

PANDEMIA

LOS MÚLTIPLES DESAFÍOS
QUE EL PRESENTE
LE PLANTEA AL PORVENIR



Libro producido en el VII Encuentro
Interacadémico 2018



PANDEMIA

LOS MÚLTIPLES DESAFÍOS
QUE EL PRESENTE
LE PLANTEA AL PORVENIR

Solanet, Manuel Alberto

Pandemia : los desafíos múltiples que en el presente le plantea al porvenir / Manuel Alberto Solanet. - 1a ed compendiada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas, 2020.

380 p. ; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-99575-4-7

1. Pandemias. I. Título.

CDD 303.48

Hecho el depósito que dispone la Ley 11.723 | Impreso en la Argentina | *Printed in Argentina*

Diseño de tapa + interior: Christian Argiz	
--	--

Quedan prohibidos, dentro de los límites establecidos en la ley y bajo los apercibimientos legalmente previstos, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, ya sea electrónico o mecánico, el tratamiento informático, el alquiler o cualquier otra forma de cesión de la obra sin la autorización previa y por escrito de los titulares del copyright.

Edición de 1.000 ejemplares impresa en PROSA

Uruguay 1371 | C1016ACG | Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina, en noviembre de 2020.

ÍNDICE

Prólogo _____	15
María Teresa Carballo y Manuel L. Martí	
Academia Argentina de Letras	
Palabra y pandemia el desafío de una nueva enunciaci _____	19
Santiago Kovadloff	
Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria	
Búsqueda de Fármacos en la Pandemia: Viejas recetas para una nueva noxa? _____	32
Jorge O. Errecalde, Carlos Eddi	
Academia Nacional de Bellas Artes	
“El arte hoy: entre transformaciones y consciencia” _____	47
Mercedes Casanegra	

Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires El futuro postpandemia: vindicacion del trabajo científico interdisciplinario _____	58	Academia Nacional De Derecho Y Ciencias Sociales de Buenos Aires Una sociedad cada vez más desprotegida ante un Leviatán cada vez más poderoso _____	195
Marcelo Urbano Salerno		Alberto B. Bianchi	
Academia Nacional de Ciencias La pandemia COVID-19 es el resultado del modelo de apropiación de la naturaleza _____	81	Academia Nacional de Educación La pandemia y el futuro de la educación _____	213
Sandra1 Díaz, Daniel M. Cáceres, Alberto León Edel, Carlos Presman, Gabriel Bernardello, María Angélica Perillo, Walter Robledo, Laura Vivas, Mónica Balzarini, Joaquín Navarro, Marcelo Cabido.		José María La Greca	
Academia Nacional de Ciencias de la Empresa Pandemia y Teletrabajo _____	101	Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica COVID-19: participación de las ciencias bioquímicas y farmacéuticas en la pandemia _____	237
Jorge Aulfiero, Héctor Masoero, Andrés Cuesta González, Natalia Díaz, Solange Finkelsztein y Fernando Maillmann		Juan Pablo Rossi, Marta Salseduc, Francisco Stefano (Editores) Carlos A. Fossati, Víctor Romanowski, Juan Pablo Rossi, Alberto Díaz, Nélide Mondelo, Marcelo Nacucchio, Marta Salseduc, Marco Pizzolato, Francisco Stefano, Marcelo Wagner (Redactores).	
Academia Nacional de Ciencias Económicas Pandemia. los multiples desafios que el presente le plantea al porvernir. vision desde la economía _____	126	Academia Nacional del Folklore Los rituales no se suspenden, el folklore en la pandemia _____	257
Rinaldo Antonio L. Colomé. Fernando Navajas, Alfredo M. Navarro, Alberto Porto		Maricel Pelegrín, Claudia Alicia Forgione	
Academia Nacional de Ciencias Exactas y Naturales Perspectiva desde las Ciencias Exactas y Naturales. _____	139	Academia Nacional de Geografía Una visión geográfica para la postpandemia _____	276
Norma Sbarbati de Nudelman, Alicia Dickenstein, Ricardo Sanchez Peña, Sebastian Uchitel, Miguel Laborde y Carolina Vera		Héctor Oscar José Pena	
Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas El futuro de la república democrática en Argentina bajo los efectos políticos de la pandemia _____	172	Academia Nacional de la Historia La Peste negra _____	292
María Angélica Gelli		Miguel de Asúa	

Academia Nacional de Ingeniería
Las lecciones que deja la pandemia _____ 305

Academia Nacional de Medicina
**Pandemia: los múltiples desafíos que el presente
le plantea al porvenir** _____ 318

