REVISIONES

REVISTA ARGENTINA
DE SALUD PÚBLICA
Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 18 de mayo de 2020
FECHA DE ACEPTACIÓN: 8 de julio de 2020
FECHA DE PUBLICACIÓN: 24 de julio de 2020

***AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**
hasdeusanti@gmail.com

REVISIÓN NARRATIVA: MODELOS PREDICTIVOS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA POR COVID-19

Narrative review: predictive models on the evolution of COVID-19 pandemic

* **Santiago Hasdeu**[1]. Médico, Magíster en Efectividad Clínica.
Laura Lamfre[1]. Lic. en Economía.
Patricia Caro[1]. Magíster en Estadística.
Federico Horne[1]. Doctor en Ingeniería Civil y Ambiental.

[1] Universidad Nacional del Comahue, Pcia. del Neuquén, Argentina.

RESUMEN. La modelización matemática se utiliza desde hace más de 100 años para evaluar el impacto de las estrategias de intervención de salud pública y sugerir el curso de acción óptimo en la lucha contra las enfermedades infecciosas emergentes. La aparición del nuevo virus SARS-CoV-2 plantea un gran desafío para los planificadores y decisores en salud, que deben movilizar recursos finitos, reorganizar los sistemas de atención y tomar decisiones en un contexto de gran incertidumbre. Para afrontar la pandemia por COVID-19, muchos sistemas de salud incorporan información provista por modelos predictivos. Esto insta a revisar la evolución de los distintos tipos de modelos existentes, sus características, limitaciones y vinculación con la toma de decisiones en Argentina y otros países. Con ese objetivo, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los modelos publicados acerca de la evolución de la pandemia. Se analizó el número de proyectos conexos presentados a becas del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Se identificaron, clasificaron y describieron distintos tipos de modelos, como determinísticos y estocásticos, distintos modelos compartimentados, y se describió la teoría del umbral y características principales de los modelos, como el número reproductivo básico (***R0***). Se analizó la importancia de los supuestos de cada modelo y el abordaje de la incertidumbre. Se discutieron sus principales limitaciones y su vinculación con la toma de decisiones en provincias y regiones.

PALABRAS CLAVE: Modelos estadísticos; Modelos teóricos; Infecciones por coronavirus

ABSTRACT. *Mathematical modeling has been used for over a hundred years to assess the impact of public health intervention strategies and suggest the optimal course of action in the fight against emerging infectious diseases. The appearance of the new SARS-CoV-2 virus poses a great challenge for health planners and decision-makers, who must allocate finite resources, reorganize care systems, and make decisions in a context of great uncertainty. Many health systems incorporate information provided by predictive models in their decision-making process to face the COVID-19 pandemic. This makes it necessary to review the evolution of the different types of existing models, their characteristics, limitations and link with decision-making in Argentina and other countries. In order to fulfill this objective, a bibliographic search was carried out on the published models about the evolution of the pandemic. The number of related projects submitted for scholarships from the Ministry of Science, Technology and Innovation was analyzed. Different types of published models were identified, classified and described, such as deterministic and stochastic, different compartmentalized models, threshold theory and main characteristics of the models were described as the basic reproductive number (**R0**). The importance of the assumptions of each model and the approach to uncertainty were analyzed. Its main limitations and its link with decision-making in provinces and regions were discussed.*

KEY WORDS: *Statistical models; Theoretical models; Coronavirus infections*

INTRODUCCIÓN

La reciente aparición del nuevo virus SARS-CoV-2 plantea un gran desafío para los planificadores y decisores en salud, que deben movilizar recursos finitos, reorganizar los sistemas de atención y tomar decisiones sobre el funcionamiento de la sociedad en un contexto de gran incertidumbre.

Los modelos matemáticos son herramientas invaluables para la planificación; al hacer explícitos los supuestos en los que se basan, pueden probar diferentes hipótesis y cuantificar los riesgos, beneficios y costos anticipados asociados con las actividades de control de enfermedades[1].

