

Un modelo matemático de la epidemia de coronavirus en Francia.

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Unidad de modelado matemático e informático de sistemas complejos
Les Cordeliers, París, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

Resumen

Ajustamos un modelo epidémico de tipo SEIR a los datos epidémicos del nuevo coronavirus en Francia en 2020. Si los contactos se reducen a cero desde una fecha determinada cercana al comienzo de la epidemia, el tamaño final de la epidemia está cerca del obtenido al multiplicar el número acumulado de casos en esta fecha por la reproducibilidad \mathcal{R}_0 de la epidemia. Con nuestras estimaciones, $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$ en Francia.

El modelo

Figura 1^a muestra el número acumulado de casos detectados de coronavirus en Francia entre el 25 de febrero y el 15 de marzo de 2020. Entre estas dos fechas, el número acumulado pasó de 13 a 5427. Observamos un crecimiento que parece exponencial. Figura 1^b muestra cómo se ajusta una línea de regresión en coordenadas logarítmicas. Encontramos que la curva aumenta a medida que $e^{\lambda t}$ con una tasa de crecimiento $\lambda \simeq 0,31$ por día (rojo derecho). El tiempo de duplicación es $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ días. Si, por otro lado, nos limitamos a los últimos 9 días, que están particularmente bien alineados en una escala logarítmica, obtenemos $\lambda \simeq 0,225$ por día y un tiempo de duplicación de 3,1 días (azul a la derecha). Dado que los datos al comienzo de la epidemia se ven perturbados por una gran proporción de casos nuevos que se importan, es probablemente la segunda estimación la más confiable; este es el que usaremos a continuación.

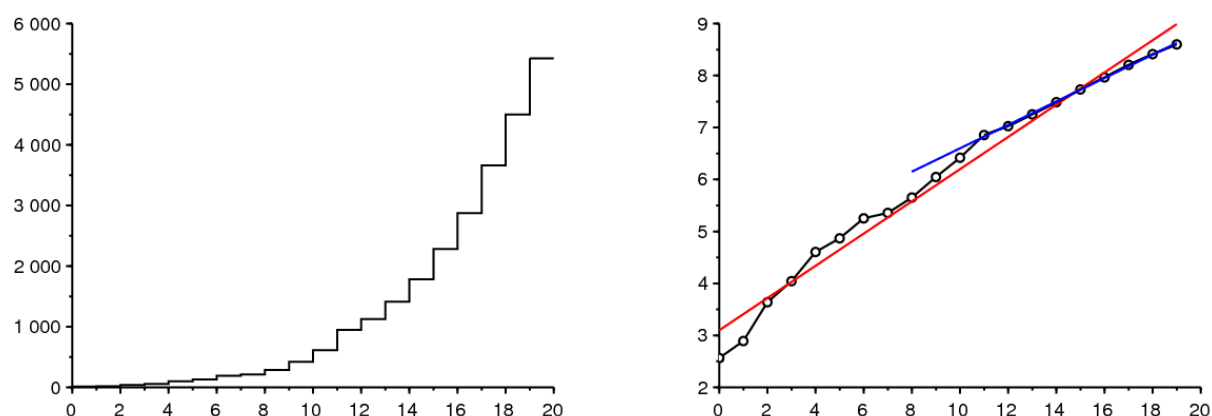


Figura 1. a) Número acumulado de casos detectados en Francia entre el 25 de febrero y el 15 de marzo de 2020, según Santé publique France. b) Logaritmo natural del número acumulado de casos y líneas de regresión lineal.

Propongamos un modelo matemático para esta epidemia. Dividamos a la población francesa en cuatro compartimentos de acuerdo con el modelo SEIR clásico (véase, por ejemplo, [2, p. 61]): es probable que esté infectado (S), infectados pero no infecciosos (E), infeccioso sin protección (I) y no es probable que transmita la infección (es decir, infecciosa pero confinada, curada o fallecida, R). Obviamente, podemos refinar este modelo hasta el infinito para hacerlo más realista (ver, por ejemplo, entre muchas otras referencias [3,7]), pero tratamos de limitar el número de parámetros desconocidos tanto como sea posible; También pretendemos obtener un resultado más teórico que práctico.

