

Análisis de las primeras semanas de la dinámica de la pandemia de Covid-19 y estudio de mecanismos macroscópicos de propagación con apoyo de modelos estocásticos

Carlos Ignacio Herrera-Nolasco, Eugenia O'Reilly-Regueiro, Sergio Iván López Ortega, Marco Arieli Herrera-Valdez.

Inferencia de características del curso temporal de Covid-19 a partir de medidas macroscópicas de reportes de casos, recuperaciones y muertes

Participantes. Carlos Ignacio Herrera-Nolasco, Eugenia O'Reilly-Regueiro, Marco Arieli Herrera-Valdez. Este trabajo es parte de un reporte técnico que está siendo editado para su revisión por pares. Se pueden encontrar más detalles y referencias en https://scab-unam.github.io/tsam_Covid-19/tsam_Covid19_analysis/tsam_Covid19_cfrAnalysis_ReadMe.html

Retrasos entre comienzo de síntomas y recuperación o muerte a partir de los primeros reportes de caso en el mundo ¿Es posible observar en los reportes de casos hechos a nivel mundial indicaciones del tiempo que tarda una persona en morir por complicaciones de Covid-19 a partir comienza a tener síntomas? Es decir, ¿es posible estimar el retraso en entre la muerte y la manifestación de síntomas desde una perspectiva macroscópica de los casos y los decesos por caso en distintos países?

La respuesta está en analizar el retraso entre primer reporte de casos y el primer reporte de muertes en distintos países. La mayoría de los países que primero reportaron casos también reportó muertes (sin retraso). Sin embargo, a medida que pasaron las semanas, se fue observando una tendencia que arroja un retraso promedio de 18 días entre primer caso confirmado y primera muerte en varios países (Fig. 1). Es posible medir dicha diferencia utilizando distintos métodos, entre los cuales está simplemente medir la distancia horizontal entre las gráficas acumuladas del número de países que han reportado primer caso o muerte, respectivamente (Fig. 1, en medio izquierda, y arriba a la derecha). De esa forma también es posible medir el retraso entre reportes de casos y primera recuperación, que resulta ser de aproximadamente 12 días (Fig. 1 paneles de abajo).

Contribución de grupos de riesgo por edad a la dinámica de fallecimientos por caso. La fatalidad en casos confirmados depende de factores que incluyen la calidad de los servicios de salud, y el acceso a dichos servicios, entre otros. Sin embargo, es posible observar algunas similitudes macroscópicas en el comportamiento de las defunciones por Covid-19 en lugares que podría pensarse que los fallecimientos

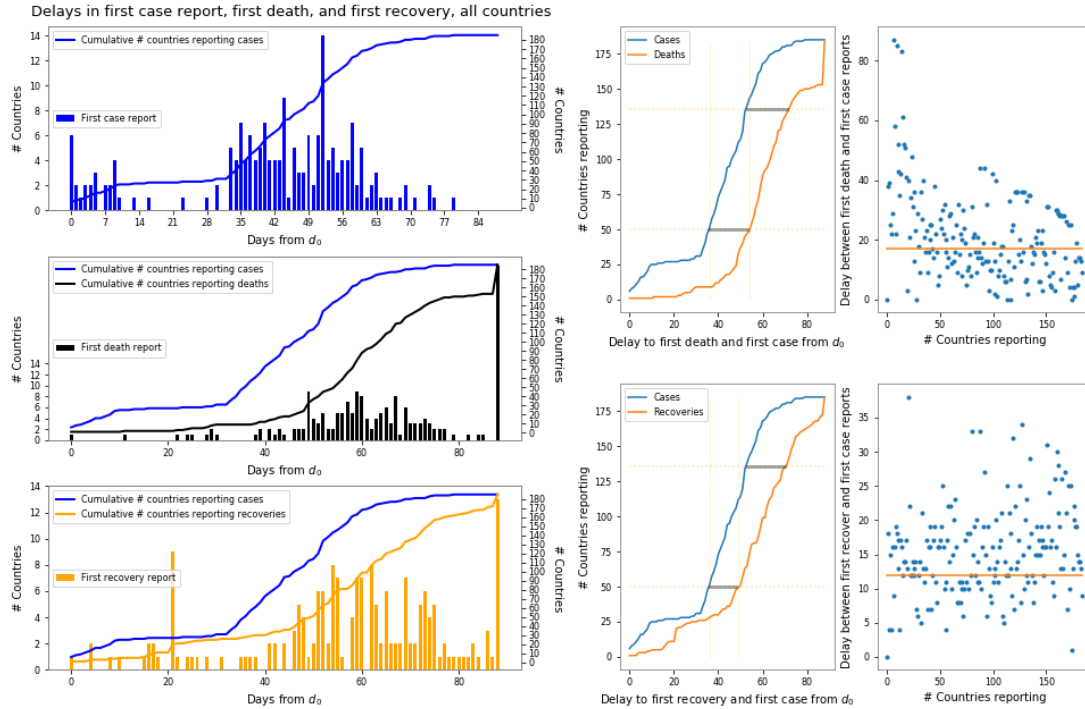


Figure 1: Retrasos entre reportes de casos (arriba), muertes (en medio), y recuperaciones (abajo).

