

# Apéndice 1

## Exploración numérica de las condiciones en que la adquisición de inmunidad puede dar cuenta de la caída observada de las incidencias en el Gran Buenos Aires

Gabriel Fabricius, Tomás Grigera, Rodolfo Borzi, José Caminos.

Universidad Nacional de La Plata.

### 1. Resumen

En este apéndice se exploran, con diferentes modelos matemáticos, las condiciones que deberían darse para que la caída de las incidencias observada en varios distritos del Gran Buenos Aires (GBA) pueda explicarse a partir de la adquisición de inmunidad contra el virus SARS-CoV-2 por parte de algunos sectores de la población. En la sección 2 se presentan los datos analizados. En la sección 3 se presenta el modelo epidemiológico básico y se consideran diferentes variantes de complejidad creciente para simular la estructura social de los contactos. En esta sección se irán presentando también las simulaciones realizadas con las diferentes variantes del modelo. En la sección 4 se presentan las conclusiones.

### 2. Incidencias de COVID-19 en el Gran Buenos Aires

Con el objetivo de analizar la evolución de la transmisión de COVID-19, resulta conveniente considerar los casos reportados en función de la fecha de inicio de los síntomas (FIS) del paciente, dado que es la que está más cercana y directamente vinculada con el inicio del proceso infeccioso en el individuo. El problema es que en un porcentaje variable de los casos, que es del 28% en promedio en el GBA, la FIS no es reportada. Por otra parte, la fecha de la primera toma de muestra (FTM) es consignada con mayor frecuencia. Entonces, con el fin de obtener una estimación de la magnitud de las incidencias en los distintos distritos y del error generado por la falta de datos, en los casos en que falta la FIS, la misma es generada aleatoriamente a partir de la distribución de diferencias entre FTM y FIS que se

presenta en la Figura 1. En la Figura 2 se presenta la incidencia del GBA donde se ha repetido 100 veces el proceso de generación de las FIS faltantes a partir de las FTM generando 100 curvas diferentes. Como puede observarse la dispersión que produce la falta de datos es pequeña en este caso. En la Figura suplementaria S1 se presentan las incidencias para los 24 distritos del GBA. Los casos en que faltan ambas fechas, FIS y FTM se han descartado, pero los mismos constituyen menos del 1 % del total.

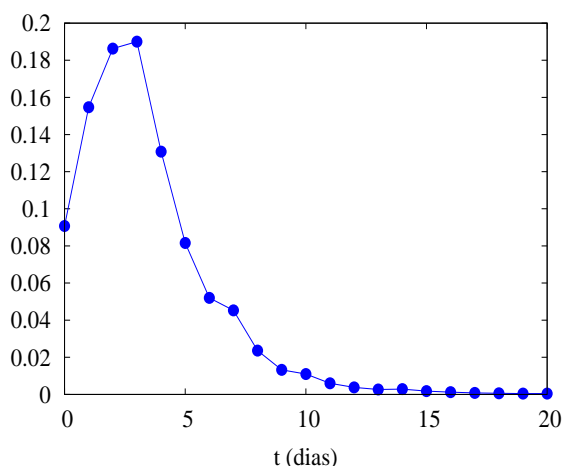


Figura 1: Distribución de probabilidad de la diferencia entre la fecha en que se toma la primera muestra (FTM) y la fecha de inicio de los síntomas (FIS). Se utilizaron los datos correspondientes al GBA entre el 3 de junio y el 20 de octubre.

Como se ve, por la mayor dispersión en algunos distritos, los faltantes de FIS no se distribuyen homogéneamente en los distritos del GBA. Sin embargo, puede observarse que con fluctuaciones, las características generales de ascenso y caída de las incidencias, los ritmos a los cuales sucede y los tiempos en que se dan las mismas están presentes en todos los distritos. Para nuestro análisis tomaremos como referencia a las incidencias del GBA teniendo en cuenta que los distintos distritos (dependiendo del tamaño) presentan mayores o menores fluctuaciones. Por ejemplo, las incidencias de La Matanza, con alrededor de 1.700.000 habitantes muestran una evolución muy similar a las del GBA. Se estudiará la evolución de las incidencias a partir del 3 de junio en que, para el GBA, muestra un crecimiento a un ritmo aproximadamente constante por 59 días desde 5 casos/100.000 y decrece a partir de los 82 días. Entre los 59 y 82 días oscila en torno a un valor aproximado de 40 casos/100.000.

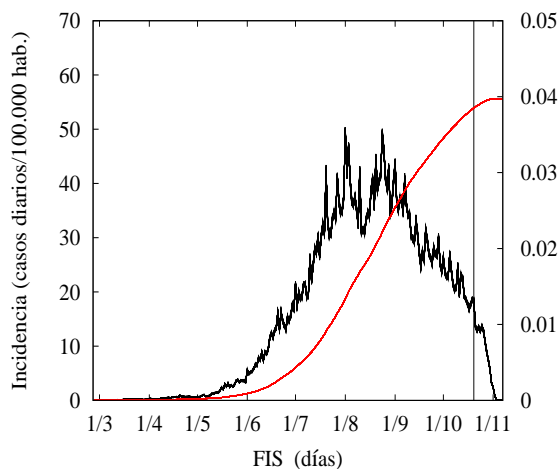


Figura 2: Incidencias de COVID-19 en el GBA (línea negra) y fracción de la población que ha sido reportada como caso confirmado de COVID-19 (línea roja, eje derecho) en función de la Fecha de Inicio de Síntomas (FIS). Los datos fueron provistos por el MinCyT el 4 de Noviembre de 2020 y corresponden a casos confirmados de COVID-19 hasta el 3 de Noviembre. La línea recta vertical indica la fecha del 20 de octubre hasta donde es esperable que las curvas no se modifiquen en un futuro con la aparición de nuevos casos.

Está claro, a partir de diversos estudios, que los casos reportados de la enfermedad solo constituyen una parte de los casos que existen en la sociedad. La fracción de casos que se han detectado respecto al total de casos de COVID-19 que ha habido es un tema de discusión y existen diversas estimaciones [1, 2, ?]. Por otra parte, tampoco es obvio cómo ha evolucionado con el tiempo esta relación. En este estudio asumiremos que los casos que se han detectado de COVID-19 constituyen una fracción variable, de entre el 20 y el 50% de los casos existentes.

### 3. Modelos y Simulaciones

Antes de presentar los modelos utilizados, cabe mencionar que con los mismos no se pretende brindar una descripción realista de los detalles del proceso de transmisión de COVID-19 en Argentina sino dar cuenta de las características centrales del desarrollo de la epidemia. Nuestro objetivo es analizar de qué factores básicos del proceso de transmisión dependen los órdenes de magnitud de las incidencias y los tiempos en que las mismas alcanzan valores estacionarios y comienzan su

Cuadro 1: Procesos y probabilidades de transición por unidad de tiempo.

Proceso	$X_{inicial} \rightarrow X_{final}$	prob.de trans.
1	$S \rightarrow E_1$	$W_1^j$
2	$E_1 \rightarrow E_2$	$W_2^j = \sigma_1 \delta_{X_j, E_1}$
3	$E_2 \rightarrow I_1$	$W_3^j = \sigma_2 \delta_{X_j, E_2}$
4	$I_1 \rightarrow I_2$	$W_4^j = \gamma_1 \delta_{X_j, I_1}$
5	$I_2 \rightarrow R$	$W_5^j = \gamma_2 \delta_{X_j, I_2}$

caída.

