
Matematica, Cultura e Società

RIVISTA DELL'UNIONE MATEMATICA ITALIANA

BRUNO BUONOMO, DEBORAH LACITIGNOLA

L'epidemia di COVID-19 in Italia: indagini e risposte dai modelli compartimentali

Matematica, Cultura e Società. Rivista dell'Unione Matematica Italiana, Serie 1, Vol. 7 (2022), n.1, p. 35–52.

Unione Matematica Italiana

http://www.bdim.eu/item?id=RUMI_2022_1_7_1_35_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

L’epidemia di COVID-19 in Italia: indagini e risposte dai modelli compartimentali

BRUNO BUONOMO

Università di Napoli Federico II

E-mail: buonomo@unina.it

DEBORAH LACITIGNOLA

Università di Cassino e del Lazio Meridionale

E-mail: d.lacitignola@unicas.it

Sommario: *I modelli compartimentali sono tra gli strumenti matematici più utilizzati per comprendere le dinamiche delle malattie infettive. In questa rassegna, dopo aver richiamato degli argomenti di base su tali modelli, forniamo una breve panoramica di alcuni studi sul COVID-19 in Italia effettuati mediante l’uso dei modelli compartimentali, evidenziando gli aspetti salienti e i risultati principali nelle diverse fasi delle prime ondate della pandemia.*

Abstract: *Compartmental models are among the most used mathematical tools to understand the dynamics of infectious diseases. After recalling some basic arguments on these models, we provide a brief overview of some studies on COVID-19 in Italy carried out through the use of compartmental models. The significant features of the models and the main results during the different phases of the first pandemic waves are highlighted.*

*Dedicato alla memoria di
Paolo Fergola e Salvatore Rionero,
Scienziati e Maestri,
di grande passione e umanità.*

1. – Introduzione

La pandemia di COVID-19, cominciata nei primi mesi del 2020, ha creato in molti paesi, inclusa l’Italia, una profonda crisi sanitaria, economica e sociale e ha fortemente inciso sull’assetto organizza-

tivo e assistenziale dei sistemi sanitari nazionali. L’impatto della pandemia, anche in termini puramente numerici, è stato devastante. Alla data di chiusura di questo articolo, ottobre 2021, i decessi causati dalla malattia in Italia hanno superato le 130 mila unità su un totale di 4,7 milioni di casi [1], mentre in tutto il mondo i decessi registrati hanno superato i 4,5 milioni su 220 milioni di casi [2].

Inizialmente, in assenza di vaccini e terapie specifiche, i governi nazionali hanno reagito adottando varie forme di interventi non farmaceutici come il distanziamento sociale, la quarantena, l’isolamento, fino ad arrivare in molti casi, come in Italia, al completo lockdown, con la chiusura di tutte le aziende e stabilimenti produttivi giudicati

Accettato: il 21 febbraio 2022.

non essenziali. A partire da maggio 2020 c'è stata in Italia una graduale riapertura delle attività. Il Paese ha dovuto tuttavia affrontare successive onde epidemiche, le principali delle quali nel periodo ottobre 2020-gennaio 2021 e febbraio-aprile 2021 [2].

L'approvazione di quattro vaccini anti SARS-CoV-2/COVID-19 da parte di EMA, agenzia europea per i medicinali e poi di AIFA, agenzia italiana del farmaco, ha consentito l'avvio di strategie di vaccinazione di massa, a partire dal dicembre 2020, con progressiva intensità. Al momento della scrittura di questa rassegna, circa l'82% della popolazione italiana over 12 ha completato il ciclo vaccinale. Inoltre, per alcune categorie, è stata avviata la somministrazione di una dose aggiuntiva [3]. Ciò nonostante, il Paese non è ancora uscito dall'emergenza e vi è un dibattito aperto sulla possibilità di ulteriori ondate epidemiche.

La comunità scientifica ha prontamente reagito alla pandemia sin dalle prime settimane in cui se ne è avuta notizia. In particolare, diversi modelli matematici sono stati introdotti e studiati per provare a ottenere risposte rapide, data l'urgenza, su vari temi, tra i quali: la previsione del picco epidemico e del numero di accessi alle terapie intensive, gli effetti delle misure di contenimento e mitigazione, l'impatto sulle popolazioni in termini socio-economici e, naturalmente, indicazioni sull'evoluzione della pandemia nel mondo e in paesi specifici (si veda, ad es., la breve panoramica contenuta nell'articolo [4]).

Nello studio delle dinamiche del COVID-19, molti ricercatori hanno basato le loro indagini sull'utilizzo di *modelli compartimentali*. Tali modelli rappresentano uno storico e consolidato metodo dell'Epidemiologia Matematica [5, 6, 7, 8] e costituiscono uno strumento versatile, relativamente semplice, e spesso molto efficace nel rappresentare dinamiche realistiche a livello di popolazione.

In questa rassegna, dopo aver richiamato degli argomenti di base sui modelli compartimentali, presenteremo una breve panoramica di alcuni studi sul COVID-19 in Italia effettuati mediante tali modelli e relativi alle prime ondate dell'epidemia. Nella presentazione, seguiremo la linea di fornire una revisione non sistematica e personale, basata principalmente sulla specificità degli obiettivi degli studi proposti.

2. – I modelli compartimentali e le ODE

2.1 – Il modello paradigmatico dell'ondata epidemica: SIR

Nelle trattazioni introduttive di Epidemiologia Matematica, viene spesso proposto il SIR come esempio basilare di modello di trasmissione di una malattia infettiva. Esso è un modello compartimentale al tempo stesso semplice e capace di rappresentare, almeno qualitativamente, lo scenario realistico di una ondata epidemica. Il lettore interessato ad approfondire può consultare la trilogia dei lavori di W. O. Kermack e A. G. McKendrick, il cui primo è stato pubblicato nel 1927 [9], e che sono stati ristampati nel 1991 [10, 11, 12], e/o testi classici di Epidemiologia Matematica come [5, 6, 7, 8]. I fondamenti della costruzione dei modelli epidemici sono stati trattati anche su questa stessa rivista in alcuni efficaci contributi divulgativi [13, 14], dove è possibile trovare anche cenni a temi più avanzati come i modelli stocastici, i modelli ad agente individuale e il controllo *ottimo* delle epidemie.

L'elemento essenziale alla base dei modelli compartimentali è l'ipotesi che la popolazione in cui si diffonde l'epidemia sia suddivisa in classi, o *compartimenti*, mutuamente esclusivi, nel senso che ogni individuo della popolazione appartiene a una classe, e soltanto una. La classe di appartenenza è determinata dallo stato dell'individuo nel processo di trasmissione della malattia (sano, infettivo, vaccinato, ecc.) e dunque, al variare di questo, un individuo può muoversi tra le classi.

Nel caso specifico del SIR, si intende descrivere la diffusione di una malattia infettiva in una popolazione *chiusa*, cioè in assenza di nascite, morti, immigrazione ed emigrazione. La popolazione è suddivisa in tre *compartimenti* di individui: i Suscettibili (o Sani), cioè coloro che possono contrarre l'infezione; gli Infettivi, cioè coloro che possono trasmettere l'infezione e i Rimossi, ovvero coloro che escono dal processo di trasmissione al termine del loro periodo di infettività. Dalle iniziali dei tre compartimenti, utilizzate anche per rappresentare le variabili del modello, *S*, *I* e *R*, deriva l'acronimo SIR. In questo schema solo due processi determinano la propagazione della malattia: la *trasmissione* da *S* a *I* (cioè, il contagio) e il passaggio da *I* a *R* (cioè, la guarigione).

Naturalmente, ciò sottende ulteriori assunzioni. Per esempio, che la malattia in esame determina una *immunità permanente* (quindi una volta guariti gli individui non rientrano nel processo di trasmissione) e che gli individui infetti diventano infettivi all'istante (quindi il *tempo di latenza* viene trascurato).

Anche se queste semplificazioni possono indurre a ritenere che il SIR fornisca una grossolana approssimazione del fenomeno, lo si può pensare invece come una struttura di base di “mattoncini”, su cui edificare costruzioni (cioè modelli) più elaborate, mediante l'introduzione di maggiori dettagli del fenomeno in esame.

Il processo di *trasmissione* può essere descritto in termini di *tasso di incidenza*, cioè il numero di nuovi contagi prodotti dal contatto tra suscettibili e infettivi (ad esempio, attraverso il *droplet*) nell'unità di tempo. Esso può essere descritto dalla funzione [6]:

$$g(S, I) = Sf(I),$$

dove la *funzione* $f(I)$ è detta *forza di infezione* (FoI) e descrive il tasso al quale i suscettibili contraggono l'infezione.

La FoI può avere molte forme [6, 7, 15], la più semplice delle quali è lineare: $f(I) = \beta I$, dove β è una costante positiva detta *tasso di trasmissione*, a sua volta data dal prodotto tra il tasso di contatto e la probabilità che dal contatto nasca il contagio.

Il processo di guarigione naturale degli infetti non richiede invece un'interazione e dipende solo dallo stato di infettività e dalla sua durata. La descrizione più semplice è che la durata dell'infezione abbia distribuzione esponenziale. Ciò significa assumere che sia $g(I) = \gamma I$, dove γ è una costante positiva detta *tasso di guarigione* e il suo reciproco ha il significato di *periodo medio di infettività*.

Vale la pena di osservare che l'ipotesi di una distribuzione esponenziale implica che la probabilità di guarire non dipende da quanto a lungo un individuo è stato infetto. Ciò rappresenta un aspetto controintuitivo del modello SIR, che può essere risolto considerando esplicitamente una dipendenza dell'infettività dal tempo trascorso dall'inizio dell'infezione (o *età* dell'infezione) [9, 16].

Le ipotesi fatte conducono alle *leggi di bilancio*, cioè equazioni differenziali ordinarie (ODE) che descrivono la variazione nel tempo delle variabili $S(t)$, $I(t)$ and $R(t)$. Tali equazioni costituiscono il

modello SIR (usiamo il punto per indicare la derivata temporale):

$$(1) \quad \begin{aligned} \dot{S} &= -\beta SI \\ \dot{I} &= (\beta S - \gamma)I \\ \dot{R} &= \gamma I. \end{aligned}$$

Una visione schematica dei processi considerati nel modello (trasmissione e guarigione) è fornita dal diagramma di flusso in Figura 1.

