

Modelos y Propuestas de mitigación frente a una epidemia tipo COVID-19

Guillermo A. Frank¹, Fernando E. Cornes², Claudio O. Dorso^{2,3}

¹ Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Buenos Aires, Unidad de Investigación y Desarrollo de las Ingenierías, Av. Medrano 951, (CP1179AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Física, Pabellón I, Ciudad Universitaria, (CP1428EGA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ CONICET. Instituto de Física de Buenos Aires, Pabellón I, Ciudad Universitaria, (CP1428EGA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

guillermo.frank@gmail.com

Recibido el 13 de agosto de 2020, aprobado el 7 de septiembre de 2020

Resumen

La epidemia de COVID-19 orientó parte de la investigación de sistemas complejos hacia el estudio de la propagación de enfermedades. Los modelos compartimentales presentan una aproximación estadística aplicable al agregado de toda la población. Los modelos de redes, en cambio, presentan una descripción "microscópica" de la evolución por medio del análisis de contagio de individuo a individuo. El agregado de toda la población se construye a partir de esta información.

Esta investigación explora ambos tipos de modelos y realiza propuestas para el control de la epidemia. Se consideran modelos compartimentales tipo SEIR y redes de contagio aleatorias y de Lévy como aproximaciones válidas a la epidemia de COVID-19. Se proponen estrategias de aislamiento para ambos casos, y se analiza la efectividad de cada una. Concluimos que una estrategia de aislamiento bien diseñada puede mitigar la epidemia de manera acelerada y compatible con las necesidades económicas de la comunidad. Sin embargo, la falla en el diseño de la estrategia puede conducir a periodos de aislamiento prolongados. El momento de aplicación de la estrategia de mitigación es un parámetro decisivo respecto de su efectividad.

PALABRAS CLAVE: Epidemia - SEIR - COVID-19

Abstract

The COVID-19 epidemic turned the investigation on complex systems to the matter of disease's propagation. The compartmental models appear as a suitable insight for the study of any community as a whole. The network models, however, stands on a "microscopic" perspective of the disease and acquires this data for picturing the infectious state of the community. Our investigation explores both kinds of models and proposes control strategies for the COVID-19 epidemic. We focus on the SEIR compartmental model, as well as random and Levy networks. We further propose lockdown strategies for the SEIR model and the network models. We realized that a thoughtful lockdown scheme can mitigate the disease, while handling the disturbing consequences on the economy. Any misleading planning, however, will require a heavy lockdown. The startup time raises as a relevant issue for a successful disease control.

KEYWORDS: Epidemic – SEIR - COVID-19

Introducción

El COVID-19 es un tipo de coronavirus que se contagia de persona a persona, pero que presenta un periodo de "latencia" luego de la exposición. El infectado puede incubar la enfermedad durante un periodo que varía entre 1 y 12,5 días, con una media estimada de 5-6 días, según las estimaciones disponibles hasta el momento (OMS, 2020; Lauer, 2020). Esto indica que un aislamiento promedio eficaz no debería ser menor a una semana (7 días) por cada persona.

La "contagiosidad" de la enfermedad se cuantifica por medio del número de reproducción R . Éste se define como el número de nuevos infectados producidos por un infectado, si toda la comunidad es susceptible de infectarse. El número R varía a medida que la enfermedad evoluciona, partiendo de un valor inicial R_0 para el primer infectado.

La determinación de R_0 no está libre de dificultades. Por un lado, las curvas empíricas usadas para determinarlo están "contaminadas" por cierto grado de cuarentena y hospitalización de la comunidad. Ambas formas de "intervención natural" afectan la cantidad pico de infectados y la cantidad total de contagiados al final del proceso. Por otro lado, es sabido que la estimación del R_0 sólo es posible a partir de un análisis epidemiológico *post-hoc*, en el que se disponga de la curva completa de la infección (Wearing, 2005). Las estimaciones de R_0 basadas en la etapa inicial de la curva de infectados (i.e. intervalo de pendiente positiva) producen sesgos inciertos (Wearing, 2005).

Las dificultades en la determinación del índice de reproducción R (como función del tiempo) lleva a la práctica común de estimar un valor de reproducción "efectivo" R_e . Este valor representa la reproducción de la infección que produciría una persona a lo largo de todo el proceso de contagio. Muchas veces se lo asocia con el producto R_0 por la proporción de personas susceptibles en la comunidad, aunque esta interpretación no es rigurosa y depende del contexto de la estimación.

Un modelo de contagio simple que incluye periodos de incubación, infección y recuperación

consecutivos es el modelo de cuatro estadios SEIR (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado; ver Sección Teórica). Se trata de un modelo "compartimental" en el que cada estadio, a su vez, puede estar sub-compartimentado en uno o más "mini-estados" consecutivos. Se supone que las tasas de incubación y de recuperación en cada "mini-estado" son independientes del tiempo de permanencia en ese mini-estadio (Wearing, 2005; Choisy, 2007).

No hay consenso aún en la literatura (hasta donde tenemos conocimiento) sobre el número de mini-estados que mejor se ajusta a la naturaleza del COVID-19. La hipótesis sobre la cantidad de mini-estados consecutivos en el modelo SEIR afecta directamente la estimación del valor de reproducción "efectivo" R_e . Las estimaciones de R_e realizadas para la epidemia de COVID-19 en China reportan un valor de 2,38 (previo a la cuarentena) y 1,34 (posterior a la cuarentena) si se suponen varios mini-estadios para el modelo SEIR (Li, 2020). Curiosamente, el ajuste sobre un modelo SEIR con único mini-estadio, y asumiendo estadios adicionales de "aislamiento" y "hospitalización", reporta una estimación de $R_e = 6,47$ (Tang, 2020). Otras estimaciones se pueden hallar en (Read, 2020).

En las siguientes secciones se asumirá un modelo SEIR simple, con un único mini-estadio para cada compartimento. Sólo pretendemos capturar el fenómeno de "latencia" del virus (estadio E) y de manifestación de la infección (estadio I). Sin embargo, consideramos valores de reproducción efectiva R_e en un rango amplio: 0,6, 1,5 y 2,8. Estos valores son semejantes a los estimados para Europa (Imperial College London, 2020; Karin, 2020).

