

Nota 2 Crecimiento subexponencial de casos confirmados de COVID-19

Matías Arim*¹, Daniel Herrera*², Ignacio Sanguinetti*², Javier Pintos*³, Alicia Alemán*³, Héctor Romero*⁴, María Inés Fariello*⁵ y Horacio Botti*⁶

*Grupo Uruguayo Interdisciplinario para el Análisis de Datos de COVID-19 (GUIAD-Covid19)

¹ Departamento de Ecología y Gestión Ambiental, Centro Universitario Regional Este (CURE), Universidad de la República, Uruguay

² Laboratorio de Neurociencias, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República (Uruguay)

³ Departamento de Medicina Preventiva y Social, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Uruguay)

⁴ Departamento de Ecología y Evolución, Facultad de Ciencias / Centro Universitario de la Región Este (CURE), Universidad de la República (Uruguay)

⁵ María Inés Fariello, Instituto de Matemática y Estadística Rafael Laguardia, Facultad de Ingeniería

⁶ Laboratorio de Biofísica Integrativa, Departamento de Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Uruguay)

Las irrupciones de epidemias suelen asociarse a crecimientos explosivos en el número de casos. De hecho los modelos epidemiológicos básicos, y varios casos reales, siguen una dinámica exponencial en el comienzo de la epidemia^a. Consecuentemente, para el caso de Covid-19 en Uruguay y en el mundo se ha discutido sobre su crecimiento exponencial¹. No obstante, los datos reportados indican que **la dinámica de los casos confirmados en Uruguay se desvía de un crecimiento exponencial, creciendo a ritmos subexponenciales**. Es decir, la acumulación de casos en el tiempo no ha sido tan alta como se esperaría si esta se debiera a un crecimiento exponencial (Figura 1A). Durante un crecimiento exponencial, el número promedio de contagios por enfermo se mantiene constante en el tiempo². En Uruguay este valor ha ido disminuyendo, aproximándose a un valor estable. Las desviaciones de un crecimiento exponencial puro pueden explicarse por la eventual existencia de diferentes crecimientos exponenciales en diferentes tiempos. Específicamente, en los primeros días se habrían detectado altas tasas de transmisiones que no representarían el crecimiento posterior de la epidemia. No obstante, los crecimientos subexponenciales (ej. dinámicas polinómicas^b) son una propiedad bien reportada en el inicio de diversas epidemias³⁻⁷ y en la de Covid-19 en

Este documento forma parte de una serie de notas que buscan aportar ideas sobre cómo el análisis de datos, la interdisciplina y la transparencia de la información en tiempo real pueden aportar en nuestra sociedad al entendimiento y manejo de la crisis causada por COVID-19

^a En el crecimiento exponencial el número de casos observados en una fecha " $I_{(t)}$ " está determinado por el número de casos iniciales " $I_{(0)}$ " multiplicado por un término exponencial que involucra el tiempo " t " transcurrido desde la ocurrencia de los casos iniciales multiplicado por un factor de crecimiento " r ", por tanto: $I_{(t)} = I_{(0)} \cdot \exp(r \cdot t)$. El crecimiento exponencial captura un proceso ecológico, donde el parámetro r indica el desbalance entre número de infectados nuevos y recuperación por unidad de tiempo.

^b El crecimiento polinómico describe al número de infectados como una función del tiempo. Específicamente: $I_{(t)} = a + b \cdot t + c \cdot t^2 + d \cdot t^3$ en el caso de un polinomio de grado 3, (el grado es el término más alto al cual se eleva el tiempo). A diferencia del modelo exponencial, el polinomio solo describe la forma del crecimiento sin interpretación biológica directa de los parámetros. Sin embargo informa mucho sobre la dinámica de la epidemia. Otros modelos subexponenciales intentan tener más sentido biológico para sus parámetros y formulación, pero en esencia representa un crecimiento subexponencial potencialmente generado por diversos mecanismos—ej. Modelo logístico generalizado y modelo de Richard generalizado³ Chowell, G., Tariq, A. & Hyman, J. M. A novel sub-epidemic modeling framework for short-term forecasting epidemic waves. *BMC medicine* **17**, 164 (2019); 4 Viboud, C., Simonsen, L. & Chowell, G. A generalized-growth model to characterize the early ascending phase of infectious disease outbreaks. *Epidemics* **15**, 27-37 (2016)..

particular¹. A la fecha, el ajuste de diferentes modelos a los datos de Uruguay indica que es bastante más probable que la dinámica de casos reportados haya seguido un crecimiento subexponencial que exponencial (Figura 1B). Esto es así tanto si se considera el período completo, eliminando los primeros días o con una ventana móvil. **El patrón subexponencial puede explicarse por efectos de muestreo y/o por mecanismos reales**, en ambos casos, da información a ser considerada sobre el avance de la enfermedad y/o su registro.

