



“Minimización de infectados utilizando vacunación y tratamientos contra COVID-19 con transmisibilidad y efectividad variante dependiente: un modelo extendido del tipo SIR”

Ignacio Andrés Struthers González

2022



“Minimización de infectados utilizando vacunación y tratamientos contra COVID-19 con transmisibilidad y efectividad variante dependiente: un modelo extendido del tipo SIR”

Ignacio Andrés Struthers González

Profesor guía: Katia Patricia Vogt Geisse

Co-Profesor: Ruth Murrugarra Munare

Co-Profesor: Sebastián Hughes Valenzuela

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL INDUSTRIAL Y MENCIÓN EN BUSINESS ANALYTICS Y AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA - INDUSTRIAL

2022

Índice

Introducción.....	4
1. Modelos compartimentales del tipo SIR	8
1.1 Modelo SIR Discreto	9
1.2 Modelo SIR Continuo	11
1.3 Modelo SEIR.....	15
2. Modelos compartimentales del tipo SIR incluyendo vacunación.....	17
2.1 Modelo SVIR	18
2.2 Modelo SVIR con dos diferentes infectados.....	20
3. Umbrales epidemiológicos	22
4. Modelo del tipo SIR extendido para COVID-19 incorporando transmisión mediante dos variantes	24
4.1 Modelo SVI_1I_2R	27
4.2 Discusión Modelo SVI_1I_2R	34
4.3 Umbral Epidemiológico del modelo SVI_1I_2R	37
4.4 Casos del Umbral Epidemiológico SVI_1I_2R con datos provenientes del Minsal	42
4.5 Discusión del efecto de distintas medidas de control en la dinámica de las curvas de infectados en el modelo SVI_1I_2R con datos provenientes del Minsal	51
5. Control Optimo del Modelo SVI_1I_2R.....	58
5.1 Runge Kutta orden 4 en modelo SVI_1I_2R	61
5.2 Hamiltoniano para el problema de control optimo considerando el modelo SVI_1I_2R	64
5.3 Runge Kutta orden 4 y Hamiltoniano en modelo SVI_1I_2R	67
5.4 Resultados y Discusión del modelo SVI_1I_2R con RK4 y Hamiltoniano	70
6. Conclusión.....	83
Bibliografía	85

Introducción

La enfermedad denominada como COVID-19¹ y causada por el coronavirus SARS-CoV-2, comenzó como un simple brote de neumonía de orígenes desconocidos, inicialmente en la ciudad de Wuhan - China en diciembre del año 2019. Esta enfermedad se convirtió rápidamente en una epidemia arrasando no solamente con la salud y economía de china, sino que también se esparció al resto del mundo repercutiendo negativamente en todos los ámbitos de la sociedad, convirtiéndose esta epidemia en una pandemia mundial que fue declarada como tal en marzo 2020².

China, como se mencionó previamente, fue el origen de esta pandemia de COVID-19³, saliéndose de control y esparciéndose rápidamente a Europa, específicamente en Italia y en el Reino Unido, donde posteriormente llegó a América del Norte, causando más de 25,6 millones de casos confirmados y 854.000 muertes alrededor del mundo a finales de agosto del 2020⁴. Finalmente, se detectó por primera vez el COVID-19 en Chile el 3 de marzo del 2020, siendo confirmando el caso de una persona de 33 años que llegó de un viaje por los países sudestes asiáticos, la cual fue hospitalizada en Talca.

Las vías de transmisión de COVID-19 son varias, siendo principalmente la transmisión directa de persona a persona a través de gotas de saliva y aerosoles que contienen el virus, traspasándose mediante el contacto efectivo (suficientemente cercanos para que se transmita el virus) entre individuos o mediante contactos indirectos, como el contacto a través de objetos u superficies contaminadas. El periodo de incubación de este virus puede variar entre 7 a 14 días, pero generalmente se cree que es alrededor de 10 días, presentados en un 80% de los casos, síntomas leves e incluso nulos⁵. Los síntomas más comunes y los menos graves son fiebre, tos, diarrea y dificultad para respirar. Por otro lado, se encuentra el síntoma más grave que sería una neumonía fuerte, donde se tiene requiere hospitalización y si es necesario, brindarle oxígeno al paciente mediante un conducto de aire. Esta enfermedad afecta mayormente de forma grave y con riesgo vital, a las personas mayores de edad y también aquellas que padecen de enfermedades como diabetes, obesidad, hipertensión, entre otras enfermedades que afectan directamente al sistema inmunológico de los individuos⁶. Esto afecta directamente a los individuos que trabajan en la área de salud como doctores, enfermeras, asistentes, entre otros que están en contacto todo el día con personas infectadas en los hospitales⁷.

COVID-19 proviene de la familia coronavirus (CoV) perteneciendo a un grupo de virus ARN que ocasionan enfermedades en aves y mamíferos. Este virus en los humanos es muy común viéndose ligado a enfermedades respiratorias en diferentes grados de intensidad, como por ejemplo, existe un “grado leve” de esta enfermedad asociándose a un resfriado común, pero existen otros grados como, el “grado grave” que afecta directamente a la respiración del individuo, provocando un síndrome respiratorio agudo severo mejor conocido como “SARS-CoV”, también puede provocarle un síndrome respiratorio del medio oriente llamado “MERS” o puede simplemente ocasionar la enfermedad COVID-19, que es causada por el “SARS-CoV-2”⁸. La palabra Coronavirus es derivada de la palabra “Corona”, estando relacionada directamente con la apariencia de los viriones (partícula viral) de este virus⁹. Tras varias investigaciones de los científicos zoonóticos, se encuentran millones

¹ (Branswell, 2020)

² (WHO1, 2020)

³ (E, H, & L, 2020), (Ministerio de salud, 2020), (BBC news, 2020)

⁴ (Johns Hopkins, 2020)

⁵ (Ngonghala, y otros, 2020)

⁶ (WHO2, 2020)

⁷ (Ngonghala, y otros, 2020)

⁸ (E. Cortés, 2020)

⁹ (E. Cortés, 2020)

de coronavirus en la naturaleza haciéndonos vulnerables a este tipo de pandemias, siendo específicamente el origen de este virus, los murciélagos y roedores¹⁰.

Esta no es ni será la última pandemia a la que se verá enfrentada la humanidad. Ante esta situación de riesgo, en los últimos años han sucedido dos pandemias similares a la de COVID-19, siendo estas provocadas por un tipo de coronavirus. En el año 2002/2003 hubo una pandemia de la enfermedad “SARS” con sintomatología tipo grave y aguda, ocasionadas por el síndrome respiratorio “SARS-CoV” proveniente este virus de los murciélagos y las civetas de las palmeras, originándose específicamente en China – Guangdong y esta se transmitió rápidamente a lo largo de 29 países, ocasionando 8000 casos y 744 muertes a lo largo de todo el mundo, teniendo una tasa de mortalidad del 10%¹¹. La segunda pandemia fue de “MERS” en el año 2012, ocasionada por el síndrome respiratorio del medio oriente “MERS-CoV” proveniente de los murciélagos, quienes se lo transmitieron a los camellos domésticos y de estos se propagó a los humanos, siendo el país de origen de esta enfermedad Arabia Saudita, extendiéndose a 27 países y ocasionando 2519 casos junto a 866 muertes, con una tasa de mortalidad alrededor de un 35%¹². Ambas pandemias ocasionadas por el “SARS-CoV” y el “MERS-CoV”, son muy parecidas en la sintomatología y enfermedad clínica que desarrollan los humanos, como la neumonía atípica, tos, fiebre y síntomas respiratorios, los que pueden evolucionar hacia una insuficiencia respiratoria mortal, junto al síndrome respiratorio agudo.

La llegada de COVID-19 representa una gran preocupación para cada gobierno como también a nivel global, tanto en el ámbito socioeconómico como en el de salud pública de cada país, por lo que se han implementado varias medidas de contención del virus en respuesta a esta crisis sanitaria, para limitar su propagación. Las primeras medidas son aquellas de intervención no farmacéuticas conocidas como “NPI”, cuyo objetivo es principalmente reducir la distancia social y los contactos entre individuos mediante, por ejemplo, el uso de las mascarillas en zonas públicas, cuarentenas en distintas zonas del país, aislamiento, hospitalizaciones, entre otras¹³. Las otras medidas para reducir la transmisión son las vacunas contra el COVID-19, que entregan distintos niveles de inmunidad contra la adquisición de la enfermedad o contra estados clínicos graves¹⁴ (dependiendo del tipo de vacuna).

Una herramienta importante para entender el efecto de medidas preventivas o de contención sobre la evolución de una enfermedad infecciosa como COVID-19 son los modelos matemáticos epidemiológicos.

Los modelos matemáticos epidemiológicos que son del tipo compartimental se basan principalmente hoy en día en el trabajo inicial de Sir Ronald Ross¹⁵, un médico inglés, quien en 1892 decidió estudiar sobre malaria y en 1894 profundizó su investigación en la India, estudiando las hipótesis de Laveran y Manson¹⁶, de que los mosquitos son los responsables de transmitir el parásito de la Malaria a las personas. Sir Ronald Ross creó el modelo matemático que ayudó al control de la malaria, identificando que bastaba con controlar la población de mosquitos manteniéndola por debajo de un cierto umbral epidemiológico y así, poder controlar la malaria en humanos. Luego de esto, dos autores provenientes de Escocia¹⁷, William Ogilvy Kermack, bioquímico, y Anderson Gray McKendrick, médico militar, se

¹⁰ (WHO1, 2020)

¹¹ (Li, y otros, 2005)

¹² (Li, y otros, 2005)

¹³ (A. Iboi, N. Ngonghala, & B. Gumel, 2020)

¹⁴ (WHO3, 2020)

¹⁵ (M, 1947)

¹⁶ (M, 1947)

¹⁷ (Brauer & Castillo - Chavez, Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, 2001)

basaron en el trabajo de epidemiología matemática de Sir Ronald Ross, creando, explicando y diseñando nuevos modelos matemáticos epidemiológicos¹⁸ como el modelo SIR, SIS, SEIR, entre otros. Estos modelos han sido utilizados hasta el día de hoy para predecir, entender y controlar la dinámica de enfermedades infecciosas dentro de una determinada población, para poder tomar medidas al respecto. Se utilizaron modelos de ese tipo para el estudio de enfermedades como la influenza, dengue o VIH y así disponer de más herramientas para enfrentar crisis de salud pública, evitando un descontrol a nivel de salud pública como se ha visto en el pasado, como por ejemplo, con la peste negra, la plaga bubónica que invadió Europa en el siglo seis que mato alrededor de un tercio de la población total, la gran peste de Londres que mato alrededor de un 15% de la población total, entre varias otras plagas y enfermedades que hubieron¹⁹.

Se han utilizado distintos modelos matemáticos epidemiológicos para el estudio de SARS-CoV-2 como, por ejemplo, modelos estadísticos²⁰, determinísticos²¹, estocásticos²² y modelos de red²³, para que así con estos modelos se pueda estudiar la transmisión y esparcimiento de este virus en una determinada población.

Las vacunas existentes hasta la fecha están teniendo éxito en la población, siendo algunas de estas implementadas en Chile²⁴: Pfizer con una eficacia del 95%, AstraZeneca con una eficacia del 70,42%, Cansino con una eficacia del 65,7% y Sinovac con una eficacia del 50,39%. También se encuentran otras vacunas en otros países²⁵ como, Moderna con una eficacia del 95%, Johnson and Johnson con una eficacia del 72%, Novavax con una eficacia del 96,4%, entre varias otras.

Con estas vacunas no significa que todo termine, ya que, al pasar el tiempo, el virus evoluciona produciendo distintos tipos de variantes²⁶, como la variante Alpha, Beta, Gamma, Delta y Ómicron, que son más transmisibles y puede reducir la eficacia de las vacunas. Esto genera un peligro inminente para el control de COVID-19 y es necesario analizar estos casos para estudiar su efectividad ante ciertos escenarios.

Para el estudio de la transmisión del COVID-19, se usará como base el modelo matemático epidémico²⁷ compartimental SIR, el cual es un modelo determinista, ilustrado por Kermack-McKendrick usado para una población determinada. A este modelo base se le añadirá en su debido momento, vacunación y distinta infección mediante clases epidemiológicas adicionales, generando distintos casos de estudio para ver su efecto en la población y cómo se comporta la transmisión de este virus.

El objetivo principal de esta tesis es crear un modelo matemático epidemiológico y un problema de control óptimo para minimizar los infectados en una población, que está sujeta a distintas medidas de control como, vacunación y tratamientos contra variantes de SARS-CoV-2, considerando sus respectivas restricciones. Para lograr el objetivo principal, se trabajará en distintos objetivos específicos:

¹⁸ (Kermack & McKendrick, 1927), (Javier, 2020)

¹⁹ (M, 1947)

²⁰ (Ramírez-Valverde & Ramírez-Valverde, 2021)

²¹ (Hernandez Ramos, 2020)

²² (Castillo & Castillo, 2020)

²³ (Sanchez, Calvo, Barboza, Garcia, & Vasquez, 2020)

²⁴ (Ministerio de salud, 2020)

²⁵ (Katella, 2021)

²⁶ (WHO4, 2021)

²⁷ (Srivastava & Chowell, 2020), (Eikenberry, y otros, 2020), (Ngonghala, y otros, 2020b), (Ngonghala, y otros, 2020b), (Hellewell, y otros, 2020), (Kucharski, y otros, 2020), (Xue, y otros, 2020)

1. Explorar y/o crear distintas extensiones del modelo SIR para incorporar características epidemiológicas propias de COVID-19 y medidas de control.
2. Crear, analizar matemática y numéricamente un modelo del tipo SIR extendido para COVID-19 con variantes y vacunación.
3. Encontrar umbrales epidemiológicos (e.g. números reproductivos) para determinar el impacto de las distintas medidas de control.
4. Aplicar técnicas de control óptimo para encontrar una medida de control de la enfermedad que minimice la cantidad de infectados en una población, considerando las restricciones de la medida.

El objetivo principal y los objetivos específicos se llevarán a cabo principalmente por modelos compartimentales de ecuaciones diferenciales ordinarias y sus dinámica dependiendo de los valores de umbrales epidemiológicos, búsqueda de dichos umbrales epidemiológicos mediante herramientas de epidemiología matemática, resolución numérica de los modelos matemáticos y de un problema de control óptimo mediante el lenguaje R y Matlab, haciendo un análisis respectivo de los resultados.

Para esto, la estructura de la tesis seguirá el siguiente orden:

- Capítulo Uno: Estudio de la composición del modelo matemático epidemiológico SIR creado por Kermack y McKendrick de forma discreta y continua, junto al modelo SEIR.
- Capítulo Dos: Estudio del modelo SIR con diferentes modificaciones en su composición estructural, añadiendo la vacuna y diferentes clases infecciosas.
- Capítulo Tres: Estudio del umbral epidemiológico en el modelo SIR.
- Capítulo Cuatro: Casos, discusión y estudio del modelo SVI_1I_2R con el umbral epidemiológico, modelado con datos provenientes del MINSAL.
- Capítulo Cinco: Elaboración, discusión y estudio del control óptimo en el modelo SVI_1I_2R , junto a casos del control óptimo ajustando los datos provenientes del MINSAL.
- Capítulo Seis: Conclusión de la tesis.

1. Modelos compartimentales del tipo SIR

En este primer capítulo se presentaran algunos modelos compartimentales del tipo SIR existentes en la literatura, basándose en el modelo SIR epidémico elaborado por Kermack y McKendrick²⁸ en 1927, encontrándose en este modelo tasas de flujo entre las diferentes clases epidemiológicas de individuos de una población. En el modelo clásico SIR epidémico se asume:

- Una enfermedad confiere inmunidad contra la reinfección
- La población se mezcla uniformemente
- Las tasas de transmisión y recuperación son constantes
- No se considera un cambio demográfico.

Para poder entender este modelo en su totalidad, se comenzará explicando en el primer capítulo en base a estudios²⁹, sus parámetros y variables de como estos interactúan entre sí para conformar unas ecuaciones en diferencia en el caso del modelo SIR discreto que se verá en el capítulo 1.1, luego se mostrara el modelo de ecuaciones diferenciales del modelo SIR continuo en el capítulo 1.2 y por último el capítulo 1.3 describirá el caso en el que se expande este modelo SIR de forma continua agregándole una clase adicional transformándolo en un modelo SEIR.

Este tipo de modelos que se verán en el primer capítulo, por su simplicidad se pueden utilizar para hacer predicciones a corto plazo debido a sus restricciones. Más adelante se le implementaran nuevas variables, como los individuos vacunados y doble clase de infecciosidad, como también la implementación de nuevas tasas como, las de natalidad y muerte en la población para poder estudiar con este tipo de modelos con estados epidémicos. Con esto se podrá hacer un modelo más diferenciativo que el resto, para poder responder ciertas preguntas de interés, principalmente a nivel cualitativo.

²⁸ (Kermack & McKendrick, 1927)

²⁹ (Pastén & Castillo Sepúlveda, 2020)

1.1 Modelo SIR Discreto

Este modelo SIR clásico epidémico de forma discreta, es un simple sistema de ecuaciones en diferencia que describe la transición entre las tres clases epidemiológicas. Estas 3 clases presentes en el modelo están dadas por susceptibles, infectados y recuperados, las cuales se podrán ver en la siguiente tabla.

Variables	Significado	Unidades
S(n)	Susceptibles	Individuos
I(n)	Infectados	Individuos
R(n)	Recuperados	Individuos

Tabla 1

Esta tabla contiene las variables del modelo SIR discreto con sus significados y unidades.

Hablando más en detalle sobre lo que representan las clases de este modelo SIR:

S(n): Personas susceptibles al tiempo n. Estas personas son sanas, pero no son inmunes. Por lo tanto, pueden ser infectadas.

I(n): Personas infecciosas al tiempo n. Estas son las personas enfermas y que poseen el virus, las cuales pueden contagiar a las personas susceptibles.

R(n): Personas removidas al tiempo n. Son las personas que estuvieron enfermas/contagiadas y se recuperaron o murieron.

Una representación del modelo SIR discreto se puede ver en la siguiente figura:

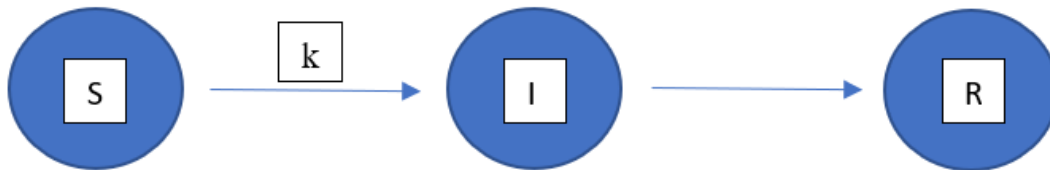


Figura 1

Esta figura muestra la transición entre las 3 clases del modelo SIR, con su respectiva tasa de contagio k.

La población total N queda expresada de la siguiente forma:

$$N = S(n) + I(n) + R(n) \quad \left[\begin{array}{c} 1 \end{array} \right]$$

Esta ecuación (1) es la suma de todos los habitantes de una población en un instante de tiempo “n”, distribuidos entre las tres clases epidemiológicas del modelo SIR. Ahora, para entender la transición entre las clases epidemiológicas, se definen los siguientes parámetros :

Parámetros	Significado	Unidades
n	Transcurso de días desde el primer caso de contagio	1/Días
d	Días en promedio que dura la infección	1/Días
k	Cantidad promedio de contactos diarios entre infectado y susceptible	1/Días

Tabla 2

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SIR discreto con sus significados y unidades.

A continuación, se presentaran las ecuaciones en diferencia para cada clase epidemiológica. Comenzando con la clase $S(n)$, esta ecuación en diferencia es la siguiente:

$$S(n) = S(n-1) - \frac{k \cdot S(n-1)}{N} * I(n-1) \quad \left[2 \right]$$

Esta ecuación (2) representa la cantidad de susceptibles que había el día anterior ($S(n-1)$), descontando la cantidad de infectados nuevos que produce un infectado al día en promedio ($\frac{k \cdot S(n-1)}{N}$) por la cantidad de infectados que hubo el día anterior ($I(n-1)$). Dando como resultado la cantidad de individuos susceptibles que van quedando en la sociedad al día “n”.

La siguiente clase es $I(n)$, siendo su ecuación en diferencia la siguiente:

$$I(n) = I(n-1) + \frac{k \cdot S(n-1)}{N} * I(n-1) - R(n) + R(n-1) \quad \left[3 \right]$$

Esta ecuación (3) describe la cantidad de infectados que había el día de ayer ($I(n-1)$), a esta se le agrega la cantidad total de infectados nuevos que hay al día “n” en promedio ($\frac{k \cdot S(n-1)}{N} * I(n-1)$), descontando los nuevos removidos ($R(n) - R(n-1)$) que pasaron de ser infectados a estar recuperados (o en el peor de los casos, fallecidos).

Por último, describimos la ecuación en diferencia para la clase $R(n)$:

$$R(n) = R(n-1) + \frac{k \cdot S(n-d-1)}{N} * I(n-d-1) \quad \left[4 \right]$$

A diferencia de las demás ecuaciones (2,3), en esta se añade la variable “d”, que se interpreta como un determinado número de días que se demora en promedio en pasar del grupo infectado “I” al grupo “R”. Comportándose esta clase como, la cantidad de recuperados que hubo el día anterior ($R(n-1)$) más la cantidad total promedio de nuevos infectados hace “d+1” días ($\frac{k \cdot S(n-d-1)}{N} * I(n-d-1)$).

Mediante estas tres ecuaciones (2,3,4) en diferencia, se puede ver y comprender el modelo matemático SIR discreto, que describe de manera simple como una enfermedad de transmisión directa se propaga a nivel poblacional.

1.2 Modelo SIR Continuo

El modelo SIR continuo está ligado a las ecuaciones en diferencia (2 a 4) que se acaban de ver para el modelo SIR discreto. Este modelo está basado en *The Simple Kermack-McKendrick Epidemic Model*³⁰, en el cual, a diferencia del modelo SIR discreto, se cambia levemente la terminología de los parámetros como, por ejemplo, el parámetro “k” se nombra como “ β ”, y aparece un nuevo parámetro “ γ ” que se encuentra en la transición de la clase infectada a la recuperada. Una representación del modelo SIR continuo se puede ver en la siguiente figura:



Figura 2

Esta figura muestra la transición entre las 3 clases. A diferencia de la figura 1, esta muestra el modelo SIR de forma Continua.

Parámetros	Significado	Unidades
β	Tasa de infección	1/Días
γ	Tasa de recuperación	1/Días

Tabla 3

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SIR continuo con sus significados y unidades.

Este nuevo parámetro gamma puede ser deducido mediante la ecuación (3) que se tiene del modelo SIR discreto. Este gamma proviene específicamente de $\frac{k * S(n-d-1)}{N}$, donde se puede observar que al pasar “d” días promedios que dura la infección, dejarán de estar infectados y podrán estar en la clase de recuperados. En resumen, esta parte de la ecuación muestra la tasa a la que pasaran los infectados de hace “d” días atrás con su respectiva probabilidad de contagio “k”.

Además, este modelo SIR cambia en otro aspecto importante, el cual es el tiempo que ahora es una variable independiente continua y la llamaremos “t”. Dicho esto, se mostrara a continuación una tabla con las variables del modelo y posterior a esto, las ecuaciones diferenciales que quedan al ser implementadas estas nuevas formas de variables.

Variables	Significado	Unidades
$N(t)$	Cantidad total de población	Individuos
$S(t)$	Susceptibles	Individuos
$I(t)$	Infectados	Individuos
$R(t)$	Recuperados	Individuos

Tabla 4

Esta tabla contiene las variables del modelo SIR continuo con sus significados y unidades

$N(t)$: Cantidad de individuos en el tiempo “t”, que para el modelo SIR se asume constante y satisface:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) \quad \left[5 \right]$$

³⁰ (Brauer & Castillo - Chavez, Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, 2001)

Estas clases en la ecuación (5) están compuestas de la siguiente forma:

$$S'(t) = -\frac{\beta \cdot S(t) \cdot I(t)}{N} \quad \left[\begin{array}{c} 6 \end{array} \right]$$

S(t) se el número de susceptibles que van quedando al tiempo “t” en “S(t)”, menos la razón de cambio de susceptibles a infectados en el tiempo “t” en $(\frac{\beta \cdot S(t) \cdot I(t)}{N})$.

$$I'(t) = \frac{\beta \cdot I(t) \cdot S(t)}{N} - \gamma \cdot I(t) \quad \left[\begin{array}{c} 7 \end{array} \right]$$

I(t) es el número de infectados que van quedando al tiempo “t” en “I(t)”, más la razón de cambio de que un susceptible pase a estar infectado en un tiempo “t” en $(\frac{\beta \cdot I(t) \cdot S(t)}{N})$, menos la tasa de recuperación dado una probabilidad de que se infecte por una cierta cantidad de contactos en un tiempo “t” en “ $\gamma \cdot I(t)$ ”.

$$R'(t) = \gamma \cdot I(t) \quad \left[\begin{array}{c} 8 \end{array} \right]$$

R(t) es el número de recuperados en un tiempo “t” en “R(t)”, más la tasa de recuperación dado una probabilidad de que se infecte por una cierta cantidad de contactos en un tiempo “t” en “ $\gamma \cdot I(t)$ ”.

Al tener las ecuaciones (6,7,8) en un determinado tiempo “t”, ¿Qué pasaría si a este tiempo “t” se le suma un transcurso de tiempo “ Δt ”? En este caso, en las ecuaciones (6,7,8) al agregarle un tiempo transcurrido “ Δt ”, se hará un gran paso para poder transformar este modelo SIR discreto a un modelo SIR continuo. Quedando las ecuaciones (6,7,8) de la siguiente forma:

$$s(t+\Delta t) = s(t) - \frac{\beta \cdot s(t) \cdot i(t)}{N} \cdot \Delta t \quad \left[\begin{array}{c} 9 \end{array} \right]$$

s(t+ Δt) indica el número de susceptibles s(t) al transcurrir un tiempo Δt .

$$i(t+\Delta t) = i(t) + \frac{\beta \cdot i(t) \cdot s(t)}{N} \cdot \Delta t - \gamma \cdot i(t) \cdot \Delta t \quad \left[\begin{array}{c} 10 \end{array} \right]$$

i(t+ Δt) indica el número de infectados i(t) al transcurrir un tiempo Δt .

$$r(t+\Delta t) = r(t) + \gamma \cdot i(t) \cdot \Delta t \quad \left[\begin{array}{c} 11 \end{array} \right]$$

r(t+ Δt) indica el número de recuperados r(t) al transcurrir un tiempo Δt .

Con estas tres ecuaciones (9,10,11) iniciara el paso final para dejar este modelo SIR en su forma continua. Para esto se creará un sistema de ecuaciones diferenciales en base a las ecuaciones (9,10,11), donde se utilizaran métodos matemáticos para pasar de su forma discreta a continua.

1.- Se utiliza la ecuación (9) del número de susceptibles, $s(t+\Delta t)$:

$$s(t+\Delta t) = s(t) - \frac{\beta * s(t) * i(t)}{N} * \Delta t \quad (12)$$

Se despeja la ecuación (12), eliminando $s(t)$ y Δt :

$$\frac{s(t+\Delta t) - s(t)}{\Delta t} = - \frac{\beta * s(t) * i(t)}{N} \quad (13)$$

Se aplica el límite de $\Delta t \rightarrow 0$:

$$\frac{ds(t)}{dt} = - \frac{\beta * s(t) * i(t)}{N} \quad (14)$$

2.- Se utiliza la ecuación (10) del número de infectados, $i(t+\Delta t)$:

$$i(t+\Delta t) = i(t) + \frac{\beta * i(t) * s(t)}{N} * \Delta t - \gamma * i(t) * \Delta t \quad (15)$$

Se despeja la ecuación (15), eliminando $i(t)$ y Δt :

$$\frac{i(t+\Delta t) - i(t)}{\Delta t} = \frac{\beta * i(t) * s(t)}{N} - \gamma * i(t) \quad (16)$$

Se aplica el límite de $\Delta t \rightarrow 0$:

$$\frac{di(t)}{dt} = \frac{\beta * i(t) * s(t)}{N} - \gamma * i(t) \quad (17)$$

3.- Se utiliza la ecuación (11) del número de recuperados, $r(t+\Delta t)$:

$$r(t+\Delta t) = r(t) + \gamma * i(t) * \Delta t \quad (18)$$

Se despeja la ecuación (18), eliminando $r(t)$ y Δt :

$$\frac{r(t+\Delta t) - r(t)}{\Delta t} = \gamma * i(t) \quad (19)$$

Se aplica el límite de $\Delta t \rightarrow 0$:

$$\frac{dr(t)}{dt} = \gamma * i(t) \quad (20)$$

Por último, cabe observar que algunas veces este modelo se normaliza, es decir, se normalizarán las variables del sistema de ecuaciones que queda al aplicar el límite anterior, dividiendo por la población total “N”.

1.- Normalización para $S(t) \rightarrow S(t) = \frac{s(t)}{N}$

$$S'(t) = \frac{dS}{dt} = \frac{ds}{dt} * \frac{1}{N} = -\beta * S * I \quad (21)$$

2.- Normalización para $I(t) \rightarrow I(t) = \frac{i(t)}{N}$

$$I'(t) = \frac{dI}{dt} = \frac{di}{dt} * \frac{1}{N} = \beta * S * I - \gamma * I \quad (22)$$

3.- Normalización para $R(t) = \frac{r(t)}{N}$

$$\mathbf{R}'(t) = \frac{dR}{dt} = \frac{dR}{dt} * \frac{1}{N} = \gamma * I \quad \left[\begin{array}{c} 23 \end{array} \right]$$

Con esto se da por terminado la transformación del modelo SIR de forma discreta a continua, quedando un sistema de ecuaciones diferenciales que sirve como modelo epidemiológico base para el estudio de COVID-19.

El modelo SIR continuo epidémico entrega la tasa de cambio del número de susceptibles, infectados y recuperados, estando representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales y sus condiciones iniciales.

$$\left\{ \begin{array}{l} S'(t) = -\beta * S * I \\ I'(t) = \beta * S * I - \gamma * I \\ R'(t) = \gamma * I \\ S(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0 \end{array} \right. \quad \left[\begin{array}{c} 24 \end{array} \right]$$

1.3 Modelo SEIR

En este capítulo se muestra una extensión del modelo SIR, sacado del libro *The Simple Kermack-McKendrick Epidemic Model*³¹, incorporando una nueva clase que, a diferencia de las otras, esta se enfoca en el periodo de latencia de un susceptible que adquirió el virus, denominando esta clase como expuestos “E”, formando el modelo SEIR. Es importante mencionar que, desde ahora en adelante, se utilizara la forma continua para estudiar los modelos, empezando en este capítulo con el modelo SEIR en su forma continua.

Variables	Significado	Unidades
N(t)	Cantidad total de población	Individuos
S(t)	Susceptibles	Individuos
E(t)	Expuestos	Individuos
I(t)	Infectados	Individuos
R(t)	Recuperados	Individuos

Tabla 5

Esta tabla contiene las variables del modelo SEIR con sus significados y unidades.

Primero que todo, al agregar esta nueva clase de expuestos “E” al modelo, la población total N queda expresada de la siguiente forma:

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) \quad \left(25 \right)$$

Para simplificar notación, omitiremos en algunos lugares la variable independiente t.

Se puede interpretar gráficamente este modelo SEIR en la siguiente figura:

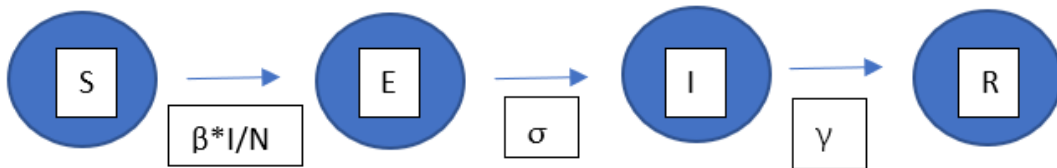


Figura 3

Esta figura muestra la transición entre las clases del modelo SEIR. Este modelo se forma a partir del modelo SIR continuo, pero agregándole una clase de expuestos, formando el modelo SEIR.

Parámetros	Significado	Unidades
β	Tasa de transmisión susceptible a expuestos	1/Días
σ	Tasa de transición expuestos a infectados	1/Días
γ	Tasa de recuperación	1/Días

Tabla 6

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SEIR con sus significados y unidades.

³¹ (Brauer & Castillo - Chavez, Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, 2001)

En este modelo al introducir la clase “E”, aparece un nuevo parámetro en la transición entre las clases “E” y “I”. Este parámetro se denominara “ σ ”, y su recíproco representa el tiempo que alguien permanece en la clase “E”.

