

## Modelos epidemiológicos con control por vacunación en el estudio de la COVID-19 Epidemiological models with vaccination control in the study of COVID-19

J. J. Hernández-Cervantes , R. Ávila-Pozos \*, R. R. Jiménez-Munguía 

Área Académica de Matemáticas y Física, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

### Resumen

En este artículo se analiza el desarrollo y la aplicación de las ecuaciones diferenciales en el análisis de epidemias mediante los modelos epidemiológicos SIR y SEIR. En la primera parte del trabajo se analizan matemáticamente las ecuaciones definidas por ambos modelos. Posteriormente se simula numéricamente el desarrollo de una epidemia y se compara con el comportamiento matemático predicho. En la segunda parte del trabajo se estudia cómo controlar la evolución de una epidemia mediante un método de vacunación. Primero se analizan los cambios que involucra la aplicación de una vacuna en las ecuaciones. Posteriormente se simulan numéricamente. Finalmente se ponen en práctica los modelos para estudiar la evolución de la epidemia por COVID-19 en México.

*Palabras Clave:* Ecuaciones diferenciales, Modelación matemática, Modelo SIR, Modelo SEIR, Dinámica COVID-19.

### Abstract

This article analyzes the development and application of differential equations in the analysis of epidemics using the epidemiological models SIR and SEIR. In the first part of the work, the equations defined by both models are mathematically analyzed. Subsequently, the development of an epidemic is numerically simulated and compared with the predicted mathematical behavior. In the second part of the work, we study how to control the evolution of an epidemic by means of vaccination methods. First, the changes involved in the application of a vaccine in the equations are analyzed. Subsequently, these models are numerically simulated. Finally, the models are put into practice to study the evolution of the COVID-19 epidemic in Mexico.

*Keywords:* Differential equations, Mathematical modeling, SIR model, SEIR Model, COVID-19 dynamics.

### 1. Introducción

Las ecuaciones diferenciales son una herramienta matemática importante en la modelación de varios fenómenos como lo pueden ser físicos, económicos, químicos o biológicos. La epidemiología es la ciencia que estudia los patrones de salud, enfermedad y factores asociados a nivel poblacional (Martcheva, 2015). En 1760 Daniel Bernoulli presentó ante la Real Academia de Ciencias de París, un modelo matemático para estudiar la efectividad de las técnicas del cálculo de variaciones aplicados al estudio de la viruela, lo que significó el primer intento para modelar matemáticamente la difusión de una enfermedad. En 1927 Kermack y Mckendrick publican por primera vez un modelo epidemiológico determinista que incluye individuos susceptibles, infecciosos y recuperados (Bacaër, 2011). El centro de estudio de los modelos epidemiológicos es la dinami-

ca de la transmisión de una enfermedad. La elección de un modelo epidemiológico está basada en la población así como en la dinámica y medio de transmisión. Por tanto, dichos modelos necesitan ser adaptados a cada enfermedad para poder sostener situaciones reales.

A finales de diciembre de 2019, se informó de la aparición de un nuevo virus en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Denominado SARS-CoV2, es el virus que provoca la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) y que, muy rápidamente desde su aparición, se ha extendido por gran parte del mundo, provocando graves problemas a los sistemas de salud de todos los países en los que está presente (WHO, 2020).

El principal objetivo de la epidemiología matemática es entender las causas de la enfermedad, para poder predecir su evolución en el tiempo y desarrollar alternativas de control. Por esta

\* Autor para correspondencia: ravila@uaeh.edu.mx.

Correo electrónico: he294803@uaeh.edu.mx (José Juan Hernández-Cervantes), ravila@uaeh.edu.mx (Roberto Ávila-Pozos), rjimenez@uaeh.edu.mx (Ronald Richard Jiménez-Munguía).

razón, es imprescindible obtener datos y analizarlos.

Para establecer un modelo matemático que represente la propagación de una enfermedad, es necesario realizar suposiciones sobre cómo se transmite la infección. En la actualidad, asumimos que las infecciones se producen por el contacto con virus o bacterias (Brauer, 2017).

Los modelos compartamentales han sido ampliamente utilizados desde el siglo pasado. En 1906, Hamer empleó un modelo compartamental y la idea de que la tasa de nuevas infecciones se comportaba como la ley de acción de masas. En 1911, Ross demostró la dinámica de transmisión de la malaria entre mosquitos y humanos con ayuda de un modelo compartamental simple. Pero el modelo compartamental más popular es el modelo de Kermack y McKendrick, en el que divide a la población en susceptibles, infecciosos y recuperados, dando lugar al modelo SIR (Brauer, 2017).

Podemos mencionar dos enfoques para modelar las epidemias:

- a) El primero, basado en modelos matemáticos sencillos. Estos tipos de modelos presentan dos ventajas: 1. Se pueden analizar matemáticamente, por lo que puede entenderse lo que ocurre independientemente de los valores de los parámetros; 2. Los parámetros, generalmente son pocos y pueden estimarse a partir de los datos reales de la epidemia. Sin embargo, estos modelos no sirven para hacer predicciones, sino para explicar lo que ocurrió durante un brote epidémico.
- b) El segundo enfoque se basa en modelos más complicados que se pueden resolver numéricamente, pero de los que no se puede decir nada con certeza. Algunos de estos modelos tienen un gran número de ecuaciones y parámetros que incorporan más aspectos de la realidad. Sin embargo, muchos de los parámetros involucrados se conocen de forma aproximada. Estos modelos pueden estar en forma de ecuaciones diferenciales o estar descritos mediante reglas, como en los modelos basados en agentes (Bacaër et al., 2021).

A casi dos años del inicio de la pandemia, la opinión pública sigue interesada en la duración de la epidemia, el número máximo de infectados y el número de muertes. También se ha mostrado que hacer predicciones de largo alcance requiere modelos matemáticos más complicados que necesitar una gran cantidad de datos y esfuerzo para identificar y cuantificar parámetros desconocidos (Nesteruk, 2020).

Mediante el uso de modelos simples como el SIR y un modelo de regresión log-lineal, Chu representó la incidencia diaria y acumulada de casos confirmados de COVID-19 en dos países, en las primeras etapas del brote epidemiológico. Con estos modelos estimó el número reproductivo básico, la tasa de crecimiento de los casos y el tiempo en el que el número de contagiados se duplicaba (Chu, 2021).