Un número de reproducción R menor a la unidad indica que la cantidad de infectados disminuye con el tiempo. Esto es lo que se espera cuando se aplican estrategias de mitigación de la enfermedad. Karin *et al.* (2020) propusieron por primera vez la aplicación de aislamientos intermitentes (hasta donde tenemos conocimiento). En ese contexto, el número de reproducción puede alternar entre valores $R_e < 1$ (periodo de aislamiento o *lockdown*) y $R_e > 1$ (periodo habitual de trabajo o *work*). En las siguientes secciones mostraremos que esta estrategia acelera la mitigación de la epidemia.

La estrategia anteriormente mencionada supone que todos los individuos trabajan o descansan al mismo tiempo. Esto permite sostener la actividad económica aunque no de manera continua. Nuestra propuesta consiste en segmentar la población en grupos que operan de forma complementaria: mientras algunos se encuentran en un periodo *work*, otros permanecen en *lockdown*. De esta manera, es posible mitigar la enfermedad y, a su vez, mantener una actividad económica sostenida a lo largo del tiempo.

En la siguiente sección se presenta el Marco Teórico que se utilizará para realizar las simulaciones. La forma en que se llevaron a cabo las mismas se presenta en la Sección de Métodos. A continuación, en Resultados se discuten las distintas estrategias. Finalmente, se presentan las conclusiones de la investigación.

Queremos enfatizar que los valores de reproducción R_0 usados en todas las secciones son compatibles con el estado actual del conocimiento sobre el COVID-19. No deben considerarse estos valores como definitivos, ni aplicables a todas las sociedades. Basamos nuestro análisis en estimaciones provisorias medidas durante la epidemia en Europa. El lector puede contextualizar este mensaje de cautela con la lectura de las referencias (Wearing, 2005; Choisy, 2007; Feng, 2007; Li, 2020; Tang, 2020; Read, 2020).

Marco Teórico

El modelo SEIR-Exponencial

El modelo SEIR-Exponencial es un modelo compartimental de cuatro estadios consecutivos. No incorpora sub-compartimentos, asumiendo implícitamente que la distribución de los tiempos asociados a cada estadio es exponencial (ver Sección Introducción). Los estadios se concatenan en el siguiente orden

1. Susceptibles $S(t)$: se pueden contagiar en contacto con un infectado.
2. Expuestos $E(t)$: portan la enfermedad, pero todavía no poseen la capacidad de infectar a los demás.
3. Infectados $I(t)$: pueden transmitir la infec-

ción a individuos de la población susceptible en el caso de entrar en contacto.

4. Recuperados o Removidos $R(t)$: no poseen la enfermedad y son inmunes a la misma.

Donde:

$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$, siendo N la cantidad total de individuos de una comunidad. En el instante inicial, casi todos los individuos son susceptibles de ser contagiados. Sólo un número pequeño de individuos porta la enfermedad ($E(0) \neq 0$ o $I(0) \neq 0$). La epidemia se supone que evoluciona según el siguiente esquema de cálculo

$$\begin{aligned} ds/dt &= -\beta i(t) s(t) \\ de/dt &= \beta i(t) s(t) - \sigma e(t) \\ di/dt &= \sigma e(t) - \gamma i(t) \\ dr/dt &= \gamma i(t) \end{aligned} \tag{1}$$

Donde:

$s = S/N$, $e = E/N$, $i = I/N$ y $r = R/N$ representan magnitudes normalizadas. Los coeficientes β , σ e γ son las tasas de infección, incubación y recuperación, respectivamente. Las tasas σ e γ dependen exclusivamente de la enfermedad. En cambio, la tasa de infección β depende del tipo de enfermedad y de la cantidad de contactos entre individuos. Se estima que para el COVID-19 las tasas de incubación y recuperación son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días (Bar-On, 2020).

El número de reproducción R_0 está relacionado con la cantidad de contactos entre individuos y el tiempo necesario para la recuperación del individuo (o sea, el tiempo en que demora en pasar al estadio Recuperado). La expresión que los vincula es $R_0 = \beta/\gamma$, siempre que se suponga que casi todos individuos son susceptibles (condición inicial del proceso). Por simplicidad, se considerará que el número "efectivo" de reproducción es aproximadamente $R_e \approx R_0$ (antes de aplicar un tratamiento; ver Introducción).

Las Ecs. (1) representan la evolución para una única comunidad homogénea. El modelo SEIR puede extenderse a la situación en que varias comunidades homogéneas entran en contacto. La epidemia se propagará no sólo dentro de cada comunidad, sino también entre comunidades debido a contactos entre ellas. El siguien-

te esquema de ecuaciones diferenciales es un ejemplo de la extensión del sistema (1) al caso de tres comunidades en contacto.

$$\begin{aligned}
 ds_j / dt &= - [\beta_{j1} i_1(t) + \beta_{j2} i_2(t) + \beta_{j3} i_3(t)] s_j(t) \\
 de_j / dt &= [\beta_{j1} i_1(t) + \beta_{j2} i_2(t) + \beta_{j3} i_3(t)] s_j(t) - \sigma_j e_j(t) \\
 di_j / dt &= \sigma_j e_j(t) - \gamma_j i_j(t) \\
 dr_j / dt &= \gamma_j i_j(t)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Donde:

$j = 1, 2, 3$. Los estadios s_j , e_j , i_j y r_j corresponden a vectores de dimensión 3. El número de reproducción dentro de la comunidad "j" es $R_{jj} = \beta_{jj} / \gamma_j$. El número de reproducción entre la comunidad "j" y "k" es $R_{jk} = \beta_{jk} / \gamma_j$. Si el nivel de contacto entre comunidades es bajo, es de esperar que $R_{jk} < 1$. Se puede encontrar más detalles sobre las propiedades de este esquema en (Magal, 2018).

Redes Random y de Lévy

Los modelos SEIR suponen que la epidemia se propaga sobre una red homogénea dentro de una comunidad, o bien, entre comunidades. Se asume implícitamente que los contactos pueden darse entre todos los individuos de la comunidad, es decir, no existen restricciones a la interacción entre personas. Esto significa que la población es capaz de "mezclarse completamente". Las redes complejas permiten relajar la hipótesis de "interacción irrestricta". Los individuos o

pequeños grupos de "contacto estrecho" se identifican como "nodos" de una red, que a su vez se vinculan con otros "nodos". Los vínculos o *links* pueden ser determinísticos o aleatorios. Además, pueden ser más o menos intensos según el "peso" o ponderación que se le asigne al vínculo. Todo esto añade heterogeneidad a la interacción entre personas, que es un efecto ausente en el modelo SEIR.