El modelo SEIR entrega la tasa de cambio del número de susceptibles, expuestos, infectados y recuperados, estando representado por el siguiente sistema de ecuaciones.

$$\left\{ \begin{array}{l} S'(t) = -\beta * S * \frac{I}{N} \\ E'(t) = \beta * S * \frac{I}{N} - \sigma * E \\ I'(t) = \sigma * E - \gamma * I \\ R'(t) = \gamma * I \\ S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0 \end{array} \right. \quad \left[\begin{array}{l} 26 \end{array} \right]$$

Podría darse el caso de que los individuos expuestos transmitan la enfermedad con alguna tasa de contagio reducida por algún factor externo. En dicho caso se hará una suposición de un factor “ ε ” que intervendrá en el modelo SEIR, provocando en los individuos expuestos una reducción en su infectividad, afectando esta variable al sistema de ecuaciones (26) de la siguiente forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} S'(t) = -\beta * S * \frac{(I + \varepsilon * E)}{N} \\ E'(t) = \beta * S * \frac{(I + \varepsilon * E)}{N} - \sigma * E \\ I'(t) = \sigma * E - \gamma * I \\ R'(t) = \gamma * I \\ S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0 \end{array} \right. \quad \left[\begin{array}{l} 27 \end{array} \right]$$

2. Modelos compartimentales del tipo SIR incluyendo vacunación

Situándonos en Chile, hasta la fecha se pueden encontrar distintas vacunas que el gobierno ha adquirido desde que se crearon las vacunas contra COVID-19 para darle a sus ciudadanos un tipo de inmunidad contra este virus.

En los laboratorios clínicos al crear las diferentes vacunas contra el COVID-19, se basaron en 3 diferentes versión inofensiva del virus con una estructura del tipo “Vector Viral”, “Virus Inactivo” y “ARNm”. Estas estructuras se pueden encontrar en distintas vacunas como son la CanSino, AstraZeneca y Janssen, las cuales son vacunas adenovirales que se basan en una estructura del “Vector Viral”, existen otras como la vacuna Sinovac que presenta una estructura del “Virus Inactivo” y, por último, están aquellas vacunas como la Pfizer que tienen una estructura “ARNm”.

La implementación de la vacuna es esencial para preparar el sistema inmune, el reconocimiento a través de los antígenos e impedir la adhesión y propagación del virus. Además, las vacunas de este tipo reducen la enfermedad, pero no la infección, por lo que aun así con la vacunación, al usuario podría darle una enfermedad leve o moderada. Hasta la fecha se ha puesto a prueba la eficacia de esta vacuna con segunda dosis en nuestra sociedad teniendo los siguientes resultados³².

- CanSino (Ad5-nCov): 65,7%
- AstraZeneca (AZD1222 o ChAdOx1 COVID-19): 70,42%
- Janssen (Ad26.CoV2.S): 85,4%
- Sinovac (CoronaVac): 50,39%
- Pfizer (BNT 162b2): 95%

Con esta breve introducción de la vacunación en general, es hora de incorporar modelos que incluyan la vacunación. Para esto se tomara como base el modelo SIR, incorporando la vacunación en dos modelos que se verán en este capítulo, agregando nuevos parámetros y variables de ser necesario.

³² (Chile, 2019-2021)

2.1 Modelo SVIR

Para mostrar cómo se puede agregar la vacuna al modelo SIR, se tomara como base del modelamiento el primer modelo SIR, que se vio en el capítulo 1.2, con sus respectivas ecuaciones diferenciales y ecuaciones en diferencia. La representación de la clase vacunados al agregarla a este modelo estará dada por “**S_v(t)**”.

La elaboración de este modelo es en base a un modelo para la influenza³³, dentro del cual se hace la suposición de que los susceptibles sin vacunación y los susceptibles con vacunación, se comportaran de igual forma en la clase de infección.

Este modelo SVIR presenta las siguientes variables, “**S_u(t)**”, “**S_v(t)**”, “**I(t)**” y “**R(t)**”. A diferencia del modelo base SIR, este modelo presenta una clases más estando representada como “**S_v(t)**” que son los susceptibles que se han vacunado.

Variables	Significado	Unidades
N(t)	Cantidad total de población	Individuos
S_u(t)	Susceptibles no vacunados	Individuos
S_v(t)	Susceptibles vacunados	Individuos
I(t)	Infectados	Individuos
R(t)	Recuperados	Individuos

Tabla 7

Esta tabla contiene las variables del modelo SVIR con sus significados y unidades.

Este modelo SVIR presenta las siguientes variables “**S_u(t)**”, “**S_v(t)**”, “**I(t)**”, “**R(t)**”, donde la población total es:

$$N(t) = S_u(t) + S_v(t) + I(t) + R(t) \quad \left[28 \right]$$

Se puede interpretar gráficamente este modelo SVIR en la siguiente figura:

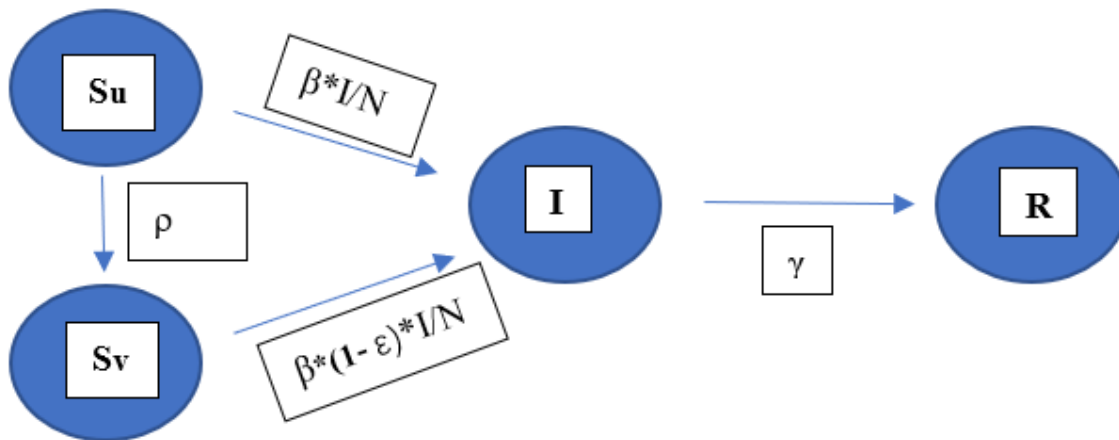


Figura 4

Esta figura muestra la transición entre las clases del modelo, pero a diferencia de la figura 2, esta separa la clase S en dos partes. Una clase S_u como susceptibles no vacunados y otra clase S_v como susceptibles vacunados, incorporando ahora las tasas ρ y ϵ .

³³ (Eichner, Schwehm, Eichner, & Gerlier, 2017)

Parámetros	Significado	Unidades
β	Tasa de infección	1/Días
γ	Tasa de recuperación	1/Días
ε	Eficacia de la vacuna	Sin unidades
ρ	Tasa de vacunación	1/Días

Tabla 8

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SVIR con sus significados y unidades.

En este modelo se pueden encontrar nuevamente los parámetros “ β ” y “ γ ”, pero esta vez se implementaron dos parámetros nuevos, “ ε ” y “ ρ ”. El significado “ ε ” es la eficacia que tiene la vacuna contra la infección, mientras que “ ρ ” significa la tasa de vacunación por día a los individuos susceptibles.

El modelo SVIR está representado por el siguiente sistema de ecuaciones.

$$\left\{ \begin{array}{l}
 S_u'(t) = \frac{\beta S_u I}{N} - \rho S_u \\
 S_v'(t) = \rho S_u - \frac{\beta(1-\varepsilon) S_v I}{N} \\
 I'(t) = \frac{\beta S_u I}{N} + \frac{\beta(1-\varepsilon) S_v I}{N} - \gamma I \\
 R'(t) = \gamma I \\
 S_u(0) \geq 0, S_v(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0
 \end{array} \right. \quad (29)$$

2.2 Modelo SVIR con dos diferentes infectados

Con respecto al modelo SVIR del capítulo anterior, existe la posibilidad de que aparezca una nueva clase infecciosa en el modelo, entonces ¿Qué pasaría si los infectados se comportan de forma distinta dependiendo de si provienen de los grupos susceptibles o vacunados? En este caso se dividiría la clase infecciosa inicial “I” en dos grupos de infectados diferentes, una para aquellos individuos que ya poseen la vacuna y son infectados, y otra para aquellos individuos que son susceptibles y se infectan.

Esta división entre las clases infecciosas ayuda a diferenciar los posibles síntomas que un individuo infectado puede presentar dependiendo de la clase infecciosa, por ejemplo, un individuo vacunado al infectarse puede presentar síntomas leves o moderados, en cambio, a aquellos individuos susceptibles que no fueron vacunados y se infectaron, pueden presentar los mismos síntomas anteriores, pero ahora pueden presentar síntomas graves, donde existen altas probabilidades de ser internado en un hospital. Por esta razón es que se hablara de un nuevo modelo, que incluirá dos clases de infectados para estudiar el comportamiento de las distintas transmisiones de la enfermedad en los individuos.

Se implementara este nuevo modelo basándose en un modelo ya existente³⁴, el cual se usa para prevenir la transmisión de las enfermedades en una población teniendo como supuesto principal que, los individuos pertenecen a las clases de susceptibles y a las clases de vacunados, donde al ser infectados pasan a una de estas dos clases de infectados.

Este modelo SVIR con doble infección presenta las siguientes variables, “Su(t)”, “Sv(t)”, “Iu(t)”, “Iv(t)” y “R(t)”. A diferencia del modelo SVIR del capítulo 2.1 y gracias al paper del modelo computacional³⁵, se pueden observar dos clases que se desprenden de la clase “I(t)”. Una de las clases es “Iu(t)” que son los infectados que no se vacunaron y la otra clase es “Iv(t)” que son los infectados que se han vacunado.

Variables	Significado	Unidades
N(t)	Cantidad total de población	Individuos
Su(t)	Susceptibles no vacunados	Individuos
Sv(t)	Susceptibles vacunados	Individuos
Iu(t)	Infectados no vacunados	Individuos
Iv(t)	Infectados vacunados	Individuos
R(t)	Recuperados	Individuos

Tabla 9

Esta tabla contiene las variables del modelo SVIIR con sus significados y unidades.

Este modelo SVIR con dos clases de infectados, presenta las siguientes variables “Su(t)”, “Sv(t)”, “Iu(t)”, “Iv(t)”, “R(t)”, donde la población total es:

$$N(t) = Su(t) + Sv(t) + Iu(t) + Iv(t) + R(t) \quad \left[\begin{array}{c} 30 \end{array} \right]$$

Se puede interpretar gráficamente este modelo SVIR con doble infección en la siguiente figura:

³⁴ (Burgess, Peace, Everett, Allegri, & Garman, 2014)

³⁵ (Burgess, Peace, Everett, Allegri, & Garman, 2014)

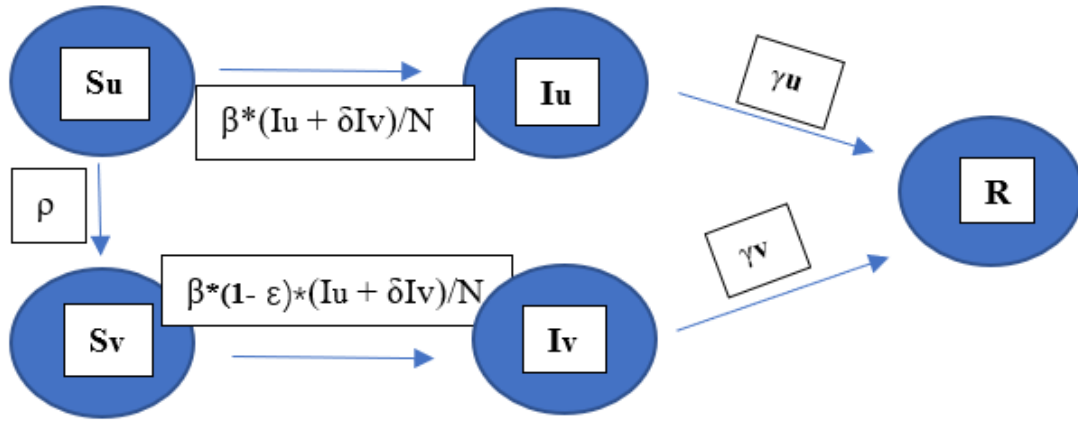


Figura 5

Esta figura muestra la transición entre las clases del modelo, pero a diferencia de la figura 4, esta se complejiza al separar la clase I en dos partes, quedando una clase de I como infectados no vacunados y otra clase de I como infectados vacunados. En este modelo se incorporan las mismas tasas de la figura 4, pero ahora con dos diferentes gammas dependiendo si pertenece a individuos no vacunados o si pertenece a los individuos vacunados.

Parámetros	Significado	Unidades
β	Tasa de infección	1/Días
γ_u	Tasa de recuperación no vacunados	1/Días
γ_v	Tasa de recuperación vacunados	1/Días
δ	Reducción de infecciosidad de vacunados infectados	Sin unidades
ϵ	Eficacia de la vacuna	Sin unidades
ρ	Tasa de vacunación	1/Días

Tabla 10

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SVIIR con sus significados y unidades.

En este modelo se pueden encontrar nuevamente los parámetros “ β ”, “ $\gamma_{k=u,v}$ ”, “ ϵ ” y “ ρ ”. El significado “ ϵ ” es la eficacia que tiene la vacuna contra la infección, mientras que “ ρ ” significa la tasa de vacunación por día a los individuos susceptibles.

El modelo SVIIR está representado por el siguiente sistema de ecuaciones.

$$\left\{ \begin{array}{l}
 S_u'(t) = -\frac{\beta \cdot S_u \cdot (I_u + \delta \cdot I_v)}{N} - \rho \cdot S_u \\
 S_v'(t) = \rho \cdot S_u - \frac{\beta \cdot (1-\epsilon) \cdot S_v \cdot (I_u + \delta \cdot I_v)}{N} \\
 I_u'(t) = \frac{\beta \cdot S_u \cdot (I_u + \delta \cdot I_v)}{N} - \gamma_u \cdot I_u \\
 I_v'(t) = \frac{\beta \cdot (1-\epsilon) \cdot S_v \cdot (I_u + \delta \cdot I_v)}{N} - \gamma_v \cdot I_v \\
 R'(t) = \gamma_u \cdot I_u + \gamma_v \cdot I_v \\
 S_u(0) \geq 0, S_v(0) \geq 0, I_u(0) \geq 0, I_v(0) \geq 0, R(0) \geq 0
 \end{array} \right. \quad (31)$$

3. Umbrales epidemiológicos

Considerando los modelos descritos previamente y comprendiendo su composición, en esta sección se hablara de los umbrales epidemiológicos y como estos están relacionados con los modelos matemáticos epidemiológicos³⁶, viendo el Numero Reproductivo Básico “ R_0 ” y el Numero Reproductivo Efectivo “ R_{eff} ”.

El R_0 ³⁷ es utilizado para medir el potencial de transmisión que tiene un enfermedad al invadir una población con individuos completamente susceptibles a la enfermedad, y se interpreta como el numero promedio de infecciones secundarias producidas por un caso típico de infección durante su período infeccioso dentro de una población, en la que todo individuo dentro de esta población es susceptible. De esta forma, si $R_0 > 1$, la enfermedad es capaz de invadir la población y se produce una epidemia, de lo contrario, si $R_0 < 1$ la enfermedad generalmente no produce epidemia. Para ilustrar el R_0 mediante un ejemplo, se supondrá que un nuevo virus entra a una población con $R_0 = 2$. Entonces, inicialmente cuando la población está compuesta por prácticamente solo susceptibles, cada caso nuevo de la enfermedad produce 2 caso nuevos secundarios en promedio. Esto se representa gráficamente como:

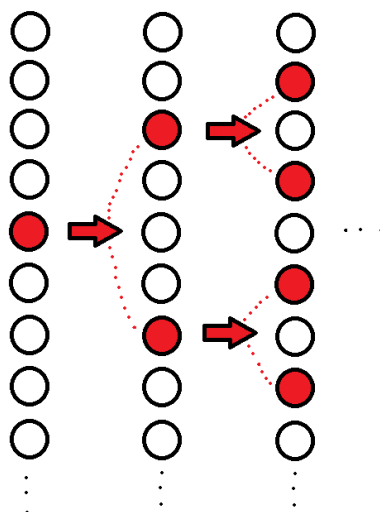


Figura 6

Esta figura muestra la transmisión de una enfermedad con un $R_0 = 2$ en una población con N individuos (círculos), infectando cada individuo infectado (color rojo) a otros dos individuos que antes eran susceptibles (color blanco).

El R_0 puede ser afectado por varios factores, siendo los más comunes, la tasa de contacto en la población, probabilidades de que la infección se transmita dado un contacto, duración del periodo infeccioso.

El numero reproductivo efectivo o “The effective reproductive number” denominado como R_{eff} , es el número promedio de casos secundarios causado por un caso infeccioso durante su periodo infectante en una determinada población, compuesta por individuos susceptibles e individuos no susceptibles, donde a diferencia del R_0 , este solo se ve en población en la que existen principalmente individuos susceptibles. De esta forma el número reproductivo efectivo es igual al número básico de reproducción al principio de una epidemia.

³⁶ (Van Den Driessche & Watmough, 2001)

³⁷ (Shantikumar, Kirwan, & Barratt, 2018)

A modo de ejemplo, se verá el cálculo de este umbral epidemiológico en el modelo básico SIR.

Para el cálculo de este umbral epidemiológico, se deberá primero identificar en que clase reside la infecciosidad, ya que puede ser que exista más de una clase en la que se encuentren los individuos infectados. En este caso del modelo SIR, existe solamente una clase de infectados “I”.

El primer paso es tomar esta clase de infección y separar la ecuación, para poder analizar de una forma adecuada en qué condiciones la función I(t) crece ($I' > 0$) y en qué condiciones decrece ($I' < 0$).

$$I' = \frac{\beta * I * S}{N} - \gamma * I \quad \left[\begin{array}{c} 32 \end{array} \right]$$

$$\frac{dI}{dt} = \left(\frac{\beta * S}{N} - \gamma \right) * I \quad \left[\begin{array}{c} 33 \end{array} \right]$$

Se puede observar que la derivada de “I” es > 0 , si y solo si:

$$\frac{\beta * S}{N} - \gamma > 0 \quad \leftrightarrow \quad \frac{\beta * S}{N} > \gamma \quad \left[\begin{array}{c} 34 \end{array} \right]$$

Por lo tanto, la infección estará en aumento si la tasa de transmisión de la infección por la proporción de susceptibles es mayor que la tasa de recuperación, en otras palabras, esto ocurrirá solamente mientras la fuerza de infección sea más grande que la tasa de recuperación. Entonces esto ocurre, si y solo si:

$$\frac{\beta * S}{N * \gamma} > 1 \quad \left[\begin{array}{c} 35 \end{array} \right]$$

Con esta ecuación (35) se puede definir el numero reproductivo efectivo como:

$$R_{eff} = \frac{\beta * S}{N * \gamma} \quad \left[\begin{array}{c} 36 \end{array} \right]$$

Al final, el R_{eff} indica cuantos infectados se producen en una población al tener 1 individuo infectado en la población. Adicionalmente si $S = N$, podemos observar el umbral teórico que se produce al inicio de una epidemia, siendo este el numero reproductivo básico R_0 quedando de la siguiente manera:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \quad \left[\begin{array}{c} 37 \end{array} \right]$$

4. Modelo del tipo SIR extendido para COVID-19 incorporando transmisión mediante dos variantes

En esta sección se verá cómo funcionan las variantes de un virus, como se transmiten, si son más contagiosas que otras, los tipos de variables, representación de estas variables en un modelo matemático SVI_1I_2R , entre varias otras cosas.

Todo virus incluyendo el SARS-COV-2, evolucionan con el tiempo, encontrándose con variaciones tanto letales como no letales de estos virus. Esta evolución del virus puede afectar fácilmente a una población por su facilidad de propagación, gravedad de los síntomas que produce el virus, la efectividad de las vacunas, disminución de la efectividad de medicamentos, error en los diagnósticos médicos³⁸, etc.

Enfocándose solamente en las variantes de COVID-19, se pueden encontrar dos tipos de variantes, las del tipo VOI (Variants of Interest) y las del tipo VOC (Variants of Concern), diferenciándose estas por sus características especiales. Las del tipo VOI son aquellas que se comportan fenotípicamente diferente al virus “común” presentando en su genoma mutaciones que llevan a cambios aminoácidos a cambios fenotípicos establecidos³⁹, provocando una nueva variante del virus, encontrándose hasta el momento las variante Eta, Iota, Kappa y Lambda representadas en la siguiente figura⁴⁰.

WHO label	Pango lineages	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries, Dec-2020	17-Mar-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America, Nov-2020	24-Mar-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, Oct-2020	4-Apr-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021

Figura 7

Esta figura muestra las variantes VOI que se encuentran hasta la fecha del 14-jun-21⁴¹.

Además, las variantes del tipo VOI son la base de todas las variantes nuevas que se van creando, donde estas pueden pasar a ser VOC si es que cumplen el requisito de tener mayor replicación y capacidad de transmisión, siendo estas extremadamente peligrosas para la sociedad.

Las variantes del tipo VOC son aquellas que ponen en riesgo a la sociedad con su peligrosa infecciosidad, diferenciándose de las VOI por las siguientes características:

- Son más transmisibles

³⁸ (WHO4, 2021)

³⁹ (FERNÁNDEZ, y otros, 2021)

⁴⁰ (WHO4, 2021)

⁴¹ (FERNÁNDEZ, et al., 2021)

- Aumento de la virulencia
- Cambio en la presentación clínica de la enfermedad
- Disminución de la eficacia de las medidas sociales, de los diagnósticos y de las vacunas.

Estas características⁴² hacen que se diferencien de las variantes VOI y a su vez, como una variante VOI puede pasar a ser una variante VOC, que es cumpliendo alguna o todas estas características. En julio del 2021 se encontraron 4 variantes VOC rondando alrededor del mundo, siendo alguna de estas la Alpha, Beta, Gamma y Delta, las cuales pueden ser visualizadas en la siguiente figura 8 y figura 9. Hoy en día se encuentra rondando la variante ómicron.

WHO label	Pango lineages	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored*	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2	G/478K.V1	21A	+S:417N	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021

Figura 8

Esta figura muestra las variantes VOC que se encuentran hasta la fecha del 11-mayo-21⁴³.

Linaje	Nombre Alternativo	Fecha identificación	Lugar identificación	Transmisibilidad	Gravedad	Respuestas vacunas
B.1.1.7	20I/501Y.V1	Diciembre del 2020	UK	Aumentada	Mayor	Conservada
B.1.351	20H/501Y.V2	Agosto del 2020	Sudáfrica	Aumentada	Mayor	Aparentemente disminuida
B.1.1.28	20J/501Y.V3	Diciembre del 2020	Japón (origen Brasil)	Aparentemente Aumentada	Se desconoce	Aparentemente conservada
B.1.617	G/452R.V3	Octubre del 2020	India	Se desconoce	Se desconoce	Aparentemente conservada
B.1.427 y B.1.429	20C/S:452R	Junio del 2020	California	Aumentada	Se desconoce	Aparentemente disminuida

Figura 9

Esta figura muestra las variantes VOC que se encuentran hasta la fecha de junio - 2021⁴⁴.

⁴² (FERNÁNDEZ, y otros, 2021)

⁴³ (FERNÁNDEZ, et al., 2021)

⁴⁴ (Silva-Ayarza & Bachelet, 2021)

Junto a estas variantes y lo mencionado anteriormente, lo peligroso de estas en general son sus tasas de incidencia del 0,36⁴⁵ y que estas son más transmisibles⁴⁶ que el SRAS-COV-2 estando entre un rango de 50% a 70% aproximadamente.

En particular, la variante Alpha proveniente del Reino Unido, es un 50% más contagiosa y un 30% más letal que el SRAS-COV-2⁴⁷.

La variante Beta proveniente de Sudáfrica, se analizó que esta no presenta una mayor letalidad que las otras variantes, pero si es un 50% más contagiosa⁴⁸.

La variante Gamma proveniente de Brasil es un 25% a un 60% más contagiosa que el SRAS-COV-2⁴⁹.

La variante Delta proveniente de India, se sabe que es un 43% a un 90% más contagios que el SRAS-COV-2 y se sabe que es un 40% a un 60% más contagiosa que la variante Alpha⁵⁰.

Las variantes afectan netamente al rendimiento de las vacunas existentes, siendo algunas ineficientes contra las variantes y otras super eficientes, por lo que hay que es importante saber la eficacia y sus respuestas ante las variantes. Se sabe que la vacuna Pfizer es la “mejor” vacuna existente hasta el momento, teniendo una eficacia contra la variante Delta de un 87% y contra la Alpha de un 89% aproximadamente, ya que depende directamente de donde se haya creado esta variante⁵¹. Se sabe también que la eficacia contra la hospitalización es de un 94% con la primera dosis y con la segunda dosis es de un 96%⁵². Todo esto se puede observar en la siguiente figura⁵³.



Figura 10
Esta figura muestra las variantes VOC Alpha y Delta hasta la fecha de julio 2021⁵⁴.

Por otro lado, con menos análisis que la vacuna Pfizer, la vacuna Sinovac tiene una eficacia del 49,6% con la primera dosis y con la segunda dosis tiene una eficacia del 50,7%, pero esta investigación fue solo con la variante Gamma⁵⁵.

⁴⁵ (LJ, y otros, 2021)

⁴⁶ (Crouch, 2021)

⁴⁷ (Clinica Indisa, 2021)

⁴⁸ (Clinica Indisa, 2021)

⁴⁹ (Clinica Indisa, 2021)

⁵⁰ (Clinica Indisa, 2021)

⁵¹ (Paolo & Burn-Murdoch, 2021)

⁵² (Clinica Indisa, 2021)

⁵³ (Paolo & Burn-Murdoch, 2021)

⁵⁴ (Paolo & Burn-Murdoch, 2021)

⁵⁵ (Clinica Indisa, 2021)

4.1 Modelo SVI₁I₂R

En esta sección se presentara un modelo para analizar qué ocurre cuando una población se vacuna, ayudando este modelo a observar la dinámica de la enfermedad y cómo afecta a las eficacias de una vacuna determinada contra las infecciones de variante 1 o variante 2, si la infección se mantiene en el tiempo y como esto se ve reflejado en la población. En este modelo se encontraran 5 clases, distribuyendo las personas en cada una de estas clases como S(t), V(t), I1(t), I2(t) y R(t). El significado de estas clases son las siguientes:

Variables	Significado	Unidades
N(t)	Cantidad total de población	Individuos
S(t)	Susceptibles NO vacunados	Individuos
V(t)	Susceptibles vacunados	Individuos
I1(t)	Infectados con variante tipo 1	Individuos
I2(t)	Infectados con variante tipo 2	Individuos
R(t)	Recuperados	Individuos

Tabla 11

Esta tabla contiene las variables del modelo SVI₁I₂R con sus significados y unidades.

El total de habitantes es la suma de estas cantidades porque cada persona está en exactamente uno de los cuatro grupos.

$$N(t) = S(t) + V(t) + I1(t) + I2(t) + R(t) \quad \left(38 \right)$$

A continuación, se les mostrara una representación gráfica las transmisiones y transiciones entre clases epidemiológicas del modelo.

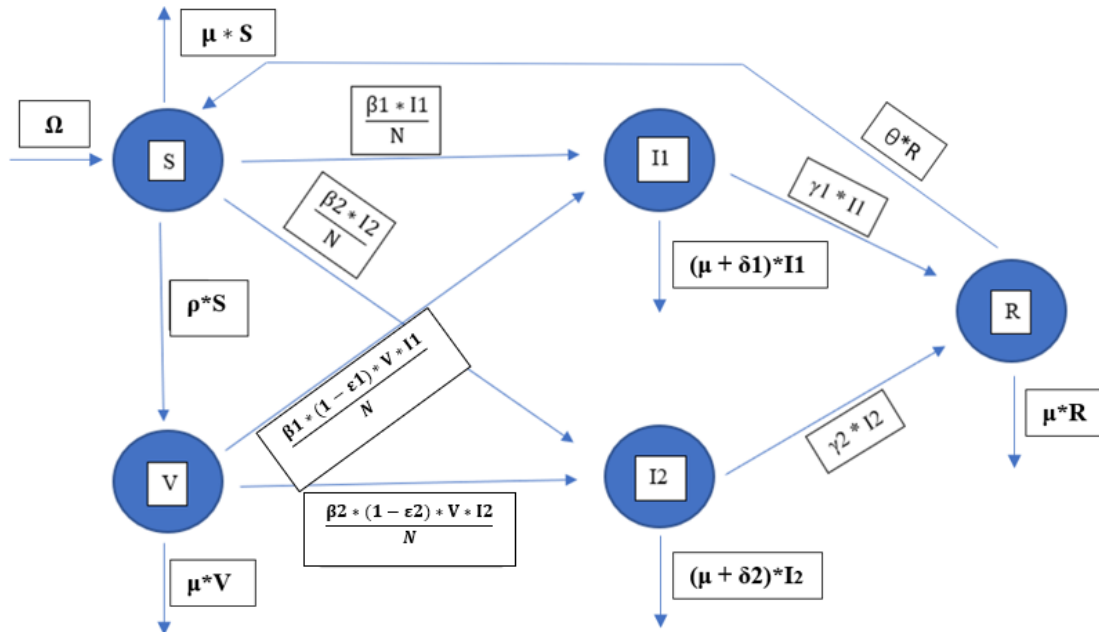


Figura 11

Esta figura muestra la transición entre las 5 clases del modelo con su respectivas tasas.

Parámetros	Significado	Unidades
$\beta 1$	Tasa de infección con variante tipo 1	1/Días
$\gamma 1$	Tasa de recuperación de los infectados con variante tipo 1	1/Días
$\beta 2$	Tasa de infección con la variante tipo 2	1/Días
$\gamma 2$	Tasa de recuperación de los infectados con variante tipo 2	1/Días
θ	Tasa de perdida de inmunidad	1/Días
$\epsilon 1$	Eficacia de la vacuna contra infección con variante tipo 1	Sin unidades
$\epsilon 2$	Eficacia de la vacuna contra infección con variante tipo 2	Sin unidades
ρ	Tasa de vacunación	1/Días
Ω	Tasa de nacimiento de la población en general	Personas/Días
μ	Tasa de muertes de la población en general	Personas/Días
$\delta 1$	Tasa de muertes de la población por la variante tipo 1	1/Días
$\delta 2$	Tasa de muertes de la población por la variante tipo 2	1/Días

Tabla 12

Esta tabla contiene los parámetros del modelo SVI_1I_2R con sus significados y unidades.

A diferencia de los modelos antes vistos, a este modelos se le incorporar la tasa de nacimiento “ Ω ”, la tasa de muertes de la población en general “ μ ” y la tasa de muerte que es provocada tanto por la infección de tipo 1 y 2 “ $\delta_{k,k=1,2}$ ”. Se le agrega la tasas de nacimiento, tasa de muerte y devolución de la clase recuperado a la clase susceptible por perdida de inmunidad, para así poder modelar a largo plazo.

Ahora teniendo claro los parámetros nuevos, se procede a explicar las ecuaciones de este modelo.

$$\left[\begin{array}{l}
 S'(t) = \Omega - \mu * S - \rho * S - \frac{\beta 1 * S * I1}{N} - \frac{\beta 2 * S * I2}{N} + \theta * R \\
 V'(t) = \rho * S - \frac{\beta 1 * (1 - \epsilon 1) * V * I1}{N} - \frac{\beta 2 * (1 - \epsilon 2) * V * I2}{N} - \mu * V \\
 I1'(t) = \frac{\beta 1 * S * I1}{N} + \frac{\beta 1 * (1 - \epsilon 1) * V * I1}{N} - (\gamma 1 + \mu + \delta 1) * I1 \\
 I2'(t) = \frac{\beta 2 * S * I2}{N} + \frac{\beta 2 * (1 - \epsilon 2) * V * I2}{N} - (\gamma 2 + \mu + \delta 2) * I2 \\
 R'(t) = \gamma 1 * I1 + \gamma 2 * I2 - \mu * R - \theta * R \\
 S(0) \geq 0, V(0) \geq 0, I1(0) \geq 0, I2(0) \geq 0, R(0) \geq 0
 \end{array} \right. \quad (39)$$

Con el modelo SVI_1I_2R , se mostrara una simulación programado en R y con valores iniciales ficticios.

