

# Matemáticas y COVID-19: monitorización, predicción, retos y perspectivas

**Daniel López<sup>1</sup>, Sergio Alonso<sup>1</sup>, Martí Català<sup>2</sup>, Enric Álvarez-Lacalle<sup>1</sup>, Clara Prats<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Computational Biology and Complex Systems (BIOCOM-SC), Departamento de Física, Universitat Politècnica de Catalunya*

<sup>2</sup> *Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford*

La pandemia ha sido, y aún sigue siendo, una catástrofe que ha afectado a todas las poblaciones del mundo. No había expertos en pandemias, hemos aprendido mucho, pero, probablemente, si tenemos una nueva pandemia deberemos seguir aprendiendo.

BIOCOM-SC es un grupo de investigación de la *Universitat Politècnica de Catalunya* que, antes de la pandemia, tenía una línea de investigación en epidemiología matemática y simulación de tuberculosis, malaria, enfermedad de Chagas y otras enfermedades infecciosas. Cuando en diciembre de 2019 se comienzan a hacer públicos diariamente los datos de la epidemia en China, por simple curiosidad científica constatamos que algunos modelos empíricos nos describían correctamente el comportamiento observado y permitían hacer predicciones a corto plazo.

De hecho, en aquellos primeros meses vimos cómo la evolución temporal de la epidemia dependía especialmente de las medidas no farmacológicas, cuyos efectos no se podían prever porque no se disponía de datos anteriores. En consecuencia, en aquel momento los modelos matemáticos clásicos como los modelos SIR o SEIR no tenían aún una buena capacidad predictiva, ya que dependían de múltiples parámetros y procesos que no se conocían con detalle. Por otro lado, tampoco se podían utilizar herramientas de inteligencia artificial ni de estadística multivariable porque no existían datos históricos

y todo cambiaba muy rápidamente. En cambio, los modelos empíricos, como el modelo de Gompertz, nos permitían realizar predicciones a corto plazo con una fiabilidad aceptable.

Sin apenas darnos cuenta, en marzo del 2020 nos encontramos haciendo informes diarios para la *Comisión Europea* (DG-CONNECT) y colaborando con la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya de la Generalitat de Catalunya*. Nuestro trabajo ha girado desde entonces alrededor de tres ejes: (1) el desarrollo de índices y herramientas para la monitorización, (2) las predicciones a corto plazo (1-3 semanas) y (3) el análisis de varios aspectos relacionados con la pandemia mediante el uso de modelos computacionales.

La pandemia nos hace patente que, como investigadores, vivir en el siglo XXI es un privilegio. Desde los inicios de la crisis hemos dispuesto de actualizaciones diarias de muchos datos abiertos de incidencia, de muertes, de vacunación... Al trabajarlos hemos descubierto sus problemas, carencias y limitaciones, pero los datos siguen siendo nuestra herramienta básica para objetivar y cuantificar la situación pandémica en cada momento, comprender mejor su dinámica y trabajar para contribuir en su gestión. De hecho, las herramientas de modelización han evolucionado en paralelo a la calidad de los datos, que han acompañado también el incremento de conocimiento sobre SARS-CoV-2. En apenas dos años, de una situación inicial de emergencia absoluta con poco conocimiento, pocos datos y una falta de herramientas globales de monitorización y predicción, hemos evolucionado hasta una situación de aparente control funcional gracias a la campaña de vacunación masiva, donde conocemos mucho mejor este virus y su dinámica y donde, ahora sí, ya podemos trabajar con modelos mecanicistas basados en este conocimiento.

**Monitorización de la pandemia**

Para monitorizar la situación epidemiológica es necesario disponer de indicadores simples que sean informativos. En los primeros meses de pandemia, en ausencia de vacunación, la evolución de los casos nos anticipaba unívocamente la afectación hospitalaria y la mortalidad asociada a SARS-CoV-2. Era clave poder conocer en cada momento no solo el nivel de incidencia (indicador de afectación), sino también la tendencia al alza o a la baja de dicha incidencia (indicador de velocidad).