Las redes Random consisten en tomar todos los posibles pares de nodos y conectarlos con probabilidad p . El valor de p regula la cantidad de *links* esperada en la red, independientemente de otros parámetros como la distancia entre nodos o el "peso" de cada *link*.

Las redes Random capturan parcialmente los efectos de heterogeneidad en la interacción entre individuos. La posibilidad de contactos está restringida (por medio de la probabilidad p) pero no incluye patrones específicos de la movilidad humana. En la literatura se estudió el pase de manos de papel moneda y la comunicación por medio de teléfonos celulares. Ambos indicadores de movilidad mostraron que las personas recorren normalmente distancias cortas, y ocasionalmente, se desplazan hacia distancias mayores (González, 2008; Brockmann, 2006). Este patrón es típico de una distribución de Lévy con cola pesada, del siguiente modo:

$$p(r) = p_0 r^{-\alpha}, \text{ con } r > r_0 \text{ y } \alpha < 2 \tag{3}$$

Donde:

r representa el desplazamiento (distancia) nece-

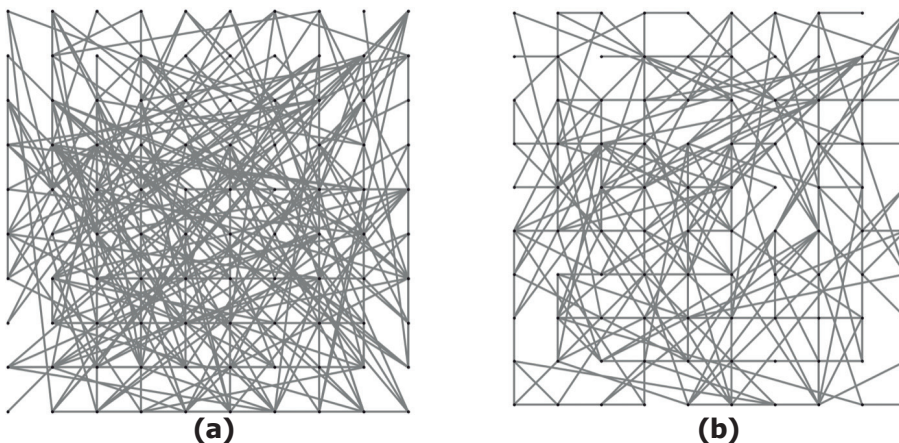


Fig. 1. Ejemplos de redes de 10 x 10 nodos. Las líneas indican la movilidad entre sus extremos. (a) Red tipo Random con $p=0.046$ ($\ln(100)/100$). (b) Red tipo Lévy con $p_0=0.3$ y $\alpha=1.5$.

sario para ir de un nodo a otro. El exponente α reportado en la literatura se ubica entre 1,5 y 1,8 aproximadamente. La distancia r_0 se puede interpretar como un desplazamiento al vecino (nodo) más cercano. p_0 es un factor de normalización.

La red de Lévy se construye tomando todos posibles pares de nodos y conectándolos con probabilidad $p(r)$.

La red Random como la red de Lévy permiten unir un nodo con cualquier otro a través de *links*, si la probabilidad de conexión p supera cierto umbral. Además, a partir de cierto valor de p , se observa que el número mínimo de *links* que hay que atravesar (en promedio) para ir de un nodo a otro es relativamente bajo (menor a 6). Esto concuerda con los estudios sociológicos de "mundo pequeño" de Milgram (Milgram, 1967).

Métodos

La investigación se realizó por medio de métodos computacionales. Se realizaron dos tipos de simulaciones:

(a) Evolución temporal del modelo SEIR aplicado sobre una única comunidad, o bien, sobre un conjunto de tres comunidades en contacto. En ambos casos, se aplicaron estrategias de "aislamiento" para controlar el número efectivo de reproducción de la epidemia R_e . Este tipo de simulaciones permitieron evaluar las estrategias de mitigación de la epidemia bajo las hipótesis de homogeneidad y de "interacción irrestricta" entre personas (ver Sección Marco Teórico).

La integración de las ecuaciones diferenciales (1) y (2) se realizó por medio de un algoritmo de Runge-Kutta 4, con tamaño de paso de 0,1 días. En todos los casos se usaron tasas de incubación y recuperación de $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días. Las tasas de infección fueron de $\beta=1,5\gamma$ y $\beta=2,8\gamma$ para situaciones de trabajo normal (work). Durante los periodos de "aislamiento" o lockdown se supuso $\beta=0,6\gamma$. Para la infección entre comunidades se consideró $\beta_{jk} = 0,1\gamma$ (comunidades en contacto) o bien $\beta_{jk} = 0$. (comunidades aisladas).

Las simulaciones partieron de la condición inicial $i(0) = 0,0001$, de manera que casi toda la

comunidad era inicialmente susceptible. Véase Introducción y Marco Teórico para más detalle.

(b) Evolución del modelo SEIR aplicado sobre redes Random y de Lévy. Se consideraron redes relativamente grandes, de 120 x 120 nodos (14400). Esta cantidad de nodos es similar a la cantidad de manzanas de la Ciudad de Buenos Aires. Se supuso, además, que cada nodo está asociado a una comunidad de 300 personas (en correspondencia con la cantidad promedio de habitantes por manzana de la Ciudad de Buenos Aires).

Los nodos se conectaron siguiendo el procedimiento detallado en Métodos para las redes Random y Lévy. Cada *link* entre nodos representa la movilidad de uno o más personas entre ambos nodos. Por simplicidad, se consideró que las personas que viajan por un *link* (a la mañana), regresan por ese mismo *link* en el día (por la tarde).

Se trabajó bajo la hipótesis de que es posible viajar de cualquier nodo a cualquier otro por medio de uno o más *links*. Se consideraron redes "tenues" en las que la probabilidad de conexión entre nodos es la más baja posible. Se sabe que para redes Random con N nodos, esto ocurre para una probabilidad $p = \ln(N)/N$ o mayor. En nuestro caso ($N = 14400$) tomamos el valor mínimo para la probabilidad $p = 0,000665$.