Come verificheremo, è semplice stabilire che l'andamento delle soluzioni di questo modello e, in particolare, la formazione dell'onda epidemica, dipende dal valore assunto dal *numero riproduttivo di base* (BRN).

Il BRN o *erre-zero*, reso popolarissimo dalla pandemia di COVID-19, il cui simbolo è R_0 , è una quantità adimensionale definita opportunamente in termini dei parametri del modello. La sua espressione dipende dal modello considerato ed esistono vari modi per determinarlo. Per i modelli compartimentali retti da ODE più complessi, dove vengono distinti più gruppi di individui, si può utilizzare l'approccio della *generazione successiva* [17, 18]. L'idea è che il processo di trasmissione tra individui venga visto come un processo demografico con generazioni successive di individui infetti. Se queste crescono in numero allora vuol dire che è in corso un'epidemia e il fattore di crescita è determinato da R_0 . Precisamente, si costruisce una matrice (*matrice di generazione successiva*), che mette in relazione generazioni successive di individui infetti in ogni gruppo. Il raggio spettrale di tale matrice, cioè l'autovalore di modulo massimo, rappresenta R_0 .

L'espressione matematica del BRN risulta richiamare la sua definizione in Epidemiologia, e cioè *‘il numero medio di contagi prodotti da un singolo infettivo, durante il suo periodo di infettività, quando introdotto in una popolazione di individui tutti suscettibili’* [17].

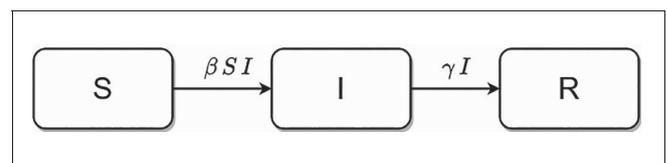


FIGURA 1 – Diagramma di flusso del modello SIR discusso nella Sezione 2.1.

Per il modello SIR, il BRN si può stabilire ‘traducendo’ questa definizione in termini matematici. Si ha:

$$(2) \quad R_0 = \beta S_0 \frac{1}{\gamma},$$

dove S_0 è la popolazione totale, che si assume quindi sia interamente suscettibile e, come già detto, β è il tasso di trasmissione e $1/\gamma$ è il periodo medio di infettività. Una stima dei valori di R_0 e $1/\gamma$ per varie malattie infettive è riportata in Tabella 1.

TABELLA 1 – Periodo medio di infettività e BRN per varie malattie infettive.

Malattia	$1/\gamma$ (giorni)	R_0	Fonte
morbillo	6-7	15-17	[19]
parotite	4-8	10-12	"
pertosse	7-10	15-17	"
rosolia	11-12	7-8	"
difterite	2-5	5-6	"
‘spagnola’ 1918	4	2-20	[20]
influenza stagionale	3-6	1.2	"
Influenza suina 2009	3	1.2-1.6	"
SARS	9 circa	3 circa	"
COVID-19	6-8	2.2-6.4	[21], [22]

L’andamento delle soluzioni del modello (1) si può dedurre con pochi passaggi matematici. Supponiamo che all’inizio dell’epidemia (convenzionalmente, tempo $t = 0$) la popolazione sia distribuita secondo queste *condizioni iniziali*:

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = \rho_0 \geq 0.$$

Se indichiamo la popolazione totale con N , cioè: $N = S + I + R$, si ha:

$$\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = (-\beta SI) + (\beta SI - \gamma I) + \gamma I = 0 \implies \dot{N} = 0.$$

Cioè la popolazione totale è costante e quindi uguale al suo valore iniziale, che è $N = S_0 + I_0 + \rho_0$, durante l’intera durata dell’epidemia. Inoltre non è difficile verificare che le variabili S e I restano positive al variare del tempo.

Per semplicità, possiamo supporre che $\rho_0 = 0$ (il che è anche ragionevole: nessun rimosso all’inizio dell’epidemia). Notiamo inoltre che la variabile R non compare nelle prime due equazioni (e in ogni

caso, la si potrebbe ricavare come $R = N - S - I$). Perciò, l’andamento delle soluzioni si può dedurre dalle prime due equazioni del sistema (1).

Dalla prima equazione si ha $\dot{S} < 0$, e quindi $S(t) < S_0$ per tutti i tempi successivi a quello iniziale. Quindi S è positiva e monotona decrescente, per cui $S \rightarrow S_\infty \geq 0$, dove S_∞ rappresenta il numero di individui che non si è contagiato durante l’epidemia (la *dimensione finale* dell’epidemia). Quindi, dalla seconda equazione di (1) si ha:

$$(3) \quad \dot{I} = (\beta S - \gamma)I < (\beta S_0 - \gamma)I.$$

Studiamo separatamente due casi distinti:

Caso I: Numero riproduttivo di base minore di uno, $R_0 < 1$.

Dalla (2) segue $S_0 < \gamma/\beta$. Allora dalla (3) si deduce $\dot{I}(0) < 0$, cioè il numero di infetti inizialmente è decrescente e poi, essendo $\dot{I} < 0$, continua a decrescere fino a che $I \rightarrow I_\infty$ per $t \rightarrow +\infty$.

Caso II: Numero riproduttivo di base maggiore di uno, $R_0 > 1$.

Se $S_0 > \gamma/\beta$, allora $\dot{I}(0) > 0$, cioè il numero di infetti inizialmente cresce, raggiunge un massimo (quando $\dot{I} = 0$) in corrispondenza del valore di S pari a $\tilde{S} = \gamma/\beta$, e poi decresce fino a che $I \rightarrow I_\infty$ per $t \rightarrow +\infty$ visto che essendo S sempre decrescente, si ha che $\dot{I} < 0$ per $S < \tilde{S}$.

Infine, integrando la prima equazione del SIR, si può far vedere che [8]

$$\int_0^{+\infty} I(t)dt \leq \frac{S_0 - S_\infty}{\beta S_\infty},$$

e perciò deve essere per forza $I \rightarrow 0$ per $t \rightarrow +\infty$.

Abbiamo dunque stabilito la seguente *dinamica di soglia* del modello SIR:

- se $R_0 < 1$, allora non vi sarà alcuna epidemia e gli infettivi si ridurranno nel tempo (Figura 2, sinistra);
- se $R_0 > 1$, allora ci sarà una ondata epidemica e la successiva eliminazione della malattia (Figura 2, destra).

2.2 – Demografia ed endemicità

Il modello SIR introdotto nella sezione precedente presenta una dinamica che non contempla la possi-

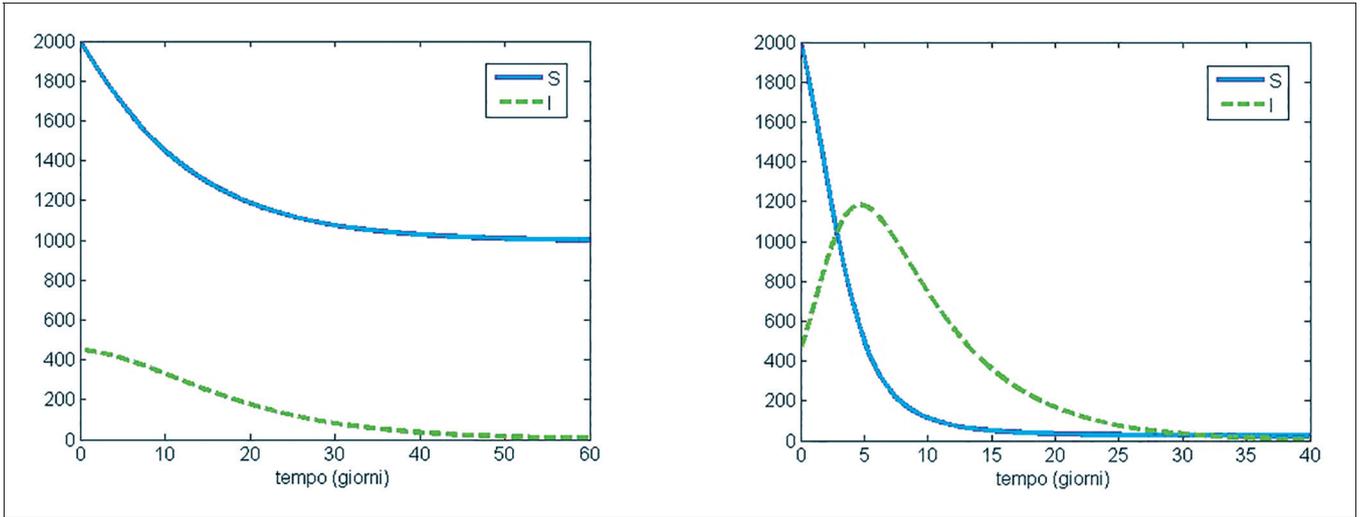


FIGURA 2 – Dinamica di soglia del modello SIR. Andamento temporale del numero di Suscettibili (S) e degli Infettivi (I). A sinistra: l'epidemia non avviene per $R_0 = 0.96$. A destra: onda epidemica per $R_0 = 3.6$; i suscettibili tendono alla dimensione finale $S_\infty = 26$. Le condizioni iniziali sono: $S(0) = 2000$, $I(0) = 450$. In entrambi i casi $1/\gamma = 6$ giorni.

bilità che la malattia persista all'interno della popolazione, cioè che resti *endemica*. Ciò è dovuto essenzialmente al fatto che per il SIR l'epidemia si esaurisce per mancanza di un numero sufficiente di suscettibili. Quando il bacino di suscettibili è alimentato per natalità o immigrazione, si può invece determinare uno stato endemico della malattia.

L'ipotesi di *demografia* (o *dinamica vitale*), cioè di un flusso in ingresso di individui nella popolazione attraverso nascita e/o immigrazione e un flusso in uscita mediante morte naturale e/o emigrazione, richiede una modifica del modello (1), apparentemente minima ma di grande impatto sulle soluzioni.

Detto Λ il tasso totale di suscettibili in entrata e μ il tasso pro capite di uscita da ogni compartimento, il nuovo modello si presenta nella forma:

$$(4) \quad \begin{aligned} \dot{S} &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\ \dot{I} &= \beta SI - (\mu + \gamma)I \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R. \end{aligned}$$

Quando ci si limita a considerare la natalità, si ha:

$$\Lambda = bN(t),$$

dove $N(t)$ denota il numero di individui totali della popolazione all'istante t e b denota il rapporto tra il numero dei nati per unità di tempo in rapporto alla popolazione totale (*tasso di natalità*). Se l'uscita si riferisce solo alla mortalità naturale, allora il parametro μ in (4) denota il rapporto tra il

numero dei morti per unità di tempo e la popolazione totale (*tasso di mortalità*). Il valore di μ si stima come il reciproco della durata della vita media. Per l'Italia tale durata è 83,24 anni e quindi $\mu = 3,29 \cdot 10^{-5} \text{giorno}^{-1}$.

