

# Dinámicas de COVID-19 a bajos números: estados alternativos y sus implicancias de manejo

Paola Bermolen<sup>3</sup>, Daniel Herrera<sup>2</sup>, Álvaro Cabana<sup>4</sup>, María Inés Fariello<sup>3</sup>, Matías Arim<sup>1</sup>, and Héctor Romero<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ecología y Gestión Ambiental, Centro Universitario Regional Este (CURE), Universidad de la República

<sup>2</sup>Laboratorio de Neurociencias, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

<sup>3</sup>Instituto de Matemática y Estadística Rafael Laguardia, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República

<sup>4</sup>Centro de Investigación Básica en Psicología (CIBPsi) e Instituto de Fundamentos y Métodos, Facultad de Psicología, Universidad de la República

<sup>5</sup>Laboratorio de Genómica Evolutiva, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

## Resumen Ejecutivo

Las intervenciones no farmacológicas (InF), como el aislamiento de casos, rastreo y cuarentena de contactos de riesgo, y uso de máscaras faciales, están en el centro de las medidas de manejo de la pandemia de COVID-19 y otras enfermedades emergentes. No obstante, el efecto de las InF en la dinámica de las enfermedades no es bien comprendido, en particular a bajos números. En este trabajo mostramos cómo la saturación de las InF al aumentar el número de infectados en una población induce una retroalimentación positiva entre la tasa de crecimiento de la enfermedad y la fracción de infectados en la población. En otras palabras, a medida que el número de casos crece, cada uno de estos nuevos casos contagia a más susceptibles. Este fenómeno de retroalimentación positiva es conocido en ecología como *efecto Allee*, y está ampliamente reportado en dinámica de poblaciones. El efecto Allee implica la existencia de un umbral de epidemia que separa dos estados alternativos: uno de control de la enfermedad y otro de epidemia, donde la transición entre estos estados está determinada por la cantidad de personas enfermas. Como consecuencia, las mismas medidas que contienen la enfermedad cuando los infectados están por debajo del umbral no consiguen frenar la epidemia una vez sobrepasado este umbral, provocando un crecimiento del número de infectados a ritmos altos e incluso exponenciales.

El efecto Allee inducido por InF predice una transición en la dinámica de avance de la enfermedad. Esto puede observarse claramente en la dinámica de COVID-19 en varias regiones del mundo, las cuales presentan un quiebre en la velocidad de propagación de COVID-19 de baja a alta velocidad, estableciendo luego un crecimiento rápido y sostenido de la epidemia.

Varios países en el mundo han tenido un número bajo de casos que no se ha disparado hasta el momento, y Uruguay está entre ellos. Países como Costa Rica y Paraguay se encontraban en este grupo, pero luego el número de casos se disparó. En este marco, los infectados activos en Uruguay no habrían superado el umbral de epidemia, lo cual explicaría la dinámica observada. Los modelos de compartimentos (ej. SIR, SEIR) y los modelos fenomenológicos (exponenciales, sub exponenciales y logísticos), ampliamente utilizados en el modelado de COVID-19 y que no consideran el efecto Allee, serían inapropiados para explicar la dinámica de la epidemia a números bajos de infectados –al inicio de brotes o en posibles segundas ondas. Considerando que ésta es la situación de Uruguay, en donde todavía estaríamos por debajo del umbral de epidemia, el rédito por desplegar medidas con la intensidad necesaria para alejarnos de este

umbral es muy alto, ya que permitiría mantener el brote contenido. En definitiva, se trata de mantener un número bajo y lo más controlado posible de infectados, si bien esta idea es relativamente trivial y de sentido común, en este contexto se conceptualiza dentro un marco teórico concreto y se desprenden varias recomendaciones relevantes para el manejo de la pandemia de COVID-19.

## Recomendaciones

- Modificar la conceptualización de la situación de COVID-19 en Uruguay como un escenario en donde las medidas de control se pueden intensificar o atenuar produciendo una respuesta proporcional en el avance de la enfermedad. Esto no sería correcto en la situación actual. Superado el umbral epidémico las mismas medidas que controlaron la enfermedad pueden volverse insuficientes luego de disparada la epidemia. Asimismo, es posible evitar el crecimiento de la enfermedad con las medidas adecuadas.
- Mantener medidas conductuales de seguridad: estas medidas incrementan el número de infectados requeridos para cruzar el umbral y producir una epidemia. Se incluye el uso de máscara facial, distanciamiento físico, mantener bajo el número de contactos concentrados en grupos estables y evitando contactos con otros grupos.
- Promover el auto-informe de síntomas y aviso a contactos: la decisión personal de realizar cuarentena e informar a sus contactos (potencialmente riesgosos) es la única medida que escala de igual manera que la cantidad de infectados. Consecuentemente, estrategias de información, difusión y concientización pública en este sentido tendrían un impacto muy importante en la contención de la enfermedad. Esto debe acompañarse con testeos en estos casos y sus potenciales contactos.
- Cuarentena de individuos provenientes de regiones de riesgo (otros países o incluso regiones de riesgo dentro de Uruguay). Resulta esencial tener una política y mecanismos claros al respecto para minimizar el riesgo de brotes que superen el umbral epidémico.
- Aumentar y garantizar las capacidades diarias de procesamiento de casos y el tiempo en que se responde a los brotes. Esto determina que el umbral de epidemia sea mayor y el riesgo de superarlo en el desarrollo del brote sea menor. Si se quiere mantener al país fuera de la dinámica de epidemia debe existir la capacidad de procesar, al menos, cientos de casos en un día y en diferentes regiones del país.
- Tener altas capacidades para el rastreo de contactos y herramientas para puesta en cuarentena de contactos riesgosos. En este sentido, se destaca el aporte de la app CORONAVIRUS-UY cuidando de considerarla como complementaria y no como alternativa a las otras medidas.
- Establecer mecanismos de redundancia en las estrategias para poner en cuarentena contactos riesgosos: conducta personal, medidas locales, institucionales y centrales robustece la posibilidad de mantener al país en el escenario no-epidémico. Muchas de estas medidas dependen de campañas públicas de información y concientización efectivas.

## Conclusión

Debemos por último resaltar la muy favorable relación costo-beneficio de las recomendaciones planteadas. Éstas involucran bajas demandas y no implican modificaciones mayores en los procesos de reactivación productiva, social y educativa en curso, los cuales podrían verse comprometidos de superar el umbral de epidemia. El no reconocimiento de una potencial transición a un estado de epidemia difícil de revertir es un riesgo que no puede minimizarse y de particular atención desde ámbitos académicos y de tomadores de decisiones <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Este trabajo fue presentado al Grupo Asesor Científico Honorario (GACH) que realizó un informe con recomendaciones basadas en el análisis aquí descripto. Dicho informe puede encontrarse en la página de la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología de Presidencia de la República. <https://www.gub.uy/secretaria-nacional-ciencia-tecnologia/tematica/asesoramiento-cientifico>

# 1. Intervenciones no farmacológicas y dinámica de COVID-19

Las intervenciones no farmacológicas (InF) han sido el pilar fundamental de las medidas de contención de COVID-19 y están siendo aplicadas con una fuerza y amplitud geográfica sin precedentes (Aleman et al. 2020; Flaxman et al. 2020; Gatto et al. 2020; Maier and Brockman 2020). Estas medidas no son novedosas. Son típicas del control de epidemias e incluyen el aislamiento de casos, el rastreo de contactos y la cuarentena preventiva (Hellewell et al. 2020), la reducción en el número de contactos a través de las llamadas medidas de ‘distanciamiento social’ –e.g. cierre de centros educativos o ‘lockdown’– (Gilbert et al. 2020), y cambios en el comportamiento individual que reducen el riesgo de transmisión –e.g. uso de máscaras, distanciamiento físico, lavado de manos, etc.– (Bavel et al. 2020). Es entonces de crucial importancia entender el rol e impacto de estas medidas en la dinámica del COVID-19.

Una cantidad importante de trabajos en todo el mundo han analizado el efecto de estas intervenciones en la epidemia. Como regla general, luego del despliegue de las intervenciones, el número de infecciones observadas fue significativamente menor que el esperado para epidemias no contenidas, y muchos países lograron reducir la transmisión por debajo de los niveles epidémicos (ver por ejemplo, Flaxman et al. 2020; Gatto et al. 2020; Maier and Brockman 2020; Li et al. 2020). También se puede consultar la nota 4 del GUIAD, Aleman et al. 2020). Sin embargo, el efecto logrado en las diferentes regiones fue desigual. Hubo territorios que con medidas de contención similares, presentaron una evolución de la epidemia muy distinta, desde crecimientos exponenciales hasta la contención de focos (Roser et al. 2020). Estas discrepancias pueden estar relacionadas con la calidad de los sistemas de salud, las características socio-demográficas de la población, el momento de las intervenciones, la efectividad del rastreo de contactos y cuarentena, los comportamientos individuales de higiene y distanciamiento, etc. (Hellewell et al. 2020). A pesar de su muy buen desempeño, el uso de intervenciones no farmacológicas en epidemias previas se basaba frecuentemente en recomendaciones de expertos y conocimiento general, más que en evidencia específica (Block et al. 2020). Esto ha vuelto imperiosa la necesidad de conocer mejor cómo se vinculan estas medidas con la dinámica de las enfermedades infecciosas (Peak et al. 2017; Block et al. 2020; Maier and Brockman 2020).