En un trabajo reciente, Prodanov propone una solución en forma de series de la incidencia. Muestra que la solución explícita del modelo requiere de funciones trascendentales especiales, las cuales son soluciones de ecuaciones integrales no elementales. Propone un algoritmo para aproximar la incidencia, lo que le permite realizar estimaciones de los parámetros del modelo para casos registrados (Prodanov, 2021).

También se han propuesto modelos basados en ecuaciones diferenciales no lineales, con propiedades como total integrabilidad que permiten comparar los resultados del modelo con los datos públicos con buena correspondencia para los casos de China y Austria (Cherniha and Davydovych, 2020).

Además, esta pandemia también se ha abordado con múltiples herramientas del análisis de series de tiempo (Qi et al., 2020; Zeroual et al., 2020).

Cuando la pandemia comenzó a crecer de manera alarmante, una preocupación mundial se centró en la búsqueda de tratamientos selectivos o vacunas que ayudaran a mitigar el creciente número de contagios y los casos graves de la enfermedad. Este escenario también fue terreno para la modelación matemática. Algunos autores afirman que el plan de vacunación por sí solo no es suficiente para acabar con el brote epidémico, sino que se tiene que acompañar con intervenciones no farmacéuticas (Moore et al., 2021). Mediante simulaciones y considerando poblaciones no homogéneas, se muestra la importancia de combinar medidas de contención para disminuir el número de contagios (Gumel et al., 2021). En otros trabajos se sugiere que además del distanciamiento social y la vacunación masiva, una acción que disminuiría el número de contagios es realizar pruebas a individuos susceptibles, lo que se ha estudiado con modelos compartamentales y análisis de sensibilidad (Olivares and Staffetti, 2021). Sin embargo, en un mundo con más de la mitad de los países en la pobreza, el costo será un problema que impedirá que el número de contagios a nivel mundial decrezca rápidamente (Martonosi et al., 2021).

La modelación matemática de epidemias se volvió un tema de actualidad ante la la pandemia de 2020 causada por un coronavirus. Desde entonces, escuchamos noticias con aspectos técnicos como el número reproductivo básico. Otra cuestión técnica que se ha planteado en los medios es sobre la estacionalidad (Tang et al., 2020), concepto que se asocia con las segunda, tercera y cuarta ola epidémica. Después de casi dos años, es claro que estos modelos matemáticos han estado lejos de proporcionar previsiones confiables. Sin embargo, siguen siendo una herramienta de utilidad para estudiar la propagación y posibles escenarios de mitigación con medidas farmacéuticas y no farmacéuticas.

## 2. Análisis matemático

### 2.1. Modelo SIR

Propuesto por William O. Kermack y Anderson G. McKendrick en 1927 (Kermack and McKendrick (1927)), analiza la evolución de una enfermedad en una población dividida en tres grupos de individuos: susceptibles, infecciosos y recuperados. La población total  $N$  es la suma de estas tres clases y se supone constante. Este es un supuesto fuerte; para poblaciones muy grandes e intervalos de tiempo cortos esta suposición es razonable. El grupo de los susceptibles está formado por aquellos individuos que están sanos pero pueden contraer la enfermedad. El grupo de los infecciosos recoge aquellos individuos afectados por la enfermedad; son capaces de transmitir la enfermedad a las personas susceptibles. Finalmente, el grupo de los recuperados está formado por aquellos individuos que han superado la enfermedad y no pueden volver a infectarse, pero tampoco son infecciosos; en consecuencia estos individuos no afectan a

la dinámica de la transmisión de la enfermedad cuando entran en contacto con otras personas.

Una vez que los individuos susceptibles son contagiados pasan al grupo de los infecciosos. Esto se da con una tasa promedio de contagios  $\beta$ . Cuando los individuos infectados superan la enfermedad, pasan al grupo de los recuperados en una proporción determinada por el parámetro  $\gamma$ . Estos cambios en las poblaciones se describen mediante las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$S'(t) = -\beta SI \tag{2.1}$$

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I \tag{2.2}$$

$$R'(t) = \gamma I \tag{2.3}$$

2.1.1. *Puntos de equilibrio y estabilidad*

Debemos ahora determinar en qué punto se logra un equilibrio entre las poblaciones y analizar si este equilibrio es debido a la desaparición de la enfermedad o bien, si la enfermedad es persistente. Los puntos de equilibrio se obtienen cuando los tres grupos en que se divide a la población no cambian en el tiempo, es decir, cuando las ecuaciones que describen el modelo se anulan. Basta igualar a cero las ecuaciones (2.1) y (2.2) ya que siendo estos dos cambios nulos, el cambio en la población recuperada será también nulo pues la población total es constante.

Para que ambas ecuaciones se anulen, la población de infectados debe ser nula. Se obtienen los puntos de equilibrio trivial  $(0, 0, 0)$  y el libre de enfermedad  $(S^*, I^*, R^*) = (S, 0, R)$ . La matriz Jacobiana para este modelo es

$$J_* = \begin{pmatrix} 0 & -\beta S & 0 \\ 0 & \beta S - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{pmatrix}$$

Se puede comprobar que los valores propios de  $J_*(S^*, I^*, R^*)$  son  $\lambda_{1,2} = 0$  y  $\lambda_3 = \beta S - \gamma$ , por lo que el punto de equilibrio libre de enfermedad será un nodo estable (ver Apéndice A) si  $\lambda_3 < 0$ . A partir de esta condición se determina el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ . En este caso el número reproductivo básico, del cual dependerá la estabilidad del punto de equilibrio, es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S}{\gamma}.$$

Observe que  $\lambda_3 < 0$  si  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Es decir, el equilibrio libre de enfermedad es estable siempre que  $\mathcal{R}_0$  sea menor a la unidad. El parámetro  $\mathcal{R}_0$  tiene la interpretación física del número promedio de infectados nuevos que crea un solo individuo infectado, en una población completamente susceptible. Por lo tanto, cuando  $\mathcal{R}_0 < 1$ , cada infectado infecta de media a menos de una persona, por lo que la enfermedad tiende a desaparecer.

2.2. *Modelo SIR con efectos demográficos*

Este modelo es una variante del modelo SIR visto previamente, donde se considera el nacimiento y defunción de algunos individuos (Andersson and Britton (2012), Nåsell (1999), Van Herwaarden and Grasman (1995)). En este modelo las ecuaciones que representan los cambios entre los grupos son

$$S'(t) = -\beta SI + \mu(N - S) \tag{2.4}$$

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I - \mu I \tag{2.5}$$

$$R'(t) = \gamma I - \mu R \tag{2.6}$$

Donde se añade el término  $\mu N$  correspondiente a los nacimientos (para que la población se mantenga constante) y los términos correspondientes a las defunciones definidos por  $-\mu$  y el número de individuos en cada grupo.

