

Modelos SIR para el seguimiento de la COVID-19 en Cuba

SIR models for monitoring COVID-19 in Cuba

Raúl Guinovart Díaz^{1*}, Isidro A. Abelló Ugalde², Wilfredo Morales Lezca¹, Julian Bravo Castillero³, Reinaldo Rodríguez Ramos¹, David Guinovart Sanjuán⁴

Resumen El proceso de predecir el comportamiento de la pandemia en Cuba y el peligro de la ocurrencia de endemias de la COVID-19 es una preocupación del gobierno y de los epidemiólogos cubanos. Poseer modelos matemáticos que ayuden a la toma de decisiones y conocer alguna métrica que influya en el surgimiento de la endemia ha sido de gran utilidad para organizar las medidas de control de la pandemia y del proceso de desescalamiento. El objetivo de este trabajo es presentar los modelos dinámicos que ayudaron a simular diferentes escenarios probables de casos activos, en concordancia con los datos reportados y además con el apoyo de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales, indicar cómo el número reproductivo básico R_0 constituye una métrica que incide en la ocurrencia de la endemia. Los resultados demuestran que bajo ciertas condiciones pueden aparecer rebrotes por lo que es necesario mantener activadas medidas epidemiológicas que ayuden a evitarlos.

Abstract

The process of predicting the behavior of the pandemic in Cuba and the danger of its occurrence of COVID-19 endemics is a concern of the Cuban government and epidemiologists, owning models mathematicians that help decision-making and know some metric that influences the emergence of the endemic has been very useful to organize the control measures of the pandemic and return to normalization. The objective of this work is to present the dynamic models that helped to simulate different probable scenarios of active cases, in accordance with the reported data and also with the support of the qualitative theory of differential equations indicate as the basic reproductive number R_0 it constitutes a metric that affects the occurrence of the endemic. The results show that under certain conditions may appear outbreaks so it is necessary to keep activated epidemiological measures

Palabras Clave

Endemia, COVID-19, modelos SIR, número reproductivo básico, rebrote

Keywords

Endemic, COVID-19, SIR models, basic reproductive number, regrowth

¹ Departamento de Matemática, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba, guino@matcom.uh.cu, wilfre@matcom.uh.cu, reinaldo@matcom.uh.cu

² Centro de Estudios para el Perfeccionamiento de la Educación Superior, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba, isidro@cepes.uh.cu

³ Unidad Académica del Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas en Yucatán. Universidad Nacional Autónoma de México, julian@mym.iimas.unam.mx

⁴ Department of Mathematics, University of Central Florida, 4393 Andromeda Loop N, Orlando, FL 32816, USA, Guinovart@ucf.edu

*Autor para Correspondencia, Corresponding Author

Introducción

La aparición del coronavirus SARS-CoV-2 en la provincia de Wuhan, China en diciembre de 2019 y la rápida conversión en pandemia de la enfermedad que provoca, la COVID-19, ha puesto a la comunidad científica, médica, gobiernos, pueblos y organismos internacionales en función de su erradicación. En este panorama, la modelación matemática de su diseminación en las diferentes regiones ha sido una de las áreas en estudio.

En el presente trabajo se presentan dos modelos SIR, con los que está siendo modelada la epidemia en Cuba.

Los modelos SIR (Susceptibles-Infectados-Recuperados) son modelos dinámicos epidémicos donde la población bajo estudio se divide en clases epidemiológicas disjuntas y se describe un flujo entre ellas, como se muestra en la figura 1. El primer modelo que se aborda está basado en el modelo básico de Kermack y McKendrick [9] y se detallará en la sección 1. El segundo es un modelo SIR, que contempla la demografía

y además incorpora la efectividad de los tratamientos ([3], [11] y [14]). Este se abordará en la sección 3. Las diferencias entre los modelos SIR básico y SIR con demografía, son de naturaleza cualitativa. Mientras en el primero los equilibrios conducen a estados libres de la enfermedad, en el segundo además de esta posibilidad pueden conducir a estados endémicos, lo cual significa que una cierta cantidad de infectados conviven en la comunidad.

El modelo básico de Kermack y McKendrick fue uno de los primeros modelos dinámicos epidémicos. A sus más de 90 años mantiene vigencia e utilidad, a pesar de considerar el más simple de los escenarios. Está regido por tres ecuaciones diferenciales no lineales

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I \quad (3)$$

con condiciones iniciales $S(0) = \tilde{S}_0$; $I(0) = \tilde{I}_0$; $R(0) = 0$.

En este modelo la población se considera constante e igual a N . Es decir, no se consideran los nacimientos ni las muertes por ninguna causa, por lo tanto, la población en todo instante de tiempo es la suma de las cantidades de las tres clases

$$N = S(t) + I(t) + R(t) \quad (4)$$

La clase Susceptibles es el grupo de personas que está sana, pero que puede contraer la enfermedad. La clase de los individuos que han contraído la enfermedad y que ahora están enfermos es $I(t)$. Estos individuos infectados se asume que son todos infecciosos, es decir, todos son capaces de transmitir la enfermedad a los individuos susceptibles. La clase de los individuos recuperados son aquellos que ya pasaron la enfermedad, se han sanado y **no** pueden volver a contraerla. Es decir, en este modelo el flujo entre las clases va de los individuos que son susceptibles a contraer la enfermedad, una fracción de ellos se enferma, cambiando a la clase de infectados, los que pasado un período de tiempo, se recuperan con inmunidad permanente.

La transmisión es por contacto directo. Para transmitir la infección, un infeccioso hace contacto con βN individuos por unidad de tiempo. La probabilidad de contacto entre un infeccioso y un susceptible es S/N , luego el número de nuevas infecciones por unidad de tiempo es $(\beta N)(S/N) = \beta SI$. Es decir, un infeccioso transmite la enfermedad con una tasa de contagio β , según la ley de acción de masas, que estipula que *“la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos”*. Esto significa que los cambios en la población susceptible también se comportan según la ley de acción de masas. Por otra parte, una fracción α de infectados

por unidad de tiempo deja esa clase para convertirse en recuperados con inmunidad permanente. Esto conduce al sistema de ecuaciones diferenciales del modelo SIR (1)-(3).

Este sistema de ecuaciones admite solución exacta paramétrica y aproximaciones explícitas [8], contrario a lo divulgado en populares artículos [15]. Son variadas las metodologías ensayadas para resolverlo [2], pero quizás los métodos numéricos sean la vía más popular.

La ecuación (2) identifica a dos conceptos epidemiológicos de relevancia:

1. **La Prevalencia:** Número de casos de una enfermedad en una población en un tiempo dado ($I(t)$).
2. **La Incidencia:** Número de casos nuevos en una población por unidad de tiempo ($\frac{dI}{dt}(t)$).

Por otra parte los parámetros también tienen una interpretación epidemiológica. Ya mencionamos que β está vinculado a la tasa de contagio que define la ley de acción de masas, mientras que α está relacionado con el período infeccioso. Más precisamente, si denotamos por $u(s)$ al número de individuos que siguen siendo infecciosos s unidades de tiempo después de que fueron infectados y una fracción α deja la clase infecciosa por unidad de tiempo tenemos:

$$u' = -\alpha u \Rightarrow u(s) = u(0) \exp(-\alpha s)$$

Lo que conduce a que el período infeccioso se distribuya exponencialmente con media

$$\int_0^{+\infty} \exp(-\alpha s) ds = \frac{1}{\alpha} \quad (5)$$

que para la COVID-19 teóricamente es de 14 días. Es decir, si medimos el tiempo en días, $14 = \frac{1}{\alpha}$.