Los modelos generales de epidemias (ej. SIR, SEIR, etc.) pueden ser inapropiados para entender las dinámicas cuando el número de infectados es bajo debido al rol que juegan la estocasticidad, los super-dispersores, la heterogeneidad de la red de contactos de los individuos, las particularidades geográficas, etc. Esto es de particular importancia para el caso de nuevos focos de enfermedades emergentes, como es el caso de COVID-19 (Peak et al. 2017; Maier and Brockmann 2020). En los últimos tiempos, la comunidad científica ha mostrado una atención creciente a la discrepancia entre los resultados de los modelos y los datos observados al inicio y al final de las epidemias. Cuando los números son pequeños, el azar juega un rol mayor en la diseminación de la enfermedad (Riley et al. 2003; Lloyd-Smith et al. 2005), por lo que la tendencia promedio puede ser un pésimo predictor de la dinámica observada. El rol del azar se ve amplificado cuando algunos pocos individuos son responsables de la mayoría de las transmisiones, los llamados super-dispersores (super-spreaders, en inglés) (Lloyd-Smith et al. 2005; Stein 2011). El COVID-19 es un buen ejemplo, tanto en el mundo como en Uruguay, con pulsos de avance asociados a eventos sociales o religiosos, a grupos de trabajadores confinados en espacios cerrados fríos y/o con necesidad de hablar fuerte para comunicarse (Kupferschmidt 2020). Además de esto, algunos mecanismos que operan a bajos niveles de infección han sido identificados y formalizados en modelos matemáticos, por ejemplo la heterogeneidad en la estructura de los contactos en la población, o los cambios de conducta que se tienen ante ciertas situaciones (May y Anderson 1988; Viboud et al. 2016). Estos mecanismos pueden estar asociados a la atenuación inicial en la velocidad con que se disemina una epidemia, que ha sido analizada utilizando modelos fenomenológicos (Chowell et al. 2016; Viboud et al. 2016; Chowell et al. 2019) y mecanicistas (Grenfell Keeling 2007; Keeling Rohani 2011; Maier and Brockmann 2020).

En este punto, nos gustaría introducir un concepto central en biología de poblaciones que suele explicar las dinámicas a bajos tamaños poblacionales: el *efecto Allee* (Royama et al. 1992; Dennis 2002; Liebhold Bascompte 2003; Berec et al. 2007; Tobin et al. 2007). Este efecto involucra una retroalimentación positiva entre la tasa de crecimiento y el tamaño poblacional (Royama 1992; Berryman 1999). En otras palabras, cuando los números son bajos, a medida que aumenta el número de individuos en una población, mayor es su tasa de crecimiento. Esto, en términos de epidemias, implica que a medida que crece el número de

infectados estos son capaces de infectar cada vez a más individuos sanos. A manera de ejemplo ilustrativo, si cuando hay 50 infectados esperamos que cada uno de ellos infecte a 2 individuos, cuando hay 200 cada uno de ellos podría infectar a 3, y no a 2. Este fenómeno, a nivel de epidemias puede ser muy grave, porque genera la existencia de un valor umbral, por debajo del cual los nuevos brotes y la potencial epidemia son contenidos, pero por encima del cual, la epidemia crece rápidamente. Afortunadamente estos fenómenos ya han sido estudiados en la propagación de enfermedades infecciosas (e.g. Wang et al. 2006; Lewnard et al. 2014; Chowell and Nishiura 2014), particularmente en el contexto de recursos limitados para tratamientos y la saturación del sistema de salud. Si la cantidad de individuos infectados aumenta y el sistema de salud no es capaz de atenderlos, estos pasarán más tiempo circulando y siendo capaces de diseminar la enfermedad. Así, parece muy importante identificar mecanismos que puedan saturar los diferentes aspectos del sistema salud que buscan contener la enfermedad y que terminen en retroalimentaciones positivas entre la prevalencia de la enfermedad y su tasa de crecimiento. Dado todo lo anterior, resulta clave avanzar en estudios que vinculen el efecto Allee, su relación con las intervenciones no-farmacológicas y la dinámica de la enfermedad, ya que es posible que una retroalimentación positiva domine la forma de propagación de la misma a números bajos cuando se implementan fuertes medidas no farmacológicas. Este aspecto particular no es tenido en cuenta en la enorme mayoría de los modelos que han sido utilizados para el estudio de la COVID-19 en Uruguay y en el mundo, y puede tener implicancias de alto impacto en las estrategias de contención. Aquí modelamos el impacto de las InF en el número medio de segundas infecciones,  $R_e$ , y su dependencia con el número total de individuos infectados. Asimismo estudiamos los efectos dinámicos de la incorporación de la saturación de las InF en un modelo de compartimentos de tipo SIR haciendo foco en los números bajos. Finalmente estudiamos patrones compatibles con el efecto Allee en las series temporales de casos acumulados en diversos condados de Estados Unidos y países del mundo. Los resultados indican fuertemente la presencia del efecto Allee en varios casos y la correspondiente existencia de un umbral epidémico.

## 2. Incorporación del efecto Allee en el modelado epidemiológico de COVID-19

La hipótesis central del modelo está en que la mayoría de las intervenciones no farmacológicas que se han implementado en la contención de la COVID-19 tienen una capacidad limitada y pueden por tanto saturarse. En efecto, para un conjunto dado de InF, su efectividad disminuye a medida que el número de casos aumenta. Por ejemplo, a mayor cantidad de individuos infectados, menor probabilidad de realizar un rastreo completo y eficiente de los contactos que tuvo un infectado (Hellewell et al. 2020). Por otro lado, la reducción en la tasa de infección causada por la limitación en los contactos debido a las medidas de distanciamiento social, se puede ver afectada si hay más individuos infectados. Algo parecido sucede con las medidas de uso de máscaras, lavado de manos y distanciamiento físico. Su eficiencia puede caer bruscamente si la carga viral en el ambiente aumenta, o el número de interacciones con individuos infectados aumenta (Prather et al. 2020). Finalmente, la saturación progresiva del sistema de salud por una fracción creciente de infectados en la población puede terminar en una duración mayor del período infeccioso, una mayor cantidad de interacciones con personas mientras se espera la atención, demoras en la entrada en cuarentena o aislamiento de casos y una baja disponibilidad de material de protección (Chowell and Nishiura 2014). En definitiva, la mayoría de las intervenciones que estamos realizando son sumamente dependientes del número de infectados, volviéndose menos efectivas a medida que este número crece. Esto, que parece intuitivo y casi trivial, tiene un efecto devastador. Esto es debido a que luego de cruzar un cierto número de infectados existe un cambio entre un  $R_e < 1$  (la epidemia se extingue), a un  $R_e > 1$  (la epidemia explota). Resulta entonces crucial, y de importancia clave en el manejo, mantener el número de infectados (casos activos) por debajo de este umbral.

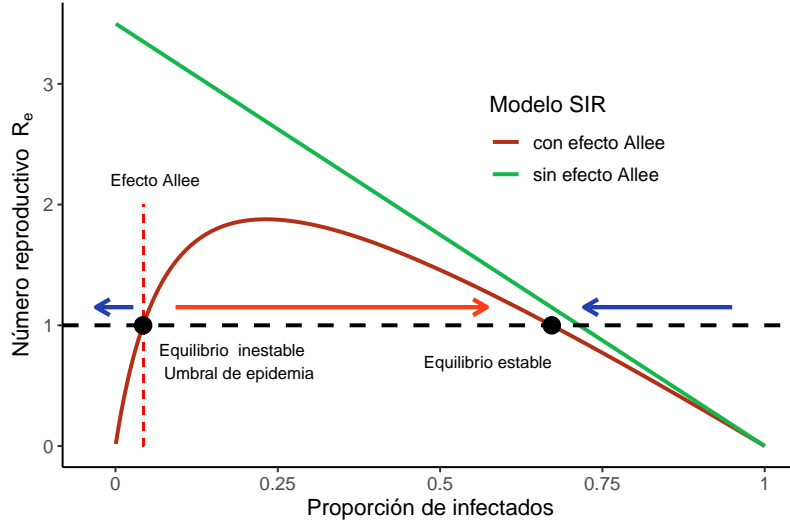


Figura 1: Efecto Allee en dinámica de enfermedades inducido por la saturación de intervenciones no farmacológicas. Se grafica  $R_e$ , número medio de segundas infecciones, en función de la cantidad de infectados. La figura considera una población hipotética de  $N = 2000$  individuos, con un máximo de  $L_{max} = 12$  interacciones por individuo infectado, una capacidad de realizar  $n_{call} = 100$  llamadas de rastreo de contactos por día, una probabilidad de  $p_{find} = 0,8$  de encontrar al individuo expuesto en cada llamada y una probabilidad de  $b_{link} = 0,3$  de transmitir la enfermedad en cada interacción.