El crecimiento subexponencial por efecto de muestreo se origina debido al desfase entre el número de nuevos casos y la capacidad de detectarlos o reportarlos. Este es un escenario factible para Uruguay. El número de potenciales infectados a los cuales se les realiza un test que confirme la enfermedad está limitado por la capacidad de confirmar la infección por las pruebas diagnósticas. A medida que el número de enfermos crece una fracción cada vez menor de estos puede ser confirmada. Consecuentemente, el número de reportados se desvía de una exponencial no por un proceso real sino por el incremento progresivo en el número de no detectados. En este escenario la enfermedad estaría avanzando cada vez más por fuera del registro epidemiológico. La alta fracción de asintomáticos que ha tenido Covid-19 en otras regiones⁴ sugiere que este es un punto de atención. La magnitud de este efecto puede ser estimada por muestreos específicamente orientados. En todo caso la confianza en los números reportados es fundamental para el manejo de la epidemia, y en este contexto un patrón de crecimiento sub exponencial es una evidencia a considerar.

Por otro lado, se han propuesto varios mecanismos en el proceso epidémico que explican las dinámicas subexponenciales. La dinámica de una población en la cual no operan fuerzas sigue un crecimiento exponencial^{2,4,8}, y una población se desvía del crecimiento exponencial cuando se ve afectada por fuerzas, como por ejemplo la competencia^{2,4,8,9}. Consecuentemente, la dinámica subexponencial del Covid-19 podría estar indicando la acción de fuerzas que enlentecen su capacidad potencial de avance (aunque la presencia de estas fuerzas que enlentecen la epidemia no necesariamente significan que la misma se frenará⁴).

La primera explicación para los crecimientos subexponenciales en la literatura científica fue la heterogeneidad en los contactos^{10,11}. La tasa de transmisión de la enfermedad está en parte determinada por el número de contactos que tiene cada persona contagiosa. Asumiéndose que la epidemia avanza primero entre los grupos más contactados y luego progresivamente hacia los menos contactados⁹, la epidemia cada vez se encontraría con una red de contactos menos densa, desacelerando esto su velocidad de avance. Además, otra explicación factible para el frenado del crecimiento epidémico es la tendencia de los contactos a agruparse en compartimentos, o grupos de personas que tienen más tendencia a interactuar entre sí^{4,5,12,13}. En una red sin compartimentos, todas las personas susceptibles están rápidamente accesibles para el contagio, y cada enfermo puede dar lugar al número máximo de contagios que la enfermedad permite. Esto mantiene un crecimiento exponencial sostenido, hasta que la reducción en cantidad de susceptibles y el aumento en el número de infectados hace que diferentes infectados se encuentren con los mismos susceptibles. Esta competencia entre infectados por los mismos susceptibles genera una capacidad de contagio disminuida, lo que desacelera a la epidemia y eventualmente la elimina. En una red con compartimentos este

fenómeno ocurre a escala más reducida. Los infectados dentro de un compartimento suelen compartir a los mismos individuos susceptibles dentro de sus contactos, por lo que la capacidad infecciosa dentro del compartimento disminuye con mayor velocidad, frenando la epidemia que debe llegar a nuevos compartimentos para poder avanzar, lo que determina una dinámica subexponencial (ej. polinómica)^{4,5,12,13}.