La dinámica de este modelo es muy característica y responde muy bien a una observación de muchas de las epidemias que asolaron a la humanidad. Varias de ellas aparecían repentinamente creciendo en intensidad, para luego desaparecer dejando parte de la población sin infectar (ver figura 2). Este comportamiento se observa en enfermedades que son fatales o en aquellas cuyas víctimas adquieren inmunidad contra la reinfección.

Las cantidades S , I y R son mayores o iguales que cero y mantienen esta condición si las condiciones iniciales parten de esta región. Del sistema (1)-(3) se observa que $S(t)$ positivo y decreciente ya que $S' < 0$. De igual manera $R(t)$ es positiva y creciente. Luego

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = R_\infty$$

Dada la ecuación (4) el sistema (1)-(3) se puede reducir a las dos primeras ecuaciones

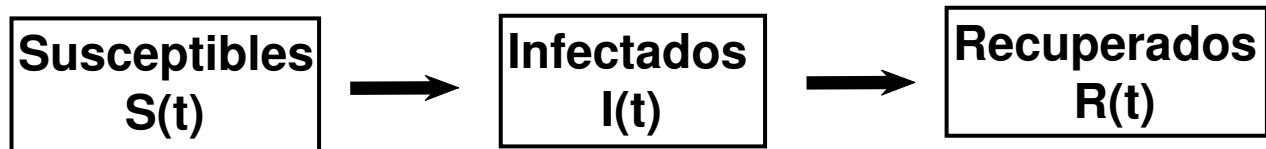


Figura 1. Compartimentos del flujo SIR Básico

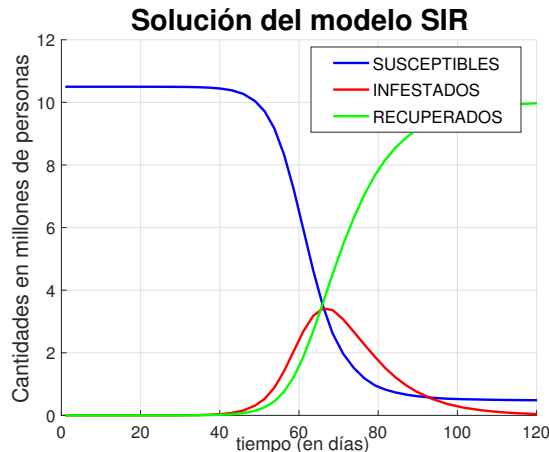


Figura 2. Ejemplo de la evolución dinámica en el tiempo de un modelo SIR Básico. La curva azul representa a la población susceptible, la roja la población infectada y la verde la población recuperada.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (6)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I \quad (7)$$

$$\Omega = \{0 \leq S \leq N, 0 \leq I \leq N, 0 \leq S+I \leq N\}$$

y se observa que $I = 0$ es un punto de equilibrio.

Es fácil comprobar que si

$$\tilde{S}_0 < \frac{\alpha}{\beta} \Rightarrow \tilde{I}_0 > I(t)$$

lo indica que $I(t)$ es decreciente por lo que no existirá un brote epidémico. Por el contrario si

$$S_0 > \frac{\alpha}{\beta}$$

habrá un brote epidémico. Por lo tanto, la población umbral de susceptibles para que haya un brote epidémico es

$$S_u = \frac{\alpha}{\beta}$$

Es más frecuente expresar estos resultados en términos del **número reproductivo básico** que es el número promedio

de infecciones secundarias producidas por un individuo en su período infeccioso, en una población donde todos son susceptibles. Este valor es denotado por R_0 y para este modelo es:

$$R_0 = \frac{\beta}{\alpha} N \quad (8)$$

Entonces se puede decir que:

$$R_0 \frac{\tilde{S}_0}{N} \leq R_0 < 1 \text{ no hay epidemia}$$

$$R_0 \frac{\tilde{S}_0}{N} \leq R_0 > 1 \text{ hay epidemia}$$

Para un estudio detallado de las propiedades cualitativas del sistema (1)-(3) tales como el retrato de fase, los puntos de equilibrio o valores de relevancia epidemiológica, como la máxima prevalencia y el tiempo en que se alcanza, la inmunidad de rebaño, así como la cantidad máxima de infectados y cómo estimar los parámetros β , α y S_∞ , se pueden consultar [3],[11],[7] o [15].

El punto esencial para predecir el comportamiento del brote, es la estimación de los parámetros, principalmente el parámetro β . Sin embargo, β no se mantiene constante en un brote epidémico ya que una vez desatadas las alarmas ante un crecimiento inusual de una enfermedad, las instituciones de salud pública, la población y los gobiernos comienzan a tomar medidas anti-epidémicas para intentar frenar los contagios. Para el caso de la COVID-19 en Cuba, las medidas gubernamentales y las estrategias sociales adoptadas, pueden consultarse en [1]. Esto conduce a la modificación del modelo SIR básico (1)-(3) autónomo a uno no autónomo.

1. Modelo SIR no autónomo

El sistema reducido (6)-(7) quedaría ahora de la siguiente forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t) SI \quad (9)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) SI - \alpha I \quad (10)$$

donde $\beta(t)$ es un spline de orden 1, o sea, una función escalonada

$$\beta(t) = \sum_{i=1}^n \beta_i B_i(t)$$

donde cada β_i es una constante no negativa y dada una partición $t_0 < \dots < t_i < t_{i+1} < \dots < t_{n_p}$ estrictamente creciente $B_i(t)$ es definida como

$$B_i(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t_i \leq t < t_{i+1} \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$$

Este punto de vista ha sido recientemente tratado para abordar este problema en [4] y [5].

Observaciones:

1. Este enfoque convierte al problema no autónomo (9)-(10) en una colección de n_p problemas autónomos para cada intervalo de tiempo $[t_i; t_{i+1}]$, con $i = 0, \dots, n_p - 1$.

$$\frac{dS_i}{dt}(t) = -\beta_i S_i(t) I_i(t) \quad (11)$$

$$\frac{dI_i}{dt}(t) = \beta_i S_i(t) I_i(t) - \alpha I_i(t), \quad (12)$$

$$t \in [t_i; t_{i+1}], \quad i = 0 \dots n_p - 1$$

2. Las condiciones iniciales para este problema determinarán si la solución es continua o continua a pedazos.
3. La solución continua se alcanza si

$$S_0 = \tilde{S}_0, \quad I_0 = \tilde{I}_0, \quad S_i(t_i) = S_{i-1}(t_i); \quad I_i(t_i) = I_{i-1}(t_i), \\ i = 1, \dots, n_p - 1,$$

es decir, si la condición inicial del siguiente tramo es el valor final del tramo anterior.

4. Si las condiciones iniciales son

$$S_i = \tilde{S}_i, \quad I_i = \tilde{I}_i; \quad i = 0, \dots, n_p - 1,$$

la solución solamente es continua a pedazos. Este caso puede ser de interés cuando se dispone de datos, periódicamente recolectados, de susceptibles e infectados.¹ En tal caso, el sistema de ecuaciones de cada tramo utiliza como condiciones iniciales los datos "reales" disponibles.

