

Número de compartimentos involucrados en la dinámica del COVID-19 en Uruguay

Autores: Marcela Peláez^{1,2}, Nicolás Wschebor^{1,2}, Matías Arim^{1,3}, María Inés Fariello^{1,4}, Daniel Herrera^{1,5}, José Rafael León⁴, Héctor Romero^{1,3,6}.

Resumen. *La pandemia de la COVID-19 que azota al mundo globalmente, en nuestro país surgió, aproximadamente, en los primeros días de marzo. Como consecuencia se tomaron una serie de medidas, en particular aquellas ligadas al distanciamiento social, lo que en teoría disminuye la velocidad de contagio. En este trabajo utilizamos un modelo de compartimentos de tipo SEIR para modelizar la epidemia. Este modelo habitualmente predice crecimiento exponencial del número de infectados. La observación de ese número en Uruguay muestra una evolución más parsimoniosa. Usando una aproximación lineal de las ecuaciones diferenciales, suponiendo que una primera etapa el número de susceptibles permanece más o menos constante, se puede ver que los diferentes compartimentos juegan un papel para el crecimiento de los infectados, algunos asociados a exponentes positivos o nulos y otros a exponentes negativos.*

Esto lleva a que la solución correspondiente al número de infectados muestre un crecimiento más pausado, al ser una combinación lineal de exponenciales (algunas de las cuales decrecientes). Esto es puesto en evidencia aquí por un ajuste a los datos de dichas combinaciones lineales de exponenciales. Usamos un método de regresión no lineal para el ajuste. No obstante, debemos resolver un balance entre la bondad de ajuste y la precisión en la determinación de los parámetros. Concluimos con una serie de observaciones y planteamos algunas hipótesis para la predicción y monitoreo de la epidemia.

El país está viviendo la irrupción de un brote viral con efectos en lo sanitario, social y económico. En este escenario urge la utilización de una amplia gama de herramientas para el análisis y comprensión de la dinámica del brote. Muchos de los análisis presentados asumen que la dinámica del sistema está determinada por las dinámicas de varios subconjuntos de la población (denominados *compartimentos*), los cuales son predefinidos a la hora de modelar.

Para estudiar el brote de COVID-19 los modelos SEIR son ampliamente utilizados. Ellos dividen la población en un conjunto de “compartimentos”: Susceptibles, Expuestos, Infectados y Recuperados (con potenciales subdivisiones dentro de cada bloque) [e.g. (Li et al. 2020)]. Esta complejidad puede llevar a modelar un sistema con decenas de compartimentos y consecuente número de parámetros. Estos modelos permitirían evaluar el efecto de estrategias de manejo diferenciadas en edades, regiones geográficas, grupos sociales, laborales, etc. No obstante, también son abordajes muy demandantes de información cuando desean aplicarse a escenarios

¹ Grupo Uruguayo Interdisciplinario para el Análisis de Datos de COVID-19 (GUIAD-Covid19)

² Instituto de Física, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República

³ Departamento de Ecología y Gestión Ambiental, Centro Universitario Regional Este (CURE), Universidad de la República

⁴ Instituto de Matemática y Estadística Rafael Laguardia, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República

⁵ Laboratorio de Neurociencias, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

⁶ Departamento de Ecología y Evolución, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

concretos como el manejo de COVID-19 en Uruguay en el marco de estrategias de aislamiento social. Asimismo, el análisis de poblaciones reales suele indicar que los abordajes donde se modela una gran estructuración en compartimentos poblacionales o interacciones (e.g. estratificación por edades, sexo, etc.) sobreestiman la complejidad del sistema y su dinámica (Keeling and Rohani 2011; Anderson, Anderson, and May 1992; Stenseth et al. 1997; Lima, Stenseth, and Jaksic 2002; Turchin 2013; Berryman 2000)

En este contexto diversos abordajes parten del extremo opuesto, buscando incluir en los modelos el número mínimo de componentes necesarios para reproducir una dinámica dada ([Colyvan and Ginzburg 2003](#); [Turchin 2013](#)). De hecho, si bien las poblaciones naturales presentan múltiples limitantes potenciales a su dinámica (representados, por ejemplo, en COVID-19 por los diferentes grupos de personas con mayor contacto social donde se puede transmitir, grupos de riesgo, acceso a diferentes regiones geográficas, etc.) típicamente uno, o unos pocos de ellos limitan efectivamente la dinámica de la población (McLean 2007; Stenseth et al. 1997; Grenfell, Bjørnstad, and Finkenstädt 2002; Lima 2009; Bjornstad, Finkenstadt, and Grenfell 2002).

La opción por la simplicidad del modelo se vuelve prácticamente un imperativo en el caso de Uruguay en el que los datos disponibles para analizar la evolución de la epidemia de COVID-19 son muy pocos y con diversos problemas sistemáticos. Por ejemplo, como se señala en la Nota III (Herrera et al. 2020), el número de infectados documentados es sólo una fracción del total de infectados que sólo podemos estimar pero para la que no contamos con medidas directas. Asimismo, los datos contienen retardos temporales para los que sólo podemos hacer estimaciones con la información hoy disponible. De manera general, la implementación de modelos sofisticados se enfrenta rápidamente a la dificultad de la proliferación de parámetros difíciles de estimar.