Variables / Parámetros	Significado	Valores Iniciales
$N(0)$	Cantidad total de población	10.180
$S(0)$	Susceptibles	10.000
$V(0)$	Susceptibles vacunados	60
$I1(0)$	Infectados con variante tipo 1	100
$I2(0)$	Infectados con variante tipo 2	20
$R(0)$	Recuperados	0
$\beta 1$	Tasa de infección con variante tipo 1	0,6
$\gamma 1$	Tasa de recuperación de los infectados con variante tipo 1	1/14
$\beta 2$	Tasa de infección con la variante tipo 2	0,9
$\gamma 2$	Tasa de recuperación de los infectados con la variante tipo 2	1/14
θ	Tasa de pérdida de inmunidad	1/365
ρ	Tasa de vacunación	0,1
$\varepsilon 1$	Eficacia de la vacuna contra infección variante tipo 1	0,9
$\varepsilon 2$	Eficacia de la vacuna contra infección variante tipo 2	0,6
Ω	Tasa de nacimiento de la población en general	0,06
μ	Tasa de muertes de la población en general	0,0005
$\delta 1$	Tasa de muertes de la población por la variante tipo 1	0,0002
$\delta 2$	Tasa de muertes de la población por la variante tipo 2	0,0003

Tabla 13

Esta tabla contiene las variables y parámetros del modelo SVI_1I_2R con sus significados y valores iniciales a usar en la simulación.

Frente a estos valores, se puede ver que la cantidad inicial de individuos totales que hay en la población es de 10.180, distribuyéndose en los individuos susceptibles 10.000, en los vacunados con 60 individuos, en los infectados de tipo 1 con 100 individuos, en los infectados de tipo 2 con 20 individuos y, por último, no se encuentran recuperados por el momento en la población. De la mano con estas cifras, se encuentran las tasas de infección, donde los infectados de tipo 1 infectan con un 0,6 de probabilidad y los infectados de tipo 2 infectan con una probabilidad del 0,9, ósea, que en la población hay más riesgo de que se infecten con la variante de infección tipo 2 por su alta probabilidad. Por otro lado, se encuentra la eficacia contra la infección de tipo 1 con un 0,9 eficaz y contra la infección de tipo 2 con un 0,6 de eficaz, también está la tasa de vacunación al 0,1, ósea que cada día se vacuna el 0,1 de la población y existe otra tasa que es la tasa de recuperación, que para ambos individuos infectados se demoran 14 días aproximadamente en recuperarse, la tasa de pérdida de inmunidad que se demora 365 días en perderla y pasar a estar susceptible nuevamente, también está la tasa de nacimiento y que cada día nace un 0,06 del total de individuos que se encuentran hasta el momento. Por último, encontramos la tasa de muerte general que puede ser vista en cualquiera de estas 4 clases, tomando un valor de 0,05 y, además, encontramos otra tasa de muerte que es exclusiva para la clase de individuos infectados de tipo 1 con valor de 0,02 y para aquellos infectados de tipo 2 con un valor de 0,03.

A continuación, se mostrara cómo se comportan las curvas en este modelo con los datos mencionados y las suposiciones dadas anteriormente, con un intervalo de tiempo de 60 días.

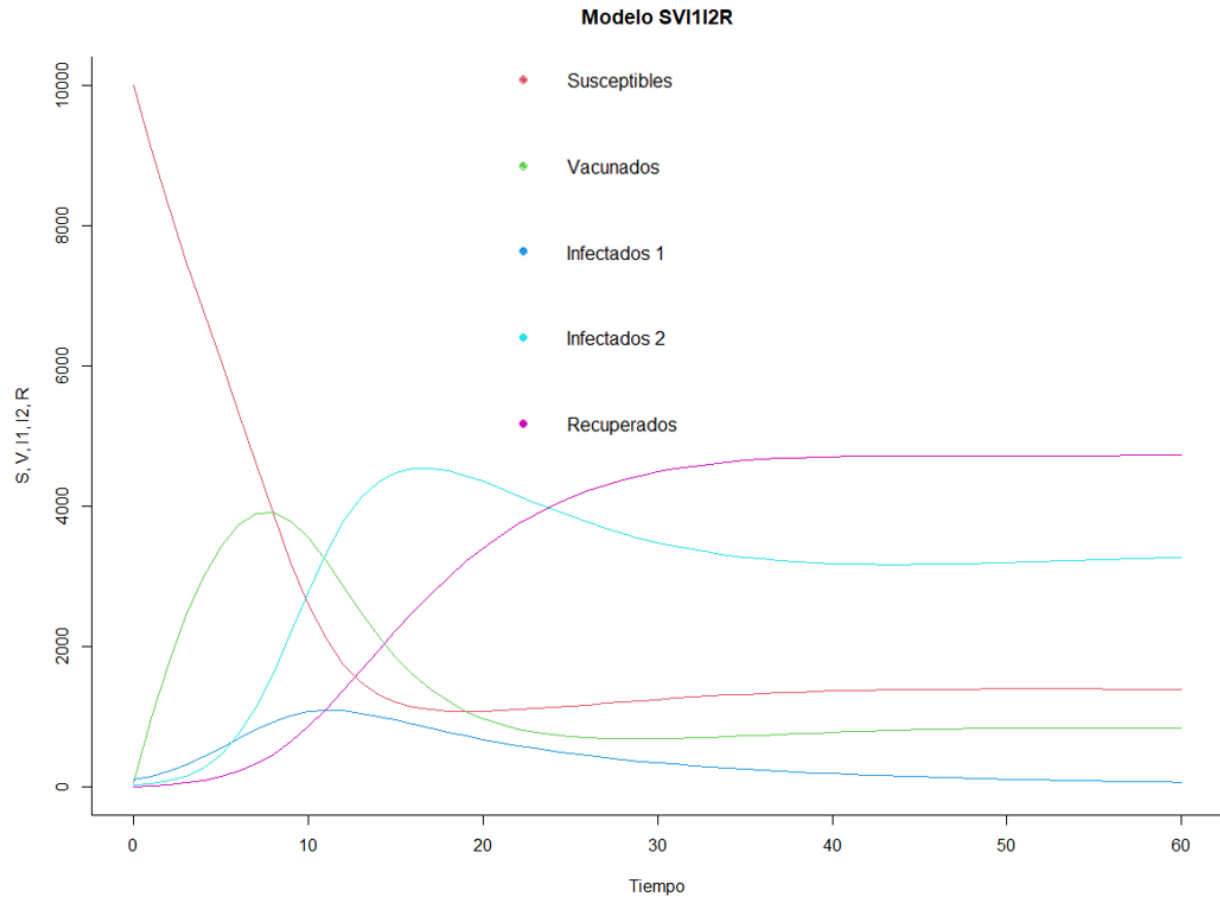


Figura 12

Esta figura muestra las curvas epidemiológicas con sus respectivas tasas y suposiciones, en un intervalo de 60 días..

En la figura 12 se puede observar cómo evoluciona la infección del tipo 1 y 2 en un intervalo de tiempo de 60 días, en el cual se ve claramente como disminuyen en un principio los susceptibles gracias al aumento producido por los individuos vacunados y los infectados de tipo 1 y 2, donde posteriormente de un breve periodo de tiempo, estos infectados llegan a un peak y disminuyen por el aumento de aquellas personas que se recuperaron de la infección del tipo 1 y 2. En el siguiente figura 13 se mostrara con mejor detalle que es lo que pasa con los infectados del tipo 1 y 2 al existir ciertos individuos vacunados en la población, ya que esto afecta los peaks que pueden tener.

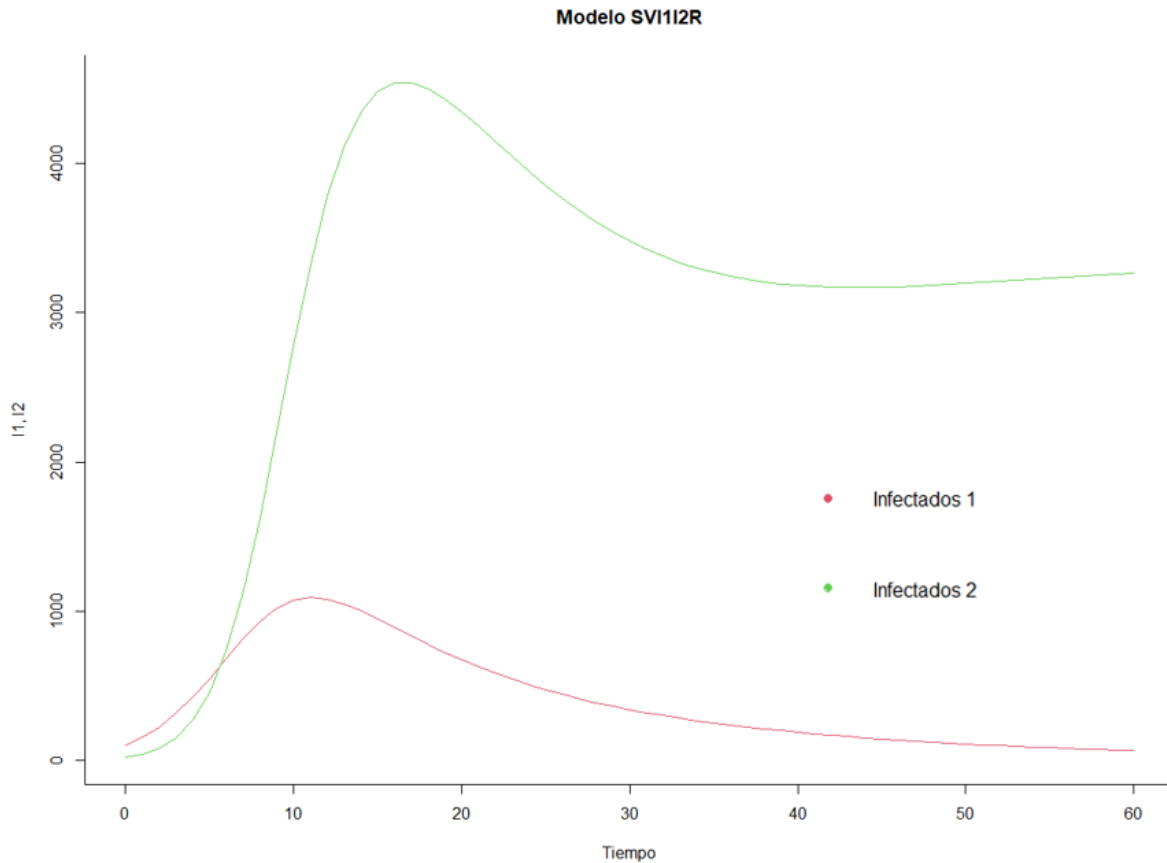


Figura 13

Esta figura muestra la clase infecciosa I_1 y I_2 con sus respectivas tasas y suposiciones, en un intervalo de 60 días.

Se puede ver en esta figura 13 como una infección con mayor tasa de probabilidad de contagio puede hacer la diferencia en una sociedad, ya que como se puede observar, los infectados de tipo 1 partieron con una cantidad mucho mayor (100 individuos) que los de tipo 2 (20 individuos), superando después de un breve periodo de tiempo los infectados de tipo 2 a los infectados de tipo 1 debido a su alta probabilidad de contagio entre individuos en la sociedad.

Por otro lado, sabemos que en este modelo se usó vacunación, por lo al tener una eficacia mayor de vacunación en la infección de tipo 1 que en la de tipo 2, se pueden ver claramente los resultados y como ayuda en cierta parte tener a los individuos vacunados. La implementación de la vacunación ayudo, por ejemplo, a que los infectados de tipo 1 con una eficacia de vacunación del 90%, tuvieran su peak en los 1000 infectados. A su vez, a los infectados del tipo 2 no les afectó mucho esta vacunación con un 60% de eficacia, ya que su peak fue de 4500 infectados aproximadamente. Además, se puede notar que después del peak, estos infectados del tipo 2 nuevamente comenzaron a subir de a poco, en cambio los del tipo 1 decrece al equilibrio libre de enfermedad y se mantendrán allí. Esto es debido a que la infección por tipo 2 es más probable de contagiar a otros individuos, manteniéndose como infección dominante en el tiempo hasta que se genere alguna otra vacuna contra esta variante de infección.

Se puede dar el caso en que no se implemente medidas de control como la vacunación, como lo que ocurrió al principio de la pandemia, transformando este modelo SVI_1I_2R a uno SI_1I_2R como el que presenta Pharaon y Bauch⁵⁶, pero sin tasa de nacimiento, tasa de muerte y sin pérdida de inmunidad. A continuación, se verá el caso en que no se usa la vacuna con los datos entregados en la tabla 13.

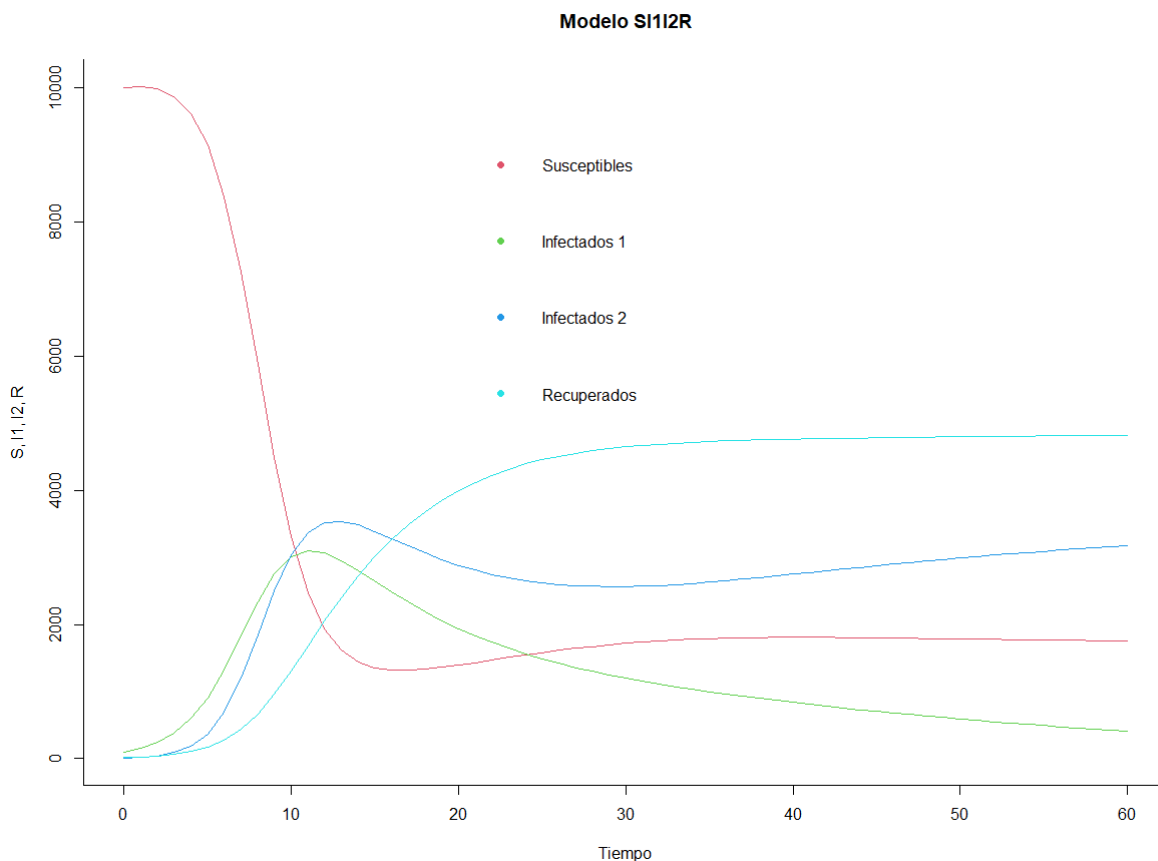


Figura 14
Esta figura muestra las curvas de S, I_1, I_2, R , en un intervalo de 60 días..

En el figura 14 se puede observar cómo evoluciona la infección del tipo 1 y 2 en un intervalo de tiempo de 60 días, en el cual se ve claramente como disminuyen en un principio los susceptibles gracias al aumento producido por los infectados de tipo 1 y 2, donde posteriormente luego de un breve periodo de tiempo, estos infectados llegan a un peak y disminuyen por el aumento de aquellas personas que se recuperaron de la infección del tipo 1 y 2. A continuación se mostrara con mejor detalle que es lo que pasa con los infectados.

⁵⁶ (Pharaon & Bauch, 2017)

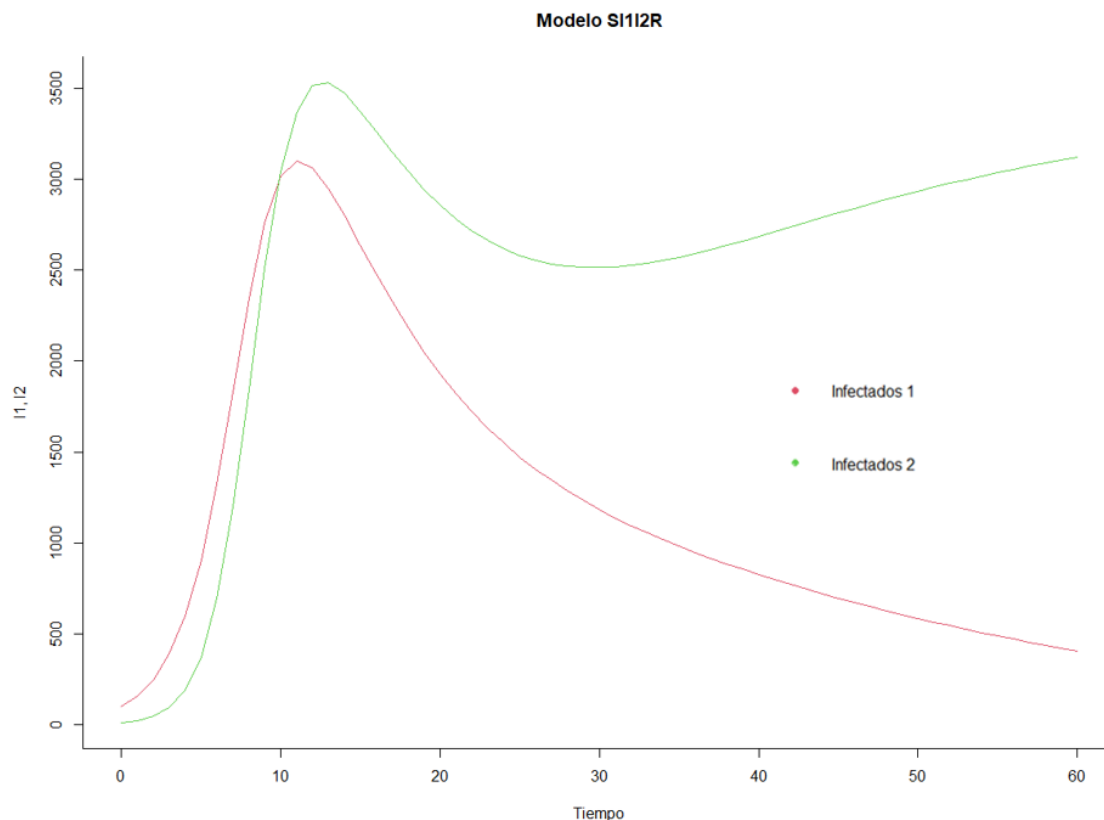


Figura 15

Esta figura muestra las curvas $I_1(t)$ y $I_2(t)$ con sus respectivas tasas y suposiciones, en un intervalo de 60 días.

Observando esta figura 15 de comparación de individuos infectados de tipo 1 y de tipo 2, se puede ver como una infección con mayor tasa de probabilidades de contagio puede hacer la diferencia en una sociedad, ya que como se puede ver en los datos iniciales anteriores, los infectados de tipo 1 partieron con una cantidad mucho mayor (100 individuos) que los de tipo 2 (20 individuos), superando después de un breve periodo de tiempo los infectados de tipo 2 a los infectados de tipo 1 debido a su alta probabilidad de contagio entre individuos en la sociedad. Además, se puede notar que después del peak, estos infectados del tipo 2 nuevamente comenzaron a subir de a poco donde se mantendrán en el tiempo, en cambio los del tiempo 1 se desplomaron hacia el suelo y se mantendrán allí. Esto es debido a que como la infección de tipo 2 es más probable de contagiar a otros individuos, se mantendrá como infección dominante en el tiempo hasta que se genera alguna medida de control en la población.

Evidentemente estos gráficos y resultados muestran cómo afecta una infección con sus dos variantes a una población sin el uso de vacunas, donde también puede darse el caso en que no utilicen medidas de control, como las mascarillas, distanciamiento social, cuarentena u otro medio que pueda apaciguar esta propagación de la enfermedad. Por lo que queda claro que es importante el uso de estos implementos y métodos que se pueden aplicar en una sociedad para reducir las muertes y las infecciones.

4.2 Discusión Modelo SVI_1I_2R

En el ejemplo del capítulo anterior, se observó cómo es el impacto de vacunar a una población frente a una variante del virus, dándose el caso de que, al vacunar a la población, esta vacuna es más eficaz frente a una variante del virus que frente a otra, pero ¿Qué pasaría cambian estas eficacias de la vacuna? ¿Sera mejor tener más eficacia frente a una de las dos variantes? ¿Sera mejor tener una alta eficacia de la vacuna para ambas variantes?. Estas preguntas se verán reflejadas a continuación, tomando los datos del ejemplo anterior y modificando únicamente las eficacias de la vacuna para ver cómo se comportan estas infecciones en el tiempo.

Lo que se pretende hacer, estando frente al caso de la figura 12, es disminuir la cantidad de infectados de la variante tipo 2 en la población, para que evidentemente no exista una alza de infectados y se pueda controlar. Por esta razón, el enfoque únicamente será en mejorar la eficacia de la vacuna frente a la variante tipo 2.

A continuación, se mostraran los datos con los que se va a evaluar si es mejor tener o no, que aumentar la eficacia de la vacunación frente a la variante.

Datos	Valores
N(0)	10.180
S(0)	10.000
V(0)	60
I1(0)	100
I2(0)	20
R(0)	0
Tasa de nacimientos por día	0,06
Tasa de muertes por día	0,0005
Tasa de muertes por infección 1 al día	0,0002
Tasa de muertes por infección 2 al día	0,0003
Tasa de Transmisión Infección 1	0,6
Tasa de Transmisión Infección 2	0,9
Tasa Cobertura de la Vacunación al día	0,01
Periodo de Infección 1 (en días)	14
Periodo de Infección 2 (en días)	14
Periodo de pérdida inmunidad (en días)	365
Eficacia de la vacuna 1	90%
Eficacia de la vacuna 2	60% - 70% - 80%

Tabla 14

Esta tabla contiene los datos del modelo SVI_1I_2R con los valores a usar en la simulación.

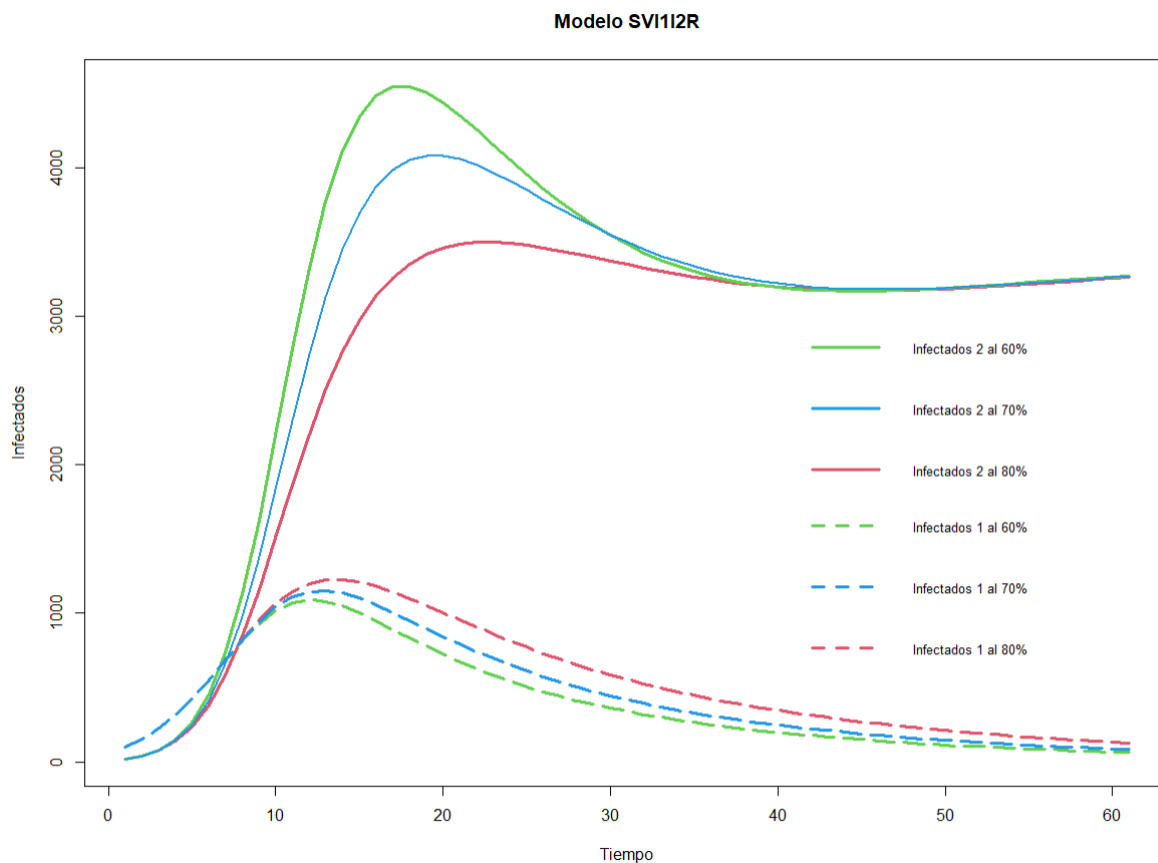


Figura 16

Esta figura muestra las clases $I1(t)$ y $I2(t)$ con eficacias al 60%, 70% y 80% de la vacunación frente a la variante de tipo 2, manteniendo la eficacia de la vacuna contra la variante tipo 1 al 90%, en un intervalo de 60 días..

Como se puede ver en la figura 16, a medida que se le va aumentando la eficacia a la vacuna contra la variante de este virus, se ve que el peak cada vez es menor teniendo una reducción de alrededor de 500 individuos aproximadamente por cada 10% de aumento en la eficacia, pero esto tiene un pequeño costo en los infectados del tipo 1, ya que estos aumentan un poco más dado el aumento de la eficacia de la vacuna contra la variante tipo 2.

En un periodo de 60 días, se podría decir que los resultados eran evidentes, donde dado el aumento de la eficacia de la vacunación, debería disminuir la cantidad de infectados. Pero ¿Qué es lo que pasa con estos infectados en un periodo de tiempo más prolongado? ¿A mayor eficacia de la vacuna, más rápido caerán los casos de infección a futuro? ¿Sera realmente una buena idea aumentar la eficacia de la vacunación?

A continuación, se mostrará este mismo gráfico, pero para un periodo de 1 año (365 días).

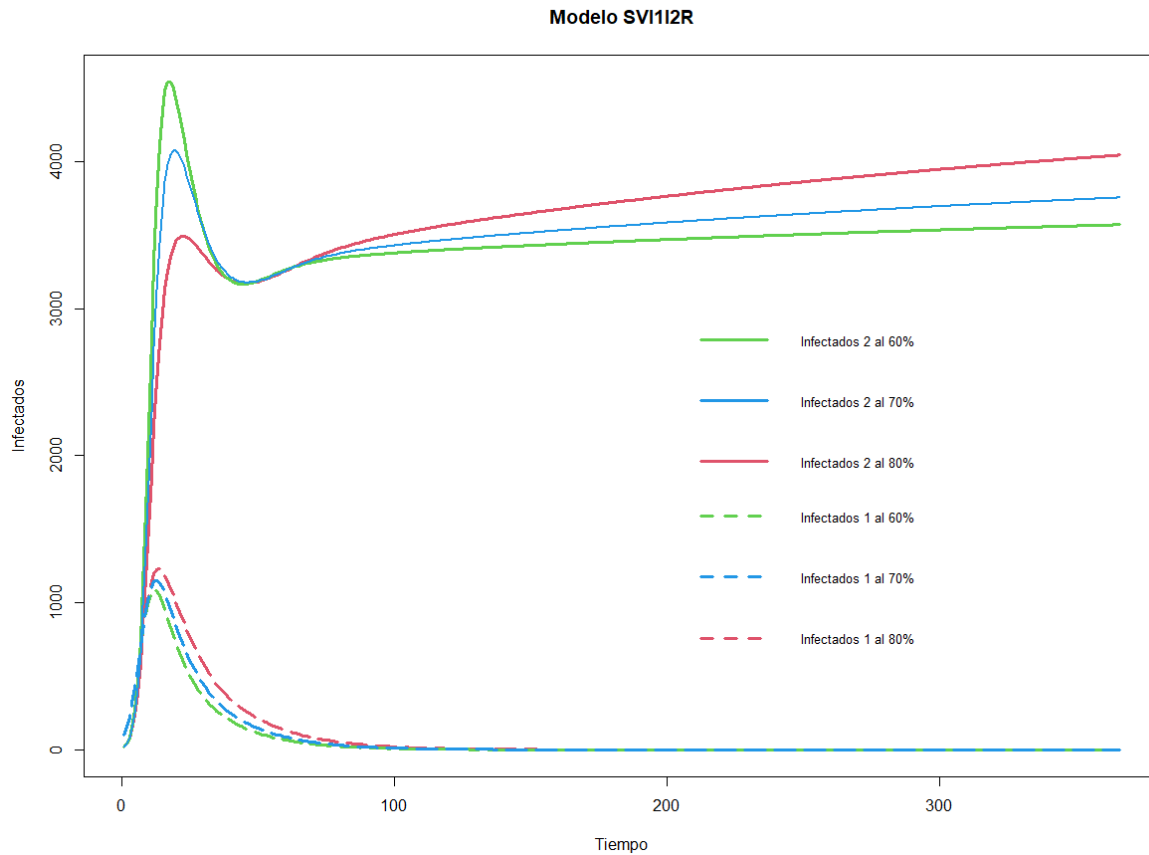


Figura 17

Esta figura muestra las clases $I_1(t)$ y $I_2(t)$ con eficacias al 60%, 70% y 80% de la vacunación frente a la infección de tipo 2, manteniendo la eficacia de la vacuna al 90%, en un intervalo de 365 días..

Como se puede apreciar en la figura 17, al expandir de 60 días a 365 días se ve que es engañoso este problema para un breve periodo de tiempo.

En este caso se tiene que ver lo que realmente uno busca en una población como, por ejemplo, si se quiere ver a más infectados del tipo 2 a corto plazo, se debe de tener una eficacia de la vacuna al 60%, del cual se obtiene un peak inicial de 4.500 individuos infectados y a largo plazo se mantiene en un poco más de 3.000 infectados. Por otro lado, si se desea obtener a corto plazo una población con menos infectados del tipo 2, se debe de tener una eficacia de la vacunación al 80%, teniendo un peak inicial de solamente unos 3.500 individuos infectados, pero a futuro tener un incremento constante de infectados llegando al primer año a tener alrededor de 4.000 individuos infectados del tipo 2 y que posiblemente siga aumentando.

Por esta razón, se puede llegar a discutir que es lo mejor para una población, que es lo que quiere y en cuanto tiempo lo quieren, ya que cada elección tiene su costo tanto a corto plazo como a largo plazo.

4.3 Umbral Epidemiológico del modelo SVI₁I₂R

Con lo descrito en el capítulo 3 de umbrales epidemiológicos, se procederá a ver y analizar lo que ocurre con el R_0 en este modelo SVI₁I₂R. Para esto se deberá de utilizar la metodología de resolución mediante “The next generation matrix”⁵⁷ con la igualdad $R_0 = \rho(FV^{-1})$. A continuación, se hará paso a paso este método para encontrar R_0 y al final se dará una interpretación a este R_0 .