Utilizaremos el modelo epidemiológico estocástico donde un individuo susceptible, una vez infectado, atraviesa la cadena de estados esquematizada en la Figura 3. Los estados  $E_1$  y  $E_2$  son estados de latencia (el individuo está infectado pero aún no puede contagiar) e  $I_1$  e  $I_2$  son estados infectivos (el individuo contagia). Después de un tiempo característico el individuo se recupera pasando al estado  $R$ , donde asumimos que tiene inmunidad. En este modelo se asume que la inmunidad dura, al menos, por el tiempo en que se estudiará la epidemia.

$$S \rightarrow E_1 \rightarrow E_2 \rightarrow I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow R$$

Figura 3: Esquema del modelo epidemiológico básico utilizado en este trabajo.

Se han elegido dos clases para describir la latencia y dos clases para la fase infectiva porque esto permite que el modelo reproduzca mejor las distribuciones de tiempos de latencia e infectividad reportadas en la literatura [4]. La población está constituida por  $N$  individuos donde el individuo  $j$  está en el estado epidemiológico:  $X_j$ . El estado del sistema en un instante determinado queda definido por  $\mathbf{X}=(X_1, X_2, \dots, X_N)$ .  $\mathbf{X}$  es una variable estocástica y cada individuo  $j$  puede cambiar su estado según los procesos y tasas de transición definidos en el Cuadro 1.

Se tomará  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,66667$  1/día que corresponde a un tiempo de latencia medio de 3 días [5] y  $\gamma_1 = \gamma_2 = 2\gamma$ , con  $\gamma = 1/t_{inf}$ , donde  $t_{inf}$  es el tiempo medio que un individuo es infectivo. Para la mayoría de las simulaciones se tomará  $t_{inf} = 7$  días [6, 7], pero también se considerará  $t_{inf} = 5$  días como una cota

inferior. En la Figura 4 se grafica la probabilidad de estar contagiando en función del tiempo para estos dos casos. Si se considera que un individuo contagia a partir del día anterior al inicio de los síntomas hasta el día en que se le toma la muestra, en que se aísla por recomendación de las autoridades sanitarias, la curva azul de la Figura 4 indicaría la probabilidad de que ese individuo contagie en función del tiempo. Teniendo en cuenta que en muchos casos probablemente esa recomendación no sea hecha, o bien no sea cumplida, y que además existe un porcentaje de casos no detectados por el sistema de salud y otro porcentaje de individuos asintomáticos, la curva azul será considerada como una cota inferior para la probabilidad que un individuo esté contagiando.

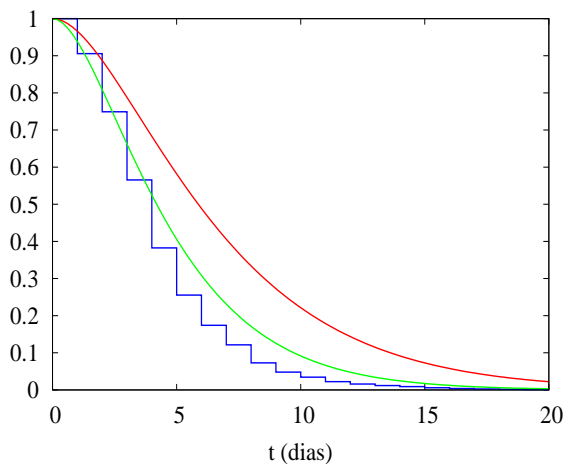


Figura 4: Diferentes estimaciones de la probabilidad que un individuo esté contagiando al tiempo  $t$ . Las curvas verde y roja son las que se obtienen a partir del modelo utilizando  $t_{inf} = 5$  y  $7$  días respectivamente. La curva azul es la integral (entre  $t$  e  $\infty$ ) de la distribución de la Figura 1 corrida en 1 día, asumiendo que los individuos son infectivos 1 día antes del inicio de los síntomas.

La probabilidad de contagio por unidad de tiempo del individuo  $j$ ,  $W_1^j$ , dependerá de la estructura de contactos entre individuos que se considere. En lo sucesivo iremos analizando niveles de complejidad creciente.

### 3.1. Mezcla homogénea

La aproximación de mezcla homogénea asume que cualquier individuo puede contactar con cualquier otro con la misma probabilidad. En ese caso

$$W_1^j = \beta \frac{N(I_1) + N(I_2)}{N - 1} \delta_{X_j, S} \quad (1)$$

donde  $N(I_1)$  y  $N(I_2)$  son los números de individuos en las clases  $I_1$  e  $I_2$  y  $\beta$  es la probabilidad de tener un contacto infectivo con otro individuo cualquiera por unidad de tiempo. Donde por contacto infectivo se entiende un contacto tal que si un individuo está infectado y el otro es susceptible, el susceptible adquirirá la infección.

Esta aproximación, claramente no es adecuada para este problema. En un régimen donde todos los individuos realizan sus actividades cotidianas normalmente esta aproximación ha demostrado dar buenos resultados en algunas situaciones [8], pero en el período que queremos estudiar donde existen variadas restricciones a la movilidad y el contacto, solo es aplicable a grupos reducidos de personas donde las características del grupo permitan suponer que los contactos se dan de esta manera.

Sin embargo, como una primer mirada sobre el problema, en la Figura 5 se muestran los resultados de simulaciones para un sistema de 300.000 habitantes y 3 valores diferentes de la tasa de contacto, correspondientes a valores de  $R_0=2$ , 1.5 y 1.15 (en este modelo  $\beta = \gamma R_0$ ). En todos los casos la condición inicial corresponde a 200 individuos infectados y el resto susceptibles. El número de infectados se eligió de manera que después de un pequeño transitorio la incidencia sea de 10 casos/100.000hab., el doble de la reportada a principios de junio en el GBA. El caso de  $R_0 = 2$  está dentro del rango de los valores reportados en la literatura para una epidemia de COVID-19 que se propaga libremente. En este caso, el modelo predice que el máximo sucede aproximadamente para los tiempos que se ha observado en el GBA, pero su magnitud es 40 veces más grande de lo observado para el GBA. En el caso  $R_0 = 1,5$  la epidemia se desarrolla con 40 días de retraso respecto al GBA y alcanza valores del orden de 20 veces más grandes que los reportados. En el caso  $R_0 = 1,15$  el máximo de la epidemia tiene valores compatibles con lo observado (un factor 3 veces más grande, dentro de lo esperable) pero transcurre más de un año entre la subida y la bajada, mientras que en el GBA esto ha ocurrido en la mitad de ese tiempo.

Una población de 300.000 habitantes corresponde aproximadamente a un distrito como Berazategui o Morón. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no es razonable pensar que todos los habitantes de un distrito de estas características contacten de manera homogénea. Una mejora a la aproximación podría obtenerse pensando a la misma población como suma de varios grupos de menor tamaño

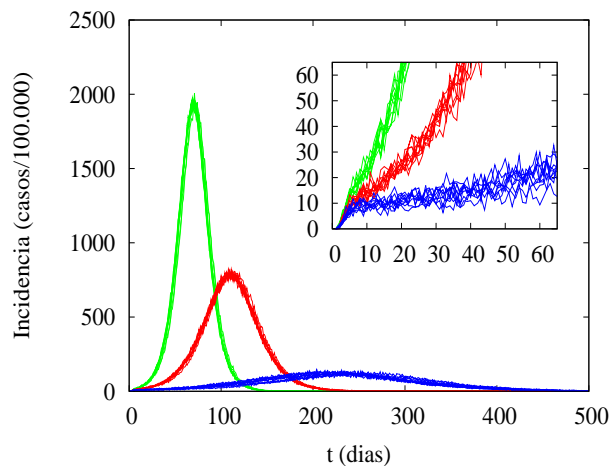


Figura 5: Evolución de una epidemia en una población de  $N=300.000$  habitantes en la aproximación de mezcla homogénea para 3 valores de  $R_0$  con la misma condición inicial (Incidencia=10 casos/100.000 habitantes). Se muestran 10 simulaciones para cada caso. El máximo se encuentra aproximadamente para (70, 1900); (110, 780) y (230, 120) para los casos de  $R_0=2, 1.5$  y  $1.15$ , respectivamente. Inset: detalle para tiempos cortos donde se ve que al cabo de 5 o 6 días se alcanza la incidencia de 10 casos/100.000hab.