presentarían comportamientos muy distintos, como China y Korea del Sur por un lado, o lugares como Italia, por el otro. En Korea del Sur y China, el control es muy estricto y la cuantificación de casos ha sido masiva. En cambio en Italia, donde la estructura poblacional es distinta, ha habido más fallecimientos por Covid-19, y ha sido rebasado el sistema de salud al grado de tener que negar el uso de respiradores a la gente. Sin embargo, en los tres países el cociente de fatalidad de casos (CFR por sus siglas en inglés) tiene muchas similitudes (Fig. 2, izquierda arriba), que se pueden explotar para obtener las contribuciones relativas de los fallecimientos por Covid-19 (Fig. 2, izquierda abajo) por cada grupo de edad al total de muertes observadas, y usar esas estimaciones.

Por su similitud, es posible usar los pesos relativos de las defunciones de los distintos grupos de edad y hacer distintas predicciones para el caso de México (Fig. 2).

Las proyecciones obtenidas usando los datos de los distintos países son similares. Hay que tomar en cuenta que estos datos no han sido ajustados con respecto a subreporte. Por ejemplo, ajustando los datos con un factor de 12 por subreporte, la estimación de muertes de adultos de más de 70 años para México es de alrededor 4000 para el 19 de abril de 2020.

Es importante mencionar que estas estimaciones no toman en cuenta la estructura poblacional en

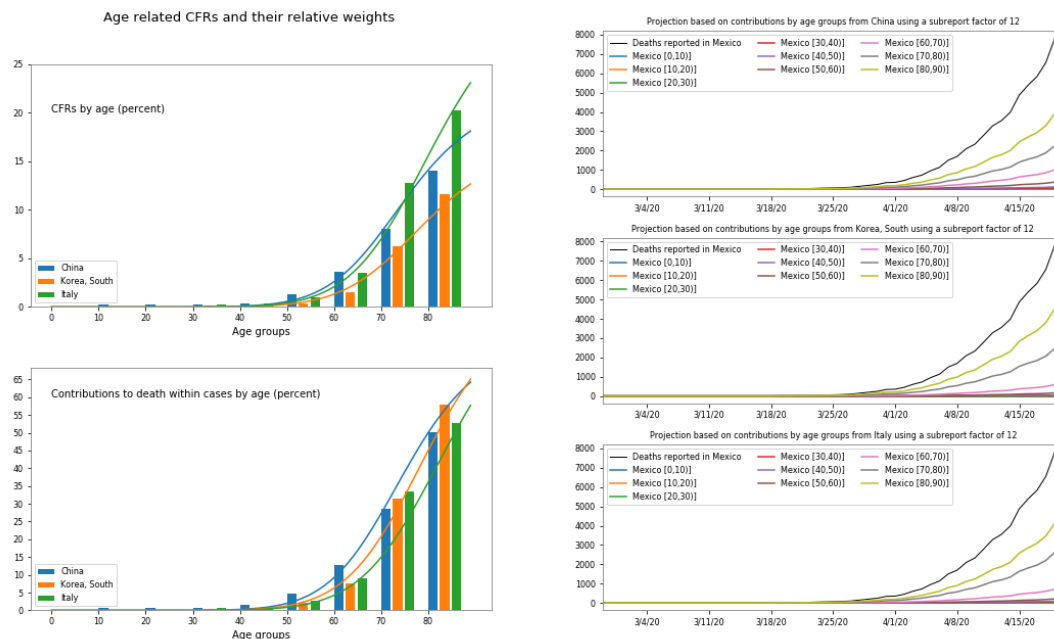


Figure 2: (Izquierda) Contribuciones de distintos grupos de edad a la fatalidad por casos en China, Korea del Sur, e Italia. (Derecha) Estimaciones de fatalidad para México tomando en cuenta grupos de edad, con los datos de China, Korea del Sur, e Italia, calculado hasta el 11 de abril de 2020, y usando un factor de ajuste por subreporte igual a 12.

México, o la de los países tomados para el análisis, pero esa información está normalizada en el cálculo de los cocientes de fatalidad por caso (Fig. 2).

Estimación de fecha de inicio y pico de la epidemia de Covid-19

Participantes. Carlos Ignacio Herrera-Nolasco, Sergio Iván López-Ortega, Marco Arieli Herrera-Valdez. Este trabajo es parte de un reporte técnico que está siendo editado para su revisión por pares. Se pueden encontrar más detalles y referencias en https://scab-unam.github.io/tsam_Covid-19/tsam_Covid19_models/tsam_Covid19_models_ReadMe.html.

