



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Licenciatura en Microbiología



Modelo Matemático de COVID-19 con Estructura Etaria para el Estado de Querétaro

Tesis Individual

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Licenciado en Microbiología

**Presenta:**

Luis Andrés Rojas García

**Dirigido por:**

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez

**SINODALES**

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez

Presidente

Firma

Dra. Etzel Garrido Espinosa

Secretaria

Firma

Dra. Mónica Eugenia Figueroa Cabañas

Vocal

Firma

Lic. Víctor Lázaro Vidal

Vocal

Firma

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
Marzo, 2024  
México



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



Modelo Matemático de COVID-19 con Estructura  
Etaria para el Estado de Querétaro

**por**

Luis Andrés Rojas García

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).

**Clave RI:** CNLIN-279465

## **Resumen**

Este trabajo examina la influencia de la edad sobre la epidemiología del COVID-19, centrándose específicamente en la región de Querétaro, México. Se ha descubierto que la edad es un factor determinante en la propagación y el impacto de la enfermedad. A través del análisis de datos epidemiológicos suministrados por la Secretaría de Salud, se elaboró un modelo epidemiológico matemático heterogéneo. Este modelo permite una comprensión detallada de cómo varía la susceptibilidad y el riesgo de infección entre diferentes cohortes etarias. Los resultados obtenidos subrayan la particular vulnerabilidad de la población de adultos mayores, quienes presentan tasas significativamente más elevadas de infección, hospitalización y mortalidad en comparación con los grupos más jóvenes. Estos últimos, por su parte, exhiben una mayor capacidad de recuperación frente al virus. Tales hallazgos no solo corroboran evidencias de estudios anteriores, sino que también aportan valiosas perspectivas para el diseño de políticas de salud pública y estrategias de intervención específicas. Estas estrategias están enfocadas en salvaguardar a los individuos más susceptibles y en optimizar la respuesta ante la pandemia, considerando las particularidades de cada contexto regional. Este enfoque integrador y diferenciado es crucial para una gestión efectiva de la crisis sanitaria provocada por el COVID-19, adaptándose a las necesidades específicas de cada grupo de edad y región.

## **Abstract**

This study delves into the influence of age on the epidemiology of COVID-19, focusing specifically on the region of Querétaro, México. It has been discovered that age is a determining factor in the spread and impact of the disease. A heterogeneous mathematical epidemiological model was developed by analysing epidemiological data supplied by the Health Minister. This model allows for a detailed understanding of how susceptibility and infection risk vary among different age cohorts. The results highlight the particular vulnerability of the elderly population, who exhibit significantly higher rates of infection, hospitalization, and mortality compared to younger groups. The latter, in turn, show a more remarkable ability to recover from the virus. Such findings corroborate evidence from previous studies and provide valuable insights for designing public health policies and specific intervention strategies. These strategies are focused on protecting the most susceptible individuals and optimizing the response to the pandemic, considering the particularities of each regional context. This integrated and differentiated approach is crucial for effectively managing the health crisis caused by COVID-19 while adapting to the specific needs of each age group and region.

*A mi madre, en el recuerdo.*

*A mi padre y hermano, por ser mis pilares de fortaleza y motivación*

*en cada paso que doy.*

## **Agradecimientos**

Al fondo FONDEC-2022 (FNB-2022-05), por el apoyo económico recibido para la realización de este proyecto.

Al Laboratorio de Biología Cuantitativa y Sistemas Complejos de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, por brindarme la oportunidad de realizar mi investigación.

A mi director de tesis, Dr. Roberto Álvarez, por su guía experta, paciencia y apoyo constante en este proyecto. Su orientación no solo ha contribuido al éxito de esta tesis, sino que también ha sido una fuente invaluable de aprendizaje y crecimiento personal.

A mis sinodales y asesores, Dra. Etzel Garrido, Dra. Mónica Figueroa, Lic. Víctor Lázaro, por su valiosa contribución, orientación y evaluación de este trabajo académico.

A mis amigos, en especial Isabel y Karel, por su constante apoyo, ánimo inquebrantable y por estar a mi lado en cada etapa de este proceso.

Al software R, por no atorarse en los cálculos complejos y hacer que parezca que entiendo lo que estoy haciendo.

A mi madre, Martha, cuya presencia en mi vida sigue siendo una inspiración eterna. A mi padre Arturo y mi hermano Ignacio, por su apoyo incondicional, sabiduría y aliento constante a lo largo de esta travesía académica. Agradezco profundamente a mi familia por su amor infinito, que ha sido el impulso detrás de cada logro en mi vida. Este logro es también suyo.

# Índice de contenidos

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>4</b>
<b>Índice de contenidos.....</b>	<b>6</b>
<b>Índice de figuras.....</b>	<b>9</b>
<b>Índice de tablas.....</b>	<b>11</b>
<b>Abreviaciones.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Antecedentes.....</b>	<b>15</b>
2.1. Características de los coronavirus y de SARS-CoV-2.....	15
2.1.1. Origen de la COVID-19.....	15
2.1.2. Familia coronaviridae.....	15
2.1.3. Estructura de los coronavirus.....	16
2.1.4. Genoma y proceso de replicación del SARS-CoV-2.....	17
2.1.5. Aparición del SARS-CoV-2.....	18
2.2. Pandemia por COVID-19.....	20
2.2.1. Transmisión del SARS-CoV-2.....	20
2.2.2. Manifestaciones clínicas.....	21
2.2.2.1. Patogénesis del virus SARS-CoV-2.....	22
2.2.2.2. Etapas de la enfermedad.....	24
2.2.2.2.1. Periodo de incubación.....	24
2.2.2.2.2. Pacientes con sintomatología leve.....	25
2.2.2.2.3. Infección clínica.....	26
2.2.2.2.4. Casos graves hospitalizados.....	26
2.2.2.2.5. Asistencia respiratoria.....	27
2.2.2.2.6. Fallecimiento de los pacientes.....	28
2.2.2.3. Post COVID-19.....	29
2.2.3. Pruebas autorizadas e implementadas para la detección del COVID-19 en México.....	30
2.2.4. Epidemiología de COVID-19.....	31
2.2.4.1. Medidas de prevención epidemiológica para la detención de la pandemia.....	31
2.2.4.1.1. Vacunación.....	32
2.2.4.2. Factores de riesgo en la morbilidad y mortalidad.....	32
2.2.4.3. Factores protectores de la infección.....	33
2.2.4.4. Epidemiología en México durante el inicio de la pandemia.....	34
2.2.5. Efectos de la pandemia en la población.....	37
2.2.5.1. Efectos diferenciales según la edad.....	37
2.2.5.2. Cambios sociales por la pandemia.....	37