donde los individuos interactúan homogéneamente dentro del grupo pero están aislados entre sí. En la Figura 6 se comparan dos maneras de simular un sistema de 300.000 habitantes. Las curvas rojas son las mismas de la Figura 5 ( $R_0 = 1,5$ ), mientras que las celestes corresponden (cada una) al promedio de 20 sistemas de 15.000 habitantes. Se observa una mayor dispersión debido a que las fluctuaciones son mayores por el menor tamaño y como consecuencia una leve disminución de la altura del pico, pero la posición apenas se modifica. Para explorar tamaños menores, en la sección 3.3 se utilizará otro modelo en que se hace interactuar a los distintos subsistemas, dado que en el abordaje utilizado aquí una reducción mucho mayor del tamaño no es posible, porque para las incidencias iniciales con que estamos trabajando algunos subsistemas no tendrían infectados o se extinguirían inmediatamente.

En cualquier caso, no parece que la reducción del tamaño vaya a ser responsable de disminuir considerablemente los valores de las incidencias ni de adelantar la ocurrencia del pico, como se ha observado.

Otro efecto que se puede explorar en este marco es el de aumentar la incidencia

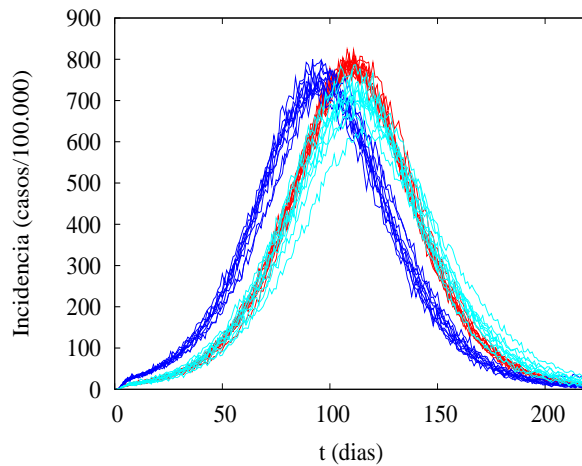


Figura 6: Evolución de una epidemia en una población de  $N=300.000$  habitantes en la aproximación de mezcla homogénea para  $R_0 = 1,5$ . Curvas rojas: idem Figura 5. Curvas celestes y azules: suma de las incidencias de 20 simulaciones independientes de un sistema de 15.000 individuos para dos condiciones iniciales diferentes: Incidencia=10 casos/100.000 habitantes (curvas celestes) y 20 casos/100.000 habitantes (curvas azules).

inicial asumiendo, por ejemplo, un factor 4 (en lugar de 2) respecto a la incidencia inicial reportada en el GBA. Las curvas azules de la Figura 6 son una repetición de las simulaciones de los 20 sistemas de 15.000 habitantes (curvas celestes) pero donde se ha duplicado el número de infectados iniciales. El efecto es el de adelantar levemente el momento en que se produce el pico. También las fluctuaciones se reducen, como consecuencia de comenzar con un mayor número de infectados.

Pero ninguno de los efectos analizados parece conducir a órdenes de magnitud compatibles con los observados en las magnitudes que alcanzan las incidencias y el momento en que se produce el pico y su posterior caída.

### 3.2. Heterogeneidad en los contactos

Un mecanismo que reduciría el tiempo de la caída de las incidencias podría basarse en que la población activa (desde el punto de vista de participar en el proceso de contagio) fuese menor que el total de la población susceptible. En ese caso, sería esa población activa la que adquiere inmunidad y por lo tanto la reducción de la población susceptible activa disponible para el contagio sería relativamente mayor que si los contactos se dieran de manera homogénea.



Con el fin de explorar este mecanismo consideraremos que la tasa de contagio viene dada por

$$W_1^j = \sum_{i \neq j} \beta_{ij} (\delta_{X_i, I_1} + \delta_{X_i, I_2}) \delta_{X_j, S}, \text{ con } \beta_{ij} = \beta_i \beta_j / \left( \sum_{k \neq j} \beta_k \right) \quad (2)$$

donde  $\beta_i$  es un parámetro que caracteriza la propensión de un individuo a contactar y ser contactado.

Consideraremos que la población está dividida en 2 tipos de individuos, unos que se son los que participan básicamente del contagio, caracterizados por un parámetro  $\beta_1$ , y que constituyen una fracción  $f_1 = N_1/N$  de la población, y otros que tienen muy baja probabilidad de contactar y ser contactados, caracterizados por un parámetro  $\beta_2 \ll \beta_1$  y constituyen una fracción  $f_2 = N_2/N = 1 - f_1$  de la población.

Tomamos  $N = 15,000$ ,  $f_1 = 0,25$  y  $f_2 = 0,75$ . Primero se consideró el caso simplificado en que  $\beta_2=0$  y se tomó  $\beta_1 = 1,5\gamma$ , es decir, que los individuos que contactan lo hacen con la misma tasa que en el caso de la Figura 6, pero constituyen la cuarta parte de la población y solo contactan entre ellos. En la Figura 7(a) se muestra el resultado del promedio de 1000 simulaciones para este sistema cuando la condición inicial corresponde a 20 casos/100.000 habitantes (curva roja). La curva azul corresponde al caso de mezcla homogénea para el mismo valor de  $R_0 = 1,5$  y  $N = 15,000$  que se presentó en la Figura 6 (curvas azules). Aquí hemos considerado un promedio de 1000 simulaciones para observar el comportamiento promedio. En la Figura 7(b) hemos repetido las simulaciones donde cada curva corresponde a un promedio de 20 muestras y representaría un distrito de 300.000 habitantes compuesto de 20 barrios que no interactúan entre sí.

Luego se consideró el caso  $\beta_2=0.1 \beta_1$ , donde se sigue cumpliendo que una fracción de la población es mucho más activa que la otra, pero todos interactúan. A la hora de definir la condición inicial en este caso, se introduce la misma cantidad de infectados iniciales que en el caso anterior ( $\beta_2 = 0$ ) pero aquí hay que considerar qué fracción de los individuos infectados iniciales se asigna inicialmente a cada tipo. Un estudio de este sistema muestra que independientemente de cómo se asignen inicialmente los infectados, al cabo de 10 días se distribuirán en una proporción que se mantendrá aproximadamente constante durante el crecimiento de la epidemia. Esta proporción no depende de la magnitud de los contactos sino de la relación  $\beta_2/\beta_1$ . Para el caso que estamos considerando, se obtiene que un 77% de los infectados serán del tipo 1. Por lo tanto asignamos inicialmente los infectados en esta proporción. Se eligió el valor de  $\beta_1=1.87\gamma$  de manera que las incidencias crezcan inicialmente al mismo ritmo que en el caso anterior. Como puede observarse en la Figura 7(a), en este caso (curva celeste) el comportamiento del sistema es similar, pero el máximo ocurre unos 10 días corrido en el tiempo y