2.2.1. *Puntos de equilibrio y estabilidad*

Los puntos de equilibrio se calculan de la misma manera que en el modelo anterior. Con la diferencia que en este se obtienen más puntos de equilibrio, uno de ellos el trivial, otro el libre de enfermedad y uno más donde la enfermedad persiste, el equilibrio endémico.

Es claro que el equilibrio libre de enfermedad es  $(S_1^*, I_1^*, R_1^*) = (N, 0, 0)$ . Se puede verificar que el endémico es

$$(S_2^*, I_2^*, R_2^*) = \left( \frac{\mu + \gamma}{\beta}, \frac{\mu(\beta N - \gamma - \mu)}{\beta(\mu + \gamma)}, \frac{\gamma(\beta N - \gamma - \mu)}{\beta(\mu + \gamma)} \right).$$

Luego, la matriz Jacobiana del sistema es

$$J_* = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - \gamma - \mu & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de  $J_*(S_1^*, I_1^*, R_1^*)$  son  $\lambda_{1,2} = -\mu$  y  $\lambda_3 = \beta N - \gamma - \mu$ . Nuevamente, para que  $(S_1^*, I_1^*, R_1^*)$  sea un nodo estable, se necesita que los valores propios sean negativos. Como se ha supuesto  $\mu > 0$ , el valor propio  $\lambda_3$  será quien determine la estabilidad. Entonces, el número reproductivo básico de este modelo se obtiene al resolver la desigualdad  $\lambda_3 < 0$ , por lo que

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu}. \tag{2.7}$$

No es difícil verificar que los valores propios de  $J_*(S_2^*, I_2^*, R_2^*)$  son  $\lambda_1 = -\mu$  y  $\lambda_{2,3} = \frac{-R_0\mu}{2N} \pm \sqrt{\frac{R_0^2\mu^2}{4} + \mu - \gamma - \frac{R_0\mu(\gamma + \mu)}{N}}$ . Al igual que en los casos anteriores, este punto de equilibrio será un nodo estable si los valores propios son negativos. En este caso, los valores propios  $\lambda_2, \lambda_3$  serán los que determinen la estabilidad de este punto de equilibrio.

2.3. *Modelo SEIR con efectos demográficos*

Este modelo añade un cuarto grupo  $E$ , el de los expuestos o portadores (Li and Muldowney, 1995). Estos serán individuos en periodo de incubación del virus y no presentarán síntomas ni podrán contagiar a otros individuos. Al pasar el tiempo de incubación, pasarán a ser infecciosos. Las siguientes ecuaciones diferenciales son las que definen el modelo SEIR.

$$S'(t) = -\beta SI + \mu(N - S) \tag{2.8}$$

$$E'(t) = \beta SI - (\epsilon + \mu)E \tag{2.9}$$

$$I'(t) = \epsilon E - (\gamma + \mu)I \tag{2.10}$$

$$R'(t) = \gamma I - \mu R \tag{2.11}$$

2.3.1. Puntos de equilibrio y estabilidad

Análogo a los modelos previamente estudiados, el modelo SEIR tiene los puntos de equilibrio libre de enfermedad y endémico. El primero es  $(S_1^*, I_1^*, R_1^*) = (N, 0, 0, 0)$ . Mientras que el endémico es: ((Martcheva, 2015))

$$\begin{pmatrix} S_2^* \\ E_2^* \\ I_2^* \\ R_2^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{(\mu+\epsilon)(\mu+\gamma)}{\beta\epsilon} \\ \frac{\mu+\gamma}{\epsilon} \frac{\mu}{\beta} \left( \frac{N\beta\epsilon}{(\mu+\epsilon)(\mu+\gamma)} - 1 \right) \\ \frac{\mu}{\beta} \left( \frac{N\beta\epsilon}{(\mu+\epsilon)(\mu+\gamma)} - 1 \right) \\ \frac{\gamma}{\beta} \left( \frac{N\beta\epsilon}{(\mu+\epsilon)(\mu+\gamma)} - 1 \right) \end{pmatrix}.$$

La matriz Jacobiana para este modelo es

$$J_* = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(\epsilon + \mu) & \beta S & 0 \\ 0 & \epsilon & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}.$$

Se puede verificar que los valores propios de  $J_*(S^*, I^*, R^*)$  son  $\lambda_{1,2} = -\mu$  y  $\lambda_{3,4} = \frac{1}{2}(-(\epsilon + \gamma) \pm \sqrt{(\epsilon - \gamma)^2 + 4N\beta\epsilon - 2\mu})$ . Dado que  $\lambda_{1,2}$  son siempre negativos,  $\lambda_{3,4}$  serán los valores propios que determinen la estabilidad del equilibrio. Para simplificar los cálculos usaremos la aproximación  $\frac{\epsilon}{\epsilon+\mu} \approx 1$ , debido a que la tasa de defunción es mucho menor que el inverso del tiempo de incubación. Así pues el número reproductivo básico de la enfermedad será

$$\mathcal{R}_0 = \frac{N\beta\epsilon}{(\mu + \gamma)(\mu + \epsilon)}. \tag{2.12}$$

Y el equilibrio libre de enfermedad será estable si  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

Ahora, se puede verificar que los valores propios de  $J_*(S_{end}, E_{end}, I_{end}, R_{end})$  son  $\lambda_1 = -\mu$ ,  $\lambda_2 = -(\epsilon + \gamma)$  y  $\lambda_{3,4} = \frac{1}{2}(-\mu\gamma(\epsilon + \mathcal{R}_0) \pm \sqrt{(\mathcal{R}_0\mu(\epsilon + \gamma))^2 - 4\epsilon\mu\gamma(\epsilon + \gamma)(\mathcal{R}_0 - 1)})$ . Y el equilibrio endémico será un nodo estable si  $\lambda_{3,4} < 0$ .

3. Simulación

Una vez analizados matemáticamente los modelos, procedemos a realizar simulaciones de epidemias mediante métodos numéricos. Para ello empleamos el software de uso libre **R**.

3.1. Simulación Modelo SIR

Como vimos en el análisis matemático del modelo SIR con efectos demográficos, se ha definido el número reproductivo básico como  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu}$ . A continuación vamos a simular los casos libre de enfermedad y endémico utilizando parámetros adecuados.