Los modelos matemáticos de las enfermedades humanas tienen una larga historia. En 1760 Bernoulli comenzó a usar modelos matemáticos para estudiar la propagación de la viruela por vacunación[2]. Hamer construyó un modelo temporal para el estudio de epidemias recurrentes de sarampión en 1906[3]. Kermack y McKendrick[4] establecieron un principio fundamental cuando afirmaron que el nivel de susceptibilidad en la población debe ser suficientemente alto para que se desarrolle una epidemia. De este principio se derivó un modelo simple, que describe la dinámica de transmisión de la enfermedad entre individuos en una población mixta homogénea: el denominado modelo epidémico SIR (Susceptibles-Infectados-Recuperados) clásico[5], que hoy sigue siendo utilizado para modelizar la infección COVID-19. La validez del modelo SIR ha sido probada por los datos de múltiples epidemias a gran escala. Sobre la base del SIR se propuso la teoría del umbral[6], según la cual la introducción de individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles podrá originar una epidemia sólo si la densidad de susceptibles sobrepasa un cierto valor crítico o umbral. Si se excede el umbral, sobreviene el brote; de lo contrario, desaparece. Aron y Schwartz propusieron el modelo SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectantes-Recuperados) en 1984[7]. Este modelo asume que la latencia de las enfermedades infecciosas también tiene un impacto en las epidemias, por lo que algunos consideran que es más realista[8]. En un esfuerzo por incorporar información relevante del manejo de las epidemias modernas, se han ido proponiendo modelos cada vez más complejos[9], como el SEQIJR (Susceptible-Expuesto-Cuarentena-Infectante-Aislado-Recuperado) y el SEIRP (Susceptible-Expuesto-Infectante-Recuperado-Preservado), para analizar un brote de SARS y los efectos del aislamiento y de una posible vacuna[10,11].

La modelización matemática se ha convertido en un enfoque muy utilizado para evaluar el impacto de las estrategias de intervención de salud pública y sugerir el curso de acción óptimo en el abordaje de enfermedades emergentes, como ocurrió con el SARS, el H1N1 y el ébola[12,13]. Los modelos pueden intentar proyectar la evolución natural de un fenómeno, pero con frecuencia incluyen una o varias intervenciones sanitarias para poner a prueba su posible efecto[14,15]. El modelado matemático resalta los factores clave y proporciona predicciones cuantitativas para la efectividad y los costos y consecuencias de las políticas de control de enfermedades.

Este estudio apuntó a revisar la evolución de los distintos tipos de modelos predictivos existentes, sus características principales, limitaciones y vinculación con la toma de decisiones en contexto de pandemia en Argentina y otros países.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Cochrane, en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud[16], en PubMed y LILACS sobre las publicaciones relacionadas con modelos matemáticos aplicados a la salud y específicamente sobre la evolución de esta pandemia al 9 de mayo de 2020. Se excluyeron los modelos de predicción o pronóstico para ser aplicados sobre individuos. Se identificó el número de publicaciones en Medline desde 1945 hasta el 9 de mayo de 2020, indexadas bajo los términos *MESH ("Models, Statistical"[Mesh]) OR "Models, Theoretical"[Mesh]*. La Tabla 1 muestra los sitios y estrategias de búsqueda y los resultados sobre modelos relacionados con la pandemia por COVID-19.

Los resultados obtenidos fueron analizados para identificar los tipos de modelos utilizados y sus características principales.

TABLA 1. Búsqueda bibliográfica.

Bases de datos	Términos y estrategia de búsqueda	Número de resultados totales
Medline-PubMed	(("Models, Statistical"[Mesh]) OR "Models, Theoretical"[Mesh]) AND "Coronavirus Infections"[Mesh]	848
	Con filtro para "humanos"	633
LILACS	(DECS) "Modelos Estadísticos"	323
	(DECS) "Enfermedades por Coronavirus"	252
	(DECS) "Modelos Estadísticos" AND (DECS) "Enfermedades por Coronavirus"	0
	(DECS) "Modelos Teóricos"	785
	(DECS) "Modelos Teóricos" AND (DECS) "Enfermedades por Coronavirus"	0
Cochrane	Búsqueda manual en repositorio evidencias COVID	1
Organización Mundial de la Salud - Repositorio sobre COVID	Model	120
	Model AND Mathematical	65

Se analizaron los proyectos presentados para financiamiento del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCyT) en la convocatoria COVID, estimando qué porcentaje de ellos correspondían a modelos.