5. En ambos casos la solución es suave a pedazos.

1.1 Estimación de los β_i y α

La estimación de los coeficientes β_i se realiza a partir de los datos proporcionados por el sistema de salud. La calidad estos datos es muy importante para lograr una estimación certera en cada período. Cuba cuenta con un sistema centralizado y único de Salud Pública, que abarca todo el país. Respecto a la epidemia de COVID-19, se movilizaron miles de voluntarios pesquizando a toda la población en busca de las personas con sintomatología, además de una rápida y efectiva búsqueda de los contactos de casos confirmados para su aislamiento en instituciones bajo la dirección de las autoridades sanitarias, donde se les realizaron pruebas PCR². En la

¹En la práctica se disponen de datos de infectados y recuperados, pero despreciando la ecuación (4) se estiman los susceptibles.

²Polymerase chain reaction, prueba de biología molecular para detectar la carga viral mediante una muestra nasofaríngea

medida que se fueron construyendo nuevos laboratorios de biología molecular capaces de realizar las pruebas PCR, se comenzaron a realizar estudios poblacionales especialmente en las zonas más afectadas [1]. Debido a este esfuerzo y a las fuertes campañas de divulgación se puede concluir con bastante certeza, que prácticamente la totalidad de los seropositivos con síntomas y un por ciento de los asintomáticos fueron detectados por el sistema de salud cubano. Podemos concluir que la calidad primaria de los datos es satisfactoria.

Las variables de estado observables son la prevalencia $I(t)$ y los recuperados $R(t)$. A través de la ecuación (4) se puede observar a los susceptibles $S(t)$.

La estimación de los β_i se realiza a partir de observaciones de las variables de estado para cada intervalo $[t_i; t_{i+1}]$ en los que se realizó la partición temporal. Si se tienen

$$\{t_i = \tau_{i,1} < \dots < \tau_{i,m} = t_{i+1}\}$$

tiempos dentro del intervalo $[t_i; t_{i+1}]$, se denotarán las m observaciones de las variables de estado, como:

$$\hat{S}(\tau_{i,1}) \equiv \hat{S}_{i,1}, \dots, \hat{S}(\tau_{i,m}) \equiv \hat{S}_{i,m},$$

$$\hat{I}(\tau_{i,1}) \equiv \hat{I}_{i,1}, \dots, \hat{I}(\tau_{i,m}) \equiv \hat{I}_{i,m},$$

Sea

$$S_i(t; \beta_i, \alpha)$$

$$I_i(t; \beta_i, \alpha)$$

la solución del sistema (11)-(12) para un β_i y un α dados. Podemos definir el funcional de optimización del tramo $[t_i; t_{i+1}]$ como:

$$F(\beta_i) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^m \left[(\hat{I}_{i,k} - I_i(\tau_{i,k}, \beta_i, \alpha))^2 + \dots \right. \\ \left. (\hat{S}_{i,k} - S_i(\tau_{i,k}, \beta_i, \alpha))^2 \right] \quad (13)$$

Obsérvese que este funcional es una función real: $F: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ya que se asume que α es conocido. Este problema de optimización es sencillo, ya que se puede acotar el óptimo, con relativa facilidad a partir de dos valores de β_i apropiados. Para otros métodos de optimización que dependan de una aproximación inicial, la opción natural es β_{i-1} la cual es una buena elección. En el primer tramo, la alternativa es calcular la *fuerza de la infección*, que pasa por la estimación de R_0 . Este es un procedimiento estándar que se puede consultar en [3],[11] o [7].

Este funcional puede ser flexibilizado, por ejemplo, si se desea un ajuste ponderado a la curva de infectados, en tal caso se puede establecer una combinación convexa entre los dos sumandos de la sumatoria. Si esa fuera la intención el mayor peso estaría en el primer sumando.

La estimación de α puede hacerse utilizando varios criterios epidemiológicos. En teoría esta vinculado al período

infeccioso (ver ecuación (5)), sin embargo, en la práctica está relacionado con el tiempo que el paciente pasó en los centros hospitalarios. Esto es relevante en el caso cubano, en el que todos los pacientes con COVID-19 detectados son ingresados en hospitales y aislados. Se ha demostrado que pacientes pueden tener una estadía hospitalaria mayor a los 14 días, es decir, ya pasado ese período, la prueba PCR sigue siendo positiva, aún cuando el paciente esté asintomático. Esto puede deberse a complicaciones propias de la enfermedad o a causas aún no esclarecidas por las ciencias médicas. El alta hospitalaria (que significa que el sujeto pasó al compartimento de recuperados) se otorga luego de que la prueba PCR fue negativa. En el reverso de la moneda, existen pacientes, esencialmente jóvenes con sistemas inmunológicos robustos que negativizan el PCR antes de 10 días. Para complicar este fenómeno también ocurre que existen dos tipos de altas, el alta clínica, que se otorga cuando el paciente es negativo al PCR y no tiene complicaciones de algún tipo y el alta epidemiológica, que se otorga 14 días después del alta clínica. El paciente de alta clínica, debe aislarse en su residencia hasta el alta epidemiológica. Sin embargo, en Cuba los datos mostraron que en ocasiones los pacientes de alta clínica fueron mantenidos en instituciones hospitalarias. Principalmente en las semanas iniciales de la epidemia, donde había mayor incertidumbre y desconocimiento de sus características, unido a que nunca en Cuba, los servicios hospitalarios, incluidos los de cuidados intensivos se vieron rebasados.

Por esta causa, los valores de α pueden diferir para cada intervalo $[t_i; t_{i+1}]$. Si se dispone de una buena base de datos con la información de todos los casos, se puede calcular el tiempo promedio de las altas dentro cada período $[t_i; t_{i+1}]$. En caso contrario se puede probar con varios valores de α y seleccionar cuál produce el mejor ajuste al funcional (13). En la figura 3 se muestra el ajuste de modelo con periodicidad semanal. En el gráfico de arriba se utilizó $\alpha = 1/14$. Se observa que aunque la curva roja de la prevalencia está razonablemente ajustada, los recuperados (curva verde) presenta un alejamiento de los datos que acrecienta la discontinuidad con el siguiente tramo. La gráfica de abajo se muestra el ajuste del modelo con $\alpha = 1/28$, el doble del tiempo, que da mejores resultados. Esto indica que las altas en los hospitales en los primeros días se dieron más cerca de los 28 días que de los 14.

2. Pronósticos a futuro en el caso cubano

Las políticas de salud pública coherentes y las medidas anti-epidémicas conducen a la disminución de la tasa de contagio. Para monitorear los progresos regularmente se suele usar el número reproductivo efectivo

$$R_t = \frac{\beta}{\alpha} S(t) \quad (14)$$

que comienza a reducirse luego de un crecimiento inicial [1]. Obsérvese que su definición difiere de R_0 (ecuación (8)) en la

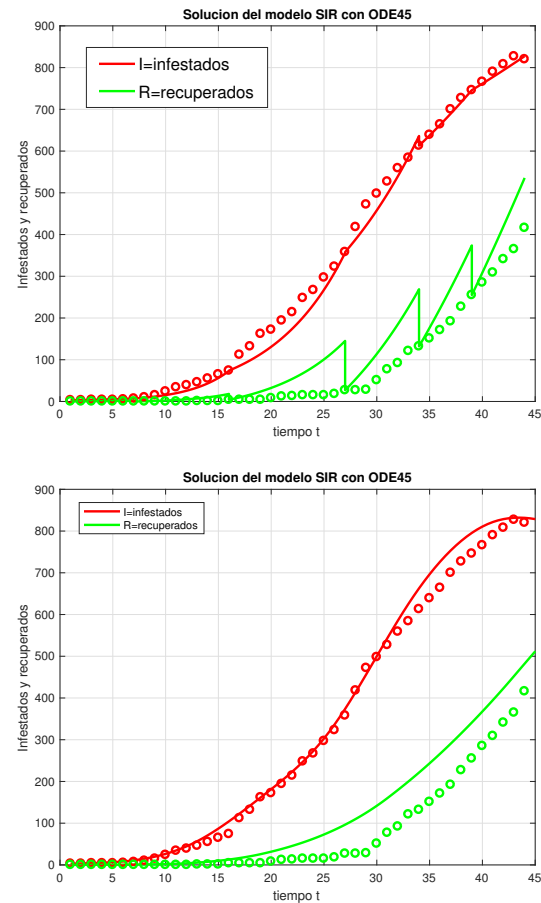


Figura 3. Arriba: Ajuste del modelo semanal con datos de 44 días y $\alpha = 1/14$. Se observa la discontinuidad en la curva verde los recuperados. Abajo: el mismo ajuste con $\alpha = 1/28$, se observa un mejor ajuste.

sustitución de N por la estimación de la población susceptible. Al igual que para R_0 los valores menores que 1 indican el control de la epidemia.

