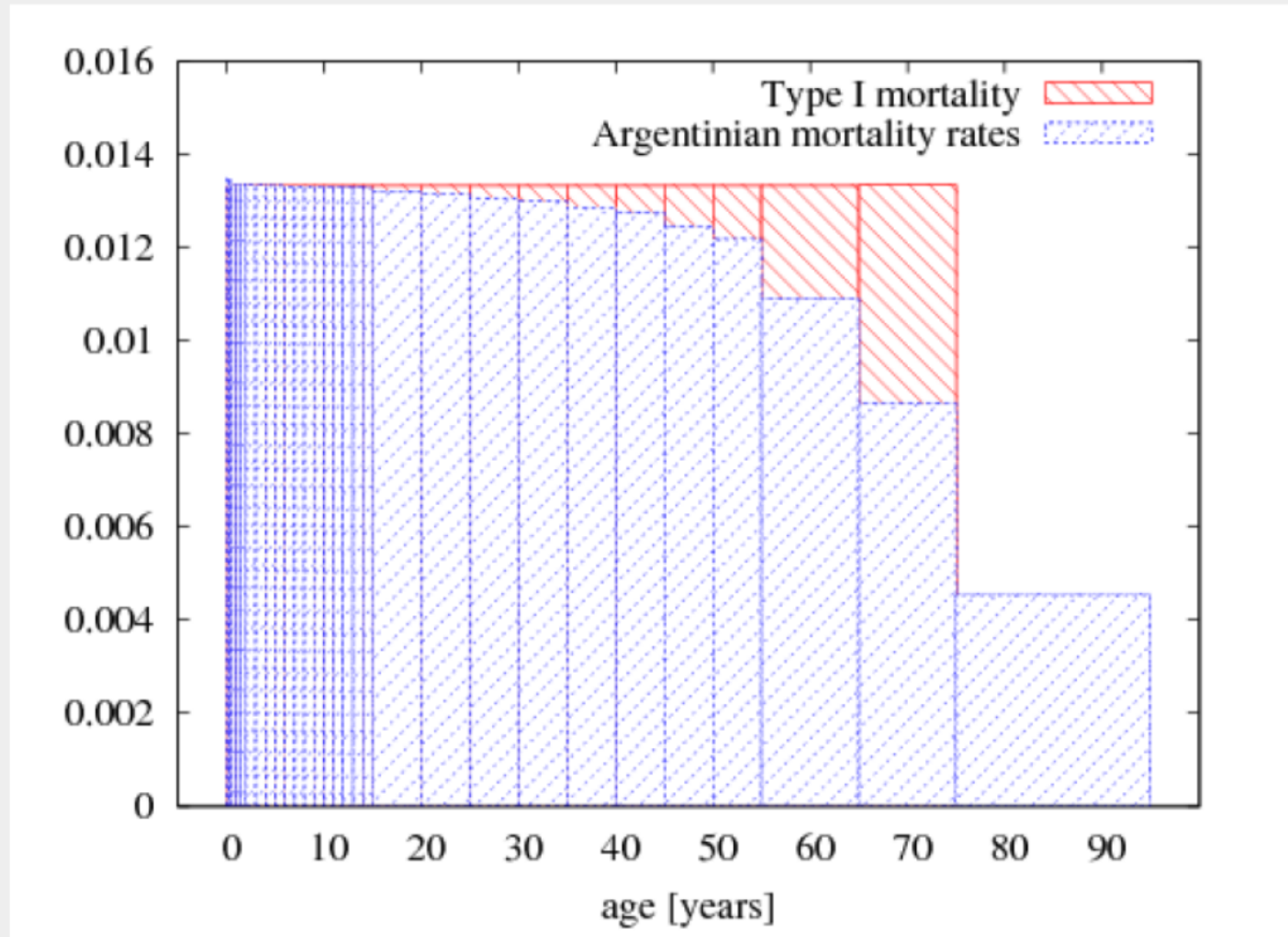


Determinista
 Compartmental (9 clases
 epidemiológicas)
 Estructurado por edades (30 grupos
 etarios)
 18 escenarios epidemiológicos
 chequeados

El estado epidemiológico de la
 población viene dado por la
 fracción de individuos en cada
 compartimento, en cada uno de
 los grupos etarios.
 La vacunación se aplica a la edad
 exacta que indica el calendario.



Mortalidad tipo I



Duración de la inmunidad

- No se conoce la duración precisa
- Protección vía infección más duradera que la adquirida por vacunas
 - Se pierden a la misma tasa
- Tres esquemas: duración corta, media y larga

Duration of pertussis immunity	t_N	t_V	$1/\sigma$	$1/\tau$	$1/\tau'$	$1/\sigma_0$
Short duration immunity (SDI)	8	4	5	1	1.5	100
Medium duration immunity (MDI)	15	6	11	2	2	100
Long duration immunity (LDI)	20	10	14	4	3	100

$$t_N = 1/\sigma + 2/\tau', \quad t_V = 1/\tau + 2/\tau'$$

Fuerza de infección

- Controla la transmisión de la enfermedad a partir del contacto con infectados
 - Es la única tasa del modelo que no es constante sino que depende de la fracción efectiva de individuos infectivos de edad j
 - Interviene la matriz de contactos

$$\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} I_j^* \quad ; \quad I_j^* = I_{1j} + \rho_1 I_{2j} + \rho_2 I_{3j}$$