Se clasificaron y describieron los tipos de modelos más utilizados, como los determinísticos y los estocásticos. Se comentaron los supuestos asumidos y las principales teorías subyacentes. Se explicaron los componentes principales de los modelos como el número reproductivo básico (***R0***), los programas de *software* utilizados y los abordajes para manejar la incertidumbre.

RESULTADOS

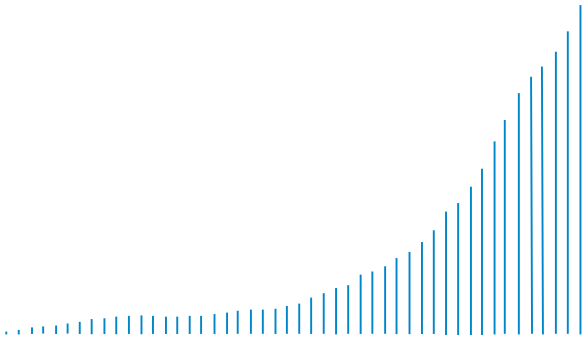
En Medline-PubMed el número de publicaciones con alguno de los dos términos MESH ("Models, Statistical"[Mesh]) OR "Models, Theoretical"[Mesh] arrojó un total de 1 749 791 estudios publicados desde 1945. En el siguiente gráfico se ilustra la evolución temporal de las publicaciones científicas relacionadas con el uso de modelos aplicados a la salud humana, indexadas con alguno de esos dos términos de búsqueda (ver Gráfico 1). En el mismo se observa un incremento sostenido en las publicaciones vinculadas con modelos en salud.

En ninguna de las cuatro bases de datos bibliográficas consultadas se encontraron publicaciones de Argentina. Dos grupos técnicos, en los que participan los autores, se reúnen semanalmente para compartir modelos predictivos en el marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Diversos investigadores argentinos participan y han publicado sus modelos en sitios web como material preimpreso sin revisión de pares[17,18] (como https://www.medrxiv.org/, https://arxiv.org/, https://www.researchgate.net/), en las páginas web de sus instituciones[19] o de sitios colaborativos (como https://github.com/), muchos de ellos de libre acceso. En estos espacios, que pueden catalogarse como "literatura gris"[20], se identifica una prolífica producción de modelos predictivos nacionales. En la reciente convocatoria extraordinaria del MinCyT de Argentina para financiar Ideas-Proyecto COVID-19, hubo 986 postulaciones, de las cuales 19 correspondieron a modelos matemáticos. De los 41 proyectos seleccionados, 3 (7%) incluyen el análisis a partir de modelos predictivos[21].

No se encontraron revisiones sistemáticas sobre modelos predictivos de evolución de la pandemia por COVID-19 a nivel poblacional, pero una revisión sistemática analizó modelos predictivos de diagnóstico y evolución clínica en individuos con COVID-19[22]. Si bien el objetivo de la revisión era otro tipo de modelos, se destacan las conclusiones de los revisores, que consideran que la mayoría de los modelos publicados tienen déficit en la calidad del reporte y presentan alto riesgo de sesgos. La Colaboración Cochrane no ha publicado revisiones sistemáticas sobre modelos, pero dentro de su repositorio "Evidencias COVID-19" incluyó el documento "Respuestas COVID-19", con revisiones rápidas de la literatura que responden preguntas prioritarias. En el documento titulado "¿Qué ofrecen los modelos matemáticos para estimar la necesidad de hospitalización y/o tratamiento en las unidades de cuidados intensivos debido a la COVID-19?"[23], los autores identificaron 10 modelos publicados en revistas sin revisión de pares, la mayoría modelos tipo SEIR.

Se identificaron modelos publicados programados en R-project, earlyR, Excel, Data Tree Age, Python y Fortran, entre otros. Muchos de los autores de modelos han dejado sus programaciones abiertas y disponibles para ser compartidas[24,25].