## 2.1. Las intervenciones no farmacológicas inducen efecto Allee en la dinámica de COVID-19

En esta sección analizamos el efecto de las consecuencias de la saturación en las InF en el número de reproducción efectiva  $R_e$  considerando los siguientes procesos:

1. detección y cuarentena de los individuos infectados, representada por su fracción  $f_q$ ;
2. generación de vínculos sociales debido al retraso entre el inicio del período de contagio y la cuarentena. Este retraso determina la acumulación de vínculos sociales  $L$  que son potenciales nuevas infecciones. El número máximo de vínculos  $L_{max}$  es alcanzado por los individuos no cuarentenados;
3. transmisión de la enfermedad: la transmisión en cada vínculo está determinada por la probabilidad de tener un vínculo susceptible de infección y la probabilidad de transmisión  $b_{link}$ .

La proporción  $f_q$  está determinada por la eficiencia del sistema de rastreo de contactos. Dicha eficiencia determina también el retraso en la cuarentena. Los parámetros  $n_{call}$  y  $p_{find}$  que corresponden al número máximo de llamadas diarias y a la probabilidad de localización del individuo, determinan el número  $L$  de vínculos sociales. Las restricciones a la movilidad y los contactos sociales determinan a su vez el número máximo de vínculos  $L_{max}$ , alcanzado por la fracción de individuos no cuarentenados. Finalmente, el parámetro  $b_{link}$  considera la biología de la enfermedad y la fuerza de las barreras de transmisión, por ejemplo, las medidas higiénicas, la máscara facial y la distancia física.

El efecto combinado de estos procesos sobre  $R_e$  se resumen en la siguiente ecuación:

$$R_e = P_{susceptible} \times b_{link} \times L \times f_c + P_{susceptible} \times b_{link} \times L_{max} \times f_{nc}$$

cuya deducción se encuentra en la Sec. 6) (ver ecuación (5)) y que puede observarse en la Figura 1 como función del número de infectados.

Cuando no existen estrategias de contención las epidemias con  $R_0$  (número reproductivo cuando toda la población es susceptible) mayores que 1 crecen desde una cantidad inicial hasta que la fracción de

individuos susceptibles reduce la transmisión por debajo del número de reemplazo de infectados. Esta es la clásica dinámica logística de los modelos de compartimentos y fenomenológicos (línea recta en Figura 1). Sin embargo, las estrategias de contención con capacidades limitadas inducen una retroalimentación positiva entre el número de individuos infectados y la tasa de crecimiento (Figura 1 y anexo). Esta retroalimentación positiva induce un efecto Allee en la dinámica de la enfermedad, y lo más importante, un umbral de epidemia, o sea un punto de quiebre epidémico (punto de equilibrio 1 en la Figura 1). Si el número de infectados está por debajo de este valor, la enfermedad tiene un crecimiento negativo (decrece,  $R_e < 1$ ) y puede ser contenida. Por otro lado, por encima de este umbral se dispara una epidemia ( $R_e > 1$ ) que continúa hasta que el equilibrio final (inmunidad de rebaño) es alcanzado (punto de equilibrio 2 en la Figura 1).

Los tres componentes del modelo, que representan diferentes acciones de contención, muestran relaciones no lineales con el umbral de epidemia (Figura 2). Mientras que el número de contactos que pueden ser rastreados diariamente ( $K$  número máximo de detecciones) se correlaciona positivamente con el umbral (Figura 2A), el número máximo de contactos ( $L_{max}$ ) que un individuo puede generar (Figura 2B) y la probabilidad de transmisión de la enfermedad en cada contacto ( $b_{link}$ ) muestra una relación negativa con el umbral (Figura 2C). Esto significa que si crece el número de detecciones diarias, el umbral también aumenta mientras que si crecen el número de contactos o la probabilidad de transmisión el umbral de epidemia decrece.

Hasta ahora mostramos que las intervenciones no farmacológicas inducen una retroalimentación positiva entre la cantidad de individuos infectados y la tasa de crecimiento de la enfermedad. Esto es particularmente relevante porque conecta estas estrategias con el conocimiento generado en torno al efecto Allee (Royama 1992; Berryman 1999; Berec et al. 2007; Tobin et al. 2007; Hilcker 2009) y también con trabajos previos en dinámica epidemiológica y el fenómeno de bifurcación reversa (e.g. Wang et al. 2006; Lewnard et al. 2014; Hellewell et al. 2020). Un aspecto bien estudiado es el rol de estos procesos y su importancia en la dinámica a bajos números, por lo tanto, no tenerlo en cuenta puede atentar contra la capacidad explicativa de la plétora de análisis epidémicos basados en modelos compartimentales determinísticos (e.g. SIR y SEIR) y fenomenológicos que han sido utilizados para estudiar al COVID-19 (e.g. Gatto et al. 2020; Li et al. 2020; Wu et al. 2020).

En la ausencia de efecto Allee, la transición entre un foco contenido y epidemia depende en el cambio de parámetros relacionados con la infección del patógeno (i.e. infecciosidad, medidas de contención, distribución de contactos susceptibles, etc., que llevan a un  $Re < 1$  a  $Re > 1$ ). Por otro lado, si el efecto Allee existe, la transición entre contención y epidemia puede ser simplemente una consecuencia del aumento de infectados, sin que cambien otras condiciones de la epidemia (Scheffer 2009; Berec et al. 2007; Royama 1992). Así, tener exactamente el mismo conjunto de medidas no farmacológicas no garantiza tener la misma dinámica epidemiológica (Royama 1992; Berryman 1999; Scheffer 2009; Solé 2011). En otras palabras, se puede estar en un escenario de contención o de epidemia, con una pequeña diferencia en el número de infectados.

En este sentido, una consecuencia del efecto Allee, es que la relajación de medidas no farmacológicas puede generar un cambio en la dinámica, pasando al estado de epidemia, lo que puede ser muy difícil de revertir (Fig. 2 D). Por tanto, la idea de relajar intervenciones y luego volver a los niveles de contención previos, o incluso responder en forma gradual y proporcional al aumento del número de infectados puede ser inútil si la transición del estado de contención al estado de epidemia ya ocurrió (trayectoria  $i \rightarrow ii \rightarrow iii \rightarrow iv$  en Fig. 2 D).

## 2.2. Detección de estados alternativos en la dinámica de COVID-19 incorporando el efecto Allee.

La identificación del efecto Allee resalta el rol que los procesos estocásticos pueden tener en la dinámica de las enfermedades (Dennis 2002), lo cual requiere entender como interactúan los mecanismos estocásticos y determinísticos (Royama 1992; Grenfell et al. 2002; Lima 2009). La estocasticidad en la diseminación de las enfermedades es impulsada por los eventos super-dispersores (Stein 2011) y estos eventos parecen ser muy importantes en la epidemia de COVID-19 (Kupferschmidt 2020, Moncecechi 2020). De hecho, si el efecto Allee está presente, y la enfermedad se encuentra a baja prevalencia, un evento super-dispersor