- Los infectados en las clases I2 e I3 son menos infectivos

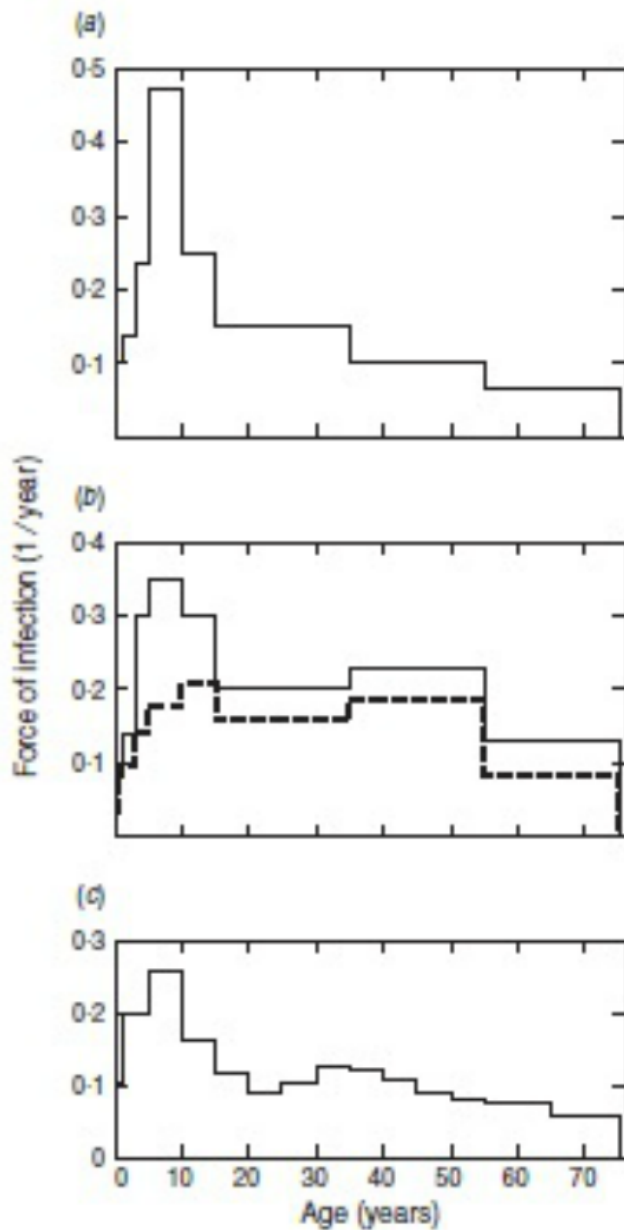
Matriz de contactos

- WAIFW (Who Acquires Infection From Who)
- Cuantifica los contactos entre grupos etarios
- El modelo determina los β_i a partir de una Fuerza de infección inicial

Supplementary Table S1 Structure of Who Acquires Infection From Whom (WAIFW) matrix.

Age	0-4m	4m-1y	1-3y	3-5y	5-10y	10-15y	15-35y	35-55y	55-75y
0-4m	b_1	b_1	b_1	b_1	b_1	b_1	b_2	b_2	b_2
4m-1y		b_2	b_2	b_2	b_2	b_2	b_3	b_3	b_3
1-3y			b_3	b_3	b_3	b_3	b_3	b_3	b_3
3-5y				b_4	b_4	b_3	b_3	b_3	b_3
5-10y					b_5	b_6	b_3	b_3	b_3
10-15y						b_6	b_7	b_8	b_9
15-35y							b_7	b_8	b_9
35-55y								b_8	b_9
55-75y									b_9

β_{ij} parameters are determined by assigning the corresponding b_k value. Note that β_{ij} is the same for any age group i (j) contained in the corresponding wider age group of the row (column) matrix. The missing elements of the matrix are omitted for simplicity as the matrix is symmetric.



Fuerza de infección de la era prevacunal (Hethcote)

Basada en datos serológicos y demográficos de países europeos (era vacunal, Kretzschmar)

Predicha por el modelo a partir de estimaciones directas de contactos sociales en países europeos (Mossong)

Vacunación

- Cada dosis se aplica a la fecha exacta según el Calendario Nacional de Vacunación

(Perfiles reales de vacunación y efecto de los retrasos en la charla de Pablo Pesco)

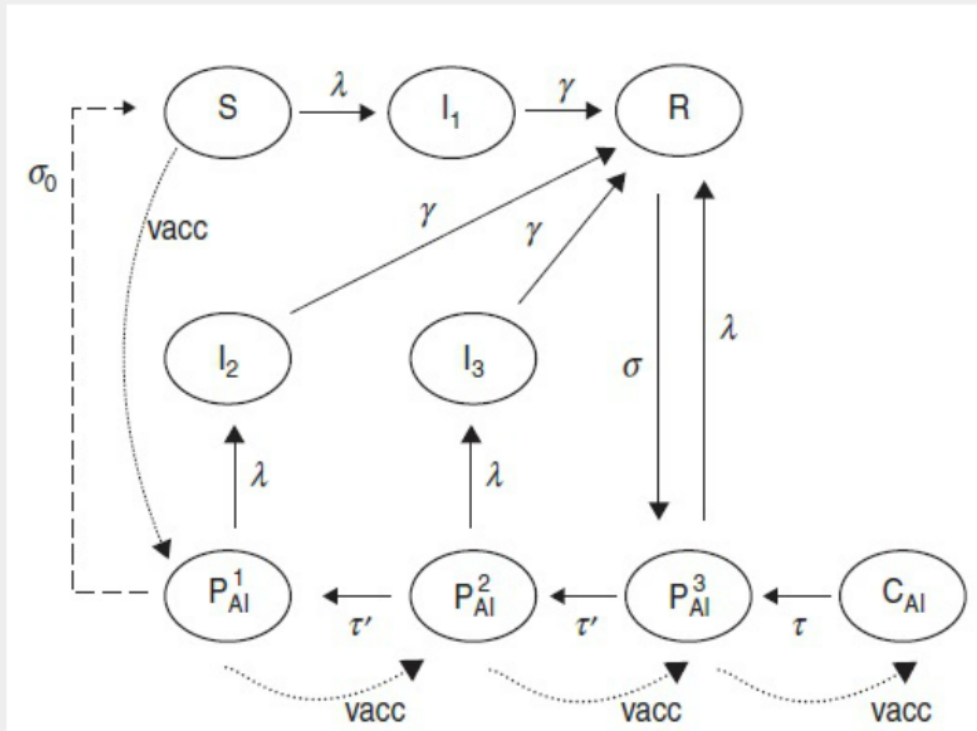
$$\text{vacc}_i = \sum_{k=1}^{n_d} f_k \delta_{ik}^*, \quad f_k = p_k \cdot \text{VE}, \quad \delta_{ik}^* = \begin{cases} 1 & \text{if } a_i = d_k \\ 0 & \text{if not,} \end{cases}$$