Ecuaciones del Modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} S'(t) = \Omega - \mu * S - \rho * S - \frac{\beta_1 * S * I_1}{N} - \frac{\beta_2 * S * I_2}{N} + \theta * R \\ V'(t) = \rho * S - \frac{\beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V * I_1}{N} - \frac{\beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V * I_2}{N} - \mu * S \\ I_1'(t) = \frac{\beta_1 * S * I_1}{N} + \frac{\beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V * I_1}{N} - (\gamma_1 + \mu + \delta_1) * I_1 \\ I_2'(t) = \frac{\beta_2 * S * I_2}{N} + \frac{\beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V * I_2}{N} - (\gamma_1 + \mu + \delta_2) * I_2 \\ R'(t) = \gamma_1 * I_1 + \gamma_2 * I_2 - \mu * R - \theta * R \\ N'(t) = S + V + I_1 + I_2 + R \\ S(0) \geq 0, V(0) \geq 0, I_1(0) \geq 0, I_2(0) \geq 0, R(0) \geq 0 \end{array} \right. \quad (40)$$

Ecuación de clases infecciosas del modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} I_1'(t) = \frac{\beta_1 * S * I_1}{N} + \frac{\beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V * I_1}{N} - (\gamma_1 + \mu + \delta_1) * I_1 \\ I_2'(t) = \frac{\beta_2 * S * I_2}{N} + \frac{\beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V * I_2}{N} - (\gamma_1 + \mu + \delta_2) * I_2 \end{array} \right. \quad (41)$$

Ecuación de Equilibrio del Modelo

Para encontrar el equilibrio libre de infección, necesariamente no debe existir la infección, por lo que en este caso el equilibrio de I_1 y I_2 es igual a 0. Ahora bien, como no existe infección, tampoco debería existir esta clase de recuperados, por lo que para que el modelo SVI₁I₂R este en equilibrio, también R deberá de ser 0. Igualando el lado derecho de las ecuaciones diferenciales a cero, se obtiene el equilibrio:

$$\left\{ \begin{array}{l} S_0 = \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} \\ V_0 = \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \\ I_{10} = 0 \\ I_{20} = 0 \\ R_0 = 0 \\ N_0 = \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \end{array} \right. \quad (42)$$

⁵⁷ (Van Den Driessche & Watmough, 2001)

Condición de No negatividad en la matriz F - V

En esta parte, se empezara a trabajar con las matrices y para esto se necesitaran solamente las clases infecciosas del modelo, las cuales están descritas anteriormente. Además, se debe cumplir la no negatividad en la matriz V, por lo que a esta matriz se les agregara negatividad a sus ecuaciones respectivas quedando como positivas (antes ya estaban negativas).

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\beta 1 * S * I1}{N} + \frac{\beta 1 * (1 - \epsilon 1) * V * I1}{N} \\ \frac{\beta 2 * S * I2}{N} + \frac{\beta 2 * (1 - \epsilon 2) * V * I2}{N} \end{bmatrix} \quad (43)$$

$$V = \begin{bmatrix} (\gamma 1 + \mu + \delta 1) * I1 \\ (\gamma 1 + \mu + \delta 2) * I2 \end{bmatrix} \quad (44)$$

Construcción de la matriz F

Digamos que:

$$f(I1, I2) = \frac{\beta 1 * S * I1}{N} + \frac{\beta 1 * (1 - \epsilon 1) * V * I1}{N} \quad (45)$$

$$g(I1, I2) = \frac{\beta 2 * S * I2}{N} + \frac{\beta 2 * (1 - \epsilon 2) * V * I2}{N} \quad (46)$$

Donde a esta matriz se le aplica la derivada de cada I1 y I2 de f y g, obteniendo el jacobiano:

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial I1} & \frac{\partial f}{\partial I2} \\ \frac{\partial g}{\partial I1} & \frac{\partial g}{\partial I2} \end{bmatrix} \quad (47)$$

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\beta 1 * S}{N} + \frac{\beta 1 * (1 - \epsilon 1) * V}{N} & 0 \\ 0 & \frac{\beta 2 * S}{N} + \frac{\beta 2 * (1 - \epsilon 2) * V}{N} \end{bmatrix} \quad (48)$$

Construcción de la matriz V

Digamos que:

$$f(I1, I2) = (\gamma 1 + \mu + \delta 1) * I1 \quad (49)$$

$$g(I1, I2) = (\gamma 2 + \mu + \delta 2) * I2 \quad (50)$$

Donde a esta matriz se le aplica la derivada de cada I1 y I2 de f y g, obteniendo el jacobiano:

$$V = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial I1} & \frac{\partial f}{\partial I2} \\ \frac{\partial g}{\partial I1} & \frac{\partial g}{\partial I2} \end{bmatrix} \quad (51)$$

$$V = \begin{bmatrix} (\gamma 1 + \mu + \delta 1) & 0 \\ 0 & (\gamma 2 + \mu + \delta 2) \end{bmatrix} \quad (52)$$

Se invierte la matriz V

$$V^{-1} = \frac{1}{(\gamma_1 + \mu + \delta_1)(\gamma_2 + \mu + \delta_2)} * \begin{bmatrix} (\gamma_1 + \mu + \delta_1) & 0 \\ 0 & (\gamma_2 + \mu + \delta_2) \end{bmatrix} \quad (53)$$

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{(\gamma_1 + \mu + \delta_1)} & 0 \\ 0 & \frac{1}{(\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \end{bmatrix} \quad (54)$$

Cálculo de la matriz FV^{-1}

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1 * S}{N} + \frac{\beta_1 * (1 - \epsilon_1) * V}{N} & 0 \\ 0 & \frac{\beta_2 * S}{N} + \frac{\beta_2 * (1 - \epsilon_2) * V}{N} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} \frac{1}{(\gamma_1 + \mu + \delta_1)} & 0 \\ 0 & \frac{1}{(\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \end{bmatrix} \quad (55)$$

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1 * S + \beta_1 * (1 - \epsilon_1) * V}{N * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} & 0 \\ 0 & \frac{\beta_2 * S + \beta_2 * (1 - \epsilon_2) * V}{N * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \end{bmatrix} \quad (56)$$

Calculamos los valores propios de FV^{-1}

Aplicamos:

$$|FV^{-1} - \lambda * I| = 0 \quad (57)$$

$$\begin{vmatrix} \frac{\beta_1 * S + \beta_1 * (1 - \epsilon_1) * V}{N * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{\beta_2 * S + \beta_2 * (1 - \epsilon_2) * V}{N * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (58)$$

$$\left[\frac{\beta_1 * S + \beta_1 * (1 - \epsilon_1) * V}{N * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} - \lambda \right] * \left[\frac{\beta_2 * S + \beta_2 * (1 - \epsilon_2) * V}{N * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} - \lambda \right] = 0 \quad (59)$$

Calculamos por separado los λ , ya que para cada uno de estos dará un resultado diferente para los R_0 del modelo SVI_1I_2R .

$$\lambda_1 = \frac{\beta_1 * S + \beta_1 * (1 - \epsilon_1) * V}{N * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} \quad (60)$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_2 * S + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V}{N * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \quad \left[61 \right]$$

Para finalizar y tener el resultado acorde a la metodología de “The next generation matrix”, se sustituirán los valores de S_0 , V_0 y N_0 en los λ anteriores, ya que para el cálculo correcto del R_0 se necesita implementar la ecuación de equilibrio que se calculó al principio, quedando los λ_1 y λ_2 de la siguiente manera.

$$\lambda_1 = \frac{\beta_1 * \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)}}{\left(\frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \right) * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} \quad \left[62 \right]$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_2 * \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)}}{\left(\frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \right) * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \quad \left[63 \right]$$

Valor de R_0 para el modelo SVI_1I_2R

R_0 para la variante 1 (infección 1):

$$R_{0,1} = \frac{\beta_1 * \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)}}{\left(\frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \right) * (\gamma_1 + \mu + \delta_1)} \quad \left[64 \right]$$

R_0 para la variante 2 (infección 2):

$$R_{0,2} = \frac{\beta_2 * \frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)}}{\left(\frac{(\Omega)}{(\mu + \rho)} + \frac{(\rho * \Omega)}{\mu * (\mu + \rho)} \right) * (\gamma_2 + \mu + \delta_2)} \quad \left[65 \right]$$

Al tener dos R_0 en este modelo, se debe encontrar un Máximo⁵⁸ entre estos dos tal que este sea menor a 1 para que esté en un equilibrio fuera de enfermedad y estable. Esto se vería de la siguiente manera.

$$R_0 = \mathbf{Max} \{ R_{0,1} , R_{0,2} \} < 1 \quad \left[66 \right]$$

⁵⁸ (Bichara, Iggidr, & Sallet, 2013)

Cuando se encuentre un máximo entre estos dos R_0 , no necesariamente estarán en equilibrio para siempre y se mantendrá libre de infección, ya que por el teorema 2⁵⁹, si $R_0 < 1$ entonces el equilibrio libre de enfermedad es localmente asintóticamente estable. Si $R_0 > 1$ entonces el equilibrio libre de enfermedad es inestable. Demostrado en el libro de Diekmann and Heesterbeek⁶⁰.

Al tener R_0 para ambas variantes listo, es de interés saber qué es lo que realmente significa este R_0 en el modelo SVI₁I₂R, es decir, su interpretación epidemiológica.

Al observar $R_{0,1}$ y $R_{0,2}$, se puede apreciar que son exactamente iguales en su forma estructural, cambiando solamente el número que acompaña el parametro para diferenciar la infección tipo 1 de la infección tipo 2, por lo que la explicación que se dará para el R_0 será de forma general para ambos casos.

$$R_{0,k} = \frac{\beta_k * S_0 + \beta_k * (1 - \epsilon) * V_0}{N_0 * (\gamma_k + \mu + \delta_k)}, k = 1, 2 \quad \left[67 \right]$$

$$R_{0,k} = \frac{\beta_k * S_0}{N_0 * (\gamma_k + \mu + \delta_k)} + \frac{\beta_k * (1 - \epsilon) * V_0}{N_0 * (\gamma_k + \mu + \delta_k)}, k = 1, 2 \quad \left[68 \right]$$

En este R_0 se puede ver por una parte que al entrar un infectado a una población de susceptibles y vacunados, se tiene el total de infectados que produce durante su periodo infeccioso, estando representado por β_k que son los contactos que la persona infectada hace en un periodo de tiempo por la probabilidad de contagio dado un contacto, multiplicado por la probabilidad de contactar a alguien susceptible que es $\frac{S_0}{N_0}$ y por tiempo en días que alguien permanece infectado $\frac{1}{(\gamma_k + \mu + \delta_k)}$ (tiempo de permanencia en I). Por otro lado, se tiene el total de las personas que eran vacunadas y fueron infectadas por el individuo enfermo, estando representado por $\frac{\beta_k * (1 - \epsilon) * V_0}{N_0}$ que es el numero de contagiados por día, siendo reducida debido a la eficacia de la vacuna y el tiempo en días que el individuo enfermo sigue contagiando, estando representado por $\frac{1}{(\gamma_k + \mu + \delta_k)}$.

⁵⁹ (Van Den Driessche & Watmough, 2001)

⁶⁰ (Diekmann & Heesterbeek, 2000)

4.4 Casos del Umbral Epidemiológico SVI_1I_2R con datos provenientes del Minsal

En esta sección se estudiara el efecto sobre el umbral epidemiológico R_0 de distintos parámetros del modelo SVI_1I_2R .

Se seleccionaron datos de la región de Valparaíso en la semana del 11 de mayo del 2020, obteniendo algunos de los datos del Ministerio de Salud⁶¹, Ministerio de Ciencias⁶² y de informes⁶³ para la Seremi de Valparaíso, elaborado por Katia Vogt y otros profesores.

Los valores de los parámetros a utilizar para calcular R_0 del modelo SVI_1I_2R son los siguientes:

Datos	Valores
Tasa de nacimiento por día	0,06
Tasa de muerte por día	0,0005
Tasa de muertes por variante 1 por día	0,0002
Tasa de muertes por variante 2 por día	0,0003
Tasa de transmisión variante 1 por día	0,064
Tasa de transmisión variante 2 por día	0,1216
Tasa cobertura de la vacunación por día	0,0096
Tasa de recuperación por variante 1 (en días)	14
Tasa de recuperación por variante 2 (en días)	14
Tasa de pérdida de inmunidad (en días)	365
Eficacia de la vacuna para variante 1	90%
Eficacia de la vacuna para variante 2	50.39%

Tabla 15

Esta tabla contiene los datos del modelo SVI_1I_2R con los valores a usar en las simulaciones.

Comenzando con la visualización del comportamiento del R_0 para ambas variantes, se graficara en primera instancia en 2D variando solamente un parámetro y luego se graficara en 3D para ver el impacto que genera la variación de dos parámetros sobre el R_0 .

Para los gráficos 2D y 3D existirá una línea y superficie verde constante, representando el $R_0 = 1$ constante a lo largo del tiempo, para poder ver de mejor manera donde se encuentra el comienzo de la infección, ya que como se mencionó en el capítulo 3, cuando $R_0 = 1$ recién empieza a surgir la infección contagiando en promedio una persona en la población por cada individuo enfermo. Al saber esto, lo que se busca es $R_0 < 1$ para que exista la posibilidad de que termine la infecciosidad y no se siga propagando en la población. Cuando $R_0 < 1$ el equilibrio libre de enfermedad es localmente asintóticamente estable, pero no globalmente. Esto quiere decir que, si el número de infectados es suficientemente cercano a 0, entonces los infectados convergen a 0. Si no, puede ser que no converjan a 0.

Los parámetros para modificar y variar a lo largo del tiempo serán las tasas de transmisión para la infección con variante 1 y 2, las eficacias de la vacunación contra la infección con variante 1 y 2, la tasa de cobertura de la vacunación por día y las tasas de recuperación para los infectados con variante 1 y 2.

⁶¹ (Ministerio de Salud, 2021)

⁶² (Ministerio de Ciencias, 2021)

⁶³ (Vogt, Henao, Moreno, Aguilera, & Zamora, 2021)

Graficas en 2D

Tasas de transmisión variable en los parámetros β_1 y β_2 para la infección en las variantes 1 y 2, desde 0 a 0,2:

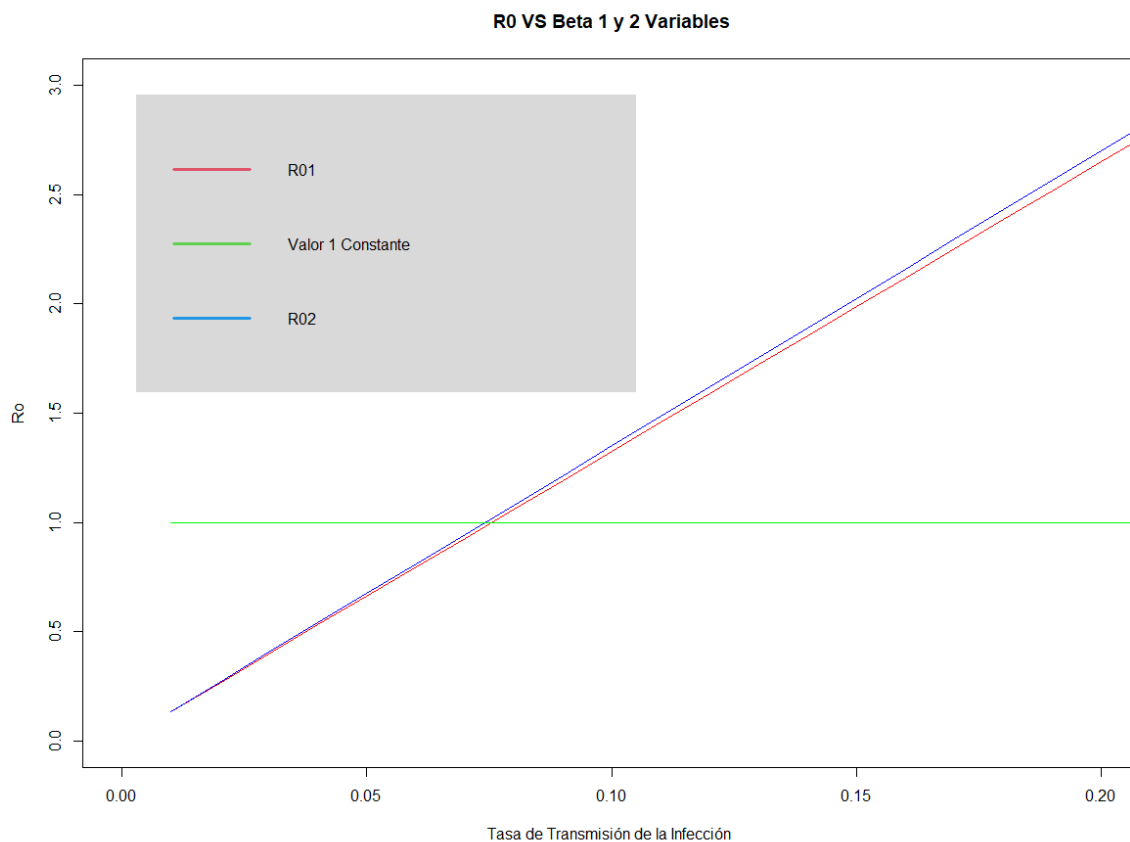


Figura 18

Esta figura muestra R_0 con respecto a la tasa de transmisión, observando que a medida que aumenta la tasa de la infección, aumenta el R_0 para ambos casos.

Se observa que al variar las tasas de transmisión hasta un cierto punto (0,07 aproximadamente) es bueno, ya que se mantienen el R_0 de ambas variantes por debajo de 1, aunque si se sigue aumentando la tasa de infección de ambos, estos pasaran a tener mayor R_0 , superando el límite para que se pueda reducir la infecciosidad en la población.

Eficacias de la vacunación variable en los parámetros $\mathcal{E}_1$ y $\mathcal{E}_2$, contra la infección en las variantes 1 y 2, desde 0 a 0,8:

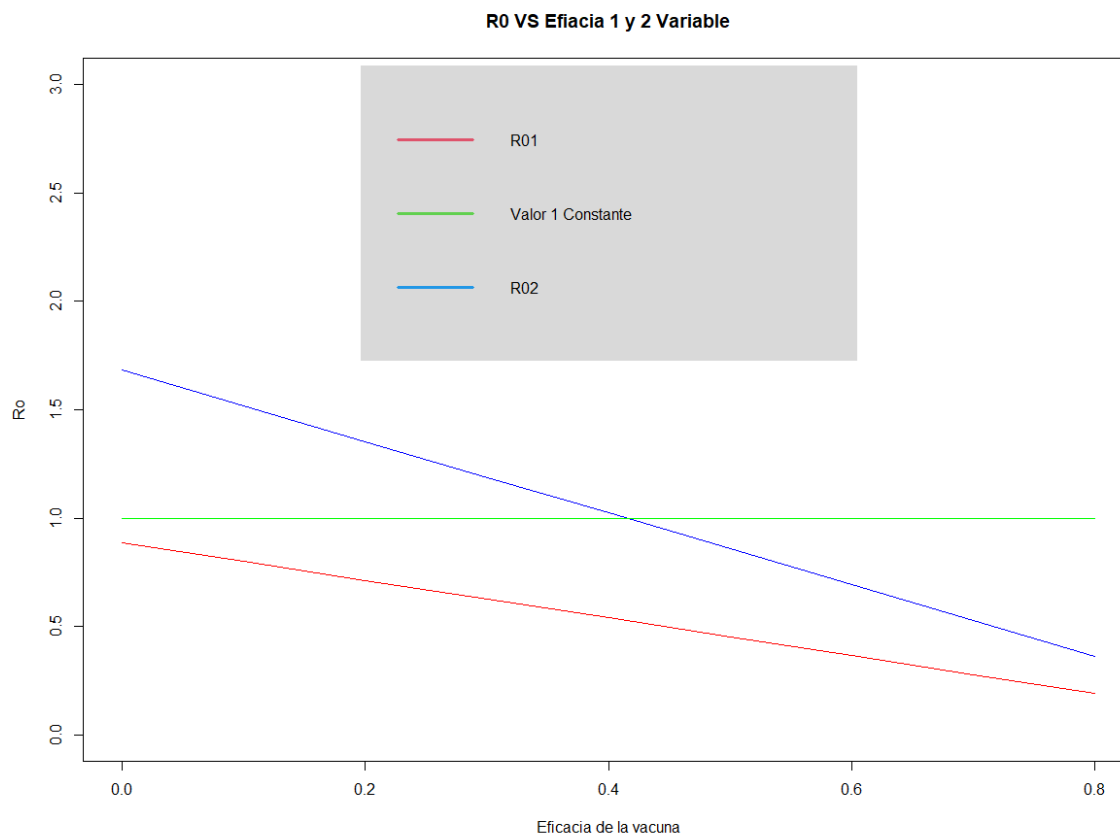


Figura 19

Esta figura muestra R_0 con respecto a la eficacia de la vacuna, observando que a medida que aumenta la eficacia de la vacunación contra ambas variantes, disminuye el R_0 para ambos casos.

Se observa que al modificar la eficacia de la vacuna para la infección con variante 1 y 2, se ve una disminución significativa de ambos R_0 a medida que se aumenta la eficacia de la vacuna, siendo la disminución más significativa la de la segunda variante, ya que esta logra un $R_0 < 1$ en una eficacia aproximada de 0,41, mientras que la otra variante siempre estuvo por debajo.

Tasa de cobertura de la vacunación variable por día en el parámetro ρ , desde 0 a 0,1:

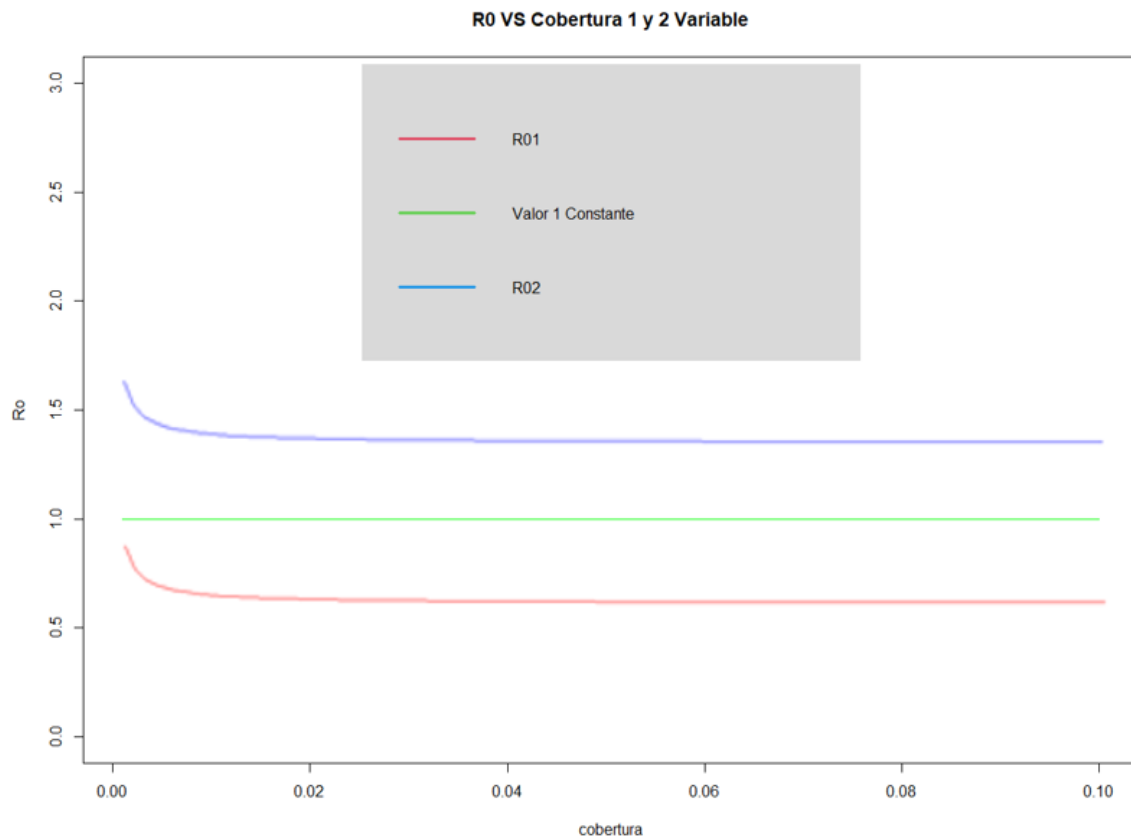


Figura 20

Esta figura R_0 con respecto a la tasa de cobertura de la vacuna, observando que a medida que aumenta la cobertura de la vacunación para ambas variantes, disminuye levemente el R_0 para ambos casos.

Se observa que, variando la cobertura de vacunación para ambas variantes, disminuye el R_0 al comienzo en ambas variantes manteniéndose de forma constante y sin grandes variaciones, quedando solamente en $R_0 < 1$ la variante 1 con un valor de 0,6 aproximadamente, mientras que la variante 2 adquiere un valor de 1,4 aproximadamente con $R_0 > 1$.

Tasas de recuperación variable en los parámetros γ_1 y γ_2 , para los infectados con variante 1 y 2, desde 0 a 0,4:

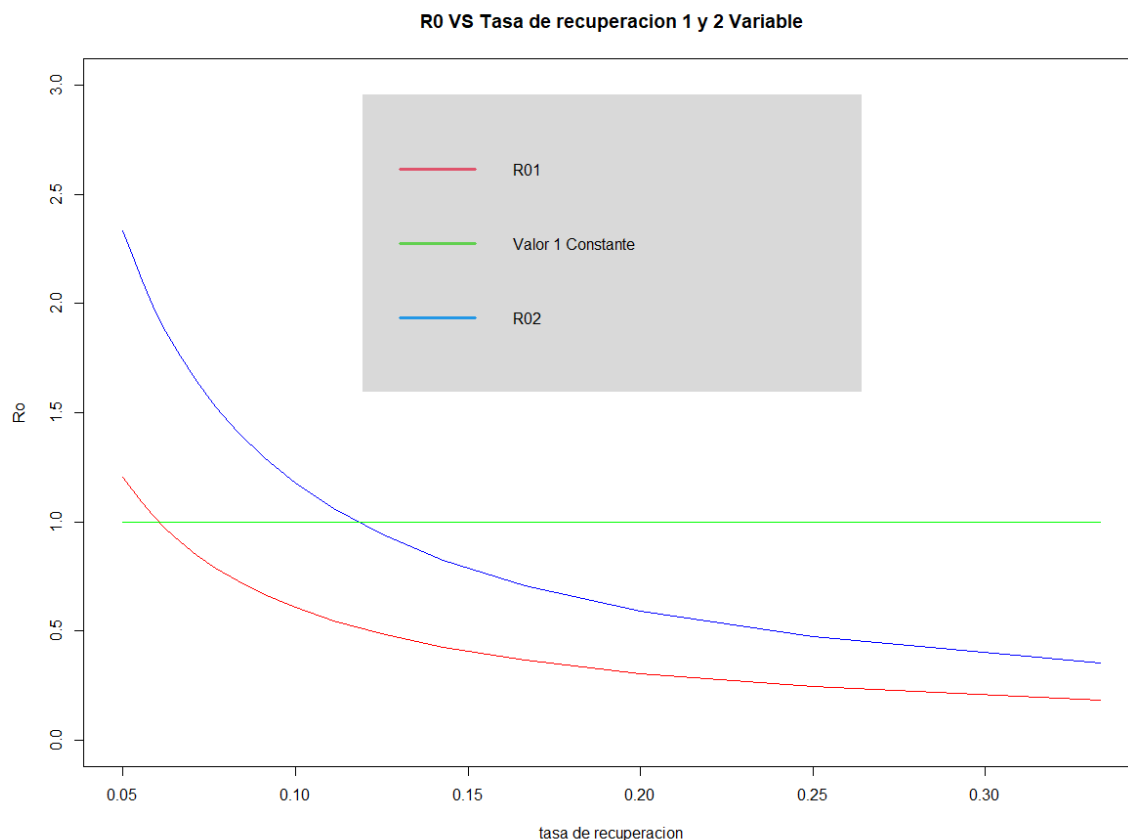


Figura 21

Esta figura muestra la tasa de recuperación mediante las 2 infecciones existentes, observando que a medida que aumentan los tasa de recuperación, aumenta el R_0 para ambos casos, pasando ambos de un R_0 menor a 1 a un R_0 mayor a 1.

Se observa que, variando la tasa de recuperación para ambas variantes, disminuye el R_0 para la variante 1 antes que la variante 2, obteniendo un $R_0 < 1$ para las dos variantes a partir de un valor aproximado de 0,125. Si esta tasa recuperación la llevamos a días para que ambas variantes estén en $R_0 < 1$, serán unos 8 días aproximadamente.

Analizando los casos anteriores en los cuales se variaba un solo parámetro se puede observar que, los casos más relevantes que ayudarían a disminuir los individuos enfermos en la población serían los siguientes. En primer lugar, en la figura 21 se tiene la disminución de los días de recuperación para aquellos que están infectado, porque si se disminuye los días en que una persona infectada puede contagiar, se recuperaría más rápido de la enfermedad y tendría menos tiempo para contagiar. Por otro lado, en la figura 19 está el aumento de la eficacia de vacunación para ambas variantes, lo cual pasando a una eficacia del 41% aproximadamente, el R_0 de ambas variantes estarían por debajo de 1 en R_0 y comenzarían a disminuir los casos. Por último, en la figura 20 está el caso de la cobertura de vacunación, lo cual al aumentar ambos R_0 , quedara solamente el R_0 de la variante 1 por debajo de 1 y el R_0 de la variante 2 por arriba de 1, manteniéndose ambas variantes constantes, por lo que en este caso está la posibilidad de solamente reducir los individuos enfermos por la variante 1.

A continuación, se verán dos casos en los cuales se variarían dos parámetros al mismo tiempo para ver el comportamiento del R_0 en 3D, para observar si al variar dos de estos parámetros simultáneamente se logra observar una mayor reducción de los números reproductivos básicos R_0 .

En los gráficos 3D se podrán apreciar 3 superficies de colores, siendo estas rojas, azules y verdes, estando representada la superficie roja por el R_0 de la variante 1, la superficie azul por el R_0 de la variante 2 y la superficie verde estará representada por el valor constante $R_0 = 1$ para poder identificar el valor del umbral. Además, se verán 3 ejes de colores distintos, un eje será de color azul representando el eje Z que son los valores de los R_0 y los otros dos ejes de color rojo y color verde serán los parámetros a variar, los cuales serán mencionados en cada gráfico.

Graficas en 3D

Caso 1: Variando los dos parámetros de la tasa de cobertura de vacunación y los dos parámetros de la tasa de recuperación para ambas variantes.

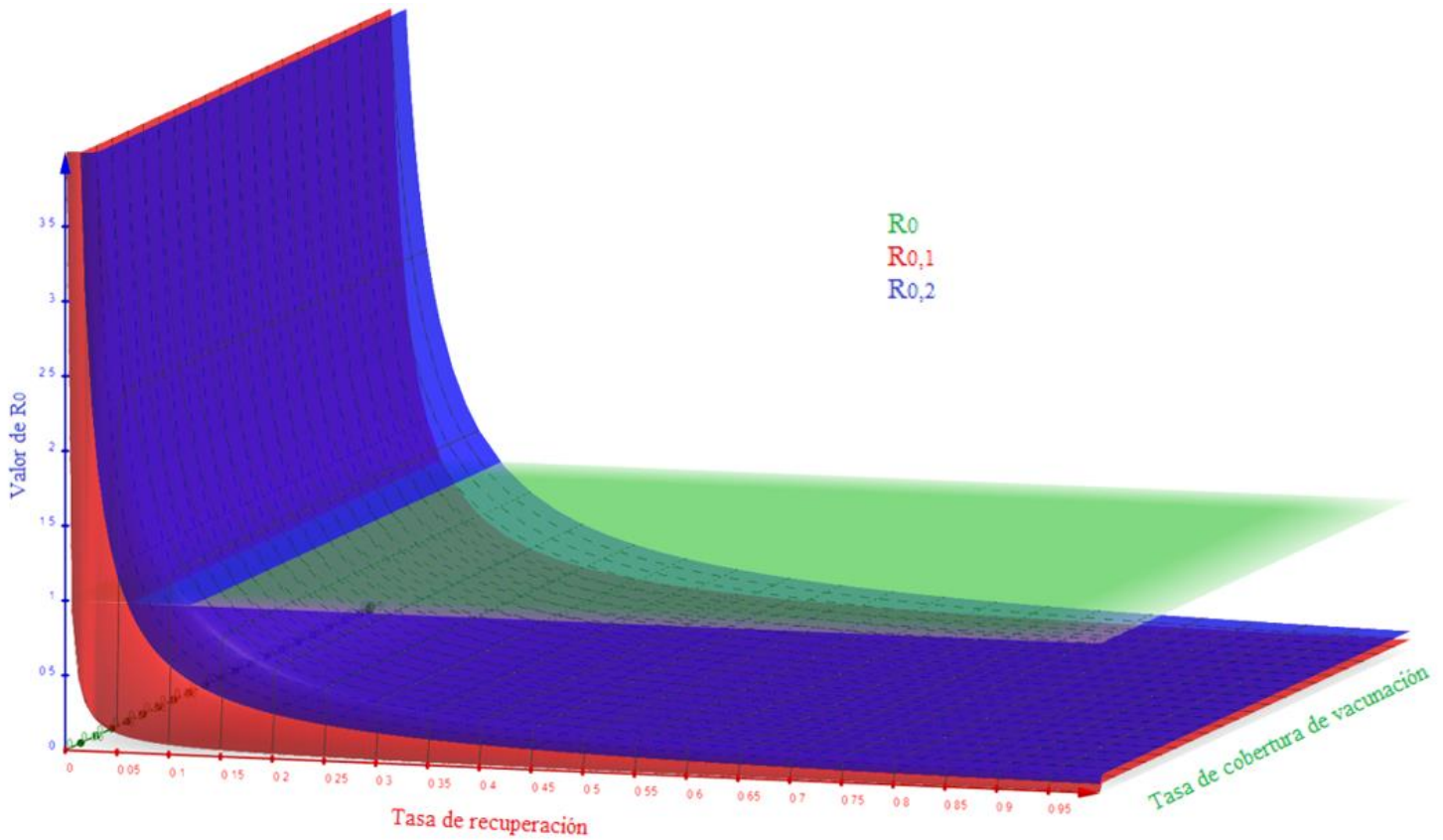


Figura 22

Esta figura muestra la variación de ambos parámetros para la tasa de cobertura de vacunación y la variación ambos parámetros para la tasa de recuperación mediante las variantes de infección, encontrándonos con la cobertura en el eje Y de color verde y la tasa de recuperación en el eje X de color rojo.