Nei casi in cui la scala temporale di un'epidemia è molto più breve di quella necessaria per una variazione significativa del numero totale di individui di una popolazione, si può assumere che la popolazione totale N sia costante, il che equivale a eguagliare nascite e morti, cioè $b = \mu$, e quindi anche

$$\Lambda = \mu N.$$

Naturalmente, se la malattia è letale potrebbe non essere più possibile considerare la popolazione totale costante ed essere necessario, invece, includere un termine di mortalità *indotta* dalla malattia.

Per il modello SIR con demografia (4) il BRN è:

$$(5) \quad R_0 = \frac{\beta \Lambda}{\mu(\mu + \gamma)}.$$

Se si impone l'esistenza di una soluzione costante $S(t) = \bar{S}$, $I(t) = \bar{I}$, $R(t) = \bar{R}$ nella (4), con

$$(6) \quad \bar{I} > 0,$$

si può verificare che:

$$\bar{S} = \frac{\mu}{\beta}; \quad \bar{I} = \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1),$$

e ovviamente $\bar{R} = N - \bar{S} - \bar{I}$. Questo *equilibrio*, stante la (6), sussiste solo se $R_0 > 1$ e rappresenta l'*endemicit * in quanto la malattia resta presente nella popolazione con *prevalenza* (cio  numero di infetti) \bar{I} . Attraverso uno studio della *stabilit * di questa soluzione, mediante linearizzazione,   possibile mostrare che tale equilibrio   *asintoticamente stabile*. Questi risultati possono essere riassunti nella seguente dinamica di soglia [8]:

- se $R_0 < 1$, allora non vi sar  alcuna epidemia e gli infettivi si ridurranno nel tempo;
- se $R_0 > 1$, allora la prevalenza $I(t)$ tender  asintoticamente all'equilibrio \bar{I} e quindi la malattia rester  endemica nella popolazione.

2.3 – Vaccini e loro efficacia

Cominciamo con il considerare il caso in cui venga somministrato ai suscettibili un vaccino che garantisce il 100% di protezione dall'infezione (vaccino *perfetto*) e che l'immunizzazione venga acquisita per tutta la vita. Naturalmente questo   un caso *ideale* ma utile per semplificare l'analisi e per avere prime indicazioni qualitative sul legame tra vaccinazione e trasmissione dell'infezione. In tal caso il modello (4) pu  essere modificato nel seguente:

$$(7) \quad \begin{aligned} \dot{S} &= \Lambda - \beta SI - \mu S - \varphi S \\ \dot{I} &= \beta SI - (\mu + \gamma)I \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R \\ \dot{V} &= \varphi S - \mu V, \end{aligned}$$

dove V indica il compartimento dei vaccinati e φS denota il numero di persone vaccinate per unit  di tempo (il parametro φ   il *tasso di vaccinazione*). I restanti termini del modello sono come in (4).

Si pu  osservare che lo studio di (7)   analogo a quello di (4), perch  analoga   la struttura del modello, a patto di sostituire μ con $\tilde{\mu} = \mu + \varphi$ nella prima equazione del sistema (4). Perci  il modello SIR con vaccinazione ideale (7) "si comporta" in modo simile al modello SIR con demografia (4). Tenendo presente che il BRN di (7)   dato da:

$$R_{0p} = \frac{\beta\Lambda}{\tilde{\mu}(\mu + \gamma)},$$

si ha una dinamica di soglia analoga a quella del modello SIR con demografia, e dunque l'epidemia

pu  diffondersi (e restare endemica) solo se $R_{0p} > 1$, e cio  se:

$$\varphi < \mu(R_0 - 1),$$

dove R_0   il BRN dato in (5). Il valore di *soglia* del tasso di vaccinazione   allora:

$$\varphi_c = \mu(R_0 - 1),$$

e rappresenta il tasso minimo di vaccinazione necessario a eliminare l'infezione dalla popolazione [7].

TABELLA 2 – Vaccini approvati da EMA e loro efficacia. Dati da: [a] www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech; [b] www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-moderna; [c] www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-astrazeneca; [d] www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-janssen.

Vaccino per COVID-19	Efficacia	Fonte
Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	0.95	[a]
Spikevax (Moderna)	0.94	[b]
Vaxzevria (Astra Zeneca)	0.62	[c]
Janssen (Johnson & Johnson)	0.67	[d]

Quanto sopra vale nel caso di vaccino *perfetto*, ma nella pratica per i vaccini bisogna considerare la loro efficacia, cio  il grado di protezione che conferiscono, e la durata dell'immunit  indotta dalla vaccinazione. Per quanto riguarda i vaccini anti SARS-CoV-2/COVID-19, sono disponibili dati sull'efficacia (vedi Tabella 2 per i vaccini approvati da EMA) mentre la scarsit  di dati non permette ancora di indicare con precisione la durata dell'immunit  da essi indotta.

L'ipotesi di somministrazione di un vaccino imperfetto pu  essere inclusa nel modello SIR assumendo che: (i) dopo il tempo $1/\theta$ l'effetto del vaccino svanisce e gli individui vaccinati diventano nuovamente suscettibili; (ii) si introduce un parametro σ , il cui valore varia tra 0 e 1, che indica l'*inefficacia* del vaccino. Se $\sigma = 0$, il vaccino   completamente efficace; se $\sigma = 1$, il vaccino   completamente inefficace (il che significherebbe che i vaccinati sono esposti alla malattia tanto quanto i suscettibili). Il modello (4) si modifica come segue:

$$(8) \quad \begin{aligned} \dot{S} &= \Lambda - \beta SI - \mu S + \gamma I - \varphi S + \theta V \\ \dot{I} &= \beta SI + \sigma\beta VI - \mu I - \gamma I \\ \dot{V} &= \varphi S - \sigma\beta VI - \theta V - \mu V, \end{aligned}$$

e il suo diagramma di flusso   riportato in Figura 3.

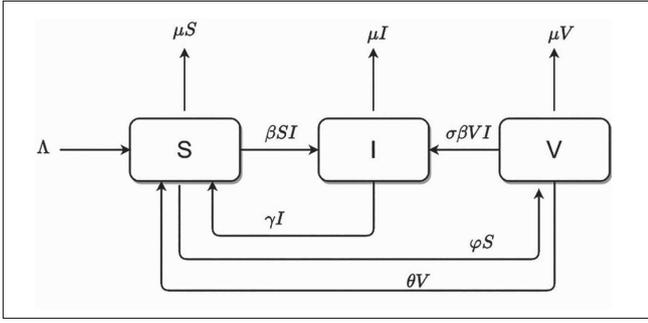


FIGURA 3 – Diagramma di flusso del modello SIR con vaccinazione imperfetta discusso nel paragrafo 2.3.

Posto $K = \Lambda/\mu$, si può dimostrare [23] che il BRN per questo modello è dato da:

$$R_{0v} = \frac{\beta K(\theta + \mu + \sigma\varphi)}{(\mu + \gamma)(\varphi + \theta + \mu)}.$$

La ricerca di possibili valori della prevalenza all'equilibrio, \bar{I} , conduce all'equazione:

$$(9) \quad A(\bar{I})^2 + B\bar{I} + C = 0,$$

dove

$$A = \sigma\beta, \quad B = (\mu + \theta + \sigma\varphi) + \sigma(\mu + \gamma) - \sigma\beta K,$$

$$C = (\mu + \gamma)(\mu + \theta + \varphi)\beta^{-1}(1 - R_{0v}).$$

Chiaramente si ha $C < 0$ (risp. $C > 0$) se e solo se $R_{0v} > 1$ (risp. $R_{0v} < 1$).

Se $\sigma > 0$ (vaccino imperfetto), allora si hanno vari casi a seconda delle soluzioni dell'equazione di secondo grado. Denotato il discriminante con

$$\Delta = B^2 - 4AC = [(\mu + \theta + \sigma\varphi) - \sigma(\mu + \gamma) + \sigma\beta K]^2,$$

segue che l'equazione (9) ha:

- (i) un'unica soluzione positiva se $C < 0$,
- (ii) un'unica soluzione positiva se $B < 0$ e $C = 0$ oppure $\Delta = 0$,
- (iii) due soluzioni positive se $B < 0$, $C > 0$ e $\Delta > 0$,
- (iv) nessuna soluzione positiva in tutti gli altri casi.

Dunque, se $R_{0v} > 1$ allora esiste un unico equilibrio endemico. Se invece $R_{0v} < 1$, allora il modello (8) ammette zero, una o due soluzioni endemiche a seconda del verificarsi delle condizioni (ii), (iii) o (iv).

Fenomeni di questo tipo possono essere studiati nell'ambito della *teoria delle biforcazioni*. In par-

ticolare, si può far vedere che il modello (8) ammette una biforcazione transcritica *all'indietro* per $R_{0v} = 1$ [23]. Dal punto di vista epidemiologico ciò significa che è possibile che la malattia persista nella popolazione anche se il BRN è sotto la soglia classica $R_{0v} = 1$. Questa circostanza è dovuta all'inefficienza del vaccino visto che ciò non accade quando $\sigma = 0$.

3. – I modelli compartimentali per il COVID-19 in Italia

3.1 – Premessa: SARS-CoV e SARS-CoV-2

I modelli compartimentali per SARS-CoV-2 richiedono strutture più complesse rispetto a modelli di base come quelli visti nei paragrafi precedenti. Val la pena di sottolineare come all'inizio della pandemia, nell'elaborare modelli per SARS-CoV-2, si sia fatto spesso riferimento ai modelli per l'epidemia di SARS-CoV (o più comunemente SARS) del 2002-2003, come ad esempio quello sviluppato da A. Gumel e coautori [24]. In un certo senso, dunque, i primi sono *estensioni* dei secondi in quanto i modelli per SARS-CoV-2 hanno necessariamente richiesto una maggiore complessità. Ad esempio, la malattia da SARS-CoV si manifestava con sintomi gravi, circostanza che da un lato riduceva la mobilità degli ammalati, e con essa la possibilità di trasmissione, e dall'altro consentiva alle autorità di individuare rapidamente gli ammalati e dunque di intervenire con l'ospedalizzazione. Per SARS-CoV-2, invece, la questione della trasmissione attraverso gli asintomatici, per quanto dibattuta, è subito apparsa rilevante [25]. Da qui la necessità di distinguere gli infetti a seconda del loro stato di asintomatici, paucisintomatici o gravemente sintomatici, con conseguente aumento della complessità dei relativi modelli matematici.

