

## METODOLOGÍA

La metodología utilizada en la plataforma ICOVID Chile contempla descripción de indicadores, definición de umbrales y evidencia comparada para las cuatro dimensiones propuestas por las investigadoras e investigadores.

## DINÁMICA DE CONTAGIOS

### DESCRIPCIÓN DE DIMENSIÓN

En el seguimiento de una epidemia existen dos aspectos muy importantes a considerar: La cantidad de personas enfermas o infectadas, que se denomina carga, y la transmisión. Ambos aspectos determinan la evolución en el tiempo de la epidemia y son fundamentales para establecer las medidas a seguir cuando no existen vacunas disponibles.

### INDICADORES

- **Indicador de carga de personas infectadas:** Tasa de incidencia diaria de casos confirmados por cada 100 mil habitantes. El objetivo es que los casos nuevos disminuyan a menos de un caso por 100.000 habitantes.
- **Indicador de transmisión:** Número reproductivo efectivo diario ( $R(t)$ ) calculado sobre la base de los últimos siete días con método Cori et al. (2013). El objetivo es que la transmisión representada por el promedio de los últimos siete días del número reproductivo efectivo sea menor a 0.8.

### DESCRIPCIÓN TÉCNICA DE INDICADORES

- **Indicador de carga de infectados:** El indicador de carga ( $C$ ) que usaremos será el promedio de la incidencia diaria de los últimos siete días. Promedio móvil de orden siete del número de casos nuevos/día según inicio de síntomas, por 100 mil habitantes.

Umbrales recomendados: a) 1 caso nuevo/100 mil hab. b) 5 casos nuevos/ 100mil hab., c) 10 casos nuevos/100mil hab. (COVID-Local.org, 2020; Global health Institute Harvard, 2020; <https://data.sfgov.org/stories/s/epem-wyzb>, Sn Francisco Gov, 2020).

Estos umbrales determinan los siguientes niveles:

Nivel	Código de color
$C \leq 1$	Verde
$1 < C \leq 5$	Amarillo
$5 < C \leq 10$	Naranja
$C > 10$	Rojo

Como agregado al indicador de carga se reportará como referencia el número de infectados activos calculado como la sumatoria de los casos nuevos, según inicio de síntomas, de los últimos 14 días, menos las personas fallecidas.

- **Indicador de transmisión:** El indicador de transmisión será el número reproductivo efectivo diario (**R(t)**), calculado sobre la base de los últimos días, con el método de Cori et al. (2013). Se calcularán la Mediana (MeR) y los percentiles.

La literatura recomienda un valor  $R(t) < 1$  y no establece niveles.

Niveles:

Nivel	Código de color
$LSR \leq 0.8$	Verde
$0.8 < LSR \leq 0.9$	Amarillo
$0.9 < LSR \leq 1$	Naranja
$LSR > 1$	Rojo

### ANEXO 1 EXPLICACIÓN DE UMBRAL MÁXIMO DE CARGA DE INFECTADOS (COLOR ROJO)

En la mayoría de los sitios consultados, los umbrales son arbitrarios o no se explican sus fundamentos. El equipo de estudio consideró fundamentar el nivel superior relacionándolo con la capacidad hospitalaria local.

Se propuso el siguiente cálculo para todo el país: La máxima capacidad UCI en situación pre pandemia era 1200. Actualmente la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva, SOCHIMI, reporta 2816. Esto representa  $1200/2816 = 42,61\%$ , lo que coincide con cálculos de disponibilidad de 2/5. Por lo que usaremos como número de camas disponibles/100 mil = Camas =  $(1200/19098423) \times 100000 = 6.28$  camas/100mil.

El número estimado de días que usa un paciente COVID en UCI es  $W = 14$  días. La proporción de individuos que requiere UCI es  $p = 5\%$  internacionalmente. Entonces la saturación se obtendría cuando la tasa de casos superara  $C/Wp = 6.28/14 \times 0.05 = 8.98/100$ mil.

Para una adecuada comprensión, una forma enteramente análoga para este cálculo es la siguiente: se dispone de 1200 UCI y cada una se usará 14 días. Esto indica que el sistema UCI tolera máximo  $1200/14 = 85,7$  pacientes/día. Como el 5% de los pacientes COVID requiere UCI entonces Chile tolera una carga máxima de  $85,7/0.05 = 1714,28$  casos/día. Esto representa  $(1714,28/19098423) \times 100000 = 8,98$  casos diarios por cien mil habitantes.

Como existe cierta variabilidad en todos estos cálculos, parece adecuado tomar un valor aproximado de 10 Casos/100mil como umbral para el nivel rojo.