- Dada la heterogenidad en nuestro país consideramos 2 coberturas

Table 2. *Pertussis vaccination coverage for C₉₅ and C₈₀*

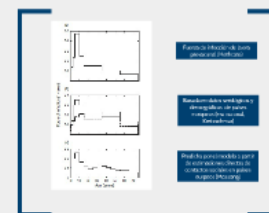
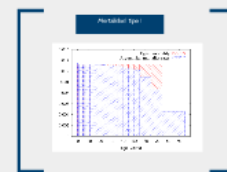
	Age of dose application				
	2 mo.	4 mo.	6 mo.	18 mo.	6 yr
C ₉₅	0.95	0.95	0.95	0.85	0.95
C ₈₀	0.80	0.80	0.80	0.70	0.80

El modelo

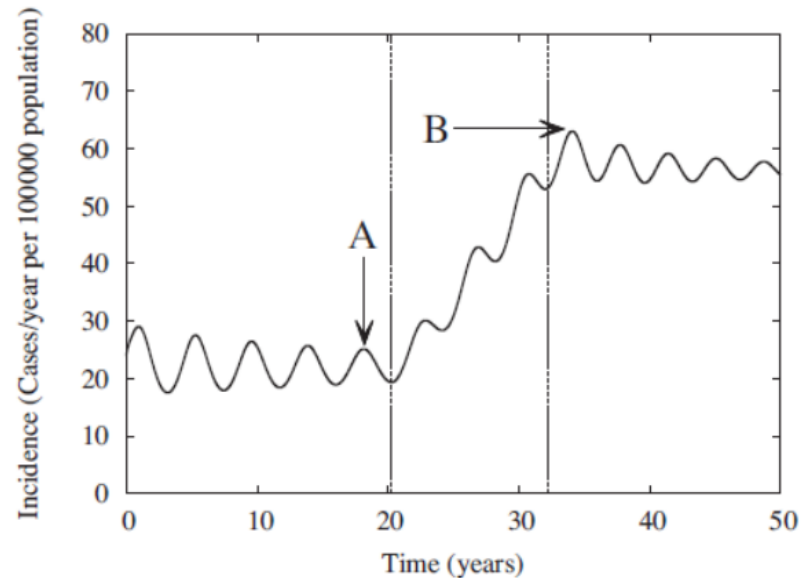


Determinista
 Compartmental (9 clases
 epidemiológicas)
 Estructurado por edades (30 grupos
 etarios)
 18 escenarios epidemiológicos
 chequeados

El estado epidemiológico de la
 población viene dado por la
 fracción de individuos en cada
 compartimento, en cada uno de
 los grupos etarios.
 La vacunación se aplica a la edad
 exacta que indica el calendario.

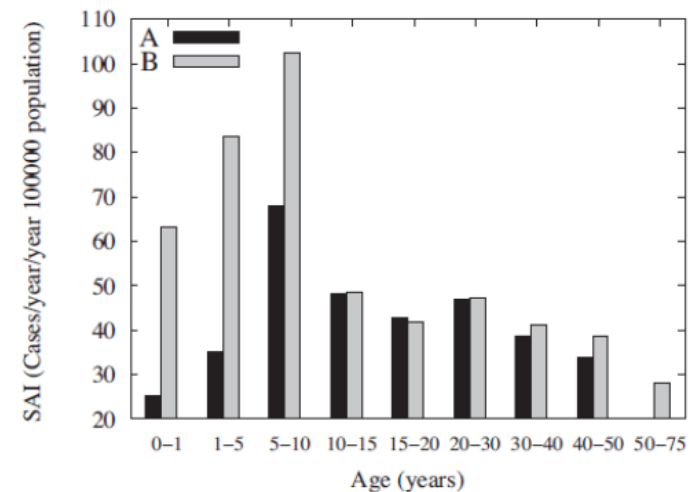


Cambios en VE

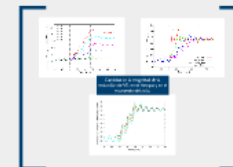


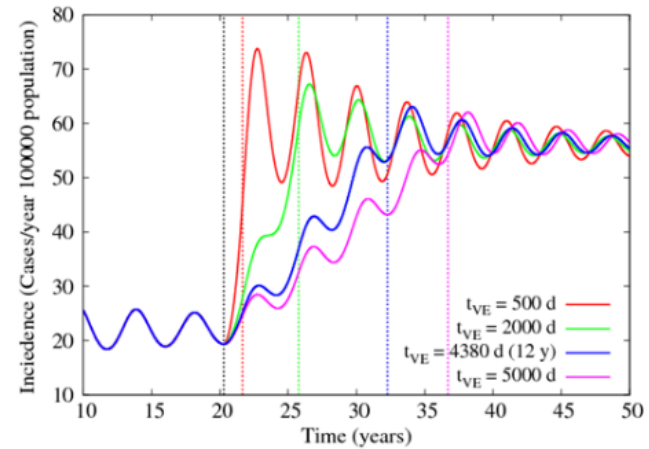
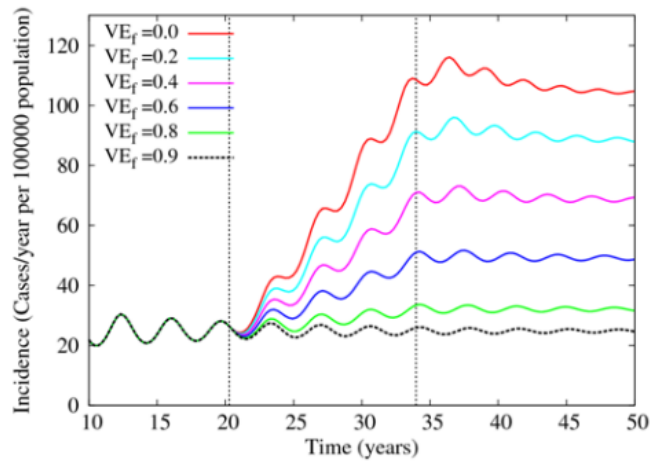
Redujimos la VE en un lapso de 12 años de modo de tener al final del mismo un 40% de protegidos
VE pasó de 0.9 a 0.48 linealmente

