

Predicción del impacto de la vacunación. Una aproximación desde la simulación

Federico Montes de Oca¹, Diego Luparello¹, Diego Fretes¹, Julian Ifran¹, Román Bond¹, Martín Morales^{1,2}, Diego Encinas^{1,3}.

¹SimHPC-TICAPPS. Universidad Nacional Arturo Jauretche. Florencio Varela, 1888, Argentina.

²Centro CodApli. FRLP. Universidad Tecnológica Nacional. La Plata, 1900, Argentina.

³Instituto de Investigación en Informática (III-LIDI). Facultad de Informática, Universidad Nacional de La Plata - Centro Asociado CIC. La Plata, 1900, Argentina.
{federicomdo97, compu.diego94, djoaquin.fretes, shuloifran}@gmail.com, {rbond, martin.morales, dencinas}@unaj.edu.ar

Resumen. El objetivo de este trabajo es modelar y simular escenarios epidemiológicos y analizar el impacto de la vacunación como medida anti-epidémica. Se toma como punto de partida un modelo base existente que ya contempla la propagación de una enfermedad. Se extiende el modelo original contemplando el porcentaje de efectividad de la vacuna aplicada a la población. Para lograr un análisis entre individuos y los cambios de estados que éstos sufren durante una epidemia se utiliza el Modelado y Simulación Basado en Agentes (ABMS; Agent-Based Modeling and Simulation). En esta aproximación se busca dar soporte a la toma de decisiones con predicciones acerca del impacto de vacunas, realizar pruebas con la enfermedad COVID-19 utilizando el mismo modelo para obtener predicciones y finalmente, concientizar a la población acerca de la importancia de la vacunación como prevención y barrera contra brotes epidemiológicos.

Palabras Clave: Simulación, Vacunación, ABMS, Epidemiología.

1 Introducción

Históricamente la humanidad se ha preguntado cómo prevenir las epidemias y la manera de detener su avance. Es complejo decidir políticas puntuales que las erradiquen. El contexto de cada población es distinto: demografía, cultura, recursos, tecnología, sistema sanitario, etc.

Aquí toman importancia los modelos computacionales de escenarios epidemiológicos. Con una simple parametrización de un simulador, se pueden analizar los impactos de políticas de Salud Pública (aislamiento, vacunación, extensión del sistema sanitario, entre otros) en la batalla contra la propagación de una enfermedad.

Simular es el proceso de diseñar un modelo computarizado de un sistema (o proceso) y realizar experimentos con este modelo con el propósito de comprender el comportamiento del sistema y/o de evaluar varias estrategias para el funcionamiento de este [1].

1.1 Objetivos

- Adaptar un modelo existente para que contemple el efecto de la vacunación a través del porcentaje de efectividad de la vacuna.
- Dar soporte a la toma de decisiones con predicciones acerca del impacto de vacunas.
- Poder realizar pruebas con la enfermedad COVID-19 utilizando el mismo modelo para obtener predicciones.
- Concientizar a la población acerca de la importancia de la vacunación como prevención y barrera contra brotes epidemiológicos.

1.2 Modelado y Simulación Basado en Agentes (ABMS)

Es un tipo de modelo computacional que posibilita la simulación de acciones e interacciones de individuos autónomos dentro de un entorno, y permite determinar qué efectos producen en el conjunto del sistema. Los modelos simulan las operaciones simultáneas de entidades múltiples (agentes) en un intento de recrear y predecir las acciones de fenómenos complejos [2].

1.3 Modelo SIR

Es un modelo matemático epidemiológico sencillo. Fue descrito en 1927 por el bioquímico William Ogilvy Kermack y el epidemiólogo Anderson Gray McKendrick [3]. El modelo recibe este nombre porque divide la población en 3 conjuntos: Susceptibles, Infectados y Recuperados.

La población inicial está compuesta por individuos susceptibles de contraer la enfermedad, los individuos infectados cambian de estado e infectan a otros. Al pasar los días, los infectados se irán recuperando y cambiarán de estado. El proceso continúa hasta que no quedan infectados y la población quedará dividida entre Susceptibles (que no se infectaron) y Recuperados [4].