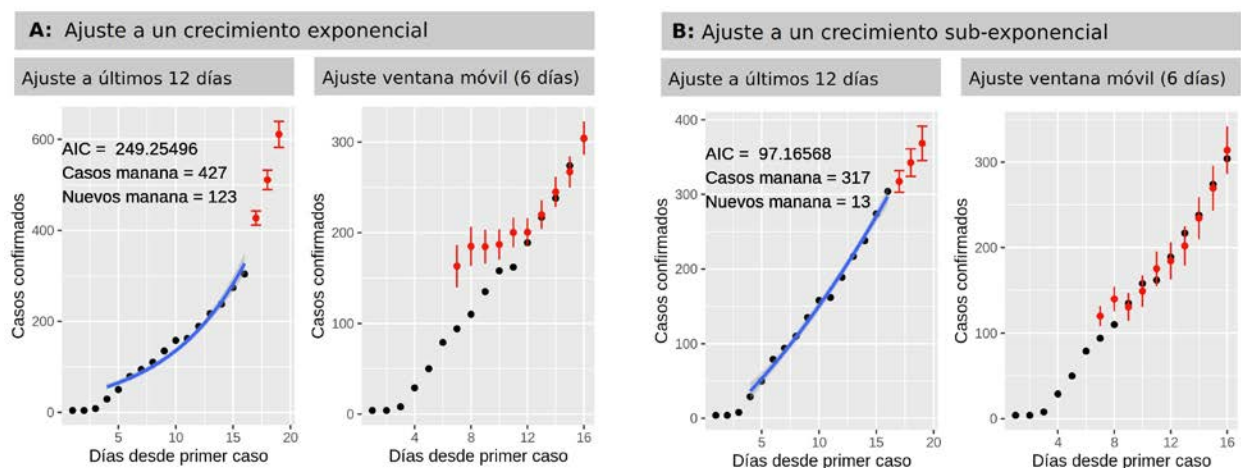


Figura 1: Dinámica del número de casos reportados de COVID-19 en Uruguay, ajustada a un crecimiento exponencial (A) y un crecimiento subexponencial (polinómico) (B) mediante regresión no-lineal. El peso de la evidencia por criterio de Akaike (AIC, medida de discrepancia entre el modelo y las observaciones) indica casi con certeza que el modelo polinómico ajusta mejor a los datos. En las gráficas de la izquierda en cada panel las líneas azules muestran el ajuste a los datos, y los puntos rojos las predicciones de cada modelo para los siguientes días. Las gráficas de la derecha muestran en rojo las predicciones de estas regresiones para datos pasados (a partir de datos anteriores a los mismos), y en negro los datos observados. (Gráficas realizadas con datos hasta el 28 de Marzo según Tabla I)

Tabla I. Casos confirmados según reportes del MSP

Fecha	13/3	14/3	15/3	16/3	17/3	18/3	19/3	20/3	21/3
CCA	0	4	4	8	29	50	79	94	135
NCC	0	4	0	4	21	21	29	15	41
Fecha	22/3	23/3	24/3	25/3	26/3	27/3	28/3	29/3	30/3
CCA.	158	162	162	189	217	238	274	304	310
NCC	23	4	0	27	28	21	36	30	6

CCA: casos confirmados acumulados, NCC: nuevos casos confirmados; año 2020.

Si estos mecanismos están operando y determinan el crecimiento subexponencial ¿qué nos pueden decir sobre la presente epidemia y su manejo? Primero, es plausible que las restricciones a la movilidad refuercen el nivel de compartimentado en las interacciones explicando el frenado. Si esto es así, la relación entre el nivel de desvío de un crecimiento exponencial a polinómico podría permitir cuantificar la relación entre medidas de manejo, condiciones ambientales y sociales y la dinámica de la epidemia. Recíprocamente, si bien

desconocemos la red de contactos y su compartimentado, es posible avanzar en su estimación por diversos métodos (por ejemplo, con muestras de movilidad de celulares o de transporte público día a día), y usar estas estimaciones en tiempo real para predecir cambios en la dinámica de la epidemia, o el efecto de intervenciones como recomendaciones a evitar determinados tipos de contactos sociales.

Es posible que la forma particular en la que se dio la epidemia en el Uruguay (con una diseminación de la enfermedad en grupos de contactos más o menos cerrados) haya permitido un avance contenido de la misma. Las medidas de distanciamiento social ciertamente disminuyen la transmisión del virus pero la magnitud de su efecto es difícil de estimar. Sin embargo, este patrón de desaceleración podría revertirse si se produjera un aumento de los contactos por fuera de los compartimientos inicialmente establecidos. Es importante tener en cuenta que **los regímenes subexponenciales pueden pasar de forma más o menos abrupta a un régimen exponencial, aumentando la velocidad de avance de la enfermedad**³. Distintas herramientas de monitoreo permiten evaluar el avance hacia estos escenarios potenciales en tiempo real.

Por último, desde el punto de vista práctico, la identificación de un modelo que explica el avance inicial de la epidemia permite realizar predicciones a corto plazo (Figura 1). Estas predicciones son muy limitadas en el tiempo debido a que no hay una identificación genuina de los mecanismos involucrados. No obstante, proveen un estimativo en el escenario actual y valores de referencia en relación al cambio de escenario (ej. pasaje a un régimen exponencial). Los buenos modelos matemáticos para el análisis de procesos biológicos informan incluso cuando fallan, o especialmente cuando lo hacen¹⁴. El modelo exponencial al fallar en dar cuenta de la dinámica permite identificar que hay algo más en juego, probablemente un subregistro de la epidemia y tal vez un efecto de la segmentación en los contactos. El modelo polinómico al comenzar fallar sistemáticamente estará informando sobre un cambio de régimen en la dinámica de la enfermedad. Estos análisis permitirán un monitoreo de la epidemia y la identificación temprana de cambios cualitativos en su dinámica.

