EPIDEMIOLOGÍA MATEMÁTICA

CÓMO MODELIZAR UNA PANDEMIA

Un modelo matemático propuesto hace un siglo y sus versiones modernas están ayudando a frenar la propagación de la COVID-19

Bartolo Luque, Fernando Ballesteros y Octavio Miramontes

Bartolo Luque es físico y profesor de matemáticas en la Universidad Politécnica de Madrid. Sus investigaciones se centran en la teoría de sistemas complejos.

Fernando Ballesteros es físico y jefe de instrumentación del Observatorio Astronómico de la Universidad de Valencia. Autor de numerosos libros, su obra *Fractales y caos: La aventura de la complejidad* fue galardonada en 2016 con el Premio Prisma de divulgación científica.

Octavio Miramontes es físico e investigador del Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es experto en teoría de sistemas complejos.

La pandemia de COVID-19, provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, constituye la crisis sanitaria global más seria a la que se ha enfrentado la humanidad desde la epidemia mundial de gripe de 1918. Al tratarse de un virus completamente nuevo para las personas, no disponemos de respuesta inmunitaria ni de vacuna para paliar sus efectos. Sin embargo, gracias a la experiencia previa con otras epidemias y a la guía de los modelos matemáticos, los Gobiernos de distintos países han puesto en marcha medidas de mitigación que, aunque rozan la distopía, se están traduciendo en un gran número de vidas salvadas.

La intención de este artículo es doble. Por un lado, queremos ilustrar cómo los modelos matemáticos pueden iluminar un área de la ciencia (la epidemiología, en este caso) hasta el extremo de resultar, no ya una simple herramienta de apoyo, sino fundamentales en su entendimiento. Y por otro, más importante en estos momentos, dotar al lector de un marco conceptual matemático para que pueda desarrollar su propio juicio sobre la evolución de la pandemia y las medidas que se están adoptando para paliarla.

Tal y como nos ha enseñado la actual pandemia de COVID-19, un brote epidémico puede comenzar con un «individuo cero»: el primer portador del virus. Este infectará después a otros, que, a su vez, contagiarán a más personas, lo que dará lugar a una reacción en cadena. ¿Podemos modelizar matemáticamente este proceso y predecir su evolución? Y, en tal caso, ¿podemos actuar para mitigar sus efectos?

La gran mortandad provocada por las enfermedades infecciosas ha sido motivo de investigación matemática desde el siglo XVIII. Pero hubo que esperar hasta 1927 para que el bioquímico William Ogilvy Kermack (1898-1970) y el médico Anderson Gray McKendrick (1876-1943) propusieran lo que hoy conocemos como el «modelo SIR» y derivaran uno de los resultados clave de la epidemiología: la existencia de un punto umbral que separa el crecimiento de una epidemia de su extinción. Este trabajo, junto con las investigaciones pioneras del médico Ronald Ross (1857-1932) y la matemática Hilda Hudson (1881-1965), marcaron el comienzo de la epidemiología matemática moderna. Y, a pesar de que desde entonces ha habido una explosión de modelos cada vez más complejos, la mayoría de ellos se basan en las ideas del modelo SIR, el cual sigue siendo capaz de dar cuenta de las nociones principales que describen la dinámica de una epidemia.

UN MODELO SENCILLO

El modelo clásico de Kermack y McKendrick divide los N individuos de una población en tres clases de acuerdo con su estado epidemiológico. Por un lado tenemos a aquellas personas que no son inmunes y que, por tanto, se hallan en riesgo de contraer la infección. Este grupo de población suele denotarse mediante la letra S (del inglés *susceptible*, «vulnerable»). Cuando uno de estos individuos se contagia pasa a formar parte del grupo de infectados, I. Finalmente, una vez que estos se sobreponen integrarán el grupo de personas recuperadas, R, las cuales ya son inmunes y no pueden transmitir más la infección (de aquí las siglas SIR).

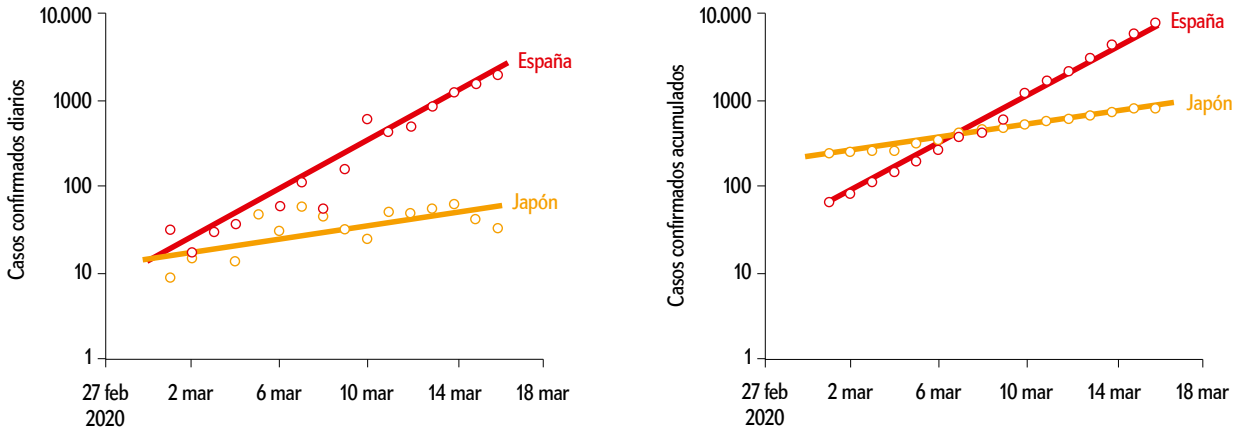
EN SÍNTESIS

La pandemia de COVID-19 ha obligado a tomar medidas drásticas en todo el mundo para frenar su propagación. Para evaluar la idoneidad de las distintas estrategias, los científicos deben primero modelizar la evolución de la enfermedad.