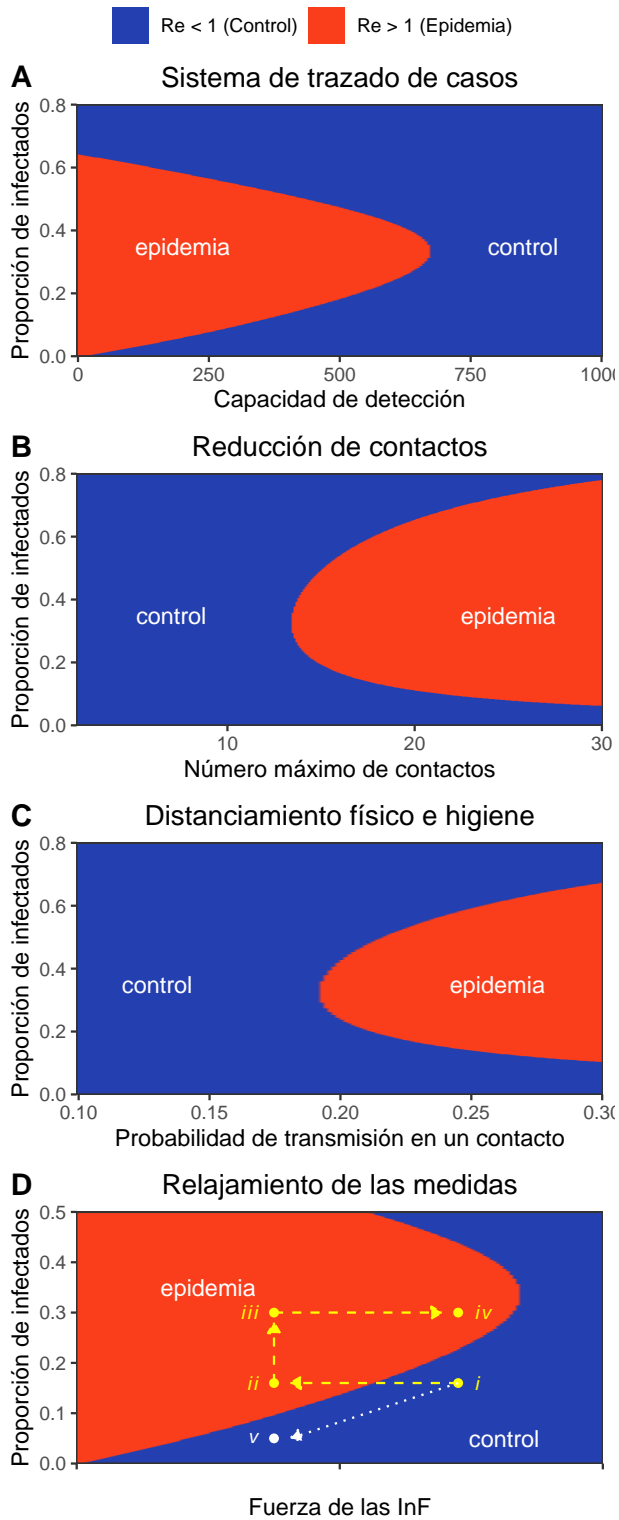


Figura 2: Efecto de las intervenciones no farmacológicas en la contención o explosión de epidemias. Al igual que en la figura 1, el espacio en rojo indica condiciones para el crecimiento de la enfermedad ( $R_e > 1$ , epidemia) y el espacio azul valores con crecimiento negativo o control ( $R_e < 1$ , véase ecuación 5 en el anexo técnico). Todas las medidas tienen el potencial de contener a la enfermedad pero también se observa un transición abrupta en donde el aumento en la cantidad de infectados o el relajamiento de las medidas implican la transición entre contención-epidemia. Esto último puede observarse en el panel D, en donde la trayectoria  $i \rightarrow ii \rightarrow iii \rightarrow iv$ . En la trayectoria  $i \rightarrow v$  la relajación gradual de las InF acompaña la disminución de la población infectada manteniendo la epidemia bajo control.

producirá un aumento drástico en el número de casos, que puede a su vez, cruzar el umbral, y desencadenar la epidemia. En este contexto, el papel de las distribuciones de infecciones secundarias con “colas pesadas” pueden tener un rol muy distinto en las dinámicas epidémicas, con y sin, efecto Allee. Sin efecto Allee, los eventos super-dispersores producen un avance algo más rápido en una trayectoria predefinida de epidemia (Figura 3). Sin embargo, con efecto Allee, estos eventos pueden generar una transición desde el estado de contención al estado de epidemia. Así, la variación azarosa en el número de segundas infecciones, y/o en la llegada de casos importados, puede determinar el cruce del umbral de epidemia, y la enfermedad, antes contenida, ahora se descontrola. (Figura 3). Esto es independiente, hasta cierto punto, de las intervenciones no farmacológicas, la red de contactos, o la probabilidad de transmisión de la enfermedad.

En esta sección se evalúan las consecuencias cualitativas del efecto InF-Allee en la dinámica de la enfermedad mediante simulaciones de un modelo SIR con pulsos de infección estocásticos. El efecto Allee se introduce mediante una función de saturación en la tasa diaria de transmisión de la enfermedad y en la duración media del período de infección (ver ecuaciones (6) y (9) en Sec. 6). Además, se incluye una tasa diaria de casos importados con distribución binomial negativa. Según sus parámetros, esta distribución puede ser fuertemente asimétrica, con pocos casos la mayoría de los días y un mayor número de casos esporádicamente (colas pesadas). Este enfoque puede interpretarse como casos importados o como eventos de super-dispersión originados por un individuo de la misma población local.

El análisis de un modelo estocástico SIR sin efecto Allee (parámetros constantes  $\beta = \beta_{max}$  y  $\gamma = \gamma_{max}$ ) muestra como una distribución asimétrica de nuevos brotes tiene poco efecto en la velocidad de avance de la enfermedad. Esencialmente, sin efecto Allee un pulso de super-dispersión implica un avance sin grandes cambios en la dinámica (no se observan quiebres importantes). Contrariamente, con efecto Allee los eventos aleatorios de super-dispersión generan un cambio en la velocidad de avance acorde a la existencia de estados alternativos en la dinámica del sistema (se observan quiebres fuertes). En la Figura 3 se muestran el número de casos acumulados obtenidos por las simulaciones del modelo SIR antes descrito con y sin efecto Allee en escala logarítmica. Se realizaron ajustes de regresión lineal y regresión lineal segmentada (Muggeo 2008), con diferentes pendientes antes y después del punto de quiebre. El punto de quiebre se estima simultáneamente a las pendientes. Finalmente comparamos la relación lineal y la segmentada mediante el peso de la evidencia basados en el índice AIC (Burnham y Anderson 2002). La mayoría de las series de simulaciones con efecto Allee resultaron mejor descritas por la relación segmentada, mostrando la existencia de un punto de quiebre.

Notablemente, esta predicción teórica es también observada a bajos números en la dinámica de COVID-19 de diferentes países y en varios condados de Estados Unidos de América (Figura 4). Como antes, se realizó una regresión lineal y una regresión segmentada en busca de puntos de quiebres. La regresión segmentada presenta mejores ajustes en casi todos los casos. No obstante, hasta donde sabemos, el efecto Allee y la existencia de estados contenidos y epidémico en la dinámica de la enfermedad no ha sido considerado en el modelado de la epidemia de COVID-19.



