



CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Predicción temprana de la COVID-19 en Cuba con el modelo SEIR

Luis B. Ramos Sánchez¹, <https://orcid.org/0000-0002-6403-1936>

Héctor Sánchez-Vargas¹, <https://orcid.org/0000-0003-0640-6151>

Pablo Galindo Llanes¹, <https://orcid.org/0000-0003-1738-8761>

Hilda Oquendo Ferrer², <https://orcid.org/0000-0003-1705-5828>

María C. Julián-Ricardo¹, <https://orcid.org/0000-0002-1800-7345>

Julio Madera Quintana³, <https://orcid.org/0000-0001-5551-690X>

Yailé Caballero Mota³, <http://orcid.org/0000-0002-6725-5812>

Santiago Lajes Choy⁴, <http://orcid.org/0000-0001-5229-2189>

¹ Grupo de Desarrollo de BioProcesos. Departamento de Ingeniería Química. Universidad de Camagüey, Cuba

² Departamento de Ingeniería Industrial. Universidad de Camagüey, Cuba

³ Grupo de Inteligencia Artificial. Facultad de Informática y Ciencias Exactas. Universidad de Camagüey, Cuba

⁴ Rectoría Universidad de Camagüey, Cuba

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Luis B. Ramos Sánchez

Grupo de Desarrollo de BioProcesos. Departamento de Ingeniería Química. Universidad de Camagüey, Cuba.

Teléfono: (53)5362 5334. Correo electrónico: luis.ramos@reduc.edu.cu

Palabras clave

COVID-19; nuevo coronavirus; modelación de epidemias; modelo SEIR.

RESUMEN

Introducción. El uso de modelos predictivos de la evolución local de la pandemia es de gran ayuda para la toma de decisiones por parte de las autoridades y la evaluación del impacto. **Objetivo.** El objetivo de este trabajo es elaborar un modelo fenomenológico determinístico que permita hacer predicciones aproximadas a largo plazo de la evolución que tendrá la pandemia de la COVID-19 en Cuba, con vistas ofrecer información clave a los decisores para una mejor organización de las acciones de contención. **Métodos.** En el trabajo se hace uso de la modelación matemática, la simulación y la optimización computacional para implementar el uso de un modelo de compartimientos tipo SEIR, con 7 parámetros cinéticos. Estos parámetros fueron identificados con los datos observados de la pandemia y un procedimiento robusto de ajuste no lineal de modelos complejos. **Resultados.** Las predicciones de 1 año indican un escenario favorable en el país si todo se mantiene como hasta ahora. La interpretación de los parámetros cinéticos identificados revela importante información sobre las características del virus y del hospedero en las condiciones de nuestra nación.



Early prediction of COVID-19 in Cuba using the SEIR model

ABSTRACT

Keywords

COVID-19; new coronavirus; epidemics modeling; SEIR model

Introduction. The use of predictive models of the local evolution of the epidemic is of great help for the authorities to take decisions and to evaluate the impact produced by it. **Objective.** The objective of this work is to elaborate a phenomenological model that allows for making approximate long-term predictions, of the evolution COVID-19 epidemic will have in Cuba, aimed at offering key information to the decision makers for a better organization of the containment actions. **Methods.** In this work, mathematical modeling, simulation and computational optimization are employed to implement the use of a SEIR-type compartment model, with seven kinetic parameters. These parameters were identified with the observed data of the epidemic and a solid nonlinear adjustment procedure for complex models. **Results.** The predictions of one year indicate a favorable scenario in the country, if everything remains as it is until now. The interpretation of the identified kinetic parameters reveals important information on the characteristics of the virus and the host under the conditions of our nation.

INTRODUCCIÓN

Una epidemia es un complejo proceso sociobiológico en el cual el accionar humano a través de diferentes políticas tiene una influencia notable en el curso de los procesos dinámicos, propiamente intrínsecos, del brote epidémico en particular.

La modelación matemática de las epidemias no solo permite realizar pronósticos de la evolución de la enfermedad que son muy útiles en el accionar humano de respuesta, sino que además permite cambiar su rumbo. En la actualidad es un hecho consumado que los modelos matemáticos han tenido un papel significativo en la planificación a corto y largo plazo para controlar la dinámica de las enfermedades.⁽¹⁾ La interpretación de los parámetros característicos del modelo contiene mucha información epidemiológica, muy importante también, que sirve para evaluar la gravedad del brote y la eficacia de las medidas tomadas para enfrentarlo.

Existen diversos modelos tanto de la dinámica de crecimiento del contagio como de su propagación geográfica. Los modelos para epidemias son, en general, de tres tipos: empíricos, como el exponencial; fenomenológicos, basados en mecanismos para la propagación de la infección, y mixtos, donde se integra lo empírico y lo teórico.⁽¹⁾

En los modelos fenomenológicos se distinguen los llamados modelos determinísticos y los modelos estocásticos. Dentro de los fenomenológicos hay dos, llamados *modelos de compartimientos*, usados de manera frecuente y con buenos resultados: el modelo SIR y el modelo SEIR. Estos modelos toman su nombre de los elementos o compartimientos que lo definen. Así, el modelo SIR tiene tres componentes: los susceptibles (S), los infectados (I) y los recuperados (R),⁽²⁾

mientras que el modelo SEIR agrega una categoría adicional: los expuestos (E).⁽³⁾

Estos modelos han sido presentados tanto en su versión determinística como la estocástica. Ambos han sido ampliamente usados en el análisis de múltiples brotes de epidemia. El primero es más simple que el segundo, más elaborado y robusto, y ya ha sido aplicado a la reciente epidemia en Wuhan (China), con buenos resultados predictivos.⁽⁴⁾

Los procesos de propagación de enfermedades contagiosas como la COVID-19, convertida en poco tiempo en pandemia, son extremadamente graves, no solo por el reto que representa a la salud humana, sino además por el peligro que constituye para la seguridad nacional. Nuestro país, con escasos recursos y sometido a un férreo y criminal bloqueo, enfrenta un reto como pocos en la humanidad. Los gastos de recursos en medio de una paralización significativa de la economía nacional e internacional requieren de acciones bien planificadas a corto, mediano y largo alcance. En este trabajo se expone la identificación de los parámetros del modelo SEIR y su uso para la predicción de la COVID-19 en Cuba a corto, mediano y largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Características del modelo

El modelo SEIR es del tipo de compartimientos y tiene un probado poder predictivo para diversas epidemias.⁽¹⁾ Este modelo es muy usado para fines predictivos en diversas formas, tanto determinísticas como estocásticas,⁽⁵⁾ en forma homogénea o estratificada.

Este es un modelo de cuatro compartimientos, interrelacionados por reacciones de transformación que unen un

compartimiento con otro, tal como se muestra en la figura 1.⁽⁶⁾ Los compartimientos incluyen a los individuos susceptibles de ser infectados (**S**), los que han estado expuestos al contagio con un infectado (**E**), pero que no presentan manifestaciones de la enfermedad, los infectados (**I**) y los recuperados de la epidemia (**R**), ya sea porque han sido dados de alta (**C**) y quedado inmunes o porque han fallecido (**M**).

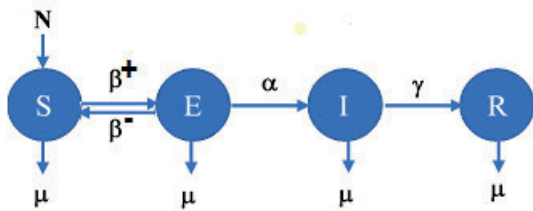


Fig. 1. Estructura del modelo SEIR.