Por lo tanto, es natural esperar, luego de las medidas de distanciamiento físico, la disminución del número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo seropositivo, durante su período infeccioso, en la población susceptible. Se pueden usar distintas alternativas para modelar este decrecimiento. Nosotros utilizamos un decrecimiento exponencial para estimar el decrecimiento a futuro. Este mismo enfoque ha sido utilizado con resultados razonables en [4]. Más precisamente, asumimos que

$$\beta \approx K \exp(-\gamma t) \quad (15)$$

y dados los β_i calculados en cada intervalo $[t_i; t_{i+1}]$ y tomando como tiempo la media o mediana del intervalo, se ajusta por mínimos cuadrados la regresión que permite predecir los β_i futuros (ver figura 4: La curva color magenta es la exponencial de mejor ajuste. Los puntos azules son los datos de β_i los círculos rojos sobre la curva, los pronósticos).

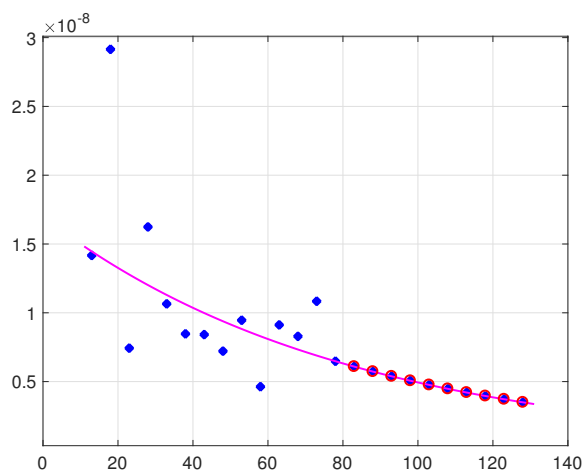


Figura 4. Ajuste de los datos de β_i según la ecuación (15) para pronósticos. La curva color magenta es la exponencial de mejor ajuste. Los puntos azules son los β_i estimados los círculos rojos sobre la curva los pronósticos

En la figura 5 arriba se observa la estimación de la curva de infectados con periodicidad semanal y datos de 37 días. Se realiza un pronóstico de máxima prevalencia de 1247 casos para el día 63. Abajo se ve la curva estimada con datos de 69 días. Para esa fecha ya el pico había sido superado y las medidas anti-contagio redujeron la estimación del día 37 a una máxima prevalencia real de 849 casos alcanzados el día 45, un 32% menos que lo vaticinado. También se estrechó la campana, señal que los infectados estuvieron menos tiempo hospitalizados que lo predicho. Cabe señalar que el sistema de salud cubano, se preparó para recibir en sus instalaciones a la totalidad de los infectados y sus contactos, potencialmente portadores también del SARS-CoV-2. También reforzó sus salas de cuidados intensivos, para atender sus pacientes graves y críticos. Las capacidades destinadas estos fines nunca fueron superadas.

3. Modelo SIR con demografía y tratamiento

Diferentes modelos han sido utilizados para estimar el comportamiento de la pandemia, en este trabajo se ha utilizado un modelo dinámico con demografía que contiene además un parámetro que mide la eficiencia del tratamiento que reciben los pacientes [14]. Como es usual en estos modelos la población se divide en tres compartimentos los llamados susceptibles (S), los infectados (I) y los recuperados (R) (ver figura 1). Al incorporar la demografía en el modelo epidemiológico SIR estamos asumiendo que todos los individuos que nacen son susceptibles a contraer la enfermedad. Se considera que los individuos de la población mueren de causas no asociadas a la enfermedad con un índice de mortalidad μ , entonces

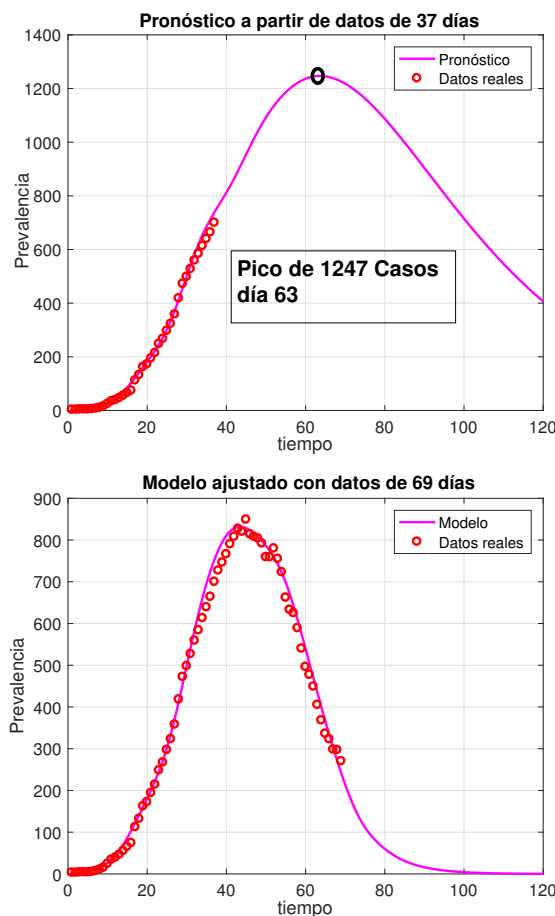


Figura 5. Ajustes de la curva de Infectados. Arriba: ajuste con datos de 37 días, se pronostica una máxima prevalencia de 1247 casos activos en el día 63. Abajo: ajuste con datos de 69 días, el pico real fue de 849 casos y se adelantó al día 45.

la rapidez de las muertes en la clase de los susceptibles está dada por μS , mientras que para la clase de los infectados es μI y para la clases de los recuperados es μR . En el modelo SIR se combinan además la fuerza de infección $-\beta SI/N$, donde β es el coeficiente de transmisión de la enfermedad.

Cuando los individuos susceptibles adquieren la enfermedad, se mueven a la clase I de los infectados con una velocidad $\beta SI/N$ y aquellos que se recuperan o mueren abandonan la clase de los infectados con una probabilidad percápita por unidad de tiempo α , llamada la velocidad de recuperación. Otros estados que influyen en la disminución de la incidencia I , es la proporción de enfermos que fallecen por causas no asociadas a la pandemia (μI) y aquellos que mueren debido a la COVID-19 (ϵI).