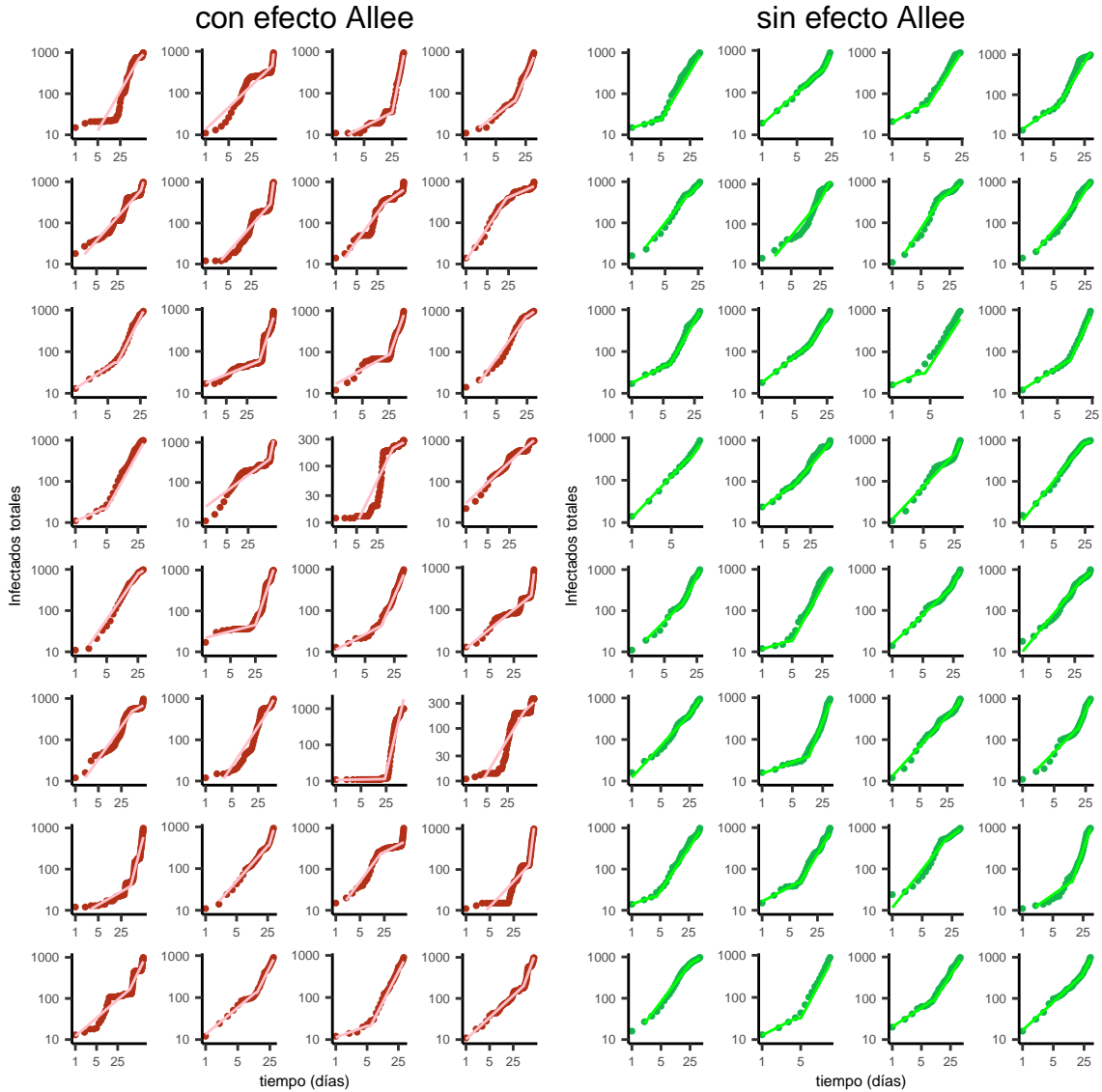
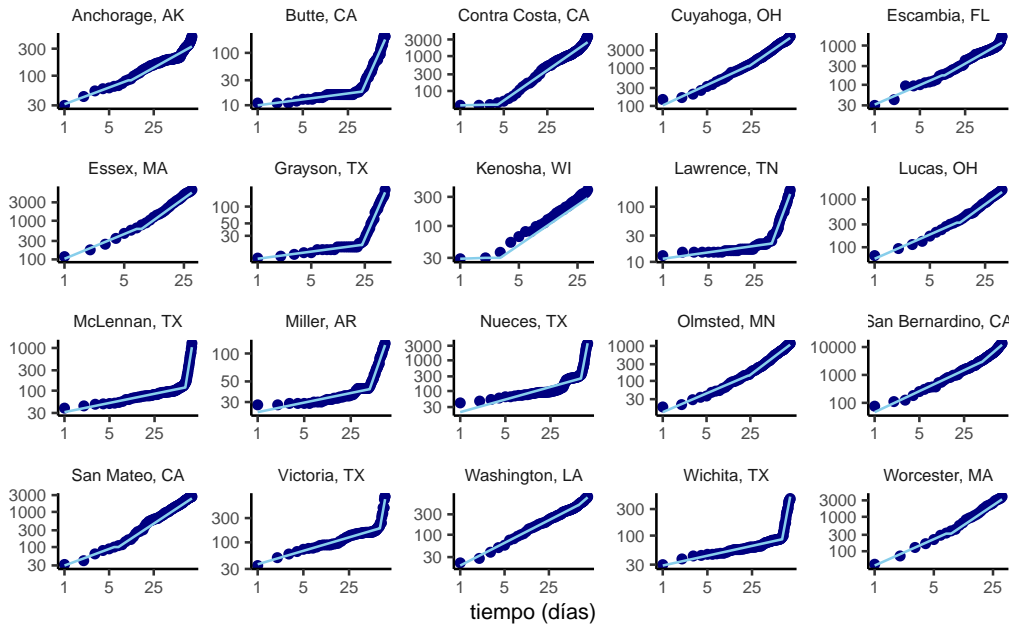


Figura 3: Dinámicas de modelo estocástico SIR, tiempo discreto, con y sin efecto Allee. En cada día existe inmigración de casos con una distribución binomial negativa con media 0,5 individuos/día y parámetro de dispersión 0,25. Cada gráfica representa el número acumulado de casos en el tiempo ( $C_t$ ) expresado en escala logarítmica ( $C_t = 10t^\mu$ ). La pendiente de esta relación representa la velocidad de crecimiento del brote. Las dinámicas con efecto Allee suelen generar quiebres en la dinámica con transiciones desde baja velocidad de avance, esencialmente sustentadas por brotes originados por inmigración de casos que posteriormente se extinguen, hacia una dinámica de alta velocidad de avance autosustentada. El quiebre es un evento aleatorio asociado a eventos de super-dispersión, determinando una alta estocasticidad en la dinámica de la enfermedad.

### Condados de EE.UU.



### Países y regiones

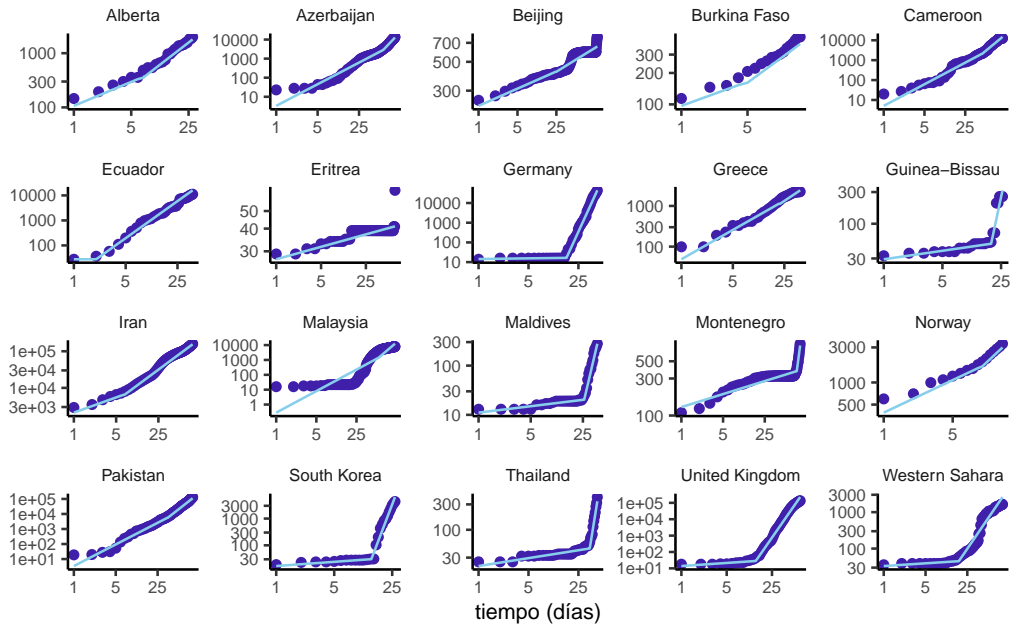


Figura 4: Ejemplos de dinámicas de COVID-19 con quiebres en la velocidad de avance en 20 condados de Estados Unidos de América y 20 países y regiones con situaciones socioeconómicas y demográficas contrastantes. Cada gráfica representa el número acumulado de casos ( $C_t$ ) en el tiempo en escala logarítmica, ( $C_t = t^\mu$ ). La pendiente de esta relación representa la velocidad de crecimiento del brote. Las líneas rectas representan el ajuste de una regresión segmentada, el cual típicamente presenta un ajuste muy superior a la dinámica de COVID-19 que un modelo lineal. El tiempo está representado como días desde los 10 y 20 casos acumulados para los condados y países respectivamente.

### 3. Implicancias del efecto Allee para las intervenciones no farmacológicas

La inducción de un efecto Allee plantea varias consideraciones e implicancias relevantes en la aplicación de InF. Primero, el momento en el que éstas se despliegan parece ser un determinante crucial de su efecto (ver también Hellewell et al. 2020). Dada la existencia de un umbral epidémico a números bajos de infectados, la puesta en marcha de estas intervenciones luego de cruzado el umbral, probablemente no puedan contener la epidemia. Más en general, la existencia de un umbral de epidemia impone un uso conceptualmente diferente de las InF. El aumento gradual de medidas en respuesta a un incremento de casos sería probablemente poco efectivo si se cruzó este umbral. Entonces habría que tomar medidas mucho más drásticas para contenerla en este nuevo estado. Como el número de infectados que constituye el umbral es desconocido, cada día cuenta para contener la epidemia con medidas no-farmacológicas.