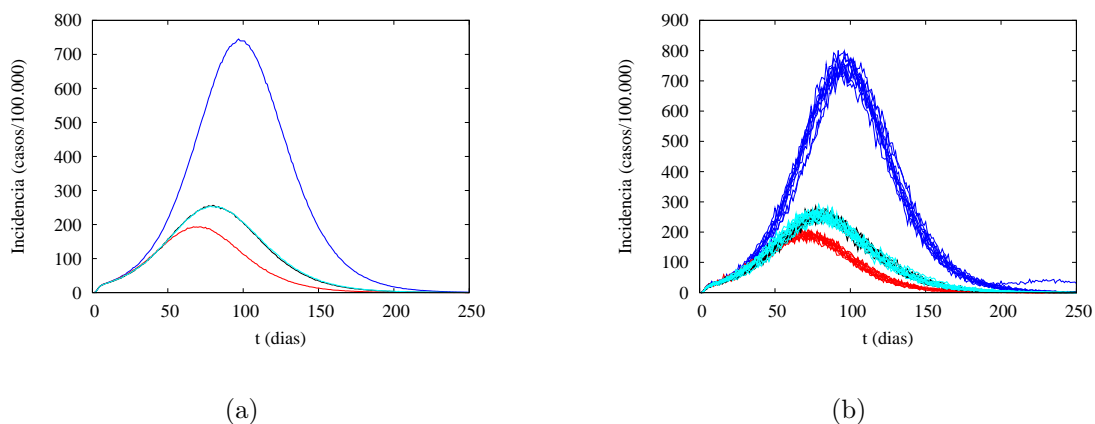


Figura 7: Efecto de considerar la heterogeneidad de los contactos en la evolución de una epidemia para un sistema de  $N=15.000$  individuos. Curva roja:  $N_1 = 3750$ ,  $N_2 = 11,250$ ,  $\beta_1 = 1,5\gamma$ ,  $\beta_2 = 0$ . Curva celeste:  $N_1 = 3750$ ,  $N_2 = 11,250$ ,  $\beta_1 = 1,87\gamma$ ,  $\beta_2 = 0,1\beta_1$ . Curva azul: mezcla homogénea,  $\beta_1 = \beta_2 = 1,5\gamma$ . Curva negra:  $N_1 = 5500$ ,  $N_2 = 10,500$ ,  $\beta_1 = 1,45\gamma$ ,  $\beta_2 = 0$ . En todos los casos hay inicialmente 10 individuos en el estado  $I_1$  y 14.990 susceptibles. (a) Cada curva es el promedio de 1000 simulaciones estocásticas, (b) Cada una de las 10 curvas es un promedio de 20 simulaciones estocásticas.

para un valor de la incidencia un poco mayor.

En ambos casos se obtienen valores de las incidencias en el pico del orden de 200 casos/100.000 habitantes, un factor 5 respecto a las reportadas. Y la posición del pico ocurre en tiempos que son del orden de los observados. Por lo tanto, el efecto de considerar que solo una fracción reducida de los contactos participa de los contagios parece ir en la dirección de dar cuenta de la evolución de las incidencias y merece ser estudiado con un modelo que describa de una manera más realista la estructura de contactos como haremos en las secciones 3.3.2,3.3.3.

Finalmente, cabe mencionar, que la curva celeste de la Figura 7(a) está prácticamente superpuesta con la curva negra que corresponde a un sistema con  $\beta_2 = 0$ ,  $\beta_1 = 1,45\gamma$  y  $N_1/N=0.36$ . Es decir que el efecto de considerar que todos los individuos participan del proceso de contagio y solo una fracción lo hace con una tasa de contactos significativa es equivalente, en promedio, a considerar que solo una fracción (un poco mayor) participa del proceso de contagio.

### 3.3. Modelo jerárquico

#### 3.3.1. Modelo jerárquico con contactos homogéneos dentro de cada nivel

En este modelo un individuo pertenece a distintos grupos que están ordenados de manera jerárquica. Cada individuo pertenece a una familia, que a su vez pertenece a un barrio, que está dentro de una ciudad, que pertenece a un distrito, etc. En lugar de un barrio podría ser un grupo de familias amigas, etc. Cada individuo está asociado a un grupo de un dado nivel e interactúa dentro de ese nivel con el resto de los individuos de manera homogénea. Se considera un total de  $L$  niveles.

El individuo  $j$  pertenece al grupo  $\nu_{l,j}$  del nivel  $l$  que tiene  $N_{\nu_{l,j}}$  miembros. En este modelo la probabilidad de transición por unidad de tiempo para el proceso 1 (infección) viene dada por:

$$W_1^j = \left[ \sum_{l=1}^L \beta_l \frac{N_{\nu_{l,j}}(I_1) + N_{\nu_{l,j}}(I_2)}{N_{\nu_{l,j}} - 1} \right] \delta_{X_j, S} \quad (3)$$

donde  $N_{\nu_{l,j}}$  es el número de individuos del grupo al que pertenece el individuo  $j$  en el nivel  $l$  y  $N_{\nu_{l,j}}(I_1)$  e  $N_{\nu_{l,j}}(I_2)$  en número de individuos en los estados  $I_1$  e  $I_2$  respectivamente. Los parámetros  $\beta_l$  definen la probabilidad de contactos por unidad de tiempo entre individuos dentro del nivel  $l$ . En esta versión del modelo  $N_{\nu_{l,j}} = N_l$  dependiendo solo del nivel. Es decir, todas las familias, barrios, etc, son del mismo tamaño. Por otra parte, a pesar de que el modelo permite que cada individuo interactúe con una tasa de contactos diferente con los individuos que están en distintos niveles, todos los individuos son equivalentes. Es decir, el modelo asume que todos los individuos tienen el mismo comportamiento social.

#### 3.3.2. Modelo jerárquico con contactos heterogéneos dentro de cada nivel

Para tener en cuenta el efecto estudiado en la sección 3.2, según el cual los individuos participan de una manera heterogénea del proceso de transmisión, supondremos la situación extrema en que solo una fracción  $f_C$  de los individuos participa de los contactos. Para simular esta situación, al comienzo de la simulación asignamos un estado “inactivo” (no participa de ningún proceso) a una fracción  $1 - f_C$  de individuos elegidos aleatoriamente. Estos individuos no pueden contactar ni ser contactados. Correspondería al caso en que tienen asignadas tasas de contacto nulas estudiado anteriormente. En este modelo el número de individuos  $N_{\nu_{l,j}}$  que debería entrar en el denominador de la expresión 3 corresponde al número de individuos “activos” que participan de los contagios en el grupo  $\nu_{l,j}$  y es, en general, diferente para los distintos grupos de cada nivel ya que los individuos inactivos

se asignaron aleatoriamente. Sin embargo, utilizaremos la expresión 3, lo que es equivalente a considerar que dentro del grupo  $\nu_{l,j}$  los individuos que contactan lo hacen con una tasa menor:

$$\beta_{l,j} = \beta_l \frac{N_{\nu_{l,j}}^{act} - 1}{N_l - 1} \quad (4)$$

donde  $N_{\nu_{l,j}}^{act}$  es el número de individuos activos en el grupo  $\nu_{l,j}$ . Es decir que, típicamente,  $\beta_{l,j} \approx f_C \beta_l$ , aunque existirán fluctuaciones: en los grupos donde la fracción de individuos activos es menor, también lo será la tasa de contactos (en la misma proporción, ya que  $N_l \gg 1$  para  $l > 1$ ).

En resumen, hay dos tipos de heterogeneidad en los contactos que tiene en cuenta el modelo, por un lado, hay una distinción marcada entre una fracción media  $f_C$  de individuos que participan de los contactos y otra  $1 - f_C$  que, debido al cuidado o aislamiento, no lo hace. Los individuos que sí participan de los contactos en el nivel  $l$ , lo hacen con una tasa media  $\langle \beta_l \rangle \approx \beta_l f_C$ . Por otro lado, dentro de distintos aglomeramientos existen fluctuaciones respecto a la fracción que participa de los contactos y también respecto a la tasa con que lo hacen. En las regiones en que hay menos individuos activos, también es menor la tasa con la cual contactan.