Varios de los fenómenos clave que rigen la dinámica de una epidemia, como la existencia de un pico en la curva de contagios o la aparición de la inmunidad de grupo, pueden entenderse a partir de un modelo matemático formulado en 1927.

Conocer los aspectos más sencillos de dicho modelo permite analizar la evolución de la pandemia actual, la eficacia de las medidas propuestas y los principios generales que guían la elaboración de modelos más complejos.

PÁGINAS ANTERIORES: GETTY IMAGES/SUPHAMON AKAROS/ISTOCK



LA FASE INICIAL de la propagación de una epidemia queda descrita por un aumento exponencial en el número de casos. Estas gráficas representan, en escala semilogarítmica, la cantidad de infectados confirmados diarios (*izquierda*) y del total acumulado (*derecha*) entre los días 1 y 16 de marzo de 2020 en España (*rojo*) y Japón (*naranja*). Los puntos representan datos reales, mientras que las rectas corresponden al ajuste teórico. Los datos acumulados ($A(t)$, la suma del número de infectados $I(t)$ que se observa cada día), que siempre resultan menos ruidosos que los diarios, se ajustan a la función exponencial $A(t) = (I(0)/\alpha)e^{\alpha t}$, la cual tendrá el mismo exponente α que en los datos diarios. En ambas situaciones el crecimiento es efectivamente exponencial, como predice la teoría, aunque las pendientes para España y Japón son muy distintas: 0,32 y 0,085, respectivamente. Dicha diferencia se debe al distinto valor que toma en cada caso el número básico de reproducción, R_0, el cual puede entenderse como la cantidad de contagios que provoca de media cada persona infectada.

En un instante de tiempo t, la población total de N individuos será siempre la suma de estos tres grupos, o compartimentos de población:

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

El modelo SIR consiste en las ecuaciones que describen cómo cambia con el tiempo el número de personas pertenecientes a cada uno de estos grupos.

Consideremos ahora la siguiente pregunta: si el día t de la epidemia hay $I(t)$ personas infectadas, ¿cómo cambiará su número al día siguiente? Esquematicemos los posibles trasvases de individuos entre las tres clases como

$$S \to I \to R.$$

Por un lado, el número de infectados aumenta cuando los individuos en riesgo se contagian ($S \to I$). Supongamos que un individuo infectado tiene, en promedio, μ contactos al día (personas de su círculo familiar, amigos, compañeros de trabajo, etcétera). De ellas solo podrán contraer la infección una fracción $S(t)/N$ (el porcentaje de individuos en riesgo entre la población general). Por tanto, cada persona infectada tendrá de media $\mu S(t)/N$ encuentros diarios que podrán derivar en contagio. Dado que el número total de infectados es $I(t)$, a lo largo de ese día el número total de contactos potencialmente contagiosos vendrá dado por

$$I(t)\mu S(t)/N.$$

Si ahora suponemos que solo una proporción τ (con $\tau \leq 1$) de esos contactos resulta efectivamente en contagio, podemos concluir que el número de nuevos contagiados al día siguiente será

$$(\tau\mu/N)S(t)I(t).$$

Si definimos la constante $\beta = \tau\mu/N$, esta última expresión puede reescribirse como

$$\beta S(t)I(t).$$

Por otro lado, el número de infectados también disminuye cuando estos se recuperan ($I \to R$). Si suponemos que el tiempo medio de recuperación asciende a D días, cada día sanará una fracción $\gamma = 1/D$ de infectados. Así pues, el número total de infectados al día siguiente vendrá dado por

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta S(t)I(t) - \gamma I(t),$$

donde $\Delta t = 1$ día.

La cantidad de individuos en cada grupo es un número natural. Pero si N es muy grande, podemos tratarlos como variables continuas y reescribir nuestra ecuación discreta (entre el día t y $t + 1$) como la siguiente ecuación diferencial:

$$I'(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} \approx \beta S(t)I(t) - \gamma I(t).$$

Donde, aunque hayamos mantenido los mismos símbolos β y γ, ahora están divididos por Δt y, por tanto, se han convertido en las tasas de contagio y de recuperación, respectivamente. Así pues, la ecuación que acabamos de deducir nos dice a qué ritmo cambia la cantidad de personas infectadas en un momento dado en función del número de individuos en riesgo, $S(t)$, y el de los propios infectados, $I(t)$.

¿CRECIMIENTO O EXTINCIÓN?