El tratamiento médico es un importante método para hacer decrecer la diseminación de la enfermedad y para salvar a los ciudadanos. Hemos considerados un parámetro que disminuye el número de los pacientes enfermos y estimula la capacidad de recuperación, denotado por $T(I) = rI$ donde r es la probabilidad de que el tratamiento que reciben los enfermos

sea efectivo. Este parámetro se vincula además al tratamiento preventivo que recibe la población vulnerable. Entonces se puede escribir el modelo SIR con demografía y tratamiento de la forma siguiente:

$$\frac{dS}{dt} = A - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - (\alpha + \mu + \varepsilon + r)I \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = (\alpha + r)I - \mu R \quad (18)$$

Adicionando las tres ecuaciones (16) -(18) se obtiene una ecuación diferencial para la población total

$$\frac{dN}{dt} = A - \mu N - \varepsilon I \quad (19)$$

De la ecuación 19 se observa que la población es variable pero tiene como límite A/μ cuando el tiempo tiende a infinito. Como en el modelo SIR básico (1)-(3), las dos primeras ecuaciones en el sistema anterior son independientes de la tercera y se puede tratar este sistema como un sistema bidimensional, que es reescalado y transformado en un sistema sin dimensiones realizando los siguientes cambios de variables convenientes,

$$\tau = (\alpha + \mu + \varepsilon + r)t,$$

observe que τ es una magnitud adimensional, entonces

$$N(t) = N(\tau/(\alpha + \mu + \varepsilon + r))$$

y similarmente se procede con las variables de estado S e I . Definiendo las variables adimensionadas

$$x(t) = \frac{\mu}{AS},$$

$$y(t) = \frac{\mu}{AI},$$

resulta el siguiente sistema de ecuaciones adimensional,

$$\frac{dx}{dt} = \rho(1-x) - R_0xy \quad (20)$$

$$\frac{dy}{dt} = (R_0x - 1)y \quad (21)$$

donde

$$\rho = \frac{\mu}{\alpha + \mu + \varepsilon + r}$$

$$R_0 = \frac{A\beta}{\mu(\alpha + \mu + \varepsilon + r)} \quad (22)$$

El parámetro R_0 es el número reproductivo básico que tiene el mismo significado que para el modelo anterior, pero que para este modelo tiene una expresión diferente al R_0 (8), del modelo básico.

El sistema posee dos puntos de equilibrios, el punto $(1,0)$ que es una posición libre de epidemia y que siempre existe. En el caso que en número de infectados sea positivo, y > 0 , se obtiene un punto de equilibrio llamado endémico dado por

$$\left(\frac{1}{R_0}; \rho\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right) \quad (23)$$

El número reproductivo proporciona un criterio importante para identificar cuándo la epidemia va a permanecer en el tiempo, permitiendo pronosticar la aparición de etapas de rebrotes. Si se cumple que $R_0 < 1$, el sistema posee solo el único punto de equilibrio $(1,0)$ que es asintóticamente y globalmente estable. En caso $R_0 > 1$, el sistema posee dos posiciones de equilibrio, el punto $(1,0)$ es inestable mientras que el punto (23), es asintóticamente y globalmente estable ([11], pág. 50).

4. Algunas predicciones con el modelo SIR con demografía

Para la obtención de simulaciones numéricas utilizando el modelo SIR con demografía se fijaron algunos parámetros fruto del intercambio con los epidemiólogos del MINSAP y el comportamiento que estaba teniendo la pandemia en nuestro país, $\alpha = 1/5,3$, $A = \mu = 8/1000$ y $\varepsilon = 0,035$, estimándose los parámetros β y r apoyado en los datos de confirmados, recuperados y fallecidos en las primeras semanas. La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos y el número reproductivo básico correspondiente.

sem	1	2	3	4	5	6	7
β	0.32	0.58	0.72	0.95	0.93	0.90	0.88
r	0.00	0.11	0.23	0.45	0.42	0.40	0.38
β/r	-	5.27	3.13	2.11	2.21	2.25	2.32
R_0	1.40	1.47	1.49	1.42	1.43	1.43	1.44

Tabla 1. Comportamiento de los parámetros β , r , el cociente entre ambos y R_0 según el modelo SIR con demografía (16)-(18) en las primeras 7 semanas de epidemia en Cuba.

En la tabla 1 podemos observar el comportamiento de los parámetros β , r , el cociente β/r y el valor de R_0 según el modelo SIR con demografía (16)-(18) en las primeras siete semanas. Durante este período, a pesar de que la diferencia entre los parámetros β y r se mantuvo casi constante, con un valor próximo a 0,5; el cociente entre ellos alcanza su mayor valor la segunda semana y va decreciendo hasta estabilizarse a partir de la semana 4 en un valor promedio de 2.22. Obsérvese que el cociente β/r expresa la relación entre la tasa de contagio poblacional debido a la ley de acción de masas y la efectividad del tratamiento médico. Si la efectividad del tratamiento aumenta, el cociente disminuye. Esta relación fue mejorando conforme avanzaron las semanas en el inicio

de la epidemia. El número reproductivo R_0 se mantuvo casi constante todo el período con un valor medio de 1.44.

El modelo reprodujo con muy buena exactitud el comportamiento de los datos. Pudo prever el pico máximo y la duración del primer período epidémico (unos 120 días). Ayudó a las autoridades en la toma de decisiones y en la preparación de los recursos necesarios para el posible surgimiento de una situación pandémica más compleja y modeló diferentes escenarios. Una gráfica muy publicitada en los medios de prensa se reproduce en la figura 6. Muestra estos escenarios obtenidos del modelo que ayudaron a visualizar en la población el peligro de la situación epidemiológica que comenzó el 11 de marzo de 2020 en Cuba. El escenario más crítico, en rojo, pronosticaba un pico en la primera quincena del mes de mayo, con una cantidad de 4200 casos activos. Este escenario se alcanza con los parámetros de la segunda semana, cuando el cociente entre $\beta/r = 5,27$ es el mayor. El escenario medio, en verde, pronostica el pico en la primera semana de mayo. Se alcanza con la relación $\beta/r = 3,13$ de la tercera semana. A partir de la cuarta semana el cociente β/r se mantiene aproximadamente constante y corresponde al escenario favorable, en azul, que pronosticó el pico para el 1 de mayo. La realidad evidenció que las medidas de aislamiento temprano funcionaron con efectividad y el pico ocurrió el 25 de abril con 847 casos activos, esta cifra, incluidos los rebrotes posteriores, no se ha vuelto a alcanzar en más de 200 días de pandemia.

5. Rebotes

La ofensiva anti-epidémica de las autoridades mantiene una gran masa de susceptibles candidatos a contraer la enfermedad. Si un foco de contagiados no detectados interactúa con ellos en la comunidad, es muy posible que se produzca un rebrote [1]. La disminución de la percepción de riesgo, que induce al resquebrajamiento de la disciplina anti-epidémica e incluso hechos fortuitos son algunas de las causas más frecuentes de los mismos. También contribuyen a los rebrotes la eliminación de las medidas de restricción física en pos de la reactivación económica sin un control de la epidemia. Una característica de la COVID-19 es el elevado porcentaje de población seropositiva al SARS-CoV-2 que se mantiene asintomática, pero que propaga el virus dificultando la detección del caso que da origen a un foco.

La estimación periódica de los parámetros del modelo SIR permite ajustar los rebrotes y predecir su magnitud. Sin embargo, si la epidemia lleva un tiempo relativamente largo, el pronóstico a partir del decrecimiento exponencial (15) comienza a ser excesivamente optimista. En tal caso es conveniente recomenzar el proceso a partir de un tiempo más avanzado, por ejemplo, previo a un rebrote importante.