2.2.5.3. Enfermedades re-emergentes.....	38
2.3. Modelos matemáticos.....	40
2.3.1. Modelos matemáticos epidemiológicos.....	40
2.3.1.1. Modelo SIR.....	41
2.3.1.2. Modelos de COVID-19.....	43
2.3.1.3. Modelos epidemiológicos heterogéneos.....	44
2.3.1.4. Modelos epidemiológicos heterogéneos para COVID-19.....	45
<b>3. Justificación del proyecto.....</b>	<b>46</b>
3.1. Dinámicas diferenciales entre países.....	46
3.2. Fatalidad asociada a la edad.....	47
3.3. Dinámicas regionales dentro del país.....	48
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>51</b>
4.1. Objetivo general.....	51
4.2. Objetivos específicos.....	51
<b>5. Metodología.....</b>	<b>52</b>
5.1. Procesamiento de los datos.....	52
5.2. Establecimiento de la dinámica de la infección de acuerdo a los datos.....	52
5.3. Estimación de parámetros del modelo.....	53
5.3.1. Probabilidades de transición entre estadios de la infección con el uso de los datos.....	53
5.3.2. Número reproductivo efectivo ( $R_t$ ).....	54
5.3.3. Estimación de la tasa de contacto efectiva ( $\beta t$ ).....	55
5.4. Definición de los grupos etarios del modelo heterogéneo.....	55
5.4.1. Justificación de la asignación de los grupos etarios por presencia de comorbilidades.....	56
5.5. Construcción del modelo matemático.....	57
5.5.1. Definición de los parámetros del modelo.....	57
5.5.2. Desarrollo del diagrama por compartimentos.....	59
5.5.3. Desarrollo de las ecuaciones del modelo.....	59
5.6. Solución numérica de las ecuaciones diferenciales.....	60
5.6.1. Supuestos del modelo.....	60
<b>6. Resultados y discusión.....</b>	<b>61</b>
6.1. Casos positivos del estado de Querétaro.....	61
6.1.1. Incidencia de COVID-19.....	62
6.1.2. Número reproductivo efectivo.....	65
6.2. Determinación de los niveles del modelo.....	67
6.2.1. Estimación de las probabilidades de transición.....	67
6.2.2. Análisis para la determinación de los grupos etarios.....	67
6.2.3. Probabilidad de presencia de comorbilidades en individuos de los grupos etarios.....	69
6.3. Desarrollo del modelo.....	76

6.4. Simulaciones del modelo.....	77
6.4.1. Modificación al modelo para contemplar la tasa de contacto efectiva .....	79
6.4.1.1. Estimación de la tasa de contacto efectiva .....	79
6.4.1.2. Simulaciones considerando la tasa de contacto efectiva.....	81
6.4.1.3. Comparación del modelo con los datos observados.....	85
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>92</b>
<b>Perspectivas.....</b>	<b>93</b>
<b>8. Anexos y liga al código.....</b>	<b>94</b>
8.1. Liga al código.....	94
8.2. Anexos bibliográficos.....	94
Anexo 8.2.1. Protocolo de Berlín.....	94
Anexo 8.2.2. Laboratorios autorizados por el InDRE para la realización de pruebas de COVID-19.....	94
Anexo 8.2.3. Pruebas de antígenos y moleculares.....	94
Anexo 8.2.4. Pruebas serológicas de anticuerpos para SARS-CoV-2.....	94
Anexo 8.2.5. Vacunas en desarrollo contra SARS-CoV-2.....	95
8.3. Anexos gráficos.....	95
Anexo 8.3.1. Proporción de densidad de casos positivos a COVID-19 en el estado de Querétaro, con gráfico de barras separado por rangos de edad.....	95
Anexo 8.3.2. Diagrama de densidad de casos positivos en el estado de Querétaro, separados por rangos de edad.....	96
Anexo 8.3.3. Heatmap de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 2, de 18 a 39 años. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo.....	97
Anexo 8.3.4. Heatmap de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 3, de 40 a 59 años. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo.....	98
Anexo 8.3.5. Gráfica de comparación de casos recuperados y fallecidos durante las etapas de vacunación a nivel nacional por rangos de edad. Rojo: etapa 1. Naranja: etapa 2. Amarillo: etapa 3. Verde: etapa 4. Azul: etapa 4. Línea continuas: datos crudos. Línea punteada: tendencia de los datos.....	99
Anexo 8.3.6. Heatmap del análisis de correlación de las probabilidades de transición por rangos de edad.....	100
<b>9. Fuentes de consulta.....</b>	<b>101</b>

## Índice de figuras

Figura 1. Esquema de la estructura general de un coronavirus.....	16
Figura 2. Esquema del ciclo de replicación de SARS-CoV-2 en una célula infectada.....	18
Figura 3. Esquema de los mecanismos de transmisión descritos para SARS-CoV-2.....	21
Figura 4. Esquema de la patogénesis de SARS-CoV-2 durante la enfermedad.....	23
Figura 5. Distribución de inicio de síntomas de pacientes confirmados por COVID-19 con prueba de laboratorio.....	35
Figura 6. A) Distribución por edad y sexo de decesos por COVID-19 en México. B) Comorbilidades presentadas en las personas fallecidas por COVID-19 en México.....	36
Figura 7. Modelo matemático que explica la dinámica de transmisión de la malaria mediante un vector.....	41
Figura 8. Esquema de la dinámica de infección en el modelo SIR.....	42
Figura 9. Tasa de mortalidad por infección de COVID-19 e intervalo de confianza del 95% por país para menores de 60 años de edad.....	46
Figura 10. Análisis de regresión de la tasa de mortalidad asociada a la infección en función de la población menor de 60 años.....	47
Figura 11. Tasa de positividad por edades para (A) Ciudad de México, (B) Querétaro y (C) Tamaulipas.....	50
Figura 12. Esquema de la dinámica de la infección determinada para el modelo.....	53
Figura 13. Diagrama de barras apiladas de los casos positivos por día a COVID-19 del estado de Querétaro separados por grupos de edad.....	61
Figura 14. Incidencia de COVID-19 en el estado de Querétaro.....	62
Figura 15. Variantes de SARS-CoV-2 identificadas en México por semana epidemiológica.....	64
Figura 16. Estimación de la incidencia de COVID-19 para el estado de Querétaro, del $R_t$ y de la distribución del intervalo serial.....	65
Figura 17. Dendrogramas del análisis de clustering de las probabilidades de transición.....	68
Figura 18. Heatmap de la probabilidad de la presencia de al menos una comorbilidad en individuos de los grupos etarios.....	70
Figura 19. Heatmap de la probabilidad de la presencia de alguna comorbilidad específica en individuos de los grupos etarios.....	71
Figura 20. Heatmap de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 1, menores de 18 años y del grupo 2, mayores de 60 años.....	73
Figura 21. Heatmap de la probabilidad de la presencia de alguna comorbilidad descrita en la base de datos y la combinaciones de dos comorbilidades en individuos de grupos etarios.....	75
Figura 22. Diagrama por compartimentos con estructura etaria para COVID-19 con los cuatro grupos etarios.....	76
Figura 23. Casos infectados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro.....	77
Figura 24. Casos hospitalizados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro.....	78

Figura 25. Casos recuperados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro.....	78
Figura 26. Muertes inferidas de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro.....	79
Figura 27. Variación de la tasa de contacto efectiva para el estado de Querétaro. Elaboración propia.....	80
Figura 28. Casos infectados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva.....	82
Figura 29. Casos hospitalizados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva.....	83
Figura 30. Casos recuperados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva.....	84
Figura 31. Casos fallecidos inferidos acumulados por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva.....	85
Figura 32. Comparación de casos inferidos en el modelo con los casos observados en la base de datos.....	86
Figura 33. Diagrama de densidad de casos infectados observados y de casos infectados inferidos.....	88
Figura 34. Diagrama de densidad de fallecimientos observados y de fallecimientos inferidos.....	91

## Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros del modelo.....	57
Tabla 2. Valor en días utilizados para el cálculo de los parámetros.....	58
Tabla 3. Probabilidades de transición calculadas a partir de los datos.....	67
Tabla 4. Grupos etarios obtenidos.....	69
Tabla 5. Calendario de días festivos de sobredispersión de la infección.....	80

## Abreviaciones

Por orden de aparición:

COVID-19: *Coronavirus Disease*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ARN: Ácido Ribonucleico.

kb: kilobases.

nm: nanómetro.

kDa: kilodalton.