Por otra parte, el contexto en que se desarrolla la dinámica de COVID-19 permite hacer algunos supuestos razonables para su análisis. En particular, se puede asumir que la dinámica de cualquiera de los compartimentos de la población es linealmente dependiente del estado de cada uno de los compartimentos que componen la población dentro de períodos acotados de tiempo (Bjørnstad and Grenfell 2001; Yodzis 1989). Esto determina una dinámica exponencial (creciente o decreciente) a lo largo del tiempo. Cuando todos los individuos de una población participan de forma suficientemente similar en la dinámica o cuando ésta se explica esencialmente por el comportamiento de un subgrupo de la población, entonces la dinámica del sistema sigue un régimen exponencial. Notablemente, la dinámica de COVID-19 en Uruguay y en varias partes del mundo presentaría crecimientos subexponenciales (ver Nota II del grupo GUIAD (Arim et al. 2020). Esto podría explicarse por un aumento no proporcional en el subreporte de casos con el tiempo o por la fragmentación en los contactos por donde avanza la infección.

Otra explicación, desarrollada en este trabajo, sería que la infección avanza en paralelo entre subgrupos o compartimentos de la población. Cada uno de estos subgrupos sigue una dinámica exponencial, que puede ser creciente o decreciente, en el período de tiempo considerado. La dinámica de todo el sistema emerge de la suma de estas dinámicas exponenciales. En el Anexo se presenta un análisis formal de este abordaje. El mismo indica que la dinámica subexponencial en los casos reportados de COVID-19 en Uruguay podría explicarse por la superposición de al menos dos dinámicas exponenciales y que el ajuste mejora al considerar un número mayor. En el caso de un ajuste con tres exponenciales, detectamos que la dinámica en dos de estos grupos

poblacionales en donde circula el virus presentan tasas de crecimiento netas negativas, es decir con decrecimientos exponenciales. Una tercera presenta una tasa compatible con cero, siendo los datos compatibles con una tasa de crecimiento levemente positiva o levemente negativa (ver Figuras 1, 2, 3 y 4).

Ajuste con $a_1 e^{c_1 t}$, $r^2=0.877$

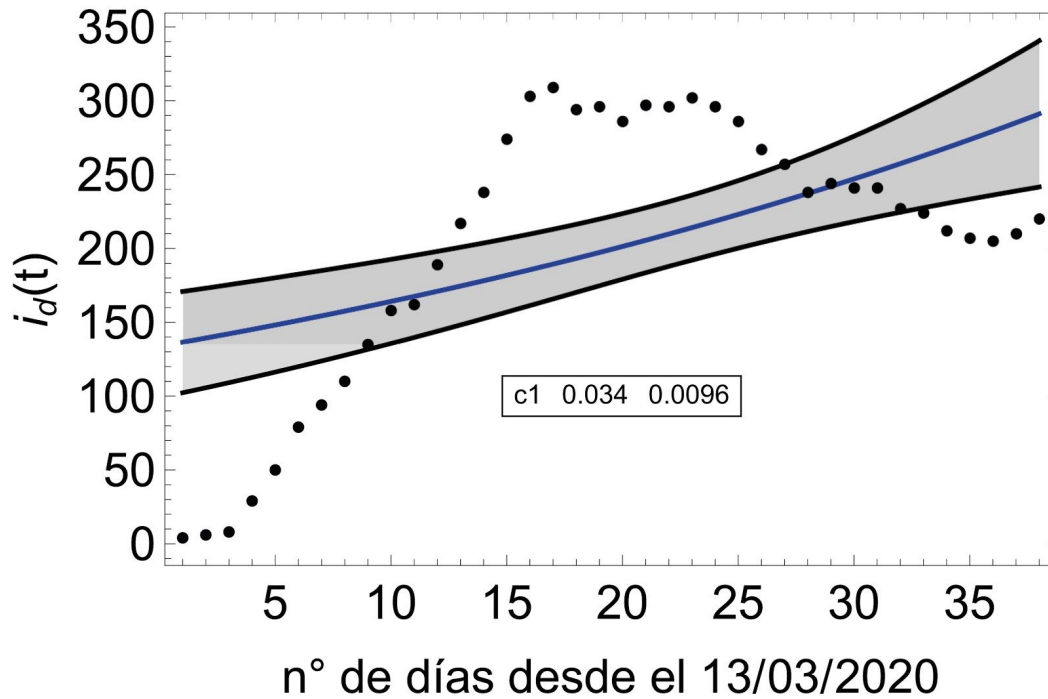


Figura 1: Ajuste con una única exponencial del número de infectados documentados $i_d(t)$. Se ignoran en esta figura el número de testeos realizados por duplicado (el efecto de dichos casos fue testeado también sin efectos significativos en los exponentes ajustados). Se señalan los parámetros de ajuste obtenidos en un intervalo de confianza del 90%. La zona sombreada corresponde a ajustes con un margen de confianza estadístico del 90%.