El sistema (11)-(12) se integra con los β_i estimados y los pronosticados. Con finalidades cosméticas la solución puede aproximarse por una función suave, por ejemplo un B-spline. La propiedad de variación acotada de los B-spline garantiza la

proximidad del B-spline con la solución calculada. En el presente trabajo, las soluciones calculadas, fueron interpoladas por un B-spline cúbico en los puntos $\{t_i, I(t_i)\}$ y $\{t_i, R(t_i)\}$.

La capital cubana, La Habana, centro económico, cultural y político del país, se convirtió en el centro de la pandemia en nuestra isla. Los modelos presentados, rápidamente advirtieron este comportamiento (ver figura 7).

La figura 8 muestra la solución del modelo para La Habana con periodicidad de 4 días. Se ven los diversos rebrotes que afectaron a la capital y cómo el modelo los ajusta y pronostica su duración. La curva calculada por el sistema de ecuaciones (11)-(12) fue aproximada por un B-spline cúbico.

El surgimiento de rebrotes de la pandemia también pudo ser avisado desde temprano por el modelo SIR con demografía. En la Tabla 1 se observa que el número reproductivo durante casi todo el período inicial se mantuvo por encima de 1, creando las condiciones para que la pandemia se reorganizara una vez que las medidas de desescalamiento se implementaran. Debido a la alta capacidad de infección que posee el virus y a la ausencia de una vacuna en los próximos meses, unido a la incapacidad de la economía de poder mantener el confinamiento por un largo período de tiempo, los epidemiólogos empiezan a contemplar la posibilidad de epidemia por algún tiempo. Hay que añadir que otros coronavirus que circulan en el país son endémicos, con determinadas temporadas al año de repunte. Esto también ocurre con otros virus de influenza.

El sistema de ecuaciones diferenciales (20) -(21) tiene dos posiciones de equilibrio debido a que el número reproductivo $R_0 = 1,4 > 1$, El punto de equilibrio (1,0) es inestable, pero el punto de epidemia es asintóticamente estable. Esto hace que todas las trayectorias espirales giran alrededor de él, convergiendo como se observa en la figura 9.

Por su parte la población susceptible oscila sobre una recta paralela al eje temporal, (ver figura 10) y se estabiliza cuando el tiempo tiende a infinito. Algo similar surge para los casos confirmados, que se mantienen oscilantes en el tiempo hasta que se estabilizan en un valor endémico. La meta de las autoridades sanitarias es que este valor no desborde el sistema hospitalario.

En la figura 11 muestra una modelación de la epidemia (gráfica en azul). En ella se observa que el número de casos activos oscila en períodos de tiempo hasta que se estabiliza en una posición endémica. Las oscilaciones pueden ser interpretadas como rebrotes, por lo tanto se predice su ocurrencia. La gráfica negra son los datos reales hasta los 200 días epidémicos. Se observan los rebrotes reales. A los efectos del control de la pandemia en Cuba, se necesita que esta línea endémica se encuentre por debajo de los 500 casos, para tener con holgura la cobertura de camas y equipos hospitalarios en caso de ser necesarios.

Otros modelos dinámicos se han utilizado en este trabajo para las predicciones del comportamiento de la pandemia en Cuba. Particularmente los trabajos de Peng et al. [13], Feng et. al [6] y Lipsitch et. al. [10] han sido adaptados para tomar

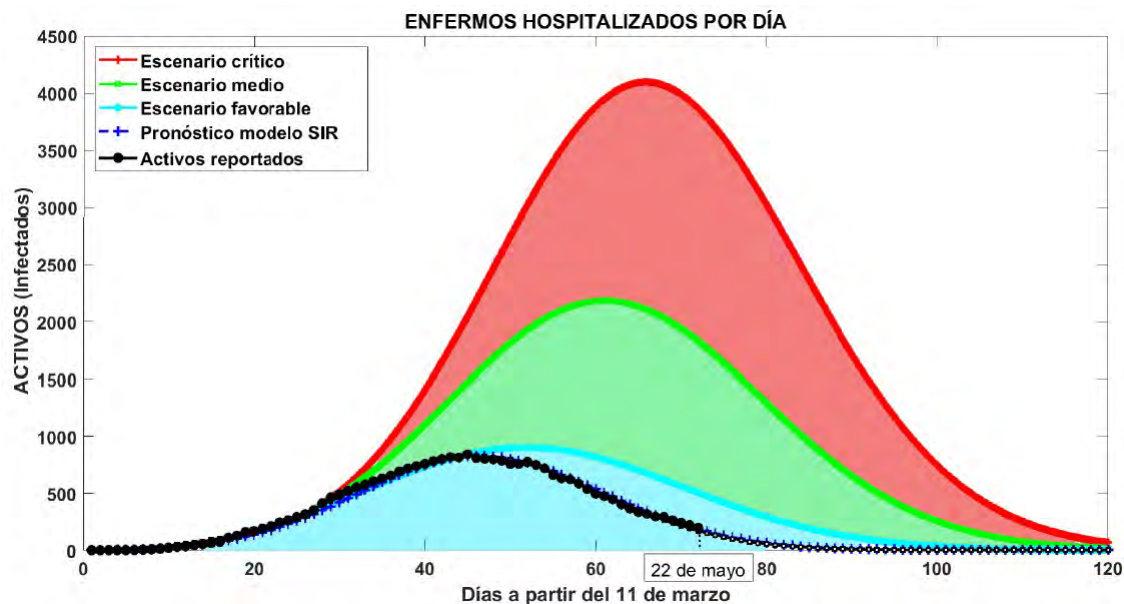


Figura 6. Escenarios crítico, medio y favorable simulados con el modelo SIR con demografía en las primeras semanas de pandemia fueron de utilidad en la preparación del gobierno y el pueblo para enfrentar la contingencia. En negro los datos reales, que abarcan el período desde el 11 de marzo hasta el 22 de mayo de 2020. Muy ajustado sobre los datos reales se observa el pronóstico del modelo SIR con demografía

en consideración los múltiples rebrotes como los observados en la figura 12. En esos trabajos se utiliza un modelo SEIQR, que es una generalización de los modelos SIR abordados anteriormente (ver figura 1), en el cual el compartimento de los infectados se subdivide en tres subclases: expuestos (E), infectados (I) y cuarentena (Q). Los expuestos son los seropositivos asintomáticos que no han sido detectados por las autoridades sanitarias. Los infectados son los seropositivos con síntomas, pero que tampoco han sido declarados enfermos de COVID-19 y por lo tanto no están hospitalizados como tales. Finalmente el compartimento de cuarentena, que agrupa a los hospitalizados con la COVID-19, es decir, los casos activos. El modelo incluye además un compartimento donde se ubican las personas disciplinadas que se protegen, cumpliendo las medidas anti-contagio, denotado por P. Este modelo es más complejo, pero fue usado desde finales de julio, junto a otros como los fenomenológicos [12] como parte del arsenal de herramientas para la comprensión de resultados, especialmente en las predicciones.