Detengámonos un momento en esta primera ecuación del modelo SIR. En el caso de una epidemia como la de COVID-19, donde al comienzo del brote toda la población se encuentra en riesgo de contraer la enfermedad puesto que no hay individuos inmunes, tendremos que

$$S(0) = N.$$

Es decir, al inicio de la epidemia ($t = 0$), el número de individuos en riesgo asciende a casi toda la población. Por tanto, podemos suponer que, durante las primeras etapas del proceso de contagio, el valor de $S(t)$ se mantendrá prácticamente

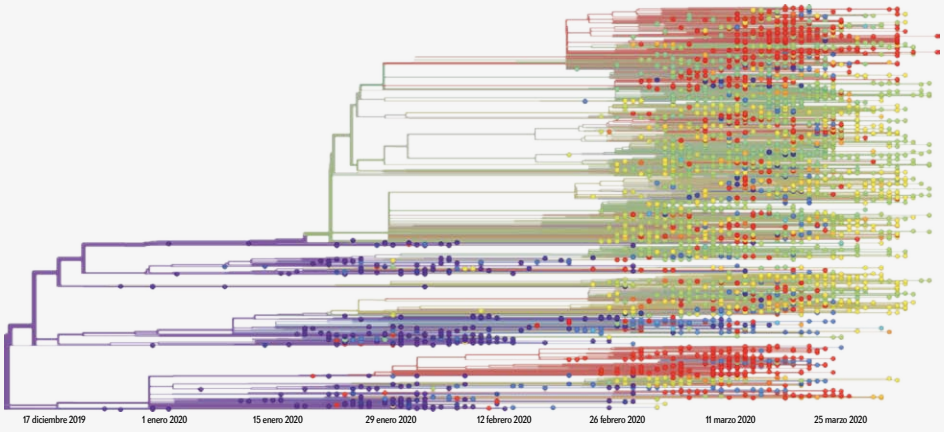
FUENTE DE LOS DATOS: CENTRO EUROPEO PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE ENFERMEDADES. WWW.ECDC.EUROPA.EU/EN/PUBLICATIONS-DATA/DOWNLOAD-TODAYS-DATA-GEOGRAPHIC-DISTRIBUTION-COVID-19-CASES-WORLDWIDE

Las rutas del nuevo coronavirus

Los virus son entidades biológicas extremadamente simples: tan solo constan de material genético envuelto por una estructura protectora. Tanto en el SARS-CoV-2 como en otros virus, ese material genético es una cadena simple de ARN (en lugar de la cadena doble de ADN que guarda la información genética tanto en nuestra especie como en la mayor parte de los seres vivos). Al tratarse de una cadena simple y no tener una segunda cadena de respaldo, los virus de ARN son muy propensos a las mutaciones.

De hecho, su tasa de mutación puede ser hasta un millón de veces mayor que la de los mamíferos, lo cual significa que la diferencia genética entre el virus madre y su progenie puede ser mayor que la que hay entre nosotros y los australopitecos. Por esa razón, para caracterizar el genoma de una cepa vírica se usa un «genoma promedio». En el caso de los coronavirus, la buena noticia es que, pese a ser virus de ARN, su tasa de mutación es relativamente baja, lo que se debe a que poseen genes de reparación de las mutaciones. Gracias a ello, una vez superada la infección, la inmunidad adquirida por el paciente se mantendrá durante cierto tiempo... hasta que la acumulación de mutaciones en el patógeno haga que nuestro sistema inmunitario ya no lo reconozca y volvamos a ser propensos a una infección.

Con todo, las mutaciones en estos virus siguen siendo rápidas comparadas con las de organismos más complejos. Ello ha permitido determinar con bastante precisión la dinámica de esta pandemia, al secuenciar las diferentes cepas de SARS-CoV-2 a lo largo del mundo y trazar así su evolución geográfica y temporal más probable (*gráficas*).



Árbol filogenético de 3640 genomas del SARS-CoV-2 analizados hasta el 10 de abril de 2020 (*arriba; los puntos indican genomas analizados, los colores reflejan su localización geográfica*) y reconstrucción de las rutas de la pandemia a lo largo del mundo (*derecha*) según se desprende de dicho árbol filogenético.

constante. Esto nos permite simplificar enormemente nuestra ecuación diferencial, la cual se convierte en

$$I'(t) = (\beta S(0) - \gamma) I(t).$$

Dado que el factor multiplicativo es ahora constante, podemos integrar sin problemas esta ecuación para obtener la solución exponencial

$$I(t) = I(0)\, e^{(\beta S(0) - \gamma)t}.$$

Esta expresión nos aporta una información de enorme valor: si el exponente $\beta S(0) - \gamma > 0$, el número de infectados crecerá de manera exponencial. En cambio, si $\beta S(0) - \gamma < 0$, la cantidad de nuevos contagios declinará hasta extinguirse. De modo que existe un punto umbral entre la fase de crecimiento de la epidemia y la de extinción, el cual queda marcado por la condición $\beta S(0)/\gamma = 1$.

La existencia de este umbral epidémico está lejos de ser una obviedad. De hecho, ni la medicina ni la epidemiología habían imaginado dicho fenómeno: fueron los modelos matemáticos los que, por primera vez, iluminaron esta sorprendente característica de las epidemias. Y es precisamente en la existencia de este umbral donde radican las medidas de control.