En el contexto de cruce del umbral epidémico, los esfuerzos de contención –distanciamiento social, capacidad de rastreo, uso de máscaras y otras medidas de higiene, etc.– deben escalar en el tiempo con tasas superiores a éstas para lograr contener la epidemia. Esto puede explicar lo que ha ocurrido últimamente en diversas regiones del mundo, donde luego de cruzar el umbral la epidemia se ha disparado y han tenido que recurrir a medidas de tipo ‘lockdown’ rápidamente para intentar su contención. Cuando la diseminación de la enfermedad está controlada, pero persiste en la población, y el número de susceptibles es suficiente para sostener una epidemia (Popovich Sanger-Katz 2020; Salje et al. 2020), es esencial preservar el número de casos lejos de la zona de transición al estado epidémico.

Es importante recalcar (hasta el cansancio) que en períodos de control, las InF son tan efectivas como en el día de su peor desempeño. Este es el día en que el umbral de epidemia tiene su valor más bajo. Por tanto, cuando las medidas son alivianadas (e.g. durante fines de semana, reduciendo los rastreos de contactos, o permitiendo reuniones relativamente masivas) una superación del umbral de infectados puede disparar la epidemia. Las mismas intervenciones que eran efectivas un viernes antes del umbral pueden no serlo el lunes luego de cruzarlo (trayectoria  $i \rightarrow ii \rightarrow iii \rightarrow iv$  en Fig. 2 D). En la misma línea, la flexibilización de las InF debe hacerse prestando atención al umbral epidémico para evitar el resurgimiento del brote. Éstas pueden relajarse cautelosamente tras la disminución del número de infecciones prestando atención a los posibles puntos de inflexión (trayectoria  $i \rightarrow v$  en Fig. 2 D), un contexto en el que los indicadores de alerta temprana se vuelven cruciales. Por ejemplo, en un estado de contención de la enfermedad, la fracción de infecciones reportadas sin vínculo epidemiológico (no detectadas por el sistema de rastreo) y el tiempo entre la exposición individual y la cuarentena deberían disminuir con el tiempo. Un aumento sistemático de estos indicadores puede ser una señal adecuada de alerta temprana de que la contención podría verse comprometida. Para ello es indispensable además tener información de calidad acerca del número de casos, su distribución geográfica, distribución de contactos, tipo e intensidad de las medidas no farmacológicas, capacidad de rastreo, etc. En muchos casos estos datos existen, pero no siempre están disponibles para la comunidad científica.

Un tercer punto es entender que la dependencia del umbral de infectados con la capacidad instalada del rastreo de contactos, indica que hay que invertir muchos recursos en mejorar este sistema y las capacidades asociadas. Debido a esto, la única estrategia que escala con el número de infectados, es lo que podemos llamar auto-reporte, es decir, la iniciativa individual de actuar ante la posibilidad de infección. En efecto, la capacidad de tener un buen sistema que sostenga el auto reporte, rápido testeo, aviso de contactos, y eventual rastreo puede ser de gran ayuda en una estrategia general. Esto tiene aspectos idiosincráticos, éticos, de manejo de la privacidad de datos, etc. de gran importancia y también de gran complejidad. En este sentido, campañas de educación sobre la relevancia de realizar voluntariamente y por decisión propia la cuarentena ante eventuales riesgos de contagio, así como, avisar personalmente a los contactos de riesgo es una medida esencial a considerar.

### 4. Consideraciones Finales

Las intervenciones no farmacológicas reducen la tasa de transmisión de la enfermedad, pero se vuelven menos efectivas (i.e. saturan) a medida que la fracción de la población infectada aumenta, produciendo

una retroalimentación positiva entre la abundancia de infectados y la tasa de crecimiento, i.e. un efecto Allee. Incorporar este efecto, y otros conceptos asociados, y su interacción con las intervenciones no farmacológicas en la dinámica de la enfermedad son una contribución que consideramos relevante en la comprensión de la pandemia del COVID-19, aportando al marco teórico para su interpretación y análisis.

Un punto a resaltar es la existencia de dos estados alternativos y la existencia de un umbral epidémico a bajas abundancias, y la diferencia en efectividad de las intervenciones en cada estado. Lo que suma a la creciente evidencia de la importancia de los rastreos de contactos, el monitoreo de síntomas, la cuarentena y aislamiento de casos, para controlar los posibles brotes (Peak et al. 2017), particularmente importantes al inicio de las epidemias y también en eventuales segundas olas. A números por debajo del punto crítico, esta estrategia puede no solo aplanar la curva y frenar la epidemia, sino también contenerla (Peak et al. 2017; Anderson et al. 2020). En este escenario, el alivianamiento de las medidas de contención debe ir acompañado de una buena capacidad de rastreo de contactos (haciendo énfasis en el auto-reporte) y de tests de laboratorio, para prevenir el cruce del umbral de la epidemia.

Por lo anterior, entendemos que la identificación del efecto Allee como una consecuencia directa de las medidas no farmacológicas contribuye al marco conceptual del modelado y la comprensión de COVID-19 y al manejo de la epidemia en Uruguay y otras regiones. En medio de la pandemia en que estamos sumergidos, este tipo de aproximaciones es necesaria, no solo por la necesidad del momento, pero también por la escala global y la intensidad con la que las medidas no farmacológicas están siendo desplegadas.

## Agradecimientos

Agradecemos la revisión y los comentarios que permitieron mejorar este documento de Dr. Javier Pintos (Fac. de Medicina- UdelaR), Dr. Javier Baliosian (Fac. de Ingeniería-UdelaR) así como de los revisores externos Dr. Andrés Ferragut y Dr. Mauricio Lima.

### Comentarios de revisores externos

#### Dr. Ing. Andrés Ferragut (Universidad ORT)

Conclusión: Se trata de un muy buen trabajo que pone sobre la mesa un tema relevante del manejo de epidemias, en particular resaltando el impacto de las medidas no farmacológicas y su posible desborde. El análisis avanza en mi opinión el estado del arte en este tema y produce recomendaciones más que importantes.

#### Dr. Mauricio Lima (Departamento de Ecología, Center of Applied Ecology and Sustainability (CAPES), Pontificia Universidad Católica de Chile)

Conclusión: Muy buen trabajo y sin dudas una muy interesante contribución.

## 5. Referencias

- Alemán A., Pintos J., Ponzo J., Salgado M., Botti H. (2020) COVID-19: Evidencia del impacto sobre la evolución de la epidemia de algunas medidas de control. Nota 4 del Grupo Uruguayo Interdisciplinario de Análisis de Datos (GUIAD). <https://guiad-COVID.github.io/post/reporte4/>.
- Anderson, R.M. (1991). Discussion: the Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem. *Bulletin of mathematical biology*, 53, 1. Anderson, R.M., Anderson, B. May, R.M. (1992). *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press.
- Anderson, R.M. May, R.M. (1979). Population biology of infectious diseases: Part I. *Nature*, 280, 361-367.

- Berec, L., Angulo, E. Courchamp, F. (2007). Multiple Allee effects and population management. *Trends Ecol. Evol.*, 22, 185-191.
- Berryman, A.A. (1999). *Principles of Population Dynamics and Their Application*. Stanley Thornes, Cheltenham, U.K.
- Bjørnstad, O.N. (2018). *Epidemics: models and data using R*. Springer.
- Bjørnstad, O.N., Finkenstädt, B.F. Grenfell, B.T. (2002). Dynamics of measles epidemics: estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecol. Monogr.*, 72, 169-184.
- Chowell, G. Nishiura, H. (2014). Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. *BMC medicine*, 12, 196.
- Chowell, G., Tariq, A. Hyman, J.M. (2019). A novel sub-epidemic modeling framework for short-term forecasting epidemic waves. *BMC medicine*, 17, 164.
- Chowell, G., Viboud, C., Simonsen, L. Moghadas, S.M. (2016). Characterizing the reproduction number of epidemics with early subexponential growth dynamics. *Journal of The Royal Society Interface*, 13, 20160659.
- Cooper, L., Kang, S.Y., Bisanzio, D., Maxwell, K., Rodriguez-Barraquer, I., Greenhouse, B. et al. (2019). Pareto rules for malaria super-spreaders and super-spreading. *Nature communications*, 10, 1-9.
- Dennis, B. (2002). Allee effects in stochastic populations. *Oikos*, 96, 389-401.
- Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M., Zhao, L., Nurtay, A., Abeler-Dörner, L. et al. (2020). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*, 368.
- Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A. et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>
- Gatto, M., Bertuzzo, E., Mari, L., Miccoli, S., Carraro, L., Casagrandi, R. et al. (2020). Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 117, 10484-10491.
- Gotelli, N.J. (1995). *A primer of ecology*. Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts.
- Grenfell, B. Keeling, M. (2007). Dynamics of infectious disease. *Theor. Ecol.*, 132.
- Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N. Finkenstädt, B.F. (2002). Dynamics of measles epidemics: scaling noise, determinism, and predictability with the TSIR model. *Ecol. Monogr.*, 72, 185-202.
- Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N. Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414, 716-723.
- Hilker, F.M., Langlais, M. Malchow, H. (2009). The Allee effect and infectious diseases: extinction, multistability, and the (dis-) appearance of oscillations. *Am. Nat.*, 173, 72-88.
- Hilker, F.M., Langlais, M., Petrovskii, S.V. Malchow, H. (2007). A diffusive SI model with Allee effect and application to FIV. *Mathematical Biosciences*, 206, 6, 1-80.
- Johnson, D.M., Liebhold, A.M., Tobin, P.C. Bjørnstad, O.N. 2006 Allee effects and pulsed invasion by the gypsy moth. *Nature*, 361-363. (doi:doi:10.1038/nature 05242).
- Keeling, M.J. Rohani, P. (2011). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press.

