

NAVARRABIOMED. UNIDAD DE METODOLOGÍA Y SERVICIO
DE EVALUACIÓN Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS

VIGILANCIA DEL COVID 19

Introducción

A comienzos de marzo, semanas 9 y 10 del 2020, los dispositivos de vigilancia epidemiológica de los diversos territorios se vieron desbordados y fueron incapaces de contener, mediante el aislamiento de casos y sus contactos, la extensión del coronavirus SARS-CoV-2. Se implantó entonces una estrategia generalizada de confinamiento poblacional que se ha ido revertiendo paulatinamente. En el transcurso de estas 13 semanas (desde la semana 12, que se inicia el confinamiento, a la 25), los dispositivos sanitarios han sufrido un proceso de estrés y reorganización para hacer frente a la pandemia que alcanzó en Navarra el cenit la semana 14, a principios de abril.

Entre las reorganizaciones desarrolladas se establecieron circuitos específicos tanto en Atención Primaria como en Urgencias. La motivación de este informe es analizar la utilidad de la información recogida en dichos circuitos en la monitorización de la circulación comunitaria del virus y probar sobre ellos metodologías empleadas habitualmente para la vigilancia de enfermedades transmisibles.

deteccion precoz, calidad de la informacion y artefactos

La importancia de la detección precoz, sea en brotes institucionales o de la circulación comunitaria del virus (ámbitos que deben estudiarse por separado y en su interacción), es clave en toda epidemia que genere cierto impacto en morbilidad dado que el comportamiento exponencial de su propagación inicial conlleva, en pocas semanas, el colapso de los dispositivos asistenciales.

La dinámica de la extensión comunitaria en un territorio va a depender tanto de las condiciones de extensión iniciales como de la estrategia y celeridad en la adopción de medidas de contención.

Como en cualquier otro proceso analítico, los modelos epidemiológicos para describir y pronosticar su evolución se construyen a partir de información sobre las dimensiones clásicas de lugar, tiempo y persona.

La información básica es cuánta población hay realmente infectada. De esta población sólo observaremos a aquella que ha dado positivo en las pruebas de detección y, consecuentemente, su número será de-

pendiente tanto de la disponibilidad y número de pruebas realizadas, como del rendimiento de las mismas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo, falsos positivos y negativos). Así pues, la variable clave del modelo se mide con errores. En Wuhan antes del 23 de enero, cuando empezó el confinamiento, el 86% de los casos habían pasado *inadvertidos*.

Las cifras de mortalidad tienden a ser consideradas más fiables. Su estadística, dentro del Movimiento Natural de la Población elaborado por el Instituto Nacional de Estadística (INE), tiene un secular retraso que, a instancias de Eurostat, se ha *corregido* durante estos meses. Aún superada esta demora en la elaboración-difusión de información, siempre será un dato que requiere, como mínimo, el tiempo transcurrido entre infección y fallecimiento. Por otro lado, en la medida en que el establecimiento de la causa de muerte es dependiente de la disponibilidad de test diagnóstico, está también sujeta a controversias. Afortunadamente, si prescindimos de la polémica atribución causal, se dispone de un Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria, a partir de los Registros Civiles, denominado *MoMo*, que se actualiza con escaso decalaje temporal (dos semanas en promedio), y que permite estimar el exceso de mortalidad a partir de la brecha entre el número total de personas fallecidas por cualquier causa y el promedio histórico para el mismo lugar y época del año. Un sistema extendido en diversos países europeos y que ha permitido monitorizar en el pasado impactos como los de las olas de calor.

Otro hito en la obtención de información fiable ha sido la realización, en dos rondas, de una encuesta de seroprevalencia, de ámbito nacional, *ENE-covid*. La encuesta fue desarrollada para ofrecer datos precisos a nivel de CCAA o provincia (los microdatos, aun no disponibles, permitirían abordar análisis de áreas más pequeñas). *ENE-covid* ha constatado que estamos, en conjunto, lejos de los niveles de inmunidad necesarios para reducir significativamente el riesgo de una nueva ola epidémica. El dato para Navarra es de 5.8% de personas inmunizadas a principios de mayo.