3.2 – La diffusione del COVID-19 dai primi focolai al Paese

M. Gatto e coautori nelle prime settimane dall'inizio della pandemia⁽¹⁾ hanno proposto uno studio

⁽¹⁾ Il "paziente uno" in Italia fu individuato il 21 febbraio 2020 e l'articolo fu sottomesso il 26 marzo successivo.

sugli effetti delle misure di contenimento adottate per contrastare la diffusione del COVID-19 in Italia [26].

L'idea degli autori è descrivere la diffusione dell'epidemia a partire dai focolai iniziali. A tale scopo introducono un modello di *metapopolazione*, cioè un network di 107 nodi ognuno dei quali rappresenta una provincia o un'area metropolitana. All'interno di ogni nodo l'evoluzione della malattia è descritta da un modello compartimentale denominato SEPIA, acronimo derivante dalle prime cinque delle nove classi considerate: Suscettibili (S), Esposti (E), Presintomatici (P), Infetti con sintomi gravi (I) e Asintomatici o poco sintomatici (A). Il modello include poi gli ospedalizzati (H), quarantenati (Q), guariti (R) e deceduti (D). Il diagramma di flusso è mostrato in Figura 4.

La FoI è assunta dipendere dalla frequenza dei contatti tra gli individui della popolazione (dalla quale, ovviamente, sono esclusi isolati e deceduti). Inoltre, attraverso l'introduzione di tre tassi di trasmissione specifici β_p , β_I e β_A , si tiene conto della differente trasmissibilità dell'infezione delle tre classi di infettivi, P , I e A . Si ha dunque:

$$(10) \quad \text{FoI} = \frac{\beta_p P + \beta_I I + \beta_A A}{S + E + P + I + A + R}$$

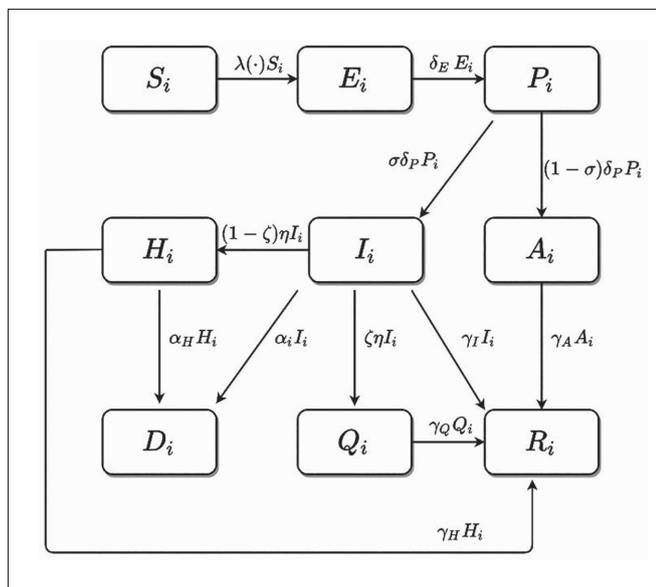


FIGURA 4 – Diagramma di flusso del modello SEPIA discusso nel paragrafo 3.2. L'indice i si riferisce alla i -esima comunità in cui si diffonde il virus (cioè l' i -esimo nodo del network). Il termine $\lambda(\cdot)$ denota la forza di infezione definita in (10).

La diffusione spaziale tra le $n = 107$ comunità si ottiene poi ipotizzando che i contagi avvengano localmente tra contatti di individui della stessa comunità oppure attraverso infezioni derivanti dalla mobilità tra i nodi. Perciò la FoI nella i -esima comunità è data dalla generalizzazione della (10):

$$(11) \quad \text{FoI}_i = \sum_{j=1}^n C_{ij}^S \frac{\sum_Y \sum_{k=1}^n \beta_Y C_{kj}^Y Y_k}{\sum_X \sum_{k=1}^n C_{kj}^X X_k},$$

dove $X \in \{S, E, P, I, A, R\}$ denota gli stati attivi nel processo di trasmissione, e $Y \in \{P, I, A\}$ denota gli stati infettivi. Nella (11) il termine X_k denota il numero di individui nello stato X nella comunità k (analogamente Y_k) e i termini del tipo C_{ij}^X denotano la probabilità che gli individui nello stato X e della comunità i entrino in contatto con individui della comunità j .

Questo termine viene poi stimato utilizzando dei dati forniti da ISTAT relativi al pendolarismo e ai flussi di mobilità tra province e aree metropolitane o all'interno delle stesse.

Per tener conto delle incertezze nelle stime dei valori dei parametri, viene poi adottato un approccio Bayesiano in cui si ipotizzano delle distribuzioni *a priori* dei valori parametri (normali o uniformi) centrate in valori ottenuti dalla letteratura. Si utilizza infine un'implementazione di un algoritmo MCMC (Markov Chain Monte Carlo) per determinare le distribuzioni *a posteriori*.

L'effetto delle misure di contenimento è rappresentato da una riduzione a gradini dei tassi di trasmissione β_p , β_I e β_A in corrispondenza del 22 febbraio 2020, data dell'istituzione della "zona rossa" in undici comuni del Nord Italia (riduzione del 18%) e poi dell'8 marzo 2020, quando la zona rossa è stata ampliata a tutta la Lombardia e altre aree del Nord Italia (ulteriore riduzione del 34%).

Il modello SEPIA ha consentito di ottenere una prima stima del BRN per il COVID-19 in Italia ($R_0 = 3.60$) e di quantificare gli effetti delle misure fino a quel momento adottate per contenere l'epidemia. In particolare, è stato stimato che la diminuzione della mobilità ha prodotto una riduzione della trasmissione del 45%. Il numero ufficiale dei casi positivi al 25 marzo 2020 (data in cui è terminata l'indagine) è stato di circa 74 mila, dato che secondo il modello SEPIA sarebbe ampiamente sottostimato.

3.3 – Restrizioni regionali e nazionali

Un modello di metapopolazione è presentato anche nel lavoro [27] dove si sottolinea l'importanza, ai fini della descrizione, previsione e controllo della epidemia, di considerare l'eterogeneità tra regioni italiane in fatto di gestione della salute pubblica.

Prendendo spunto da una situazione analoga riguardante la diffusione del dengue in Brasile [28], viene introdotto un network dove ogni nodo rappresenta una delle venti regioni italiane e i legami tra i nodi descrivono i flussi di mobilità tra le regioni. All'interno di ogni regione la diffusione della malattia è regolata da un modello compartimentale comprendente sei classi: individui suscettibili, infettivi, quarantenati, ospedalizzati, guariti e deceduti.

La FoI in ogni regione è descritta da:

$$\text{FoI}_i = \sum_{j=1}^{20} \sum_{k=1}^{20} \rho_j \beta \phi_{ij}(t) \frac{\phi_{kj}(t) I_k}{N_j^p},$$

dove $i = 1, \dots, 20$, $\rho_j \in [0, 1]$ descrive l'effetto dell'applicazione della distanza sociale nella j -esima regione; β è il tasso di infezione (supposto identico per tutte le regioni); la funzione $\phi_{ij}(t)$, a valori in $[0, 1]$, descrive il flusso tra regioni i e j ; N_j^p denota la popolazione della regione j che partecipa attivamente al processo di trasmissione (dunque la popolazione totale privata di quarantenati, ospedalizzati, deceduti e guariti).

I valori dei parametri per ogni singola regione vengono stimati, utilizzando i dati ufficiali riguardanti l'epidemia e la mobilità tra regioni, in modo da riprodurre il dato degli infettivi in periodi determinati (per esempio, 19 marzo 2020 - 3 maggio 2020 per la Campania).

Una volta noti i valori dei parametri, l'eterogeneità regionale nell'adozione delle restrizioni viene valutata variando opportunamente il parametro $\rho_j \in [0, 1]$. Ad esempio, il lockdown di una regione (inteso come ρ_j a un livello minimo) si attiva quando il numero di letti occupati in terapia intensiva supera il 20% e viene allentato (inteso come ρ_j ad un livello massimo) quando tale valore è sotto il 10%. Si assume inoltre che il lockdown determini una riduzione del flusso in entrata e in uscita da quella regione del 70%.

Attraverso simulazioni vengono mostrati i risultati di vari scenari su un arco temporale di un anno. In particolare, viene mostrato come strategie di lockdown intermittenti a livello regionale si lascino preferire, in termini di mortalità, ospedalizzazioni e costi economici, rispetto ad analoghe chiusure su tutto il territorio nazionale.

3.4 – Stima del picco epidemico

Fornire stime realistiche sui tempi e sull'entità del picco epidemico, così come valutare i potenziali effetti di misure di contenimento, è un aspetto di fondamentale importanza per i responsabili della gestione di un'epidemia. Diversi studi sviluppati nella primissima fase della pandemia di COVID-19 hanno perseguito questo obiettivo per mezzo di modelli compartimentali minimali, cioè basati su un numero minimo di meccanismi ritenuti essenziali per la diffusione dell'epidemia e caratterizzati da un numero di compartimenti non elevato. Uno studio che va esattamente in questa direzione è quello di Fanelli e Piazza [29].

Il loro punto di partenza è l'analisi dei dati empirici messi a disposizione della comunità scientifica dal *Center for Systems Science and Engineering della Johns Hopkins University* [30] e riferiti al periodo 22 febbraio 2020-15 marzo 2020. Confrontando le serie temporali degli infetti totali in Cina, Italia e Francia, gli autori riconoscono una certa universalità nell'evoluzione temporale del COVID-19 in quanto tali andamenti collassano in media su una stessa legge di potenza. Essi deducono pertanto di poter usare, almeno in prima approssimazione, un modello di tipo SIR. Più precisamente, essi introducono un modello SIRD dove la popolazione è ripartita nella classe dei suscettibili (S), infetti (I), guariti (R), deceduti (D) e gli unici parametri coinvolti sono il tasso di infezione, r , e i tassi di guarigione e mortalità.