Se puede observar que, en el origen existe una pequeña curvatura para ambas variantes estando representadas por las superficies de color rojo y azul, donde al aumentar la tasa de cobertura de vacunación y una disminución en la tasa de recuperación, surge un crecimiento del R_0 . Si se quiere obtener un $R_0 > 1$ para ambas variantes, se debe de tener una tasa de recuperación de al menos 0,14 que es equivalente a 7 días, con una tasa de cobertura de vacunación entre 0 y 1, ya que esta tasa de cobertura se mantiene constante a lo largo del plano, por lo que el único parámetro que hace variar de una forma significativa las superficies es la tasa de recuperación.

Caso 2: Variando los dos parámetros de la eficacia de vacunación y los dos parámetros para la tasa de recuperación para ambas variantes.

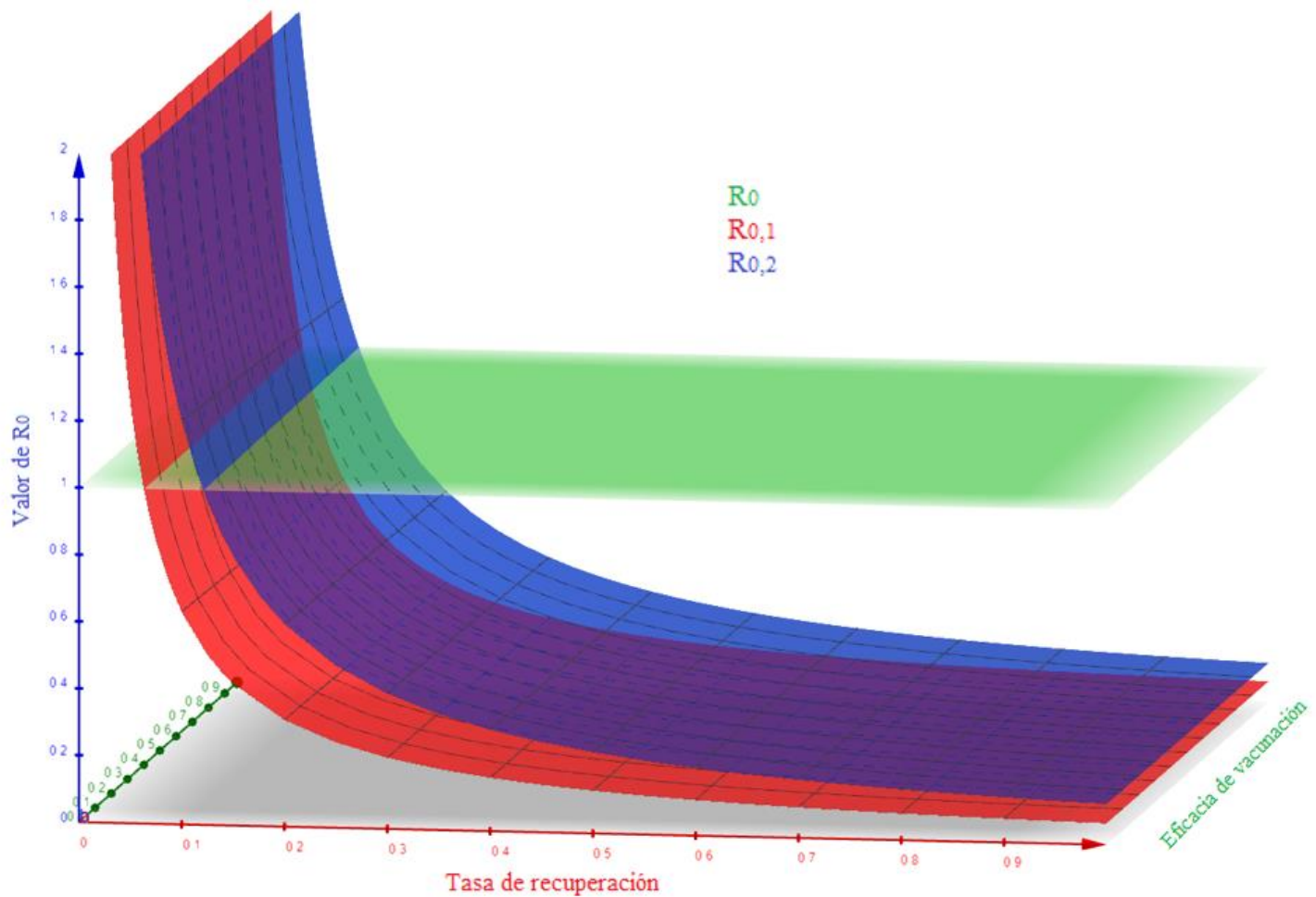


Figura 23

Esta figura muestra la variación de ambos parámetros para la eficacia de vacunación y la variación de ambos parámetros para la tasa de recuperación mediante las variantes de infección, encontrándonos con la eficacia en el eje Y de color verde y la tasa de recuperación en el eje X de color rojo.

Se puede observar que, al aumentar la eficacia de vacunación, esta no tiene ningún impacto relevante en la superficie con la tasa de recuperación, ya que disminuye muy levemente el valor de R_0 siendo esto imperceptible, por lo que al aumentar o disminuir la tasa de recuperación esta no se verá afectada en grandes rasgos por la eficacia. Entonces, para tener un $R_0 < 1$ en ambas variantes, se debe tener una tasa de recuperación de 0,14 aproximada equivalente a 7 días, con cualquier nivel de eficacia de vacunación.

Los dos casos anteriores fueron elaborados con el propósito de ver si variando dos parámetros simultáneamente, se podía tener una disminución en R_0 tal que ambas variantes tuvieran un $R_0 < 1$, para tener la posibilidad de disminuir los infectados.

Se puede concluir que, si se busca tener el $R_0 < 1$ para tener la posibilidad de que ambas variantes desaparezcan, una solución viable es aumentar la tasa de recuperación (menos días de recuperación) para los individuos que están infectados y que así los infectados tengan un menor tiempo para contagiar a otro individuo. El gran problema es que esta tasa de recuperación no es fácil de manipular y se necesitaría un tipo de antiviral como el de la farmacéutica Merck⁶⁴ que creó el antiviral llamado molnupiravir para provocar una disminución en los días en que un enfermo se recupera, ya que, si no se tiene este antiviral, se estaría dependiendo netamente de dos cosas. La primera sería la reacción natural que tiene nuestro cuerpo para combatir/adaptarse a este virus en estudio, generando naturalmente una recuperación más rápida. La segunda sería la eficacia que tiene la vacuna contra este virus, lo cual pudo ser comprobado con anterioridad que, al aumentar la eficacia, no genera un gran impacto en los individuos infectados.

Los laboratorios farmacéuticos están tratando de crear un tipo de antiviral para reducir el riesgo de hospitalización y de muerte por portar el virus, reduciendo los días de la transmisión del virus. Hasta la fecha⁶⁵, solamente una farmacéutica ha logrado crear una pastilla de este estilo, siendo esta Merck⁶⁶ con su antiviral molnupiravir, con el cual se podrá combatir a este virus al igual que las vacunas. Además, tras estudios clínicos⁶⁷ sobre el molnupiravir, gran bretaña fue autorizado para el consumo de este antiviral⁶⁸ para reducir el riesgo a personas que presentan síntomas graves por el virus.

⁶⁴ (Merck, 1891)

⁶⁵ (Los Angeles Times, 2021)

⁶⁶ (Merck, 2021)

⁶⁷ (Holman, et al., 2021)

⁶⁸ (Diario Financiero, 2021)

4.5 Discusión del efecto de distintas medidas de control en la dinámica de las curvas de infectados en el modelo SVI_1I_2R con datos provenientes del Minsal

En el capítulo anterior del Umbral Epidemiológico SVI_1I_2R , se observó que al variar los 4 parámetros de forma individual y de a pares (gráficos 2D y 3D) que aparecen en la expresión de R_0 , el único parámetro que disminuye significativamente el R_0 de ambas variantes por debajo de 1 es el de la tasa de recuperación, por lo que a continuación se verá si realmente es conveniente aumentar la tasa de recuperación para que disminuyan los días de recuperación de un infectado.

Para esto se tomarán los datos y valores del capítulo 4.4 (tabla 15), agregándoles un par de datos y valores nuevos para poder crear 5 simulaciones con el modelo SVI_1I_2R , teniendo la variante más agresiva la variante 2. En primera instancia se verá el caso con eficacias de vacunación al 50% para ambas variantes, luego se verá el caso con una eficacia de vacunación distinta las variantes, también se verá un caso en el que los infectados no están vacunados pero el tiempo de recuperación se reduce a 7 días por la implementación de un antiviral, se hará un caso donde las eficacias de vacunación serán distintas con una reducción de 7 días en el tiempo de recuperación y, por último, un caso comparativo de lo que ocurre al usar solamente un antiviral (reducción en 7 días) contra eficacias de vacunación distinta entre las variantes.

Se ocuparán datos provenientes del Ministerio de Ciencias⁶⁹ para ocuparlos con los datos del informe 18 de la seremi de Valparaíso⁷⁰. Los supuestos serán los valores de $I_1(0)$ y $I_2(0)$.

Datos	Valores
$N(0)$	1.961.407
$S(0)$	1.059.248
$V(0)$	812.557
$I_1(0)$	5.000
$I_2(0)$	2.000
$R(0)$	82.602
Tasa de nacimientos por día	0,06
Tasa de pérdida de inmunidad (en días)	365

Tabla 16

Esta tabla contiene los datos del modelo SVI_1I_2R con los valores provenientes del Minsal a usar en las simulaciones.

⁶⁹ (Ministerio de Ciencias , 2021)

⁷⁰ (Vogt, Henao, Moreno, Aguilera, & Zamora, 2021)

Caso 1: Infectados con eficacia de vacunación contra ambas variantes al 50% y 14 días de recuperación.

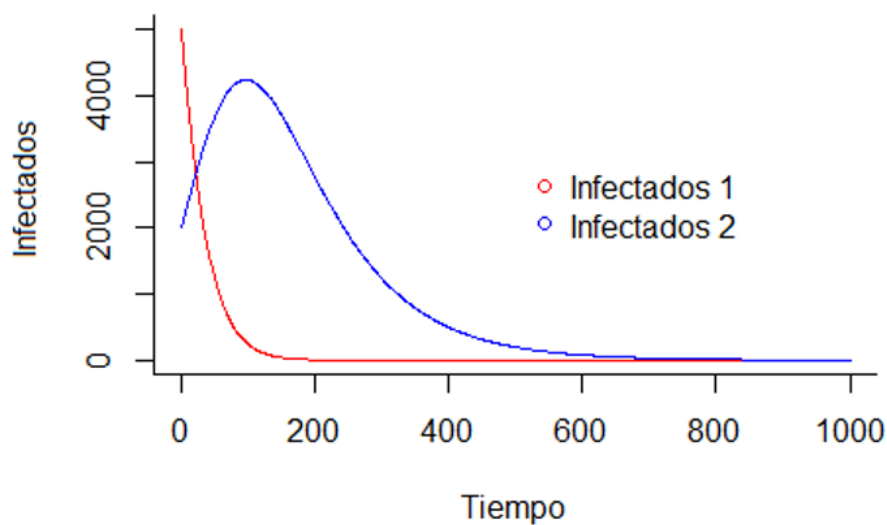


Figura 24

Esta figura muestra el número de infectados en el tiempo a 1000 días, con eficacia para ambas variantes al 50% con 14 días de recuperación.

Como se puede observar, al tener una eficacia de vacunación al 50% para ambas variantes, inicialmente se ve una disminución de infectados por la variante 1, la cual converge a 0 con un $R_{0,1} = 0.8653$. Por otro lado, se tiene la variante 2 con un gran aumento de los infectados llegando a un peak alrededor del día 100, donde luego disminuye en el tiempo convergiendo a 0, llegando en el día 700 a 33 infectados aproximadamente por variante 2, el cual sigue disminuyendo la cantidad de infectados en el tiempo lentamente, con un valor de $R_{0,2} = 1.6418$.

Caso 2: Infectados con eficacia de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50% con 14 días de recuperación.

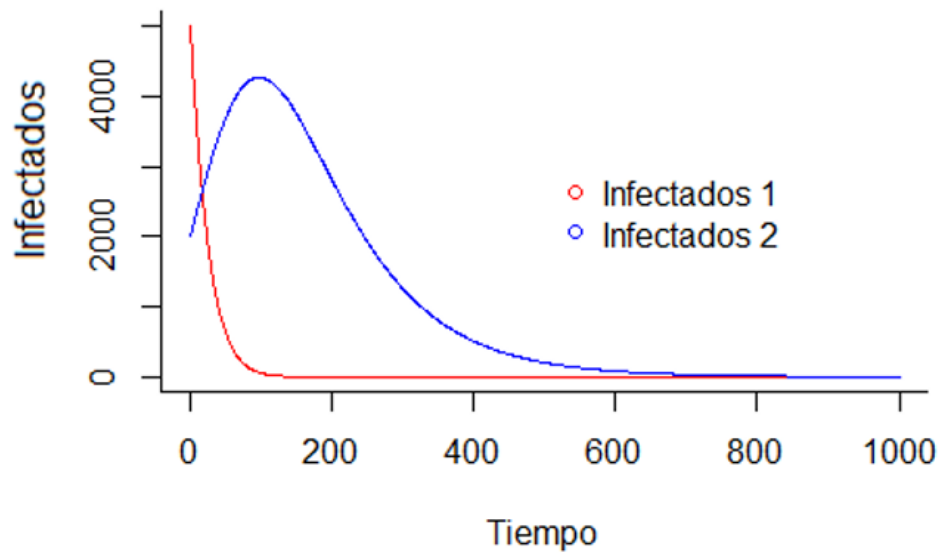


Figura 25

Esta figura muestra la cantidad de infectados en el tiempo a 1000 días, con eficacias al 90% contra la variante 1 y al 50% contra la variante 2, con 14 días de recuperación.

Como se puede observar, al tener una eficacia de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50%, no se percibe ninguna diferencia a simple vista en comparación a la figura 24. Al igual que en el caso 1, inicialmente se ve una disminución de infectados por la variante 1, la cual converge a 0 con un $R_{0,1} = 0.8477$. Por otro lado, se tiene la variante 2 con un gran aumento de los infectados llegando a un peak alrededor del día 100 al igual que en el caso 1, pero la diferencia está que esta disminuye en el tiempo convergiendo a 0, llegando en el día 700 a 25 infectados aproximadamente por variante 2, el cual es menor que en el caso anterior y esta sigue disminuyendo la cantidad de infectados en el tiempo lentamente, con un valor de $R_{0,2} = 1.6415$.

Caso 3: Infectados con variante 1 y 2 NO vacunados, pero con 7 días de recuperación por la implementación de un antiviral.

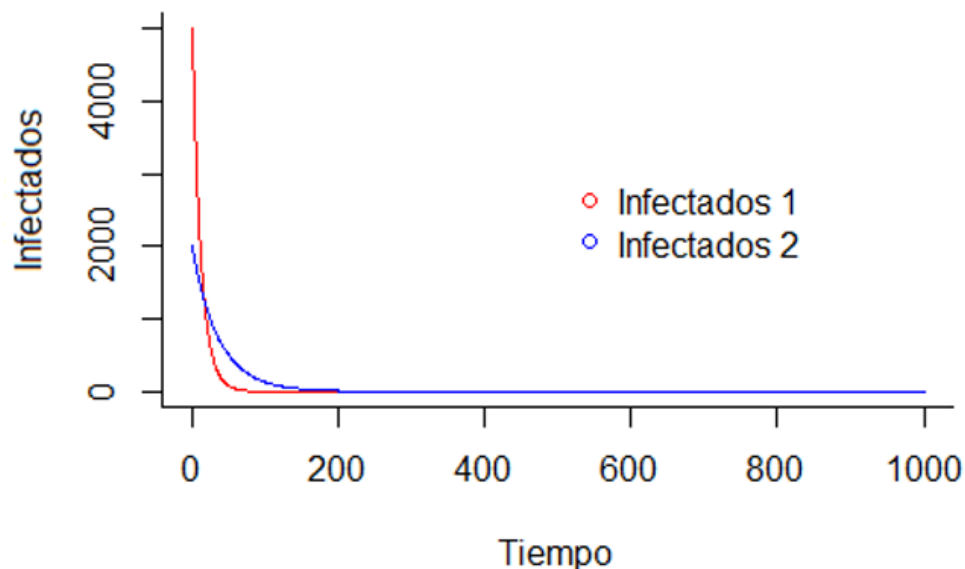


Figura 26

Esta figura muestra el número de infectados en el tiempo a 1000 días, sin vacunación para ambas variantes y con 7 días de recuperación.

En esta situación se reducen los días de recuperación a 7 días con la implementación de un antiviral, estando los infectados por la variante 1 y 2 no vacunados. Se puede ver inicialmente una disminución de infectados por la variante 1, la cual converge a 0 de manera más rápida que en los dos casos anteriores con un $R_{0,1} = 0.4458$. Por otro lado, se tiene que la variante 2 no llega a ningún peak como en los dos casos anteriores, si no que esta disminuye desde el inicio y converge a 0 al igual que la variante 1 con un $R_{0,2} = 0.8464$. El impacto que produce este caso es que al no estar vacunado ninguno de los infectados por variante 1 y 2, pero si con una implementación de un antiviral, se reducen más rápido los infectados que con la implementación de una vacuna.

Caso 4: Infectados con eficacia de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50%, con 7 días de recuperación por la implementación de un antiviral.

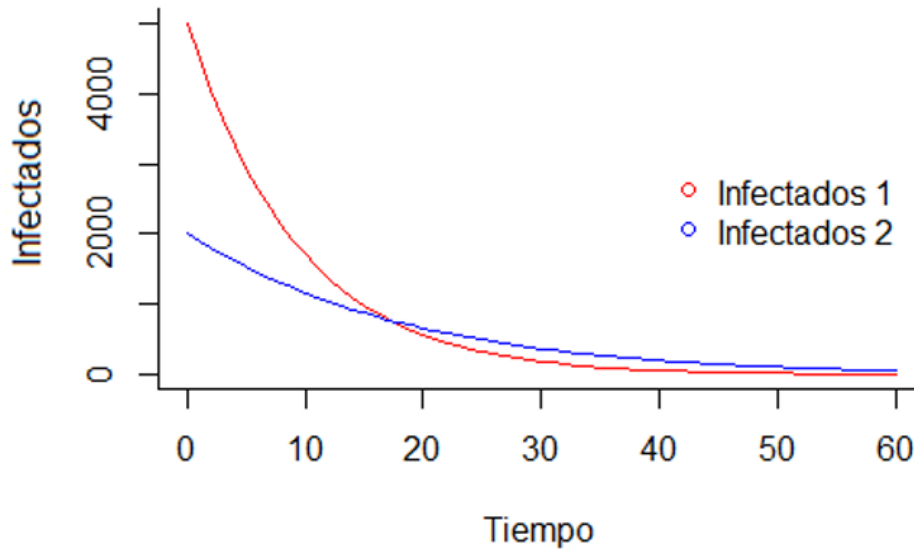


Figura 27

Esta figura muestra el número de los infectados en el tiempo a 60 días, con eficacias contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50%, con 7 días de recuperación por la implementación de un antiviral.

En esta situación se implementa un antiviral que reducirá los días de recuperación a 7 días, manteniendo a la población vacunada con unas eficacias de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50%. Se puede ver inicialmente una disminución de infectados por la variante 1, la cual converge a 0 de manera similar al caso 3 con un $R_{0,1} = 0.4259$. Por otro lado, se tiene que la variante 2 disminuye al igual que en el caso 3, pero esta disminución la hace un poco más ágil por la implementación de la vacuna convergiendo a 0, con un $R_{0,2} = 0.8253$.

Caso 5: Infectados con eficacia de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50% sin antiviral V.S. Infectados con la variante 1 y 2 no vacunados y con antiviral.

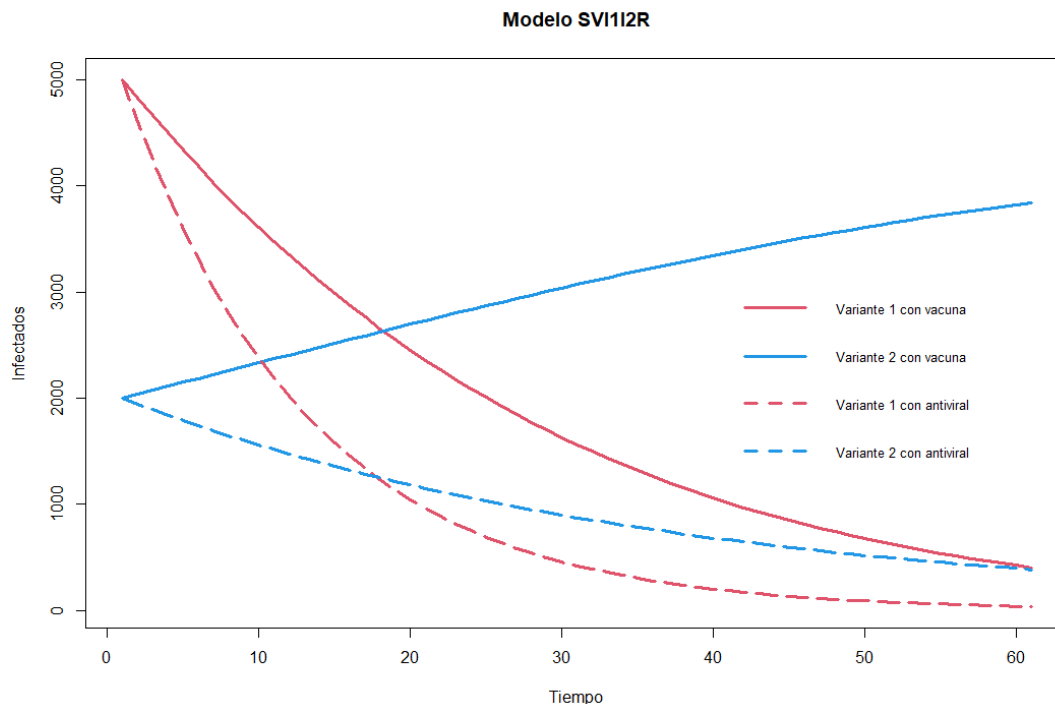


Figura 28

Esta figura muestra el número de los infectados en el tiempo a 60 días, con eficacias de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50% sin antiviral V.S. individuos no vacunados infectados por la variante 1 y 2 con antiviral.

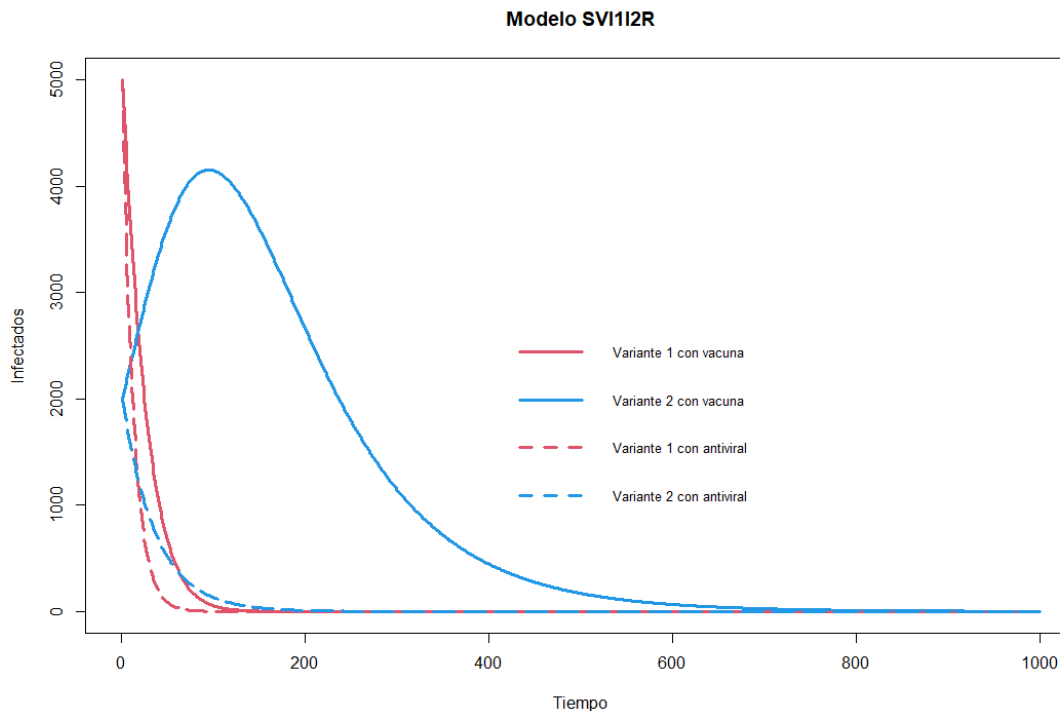


Figura 29

Esta figura muestra el número de los infectados en el tiempo a 1000 días, con eficacias de vacunación contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50% sin antiviral V.S. individuos no vacunados infectados por la variante 1 y 2 con antiviral.

En esta situación se pueden comparar visualmente que es lo que ocurre simultáneamente con una población infectada con la implementación de la vacuna contra la variante 1 al 90% y contra la variante 2 al 50%, y otra situación donde la población es infectada por la variante 1 y 2 utilizando un antiviral. Se observa de forma general que la población que ocupa solamente el antiviral disminuye su propagación mucho antes que aquella que usa el método de vacunación. Por otro lado, a pesar de que la variante 2 con antiviral converge a 0 después que la variante 1 con vacunación, esta variante 2 con antiviral tiende a 0 mucho antes que la variante 2 con vacunación.

Por lo tanto, se puede concluir que es necesario de todas formas implementar un antiviral, ya que este antiviral al disminuir los días de recuperación de los infectados con variante 1 y variante 2, provoca una disminución más rápida de los infectados por la variante 2 en comparación si se implementa solamente vacunación. En esta última simulación, se pudo converger a 0 la variante 1 y la variantes 2, pero existen algunos casos en los que al disminuir el R_0 de ambas variantes, una de ellas se mantiene en un crecimiento constante a lo largo del tiempo volviéndose endémica, al igual que lo que ocurre en el paper de Joe Pharaon y Chris T. Bauch⁷¹, los cuales, al tener dos variantes distintas, disminuyen una de estas por debajo de 1 en R_0 , manteniendo la otra cercana a 1, lo cual a largo plazo se mantienen los infectados, dando un resultado endémico.

Estos resultados reflejan la importancia de un tratamiento que pueda reducir el tiempo que un individuo permanece infeccioso.

⁷¹ (Pharaon & Bauch, 2017)

5. Control Optimo del Modelo SVI₁I₂R

El control optimo⁷² es un método de resolución de problemas de optimización en sistemas que van evolucionando a lo largo del tiempo y este tiene como finalidad ajustar ciertos valores específicos en los parámetros de un sistema de ecuaciones, para minimizar o maximizar el objetivo que se está buscando obtener. El control optimo contiene sistemas de ecuaciones, como las ecuaciones diferenciales (39) que se usaron para la elaboración y desarrollo del modelo SVI₁I₂R. Entonces, para poder crear y desarrollar el control optimo sobre el modelo SVI₁I₂R, se aplicó la teórica descrita en el libro de “Optimal Control Applied to Biological Models”⁷³ escrito por Suzanne Lenhart quien utiliza el modelo SEIR para minimizar los infectados utilizando métodos matemáticos como Runge Kutta⁷⁴ de orden 4 (RK4) y el método Hamiltoniano. Estos métodos matemáticos fueron programados en Matlab usando el método de “Runge Kutta sweep solving forward in time” y “Runge Kutta sweep solving backward in time”, obteniendo como resultado un parámetro variante en el tiempo que minimiza lo deseado en el control optimo.

Antes de pasar al desarrollo de RK4 y Hamilton, se necesita saber que se va a minimizar específicamente. Considerando lo visto en el capítulo 4, se quiere minimizar la cantidad de infectados que hay en la población, específicamente la cantidad de infectados por la variante 2, ya que esta es más letal en la población que los infectados por la variante 1, por la razón de que presenta mayor tasa de transmisibilidad y riesgo de hospitalización. Esta minimización aparte de atacar directamente a los infectados por la variante 2, debe enfocarse específicamente en atacar el factor más importante que lograra la minimización en los infectados, siendo este factor la tasa de recuperación de los infectados. Esta tasa de recuperación se analizó debidamente en el capítulo 4 concluyendo que, es una forma más efectiva que usar un sistema de vacunación y que si esta tasa se manipulaba disminuyendo los días en que un individuo infectado pueda contagiar a otro, como con un antiviral, se puede disminuir la infecciosidad en la población acabando en algún momento con la enfermedad. Por estas razón, a la hora de minimizar los infectados con la variante 2, se debe incluir esta tasa de recuperación, quedando la siguiente formulación lagrangiana para la minimización del problema de control optimo.

$$\text{Min} \int_0^T A * I_2(t) + \gamma_2^2(t) dt \quad \left[69 \right]$$

En el lado derecho de esta ecuación lagrangiana (69) encontramos una minimización en la tasa de recuperación $\gamma_2 \left[\frac{1}{\text{Días}} \right]$ de los infectados por la variante 2. Esto lograra minimizar la cantidad de infectados en base al tiempo de recuperación, variando el tiempo en días en que un infectado puede contagiar a otro individuo. Lo deseable es minimizar $\gamma_2 \left[\frac{1}{\text{Días}} \right]$ en términos de costos, tanto de los tratamientos como los costos que puedan generarse a largo plazo, estando estos costos relacionados con el parámetros “A”, que será explicado a continuación junto a estos costos a largo plazo.

Por otro lado, se encuentra un parámetro “A” que acompaña a los infectados por variantes 2 y este indicará el peso que tendrán los infectados en la sociedad siendo que, a mayor peso, mayor importancia se le dará a la reducción de los infectados en el período de tiempo dado. Ahora, este peso está ligado directamente los costos sociales⁷⁵ de la pandemia⁷⁶ y también de este peso se desprenden

⁷² (Fallas Monge, Chavarria Molina, & Alpizar Brenes, 2016)

⁷³ (Lenhart, 2007)

⁷⁴ (Asri, Sidjara, Sanusi, & Pratama, 2021)

⁷⁵ (Morales, 2020)

⁷⁶ (CAF, 2020)

los costos asociados a los tratamientos que se le quiere dar a la población en cierto tiempo para que se recuperen de la infecciosidad, siendo tratamientos agresivos o menos agresivos dependiendo del resultado que arroje γ_2 en este control óptimo.

El peso que se le asigna a “A”, es en base al esfuerzo que está dispuesto hacer el estado para hacerse cargo de las consecuencias debido a los enfermos por covid, ya que esto conlleva consecuencias a nivel país como el Long Covid, el desempleo, costos independientes a los que se hacen en las clínicas como los tratamientos a usar, entre otras consecuencias. Una de estas consecuencias visto en estudios recientes muestra que los individuos tratados y sanados por el covid podrían verse envueltos por el termino Long Covid⁷⁷, que básicamente es que persisten síntomas a largo plazo pudiendo provocar daños a los órganos, coágulos sanguíneos, estados de ánimos alterados, fatiga, entre otros problemas que se van descubriendo en el tiempo, lo cual podría causar un costo social hacia la población. Por otro lado, estas consecuencias están enlazadas a los costos sociales, los cuales pueden ser, por ejemplo, contaminación del medio ambiente⁷⁸, agotamiento de recursos naturales⁷⁹, accidentes laborales⁸⁰, entre varios otros costos sociales que se tiene dentro de la sociedad, pero como estamos viendo el caso de covid siendo afectado claramente por un virus, los costos sociales son enfocados en el área específica afectada por el covid, los cuales pueden ser el encarecimiento de los productos⁸¹, cambios en el hábito de higiene⁸², actividad de las empresas⁸³, desempleos de trabajadores⁸⁴, entre otros. Este último costo social es uno de los más importantes dentro de la pandemia, trayendo varios problemas como el incremento de la pobreza, colapsos en los hospitales, disminución de la productividad de las industrias, reducción en las venta de productos, entre varios otros problemas asociados a este costo de desempleo, por lo que se le debería dar una mayor importancia a este enfoque en los costos sociales.