La mayoría de los modelos compartimentados analizaron como variables dependientes la evolución en el tiempo del total de susceptibles, infectados y recuperados; a partir de estos datos estimaron los hospitalizados en sala general, terapia intensiva, con necesidad de asistencia respiratoria mecánica y muertes. Muchos modelos incorporaron la capacidad de sus sistemas de salud para evaluar el grado de saturación, aunque pocos evaluaron los costos y la costo-efectividad comparativa de las diversas intervenciones[26].



Como variables independientes se utilizaron distintas medidas no farmacológicas, como cierre de escuelas, de bares y restaurantes, del transporte público, de fábricas y fronteras, y distintos grados de adherencia al distanciamiento social, entre otras.

Se identificaron dos grandes tipos de modelos matemáticos epidemiológicos: deterministicos y estocásticos. En un modelo determinista es posible controlar todos los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y predecir sus resultados con exactitud; bajo este modelo, un solo sujeto causa una epidemia generalizada. En un modelo estocástico no es posible controlar todos los factores concurrentes, de manera que los resultados no son únicos, y existe la posibilidad de que la epidemia se extinga[27]. En la teoría de la probabilidad, un proceso estocástico es un concepto matemático que sirve para usar magnitudes aleatorias que varían con el tiempo o para caracterizar una sucesión de variables aleatorias (estocásticas) que evolucionan en función de otra variable, generalmente el tiempo. Cada una de las variables aleatorias del proceso tiene su propia función de distribución de probabilidad, y ellas pueden o no estar correlacionadas entre sí. Cada variable o conjunto de variables sometidas a influencias o efectos aleatorios constituye un proceso estocástico. Se pueden utilizar simulaciones como la de Monte Carlo o la simulación de eventos discretos para someter a una población imaginaria a una serie de sucesos, algo así como tirar los dados o la moneda cada vez que uno de los pacientes imaginarios pasa un día, para definir si ese paciente se enferma o no.

En una primera clasificación de los modelos utilizados para la proyección de la pandemia, se pueden nombrar los modelos determinísticos, como los SIR o SEIR, que resuelven ecuaciones diferenciales ordinarias en compartimentos; los estadísticos, que aplican el análisis de series de tiempo (ARMA, ARIMA[28]), así como los que utilizan análisis regresivos (de Poisson, de Boltzmann[29]); y los modelos estocásticos, que consideran aleatoriedad en el proceso de infección. Estos últimos pueden aplicar cadenas markovianas al análisis de series de tiempo, o incorporan aleatoriedad a las variables generando "casos" mediante simulaciones de Monte Carlo y una distribución estadística propia de la variable que consideran aleatoria. También se pueden nombrar otros modelos estocásticos más complejos, que adoptan procesos estocásticos o intentan resolver ecuaciones diferenciales con variables aleatorias.

Los modelos son simplificaciones de la realidad y, por lo tanto, se basan en ciertas asunciones, que deben ser explicitadas. Por ejemplo, en la mayoría de los modelos

científicos que indiquen que el ***R*0** de una zona geográfica sea aplicable a otra, y muchos estudios efectuados en una misma región han arrojado una gran variedad de resultados[36]. Estudios recientes plantean que las disparidades encontradas entre el estimado en Wuhan y el estimado en Lombardía se deberían principalmente a diferencias en el grado de subregistro de casos asintomáticos entre esas regiones[37].

En la Tabla 2 se ilustran los parámetros con los que se construye el ***R*0** a nivel nacional, como el tiempo de duplicación de casos y el parámetro ß, y como han ido cambiando desde el inicio de la pandemia.

Un modelo puede diseñarse para intentar predecir la evolución de la pandemia en los próximos meses o años. Cuanto más largo el horizonte temporal, mayor incertidumbre se debe incorporar y tolerar, ya que aumentan los interrogantes respecto a muchos aspectos, como la inmunidad en los infectados o la evolución de los contagios al relajar las medidas de aislamiento. Muchos modelos publicados fijaron un horizonte temporal hasta diciembre de 2020; los que lo prolongaron a uno o dos años, se plantearon si esta enfermedad habrá de presentar variaciones estacionales que, en caso de comprobarse, requerirán su consideración[38].