Las redes de Lévy se construyeron según la expresión (3) considerando $\alpha=1,5$. Este valor se aproxima a los estimados en la literatura (González, 2008; Barmak, 2011). Se fijó p_0 de manera de obtener redes "tenues" bajo las mismas hipótesis que en el caso Random. Luego de realizar algunas estadísticas, se observó que basta con fijar $p_0=0,15$.

Una vez construida la red (Random o Lévy) se realizó una evolución SEIR para cada nodo (manzana). Se partió de una condición inicial de 20 personas infectadas en la manzana central de la red. Se procedió a movilizar individuos al inicio de cada día y regresarlos al final de ese mismo día. El modelo SEIR de cada manzana evolucionó durante cada día según la expresión (1). Se consideraron los mismos parámetros de incubación y recuperación que en el caso (a). Para el número de reproducción "efectivo", en

cambio, decidimos aproximarlo a $R_e \approx 3$ (o sea, $\beta=3\gamma$). Esto surgió de un análisis de la situación epidemiológica en Suecia, en donde los datos no están "contaminados" con medidas de mitigación estrictas (cuarentenas). Consúltense también (Bar-On, 2020).

Enfocamos el estudio en dos escenarios de movilidad de personas: libre circulación (sin cuarentena) y restricción total (cuarentena estricta). Para este último caso, se cortaron todos los *links* entre manzanas y se dejó evolucionar la epidemia dentro de cada manzana "aislada".

Se simularon 100 realizaciones de redes Random y Lévy. Cada una se la dejó evolucionar durante 200 días. Luego se calcularon valores medios de infección y recuperación (ver Sección Resultados).

Resultados

Modelo SEIR aplicado sobre una única comunidad homogénea

El primer caso de estudio corresponde a una evolución SEIR según detallan las expresiones (1). En la Fig. 2 se muestran los resultados de la evolución para un valor de reproducción "efectivo" $R_e = 2,8$. Se puede observar un crecimiento del número de infectados hasta aproximadamente la semana 5 (pico de la curva) y luego un decrecimiento. La altura y extensión del pico de

infectados depende, entre otras cosas, del valor elegido para R_e . En este sentido, cuanto mayor sea el valor del mismo, más alto será el pico y, a su vez, más angosto.

La evolución mostrada en la Fig. 2. es aún más extensa para R_e menores, y presumiblemente ruinoso desde el punto de vista económico. Deseamos aplicar una estrategia de mitigación compatible con el sostenimiento económico de la población. Si proponemos aplicar periodos de "aislamiento" y "trabajo normal", estaremos alternando entre valores de R_e menores a la unidad (aislamiento) y mayores a la unidad (trabajo). En la Sección Introducción se señaló que los periodos de aislamiento no deberían ser inferiores a 7 días. En la Fig. 3. se consideran periodos de aislamiento de 8 días, seguidos de periodos laborables de 4 días. Ambos suman 12 días, el equivalente a una semana (de 7 días) + 5 días laborables.

Una inspección de la Fig. 3. muestra que los "expuestos" crecen durante la etapa de "trabajo normal". Esto es razonable si se tiene en cuenta que con $R_e > 1$ en esos periodos. A su vez, los "expuestos" incuban la infección, pero esto demanda un tiempo de incubación durante el cual, se ingresa en una etapa de "aislamiento". Los nuevos "infectados" surgen en aislamiento ($R_e < 1$), de manera que se mitiga la epidemia durante este periodo. El resultado neto de la intermitencia entre periodos de "trabajo normal" y

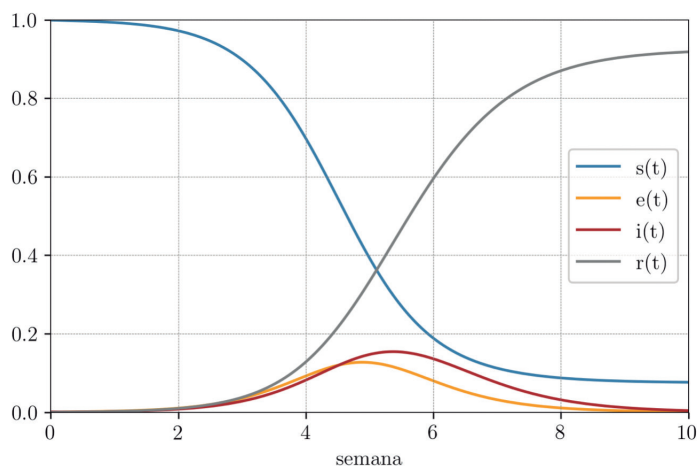


Fig. 2. Evolución del modelo SEIR. Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $R_e = 2,8$ (o sea, $\beta=2,8\gamma$). Las condiciones iniciales son $S=999$, $E=0$, $I=1$, $R=0$ para una comunidad de tamaño $N=1000$

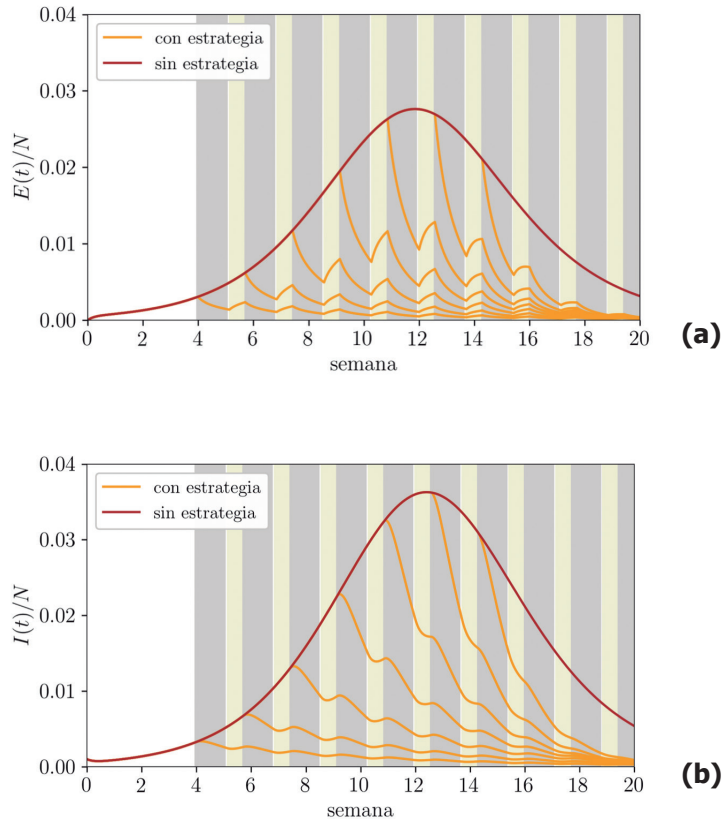


Fig. 3. Evolución del modelo SEIR con y sin estrategia de "trabajo normal" (4 días) + "aislamiento" (8 días). Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $R_e = 1.5$ y $R_e = 0.6$, para "trabajo" y "aislamiento", respectivamente. Las condiciones iniciales son $S=999$, $E=0$, $I=1$, $R=0$ para una comunidad de tamaño $N=1000$

"aislamiento" es una tendencia decreciente de la enfermedad.

el caso de tres comunidades con alto grado de aislamiento entre sí.