Alberto Eduardo Riva Posse, Md

Academia Nacional de Notariado
**Propuestas del notariado frente al desafío generado
por la pandemia** _____ 332

Academia Nacional de Odontología
**Academias en escenarios de incertidumbre:
perspectivas desde la academia nacional de odontología** ____ 342

Noemí E. Bordoni, Ricardo L. Macchi

Academia Nacional de Periodismo
Periodismo y pandemia _____ 358

Fernando Sánchez Zinny

PRESENTACIÓN

MARÍA TERESA CARBALLO Y MANUEL L MARTÍ

PROLOGO

La Pandemia originada por el virus COVID19 es un hecho inédito por su intensidad y su capacidad de enfermar a grandes grupos de población con una no desdeñable tasa de mortalidad.

Ha impuesto una disrupción en la forma en que las personas viven sus vidas. Los impactos son visibles en todos los aspectos. Ha afectado la forma en que se trabaja, se estudia, se consume, se socializa, se desarrolla y experimenta la vida familiar y las relaciones, como se abordan los problemas de salud, nuestro papel como ciudadanos, la percepción de las autoridades e incluso el significado de los hogares.

Sus efectos se observan en especial en el campo de la economía, de la salud pública y las alteraciones sociales y psicológicas derivadas del confinamiento y el temor a enfermar que trastoca valores y limita las actividades naturales de las personas.

La situación de mayor trascendencia es la referente a la pérdida de la libertad, uno de los bienes fundamentales del hombre y que lo define desde su entrada en el mundo.

El miedo es el gran limitante de la libertad y hoy en el mundo se corre el riesgo de que la desinformación, noticias falsas y manipulación incrementen la incertidumbre y la confusión.

El objetivo de reducir las ocasiones de contagio que obliga al asilamiento modifica los tiempos de vigilia y de sueño y cambia el horario y la constitución de las comidas, en tanto las relaciones interpersonales sufren alteraciones que pueden generar situaciones de tensión familiar y derivar en violencia.

La paralización de las actividades trae como consecuencia un aumento significativo de la pobreza, temor al desempleo e incertidumbre a futuro.

La atención médica sufre asimismo de distorsiones al transformarse en un sistema de atención de emergencias que lleva al abandono del seguimiento de las enfermedades crónicas, el atraso en los diagnósticos y la suspensión de tratamientos necesarios.

Otras actividades afectadas son las referentes a la cultura, la educación formal y las actividades artísticas y literarias.

Ante esta alteración global de la sociedad es dable pensar que todos estos hechos generen modificaciones sustanciales en el estilo de vida y las relaciones humanas, en especial las familiares.

Las Academias Nacionales se han reunido este año- en un encuentro que se repite por novena vez para tratar temas actuales del desarrollo de las sociedades- para intentar esclarecer las enseñanzas y los desafíos que la Pandemia nos dejará para el porvenir.

Los integrantes de las Academias se han encontrada para desentrañar, según sus conocimientos, los cambios posibles que ocurrirán en la sociedad como consecuencia de la enfermedad que la ha afectado.

Los interrogantes generados por la incertidumbre, como el encauzamiento de la economía, la desigualdad social, los afectos perdidos, la salud pública, la disciplina del trabajo, fueron motivo de una profunda meditación como se podrá observar en estas páginas.

Así, las Academias Nacionales cumplen con su cometido de buscar soluciones a los problemas de la sociedad a través de su análisis y la propuesta de soluciones que posibiliten orientar las acciones a realizarse con un fundamento racional.

Ac. Marita Carballo
Coordinadora

Ac. Manuel Luis Martí
Coordinador

PANDEMIA

LOS MÚLTIPLES DESAFÍOS
QUE EL PRESENTE
LE PLANTEA AL PORVENIR

1. Una mirada desde la Química la Biología y la Inmunología

Autores: GABRIEL A. RABINOVICH¹, LORENA LAPORTE¹, NORMA SBAR-BATI NUDELMAN^{2*}

La diseminación global del SARS-CoV-2, agente viral responsable de la enfermedad COVID-19, desencadenó una crisis sanitaria global declarada pandemia el 11/3/20. A partir de la confirmación de su etiología viral, investigadores chinos revelaron rápidamente la secuencia genética de este coronavirus lo cual desempeñó un papel crucial en el control de su propagación. Pero lejos de ser un fenómeno bien comprendido, aún prevalece una gran incertidumbre. El ciudadano común se enfrenta a una verdadera “infodemia”, muchas veces proveniente de fuentes de veracidad y reputación cuestionable, añadida a la vertiginosa realidad de un mundo hiperconectado por las redes sociales. En este contexto, los científicos poseen la responsabilidad intransferible de verificar la información y transmitirla a la población de una manera crítica, rigurosa y clara.