G-C: guanina-citosina.

UTR: región no traducida.

ORF: marcos de lectura abiertos.

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

RBD: dominio de unión al receptor.

µm: micrómetro.

CDC: Centro de Control de Enfermedades.

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

InDRE: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

NPI: intervenciones no farmacéutica

## 1. Introducción

La reciente pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la sociedad, la economía y el sistema de atención médica a nivel mundial. Desde su aparición en diciembre de 2019, el virus ha provocado millones de casos y muertes en todo el mundo. A medida que la enfermedad continúa propagándose, es crucial poder comprender su dinámica y los factores que influyen en su transmisión y control.

Factores como la edad influyen de manera significativa en las dinámicas de transmisión, gravedad y letalidad de la enfermedad. La heterogeneidad en la distribución demográfica de la población, así como características socioeconómicas y de salud, han generado una variabilidad sustancial en la forma en que la enfermedad afecta a diferentes grupos etarios.

A nivel global, se ha observado que los adultos mayores y personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19 y enfrentar desenlaces fatales. Sin embargo, la relación entre la edad y el riesgo de infección, así como la gravedad de la enfermedad, pueden variar significativamente entre distintas regiones y contextos socioeconómicos.

El fenómeno de las oleadas epidémicas, caracterizadas por altas tasas de infección, también se vincula con una serie de factores, incluyendo los comportamientos de movilidad de las personas y las medidas de prevención implementadas, como las restricciones de viaje y las cuarentenas. Estos elementos influyen en la dinámica de propagación del virus y en la gravedad de los brotes en diferentes áreas geográficas y momentos temporales.

En este contexto, comprender cómo la edad afecta la transmisión del virus, la gravedad de la enfermedad y la letalidad en diferentes contextos regionales a través del tiempo, es crucial para diseñar estrategias efectivas de prevención, control y mitigación. Esta comprensión puede proporcionar información valiosa para la asignación de recursos y la toma de decisiones en materia de salud pública, especialmente en áreas con poblaciones vulnerables o con sistemas de salud menos desarrollados.

El presente trabajo se centra en explorar estas dinámicas y examinar cómo la edad influye en la epidemiología de COVID-19 en el contexto específico del estado de Querétaro, México. Para ello, se propone el desarrollo de un modelo matemático heterogéneo epidemiológico que

tome en cuenta la estructura etaria de la población. Este enfoque permitirá analizar de manera más detallada el impacto de la edad en la propagación y gravedad del virus en esta región específica, utilizando datos epidemiológicos recolectados por la Secretaría de Salud, tomando en cuenta tasas de contacto variables en periodos específicos para informar y orientar las estrategias de respuesta ante la pandemia.

Este estudio empleó una metodología integral para abordar el impacto del COVID-19, que incluyó la definición de la dinámica de la infección, la inferencia de parámetros utilizando datos epidemiológicos reales, la identificación de grupos específicos de interés y la realización de simulaciones considerando una tasa de contacto variable en el tiempo.

A lo largo de este documento, se presentan los antecedentes epidemiológicos y teóricos relevantes para el modelo, los métodos utilizados para su implementación y los resultados obtenidos a partir de la simulación de diferentes escenarios epidemiológicos.

Se espera que los hallazgos de este estudio proporcionen información valiosa para los responsables de la toma de decisiones en salud pública y contribuyan a mejorar la respuesta ante la pandemia de COVID-19, especialmente en lo que respecta a la protección de los grupos de población más vulnerables en diferentes partes del mundo.

## 2. Antecedentes

### 2.1. Características de los coronavirus y de SARS-CoV-2

#### 2.1.1. Origen de la COVID-19

A finales del año 2019, surgió un brote de neumonía en Wuhan, China, que generó alarma tanto en la comunidad científica como en las autoridades sanitarias. Para finales de enero de 2020, este brote ya había infectado a más de 2,700 personas, y había causado la muerte de 80 personas, propagándose a al menos 10 países (Zhou et al., 2020). Para el 30 de enero de 2020, la OMS declaró emergencia mundial por la presencia de esta nueva enfermedad. Posteriormente, el 24 de febrero de 2020, se reconoció que esta enfermedad tiene el potencial de propagación a nivel mundial, y el 11 de marzo de 2020, se la declaró como pandemia bajo el nombre de COVID-19 (Sharma et al., 2021).

La enfermedad COVID-19 es causada por la infección del virus conocido como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (Sharma et al., 2021). Este virus pertenece a la familia *Coronaviridae*, la cual incluye a otros virus que causan enfermedades respiratorias, como el SARS-CoV y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), así como virus que provocan resfriados como OC43, NL63 y HKU1 (Li et al., 2020; Sharma et al., 2021).

#### 2.1.2. Familia *coronaviridae*

La familia de los virus *coronaviridae* pertenece al orden de los *Nidovirales*. Estos virus poseen una sola cadena de ARN en sentido positivo, con una longitud aproximada de 30 kb (Burrell et al., 2017; Gaurav & Al-Nema, 2019). Una característica distintiva de estos virus es que están envueltos en una capa de glicoproteínas incrustadas en la nucleocápside, lo que forma una envoltura. Esta estructura envolvente, cuando se observa al microscopio, presenta una apariencia similar a una “corona”, que rodea a la partícula viral (Burrell et al., 2017; Murugan et al., 2021).

La familia *Coronaviridae* se divide en dos subfamilias. En primer lugar, se encuentran los *Torovirinae*, que incluyen virus responsables de infecciones entéricas en caballos, ganado bovino, cerdos, gatos y cabras. Estos virus se caracterizan por una morfología de discos o bastones, con un tamaño aproximado que varía entre 120 y 140 nm. Hasta la fecha, no se ha

reportado que los virus de esta subfamilia causen infecciones zoonóticas en humanos (Burrell et al., 2017).

Por otro lado, la subfamilia *Coronavirinae* se distingue de los *Torovirinae* en varios aspectos, el más notable de ellos es su morfología viral, que presenta una estructura esférica con tamaños que fluctúan entre 80 y 220 nm. Esta subfamilia se compone de cuatro géneros, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (Burrell et al., 2017). De éstos, ha sido particularmente significativo en la salud pública global el *Betacoronavirus*, ya que incluye los virus causantes de las epidemias de SARS-CoV, MERS-CoV, así como la reciente pandemia de SARS-CoV-2 (Andersen et al., 2020; Burrell et al., 2017; Murugan et al., 2021).

### 2.1.3. Estructura de los coronavirus

Los viriones de los coronavirus están formados por la glicoproteína S de 200 kDa, que conforma la envoltura viral de hasta 20 nm. Además, contienen la glicoproteína transmembranal M, la glicoproteína transmembranal de envoltura E y la nucleocápside interna N, que se encuentra fosforilada. Algunos coronavirus también presentan una proteína de envoltura adicional con funciones de hemaglutinación y esterasa (Figura 1) (Burrell et al., 2017; Gaurav & Al-Nema, 2019). Estas proteínas son fundamentales en la protección del material de ARN que compone al virus.

