

ANALISIS DE LA EPIDEMIA DE COVID-19 EN CHILE (día 6o)

Mauricio Lima

CAPES-FCB-UC

La idea de este análisis preliminar es utilizar un modelo SIRD (Susceptible-Infectado-Recuperado-Muerto) básico en tiempo discreto con el fin de establecer algunos elementos básicos del desarrollo de la epidemia de Covid19 en Chile. El punto de partida es un modelo discreto utilizado para analizar la dinámica epidémica de COVID19 en Corea del Sur, China e Italia (Turchin 2020, <https://github.com/pturchin/CSH-Covid-19-Project>), y que si bien dada su simpleza tiene limitaciones puede servir como punto de partida para determinar algunos procesos importantes que están ocurriendo en tiempo real, estimar la magnitud de la transmisión, y como las políticas de mitigación (distanciamiento social y cuarentena) podrían haber modificado la transmisión y tratar de deducir los cambios en la tasa de detección de la enfermedad a medida que avanza el número de infectados. En particular, es necesario destacar que los modelos SIR/SIRD tiene casi cien años de tradición (Kermack & McKendrick 1927) y por lo tanto son una herramienta fundamental para deducir e implementar políticas de manejo de brotes epidémicos. Sobre todo, en el caso de COVID-19 ante la ausencia de inmunización, se hace necesario implementar medidas de mitigación de la epidemia, que implica poder disminuir el “peak” de infectados (“aplanar la curva”), y en consecuencia la cantidad máxima de individuos infectados en un determinado momento. En términos simples esto se logra a través de medidas que reduzcan la tasa de transmisión, como el distanciamiento social y las cuarentenas, y que durante un tiempo limitado limiten la tasa de contactos entre infectados y susceptibles (Ferguson et al. 2020, Kissler et al. 2020).

MODELO BASICO

t = tiempo en días,

S_t = número de susceptibles

I_t = número de infectados

R_t = número de recuperados

D_t = número de muertos

$N = S + I + R + D$, población total constante

ECUACIONES

$$S_{t+1} = S_t - \frac{b \cdot S_t \cdot I_t}{N} \quad (1)$$

$$I_{t+1} = I_t + \frac{b \cdot S_t \cdot I_t}{N} - g \cdot I_t - d \cdot I_t \quad (2)$$

$$R_{t+1} = R_t + g \cdot I_t \quad (3)$$

$$D_{t+1} = D_t + d \cdot I_t \quad (4)$$

Parámetros

b = coeficiente de transmisión entre I y S

g = tasa de recuperación de I

d = tasa de mortalidad de I

LA DINÁMICA DEL COEFICIENTE DE TRANSMISION DURANTE LOS 65 DÍAS DE LA EPIDEMIA DE COVID19 EN CHILE.

Un parámetro fundamental en la dinámica de una epidemia es la tasa o coeficiente de transmisión b , esta tasa describe la dinámica del proceso infectivo cómo y con que eficiencia se transmite un patógeno (virus, bacteria) desde un individuo infectado a un individuo susceptible. La tasa de transmisión esta determinada básicamente por dos procesos, la probabilidad de infectarse luego de un contacto entre un individuo susceptible e infectado, y el número de contactos entre individuos por unidad de tiempo. Por lo tanto, ambos procesos están influenciados por muchos factores y pueden ser modificados en el tiempo a medida que avanza una epidemia, ya sea por factores climáticos, comportamiento social, densidad de la población hospedero, y otros factores. En particular, la implementación de medidas de mitigación (distanciamiento social, cuarentenas, cierre de comunas), debería producir cambios en importantes en el numero de contactos por día, mientras que las medidas de higiene y protección (uso de mascarillas, lavado de manos, etc) debería afectar a la probabilidad de infectarse. Es de esperar que este tipo de cambios en las conductas individuales produzcan cambios en la tasa de transmisión a medida que se desarrolla la epidemia. Una manera simple de modelar este efecto es utilizando una ecuación logística (Turchin 2020), donde la transmisión se reduce en el tiempo hasta alcanzar un valor mínimo de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$b_t = b_{min} + (b_0 - b_{min}) \cdot \left\{ 1 - \frac{1}{[1 + \exp(-\theta \cdot (t - t_b))]} \right\} \quad (5)$$