- Larson, E.L., Ferng, Y.-H., Wong-McLoughlin, J., Wang, S., Haber, M. Morse, S.S. (2010). Impact of non-pharmaceutical interventions on URIs and influenza in crowded, urban households. *Public Health Reports*, 125, 178-191.
- Lee, C.-K., Song, H.-J., Bendle, L.J., Kim, M.-J. Han, H. (2012). The impact of non-pharmaceutical interventions for 2009 H1N1 influenza on travel intentions: A model of goal-directed behavior. *Tourism Management*, 33, 89-99.
- Lewnard, J.A., Mbah, M.L.N., Alfaro-Murillo, J.A., Altice, F.L., Bawo, L., Nyenswah, T.G. et al. (2014). Dynamics and control of Ebola virus transmission in Montserrado, Liberia: a mathematical modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 14, 1189-1195.
- Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W. et al. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 368, 489-493.
- Liebhold, A. Bascompte, J. (2003). The Allee effect, stochastic dynamics and the eradication of alien species. *Ecol. Lett.*, 6, 133-140.
- Lima, M. (2009). A link between the North Atlantic Oscillation and measles dynamics during the vaccination period in England and Wales. *Ecol. Lett.*, 12, 30, 2-314.
- Lloyd-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E. Getz, W.M. (2005). Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*, 438, 355-359.
- Maier, B.F., Brockmann, D. (2020). Effective containment explains subexponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in China. *Science*, 368, 742-746.
- Matthews Pillemer, F., Blendon, R.J., Zaslavsky, A.M. Lee, B.Y. (2015). Predicting support for non-pharmaceutical interventions during infectious outbreaks: a four region analysis. *Disasters*, 39, 125-145.
- May, R.M. (2006). Network structure and the biology of populations. *Trends Ecol. Evol.*, 21, 394-399.
- May, R.M. Anderson, R.M. (1979). Population biology of infectious diseases: Part II. *Nature*, 280, 455-461.
- May, R.M. Anderson, R.M. (1988). The transmission dynamics of human immunodeficiency virus (HIV). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 321, 565-607.
- Merler, S., Ajelli, M., Fumanelli, L., Gomes, M.F., y Piontti, A.P., Rossi, L. et al. (2015). Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 15, 204-211.
- Metcalf, C.J.E. Lessler, J. (2017). Opportunities and challenges in modeling emerging infectious diseases. *Science*, 357, 149-152.
- Moncecchi G., Pintos J., Ponzo J., Fariello M.I., Fiori M., Lecumberry F. Eventos de Supercontagio. Nota 8 del Grupo Uruguayo Interdisciplinario de Análisis de Datos (GUIAD). <https://guiad-COVID.github.io/post/reporte8/>.
- Muggeo VM (2008). Segmented: an R Package to Fit Regression Models with Broken-Line Relationships. *R News*, 8(1), 20-25. <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>
- Peak, C.M., Childs, L.M., Grad, Y.H. Buckee, C.O. (2017). Comparing nonpharmaceutical interventions for containing emerging epidemics. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 114, 4023-4028.

- Popovich, N. Sanger-Katz, M. (2020). The World Is Still Far From Herd Immunity for Coronavirus. The New York Times, May 28.
- Riley, S., Fraser, C., Donnelly, C.A., Ghani, A.C., Abu-Raddad, L.J., Hedley, A.J. et al. (2003). Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science*, 300, 1961-1966.
- Royama, T. (1992). *Analytical Population Dynamics*. Chapman Hall, London.
- Scheffer, M. (2009). *Critical Transitions in Nature and Society*. Princeton University Press, Princeton.
- Scheffer, M., Bascompte, J., Brock, W.A., Brovkin, V., Carpenter, S.R., Dakos, V. et al. (2009). Early-warning signals for critical transitions. *Nature*, 461, 53-59.
- Solé, R.V. (2011). *Phase transitions. primers in complex systems*. Princeton University Press, Princeton.
- Solé, R.V. Godwin, B.C. (2000). *Signs of life: how complexity prevades biology*. Basic Books, New York.
- Stein, R.A. (2011). Super-spreaders in infectious diseases. *International Journal of Infectious Diseases*, 15, e510-e513.
- Szen B. Csányi, G. (2004). Polynomial epidemics and clustering in contact networks. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 271, S364-S366.
- Tobi., Whitmire, S.L., Johnson, D.M., Bjørnstad, O.N. Liebhold, A.M. (2007). Invasion speed is affected by geographical variation in the strength of Allee effects. *Ecol. Lett.*, 10, 36-43.
- Turc. (2003). *Complex population Dynamics: a theoretical/empirical synthesis*. Princeton University Press, New Jersey.
- Vibo, Simonsen, L. Chowell, G. (2016). A generalized-growth model to characterize the early ascending phase of infectious disease outbreaks. *Epidemics*, 15, 27-37.
- Wurcet, D., Wang, Q. Sornette, D. (2020). Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the world. arXiv preprint arXiv:2003.05681.

## 6. Anexo técnico

El trabajo presentado en este reporte [está disponible en formato de artículo científico en un servidor de preprints \(https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.09.14.20194159v1\)](https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.09.14.20194159v1), y está siendo enviado para su publicación en una revista arbitrada internacional.

### 6.1. Número esperado de infecciones secundarias

Nos centramos en el proceso de detección y aislamiento de los individuos infectados, el retraso entre el período de contagio y el aislamiento, y el número de vínculos efectivos entre infección y susceptibilidad generados por este retraso. Luego combinamos estos procesos para relacionar el número promedio de segundas infecciones efectivas generadas por un individuo infectado ( $R_e$ ) con intervenciones no farmacéuticas y el número de individuos infectados en la población.

La capacidad de rastreo de contactos está limitada por el número máximo de individuos que pueden ser rastreados en un día ( $K$ ). El rastreo de individuos implica eficiencia en la detección de casos, la reconstrucción del árbol de contactos de los casos, la alerta sobre la posibilidad de infección y el mantenimiento en cuarentena de estos nuevos casos potenciales y su análisis. A medida que aumenta el número de individuos infectados ( $I$ ), se produce una saturación en los procesos anteriores porque estas actividades

implican un "tiempo de manipulación". Mientras un agente procesa un caso infectado, impide el proceso de un caso adicional. Este tipo de saturación, ya sea en la detección o en la cuarentena/tratamiento de personas (incluido su acceso a los sistemas de atención de la salud) se ha modelado con diferentes funciones de saturación (por ejemplo, Wang y otros 2006; Gumel y otros 2012; Abdlerazec y otros 2016; Lewnard y otros 2014; Hellewell y otros 2020). Aquí modelamos la saturación en la detección de individuos infectados como una probabilidad de detección dada por  $p_{detectado} = \frac{K}{I_{50,D} + I}$  donde  $I_{50,D}$  es el número de individuos infectados para los cuales la detección alcanza la mitad de su valor máximo (Gotelli 1995).

Luego, el número promedio de individuos detectados ( $D$ ) es

$$D = I \times \frac{K}{I_{50,D} + I} \quad (1)$$

Tanto  $K$  como  $I_{50,D}$  son funciones del número de personas que trabajan en el rastreo de contactos, la eficiencia de la detección y el tiempo de manejo de cada caso (Gotelli 1995; Turchin 2003). Una consecuencia de la saturación en el rastreo de contactos es que sólo se pondrá en cuarentena los casos detectados del número total de individuos infectados, dividiendo la población infectada en dos: la fracción que se mantendrá en cuarentena ( $f_c = D/I$ ) y una fracción que no ( $f_{nc} = 1 - f_c$ ). Mientras que el primer grupo debe producir un número limitado de segundas infecciones, el segundo lo producirá de forma descontrolada hasta su máximo.