Uno de los indicadores de afectación más utilizados ha sido la *Incidencia Acumulada en 14 días* ( $IA_{14}$ ), que son los casos nuevos diagnosticados las dos semanas previas por 100.000 habitantes. Este indicador está poco afectado por la variabilidad diaria y, además, al ser relativo permite comparar situaciones de países o regiones distintas. La ventana de 14 días es la que se estimó inicialmente como el intervalo máximo en el que una persona puede ser infecciosa, aunque generalmente este período es menor. En estas estimaciones iniciales se estableció

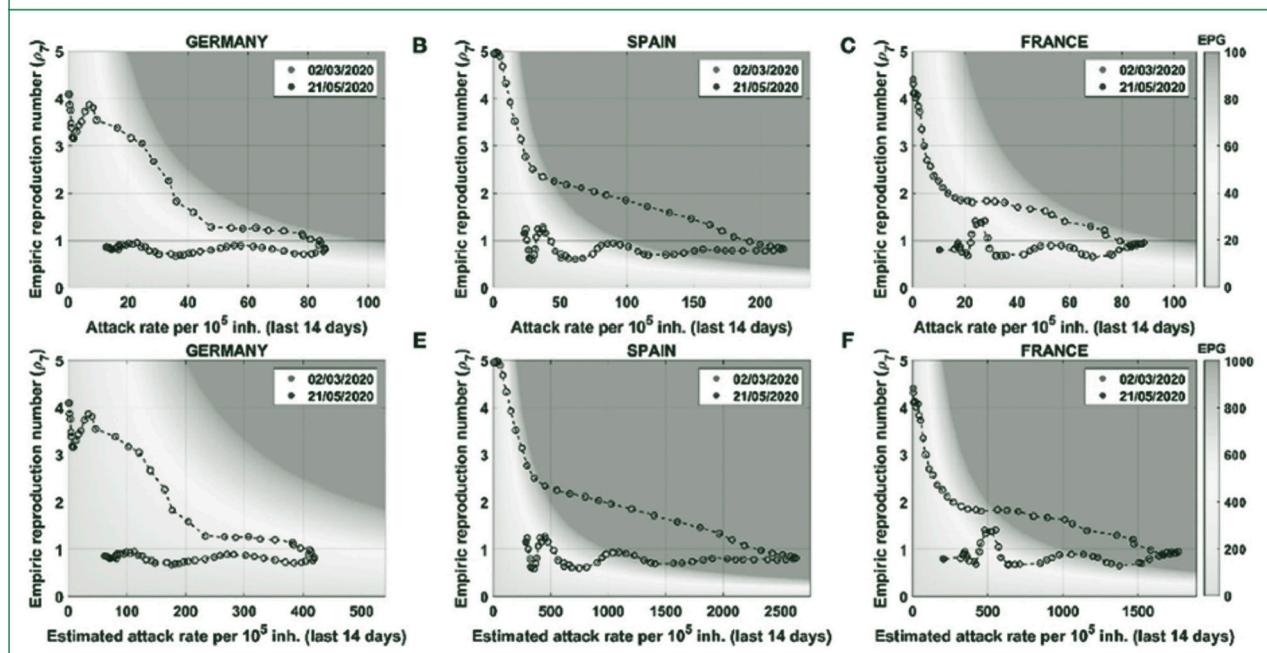
el intervalo entre la infección y el momento de máxima infecciosidad de una persona alrededor de 5 días. Comparando los casos nuevos diarios de un día con los de cinco días anteriores podíamos evaluar, en promedio, cuántas personas habría infectado cada nuevo caso diagnosticado [1]. Este valor puede ser indicativo del *Número Reproductivo Efectivo* ( $R_t$ ), es decir, del promedio de nuevos casos generados por un caso índice en un cierto momento, un indicador de la velocidad a la que se está propagando una epidemia.