Donde b_0 es la transmisión inicial de la epidemia y b_{min} la transmisión mínima asintótica, t_b es el momento en días de la intervención y θ regula la pendiente de cambio de la curva logística. Una alternativa es incorporar cambios en el tiempo en la tasa de transmisión asociados con modificaciones en las medidas de mitigación. Por ejemplo, incluyendo otra función logística a la ecuación 5 con un nuevo valor de b_2 que puede ser mayor o menor a b_{min} dependiendo de los cambios en las conductas individuales o por ejemplo en la estacionalidad por la llegada del invierno.

$$b_t = b_{min} + (b_0 - b_{min}) \cdot \left\{ 1 - \frac{1}{[1 + \exp(-\theta \cdot (t - t_b))]} \right\} + b_2 + (b_{min} - b_2) \cdot \left\{ 1 - \frac{1}{[1 + \exp(-\theta_2 \cdot (t - t_2))]} \right\} \quad (6),$$

Donde b_2 es la nueva tasa de transmisión, θ_2 regula la pendiente de cambio en la curva logística y t_2 es el momento que ocurre dicho cambio.

Además, como se sabe que muchos de los infectados son asintomáticos o tienen síntomas leves, los datos oficiales de infectados podrían subestimar I , por lo tanto, el número de infectados observados $I_t^* = qI_t$, donde q es la probabilidad que un individuo infectado sea detectado como tal, de la misma manera los recuperados siguen la misma lógica, $R_t^* = qR_t$.

Similar a la tasa de transmisión, se puede modelar cambios en la tasa de detección en el tiempo, en el caso de Chile, se puede ver si la misma se incrementó o declinó durante el transcurso de la epidemia utilizando la siguiente ecuación para valores iniciales q_1 y finales de q_2 .

$$q_t = q_2 + (q_2 - q_1) \cdot \left\{ 1 - \frac{1}{[1 + \exp(-\theta \cdot (t - t_b))]} \right\} \quad (7).$$

Otra alternativa a considerar es que los cambios en las tasas de detección sean discontinuos debido a problemas de saturación entre la capacidad de testeo y el crecimiento en el número de infectados.

AJUSTE DEL MODELO A LOS DATOS DIARIOS DE CASOS EN CHILE

Siguiendo el mismo abordaje de Turchin (2020; <https://github.com/pturchin/CSH-Covid-19-Project>), se utilizaron las tres series de tiempo básicas que publica el MINSAL, el conteo diario del número de casos confirmados C con síntomas, número de recuperados R y número de muertos D . Con esas tres series de tiempo se pueden estimar las siguientes otras tres series de tiempo;

$I_t = C_t - (R_t + D_t)$ Número de infectados activos con síntomas,

$\Delta C_t = C_{t+1} - C_t$ Número de nuevos casos

$\Delta D_t = D_{t+1} - D_t$ Número diario de muertes.

Estas seis series de tiempo se utilizan para tratar de entender procesos básicos en la epidemia de COVID19 en Chile, a través de minimizar una medida de ajuste de las seis

series de tiempo en relación a las predicciones del modelo SIRD, a través de maximizar el coeficiente de predicción para las seis series de tiempo.

$$\text{Pred } R^2 = 1 - \sum (Y - X)^2 / \sum (X - \text{media}(X))^2$$

Donde Y son las predicciones del modelo para I, R, D, C, etc, y X son los datos y la media de X su promedio. El objetivo es explorar los valores de los parametros y compararlos con el ajuste de las seis series de tiempo.

RESULTADOS

Se utilizaron los datos del MINSAL de los casos notificados desde el día 2 de marzo de 2020 ($t=1$) al 5 de mayo de 2020 ($t=65$).

Lo primero que se realizó fue estimar la dinámica temporal de la tasa de transmisión b_t desde el inicio de la epidemia. La dinámica de la transmisión en este estudio se infiere de manera indirecta a partir de la dinámica de los infectados activos. Usando la ecuación (2) de infectados activos y durante la fase de expansión de la epidemia cuando $S \sim N$ ($S/N \approx 1$); y dividiendo los dos terminos por I_t , nos que da la siguiente ecuación:

$$\frac{I_{t+1} - I_t}{I_t} = b - (g + d) \quad (8),$$

La tasa de crecimiento exponencial per capita de infectados activos se puede estimar desde la serie de tiempo I como;