El valor $R_e = \beta S(0)/\gamma$ se conoce como «número efectivo de reproducción», y solo si es mayor que 1 se producirá la epidemia. El «número básico de reproducción», el célebre R_0 que estos días llena las páginas de los periódicos, se define como el caso particular de R_e en el que la propagación del patógeno comienza con prácticamente toda la población en riesgo, como ha sido el caso de la COVID-19:

$$R_0 = \beta N/\gamma.$$

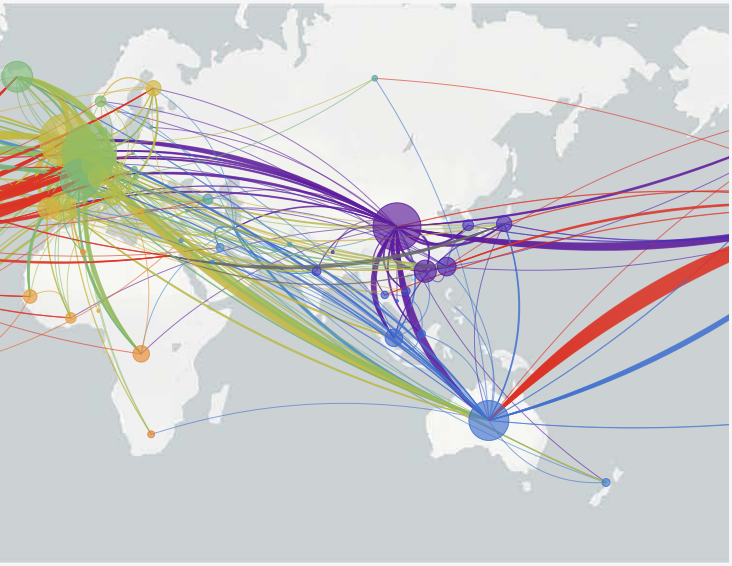
Si reescribimos R_0 en función de las definiciones originales de los parámetros β y γ, veremos que $R_0 = \tau\mu D$ (la probabilidad de contagio en un contacto, por el número medio de contactos diarios, por el número de días que se es contagioso), por lo que este parámetro se corresponde con la cantidad de contagios que provoca cada persona infectada desde que contrae el patógeno hasta que se recupera.

Si representamos nuestra función exponencial en escala semilogarítmica, obtendremos una recta de pendiente $\gamma(R_0 - 1)$

NEXTSTRAIN.ORG/COV/GLOBAL (CC-BY-4.0) (*árbol filogenético y mapa de propagación*)

Los coronavirus son viejos conocidos. Hasta la fecha se han registrado 39 tipos, varios de ellos causantes de algunos de los catarros que todos hemos sufrido. Algunos han producido epidemias graves en el pasado, como la del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) de 2003 o la del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) de 2012, con tasas de letalidad mayores que la asociada al nuevo coronavirus, si bien parece que este último es más contagioso.

El grado de transmisibilidad de una enfermedad se mide por su número básico de reproducción, R_0, el cual puede entenderse como un indicador de a cuántas personas en promedio contagia un infectado. Con los datos disponibles a principios de abril, para el SARS-CoV-2 este parámetro se estimaba entre 2 y algo menos de 5, aunque la mayoría de los expertos parecen coincidir en que su valor más probable rondaría 2,5.



(*véase la figura de la página 55*). Y dado que $\gamma = 1/D$, donde D representa el número medio de días transcurridos desde que una persona se infecta hasta que se repone, si disponemos de una estimación para D, podremos inferir un valor para R_0.

APLANAR LA CURVA

Vayamos ahora a la segunda incógnita de nuestro modelo: ¿cómo varía con el tiempo la cantidad de personas que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad, $S(t)$?

El número de individuos que componen este grupo solo puede disminuir, y lo hace a medida que sus miembros se van infectando: lo que pierde el compartimento $S(t)$ es lo que gana $I(t)$. Por tanto, dado que todas las cantidades y constantes que intervienen en nuestras ecuaciones son positivas, a partir de la ecuación para $I'(t)$ podemos deducir que

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t).$$

La derivada de $S(t)$ es siempre negativa, por lo que el número de personas en riesgo solo decrecerá. La cantidad de infectados, sin embargo, aumentará mientras $\beta S(t)/\gamma > 1$, puesto que en tal caso $I'(t) > 0$. Pero, dado que $S(t)$ siempre disminuye, llegará un momento a partir del cual $\beta S(t)/\gamma < 1$, por lo que el número de infectados comenzará a decrecer. El instante en el que se produzca ese cambio de comportamiento, la epidemia habrá alcanzado el famoso pico de la curva del que todos hemos oído hablar estos días.

La última ecuación del modelo SIR, la que nos dicta cómo varía el número de individuos recuperados, se obtiene trivialmente a partir de las ecuaciones previas y de la condición $N = I(t) + S(t) + R(t)$:

$$R'(t) = \gamma I(t).$$

Nuestro sistema de ecuaciones diferenciales no puede resolverse de manera exacta. Pero, aun así, es posible extraer de él una gran cantidad de información.

Por ejemplo, podemos obtener algunas soluciones numéricas y representarlas para desarrollar nuestra intuición sobre cómo cambia la curva de infectados en función del número básico de reproducción (*véase la figura de la página 58*). Conocer este comportamiento es fundamental, ya que si se producen demasiados contagios al mismo tiempo, los hospitales se verán desbordados. En las gráficas vemos que el número máximo de infectados decrecerá cuanto menor sea R_0. De hecho, podemos calcular la relación exacta sin necesidad de resolver el sistema. Para ello basta con «dividir» las ecuaciones para $I(t)$ y $S(t)$, lo que nos da la expresión

$$dS/dI = \beta S/(\gamma - \beta S),$$

que, al integrarla, nos conduce a la siguiente identidad fundamental del modelo SIR:

$$I(t) + S(t) - (\gamma/\beta)\log S(t) = I(0) + S(0) - (\gamma/\beta)\log S(0).$$