Al mismo tiempo, al utilizar un determinado peso para “A”, se van generando costos a partir del tipo de tratamiento que se implemente estando relacionado esto con los niveles de γ_2 que se obtengan en el tiempo, siendo calculados por el método de control óptimo. Estos costos son muy variables en el tiempo y dependen netamente del tratamiento, por lo cual los costos que pueden ser desprendidos de este control óptimo no podrán ser calculados y mostrados directamente como valor numérico, pero si se podrá ver qué clase de tratamiento se necesita, siendo uno agresivo u otro menos agresivo y en qué tiempo se necesitan dependiendo directamente de cómo se comporte el γ_2 en el tiempo.

⁷⁷ (Mayo Clinic, 2021)

⁷⁸ (REYES GIL, GALVAN RICO, & AGUIAR SERRA, 2005)

⁷⁹ (Domínguez, Leon, Samaniego, & Sunkel, 2019)

⁸⁰ (Gobierno de España, n.d.)

⁸¹ (Chavez, Villarreal, Calderon, & Gonzalez, 2009)

⁸² (U.S. Embassy San Jose, 2020)

⁸³ (Comisión Nacional de Productividad, 2020)

⁸⁴ (Fedea, 2018)

Retomando la formulación lagrangiana de la minimización de los infectados por variante 2, esta minimización está sujeta a las ecuaciones que se tienen en el modelo SVI₁I₂R, siendo estas:

$$\left\{ \begin{array}{l} S'(t) = b \cdot N(t) - \mu \cdot S(t) - \rho \cdot S(t) - \beta_1 \cdot S(t) \cdot I_1(t) - \beta_2 \cdot S(t) \cdot I_2(t) + \theta \cdot R(t), S(0) = S_0 \geq 0 \\ V'(t) = \rho \cdot S(t) - \beta_1 \cdot (1-\varepsilon_1) \cdot V(t) \cdot I_1(t) - \beta_2 \cdot (1-\varepsilon_2) \cdot V(t) \cdot I_2(t) - \mu \cdot V(t), V(0) = V_0 \geq 0 \\ I_1'(t) = \beta_1 \cdot S(t) \cdot I_1(t) + \beta_1 \cdot (1-\varepsilon_1) \cdot V(t) \cdot I_1(t) - (\gamma_1 + \mu + \delta_1) \cdot I_1(t), I_1(0) = I_{10} \geq 0 \\ I_2'(t) = \beta_2 \cdot S(t) \cdot I_2(t) + \beta_2 \cdot (1-\varepsilon_2) \cdot V(t) \cdot I_2(t) - (\gamma_2(t) + \mu + \delta_2) \cdot I_2(t), I_2(0) = I_{20} \geq 0 \\ R'(t) = \gamma_1 \cdot I_1(t) + \gamma_2(t) \cdot I_2(t) - \mu \cdot R(t) - \theta \cdot R(t), R(0) = R_0 \geq 0 \\ N'(t) = (b-\mu) \cdot N(t) - \delta_1 \cdot I_1(t) - \delta_2 \cdot I_2(t), N(0) = N_0 \\ 0.0714 \leq \gamma_2 \leq 0.1428 \end{array} \right. \quad (70)$$

Se puede observar en la ecuación (70) que γ_2 esta entre los valores 0.0714 y 0.1428, porque como se vio en el capítulo 4, con un tratamiento para disminuir la tasa de recuperación de los infectados de 14 a 7 días como mínimo, se puede reducir la infecciosidad en la población, por lo que se seguirá con esta ideología observada en el capítulo 4.

5.1 Runge Kutta orden 4 en modelo SVI₁I₂R

El método de Runge Kutta⁸⁵ de orden “n” (RK_n), se utiliza para obtener una resolución numérica de las ecuaciones diferenciales mediante un número “n” de etapas e iteraciones, siendo además necesario tener el resultado de la etapa anterior para poder avanzar. Por ello, para poder resolver el problema de control óptimo del modelo SVI₁I₂R tenemos que utilizar en primera instancia, el método de “Runge Kutta sweep solving forward in time”⁸⁶ para resolver el sistema de ecuaciones desde el inicio hasta el final del periodo dado.

De tantos ordenes que se pueden utilizar en el RK, se utilizara el de orden 4. Esto se debe a que al evaluar el sistema de ecuaciones computacionalmente, es preferible mantenerse con solamente 4 iteraciones como máximo, por la razón de que, si colocamos una de orden mayor, el trabajo computacional para hacer los cálculos será mayor. Entonces, por esa razón se utilizara el RK4⁸⁷, siendo lo más común para la resolución de este tipo de problemas⁸⁸.

La formulación general de RK4 es la siguiente:

$$X_{n+1} = X_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad \left[\begin{array}{c} 71 \end{array} \right]$$

$$\left\{ \begin{array}{l} k_1 = f(x_i, y_i) \\ k_2 = f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1h) \\ k_3 = f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2h) \\ k_4 = f(x_i + h, y_i + k_3h) \end{array} \right. \quad \left[\begin{array}{c} 72 \end{array} \right]$$

En esta formulación de RK4 se puede observar cómo están compuestas las 4 iteraciones del modelo, dependiendo cada “k” del paso anterior y cómo estas se juntan en una sola ecuación para dar el valor numérico dependiendo de la etapa en la que se encuentre.

Con esta formulación, se procederá a hacer esto mismo, pero con el modelo SVI₁I₂R. Para esto se utilizaran 6 ecuaciones (73) que representan las clases del modelo, para poder obtener la resolución numérica que se está buscando hacia adelante en el tiempo.

Variables	Significado
m1#	Iteración K1 de la clase “#” del modelo SVI ₁ I ₂ R
m2#	Iteración K2 de la clase “#” del modelo SVI ₁ I ₂ R
m3#	Iteración K3 de la clase “#” del modelo SVI ₁ I ₂ R
m4#	Iteración K4 de la clase “#” del modelo SVI ₁ I ₂ R
h	(Tiempo Total) / (Cantidad de divisiones en el periodo)
h2	h / 2

Tabla 17

Esta tabla contiene las variables del modelo SVI₁I₂R en RK4 con sus significados.

⁸⁵ (MathsTools, n.d.)

⁸⁶ (Lenhart, 2007)

⁸⁷ (Ashgi, Pratama, & Purwani, 2021)

⁸⁸ (Lenhart, 2007)

Ecuaciones de cada clase en el modelo SVI₁I₂R

$$\left\{ \begin{array}{l} S(i+1) = S(i) + (h/6) * (m11 + 2 * m21 + 2 * m31 + m41) \\ V(i+1) = V(i) + (h/6) * (m12 + 2 * m22 + 2 * m32 + m42) \\ I1(i+1) = I1(i) + (h/6) * (m13 + 2 * m23 + 2 * m33 + m43) \\ I2(i+1) = I2(i) + (h/6) * (m14 + 2 * m24 + 2 * m34 + m44) \\ R(i+1) = R(i) + (h/6) * (m15 + 2 * m25 + 2 * m35 + m45) \\ N(i+1) = N(i) + (h/6) * (m16 + 2 * m26 + 2 * m36 + m46) \end{array} \right. \quad [73]$$

Primera iteración, K1

$$\left\{ \begin{array}{l} m11 = b * N(i) - \mu * S(i) - \rho * S(i) - \beta1 * S(i) * I1(i) - \beta2 * S(i) * I2(i) + \theta * R(i) \\ m12 = \rho * S(i) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * V(i) * I1(i) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * V(i) * I2(i) - \mu * V(i) \\ m13 = \beta1 * S(i) * I1(i) + \beta1 * (1 - \varepsilon1) * V(i) * I1(i) - (\gamma1 + \mu + \delta1) * I1(i) \\ m14 = \beta2 * S(i) * I2(i) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * V(i) * I2(i) - (\gamma2(i) + \mu + \delta2) * I2(i) \\ m15 = \gamma1 * I1(i) + \gamma2(i) * I2(i) - \mu * R(i) - \theta * R(i) \\ m16 = (b - \mu) * N(i) - \delta1 * I1(i) - \delta2 * I2(i) \end{array} \right. \quad [74]$$

Segunda iteración, K2

$$\left\{ \begin{array}{l} m21 = b * (N(i) + h2 * m16) - \mu * (S(i) + h2 * m11) - \rho * (S(i) + h2 * m12) - \beta1 \\ \quad * (S(i) + h2 * m11) * (I1(i) + h2 * m13) - \beta2 * (S(i) + h2 * m11) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m14) + \theta * (R(i) + h2 * m15) \\ m22 = \rho * (S(i) + h2 * m11) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h2 * m12) * (I1(i) + h2 * m13) - \beta2 \\ \quad * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h2 * m12) * (I2(i) + h2 * m14) - \mu * (V(i) + h2 * m12) \\ m23 = \beta1 * (S(i) + h2 * m11) * (I1(i) + h2 * m13) + \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h2 * m12) \\ \quad * (I1(i) + h2 * m13) - (\gamma1 + \mu + \delta1) * (I1(i) + h2 * m13) \\ m24 = \beta2 * (S(i) + h2 * m11) * (I2(i) + h2 * m14) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h2 * m12) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m14) - (0.5 * (\gamma2(i) + \gamma2(i+1)) + \mu + \delta2) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m14) \\ m25 = \gamma1 * (I1(i) + h2 * m13) + 0.5 * (\gamma2(i) + \gamma2(i+1)) * (I2(i) + h2 * m14) - \mu \\ \quad * (R(i) + h2 * m15) - \theta * (R(i) + h2 * m15) \\ m26 = (b - \mu) * (N(i) + h2 * m16) - \delta1 * (I1(i) + h2 * m13) - \delta2 * (I2(i) + h2 * m14) \end{array} \right. \quad [75]$$

Tercera iteración, K3

$$\left\{ \begin{array}{l} m31 = b * (N(i) + h2 * m26) - \mu * (S(i) + h2 * m21) - \rho * (S(i) + h2 * m22) - \beta1 \\ \quad * (S(i) + h2 * m21) * (I1(i) + h2 * m23) - \beta2 * (S(i) + h2 * m21) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m24) + \theta * (R(i) + h2 * m25) \\ m32 = \rho * (S(i) + h2 * m21) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h2 * m22) * (I1(i) + h2 * m23) - \beta2 \\ \quad * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h2 * m22) * (I2(i) + h2 * m24) - \mu * (V(i) + h2 * m22) \\ m33 = \beta1 * (S(i) + h2 * m21) * (I1(i) + h2 * m23) + \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h2 * m22) \\ \quad * (I1(i) + h2 * m23) - (\gamma1 + \mu + \delta1) * (I1(i) + h2 * m23) \\ m34 = \beta2 * (S(i) + h2 * m21) * (I2(i) + h2 * m24) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h2 * m22) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m24) - (0.5 * (\gamma2(i) + \gamma2(i + 1)) + \mu + \delta2) \\ \quad * (I2(i) + h2 * m24) \\ m35 = \gamma1 * (I1(i) + h2 * m23) + 0.5 * (\gamma2(i) + \gamma2(i + 1)) * (I2(i) + h2 * m24) - \mu \\ \quad * (R(i) + h2 * m25) - \theta * (R(i) + h2 * m25) \\ m36 = (b - \mu) * (N(i) + h2 * m26) - \delta1 * (I1(i) + h2 * m23) - \delta2 * (I2(i) + h2 * m24) \end{array} \right. \quad (76)$$

Cuarta iteración, K4

$$\left\{ \begin{array}{l} m41 = b * (N(i) + h * m36) - \mu * (S(i) + h * m31) - \rho * (S(i) + h * m32) - \beta1 \\ \quad * (S(i) + h * m31) * (I1(i) + h * m33) - \beta2 * (S(i) + h * m31) \\ \quad * (I2(i) + h * m34) + \theta * (R(i) + h * m35) \\ m42 = \rho * (S(i) + h * m31) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h * m32) * (I1(i) + h * m33) - \beta2 \\ \quad * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h * m32) * (I2(i) + h * m34) - \mu * (V(i) + h * m32) \\ m43 = \beta1 * (S(i) + h * m31) * (I1(i) + h * m33) + \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(i) + h * m32) * (I1(i) \\ \quad + h * m33) - (\gamma1 + \mu + \delta1) * (I1(i) + h * m33) \\ m44 = \beta2 * (S(i) + h * m31) * (I2(i) + h * m34) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (V(i) + h * m32) \\ \quad * (I2(i) + h * m34) - ((\gamma2(i + 1)) + \mu + \delta2) * (I2(i) + h * m34) \\ m45 = \gamma1 * (I1(i) + h * m33) + (\gamma2(i + 1)) * (I2(i) + h * m34) - \mu * (R(i) + h * m35) - \theta \\ \quad * (R(i) + h * m35) \\ m46 = (b - \mu) * (N(i) + h * m36) - \delta1 * (I1(i) + h * m33) - \delta2 * (I2(i) + h * m34) \end{array} \right. \quad (78)$$

Con estos procedimientos se podrá obtener la resolución numérica de RK4 hacia adelante en el tiempo en cada periodo, para cada clase y la tasa de recuperación de los infectados por la variante 2 a lo largo del tiempo. Ahora, falta una segunda parte que es el RK4 hacia atrás en el tiempo, por lo cual para poder llegar a hacer esto se necesita unir el método hamiltoniano con el método de RK4, por lo que a continuación se verá que es el método hamiltoniano y como se podría unir al método de Runge Kutta.

5.2 Hamiltoniano para el problema de control optimo considerando el modelo SVI₁I₂R

El Hamiltoniano⁸⁹ se usa para describir el estado en que se encuentra y funciona un sistema en específico, siendo muy común en el área de física, pero este también se puede usar en el área de matemáticas, como para hacer el control optimo. El hamiltoniano se parece mucho al método Lagrangiano⁹⁰, pero a diferencia del Lagrangiano, esta función hamiltoniana busca rebajar el grado de las ecuaciones a primer grado, haciendo que estas puedan describir cualquier sistema siendo este complejo o no, haciendo la teoría matemática más amigable. Además, lo que se trata de hacer en general con el método de Hamilton es una transformación hamiltoniana⁹¹ en las ecuaciones de manera de poder describir el comportamiento en las rutas que se tendrán con las ecuaciones en estudio, siendo en este caso las del modelo SVI₁I₂R.

Asociando este método hamiltoniano con el modelo SVI₁I₂R en el que se quiere aplicar control optimo, se necesita saber primero como funciona matemáticamente el Hamiltoniano, por lo que se explicara a continuación la formulación general para poder utilizar esto mismo en el modelo SVI₁I₂R. El modelo que se quiere desarrollar necesita en un principio el Lagrangiano para utilizar la función hamiltoniana, lo cual en nuestro caso el Lagrangiano estaría dado en la minimización de infectados descrita al principio de este capítulo.

Las ecuaciones generales para el hamiltoniano son las siguientes:

$$\min \int_0^T L(x, u, t) dt \quad \left[79 \right]$$

$$H(x, \lambda, u, t) = L(x, u, t) + \lambda^T(t) f(x, u, t) \quad \left[80 \right]$$

$$\lambda(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad \left[81 \right]$$

En primera instancia se puede ver la minimización con la lagrangiana, la cual es necesaria para poder construir la ecuación hamiltoniana. La ecuación hamiltoniana está compuesta por la formulación lagrangiana y por las clases existentes en el sistema, siendo asignadas las ecuaciones de cada clases por un lambda específico que estaría denotando donde se encuentran específicamente en el sistema dichas clases y como estas se conectan con las demás mediante la formulación interna de cada ecuación. Por último, se separan los lambdas de la ecuación hamiltoniana y se derivan con respecto a la clase que está representando dicho lambda específico.

Este procedimiento es sumamente importante, ya que para poder hacer un “Runge Kutta sweep solving backward in time” que es lo que falta, es necesario hacer todo el procedimiento anterior para obtener los lambdas separados de dicha ecuación y así poder introducir estos lambdas al RK4.

⁸⁹ (Gonzalez, 2014)

⁹⁰ (Saldana, 2014)

⁹¹ (Fisica Landia, n.d.)

Ahora, es necesario juntar los lambdas del hamiltoniano con el RK4, porque con los lambdas se le puede dar una cierta orientación al sistema de ecuaciones para que así puedan devolverse desde el final al inicio sin ningún problema.

A continuación, se mostrara el desarrollo Hamiltoniano para el modelo SVI₁I₂R ocupando las fórmulas generales (79,80,81).

Lambda	Clase perteneciente
λ_1	Susceptibles
λ_2	Vacunados
λ_3	Infectados con variante 1
λ_4	Infectados con variante 2
λ_5	Recuperados
λ_6	Población total
A	Peso que se le da a I ₂

Tabla 18

Esta tabla contiene los lambdas del hamiltoniano en el modelo SVI₁I₂R con sus clases pertinentes.

Lagrangiano en la minimización de los infectados por la variante 2

$$\text{Min} \int_0^T A * I_2(t) + \gamma_2^2(t) dt \quad \left[82 \right]$$

Se puede observar en esta integral la minimización que se quiere hacer en base a los infectados por la variante 2, minimizando también la tasa de recuperación.

Formula Hamiltoniana

$$\begin{aligned}
 H = & A * I_2 + (\gamma_2)^2 \\
 & + \lambda_1(b * N(t) - \mu * S(t) - \rho * S(t) - \beta_1 * S(t) * I_1(t) - \beta_2 * S(t) * I_2(t) \\
 & + \theta * R(t)) \\
 & + \lambda_2(\rho * S(t) - \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V(t) * I_1(t) - \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V(t) * I_2(t) - \mu \\
 & * V(t)) \\
 & + \lambda_3(\beta_1 * S(t) * I_1(t) + \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V(t) * I_1(t) - (\gamma_1 + \mu + \delta_1) * I_1(t)) \\
 & + \lambda_4(\beta_2 * S(t) * I_2(t) + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V(t) * I_2(t) - (\gamma_2(t) + \mu + \delta_2) \\
 & * I_2(t)) \\
 & + \lambda_5(\gamma_1 * I_1(t) + \gamma_2(t) * I_2(t) - \mu * R(t) - \theta * R(t)) \\
 & + \lambda_6((b - \mu) * N(t) - \delta_1 * I_1(t) - \delta_2 * I_2(t))
 \end{aligned} \quad \left[83 \right]$$

En esta formulación Hamiltoniana se puede observar cómo toman los valores de la integral que contienen el Lagrangiano y lo junta con cada uno de los 6 lambdas que se crean.

Derivada de cada lambda en formulación Hamiltoniana

$$\lambda 1'(j) = \lambda 1(j) * (\mu + \rho + \beta 1 * I1(j) + \beta 2 * I2(j)) - \rho * \lambda 2(j) - \beta 1 * I1(j) * \lambda 3(j) - \beta 2 * I2(j) * \lambda 4(j) \quad \left[\begin{array}{c} 84 \end{array} \right]$$

$$\lambda 2'(j) = \lambda 2(j) * (\beta 1 * (1 - \varepsilon 1) * I1(j) + \beta 2 * (1 - \varepsilon 2) * I2(j) + \mu) - \beta 1 * (1 - \varepsilon 1) * I1(j) * \lambda 3(j) - \beta 2 * (1 - \varepsilon 2) * I2(j) * \lambda 4(j) \quad \left[\begin{array}{c} 85 \end{array} \right]$$

$$\lambda 3'(j) = \lambda 1(j) * (\beta 1 * S(j)) + \lambda 2(j) * (\beta 1 * (1 - \varepsilon 1) * V(j)) + \lambda 3(j) * (\gamma 1 + \mu + \delta 1) - \beta 1 * S(j) * \lambda 3(j) - \beta 1 * (1 - \varepsilon 1) * V(j) * \lambda 3(j) - \gamma 1 * \lambda 5(j) + \delta 1 * \lambda 6(j) \quad \left[\begin{array}{c} 86 \end{array} \right]$$

$$\lambda 4'(j) = -A + \lambda 4(j) * ((\gamma 2(j) + \mu + \delta 2) - \beta 2 * S(j) - \beta 2 * (1 - \varepsilon 2) * V(j)) - \gamma 2(j) * \lambda 5(j) + \delta 2 * \lambda 6(j) + \beta 2 * S(j) * \lambda 1(j) + \beta 2 * (1 - \varepsilon 2) * V(j) * \lambda 2(j) \quad \left[\begin{array}{c} 87 \end{array} \right]$$

$$\lambda 5'(j) = \lambda 5(j) * (\mu + \theta) - \lambda 1(j) * \theta \quad \left[\begin{array}{c} 88 \end{array} \right]$$

$$\lambda 6'(j) = \lambda 6(j) * (\mu - b) - \lambda 1(j) * b \quad \left[\begin{array}{c} 89 \end{array} \right]$$

Con esto se puede ver el resultado final de cada lambda en el sistema gracias a la derivación que se hizo en la ecuación Hamiltoniana, por lo que se da por finalizado el método hamiltoniano. Ahora estaría quedando solamente unir estos lambdas con el método de RK4 que se vio en el capítulo 5.1, para poder hacer un “Runge Kutta sweep solving backward in time” y poder sacar una resolución numérica optima junto con el “Runge Kutta sweep solving forward in time”.

5.3 Runge Kutta orden 4 y Hamiltoniano en modelo SVI₁I₂R

Finalmente, habiendo desarrollado el RK4 y el hamiltoniano, se procederá a unir⁹² ambas partes para crear el método de “Runge Kutta sweep solving backward in time”⁹³, el cual a diferencia del RK4 normal y gracias al hamiltoniano, se podrá hacer este método de iteraciones, pero hacia atrás. Es necesario hacer uno que itere hacia adelante como el RK4 y uno hacia atrás como lo que se hará ahora, para hacer que el programa pueda analizar los valores que se hace tanto hacia atrás como hacia adelante, para que pueda encontrar los valores óptimos a lo largo del tiempo para crear el control óptimo del problema.

En este método se ocupa exactamente la misma estructura que se usó en el método de RK4 en el capítulo 5.1, pero a diferencia de este, como se itera hacia atrás, es necesario cambiar los signos positivos a negativos por la razón de que parte en un tiempo T hasta llegar a un tiempo 0. El método Runge Kutta sweep solving backward in time quedara de la siguiente manera.

Ecuaciones de cada clase en el modelo SVI₁I₂R ocupando los lambdas

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_1(j-1) = \lambda_1(j) - (h/6) * (m_{11} + 2 * m_{21} + 2 * m_{31} + m_{41}) \\ \lambda_2(j-1) = \lambda_2(j) - (h/6) * (m_{12} + 2 * m_{22} + 2 * m_{32} + m_{42}) \\ \lambda_3(j-1) = \lambda_3(j) - (h/6) * (m_{13} + 2 * m_{23} + 2 * m_{33} + m_{43}) \\ \lambda_4(j-1) = \lambda_4(j) - (h/6) * (m_{14} + 2 * m_{24} + 2 * m_{34} + m_{44}) \\ \lambda_5(j-1) = \lambda_5(j) - (h/6) * (m_{15} + 2 * m_{25} + 2 * m_{35} + m_{45}) \\ \lambda_6(j-1) = \lambda_6(j) - (h/6) * (m_{16} + 2 * m_{26} + 2 * m_{36} + m_{46}) \end{array} \right. \quad (90)$$

Primera iteración, K1

$$\left\{ \begin{array}{l} m_{11} = \lambda_1(j) * (\mu + \rho + \beta_1 * I_1(j) + \beta_2 * I_2(j)) - \rho * \lambda_2(j) - \beta_1 * I_1(j) * \lambda_3(j) - \beta_2 * I_2(j) * \lambda_4(j) \\ m_{12} = \lambda_2(j) * (\beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * I_1(j) + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * I_2(j) + \mu) - \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * I_1(j) * \lambda_3(j) - \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * I_2(j) * \lambda_4(j) \\ m_{13} = \lambda_1(j) * (\beta_1 * S(j)) + \lambda_2(j) * (\beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V(j)) + \lambda_3(j) * (\gamma_1 + \mu + \delta_1) - \beta_1 * S(j) * \lambda_3(j) - \beta_1 * (1 - \varepsilon_1) * V(j) * \lambda_3(j) - \gamma_1 * \lambda_5(j) + \delta_1 * \lambda_6(j) \\ m_{14} = -A + \lambda_4(j) * ((\gamma_2(j) + \mu + \delta_2) - \beta_2 * S(j) - \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V(j)) - \gamma_2(j) * \lambda_5(j) + \delta_2 * \lambda_6(j) + \beta_2 * S(j) * \lambda_1(j) + \beta_2 * (1 - \varepsilon_2) * V(j) * \lambda_2(j) \\ m_{15} = \lambda_5(j) * (\mu + \theta) - \lambda_1(j) * \theta \\ m_{16} = \lambda_6(j) * (\mu - b) - \lambda_1(j) * b \end{array} \right. \quad (91)$$

⁹² (Ranocha & Ketcheson, 2020)

⁹³ (Lenhart, 2007)

Segunda iteración, K2

$$\begin{aligned}
 m21 &= (\lambda1(j) - h2 * m11) \\
 &\quad * (\mu + \rho + \beta1 * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) + \beta2 * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1))) \\
 &\quad - \rho * (\lambda2(j) - h2 * m12) - \beta1 * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda3(j) - h2 * m13) - \beta2 * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1)) * (\lambda4(j) - h2 * m14) \\
 m22 &= (\lambda2(j) - h2 * m12) \\
 &\quad * (\beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 \\
 &\quad * (I2(j) + I2(j - 1)) + \mu) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda3(j) - h2 * m13) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda4(j) - h2 * m14) \\
 m23 &= (\lambda1(j) - h2 * m11) * (\beta1 * 0.5 * (S(j) + S(j - 1))) + (\lambda2(j) - h2 * m12) * (\beta1 \\
 &\quad * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (V(j) + V(j - 1))) + (\lambda3(j) - h2 * m13) * (\gamma1 + \mu + \delta1) \\
 &\quad - \beta1 * 0.5 * (S(j) + S(j - 1)) * (\lambda3(j) - h2 * m13) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 \\
 &\quad * (V(j) + V(j - 1)) * (\lambda3(j) - h2 * m13) - \gamma1 * (\lambda5(j) - h2 * m15) + \delta1 \\
 &\quad * (\lambda6(j) - h2 * m16) \\
 m24 &= -A + (\lambda4(j) - h2 * m14) \\
 &\quad * ((0.5 * (\gamma2(j) + \gamma2(j - 1)) + \mu + \delta2) - \beta2 * 0.5 * (S(j) + S(j - 1)) - \beta2 \\
 &\quad * (1 - \varepsilon2) * 0.5 * (V(j) + V(j - 1))) - 0.5 * (\gamma2(j) + \gamma2(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda5(j) - h2 * m15) + \delta2 * (\lambda6(j) - h2 * m16) + \beta2 * 0.5 \\
 &\quad * (S(j) + S(j - 1)) * (\lambda1(j) - h2 * m11) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 \\
 &\quad * (V(j) + V(j - 1)) * (\lambda2(j) - h2 * m12) \\
 m25 &= (\lambda5(j) - h2 * m15) * (\mu + \theta) - (\lambda1(j) - h2 * m11) * \theta \\
 m26 &= (\lambda6(j) - h2 * m16) * (\mu - b) - (\lambda1(j) - h2 * m11) * b
 \end{aligned}$$

(92)

Tercera iteración, K3

$$\begin{aligned}
 m31 &= (\lambda1(j) - h2 * m21) \\
 &\quad * (\mu + \rho + \beta1 * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) + \beta2 * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1))) \\
 &\quad - \rho * (\lambda2(j) - h2 * m22) - \beta1 * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda3(j) - h2 * m23) - \beta2 * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1)) * (\lambda4(j) - h2 * m24) \\
 m32 &= (\lambda2(j) - h2 * m22) \\
 &\quad * (\beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 \\
 &\quad * (I2(j) + I2(j - 1)) + \mu) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (I1(j) + I1(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda3(j) - h2 * m23) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 * (I2(j) + I2(j - 1)) \\
 &\quad * (\lambda4(j) - h2 * m24)
 \end{aligned}$$

(93)

$$\left\{ \begin{array}{l}
m33 = (\lambda1(j) - h2 * m21) * (\beta1 * 0.5 * (S(j) + S(j-1))) + (\lambda2(j) - h2 * m22) * (\beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (V(j) + V(j-1))) + (\lambda3(j) - h2 * m23) * (\gamma1 + \mu + \delta1) - \beta1 * 0.5 * (S(j) + S(j-1)) * (\lambda3(j) - h2 * m23) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * 0.5 * (V(j) + V(j-1)) * (\lambda3(j) - h2 * m23) - \gamma1 * (\lambda5(j) - h2 * m25) + \delta1 * (\lambda6(j) - h2 * m26) \\
m34 = -A + (\lambda4(j) - h2 * m24) \\
\quad * ((0.5 * (\gamma2(j) + \gamma2(j-1)) + \mu + \delta2) - \beta2 * 0.5 * (S(j) + S(j-1)) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 * (V(j) + V(j-1))) - 0.5 * (\gamma2(j) + \gamma2(j-1)) \\
\quad * (\lambda5(j) - h2 * m25) + \delta2 * (\lambda6(j) - h2 * m26) + \beta2 * 0.5 * (S(j) + S(j-1)) * (\lambda1(j) - h2 * m21) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * 0.5 * (V(j) + V(j-1)) * (\lambda2(j) - h2 * m22) \\
m35 = (\lambda5(j) - h2 * m25) * (\mu + \theta) - (\lambda1(j) - h2 * m21) * \theta \\
m36 = (\lambda6(j) - h2 * m26) * (\mu - b) - (\lambda1(j) - h2 * m21) * b
\end{array} \right. \quad (93)$$

Cuarta iteración, K4

$$\left\{ \begin{array}{l}
m41 = (\lambda1(j) - h * m31) * (\mu + \rho + \beta1 * (I1(j-1)) + \beta2 * (I2(j-1))) - \rho \\
\quad * (\lambda2(j) - h * m32) - \beta1 * (I1(j-1)) * (\lambda3(j) - h * m33) - \beta2 * (I2(j-1)) * (\lambda4(j) - h * m34) \\
m42 = (\lambda2(j) - h * m32) * (\beta1 * (1 - \varepsilon1) * (I1(j-1)) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (I2(j-1)) + \mu) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (I1(j-1)) * (\lambda3(j) - h * m33) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (I2(j-1)) * (\lambda4(j) - h * m34) \\
m43 = (\lambda1(j) - h * m31) * (\beta1 * (S(j-1))) + (\lambda2(j) - h * m32) * (\beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(j-1))) + (\lambda3(j) - h * m33) * (\gamma1 + \mu + \delta1) - \beta1 * (S(j-1)) * (\lambda3(j) - h * m33) - \beta1 * (1 - \varepsilon1) * (V(j-1)) * (\lambda3(j) - h * m33) - \gamma1 * (\lambda5(j) - h * m35) + \delta1 * (\lambda6(j) - h * m36) \\
m44 = -A + (\lambda4(j) - h * m34) \\
\quad * ((\gamma2(j-1)) + \mu + \delta2) - \beta2 * (S(j-1)) - \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (V(j-1)) \\
\quad - (\gamma2(j-1)) * (\lambda5(j) - h * m35) + \delta2 * (\lambda6(j) - h * m36) + \beta2 * (S(j-1)) * (\lambda1(j) - h * m31) + \beta2 * (1 - \varepsilon2) * (V(j-1)) * (\lambda2(j) - h * m32) \\
m45 = (\lambda5(j) - h * m35) * (\mu + \theta) - (\lambda1(j) - h * m31) * \theta \\
m46 = (\lambda6(j) - h * m36) * (\mu - b) - (\lambda1(j) - h * m31) * b
\end{array} \right. \quad (94)$$

Con esto se puede dar por terminado el Runge Kutta sweep solving backward in time, pasando en el siguiente capítulo a juntarlo con el Runge Kutta sweep solving forward in time y ver qué resultados dará con ciertas variaciones en el γ_2 junto a la importancia en la reducción de los infectados 2.

5.4 Resultados y Discusión del modelo SVI_1I_2R con RK4 y Hamiltoniano

Con el desarrollo de las ecuaciones en los capítulos anteriores, se pudo programar en Matlab y obtener la resolución numérica para el γ_2 a lo largo del tiempo junto a las clases del Modelo SVI_1I_2R . En este capítulo se verán 6 casos distintos para poder analizar cuál es la importancia que se le debería de dar a los infectados con la variante 2 y ver qué es lo que pasa con una situación en específico.