Referencias

- 1 Wu, K., Darcet, D., Wang, Q. & Sornette, D. Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the world. *arXiv preprint arXiv:2003.05681* (2020).
- 2 Royama, T. *Analytical Population Dynamics*. (Chapman & Hall, 1992).
- 3 Chowell, G., Tariq, A. & Hyman, J. M. A novel sub-epidemic modeling framework for short-term forecasting epidemic waves. *BMC medicine* **17**, 164 (2019).
- 4 Viboud, C., Simonsen, L. & Chowell, G. A generalized-growth model to characterize the early ascending phase of infectious disease outbreaks. *Epidemics* **15**, 27-37 (2016).
- 5 Szendroi, B. & Csányi, G. Polynomial epidemics and clustering in contact networks. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **271**, S364-S366 (2004).

- 6 Chowell, G., Viboud, C., Simonsen, L. & Moghadas, S. M. Characterizing the reproduction number of epidemics with early subexponential growth dynamics. *Journal of The Royal Society Interface* **13**, 20160659 (2016).
- 7 Chowell, G. *et al.* Using phenomenological models to characterize transmissibility and forecast patterns and final burden of Zika epidemics. *PLoS currents* **8** (2016).
- 8 Turchin, P. *Complex population Dynamics: a theoretical/empirical synthesis*. Vol. 35 (Princeton University Press, 2003).
- 9 Berryman, A. A. *Principles of Population Dynamics and Their Application*. (Stanley Thornes, 1999).
- 10 May, R. M. & Anderson, R. M. The transmission dynamics of human immunodeficiency virus (HIV). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences* **321**, 565-607 (1988).
- 11 Colgate, S. A., Stanley, E. A., Hyman, J. M., Layne, S. P. & Qualls, C. Risk behavior-based model of the cubic growth of acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **86**, 4793-4797 (1989).
- 12 Keeling, M. J. & Rohani, P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. (Princeton University Press, 2011).
- 13 Keeling, M. J. The effects of local spatial structure on epidemiological invasions. *Proc. R. Soc. Lond. B* **266**, 859-867 (1999).
- 14 Marquet, P. A. *et al.* On theory in ecology. *BioScience* **64**, 701-710 (2014).

Comentarios de colegas

Gonzalo Bello Bentancor

PhD Biología y Epidemiología Moleculares

Gracias por compartir el documento y felicitaciones por el trabajo. Van algunos comentarios muy generales.

1) Me parece importante destacar que el modelado incluye datos hasta el 28/03. Porque en ese caso no creo que sea posible ver los efectos de las medidas de restricción de movilidad general que fueron implementadas en Uruguay el 16/03. Al menos en China llevo unos 12-15 días para que las medidas de Lockdown total sean visibles en una estabilización/reducción del crecimiento del número de nuevos casos y casos acumulados. O sea que en Uruguay sería esperable ver los efectos de la cuarentena voluntaria general a partir más o menos del 28/03.

2) El hecho de que Carrasco y Pocitos concentren 40% de los casos diagnosticados (y la mayoría al parecer vinculados al conocido casamiento) habla a favor de una fuerte compartimentalización de la epidemia en Uruguay en estas primeras semanas. Igual, creo que es muy difícil evitar el crecimiento exponencial de un virus con un R_0 tan alto si además no hay una restricción de la movilidad de ese grupo. Creo que el crecimiento subexponencial durante las dos primeras semanas epidemiológicas en Uruguay podría ser explicado porque se inicio en un compartimento con contactos reducidos combinado a una detección/rastreo eficiente de los contactos y un aislamiento social de los mismos.

3) Por otro lado tenemos que 60% de los casos de Covid están fuera de Carrasco/Pocitos lo que demuestra que hay otros compartimentos operando o que la epidemia salió del compartimento Carrasco/Pocitos para otros barrios. Si tomáramos en cuenta el crecimiento de los casos fuera del compartimento Carrasco/Pocitos, seguiríamos viendo un crecimiento subexponencial de la epidemia?