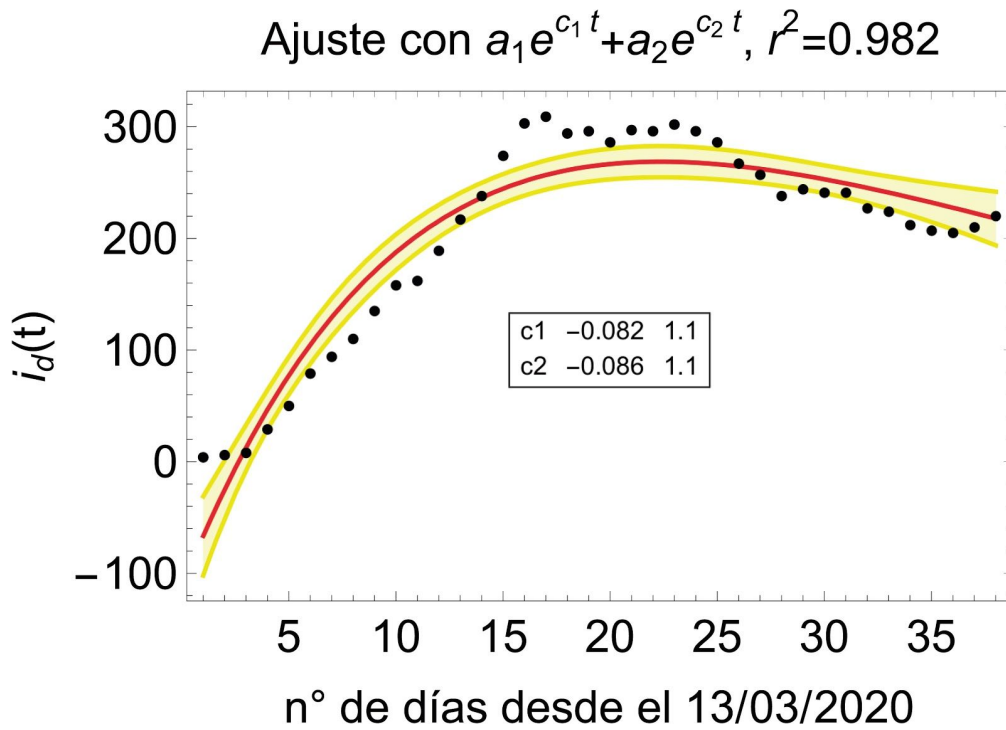


Figura 2: Ajuste con dos exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figura 1. Se observa que el coeficiente de correlación del ajuste mejora con el número de exponenciales pero, al mismo tiempo, la precisión de estimación de los parámetros individuales empeora cuando se incluyen más de tres exponenciales.

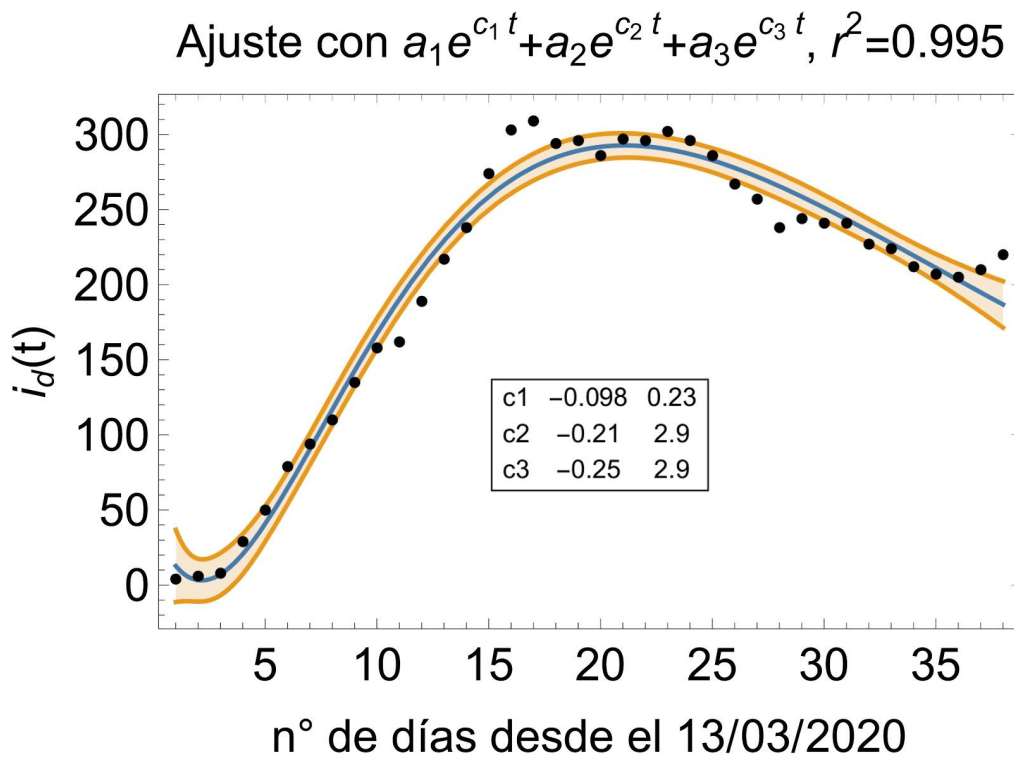
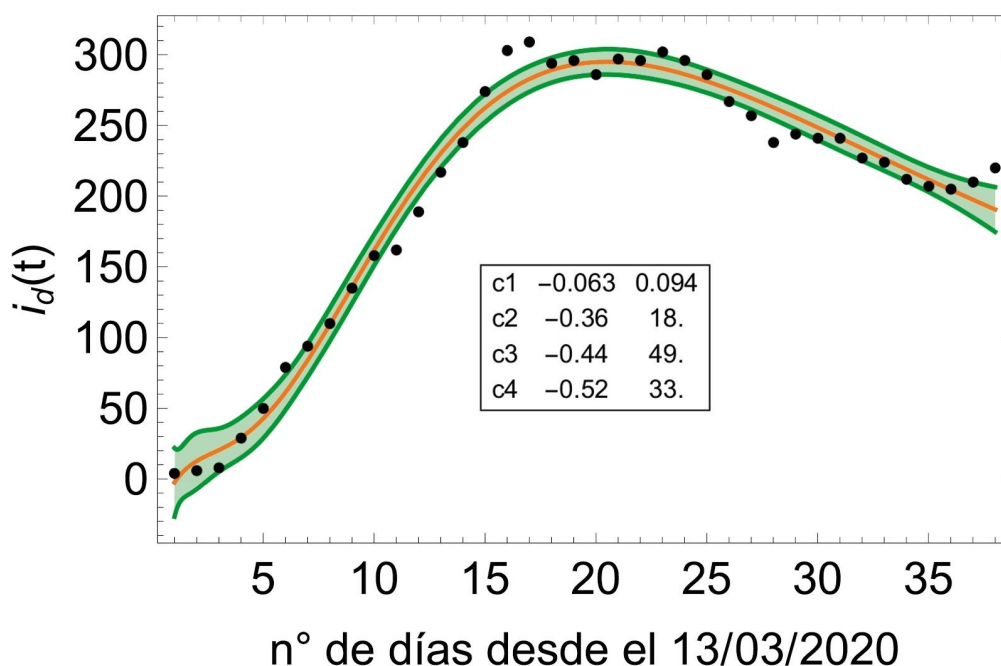