Notemos ahora que el valor máximo de $I(t)$, $I_{máx}$, se alcanza en el instante $t_{máx}$ en el que su derivada se anula. En virtud de la ecuación diferencial para $I(t)$, vemos que esto ocurre cuando $S(t_{máx}) = \gamma/\beta$. Sustituyendo estos valores en la identidad fundamental y tomando $S(0) = N$ e $I(0) = 0$, llegamos a la expresión

$$I_{máx} = N(1 - (1 + \log R_0)/R_0),$$

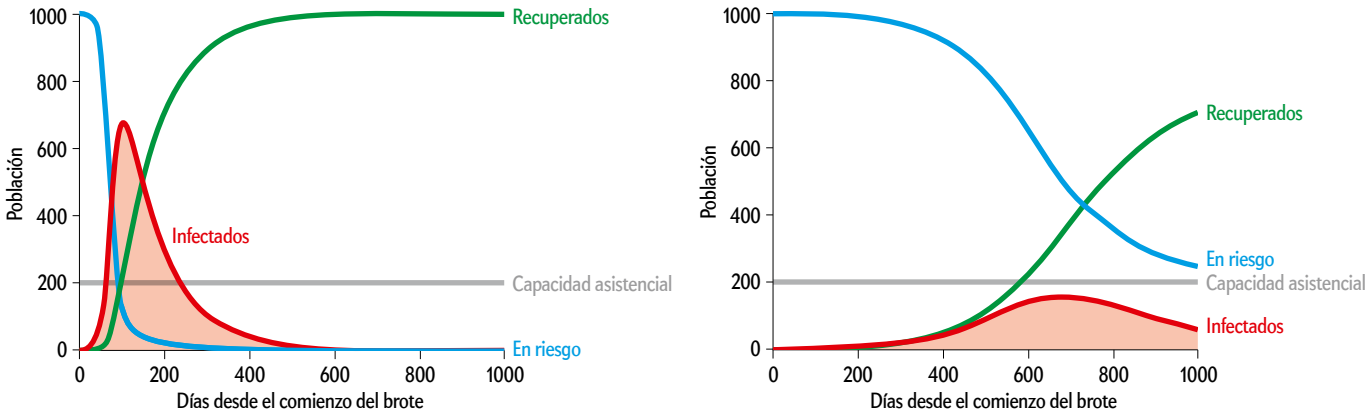
la cual nos permite ver cómo se reduce el pico máximo de la curva de infectados a medida que disminuye R_0.

Es importante señalar que, durante una pandemia, R_0 puede tomar valores distintos, como por ejemplo nos muestran los datos de España y Japón. Hay muchos motivos por los cuales puede ocurrir esto. Algunos quedan fuera de nuestro control, como las mutaciones del propio virus. Pero, en otros casos, el responsable puede ser la dinámica social.

Recordemos que R_0 depende del número medio de contactos por persona (μ) y de la proporción de esos contactos que derivan en contagio (τ). Y en Japón, donde el contacto interpersonal es menor que en España y el uso de mascarillas está extendido, la velocidad de contagio ha sido menor. De hecho, al disminuir el número medio de encuentros entre individuos (que es justamente el objetivo que persiguen las medidas como el cierre de escuelas, la cancelación de grandes eventos o las cuarentenas, entre otras), el valor de R_0 decrece, lo que aplana la curva de infectados.

INMUNIDAD DE GRUPO

Podríamos pensar que, si se produce una epidemia y no se pone ningún remedio, toda la población acabará infectada, ya que si el fuego prende acabará quemando toda la madera.



LA EVOLUCIÓN DE UNA EPIDEMIA puede seguir pautas muy distintas en función del número básico de reproducción de la enfermedad, R_0. Estas gráficas muestran dos soluciones numéricas de las ecuaciones del modelo SIR para una población de $N = 1000$ habitantes, con las mismas condiciones iniciales ($I(0) = 1$, $S(0) = 999$) pero con valores de $R_0 = 10$ (*izquierda*) y $R_0 = 2$ (*derecha*). A medida que la población va infectándose (*rojo*), el número de personas en riesgo (*azul*) disminuye. Tras un retraso debido al tiempo típico de recuperación, la población de recuperados (*verde*) comienza a aumentar. Si la tasa de transmisión del patógeno es grande (*izquierda*), el número máximo de infectados será tan elevado que podrá superar la capacidad asistencial de los servicios sanitarios (*gris*, $N = 200$ en este ejemplo). En cambio, si se toman medidas que consigan reducir el número básico de reproducción, el crecimiento de la epidemia será menos explosivo y el número máximo de infectados resultará menor, lo que puede evitar el colapso de los hospitales.

Pero de nuevo, el modelo SIR nos enseña algo que no es obvio. Si volvemos a nuestra identidad fundamental y la particularizamos para t en el infinito (con $S(0) = N$, $I(0) = 0$ e $I(\infty) = 0$), tendremos

$$\log(S(\infty)/N) = -R_0(1 - S(\infty)/N).$$

La cantidad $1 - S(\infty)/N$ se conoce como «tasa de ataque», y representa la fracción de la población que finalmente se habrá infectado una vez que remita la epidemia.

¿Qué ocurre en un caso general? Cuanto menor sea la cantidad inicial de personas en riesgo, $S(0)$, menos población se infectará durante la epidemia. Esto es precisamente lo que ocurre cuando vacunamos a una fracción p de la población, algo que podemos incorporar fácilmente a nuestro modelo imponiendo que la cantidad inicial de «recuperados» sea $R(0) = pN$, ya que recordemos que los consideramos inmunes.