4) Por lo que pude observar en otros países como Italia, España, Francia, Holanda, UK, Corea del Sur, EUA o Brasil por ejemplo, la epidemia estaba en crecimiento exponencial al alcanzar los 100 casos

acumulados. Uruguay fue el único país donde el Covid continua manteniendo un crecimiento subexponencial con más de 100 casos acumulados.

5) Me parece que para cuantificar la importancia de la compartimentalización en la dinámica observada sería importante pedir que el MSP informara de forma sistemática el numero y proporción de diagnosticados divididos en 3 categorías: personas que viajaron al exterior (probablemente se infectaron fuera de Uy), contactos de personas con infección confirmada (compartimentos conocidos), casos sin rastreo de viaje o contacto con infectados (nuevos compartimentos no identificados)."

Juan Gil

MD, PhD Epidemiología Clínica y Bioestadística

- Por un lado, entiendo que la implementación de medidas de restricción precoces (como fue el caso de Uruguay) han hecho que el comportamiento evolutivo de la epidemia ya no fuera desde sus inicios, el "natural" o esperable en ausencia de medidas restrictivas de movilidad y distanciamiento social.

- Por otra parte, y con mayor convicción, creo que el efecto de muestreo puede estar atenuando un crecimiento mayor, debido a una capacidad diagnóstica reducida, no necesariamente al hecho de contar con pocos kits diagnósticos, sino a la imposibilidad de dirigirlos correctamente. No olvidar que se trata de una enfermedad con una fracción de "portadores asintomáticos" que parece ser relativamente alta (ronda según reportes de otros países entre 10-20%) y muy difícil de estimar dicha proporción debido a que el test no puede realizarse sistemáticamente a toda la población. Podría eventualmente realizársele a una muestra, pero el problema es también el relativamente largo período de incubación que, si detectaras algún test+ asintomática, habría que seguirlo al menos 10 días a ver si le aparecen síntomas.

Por esta razón, creo que estamos viendo solo la "punta del iceberg".

Gonzalo Bello Bencancor

PhD Biología Molecular

Creo que todos los países (en mayor o menor medida) solo consiguen ver la punta del iceberg que son los sintomáticos. La cuestión más importante, desde mi punto de vista, es si podemos estimar correctamente la punta del iceberg. Cambios en el tamaño de la punta del iceberg reflejan cambios correspondientes en el tamaño total del iceberg. Si yo veo que la punta del iceberg crece a un ritmo subexponencial o se estabiliza quiere decir que el iceberg completo sigue la misma tendencia. La cuestión es si estamos midiendo adecuadamente los cambios temporales del tamaño de la punta del iceberg.

Hugo Naya

PhD Biología

Muy bueno, felicitaciones. Un punto no menor es que, al menos nosotros, no conocemos cuantos de los casos referidos por día están siendo procesados (testeados) y cuáles son los criterios para seleccionarlos, además de cómo se procesa una eventual "cola" de test a realizar. Además, como existe una correlación positiva (aunque menor) entre el número de casos y el número de test (que aumenta su significación si agregamos el efecto de la fecha), sería interesante estimar el efecto de submuestreo en los modelos.

Nicolás Wschebor

PhD Física Teórica

Primero, felicitaciones por el trabajo. Segundo, gracias por permitir que alguien alejado de estas cuestiones opine.

Tengo un sólo comentario de contenido. Mis disculpas desde ya porque al no ser experto, lo que puedo decir quizás es una tontería. En la nota 2 cuando se comparan los comportamientos exponenciales y polinómicos no se analiza una posibilidad que por banal no deja de ser posible (al menos yo no veo cómo descartarla). Si estamos en un proceso exponencial pero, debido a la reducción del contacto social, el coeficiente de la exponencial es pequeño, no es posible diferenciar con datos en un intervalo corto de tiempo una exponencial de un polinomio con un razonable grado de certeza. Esto sucedería si las medidas de restricción de contacto social nos hubieran colocado levemente arriba del umbral de propagación de la epidemia.

Rafael Radi

MD, PhD Biología

Dos elementos:

1. Las últimas estimaciones a partir de datos poblaciones con mayor cobertura de test diagnósticos indican que los asintomáticos podrían estar en la zona de 40 a 50 %. Es decir muchos.
2. Sin embargo un dato "duro" es el número de pacientes actuales del CTI que rondan los 12 casos. Considerando que ahí llegarían un porcentaje en la zona de 2-3 %, entonces la población de la "base" podría estimarse y uno podría llegar a la conclusión que hay subdiagnóstico molecular, pero por un factor quizás de 2 o 3, pero no de 10.