3.1.1. Caso libre de enfermedad

Supongamos que se tienen las condiciones iniciales  $S(0) = 99$ ,  $I(0) = 1$  y  $R(0) = 0$  y los parámetros  $\beta = 0,009$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu = 0,01$ . Así, el número reproductivo básico es  $\mathcal{R}_0 = 0,89 < 1$  y el desarrollo de las poblaciones es el siguiente:

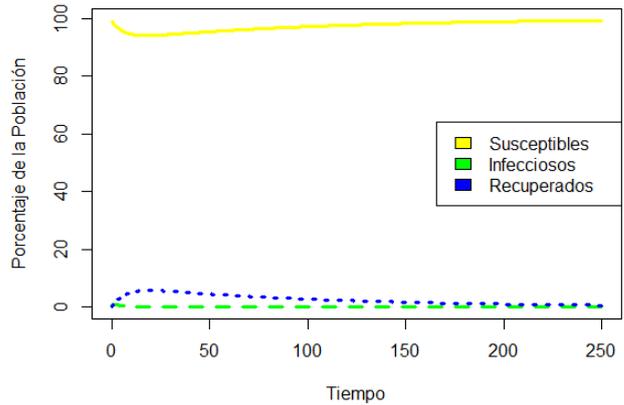


Figura 1: Simulación del Modelo SIR, para el caso libre de enfermedad

El número de infectados decrece desde el inicio de la evolución, al ser  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Se observa cómo la enfermedad no se propaga y se obtiene el equilibrio en el que la población final es susceptible en su totalidad.

3.1.2. Caso endémico

Supongamos que se tienen las condiciones iniciales  $S(0) = 99$ ,  $I(0) = 1$  y  $R(0) = 0$  y los parámetros  $\beta = 0,05$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu = 0,01$ . Así, el número reproductivo básico es  $\mathcal{R}_0 = 4,95 > 1$  y el desarrollo de las poblaciones es el siguiente:

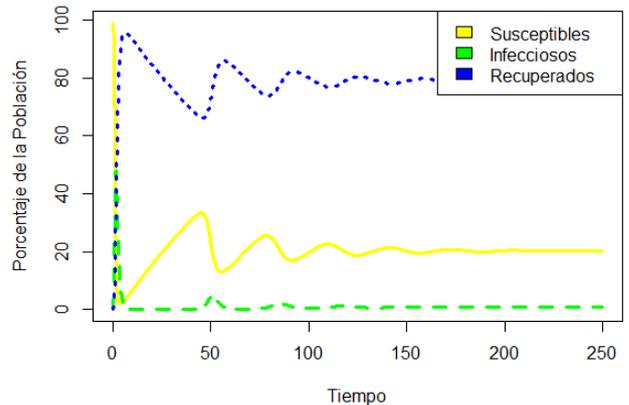


Figura 2: Simulación del modelo SIR para el caso endémico.

Aparecen oscilaciones en los diferentes grupos. Con el paso del tiempo estas desaparecen lográndose el equilibrio endémico. La enfermedad no desaparece totalmente pese a que su influencia es menor.

3.2. Simulación Modelo SEIR

En el análisis matemático del modelo SEIR, se definió el número reproductivo básico como  $\mathcal{R}_0 = \frac{N\beta\epsilon}{(\mu+\gamma)(\mu+\epsilon)}$ . A continuación se simulan los casos libre de enfermedad y endémico.

### 3.2.1. Caso libre de enfermedad

Supongamos que se tienen las condiciones iniciales  $S(0) = 85$ ,  $E(0) = 5$ ,  $I(0) = 10$ ,  $R(0) = 0$  y los parámetros  $\beta = 0,005$ ,  $\epsilon = 0,5$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu = 0,01$ . Así el número reproductivo básico es  $\mathcal{R}_0 = 0,485 < 1$ , con estos parámetros el desarrollo de las poblaciones es el siguiente:

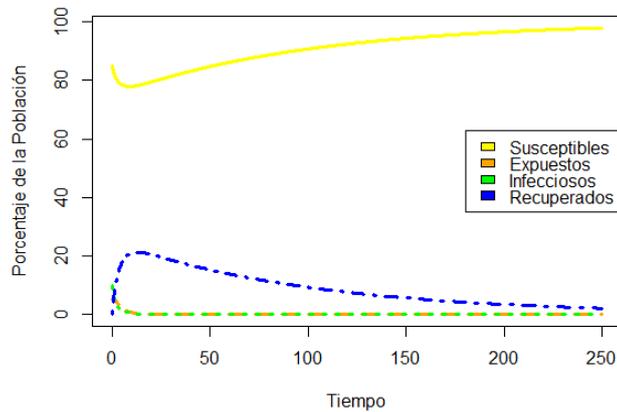


Figura 3: Simulación del modelo SEIR para el caso libre de enfermedad.

Se aprecia que la enfermedad no llega a propagarse y el número de infectados decrece desde los momentos iniciales. La enfermedad tiende al equilibrio libre de enfermedad.

### 3.2.2. Caso endémico

Supongamos que se tienen las condiciones iniciales  $S(0) = 85$ ,  $E(0) = 5$ ,  $I(0) = 10$ ,  $R(0) = 0$  y los parámetros  $\beta = 0,05$ ,  $\epsilon = 0,5$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu = 0,01$ . Así el número reproductivo básico es  $\mathcal{R}_0 = 4,85 > 1$ , con estos parámetros el desarrollo de las poblaciones es el siguiente:

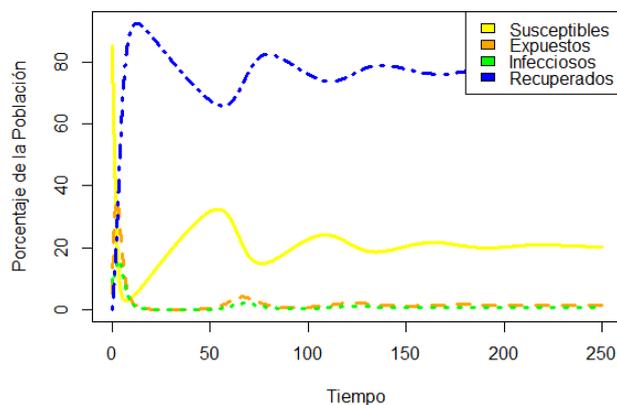


Figura 4: Simulación del modelo SEIR para el caso endémico.