$$\left(\frac{I_{t+1} - I_t}{I_t} \right) \quad (9).$$

Tal como se describe (Turchin 2020), la tasa de crecimiento exponencial durante el principio de la epidemia, cuando $S \sim N$, es $r_t = b_t - (g + d)$, donde b_t es la tasa de transmisión diaria, g la tasa de recuperación y d la mortalidad diaria de infectados. De esta ecuación se puede deducir como las medidas de distanciamiento social y autocuidado que reducen el número de contactos diarios y la probabilidad de infectarse luego de un contacto influirían sobre b_t , mientras que la rápida detección de los infectados y su tratamiento clínico debería incrementar la tasa de recuperación g y reducir por lo tanto la tasa de crecimiento exponencial diaria.

Para evaluar los cambios diarios en la transmisión, asumiendo que los parámetros g y d (recuperación y mortalidad de infectados) no cambian durante el desarrollo de la epidemia, se utilizó la tasa de crecimiento exponencial observada diaria r_t (no el número reproductivo R_0) del número de infectados activos (reportados con síntomas), como un estimador del comportamiento dinámico de la epidemia durante su fase de expansión.

Utilizando la serie de tiempo de infectados activos (reportados con síntomas) durante esta fase de expansión podemos estimar r_t diario como $((I_{t+1} - I_t)/I_t)$. Se ajustó el modelo de la ecuación 6 a los datos observados, los resultados obtenidos indican una declinación en el valor de r_t a medida que avanza la epidemia y sugiere un efecto de las medidas de contención instauradas desde el 19 de marzo y luego el 30 de marzo y luego un claro rebrote entre los días 55 y 60 de la epidemia. El modelo logístico captura bien la dinámica de cambio en la tasa de crecimiento exponencial diaria, sugiriendo una disminución temporal en la tasa de transmisión b_t (Fig. 1; Tabla 1). Se observa que la transmisión comienza con valores altos asociados a tasas de crecimiento exponencial cercanas al 39%, lo cual es cercano a lo registrado en otros países (30%-40%). El ajuste del modelo logístico sugiere que el punto de inflexión ocurrió alrededor del día 23 de comenzada la epidemia y se ajusta a las fechas de las medidas de mitigación implementadas, el estado de excepción y las cuarentenas comunales. Sin embargo, se observa claramente una tendencia que comenzaba a vislumbrarse en la semana anterior, la tasa de crecimiento exponencial diaria deja de mostrar variabilidad y se consolida una tendencia a valores promedio de crecimiento del 3% diario y una clara tendencia positiva. Esta tendencia es consistente con lo reportado en términos de cambios en el tiempo en el número reproductivo básico (R_0) por Canals et al. (2020) en sus últimos reportes de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile y plantea un escenario muy preocupante para las próximas semanas.

Figura 1. Dinámica diaria de la tasa de crecimiento exponencial del número de infectados activos (con síntomas) para el periodo 4 de marzo – 5 de mayo 2020. La línea punteada horizontal es el valor 0, cuando el número de infectados activos deja de crecer, la flecha vertical roja el cambio en la pendiente de la curva en el día 23 asociado al inicio de las cuarentenas en algunas comunas de Santiago y regiones el pasado 26 de marzo. La flecha azul señala la tendencia de la última semana donde se aprecia un claro incremento en el crecimiento diario de casos.