Nota N la población total, a la tasa de contacto efectiva, b la tasa a la que las personas infectadas se vuelven infecciosas y c La velocidad a la que se aíslan las personas infecciosas:

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

con $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. Para hacer el enlace con los datos, podemos pensar que $R(t)$ corresponde al número acumulado de casos conocidos en este momento t .

Al comienzo de la epidemia, el número de casos sigue siendo muy pequeño en comparación con la población total, de modo que $S(t) \simeq N$, que conduce a la linealización

$$\frac{dE}{dt} \simeq aI - bE, \quad \frac{dI}{dt} \simeq bE - cI.$$

Por lo tanto, la epidemia tiende a crecer exponencialmente a medida que $e^{\lambda t}$ donde λ es el mayor valor propio de la matriz

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

El polinomio característico es

$$\lambda^2 + (b + c)\lambda + b(c - a) = 0. \quad (6)$$

Entonces

$$\lambda = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b + c)^2 - 4b(c - a)}}{2} = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b - c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

Duración media en el compartimento. E que vale $1/b$ que asimilamos al período de incubación, sería del orden de 4 días [4]. Por lo tanto toma $b = 0,25$ por día. Duración media en el compartimento. I antes del aislamiento, lo que vale $1/c$, es más difícil de estimar porque depende no solo de las características biológicas del virus sino también de la rapidez con que se aíslan los casos, que varía de un país a otro. Supongamos que es alrededor de 1 día desde que la epidemia en Francia ocurre cuando los habitantes ya son conscientes de la existencia de la pandemia; los pacientes no tardan en aislarse. Entonces $c = 1$ por día. De la fórmula (7) deducimos que

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right). \quad (8)$$

lo que permitiría calcular la velocidad de contacto efectiva numéricamente a de la tasa de crecimiento observada λ .

Imagine que las medidas de salud pública podrían dividir la tasa de contacto efectiva por un número k que es mayor que 1. Cuánto debe valer al menos k para detener la epidemia? Este valor de k , señalado tradicionalmente \mathcal{R}_0 siguiendo a Lotka y llamado por él "reproducibilidad" [8, p. 102], se obtiene simplemente observando que cuando a es reemplazado por $a' = a/\mathcal{R}_0$, la nueva tasa de crecimiento de la epidemia λ' debe ser cero, lo que de acuerdo con la ecuación (6) conduce a $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ y para

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) \simeq 2,33$$

si usamos el valor numérico ($\lambda \simeq 0,225$ por día) sugerido por la curva epidémica de la figura 1. Visualiza las incertidumbres sobre los parámetros b y c , esto solo puede ser un valor aproximado.

De una manera más técnica (ver por ejemplo [9]), uno podría haber notado que \mathcal{R}_0 era también el radio espectral de la matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

Volvamos al modelo SEIR (1) - (4). Recordemos cómo determinar el tamaño final de la epidemia en ausencia total de intervención; Es una adaptación fácil del método utilizado para el modelo SIR (véase, por ejemplo, [6, p. 76]). La ecuación (1) muestra que

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

entonces al integrar $t = 0$ a las $t = +\infty$:

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

Al comienzo de la epidemia, nadie todavía estaba en el compartimento. R , Entonces $R(0) = 0$. La ecuación (4) muestra que

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

donde $R(\infty)$ designa el límite cuando $t \rightarrow +\infty$ de la función $R(t)$, que aumenta y aumenta en N . Además, tenemos en todo momento $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$. Cuando $t \rightarrow +\infty$, la epidemia finalmente se detiene para que $E(t)$ y $I(t)$ tienden hacia 0. En el límite, por lo tanto, solo las personas que escaparon de la epidemia y las que se infectaron pero que pasaron por el compartimento R :

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

Al combinar (9), (10) y (11), vemos que

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

Al comienzo de la epidemia, solo había unas pocas personas infectadas en la población, por lo que $S(0) \simeq N$. La ecuación para el tamaño final de la epidemia se puede escribir como

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

que tiene la misma forma que para el modelo SIR [6]. Con $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, encontramos digitalmente $R(\infty)/N \simeq 87\%$.

Segunda fase con intervención drástica

Imagina que en una fecha determinada τ , se toman medidas drásticas para que la nueva tasa de contacto efectiva se reduzca a 0 mientras haya $R(\tau)$ casos acumulativos. Por ejemplo, hubo 5427 casos acumulados al 15 de marzo, fecha en que las medidas relativas a las escuelas y los lugares públicos entraron en vigor [5]. ¿Podemos entonces predecir cuál será el nuevo tamaño final de la epidemia?