Restricciones del modelo SIR.

- La epidemia transcurre tan rápido que no es significativo tener en cuenta los nacimientos ni las defunciones
- Si un individuo sano se infecta, se vuelve infeccioso de inmediato.
- Si un individuo se recupera adquiere inmunidad y no puede volver a contraer el virus.

1.4 Modelo epiDEM Travel & Control.

Es un modelo basado en SIR e implementado en NetLogo [5]. Simula la propagación de una enfermedad infecciosa en una población semicerrada, pero con características adicionales como viajes, aislamiento, cuarentena, inoculación y vínculos entre individuos. Sin embargo, se continúa asumiendo que el virus no muta y que, tras la recuperación, una persona tendrá una inmunidad perfecta [6].

El número de reproducción R_0 .

Al final de la simulación, el R_0 refleja la estimación del número de reproducción, la relación de tamaño final que indica si habrá una epidemia

$$R_0 = \frac{\beta \cdot S(0)}{\gamma} = N \cdot \frac{\ln\left(\frac{S(0)}{S(t)}\right)}{N - S(t)} \quad (1)$$

- N es la población total
- $S(0)$ es el número inicial de susceptibles
- $S(t)$ es el número total de susceptibles en el tiempo t .
- β es la tasa de contagio diaria
- γ es la inversa del tiempo de infección

En este modelo, la estimación R_0 es el número de infecciones secundarias que surgen para un individuo infectado promedio durante el transcurso del período infectado de la persona.

2 Aportes del modelo

Aunque el modelo epiDEM contempla aspectos importantes como la propagación, el mismo no modela la mortalidad.

Teniendo en cuenta que el objetivo del trabajo es analizar el impacto de la vacunación contra epidemias, introducimos los siguientes aportes al modelo:

- *Initial-people-infected-chance*: permite aumentar el número de infectados iniciales.
- *Average-recovery-time-hospitalized*: permite decidir el promedio de tiempo que un individuo pasa hospitalizado.
- *Mortality-chance*: permite decidir la tasa de mortalidad de los individuos infectados.
- *Vaccine-efficacy*: permite decidir el porcentaje de eficacia de la vacuna.

Initial-people-infected-chance.

El modelo epiDEM fija que un individuo tiene 5% de probabilidad de comenzar la simulación infectado. Se parametriza ese porcentaje para poder analizar escenarios donde la enfermedad ya está propagada en la población. La variable es un porcentaje que va desde el 1 hasta el 50. Por lo tanto, como máximo la mitad de la población podrá iniciar la simulación infectada.

Average-recovery-time-hospitalized.

EpiDEM asume que todo individuo infectado hospitalizado se recupera cinco veces más rápido que un individuo no hospitalizado.

A partir del análisis de publicaciones [7][8] acerca de la permanencia en hospitales de pacientes con Influenza A, se observa que no se puede afirmar que los hospitales aceleren la recuperación de los pacientes.

Esta variable es un número que representa el promedio de tiempo en el cual un individuo infectado y hospitalizado se recupera o muere. El rango de dicho promedio va desde 1 hasta 1000 unidades de tiempo.

Vaccine-efficacy.

La vacunación del modelo epiDEM resulta muy elemental: si una persona es vacunada, se vuelve inmune al 100%. Por esto, se parametriza la inmunidad adquirida por la vacuna a aplicar, introduciendo el parámetro *vaccine-efficacy* que es un porcentaje del 1 al 100.

De esta forma, se puede simular distintos escenarios utilizando varios porcentajes de eficacia de vacunas. En el uso, se calcula el promedio ponderado de eficacia de las vacunas a aplicar, ingresando el resultado como *vaccine-efficacy* en la simulación.

Mortality-chance.

Ni el modelo SIR ni el modelo epiDEM contemplan fallecimientos.