Se observa cómo la enfermedad se desarrolla de una manera oscilante siendo el máximo absoluto el primer máximo obtenido. Con el paso del tiempo las oscilaciones desaparecerán, lográndose el equilibrio endémico.

## 4. Métodos de vacunación

### 4.1. Vacunación a los nacidos

Muchas de las enfermedades humanas requieren vacunación pediátrica, como el sarampión, la polio y la varicela. Desde el punto de vista matemático, este proceso requiere una ligera modificación a los modelos analizados anteriormente. Vamos a introducir el parámetro  $p$  que define la fracción de nacidos que son vacunados y en los que la vacuna ha funcionado correctamente para desarrollar inmunidad total y permanente contra la enfermedad. Basta modificar las ecuaciones (2.8) y (2.11) del modelo SEIR para modelar la evolución de la enfermedad con este método de vacunación (Earn et al., 2000)

$$S'(t) = -\beta SI + \mu(N - S) - \mu Np \tag{4.1}$$

$$R'(t) = \gamma I - \mu R + \mu Np \tag{4.2}$$

En esta variante del modelo, los nacidos susceptibles que son vacunados pasan a formar parte de los individuos recuperados dado que una vez vacunados se vuelven inmunes a la enfermedad.

Al considerar el cambio de variables

$$\begin{cases} S = \hat{S}(1 - p) \\ E = \hat{E}(1 - p) \\ I = \hat{I}(1 - p) \\ R = \hat{R}(1 - p) + Np \end{cases}$$

las relaciones obtenidas son idénticas a aquellas del modelo SEIR en las que no se introduce vacunación, excepto que la tasa de contagio  $\beta$  se reemplaza por  $\hat{\beta} = \beta(1 - p)$ . Por lo tanto, se determina que la introducción de la vacunación en los nacidos tiene como resultado una evolución idéntica a aquellas analizadas en el apartado 2.3. Así pues, es inmediato obtener el número reproductivo básico para una epidemia controlada mediante este modelo.

$$\hat{\mathcal{R}}_0 = \frac{N\hat{\beta}\epsilon}{(\mu + \gamma)(\mu + \epsilon)} = \mathcal{R}_0(1 - p).$$

Recordemos que la epidemia tiende al equilibrio libre de enfermedad cuando  $\hat{\mathcal{R}}_0 < 1$ . Partiendo de esta base, se obtiene la siguiente relación que determinará la efectividad de la vacunación:

$$\text{Si } \hat{\mathcal{R}}_0 < 1 \Rightarrow p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Es decir, la medida de control aplicado será efectiva siempre que la proporción vacunada de nacidos cumpla la relación anterior. Se concluye que existe una proporción crítica que determina la validez del control aplicado, el cual definimos como  $p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ .

Para conocer mejor la influencia del control aplicado en el desarrollo de la epidemia, se ha simulado la evolución de ésta para diferentes valores de  $p$ . Se han utilizado las condiciones iniciales  $S_0 = 85$ ,  $E_0 = 5$ ,  $I_0 = 10$ ,  $R_0 = 0$  y valores de los parámetros  $\beta = 0,05$ ,  $\epsilon = 0,5$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu = 0,01$ . Con estos valores el número reproductivo básico es  $\hat{\mathcal{R}}_0 = 4,85(1 - p)$ , con lo que la fracción crítica de vacunación es  $p_c = 0,79$ .

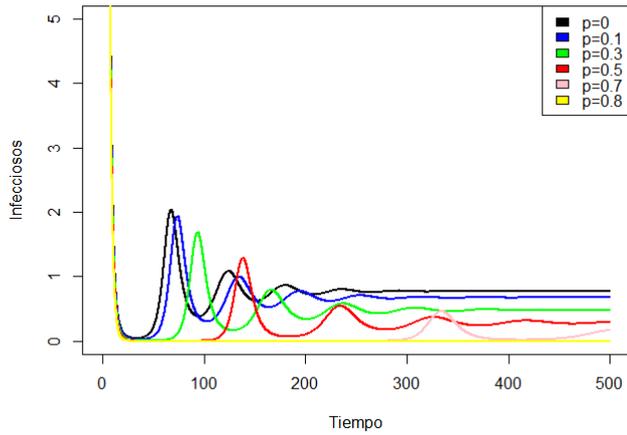


Figura 5: Simulación de la dinámica de la clase Infecciosa para distintos valores del parámetro  $p$

Se aprecia que el aumento de la vacunación conlleva el retraso de los picos de infección y éstos son menores, así como la disminución del número final de infectados.

#### 4.2. Vacunación masiva

Cuando el riesgo sanitario de una epidemia aumenta, se inicia un programa de vacunación masiva que busca controlar el aumento exponencial de los contagios. El siguiente es una variación del modelo SIR donde se añade un cuarto grupo de población  $V$ , en el que agrupan los individuos vacunados y  $u$  es el número de individuos susceptibles que han sido vacunados. Cabe señalar que en este modelo no se toman en cuenta efectos demográficos, ya que este tipo de vacunación se da en periodos cortos de tiempo. En este modelo, la vacunación se da eliminando un número de individuos del grupo de los susceptibles.

$$S'(t) = -\beta SI - u \tag{4.3}$$

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I \tag{4.4}$$

$$R'(t) = \gamma I \tag{4.5}$$

$$V'(t) = u \tag{4.6}$$

En el análisis de este modelo se pueden dar dos opciones. Cuando  $u$  es pequeño, la vacunación tendrá poco efecto en la epidemia. En el caso contrario, cuando  $u$  es lo suficientemente grande como para controlar la infección, ésta no creará un gran cambio en el número de susceptibles ( $S(t) \approx S(0) - ut$ ). Bajo estas condiciones, el número de infectados se da de la siguiente manera:

$$I(t) \approx \begin{cases} I(0) \exp \left[ \beta S(0) - \gamma - \frac{1}{2} \beta ut \right] & , t \leq \frac{S(0)}{u} \\ I(0) \exp \left[ \frac{1}{2} \beta \frac{S(0)^2}{u} - \gamma t \right] & , t > \frac{S(0)}{u} \end{cases}$$

Una fuerte y rápida respuesta inicial reduce el número de individuos susceptibles disminuyendo el impacto de la epidemia.