	SAI (0-5y)	SAI (10-15y)	$f = \text{SAI}(0-5y) / \text{SAI}(10-15y)$
Peak A (Figs. 2 and 3) Previous to the introduction of parameter changes	33.2	48.0	0.69
Peak B (Fig. 2) After change in VE was introduced	79.5	48.6	1.64
Peak C (Fig. 3a)	115.3	239.0	0.48
Peak D (Fig. 3b)	80.9	104.9	0.77
Peak E (Fig. 3c) After global changes in β_0 were introduced	204.2	336.6	0.61

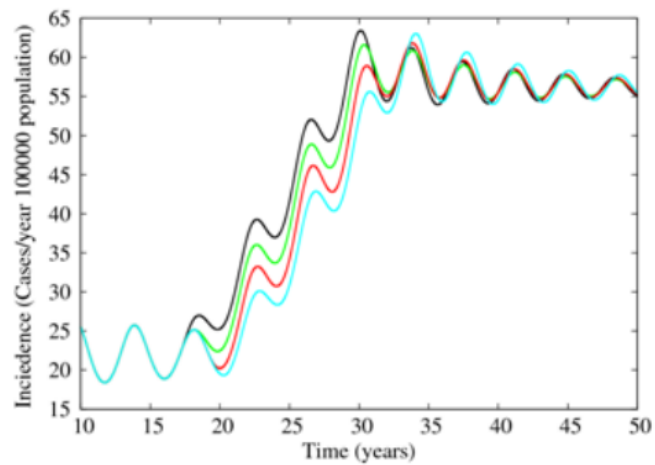


La incidencia aumenta y queda en un nuevo estado estacionario.
La relación entre niños y adolescentes se invierte (más casos en niños).

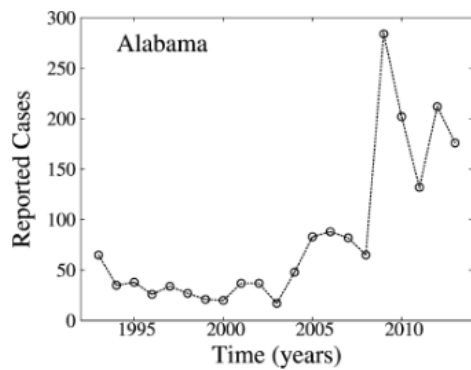
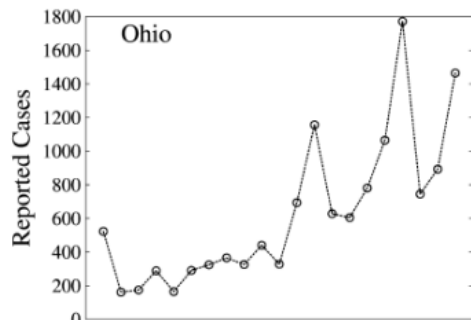
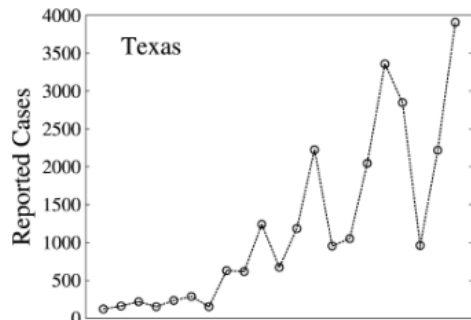




Cambios en la magnitud de la reducción de VE, en el tiempo y en el momento del ciclo.



Perfil "Tipo Texas"



Pertussis Cases and Incidence Rates^a in Texas by Age Group, 2006-2012

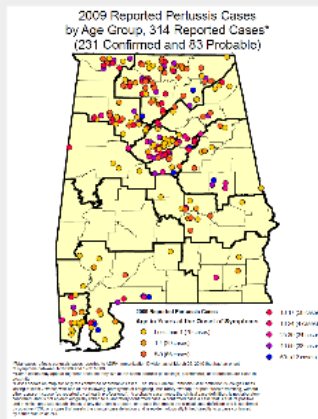
Age Group (Yrs)	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	Cases	IR	Cases	IR	Cases	IR	Cases	IR	Cases	IR	Cases	IR	Cases	IR
<1	248	63.8	285	72.3	458	115.3	658	162.3	521	128.5	272	66.5	459	120.9
1-4	110	7.4	128	8.5	234	15.3	531	33.6	745	47.1	196	12.3	346	21.4
5-9	105	6.3	192	11.3	521	29.8	746	40.1	589	31.6	164	8.7	447	23.2
10-14	82	4.7	82	4.8	376	22	538	32.2	316	18.9	89	5.2	387	22.1
15-19	84	4.6	43	2.3	78	4.2	154	8.5	102	5.6	37	2.1	94	5.2
20-29	78	2.2	61	1.7	81	2.2	147	3.8	112	2.9	35	0.9	78	2.0
30-39	95	2.7	108	3.1	111	3.1	248	6.5	194	5.1	60	1.5	121	3.0
40-49	85	2.5	75	2.2	92	2.7	188	5.2	121	3.4	40	1.1	104	2.8
50-59	38	1.4	38	1.4	51	1.8	95	3.1	70	2.3	39	1.2	61	1.9
60+	28	0.9	38	1.1	40	1.2	52	1.4	77	2.1	29	0.8	80	2.0
Unknown	1	-	1	-	4	-	1	-	1	-	0	-	1	-

^aIncidence rates (IR) calculated per 100,000 population. Estimated population used for 2006-2008 and projected used for 2009-2012.