### 3.3.3. Simulaciones realizadas con el modelo jerárquico con contactos heterogéneos

Para realizar las simulaciones se parte de una condición inicial asignando un estado a cada individuo del sistema y se sigue la evolución dinámica del sistema representada por un proceso de Markov definido por las probabilidades de transición por unidad de tiempo entre estados dadas en el Cuadro 1 y la ecuación 3. Se utiliza el algoritmo de Gillespie [9]. Para más detalles de la implementación del proceso de simulación y cálculo de magnitudes pueden consultarse las referencias [10, 11], donde se utiliza el mismo algoritmo de simulación para un modelo más simplificado.

Como condición inicial de la simulación se parte de todos los individuos susceptibles y se cambia el estado a  $I_1$  de  $N_0$  individuos elegidos aleatoriamente. Al cabo de un tiempo de alrededor de 6 días (que tomaremos como  $t=0$  en la simulación) el sistema adquiere una incidencia  $Inc(0) \approx \frac{N_0}{t_{inf}}$  y continúa su evolución dinámica.

En el Cuadro 2 se presentan los parámetros que definen los casos estudiados. El número de niveles elegido, el número de individuos asignados a cada nivel  $l$ , las tasas de contacto,  $\beta_l$ , y la fracción de individuos activos  $f_C$  definen la estructura del sistema. Para definir los casos a estudiar se buscó representar estructuras sociales de características variadas. Por ejemplo, el CASO 1 corresponde a grupos de 1000 individuos, donde solo alrededor de 250 participan del proceso de contagio, contactando entre sí fuertemente y mucho más débilmente con los individuos del

Cuadro 2: Parámetros que definen los 8 casos considerados. Número de niveles,  $L$ , número de individuos en el nivel  $l$ ,  $N_l$ , tasa de contacto (en 1/día) en el nivel  $l$ ,  $\beta_l$  y fracción media de individuos activos,  $f_C$  que definen el modelo de la sección 3.3.2 e Incidencia inicial (en casos/100.000hab.),  $Inc(0)$ . El factor  $K$ , en la última línea de la tabla, no es un parámetro sino un resultado de las simulaciones realizadas en cada caso que se ha agregado para facilitar la comparación con la incidencia inicial.  $K$  es aproximadamente la razón entre la incidencia media obtenida de la simulación entre los 60 y 80 días y la incidencia media en el GBA en el mismo intervalo de tiempo a partir del 3 de junio.

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8
$L$	2	2	3	4	4	5	5	5
$N_1$	1000	1000	500	100	100	16	16	100
$N_2$	300	300	30	10	10	5	5	10
$N_3$	-	-	20	15	15	50	50	15
$N_4$	-	-	-	20	20	15	15	20
$N_5$	-	-	-	-	-	5	5	5
$\beta_1$	0.8	0.65	0.80	0.75	0.3375	0.80	0.30	0.74
$\beta_2$	0.04	0.15	0.05	0.35	0.1575	0.40	0.20	0.34
$\beta_3$	-	-	0.03	0.015	0.0675	0.10	0.05	0.014
$\beta_4$	-	-	-	0.005	0.00225	0.05	0.02	0.004
$\beta_5$	-	-	-	-	-	0.005	0.0025	0.004
$f_C$	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.25
$Inc(0)/5$	4	3	3	2	4	3	6	2
$K \approx Inc(60-80\text{días})/40$	2.75	3	3	3.75	8	4	9	4

resto del sistema. En el CASO 3 los grupos que interactúan fuertemente son de menor tamaño pero están nucleados en barrios de 15.000 personas y 20 de esos barrios constituyen el sistema. El CASO 4 describe grupos de 100 personas nucleados en grupos de 1000, más débilmente conectados en barrios de 15.000 y aún más débilmente conectados a toda la población que es de 300.000 habitantes. En los casos del 1 al 7 la población total del sistema es de 300.000 habitantes buscando representar un distrito típico del GBA. En el CASO 8 la población es de 1.500.000 habitantes y se busca representar un distrito de mayor dimensión, como La Matanza. El CASO 8 está constituido por 5 subsistemas como el del CASO 4, acoplados débilmente. Los casos 5 y 7 tienen una estructura similar a los casos 4 y 6, respectivamente, pero se consideró que un 50% de la población participa activamente de los contactos.

### **Exploración de las condiciones en que el modelo aproxima la evolución de las incidencias en el GBA**

Una vez definida la estructura de cada caso, se varió la magnitud de las tasas  $\beta_l$  y el número de infectados iniciales de manera que cada sistema tuviera una evolución comparable a la del GBA. Es decir que, aproximadamente, la incidencia creciera durante los primeros 60 días y decreciera a partir de los 80 días. Esto siempre fue posible, a costa de aumentar suficientemente las tasas de contacto o los infectados iniciales, obteniéndose los valores del Cuadro 2. Es decir, que los casos se definieron de manera que las incidencias tuvieran un ascenso y caída en los tiempos aproximados que se dan en el GBA. Sin embargo, el orden de magnitud de las incidencias obtenidas es un resultado, un producto que se obtiene a partir de haber fijado las condiciones mencionadas.

En la Figura 8 se muestra la evolución dinámica de 6 realizaciones del CASO 3. A efectos de comparar la evolución dinámica del sistema con la evolución de casos confirmados del GBA, se han multiplicado las incidencias del GBA por un factor  $K = 3$ . Es decir, que en este caso, el sistema tiene una evolución que es compatible con la que se observa típicamente en los distritos del GBA si se asume que existen 3 casos de COVID-19 por cada uno detectado. En la Figura 9 se muestra la evolución de una realización de los casos 2, 4, 5, 6, 7 y 8. Como puede verse, en los casos 2, 4, 6 y 8, en que solo el 25% de la población participa de los contactos ( $f_C = 0,25$ ),  $K$  está entre 3 y 4, que son valores compatibles con estimaciones que se han hecho para CABA y GBA [1, 2, 3], mientras que en los casos 5 y 6, en que participa un 50% de la población es necesario asumir que el número de casos reales es entre 8 y 9 veces los que se han detectado.

En la última fila del Cuadro 2 se consigna el valor de  $K$  para todos los casos que constituye una estimación de la relación entre las incidencias obtenidas de las simulaciones entre los 60 y 80 días y el valor medio en ese período (40 casos/100.000

hab.) observado en el GBA. En el Cuadro 2 hemos expresado también a la incidencia inicial,  $Inc(0)$ , en función de la incidencia de 5 casos/100.000 habitantes reportada en el GBA a comienzos de junio. Los valores de las dos últimas filas del Cuadro 2 para los casos 1, 2, 3, 4, 6 y 8 están dentro de lo razonable al comparar los resultados de las simulaciones con los datos epidemiológicos, dados los diversos factores que pueden afectar la relación entre los casos detectados y los que realmente hay. Podrían encontrarse argumentos para justificar que la sub-detección sea mayor cuando la incidencia es baja (como en el CASO 1) o lo contrario (como en los casos 4 y 8). Sin embargo, para los casos 5 y 7, la sub-detección que es necesaria asumir en la región del máximo resulta muy elevada.

Antes de finalizar esta sección, cabe mencionar, que si se repiten las simulaciones para el CASO 5, pero reduciendo el tiempo del período infeccioso,  $t_{inf}$ , a 5 días se puede obtener un acuerdo razonable de la evolución de las incidencias para una magnitud de las mismas en el máximo de alrededor de 6.5 veces la detectada en el GBA. Sin embargo, esto no resulta razonable dado que, como se observó en la Figura 4, la distribución del período infeccioso que predice el modelo para  $t_{inf}=5$  días sería más adecuada para describir un caso en el cuál la mayoría de los casos fueran detectados.