Pero la incertidumbre en ciencia no implica duda como ocurre en el uso cotidiano, la incertidumbre científica es una medida cuantitativa de la variabilidad de los datos, se refiere a la idea que todas las mediciones tienen una gama de valores supuestos y no un valor puntual preciso; una medición puede tener distintos niveles de confianza. Para pronosticar la evolución del proceso epidemiológico se utilizan modelos que han resultado efectivos para otras epidemias [1]. Con el objetivo de clarificar algunos términos, en la primera parte de esta sección se discutirán brevemente algunos conceptos epidemiológicos básicos.

La Prevalencia, P, examina los casos (C) existentes en una población de N individuos, expresada como porcentaje, $P = (C/N)100$; así la seroprevalencia expresa la cantidad de casos detectados por “testeos rápidos” (serológicos) en una población determinada (ej. un barrio). Mientras que la Incidencia, In, examina los casos nuevos, $In = (\text{Casos nuevos}/N) \times 100$, es útil cuando se quiere evaluar algo nuevo (ej. una terapia, una estrategia, etc.). En ambos casos es importante el tamaño de la muestra, N, para que sea representativa. Por otro lado, las investigaciones sobre el paciente cero son relevantes para tratar de dilucidar el origen de la enfermedad. Así, se han encontrado porciones del ADN del gen en análisis de aguas residuales de diversas localidades de Francia y también en Barcelona (España), en muestras datadas en 2019, y algunas en 2018.

¹ Instituto de Biología y Medicina Experimental, (IBYME), CONICET

² Instituto del Ambiente (IA), Academia Nacional de Ingeniería

La predicción de una nueva observación tiene un error aleatorio, y será más acertada cuantas más variables se incluyan. Las variables utilizadas pueden ser cuantitativas (indicadores biológicos, susceptibles de medición) o cualitativas (comportamiento humano, confinamiento, movilidad y transporte, fatiga social e impacto económico) [2]. A los efectos de este capítulo, los casos observados C, se expresan como la suma de individuos: Infectados (I); Susceptibles (S); Recuperados (R); y Fallecidos (D): $C=I+S+R+D$. Cada una de las 4 variables son funciones del tiempo (t), que se rigen por una tasa de infección α , una tasa de recuperación β , una tasa de mortalidad γ y su interacción con grupos de susceptibles e infectados. Aunque los individuos de todas las edades y sexos son susceptibles al COVID-19, parecería que las personas mayores con una enfermedad crónica de base tienen más probabilidades de infectarse gravemente; los individuos con infección asintomática actúan como fuente de contagio para las personas susceptibles. La experiencia sugiere que el modo de transmisión es principalmente de persona a persona por contacto directo, gotitas y fómites. El análisis de los conjuntos de datos disponibles sugiere que el tiempo de incubación previsto más largo es de 14 días.

1.1 Indicadores biológicos

Pueden variar por región y están influenciados por el volumen de testeos, la calidad del sistema de salud, las opciones de tratamiento, el tiempo transcurrido desde el brote inicial, las características de la población tales como edad, sexo y salud general. Un indicador es la tasa de letalidad (L) el cual refleja el porcentaje de individuos diagnosticados que mueren por la enfermedad. Otro es la tasa de mortalidad por infección (M), que mide el porcentaje de personas infectadas (diagnosticadas o no) que mueren por la enfermedad. La curva de velocidad de aumento de casos y el índice de contagiosidad, R_0 , son dos factores que suelen tenerse en cuenta para evaluar la evolución de la pandemia. Cuando la velocidad de aumento disminuye significa que el problema está controlado. El R_0 indica la cantidad de personas que contagia a diario un individuo infectado por COVID, cuando el $R_0 < 1$ significa que el número de contagios tiende a disminuir, independientemente de la cantidad de infectados de ese día en particular.

1.2 Diagnóstico

Las pruebas de ARN permiten diagnosticar el COVID-19 utilizando la técnica de RT-PCR en tiempo real en muestras de hisopado nasofaríngeo. Los niños infectados experimentan en la mayoría de los casos solo una forma leve de enfermedad y se recuperan rápidamente, aunque recientemente se ha detectado un síndrome inflamatorio en pacientes pediátricos ya recuperados de esta patología.