A los efectos de este trabajo, se consideró que en un país pequeño como Cuba, y dada la agresividad del contagio de este nuevo coronavirus, toda la población nacional era susceptible al inicio de la epidemia, o sea, los 11 167 325 habitantes.⁽⁷⁾

La estructura del modelo (v. Fig. 1) contempla la posibilidad de que los susceptibles se vean incrementados por los nacimientos en el período, pero, dado el corto tiempo que se supone durará la epidemia, se han considerado despreciables estos incrementos en una primera aproximación.

En este modelo se ha considerado que una parte de los individuos expuestos fueron identificados de modo erróneo, por lo que, una vez comprobado, se reconvierten en susceptibles. Es por eso que este proceso se identifica como reversible, con un proceso directo β^+ y uno inverso β^- . Este es un fenómeno típico en una enfermedad poco conocida, para cuya detección no se dispone de pruebas infalibles y rápidas.

Los individuos considerados expuestos pueden seguir dos reacciones: 1) desarrollar la enfermedad y convertirse en infectados (fracción α) y 2) morir por causas no asociadas al virus (fracción μ). En este trabajo no será considerada esta última reacción. A las personas infectadas le serán posibles dos reacciones: sanar (fracción γ) o morir (fracción μ), fracción que sí será considerada en este trabajo por estar directamente relacionada con la epidemia. Dentro de los recuperados (**R**), aunque es posible que haya muertes por otras causas, estas no serán consideradas.

Otros presupuestos del modelo

El modelo presenta los siguientes postulados:⁽⁸⁾

1. En la epidemia, una sola infección es la responsable de ocasionar el proceso infeccioso en el hospedero.
2. Se considera que toda la población tiene la misma probabilidad de estar expuesta y ser contagiada, excepto los que estén aislados o inmunizados.

3. El desenlace de la enfermedad es la muerte o la inmunidad completa. En este caso particular, no se considera la reversibilidad de la inmunidad.
4. Se considera que la población total es constante en el periodo bajo análisis.

Este virus es nuevo; no se conoce cómo se comportarán los individuos que sanan al pasar el tiempo: si se alcanzan concentraciones de anticuerpos contra el virus que hagan imposible la reinfección o si estas se mantienen en el tiempo en las cantidades necesarias. Aunque hasta el momento hay reportes aislados de pocos individuos que se han reinfectado, no se puede asumir actualmente que esta condición es significativa. Así, la condición 3 condiciona el modelo a esta suposición.

La suma de los individuos pertenecientes a cada compartimiento da como resultado la población total (N):

$$N = S + E + I + R \quad (1)$$

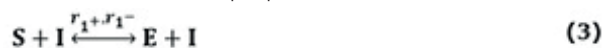
Según la última suposición, si dividimos todo por N en la ecuación (1):

$$1 = s + e + i + r \quad (2)$$

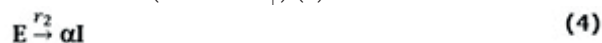
Los términos en minúscula ahora están dados en unidades de concentración (fracción): individuos de un tipo dado, por cada individuo de la población. De la ecuación (2) se deduce que solo es necesario plantear tres ecuaciones para determinar completamente al sistema.

Reacciones entre los componentes de la epidemia

Si se considera que todos los individuos son susceptibles de enfermar, entonces, al aparecer la enfermedad, de manera instantánea, todos los individuos se convierten en susceptibles. Luego, la reacción de conversión de individuos no susceptibles en los que sí lo son no será tenida en cuenta, y todo lo que ocurre es que una cierta cantidad de susceptibles son transformados en expuestos, de forma reversible. La interacción entre los infectados y los susceptibles da el resultado siguiente, en una cierta proporción:



En el compartimiento de los expuestos (**E**) ocurren dos posibles reacciones excluyentes que compiten entre sí. La primera, que consiste en que una cierta proporción (α) se transforma en infectada (reacción r_2) y, la otra, en la que la persona nunca llega a convertirse en infectada y, pasado un cierto tiempo, es dada de alta y considerada como susceptible nuevamente (reacción r_1^-) (4):



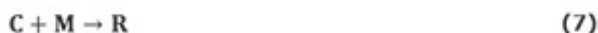
Durante la evolución de la enfermedad, los contagiados se transforman hacia dos posibles estados excluyentes que en su conjunto se consideran dentro del compartimiento de los recuperados (**R**): los muertos (**M**) y los que se curan (**C**), considerados que resultan siempre inmunes a nuevas reinfecciones:



Este tipo de transformaciones son también del tipo competitivas, en las que γ y μ representan la tasa de transformados en personas sanas y muertas por cantidad de infectados existentes.

En la ecuación (5) puede darse el caso de que el individuo pueda reinfectarse debido a ciertas circunstancias del mecanismo molecular del virus. En este caso, la ecuación (5) tendría que ser considerada reversible, como algunos autores han reportado ya sobre esta epidemia,⁽⁹⁾ pero esto es algo que está lejos de ser un hecho probado. Otra variante es que, en cierto tiempo, la persona inmunizada por la infección pierda las concentraciones debidas de los anticuerpos generados naturalmente y se convierta nuevamente en susceptible. A los efectos de este trabajo y, por el momento, estas posibilidades no serán consideradas en el modelo.

Teniendo en cuenta la definición antes dada de **R**, entonces:



Expresiones cinéticas de las velocidades individuales

Las expresiones cinéticas de velocidad, serán establecidas de acuerdo a la ley de acción de masas, como también lo hicieron Yang y Wang⁽³⁾ usando el modelo SEIR. En ese sentido, se considerará que las reacciones resultantes de las interacciones entre los componentes, excepto que se indique otra cosa, son del tipo elemental.

Velocidad de conversión de susceptibles en expuestos

Según la ley de acción de masas, la velocidad de la reacción directa r_{1^+} será proporcional a la cantidad de personas susceptibles y de personas infectadas existentes en un momento dado, o sea:

$$r_{1^+} = k_E[s][i] \quad (8)$$

donde k_E es la constante cinética de la reacción directa de conversión de personas susceptibles en personas expuestas ((individuos expuestos/individuo de la población)⁻¹ día⁻¹). Los términos entre corchetes en la ecuación (8) significan fracciones de los componentes en un instante dado (individuos expuestos x individuo de la población⁻¹).

En el caso de la reacción inversa:

$$r_{1^-} = k_0[e] \quad (9)$$

donde k_0 es la constante cinética de la reacción inversa de conversión de personas expuestas en personas susceptibles (día⁻¹).

Velocidad de conversión de expuestos en infectados

Esta velocidad de generación de nuevos infectados será proporcional a la concentración de personas expuestas en un momento dado:

$$r_2 = k_I[e] \quad (10)$$

donde k_I es la constante cinética de velocidad de propagación de la infección a partir de los expuestos (día⁻¹). El término e es la concentración de expuestos en un tiempo dado (individuos expuestos x población total⁻¹).

Velocidad de conversión de los infectados en curados y muertos

$$r_3 = k_C[i] \quad (11)$$

$$r_4 = k_M[i] \quad (12)$$

donde k_C y k_M son los parámetros cinéticos que caracterizan la propagación de personas curadas (dadas de alta) y fallecidas (día⁻¹).