Es interesante observar en la Fig. 3. (b) que antes de la semana 11, el número de infectados aumenta durante la etapa de "trabajo normal". En cambio, este comportamiento se invierte (decrece) a partir de aproximadamente este punto. Es decir, "la vuelta a la actividad" ya no afecta al sistema en términos de un aumento del número de contagiados.

La idea detrás de la segmentación es mantener un nivel de actividad económica global lo más uniforme posible. Por ese motivo, la estrategia cíclica de 4 días laborables + 8 días de aislamiento se aplica de manera "desfasada" a cada comunidad. El desfase es de 4 días entre comunidades, de manera que en todo momento sólo una se encuentra en "trabajo normal" y las otras dos se mantienen en "aislamiento". El siguiente cuadro resume el calendario de aislamiento-trabajo para cada grupo.

Modelo SEIR aplicado sobre tres comunidades homogéneas en contacto

La sección anterior mostró que la mitigación de la epidemia por medio de una estrategia cíclica de "aislamiento-trabajo normal" es efectiva, aunque el nivel de efectividad depende del momento de aplicación. Este procedimiento de mitigación puede extenderse a comunidades homogéneas segmentadas. Nos enfocamos en

Cuadro 1: Calendario de la estrategia cíclica. Los círculos de color naranja y celeste representan etapas de "trabajo normal" y "aislamiento", respectivamente. La columna "normal" corresponde al caso en que no se aplica ninguna estrategia (sólo actividad normal). La columna "transición" prepara cada grupo a la estrategia

Grupo	Normal	Transición	Estrategia cíclica
1	●	●	●●●●●●●●
2	●	●	●●●●●●●●
3	●	●	●●●●●●●●

cíclica. El resto de las columnas corresponden a la estrategia cíclica de 4 días de "trabajo normal" y 8 días de "aislamiento".

bilidad entre ellos (ver texto en la figura). La fecha de comienzo de aplicación de la estrategia cíclica se indica en la leyenda de la figura.

La Fig. 4. muestra la evolución de infectados totales para tres grupos completamente aislados entre sí, o bien, con una pequeña permea-

La estrategia cíclica (4+8) muestra una caída sostenida de la cantidad de infectados a poco de aplicar la estrategia. En el caso en que los

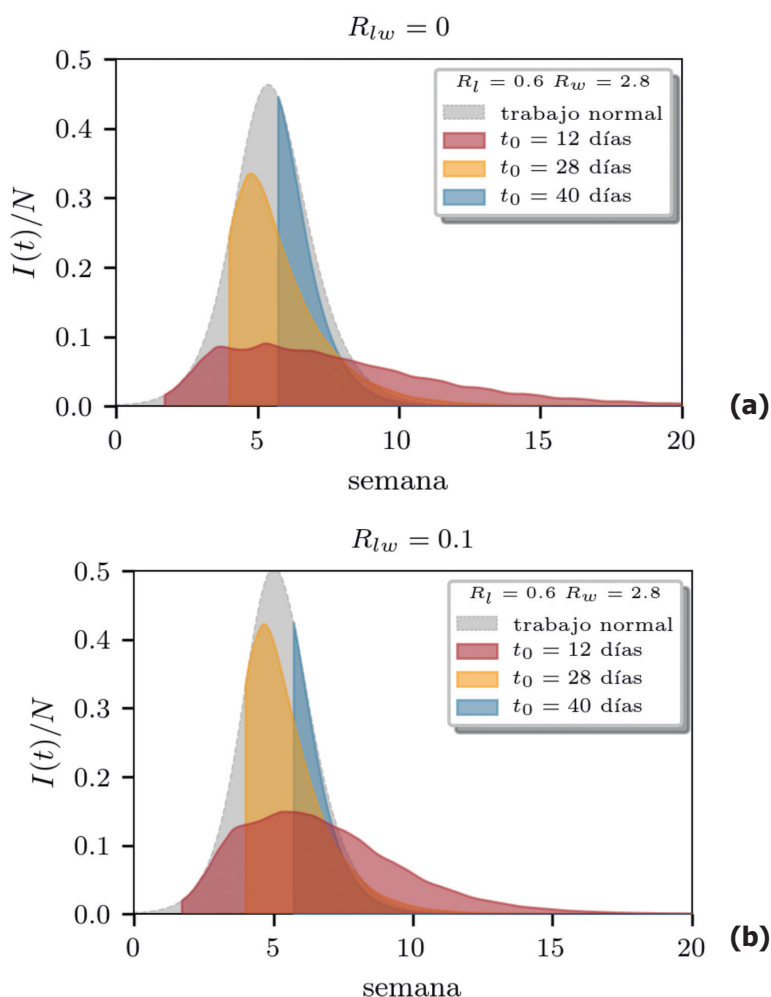


Fig. 4. Evolución del total de infectados para un modelo SEIR con tres grupos y con estrategia de "trabajo normal" (4 días) + "aislamiento" (8 días) (en gris se muestra el caso sin estrategia como referencia). Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $R_e = 2,8$ y $R_e = 0,6$, para "trabajo" y "aislamiento" respectivamente. Las condiciones iniciales son $S=999$, $E=0$, $I=1$, $R=0$ para una comunidad de tamaño $N=1000$. En la leyenda se indica el momento en que comenzó la estrategia. (a) Los tres grupos están aislados ($R_{lw}=0$). (b) Los tres grupos permean entre sí ($R_{lw}=0.1$)

grupos están completamente aislados, la mitigación es más efectiva que en el caso de que existe una permeabilidad pequeña. En ambos casos, la aplicación de una estrategia cíclica parece mitigar notablemente la probabilidad de infección. Sin embargo, una aplicación tardía pierde efectividad.