Vacunar a una proporción p de la población tiene el efecto de disminuir la fracción inicial de personas en riesgo hasta $S(0) = (1 - p)N$. Esto conduce a un cambio en el umbral epidémico, $R_e = \beta S(0)/\gamma = 1$, que ahora pasará a ser

$$\beta(1 - p)N/\gamma = 1.$$

En otras palabras: si inmunizamos a una fracción de la población superior a $p_c = 1 - 1/R_0$, habremos logrado evitar desde el principio el crecimiento de la epidemia [*para una demostración distinta de este mismo resultado, véase* «Las matemáticas de las epidemias (y de las vacunas)», por Patrick Honner, *en este mismo número*].

Observemos que p_c es siempre distinto de 1, por lo que no necesitamos vacunar a todos los individuos para proteger a toda la población. Esta propiedad es la célebre «inmunidad de grupo» que tan a menudo hemos oído mencionar estos días. Y al igual que el fenómeno de umbral, tampoco nadie la había deducido ni imaginado a partir de datos reales. Sin embargo, emerge de manera sencilla a partir de nuestro modelo matemático.

No obstante, cuanto mayor sea el número básico de reproducción, mayor será la cobertura de vacunación necesaria para lograr la inmunidad de grupo. Y por desgracia, muchas enfermedades infecciosas requieren porcentajes de vacunación demasiado elevados para poder alcanzarlos en la práctica. Para el sarampión y la rubeola, por ejemplo, las tasas críticas de vacunación calculadas a partir de sus respectivos valores de R_0 son del orden del 90 por ciento. Si a ello le sumamos que la eficacia de estas vacunas no es perfecta, sino que ronda el 95 por ciento, obtenemos unas tasas críticas de vacunación impracticables, del 99 y el 91 por ciento respectivamente. De hecho, la única enfermedad infecciosa humana que hasta ahora hemos sido capaces de erradicar en todo el mundo mediante vacunas ha sido la viruela.

En lo que respecta a la pandemia de COVID-19, por ahora no disponemos de vacuna. Sin embargo, estas mismas consideraciones revisten importancia para los individuos que pasen la enfermedad y acaben inmunizados. Si su porcentaje fuera superior al que dicta p_c (que para el caso de la COVID-19 se estima entre el 60 y el 75 por ciento de la población), habríamos alcanzado la inmunidad de grupo. En caso contrario, levantar las medidas de control a las que estamos sometidos actualmente (confinamiento, cierre de escuelas, etcétera) podría implicar un rebrote.

MODELOS DE JUGUETE

Toy models, «modelos de juguete», es el término que suele emplearse en inglés para modelos tan sencillos como el SIR. Suena un tanto despectivo, pero subrayemos que ni el umbral epidémico ni la relación entre el máximo de infectados o la tasa de ataque con el número básico de reproducción o la inmunidad de grupo eran conocidos por los epidemiólogos antes de la llegada de estos modelos.

Con todo, si queremos predecir cuantitativamente el curso de una epidemia real, deberemos tomar en consideración muchos más detalles. Una de las carencias más obvias del modelo

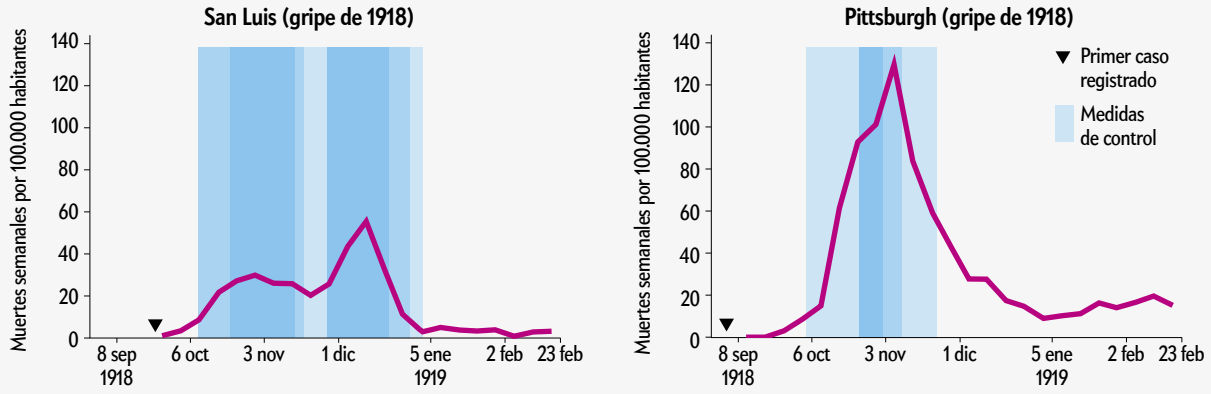
DATOS SIMULADOS CORTESÍA DE LOS AUTORES

Lecciones de la gripe de 1918

Las estrategias de control epidémico que estamos viendo estos días, como el distanciamiento social o el confinamiento en casa, buscan reducir el número básico de reproducción de la enfermedad, R_0. Tales medidas han sido empleadas otras veces a lo largo de la historia; de hecho, con anterioridad al desarrollo de los modelos teóricos sobre epidemias. Un caso muy ilustrativo nos lo proporciona la pandemia de gripe de 1918, también conocida como «gripe española».