Figura 3: Ajuste con tres exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figuras 1 y 2.

$$\text{Ajuste con } \sum_{i=1}^{i=4} a_i e^{c_i t}, r^2=0.996$$



Figura

4: Ajuste con cuatro exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figuras 1 y 2.

Un aspecto notable de este abordaje es que no asume un número de compartimentos en la población determinando la dinámica, ni requiere estimaciones previas de parámetros de la epidemia. Por el contrario, informa sobre el número mínimo de compartimentos que serían necesarios para explicar la dinámica, en un abordaje que no es contingente a una buena estimación de los parámetros epidemiológicos ni a la comprensión fina de los mecanismos de transmisión. Nótese, que éstas son de las principales limitantes del modelado tipo SEIR, en particular cuando se incorpora estructura espacial o social en la transmisión. Aceptando que no hay un modelo oráculo y que cada modelo y análisis estará informando sobre diferentes componentes de la epidemia, el presente análisis aporta varios mensajes relevantes.

Primero, **si efectivamente se sustenta la hipótesis de un avance esencialmente nulo en un grupo de la población y negativo con dos tasas distintas en otros dos subgrupos, éstos deberían ser sujeto de manejos diferenciales.** El aumento del contacto social en grupos con crecimiento negativo es razonable, pero debe ser evitado en la población con crecimiento nulo, que ante leves cambios en la política de aislamiento, puede sustentar un crecimiento del brote. La identificación precisa de un compartimento con crecimiento nulo (o positivo) requiere un modelado más detallado del presentado aquí. Sin embargo, el presente análisis permite identificar el número mínimo de compartimentos con los que se puede modelar con una precisión razonable la epidemia en Uruguay, ofrece una explicación alternativa al comportamiento subexponencial observado y estima con cierta precisión la aparición de un compartimento con comportamiento creciente a partir de las series temporales.

Segundo, **si la dinámica del sistema estuviera guiada efectivamente por todos los subgrupos considerados en otros modelos, el número de compartimentos**

detectados debería ser mayor. Por ejemplo, si cada grupo de edad, cada región geográfica y cada grupo social tuviera una dinámica distinta, el número de compartimentos podría llegar a ser muy grande. Esto sugiere que abordajes mecanicistas podrían lograr buenas aproximaciones con un número relativamente reducido de compartimentos (ver por ejemplo (McLean 2007; Stenseth et al. 1997; Grenfell, Bjørnstad, and Finkenstädt 2002; Lima 2009; Bjornstad, Finkenstadt, and Grenfell 2002)

El presente análisis, junto con otros estudios presentados, informan sobre la epidemia y sugieren varias hipótesis para dar cuenta de ella. El avance en el sustento relativo de estas hipótesis depende de más trabajo, ya sea a través de nuevos abordajes analíticos, del relevamiento de datos de la población, o de una combinación de ambos, seguramente. En efecto, todos los trabajos de ajuste de modelos a datos dependen fuertemente de la calidad de éstos. En este sentido, los datos que utilizamos (reportados por el gobierno nacional) se obtienen de aquella fracción de la población que fue testada para COVID-19, la cual refleja parcialmente la distribución total de la infección. Debe notarse que el aporte de los abordajes de modelado se ve sumamente limitado cuando éstos no se acompañan de abordajes robustos de estimación de parámetros demográficos, manejo correcto de la incertidumbre de los mismos, e información de la epidemia (ver nota 3, Herrera et al. 2020).

“El uso de modelos para extrapolar la dinámica en desarrollo de un brote viral real es una meta difícil y llena de consideraciones a tener presentes. El uso de familias de modelos, desde simples a complicados, es clave para predecir el potencial de una epidemia y para contribuir al manejo del brote una vez que comienza” (McLean 2007). Es así que la estrategia de modelado aquí introducida no es en principio ni superior ni inferior a otras estrategias en curso. No obstante, representa una contribución genuina y complementaria que informa sobre diversos aspectos de la dinámica del virus y sus potenciales determinantes no disponibles desde otros análisis.