1.3 Etiopatogenia

La proteína viral Spike (S) es una de las llaves que utiliza el virus SARS-CoV-2 para infectar células epiteliales del pulmón usando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), una proteína transmembrana que se expresa en células epiteliales del aparato respiratorio y otros órganos. Una vez que el virus interactúa con la proteína S, ésta es procesada por distintas enzimas del huésped, entre las cuales se encuentra la serino-proteasa TMPRSS2, la cual facilita la entrada del virus a células blanco. Una vez instaurada la infección, el virus desencadena diferentes tipos de respuestas inmunológicas a los fines de controlarla en la mayoría de los pacientes. De hecho, se estima que el 80-85% de la población infectada es asintomática o con una patología leve [4].

La respuesta inmune innata, responsable de controlar la infección en etapas tempranas, involucra la liberación de mediadores solubles como interferones tipo 1, citoquinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleuquina (IL)-1 β , IL-18 e IL-6) y mediadores celulares como neutrófilos y macrófagos, que actúan en forma coordinada activando programas antivirales. Sin embargo, el SARS-CoV-2 ha generado diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune temprana. Posterior a estos eventos tempranos, se desencadena la respuesta inmune adaptativa a partir de células presentadoras de antígeno, particularmente células dendríticas, que al encontrarse con el virus SARS-CoV-2, lo procesan y presentan a linfocitos T vírgenes en ganglios linfáticos. Los linfocitos T activados se dirigen luego a tejidos inflamados a los fines de cumplir su función efectora. Mientras que linfocitos T CD8+ cumplen una función citotóxica eliminando células infectadas por SARS-CoV-2, linfocitos T CD4+ son los responsables de cooperar con linfocitos B que al diferenciarse a células plasmáticas producirán anticuerpos de tipo IgM, IgG e IgA. Estos anticuerpos, con la potencialidad de neutralizar el virus, pueden ser detectados por enzimoimmunoensa-

yo (ELISA). Estos tests serológicos poseen, al momento, sólo valor epidemiológico, permitiendo identificar poblaciones infectadas y articular estrategias de control y salud pública adecuadas. Sin embargo, son temas aún en debate el valor pronóstico, la duración y la capacidad protectora de anticuerpos específicos luego de erradicada la infección. Finalmente, un grupo de linfocitos T y B específicos adquirirán un fenotipo de memoria, que cumplirá un rol clave ante el posible reingreso de este coronavirus, activando de una forma más eficiente y rápida los mecanismos de protección. En efecto, este es el objetivo central de los diferentes esquemas de vacunación: generar una respuesta protectora segura, efectiva y específica mediada capaces de prevenir o atenuar infecciones futuras con el mismo virus. En este contexto, se ha demostrado que pacientes recuperados presentan en circulación linfocitos T y B de memoria específicos contra diferentes proteínas, tanto estructurales como regulatorias del SARS-CoV-2 (5). Más aún, se ha observado que individuos no expuestos al SARS-CoV-2, que han sido infectados a lo largo de su vida con otros coronavirus estacionales, experimentan cierta protección al SARS-CoV-2 a partir del reconocimiento por parte de linfocitos T de memoria de fragmentos similares en otros coronavirus, fenómeno denominado “memoria cruzada”. Si los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa se desarrollan de una manera sincronizada y regulada, estos procesos resuelven la infección en un lapso de 2 a 3 semanas. Sin embargo, pacientes que evolucionan desfavorablemente desarrollan un proceso inflamatorio caracterizado por una “tormenta de citoquinas” mediada por las interleuquinas mencionadas y monocitos/ macrófagos activados que migran desde el torrente sanguíneo hacia el parénquima pulmonar. De este modo, pacientes críticos que experimentan un deterioro progresivo de su estado clínico presentan como patrón común la dificultad de resolver de una manera exitosa la respuesta inflamatoria asociada a la infección. Esta limitación, producto de un desbalance entre la respuesta inmune innata y adaptativa, conlleva además de la activación sostenida de monocitos y la liberación de mediadores pro-inflamatorios, una dramática disfunción de linfocitos T en sangre periférica. Los mecanismos subyacentes a fenómenos paradójicos de inmunosupresión e inflamación descontrolada son objeto de un gran número de investigaciones actuales. Estudios recientes demuestran que en forma concomitante a la respuesta inflamatoria se manifiestan fenómenos trombóticos y de disfunción endotelial. En este escenario, ha cobrado reciente protagonismo la bradiquinina, péptido responsable de fenómenos vasculares. Se propuso que, una vez que el virus ingresa al organismo, éste afecta el sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulando la presión sanguínea y modulando los niveles de bradiquinina en sangre. Los niveles de este péptido aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, generando severas lesiones vasculares [4].