La Fig. 5. muestra la aplicación de la misma estrategia que la Fig. 4. para un número de reproducción menos intenso (en actividad laboral normal). Se observan resultados cualitativamente similares para ambas intensidades. Esto

indica un nivel de robustez de la estrategia cíclica en relación con la intensidad del contagio.

Modelo SEIR aplicado a redes de movilidad de personas

Recordemos que el modelo SEIR supone una "interacción irrestricta" entre personas. No logra capturar los efectos de "heterogeneidades" debidas a que las personas (o grupos de ellas) interactúan con un número limitado de otras personas (o grupos de ellas). Los modelos de redes presentados en la Sección Marco Teórico

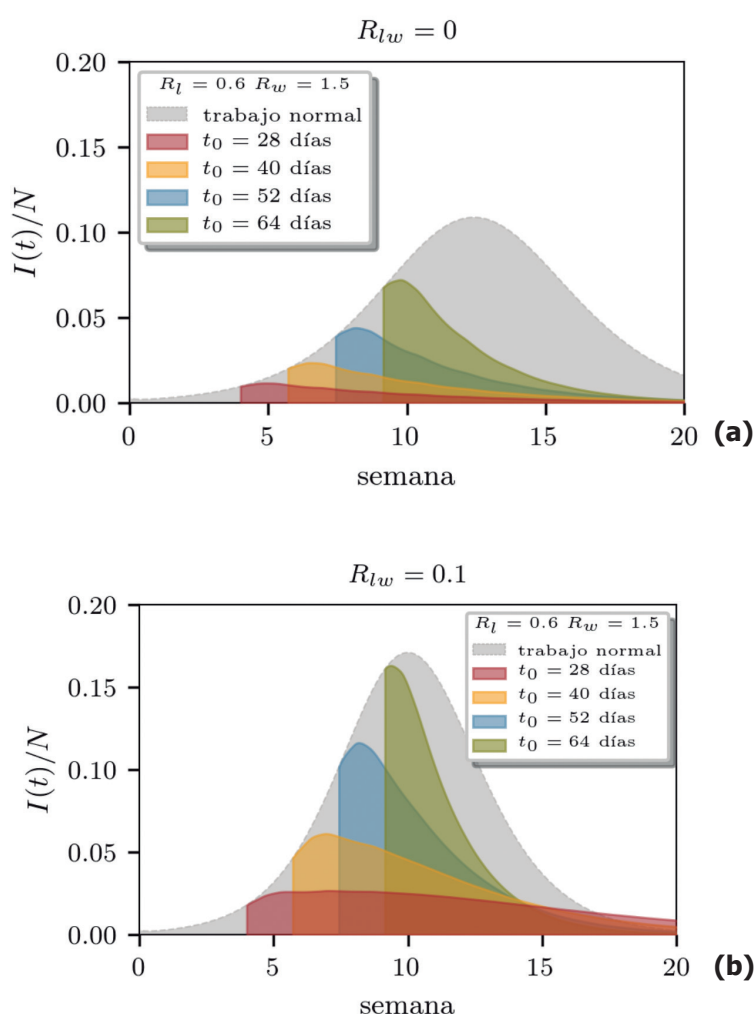


Fig. 5. Evolución del total de infectados para un modelo SEIR con tres grupos y con estrategia de "trabajo normal" (4 días) + "aislamiento" (8 días) (en gris se muestra el caso sin estrategia como referencia). Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $R_e = 1,5$ y $R_e = 0,6$, para "trabajo" y "aislamiento" respectivamente. Las condiciones iniciales son $S=999$, $E=0$, $I=1$, $R=0$ para una comunidad de tamaño $N=1000$. En la leyenda se indica el momento en que comenzó la estrategia. (a) Los tres grupos están aislados ($R_{lw}=0$). (b) Los tres grupos permean entre sí ($R_{lw}=0,1$)

relajan la hipótesis de "interacción irrestricta" entre personas. Las redes "tenues" intentan relajar lo más posible esta hipótesis al considerar un número muy bajo de *links* entre nodos (o manzanas).

También recordemos que las redes de movilidad representan un modelo de heterogeneidad espacial, a diferencia del modelo SEIR segmentado. Las restricciones en las interacciones se asocian a una mayor o menor movilidad exclusivamente. En cambio, la "permeabilidad" entre comunidades del modelo SEIR

segmentado puede deberse a múltiples causas.

Se procedió a simular redes Random y de Lévy (ver Métodos para mayores detalles.). En la Fig. 6 se muestra la evolución de la infección y la recuperación para una red de 120 x 120 manzanas (14400 nodos) cuando 20 infectados (ubicados en la manzana central) propagan la enfermedad al trasladarse a otras manzanas. La Fig. 6. corresponde a una red Random, y es muy similar a la evolución sobre una red Lévy (no mostrada). Se representan dos niveles de movilidad (ver referencias en la figura).