### ANEXO 2 INDICADOR COMPUESTO EN ESTUDIO

- **Indicador compuesto de carga y transmisión (C&T):** Este indicador conjunto se estudiará durante el avance de la epidemia. La dimensión integra los conceptos de carga y transmisión de la epidemia en una sola ya que no se puede concebir la toma de decisiones en uno sólo de los indicadores. Para establecer el código de colores se recomienda hacer el producto de la mediana de  $R(t)$  (MeR) por la carga, conservando los umbrales de carga. El producto integra a los dos indicadores y representa la carga potencial de la próxima semana si continúa una tasa de crecimiento ( $R(t)$ ) igual hasta la actual. Como  $R(t)$  es adimensional, el resultado es una carga y los umbrales son los mismos.

Así:  $C\&T = MeR \times C$ .

Nivel	Código de color
$C\&T \leq 1$	Verde
$1 < C\&T \leq 5$	Amarillo
$5 < C\&T \leq 10$	Naranja
$C\&T > 10$	Rojo

### Ejemplo Región Metropolitana entre 15/04/20 y 15/05/20

	Casos/día	PM7	C	Color	MeR	P95R	Color	C&T	Color
15-abr	248	248.0	3.54	A	1.31	1.51	R	4.66	A
16-abr	348	298.0	4.26	A	1.28	1.47	R	5.44	A
17-abr	233	276.3	3.95	A	1.12	1.28	R	4.44	A
18-abr	277	276.5	3.95	A	1.10	1.22	R	4.34	A
19-abr	189	259.0	3.70	A	1.10	1.19	R	4.06	A
20-abr	262	259.5	3.71	A	1.11	1.19	R	4.11	A
21-abr	145	243.1	3.47	A	1.01	1.07	R	3.49	A
22-abr	295	249.9	3.57	A	1.02	1.08	R	3.65	A
23-abr	351	250.3	3.58	A	1.02	1.07	R	3.65	A
24-abr	327	263.7	3.77	A	1.07	1.12	R	4.02	A
25-abr	404	281.9	4.03	A	1.13	1.19	R	4.55	A
26-abr	331	302.1	4.32	A	1.19	1.25	R	5.13	N
27-abr	362	316.4	4.52	A	1.21	1.29	R	5.46	N
28-abr	442	358.9	5.13	N	1.32	1.42	R	6.76	N
29-abr	589	400.9	5.73	N	1.40	1.54	R	8.03	N
30-abr	736	455.9	6.51	N	1.49	1.68	R	9.68	N
01-may	891	536.4	7.66	N	1.61	1.87	R	12.33	R
02-may	1145	642.3	9.18	N	1.74	2.09	R	15.96	R
03-may	995	737.1	10.53	R	1.77	2.19	R	18.59	R
04-may	872	810.0	11.57	R	1.70	2.17	R	19.67	R
05-may	1179	915.3	13.08	R	1.68	2.16	R	22.03	R
06-may	875	956.1	13.66	R	1.56	1.98	R	21.27	R
07-may	1246	1029.0	14.70	R	1.50	1.88	R	22.02	R
08-may	1151	1066.1	15.23	R	1.41	1.73	R	21.52	R
09-may	978	1042.3	14.89	R	1.27	1.52	R	18.87	R
10-may	1396	1099.6	15.71	R	1.26	1.45	R	19.71	R
11-may	964	1112.7	15.90	R	1.21	1.37	R	19.20	R
12-may	1392	1143.1	16.33	R	1.19	1.31	R	19.38	R
13-may	2256	1340.4	19.15	R	1.34	1.45	R	25.63	R
14-may	2251	1484.0	21.20	R	1.41	1.53	R	29.85	R
15-may	2060	1613.9	23.06	R	1.43	1.58	R	32.87	R

### ANEXO 3 EXPLICACIÓN TÉCNICA DEL NÚMERO REPRODUCTIVO

- **Formas de estimación del número reproductivo**

- a) **R0:** R0 se puede deducir a partir de modelos tipo Susceptible-Infectado-Recuperado (SIR) y Susceptible-Latente-Infectado-Recuperado (SEIR) usando distintos métodos, entre ellos el más común es el de la Next Generation Matrix (Dietman et al., 1990). Por ejemplo, en un modelo SIR básico:  $R_0 = \frac{N\beta}{(\gamma+\mu)}$ , donde  $\beta$  es el coeficiente de transmisión,  $\gamma$  la tasa de recuperación y  $\mu$  la tasa de mortalidad. En un modelo SIR básico:  $R_0 = \frac{N\beta}{(\gamma+\mu)}$ , donde  $\beta$  es el coeficiente de transmisión,  $\gamma$  la tasa de recuperación y  $\mu$  la tasa de mortalidad. En un modelo SIR básico:  $R_0 = \frac{N\beta}{(\gamma+\mu)}$ , donde  $\beta$  es el coeficiente de transmisión,  $\gamma$  la tasa de recuperación y  $\mu$  la tasa de mortalidad. En un modelo SIR básico:  $R_0 = \frac{N\beta}{(\gamma+\mu)}$ , donde  $\beta$  es el coeficiente de transmisión,  $\gamma$  la tasa de recuperación y  $\mu$  la tasa de mortalidad.