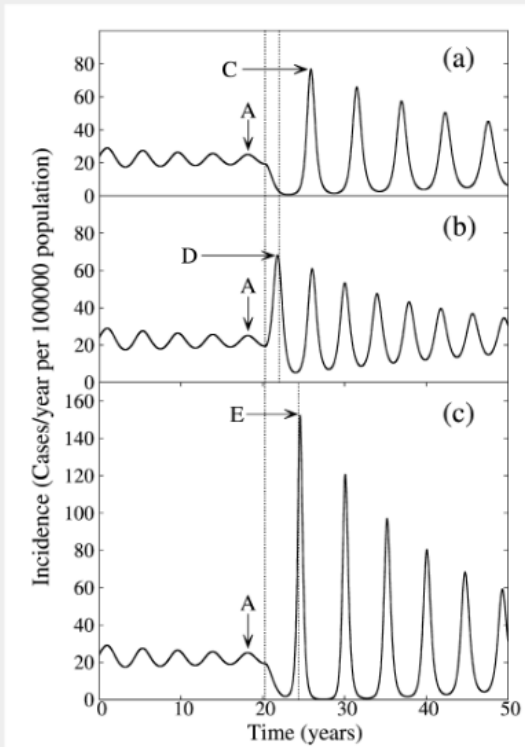
REPORTED CASES OF SELECTED NOTIFIABLE DISEASES BY AGE IN YEARS, OHIO, 2010

VACCINE-PREVENTABLE	40-49		50-59		60+		Unknown		TOTAL	
	N	Rate	N	Rate	N	Rate	N	Rate	N	Rate
Influenza-Associated Hospitalization ^a	25	1.5	46	2.7	73	3.2	0	n/a	259	2.2
Measles	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	n/a	2	0.0
Imported	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	n/a	1	0.0
Indigenous	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	n/a	1	0.0
Mumps	5	0.3	1	0.1	2	0.1	0	n/a	27	0.2
Pertussis	80	4.9	56	3.3	43	1.9	3	n/a	1,858	16.1
Tetanus	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	n/a	1	0.0
Varicella	8	0.5	1	0.1	1	0.0	0	n/a	1,337	11.8
SUB-TOTAL	119	7.4	106	6.3	119	5.2	3	n/a	3,484	30.2

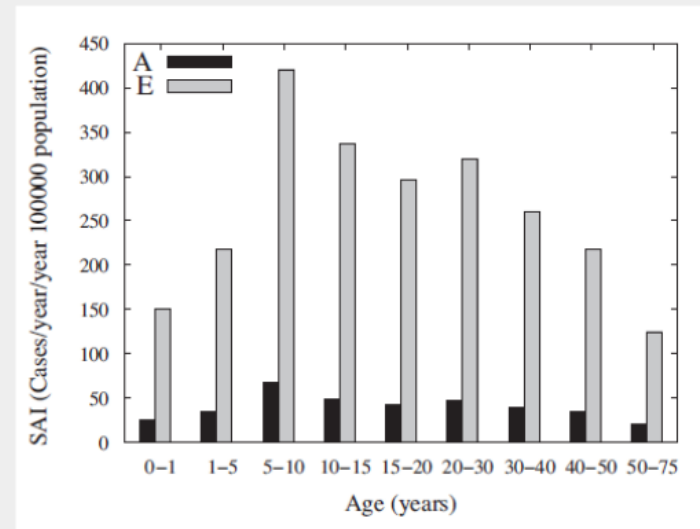
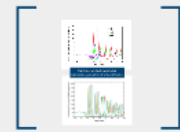


State	Peak	Source of data	f _e
Texas	2009	Texas (2013b)	2.21
Ohio	2010	Ohio (2010)	1.18
Alabama	2009	Alabama (2009)	2.93
Wisconsin	2012	Wisconsin (2013)	0.5
Washington	2012	Washington (2013)	0.86
Montana	2012	Montana (2012)	0.79

Cambios en B_{ij}

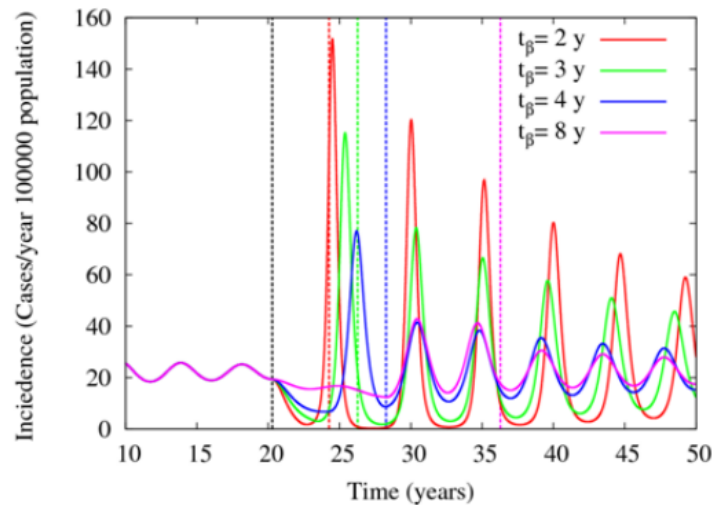


Se modificó en un 20% el valor de B_{ij} en 2 años (a) disminución, (b) aumento (c) aumento y dism.

