

Estimación del intervalo serial y número reproductivo básico para los casos importados de COVID-19

Estimation of serial interval and basic reproductive number for imported cases of COVID-19

Jorge M. Estrada-Álvarez, Juan J. Ospina-Ramírez, Maryluz Hincapié-Acuña y María del Pilar Gómez-González

Recibido 21 mayo 2020 / Enviado para modificación 24 mayo 2020 / Aceptado 30 mayo 2020

RESUMEN

Objetivo Estimar el intervalo serial y el número básico de reproducción de COVID-19 entre casos importados durante la fase de contención en Pereira, Colombia, 2020.

Método Se realizó un estudio cuantitativo para determinar algunos aspectos de la dinámica de transmisión de la COVID-19. Se utilizaron las entrevistas epidemiológicas de campo en los que se incluyeron 12 casos confirmados por laboratorio con PCR-RT para SARS-CoV-2 importados y sus correspondientes casos secundarios confirmados, entre los que estaban contactos familiares y sociales.

Resultados Los intervalos seriales en la COVID-19 se ajustan a una distribución Gamma, con una media del intervalo serial de 3,8 días ($\pm 2,7$) y un R_0 de 1,7 (IC 95% 1,06-2,7) inferior a lo encontrado en otras poblaciones con inicio del brote.

Conclusiones Un intervalo serial inferior al periodo de incubación como el que se estimó en este estudio sugiere un periodo de transmisión presintomático que, según otras investigaciones, alcanza un pico promedio a los 3,8 días, hecho que sugiere que durante la investigación epidemiológica de campo la búsqueda de contactos estrechos se realice desde al menos 2 días antes del inicio de síntomas del caso inicial.

Palabras Clave: SARS-CoV-2; COVID-19; número básico de reproducción (*fuentes:* DeCS, BIREME).

ABSTRACT

Objective To estimate the serial interval and the basic reproduction number of COVID-19 between imported cases during the containment phase in Pereira-Colombia, 2020.

Method A quantitative study was carried out to determine the transmission dynamics for COVID-19. Field epidemiological data were used, which included 12 laboratory-confirmed cases with RT-PCR for imported SARS-CoV-2 and their corresponding confirmed secondary cases, including family and social contacts.

Results The serial intervals in COVID-19 fit a Gamma distribution, with a mean of the serial interval of 3.8 days (2.7) and an R_0 of 1.7 (95% CI 1.06-2.7) lower than that found in other populations with onset of the outbreak.

Conclusions A serial interval lower than the incubation period such as that estimated in this study, suggests a presymptomatic transmission period that according to other investigations reaches an average peak at 3.8 days, suggesting that during the field epidemiological investigation the search for contacts Narrowing is performed from at least 2 days before the onset of symptoms of the initial case.

Key Words: SARS-CoV-2; COVID-19; serial interval; basic reproduction number (*source:* MeSH, NLM).

JE: Terapeuta Respiratorio. Lic. Matemáticas; M. Sc. Epidemiología. Chile. M. Sc. Estadística Aplicada, Secretaría de Salud y Seguridad Social de Pereira, Investigador Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.

jmario.estrada.alvarez@gmail.com

JO: MD. Esp. Epidemiología. M. Sc. Gerencia de Sistemas de Salud. Secretaría de Salud y Seguridad Social de Pereira, Comfamiliar Risaralda. Docente, Universidad Tecnológica de Pereira. Fundación Universitaria del Área Andina. Pereira, Colombia.

juanjoseospina@utp.edu.co

MH: Bacterióloga. M. Sc. Epidemiología. Secretaría de Salud y Seguridad Social de Pereira. Docente, Corporación Universitaria Minuto de Dios, Uniminuto. Pereira, Colombia.

transmisibles.pereira@gmail.com

MG: Optómetra. Esp. Epidemiología.

M. Sc. Epidemiología, Ph.D. Ciencias de la Salud Pública. Docente, Fundación Universitaria del Área Andina. Pereira, Colombia.

mariadelpilardrsp@gmail.com

El virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 se ha caracterizado por su rápida y fácil transmisión de persona a persona, sin tratamiento conocido (1), lo cual genera un gran impacto en cuanto a la incidencia y mortalidad a nivel global.

Ante la situación de declaratoria de pandemia por COVID-19, se han tenido que plantear estrategias que permitan controlar y disminuir las consecuencias de esta situación en salud a nivel global. Como insumos para evaluar el alcance de dichas estrategias, se propone desde la salud pública la inclusión de parámetros clave de la epidemiología de las enfermedades infecciosas, como lo son el intervalo serial (IS) y el número de reproducción básica (R_0), los cuales, en conjunto, permiten evaluar el curso del brote relacionado con dicha enfermedad y preparar las acciones de salud pública (2).