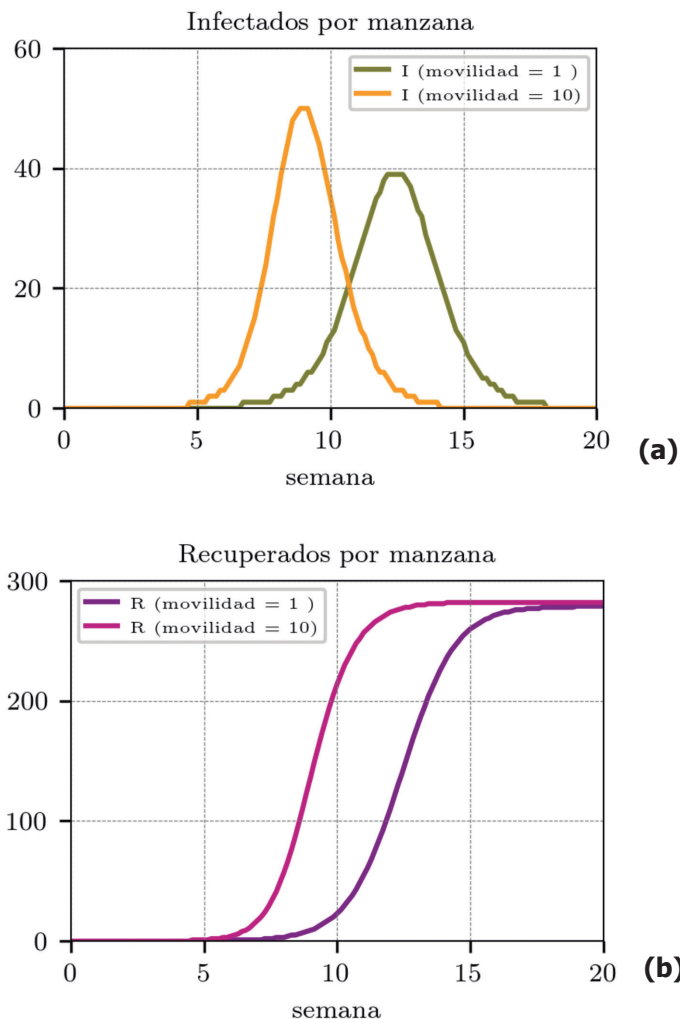


Fig. 6. Evolución del total de infectados y recuperados para un modelo SEIR local, con movilidad entre manzanas. Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $Re = 3,0$. Cada manzana tiene 300 personas. La red es de 120 x 120 manzanas, tipo Random con $p=0.000665$. La condición inicial es $S=280$, $E=0$, $I=20$, $R=0$ aplicada a la manzana central de la red. En la leyenda se indica la cantidad de individuos que viajan por los *links*. Los resultados corresponden a un promedio sobre 100 realizaciones de red

La Fig. 6. muestra un máximo de infectados a los 60 días de comenzada la epidemia para el nivel más alto de movilidad (10 individuos). Si el nivel de movilidad es mínimo, el máximo de infectados se desplaza a los 100 días aproximadamente. Esto indica que la disminución de la movilidad propaga más lentamente la epidemia por toda la red. Sin embargo, la propagación no es completa, ya que la cantidad promedio de

recuperados (por manzana) converge a un valor algo menor que 300 (número total de personas por manzana).

Una estrategia de mitigación de la epidemia consiste en evitar la movilidad de personas entre manzanas. En ese caso, la enfermedad queda "contenida" únicamente en las manzanas infectadas. La eficacia esperada de esta estrategia

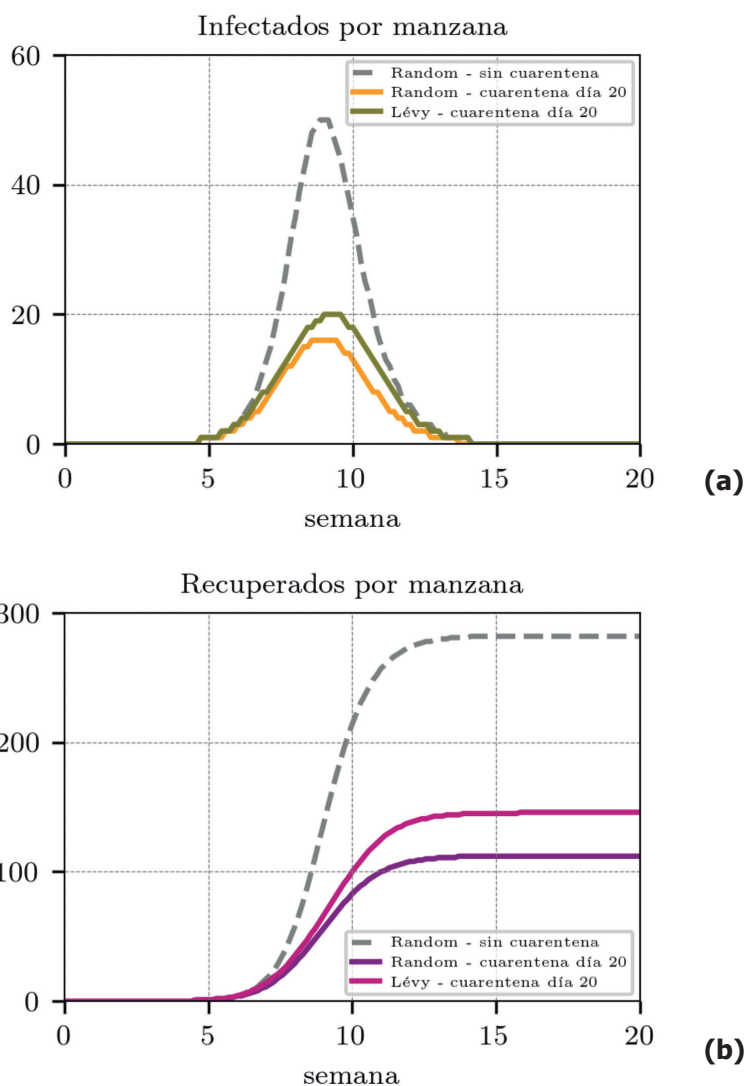


Fig. 7. Evolución del total de infectados y recuperados para un modelo SEIR local, con movilidad entre manzanas. Los parámetros del modelo son $1/\sigma = 3$ días y $1/\gamma = 4$ días y $Re = 3,0$. Cada manzana tiene 300 personas. La red es de 120×120 manzanas, tipo Random con $p=0.000665$, o bien tipo Lévy con $p_0=0,15$ y $\alpha=1,5$ (ver leyenda). La condición inicial es $S=280$, $E=0$, $I=20$, $R=0$ aplicada a la manzana central de la red. Los individuos que se viajan por los *links* son 10. La cuarentena se inicia a los 20 del inicio del proceso. Los resultados corresponden a un promedio sobre 100 realizaciones de red

estará, no tanto en la duración del proceso, sino en la cantidad de infectados al final de éste.

La Fig. 7. muestra la evolución de infectados y recuperados cuando se aplica una estrategia de aislamiento completo de manzanas a partir del día 20 de detectados los primeros casos. Se observa que la cantidad promedio de infectados (por manzana) disminuye notoriamente respecto de la evolución con circulación. Si la estrategia de aislamiento se aplica a partir del día 40 o 50, ya no se registra disminución alguna (curvas no mostradas). Esto indica una vez más que el aislamiento temprano favorece la eficacia en la mitigación.

Curiosamente, la red Random registra un máximo algo menor que la red Lévy. Investigamos este fenómeno midiendo la cantidad promedio de *links* en la red para ambas redes. La red de Random presenta aproximadamente 69000 *links* (promedio sobre 100 realizaciones), mientras que la red de Lévy presenta 84000. La mayor conectividad de Lévy respecto de Random explica un mayor nivel de contagio previo al aislamiento.