Los modelos compartimentados, como el SIR, el SEIR u otros más complejos, incluyeron diversas intervenciones, como el uso de vacunas, barbijos, lavado de manos, cierre de escuelas, distanciamiento social, aislamiento o cuarentena; y evaluaron el grado de potencial utilización de recursos, como camas de hospital, internaciones en terapia intensiva, necesidad de respiradores mecánicos o de hemodiálisis. Dado que todas estas variables dependen de muchos factores, algunos de ellos culturales, políticos y sociales, sería poco confiable un modelo que asegure exactamente cuántos respiradores necesitará un sistema de salud en una determinada fecha o en cuánto se reducirá la tasa de contagios al decretar el cierre de escuelas. Por tal motivo, la mayoría de los modelos publicados incorporaron la incertidumbre y la delimitaron, por ejemplo, planteando intervalos o rangos dentro de los cuales se consideró que el parámetro podría encontrarse, con un determinado nivel de confianza.

TABLA 2. Cálculo semanal del tiempo de duplicación de casos (Td), ***R***t y ß.

Período	Td	***R***t	β
3/3 al 10/3/2020	2,109	6,4484	0,4606
11/3 al 18/3/2020	3,766	3,8292	0,2735
19/3 al 26/3/2020	3,233	4,1818	0,2987
27/3 al 3/4/2020	7,032	2,2985	0,1642
4/4 al 11/4/2020	12,379	1,1341	0,0810
12/4 al 19/4/2020	18,316	1,0896	0,0778
20/4 al 27/4/2020	18,397	1,1467	0,0819
28/4 al 5/5/2020	24,426	1,0987	0,0785
6/5 al 13/5/2020	18,334	1,2648	0,0903

Td: Tiempo de duplicación; ***R***t: Equivalente al número reproductivo básico o ***R***0 en un momento determinado (t); ß: Parámetro equivalente a la tasa de transmisión de la enfermedad.
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos oficiales de casos notificados por el Ministerio de Salud de la Nación.

En los lugares donde aún no se ha llegado al pico máximo de casos, el tiempo y el ancho del pico son inciertos debido a la estocasticidad en la dinámica temprana, a heterogeneidades en los patrones de contacto, a la variación espacial y a la incertidumbre en los parámetros epidemiológicos clave[38]. Allí donde se ha presentado un buen control de la pandemia con intervenciones de distanciamiento social estricto, muchos modelos prevén un rebrote al relajar estas medidas, incluso después de 12-18 meses[39].

El Centro Universitario de Estudios de Salud, Economía y Bienestar[40] ha elaborado modelos (SIR y SEIR) que se encuentran abiertos y disponibles, y están siendo utilizados por sistemas de salud provinciales, regionales y municipales[41]. Participa semanalmente de grupos de discusión técnica de modelos para COVID en el marco de la OPS y de la OMS, donde se encuentran y colaboran múltiples equipos de diversas profesiones que buscan transferir conocimiento de la academia hacia los niveles de toma de decisión.

DISCUSIÓN

Una importante cantidad y diversidad de modelos predictivos sobre la evolución de la pandemia por COVID-19 han sido publicados a nivel mundial. Si bien no se identifican modelos realizados en Argentina en publicaciones indexadas, muchas universidades, centros de estudios y redes colaborativas se encuentran desarrollando modelos con este fin, algunos con financiamiento del Estado nacional.

La vinculación entre los modelos matemáticos y la toma de decisiones es un área controvertida. Ha habido autoridades sanitarias de países que modificaron su estrategia ante la pandemia sobre la base de la publicación de modelos predictivos. Tal vez la más renombrada fue la del Reino Unido[42], que inicialmente había recomendado favorecer la inmunidad de rebaño permitiendo los contagios controlados y luego viró radicalmente hacia un distanciamiento social y restricción del movimiento poblacional. Según las autoridades, este giro se basó en proyecciones de los modelos nuevos[43], que predecían cientos de miles de muertes evitables con las nuevas medidas. De todas formas, el porqué de ambas decisiones llama a reflexionar sobre la necesidad de hacer modelos más transparentes, basados en las mejores evidencias disponibles, y acompañarlos de mejores comunicaciones públicas sobre las decisiones políticas[44]. Probablemente el giro en la estrategia no se debió solamente a la publicación del modelo[45], pero evidentemente este fue incorporado como un insumo de gran importancia para el proceso de toma de decisión. Hay quienes consideran que se está dando demasiada importancia a los modelos, mientras que otros sostienen que sin predicción matemática los tomadores de decisión se encuentran a ciegas[46].