Ambas fuentes, sobremortalidad por todas las causas y seroprevalencia, han mostrado una correlación casi perfecta, como se observa en las siguientes figuras. Lo que abre la **posibilidad de estimar la prevalencia, incluso la evolución de la “incidencia real” con dos semanas de demora y por territorios pequeños a partir de los datos de sobremortalidad MoMo o INE.**

En relación a los sesgos introducidos por los test de detección a la hora de monitorizar la evolución de la epidemia, una precaución básica es no mezclar casos incidentes (aquellos en la fase infecciosa detectados por la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa - PCR por sus siglas en inglés-), con aquellos casos ya recuperados tras

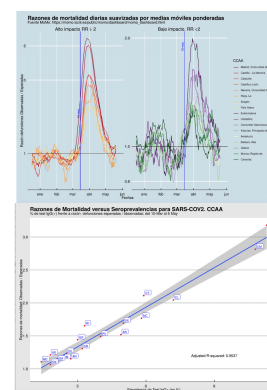


Figure 1: Exceso de mortalidad por CCAA y relación con niveles de seroprevalencia

haber desarrollado una repuesta inmunitaria (detectados por pruebas de detección en suero de anticuerpos específicos).

Como muestra del sesgo introducido al mezclar definiciones, las siguientes graficas, elaboradas por el Servicio de Evaluación y difusión de Resultados, muestran, empleando una media movil de 14 días, cómo se distorsiona la imagen de la dinámica de la epidemia entre el 6 marzo y 20 junio.

En la primera imagen se recoge la evolución de los nuevos casos definidos por una primera PCR (casos incidentes o en estado Infeccioso -ver abajo modelo SIR-). En la siguiente, la definición de caso es una mezcla de los casos anteriores más las personas que han superado el virus y referidos a las primeras fechas en que se es consciente de ello (Recuperados con inmunidad frente al SARS-CoV-2). También se muestra el efecto de mezclar transmisión comunitaria y brotes institucionales (Residencias).

Cuando el objetivo es disponer de una estimación de la evolución epidémica que permita orientar y evaluar las intervenciones de contención, las gráficas evidencian la importancia de mantener diferenciadas tanto diversas definiciones de casos, como el ámbito comunitario del brote institucional.

Como se observa, la imagen que proyecta la mezcla de Infectados y Recuperados en cualquier ámbito (gráfico inferior), es la de una meseta a mediados de abril, una especie de estado endémico que se prolongó más de un mes para descender hacia la tercera semana de mayo y que no se corresponde con la transmisión del virus si se atiende a los casos recién infectados detectados por PCR y mostrados en el gráfico izquierdo.

Esta indiferenciación en el tipo de caso sigue empleándose, por ejemplo, en los datos integrada en la plataforma Gobierno Abierto cuando se refiere a *Zonas básicas de Salud*.