Considerar simultáneamente la velocidad en que se está propagando la infección conjuntamente con la intensidad de la afectación es una buena medida de la gravedad de la situación. Una forma simple de hacerlo es mediante el producto de  $R_t$  por  $IA_{14}$ :

$$EPG = R_t \cdot IA_{14}$$

$EPG$  son las iniciales en inglés de *Effective Potential Growth*, que se podría traducir como crecimiento efectivo potencial. Este valor, conocido en Cataluña como “índice de riesgo de rebrote” por su efectividad en la detección de cambios de tendencia [2],

**FIGURA 1.** DIAGRAMAS DE RIESGO DE DIFERENTES PAÍSES CORRESPONDIENTES A LAS PRIMERAS SEMANAS DE LA EPIDEMIA EN EUROPA.



Fuente: [1].



amplifica o relativiza una cierta incidencia en función de si estamos en fase expansiva ( $R_t > 1$ ) o regresiva ( $R_t < 1$ ).

Con  $R_t$ ,  $IA_{14}$  y  $EPG$  disponíamos de tres parámetros para evaluar la situación pandémica en determinado país o región, pero necesitábamos además alguna herramienta para poder comprender o mostrar la evolución del nivel de riesgo a lo largo del tiempo. Diseñamos un diagrama que resolvía esta necesidad, el *Diagrama de riesgo*, donde se representa  $R_t$  en el eje de ordenadas y  $IA_{14}$  en el eje de abscisas (figura 1). La distancia al origen de coordenadas es una buena medida de la situación de “riesgo” en que se encuentra la población [1]. Además, este diagrama nos permite ver la situación actual y compararla con el pasado. Utilizando una escala de colores, facilitábamos una interpretación intuitiva del diagrama.

*En situaciones epidémicas, realizar predicciones de calidad es importante para ayudar a los responsables de salud pública y a los gestores del sistema de salud a tomar decisiones con criterios lo más objetivos posibles*

Los índices y el diagrama descritos fueron diseñados en la situación de emergencia que describíamos al principio, buscando ese equilibrio entre la simplicidad y la utilidad. Existen otros índices con propiedades similares, capaces también de dar información sobre el nivel de afectación y la velocidad de propagación. Con la vacunación masiva y con la proliferación de las variantes Ómicron han cambiado los niveles de riesgo asociados a la circulación del virus, ya que la afectación en cuanto a casos graves se ha reducido drásticamente. De hecho, en la situación actual los indicadores más relevantes para la monitorización son aquellos relacionados con las poblaciones vulnerables y los casos graves.

### Predicción

En situaciones epidémicas, realizar predicciones de calidad es importante para ayudar a los responsables de salud pública y a los gestores del sistema de salud a tomar decisiones con criterios lo más objetivos posibles. Cabe remarcar que las predicciones aportan una información relevante pero no la única necesaria para tomar decisiones, ya que se deben tener en consideración otros aspectos como las consecuencias sociales y económicas de las medidas, además de otros indicadores.

Como comentábamos al principio de este artículo, inicialmente las predicciones no se podían realizar con modelos mecanicistas ni con

métodos estadísticos avanzados. Los métodos empíricos, extremadamente simples pero independientes del conocimiento del sistema, sí que permitían realizar predicciones a 1-3 semanas. Después de evaluar diferentes opciones, decidimos utilizar la función de crecimiento de Gompertz [3]. Es una función muy parecida a la ecuación logística. Nos permitía predecir el comportamiento de la incidencia acumulada y el número de casos nuevos a lo largo del tiempo [4]. El método matemático de predicción lo fuimos mejorando progresivamente, por ejemplo, incrementando la ponderación de los últimos días en ciertos períodos o teniendo en consideración el patrón semanal del registro de casos de cada país o región. Comprobamos que con la función de Gompertz podíamos realizar predicciones a corto plazo de calidad, no solo para la incidencia, sino también para otros valores realmente importantes como el número de hospitalizados, el número de casos en unidades de cuidados intensivos o el número de fallecidos. Estas predicciones podían realizarse incluso para zonas geográficas correspondientes a un