Por un lado, el IS determina el tiempo entre el inicio de síntomas de un caso primario (infectador) y el inicio de síntomas de un caso secundario (infectado) (3). Este, a su vez, es el insumo para determinar el R_0 , es decir, la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población (2), bajo la premisa de que, a mayor valor, mayor es la incidencia e, incluso, de mortalidad potencial (4).

El valor de R_0 se ha estimado en diferentes momentos de la pandemia, el cual ha oscilado entre 1,4 y 2,5 (5). Sin embargo, otros estudios han encontrado valores superiores que indican una capacidad de infección mayor que otros virus respiratorios como el SARS-CoV-1 (6).

La estimación del IS y del R_0 brinda las herramientas para plantear una línea base para la evaluación de posteriores intervenciones en una modelación matemática del brote al interior de un territorio. Aunque ya se han hecho estimaciones de estos a partir de casos ocurridos en China y otros países, es importante determinar su valor en cada momento de respuesta de la pandemia y de cada contexto en particular, con lo cual se reconoce que el R_0 es un valor que puede estar determinado por variables externas propias del agente infeccioso y su comportamiento en la población, así como los factores económicos, sociales y ambientales (4,7).

Es debido a estas características que se hace necesaria la evaluación continua de las intervenciones establecidas durante las mismas fases de respuesta, junto con medidas como el rastreo de contactos, distanciamiento social, aislamiento de casos y cuarentena, las cuales tendrán variaciones según los momentos de intervención o decisiones que como territorio se implementan. Con base en lo anterior, el objetivo de este fue el intervalo serial y el número básico de reproducción del COVID-19 de los casos importados durante la fase de contención en Pereira-Colombia, 2020.

MÉTODO

Se realizó un estudio cuantitativo de corte transversal sobre la dinámica de transmisión del COVID-19. Para obtener estimaciones confiables del intervalo serial y R_0 , se tomaron datos bajo investigación de campo sobre 12 casos confirmados por laboratorio con PCR-RT para SARS-CoV-2 importados y sus correspondientes casos secundarios confirmados, entre los que están contactos familiares y sociales. Estos casos fueron reportados por el sistema de vigilancia en salud pública entre el 1 y el 30 de marzo de 2020. Cada caso fue entrevistado por profesionales en salud epidemiólogos, con entrenamiento y experiencia en investigación epidemiológica de caso, quienes recabaron información sobre fechas de inicio de síntomas, antecedentes de viaje, desplazamiento al interior del territorio y rastreo de contactos estrechos bajo la definición de tener un encuentro no protegido a menos de dos metros y por más de 15 minutos.

Para estimar la distribución del intervalo serial se ajustaron varios modelos paramétricos: distribuciones Weibull, Log-normal y Gamma; luego, se compararon entre sí utilizando el criterio de información de Akaike (8). Calculamos las estimaciones por máxima verosimilitud de los parámetros de la distribución elegida con mejor ajuste con su respectivo intervalo de confianza, calculados por remuestreo. Posteriormente, se calcularon los valores esperados en media y varianza de la distribución, que, a su vez, fueron utilizados para estimar el R_0 . Los análisis se ejecutaron con software R versión 4.0.0, y con la ayuda de las librerías univariateML y earlyR.

RESULTADOS

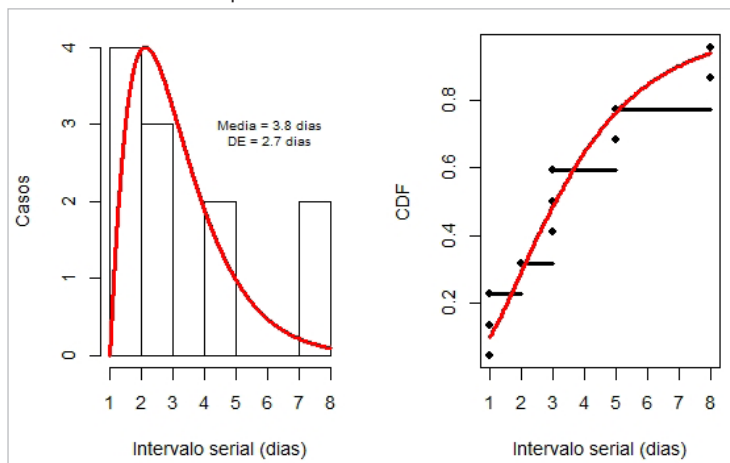
De acuerdo con el ajuste evaluado de los datos sobre la diferentes distribuciones de prueba, se ajustó de forma robusta una distribución Gamma (Figura 1) (AIC=53,04 con 2 grados de libertad). Los ajustes con distribuciones Weibull y Log-normal tuvieron menor ajuste (AIC 53,12 y 53,13, respectivamente).