## 5. Estudio COVID-19

Una vez analizados matemáticamente los modelos y de haber simulado el desarrollo de las poblaciones en los distintos casos con diferentes estabilidades, es interesante poner en práctica estos modelos para el estudio de una enfermedad real. En un caso real los parámetros que dictan la evolución de las poblaciones no serán constantes debido a que hay varios factores que pueden cambiar la tasa de contagio. Uno de estos puede ser el climatológico. También se puede dar el caso en el que el virus muta y esto puede cambiar cualquiera de los parámetros con los que se definía la enfermedad antes de la mutación.

Vamos a analizar la evolución de la COVID-19 en México, en el periodo comprendido entre el 26 de febrero de 2020 y el 19 de octubre de 2021. Para dicho análisis se ha trabajado con los datos diarios proporcionados por el CONACYT.

### 5.1. Obtención de parámetros

Primero usaremos el modelo SIR con efectos demográficos, por lo que es preciso determinar el valor de los parámetros  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\mu$ .

El parámetro  $\gamma$  se obtiene directamente con el inverso del tiempo de recuperación, el cual se ha determinado en 15 días (CDC, 2021), por lo tanto

$$\gamma = \frac{1}{15} \approx 0,067 \text{ días}^{-1}.$$

Para obtener el valor del parámetro  $\mu$ , se calcula el inverso de la esperanza de vida. En los datos demográficos publicados por el INEGI, se determina que la esperanza media de vida es de 75 años, por lo tanto

$$\mu = \frac{1}{75 \text{ años} \cdot 365 \frac{\text{días}}{\text{años}}} \approx 3,65 \times 10^{-5} \text{ días}^{-1}.$$

Para determinar el valor de la tasa de contagios  $\beta$ , se parte de la ecuación (2.5) que determina el cambio temporal de la población infecciosa. Resolviendo esta ecuación diferencial se obtiene la siguiente expresión para el número de infecciosos

$$I(t) = I(0) \exp [(\beta S - (\gamma + \mu))t] = I(0) \exp (\lambda t).$$

Por lo tanto, si se realiza un ajuste exponencial en la curva determinada por los datos recogidos, se obtiene una función del tipo  $f(t) = k \exp (\lambda t)$ . De esta manera, el valor del parámetro  $\beta$  está determinado por la relación

$$\beta = \frac{\lambda + \gamma + \mu}{S} \approx \frac{\lambda + \gamma + \mu}{N}. \tag{5.1}$$

### 5.2. Análisis con $\beta$ constante

Una vez que se conoce la relación que determinará el valor de la tasa de contagio  $\beta$ , se procede a ajustar exponencialmente los datos recabados usando mínimos cuadrados ordinarios. Se obtiene el siguiente gráfico (se han utilizado los datos correspondientes a los primeros 154 días):

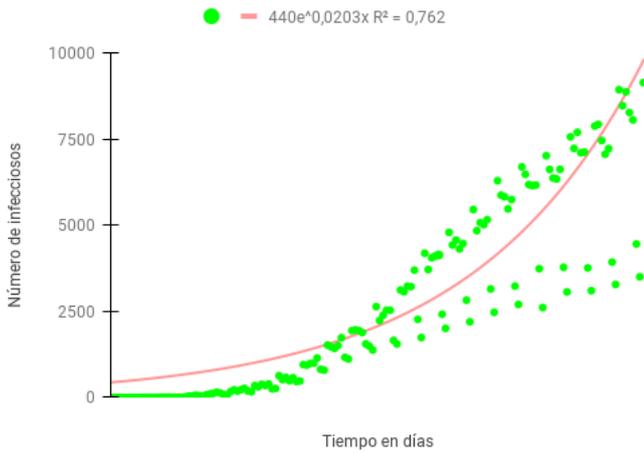


Figura 6: Ajuste exponencial del número de infectados

Del ajuste exponencial se obtiene que la constante que determina la naturaleza de la curva es  $\lambda = 0,0203$ . Por tanto, utilizando la relación (5.1), se obtiene el valor estimado de la tasa de contagios

$$\beta = \frac{\lambda + \gamma + \mu}{N} \approx 6,834 \times 10^{-10} (\text{días} \cdot \text{individuos})^{-1}$$

Calculamos el número reproductivo básico usando la relación (2.7) y encontramos

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} \approx 1,309 > 1.$$

Por tanto, la epidemia de la COVID-19 es de naturaleza endémica siempre y cuando se considere que la tasa de contagios es constante.

Procedemos ahora a realizar la simulación del modelo. En la siguiente imagen se muestran la evolución simulada de la epidemia y los datos reales.

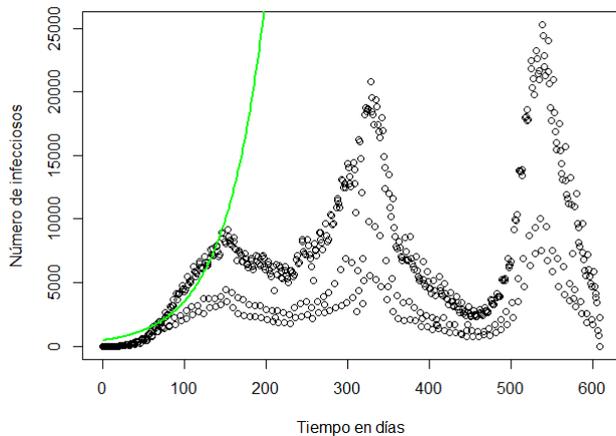


Figura 7: Simulación de la epidemia con  $\beta$  constante

Se aprecia que la curva de la simulación no se ajusta a los datos reales. Esto puede deberse a varios factores. Por un lado, no se ha tenido en cuenta la campaña de vacunación. Por

otro lado, se ha fijado un valor constante para la tasa de contagios durante toda la evolución. Como se ha mencionado anteriormente, el parámetro  $\beta$  puede variar por diversos factores. Cuando inició la Jornada Nacional de Sana Distancia, el número de susceptibles no era tan grande, pues una buena parte de la población se quedó en su casa. Al finalizar este periodo, las condiciones cambiaron y el número de susceptibles aumentó, por lo que la tasa de contagios cambió.

### 5.3. Análisis con $\beta$ constante a trozos

Con la intención de mejorar la simulación realizada en el apartado anterior, se realiza una nueva simulación en la que la tasa de contagio varía en el tiempo. Como se aprecia en los datos recogidos, la evolución de la epidemia puede dividirse en tres fases (olas), cada una de ellas con su etapa inicial y final. Con la intención de determinar el valor del parámetro  $\beta$  en cada una de las fases principales, se ajustará exponencialmente cada una de las curvas correspondientes a las fases del desarrollo epidémico. La elección del inicio y término de cada ola se realizó a partir del número de casos confirmados reportados por la Dirección General de Epidemiología.