Finalmente, cabe señalar que si bien estos ajustes permiten una predicción del número de individuos infectados con 20-30%⁷ de error con dos semanas de antelación en condiciones de parámetros constantes, estos **no permiten efectuar predicciones** sobre el efecto de cambios en el nivel de aislamiento social (como, por ejemplo, la vuelta de la actividad en el sector de la construcción). Pero podrían servir para detectar eventualmente, cambios en el comportamiento de la dinámica de la epidemia.

Agradecemos la concienzuda lectura y los valiosos comentarios y aportes de los colegas Álvaro Cabana, Marcelo Fiori y Hugo Naya que mejoraron notablemente la versión original de nuestro trabajo. A Juan Ignacio Sanguinetti por su trabajo editorial.

Anexo técnico

El modelo empleado para esta nota es un modelo determinístico de compartimentos. Las fluctuaciones estocásticas y el carácter discreto de los valores del número de individuos sólo juegan un papel al momento de realizar un ajuste del

⁷ Verificamos que el ajuste de parámetros de las primeras tres semanas es capaz de predecir el comportamiento en las dos semanas ulteriores con 20-30% de error dependiendo del número de exponenciales utilizado.

modelo a los datos de la evolución de la pandemia en Uruguay. Los individuos son agrupados en *compartimentos* y se asume que todos los individuos en cada compartimiento tienen igual comportamiento.

Dichos modelos se describen por medio de ecuaciones diferenciales en que la derivada temporal de la fracción de individuos en cada compartimiento en un instante dado es función de las fracciones de individuos en cada uno de los compartimientos.

Dentro de los compartimientos es importante separar los individuos “susceptibles” que aún no han estado en contacto con la enfermedad y los individuos “removidos” que son aquellos que ya han estado enfermos y han culminado el proceso infeccioso, ya sea curándose o falleciendo. Se supondrá inmunidad total, por lo que los individuos “removidos” que se han curado no participan de la dinámica de la epidemia.

El resto de los compartimientos son individuos que están procesando de distintas maneras o etapas la enfermedad. Por ejemplo, en el modelo SEIR, se incluyen individuos susceptibles, expuestos (que han sido contagiados pero aún no contagian), infectados y “removidos”. En el trabajo de (Li et al. 2020), se utilizó un modelo SEIR en que se separó el grupo “infectados” en dos categorías (“infectados documentados” e “infectados no-documentados”) además de incluir los efectos de movilidad entre ciudades de China. Dicho modelo, ignorando los aspectos estocásticos y reducido a una sola ciudad, se escribe de la manera siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{ds(t)}{dt} &= s(t) (-\beta i_d(t) - \mu\beta i_{nd}(t)) \\ \frac{de(t)}{dt} &= s(t) (\beta i_d(t) + \mu\beta i_{nd}(t)) - \frac{1}{Z} e(t) \\ \frac{di_d(t)}{dt} &= \frac{1}{Z} \alpha e(t) - \frac{1}{D} i_d(t) \\ \frac{di_{nd}(t)}{dt} &= \frac{1}{Z} (1-\alpha) e(t) - \frac{1}{D} i_{nd}(t) \\ \frac{dr(t)}{dt} &= \frac{1}{D} (i_d(t) + i_{nd}(t))\end{aligned}$$

Dónde β es la tasa de contagio, μ es el coeficiente de ajuste de contagio de los no-documentados, Z es el tiempo de latencia de la enfermedad (el tiempo promedio que transcurre entre que un individuo es infectado y se vuelve infeccioso), D es el tiempo medio de infecciosidad, y α la fracción de infectados documentados. Las variables que evolucionan, $s(t)$, $e(t)$, $i_d(t)$, $i_{nd}(t)$ y $r(t)$ representan en este ejemplo, respectivamente, la fracción de individuos en la población que son “susceptibles”, “expuestos”, “infectados documentados”, “infectados no documentados” y “removidos”. La dificultad para el uso de dicho modelo para el Uruguay es el número muy importante de parámetros que hay que considerar. Algunos de estos parámetros están determinados por condicionantes biológicas (como los tiempos medios de latencia Z o infecciosidad D), y podría emplearse para determinarlos con una razonable precisión usando los datos de otros países. En cambio, parámetros como las tasas medias de contagio (β y $\mu\beta$) no sólo dependen fuertemente de cuestiones idiosincráticas que varían de un país a otros sino, que, además, tienen una dependencia importante en las medidas de aislamiento social y su acatamiento por la población. Por otro lado, el número y características de los compartimientos también puede ser objeto de variaciones en el modelo (por ejemplo, puede incluirse aspectos relativos a la edad, distribución geográfica o grupos de actividad, etc.). Sin embargo, la obtención de parámetros precisos para el uso de modelos complejos es siempre, y mucho más en las condiciones presentes, altamente desafiante.

Para evitar la dependencia en este conjunto de parámetros se propone aquí una estrategia complementaria. En lugar de buscar una modelización detallada, se busca utilizar solamente la propiedad de que la fracción total de individuos que han procesado o están procesando la enfermedad es muy pequeña (o lo que es lo mismo, la fracción de susceptibles es cercana a uno). En ese régimen las ecuaciones pueden aproximarse por ecuaciones **lineales**. Por ejemplo, el modelo SEIR antes mencionado se reduce a:

$$\begin{aligned}\frac{de(t)}{dt} &= \beta i_d(t) + \mu \beta i_{nd}(t) - \frac{1}{Z} e(t) \\ \frac{di_d(t)}{dt} &= \frac{1}{Z} \alpha e(t) - \frac{1}{D} i_d(t) \\ \frac{di_{nd}(t)}{dt} &= \frac{1}{Z} (1-\alpha) e(t) - \frac{1}{D} i_{nd}(t) \\ \frac{dr(t)}{dt} &= \frac{1}{D} (i_d(t) + i_{nd}(t))\end{aligned}$$

(con la fracción de susceptibles $s(t) \approx 1$).