Hacia el final de la fase exponencial donde $t \leq \tau$ y donde el número total de casos todavía representa una pequeña parte de la población total, tenemos

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

donde (u, v) es un vector propio asociado con el mayor valor propio λ de la matriz (5). Entonces $-b u + a v = \lambda u$. Con la ecuación (8), encontramos que

$$u = \frac{a v}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

Como $dR/dt \simeq \lambda R$ para $t < \tau$ cuando t no está muy cerca de 0, tenemos

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

Pero $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$, Entonces

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b}\right) R(\tau).$$

Se supone que los contactos se reducen a cero, tenemos para $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \tag{12}$$

$$\frac{dE}{dt} = -b E \tag{13}$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \tag{14}$$

$$\frac{dR}{dt} = c I. \tag{15}$$

Sin tener que resolver este sistema, está claro que el tamaño final de la epidemia será $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$, ya que hay $E(\tau) + I(\tau)$ individuos infectados que aún no están en el compartimento R a tiempo τ . Entonces

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c}\right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

Por lo tanto, si los contactos se reducen a cero desde una fecha determinada cercana al inicio de la epidemia (lo suficientemente cerca como para que la aproximación lineal siga siendo válida, pero no demasiado cerca para que el sistema linealizado haya tenido tiempo de converger hacia el vector propio asociado con el primer valor propio), entonces el tamaño final de la epidemia es cercano al obtenido multiplicando el número acumulado de casos en esta fecha por la reproducibilidad \mathcal{R}_0 de la epidemia. Un resultado similar se obtiene fácilmente de la misma manera para un modelo SIR. Pero el grado de generalidad de esta observación queda por determinar.

Observemos al pasar la analogía con el concepto de "potencial de crecimiento" de las poblaciones en la demografía [10, p. 176]. Es la relación entre la población estacionaria final y la población en un determinado instante si la fertilidad se divide repentinamente en este instante por la reproducibilidad \mathcal{R}_0 , de modo que la población se quede con una tasa asintótica de crecimiento cero. Como en nuestro cálculo, es suponiendo que la población inicial es "estable" en el sentido de Lotka (es decir, dada por el primer vector propio) que Keyfitz obtuvo una fórmula relativamente simple para el potencial de aumentar, una fórmula que también implica \mathcal{R}_0 aunque de una manera más complicada que para nuestro modelo SEIR [10, p. 179].

Tenga en cuenta también que la estimación de $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ de los datos $R(\tau)$ solo uno es análogo al problema que surgió al comienzo de la epidemia de VIH para estimar el número de personas VIH positivas a partir del número de casos de SIDA reportados.

Con $R(\tau) = 5427$ y $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, da $R(\infty) \simeq 12\,600$. Nuevamente, resalte la incertidumbre en torno a los parámetros b y c , que se refleja en el valor de $R(\infty)$.

Figura 2^a ilustra este modelo de dos fases. Tomamos $N = 65 \times 10^6$, $S(0) = N - 1$, $E(0) = 1$, $I(0) = 0$ y $R(0) = 0$. El parámetro a viene dado por la fórmula (8) con $\lambda = 0,225$ por día. Tomamos $\tau = 40,1$ días así $R(\tau) \simeq 5415$ está muy cerca de los datos 5427 del 15 de marzo. Al continuar la simulación un poco más que en la figura, encontramos numéricamente que $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$.