En la figura 13 se muestran varios modelos con datos desde el inicio de la epidemia hasta el 29 de julio y el pronóstico para las siguientes 2 semanas de los casos activos de La Habana. También se incluye el escenario favorable, mostrado en la gráfica 6. Los modelos concordaron en el control de la epidemia para 120 días, a pesar de los rebrotes ocurridos (recordar y comparar con la gráfica 8). Sin embargo, una situación nueva y anormal comenzó a gestarse en los primeros días de agosto y los modelos rápidamente dieron la alarma. Finalmente este rebrote tuvo una magnitud importante (observar nuevamente la figura 12) durante la primera quincena de

agosto. Estos resultados permitieron alertar a las autoridades y la población y las medidas de desescalamiento que se habían adoptado tuvieron que ser revocadas en algunos territorios. Este rebrote tuvo una duración más extensa, fue frenado, sin embargo, tardó mes y medio en lograr su control (ver figura 14)

6. Consideraciones finales

Los modelos dinámicos fueron la base de los pronósticos de la epidemia de COVID-19 en Cuba. Estos junto a otros modelos y técnicas matemáticas formaron parte del arsenal de herramientas científicas utilizadas para corroborar y contrastar resultados. La divulgación de los modelos dinámicos contribuyó a la campaña de concientización de la población acerca de la necesidad de las medidas anti-epidémicas y al personal médico, especialmente los epidemiólogos, a apoderarse de ellos en el trabajo cotidiano para la erradicación de la epidemia.

Los modelos SIR con coeficientes temporales y SIR con demografía descritos en las secciones 1 y 3 pronosticaron certeramente un control de la pandemia en 120 días. Los rebrotes modificaron el fin de la epidemia, sin embargo, los modelos respondieron a los mismos, lo que ayudó a las autoridades sanitarias a trazar la política de enfrentamiento a la contingencia.

La mayor parte de los análisis y las gráficas presentadas en este trabajo, fueron expuestas a las autoridades sanitarias y gubernamentales, lo que sin dudas contribuyó a la toma de decisiones y el establecimiento de las políticas de enfrenta-

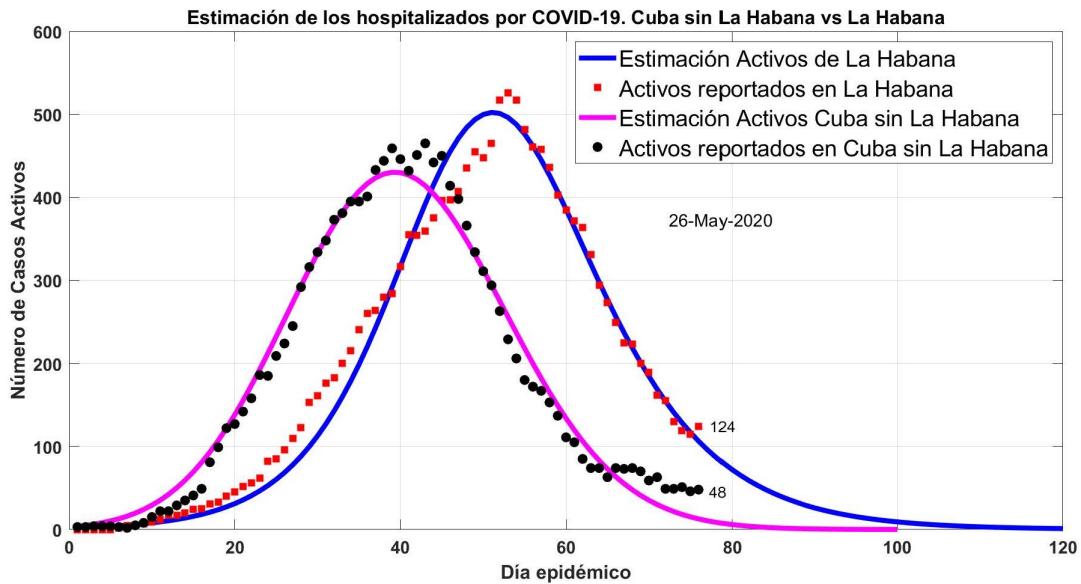


Figura 7. Una comparación entre La Habana y el resto del país ilustra como el centro de la pandemia se desplazó desde los inicios a la capital, obteniéndose los valores más altos de casos activos y demorando el período de desescalamiento.

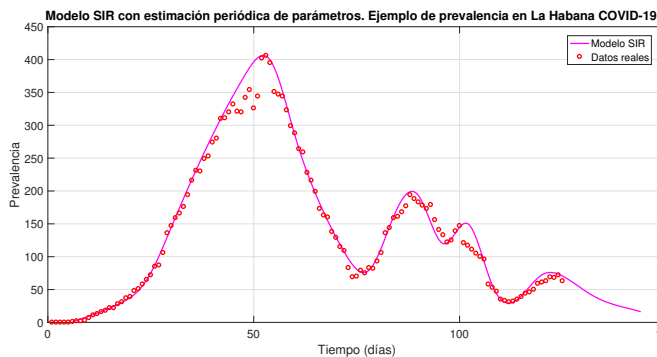


Figura 8. Ajuste del modelo para La Habana con periodicidad de 4 días y datos que reflejan rebrotes epidémicos. Se ve como el modelo responde a los rebrotes. La curva fue aproximada por un B-spline cúbico de interpolación

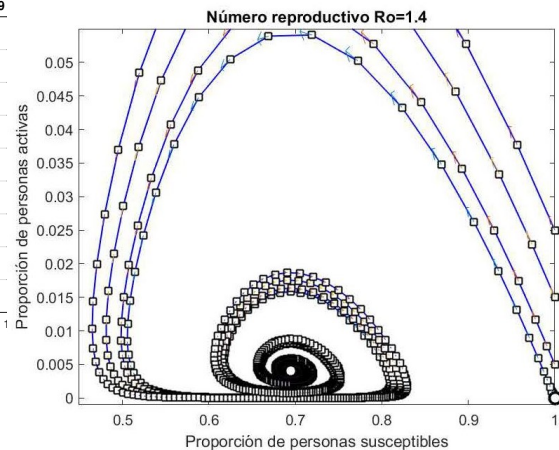


Figura 9. El punto $(1,0)$ es inestable, todas las trayectorias se alejan de este punto acercándose al punto endémico $(0.6943, 0.0041)$ que es asintóticamente estable.

miento a la pandemia.

Referencias

- [1] **Abelló U., I.; Guinovart D., R.; Morales L., W.** *El modelo SIR básico con parámetros variables y las políticas anti-epidémicas de salud pública*. Revista Cubana de Salud Pública. 2020 (En prensa) Disponible en <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/editor/submissionEditing/2597>
- [2] **Batiha, Abdul-Monim; Batiha, Belal.** *A New Method For Solving Epidemic Model*. Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 5(12): 3122-3126, 2011.
- [3] **Brauer F, Castillo-Chavez C, Feng Z.** *Mathematical Models in Epidemiology*. Luxemburgo: Springer; 2019. Disponible en: https://www.math.purdue.edu/~fengz/pub/book_contents.pdf
- [4] **Cabo, N.; Cabo, A.** *Modelos SIR modificados para la evolución del COVID19*. arXiv:2004.11352v1 [q-bio.PE], 2020. Disponible en <https://arxiv.org/pdf/2004.11352.pdf>
- [5] **Chen, Y.; Lu, P.; Chang, C.; Liu, T.** *A Time-dependent*

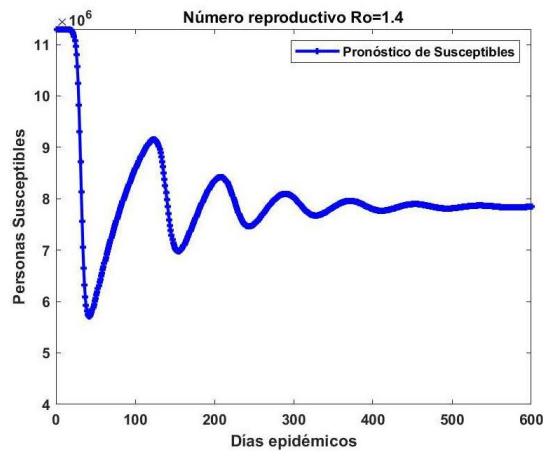


Figura 10. Durante el período de endemia la población susceptible oscila hasta que permanece en equilibrio con la población enferma.