Si se comparan los resultados de las Figs. 6 y 7, se concluye que un aislamiento completo mitiga notablemente la propagación de la epidemia. Sin embargo, una disminución de la movilidad de personas (sin aislamiento completo) sólo parece retrasar la propagación.

Conclusiones

Esta investigación examinó el modelo compartimental SEIR (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado), compatible con los estadios conocidos del COVID-19. Se analizaron cuidadosamente las hipótesis de contagio y se propusieron estrategias de mitigación basadas en el "aislamiento" de las personas durante el periodo de mayor contagiosidad.

La primera instancia fue suponer una comunidad con tan altos niveles de interacción que es capaz de seguir una evolución tipo SEIR simple (comunidad "homogénea" con distribución exponencial de tiempos asociados a cada estadio). Se propuso una estrategia de mitigación cíclica de 4 días de trabajo normal + 8 días de aislamiento. Se comprobó que este tratamiento in-

termitente resulta efectivo en la mitigación de la enfermedad y es compatible con cierto nivel de actividad económica.

La segunda instancia fue extender la estrategia anterior al caso de múltiples grupos. Se consideró que los grupos pueden estar completamente aislados, o bien, que pueden tener un número de reproducción muy pequeño entre ellos (permeabilidad entre grupos). La aplicación de "aislamientos por tercios" de forma cíclica mostró efectividad en mitigar la epidemia, con el agregado de mantener una actividad económica uniforme en el tiempo.

La tercera instancia consistió en relajar aún más la hipótesis de "homogeneidad" del modelo SEIR. Para ello, se circunscribió el modelo SEIR a cada manzana (o nodo) y se permitió el desplazamiento de personas entre manzanas (nodos). Se consideraron patrones de desplazamiento tipo Random y tipo Lévy, sobre una red de conectividad "tenue".

La evolución de la epidemia en un ambiente heterogéneo alcanza un pico de contagios más tardíamente en la medida que sea menor la cantidad de individuos que se desplazan por la red. Además, se comprobó que si se aplica un aislamiento temprano (estricto), se obtiene una disminución importante de la cantidad de infectados. Sin embargo, esta disminución depende del grado de conectividad de la red.

Las observaciones respecto de las redes Random y Lévy parecen señalar que el aislamiento estricto de manzanas con infectados (focos de infección) sería una estrategia interesante a seguir. Esto permitiría mantener la actividad económica fuera de esos focos aislados. Pero hay que destacar que la efectividad de estas acciones requiere de un aislamiento temprano de los focos infecciosos.

Deseamos aclarar que todos los parámetros de contagio usados en esta investigación son compatibles con el estado actual del conocimiento sobre el COVID-19. No consideramos estos valores de contagio como definitivos, ni aplicables a todas las sociedades. Basamos nuestro análisis en estimaciones provisionarias medidas durante la epidemia en Europa.

Agradecimientos

El Dr. C.O. Dorso es Investigador Superior del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y Titular Plenario

del Depto. Física, Fac. Ciencias Exactas y Naturales – UBA. El Dr. G.A. Frank es Investigador Asistente del CONICET. El Lic. F. Cornes es doctorando del Depto. Física, Fac. Ciencias Exactas y Naturales – UBA.

Referencias

- BARMAK, D.H.; DORSO, C.O.; OTERO, M. and SOLARI, H. G., (2011) Dengue epidemics and human mobility, *Physical Review E* 84, 011901.
- BAR-ON, Y. M.; FLAMHOLZ, A.; PHILLIPS, R. and MILO, R., (2020) Science forum: Sars-cov-2 (covid-19) by the numbers. *eLife*, 9:e57309.
- BROCKMANN, D. D.; HUFNAGEL, L. and GEISEL, T., (2006) The scaling laws of human travel, *Nature* 439, 462-465.
- CHOISY, M. and ROHANI, P., (2007) Mathematical Modeling of Infectious Diseases Dynamics *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern Methodologies*, Ch. 22. John Wiley & Sons. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20053579>.
- FENG, Z., (2007) Final and Peak epidemic sizes for SEIR models with quarantine and isolation, *Mathematical Biosciences and Engineering* 4(4), 675-686.
- GONZÁLEZ, M. C., HIDALGO, C. A. and BARABÁSI, A-L., (2008) Understanding individual human mobility patterns, *Nature* 453,779-782.
- Imperial College London (2020) Estimating the number of infections and the impact of nonpharmaceutical interventions on COVID-19 in 14 European countries, <https://imperialcollegelondon.github.io/covid19estimates/>.
- Karin, O.; Bar-On, Y.M.; Milo, T.; Katzir, I.; Mayo, A.; Korem, Y.; Dudovich, B.; Yashiv, E.; Zehavi, A.J.; Davidovitch, N.; Milo, R. y Alon, U., (2020) Adaptive cyclic exit strategies from lockdown to suppress COVID-19 and allow economic activity medRxiv preprint
- LAUER, S.A.; GRANTZ, K.H.; BI, Q.; JONES, F.K.; ZHENG, Q.; MEREDITH, H.R.; AZMAN, A.S.; REICH, N.G. y LESSLER, J., (2020) The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 172 (9), 577-582.
- LI, R.; PEI, S.; CHEN, B.; SONG, Y.; ZHANG, T.; YANG, W. y SHAMAN, J., (2020) Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2), *Science* 368, 489-493.
- MAGAL, P.; SEYDI, O. and WEBB, G., (2018) Final size of a multi-group SIR epidemic model: Irreducible and non-irreducible modes of transmission, *Mathematical Biosciences* 301 59-67.
- OMS (2020) <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
- READ, J.; BRIDGEN, J.; CUMMINGS, D.; HO, A. y JEWELL, CH., (2020) Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions (version 2. Updated 27 Jan 2020) medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>
- STANLEY, M., (1967). The Small World Problem, *Psychology Today*. 2: 60–67.
- TANG, B.; WANG, X.; LI, Q.; BRAGAZZI, N.; WU, J.; TANG, S.; XIAO, Y. y WU, J. , (2020) Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions *J. Clin. Med.* 9, 462.
- WEARING, H. J.; ROHANI, P. and KEELING, M. J., (2005) Appropriate Models for the Management of Infectious Diseases *PLoS Medicine* 2(7), 0621-0627.