Expresiones cinéticas netas

Reducción de los individuos susceptibles

La velocidad con la que se reduce la población de individuos *susceptibles* será idéntica a r_1 , pero con signo contrario:

$$(-r_S) = r_{1^+} - r_{1^-} \quad (13)$$

donde $(-r_S)$ es la velocidad de reducción de la población de susceptibles (individuos transformados día⁻¹ individuos de la población⁻¹).

Producción neta de individuos expuestos

La velocidad de transformación de los expuestos en infectados considerará la velocidad de producción de expuestos (r_{1^+}), la reacción inversa (r_{1^-}) y la velocidad de la reacción que convierte a esta categoría en individuos infectados (r_2), o sea:

$$r_E = \beta r_{1^+} - r_2 - r_{1^-} \quad (14)$$

En la ecuación (14), el término β explica que esta transformación no es elemental, considera variaciones dinámicas en la velocidad de infección debidas a diversos factores naturales o a medidas de distanciamiento social, profilácticas o terapéuticas que sean aplicadas por parte de las autoridades de la región afectada por la epidemia. En general, es un término de efectividad del contagio en la reacción (4).

Diversas son las estructuras matemáticas que se emplean para el término β , que resulta ser un tanto semiteórico, tal como se puede observar en diferentes trabajos consultados.^(4, 9-11) Muy interesante es el trabajo de Hao,⁽⁹⁾ quien introduce conceptos de la Termodinámica estadística para formular el término β en la forma de la ecuación de Arrhenius, estableciendo la posibilidad del contagio efectivo mediante la existencia de una cierta energía de activación (barrera energética) y de una temperatura, redefinida en función de este tipo de fenómeno no térmico. Un modelo con oscilaciones en la población de expuestos, basado en la función trigonométrica coseno, ha sido también usado con estos fines para β .⁽¹¹⁾

Todas esas expresiones referidas anteriormente involucran al tiempo o a las poblaciones de expuestos, infectados o fallecidos. En este trabajo, se decidió usar una expresión no reportada en la literatura consultada, la que tiene la forma potencial:

$$\beta = \beta_0 \left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta_1} \quad (15)$$

La fracción $[i/e]$ representa la probabilidad de que los expuestos se conviertan, ciertamente en infectados. En cierto modo representa una medida de la efectividad de la transmisión de la enfermedad debido al contacto. Esto quiere decir que, aunque la transformación de un individuo susceptible en expuesto ocurre únicamente debido a la probabilidad del encuentro, su transformación posterior en infectado dependerá de diversos factores relacionados con la carga viral del portador, la manera en la que se efectuó el contacto: si fue más o menos cercano. También depende de la susceptibilidad del individuo sano: edad, presencia de enfermedades crónicas, genética y sexo.

Producción neta de individuos infectados y recuperados

La velocidad de incremento de la población de enfermos, según la ecuación (3), está en relación directa con el aumento de la población de expuestos, pero además de signo contrario al aumento de pacientes recuperados, o sea:

$$\beta = \beta_0 \left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta_1} \quad (15)$$

Siendo así, la velocidad de producción de individuos sanos o fallecidos será:

$$r_I = r_1 - r_3 - r_4 \quad (16)$$

Los pacientes recuperados, según las ecuaciones (5) y (6), serán:

$$r_C = r_3 \quad (17)$$

Balace de los componentes de la epidemia

El modelo que se propone no tiene como objetivo describir la distribución de enfermos en las diferentes regiones

geográficas del país. En estas condiciones, no es necesario tener en cuenta la distribución geográfica de enfermos.

La deducción del modelo del sistema se realizó partiendo de la ley de conservación de la masa, que en este caso podría interpretarse que lo que se conserva es la cantidad total de individuos, los que se transforman de una a otra condición (compartimiento). La condición o compartimiento en que esté el individuo depende únicamente de las transformaciones que sufra en el proceso epidémico, incluyendo la entrada y salida de individuos del sistema por sus fronteras.

Modelo resumido de la epidemia

Las características del modelo elaborado se presentan en la tabla 1.

En la tabla 1 se han señalado en rojo las constantes características del modelo, que fueron identificadas usando un algoritmo apropiado y los datos de la epidemia en el país.

Datos de la dinámica de la epidemia en Cuba

Los datos de la dinámica de la epidemia fueron adquiridos en la página web del Ministerio de Salud Pública de Cuba (<https://salud.msp.gob.cu/>). Se usaron los datos desde el 13 marzo hasta el 30 de abril de 2020.

Identificación de los parámetros cinéticos

La identificación de los parámetros del modelo se hizo minimizando el error de ajuste, entre las predicciones del modelo y los datos reales.⁽¹²⁾ Se utilizó como función objetivo, minimizar el coeficiente de variación porcentual promedio de los residuos, ecuación (20).

$$\text{Error} = \frac{\sum_{i=1}^m \sqrt{\sum_{j=1}^n (y_{Ci} - y_{Ei})^2}}{m \bar{y}_{Ei}} \times 100 \quad (20)$$

donde m es el número de variables respuestas, n es el número de datos observados, y_{Ci} los valores calculados por regresión y y_{Ei} los valores observados o *experimentales*.

El problema de identificación se convirtió en un caso particular de optimización multiobjetivo. Se tienen datos reales de cuatro variables dependientes: la cantidad de expuestos (ingresados), los infectados, los que han sanado y los fallecidos. En este problema se desea que el error de ajuste sea el mínimo en cada variable, sin que exista jerarquía, o sea, sería el caso en el que los pesos de cada variable son iguales.

Se utilizó la plataforma de cómputo MATLAB, en la que se eligió a MULTI-START como estrategia de identificación del extremo global. El algoritmo de búsqueda para minimizar el error fue *fmincon*. En cada proceso de ajuste, se realizaron 3000 corridas desde puntos de partida diferentes, escogidos al azar, del espacio vectorial de los parámetros bajo identificación.

Tabla 1. Resumen de las ecuaciones del modelo SEIR elaborado

Descripción	Modelo
BALANCES DE LOS COMPONENTES	
Balance de individuos susceptibles	$\frac{ds}{dt} = (-r_s)$
Balance de individuos expuestos	$\frac{de}{dt} = r_E$
Balance de individuos infectados	$\frac{di}{dt} = r_I$
Balance de individuos curados	$\frac{dc}{dt} = r_C$
Balance de individuos fallecidos	$\frac{dM}{dt} = r_M$
Balance de individuos recuperados	$\frac{dr}{dt} = r_C + r_M$
VELOCIDADES INDIVIDUALES	
Velocidad conversión de los susceptibles	$r_{1+} = k_E[s][i]$
Velocidad de reconversión a susceptibles	$r_{1-} = k_0[e]$
Velocidad de infección	$r_2 = k_i[e]$
Velocidad de sanos a partir de infectados	$r_3 = k_C[i]$
Velocidad de fallecidos a partir de infectados	$r_4 = k_M[i]$
VELOCIDADES NETAS DE LOS COMPONENTES	
Velocidad de reducción de susceptibles	$(-r_s) = r_1$
Velocidad de producción de expuestos	$r_E = r_1\beta - r_2$
Término de inhibición de la infección	$\beta = \beta_0 \left(\frac{i}{e}\right)^{\beta_1}$
Velocidad de producción de infectados	$r_I = r_1 - r_4 - r_5$
Velocidad de producción de sanos	$r_C = r_4$
Velocidad de producción de fallecidos	$r_M = r_5$
Velocidad de producción de recuperados	$r_R = r_4 + r_5$

Bondad del ajuste del modelo

La medición de la calidad del ajuste se realizó con la integración de dos indicadores: uno cuantitativo y el otro cualitativo. En la parte cuantitativa, se usó el coeficiente de variación promedio de los residuos, de cada variable dependiente ajustada, que es un componente de la ecuación (20). La parte cualitativa se obtuvo con el coeficiente de determinación del ajuste (R^2), al cual se le determinó la probabilidad o nivel significación.