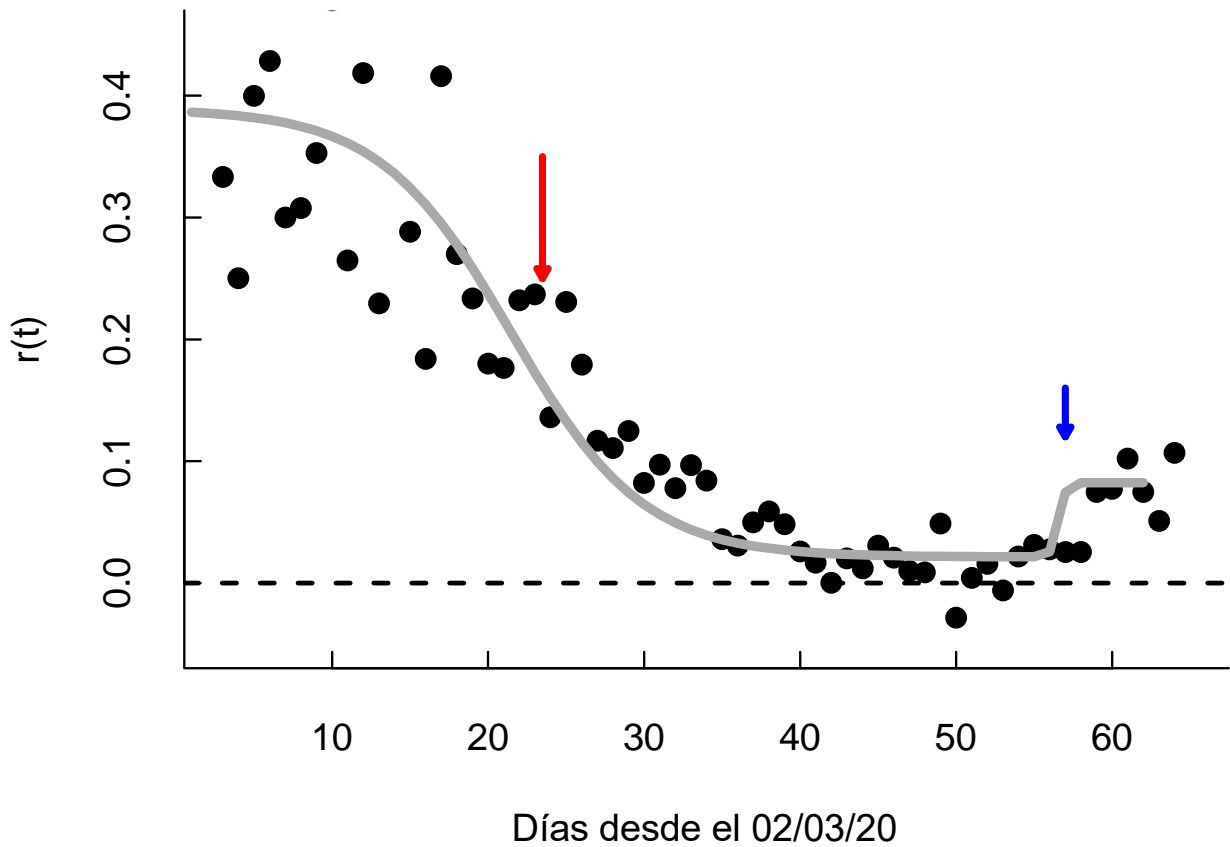


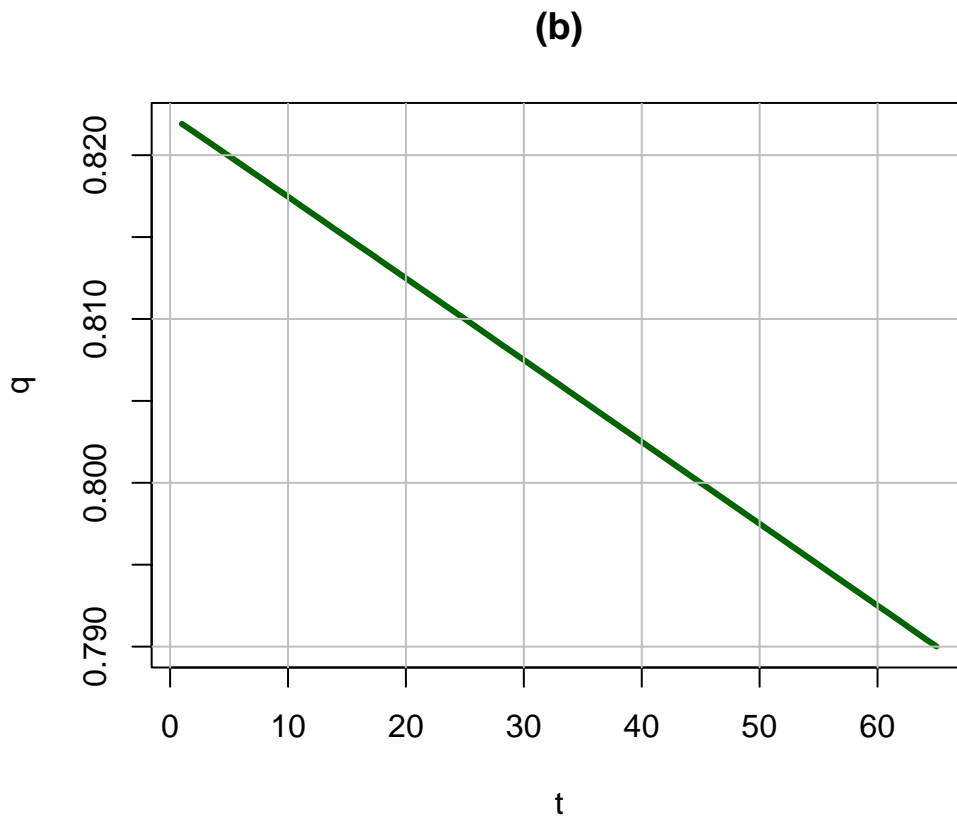
Tabla 1. Parametros estimados de las funciones logisticas de la ecuacion 6 a la dinámica observada en la tasa diaria de crecimiento exponencial (r_t) del numero de infectados activos a nivel nacional.