Para esto se utilizaron los datos implementados a lo largo de todo el capítulo 4 con un par de modificaciones y supuestos como, por ejemplo, se hizo una reducción en la cantidad de individuos de cada una de las clases tratando de dejarlo lo más parecido posible a los datos utilizados en el capítulo 4 en términos de diferencia numérica entre cada clase, también como supuesto que el γ_2 puede variar entre 7 a 14 días dependiendo del tratamiento que se deba usar, siendo uno de tipo agresivo o menos agresivo y que se desea ver la evolución de los infectados a 60 días dependiendo del peso que se elija. Lo antes mencionado se debe, ya que, al correr el código en Matlab, si se utilizan valores muy grandes el programa falla y no arroja ningún valor por la carga computacional que debe de hacer. Por otra parte, se asignarán distintos pesos específicos a “A” para visualizar qué ocurre al tener distintos esfuerzo que esté dispuesto hacer el estado para hacerse cargo de las consecuencias debido a los enfermos por covid, ya que como se mencionó, esto conlleva consecuencias a nivel país.

Datos	Valores
$S(0)$	1.059
$V(0)$	812
$I_1(0)$	50
$I_2(0)$	20
$R(0)$	82
Tasa de nacimientos	0,06
Tasa de muertes en general	0,0005
Tasa de muerte de infectados por variante 1	0,0002
Tasa de muerte de infectados por variante 2	0,0003
Tasa de transmisión infectados variante 1	0,064
Tasa de transmisión infectados variante 2	0,1216
Tasa de cobertura de vacunación	0,096
Tasa de recuperación infectados variante 1	0,0714
Eficacia de vacunación infectados variante 1	90%
Eficacia de vacunación infectados variante 2	50,39%
Perdida de inmunidad de vacunación	0,002739
Cantidad de periodos “T”	60
Peso de “A” para la variación de los casos	0 – 0.01 – 0.1 – 0.2 – 0.5
Tasa de recuperación infectados variante 2	0.0714 - 0.1428
Umbral epidemiológico por variante 1	0.8477
Umbral epidemiológico por variante 2	1.6415

Tabla 19

Esta tabla contiene los datos del modelo SVI_1I_2R con sus valores a utilizar en la simulaciones.

Caso 1: Caso base sin ninguna implementación de tratamiento para γ_2 ($A = 0$ esfuerzo del estado)

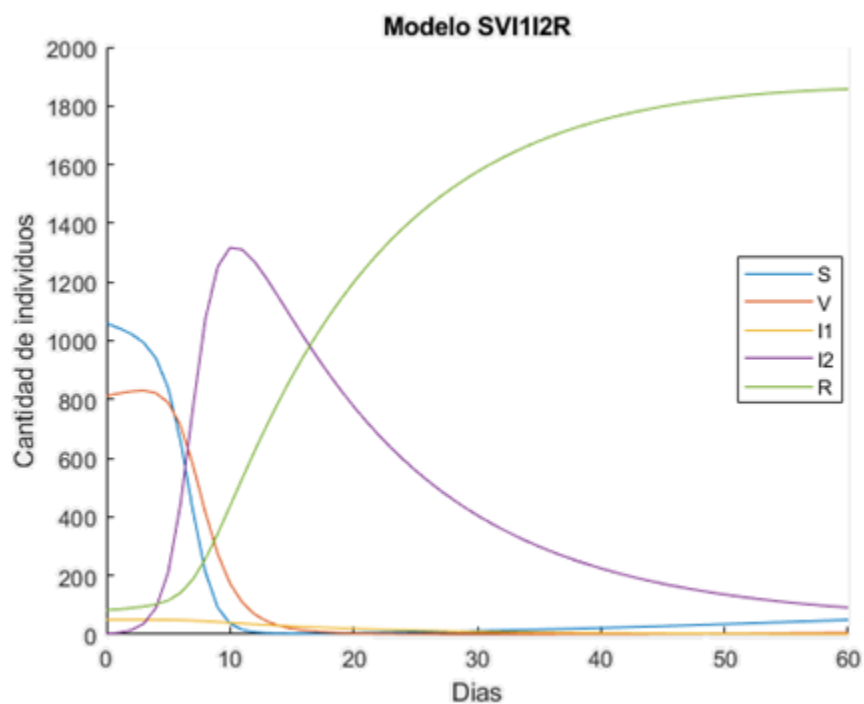


Figura 30

Esta figura muestra el modelo SVI₁I₂R en el tiempo a 60 días, con 0 esfuerzo del estado por hacerse cargo de las consecuencias.

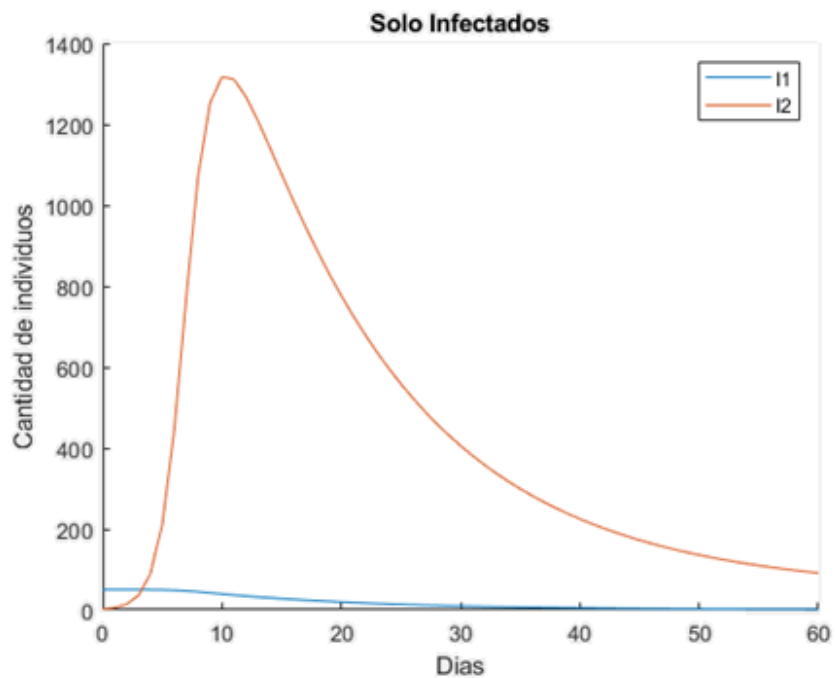


Figura 31

Esta figura muestra los 2 infectados en el tiempo a 60 días, con 0 esfuerzo del estado por hacerse cargo de las consecuencias.

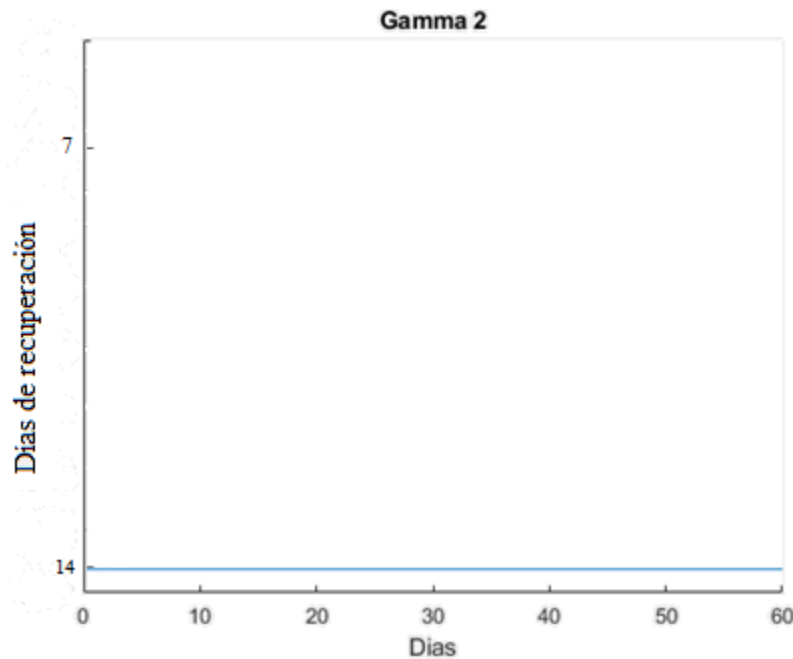


Figura 32

Esta figura muestra γ_2 en el tiempo a 60 días, con 0 esfuerzo del estado por hacerse cargo de las consecuencias.

En el caso base al darle un peso $A = 0$ a la reducción de infectados con la variante 2, ósea que se tiene un γ_2 sin variación alguna, ya que no se utiliza ningún tratamiento y se mantiene constante a 14 días de recuperación, se puede observar que en una primera instancia el peak que se da en los infectados 2 es alrededor del día 14 con una cantidad aproximada de 1.400 individuos infectados, superando la cantidad inicial de susceptibles. Luego del día 14, los individuos infectados disminuyen suavemente lo largo del tiempo, con una tasa de recuperación de 14 días como se puede ver en la figura 31.

Al no implementar ningún tratamiento se pudo observar que en el día 60 aún siguen existiendo infectados por la variante 2 con una cantidad de 85 individuos aproximadamente, con lo que se podría decir que la infección por la variante 2 no terminara pronto y aun le quedara tiempo para que esta desaparezca por completo, si es que esta no vuelve a aumentar los casos. Por ello, en el próximo caso se implementara un peso $A = 0.01$ a ver cuánto cambia la dinámica de I2.

Caso 2: Peso $A = 0.01$ que le da el estado a los infectados por variante 2.

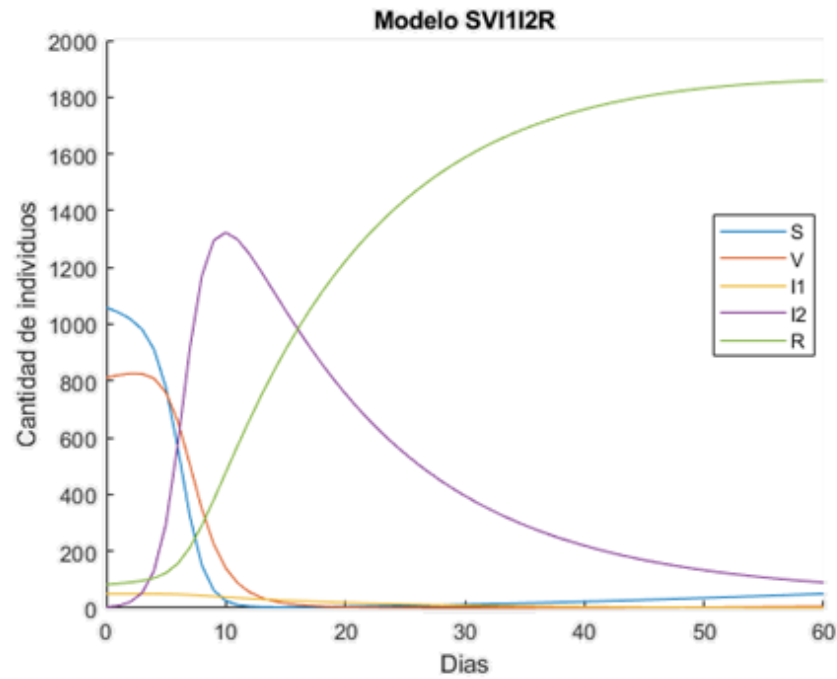


Figura 33

Esta figura muestra las clases del modelo SVI_1I_2R en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.01 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

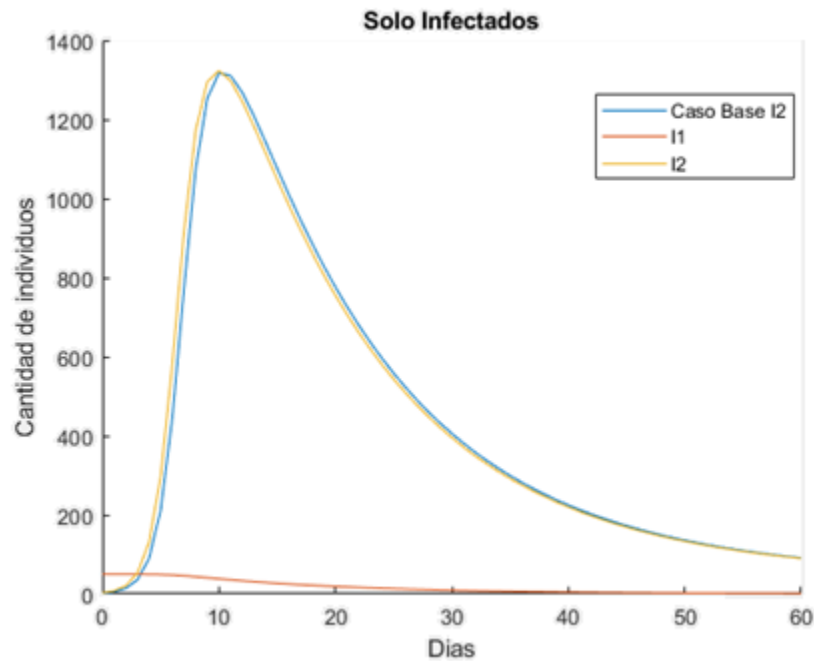


Figura 34

Esta figura muestra a los 2 infectados en el tiempo a 60 días más el caso base, con un peso de 0.01 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

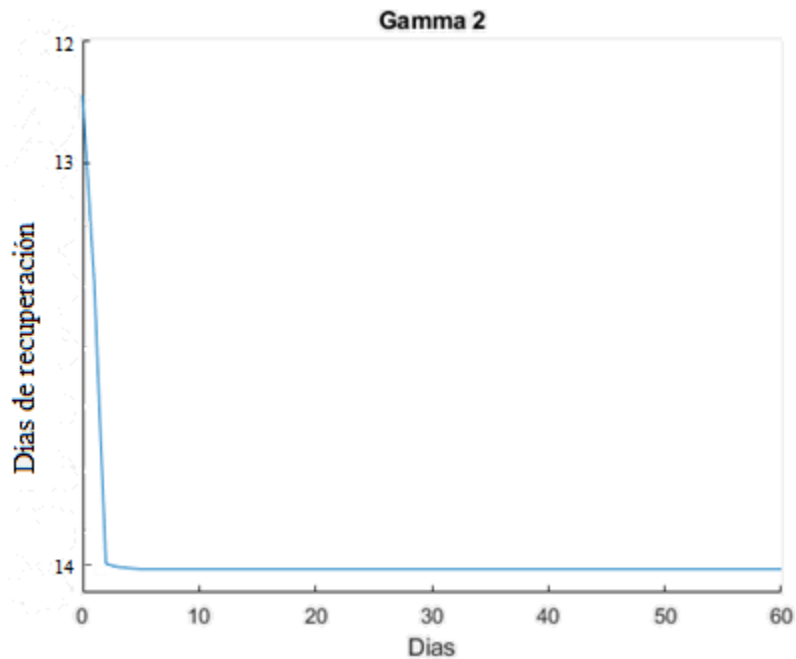


Figura 35

Esta figura muestra γ_2 en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.01 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

En este segundo caso al darle un peso $A = 0.01$ a la reducción de infectados con la variante 2, se ve una implementación de tratamiento básico que fue solamente al inicio en los primeros 2 días, esto en la figura 35. Además, se puede observar en la figura 34 que en una primera instancia el peak que se da en los infectados 2 es alrededor del día 13 con una cantidad aproximada de 1.400 individuos infectados, superando la cantidad inicial de susceptibles y manteniendo el peak con respecto al caso 1, pero a diferencia del caso anterior, la curva se empieza a tornar hacia la izquierda levemente por el peso que se le da. Luego del día 13, los individuos infectados disminuyen suavemente a lo largo del tiempo, hasta que un par de días después se comienza a ver un leve incremento nuevamente en los infectados.

Con esta pobre implementación de un tratamiento básico en los 2 primeros días, se pudo observar en la figura 34 que en el día 60 aún siguen existiendo infectados por la variante 2 con una cantidad de 84 individuos aproximadamente, por lo que se ve claramente reflejada la poca importancia que se le dio a esta reducción de los infectados por la variante 2 con un peso de 0.01. Por ello, en el próximo caso se le aumentara a 10% a ver si esta curva sigue desplazándose a la izquierda disminuyendo los días en que esta el peak.

Caso 3: Peso de $A = 0.1$ que le da el estado a los infectados por variante 2.

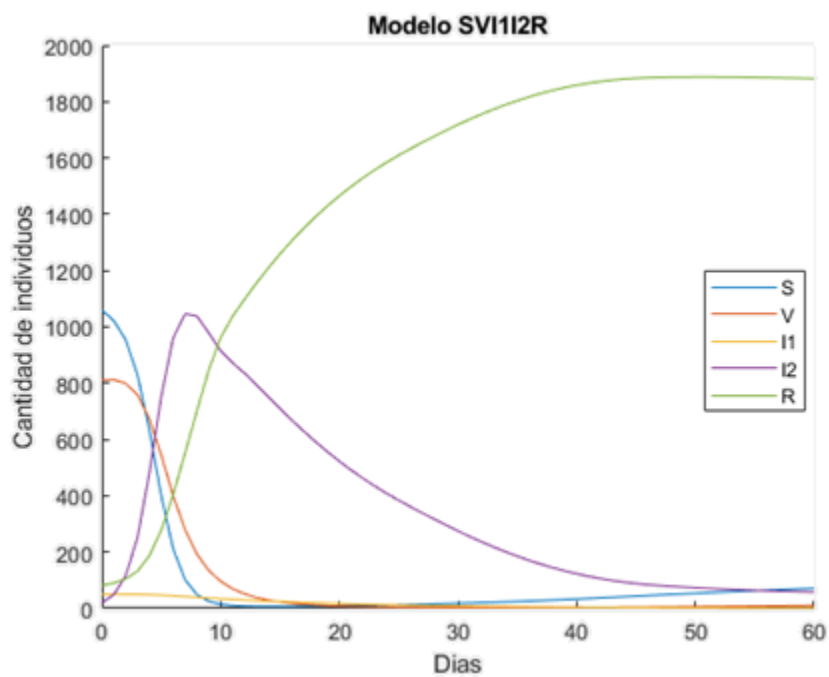


Figura 36

Esta figura muestra el seguimiento de clases del modelo SVI_1I_2R en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.1 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

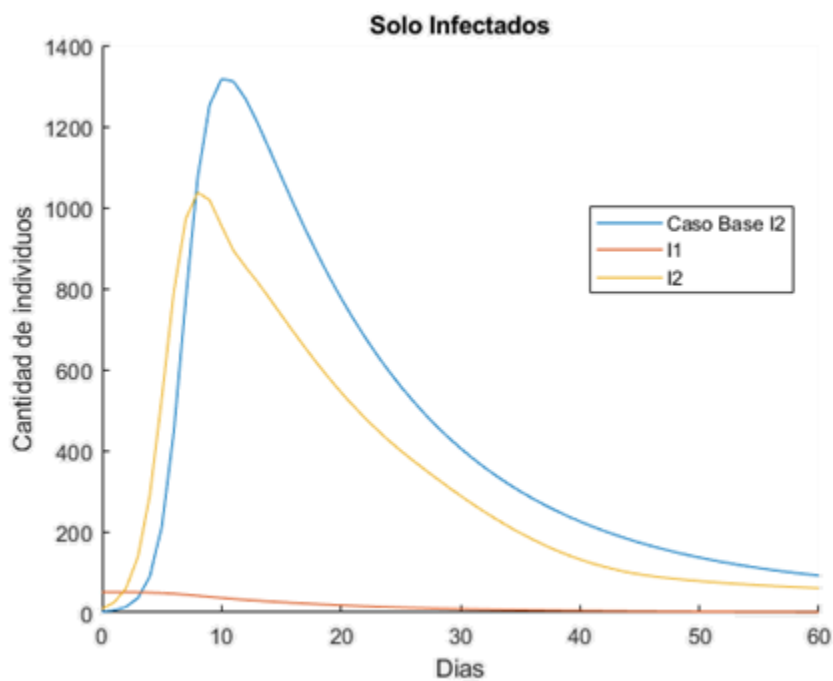


Figura 37

Esta figura muestra los 2 infectados en el tiempo a 60 días más el caso base, con un peso de 0.1 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

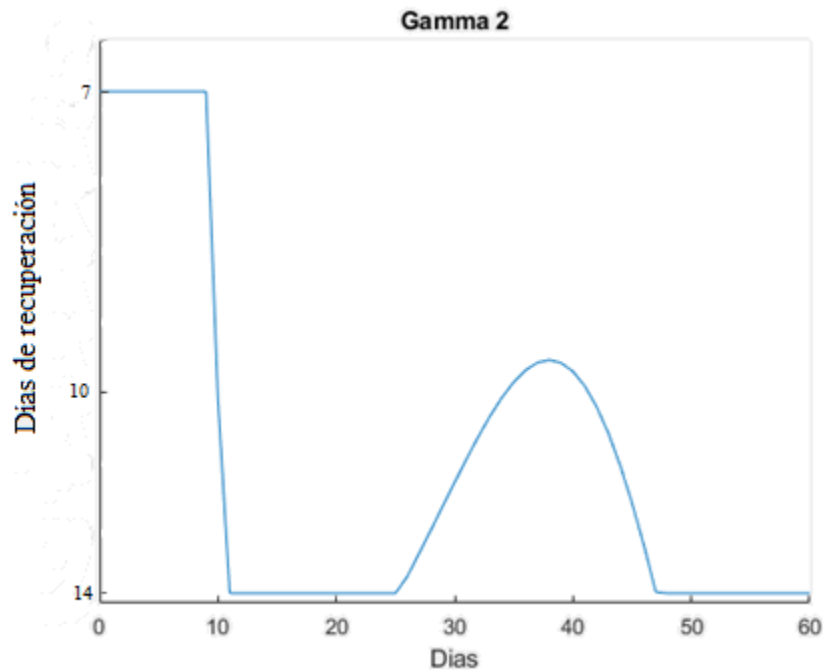


Figura 38

Esta figura muestra γ_2 en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.1 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

En este tercer caso al darle un peso $A = 0.1$ a la reducción de infectados con la variante 2, se puede observar en la figura 37 que el peak que se da en los infectados 2 es alrededor del día 7 con una cantidad aproximada de 1.100 individuos infectados, disminuyendo el peak en comparación a los 2 casos anteriores ($A = 0.01$ y $A = 0$). Luego del día 7, los individuos infectados disminuyen con un poco más de fuerza que en el caso $A = 0.01$, debiéndose esto claramente al mayor peso que se le da a esta reducción para los infectados por la variante 2. Además, en la figura 38 se puede ver un tratamiento de forma agresiva contra la infecciosidad los primeros 7 días, donde luego se pausan los tratamientos y posteriormente vuelven los tratamiento de forma menos agresiva entre los días 26 y 46.

Con estos tratamientos de forma agresiva y menos agresiva a lo largo del tiempo, se pudo observar en la figura 37 al final del periodo, la cantidad de infecciosos con la variante 2 fue de 53 individuos aproximadamente, obteniendo mejores resultados que en los casos anteriores viéndose claramente reflejada el aumento del peso que se le da a esta reducción de infectados con un 0.1 en vez de un 0.01 como en el caso anterior. Ahora se verá en el siguiente caso que es lo que ocurre si se aumenta al doble de peso, que sería un peso $A = 0.2$ a esta reducción de infectados por la variante 2.

Caso 4: Peso $A = 0.2$ que le da el estado a los infectados por variante 2.

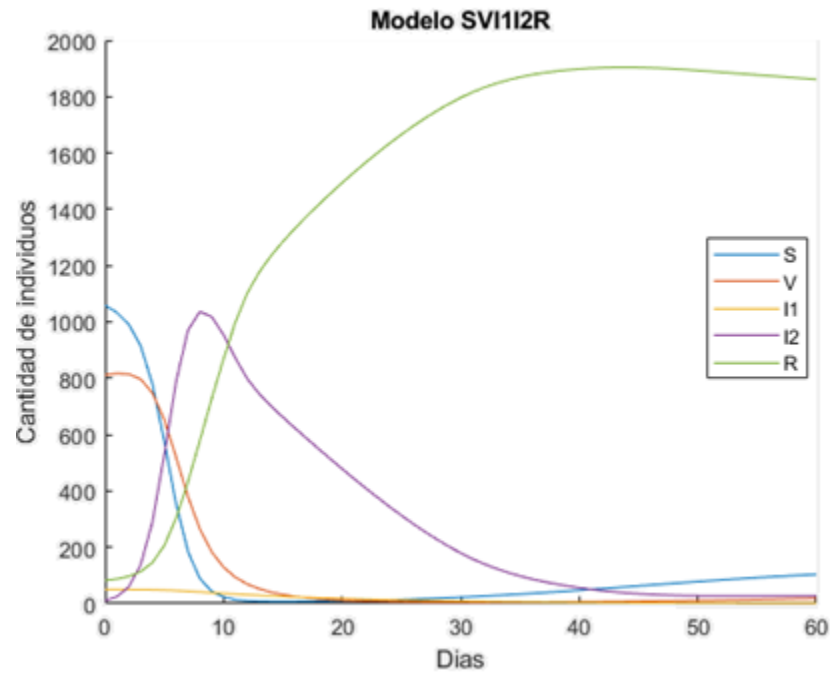


Figura 39

Esta figura muestra las clases del modelo SVI_1I_2R en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

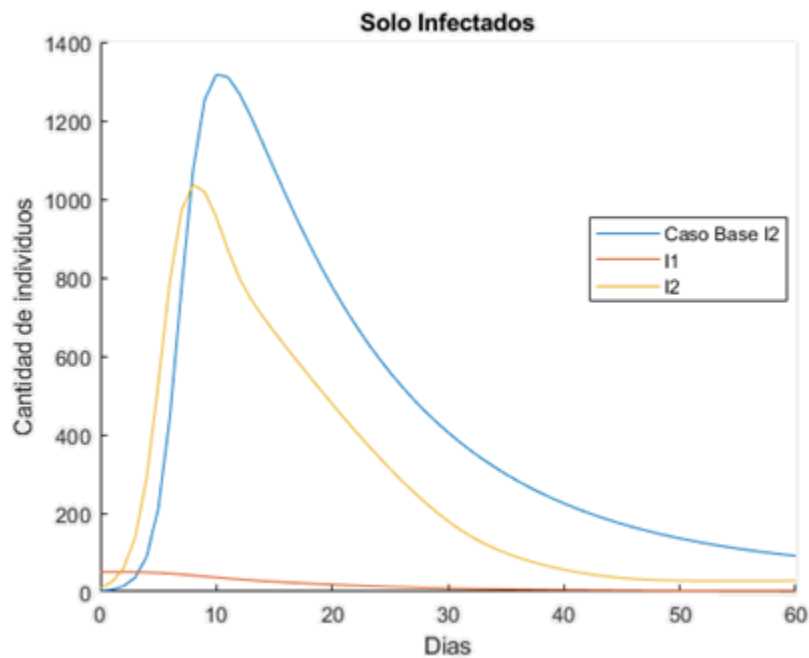


Figura 40

Esta figura muestra los 2 infectados en el tiempo a 60 días más el caso base, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

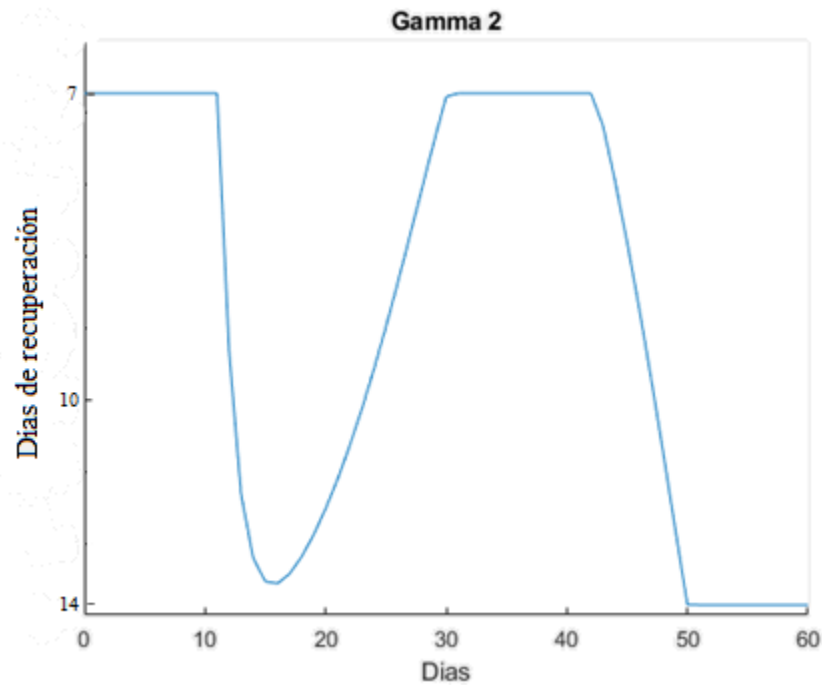


Figura 41

Esta figura muestra γ_2 en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

En este cuarto caso al darle un peso $A = 0.2$ a la reducción de infectados con la variante 2, se puede observar en la figura 40 que el peak se da en los infectados 2 alrededor del día 7 con una cantidad aproximada de 1.100 individuos infectados, manteniéndose la misma curva y peak que en el caso $A = 0.1$ en la figura 37. Luego del día 7, los individuos infectados disminuyen con un poco más de fuerza que en el caso 3, debiéndose esto claramente al doble de importancia que se le da a esta reducción para los infectados por la variante 2. Además, en la figura 41 se puede ver un tratamiento de forma agresiva contra la infecciosidad los días 0 a 7 y entre los días 29 a 44, donde además se implementa un tratamiento menos agresivo que es usado entre los días 15 a 28 y entre los días 45 a 50. Estos diferentes tratamientos de forma agresiva y menos agresiva, marcan la diferencia en la disminución de los infectados si es que se comparan con los otros dos casos tres casos que se vieron.

Con estos tratamientos de forma agresiva y menos agresiva a lo largo del tiempo, se pudo observar en la figura 40 que al final del periodo la cantidad de infecciosos con la variante 2 fue de 26 individuos aproximadamente, mejorando el resultado entre los casos anteriores viéndose claramente reflejada el doble de importancia que se le dio a esta reducción de infectados con un peso de 0.2 en vez de un 0.1 como en el caso anterior. Ahora se verá en el siguiente caso que es lo que ocurre si se le aumenta a un peso $A = 0.5$ la reducción de infectados por la variante 2 para ver si es que sigue disminuyendo los infectados por la variante 2 y en que cantidades, ya que, comparando este caso con el caso de $A = 0.01$, hubo una disminución de 27 infectados aproximadamente al final del periodo de 60 días por solamente tener el doble de peso esta reducción de infectado.

Caso 5: Peso $A = 0.5$ que le da el estado a los infectados por variante 2.