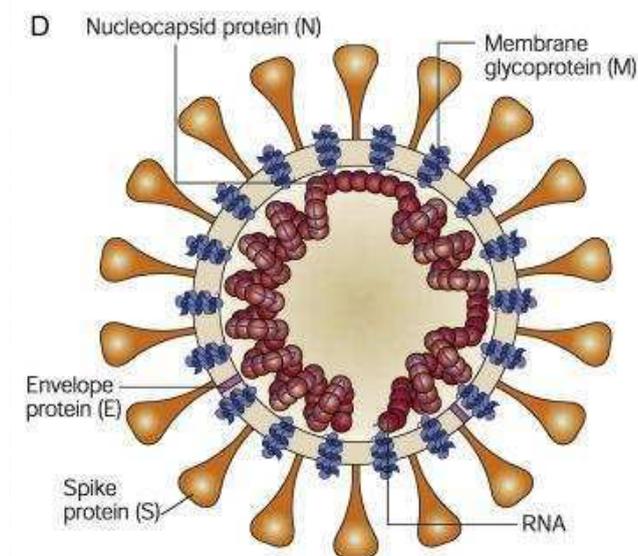


Figura 1. Esquema de la estructura general de un coronavirus. Modificada de Burrell et al., 2017.

#### **2.1.4. Genoma y proceso de replicación del SARS-CoV-2**

El genoma del SARS-CoV-2, agente causante de la COVID-19, comparte similitudes con otros coronavirus. Consiste en una cadena única de ARN en sentido positivo y no segmentada, de aproximadamente 29.8 kb. Este genoma codifica 11 genes que representan 9,860 aminoácidos, y presenta un contenido de G-C del 38% (Gaurav & Al-Nema, 2019; Murugan et al., 2021). Su estructura genómica incluye una UTR en el extremo 5', y una UTR poliadenilada en el extremo 3' (Burrell et al., 2017; Gaurav & Al-Nema, 2019; Murugan et al., 2021).

Posterior a la región 5' UTR, se encuentran 14 ORF. El primer gen, que puede alcanzar una longitud de hasta 22 kb, codifica para la polimerasa de ARN viral también conocida como replicasa (Burrell et al., 2017; Gaurav & Al-Nema, 2019). A continuación, se sitúan los cuatro genes de las proteínas estructurales del virus: la proteína S, la proteína E, la proteína M y la proteína N (Burrell et al., 2017).

Cuando el virus ingresa al huésped a través del tracto respiratorio, utiliza la proteína S que se une al receptor ACE2 en las células huésped, permitiendo su internalización y liberación de la nucleocápside en el citoplasma para la traducción del ARN viral (Figura 2) (Burrell et al., 2017; Harrison et al., 2020; Pizzato et al., 2022; Salian et al., 2021).

La replicación del genoma de los coronavirus viral implica la transcripción de la cadena complementaria a partir de la cadena original. Esto puede dar lugar a procesos de recombinación entre genomas de coronavirus debido al tamaño del genoma. Esta recombinación es un factor clave que contribuye a la diversidad genética y a la emergencia de variantes virales (Burrell et al., 2017; Harrison et al., 2020). En las etapas finales de este ciclo, el ARN genómico y las proteínas virales se ensamblan para formar los viriones, que pueden ser liberados por las células infectadas a través de exocitosis o la fusión de lisosomas con la membrana celular (Harrison et al., 2020; Pizzato et al., 2022).

La estructura del virus, su capacidad de adaptación intrahospedera, los factores ambientales, y los procesos de replicación viral, crean un escenario propicio para la aparición de mutaciones, modificación de aminoácidos y procesos de recombinación genética. Esto conduce al desarrollo de diversas variantes del virus (Dhama et al., 2023; Tao et al., 2021). En el contexto de la pandemia por COVID-19, se han observado cuatro momentos de

aumento significativo en la incidencia de contagios, cada uno asociado con la aparición de variantes específicas del virus, como la variante Alfa, Delta y Omicron (Dhama et al., 2023).

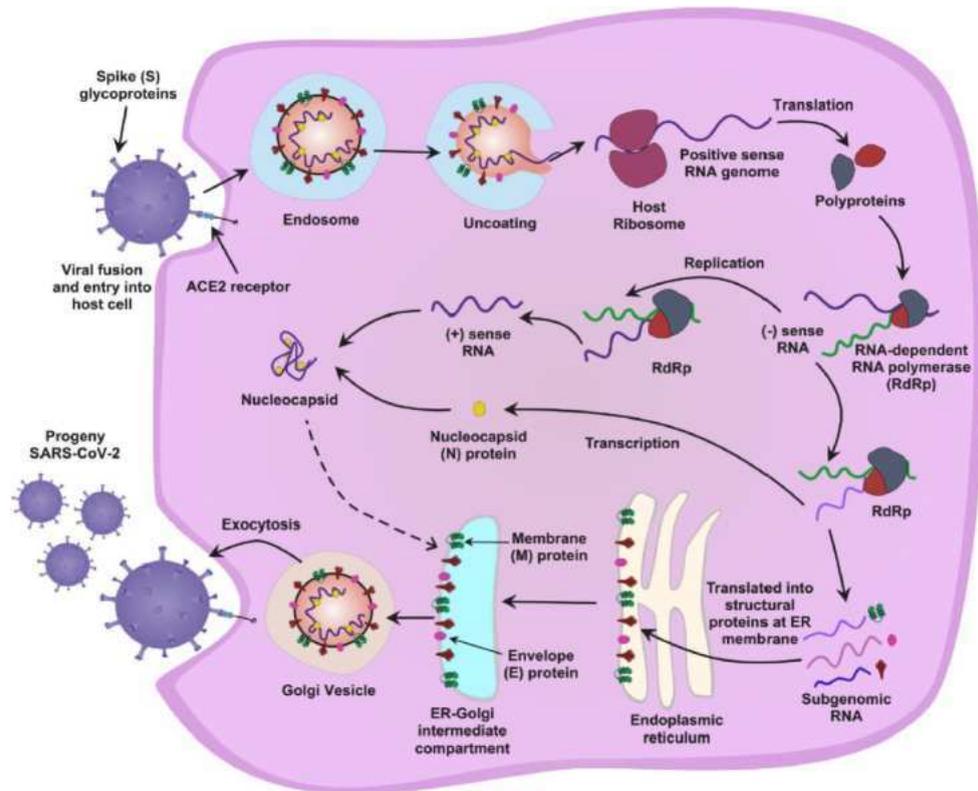


Figura 2. Esquema del ciclo de replicación de SARS-CoV-2 en una célula infectada. Tomada de Murugan et al., 2021.

### 2.1.5. Aparición del SARS-CoV-2

A lo largo de la historia, muchas enfermedades con potencial pandémico han surgido por causas zoonóticas. Como prueba de esto, se encuentran enfermedades como el VIH/SIDA, cuyo origen se especula que ocurrió en poblaciones de chimpancés. También se observa en los brotes de ébola, que se transmitieron de los murciélagos a los humanos. Otros casos como las epidemias de influenza humana, tienen su origen en la gripe porcina y la gripe aviar (Salian et al., 2021).

Para el caso de los coronavirus, se sabe que estos virus se encuentran en mamíferos y aves, con los murciélagos desempeñando un papel crucial como reservorios (Li et al., 2020). Los murciélagos poseen interferones que les permiten protegerse de los daños causados por la enfermedad, a la vez que mantienen una carga viral alta (Salian et al., 2021). En 2002, se observó la transmisión de un coronavirus de murciélagos a las civetas de las palmeras. Fue a

partir de éstas que llegaron al humano, originando los brotes de SARS. De manera similar, en 2012, otro coronavirus de murciélagos se propagó a los camellos, y éstos lo transmitieron a los humanos, causando el brote de MERS (Li et al., 2020). Por lo que, dados los registros, era muy probable que el SARS-CoV-2 compartiera un origen similar.