El número sperado de infecciones secundariase  $R_e$  está determinado por el número de vínculos expuestos-infectados, la efectividad infecciosa de dicho vínculo y la dinámica temporal de transmisión de la infección. Consideramos un vínculo efectivo como el contacto de un individuo infectado con otro individuo en condiciones para la transmisión del patógeno - por ejemplo, suficiente tiempo cohabitando en el mismo ambiente, exposición a una alta carga viral, etc. -. Asumimos que cada individuo infectado genera un número máximo,  $L_{max}$ , de vínculos efectivos que podrían producir potencialmente nuevas infecciones. Un vínculo podría ser con un individuo ya infectado o recuperado, pero sólo los vínculos con individuos susceptibles producirán nuevas infecciones. La probabilidad de aparición de un vínculo susceptible de infección ( $I - S$ ) es  $P_{susceptible} = \frac{S-I-R}{N}$  mientras que la probabilidad de infección es  $b_{link}$ .

La fracción ( $f_{nc}$ ) de individuos no detectados y por tanto no cuarentenados continúa generando vínculos hasta el final de la infección, logrando el máximo número de vínculos potenciales ( $L_{max}$ ). Entonces el número promedio de nuevas infecciones generadas por esta fracción de individuos ( $R_e^{nc}$ ) viene dado por:

$$R_e^{nc} = P_{susceptible} \times b_{link} \times L_{max} \quad (2)$$

Por el contrario, la fracción de individuos infectados que se mantiene en cuarentena sólo producirá un número limitado de segundas infecciones. En este caso, se espera que el número de enlaces efectivos ( $L$ ) de un individuo infectado aumente a lo largo del tiempo (medido en días  $d$ ), hasta el número máximo  $L_{max}$ , siguiendo una relación sigmoide (por ejemplo, He et al. 2020):

$$L(d) = L_{max} \frac{d^4}{d^4 + 7^4} \quad (3)$$

Esta ecuación captura una dinámica de transmisión en la que casi no se generan vínculos efectivos hasta el cuarto día después de la infección, y la mayoría de los vínculos efectivos se establecen entre el cuarto y el duodécimo día después de la infección. Además, cada intento de poner en cuarentena -mediante una llamada telefónica o una alerta de aplicación- a un individuo detectado por tener una interacción de riesgo con un caso infectado en un día determinado tiene una probabilidad de éxito  $p_{find}$ . Esta probabilidad se introduce aquí porque el sistema de salud la consideró un tema relevante. Además, se supone que el sistema de rastreo puede hacer un número fijo de llamadas ( $N_{calls}$ ) cada día. En consecuencia, el número esperado de alertas que un individuo detectado puede tener en un día es la fracción  $N_{calls}/D$  Entonces, la probabilidad de poner en cuarentena a un individuo expuesto es:

$$P_{cuarentena} = 1 - (1 - p_{find})^{\frac{N_{calls}}{D}}$$

La probabilidad de ser contactado y puesto en cuarentena en el día  $d$  después del inicio de la infección, sigue una distribución geométrica con el parámetro  $P_{cuarentena}$ :



$$P(d) = P_{cuarentena}(1 - P_{cuarentena})^{d-1}$$

Así del mismo modo que en la ecuación (2) aparece  $L_{max}$ , para el caso de individuos detectados y puestos en cuarentena el número de vínculos generados será  $L = \sum_{d \geq 1} P(d)L(d)$ . Y por lo tanto el número esperado de vínculos efectivos generados por un individuo detectado ( $R_e^c$ ) está dado por la ecuación:

$$R_e^c = P_{susceptible} \times b_{link} \times L \quad (4)$$

La forma de la ecuación (3) puede cambiar con la idiosincrasia de cada sistema de rastreo y transmisión de enfermedades. Cabe señalar que es sencillo dar cuenta de las variaciones en las intervenciones no farmacéuticas o en la biología de las enfermedades. Por ejemplo, la autocuarentena afecta a una fracción adicional de personas infectadas que pasan a la cuarentena algún día después de la infección sin la intervención de un sistema de rastreo. Análogamente, los individuos asintomáticos podrían considerarse como una fracción adicional con una tasa de contagio y un número de interacciones diferentes. Nos centramos aquí en un enfoque básico que capta los principales componentes de la intervención no farmacéuticas.

Podemos calcular ahora  $R_e$ , el número medio de segundas infecciones efectivas generadas por un individuo infectado combinando las ecuaciones (4) y (2), teniendo en cuenta si estaba en cuarentena o no:

$$R_e = R_e^c f_c + R_e^{nc} f_{nc} = P_{susceptible} \times b_{link} \times L \times f_c + P_{susceptible} \times b_{link} \times L_{max} \times f_{nc} \quad (5)$$

## 6.2. Efecto Allee en la dinámica de la enfermedad

En un sistema determinista con efecto Allee, se espera que las infecciones se desvanezcan o despeguen. Sin embargo, los impulsos de inmigración de personas infectadas y los eventos de superdifusión podrían determinar la transición de una tasa de crecimiento de la enfermedad negativa a una positiva si provocan la superación del umbral de la epidemia (Johnson y otros, 2006). En esta sección proponemos simular un SIR dinámico con efecto Allee y pulsos de infección para evaluar cualitativamente las consecuencias de la retroalimentación positiva sobre la tasa de crecimiento. El efecto Allee se incorpora a través de la misma función de saturación que antes en la tasa diaria de transmisión de la enfermedad ( $\beta(I)$ ) y en la duración media del período de infección ( $\gamma(I)$ ):

$$\beta(I) = \frac{\beta_{max} I}{I_{50,b} + I} \quad \text{y} \quad \gamma(I) = \frac{\gamma_{max} I}{I_{50,g} + I} \quad (6)$$

Tanto  $\beta(I)$  como  $\gamma(I)$  son funciones crecientes de  $I$  con valores de saturación  $b_{max}$  y  $\gamma_{max}$ , respectivamente. Además, se incluye una tasa diaria de casos importados ( $I_{imp}$ ) siguiendo una distribución binomial negativa. Dependiendo de sus parámetros, esta distribución puede ser fuertemente asimétrica con pocos casos la mayoría de los días y un mayor número de casos esporádicamente. Este enfoque puede interpretarse como casos importados o como eventos de superdistribución originados por un individuo de la misma población local (Figura 2).

Sean  $S(t)$ ,  $I(t)$  y  $R(t)$  el número de susceptibles, infectados y eliminados en el día  $t$ , en una población de individuos de  $N$ . La simulación de la dinámica del SIR con el efecto Allee y los pulsos de infección está impulsada por el siguiente sistema de ecuaciones de diferencia):

$$S(t+1) = S(t) - I_{new}(t) \quad (7)$$

$$I(t+1) = I(t) + I_{new}(t) - \frac{I(t)}{\gamma(I(t))} + I_{imp}(t) \quad (8)$$

$$R(t+1) = R(t) + \frac{I(t)}{\gamma(I(t))} \quad (9)$$

x|

donde  $I_{new}(t) \sim \text{Poisson}(\lambda)$ , con  $\lambda = \frac{\beta(I(t))I^p(t)S(t)}{N}$ , siendo  $p$  exponente relacionado con las dinámicas subexponenciales;  $I_{imp}(t) \sim NB(\mu, \sigma)$  es una binomial negativa con media  $\mu$  y desvío  $\sigma$  (estos valores no escalan con el tamaño de la población).  $I_{new}$  e  $I_{imp}$  son independientes.

### 6.2.1. Datos utilizados

Las dinámicas de COVID-19 en condados de USA fueron obtenidas de la página del The New York Times y la población de los condados de United States Census Bureau: <https://www2.census.gov/programs-surveys/popest/datasets/2010-2019/counties/totals/>. Las dinámicas de países fueron obtenidas de la base de datos de Johns Hopkins Univeristy, disponible en: <https://raw.githubusercontent.com/datasets/COVID-19/master/data/time-series-19-COVID-combined.csv>. Nos enfocamos en la dinámicas que superaron los 10 individuos infectados, también excluyendo los primeros 14 días luego del registro del primer caso. Asimismo, nos enfocamos en las dinámicas que superaron un total de 200 individuos infectados. Esto excluye dinámicas con transiciones abruptas por eventos aleatorios que no necesariamente involucran cambios en el estado del sistema como son esperados por el efecto Allee. Dado que interesa la fase de crecimiento de la epidemia trabajamos con la dinámica luego de 14 días de estar presente la enfermedad y hasta que se observa el mayor crecimiento diario de la misma. Siguiendo a Maiers et al. (2020) cuantificamos la velocidad de avance de COVID-19 con el parámetro de la relación  $C_t \sim t^\mu$  donde  $\mu$  fue estimado como la pendiente de la relación  $\log(C_t) = \mu \log(t)$ . Una relación lineal y segmentada fue ajustada a cada serie (Muggeo 2008) comparando los modelos por peso de la evidencia basado en AIC (Burnham and Anderson 2002).