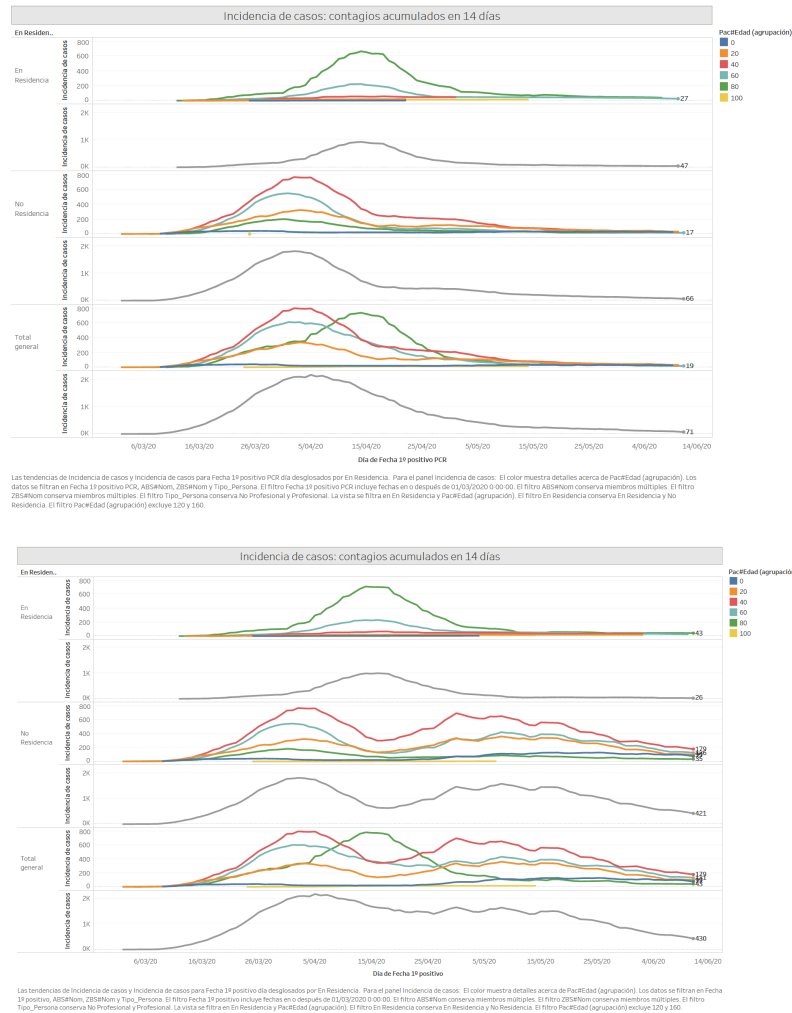


Figure 2: Artefacto por mezcla de definiciones: arriba: casos Incidentes (primera PCR), abajo mezclados con individuos Recuperados (test Ac)

Número reproductivo básico instantáneo (R_t) por zona básica o área para diversas definiciones de casos

Un parámetro fundamental en las enfermedades infecciosas es el número básico de reproducción (R_0), que mide el promedio de personas a las que cada infectado contagia hasta que fallece o se recupera. Ese valor depende, además de la contagiosidad del propio virus, de factores geográficos y culturales. Como estadístico tiempo específico es empleado para caracterizar la evolución de una epidemia, como estadístico sintético de los cambios en la transmisión comunitaria. En este sentido, su monitorización aporta información para evaluar la efectividad de las intervenciones, señalando la necesidad de intensificar las medidas de control. Como es sabido, y veremos analíticamente en el modelo-simulador SIR, mantener una epidemia bajo control es equivalente a contener este estadístico bajo el valor umbral de 1.

Muchos métodos se han propuestos para su estimación, unos basados en parámetros de la mecánica de transmisión (periodo de latencia o tamaño de la población como emplearemos más adelante en el simulador SIR) y otros métodos genéricos, como el de Wallinga y Teunis, que sólo requieren datos de incidencia de casos y de la distribución -media y desviación estandar- de los intervalos entre series o tiempos de generación (tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas en un caso primario y uno secundario). Este método se basa en la posibilidad de reconstruir los arboles de transmisión a partir de este conteo de casos primarios y secundarios y genera un valor de R para cada unidad temporal $R(t)$.

Manejo de los diversos descriptores de la aplicación evolucion covid19 Navarra

La aplicación que hemos elaborado para este primer informe, parte de diversas fuentes y aplica sus definiciones para analizar la evolución diaria en número de casos, casos acumulados y estadístico R para unidades geograficas pequeñas.

En relación a las definiciones-fuentes, tenemos:

Asumiendo que la infectividad es independiente del periodo calendario, la transmisión se modeliza como un proceso Poisson de modo que la tasa a la que alguien que se infectó en el momento $t - S$ y genera nuevas infecciones en el momento t , es igual a $R_t w_s$, donde R_t es el número reproductivo instantáneo en el momento t y w_s una distribución de probabilidad describiendo el perfil promedio de infectividad tras ser infectado. Por eso la tasa de incidencia en el momento t sigue una Poisson de media $R_t \sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s$. Para su estimación, se emplea una aproximación bayesiana con una distribución Gamma como previa para la estimación de R en intervalos $[t - \tau + 1; t]$ de transmisibilidad contante $R_{t,\tau}$. Se han empleado ventanas de 7 días y, con objeto de evitar inconsistencias en las estimaciones de R_t , ante una sucesión de días se ha optado por buscar agregaciones de poblaciones-territorios cercanos de características similares (en este informe 3 valles pirenaicos en el análisis de la fuente casos sospechosos). Los datos previos de la distribución del intervalo entre series (offset de la distribución gamma), fueron media 6 y desviación estándar 4.5. Li et al

El metodo está implementado en el paquete EpiEstim. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics. Am J Epidemiol 2013;178(9):1505-1512.