Poco después del inicio del brote de Wuhan, se encontró que el SARS-CoV-2 tiene un 96% de similitud genómica con un betacoronavirus aislado de un murciélago en 2013. Además, la secuencia codificante para el RBD tiene una alta similitud con la de un betacoronavirus encontrado en pangolines malayos (Salian et al., 2021).

Para la transmisión del SARS-CoV-2 a los humanos, se consideró la necesidad de un huésped intermediario, dada la improbabilidad de una infección directa de murciélagos a humanos. Se analizaron exhaustivamente pangolines salvajes, de origen chino y malayo, para detectar infecciones por virus similares a SARS-CoV-2. Se encontró que el SARS-CoV de los pangolines tiene solamente un aminoácido diferente en el RBD, con respecto al SARS-CoV-2. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 pudo originarse por la recombinación entre el coronavirus de los pangolines con el coronavirus de los murciélagos (Xiao et al., 2020 en Sharma et al., 2021).

## **2.2. Pandemia por COVID-19**

### **2.2.1. Transmisión del SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 puede transmitirse e infectar a una persona a través de diversas vías (Figura 3). Debido a que es una enfermedad respiratoria, una de las principales rutas de transmisión, y la primera en ser estudiada, fue la transmisión de persona a persona por vía aerosoles (Harrison et al., 2020). Cuando una persona infectada con COVID-19 tose o estornuda, libera miles de gotitas respiratorias que varían en tamaño desde 0.6 hasta 100  $\mu\text{m}$ , y contienen al virus, que mide aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  (Harrison et al., 2020; Lotfi et al., 2020; Salian et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Se ha observado que la exhalación, combinada con la tos y estornudos de la persona infectada, crean un ambiente húmedo y cálido que retarda la evaporación de gotas respiratorias menores a 5  $\mu\text{m}$ , extendiendo su vida útil de unos pocos segundos a varios minutos. Además, debido al tamaño de las gotitas en aerosol, éstas pueden viajar distancias más largas en el aire, llegando desde los dos metros hasta más de diez (Morawska & Cao, 2020). De esta manera, las gotitas más pequeñas representan un riesgo de infección para las personas cercanas a individuos infectados (Salian et al., 2021; Sharma et al., 2021).

La segunda ruta de transmisión es el contacto directo. Ésto ocurre a través de las gotitas respiratorias de tamaño superior a 5  $\mu\text{m}$ , que caen en las manos de una persona infectada u objetos cercanos o superficies, que entran en contacto con una persona no infectada (Harrison et al., 2020; Lotfi et al., 2020; Sharma et al., 2021).

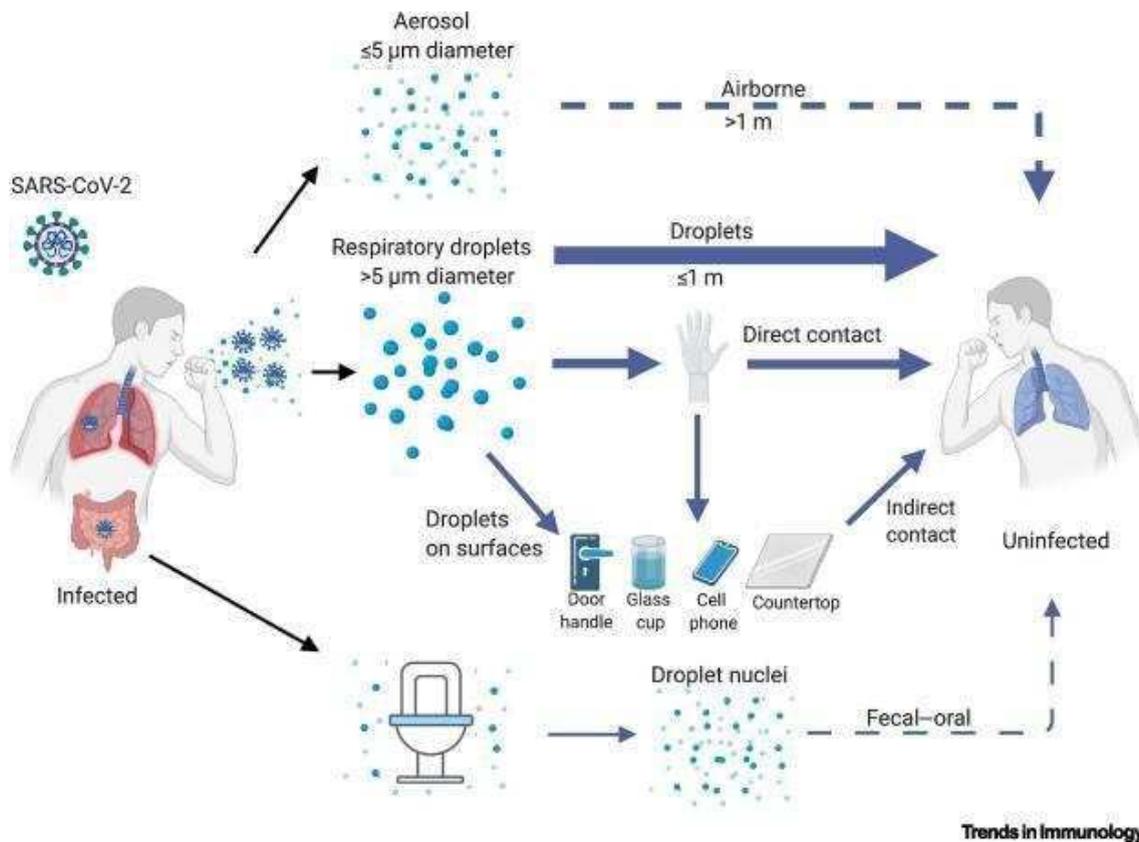


Figura 3. Esquema de los mecanismos de transmisión descritos para SARS-CoV-2. Tomada de Harrison et al., 2020.

Para el caso de México, los sitios web oficiales gubernamentales, reportaron los mismos mecanismos de transmisión.

### 2.2.2. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de COVID-19 abarcan un amplio rango de síntomas que son comunes en diferentes enfermedades virales. Posterior al contacto con el virus, la persona infectada entra en un periodo de incubación que varía desde los cuatro hasta los 14 días (Salian et al., 2021). Se ha descubierto que la sintomatología parecida a la gripe puede progresar hacia una dificultad respiratoria aguda, neumonía, insuficiencia renal, hasta causar la muerte (Harrison et al., 2020).

Los primeros signos y síntomas que se presentan son fiebre, tos seca, respiración anormal acelerada y dificultad para respirar. También se reporta la confusión, dolor torácico, dolor de garganta, estornudos, congestión nasal, fatiga, dolor muscular, dolor de cabeza (Lotfi et al., 2020; Salian et al., 2021). En otros casos, también pueden presentarse vómitos, náuseas y dolor abdominal (Salian et al., 2021). Mientras que la producción de esputo, pérdida parcial o

total del sentido del olfato o del gusto, dispepsia, sarpullido en la piel, decoloración en manos y pies o conjuntivitis, se presentan sólo en algunos casos (Lotfi et al., 2020).

En uno de los informes iniciales donde se describen los datos compilados de pacientes en China, la fiebre es el síntoma más común. El 43.8% de los pacientes presentaron fiebre cuando ingresaron a hospitales, aumentando hasta en 88.7%; seguido de la presencia de tos, con un 67.8% (Guan et al., 2020).