### **Evaluación del efecto de una relajación de las medidas de aislamiento**

De los resultados y el análisis hasta aquí presentado, surge como más plausible un escenario en el que una reducida fracción de la población habría estado participando del proceso de contagio, mientras que una parte mayoritaria no lo hace o lo hace en mucho menor medida. Con el fin de estimar cualitativamente el impacto que podría tener una relajación del cuidado por algunos de los sectores que actualmente se cuidan, hemos simulado un escenario en el cual, a partir del 20 de diciembre un sector de la población (que hasta ese momento se consideraba inactivo) comienza a participar de los contactos. Se han considerado 4 posibilidades: (a) el sector que entra en “actividad” es igual al que estaba activo (25 % de la población) y la actividad del conjunto activo es la misma que tenía el porcentaje originalmente activo, (b) idem el caso anterior, pero todos incrementan sus tasas de contactos en un 25 %, (c) idem (a) pero el porcentaje que entra en actividad es del 50 % y (d) la situación más pesimista, que combina los dos efectos de un 50 % que entra en actividad y un aumento de las tasas del 25 %. En la Figura 10 se muestran los resultados cuando las simulaciones son realizadas sobre el sistema de la Figura 9(b).

Con el fin de interpretar adecuadamente los resultados del modelo es útil analizar el comportamiento de los distintos grupos que componen el sistema. En la Figura 11 se muestra la evolución dinámica del número de individuos infectados en cada uno de los 20 barrios que componen el sistema del CASO 4 para la epidemia

de la Figura 9(b). Como se ve, la forma “amesetada” de la curva puede explicarse a partir de una asincronía en el desarrollo de la epidemia en los distintos barrios. En las Figuras 12(a) y (b), se muestra la evolución del número de infectados para los 15 grupos de 1000 individuos que componen 2 de los barrios de la Figura 11. Como puede verse, el desarrollo de la epidemia es muy diferente en cada barrio y aún cuando el número de infectados se está extinguiendo en promedio, existen grupos donde el contagio recién está iniciando.

En las Figuras 12(c) y (d), se muestra cómo se modificaría la evolución dinámica de los barrios de las Figuras (a) y (b) para el caso de la relajación más optimista de la Figura 10(a), donde se incorporaba a la actividad un 25 % de la población. En el marco del modelo esto ha sido simulado como la disponibilidad de nuevos individuos susceptibles que antes estaban protegidos. El efecto resulta particularmente crítico para las curvas de cuadrados fuxias de la Figura 12(a) y las de círculos celestes y negros de la Figura 12(b), donde existían núcleos activos que incrementaron enormemente la cantidad de individuos infectados y generaron nuevos focos dentro del barrio. Ese brusco comportamiento no se refleja en el comportamiento del número medio de infectados.

## 4. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

Como se destacó en el informe central presentado, el proceso de la transmisión de COVID-19 es sumamente complejo y participan múltiples factores. El objetivo de las simulaciones presentadas en este Apéndice fue el de explorar bajo qué condiciones la evolución de las incidencias que se ha observado en el GBA, en particular su ascenso y caída en un lapso aproximado de 6 meses puede explicarse a partir de la adquisición de inmunidad por parte de la población. Los resultados presentados sugieren que debe existir una fracción importante de la población que no participe del proceso de contagio y que si lo hace es bajo condiciones de mucho menos exposición que un sector minoritario que sería el que está adquiriendo inmunidad. El modelo más complejo utilizado considera distintas estructuras de contactos y tiene en cuenta distintos grados de heterogeneidad. Los resultados que arrojan las simulaciones realizadas con dicho modelo indican que cuando la fracción de la población que participa del proceso de contagio se incrementa más allá del 25 % es preciso asumir que los casos que se han detectado de COVID-19 constituyen una fracción cada vez más pequeña de los que se han producido. Aún suponiendo que se ha detectado solo 1 caso cada 10, habría por lo menos un 50 % de la población en condiciones de aislamiento efectivo. Pero si este fuera el caso, el presente estudio perdería un poco su sentido ya que hasta los aspectos cualitativos de la evolución dinámica de la epidemia que se observan de los datos estarían en duda ya que representarían un tenue reflejo de la situación real. Sin embargo esta hipótesis no



resulta plausible a la luz de los últimos estudios que se han realizado [1, 2, 3].

La caída de las incidencias también podría deberse a una multiplicidad de factores, como un aumento en la eficiencia del sistema de detección o un aumento en la autopercepción del riesgo por parte de los individuos y un consecuente aumento de las medidas de cuidado personal. No hay demasiados elementos para validar o refutar estas explicaciones, ni han sido el objeto del presente estudio.

Cabe destacar que, si la adquisición de la inmunidad estuviera jugando un rol relevante en la caída observada en las incidencias, de los resultados del presente estudio se desprende que deberían extremarse los recaudos para no relajar las medidas de cuidado y protección porque la incorporación al proceso de transmisión de vastos sectores de la población podría generar un gran número de casos aún cuando la misma se produjera en un momento de incidencias reportadas mas bajas que las actuales.

Finalmente, este estudio resalta la importancia de tener en cuenta la naturaleza heterogénea y estocástica del problema, dado que una disminución de los valores medios de las incidencias en un distrito puede enmascarar la presencia de focos localizados que es necesario controlar.

## Referencias

- [1] “Encuesta de Seroprevalencia de COVID-19. Ciudad de Buenos Aires” Informe de Resultados 1501, Noviembre 2020, Dirección general de Estadística y censos. Ministerio de Hacienda. Ciudad de Buenos Aires.  
[https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2020/11/ir\\_2020\\_1501.pdf](https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2020/11/ir_2020_1501.pdf)
- [2] <https://agendarweb.com.ar/2020/11/04/en-buenos-aires-detectan-y-miden-los-contagios-asintomaticos-por-seroprevalencia-de-anticuerpos/>
- [3] H.Solari. Apéndice 4 “Estimación de Casos detectables pero no Detectados”.
- [4] Qun Li, *et al.*. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 382, 1199-1207 (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- [5] Wei-jie Guan *et al.*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 382, 1708-1720 (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- [6] R. Wölfel *et al.*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465-469 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2196-x

- [7] Quan-Xin Long *et al.*. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* **26**, 1200–1204 (2020) <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
- [8] R.M.Anderson and R.M. May. “Infectious diseases of humans: dynamics and control” (Oxford University Press, Oxford, 1991).
- [9] D. Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *J. of Comput. Phys.* **22**, 403 (1976) pp. 403-434.
- [10] A. Maltz and G. Fabricius. SIR model with local and global infective contacts: a deterministic approach and applications. *Theoret. Popul. Biol* **112** 70 (2016) pp. 70-79.
- [11] G.Fabricius and A.Maltz. Exploring the threshold of epidemic spreading for a stochastic SIR model with local and global contacts. *Physica A* **540**, 123208 (2020).