Sin embargo, no obstante los esfuerzos realizados, aún no se han develado los mecanismos precisos que subyacen a las diferencias clínicas entre pacientes que desarrollan infecciones asintomáticas, leves, moderadas o severas. En este sentido se ha propuesto que condiciones inflamatorias, vasculares o metabólicas previas (cardiopatías, obesidad, diabetes, etc), predisposición genética, y cierta inmunidad pre-existente a virus relacionados podrían contribuir a las diferentes presentaciones clínicas de esta enfermedad. En este contexto se ha especulado que, además del fenómeno de memoria inmunológica cruzada, ciertos individuos poseen un sistema inmune innato más entrenado, como consecuencia probable de la exposición a ciertas vacunas (ej. BCG) o a patógenos relacionados [3,4].

La pandemia del SARS-CoV-2 desafía a inmunólogos en diferentes frentes:

- Diagnóstico a través del desarrollo de tests específicos y sensibles, accesibles a toda la población;
- profilaxis asociada al desarrollo de vacunas efectivas y seguras;
- diseño de nuevas terapias que permitan prevenir síndromes inflamatorios y vasculares y evitar desenlaces fatales y
- investigación profunda y rigurosa de mecanismos inmunopatogénicos asociados a la evolución clínica de la enfermedad.

Según los últimos informes difundidos a agosto de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) contabilizó 165 ensayos de vacunas para COVID-19 en todo el mundo, de los cuales 140 aún están en la etapa preclínica y 26 avanzaron hacia las pruebas clínicas en humanos. De esas 26, al menos 7 proyectos transitan la fase 3, etapa en la que se evalúa la seguridad y la eficacia clínica a nivel masivo antes de ser aprobada por las entidades regulatorias. Las diferentes plataformas de vacunas propuestas incluyen:

- vacunas a RNA de la proteína Spike o restringido al dominio RBD de dicha proteína;

vectores virales inocuos, por lo general adenovirus humanos o de primates no humanos, que contienen en su interior genes de la proteína Spike;

- la proteína Spike recombinante; y
- el virus SARS-CoV-2 inactivado. Cada una de estas plataformas presenta ventajas y desventajas asociadas a su seguridad, capacidad inmunogénica, costos y factibilidad de desarrollo en países con distinta infraestructura.

No obstante, el horizonte es alentador, teniendo en cuenta la baja tasa mutacional que presenta el SARS-CoV-2 y la potente inmunogenicidad de sus proteínas claves [5]. Sin embargo, y aún cuando las tan esperadas vacunas logren prevenir o atenuar la patología en un gran porcentaje de la población, deberemos aprender a convivir con este nuevo virus. Es por esto, que otro gran desafío es el desarrollo de terapias anti-virales y anti-inflamatorias, que logren atenuar el amplio espectro de síntomas clínicos asociados a esta patología. En este sentido han cobrado especial interés drogas anti-inflamatorias como la dexametasona, antivirales como el remdesivir, anti-coagulantes que disminuyen el riesgo trombótico y la administración de plasma de pacientes convalecientes (o anticuerpos anti-SARS-CoV-2 purificados) los cuales han demostrado resultados alentadores en protocolos de uso expandido [4].

Finalmente, a los desafíos de generar herramientas diagnósticas, profilácticas y terapéuticas efectivas y seguras, se agrega el importante compromiso de la comunidad científica de evaluar el impacto social y humano de la pandemia, y brindar herramientas claves que preserven fundamentalmente a las poblaciones más vulnerables.

2. Ejemplos de modelado matemático: ¿Qué y para qué?

ANA BIANCO³, ALICIA DICKENSTEIN^{4,5,*}, MARINA VALDORA^{3,4}, VÍCTOR YOHAI^{3,4,*}

Estamos en un momento clave en la historia en el que distintos modelos matemáticos colaboran con la toma de decisiones políticas a distintos niveles. Una gran parte de la comunidad científica reorientó durante los últimos meses sus capacidades, conocimientos y recursos frente a la crisis global causada por la pandemia de

2 Instituto de Cálculo (IC), FCEN, UBA-CONICET

3 Departamento de Matemática, FCEN, UBA.

4 Instituto de Investigaciones Matemáticas Luis A. Santaló (IMAS), UBA-CONICET

COVID-19 para colaborar en la comprensión de esta enfermedad, estrechando la colaboración con instancias de gobierno nacionales, provinciales y municipales. Presentaremos una descripción breve de algunas de las instancias de modelado para ayudar con esta problemática en Argentina y señalaremos cómo el poder del razonamiento matemático permite demostrar no solo el alcance sino también las limitaciones e incertezas inherentes a los modelos.