A medida que avanzó la pandemia, se realizaron investigaciones exhaustivas sobre la sintomatología asociada con la enfermedad COVID-19. Se ha corroborado que sus manifestaciones no se limitan únicamente a problemas respiratorios o gastrointestinales, sino que también pueden tener repercusiones a largo plazo, como la inflamación del miocardio. Además, se ha observado un aumento en la diversidad de grupos de población afectados, incluyendo grupos de población más jóvenes (Harrison et al., 2020).

De acuerdo con la información proporcionada en el sitio web oficial de la Secretaría de Salud, en su apartado especial sobre la COVID-19 (<https://coronavirus.gob.mx/covid-19/>), se considera que una persona puede estar infectada si presenta tos, dolor de cabeza y fiebre, que puede estar acompañado de dolor muscular o de las articulaciones, dolor de garganta, escalofríos, escurrimiento nasal y pérdida de sentidos de gusto y olfato. Mientras que para casos donde se presenta dificultad para respirar y dolor en el pecho, se recomienda solicitar atención médica (Secretaría de Salud, n.d.).

#### **2.2.2.1. Patogénesis del virus SARS-CoV-2**

Las manifestaciones de COVID-19 abarcan varios sistemas corporales, mostrando una variada gama de síntomas y niveles de gravedad (Harrison et al., 2020). La patogenia de esta enfermedad se caracteriza principalmente por el daño alveolar difuso. En los casos graves de SARS-CoV-2, la insuficiencia respiratoria se asocia con un estado de hiperinflamación, en el cual el síndrome de tormenta de citoquinas puede desempeñar un papel crucial (Pizzato et al., 2022).

En pacientes con COVID-19 grave, se ha reportado un aumento de macrófagos proinflamatorios y neutrófilos, así como de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8 (Liao et al., 2020; en Harrison et al., 2020). Estos hallazgos respaldan la conexión entre la

respuesta inmune desregulada y la gravedad de la enfermedad, destacando el papel crucial de la inflamación en la patogénesis del COVID-19 (Figura 4).

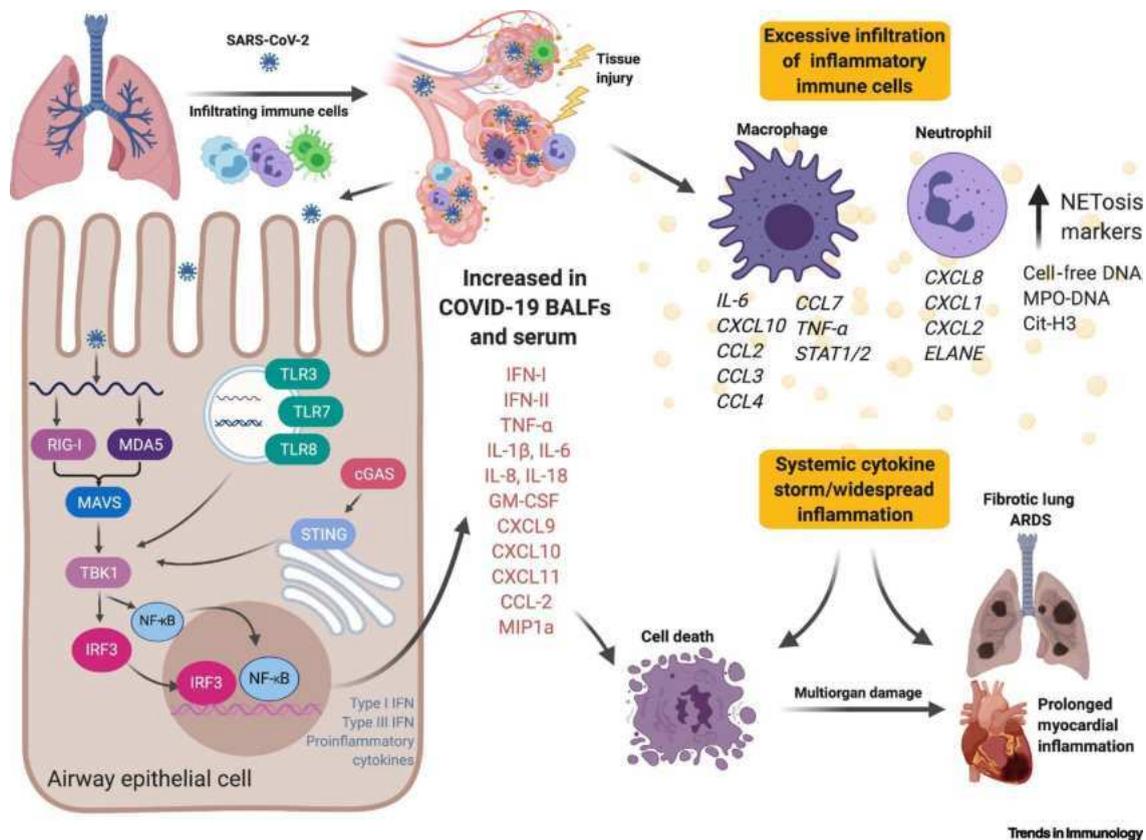


Figura 4. Esquema de la patogénesis de SARS-CoV-2 durante la enfermedad. Tomada de Harrison et al., 2020

Al ingresar el virus del SARS-CoV-2 al sistema respiratorio, infecta diversas células como las células epiteliales de las vías respiratorias alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos alveolares (Harrison et al., 2020). Una vez dentro, el virus puede ser detectado por sensores inmunitarios innatos que activan señales para producir mediadores proinflamatorios (Channappanavar & Perlman, 2017; H. Chen et al., 2021; Hadjadj et al., 2020; Liao et al., 2020; Nicholls et al., 2003; Puntmann et al., 2020; Qin et al., 2020; Varga et al., 2020 en Harrison et al., 2020).

La elevada concentración de citoquinas inflamatorias amplifica el daño tisular, al afectar al endotelio y causar una vasodilatación. Como resultado, células inmunes como macrófagos y neutrófilos son atraídas a la zona afectada (Harrison et al., 2020), generando inflamación, pérdida de integridad vascular y disfunción pulmonar, lo que restringe el intercambio de gases y genera un ambiente hipóxico, resultando en una insuficiencia respiratoria, tanto a nivel local como sistémico (Channappanavar & Perlman, 2017; H. Chen et al., 2021; Hadjadj

et al., 2020; Liao et al., 2020; Nicholls et al., 2003; Puntmann et al., 2020; Qin et al., 2020; Varga et al., 2020; en Harrison et al., 2020).

### **2.2.2.2. Etapas de la enfermedad**

A pesar de que la infección de COVID-19 no presenta manifestaciones clínicas específicas, es posible distinguir una serie de etapas en el curso de la enfermedad, que dependen de la gravedad de los síntomas y las posibles complicaciones que tenga un paciente (Lauer et al., 2020).

#### **2.2.2.2.1. Periodo de incubación**

Después de la exposición al virus, los individuos experimentan un periodo de incubación. La duración oscila entre 1 a 14 días, de acuerdo con el consenso general establecido en diversos estudios, considerando la variabilidad en función de las condiciones particulares de cada paciente, como la edad o presencia de comorbilidades, entre otros (Harrison et al., 2020; Lauer et al., 2020; Murugan et al., 2021; Pizzato et al., 2022; Salian et al., 2021).