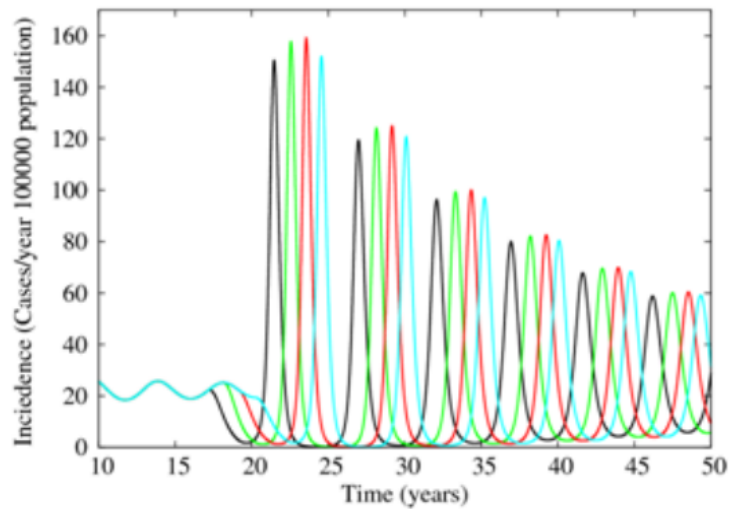


	SAI(10-5y)	SAI(18-15y)	$f = \text{SAI}(0-5y) / \text{SAI}(10-15y)$
Peak A (Figs. 2 and 3)	33.2	48.0	0.69
Previous to the introduction of parameter changes			
Peak B (Fig. 2)	29.5	48.8	1.84
After change in V_E was introduced			
Peak C (Fig. 3a)	115.3	239.0	0.48
Peak D (Fig. 3b)	80.9	104.9	0.77
Peak E (Fig. 3c)	204.2	336.6	0.61
After global changes in β_{ij} were introduced			

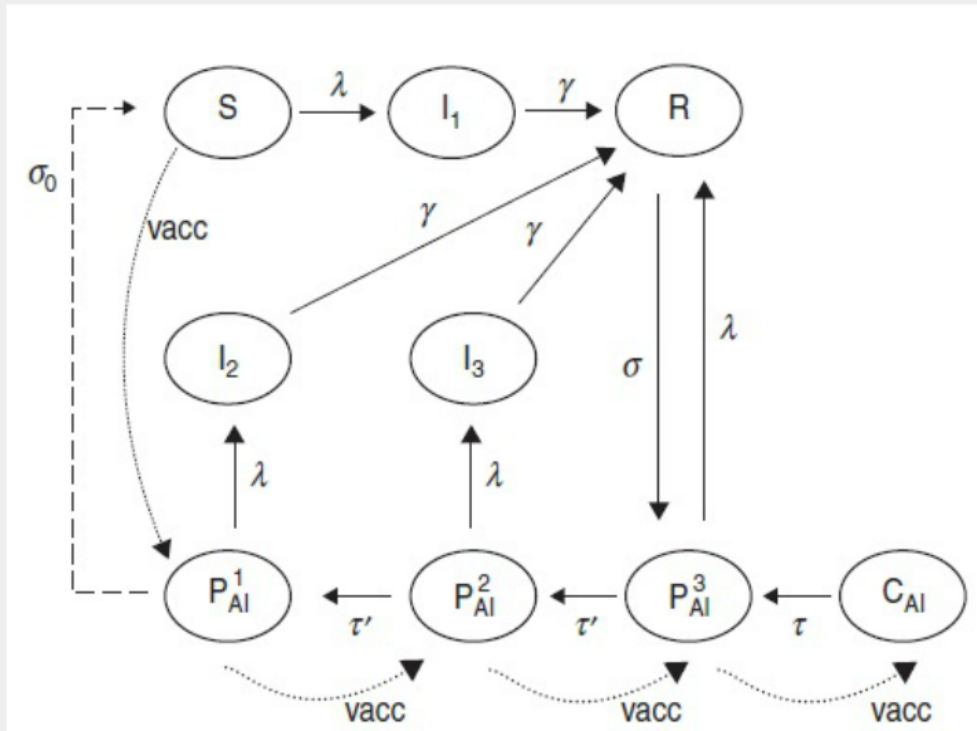
Hay un efecto dinámico: picos y valles pronunciados. En a) y c) no hay resurgencia.
La relación entre niños y adolescentes se mantiene (más casos en adolescentes).



Cambios en la duración del transiente y en el momento del ciclo.

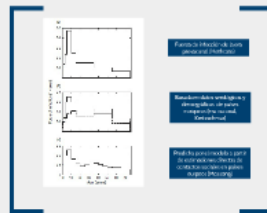
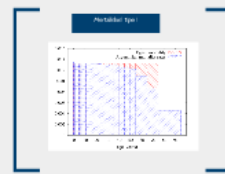


El modelo



Determinista
 Compartmental (9 clases
 epidemiológicas)
 Estructurado por edades (30 grupos
 etarios)
 18 escenarios epidemiológicos
 chequeados

El estado epidemiológico de la
 población viene dado por la
 fracción de individuos en cada
 compartimento, en cada uno de
 los grupos etarios.
 La vacunación se aplica a la edad
 exacta que indica el calendario.