Parámetros característicos de la epidemia

Período infeccioso

El período infeccioso medio de la enfermedad se deduce del inverso de la suma de los parámetros asociados a la recuperación⁽¹³⁾: k_C y k_M . Según Kwok, Tang,⁽¹⁴⁾ el período infeccioso de la enfermedad es aquel en el que la persona, estando o no sintomática (figura 2), es capaz de transmitir la enfermedad a contactos susceptibles de ser contagiados. Este parámetro se calculó a partir de los datos reales de altas y fallecidos, luego del ajuste del modelo.

Este parámetro se calculó, para el modelo usado en este trabajo, siguiendo la definición de Chowell,⁽¹³⁾ la cual usa la

velocidad específica de recuperación expresada en este modelo por la suma de la velocidad de cura y de muerte de los individuos:

$$P_1 = \frac{1}{k_C + k_M} \quad (21)$$

Índice de reproducción básico (R_0)

Este parámetro expresa el potencial de infección de cada enfermo. Si este parámetro es mayor o igual a uno, como sucede en agentes patógenos muy contagiosos, el crecimiento

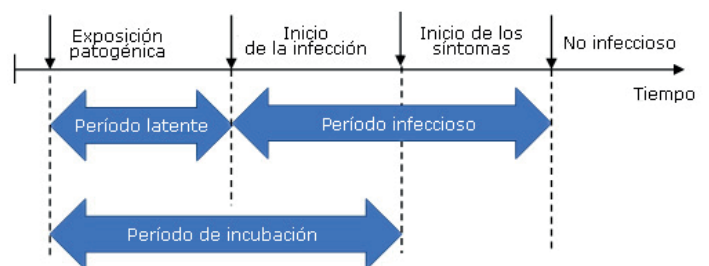


Fig. 2. Períodos de evolución de la enfermedad en el transcurso de la infección.⁽¹³⁾

to de la población enferma es exponencial y puede dar al traste con la capacidad logística instalada para atender este problema, que acelera sobre todo las muertes por atención insuficiente. Se estima como la velocidad de producción de expuestos entre los que se infectan.⁽¹³⁾ En el modelo usado, la expresión para este parámetro sería:

$$R_0 = \frac{r_e}{r_i} \quad (22)$$

Esta definición no solo sirve para el valor inicial sino que permite su cálculo a lo largo del tiempo,⁽¹³⁾ en el que valor de la población susceptible se reduce. En este trabajo se reporta el parámetro para el período en el que se inicia la modelación, el cual no coincide con los primeros días reportados de los infectados. Para la primera etapa, el valor estimado se corresponde con el día 24 de marzo de 2020. En la segunda coincide con el día 5 de abril, de igual año.

Estudio prospectivo por simulación computacional

Una vez ajustado el modelo, se procedió a realizar extrapolaciones por simulación computacional, que pueden servir para la toma de decisiones, pues revelan el potencial negativo de la epidemia si se mantienen las condiciones actuales. Se usó como horizonte de simulación, un tiempo de hasta 365 días, desde el primer caso reportado en el país.

Dentro de los objetivos de la simulación se buscaron indicadores del nivel de demanda de logística en la atención médica, por un lado, y por otro, se calcularon indicadores relacionados con la severidad de la epidemia. Dentro de los indicadores de demanda de logística médica se usó la cantidad de personas ingresadas, ya sea por ser sospechosos (expuestos) o por estar confirmados como infectados. La severidad de la enfermedad se estimó en función de la cantidad de personas fallecidas. Fueron sombreadas las áreas que marcan las diferencias entre los estimados en diferentes condiciones de la dinámica de la epidemia. Estas áreas son indicadores del efecto de las medidas de contención adoptadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ajuste del modelo

Comportamiento de la población expuesta

En la dinámica de las personas sospechosas, ingresadas, se identificó la existencia de dos fases en su comportamiento, tal como se observa en la representación semilogarítmica de la figura 3. Este cambio cualitativo es el resultado de una modificación sustancial en el comportamiento del sistema. La fecha del cambio de etapas se produce a fines de marzo, justo cuando el país tomó las medidas de distanciamiento

social más importantes. A estas medidas se agregaron las de higienización, la adecuada protección económica para los trabajadores, como estímulo, junto con regulaciones con vistas al control de la disciplina. Se interpreta que estas medidas provocaron en el país un cambio en el patrón de transmisión de la enfermedad, lo que trajo como resultado una significativa reducción de la velocidad de infección.

En estas condiciones, se decidió modelar estas dos etapas de manera independiente. Esto tiene la importancia de visualizar cómo se comportaría el sistema en ausencia de esas medidas y, una vez adoptadas las medidas, con su efecto de contención.

Algunos autores⁽⁵⁾ han explicado que en los inicios de una epidemia no se cumple la suposición asumida en modelos determinísticos, como el de este trabajo, en el sentido de que la probabilidad de que cada individuo susceptible sea expuesto es la misma para todos. De esta manera, se decidió usar para la primera etapa, los datos de los días 13 al 24 de iniciada la epidemia en el país, mientras que para la segunda se usaron los días del 25 al 51, los que se corresponden con el tiempo en el que se elaboró este trabajo.

Las condiciones iniciales de cada variable, en cada etapa, se establecieron con los datos reportados en la fecha de inicio, excepto los susceptibles, los que fueron calculados con la ecuación (1).

Calidad del ajuste del modelo

La identificación de parámetros cinéticos es un problema de optimización en el que se encuentran muchos retos para la convergencia hacia la mejor solución, todos asociados a la hipersensibilidad de la función objetivo y su falta de convexidad.⁽¹⁵⁾ El uso de algoritmos de búsqueda local, ejecutados desde múltiples estados iniciales, ha resultado uno de los métodos más eficaces.⁽¹⁵⁾ Partiendo de cada uno de esos procesos, el error de ajuste se fue reduciendo (figura 4) hasta alcanzar los diferentes extremos locales, de donde se seleccionó el de menor error.

Los parámetros estimados para cada etapa, hasta el día en que se ajustó el modelo, aparecen en la tabla 2. La calidad del ajuste es buena, con un error global del coeficiente de variación de los residuos del 3,78 % para la etapa I y de solo el 1,59 % para la segunda etapa.

El coeficiente de variación promedio de los residuos para cada variable ajustada (tabla 3) estuvo en un rango entre el 0,88 % y el 5,12 % para la primera etapa, y entre el 1,11 % y el 2,65 % para la última etapa, los que se consideran apropiados por el grado de correspondencia cualitativa expresada en los coeficientes de determinación, que en cada caso estuvo por encima del 0,90 con una levada significación estadística.