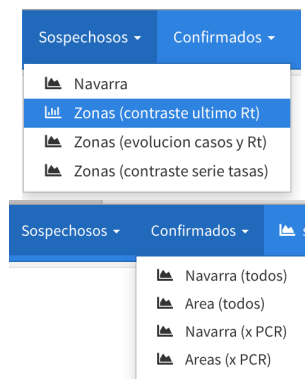


Figure 3: opciones y definición de caso

- **Casos sospechosos** captados en Atención Primaria o Urgencias Hospitalarias y remitidos, dos veces en semana, por la Unidad de Gestión del Dato del Complejo Hospitalario de Navarra (UGD_CHN).
- **Casos confirmados por PCR**, remitido por UGD_CHN.
- **Casos confirmados por cualquier prueba**, incidentes más recuperados, publicado diariamente en la página de gobierno abierto para las zonas básicas de salud

En relación a la desagregación espacial, se ha empleado un enfoque pragmático, adoptando en cada momento la agregación que permite obtener estimadores diarios con márgenes de errores razonable. De este modo, la desagregación se hace en función de la evolución de los efectivos aportados por las citadas fuentes-definiciones (acumulados de varias decenas de miles en el caso de sospechosos -lo que permite diferenciar la mayoría de las zonas básicas de salud-, y de su tercera parte para el caso de confirmados -que nos obliga a su elaboración por área u otras agregaciones de zonas-).

Hemos realizado estimaciones suavizadas sobre la evolución de *casos sospechosos* con regresiones loess y el calculo de $R(t)$ para 54 Zonas Básicas de Atención Primaria, siendo la zona 55 la agregación de las tres áreas pirenaicas, más despobladas. Se contrastan en un histograma los valores del ultimo $R(t)$ para estas Zonas y se permite la visualización de la tendencia zona a zona o elegir varias para contrastar la evolución en el número de casos. De modo equivalente, para los *casos confirmados*, es factible observar la evolución de casos y estadístico R pero en las tres Area Sanitarias.

Queremos resaltar que esta decisión de agregación, en la medida que viene marcada por los tamaños, es revisable en función de la evolución de la epidemia y de la disponibilidad de información espacial. En el peor escenario, alta incidencia, podríamos descender, por ejemplo, a cupo, o emplear demarcaciones como sección censal, de estar disponible, basculando hacia unidades de agregaciones mayores en las fases de descenso.

En este equilibrio entre calidad y precisión de la información queremos mostrar el **contraste de las tres fuentes-definiciones a la hora de captar el brote de la semana 25/2020**, al máximo nivel de desagregación (Navarra en conjunto).

Como se aprecia en las figuras de la izquierda, empleando la métrica R de las tres definiciones, **los casos definidos por primera PCR positiva muestra la existencia de un brote** (imagen inferior), que no es captado por ninguna de las otras definiciones de caso.

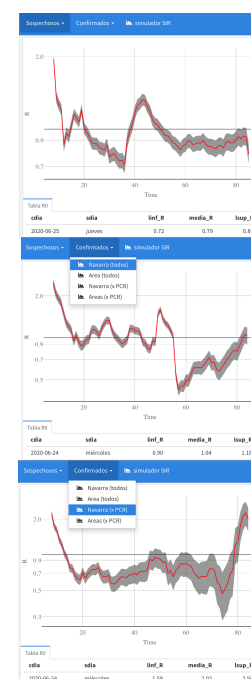


Figure 4: capacidad detección brote semana 25, diversas definiciones

Simulador SIR

El modelo de *Kermack y McKendrick* ha sido probablemente el más influyente en las últimas décadas. Se formuló 1927 para describir la epidemia de peste en Bombay entre 1905 y 1906.