Dado que uno de los objetivos es concientizar a las personas, resulta importante poder modelar las muertes causadas por la enfermedad, que es la consecuencia que más relevancia tiene para la humanidad. De esta manera, las personas podrán visualizar el impacto positivo de la vacunación.

Se introduce el parámetro *mortality-chance*. Es un porcentaje del 1 al 100 que representa la letalidad de la enfermedad. Los individuos fallecidos se representan en color gris.

Dado que, en el modelo SIR, el conjunto de Recuperados representa a su vez a los recuperados y los muertos, *mortality-chance* generará un subconjunto D de muertos (*deaths*):

$$D = \{i \in R \mid i \notin S; i \notin I\} \quad (2)$$

$$|D| = (\text{MortalityChance} \div 100) \cdot |R| \quad (3)$$

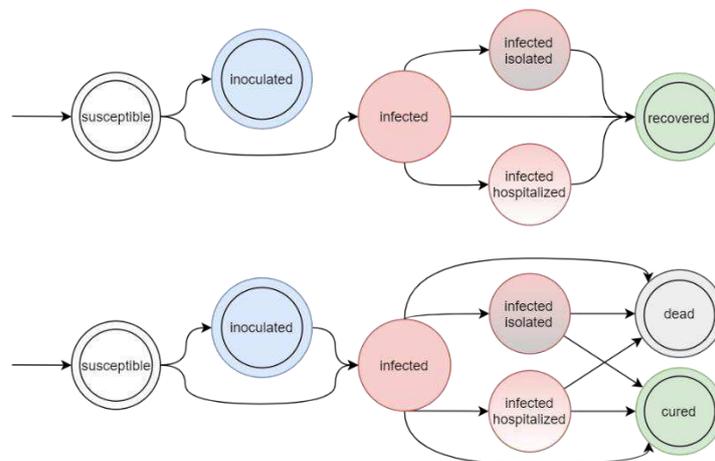


Fig. 1. Contraste de diagramas de estados del modelo epiDEM (primer diagrama) contra el modelo extendido (segundo diagrama)

Por un lado, se permite que los individuos inoculados se infecten según la eficacia de la vacuna.

Se “separa” el estado *recovered* en los estados *dead* y *cured*. En los cálculos finales, el modelo sigue tomando a estos dos grupos como uno solo, para mantener el mismo cálculo de R_0 .

2.1 Restricciones

El modelo resultante presenta las siguientes restricciones relevantes:

- No contempla nacimientos.
- Solo contempla defunciones relacionadas a la epidemia simulada.
- La eficacia de la vacuna solo afecta la posibilidad de ser infectado.
- El porcentaje de infectados inicial no puede ser mayor al 50%
- El porcentaje de inoculados inicial no puede ser mayor al 50%
- No existe la posibilidad de volver a infectarse con el virus una vez recuperado.

3 Simulación

3.1 Número de ejecuciones

Es necesario obtener la cantidad óptima de ejecuciones a realizar del escenario propuesto. Para esto se tiene en cuenta el teorema de Chebyshev [9] utilizando un intervalo de confianza del 95%. La distribución correspondiente es la estándar.

Entonces:

$$M = \frac{\sigma^2 \cdot (Z_{\alpha/2})^2}{\kappa^2} = 15,3664 \approx 15 \quad (4)$$

Es decir, se realizan 15 ejecuciones sobre el mismo escenario para obtener una salida estacionaria y así poder realizar un análisis correcto.

3.2 Escenarios

Para los escenarios de simulación, se fijan parámetros sustraídos de informes y estudios actuales sobre la enfermedad COVID-19 en el contexto del Territorio Nacional Argentino [10][11][12]. Sin embargo, algunos parámetros son fijados en base al análisis de estudios realizados en el exterior [13][14].