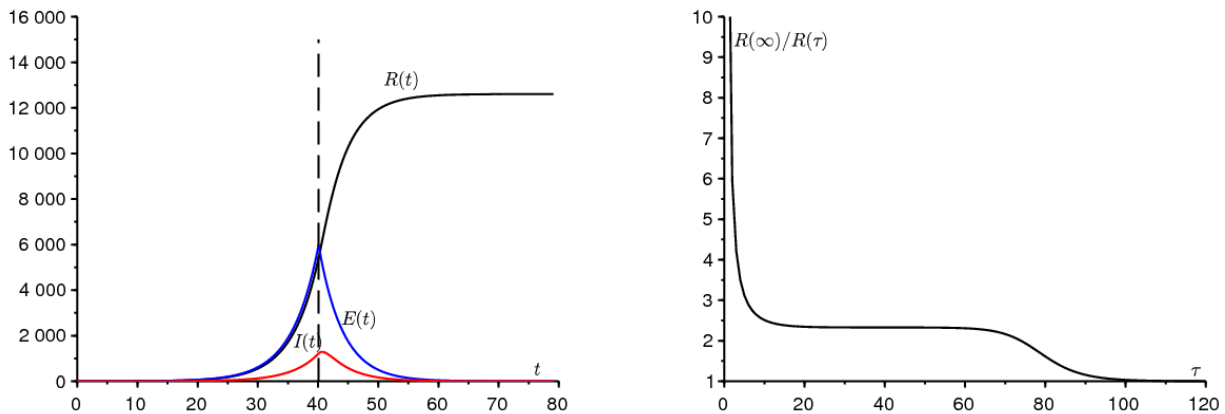


Figura 2. a) Ejemplo de simulación del modelo de dos fases. b) El informe $R(\infty)/R(\tau)$ en función de τ .

Figura 2^b muestra cómo el informe $R(\infty)/R(\tau)$ varía según el tiempo τ donde la velocidad de contacto se reduce a cero. Podemos observar claramente una meseta donde esta relación es cercana a \mathcal{R}_0 . Cuando $\tau \rightarrow 0$, se tiene $R(\tau) \rightarrow 0$ y $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$ así que el informe $R(\infty)/R(\tau)$ tiende al infinito. El informe se está acercando a \mathcal{R}_0 cuando τ es del orden de la inversa de la diferencia entre los dos valores propios de la matriz (5). Cuando, por el contrario $\tau \rightarrow \infty$, entonces la intervención llega demasiado tarde; la epidemia ya ha pasado y $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$. Se espera que el ancho del estante donde $R(\infty)/R(\tau)$ está cerca de \mathcal{R}_0 crece como una constante multiplicada por $\log(N)$ cuando $N \rightarrow +\infty$, dado que este es, por ejemplo, el comportamiento del tiempo hasta el pico epidémico en un modelo SIR con coeficientes constantes.

En realidad, la tasa de contacto efectiva ciertamente no será del todo cero para $t > \tau$. El valor obtenido para $R(\infty)$ sin embargo, puede considerarse como un límite inferior del valor real, ya que es seguro que el tamaño final de la epidemia será mayor con contactos distintos de cero que con contactos cero para $t > \tau$. Sobre este tema, debe recordarse que los modelos epidémicos del tipo SIR o SEIR con una tasa de contacto variable no son "monótonos", en el sentido de que una reducción en la tasa de contacto a veces puede conducir a un mayor tamaño final de la epidemia. [1]

Si queremos saber cuándo tendrá lugar el pico de la llegada de nuevos casos, lo que puede tener su importancia para los problemas de congestión en los hospitales, tenemos que resolver el sistema (12) - (15). Encontramos $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ y

$$\begin{aligned} I(t) &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds \\ &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + bE(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c - b}. \end{aligned}$$

Con los valores numéricos de la figura 2^a, se tiene $E(\tau) \simeq 5\,970$, $I(\tau) \simeq 1\,218$ y la derivada de $I(t)$ cancela 0.6 días después de que la velocidad de contacto se haya reducido a 0. Para una velocidad de contacto distinta de cero, la demora obviamente sería mayor.

En conclusión, exploramos el escenario más favorable, donde la tasa de contacto se reduce a cero desde una fecha determinada. Encontramos una fórmula aproximada simple para el tamaño final de la epidemia basada en el número de casos detectados en el momento de la reducción. Sin embargo, queda por afirmar y demostrar este resultado de manera más rigurosa, sin duda al aumentar la población total N hacia $+\infty$.

Agradecimientos

Agradecemos a Hisashi Inaba y Ali Moussaoui por sus comentarios sobre el manuscrito.

Referencias

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. Bull. Math. Biol. 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020) A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. New England Journal of Medicine, doi : 10.1056/NEJMoa2002032

5. Heckeitweiler C. , Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. Le Monde, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) Les Théories mathématiques des populations. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y. , Zhao S. , Gao D. Z. , et coll. (2020)
A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. Int. J. Infect. Dis. 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012)
Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à; infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) Éléments de démographie mathématique. AIDELF, Paris.