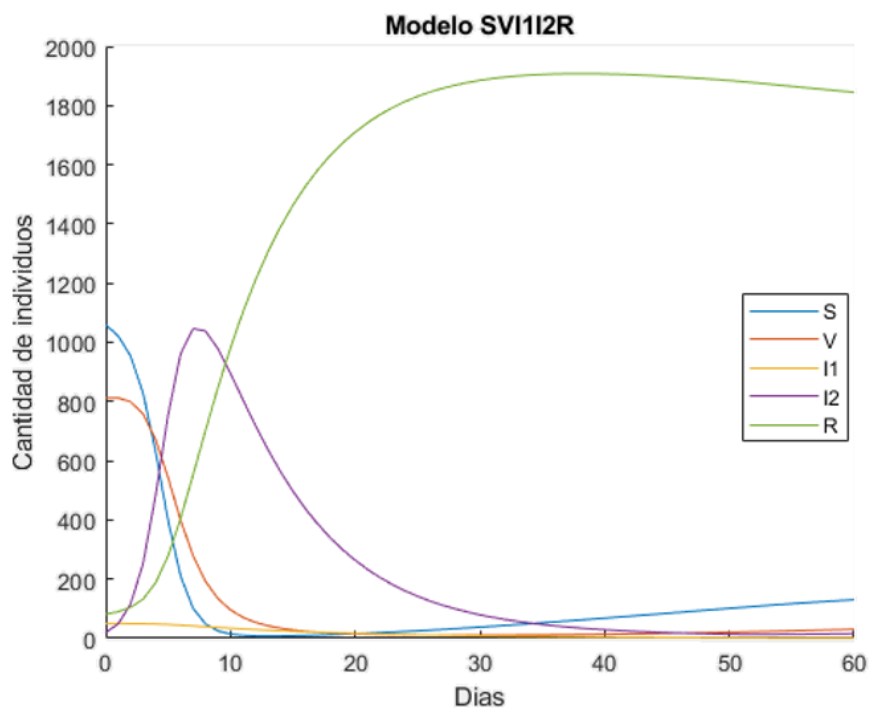


Figura 42

Esta figura muestra las clases del modelo SVI_1I_2R en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.5 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

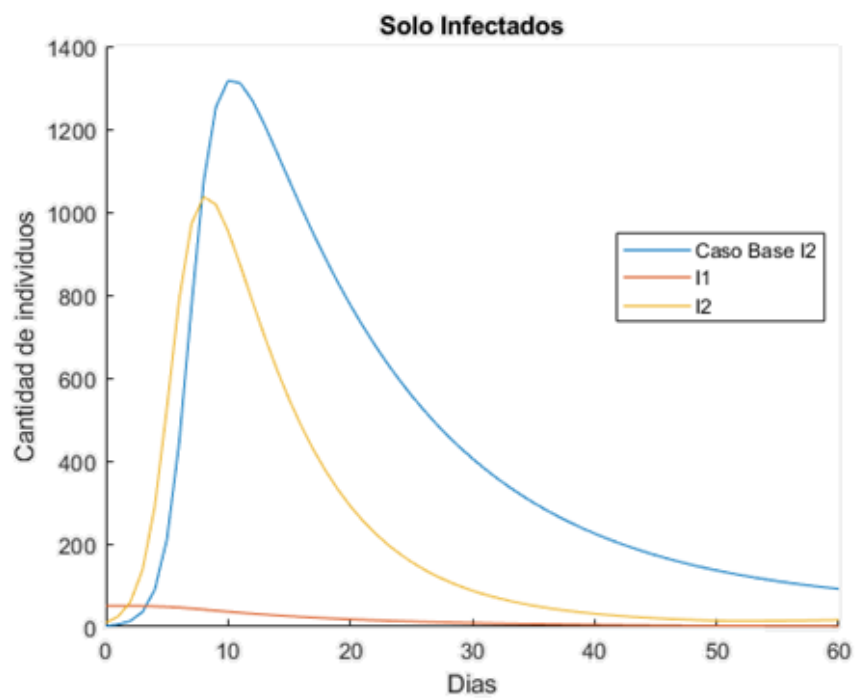


Figura 43

Esta figura muestra a los 2 infectados en el tiempo a 60 días más el caso base, con un peso de 0.5 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

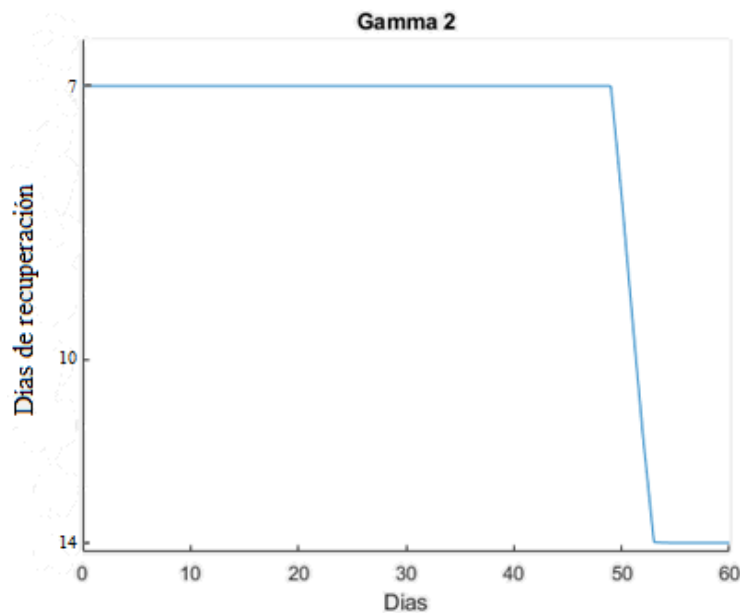


Figura 44

Esta figura muestra γ_2 en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.5 que le da el estado a los infectados por la variante 2.

En este quinto caso al darle un peso $A = 0.5$ a la reducción de infectados con la variante 2, se puede observar en la figura 43 que en una primera instancia el peak que se da en los infectados por variante 2 es alrededor del día 7 con una cantidad aproximada de 1.100 individuos infectados, al igual que en el caso 4 y 3 que el peak se mantiene ahí sin variar. Luego del día 7, los individuos infectados disminuyen más fuerza que en los casos anteriores, debiéndose esto claramente al alto peso que se le da a esta reducción para los infectados por la variante 2. Además, en la figura 44 se puede ver un tratamiento de forma agresiva contra la infecciosidad desde el comienzo hasta el día 50, donde posterior a esto se hace un tratamiento menos agresivo del día 51 a 53.

Con estos tratamientos de forma agresiva y menos agresiva a lo largo del tiempo, se pudo observar en la figura 43 que al final del periodo la cantidad de infecciosos con la variante 2 fue de 14 individuos aproximadamente, obteniendo claramente una mejora por la alta importancia que se le dio a esta reducción de infectados con un peso $A = 0.5$. Con esto se puede ver que cada vez que se le da más peso a la importancia, más se reducen los infectados, lo cual es lo que se quiere esperar al aumentar el peso. También se puede observar que, a mayor peso, mayor uso de tratamientos de forma agresiva o menos agresiva se usan, por lo cual se estaría aumentando cada vez más los costos por los tratamientos si es que se le da cada vez más peso a esta reducción. Por último, al darle cada vez más peso a los casos, lo cual genera cada vez más un aumento en los costos; cada vez se reducen menos los infectados al estar en pesos más grandes, por lo que las grandes diferencias están en las reducciones de infectados en los pesos pequeños.

En base a estos 5 casos y sus análisis respectivos, ¿Será necesario utilizar la vacunación como método para reducir más rápidamente los infectados con la variante 2? O ¿Solo es necesario la aplicación de tratamientos? A continuación, se verá un ejemplo sin vacunación, pero con un peso de 0.2.

Caso 6: Sin vacunación a los infectados por variante 2 con un peso $A = 0.2$

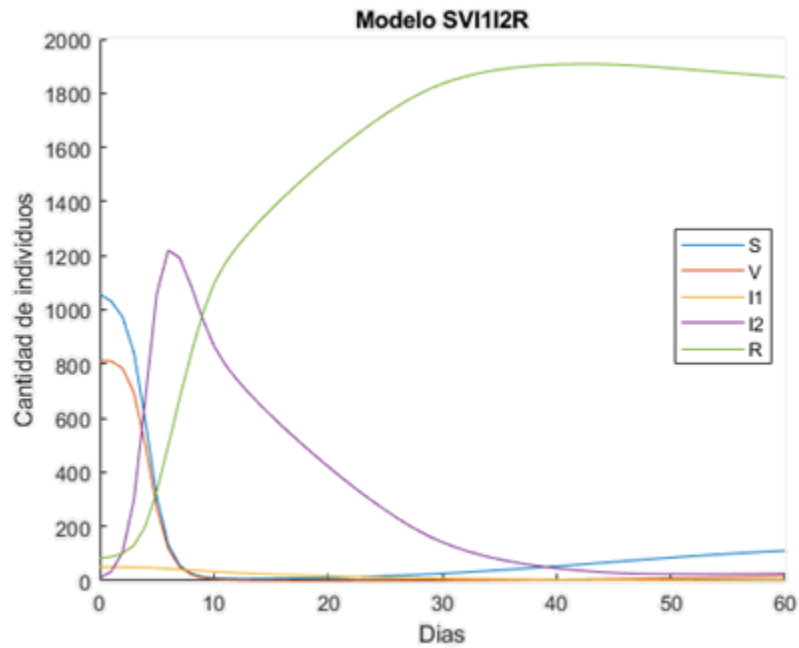


Figura 45

Esta figura muestra las clases del modelo SVI_1I_2R en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2 y sin vacunación para los infectados por variante 2.

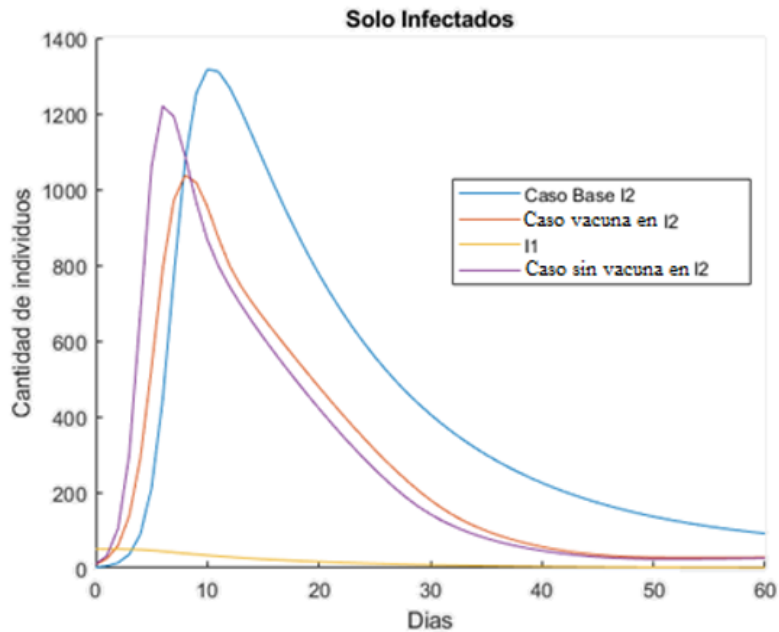


Figura 46

Esta figura muestra a los 2 infectados en el tiempo a 60 días más el caso base, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2 y sin vacunación para los infectados por variante 2.

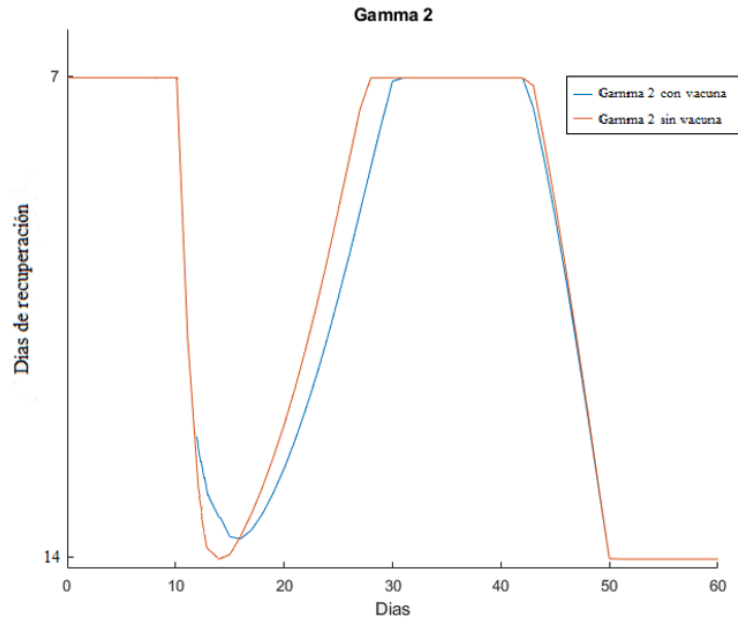


Figura 47

Esta figura muestra γ_2 con y sin vacuna en el tiempo a 60 días, con un peso de 0.2 que le da el estado a los infectados por la variante 2 y sin vacunación para los infectados por variante 2.

En este sexto caso al darle un peso $A = 0.2$ a la reducción de infectados con la variante 2 pero a esta misma quitándole la vacunación, se puede observar en la figura 46 que el peak que se da en los infectados 2 es alrededor del día 7 con una cantidad aproximada de 1.250 individuos infectados, lo cual es un número mayor de infectados que en el caso 3 con vacunación donde el peak era de 1.100 individuos infectados, pero de igual manera sigue siendo más bajo el peak comparándolo con el caso base. Luego del día 7 en adelante, los individuos infectados disminuyen de una forma parecida al caso con vacunación y con las mismas tendencias de uso de tratamientos agresivos o menos agresivos donde se pudo ver esto en la figura 47, siendo la única diferencia que en el caso sin vacunación, se requiere usar más días de tratamiento agresivo comenzando en el 27 a 46, para poder terminar con la misma cantidad de infectados al final del periodo, lo cual al usar un par de días más el tratamiento agresivo, le podría generar costos adicionales al estado.

Con esto se puede observar que la vacunación si tiene un efecto evidentemente sobre la propagación de la infecciosidad de la variante 2, viéndose claramente en la figura 46 el peak que se tuvo al no usar una vacuna, propagándose más la infecciosidad. Por otro lado, la vacunación sirve también para disminuir los días de un tratamiento agresivo, cambiándolos por un tratamiento menos agresivo, ya que los individuos al estar vacunados ayuda a que no se propague tanto la infecciosidad y que se necesiten menos tratamientos agresivos a futuro para reducir la infecciosidad con el peso que el estado quiere darle a estos infectados.

A pesar de que no se vio un cambio bastante importante al quitar la vacunación, si no que solamente un aumento en el peak y cambiando los días de tratamientos, es necesaria tener en cuenta la vacunación con los tratamientos para poder hacer estos métodos más eficaces, reduciendo tanto peaks como los tratamientos. Por estas razones y por los casos vistos previamente, se puede concluir que es necesario usar tanto vacunación como tratamientos dependiendo del peso que el estado quiera darle a esta situación, para que así pueda reducirse esta infecciosidad de una forma eficaz.

6. Conclusión

El objetivo principal, establecido previamente para la tesis, es construir a partir de un modelo matemático epidemiológico un modelo de control óptimo, con tal de minimizar la infección considerando diferentes medidas de control. Para ello, fue necesario en primera instancia, establecer el estado del arte y revisar los modelos actualmente utilizados. Entre ellos, se revisaron diferentes modelos, como el modelo SIR de ecuaciones diferenciales ordinarias, que es el modelo base para este problema, como también sus extensiones. Además, se analizó el efecto de los umbrales epidemiológicos que influyen en la dinámica de estos modelos, su importancia, y cómo se podrían utilizar para reconocer los parámetros y variables más relevantes.

Esta tesis se enfoca en la creación del modelo SVI_1I_2R , incluyéndolo en un problema de control óptimo. Este modelo fue motivado por la llegada de la variante Delta a Chile, la cual era más letal que el SARS-CoV-2 inicial, por lo que surgió la oportunidad de estudiar la dinámica de Covid-19 con dos variantes de infección distintas, ocupando datos aportados por el Ministerio de Salud en Chile (MINSAL). Luego de un análisis acabado del modelo matemático, para distintos valores del umbral epidemiológico, se determinó que cuatro parámetros eran los más significativos para disminuir la infecciosidad en una población, siendo estos parámetros que determinan la vacunación y tratamientos. Como resultado se obtuvo que un aumento en la tasa de recuperación impacta la reducción de infectados de mayor forma que una campaña de vacunación. Esta tasa de recuperación podría ser aumentada utilizando tratamientos médicos o medicamentos como antivirales, para reducir los días en los que un infectado puede contagiar a otro individuo, encontrando que, bajando de 14 días a 7 días, se podría reducir significativamente la cantidad de infectados en el tiempo.

Este hallazgo muestra que es importante que una buena campaña de vacunación vaya acompañada de tratamientos clínicos implementados de forma óptima. Por lo tanto, esta tesis se enfoca en la tasa de recuperación como objetivo para minimizar la cantidad de infectados mediante tratamientos que hicieran disminuir de 14 a 7 días como mínimo los días de recuperación de los individuos infectados.

Se procedió a plantear y analizar un problema de control óptimo incorporando el modelo SVI_1I_2R , enfocándose en la variante más infecciosa y letal, haciendo una minimización sobre los infectados en base al peso que el gobierno le quiera dar a los infectados con dicha variante y simultáneamente minimizando el esfuerzo que significa la implementación de tratamientos.

El problema de control óptimo trabajado tiene una gran limitación en la parte computacional, siendo esta que no puede ejecutar datos poblacionales muy grandes por la carga computacional que genera. De este modo, se trabajó experimentando bajo condiciones simuladas para trabajar distintos escenarios, bajo las restricciones computacionales de la tesis.

Los resultados obtenidos del problema de control óptimo fueron que, el gobierno al dar un mayor peso a la importancia de los infectados con la variante más agresiva, usando un tratamiento más agresivo con una buena vacunación, esta la posibilidad de acabar con la variante en un par de meses, dependiendo evidentemente de factores como la cantidad de individuos infectados que haya al comienzo. Además, como se pudo comprobar en el capítulo 5.4, a mayor peso que el gobierno le dé a esta situación, más rápido se reducirán los infectados, lo que puede llegar a mejorar los costos sociales de la población, reduciendo el desempleo, reduciendo la probabilidad de que las personas infectadas tengan Long Covid, entre varias otras situaciones que mejoran gracias a la disminución más rápida de la infecciosidad. Sin embargo, esta reducción de infectados está ligada a un mayor esfuerzo en la implementación de tratamientos clínicos asociados, por ejemplo, a costos para las clínicas u hospitales, para implementar tratamientos agresivos o no tan agresivos. Por esta razón, es que el

gobierno debe analizar qué peso y esfuerzo está dispuesto a considerar para hacerse cargo de las posibles consecuencias que se vayan a presentar a futuro, a causa de infecciones por el virus.

Como conclusión general, puede no ser suficiente solamente implementar un plan de vacunación, sino que también se deberían tomar en cuenta la propagación de la enfermedad y su mitigación mediante tratamientos médicos o medicamentos que reduzcan la cantidad de días que una persona permanezca infectada y pueda contagiar a un individuo susceptible, siendo esto lo que más impacto genera en la reducción de la infecciosidad. Esto no significa que no sea necesario el uso de la vacuna, ya que la vacuna sirve para reducir los grandes peaks que se pueden tener en las primeras olas de infectados, reduciendo además el riesgo de que un individuo muera o que sea internado en el hospital.

Como recomendación para futuras investigaciones de casos epidemiológicos similares, se podría dar un enfoque más directo a los parámetros que arroja el umbral epidemiológico del modelo en estudio, por la razón de que, al variar y analizar estos parámetros, se puede encontrar cual de estos ayuda de una mejor forma al modelo a reducir el umbral epidemiológico y la posibilidad de reducir la infecciosidad de tal manera que converja la cantidad de individuos infectados a 0. Asimismo, en el problema de control óptimo, se podría hacer una investigación a la parte económica para ver en qué cantidades monetarias afectara el peso y esfuerzo que esté dispuesto a hacer el gobierno sobre las posibles consecuencias de los infectados por covid a corto y largo plazo en una determinada población.

Bibliografía

- A. Iboi, E., N. Ngonghala, C., & B. Gumel, A. (9 de mayo de 2020). *KeAi Chinese Roots Global Impact*. Obtenido de Will an imperfect vaccine curtail the COVID-19 pandemic in the U.S.?: <http://www.keaipublishing.com/en/journals/infectious-disease-modelling/>
- A. Iboi, E., N. Ngonghala, C., & B. Gumel, A. (2020). *Will an imperfect vaccine curtail the COVID-19 pandemic in the U.S.?* Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042720300300>
- Ashgi, R., Pratama, M., & Purwani, S. (2021). *Comparison of Numerical Simulation of Epidemiological Model between Euler Method with 4th Order Runge Kutta Method*. Indonesia: Research.
- Asri, M., Sidjara, S., Sanusi, W., & Pratama, M. (2021). *Analysis and Solution of The SEIRS Model for The Rubella Transmission with Vaccination Effect using Runge-Kutta Method*. IOP.
- B. Gumel, A., A. Iboi, E., N. Ngonghala, C., & H. Elbasha, E. (15 de Septiembre de 2020). *KeAi Chinese Roots Global Impact*. Obtenido de A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations: <http://www.keaipublishing.com/en/journals/infectious-disease-modelling/>
- BBC news. (3 de marzo de 2020). *BBC news*. Obtenido de Coronavirus: identifican primer caso de covid-19 en Chile: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-51729957>
- Bichara, D., Iggidr, A., & Sallet, G. (2013). *Global analysis of multi-strains SIS, SIR and MSIR epidemic models*. Springer.
- Branswell, H. (19 de marzo de 2020). *Heath (STATS)*. Obtenido de WHO declares the coronavirus outbreak a pandemic.
- Brauer, F., & Castillo - Chavez, C. (2001). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. USA: Springer.
- Brauer, F., & Castillo-Chavez, C. (2012). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer.
- Burgess, C., Peace, A., Everett, R., Allegri, B., & Garman, P. (Junio de 2014). *Research Gate*. Obtenido de Computational Modeling of Interventions and Protective Thresholds to Prevent Disease Transmission in Deploying Populations: https://www.researchgate.net/publication/263815261_Computational_Modeling_of_Interventions_and_Protective_Thresholds_to_Prevent_Disease_Transmission_in_Deploying_Populations
- CAF. (28 de Abril de 2020). *CAF*. Obtenido de El costo social de la pandemia: <https://www.caf.com/es/conocimiento/visiones/2020/04/el-costosocial-de-la-pandemia/>
- Castillo, C., & Castillo, F. (2020). *Comportamiento estocástico de la COVID-19 en la República Bolivariana de Venezuela*. Venezuela : OC.

- Castro, C. (30 de Septiembre de 2021). *INE*. Obtenido de Tasa de desocupación nacional alcanzó 8,5% en el trimestre móvil junio-agosto de 2021:
[https://www.ine.cl/prensa/2021/09/30/tasa-de-desocupaci%C3%B3n-nacional-alcanz%C3%B3-8-5-en-el-trimestre-m%C3%B3vil-junio-agosto-de-2021#:~:text=Un%208%2C5%25%20fue%20la,4%20puntos%20porcentuales%20\(pp.\)](https://www.ine.cl/prensa/2021/09/30/tasa-de-desocupaci%C3%B3n-nacional-alcanz%C3%B3-8-5-en-el-trimestre-m%C3%B3vil-junio-agosto-de-2021#:~:text=Un%208%2C5%25%20fue%20la,4%20puntos%20porcentuales%20(pp.))
- Chavez, J. C., Villarreal, H., Calderon, R., & Gonzalez, H. (14 de miercoles de 2009). *El trimestre económico*. Obtenido de Efecto del incremento en el precio de los alimentos en la pobreza en México:
<https://www.eltrimestreeconomico.com.mx/index.php/te/article/view/497/643>
- Chile, G. (2019-2021). *Instituto de salud publica*. Obtenido de <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>
- Clinica Indisa. (mayo de 2021). *Indisa, Clinica de Familia*. Obtenido de TODO LO QUE TIENES QUE SABER SOBRE LAS VARIANTES DEL COVID-19: <https://www.indisa.cl/blog/que-sabemos-sobre-las-variantes-del-covid-19-todo-lo-que-tienes-que-saber-sobre-las-variantes-del-covid-19/>
- Comisión Nacional de Productividad. (2020). *Efectos del Covid-19 en la Actividad de las Empresas en Chile*. Chile: Comisión Nacional de Productividad.
- Crouch, M. (15 de marzo de 2021). *Variantes del coronavirus: Información esencial*. Obtenido de aarp: <https://www.aarp.org/espanol/salud/enfermedades-y-tratamientos/info-2021/nueva-cepa-covid-19.html>
- Diario Financiero. (3 de Noviembre de 2021). *Diario Financiero*. Obtenido de <https://www.df.cl/noticias/economia-y-politica/pais/gran-bretana-aprueba-la-primera-pastilla-contra-el-covid-minuto-a-minuto/2020-03-16/081648.html>
- Diekmann, O., & Heesterbeek, J. (2000). *Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis, and interpretation*. Chichester: Wiley.
- Domínguez, R., Leon, M., Samaniego, J., & Sunkel, O. (2019). *Recursos naturales, medio ambiente y sostenibilidad*. Naciones Unidas: CEPAL.
- E, D., H, D., & L, G. (2020). *An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time*. . Obtenido de The Lancet Infectious Diseases:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301201>
- E. Cortés, M. (enero de 2020). *Scielo*. Obtenido de Coronavirus como amenaza a la salud pública:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000100124
- Eichner, M., Schwehm, M., Eichner, L., & Gerlier, L. (27 de Abril de 2017). *PubMed*. Obtenido de Direct and indirect effects of influenza vaccination:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441935/>
- Eikenberry, S. E., Muncuso, M., Iboi, E., Phan, T., Kostelich, E., & Kuang, Y. (2020). *Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic*.

- Infectious Disease Modeling*. Obtenido de ScienceDirect:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042720300117>
- Fallas Monge, J., Chavarria Molina, J., & Alpizar Brenes, G. (2016). *PROPAGACION DE ENFERMEDADES: HEURISTICAS APLICADAS A LA OPTIMIZACION DE MEDIDAS DE CONTROL*. . Costa Rica.
- Fedea. (18 de Octubre de 2018). *Fedea*. Obtenido de Los costes sociales del desempleo:
<https://fedea.net/los-costes-sociales-del-desempleo/>
- FERNÁNDEZ, A. Á., VIZZOTTI, C., TARRAGONA, S. G., TIRADO, S. M., MORÁN, G., REARTE, A., . . . MOLINA, V. (2021). *INTEGRACIÓN DE LA VIGILANCIA GENÓMICA DE SARS-CoV-2 A LA VIGILANCIA DE COVID-19 A TRAVÉS DEL SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA SALUD*. Argentina: Ministerio de Salud.
- Fisica Landia. (s.f.). *Fisica Landia*. Obtenido de Mecanica Hamiltoniana:
<https://fisicalandia.com/fisica-clasica/mecanica-hamiltoniana/>
- Gobierno de España. (s.f.). *Istas*. Obtenido de Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud:
<https://istas.net/salud-laboral/danos-la-salud/impacto-economico-de-los-accidentes-y-las-enfermedades-de-trabajo>
- Gonzalez, G. S. (2014). *Ecuacion de Hamilton-Jacobi y metodo de la envolvente*. Mexico: Puebla Pue.
- Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N. I., Jarvis, C. I., & Russell, T. W. (2020). *Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts*. Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X20300747>
- Hernandez Ramos, L. (1 de Junio de 2020). *Research Gate*. Obtenido de Modelos Epidemiológicos Deterministas:
https://www.researchgate.net/publication/342107232_Modelos_Epidemiologicos_Deterministas
- Holman, W., Holman, W., McIntosh, S., Painter, W., Painter, G., Bush, J., & Cohen, O. (23 de agosto de 2021). *Trials Journal Biomedcentral*. Obtenido de <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-021-05538-5>
- Javier, D. (24 de agosto de 2020). *El modelo SIR, un enfoque matemático de la propagación de infecciones*. Obtenido de Cuaderno de cultura científica:
<https://culturacientifica.com/2020/08/24/el-modelo-sir-un-enfoque-matematico-de-la-propagacion-de-infecciones/>
- Johns Hopkins. (junio de 2020). *University and medicine Johns Hopkins*. Obtenido de CoronaVirus Resource Center: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Katella, K. (23 de abril de 2021). *Comparing the COVID-19 Vaccines: How Are the different?* Obtenido de <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison>

- Kermack, & McKendrick. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. En K. a. McKendrick, *A contribution to the mathematical theory of epidemics* (págs. 700-721). Royal Society.
- Kucharski, A. J., Russell, T. W., Diamond, C., Liu, Y., Edmunds, J., & Funk, S. (2020). *Early dynamics of transmission and control of covid-19: A mathematical modelling study*. Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301444>
- Lenhart, S. (2007). *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman & Hall/CRC.
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., H. Epstein, J., . . . Wang, L.-F. (28 de octubre de 2005). *Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses*. Obtenido de Scienc: <https://science.sciencemag.org/content/310/5748/676>
- LJ, A.-R., H, C., JA, M., AA, A., YA, M., & S, Y. (2021). *Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting*. CrossRef - PubMed.
- Los Angeles Times. (27 de octubre de 2021). *Los Angeles Times*. Obtenido de <https://www.latimes.com/espanol/internacional/articulo/2021-10-27/merck-acepta-que-mas-farmaceuticas-hagan-su-pildora-covid-19>
- M, Y. (Agosto de 1947). *Sir Ronald Ross and the investigation of tropical diseases*. Obtenido de PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20264899/>
- MathsTools. (s.f.). *Metodos de Runge Kutta*. Obtenido de https://www.mathstools.com/section/main/Metodos_de_Runge_Kutta?lang=es#.Ybj1HL1KiUk
- Mayo Clinic. (22 de Octubre de 2021). *Mayo Clinic*. Obtenido de COVID-19 (coronavirus): Efectos a largo plazo: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
- Merck. (1 de enero de 1891). *Merck*. Obtenido de <https://www.merck.com/>
- Merck. (1 de octubre de 2021). *Merck*. Obtenido de <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- Ministerio de Ciencias . (10 de 03 de 2021). *MinCiencias/Datos-COVID19*. Obtenido de Github: <https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19/tree/master/output>
- Ministerio de salud. (3 de marzo de 2020). *Ministerio de Salud Publica*. Obtenido de <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-confirma-primer-caso-de-coronavirus-en-chile/>
- Ministerio de Salud. (10 de Junio de 2021). *INFORME SEMANAL DE DEFUNCIONES POR COVID19 N°52*. Obtenido de Minsal: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Informe-Semanal-de-junio-10-2021.pdf>
- Morales, F. (13 de Julio de 2020). *Economipedia*. Obtenido de Costo Social: <https://economipedia.com/definiciones/costo-social.html>

- Ngonghala, C. N., Iboi, E., & Gumel, A. B. (2020a). *Could masks curtail the post-lockdown resurgence of covid-19 in the US? Mathematical Biosciences*. Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025556420301164>
- Ngonghala, C. N., Iboi, E., Eikenberry, S., Scotch, M., MacIntyre, C. R., & Bonds, M. H. (2020b). *Mathematical assessment of the impact of non- pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel coronavirus. Mathematical Biosciences*. Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025556420300560>
- Ngonghala, C., Eikenberry, S., Iboi, E., Scotch, M., MacIntyre, C., H. Bonds, M., & B. Gumel, A. (julio de 2020). *ScienceDirect*. Obtenido de Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel Coronavirus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556420300560>
- Paolo, D., & Burn-Murdoch, J. (9 de julio de 2021). *How effective are coronavirus vaccines against the Delta variant?* Obtenido de FT: <https://www.ft.com/content/5a24d39a-a702-40d2-b12a524dc9a5?fbclid=IwAR2pKpCC2h5Ax84SUWL4Bb4pFXubC1RnzZngMKZluVtEaeNOLi34mhhzty4>
- Pastén, H., & Castillo Sepúlveda, J. (2020). *Evolución de las epidemias: La matemática de aislarse*. Santiago.
- Pharaon, J., & Bauch, C. T. (2017). *The influence of social behaviour on competition between virulent*. Canada: Elsevier.
- Ramírez-Valverde, G., & Ramírez-Valverde, B. (2021). *Modelo estadístico para defunciones y casos positivos de covid-19 en México*. Mexico: EconoQuantum.
- Ranocha, H., & Ketcheson, D. (2020). *Relaxation Runge–Kutta Methods for Hamiltonian Problems*.
- REYES GIL, R. E., GALVAN RICO, L. E., & AGUIAR SERRA, M. (2005). *Scielo*. Obtenido de El precio de la contaminación como herramienta económica e instrumento de política ambiental.
- Saldana, D. (2014). *Conteo de grados de libertad fisicos para una partícula libre relativista, comparación entre los enfoques Hamiltoniano y Lagrangiano*. Mexico.
- Sanchez, F., Calvo, J., Barboza, L., Garcia, Y., & Vasquez, P. (2020). *MODELO DE REDES MULTI-ESCALA: COVID-19 EN COSTA RICA*. Costa Rica.
- Shantikumar, S., Kirwan, M., & Barratt, H. (2018). *Epidemic theory (effective & basic reproduction numbers, epidemic thresholds) & techniques for analysis of infectious disease data (construction & use of epidemic curves, generation numbers, exceptional reporting & identification of significant clusters)*. Obtenido de HealthKnowledge: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/epidemic-theory>
- Silva-Ayarza, I., & Bachelet, V. C. (21 de Abril de 2021). *Medwave*. Obtenido de What we know and don't know on SARS-CoV-2 and COVID-19: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/8198.act>

- Srivastava, A., & Chowell, G. (2020). *Understanding spatial heterogeneity of COVID-19 pandemic using shape analysis of growth rate curves*. Obtenido de ncbi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273268/>
- U.S. Embassy San Jose. (17 de Marzo de 2020). *El distanciamiento social y la mejora de la higiene de bajo costo como medidas preventivas aplicadas*. Obtenido de <https://cr.usembassy.gov/es/el-distanciamiento-social-y-la-mejora-de-la-higiene-de-bajo-costo-como-medidas-preventivas-aplicadas/>
- Van Den Driessche, P., & Watmough, J. (2001). *Reproduction numbers and sub-threshold endemic*. Canada: Elsevier.
- Vogt, K., Henao, D., Moreno, G., Aguilera, R., & Zamora, J. (2021). *Proyecciones COVID-19 modelo SIR discreto para la Región de Valparaíso*. Santiago.
- WHO1. (Marzo de 2020). *World Health Organization*. Obtenido de Origins of the SARS-CoV-2 virus: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>
- WHO2. (marzo de 2020). *World Health Organization*. Obtenido de Symptoms Coronavirus: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3
- WHO3. (diciembre de 2020). *World Health Organization*. Obtenido de Covid-19 vaccines: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- WHO4. (15 de junio de 2021). *World Health Organization*. Obtenido de Variants of concern: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Xue, L., Jing, S., Miller, J. C., Sun, W., Li, H., & Estrada-Franco, J. G. (2020). *A data-driven network model for the emerging covid-19 epidemics in Wuhan, Toronto and Italy*. Obtenido de ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025556420300730>