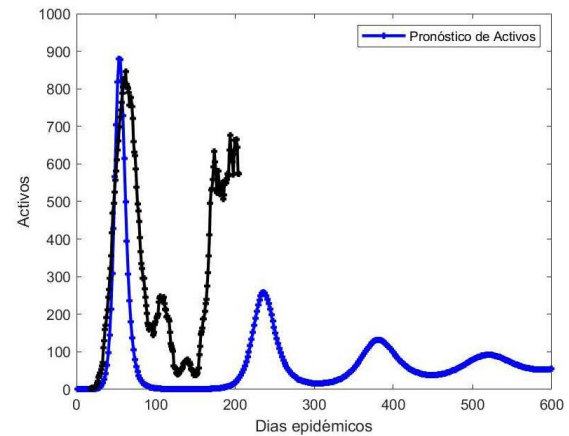


Figura 11. La gráfica azul es una modelación de la endemia. Se observa que el número de casos activos oscila en períodos de tiempo hasta que se estabiliza en una posición endémica. La gráfica negra son los datos reales hasta los 200 días epidémicos

SIR model for COVID-19 with Undetectable Infected Persons. arXiv:2003.00122v6 [q-bio.PE], 2020. Disponible en <https://arxiv.org/pdf/2003.00122.pdf>

- [6] **Feng, Z.; Thieme, H. R.** *Recurrent outbreaks of childhood diseases revisited: the impact of isolation.* Mathematical Biosciences, 128 (1-2), 93-130, 1995.
- [7] **Esteva L.; Gómez G.; Hernández J.; Zepeda M.** *El estudio de los brotes epidémicos y sus posibles causas.* Matemáticas y epidemiología. Ciencias (24), pp. 57-63, 1991. Disponible en: <https://www.revistacienciasunam.com/en/busqueda/titulo/172-revistas/revista-ciencias-24/1576-matem%C3%A1ticas-y-epidemiolog%C3%ADa.html>
- [8] **Harko, T.; Lobo, F. S. N.; Mak, M. K.** *Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates.* Appl. Math. Comput. 2014 DOI:10.1016/j.amc.2014.03.030
- [9] **Kermack, W.; McKendrick, A.** *A contribution to mathematical theory of epidemics,* Proc. Roy. Soc. Lond. A, 115, pp. 700-721, 1927.
- [10] **Lipsitch, M.; Cohen, T.; Cooper, B.; Robins, J. M.; Ma, S., James, L.; Fisman, D.** *Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome.* Science, 300(5627), 1966-1970, 2003.
- [11] **Martcheva M.** *An Introduction to Mathematical Epidemiology.* Springer; 2015. Disponible en: http://zums.ac.ir/files/socialfactors/files/An_Introduction_to_Mathematical_Epidemiology-2015.pdf
- [12] **Mesejo-Chiong, J. A.; León-Mecías, A. M.** *Modelos fenomenológicos aplicados al estudio de la COVID-19 en Cuba.* Ciencias Matemáticas, Vol. 34, No. 1, Pag. 19-32, 2020
- [13] **Peng, L.; Yang, W.; Zhang, D.; Zhuge, C.; Hong, L.** *Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling* [Internet] arXiv preprint arXiv:2002.06563. 2020 Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2002.06563>
- [14] **Wang, W.** *Backward bifurcation of an epidemic model with treatment.* Mathematical Biosciences 201, pp. 58-71, 2006. DOI: 10.1016/j.mbs.2005.12.022
- [15] **H. Weiss.** *The SIR model and the Foundations of Public Health.* MATERIALMATEMÀTICS. Publicació electrònica de divulgació del Departament de Matemàtiques de la Universitat Autònoma de Barcelona; Volumtreball, (17),

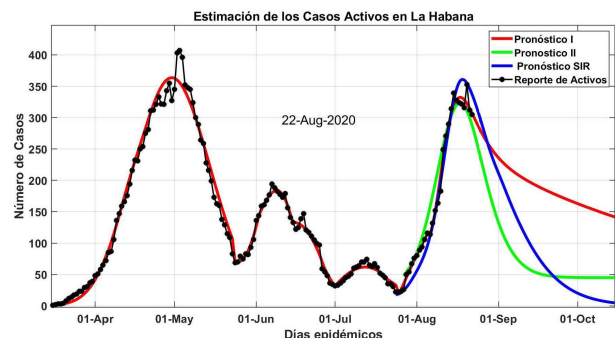


Figura 12. Pronósticos sobre datos con rebrotes. El pronóstico I (en color rojo) fue calculado con el modelo SEIQR de [13], el pronóstico II (color verde) con el modelos SIR con demografía (16)-(18) y el pronóstico III (color azul) con el modelo SIR (11)-(12)

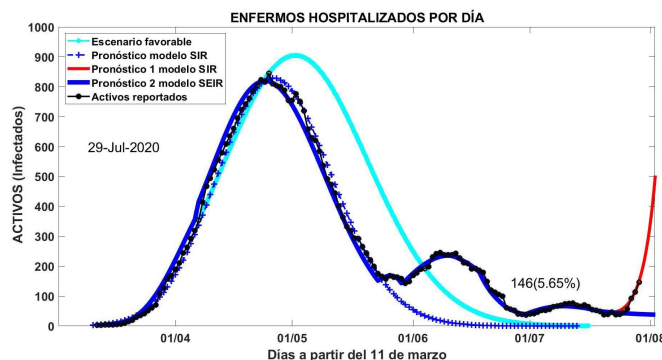


Figura 13. En la figura se muestra que el pronóstico de casos activos ajustó muy bien con los casos reportados, y se puede notar el seguimiento del rebrote ocurrido en los finales de julio. El virus se mantuvo muy bien controlado por las autoridades en todo el período de los primeros 120 días de pandemia.

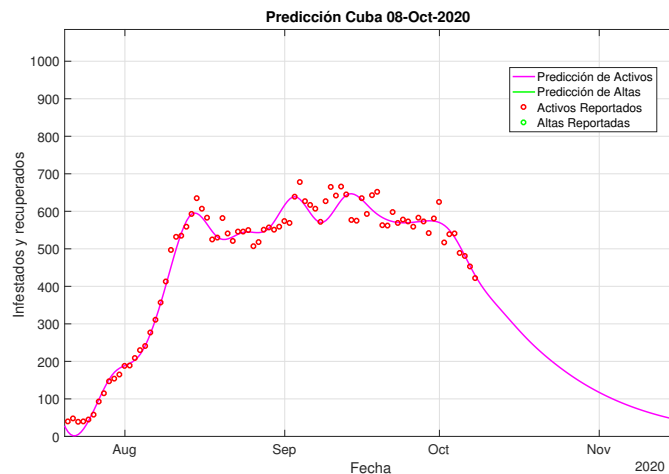


Figura 14. Modelación y pronóstico de la COVID-19 en Cuba con datos de finales de julio hasta principios de octubre con el modelo SIR (11)-(12) con período de 6 días

2013. Disponible en:

http://mat.uab.cat/matmat_antiga/PDFv2013/v2013n03.pdf