Según este modelo, un individuo susceptible (S) puede, con cierta probabilidad -cambiante en el tiempo- entrar en contacto con un infectado (I) y, como consecuencia corre el riesgo de ser infectado. Posteriormente, en el mejor de los casos y con la ayuda de su sistema inmunológico, cada individuo infectado entrará en el estadio recuperado (R), dejando de ser un posible transmisor de la enfermedad, o en el peor de los escenarios deja de ser transmisor por fallecimiento (a efectos del modelo sera también estadio R).

Es un modelo, atendiendo a los estados citados, denominado SIR (Susceptible -> Infeccioso -> Recuperado) y sus variantes se han convertido en prototipos de sistemas no lineales para explicar el comportamiento de enfermedades infecciosas. Siguiendo un procedimiento determinista, la evolución de la epidemia se representa a través de funciones que muestran la variación de la proporción de individuos en cada situación clínica (SIR) e instante de tiempo. Dichas funciones se obtienen como la solución de un sistema de ecuaciones diferenciales.

El sistema de ecuaciones permite deducir la evolución más allá de este momento inicial y a este efecto hemos construido un simulador con los siguientes parámetros:

- **Tamaño de la población** $N=654214$;
- $\gamma = 0.1$ (que corresponde a una duración promedio del periodo infectivo de 10)
- **Razón casos confirmados/casos reales**= 13.2% (razón PCR confirmados acumulados 22 abril (5014)/ casos estimados por la encuesta *ENE-covid-ronda1* 4 Mayo= $0.058 \cdot 654214 = 37944$)
- **Función de retardo** de 12 dias hasta alcanzar el cambio en la tasa de contactos promedio tras las intervenciones (escala o desescalada en las medidas de distancia social).

Con $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ denotamos el numero de Susceptible, Infectados y Recuperados (o fallecidos) en la población en el momento t .

Se asume que la población es cerrada, es decir consiste en un numero N constante de individuos, en todo momento

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

La dinámica en el número de susceptibles, infectados y recuperados se describe de modo determinista usando el siguiente sistema de ecuaciones ordinarias diferenciales:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -S(t)I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = S(t)I(t) - I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = I(t)$$

Describen el paso de los individuos entre las tres categorías, en particular los movimientos de $S \rightarrow I$ y $I \rightarrow R$.

El término más importante de la ecuación es

$$S(t)I(t)$$

Se trata de un sistema no lineal con dos componentes $I(t)$ y $S(t)$, para entenderlo consideremos un individuo infectado en la población en el momento t , este individuo entra en contacto con otros individuos de la población a una tasa de contactos por unidad de tiempo (se asume mezcla homogénea en la población). A partir de aquí, el número de contactos con individuos susceptibles por unidad de tiempo es $S(t)$. Sumando los contactos de todos los infectados en el momento t nos llevará a

$$\sum_{j=1}^{I(t)} S(t) = I(t)S(t)$$

El segundo componente del modelo es $I(t)$. Siendo la tasa a la que se transita de $I \rightarrow R$. Y su inverso $1/\gamma$ el promedio de días que un infectado será transmisor antes de recuperarse.

Según sea la combinación de los parámetros γ y β , podremos obtener diferentes conclusiones respecto a la extinción de la epidemia. Intuitivamente es admisible que si $\beta \leq 1$ la epidemia se extinguirá; mientras que si $\beta > 1$ no podrá erradicarse.

Una cantidad derivada es el ya comentado Numero Reproductivo Básico (R_0) definido como el numero esperado de casos secundarios por caso primario en una población completamente susceptible y calculable como $R_0 = N \cdot \beta \cdot \frac{1}{\gamma}$.

Con estos parámetros, se ha asumido: 1) R_0 en torno a 3 (que equivale a una tasa de contactos inicial $= \frac{R_0}{N}$ de $4.58 * 10^{-7}$); 2) en promedio, el confinamiento reduce los contactos, de cualquier infectado, a un 20% de la tasa inicial 3) este nivel de reducción se alcanza transcurridos 12 días; 4) se mantuvo constante el porcentaje de infectados captados por el sistema sanitario. Con estas asunciones, se reproduce la dinámica de la infección observada a partir de los casos confirmados por PCR que se reescalan para generar el volumen de Recuperados estimado por la Encuesta de Seroprevalencia en Navarra a los 50 días de decretarse el Estado de Alarma.