El impacto de las intervenciones no farmacológicas sobre la evolución de la pandemia dependerá en gran medida del

contexto sociocultural y político. Se plantea que en países asiáticos la adherencia a estas intervenciones fue muy elevada, mientras que en sociedades occidentales sería menor. Diversos autores estiman que en Wuhan el distanciamiento social y otras medidas de mitigación demostraron reducir la tasa de transmisión del ***Rt*** desde valores de entre 2,38 y 3,1 a valores de entre 0,5 y 1 en pocas semanas[47-49]. Autores norteamericanos consideran que en sociedades occidentales la reducción en la transmisión sería de 3,0 a 1,6, en línea con medidas de distanciamiento social menos estrictas[38]. En Argentina se utilizaron diferentes escenarios para analizar a partir de un modelo SEIR las posibles implicancias de diversas políticas de salida de la cuarentena en forma escalonada[50].

Las actividades de traducción del conocimiento siguen siendo un componente clave de los esfuerzos de modelado para guiar la Salud Pública en tiempos de crisis e informar a los responsables de la toma de decisiones sobre la efectividad de las políticas y los posibles resultados de diferentes escenarios. En palabras de Neil Ferguson, con los modelos "estamos construyendo representaciones simplificadas de la realidad. Los modelos no son bolas de cristal"[51]. Se requiere, hoy más que nunca, una comunicación efectiva entre los modeladores, los planificadores y los encargados de formular políticas para que el modelado sea más adecuado y aplicable a las necesidades de planificación de la Salud Pública y la toma de decisiones.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Hasdeu S, Lamfre L, Caro P, Horne F. Revisión narrativa: modelos predictivos sobre la evolución de la pandemia por COVID-19. **Rev Argent Salud Publica.** 2020;12 Supl COVID-19:e3. Publicación electrónica 24 Jul 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Star L, Moghadas SM. The Role of Mathematical Modelling in Public Health Planning and Decision Making. National Collaboration Centre for Infectious Disease. Purple Paper [Internet]. 2010 [citado 5 Jul 2020];22. Disponible en: https://nccid.ca/publications/the-role-of-mathematical-modelling-in-public-health-planning-and-decision-making/

[2] Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite verole et des avantages de l'inoculation pour la prevenir. En: Memories de Mathematiques et de Physique. París: Academie Royale des Sciences; 1760. p. 1-45.

[3] Hamer WH. Epidemic disease in England. Lancet. 1906;1:733-739.

[4] McKendrick AG. Applications of mathematics to medical problems. Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society. 1926;14:98-130.

[5] Kermak WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1931;138:55-83.

[6] Teorema del umbral de Kermack y McKendrick para un modelo en tiempo discreto. Pro Mathematica [Internet]. 2003 [citado 5 Jul 2020];17(33):61-74. Disponible en: http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/promathematica/article/view/8218

[7] Aron JL, Schwartz IB. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. J Theor Biol [Internet]. 1984 [citado 5 Jul 2020];18:665-679. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519384801502

[8] Yang Y. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. Science [Internet]. 2009 [citado 5 Jul 2020];326:729-733. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880578/

[9] Bin S, Sun G, Chen CC. Spread of Infectious Disease Modeling and Analysis of Different Factors on Spread of Infectious Disease Based on Cellular Automata. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:4683. doi: 10.3390/ijerph16234683.

[10] Safi MA, Gumel AB. Mathematical analysis of a disease transmission model with quarantine, isolation and an imperfect vaccine. Comput Math Appl [Internet]. 2011 [citado 5 Jul 2020];61:3044-3070. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/220511563_Mathematical_analysis_of_a_disease_transmission_model_with_quarantine_isolation_and_an_imperfect_vaccine

[11] Small M, Chi KT. Small world and scale free model of transmission of SARS. Int J Bifurcat Chaos [Internet]. 2005 [citado 5 Jul 2020];15:1745-1755. Disponible en: https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0218127405012776

[12] Lee J, Choi BY, Jung E. Metapopulation model using commuting flow for national spread of the 2009 H1N1 influenza virus in the Republic of Korea. J Theor Biol. 2018;454:320-329. doi: 10.1016/j.jtbi.2018.06.016.