- *initial-people*: 1000. Terreno con máxima población posible.
- *initial-people-infected-chance*: 4%. En Buenos Aires, en la Semana Epidemiológica 20 2021 hubieron 225K casos [12], 33K casos en promedio al día, Si se está 5 días infeccioso [13], entonces, en promedio, hubieron $33K \cdot 5 = 165K$ personas contagiando el virus a la vez en esa semana. Siendo el 3.66% de la población argentina de 45M. Esto es una burda aproximación.
- *infection-chance*: 30%. Infecciosidad elevada. No existen muchos datos que aporten certeza acerca de este parámetro, por lo que se lo selecciona de forma adrede.
- *recovery chance*: 95% para que los individuos cambien de estado cerca de las fechas promedio de *recovery-time*.
- *average-recovery-time*: 5 días - 120 hs [13]
- *average-recovery-time-hospitalized*: 8 días - 192 hs [11]
- *intra-mobility*: 0.8. Movilidad mínimamente reducida.
- *links*: Encendido. Se simulan contactos estrechos.
- *travel & travel-tendency*: Apagado. Se observa un comportamiento no esperado: los individuos se juntan demasiado en el límite al activar dichas variables.
- *average-isolation-tendency*: 25%. Se asume que la capacidad de diagnóstico temprano no es muy eficiente.
- *average-hospital-going-tendency*: 15% [14]
- *mortality-chance*: 3% (letalidad acumulada en la Pcia. de Bs. As. 2,64%) [10].
- *initial-ambulance*: 0. No hay relevancia.

Los parámetros *inoculation-chance* y *vaccine-efficacy* son variados luego para analizar los resultados.

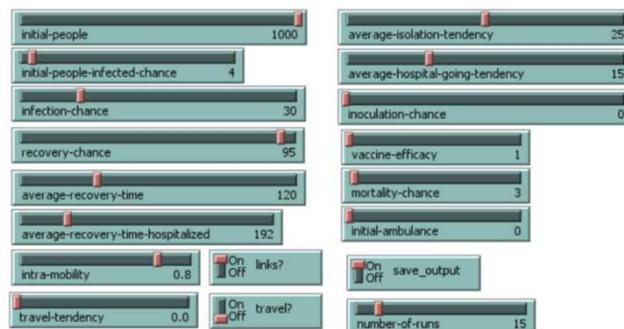


Fig. 2. Configuración del escenario en el simulador

- **Escenario 1:** Escenario sin vacunación: *inoculation-chance* en 0.
- **Escenario 2:** Escenario con vacunación. El parámetro *vaccine-efficacy* se configura al 60% y el parámetro *inoculation-chance* se configura al 50% para que la mitad de la población esté vacunada. Análogo sobre la aplicación de una primera dosis.
- **Escenario 3:** Se incrementa la eficacia de la vacuna al 90%, manteniendo *inoculation-chance* en 50%. Análogo a la aplicación de una segunda dosis.

3.3 Resultados

Como se observa en la Fig. 3, a medida que la eficacia de la vacuna aumenta, suceden menos contagios. En el primer escenario, prácticamente toda la población contrajo la enfermedad, haciendo que la misma mate aproximadamente 3% de la población total.

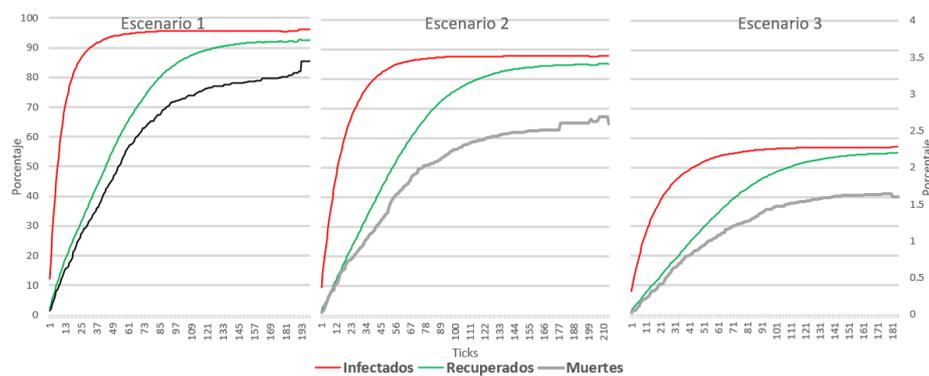


Fig. 3. Comparativo de Infectados, Recuperados y Muertos Acumulativos (Muertos en el eje vertical secundario)