Si bien, el problema de indeterminación de parámetros sigue presente, podemos utilizar en este caso que la solución general de sistemas de ecuaciones diferenciales lineales es conocida y toma la forma de **suma de exponenciales**. Esto es así, en la medida en que los parámetros permanezcan aproximadamente constantes en el tiempo (al menos en una ventana razonablemente acotada). Por ejemplo, en cualquier modelo con cinco compartimentos, de los cuales tres representan tipos de individuos que están cursando la enfermedad, la fracción de individuos infectados documentados será la suma de **tres exponenciales**:

$$i_d(t) = a_1 \exp(\lambda_1 t) + a_2 \exp(\lambda_2 t) + a_3 \exp(\lambda_3 t)$$

Una ventaja importante que resulta de este análisis es que se cuenta con una forma explícita del comportamiento de la fracción de individuos presentes en un compartimento dado (como $i_d(t)$). Esto simplifica de manera notable la posibilidad de hacer ajustes para una serie temporal. En esta nota los ajustes son efectuados por un algoritmo estándar de ajuste no-lineal que se realiza de manera instantánea en un computador portátil. No se requiere resolver numéricamente para un número importante de condiciones iniciales y parámetros las ecuaciones diferenciales con el fin de ajustar las soluciones a la serie temporal estudiada.

Frecuentemente se suele suponer que en los estadios iniciales de un brote epidémico uno de los compartimentos domina y por lo tanto el número de infectados se comporta de acuerdo con una única exponencial. En una nota previa (ver Nota II (Arim et al. 2020)) se verificó que esto no corresponde con los datos observados en el Uruguay y se propusieron algunas posibles vías de explicación. En esta nota verificamos que los datos sí se ajustan con precisión a un comportamiento dado por la suma de tres exponenciales.

Esto ofrece una explicación alternativa al fenómeno de crecimiento subexponencial del número de casos en el Uruguay. Desde los primeros días en que se tienen datos del número de infectados, el país tomó medidas de aislamiento social. Como consecuencia, la dinámica entre el 13 de marzo y el 10 de abril se correspondería con un comportamiento con tasas efectivas de crecimiento λ levemente positivas o negativas, pero ninguna marcadamente positiva. Los tres compartimentos se habrían formado en la etapa previa al 13 de marzo (no observados). Esto habría llevado a que, durante un período de varias semanas, el crecimiento del número de casos documentados haya sido subexponencial⁸.

⁸ Se ignora en estos ajustes un efecto importante correspondiente al retraso temporal de los infectados documentados a los eventos que los determinan. Hemos verificados que la calidad de los ajustes mejoran

Cabe señalar que definitivamente no es posible ajustar los datos con precisión con una exponencial única. El coeficiente de correlación del ajuste aumenta con el número de exponenciales pero vale la pena señalar que cuando el número de exponenciales incluidas crece se tiende a sobreajustar a una curva que tiene de por sí naturalmente ruido. Esto indicaría que en la dinámica de la epidemia en el período 13 de marzo al 20 de abril jugó un papel significativo más de un compartimento entre los individuos infectados (probablemente al menos tres compartimentos). Finalmente vale la pena señalar que el presente análisis puede aplicarse a un modelo específico como el modelo SEIR incluyendo infectados no documentados propuesto por Li et al. lo que está siendo actualmente objeto de un análisis específico.

Agradecimientos: Los investigadores que escribimos este trabajo somos investigadores del PEDECIBA (Programa de desarrollo de Ciencias Básicas). A la Universidad de la República por permitirnos donar horas de nuestro trabajo a esta causa.

Bibliografía

- Anderson, Roy M., B. Anderson, and Robert M. May. 1992. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- Arim Matías, Herrera Daniel, Sanguinetti Juan Ignacio, Pintos Javier, Aleman Alicia, Romero Héctor, Fariello María Inés, Botti Horacio. 2020. "Reporte 2: Crecimiento Subexponencial de Los Casos Confirmados | GUIAD-COVID-19." GUIAD-COVID-19. GUIAD COVID-19. 2020. <https://GUIAD-COVID.github.io/publication/nota2/>.
- Berryman, Alan A. 2000. "Principles of Population Dynamics and Their Application." *Annals of the Entomological Society of America*. <https://doi.org/10.1093/aesa/93.5.1195e>.
- Bjørnstad, O. N., and B. T. Grenfell. 2001. "Noisy Clockwork: Time Series Analysis of Population Fluctuations in Animals." *Science* 293 (5530): 638–43.
- Bjornstad, Ottar N., Barbel F. Finkenstadt, and Bryan T. Grenfell. 2002. "Dynamics of Measles Epidemics: Estimating Scaling of Transmission Rates Using a Time Series SIR Model." *Ecological Monographs*. <https://doi.org/10.2307/3100023>.
- Colyvan, M., and L. R. Ginzburg. 2003. "Laws of Nature and Laws of Ecology." *Oikos*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2003.12349.x>.
- Grenfell, Bryan T., Ottar N. Bjørnstad, and Bärbel F. Finkenstädt. 2002. "DYNAMICS OF MEASLES EPIDEMICS: SCALING NOISE, DETERMINISM, AND PREDICTABILITY WITH THE TSIR MODEL." *Ecological Monographs*. [https://doi.org/10.1890/0012-9615\(2002\)072\[0185:domesn\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1890/0012-9615(2002)072[0185:domesn]2.0.co;2).
- Herrera Daniel, Bermolen Paola, Fariello María Inés. 2020. "Reporte 3: Estimación Del Porcentaje de Reporte de Casos de COVID-19 En Uruguay | GUIAD-COVID-19," April. <https://GUIAD-COVID.github.io/publication/nota3/>.
- Keeling, Matt J., and Pejman Rohani. 2011. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press.
- Lima, Mauricio. 2009. "A Link between the North Atlantic Oscillation and Measles Dynamics during the Vaccination Period in England and Wales." *Ecology Letters* 12 (4): 302–14.
- Lima, Mauricio, Nils C. Stenseth, and Fabian M. Jaksic. 2002. "Food Web Structure and Climate Effects on the Dynamics of Small Mammals and Owls in Semi-Arid Chile." *Ecology Letters*. <https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2002.00312.x>.