Con los datos obtenidos mediante los ajustes y utilizando la relación (5.1), se obtiene que las tasas de contagios son las siguientes:

$\beta_1 = 6,834 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,1} = 1,309$
$\beta_2 = 4,757 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,2} = 0,911$
$\beta_3 = 6,127 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,3} = 1,173$
$\beta_4 = 3,818 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,4} = 0,731$
$\beta_5 = 7,723 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,5} = 1,479$
$\beta_6 = 3,177 \times 10^{-10}$	con	$\mathcal{R}_{0,6} = 0,608.$

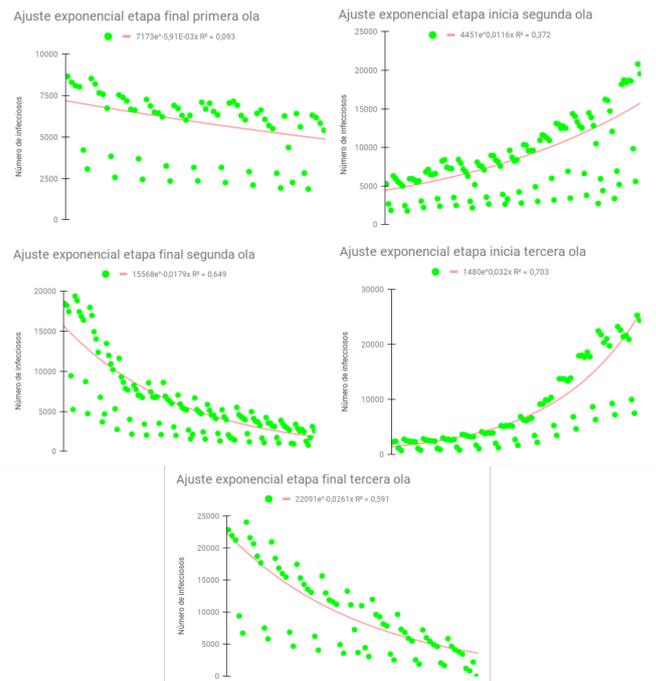


Figura 8: Ajuste exponencial en cada una de las fases principales

Una vez determinadas las tasas de contagio correspondientes a cada etapa, se procede a realizar la simulación de la epidemia del mismo modo en el que se ha realizado en los casos anteriores

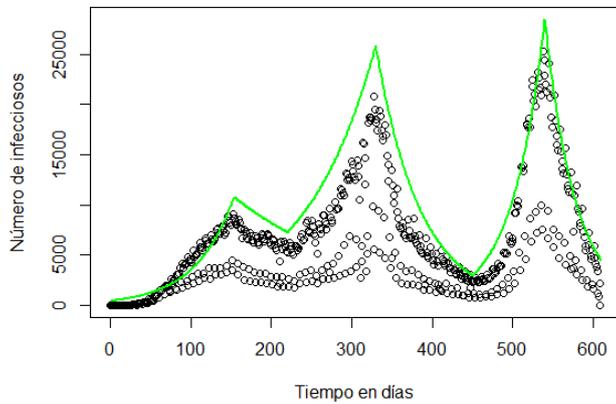


Figura 9: Simulación de la epidemia con  $\beta$  variable

#### 5.4. Análisis con control por vacunación

Finalmente presentamos una última simulación correspondiente al modelo visto en la sección 4.2 (ecuaciones 4.3 - 4.4).

Nuevamente consideramos las tres olas discutidas en la sección anterior. Se conservan los parámetros  $\beta$  y  $\gamma$ . El parámetro  $u$  se calculó tomando el promedio de individuos con esquema de vacunación completo en cada etapa comenzando a partir del día 325 que corresponde al 15 de enero de 2021, fecha de la cual se tiene el primer registro de individuos completamente vacunados (según Our World in Data).

Se observa que el modelo se ajusta bien a los datos en un primer momento, luego difiere considerablemente. Esto se debe en gran medida a que el modelo supone que tanto los infectados como los vacunados no pueden volver a contagiarse, lo cual no ocurre para el caso de la COVID-19 (Wang et al., 2021).

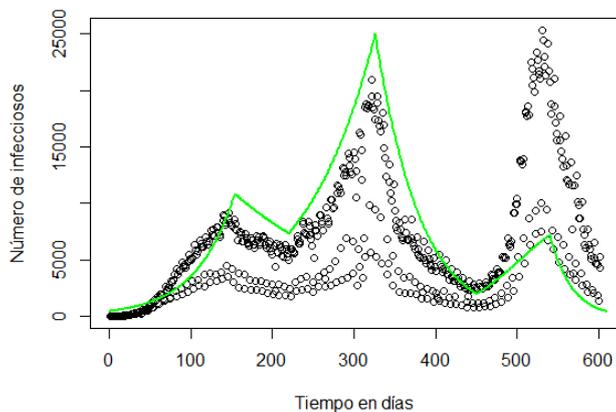


Figura 10: Simulación de la epidemia implementando control por vacunación

## 6. Conclusiones

- i. Aunque los modelos estudiados en este trabajo no son eficaces para hacer predicciones, resultan de gran utilidad para comprender el desarrollo de la epidemia. Para ello es importante entender y poder interpretar los distintos parámetros que surgen en tales modelos.
- ii. El parámetro del número reproductivo básico,  $R_0$ , (ecuaciones 2.7 y 2.12) es de suma importancia en la evolución de la epidemia.
- iii. El uso de software libre como *R* permite estudiar sistemas no lineales y obtener gráficos que ayuden a entender la naturaleza de éstos, de manera fácil y rápida.
- iv. Al estudiar la epidemia COVID-19 en México mediante modelos epidemiológicos se ha observado que estos modelos no son fáciles de aplicar debido a que los parámetros pueden variar por diversos factores. Sin embargo, su aplicación proporciona una buena idea de la evolución de la epidemia y pueden ayudar a realizar buenas estrategias de contención, como el distanciamiento social y la vacunación.