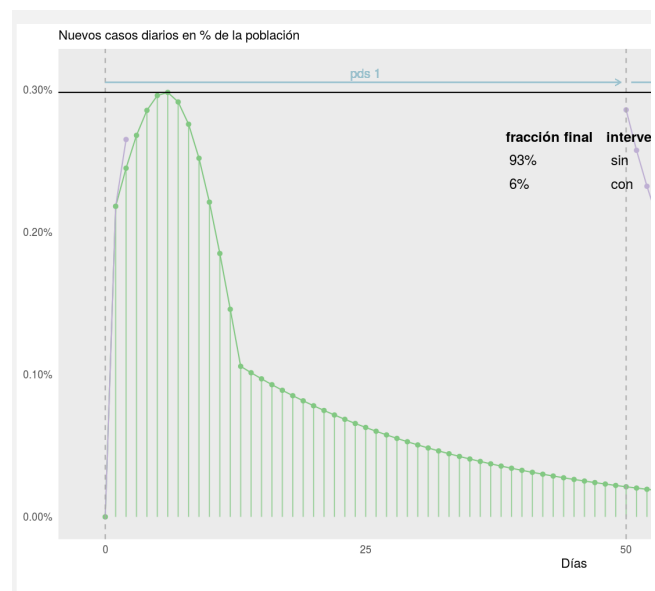
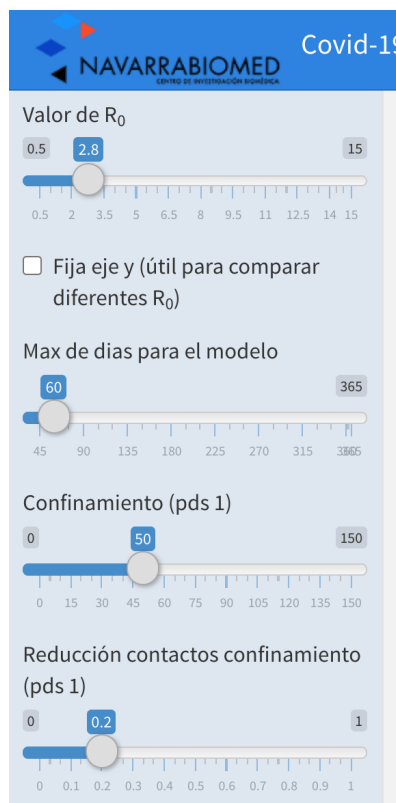


Figure 5: Simulador SIR: Parametros que reproducen la situación de 4 mayo (encuesta prevalencia)

Manejo del simulador SIR

El simulador se planteó originalmente en el seno de la polémica sobre el impacto de tomar medidas que redujeran la transmisión del virus en términos de aplanamiento de la curva de incidencia-evitación del colapso del sistema asistencial. Los autores, *Höhle y Schneider* mostraron con esta aplicación que no solo se produce un aplanamiento, también una reducción del área bajo ella, en otros términos una reducción de la prevalencia.

Ahora lo adaptamos para, con los parametros conocidos de la transmisión en Navarra, plantear a futuro diferentes escenarios según se mantenga, incremente o decremente la transmisión comunitaria del virus, resumida en el cursor “Reducción contactos posterior”.