El objetivo fundamental del modelado matemático de un fenómeno es describirlo y cuantificarlo para prever su comportamiento futuro. Hay múltiples factores que hacen que modelar esta pandemia sea muy complejo, debido a características de la enfermedad causada por un virus que era totalmente desconocido, características del contagio, la acción del sistema de salud a través del seguimiento de los casos, la definición de caso (que cambia dinámicamente con el mayor conocimiento de esta enfermedad), la gran heterogeneidad de la transmisión, etc. Los modelos son inherentemente de gran complejidad y deben esquematizar la realidad mediante una elección adecuada de parámetros clave que conserven las características esenciales. Esto requiere una comprensión de los procesos físicos, biológicos y sociales. Es además crucial contar con datos fiables que provengan de la realidad o poder manejar razonablemente datos que se tomen y divulguen en forma desigual e imprecisa. El modelado pone a interactuar distintos aspectos del problema y muchas veces, aunque no se logre contestar la pregunta original, surgen conexiones o emergen comportamientos no obvios a priori que ayudan a entender mejor la situación.

2.1 Modelado de la propagación de los contagios

Previo a la aparición de COVID-19 existían en la Argentina grupos interdisciplinarios nucleados desde 2013 en la “Red de modelización de enfermedades infecciosas” y que están abordando diversos aspectos de la problemática de COVID-19. La complejidad de estos modelos hace que en general sus resultados sean numéricos. Los modelos simples sirven para realizar análisis cualitativos, estudiar propiedades esenciales del problema aislándolas de todas las demás o explorar determinados efectos, pero no poseen la capacidad de describir adecuadamente el proceso de transmisión en una situación tan compleja como la actual. Por otra parte, muchas veces admiten una resolución analítica que permite ganar intuición sobre el problema. Los modelos epidemiológicos compartimentales se basan en una clasificación de los individuos en clases epidemiológicas (por ejemplo: Sus-

ceptibles, Infectados y Recuperados (SIR)) y describen la evolución en el tiempo de las poblaciones de los grupos. En el caso de los métodos estocásticos, aún para un modelo simple como el SIR, se puede comprobar que en torno al umbral de propagación epidémica existe una gran impredecibilidad respecto al tamaño esperado de una epidemia, que no es causada por la complejidad del modelo sino por las fluctuaciones que existen cuando el sistema está en torno al umbral de propagación. Para poblaciones de tamaño finito es complicado estimar asintóticamente la probabilidad de tener una epidemia si entra un infectado en una población donde todos son susceptibles. En [6] se obtuvo una aproximación analítica para esta probabilidad, estimando el máximo tamaño de una epidemia así como su valor medio. Estas leyes después se verificaron numéricamente, no solo para el modelo SIR clásico, sino para un modelo SIR que incluye contactos locales y globales [7]. El problema principal que poseen estos modelos en la situación actual es que se basan en la hipótesis de “mezcla homogénea” que no es válida en una situación altamente heterogénea, como la de la cuarentena. En [8] los autores consideran una variante de un modelo SIR con confinamiento reversible de individuos susceptibles, que ilustra cómo las medidas de bloqueo inhiben la propagación de la infección por arriba de un umbral que calculan. Es posible estimar parámetros del modelo dentro de un rango relativamente estrecho utilizando los datos disponibles de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, existe un horizonte corto para una predicción confiable, que persiste en conjuntos de datos sin errores. Es decir que solo es posible dar con seguridad probabilidades de resultados diferentes.

2.2 Modelado estadístico

El Grupo de Estadística Aplicada a COVID convocado por el Instituto de Cálculo, FCEN, UBA ha realizado distintas tareas de modelización, por un lado con centro en el análisis de los datos y por otro lado en el análisis y simulación de escenarios posibles. La predicción de una pandemia en base a métodos estadísticos es particularmente difícil además de las dificultades que ya enunciamos, porque es necesario saber cómo la predicción afecta al mismo proceso que uno intenta pronosticar [9]. Este punto es crucial porque en base a las estimaciones y predicciones que se hacen, se realizan intervenciones sobre el proceso que se quiere predecir, tales como las cuarentenas y sus distintas fases. Además de esto, está la aceptación o el respeto a estas normas por parte de la población, que también van modificando al proceso en sí mismo.