## Referencias

- Andersson, H. and Britton, T. (2012). *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*, volume 151. Springer Science & Business Media.
- Bacaër, N. (2011). *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer Science & Business Media.
- Bacaër, N., Ripoll, J., de la Parra, R. B., Bardina, X., and Cuadrado, S. (2021). *Matemáticas y epidemias*. Casini.
- Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2):113–127.
- CDC (2021). Ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim guidance, centers for disease control and prevention.
- Cherniha, R. and Davydovych, V. (2020). A mathematical model for the COVID-19 outbreak and its applications. *Symmetry*, 12(6):990.
- Chu, J. (2021). A statistical analysis of the novel coronavirus (COVID-19) in Italy and Spain. *PLoS ONE*, 16(3):e0249037.
- Earn, D., Rohani, P., Bolker, B., and Grenfell, B. (2000). A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science*, 287(5453):667–670.
- Gumel, A., Iboi, E., Ngonghala, C., and Elbasha, E. (2021). A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations. *Infectious Disease Modelling*, 6:148–168.
- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 115(772):700–721.
- Li, M. and Muldowney, J. (1995). Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Mathematical Biosciences*, 125:155–164.
- Martcheva, M. (2015). *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer.
- Martonosi, S., Behzad, B., and Cummings, K. (2021). Pricing the COVID-19 vaccine: A mathematical approach. *Lancet Infect Dis*, 21:793–802.
- Moore, S., Hill, E., Tildesley, M., Dyson, L., and Keeling, M. (2021). Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. *Omega*, 103:102451.
- Nåsell, I. (1999). On the time to extinction in recurrent epidemics. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 61(2):309–330.
- Nesteruk, I. (2020). Statistics-based predictions of coronavirus epidemic spreading in mainland China. *Innov Biosyst Bioeng*, 4(1):13–18.
- Olivares, A. and Staffetti, E. (2021). Uncertainty quantification of a mathematical model of COVID-19 transmission dynamics with mass vaccination strategy. *Chaos, Solitons and Fractals*, 146:110895.
- Prodanov, D. (2021). Analytical parameter estimation of the SIR epidemic model. applications to the COVID-19 pandemic. *Entropy*, 25(59):e23010059.

Qi, H., Xiao, S., Shi, R., Ward, M. P., Chen, Y., Tu, W., Su, Q., Wang, W., Wang, X., and Zhang, Z. (2020). COVID-19 transmission in mainland china is associated with temperature and humidity: a time-series analysis. *Science of the total environment*, 728:138778.

Tang, Y., Serdan, T., Masi, L., Tang, S., Gorjao, R., and Hirabara, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 in brazil: Using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1):1453–1456.

Van Herwaarden, O. A. and Grasman, J. (1995). Stochastic epidemics: major outbreaks and the duration of the endemic period. *Journal of mathematical biology*, 33(6):581–601.

Wang, J., Kaperak, C., Sato, T., and Sakuraba, A. (2021). COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series. *Journal of Investigative Medicine*, 69(6):1253–1255.

WHO (2020). Novel coronavirus (2019-ncov): Situation report, 11. world health organization.

Zeroual, A., Harrou, F., Dairi, A., and Sun, Y. (2020). Deep learning methods for forecasting COVID-19 time-series data: A comparative study. *Chaos, Solitons & Fractals*, 140:110121.

**Apéndice A. Linealización de sistemas no lineales**

Un concepto muy importante para este trabajo es el de punto de equilibrio, el cual es de gran importancia para la linealización de un sistema no lineal. Considere el siguiente sistema

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{A.1}$$

donde cada  $f_i$  es una función no lineal.

Un punto  $x^* = (x_1^*, \dots, x_n^*) \in \mathbb{R}^n$  que satisface

$$\begin{aligned} f_1(x^*) &= 0, \\ &\vdots \\ f_n(x^*) &= 0, \end{aligned}$$

es llamado *punto de equilibrio* del sistema (A.1).

A continuación, se describe el procedimiento para linealizar un sistema del tipo (A.1).

Primero se determinan los puntos de equilibrio. Definimos una perturbación  $u = (u_1, \dots, u_n)$  al rededor de  $x^*$  como  $x_i = x_i^* + u_i$ , sustituyendo en (A.1) tenemos

$$\begin{aligned} \frac{d(x_1^*+u)}{dt} &= f_1(x^* + u), \\ &\vdots \\ \frac{d(x_n^*+u)}{dt} &= f_n(x^* + u). \end{aligned}$$

Haciendo una expansión es series de Taylor de cada  $f_i$  alrededor de  $x^*$  se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= f_1(x^*) + \frac{df_1}{dx_1}(x^*)u_1 + \frac{df_1}{dx_2}(x^*)u_2 + \dots + R(z), \\ &\vdots \end{aligned}$$

$$\frac{du_n}{dt} = f_n(x^*) + \frac{df_n}{dx_1}(x^*)u_1 + \frac{df_n}{dx_2}(x^*)u_2 + \dots + R(z),$$

donde  $R(z)$  es el residuo. Tomando los términos lineales

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= \frac{df_1}{dx_1}(x^*)u_1 + \dots + \frac{df_1}{dx_n}(x^*)u_n, \\ &\vdots \\ \frac{du_n}{dt} &= \frac{df_n}{dx_1}(x^*)u_1 + \dots + \frac{df_n}{dx_n}(x^*)u_n. \end{aligned}$$

Escrito en forma matricial

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix} = J(x^*) \begin{pmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix},$$

donde

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} =: J_*$$

es llamada *matriz Jacobiana* del sistema (A.1).

*Apéndice A.1. Tipos de equilibrio y estabilidad*

Los valores propios de la matriz Jacobiana nos ayudarán a conocer el tipo de equilibrio, el cual puede ser:

- *Nodo*. Si los valores propios son reales y tienen el mismo signo. Cuando los valores propios son reales e iguales se llama *nodo degenerado*.
- *Silla*. Si los valores propios son reales y tienen signo contrario.
- *Foco*. Si los valores propios son complejos con parte real distinta de cero.
- *Centro*. Si los valores propios son complejos puros.

De igual manera se puede clasificar la estabilidad de los puntos de equilibrio con los valores propios. Para el caso de una matriz de  $2 \times 2$  queda de la siguiente manera.

- Un nodo es estable si los dos valores propios son negativos. Si por el contrario, los dos valores propios son positivos, el nodo es inestable.
- Un punto silla siempre es inestable.
- Un foco es estable si la parte real de los valores propios es negativa. Si por el contrario, la parte real de los valores propios es positiva, el foco es inestable.
- Un centro siempre es estable.