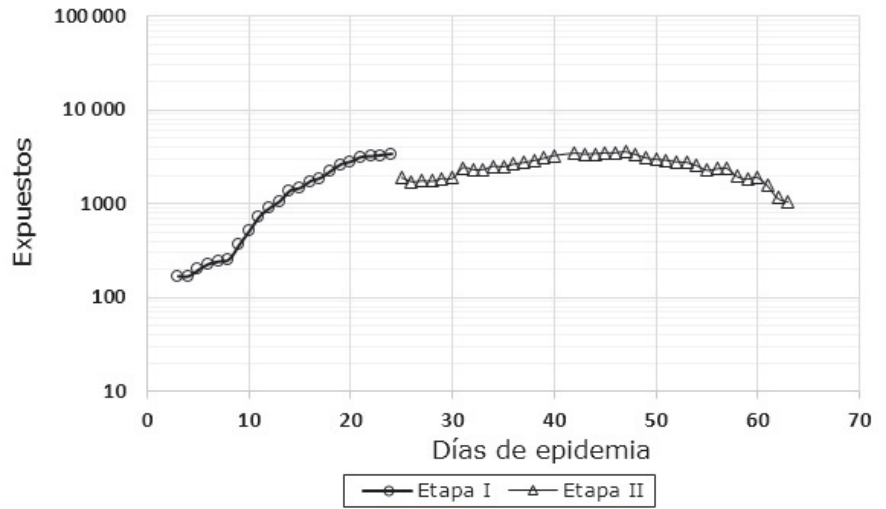


Fig. 3. Dinámica de la población de individuos expuestos (ingresados) en Cuna, en la que se observan dos fases.

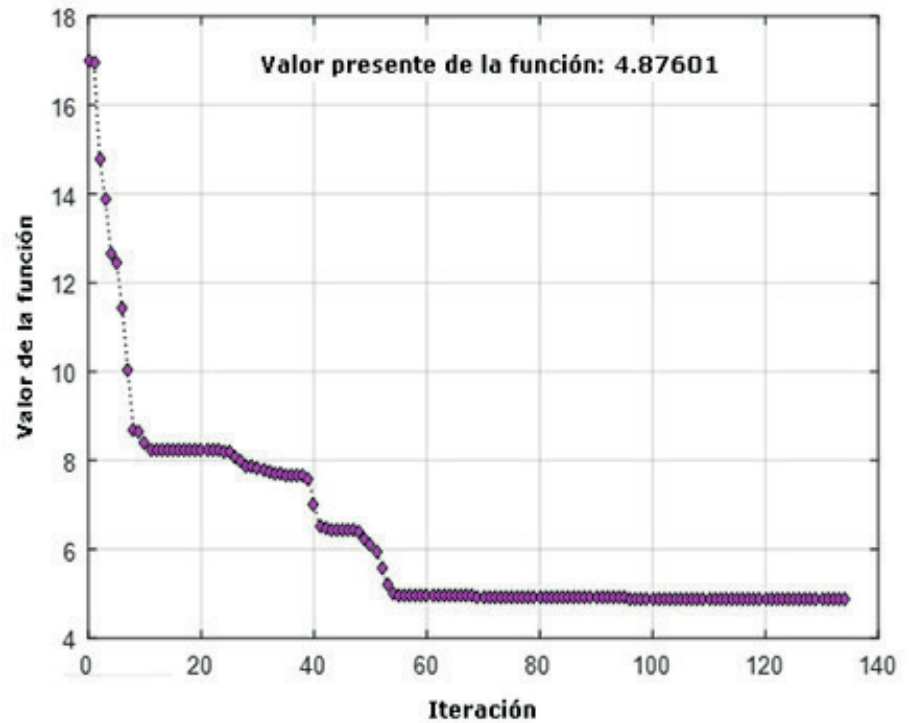


Fig. 4. Ejemplo de convergencia del algoritmo de identificación de los parámetros cinéticos.

Se considera que el mayor error en el ajuste en la primera etapa se deba a la dispersión en los datos, debida al inicio del proceso epidémico. Como se explicó antes, al inicio de una epidemia no se cumplen algunos de los presupuestos de los modelos determinísticos,⁽⁵⁾ como es el que considera la existencia de homogeneidad de los individuos enfermos y susceptibles en todo el sistema.

La simulación que se muestra en la figura 5, realizada en el lapso donde se ajustó el modelo, muestra la aceptable correspondencia entre los datos reales (con marcadores) y los estimados por el modelo (con la línea continua). Nótese que los datos reales de la primera etapa tienen mayor dispersión con respecto a la tendencia suave de la serie.

Análisis comparado de los parámetros cinéticos entre las etapas analizadas

Los parámetros cinéticos son una expresión de los cambios que tuvieron lugar cuando el país asumió las medidas de contención contra la COVID-19. La velocidad específica de transformación de los susceptibles en expuestos (k_1) fue 30 veces mayor en la primera etapa que en la segunda, mientras que la velocidad específica de transmisión de la infección (k_2) se incrementó al doble. Estos efectos combinados trajeron como resultado que la cantidad absoluta de enfermos fuera mucho menor que la que potencialmente podría haber sido de mantenerse el ritmo de contactos entre personas sanas e infectadas, de la etapa I (figura 6).

Tabla 2. Parámetros cinéticos del modelo estimados

Parámetros	Etapa I	Etapa II	Unidades
k_E	17084,0306	557,1170	(individuos expuestos/individuo de la población) ⁻¹ día ⁻¹
k_I	9,7577E-03	2,0007E-02	día ⁻¹
k_C	9,9810E-03	3,9104E-02	día ⁻¹
k_M	4,2878E-03	3,7052E-03	día ⁻¹
β_0	2,7098E-04	2,6490E-03	día ⁻¹
β_1	5,4951E-05	2,5035E-02	---
k_0	7,9105E-03	1,8517E-01	
Error	3,78	1,59	%

Tabla 3. Parámetros que caracterizan la calidad del ajuste del modelo en cada etapa

Variable	Etapa I			Etapa II		
	CVR (%)	R ²	Significación	CVR (%)	R ²	Significación
Expuestos	0,8844	0,9960	P << 0,01	1,1252	0,9784	P << 0,01
Infectados	1,6844	0,9933	P << 0,01	2,6510	0,9359	P << 0,01
Curados	5,4169	0,9702	P << 0,01	1,5038	0,9985	P << 0,01
Muertos	7,1215	0,9048	P << 0,01	1,1143	0,9956	P << 0,01

La velocidad específica de personas curadas (k_C) mejoró y llegó a ser 4 veces mayor en la segunda con respecto a la primera. La velocidad específica de muertes se redujo en la segunda etapa; fue 1,15 veces mayor en la primera etapa. Estos dos parámetros deben continuar mejorando mucho más en el mes de mayo, una vez consolidados los protocolos terapéuticos y el uso de medicamentos desarrollados en Cuba para prevenir y revertir los principales procesos que conducen a las complicaciones y la muerte en esta enfermedad.

Los parámetros asociados al frenado de la epidemia, β_0 y β_1 , se incrementaron en la segunda etapa en uno y dos órdenes, tal como habría de esperarse con el incremento del éxito de las medidas tomadas por las autoridades en el ámbito del distanciamiento físico, la higiene y los protocolos terapéuticos innovadores.

Finalmente, la constante cinética inversa de la reacción de exposición al contagio creció más de 10 veces en la segunda etapa, hecho que debe estar asociado al incremento del número de pruebas para detectar la COVID-19, las cuales han demostrado tener un bajo índice de positividad, con lo cual muchas personas son dadas de alta clínica. Según la información publicada en el sitio del Ministerio de Salud Pública

de Cuba, hasta el 29 de abril, el promedio de positivos en las muestras era solo del 3,28 %.