Cuando comenzaron a aparecer los primeros casos en Argentina, se trabajó en la predicción a corto plazo de la evolución del número de casos totales para nuestro país mediante distintas técnicas estadísticas en base a la información reportada por otros países afectados por la pandemia con un historial más largo y la identificación de grupos de países con comportamiento similar y con seguimiento temporal. Se predijo la evolución del número de infectados utilizando el método de componentes principales dinámicas desarrollado en [10], al que luego se aplicó un modelo de regresión lineal basado en estimadores robustos que no son mayormente afectados por la presencia de una proporción pequeña de puntos atípicos [11]. Si bien para los primeros 20 días el ajuste obtenido es muy bueno, para los últimos 10 días las predicciones estuvieron por encima de los valores observados hasta un 20,3%. Esta diferencia es probablemente debida a que comenzó a tener efecto la cuarentena total (que no existía cuando se hizo el ajuste), mientras que en muchos de los países que se usaron para obtener el índice no hubo cuarentena o solo fue parcial. Asimismo, a partir de datos sujetos a un acuerdo de confidencialidad, se ha estudiado cómo afectan los diferentes factores de riesgo a la probabilidad de que un enfermo de COVID-19 necesite cuidados intensivos. Entre las comorbilidades que más influyen en esta probabilidad se encuentran sexo, edad, diabetes, hipertensión arterial y obesidad. En la actualidad se está trabajando en el desarrollo de una herramienta de visualización de la evolución de la pandemia en nuestro país en lo referido a número de casos, número de fallecimientos según sexo y rango etario, utilización de camas de terapia intensiva, comparando provincias y edades, mediante distintos indicadores y técnicas exploratorias y descriptivas [12]. Estas herramientas son de acceso libre y permiten visualizar de forma actualizada, diferentes datos públicos de COVID-19 publicados por el Ministerio de Salud de la Nación.

2.3 Diseño de tests con agrupamiento anidado de muestras

El método de referencia para identificar a las personas infectadas por el SARS-CoV-2 es determinando la presencia del ARN del virus en muestras tomadas de secreciones respiratorias, usando la prueba de PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa). Esta metodología es de baja procesividad y requiere reactivos importados difíciles de conseguir. Es importante reducir tiempo y costo en reactivos, sin sacrificar la realización de pruebas confiables, cruciales para decidir tratamientos médicos y medidas de control de la epidemia. Una posibilidad propuesta por Dorfman en 1943 es formar grupos de n individuos y reali-

zar un único test a cada muestra agrupada. Si el resultado del test es negativo, se concluye que los n individuos están sanos. En caso contrario, cada uno de ellos es testado separadamente, en este caso son necesarios $n+1$ tests para evaluar a los n individuos. Una extensión natural del método consiste en subdividir los grupos que dieron positivo en subgrupos menores y repetir el procedimiento. Este esquema es adaptativo, porque los grupos de cada etapa dependen de los resultados obtenidos en etapas previas. Llamemos p a la probabilidad de que un individuo esté infectado. En el trabajo [13] se determina la estrategia óptima, es decir, aquella que minimiza el número medio de tests de laboratorio necesarios para evaluar a todos los individuos. Por ejemplo, para $p = 0,02$, la estrategia óptima tiene 3 etapas con grupos de 9 individuos en la primera etapa, 3 individuos en la segunda etapa y 1 individuo en la tercera etapa. En este caso, el número medio de tests de laboratorio a ser aplicados es el 20% del número de individuos evaluados. El Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe ha puesto en marcha un proyecto para la instalación de un laboratorio de detección digital, masiva y ultrasensible de coronavirus mediante la técnica de PCR en el Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, donde se aplicarán estrategias de agrupamiento de muestras como las estudiadas en [13]. La técnica de tests masivos podrá luego ser usada para la detección de otras enfermedades como dengue o leptospirosis.

2.4 El comportamiento social incorporado a los modelos epidemiológicos

En [14] se presenta un marco de modelado novedoso para incorporar en la modelación de la dinámica de la enfermedad dos parámetros de comportamiento social frente a la epidemia: el miedo a la infección y la frustración con el distanciamiento social. Se muestra que el modelo SEIR de percepción de comportamiento resultante tiene tres modos principales de comportamiento cualitativo: sin brote, brote controlado y brote no controlado. Este modelo puede producir ondas de infección transitorias y sostenidas consistentes con brotes secundarios y permite sacar conclusiones interesantes.

Los modelos matemáticos no predicen el futuro, que depende de lo que hagamos. En cambio, nos permiten explorar la conexión entre determinadas acciones y los escenarios que podrían emerger de las mismas, unos mejores que otros. Es decir que el éxito de un modelo puede medirse en el grado en que haya contribuido a evitar los peores escenarios.