La dinámica de transmisión de Covid-19 en México se puede estudiar tomando en cuenta los distintos periodos de infección observados para personas con distintos perfiles clínicos en otras partes del mundo. Los casos de Covid-19 se pueden dividir gruesamente en distintos grupos dependiendo de la duración del periodo de carga viral (Zhou et al., 2020), que a su vez indica su contribución potencial a la cadena de transmisión. Por ejemplo, en España, se estima que al rededor de 30% de los casos no muestran síntomas, 30% presentan síntomas moderados, 10% son casos severos, y 5% son casos que con alta probabilidad resultan en fatalidades. Los pacientes permanecen de esos grupos permanecen contagiosos

14, 21, 25, y 25 días, respectivamente. Esta estimación tiene implícita la contribución de distintos grupos de riesgo en la población, que en un futuro se puede estudiar en México, a medida que haya más datos disponibles. Sin embargo, hay que distinguir que los recuperados pueden permanecer contagiosos. Es decir, los recuperados pueden seguir participando en la cadena de infección. Por las razones anteriores, no es posible utilizar un modelo tipo SIR clásico, para simular la epidemia. Para no generar confusiones en ese sentido, dividimos a la población en tres grupos de tamaños N , I , y W que representan respectivamente los no infectados, infectados, y retirados de la cadena de infección similar al modelo propuesto por [Herrera-Nolasco \(2020\)](#) (ver también [CI Herrera-Nolasco \(2020\)](#)). Los infectados están a su vez representados por cuatro subpoblaciones distintas, definidas tomando en cuenta el tiempo que tardan siendo contagiosos.

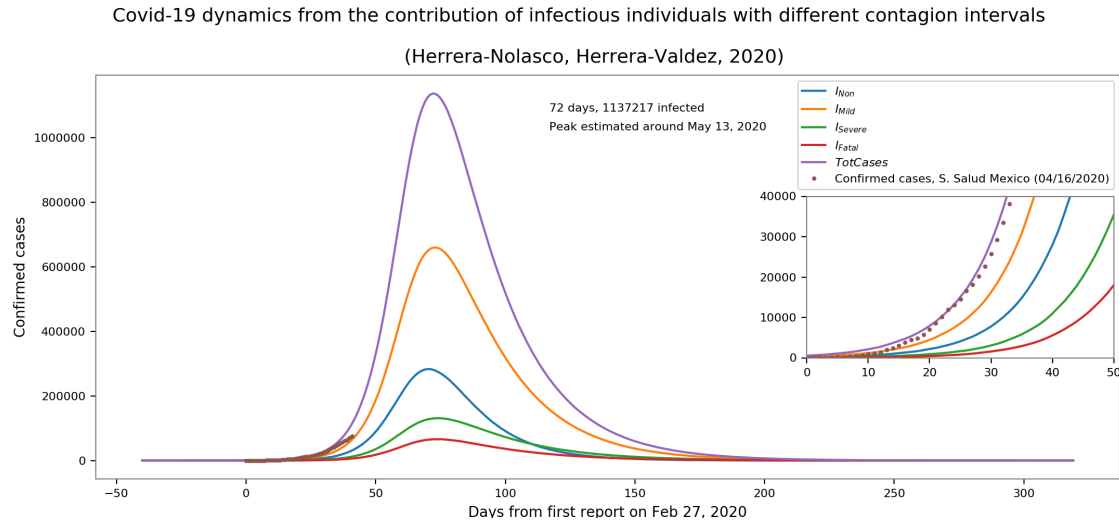


Figure 3: Estimación de la fecha de inicio y pico de la epidemia ajustando los datos iniciales de la epidemia de Covid-19 en México. La fecha cero representa el 27 de febrero de 2020. Para estas simulaciones los infectados de los grupos severo y crítico en las simulaciones tienen exposición nula a otros grupos poblacionales.

Explicitamente,

$$N(t+h) = N(t) - X(t) \quad (1)$$

$$I(t+h) = X(t) - Y(t) \quad (2)$$

$$W(t+h) = W(t) + Y(t) - D(t) \quad (3)$$

donde $X(t)$, $Y(t)$, y $D(t)$ son variables aleatorias entera que representan, respectivamente, la incidencia de infección, los nuevos casos removidos de la cadena de infección al cumplir su periodo infeccioso (recuperados), y los nuevos fallecidos. Los miembros del grupo W ya no participan en la cadena de transmisión. El total poblacional $N + I + T$ no es constante. La dinámica de la epidemia está supuesta

como un proceso estocástico no homogéneo en el que no necesariamente hay mezcla homogénea entre infectados y no infectados. Para fines computacionales, las simulaciones están basadas en muestreos binomiales o Poisson, dependiendo de la cantidad de ensayos requeridos en cada muestreo.