Análisis de la epidemia en su fase actual de activación

Estimación del índice de reproducción básico

El valor de R_0 estimado para la primera etapa a partir de los parámetros cinéticos del modelo es muy elevado, tal como se observa en la figura 7. Según se refiere,⁽³⁾ estimaciones de este parámetro para la COVID-19 están entre 2,68 y 6,47 que indican una sobre-estimación de este parámetro en la primera etapa.

Debido a la novedad de la enfermedad y a la prioridad dada por nuestras autoridades a la contención de la epidemia, gran cantidad de personas fueron ingresadas como sospechosas en esta primera etapa y posteriormente resultaron estar sanas. Esto explica que la velocidad de personas expuestas haya sido mucho mayor que la real. Aunque el modelo previó este proceso de exposición como reversible, es posible que factores probabilísticos, como ya se explicó antes, hayan imposibilitado un mejor estimado en esta etapa.

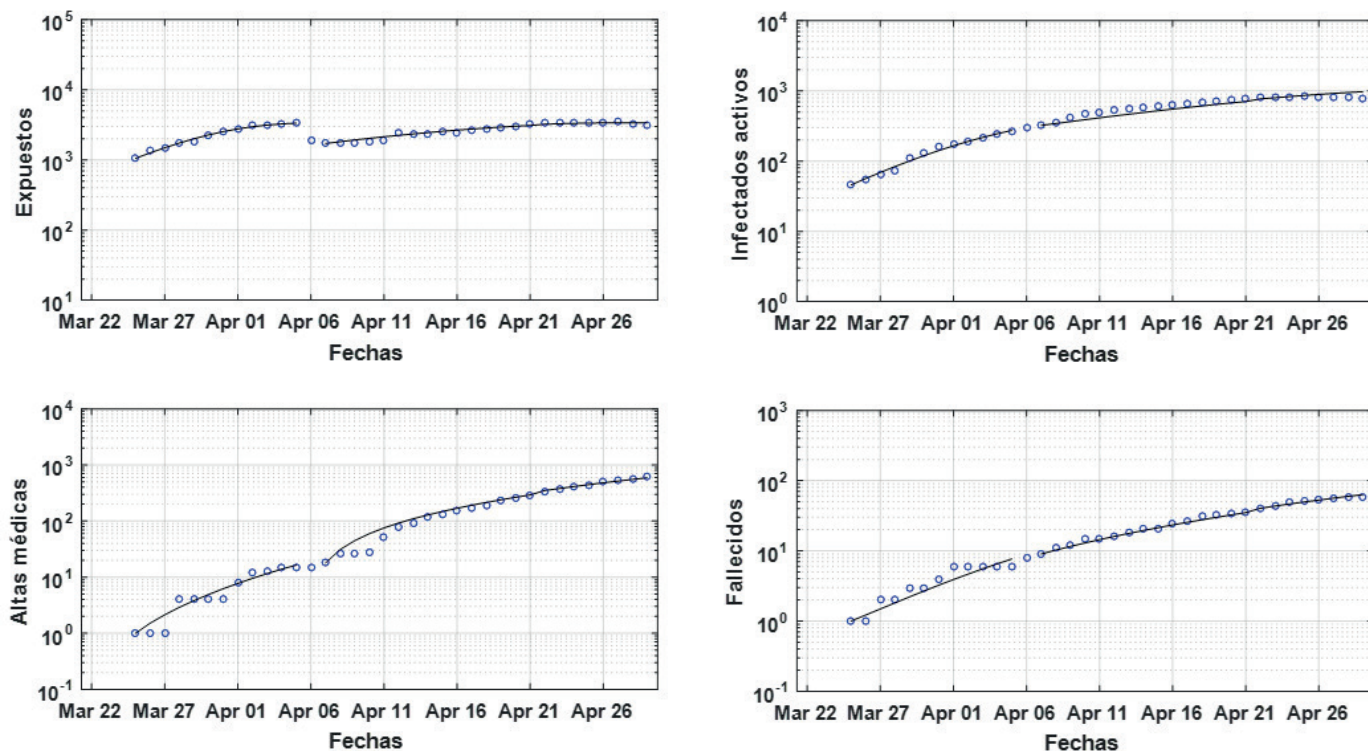


Fig. 5. Ajuste del modelo SEIR a los datos de la epidemia en Cuba. Primera etapa, hasta el 4 de abril y, la segunda etapa, hasta el 1 de mayo de 2020.

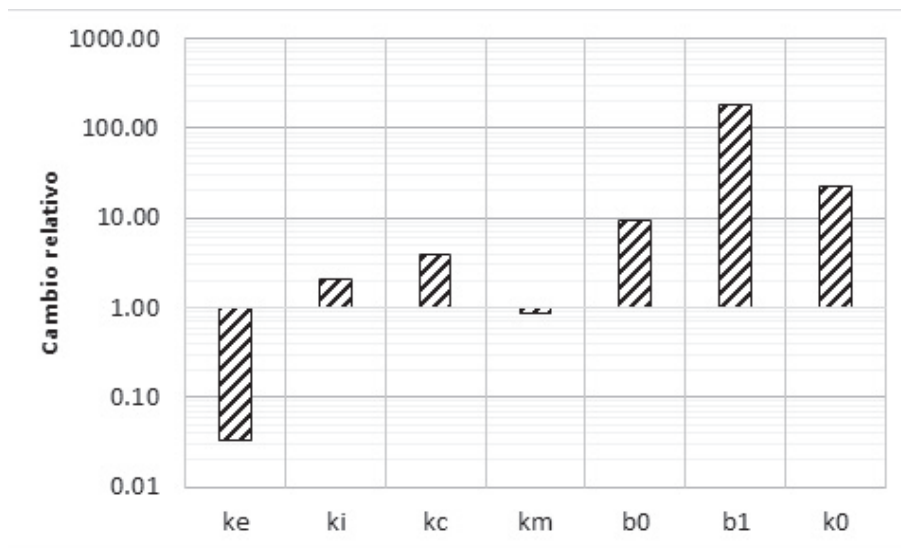


Fig. 6. Representación semilogarítmica del cambio relativo de los parámetros cinéticos, calculados como el cociente entre el parámetro en la etapa II dividido por el de la etapa I.

En la segunda etapa, con un error de ajuste inferior al 1,6 %, el valor estimado para el 25 de marzo, es más coherente con lo publicado para la COVID-19,⁽³⁾ demostrando la alta virulencia de esta enfermedad.

Período infeccioso de la enfermedad

Los valores estimados de este parámetro para ambas etapas fueron elevados también (figura 7), sobre todo para la primera etapa, si se comparan con los oficialmente acep-

tados de 14 días.⁽¹⁶⁾ Dado el rigor con que se ha manejado la hospitalización en nuestro país, el período que se publica sobre los datos de alta, frecuentemente supera el realmente infeccioso de los pacientes, algo que es comprensible, atendiendo al desconocimiento que se tiene de esta reciente enfermedad y a la priorización de la seguridad, para evitar que se propague y traiga males mayores.

Los datos disponibles son, en realidad, del período en que se confirma la infección, hasta que la persona muere o, sale

de alta del hospital. Por ejemplo, según la información suministrada a los autores, por la dirección provincial de salud de Camagüey, se estimó que, la media de días de hospitalización en los primeros 33 pacientes, desde que se confirmó la presencia en ellos del virus, fue de 19,88 días, con un rango que va desde los 12 días hasta los 31 días de hospitalización, con un coeficiente de variación de solo el 10,89 %.