Modelo SIR

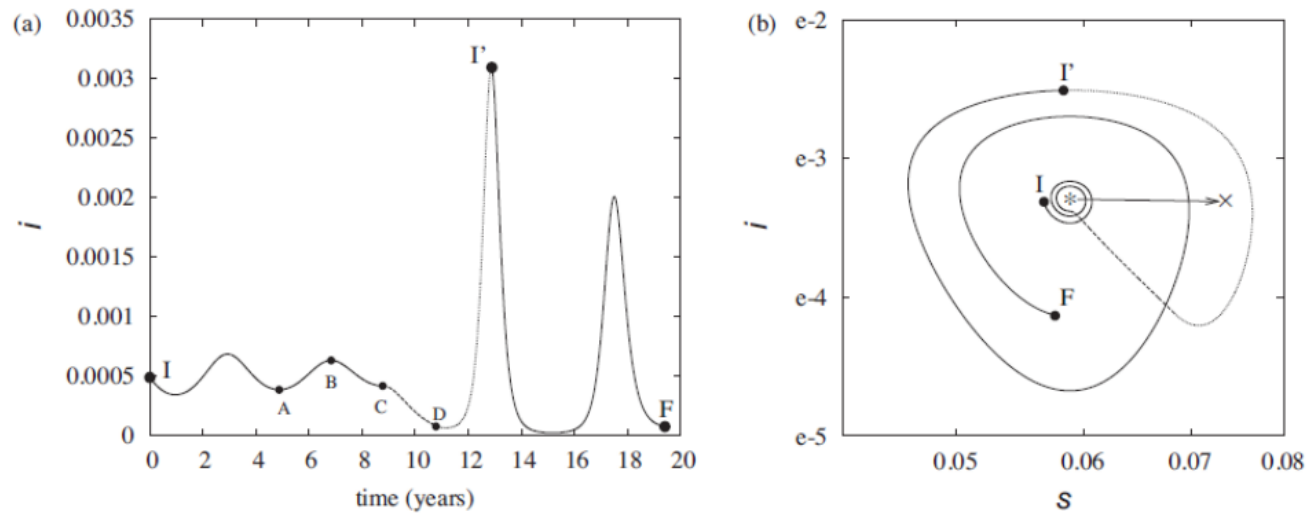
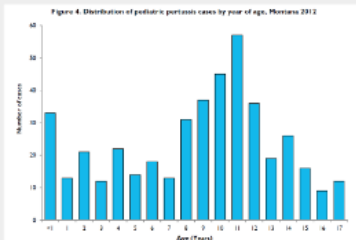
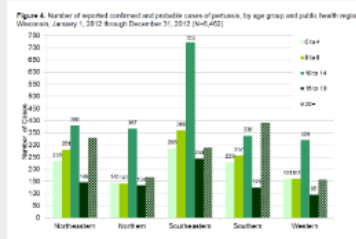
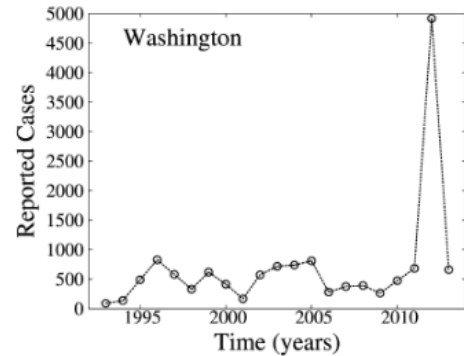
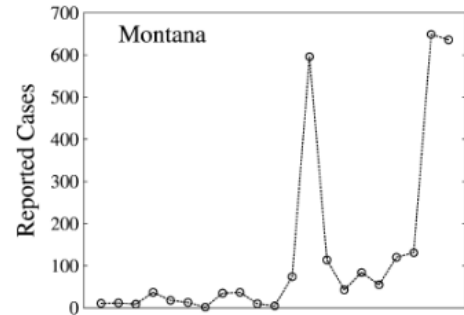
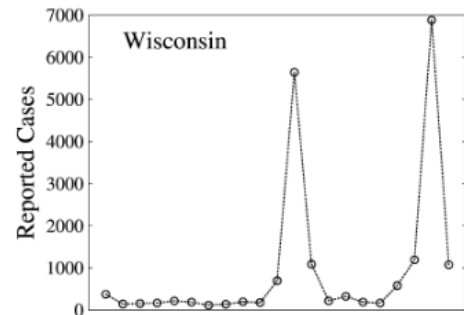


Fig. 8. Dynamic behavior of SIR model when the contact rate parameter β is changed. Panel (a): fraction of infected individuals as a function of time, $i(t)$. At point C, β was linearly reduced to 80% of its initial value over 2 years (dashed line) and then increased to the original value over the 2 following years (dotted line). From point I to C and I' to F the system evolves with constant value of β (continuous line). The incidence (not shown) presents identical behavior to $i(t)$. Panel (b): fraction of infected vs. susceptible individuals for the system evolution described in Panel (a). The arrow indicates the shift of the stationary state of the system from $(s^*, i^*) = (0.0588, 0.00051)$ to $(s^x, i^x) = (0.0736, 0.00049)$ when β is reduced from 0.81 1/d to 0.65 1/d .

El efecto dinámico se observa
en un SIR simple

Perfil "Tipo Wisconsin"



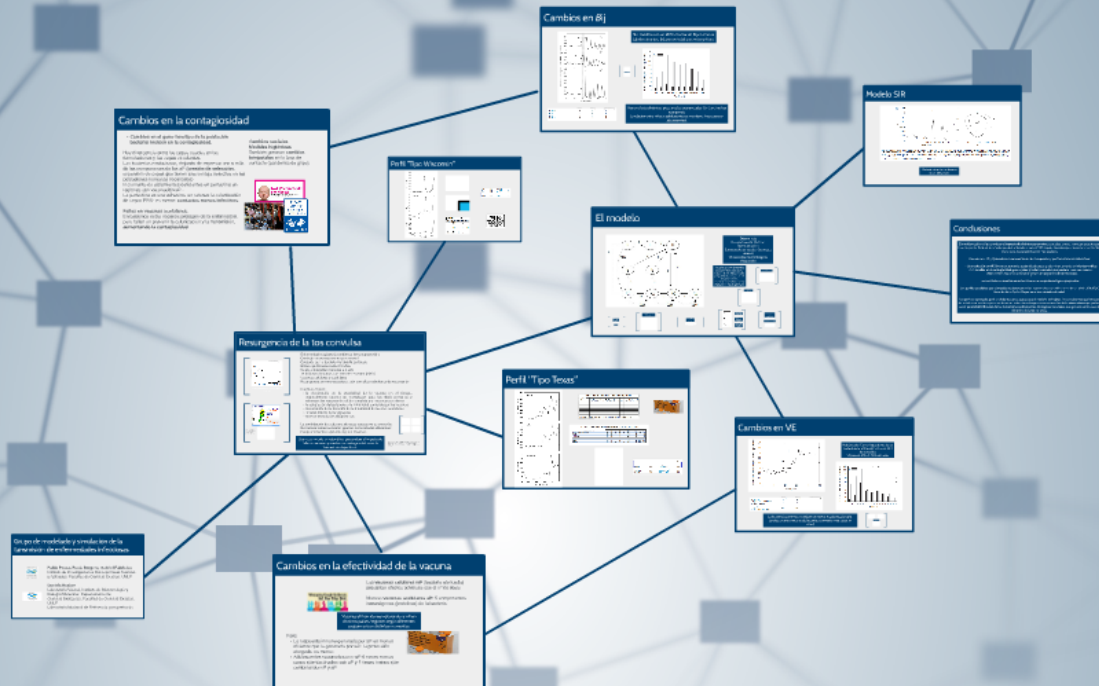
State	Peak	Source of data	f_0
Texas	2009	Texas (2013b)	2.21
Ohio	2010	Ohio (2010)	1.18
Alabama	2009	Alabama (2009)	2.93
Wisconsin	2012	Wisconsin (2013)	0.5
Washington	2012	Washington (2013)	0.86
Montana	2012	Montana (2012)	0.79