Aquella pandemia guardaba varias similitudes con la actual. No solo la enfermedad se contagiaba de la misma manera, sino que su R_0 estaba cercano a 2 y su tasa de letalidad (porcentaje de fallecimientos entre la población infectada) rondaba el 2 por ciento; números que, por lo que sabemos hasta ahora, resultan del mismo orden de magnitud que los asociados a la COVID-19. La mayor diferencia entre ambas epidemias es que la gripe española se cebó especialmente con la población de adultos jóvenes, mientras que la COVID-19 ha resultado mucho más peligrosa para la población de mayor edad. Con todo, ambas pandemias fueron similares en muchos aspectos, por lo que los medios adoptados hace un siglo para frenar el avance de aquella enfermedad permiten extraer valiosas lecciones para afrontar la situación actual.

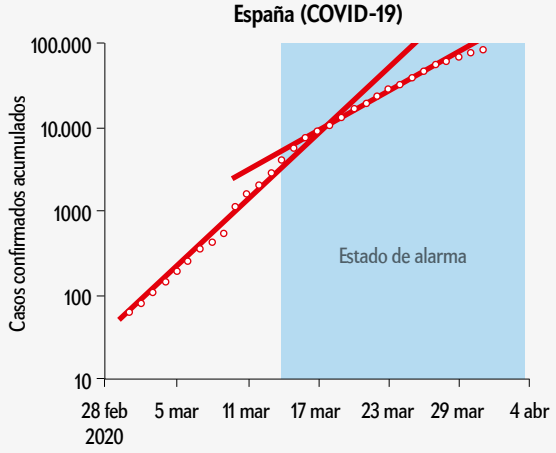
En 2007 se publicaron dos trabajos que analizaban el éxito de las diferentes estrategias seguidas durante la pandemia de 1918 en 43 ciudades de Estados Unidos (*abajo*). Tales medidas nos sonarán mucho: mantener una mayor distancia social entre individuos, regular o prohibir actos colectivos (desde manifestaciones y mítines políticos hasta eventos en recintos cerrados, como teatros o iglesias), horarios comerciales escalonados, cierre de escuelas, uso de mascarillas, cuarentena de los afectados en sus casas... Sin embargo, estas medidas no se tomaron de forma uniforme en todo el país, sino que cada ciudad las implantó como consideró oportuno. Ello produjo una casuística variada que se tradujo en picos epidémicos muy distintos.



Muertes semanales por cada 100.000 habitantes atribuidas a la pandemia de gripe de 1918 en San Luis y Pittsburgh. Las zonas sombreadas marcan restricciones de distinto tipo (cierre de escuelas, cancelación de grandes eventos, etcétera); las zonas más oscuras indican la coincidencia en el tiempo de varias de esas medidas. Tras la aparición del primer caso, San Luis reaccionó antes que Pittsburgh y las medidas se prolongaron durante más tiempo, lo que se tradujo en un menor número de muertes.

Las conclusiones son bastante intuitivas: cuanto antes comenzaron las medidas de control, menores fueron los picos de muertes semanales, llegándose a alcanzar diferencias de hasta el 50 por ciento. También fue menor el total de muertes acumuladas, aunque en tal caso las diferencias fueron del 20 por ciento. Esa discrepancia entre porcentajes se debió a que, en muchos casos, cuando la epidemia comenzaba a remitir se levantaban las restricciones, lo que provocaba un segundo pico infeccioso: una lección que debe servir como advertencia a la hora de diseñar la intensidad y la duración de las medidas adoptadas para frenar la pandemia actual, así como la planificación del regreso gradual a la normalidad.

En cuanto la evolución de la COVID-19 en España (*derecha*), desde que se implantaron las medidas de confinamiento el pasado 14 de marzo, R_0 cambió y a los pocos días se observó un cambio de tendencia. El comportamiento seguía siendo exponencial, pero ahora con una pendiente asociada menor que la anterior. Si damos como bueno el valor de 2,5 para el R_0 previo a las medidas, el valor en los días posteriores descendió a 1,9; considerablemente menor, aunque aún mayor que el de la gripe estacional sin confinamiento.



Casos confirmados acumulados de COVID-19 en España (*puntos*) del 1 de marzo al 1 de abril de 2020, en escala semilogarítmica. La implantación de las medidas de control el 14 de marzo se tradujo pocos días después en una reducción de la pendiente (*rectas*).

FUENTES: «NONPHARMACEUTICAL INTERVENTIONS IMPLEMENTED BY US CITIES DURING THE 1918-1919 INFLUENZA PANDEMIC», HOWARD MARKEL ET AL. EN *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, VOL. 298, PÁGS. 644-654, AGOSTO DE 2007 (*pandemia de gripe de 1918*); CENTRO EUROPEO PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE ENFERMEDADES, WWW.ECDC.EUROPA.EU/EN/PUBLICATIONS-DATA/DOWNLOAD-TODAYS-DATA-GEOGRAPHIC-DISTRIBUTION-COVID-19-CASES-WORLDWIDE (*datos de la COVID-19 en España*)

SIR es que no tiene en cuenta la densidad ni la movilidad de la población. ¿Hablamos de una comunidad dispersa o de una gran ciudad? ¿Con qué frecuencia viajan los individuos de un lugar a otro?

Introducir tales elementos en los modelos puede modificar considerablemente las condiciones que marcan el umbral epidémico y otras cuestiones relativas a la propagación de la enfermedad. Los modelos que se están usando en estos momentos para entender y predecir la pandemia de COVID-19 incorporan espacio explícito y la movilidad recurrente de los individuos, están estructurados por grupos demográficos, tienen más compartimentos de población, etcétera. Además incluyen las características específicas conocidas hasta el momento de la COVID-19, como el tiempo que tardan en manifestarse los síntomas, el período de recuperación, la letalidad por edades y otros datos, todo lo cual permite explorar la idoneidad de las distintas estrategias de mitigación.