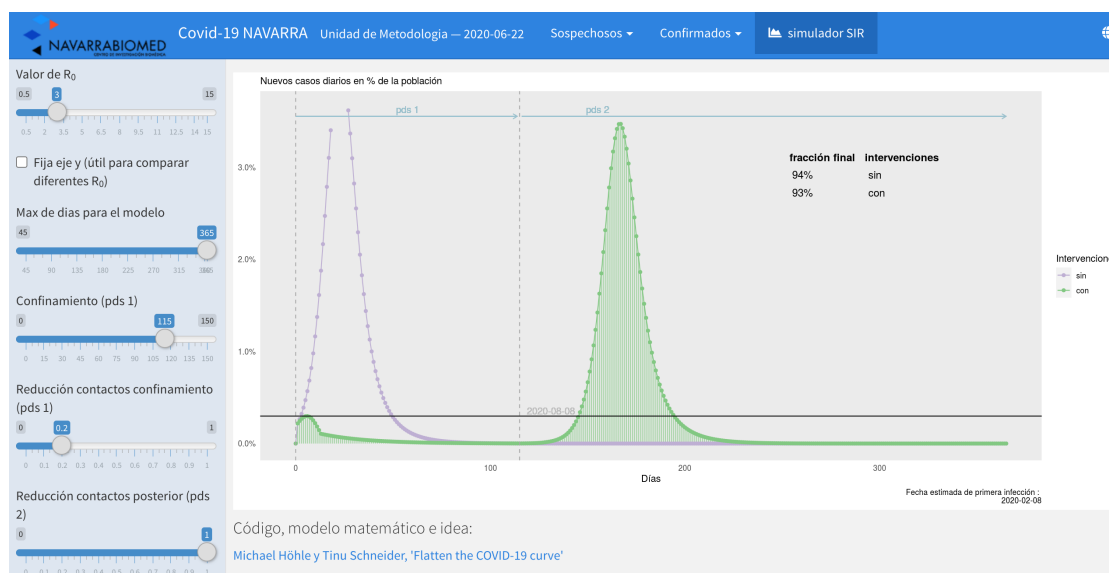
En el margen izquierdo se muestran los parámetros de partida. Describiremos los diferentes cursores del panel:

- **Valor de R0:** Es posible plantear otros niveles de transmisibilidad inicial del virus. Recomendamos fijar un nivel y simular los cambios posteriores en la transmisibilidad planteando reducciones en la tasa de contactos () de los infectados empleando los cursores “Reducción de contacto”.
- **Fija eje y:** Cambia, incrementando, la escala. De este modo es posible contrastar la curva de contagios con y sin reducción de contactos y su impacto en prevalencia final dentro de la ventana de observación.
- **Max de días para el modelo:** Determina la ventana en días de observación-predicción. El punto 0 de la escala de tiempo corresponde con el inicio del Estado de Alarma (2020-03-15). Se permite una estimación hasta un año posterior.
- **Confinamiento (pds1):** Duración del primer Periodo de Distancia Social (pds). Como referencia, el Estado de Alarma, con sus escaladas y desescaladas, se prolongó hasta el 21 de junio (98 días).
- **Reducción contactos confinamiento (pds 1):** Factor por el que se redujo la tasa de contactos que inicialmente tenía cada persona infectada. Se ha planteado como referencia una reducción a la quinta parte ($\times 0.2$).
- **Reducción contactos posteriores (pds 2):** Factor por el que se reduce el promedio de contactos-transmisión una vez relajadas las primeras medidas de distancia social.

El gráfico muestra dos informaciones adicionales. Con una *barra continua horizontal* en el cenit alcanzado a principios de abril, se proyecta esta referencia hacia el futuro de modo que, caso de ser cruzada, se muestra la fecha en que esto sucederá. Se ha proyectado también retrospectivamente para mostrar en el extremo inferior derecho, la *fecha estimada del primer caso en Navarra*.

Ejemplo, vuelta el 7 de julio a la situación de transmisibilidad y desborde iniciales

En la siguiente imagen planteamos un escenario de cambio brusco. Tras un periodo prolongado de distancia social y eficaz detección-aislamiento de casos y contactos (resumido grosso modo en una quinta parte de la transmisibilidad inicial), que se interrumpe el 7 de julio (día 114), para volver a la situación de tipo y tasa de contactos sociales previa al confinamiento y que, en 12 días, logra desbordar los sistemas de vigilancia-aislamiento de casos y contactos.



En este escenario, como se aprecia: 1) el 2020-08-08 se cruzaría el nivel máximo de la oleada anterior, 2) se alcanzaría el cenit a principios de septiembre y 3) a principios de noviembre más del 90% de la población Navarra habría transitado de Susceptible a Recuperado o fallecido.

Figure 6: Simulación, desborde tras el 7 de julio