al excluir la semana del 13 al 20 de marzo, lo que podría explicarse con efectos importantes de la dinámica previa a dicha fecha en los infectados documentos aquí analizados.

- Li, Ruiyun, Sen Pei, Bin Chen, Yimeng Song, Tao Zhang, Wan Yang, and Jeffrey Shaman. 2020. "Substantial Undocumented Infection Facilitates the Rapid Dissemination of Novel Coronavirus (SARS-CoV2)." *Science*, March. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.
- McLean, Angela R. 2007. *Theoretical Ecology: Principles and Applications*. Oxford University Press, USA.
- Stenseth, N. C., W. Falck, O. N. Bjornstad, and C. J. Krebs. 1997. "Population Regulation in Snowshoe Hare and Canadian Lynx: Asymmetric Food Web Configurations between Hare and Lynx." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (10): 5147–52.
- Turchin, Peter. 2013. *Complex Population Dynamics: A Theoretical/Empirical Synthesis (MPB-35)*. Princeton University Press.
- Yodzis, Peter. 1989. *Introduction to Theoretical Ecology*. Harpercollins College Division.

Comentarios de los revisores externos:

1) Mauricio Lima, PhD

Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile

He revisado la nota y en general la encuentro interesante y publicable. Me parece que igual apunta a un problema que no tengo claro si es realmente el mecanismo generador del crecimiento sub-exponencial o incluso de los periodos de decrecimiento del número de infectados activos. Se trata de explicar a través del número de compartimentos y las tasas de crecimiento diferenciales entre ellos, me parece que no se trata de ir al centro del problema, estimar de manera empírica a través de los datos de infectados activos un proxy de la tasa de transmisión y de qué manera se ve afectada por las medidas que toman las autoridades o los cambios de comportamiento de la sociedad. Pero es un informe muy interesante y de calidad en el análisis y su presentación.

2) Hugo Fort PhD

Instituto de Física , Facultad de Ciencias, Universidad de la República

En este estudio los autores usan una aproximación lineal de las ecuaciones diferenciales de un modelo SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recuperados). Analizan qué papel juegan esos cuatro compartimentos para el crecimiento de los infectados en la etapa inicial de la epidemia. Encuentran que algunos de estos compartimentos están asociados a exponentes positivos o nulos y otros a exponentes negativos y concluyen que esto permitiría explicar por qué el número de infectados en Uruguay por COVID-19 ha mostrado una evolución más lenta que el crecimiento exponencial predicho generalmente por este tipo de modelos.

Este análisis representa un aporte para contribuir a entender la evolución registrada hasta ahora de la epidemia COVID-19 en Uruguay y brinda una visión complementaria

sobre aspectos de la dinámica del virus respecto a otros análisis. Nuclear investigadores de áreas diversas, con formaciones complementarias, para analizar problemas prácticos que nos afectan a todos es una iniciativa loable.

Abajo desarrollo algunos comentarios y recomendaciones que espero sean de utilidad para los autores así como para el Grupo Uruguayo Interdisciplinario de Análisis del COVID-19. Los separo por temas:

El mensaje y el público al que va dirigido:

1. En primer lugar, la meta que se ha propuesto el GUIAD-COVID-19, producir reportes técnicos para la academia uruguaya y la población, es ambiciosa ya que involucra a dos públicos muy diferentes. Lograr un equilibrio entre el rigor y los estándares a los que está habituada la academia por un lado y la accesibilidad para un público general por otro, así como producir algo que sea de interés para ambos públicos, no es una misión trivial. Quizá sea más conveniente separar ambos tipos de documentos. En caso contrario, es esencial que el mensaje sea muy claro y extremar la redacción 'amigable' para captar el interés del lector y que sea de utilidad al público. Creo que este es un punto en el que habría que trabajar un poco más.

Respuesta: Estamos de acuerdo con la observación de Fort. Hemos intentado, separando lo mejor posible la parte técnica de la parte dirigida a un público general sin renunciar a una nota que cumpliera ambos objetivos.