Uno de estos modelos es el elaborado por los físicos de sistemas complejos Alex Arenas, de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona, Jesús Gómez-Gardeñes, de la Universidad de Zaragoza, y sus colaboradores, quienes han estudiado la dinámica de la COVID-19 con datos de España, Portugal y Brasil. Recomendamos al lector interesado en más detalles la lectura del último trabajo referenciado en la bibliografía. Sin modelos como este, habríamos carecido de guía para enfrentarnos a la crisis y se hubieran perdido muchas más vidas.

MATEMÁTICAS Y SALUD PÚBLICA

Es posible que nunca en la historia las recomendaciones desprendidas de un modelo matemático hayan influido tanto y de manera tan inmediata en las políticas de salud pública de tantas naciones. La experiencia con pandemias anteriores nos ha enseñado que la manera más efectiva de frenar su propagación es el aislamiento de los individuos. Quiénes y por cuánto tiempo son preguntas que tienen una enorme trascendencia social por su impacto en los sistemas sanitarios, en la economía y en la propia vida.

Por ejemplo, los criterios del Equipo de Respuesta a la COVID-19 del Imperial College de Londres (uno de los varios grupos de investigadores que asesoran al Gobierno británico), liderado por el epidemiólogo Neil Ferguson, se fundamentan en un modelo matemático desarrollado por ellos mismos entre 2006 y 2008 para predecir la propagación de enfermedades infecciosas en Gran Bretaña y Estados Unidos. Un estudio publicado el 16 de marzo por este grupo estimaba el impacto de varias intervenciones en el sistema sanitario; en concreto, en la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos (UCI). Dichas intervenciones eran el aislamiento en casa de los individuos infectados, el cierre de escuelas y universidades, y el distanciamiento social para mayores de 70 años o para toda la población. El objetivo era reducir el pico de demanda de los sistemas sanitarios ($I_{máx}$) y proteger la salud de las personas más vulnerables.

El trabajo dejó claro que la estrategia de no imponer restricciones para así favorecer el contagio generalizado y conseguir la inmunidad de grupo acarrearía una demanda de UCI unas 30 veces mayor a la disponible, lo que se traduciría en unas 500.000 muertes en el Reino Unido y 2,2 millones en Estados Unidos. Sin embargo, con una mitigación que combinase el aislamiento de los infectados con el distanciamiento social y el confinamiento en casa durante tres meses, el pico de la pandemia caería por debajo de los dos tercios de la capacidad máxima de las UCI y reduciría de manera considerable el número de muertes.

¿Están siendo efectivas las medidas de intervención que se han tomado finalmente? El 30 de marzo, el mismo grupo del Imperial College publicó los resultados de un modelo bayesiano que analizaba el impacto de las medidas de control impuestas en 11 países europeos. Dicho análisis concluía que todos los países habían logrado reducir el número efectivo de reproducción de la enfermedad y estimaba que, hacia finales de marzo, las estrategias de control habían logrado salvar unas 59.000 vidas, una cifra que solo en España ascendía a 16.000.

Otra de las grandes incógnitas de la actual pandemia de COVID-19 es la cantidad total de infectados, entre otras razones porque parece haber un gran número de personas infectadas pero asintomáticas. Una de las consecuencias de desconocer el número real de infectados es la dificultad de determinar la tasa de letalidad del virus; es decir, la probabilidad de morir en caso de infección. A ello se suma que el riesgo de fallecimiento varía de manera considerable a lo largo de la pirámide poblacional, siendo relativamente alto para los mayores de 70 años, mientras que los niños menores de 10 años parecen no verse prácticamente afectados.

Tanto el trabajo del Imperial College como muchos otros publicados por distintos grupos acaban con una última advertencia: Europa se encuentra aún lejos de la inmunidad de grupo, por lo que debemos ser extremadamente cautos con la vuelta a la normalidad, ya que, mientras no haya un número suficiente de personas inmunizadas, la amenaza de un rebrote continuará presente.

PARA SABER MÁS

A contribution to the mathematical theory of epidemics. William Ogilvy Kermack y Anderson Gray McKendrick en *Proceedings of the Royal Society A*, vol. 115, págs. 700-721, agosto de 1927.

Strategies for mitigating an influenza pandemic. Neil M. Ferguson et al. en *Nature*, vol. 442, págs. 448-452, abril de 2006.

Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States. M. Elizabeth Halloran et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, págs. 4639-4644, marzo de 2008.

Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Equipo de Respuesta a la COVID-19 del Imperial College, 16 de marzo de 2020. Disponible en **www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19**

Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Equipo de Respuesta a la COVID-19 del Imperial College, 16 de marzo de 2020. Disponible en **www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-13-europe-npi-impact**

Risk map for the spread of COVID-19. Álex Arenas et al. Disponible en **covid-19-risk.github.io/map**

Derivation of the effective reproduction number R for COVID-19 in relation to mobility restrictions and confinement. Alex Arenas et al., medRxiv 2020.04.06.20054320, 8 de abril de 2020. Disponible en **doi.org/10.1101/2020.04.06.20054320**

EN NUESTRO ARCHIVO

Modelos de propagación de enfermedades. Joan Saldaña en *IyC*, octubre de 2013.

Prever la próxima pandemia. Alessandro Vespignani en *IyC*, julio de 2018.

Las matemáticas de las epidemias (y de las vacunas). Patrick Honner, *en este mismo número*.