Los primeros análisis realizados en 88 casos confirmados en provincias de China distintas a Wuhan, han revelado un periodo promedio de incubación de 6.4 días, con un rango entre 5.6 y 7.7 días (Backer et al., 2020 en Lauer et al., 2020). Otros estudios han informado de un periodo promedio de incubación de 5 días, con un margen de 4.4 a 5.6 días, basado en 158 casos confirmados fuera de Wuhan, dentro de un rango de 2 a 14 días (Linton et al., 2020 en Lauer et al., 2020). Estas estimaciones son consistentes con los datos previos sobre otros coronavirus, como el SARS, cuyo periodo de incubación promedio es de 5 días, con un rango de 2 a 14 días (Varia et al., 2003 en Lauer et al., 2020). Por su parte, en el caso del MERS, el periodo de incubación promedio se extiende de 5 a 7 días, con un rango de 2 a 14 días (Virlogeux et al., 2016 en Lauer et al., 2020).

En estudios previos se ha estimado que el periodo de incubación, basado en datos de 181 casos confirmados fuera de la zona de Hubei y de diferentes países; es de 5.1 días, con un margen de 4.5 a 5.8 días. Menos de 2.5 % de los casos presentaron síntomas dentro de los primeros 2.2 días, mientras que en el 97.5 % de los casos, el inicio de síntomas ocurrió a los 11.5 días (Lauer et al., 2020).

La manifestación sintomática de la enfermedad está estrechamente vinculada con la capacidad de transmisión del virus. Sin embargo, se ha observado que, debido a la evidencia

de transmisión del virus por personas con síntomas leves, el periodo de latencia, definida como el tiempo desde la exposición hasta el inicio de la etapa de infecciosidad; podría ser más breve que el periodo de incubación. Esta observación conlleva importantes consideraciones en la dinámica de la transmisión del virus (Lauer et al., 2020).

Este periodo de incubación se estableció para la primera variante del virus del SARS-CoV-2. Para las variantes que surgieron posteriormente, se considera un tiempo de incubación menor, aproximadamente de cuatro días (Hernandez Acosta et al., 2022).

#### **2.2.2.2.2. Pacientes con sintomatología leve**

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse tanto de forma asintomática o causar síntomas, que varían desde leves hasta graves (Lauer et al., 2020). A partir de febrero de 2020, se han registrado casos de individuos infectados con SARS-CoV-2 que no han desarrollado síntomas de COVID-19. En algunos de estos casos, se ha observado que la carga viral de las personas asintomáticas es comparable a la de aquellas con síntomas, lo que indica un potencial de transmisión viral similar (Oran & Topol, 2020).

En este contexto, surge el desafío de distinguir entre personas asintomáticas y presintomáticas. Un individuo asintomático se define como aquel que ha sido infectado con el virus del SARS-CoV-2 pero nunca desarrollará los síntomas característicos de COVID-19, previamente descritos. Por otro lado, un individuo presintomático eventualmente desarrollará la mayoría de los síntomas clínicos de la enfermedad. Para lograr esta distinción, es necesario realizar un seguimiento a lo largo del tiempo, y son escasos los estudios que incorporan este tipo de observaciones. Los estudios realizados sugieren que, en promedio, es poco probable que pacientes identificados como asintomáticos desarrollen síntomas de COVID-19. Sin embargo, esta probabilidad puede variar según las características de la población (Oran & Topol, 2020).

En el estudio realizado por He et al., 2021, se llevó a cabo un metanálisis para examinar las características epidemiológicas y clínicas de los casos asintomáticos de COVID-19, utilizando una muestra de 50,1055 pacientes con COVID-19 confirmado. Los resultados indicaron que el 15.6% de los casos se clasificaron como asintomáticos. Se estima que cerca del 50% de los casos que son asintomáticos en el momento en que son seleccionados para un estudio de este tipo, pueden desarrollar síntomas durante el seguimiento del estudio. Estas estimaciones son consistentes con hallazgos similares realizados en otros países. Es

importante destacar que se observa una mayor proporción de casos asintomáticos en niños en comparación con adultos, posiblemente debido a la menor expresión de la enzima ACE2, principal factor de patogénesis del SARS-CoV-2, y a una respuesta inmune inflamatoria menos contundente. A pesar de esta tendencia, se enfatiza la necesidad de expandir la capacidad de diagnóstico para detectar y controlar la transmisión del virus (He et al., 2021).

#### **2.2.2.2.3. Infección clínica**

Después del periodo de incubación, en caso de que la persona no sea clasificada como asintomática o presente únicamente síntomas leves, puede experimentar manifestaciones clínicas de COVID-19 que abarcan desde una enfermedad de gravedad moderada hasta síntomas más severos que requieran hospitalización. Incluso en algunos casos, las complicaciones pueden progresar y llevar al fallecimiento del paciente (Salian et al., 2021).

De acuerdo con estudios epidemiológicos, aproximadamente el 55% de los casos sintomáticos experimentan una forma de la enfermedad que se considera de leve a moderada. En cambio, cerca del 30% de las personas desarrollan dificultad respiratoria (disnea), aproximadamente cinco días después del inicio de la enfermedad (Salian et al., 2021).

Según la CDC, se estima que, aproximadamente 1 de cada 4 casos se reportan como infecciones por COVID-19, con un margen de error que oscila entre 3.4 a 4.7. Por otro lado, la proporción de casos sintomáticos de la enfermedad se informó en 1 de cada 3.4 personas infectadas, con un margen de error de 3.0 a 3.8 (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). En el caso específico de México, la Secretaría de Salud reportó una tasa de incidencia de casos positivos de 19.8 por cada 100 mil habitantes. Los datos de ambos países se reportan para octubre de 2021 (Secretaría de Salud, 2021).

Principalmente, los pacientes que experimentaron una manifestación moderada de la enfermedad COVID-19 se caracterizaron por mantener niveles de oxigenación en sangre iguales o superiores al 94%. En contraste, aquellos pacientes cuyos niveles de oxigenación en sangre se situaron por debajo del umbral del 94%, se clasificaron como casos de enfermedad grave y requirieron hospitalización (Hernandez Acosta et al., 2022).

#### **2.2.2.2.4. Casos graves hospitalizados**

En ciertas circunstancias, dependiendo de la presentación de la enfermedad y de factores como la edad o la presencia de otras enfermedades concurrentes, los pacientes pueden

desarrollar una forma grave de la infección de COVID-19 que requiere hospitalización (Salian et al., 2021). Se ha informado que alrededor de 1 de cada 1.9 casos presentan complicaciones que demandan atención hospitalaria, con un margen de error que abarca desde 1.7 a 2.1 casos (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Esta situación suele manifestarse aproximadamente en la segunda semana de la infección, alrededor del día siete u ocho, cuando se observa una disminución en los niveles de oxígeno en la sangre por debajo del 94%, como se mencionó anteriormente; y la aparición de neumonía bilateral en aproximadamente el 75% de los casos (Salian et al., 2021).

Dado que las células gliales y las neuronas del cerebro también expresan los receptores ACE2, pueden considerarse como posibles células susceptibles a la infección del virus, especialmente si atraviesa la barrera hematoencefálica y logra ingresar a las células neuronales. Se ha estimado que aproximadamente el 88% de los casos graves de COVID-19 pueden presentar manifestaciones neurológicas, tales como alteración de la conciencia, pérdida del olfato y enfermedades cerebrovasculares (Murugan et al., 2021).

En el análisis llevado a cabo por Fan et al., 2020, se investigaron 148 casos de pacientes ingresados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai debido a COVID-19; con el objetivo de examinar las características del daño hepático relacionado con la enfermedad. Los hallazgos indicaron que aproximadamente un 37% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, manifestaron una función hepática anormal, lo que se traduce en una estancia hospitalaria prolongada. Además, se observó una mayor probabilidad de que pacientes masculinos presenten estas alteraciones en la función hepática (Fan et al., 2020).