Análisis prospectivo de la epidemia en su fase de desactivación

La simulación de la epidemia se realizó para todo un año figura 8. Esta simulación debe tomarse con cautela, teniendo en cuenta que se ha extrapolado el modelo, con pocos datos de la etapa de desactivación de la epidemia, durante la identificación de sus parámetros cinéticos. Además, a diferencia

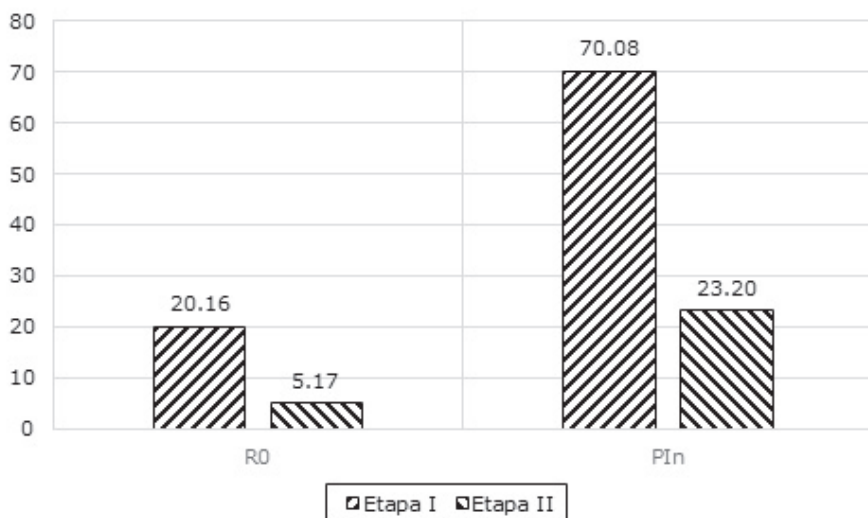


Fig. 7. Parámetros epidemiológicos estimados por el modelo: R_0 - tasa de infección secundaria y P_{In} - período infeccioso.

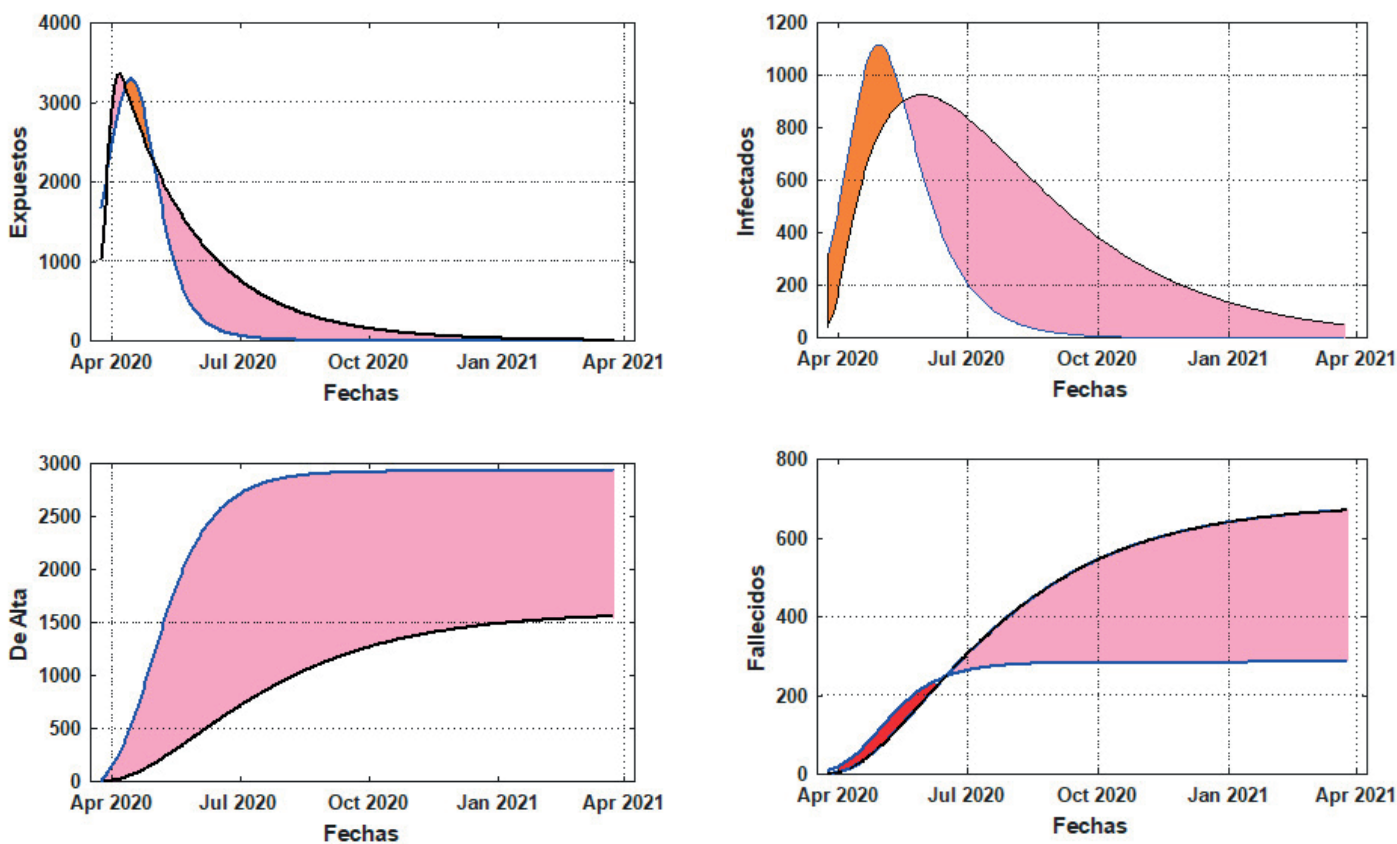


Fig. 8. Evolución de la epidemia durante un año. Los datos de alta y fallecidos son acumulados. Leyenda: línea negra, predicción con los parámetros de la primera etapa; línea azul, predicción con los parámetros de la segunda etapa.

de los eventos meteorológicos, el curso de la epidemia, sí es modificado por el accionar de las autoridades competentes que imponen políticas para mitigar los efectos que se podrían producir. Debe tomarse entonces esta información como el curso probable ante la ausencia de nuevos eventos que afecten el curso natural que sigue hasta hoy la epidemia.

Obsérvese en el primer cuadrante de la figura 8 que la población expuesta, predicha con los parámetros estimados con la segunda etapa, resulta mucho menor que con las condiciones de la primera etapa. En rosado se ha sombreado la ganancia producida por el comportamiento con las condiciones de la segunda etapa y en rojo, se sombrea cuando resulta más mala la segunda etapa. En las cuatro variables se observa que el comportamiento es mejor luego del 25 de marzo, en cuanto a lo siguiente: menos ingresos por sospechas, menos infectados, más dados de alta y, sobre todo, mucho menos muertos, menos de la mitad.

Estas simulaciones, a más largo plazo, realizadas antes y después de las medidas tomadas por las autoridades del país para contener la epidemia muestran lo efectivo de las medidas tomadas y de la importancia de su aplicación para la garantía de la salud ciudadana y estabilidad del país.