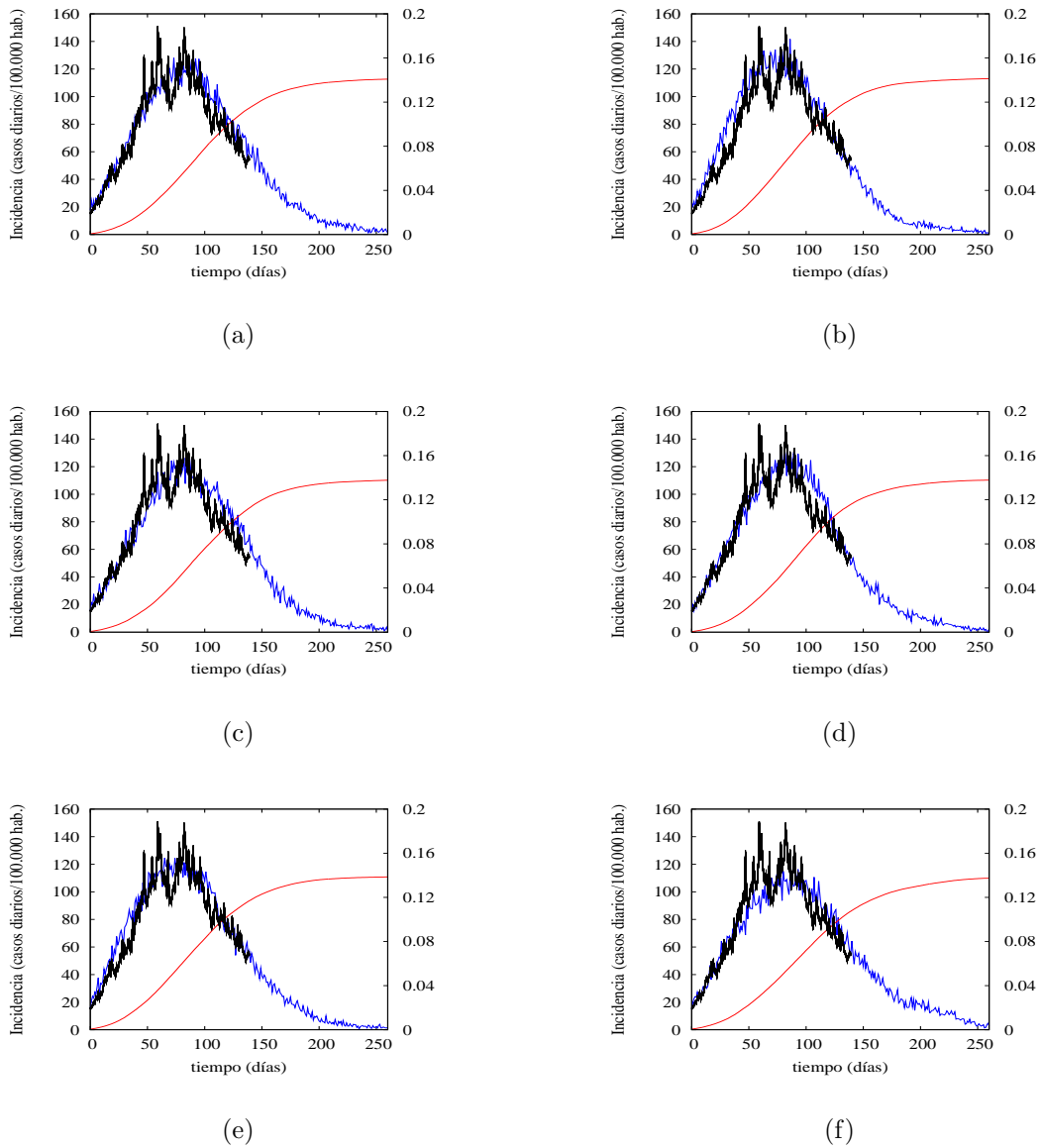


Figura 8: Evolución dinámica de las incidencias correspondientes al CASO 3 definido en el Cuadro 2 (curvas azules). A fines comparativos se grafica la incidencia de casos reportados en función de la FIS (Figura 2) multiplicada por un factor  $K = 3$ , donde se ha hecho coincidir  $t=0$  con el 3 de junio. La línea roja indica la fracción de casos acumulados (eje y derecho) correspondientes a la simulación. Cada figura corresponde a una realización estocástica diferente del sistema corrido en idénticas condiciones (con distintos conjuntos de números aleatorios).

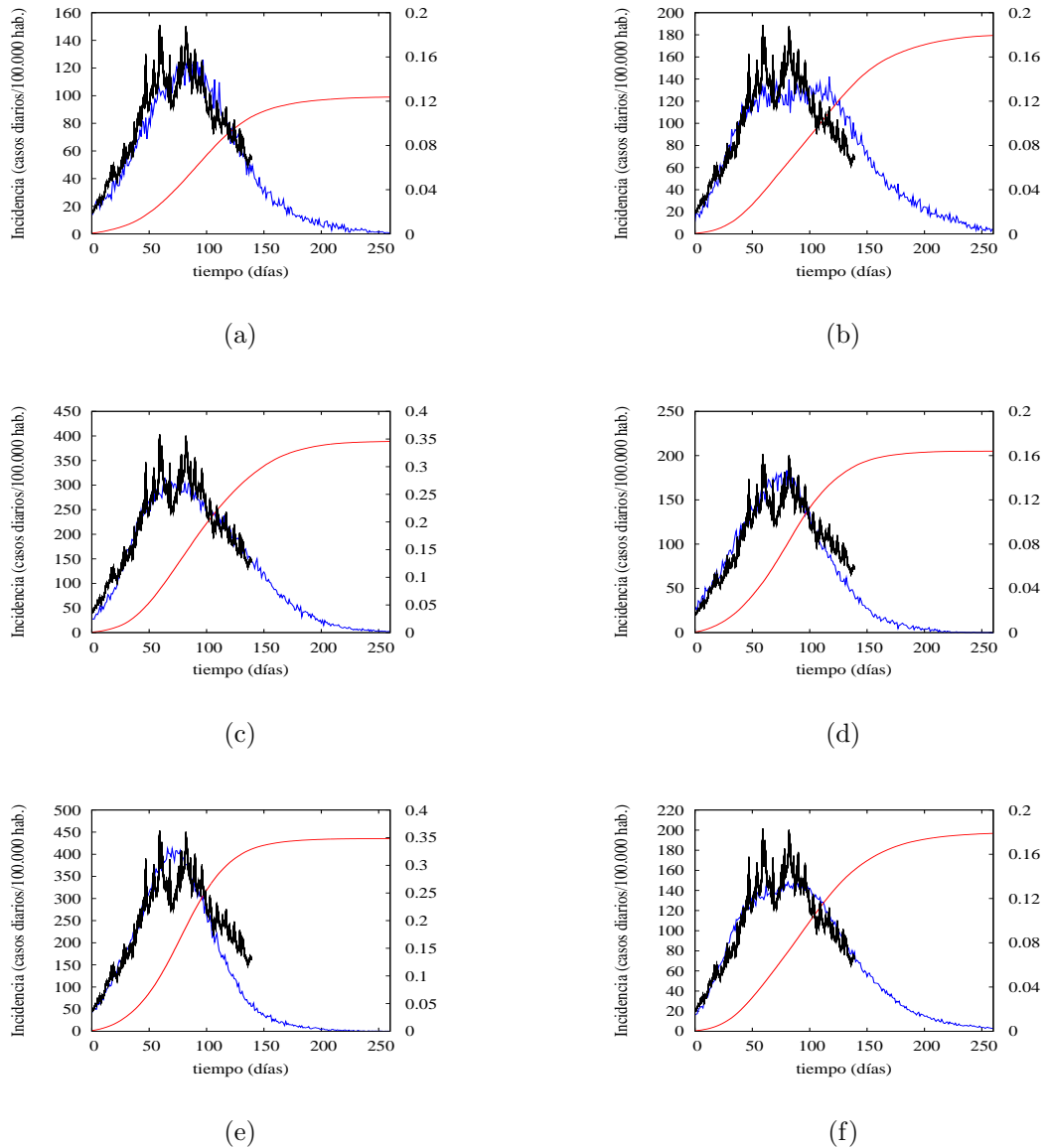


Figura 9: Idem Figura 8 para 1 simulación correspondiente al (a) CASO 2, (b) CASO 4, (c) CASO 5, (d) CASO 6, (e) CASO 7 y (f) CASO 8. En cada caso se utilizó el factor  $K$  consignado en el Cuadro 2 determinado de manera que las incidencias del modelo aproximen a la de los casos reportados del GBA.