La calibrazione dei parametri del modello è effettuata sui dati delle tre nazioni e, mentre il tasso di guarigione ha valori simili nei diversi casi considerati, i tassi di infezione e mortalità mostrano invece una variabilità più marcata. Tale modello SIRD permette di riprodurre abbastanza bene la fase di crescita iniziale dell'epidemia, collocando il picco in Italia in modo piuttosto preciso (intorno al 21 marzo

2020) con la previsione del numero massimo di individui infetti di circa 26.000. Tuttavia esso non riesce a descrivere la diminuzione dell'infezione nella finestra temporale associata alla presenza di misure di contenimento attuate dalle autorità preposte. Per tenere esplicitamente conto di ciò e indagare l'impatto sull'evoluzione futura dell'epidemia, il modello SIRD viene modificato assumendo che il tasso di infezione vari nel tempo secondo la seguente legge:

$$r(t) = \begin{cases} r_0 & \text{se } t \leq t^* \\ r_0(1 - \alpha)e^{-(t-t^*)/\Delta t} + \alpha r_0 & \text{se } t > t^*, \end{cases}$$

dove t^* rappresenta il tempo in cui le misure di contenimento sono state applicate; r_0 è il tasso di infezione nel periodo precedente la loro introduzione e $\alpha \in [0, 1]$ indica la riduzione asintotica del tasso di infezione determinata dalle misure di contenimento. Supponendo che gli effetti del lockdown possano essere visibili dopo una settimana ($\Delta t = 7$ giorni) o dopo pochi giorni ($\Delta t = 2$ giorni) le previsioni del modello sembrano confermare le aspettative del governo nel senso che quanto più rapida è la caduta del tasso di infezione indotta dalle restrizioni, tanto più consistente è la riduzione del picco epidemico e del tasso di mortalità.

Un altro studio mirato ad individuare con precisione il primo picco epidemico è quello di Loli e Zama [31]. Gli autori si riferiscono alla Lombardia e all'Emilia-Romagna, le due regioni italiane maggiormente colpite nella prima fase dell'epidemia (il periodo considerato è 24 febbraio 2020-24 maggio 2020).

Il modello proposto considera le classi dei suscettibili (S), esposti (E), infetti (I), guariti (R) e deceduti (D). Al fine di considerare esplicitamente le progressive politiche di restrizione poste in essere dal Governo Italiano a partire dall'8 marzo 2020, il tasso di infezione è descritto da una funzione decrescente nel tempo. In particolare, esso può essere rappresentato dalla funzione razionale

$$\beta_r(t) = \beta(t_k)(1 - \rho_k(t - t_k)), \text{ con } (t_k, t_{k+1}], \rho_k \in (0, 1),$$

oppure dalla funzione esponenziale

$$\beta_e(t) = \beta(t_k)e^{-\rho_k(t-t_k)}, \text{ con } (t_k, t_{k+1}], \rho_k \geq 0,$$

dove l'intervallo di tempo considerato $[t_0, T]$ è diviso in p sottointervalli $[t_k, t_{k+1}]$, con $k = 1, \dots, p$.

Nel primo caso il modello viene denominato fSEIRDr (SEIRD forzato con funzione razionale) e nel secondo caso fSEIRDe (SEIRD forzato con funzione esponenziale). Tali modelli sono stati testati mediante simulazioni numeriche su una finestra temporale che estende il periodo considerato fino al 23 giugno 2020. Per ciò che riguarda l'Emilia Romagna, i dati ufficiali indicano che il picco epidemico è stato raggiunto il 13 aprile 2020, con un numero di infetti pari a 13.818. Entrambi i modelli individuano abbastanza accuratamente il picco epidemico (11 aprile per il fSEIRDr; 10 aprile per il fSEIRDe) ma con una sovrastima della popolazione al picco (24.613 infetti per il primo e 26.297 infetti per il secondo). In Lombardia, secondo i dati ufficiali, il picco epidemico è avvenuto il 4 maggio 2020 con un numero di infetti pari a 37.307. In questo caso, il fSEIRDr localizza il picco con molta precisione (3 maggio 2020) ma sovrastima il numero degli infetti (88.763); invece il fSEIRDe individua meno accuratamente il picco epidemico (13 aprile 2020) ma presenta una stima migliore del numero degli infetti al picco (30.576).

3.5 – Il ruolo del comportamento individuale

La prima ondata di COVID-19 in Italia è anche al centro dello studio proposto da Buonomo e Della Marca [4], nel quale si valutano gli effetti sull'efficacia del lockdown dovuti al comportamento individuale, cioè alle scelte che ogni singolo individuo ha potuto compiere nell'adottare o meno le misure di mitigazione come la quarantena e il distanziamento sociale.

Il fattore comportamentale è dunque integrato in un modello classico, in cui la popolazione è divisa in sette gruppi in base alla condizione di salute degli individui (suscettibili, infettivi, guariti) e al loro stato di mobilità o di isolamento (in quarantena o in ospedale). Il diagramma di flusso è riportato in Figura 5.

L'idea alla base dello studio è che sia il contatto tra gli individui che l'isolamento domiciliare dipendano dai *rumors* e dall'informazione diffusa dai mass-media sullo stato della malattia nella comunità. In altre parole, si assume che l'informazione influisca sulla scelta degli individui di rispettare il distanziamento sociale o di auto-isolarsi mediante quarantena.

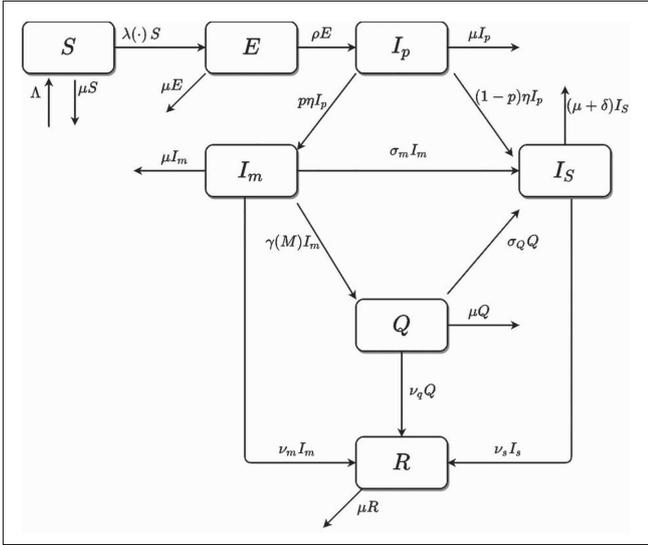


FIGURA 5 – Diagramma di flusso del modello con informazione discusso nel paragrafo 3.5. Nello schema, $\lambda(\cdot) = (\varepsilon_p I_p + \varepsilon_m I_m + \varepsilon_s I_s) \beta(M) / (N - Q)$ rappresenta la FoI, in questo caso dipendente dall'informazione M . Partecipano alla trasmissione, e quindi alla FoI, gli infettivi nella fase appena successiva a quella di latenza (I_p), gli infettivi asintomatici o paucisintomatici (I_m) e gli infettivi con sintomi severi (I_s).

Da un punto di vista matematico, il modello presentato nel lavoro [4] risulta essere una specifica applicazione della BEID (*Behavioral Epidemiology of Infectious Diseases*) [32, 33]. Seguendo un possibile approccio della BEID, l'informazione è rappresentata da un integrale detto *indice di informazione*. Tale integrale, introdotto per la prima volta da d'Onofrio e Manfredi [32, 34] e già applicato al caso delle malattie infettive pediatriche (ad es. [35, 36, 37]), è un *ritardo distribuito*. Esso riassume alcuni aspetti determinanti del fenomeno di acquisizione dell'informazione e successiva decisione da parte degli individui: (i) le informazioni relative alla malattia raggiungono la popolazione non istantaneamente, ma con ritardi dovuti alle procedure di routine che si susseguono dai test clinici fino alla propagazione delle informazioni; (ii) la popolazione conserva memoria dello stato dell'epidemia nella comunità e ciò influisce sulle scelte degli individui; (iii) gli individui compiono la loro scelta sulla base di specifici dati sulla malattia ritenuti rilevanti a tale scopo.

L'indice di informazione adattato al caso specifico del COVID-19 in Italia è dato da:

$$M(t) = \int_{-\infty}^t \underbrace{k(Q(\tau) + I_s(\tau))}_{\text{funzione messaggio}} \underbrace{Erl_{1,a}(t - \tau)}_{\text{nucleo di memoria}} d\tau.$$

Questa formulazione può essere interpretata come segue. Innanzitutto, il *nucleo di memoria*

$$Erl_{1,a}(t - \tau) = a \exp(-a(t - \tau)),$$

è una distribuzione di Erlang del primo ordine, la quale descrive una memoria collettiva della popolazione esponenzialmente evanescente. La media della distribuzione è data da $T = 1/a$ e fornisce un'indicazione della velocità con cui l'informazione si diffonde nella popolazione. La *funzione messaggio*, invece, indica il tipo di dati che influenzano le scelte individuali. Nel caso in esame si assume che tali dati riguardino il numero di quarantenati e di ospedalizzati. Il parametro k , detto *copertura informativa*, è tipicamente compreso tra zero e uno, per poter rappresentare la possibile sottostima dei dati ufficiali rispetto a quelli reali. Infine, si assume che il tasso di contatto e il tasso di quarantena dipendano in modo non lineare dall'indice M .

Il modello così costruito viene applicato al caso della prima ondata epidemica di COVID-19 in Italia e al conseguente lockdown. Attraverso un'opportuna parametrizzazione e basandosi sui dati ufficiali ritenuti più affidabili (quelli relativi a ospedalizzati e deceduti) viene analizzato il periodo che va dal 24 febbraio 2020 (data del primo bollettino della Protezione Civile con i dati ufficiali sull'epidemia) al 18 maggio 2020 (data di termine del lockdown totale). Tra i risultati principali, si ottiene che la reazione della popolazione è stata coerente con una copertura informativa dell'80% ($k = 0.8$) e che il tempo medio necessario all'informazione per giungere agli individui è stato di 3 giorni ($T = 3$). Inoltre, secondo questo modello, la scelta degli individui di aderire alle restrizioni, ove non imposte, ha evitato il 46% di contagi in più e il doppio dei decessi.