Los parámetros estimados por máxima verosimilitud de la distribución Gamma elegida fueron $\alpha=1,96$ (IC95% 1,1-5,9) y $\beta=0,51$ (IC95% 0,26-1,7), bajo la siguiente parametrización:

$$f\left(\frac{x}{\alpha}, \beta\right) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x}$$

Se estimó un intervalo serial con un valor promedio de 3,8 días y una desviación estándar de 2,7 días. La media del IS es notablemente menor que la del período de incubación promedio establecidos para SARS-CoV-2. Esta

Figura 1. Distribución Gamma ajustada para el intervalo serial en 12 pares de casos infectador-infectados



puede ser una evidencia de que la transmisión se da desde la etapa presintomática.

En cuanto al R_0 , se estimó mediante máxima verosimilitud y remuestreo un valor de 1,7 (intervalo de credibilidad al 95% 1,06-2,72).

DISCUSIÓN

El intervalo serial y R_0 son medidas epidemiológicas fundamentales para la comprensión de la dinámica de las enfermedades infecciosas, así como para la toma de decisiones en salud pública dirigidas a la disminución de consecuencias y conocimiento del comportamiento del agente patógeno en la población. Sin embargo, es necesario conocer otros factores que determinan los periodos y la velocidad de transmisión (8).

En este análisis se pudo evidenciar que, para los casos importados en la fase de contención, el IS es menor con respecto a otros reportes (9), lo cual puede indicar que la transmisión se dio en el período presintomático (10). Esto coincide con otros estudios en los que se ha demostrado que este período de transmisión presintomática alcanza un pico promedio incluso a los 2 a 3 días preinicio de síntomas.

Este hallazgo supone un reto para los equipos de salud pública, por lo que se deben plantear que el rastreo de contactos para inicio de cuarentena debe estar dirigida al menos dos días antes del inicio de síntomas del caso inicial (11,12). Estudios de modelamiento han demostrado que el rastreo de contactos en forma temprana, junto con el uso masivo de PCR-RT, puede lograr una reducción de hasta el 50% en la transmisión de COVID-19 (13).

El valor de R_0 , similar al reportado por otros estudios (9), pero inferior a los publicados previamente bajo intervalos seriales mucho mayores al periodo de incubación promedio (>7 días) (14), puede ser explicado por la

implementación de medidas de contención de manera anticipada. Sin embargo, este debe tener un análisis continuo, acorde con las medidas de reducción en la cuarentena y con el concordante incremento en la estrategia de rastreo de contactos y distanciamiento social, que deben imperar para los próximos meses de pandemia ♦

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- Jiang X, Rayner S, Luo M. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020 May; 92(5):476-8. DOI:10.1002/jmv.25708.
- Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. El número reproductivo básico (R_0): consideraciones para su aplicación en la salud pública. *Am J Public Health.* 2018 Dec 1; 108(S6):S455-65. DOI:10.2105/AJPH.2013.301704s.
- Fine PEM. The Interval between Successive Cases of an Infectious Disease. *American Journal of Epidemiology.* 2003; 158(11):1039-47. DOI:10.1093/aje/kwg251.
- Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R_0 : Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep.* 2020 Feb 24; 12(1). DOI:10.4081/idr.2020.8516.
- World Health Organization. Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus 2019 (n-CoV) on 23 January 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 May 16]. Available from: <https://bit.ly/2EmlFjP>.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020 Mar 13; 27(2). DOI:10.1093/jtm/taaa021.
- Medeiros de Figueiredo A, Daponte A, Moreira Marculino de Figueiredo DC, Gil-García E, Kalache A. Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. *Gaceta Sanitaria.* 2020 Apr 4; DOI:10.1016/j.gaceta.2020.04.001.
- Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. Unraveling R_0 : Considerations for Public Health Applications. *Am J Public Health.* 2014 Feb; 104(2):e32-41. DOI:10.2105/AJPH.2013.301704r.
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerging Infectious Diseases.* 2020; 26(6). DOI:10.3201/eid2606.200357.
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr; 93:284-6. DOI:10.1016/j.ijid.2020.02.060.

11. Zhang W. Estimating the presymptomatic transmission of COVID19 using incubation period and serial interval data. medRxiv. 2020 Apr 6; DOI:10.1101/2020.04.02.20051318.
12. Zhao S, Gao D, Zhuang Z, Chong M, Cai Y, Ran J, et al. Estimating the serial interval of the novel coronavirus disease (COVID-19): A statistical analysis using the public data in Hong Kong from January 16 to February 15, 2020. medRxiv. 2020 Feb 25; DOI:10.1101/2020.02.21.20026559.
13. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan A, Kissler SM, Tang M, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings. medRxiv. 2020 Apr 29. DOI:10.1101/2020.04.23.20077024.
14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26; 382(13):1199-207. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.