En la Fig. 4, se observa cómo en el primer escenario la curva de infectados aumenta de forma exponencial. Esta suele ser una de las razones por las cuales los sistemas de

salud colapsan. En los escenarios 2 y 3, esta curva es aplanada. Además, es posible observar que menos personas se contagian al final de la simulación. La cantidad de muertos se reduce drásticamente.

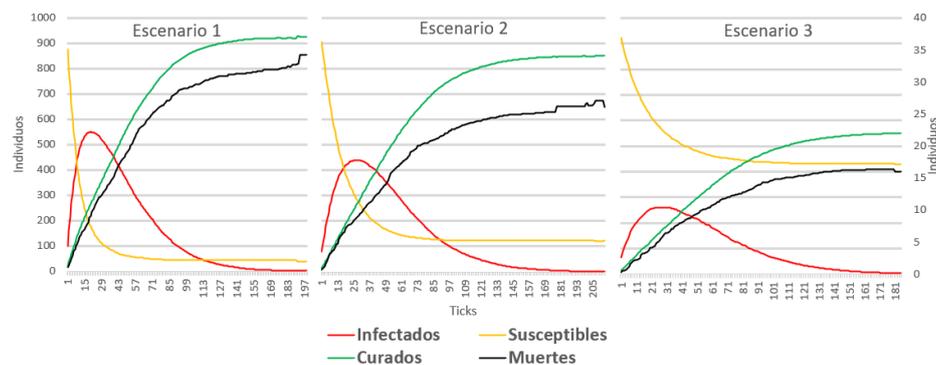


Fig. 4. Comparativo de estados de los individuos (Muertes en el eje vertical secundario)

En la Fig. 5, se observa cómo la Tasa de Infección se reduce drásticamente a medida que la eficacia de la vacuna aumenta.

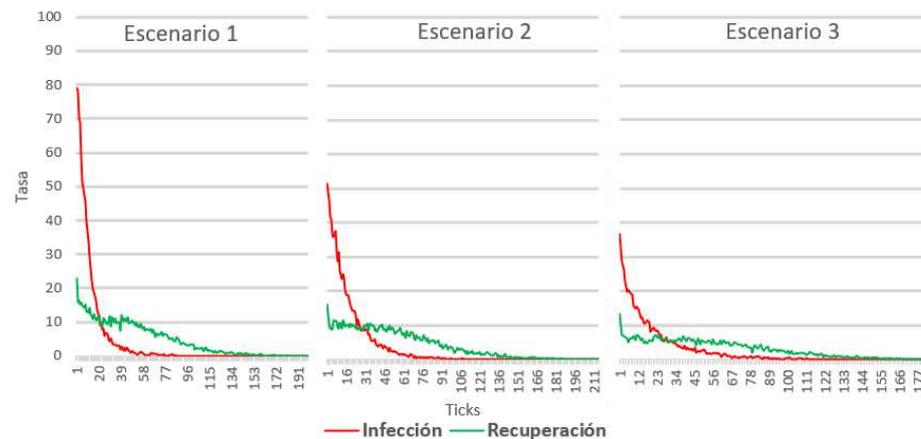


Fig. 5. Comparativo de Tasas de Infección y de Recuperación

4 Conclusiones

En base a la investigación, análisis y desarrollo realizado, se muestra la importancia de generar modelos y simuladores como herramienta para medir el impacto de los planes de vacunación. Además, se consigue parametrizar una amplia gama de variables relevantes para llegar a una predicción.