A partir de los datos, se ha optado por usar el siguiente método a posteriori. Bajo el supuesto de un crecimiento exponencial al inicio de la epidemia y basados en un modelo SIR se puede escribir:

$$\frac{dI}{dt} = \left(\frac{\beta S}{N}\right)I - \phi I = \left(\frac{\beta S}{N} - \phi\right)I = rI$$

En términos discretos  $I(t+\Delta t) = I(t) + rI(t)$ . Si  $\Delta t = \tau$ , entonces

$$R_0 = \frac{I(t+\tau)}{I(t)} = 1 + r\tau.$$

Considerando la curva de casos nuevos por día hasta el punto de quiebre de la curva (una estimación de  $t_0$ , punto en el que se supone comienzan a intervenir otros factores como las intervenciones epidemiológicas) hacer una recta de regresión entre  $\ln(\text{Casos nuevos})$  y  $t$ ; estimar  $r$  y a partir de  $r$  y  $\tau$  estimar  $R_0$  (Chowell et al. 2013).

- b) **Número reproductivo efectivo  $R(t)$ :**  $R(t) = q(t)\beta(t)D$ , donde  $q(t)$  es la proporción de susceptibles,  $\beta(t)$  el coeficiente de transmisión y  $D$  la esperanza de vida infectante ( $= 1/(\mu+\gamma)$ ), donde  $\gamma$  es la tasa de recuperación y  $\mu$  la tasa de mortalidad (Chowell et al., 2009; Gostic et al., 2020).

La estimación del número reproductivo en el tiempo  $R(t)$  se puede hacer por diversos métodos. Entre ellos, Wallinga & Tenuis (2004), Wallinga & Lipsitchs (2006), Bettencourt & Ribeiro (2008), RKI (der Heiden & Hamouda 2020) y Cori et al. (2013). En una revisión reciente Gostic et al. (2020) recomiendan la aproximación de Cori para la estimación en tiempo real de  $R(t)$ . Nuestro enfoque recoge esta recomendación.

- **Método de Cori:** Si consideramos que la distribución del tiempo generacional ( $T$ ) es  $w(T)$  y que se relaciona con la transmisión de la enfermedad por una simple relación  $\beta(T) = R(t)w(T)$  y por otra parte que  $I(u)$  representa el número de nuevos infectados en el tiempo  $u$  y que en un tiempo  $t = u + T$  la contagiosidad (coeficiente de transmisión) es  $\beta(T)$  entonces el número de individuos que se contagiará en un tiempo  $dT$  seguirá una distribución de Poisson con una media  $I(u)\beta(T)dT = I(t-T)\beta(T)dT$ . Así:

$$I(t) = \int_0^{\infty} I(t-T)\beta(T)dT = \int_0^{\infty} I(t-T)R(t)w(T)dT$$

$$\text{Y entonces } R(t) = \frac{I(t)}{\int I(t-T)w(T)dT}.$$

Entonces, en tiempo discreto, se modela la transmisión como un proceso de Poisson. La tasa en la cual un infectado en  $t-s$  genera una infección en tiempo  $t$ , es  $R_t w_s$ , donde  $R_t$  es la tasa reproductiva instantánea en  $t$  y  $w_s$  la distribución de probabilidades que describe el perfil de infección después de una infección. Entonces la incidencia en  $t$  es Poisson con esperanza  $R_t \sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s$ , y la verosimilitud de la incidencia  $I_t$  dado  $R_t$ , condicionado a las incidencias previas lo...lt-1 es:

$$P(I_t | I_0, \dots, I_{t-1}, w, R_t) = \frac{(R_t \Lambda_t)^{I_t} e^{-R_t \Lambda_t}}{I_t!} \text{ con } \Lambda_t = \sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s.$$

Entonces en un período  $[t-\tau+1; t]$ , con un número reproductivo  $R_{t,\tau}$ , la verosimilitud de la incidencia en este período dados los datos es:

$$P(I_{t-\tau+1}, \dots, I_t | I_0, \dots, I_{t-\tau}, w, R_{t,\tau}) = \prod_{s=t-\tau+1}^t \frac{(R_{t,\tau} \Lambda_s)^{I_s} e^{-R_{t,\tau} \Lambda_s}}{I_s!}.$$