Parametros	estimador	Error estandar	valor de t	$\Pr(> t)$
r_0	0.38	0.05	7.67	3.00×10^{-10}
r_{min}	0.011	0.01	0.81	0.42
r_2	0.072	0.05	1.38	0.17
θ	0.24	0.11	2.15	0.04
θ_2	4.49	33.79	0.13	0.89
t_b	23.49	2.19	10.69	4.79×10^{-15}
t_2	58.58	3.55	16.51	$< 2 \times 10^{-16}$

El otro aspecto importante a considerar es como han cambiado las tasa de detección, dada la gran cantidad de infectados asintomaticos (18% al 35%) y los los problemas de detección cuando comienza la epidemia. Por ejemplo, durante el brote de covid19 en Corea del Sur las autoridades recién comenzaron a realizar los tests 10 días después de iniciada la epidemia y recién al mes del inicio se comenzó la campaña de tests masivos (Normile 2020). Por lo tanto, lo esperable es que la tasa de detección haya sido una función positiva del tiempo (Turchin 2020). Para la epidemia en Chile, la hipótesis más plausible es el proceso inverso, al principio de la epidemia la detección fue alta, ya que los casos eran pocos y las autoridades estaban alertas a la llegada de casos. Sin embargo, a medida que la epidemia se desarrolló, la tasa de detección habría ido disminuyendo por saturación del número de tests. A modo de ejemplo, Canals et al. (2020) estiman una función de subreporte tipo logística y con un valor actual cercano al 40%, o sea un valor de detección de casos cercano al 60%. En este mismo sentido, el MINSAL reportó por primera vez el porcentaje de infectados activos sin síntomas y ronda en un 20% del total de casos nuevos reportados (<https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/>).

TASA DE DETECCIÓN DECLINA EN EL TIEMPO

Figura 2. Dependencia temporal estimada en la tasa de detección de infectados (q_t) utilizando la ecuación 6.



TASA DE TRANSMISIÓN EN EL TIEMPO

Figura 3. Dependencia temporal estimada en la tasa de detección de infectados (b_t) utilizando la ecuación 6 y la comparación con la función estimada y datos observados de la tasa de crecimiento exponencial diaria.