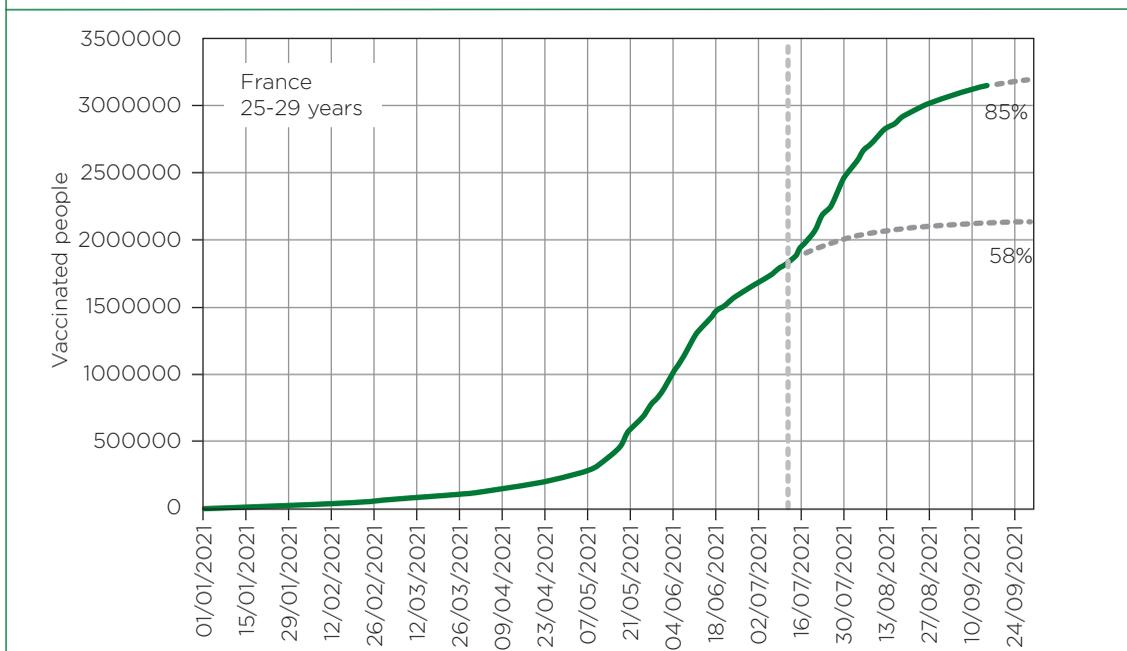
hospital de referencia, permitiendo así una optimización de la organización del hospital.

**Retos**

Los retos durante la pandemia han sido muchos y diferentes en cada una de las etapas que hemos pasado. En colaboración con expertos de los distintos ámbitos de estudio, hemos utilizado modelos estadísticos para estimar la afectación real de la primera ola [5], modelos estocásticos para comprender ciertos aspectos de la dinámica de transmisión en las escuelas [6], modelos basados en agentes para estudiar las distintas estrategias de vacunación [7], o modelos deterministas para estudiar y predecir los procesos de sustitución de las variantes [8], entre otros.

Una de las preguntas que intentamos responder fue sobre el efecto de la implantación del certificado COVID-19 en la campaña de vacunación francesa en verano de 2021. La evolución del porcentaje de población vacunada depende de diversos factores: de la disponibilidad de

**FIGURA 2.** EVOLUCIÓN DE LA VACUNACIÓN EN FRANCIA EN LA FRANJA DE EDAD ENTRE 25 Y 29 AÑOS. LA LÍNEA VERTICAL CORRESPONDE AL DÍA DE ANUNCIO POR PARTE DEL GOBIERNO FRANCÉS DE LAS NUEVAS CONSECUENCIAS DE NO ESTAR VACUNADO



Fuente: [3].

vacunas, de la infraestructura organizativa para realizar las vacunaciones y del compromiso de la población. Comprobamos que el modelo de crecimiento restringido [3], variando linealmente a lo largo del tiempo el valor máximo, nos describía correctamente las campañas de vacunación realizadas, como observamos en el ejemplo de la figura 2. Este simple modelo permitía prever cuál sería el valor máximo alcanzado, y mostraba en algunos casos la necesidad de promocionar de forma importante la vacunación. El ejemplo francés es excelente, a partir de cierto momento las autoridades explican que la vacunación será imprescindible para muchas actividades y, automáticamente, cambia el comportamiento.