3.6 – Stima degli individui infetti non rilevati

Nel lavoro [38] il focus è sulle categorie di individui infettivi ritenute più rilevanti dai decisori politici. Il modello compartimentale, detto SUIHTER, include: individui suscettibili (S), deceduti (E), guariti (R) e quattro classi di infettivi: non rilevati sia asintomatici che sintomatici (U), isolati a casa (I), ospedalizzati (H), ricoverati in terapia intensiva (T). Nel modello intervengono 14 parametri, consi-

derati come funzioni dipendenti dal tempo e costanti a tratti. Il diagramma di flusso è rappresentato in Figura 6.

Gli autori utilizzano il modello SUIHTER per descrivere l'evoluzione della seconda ondata epidemica in Italia (20 agosto 2020 - 31 dicembre 2020). Il problema di stimare i valori iniziali di quei compartimenti per i quali i dati non sono disponibili e cioè le classi U e R , è affrontato proponendo una strategia basata su due indici dipendenti dal tempo. Il primo è l'*Infection Fatality Ratio* (IFR), definito come il rapporto tra il numero di decessi e il numero totale di individui usciti dal processo di trasmissione (deceduti e guariti):

$$(12) \quad \text{IFR}(t) = \frac{E(t)}{E(t) + R(t)}.$$

Assumendo che IFR sia approssimativamente costante nel tempo, si ottiene il profilo dei guariti al tempo t come:

$$(13) \quad R(t) = \left(\frac{1}{\text{IFR}} - 1 \right) E(t).$$

Il secondo indice è il *Case Fatality Ratio* (CFR) definito come:

$$(14) \quad \text{CFR}(t) = \frac{\Delta E(t)}{\Delta E(t) + \Delta R_D(t)},$$

dove $R_D(t) = \int_{t_1}^t (\rho_I I(\tau) + \rho_H H(\tau)) d\tau$, rappresenta la classe degli individui guariti dopo essere stati rilevati e $\Delta E(t) = E(t + \Delta t/2) - E(t - \Delta t/2)$, $\Delta R_D(t) = R_D(t + \Delta t/2) - R_D(t - \Delta t/2)$, denotano i decessi e i guariti al tempo t osservati in una finestra temporale $\Delta t = 28$ giorni.

Attraverso questo indice è possibile calcolare la restante quantità incognita:

$$(15) \quad U(t) = \left(\frac{\text{CFR}(t + d)}{\text{IFR}} - 1 \right) (I(t) + H(t) + T(t)).$$

Le espressioni (13) e (15) consentono di ottenere i valori iniziali (cioè al 20 Agosto 2020), $R(t_0) = 2.916.082$ e $U(t_0) = 12.274$.

Per la calibrazione sono stati utilizzati i dati ufficiali ritenuti più affidabili, ovvero quelli relativi alla quantità R_D e agli isolati in casa, ospedalizzati, ricoverati in terapia intensiva e deceduti. La cali-

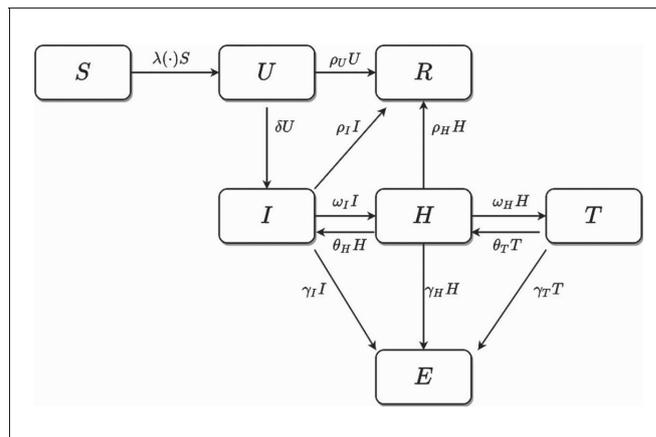


FIGURA 6 – Diagramma di flusso del modello SUIHTER discusso nel paragrafo 3.6. Nello schema, $\lambda(\cdot) = (\beta_U U + \beta_I I + \beta_H H)/N$ rappresenta la FoI.

brazione dei parametri (raccolti in un vettore \mathbf{p}) è stata poi ottenuta attraverso due fasi. Nella prima fase, usando i dati ufficiali sull'epidemia (rappresentati dal vettore $\hat{D}(t)$), è stato individuato un insieme di valori $\hat{\mathbf{p}}$ contenente una stima dei parametri ottenuta mediante il metodo dei minimi quadrati e i dati iniziali $R(t_0)$ e $U(t_0)$.

Nella seconda fase è stato usato un approccio di inferenza Bayesiana per quantificare le incertezze sulle misure. Considerando come distribuzione *a priori* la distribuzione uniforme $\pi(\hat{\mathbf{p}})$ centrata sui valori ottenuti nella prima fase, $\hat{\mathbf{p}}$, si utilizza il teorema di Bayes sulle probabilità condizionate per ottenere l'espressione della distribuzione *a posteriori* dei parametri, $\pi(\hat{\mathbf{p}}|\hat{D}(t))$, in termini di $\pi(\hat{\mathbf{p}})$ e di $\hat{D}(t)$. Poiché tale distribuzione, data la complessità del problema, non è ottenibile analiticamente, per determinarla si utilizza un particolare algoritmo di tipo Monte Carlo basato su Catena di Markov il cui scopo è generare una sequenza di campionamenti casuali da una catena di Markov la cui distribuzione tende asintoticamente proprio alla distribuzione *a posteriori*.

Simulazioni numeriche basate sui valori così ottenuti hanno fornito l'andamento dell'epidemia fino al 15 gennaio 2021. I risultati si sono rivelati in ragionevole accordo con i dati ufficiali sia a livello nazionale che per le sei maggiori regioni italiane, indicando quindi la potenziale capacità del modello di stimare quelle classi che non è possibile calibrare direttamente dai dati.

3.7 – Valutare le strategie anti-COVID

G. Giordano e coautori [39] introducono un modello compartimentale, denominato SIDARTHE, per valutare l'impatto delle diverse strategie per contenere la diffusione del contagio di COVID-19 in Italia.

Una caratteristica del modello SIDARTHE è la distinzione tra persone infette individuate dalle autorità sanitarie (cioè persone con diagnosi di COVID-19) da quelle ancora non individuate. Queste ultime, per lo più asintomatiche, possono risultare determinanti nel sostenere la persistenza dell'epidemia. Le classi di individui considerate (da cui l'acronimo SIDARTHE) sono le seguenti: suscettibili S , infetti asintomatici o paucisintomatici non ancora individuati I , asintomatici individuati D , soggetti sintomatici ma non ancora individuati A (da *ailing*), soggetti sintomatici individuati R (da *recognized*), soggetti infetti in pericolo di vita al punto da richiedere ammissione in terapia intensiva T (da *threatened*), guariti H (da *healed*) e, infine, deceduti E (da *extinct*). Il diagramma di flusso del modello è rappresentato in Figura 7.

Gli autori forniscono un'analisi del modello basata sulla determinazione degli stati di equilibrio e della loro stabilità attraverso il metodo di linearizzazione. Ciò consente di avere una stima del BRN scritto in

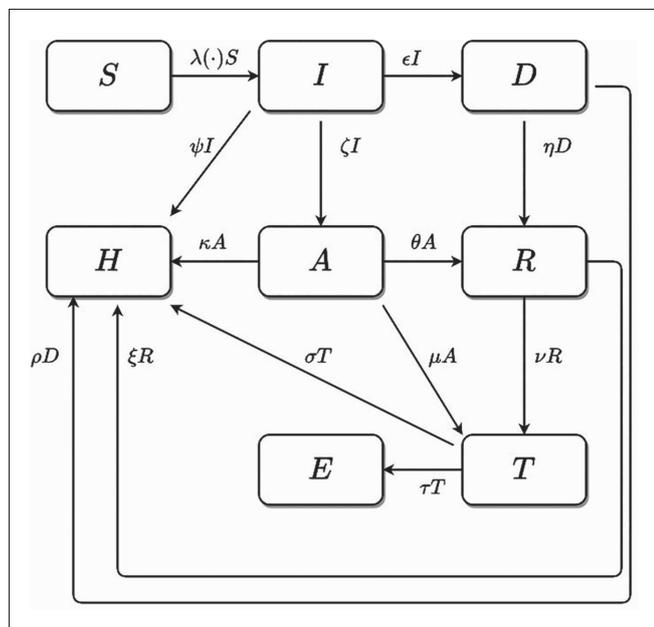


FIGURA 7 – Diagramma di flusso del modello SIDARTHE discusso nel paragrafo 3.7. Nello schema, $\lambda(\cdot) = \alpha I + \beta D + \gamma A + \delta R$ rappresenta la FoI.

termini dei parametri del modello, i cui valori sono stimati utilizzando i dati ufficiali riguardanti l'epidemia in Italia dal 20 febbraio 2020 al 5 aprile 2020. Tali valori vengono poi aggiornati di volta in volta nel tempo, per tenere conto della progressiva introduzione delle restrizioni (chiusura delle scuole, lockdown prima parziale e poi totale, ecc.).

Utilizzando il modello SIDARTHE è stato messo in evidenza il ruolo di una efficace campagna di test e del tracciamento dei contatti dei casi positivi. Lo studio, pubblicato il 22 aprile 2020, ha analizzato vari possibili scenari successivi e ha predetto una forbice di mortalità da COVID-19 nel primo anno in Italia tra le 25.000 unità, in caso di mantenimento di un rigoroso lockdown, fino a 70.000 unità in caso di restrizioni meno stringenti.

Va osservato come tra il mese di febbraio 2020 e il 31 dicembre 2020 siano stati registrati 75.891 decessi nel Sistema di Sorveglianza Nazionale integrata Covid-19 del ISS [40].

3.8 – La consapevolezza come strumento di controllo

I mass-media e Internet hanno senz'altro avuto un ruolo rilevante nel promuovere programmi di sensibilizzazione volti a contrastare la diffusione dell'epidemia di COVID-19. Negli studi [41, 42] è stato valutato l'effetto dell'interazione tra due processi chiave: quello della *sovraesposizione* e quello della *consapevolezza*.

Nell'articolo [41] si introduce un modello di tipo SEIR in cui la popolazione totale è suddivisa in soggetti suscettibili (S), esposti (E), infettivi (I), guariti (R). Gli asintomatici sono ritenuti responsabili di un fenomeno di sovraesposizione all'infezione dovuto all'aumento della carica virale nell'ambiente [43]. Da un punto di vista matematico, questo fenomeno è descritto da una FoI non lineare che riflette un aumento del tasso di infezione dovuto a esposizioni multiple nel breve periodo di tempo.