Tasa de transmisión y exponencial diaria

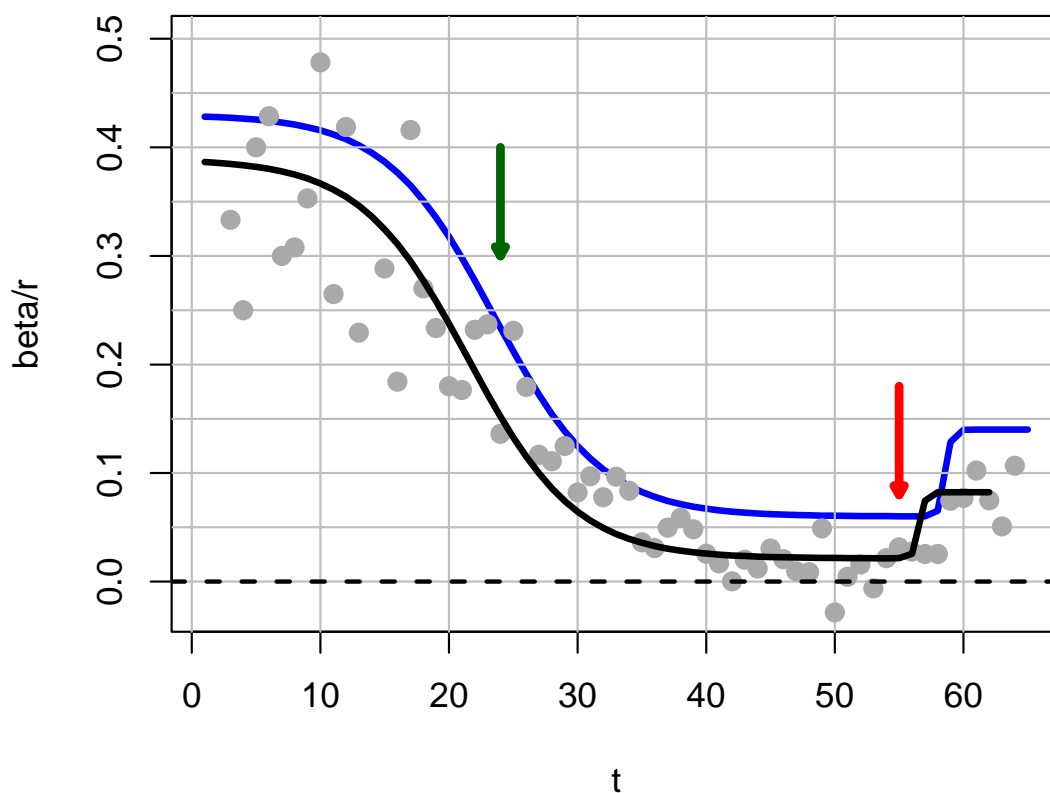


Tabla 2. Lista de parámetros

Parametro	Valor	Descripción
N	19500000	Poblacion total = 19.5 millones Chile
I_0	2	Numero inicial de infectados
β_{a_0}	0.44	Tasa de transmisión a $t = 0$ (β_0)
β_{a1}	0.03	Tasa de transmisión minima
β_{a2}	0.11	Tasa de transmisión actual
theta	0.238	Pendiente de curvatura de la logística para β_t

theta2	4.49	Pendiente de curvatura de la logística para b_t
b_fecha	23.49	Día en el cual la curva logística para b_t cambia
B_fecha2	58.60	Día en el cual la curva logística para b_t cambia 2
g	0.04	Tasa de recuperación de infectados
d	0.001	Tasa de mortalidad de infectados
q1	1.0	Tasa inicial de detección de infectados
q2	0.60	Tasa final de detección de infectados
theta_q	0.005	Pendiente de curvatura de la logística para q_t
q_fecha	45	Día 1 en el cual la curva logística para q_t cambia

Tabla 3. Coeficientes de predicción para las seis series de tiempo del COVID19 en Chile.

Variable	Prediccion R^2
Infectados	0.985
Muertes totales	0.996
Nuevos Casos	0.820
Muertes Diarias	0.764
Casos totales	0.985
Recuperados	0.947
Promedio	0.916

Figura 4. Series de tiempo observadas (puntos) y predichas (lineas) por el modelo SIRD para Chile, período 2 de marzo – 5 de mayo de Infectados activos (con síntomas) y casos nuevos diarios (con síntomas).