Trabajo futuro y perspectivas

La epidemia de COVID-19 ha demostrado que el mundo no estaba preparado para un evento pandémico de esta naturaleza. Lo más peligroso es que muchos países seguirán estando insuficientemente preparados, dado el carácter comercial de la salud en esos países. En un mundo tan conectado, esto no puede ignorarse, más en un país como el nuestro, de pocos recursos, agredido brutalmente y de una economía muy abierta al intercambio con el exterior.

Se necesita desarrollar herramientas profundas para prevenir y combatir eficazmente este tipo de amenazas. Nuestro país tiene todas las condiciones para desarrollar conocimientos y hacer aportes en esta área del análisis computacional de epidemias. Se requiere la formación de personal especializado e instalar infraestructura computacional pertinente para el trabajo con modelos mucho más potentes y más útiles. En ese sentido, se sugieren las acciones siguientes:

- Sistematizar el conocimiento computacional sobre las epidemias estacionales y no estacionales que sufre el país con vistas a descubrir regularidades que sirvan para mejorar los resultados.
- Analizar los brotes epidémicos internacionales y su expansión geográfica por el mundo, buscando modos de frenar la entrada al país y el modo de actuación, una vez afectados.

- Hallar regularidades en la aparición de brotes virales que permitan prever su severidad y modos de combatirlas, no solo al nivel social sino, además, al nivel molecular.
- Integrar el combate de las epidemias con el desarrollo de fármacos pertinentes.
- Diseñar, como se hace ya internacionalmente,⁽¹⁰⁾ campañas de vacunación y protocolos de tratamientos óptimos, integrando los modelos de acción de los fármacos, con las características intrínsecas del agente patógeno, el hospedero y los posibles vectores.

CONCLUSIONES

- La identificación de los parámetros del modelo SEIR se consiguió con buena aproximación, por lo que se dispone de una herramienta computacional muy usada en el seguimiento de las epidemias y, muy útil para mitigar los efectos que estas pudieran producir.
- Las medidas de contención tomadas a fines de marzo consiguieron, de manera notable, contener el flagelo de la epidemia, con una drástica reducción de ingresos, enfermos y muertes.
- Se ha observado que, en el inicio de la epidemia, los datos presentan un comportamiento difícil de seguir apropiadamente con el modelo determinístico utilizado.
- El índice de reproducción básica y el período de infección en la primera etapa analizada no se corresponden con los reportados para la epidemia, pero los calculados a partir del 25 de marzo se corresponden razonablemente.
- El uso de este modelo y otros más complejos constituye una herramienta para combatir con más eficacia este tipo epidemias.

RECOMENDACIONES

- Aplicar más ampliamente la modelación matemática a las dinámicas de los brotes epidémicos en el mundo, para con esto desarrollar conocimientos en el país que le permita dar una respuesta más temprana y eficaz ante eventos futuros.
- Extender la aplicación de este tipo de análisis *in silico* al diseño de campañas de vacunación, la aplicación de fármacos para atender brotes epidémicos, así como establecer las necesidades de efectividad de los fármacos en desarrollo, para determinada epidemia.
- Aplicar estas técnicas para procesar los datos de epidemias endémicas existentes en el país, asociadas al

mosquito *Aedes aegypti*, como una vía para reducir los gastos económicos que producen y las afectaciones a la salud humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brauer F, Castillo-Chavez C, Feng Z. *Mathematical Models in Epidemiology*. USA: Springer Nature; 2019.
2. Argote KRV, Pérez MEM, Cáceres JLH. Modelo "SIR" para epidemias: Persistencia en el tiempo y nuevos retos en la era de la Informática y las pandemias. *Revista Cubana de Informática Médica*. 2007;7(2).
3. Yang C, Wang J. A mathematical model for the novel coronavirus epidemic in Wuhan, China. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2020;17(3):2708-24.
4. Lin Q, Zhao S, Gao D, Lou Y, Yang S, Musa SS, et al. A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:211-6.
5. Ball F, Britton T, Larédo C, Pardoux E, Sirl D, Tran VC. *Stochastic Epidemic Models with Inference*. Switzerland: Springer Nature; 2019.
6. Farman M, Saleem MU, Ahmad A, Ahmad MO. Analysis and numerical solution of SEIR epidemic model of measles with non-integer time fractional derivatives by using Laplace Adomian Decomposition Method. *Ain Shams Engineering Journal*. 2018;9:3391-7.
7. ONEI. Características de la población económicamente activa según el Censo de Población y Viviendas de 2012. In: CEPD, editor. *La Habana: Oficina Nacional de Estadística e Información*; 2015. p. 1-53.
8. Uribarri SG, Meza MAR, Cota JLC. Las matemáticas de las epidemias: caso México 2009 y otros. *CIENCIA ergo -sum*. 2014;20(3):238-46.
9. Hao T. Infection Dynamics of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Modeled with the Integration of the Eyring's Rate Process Theory and Free Volume Concept. PrePrint [Internet]. 2020:[20 p.]. Available from: Researchgate.
10. Wang X, Peng H, Shi B, Jiang D, Zhang S, Chen B. Optimal Vaccination Strategy of A Constrained Time-varying SEIR Epidemic Model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* [Internet]. 2018:[1-30 pp.].
11. Lavine JS, Poss M, Grenfell BT. Directly transmitted viral diseases: modeling the dynamics of transmission. *Trends in Microbiology*. 2008;16(4):165-72.
12. Bartholomew-Biggs M. *Nonlinear Optimization with Engineering Applications*. Pardalos PM, Du D-Z, editors: 19; 2008.
13. Chowell G. Fitting dynamic models to epidemic outbreaks with quantified uncertainty: A primer for parameter uncertainty, identifiability, and forecasts. *Infectious Disease Modelling*. 2017; 2:379-98.
14. Kwok KO, Tang A, Wei VWI, Park WH, Yeoh EK, Riley S. Epidemic Models of Contact Tracing: Systematic Review of Transmission Studies of Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019;17:186-94.
15. Villaverde AF, Fröhlich F, Weindl D, Hasenauer J, Banga JR. Benchmarking optimization methods for parameter estimation in large kinetic models. *Bioinformatics*. 2019;35(5):830-8.
16. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-M, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(538).

Contribución de autoría. Luis Beltrán Ramos Sánchez: conceptualización, redacción, revisión y edición, análisis formal, investigación, metodología, algoritmos, software, redacción del borrador original. Héctor Eduardo Sánchez Vargas: conceptualización, análisis formal, recursos, redacción, revisión y edición, discusión de resultados. Pablo Ángel Galindo Llanes: curación de datos, administración del proyecto, recursos, redacción, revisión y edición, discusión de resultados. Hilda Oquendo Ferrer: conceptualización, redacción, revisión y edición, análisis estadístico, discusión de resultados. Yailé Caballero Mota: conceptualización, redacción del borrador original. Santiago Lajes Choy: conceptualización, discusión de resultados. María C. Julián-Ricardo: conceptualización, redacción del borrador original. Julio Madera Quintana: conceptualización, discusión de resultados.

Declaración de conflicto de interés y conflictos éticos. Los autores de esta investigación declaramos que el presente manuscrito es original y no ha sido enviado a otra revista. Los autores somos responsables del contenido recogido en el artículo, y en él no existen plagios, conflictos de interés ni conflictos éticos.

Recursos financieros. Este trabajo se realizó con recursos facilitados por la Universidad de Camagüey.