La consapevolezza degli individui suscettibili rispetto all'infezione interviene nel modello come variabile del sistema, $U(t)$, ed è governata da un'equazione di evoluzione assegnata.

Gli effetti della consapevolezza sulla dinamica sono descritti da un parametro ζ che è dato dalla combinazione di altri parametri del sistema e riassume fattori come la disseminazione delle informa-

zioni, la promozione di iniziative di sensibilizzazione e meccanismi di diminuzione della consapevolezza come ad esempio l'assuefazione o campagne di informazioni contraddittorie o fuorvianti.

Nello studio si mostra come la sovraesposizione, combinata a bassi livelli di consapevolezza, sia responsabile di una eventuale persistenza dell'epidemia sotto la soglia $R_0 = 1$. Si osserva inoltre la possibilità di transizioni catastrofiche come ad esempio ampie oscillazioni prima dell'eliminazione dell'epidemia.

Nel lavoro [42], la consapevolezza $U(t)$ è invece vista come una variabile dipendente dal tempo, la cui dinamica non è prescritta a priori ma ottenuta attraverso un approccio di controllo detto controllo di tipo Z (per approfondimenti si veda per esempio [44, 45]).

Calibrando il valore dei parametri con la diffusione del COVID-19 in Lombardia, risulta che il trend di sensibilizzazione richiesto ai suscettibili per ridurre gli infetti a un livello prefissato è caratterizzato da una fase di bassa consapevolezza, che cresce rapidamente fino a raggiungere un massimo per poi diminuire fino ad assestarsi - con alcune oscillazioni - su un basso livello di consapevolezza costante.

Un indice indirettamente associato al livello di consapevolezza del pubblico su un dato argomento in un certo intervallo di tempo è l'indice RSV (*Relative Internet Search Volumes*) di Google Trends [46]. Il profilo temporale della variabile $U(t)$ è stato dunque confrontato con l'indice RSV per il termine di ricerca *coronavirus* nel periodo febbraio 2020 - agosto 2020, ottenendo un buon accordo qualitativo.

Il confronto tra il trend del RSV e la serie temporale dei nuovi positivi evidenzia inoltre che una marcata consapevolezza è associata a un appiattimento della curva dei contagi mentre un livello prolungato di bassa consapevolezza è correlato a una impennata nei nuovi casi.

L'applicazione del controllo di tipo Z supporta l'idea che, nella prima fase di una epidemia, un trend di consapevolezza (e di RSV) caratterizzato da oscillazioni smorzate può essere considerato un indicatore di buona gestione per il contenimento dell'infezione. A differenza dell'Italia, questo tipo di comportamento è stato per esempio osservato nel trend RSV riguardante la chiave di ricerca *coronavirus* e *covid* in Nuova Zelanda, paese associato fin dall'ini-

zio a una gestione efficace dell'epidemia di COVID-19 [47].

3.9 – Vaccini e varianti

Verso la fine del 2020 è apparsa ormai evidente l'insostenibilità, da un punto di vista sociale ed economico, di lunghi periodi di lockdown. Inoltre, il proliferare dei casi di COVID-19 nel Paese ha reso sostanzialmente inefficaci le strategie di tracciamento dei contatti. Nello stesso periodo, tuttavia, un nuovo fondamentale protagonista si è presentato sulla scena della lotta al COVID-19: il vaccino. Infatti, quattro diversi vaccini anti-SARS-CoV2/COVID-19 sono stati approvati da EMA, agenzia europea per i medicinali, e da AIFA, agenzia italiana del farmaco. Precisamente due vaccini a mRNA, il Pfizer mRNA-BNT162b2 e il Moderna mRNA-1273 (Spikevax), e due vaccini a vettore virale, il Vaxzevria (ex AstraZeneca) e il Janssen [48]. Il 27 dicembre 2020 ha avuto inizio il programma di vaccinazione dal COVID-19 in Italia con le prime dosi somministrate agli operatori sanitari (fase T1 ⁽²⁾).

Questo nuovo scenario ha determinato una serie di interrogativi riguardanti le modalità delle campagne di vaccinazione e l'opportunità del contemporaneo utilizzo di interventi non farmaceutici (NPI) quali quarantena, distanziamento sociale, uso di mascherine, ecc. Inoltre, a partire dalla primavera del 2021, è emerso anche il tema dell'efficacia dei vaccini contro le aggressive varianti del ceppo originario del SARS-CoV-2, tra cui la famigerata *variante Delta* ⁽³⁾.

Questi nuovi scenari hanno determinato la necessità di nuovi modelli o l'adattamento di quelli disponibili e più affidabili. In questa direzione, nel lavoro [50] il modello SIDARTHE discusso nel paragrafo 3.7 è stato implementato con l'aggiunta di una classe di individui vaccinati. Il nuovo modello ha poi fornito

⁽²⁾ Come piano di vaccinazione italiano si intende il programma in quattro fasi: fase T1 (vaccinazione di operatori sanitari e sociosanitari, ultraottantenni e lungodegenti), fasi intermedie T2-T3 (insegnanti e personale scolastico, lavoratori di servizi essenziali, carceri, forze dell'ordine, ecc.), fase finale T4 (vaccinazione della popolazione residua) [49].

⁽³⁾ La variante Delta sarà poi seguita dall'altrettanto problematica *variante Omicron*.

l'evoluzione temporale dei nuovi casi giornalieri di COVID-19 che, a sua volta, è stata utilizzata come input per un apposito modello *data-based*, attraverso il quale è stata calcolata l'evoluzione temporale del numero di deceduti, degli ammessi alle terapie intensive e del livello di occupazione dei letti negli ospedali.

Più in dettaglio, i parametri del SIDARTHE sono stati stimati in modo da riprodurre l'evoluzione di alcuni dati ufficiali (casi attivi, ospedalizzati, deceduti e occupazione di terapie intensive) dal 24 febbraio 2020 al 26 marzo 2021. Per rappresentare poi le varie fasi di incremento o riduzione delle restrizioni (ad esempio i periodi di apertura e chiusura delle scuole) e la possibilità di presenza delle varianti, sono stati utilizzati valori dei parametri continui a tratti, con conseguente variazione del BRN di volta in volta sopra o sotto il valore di soglia $R_0 = 1$.

Nel nuovo modello SIDARTHE si suppone che il numero di vaccinati vari secondo l'equazione $\dot{V} = \varphi(t)$, dove $\varphi(t)$ è una funzione continua a tratti che viene proposta in tre diverse versioni, a seconda che rappresenti un programma di vaccinazione *rapido* (completamento delle fasi T1-T4 in un trimestre), *medio* (completamento ritardato di un fattore 1,2) o *lento* (completamento ritardato di un fattore 1,4). Come alternativa viene anche considerato il caso di una vaccinazione adattiva, dove il tasso di vaccinazione decresce al crescere dei casi di infettivi a causa dell'aumento della pressione sul sistema sanitario.

Tra i principali risultati ottenuti, si ha che in caso di rapida realizzazione del piano di vaccinazione si possono contare 51 mila decessi se gli NPI vengono applicati blandamente. Una loro rigorosa applicazione, invece, produrrebbe 18 mila decessi che arriverebbero a 30 mila in assenza di vaccinazione. Questi numeri, secondo gli autori, mostrano dunque la necessità di mantenere in essere gli NPI durante la campagna di vaccinazione per ottenere risultati più efficaci.

4. – Note conclusive

In questa rassegna sui modelli di diffusione del COVID-19 in Italia abbiamo trattato modelli deterministici compartimentali. Naturalmente, sia l'a-

spetto deterministico che quello compartimentale presentano delle limitazioni.

Riguardo al primo, bisogna sottolineare che i modelli epidemici sono inerentemente stocastici quando i processi di infezione sono studiati a livello di individuo piuttosto che di popolazione. Fluttuazioni stocastiche possono rivelarsi determinanti sul corso dell'epidemia quando la numerosità della popolazione è bassa come, ad esempio, nel caso del numero di infetti all'inizio di un'epidemia oppure nel periodo che intercorre tra outbreak epidemici di malattie infettive stagionali. Inoltre, le approssimazioni deterministiche rappresentate dai cosiddetti modelli di campo medio non sempre si rivelano buone approssimazioni del comportamento medio dei corrispondenti modelli stocastici [51]. Tuttavia, un buon accordo tra modelli deterministici e stocastici è stato riscontrato nell'analisi della seconda ondata epidemica di COVID-19 in Italia [52].

Riguardo al secondo aspetto, i modelli compartimentali possono talvolta risultare poco accurati dal punto di vista previsionale, soprattutto nel caso di più onde epidemiche: il fatto che i parametri coinvolti siano per lo più assunti come indipendenti dal tempo rende infatti il modello progressivamente incapace di adattarsi al fenomeno reale.

Queste limitazioni possono in alcuni casi essere affrontate con approcci diversi, come ad esempio quelli basati sui modelli ibridi, dove i modelli classici sono implementati con tecniche di *machine learning* [53].

Ciò detto, i modelli compartimentali del tipo SIR e SEIR restano a tutt'oggi lo strumento più utilizzato per studiare le dinamiche delle malattie infettive in Epidemiologia Matematica. Nel caso del COVID-19, una review sistematica [54] ha mostrato come il 46,1% della letteratura matematica sull'argomento fosse basato su tali modelli, contro il 31,8% dei modelli statistici e il 22,1% complessivo dei restanti approcci (modelli di network, bayesiani, agent-based, ecc.). Inoltre, anche se in generale i modelli matematici non si sono mostrati sempre efficienti nelle previsioni riguardanti il COVID-19, non sono state registrate differenze significative, in questo senso, tra i modelli compartimentali e gli approcci alternativi, talvolta presentati come più performanti [54].

In conclusione, se molto lavoro è richiesto ai matematici per lo sviluppo di metodi e modelli

sempre più efficienti nell'ambito dell'Epidemiologia Matematica, i modelli compartimentali restano tutt'oggi un fondamentale strumento di indagine, grazie alla loro trattabilità, all'adattabilità e alla capacità di rappresentare in modo chiaro, schematico e dettagliato i processi coinvolti nei fenomeni di diffusione.