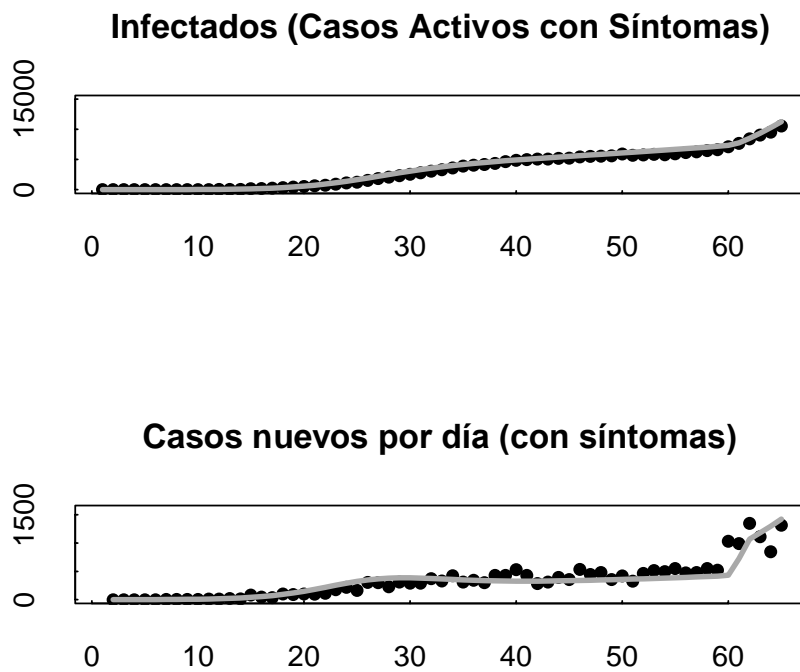


Figura 5. Series de tiempo observadas (puntos) y predichas (lineas) por el modelo SIRD para Chile, período 2 de marzo – 5 de mayo de Casos totales (con síntomas) y Recuperados.

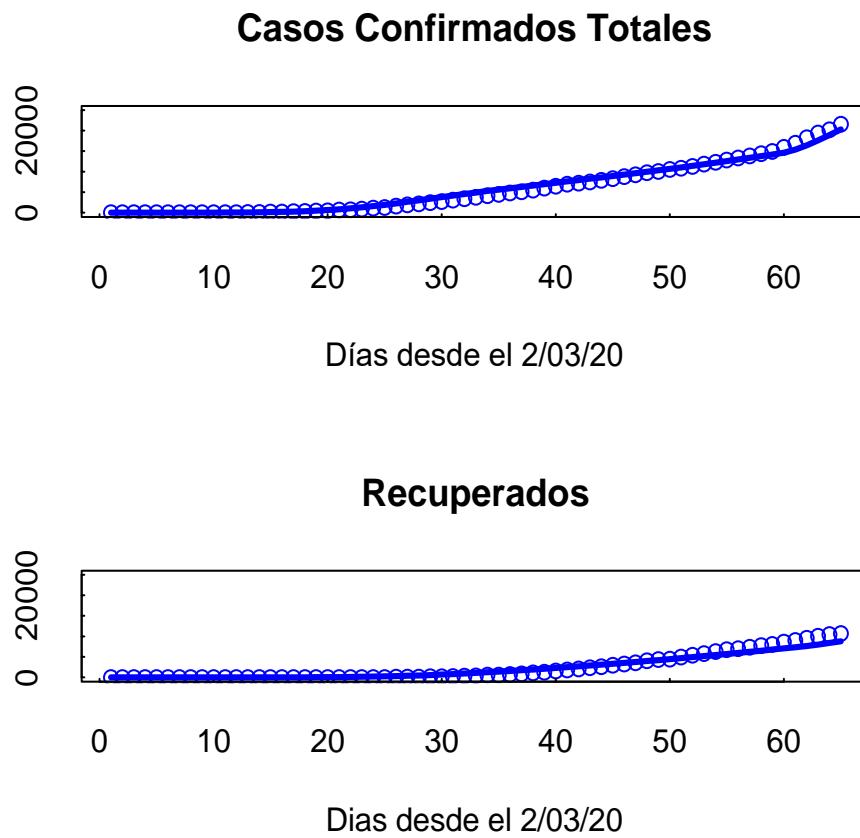
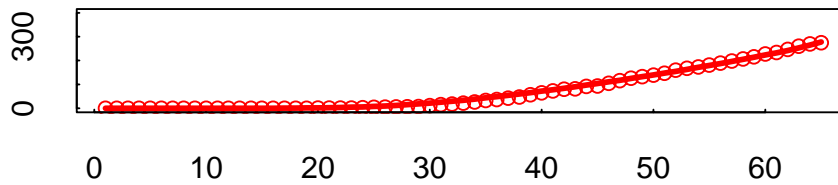
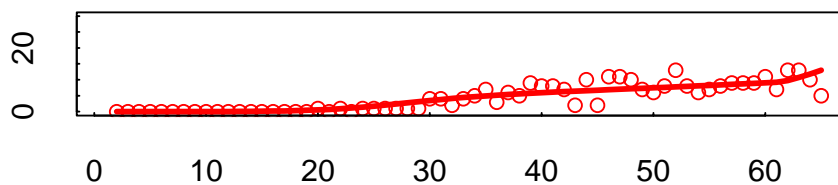


Figura 6. Series de tiempo obsevadas (puntos) y predichas (lineas) por el modelo SIRD para Chile, período 2 de marzo – 5 de mayo del total de Fallecidos y el número de Fallecidos diarios.