Agradecimientos:

Agradecemos la generosa colaboración de Inés Armen- dáriz, Gabriel Fabricius y Pablo Ferrari para la redacción de este artículo.

3. Control de cuarentena por COVID19 en AMBA

D. GARCÍA-VIOLINI⁵, M. MOSCOSO-VÁSQUEZ⁶, F. GARELLI⁷, R. SÁN-CHEZ-PEÑA^{6,*}

Las secciones anteriores de este capítulo han hecho una detallada descripción de la aparición de este virus en el mundo y en particular en la República Argentina. Como se mencionó antes, el ciudadano común se enfrenta a una verdadera “infodemia” que le genera una gran incertidumbre. La cura se logra con información científica basada en datos de la realidad, como por ejemplo la aplicación *Confiar* desarrollada por investigadores de CONICET, <https://confiar.telam.com.ar/>. En esta sección por lo tanto nos centraremos en el uso de modelos dinámicos, en la identificación y validación de los mismos frente a datos experimentales y en la atenuación de los efectos de la pandemia mediante el control automático.

3.1 Modelos de propagación de la enfermedad

Los modelos matemáticos de propagación de enfermedades, sea que se utilicen para simular, predecir o controlar sus efectos, siempre deben validarse frente a los datos de la realidad. Para ello, deben identificarse ciertos parámetros para que el modelo se ajuste a los datos experimentales. En una segunda etapa, el modelo validado puede utilizarse para el diseño de estrategias de control que mitiguen los efectos del virus.

En este trabajo nos centramos en la zona del AMBA, el foco principal de la pandemia en nuestro país, y se busca reducir el porcentaje de ocupación de Unidades de Cuidados Intensiva (UCI), considerando incluso el efecto de la donación de plasma de pacientes recuperados. Para ello, nos basamos en modelos de propagación de enfermedades [15] que luego dieron paso al conocido modelo SIR [16], cuyas siglas indican el número de pacientes Susceptibles (S), Infectados(I) y Recuperados (R), como se mencionó anteriormente. Este modelo a su vez fue adaptado para el caso del COVID19 y expandido al modelo SEIR en Japón [17] donde se agregan los Expuestos (E), y a otras extensiones del mismo, *e.g.* en Argentina [18]. En nuestro trabajo utilizamos el modelo anterior incluyendo los fallecidos (D), resultando el modelo SEIRD, como se referencia en la bibliografía mundial por sus siglas en inglés.

3.2 Identificación y Validación del modelo

Este modelo cuenta con varios parámetros, pero uno de ellos es particularmente importante ya que indica la probabilidad de infección por unidad de tiempo: β . En muchos trabajos se toma este parámetro como constante de acuerdo a la región, lo que de alguna forma significa tomar un valor promedio que se mantiene todo el tiempo igual, equivalente a no haber tomado ninguna medida de prevención. Aquí $\beta(t)$ es variante en el tiempo y se ajusta diariamente de acuerdo a los datos oficiales de AMBA, como puede verse en la curva de la izquierda de la figura 1. Esto indica que el modelo SEIRD con el parámetro variante $\beta(t)$ se ajusta al control que realizan los gobiernos nacional, provincial y de la ciudad de Buenos Aires.

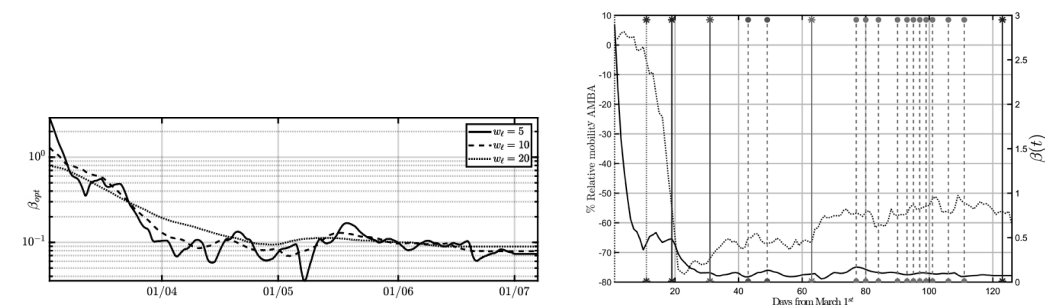


Figura 1. (izq) Ajuste de $\beta(t)$ de acuerdo a distintos intervalos w_i (en días) entre marzo y julio del 2020.(der) Relación $\beta(t)$ (línea llena) y movilidad en AMBA (línea punteada), una vez declarada la cuarentena.

5 Universidad Nacional de Quilmes

6 Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA) y CONICET

7 Universidad Nacional de La Plata y CONICET