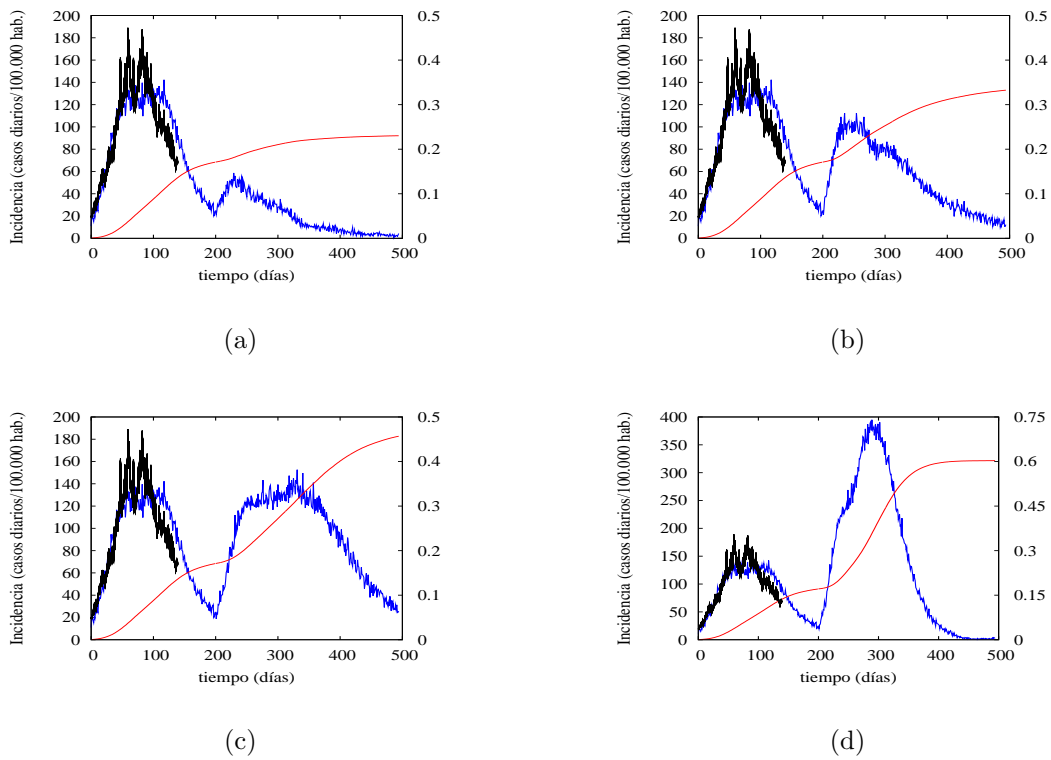


Figura 10: Simulación del efecto de una relajación de las medidas de cuidado a partir del 20 de diciembre ( $t=200$  días) para el CASO 4 que representa un distrito de 300.000 habitantes. (a) 75.000 individuos inactivos comienzan a participar de los contactos con las mismas tasas que lo hacían los 75.000 que ya estaban activos. (b) Idem (a) pero todos los individuos activos incrementan sus tasas de contacto en un 25%. (c) Idem (a) pero son 150.000 los individuos que entran en actividad. (d) Idem (c) pero todos los individuos activos incrementan sus tasas de contacto en un 25%.

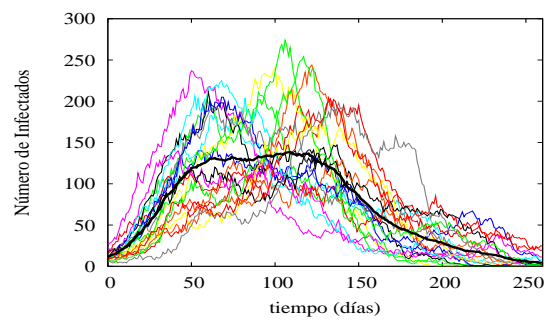


Figura 11: Evolución dinámica del número total de infectados en cada uno de los 20 subsistemas que componen el sistema del CASO 4 (curvas de colores) para la misma simulación de la Figura 9(b). La curva negra corresponde a la evolución temporal del número medio de infectados en un subsistema.

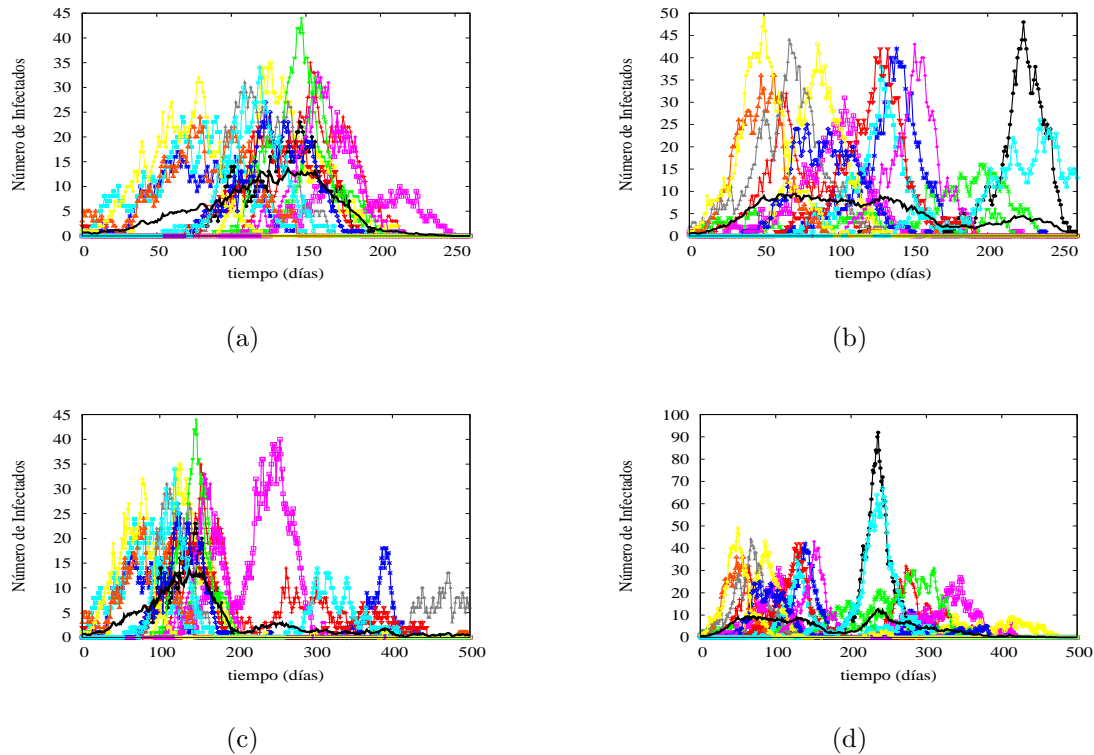


Figura 12: (a) y (b) Evolución dinámica del número de infectados en cada uno de los 15 grupos de 1000 individuos que componen dos de los subsistemas incluidos en la Figura 11 (curvas de colores) correspondientes al CASO 4. Las curvas negras corresponden a la evolución temporal del número medio de infectados en cada caso. (c) y (d) Idem (a) y (b) para los mismos subsistemas, pero la evolución dinámica se modifica en  $t=200$  días, relajando las medidas de cuidado (Figura 10(a)). Hasta  $t=200$  días las curvas de las Figuras (a) y (c), y las de las Figuras (b) y (d) son idénticas. A partir de  $t=200$ , se puede observar que el efecto de la relajación impacta particularmente en algunos grupos.