Total de Fallecidos



Fallecidos por Día



CONCLUSIONES

Las predicciones del modelo para la dinámica observada de las seis series de tiempo es muy buena (Tabla 3). Como ya se ha mostrado, las medidas de mitigación implantadas en la 3 semana de marzo fueron capaces de enlentecer la tasa de crecimiento exponencial diaria de la epidemia a través de lograr bajar la tasa de transmisión del virus (Figura 1), tal como lo sugiere el ajuste del modelo de la ecuación 6. De hecho, se ha demostrado como dinámicas epidémicas tempranas que siguen un patrón de crecimiento sub-exponencial muestran un número reproductivo básico (R_0) que declina de asintóticamente a 1 (Chowell et al. 2016). **Este aspecto es capturado por el cambio de pendiente en el**

número de nuevos infectados por día que se observa alrededor del día 23 de comenzada la epidemia (Figura 4). Este resultado sería consecuencia de las medidas de mitigación que redujeron el número de contactos diarios de las personas y los cambios asociados con el uso de mascarilla y lavado de manos que reducen la probabilidad de infección. Ambos procesos tienen consecuencias sobre la transmisión y por lo tanto sobre el crecimiento exponencial diario.

Sin embargo, la tendencia de un incremento en la tasa de crecimiento diario (y por lo tanto en la tasa de transmisión diaria) se establece claramente desde entre los días 55 y 64. El mismo patrón se observa en la dinámica de los casos nuevos diarios luego del día 55 (Figura 4). Este incremento en la tasa de crecimiento exponencial diaria de la última semana, es consistente con estimadores independientes de los cambios diarios en el número reproductivo básico R_0 (Canals et al. 2020). Estos dos elementos indican que la epidemia ha vuelto a incrementar su tasa de crecimiento y sugiere un relajamiento en las medidas de mitigación y cuidado de la población.

Por último, las estrategias de mitigación para el manejo de una epidemia con esta capacidad de crecimiento son realmente difíciles de diseñar con precisión en la práctica. Dada la imposibilidad de tener una vacuna en el corto plazo, todo se reduce al manejo en el tiempo de la tasa de transmisión a través de medidas de mitigación y el monitoreo preciso de la dinámica de la epidemia. En la comunidad científica existe un gran consenso sobre la magnitud y el tremendo potencial de expansión que tiene la epidemia de COVID-19, y los impactos en términos de número de infectados y fallecidos en caso de no tomar medidas de mitigación y sobre todo la necesidad de estimar de manera constante su tasa de transmisión. **Ante un fenómeno de crecimiento exponencial de tal magnitud se deben implementar medidas de la misma magnitud, el incremento en la tasa de crecimiento exponencial diario durante la última semana es un claro ejemplo de este problema. A modo de ejemplo, de mantenerse tasas de crecimiento exponencial diarias similares a las de la última semana (8%), el tiempo de doblaje del número de infectados activos es de alrededor de 8.6 días.**

LITERATURA CITADA

Canals Mauricio, Cristóbal Cuadrado, Andrea Canals, Karla Yohannessen, Luis A. Lefio, Maria P. Bertoglia, Carolina Nazzari, Pamela Eguiguren, Verónica Iglesias, Oscar Arteaga. 2020. Informe COVID-19 Chile al 30.04.20. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. <https://www.uchile.cl/noticias/162949/informe-covid-19-chile-al-25042020>

Chowell Gerardo, Sattenspiel L., Bansal S., Viboud C. 2016. Mathematical models to characterize early epidemic growth: A review. Physics of Life Review 18: 66-97.

Ferguson Neil, M. et al. 2020. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College, London, Mar. 2020. url: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/>.

Kermack, William Ogilvy and McKendrick, Anderson G. 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In: Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character 115.772, pp. 700-721.

Kissler, Stephen M. et al. 2020. Social distancing strategies for curbing the COVID-19 epidemic. In: medRxiv (Mar. 2020). doi: 10.1101/2020.03.22.20041079.

Normile, Dennis. 2020. "Coronavirus Cases Have Dropped Sharply in South Korea. What's the Secret to Its Success?" Science | AAAS. 17 de marzo de 2020.
<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success>.

Turchin, Peter. 2020. Analyzing Covid-19 Data with SIRD Models. Complexity Science Hub Vienna and University of Connecticut. March 23, 2020.
<https://github.com/pturchin/CSH-Covid-19-Project>