Luego, en el caso particular de las pruebas realizadas para los escenarios propuestos, se comprueba que, la relación entre la velocidad de propagación de una enfermedad

puede ser drásticamente desacelerada con un plan progresivo de vacunación. Esto sin tener en cuenta otros tipos de medidas anti epidémicas. Además, se comprueba que, gracias a la inoculación, se puede lograr que una gran parte de la población nunca contraiga la enfermedad. Esto es importante ya que muchas enfermedades pueden llegar a dejar secuelas.

Cómo futuros trabajos, se propone mejorar la precisión del impacto de la vacunación sobre la mortalidad incluyendo más modificadores. Si un individuo se infecta a pesar de estar vacunado, un modificador podría reducir la posibilidad de muerte.

También, se podría disminuir la posibilidad de hospitalización en aquellos individuos que hayan sido vacunados.

Luego, podría aplicarse esto mismo para que la vacuna también afecte a la capacidad de infectar a otros de un individuo que, a pesar de haber sido vacunado, contrajo la enfermedad.

También se debería poder flexibilizar el parámetro de población vacunada al inicio de la simulación. El parámetro está seteado a un máximo de 50%, esto es para no generar conflicto con el parámetro *Initial-people-infected-chance* que también va hasta el 50% de la población.

5 Bibliografía

1. Simulation Modeling and Methodology. Robert E. Shannon. The University of Alabama Huntsville, Huntsville Alabama. Winter Simulation Conference. 1976.
2. Bonabeau, E., 2002. Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(Supplement 3), pp.7280-7287.
3. On the Mathematical Interpretation of Epidemics by Kermack and McKendrick. Raúl Isea and Karl E. Lonngren. Gen. Math. Notes, Vol. 19, No. 2, December, 2013, pp. 83-87 ISSN 2219-7184; Copyright © ICSRS Publication, 2013.
4. The SIR model and the Foundations of Public Health. Howard (Howie) Weiss. MATerials MATemàtics, Volum 2013, treball no. 3, 17 pp. ISSN: 1887-1097
5. Wilensky, U. (1999). NetLogo. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>. Centro para el aprendizaje conectado y el modelado basado en computadora, Northwestern University, Evanston, IL.
6. Yang, C. y Wilensky, U. (2011). Modelo de viaje y control NetLogo epiDEM. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/ePiDEMTravelandControl>. Centro para el aprendizaje conectado y el modelado basado en computadora, Northwestern University, Evanston, IL.
7. Análisis descriptivo de los casos de Gripe A (h1n1) notificados durante la pandemia de 2009 en la Región Sanitaria de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Silvina Busto - Fernanda Bonet - Adriana Alberti. Rev. Argentina Salud Pública, Vol 1, N°3 Junio 2010
8. Fajardo-Dolci, G., Hernández-Torres, F., Santacruz-Varela, J., Rodríguez-Suárez, J., Lamy, P., Arboleya-Casanova, H., Gutiérrez-Vega, R., Manuell-Lee, G. and

- Córdova-Villalobos, J., 2009. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública de México*, 51(5).
9. Shannon, R.E., *Systems Simulation: The Art and Science*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1975.
 10. Portal-coronavirus.gba.gob.ar. 2021. Sala de Situación | EMERGENCIA SANITARIA. [online] Available at: <<https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/es/sala-de-situacion>> [Accedido en Agosto 2021].
 11. Gba.gob.ar. 2021. Informe de Rendimiento Hospitalario UCI Adultos | Provincia de Buenos Aires. [online] Available at: <https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/informes_de_gestion/informe_de_rendimiento_hospitalario_uci_adultos> [Accedido en Agosto 2021].
 12. Argentina.gob.ar. 2021. Sala de situación. [online] Available at: <<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion>> [Accedido en Agosto 2021].
 13. Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A., Schafers, J. and Ho, A., 2021. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 2(1), pp.e13-e22.
 14. Gomez, J., Du-Fay-de-Lavallaz, J., Fugar, S., Sarau, A., Simmons, J., Clark, B., Sanghani, R., Aggarwal, N., Williams, K., Doukky, R. and Volgman, A., 2021. Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Mortality. *Journal of Women's Health*, 30(5), pp.646-653.