### Perspectivas

La vacunación y las altas incidencias de los últimos meses han cambiado drásticamente la situación. La pandemia no ha acabado, pero el número de casos graves o de muertes se ha reducido de forma importante. Poder prever los efectos a lo largo del tiempo de la disminución de la inmunidad poblacional es un nuevo reto. Los problemas a afrontar desde la estadística y desde la modelización matemática vuelven a ser nuevos. Debemos adaptarnos a nuevos sistemas de vigilancia epidemiológica y desarrollar nuevos indicadores, nuevos análisis. ●

### Referencias

- [1] Català, M., Marchena, M., Conesa, D., Palacios, P., Urdiales, T., Alonso, S., Álvarez-Lacalle, E., López, D., Cardona, P. J., Prats, C. Monitoring and Analysis of COVID-19 Pandemic: The Need for an Empirical Approach. *Front Public Health*. 2021 Jul 8;9:633123. doi: 10.3389/fpubh.2021.633123
- [2] Català, M., Coma, E., Alonso, S., Álvarez-Lacalle, E., Cordomi, S., López, D., Fina, F., Medina-Peralta, M., Prats, C., Prieto-Alhambra, D. Risk Diagrams Based on Primary Care Electronic Medical Records and Linked Real-Time PCR Data to Monitor Local COVID-19 Outbreaks During the Summer 2020: A Prospective Study Including 7,671,862 People in Catalonia. *Front Public Health*. 2021 Jul 5;9:693956. doi: 10.3389/fpubh.2021.693956
- [3] Gamito, S. Growth models and their use in ecological modelling: an application to a fish population. *Ecological Modelling* 1998, 113, 83-94. doi: 10.1016/S0304-3800(98)00136-7
- [4] Català, M., Alonso, S., Álvarez-Lacalle, E., López, D., Cardona, P.J., Prats, C. Empirical model for short-time prediction of COVID-19 spreading. *PLoS Comput Biol*. 2020 Dec 9;16(12):e1008431. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008431.
- [5] Català, M., Pino, D., Marchena, M., Palacios, P., Urdiales, T., Cardona, P.J., Alonso, S., López-Codina, D., Prats, C., Álvarez-Lacalle, E. Robust estimation of diagnostic rate and real incidence of COVID-19 for European policymakers. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0243701. doi: 10.1371/journal.pone.0243701
- [6] Alonso, S., Català, M., López, D., Álvarez-Lacalle, E., Jordan, I., García-García, J.J., Fumadó, V., Muñoz-Almagro, C., Gratacós, E., Balanza, N., Varo, R., Millat, P., Baro, B., Ajanovic, S., Arias, S., Claverol, J., de Sevilla, M.F., Bonet-Carne, E., García-Miquel, A., Coma, E., Medina-Peralta, M., Fina, F., Prats, C., Bassat, Q. Individual prevention and containment measures in schools in Catalonia, Spain, and community transmission of SARS-CoV-2 after school re-opening. *PLoS One*. 2022 Feb 16;17(2):e0263741. doi: 10.1371/journal.pone.0263741
- [7] Català, M., Li, X., Prats, C., Prieto-Alhambra, D. The impact of prioritisation and dosing intervals on the effects of COVID-19 vaccination in Europe: an agent-based cohort model. *Sci Rep*. 2021 Sep 22;11(1):18812. doi: 10.1038/s41598-021-98216-0
- [8] Català, M., Martró, E., Noguera-Julian, M., Andrés, C., Cardona, P.J., Prats, C., Alonso, S., Álvarez, E., et al. Prediction and monitoring of the Delta variant substitution process in Catalonia (Spain). In: Analysis and prediction of COVID-19 for EU-EFTA-UK and other countries, 2021, Report 254, pp. 9-14. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/355115>