2. Pensando también en los tomadores de decisiones, creo que es importante enfatizar que, en principio, "todos modelos están equivocados, pero algunos son útiles" como decía George Box (1976). Por ese motivo el científico no puede obtener uno 'correcto' por elaboración excesiva. Por el contrario, siguiendo el Principio de Parsimonia, debe buscar una descripción económica y suficiente de los fenómenos naturales. Esto evita caer en la sobre-elaboración y la sobre-parametrización de modelos que al final son tan complejos que no sirven ni para aumentar nuestra comprensión ni para producir predicciones exactas. Creo que este estudio apunta en este espíritu y debería resaltarlo. Convendría explicitar también que los modelos como el SIR de Kemack-Mckendrick, que surgieron hace casi un siglo, sirven para descripciones **cualitativas**. Son muy útiles para modelar los resultados de diferentes manejos tales como establecer una cuarentena o distanciamiento social. Asimismo, permiten ilustrar claramente que mantener esta medida un tiempo insuficiente puede alcanzar para achatar la curva de infectados separando una única ola en dos y alargando el tiempo de la epidemia, logrando así que el sistema de salud no colapse.

Respuesta: Estamos de acuerdo con las observaciones.

3. Estrechamente relacionado con lo anterior, valdría la pena aclarar que si lo que se quiere son predicciones **cuantitativas**, la historia es diferente. En este caso es necesario hacer modelos **a medida** bastante más complejos, que incluyan aspectos tales como

retraso temporal, poblaciones estructuradas espacialmente, ya que para pasar de una región a otra lleva tiempo (y entonces la propagación en Montevideo y en Tacuarembó van a estar en etapas diferentes) y no se las puede tratar como una misma 'población'. También, la estructura etárea de la población es importante ya que la edad es relevante para determinar la recuperación. El parámetro de contagio R_0 depende de varios factores tanto sociales, incluyendo el tipo de 'manejo' (cuarentena estricta, distanciamiento social, etc), como físicos. Por ejemplo, se ha encontrado que la temperatura parece ser una variable explicativa significativa: 90% de las infecciones por COVID-19 ocurrieron hasta ahora en áreas que están entre 3 y 17 grados centígrados (Bukhari & Jameel 2020). Otro estudio realizado con los datos reportados en las diferentes provincias de China encuentra que, en promedio, cada grado centígrado adicional por encima de 5 grados está asociado con una disminución del 10% en el R_0 (aunque enfatiza que este resultado fue medido en condiciones de cuarentena masiva e imponiendo distanciamiento social estricto) (Gupta 2020). Estos modelos más complejos hay que ir corriéndolos, ajustándolos con datos de campo y experimentos, y por eso requieren grandes equipos multidisciplinarios de científicos. Si además se quiere acoplar la dimensión económica y estimar el impacto en la economía, hay que incorporar expertos en *Analytics*, Econometría, etc.

Sobre posibles extensiones del trabajo:

1. El Covid-19 es de momento un enigma a nivel mundial tanto para los expertos como para los tomadores de decisiones. ¿Por qué este virus golpea tan fuerte a algunos lugares, mientras que en otros sus efectos son mucho más suaves? Aún estamos tratando de descubrir por qué el coronavirus es tan caprichoso. Las respuestas podrían indicarnos cómo protegernos mejor así como cuánto tiempo tendremos que hacerlo. En ese sentido, este trabajo sin duda se vería fortalecido extendiéndolo a otros países, que tienen estadísticas considerablemente mayores, y realizando un estudio comparativo para contrastar hipótesis.

Respuesta: Plenamente de acuerdo. Li et al. emplearon el mismo modelo de manera exitosa para los primeros estadios de la epidemia en China, pero en dicho caso, debieron emplear compartimentos diferentes de cada tipo para un conjunto de ciudades. En el Uruguay se da la particularidad de que la pandemia se encuentra por ahora concentrada mayormente en una única ciudad (Montevideo y su zona metropolitana).

2. Los autores ciertamente aclaran que la aproximación lineal que están utilizando es válida solamente para los momentos iniciales en que la fracción de susceptibles es cercana a 1. ¿Tienen planeada alguna estrategia para poder extender la modelación a etapas más avanzadas de la epidemia? Por ejemplo, para cuando la infección se acerque a su máximo o cuando comience a decaer.

Respuesta: La aproximación lineal tal como la empleamos sólo es empleable mientras $s(t) \approx 1$. Sin embargo, si $s(t)$ varía lentamente, el mismo análisis puede emplearse en otros estadios de la enfermedad, lo que implica, de manera efectiva, el cambio de las tasas de contagio. Si $s(t)$ varía de manera significativa en el período estudiado, claramente no es posible emplear la aproximación lineal. Cabe destacar que, de no superarse los niveles de saturación de los CTI, $s(t)$ permanecerá cercano a uno en Uruguay durante el primer año de la pandemia.

Aspectos más técnicos:

Pasando a aspectos más técnicos, ajustes con $R^2 = 0.995$ pero usando seis parámetros libres dejan un poco que desear. ¿No sería posible ver de estimar alguno de los exponentes a partir de datos, por ejemplo usando las estadísticas de otros países, que tienen muchos más casos registrados que Uruguay (ver punto 4)?

Respuesta: En el trabajo presente hemos buscado ajustar los un modelo genérico de compartimentos a los datos sólo explotando el hecho de que nos encontramos en el régimen lineal. Esto permite hacer un ajuste que no depende de los detalles del modelo pero, al mismo tiempo, aumenta el número de parámetros independientes. El modelo de Li et al. sólo es empleado aquí como un ejemplo pero cualquier modelo de compartimentos en el régimen lineal tendría las mismas predicciones. Luego de terminar este trabajo hemos aprovechado las especificidades del modelo de Li et al. lo que permite reducir el número de parámetros (pero también hace perder generalidad). Ese segundo trabajo (que atiende a la preocupación de Fort) está en vías de finalización.