La probabilidad de éxito para cada muestreo puede depender de la cantidad de infectados y su posible contribución (por exposición) a la cadena de transmisión (para X), o de tiempos de recuperación y posiblemente muerte (para Y). El modelo mostrado en las ecuaciones (1)-(3) también permite simular dinámicas epidémicas en poblaciones pequeñas, y controlar de forma independiente factores como la exposición de los susceptibles al contagio y la contribución de los infectados de distintos grupos, lo que permite considerar escenarios de distanciamiento social, aislamiento de casos sospechosos, aislamiento de casos y la posible contribución de grupos de individuos asintomáticos.

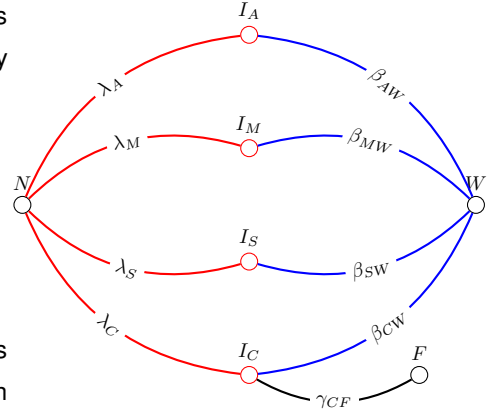
Por el momento, hemos encontrado regímenes de parámetros al rededor de los cuales podemos simular la dinámica macroscópica de la epidemia en México ajustada con los datos de la Secretaría de Salud de México (Fig. 3). Por construcción, sólo una proporción de los susceptibles y una proporción de los infectados están en contacto. Con el fin de dar estimaciones conservadoras de inicio, hemos realizado simulaciones en las que la exposición de susceptibles al contagio es constante, ajustando los datos de la Secretaría de salud con un factor de 12, y suponiendo una población expuesta al 10%. En esas condiciones, una estimación *conservadora* de la fecha de inicio de la epidemia es aproximadamente 40 días antes del 27 de febrero. Es decir, aproximadamente el 20 de enero de 2020. El pico de la infección estaría estimado para ocurrir al rededor de 75 días después del día 0. Es decir, al rededor de Mayo 14 de 2020. La tendencia de los datos de los últimos días es de crecimiento menor en comparación a las simulaciones. Esto indica que posiblemente haya un retraso aún mayor para observar el pico de la epidemia y con un número de casos menor.

En esta dirección, ha resultado útil un caso particular del modelo en las ecuaciones (1)-(3) para explorar escenarios en grandes números. Para ello, tomamos los valores esperados de los muestreos del modelo estocástico y derivamos una ecuación determinista para el régimen en el que los tamaños poblacionales son grandes (Fig. 3). Como resultado obtenemos un modelo que tiene similitud con un SIR clásico.

De forma explícita, si el tamaño de la población $T = N + I + W$ considerada en el sistema (1)-(3) es lo suficientemente grande, es posible derivar un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para las densidades poblacionales de no-infectados, infectados y removidos, representadas por x , \vec{y} , y w , de tal forma que

$$\begin{aligned}\partial_t x &= -\lambda x \\ \partial_t y &= \lambda x - \vec{\gamma} \cdot \vec{y} - \delta_F y_C \\ \partial_t w &= \vec{\gamma} \cdot \vec{y} + \delta_F y_C\end{aligned}$$

donde \vec{y} y $\vec{\gamma}$ son vectores que representan, respectivamente, los tamaños de la subpoblaciones infecciosas y las tasas de remoción para cada grupo infeccioso. La variable y representa la prevalencia (puntual) de infecciones en la población en el tiempo t .



Trabajo en progreso.

Continuamos desarrollando modelos estocásticos de dinámica de propagación basados en estimaciones cualitativas similares a las descritas arriba, basadas en tendencias observadas en otros países del mundo, con la intención de explicar mecanismos subyacentes a la propagación de la epidemia, y también para fines de contraste con la situación de México, en caso de tener datos disponibles para hacer comparaciones. En particular, estamos desarrollando modelos que nos permitan considerar estadios clínicos de la enfermedad y tomar en cuenta la patofisiología asociada a la infección causada por SARS-Cov-2.

References

- MA Herrera-Valdez CI Herrera-Nolasco, SI López-Ortega. A stochastic model for the study of infectious disease dynamics. *In revision*, 2020.
- CI Herrera-Nolasco. Modelo probabilista de dinámica de propagación de infecciones. *Tesis de Licenciatura en Matemáticas, Facultad de Ciencias*, 2020.
- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan, china: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020.