Ringraziamenti. Questo articolo è stato scritto nell'ambito delle attività del gruppo UMI-MSE (Modellistica Socio-Epidemiologica). Gli autori ringraziano i referee per gli utili suggerimenti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] ISS, Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. SARS-CoV-2 – Latest available data; 2020. (Visitato a ottobre 2021). <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/>.
- [2] WHO, World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; 2021. (Visitato a ottobre 2021). <https://covid19.who.int/>.
- [3] Governo Italiano Presidenza del Consiglio dei Ministri. Report Vaccini Anti COVID-19; 2021. (Visitato a ottobre 2021). <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>.
- [4] BUONOMO B, DELLA MARCA R. Effects of information-induced behavioural changes during the COVID-19 lockdowns: the case of Italy. *Royal Society open science*. 2020;7(10):201635.
- [5] ANDERSON RM, MAY RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press; 1992.
- [6] CAPASSO V. *Mathematical structures of epidemic systems*. vol. 88. Springer; 1993.
- [7] KEELING MJ, ROHANI P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press; 2011.
- [8] MARTCHEVA M. *An introduction to mathematical epidemiology*. vol. 61. Springer; 2015.
- [9] KERMACK WO, MCKENDRICK AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*. 1927;115(772):700-21.
- [10] KERMACK WO, MCKENDRICK AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics-I. 1927. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1991;53(1-2):33-55.
- [11] KERMACK WO, MCKENDRICK AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics-II. The problem of endemicity. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1991;53(1-2):57-87.
- [12] KERMACK W, MCKENDRICK A. Contributions to the mathematical theory of epidemics-III. Further studies of the problem of endemicity. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1991;53(1-2):89-118.
- [13] GROPPI M, DELLA MARCA R. Modelli epidemiologici e vaccinazioni: da Bernoulli a oggi. *Matematica, Cultura e Società – Rivista dell'Unione Matematica Italiana*. 2018;3(1):45-59.
- [14] PUGLIESE A. Cenni su teoria e utilizzo di modelli matematici per le epidemie. *Matematica, Cultura e Società – Rivista dell'Unione Matematica Italiana*. 2020;5(1):5-15.
- [15] HETHCOTE HW. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*. 2000;42(4):599-653.
- [16] IANNELLI M, PUGLIESE A. *An introduction to mathematical population dynamics: along the trail of Volterra and Lotka*. vol. 79. Springer; 2015.
- [17] DIEKMANN O, HEESTERBEEK JAP, METZ JA. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*. 1990;28(4):365-82.
- [18] VAN DEN DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*. 2002;180(1-2):29-48.
- [19] GOERING R, DOCKRELL H, ZUCKERMAN M, CHIODINI PL. *Mims' Medical Microbiology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2018.
- [20] RHODES CJ, DEMETRIUS L. Evolutionary entropy determines invasion success in emergent epidemics. *PLoS ONE*. 2010;5(9):e12951.
- [21] LOCATELLI I, TRÄCHSEL B, ROUSSON V. Estimating the basic reproduction number for COVID-19 in Western Europe. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248731.
- [22] KE R, ROMERO-SEVERSON E, SANCHE S, HENGARTNER N. Estimating the reproductive number R_0 of SARS-CoV-2 in the United States and eight European countries and implications for vaccination. *Journal of Theoretical Biology*. 2021;517:110621.
- [23] BRAUER F. Backward bifurcations in simple vaccination models. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2004;298(2):418-31.
- [24] GUMEL AB, RUAN S, DAY T, WATMOUGH J, BRAUER F, VAN DEN DRIESSCHE P, et al. Modelling strategies for controlling SARS outbreaks. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2004;271(1554):2223-32.
- [25] MULLER CP. Do asymptomatic carriers of SARS-COV-2 transmit the virus? *The Lancet Regional Health-Europe*. 2021;4.
- [26] GATTO M, BERTUZZO E, MARI L, MICCOLI S, CARRARO L, CASAGRANDE R, et al. Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(19):10484-91.
- [27] DELLA ROSSA F, SALZANO D, DI MEGLIO A, DE LELLIS F, CORAGGIO M, CALABRESE C, et al. A network model of Italy shows that intermittent regional strategies can alleviate the COVID-19 epidemic. *Nature Communications*. 2020;11(1):1-9.
- [28] STOLERMAN LM, COOMBS D, BOATTO S. SIR-network model and its application to dengue fever. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 2015;75(6):2581-609.

- [29] FANELLI D, PIAZZA F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;134:109761.
- [30] Johns Hopkins University, Center for Systems Science and Engineering. COVID-19 dashboard; 2020. (Visitato a ottobre 2021). <https://coronavirus.jhu.edu>.
- [31] LOLI PICCOLOMINI E, ZAMA F. Monitoring Italian COVID-19 spread by a forced SEIRD model. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0237417.
- [32] MANFREDI P, D'ONOFRIO A, editors. *Modeling the Interplay Between Human Behavior and the Spread of Infectious Diseases*. New York: Springer; 2013.
- [33] WANG Z, BAUCH CT, BHATTACHARYYA S, D'ONOFRIO A, MANFREDI P, PERC M, et al. Statistical physics of vaccination. *Physics Reports*. 2016;664:1-113.
- [34] D'ONOFRIO A, MANFREDI P. Information-related changes in contact patterns may trigger oscillations in the endemic prevalence of infectious diseases. *Journal of Theoretical Biology*. 2009;256(3):473-478.
- [35] D'ONOFRIO A, MANFREDI P, SALINELLI E. Vaccinating behaviour, information, and the dynamics of SIR vaccine preventable diseases. *Theoretical Population Biology*. 2007;71(3):301-317.
- [36] BUONOMO B, MANFREDI P, D'ONOFRIO A. Optimal time-profiles of public health intervention to shape voluntary vaccination for childhood diseases. *Journal of Mathematical Biology*. 2019;78(4):1089-113.
- [37] BUONOMO B, DELLA MARCA R. Oscillations and hysteresis in an epidemic model with information-dependent imperfect vaccination. *Mathematics and Computers in Simulation*. 2019;162:97-114.
- [38] PAROLINI N, DEDÈ L, ANTONIETTI PF, ARDENGI G, MANZONI A, MIGLIO E, et al. SUIHTER: a new mathematical model for COVID-19. Application to the analysis of the second epidemic outbreak in Italy. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2021;477(2253):20210027.
- [39] GIORDANO G, BLANCHINI F, BRUNO R, COLANERI P, DI FILIPPO A, DI MATTEO A, et al. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature Medicine*. 2020;26:855-60.
- [40] ISTAT, Istituto Nazionale di Statistica. Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente; 2021. (Visitato ad agosto 2021). <https://www.istat.it/it/archivio/254507>.
- [41] LACITIGNOLA D, SACCOMANDI G. Managing awareness can avoid hysteresis in disease spread: an application to Coronavirus Covid-19. *Chaos Solitons & Fractals*. 2021;144:110739.
- [42] LACITIGNOLA D, DIELE F. Using awareness to Z-control a SEIR model with overexposure. *Insights on Covid-19 pandemic. Chaos Solitons & Fractals*. 2021;150:111063.
- [43] GAETA G. A simple SIR model with a large set of asymptomatic infectives. *Mathematics in Engineering*. 2021;3(2):1-39.
- [44] GUO D, ZHANG Y. Neural dynamics and Newton-Raphson iteration for non-linear optimization. *Journal of Computational and Nonlinear Dynamics*. 2014;9(2):021016.
- [45] LACITIGNOLA D, DIELE F. On the Z-type control of backward bifurcations in epidemic models. *Mathematical Biosciences*. 2019;315:108215.
- [46] EFFENBERGER M, KRONBICHLER A, IL SHIN J, MAYER G, TILG H, PERCO P. Association of the COVID-19 pandemic with Internet Search Volumes: A Google Trends TM Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:192-7.
- [47] ROBERT A. Lessons from New Zealand's COVID-19 outbreak response. *Lancet Public Health*. 2020;5(11):e569-70.
- [48] AIFA, Agenzia italiana del Farmaco. Vaccini COVID-19; 2021. (Visitato ad agosto 2021). <https://www.aifa.gov.it/web/guest/vaccini-covid-19>.
- [49] Ministero della Salute. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/ COVID-19, Piano Strategico, elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale.; 2020. (Visitato ad agosto 2021). http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2986_allegato.pdf.
- [50] GIORDANO G, COLANERI M, DI FILIPPO A, BLANCHINI F, BOLZERN P, DE NICOLAO G, et al. Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy. *Nature Medicine*. 2021;27(6):993-8.
- [51] ROBERTS M, ANDREASEN V, LLOYD A, PELLIS L. Nine challenges for deterministic epidemic models. *Epidemics*. 2015;10:49-53.
- [52] CALLERI F, NASTASI G, ROMANO V. Continuous-time stochastic processes for the spread of COVID-19 disease simulated via a Monte Carlo approach and comparison with deterministic models. *Journal of Mathematical Biology*. 2021;83(4):34.
- [53] GATTO A, ACCARINO G, ALOISI V, IMMORLANO F, DONATO F, ALOISIO G. Limits of compartmental models and new opportunities for machine learning: a case study to forecast the second wave of COVID-19 hospitalizations in Lombardy, Italy. *Informatics*. 2021;8(3).
- [54] GNANVI JE, SALAKO KV, KOTANMI GB, GLÈLÈ KAKAI R. On the reliability of predictions on Covid-19 dynamics: A systematic and critical review of modelling techniques. *Infectious Disease Modelling*. 2021;6:258-72.



Bruno Buonomo

Professore ordinario di Fisica Matematica presso l'Università di Napoli Federico II. Svolge la sua attività di ricerca principalmente nel campo dei sistemi dinamici e delle loro applicazioni in epidemiologia, biologia, medicina e ambiente. Ha trascorso periodi di studio e ricerca in numerose istituzioni estere e ha una lunga esperienza di cooperazione scientifica con paesi africani su temi legati all'epidemiologia e al cambiamento climatico. È membro del comitato editoriale della rivista Applied Mathematical Modelling.



Deborah
Lacitignola

Professore associato di Fisica Matematica presso l'Università di Cassino e del Lazio Meridionale. La sua attività di ricerca si avvale degli strumenti propri dei sistemi dinamici non lineari e concerne lo studio e lo sviluppo di modelli matematici con applicazioni in biologia, epidemiologia e scienze della vita. In particolare, si occupa di analisi di dinamiche caotiche in sistemi complessi e di fenomeni di auto-organizzazione spaziale in chimica e in biologia. È inoltre attiva nel campo della divulgazione della matematica e della cultura scientifica.