[13] Getz WM, Salter R, Mgbara W. Adequacy of SEIR models when epidemics have spatial structure: Ebola in Sierra Leone. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]. 2019 [citado 5 Jul 2020];374(1775):20180282. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2018.0282

[14] Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. Nature [Internet]. 2001 [citado 5 Jul 2020];413(6855):542-548. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586365/

[15] Milne GJ, Kelso JK, Kelly HA, Huband ST, McVernon J. A small community model for the transmission of infectious diseases: comparison of school closure as an intervention in individual-based models of an influenza pandemic. PLoS ONE [Internet]. 2008 [citado 5 Jul 2020];3(12):e4005. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104659/

[16] Organización Mundial de la Salud. COVID-19. Literatura global sobre la enfermedad por coronavirus [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&lang=es&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&skfp=&index=tw&q=

[17] Rainisch G, Undurraga EA, Chowell G. A dynamic modeling tool for estimating healthcare demand from the COVID19 epidemic and evaluating population-wide interventions. arXiv [Internet]. 2020 [citado 5 Jul 2020];2004.13544. Disponible en: https://arxiv.org/abs/2004.13544

[18] Barraza NR, Mujica O, Pena G, Moreno V. A mathematical model for disease spreading. Application to the SARS-COVID-19 pandemic. Working Paper.

[19] Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Modelo de proyección de casos esperados COVID-19 en Argentina 2020 [Internet] RedARETS; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: http://www.redarets.com.ar/index.php/investigacion/proyectos-futuros

[20] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature [Internet]. Ottawa:

CADTH; 2019 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/grey-matters
[21] Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación. COVID-19 - Convocatoria Extraordinaria [Internet]. Buenos Aires: MinCyT; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/convocatoria/437
[22] Wynants L. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. BMJ [Internet]. 2020 [citado 5 Jul 2020];369:m1328. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265220/
[23] Cochrane Iberoamérica. ¿Qué ofrecen los modelos matemáticos para estimar la necesidad de hospitalización y/o tratamiento en las unidades de cuidados intensivos debido a la COVID-19? [Internet]. Barcelona: Cochrane; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: https://es.cochrane.org/es/%C2%BFqu%C3%A9-ofrecen-los-modelos-matem%C3%A1ticos-para-estimar-la-necesidad-de-hospitalizaci%C3%B3n-yo-tratamiento-en
[24] Sarabia L. Coronavirus - COVID19 - Argentina [Internet]. San Francisco: GitHub; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: https://github.com/lsaravia/covid19ar
[25] Covid-19 Scenarios [Internet]. Basilea: Universidad de Basilea; 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: https://covid19-scenarios.org/
[26] Khajji B,•Kada D, Balatif O, Rachik M. A multi-region discrete time mathematical modeling of the dynamics of Covid-19 virus propagation using optimal control. J Appl Math Comput [Internet].Publicado en línea 8 Mayo 2020. DOI - 10.1007/s12190-020-01354-3- [citado 5 Jul 2020];X. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/341254357_A_multi-region_discrete_time_mathematical_modeling_of_the_dynamics_of_Covid-19_virus_propagation_using_optimal_control
[27] Koopman J. Modeling Infection Transmission. Annu Rev Public Health [Internet]. 2004 [citado 5 Jul 2020];25:303-326. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015922/
[28] Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M. Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset. Data Brief [Internet]. 2020 [citado 5 Jul 2020];29:105340. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063124/
[29] Fu X, Ying Q, Zeng T. Simulating and forecasting the cumulative confirmed cases of SARS-CoV-2 in China by Boltzmann function-based regression analyses. J Infect [Internet]. 2020 [citado 5 Jul 2020];80:578-606. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112887/
[30] Chinazzi M. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science [Internet]. 2020 [citado 5 Jul 2020];368(6489)0.o Disponible en: https:/sScienc.sSciencmags.org/cIntnt/3(6)-20.9 8/3648/