Table 2. WA State pertussis cases by age group, 2012

Age Group (years)	2010 OFM Population	Number of Cases	Rate per 100,000 persons	% cases by age group
<1	88,544	379	428.0	7.7
1-4	355,275	653	183.8	13.3
5-9	432,658	951	219.8	19.3
10-13	346,396	1041	300.5	21.2
14-18	454,703	817	179.7	16.6
19-24	577,706	184	31.9	3.7
25-44	1,830,703	499	27.3	10.1
45-64	1,823,910	309	16.9	6.3
65+	823,367	87	10.6	1.8
All ages	6,733,250	4,921	73.1	

*Note. Data on age was not available for one case.





**Resurgencia de la tos convulsa:
Estudio de cambios en la efectividad de la vacuna y
en las tasas de transmisión de la enfermedad
mediante un modelo matemático**

Conclusiones

El modelo resultó útil para **evaluar el impacto de distintos parámetros** asociados a mecanismos propuestos para la resurgencia. Parte de los efectos pueden entenderse con un SIR simple, sin embargo es necesaria la estructura etaria para una caracterización más acabada.

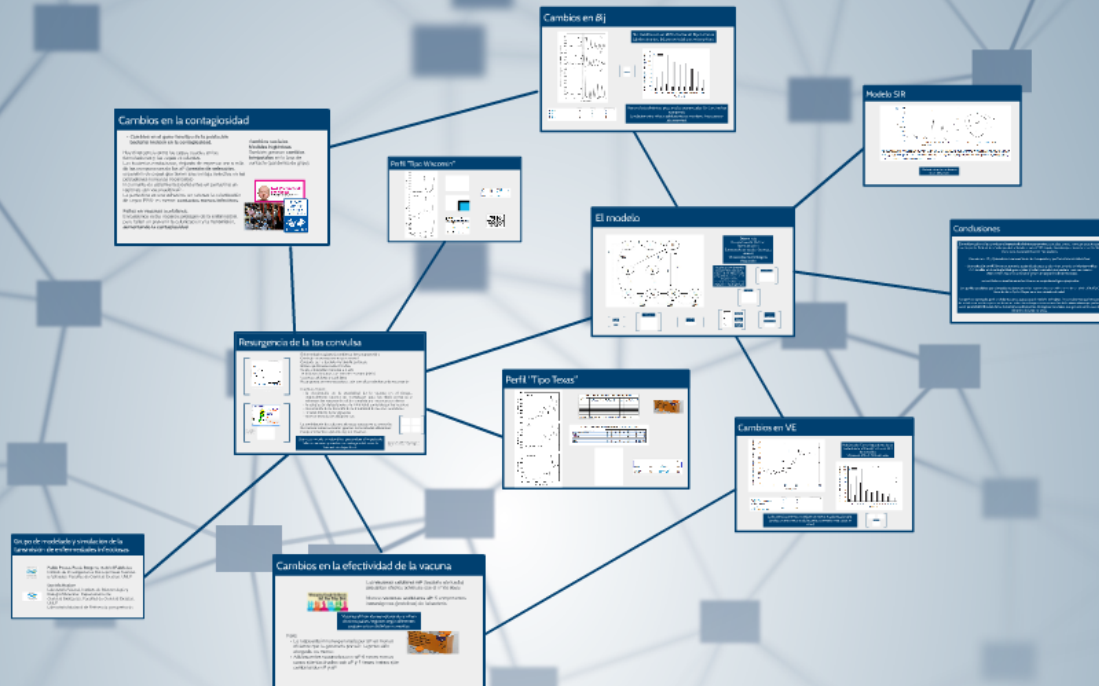
Cambios en VE y B_{ij} conducen a comportamientos temporales y perfiles etarios característicos:

- Una **reducción en VE lleva a un aumento sostenido de casos** predominantemente en **infantes y niños**
- Un **cambio en la contagiosidad genera picos y valles marcados**, con predominancia de casos en **adolescentes. No necesariamente genera resurgencia: efecto dinámico.**

Los resultados se mantienen en los 18 escenarios epidemiológicos propuestos

Los **perfiles predichos por el modelo se observan** en los reportes de casos del sistema de salud de USA (CDC, Base de datos Tycho, Departamentos estatales de salud)

Los perfiles reportados podrían deberse a otras causas que el modelo no incluye, incluso sabemos que los casos detectados no son fiel reporte de los casos reales, sin embargo creemos que el modelo **ofrece claves** que podrían servir para la **identificación de los mecanismos subyacentes -biológicos y sociales-** que generan cambios en la dinámica de la tos convulsa.



**Resurgencia de la tos convulsa:
Estudio de cambios en la efectividad de la vacuna y
en las tasas de transmisión de la enfermedad
mediante un modelo matemático**