Suponiendo para  $R_{t,\tau}$ , una Gama(a,b) la distribución a posteriori por Bayes es proporcional al producto de la verosimilitud por la priori:

$$R_{t,\tau}^{a + \sum_{s=t-\tau+1}^t I_s - 1} e^{-R_{t,\tau} \left( \sum_{s=t-\tau+1}^t \Lambda_s + \frac{1}{b} \right)} \prod_{s=t-\tau+1}^t \frac{\Lambda_s^{I_s}}{I_s!}.$$

Y entonces la distribución de  $R_{t,\tau}$  a posteriori es Gamma con parámetros

$$\left( a + \sum_{s=t-\tau+1}^t I_s, \frac{1}{\frac{1}{b} + \sum_{s=t-\tau+1}^t \Lambda_s} \right). \text{ Le media a posteriori es } \frac{a + \sum_{s=t-\tau+1}^t I_s}{\frac{1}{b} + \sum_{s=t-\tau+1}^t \Lambda_s}, \text{ y el CV es: } \frac{1}{\sqrt{a + \sum_{s=t-\tau+1}^t I_s}}.$$

Habitualmente se usa una gama no informativa con promedio 5 y desviación estándar 5 ( $a=1, b=5$ ).

Un problema con la estimación de Cori es que utiliza la distribución del intervalo serial ( $\tau$ ) como análogo del tiempo generacional (T) lo que, aunque no es necesariamente correcto, en la práctica es casi igual.

En la práctica, el programa de Cori tiene dos aproximaciones:

- Sin considerar la incerteza en el intervalo serial ( $\tau$ ) (MARCAR N en account for uncertainty? (Y/N) y Y en parametric? (Y/N)

Primero se elige el periodo de tiempo que se considerará (7 días) y se setea el CV a posteriori. Los autores proporcionan una tabla. Como el CV a priori es 1 y elegimos un delta de 7 días el CV a posteriori recomendado es 0.4.

Luego se setea el intervalo serial  $\tau = 5$  días y la desviación estándar estimada.

Los reportes para  $\tau$  lo sitúan entre 4 y 9, lo que es asimétrico (Nishiura, 2020, Li et al. 2020, Duet al., 2020, Zhao et al. 2020, Sanche et al. 2020). Usando el promedio de los valores reportados se obtiene  $1,96 \approx 2$ .

Y se procede con el cálculo.

Este cálculo conduce a intervalos de credibilidad mínimos, después de un n grande.

- Incluyendo la incerteza en el intervalo serial ( $\tau$ ) (MARCAR Y en account for uncertainty? (Y/N) y N en parametric? (Y/N).

Aquí se setea: Promedio estimado de  $\tau = 5$  días (Nishiura 2020)

Desviación estándar del promedio (error estándar aprox.) = 1 día (Nishiura 2020, Li et al. 2020, Duet al., 2020, Zhao et al. 2020)

Mínimo promedio de  $\tau = 3$  días

Máximo promedio de  $\tau = 7$  días

Aquí se debe realizar elección ya que el programa sólo permite mínimos y máximos simétricos en torno al promedio, es decir, 1-9 o 2-8 o 3-7 o 4-6. Como intervalos tan cortos como 1, 2 días son poco reales y 4-6 es muy estrecho se escogió 3-7.

Desviación estándar de  $\tau$  : 3.8

Desviación estándar de la desviación estándar del promedio: 0.5

Mín desviación estándar de  $\tau$ : 1.8

Max desviación estándar de  $\tau$ : 5.8

Datos basados en (Nishiura 2020, Li et al. 2020, Duet al., 2020, Zhao et al. 2020, Sanche et al. 2020)

## REFERENCIAS

- Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. (2013). A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol*;178(9):1505–1512. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. (2020). Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*; 93: 284-286. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145466>
- Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. <https://doi.org/103201/eid2607.200282>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323562/>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. (2020). Clinical characteristics of Coronadisease. 2019 in China. *N Engl J Med*. 382 (18): 1708-1720. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2002032?articleTools=true>
- WHO (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
- Anderson RM. *Epidemiology* (1993). In *Modern parasitology* (Cox FEG ed.). Blacwell Scientific Publications, Oxford, pp75-117.
- Chowell G, Hyman JM, Bettencourt LMA, Castillo-Chavez C. (2009). *Mathematical and statistical estimation approaches in epidemiology*. Springer, Heidelberg.
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. (2020). Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. Doi: 10.3201/eid2606.200357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191173>
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y., et al. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *NEJM*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316>.
- Gostic KM, McGough L, Baskerville E, Abbott S, Joshi K, Tedijanto C, et al. Practical considerations for measuring the effective reproductive number, Rt. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20134858>. this version posted June 21, 2020.