De igual manera, se han documentado casos de coinfecciones con virus, como el de la influenza, en aproximadamente el 10% de los pacientes afectados por COVID-19 (Salian et al., 2021).

#### **2.2.2.2.5. Asistencia respiratoria**

La complicación más grave que se presenta en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es el SDRA. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes hospitalizados puede agravarse posterior a presentar disnea y desarrollar insuficiencia respiratoria grave (Salian et al., 2021).

La presencia de esta complicación se encuentra estrechamente vinculada a una extensión en la duración de la hospitalización. La asistencia respiratoria emerge como un componente

crítico para el mantenimiento de la viabilidad del paciente, abarcando desde la administración de oxígeno de alto flujo hasta proporcionar ventilación mecánica invasiva. Se han documentado casos donde los pacientes manifiestan un estado inflamatorio agudo y la presencia de fiebre (Salian et al., 2021).

Se ha observado una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, como arritmias, miocardiopatía hipoxémica y lesión cardíaca aguda desde el 22 al 44% de los casos en las ICU, en comparación con pacientes que no están en ICU, que solo se presenta en el 2% de los casos. Estas complicaciones podrían evolucionar y desarrollar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (Salian et al., 2021).

El SDRA se manifiesta en aproximadamente del 30 a 50% de los casos que presentan neumonía y bajos niveles de oxigenación en sangre debido a COVID-19 (Hernandez Acosta et al., 2022). En un análisis realizado con pacientes en ICU, aproximadamente el 30% desarrolló el SDRA al día 9, mientras que el 10% requirió asistencia de ventilación mecánica (Gibson et al., 2020 en Hernandez Acosta et al., 2022).

#### **2.2.2.2.6. Fallecimiento de los pacientes**

Por otra parte, se informa que 1 en 1.32 casos se reportó la muerte por COVID-19 (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Por parte de México, la Secretaría de Salud reportó una tasa de mortalidad acumulada de 223.6 por cada 100,000 habitantes. Con los datos de ambos países para octubre de 2021 (Secretaría de Salud, 2021).

En un estudio, se determinó que los pacientes con lesión miocárdica a causa del COVID-19, tenían tasas más altas de muerte, siendo de 67.1%, en comparación con pacientes sin lesiones miocárdicas, que solo representaron un 11.2% de las muertes (Klok et al., 2020 en Murugan et al., 2021).

La tasa de mortalidad en relación con la coexistencia del SDRA a causa de complicaciones por COVID-19 se estima en un intervalo que oscila entre el 26% y el 61.5%. En situaciones donde el paciente es ingresado en una UCI y sometido a ventilación mecánica asistida, las tasas de mortalidad se elevan a un rango que se extiende desde el 65.7% hasta el 94% (Gibson et al., 2020). La fatalidad en el contexto del SDRA asociado a COVID-19 se manifiesta predominantemente por insuficiencia respiratoria en el 53% de los casos, mientras que en el 33% de las situaciones se presenta una combinación de insuficiencia respiratoria y

cardíaca, y un 7% de los casos exhiben daño miocárdico y disfunción en la circulación (J. T. Wu et al., 2020 en Gibson et al., 2020).

Asimismo, un conjunto de factores de riesgo han sido identificados como contribuyentes al incremento de la gravedad y la tasa de mortalidad en pacientes con casos severos de COVID-19. Entre estos, el factor principal es la edad, ya que los datos demuestran que la tasa de mortalidad fue 5.1 veces mayor en pacientes mayores de 59 años en comparación con aquellos en el rango de 30 a 59 años, posterior a la aparición de síntomas (J. T. J. T. Wu et al., 2020 en J. Zhang et al., 2023). Esta correlación puede ser explicada por el proceso de envejecimiento, que suele asociarse con la presencia de comorbilidades y la disminución de la funcionalidad de los órganos vitales, lo que conlleva a un incremento en la vulnerabilidad del individuo (J. Zhang et al., 2023).

### **2.2.2.3. Post COVID-19**

El virus del COVID-19 ha causado elevadas tasas de morbilidad y mortalidad debido al daño severo en distintos órganos. Existe evidencia que indica que, aún cuando los pacientes superan la etapa aguda de la infección, que puede durar desde unos días hasta cuatro semanas; los efectos de la infección siguen afectando la calidad de vida de las personas, impidiendo que el individuo regrese a un estado de salud habitual. Este fenómeno observado ha sido consensuado como síndrome Post COVID-19 (C. Chen et al., 2022; National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2023; Oronsky et al., 2023; Pierce et al., 2022; Salamanna et al., 2021).

Las personas que sufren de Post COVID-19 pueden presentar una gran variedad de síntomas nuevos, continuos o recaídas, algunos de los cuales pueden durar semanas, meses o años. Entre los síntomas más generales se encuentra el cansancio o fatiga, problemas de memoria, fiebre, pérdida del sentido de gusto o del olfato, dolor en el pecho, disnea, palpitaciones cardíacas, dolor de cabeza, problemas para dormir, diarrea, dolor muscular (National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2023; Pierce et al., 2022). Estos síntomas no suelen ser específicos y tampoco se ha observado que afecten a todos los individuos de la misma manera (National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2023).

Un metanálisis considerando 36 estudios ha estimado la prevalencia global agrupada de la condición de Post COVID-19 en un 43% (C. Chen et al., 2022). Se ha observado que las personas más propensas de sufrir estas afecciones son personas que enfermaron de manera

grave o requirieron hospitalización o cuidados intensivos; personas con comorbilidades, personas no vacunadas y aquellas que presentaron el síndrome inflamatorio multisistémico (National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2023).

Se han tratado de explicar las causas de esta condición. Diversos médicos e investigadores proponen que los mecanismos fisiopatológicos asociados a la infección son los causantes de este síndrome. Sin embargo, el mecanismo preciso aún no queda esclarecido por completo. Es importante entender que la atención médica no solo se limita a pacientes en una etapa aguda de la infección, sino también a personas que han superado esta etapa (Pierce et al., 2022).

### **2.2.3. Pruebas autorizadas e implementadas para la detección del COVID-19 en México**

En México, el InDRE ha desempeñado un papel clave en la vigilancia epidemiológica de la COVID-19. En 2020, diseñaron una prueba molecular basada en el protocolo de Berlín (Anexo 8.2.1.) (Palomino et al., 2022), implementando luego una prueba de RT-PCR cuantitativa en febrero del mismo año. El protocolo establece pautas para el diagnóstico de muestras en casos sospechosos de neumonía por SARS-CoV-2. El InDRE también evalúa exhaustivamente laboratorios a nivel nacional, autorizando aquellos que utilizan pruebas moleculares aprobadas para el diagnóstico del virus (Anexo 8.2.2.) (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, 2021).

Además, se proporciona acceso en línea a listas actualizadas de pruebas de detección de antígenos, pruebas moleculares y pruebas serológicas aprobadas por el InDRE. Estos recursos, disponibles en los enlaces facilitados por la Secretaría de Salud (Anexo 8.2.3. y Anexo 8.2.4.), garantizan la disponibilidad de opciones confiables para el diagnóstico de la COVID-19. La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud realiza un seguimiento detallado de los casos de COVID-19 en México, almacenando la información en una base de datos de acceso público desde enero de 2020 hasta la última actualización en junio de 2023. Los casos confirmados se registran después de pruebas de laboratorio o pruebas de antígeno.

## **2.2.4. Epidemiología de COVID-19**

### **2.2.4.1. Medidas de prevención epidemiológica para la detención de la pandemia**

Con la finalidad de salvaguardar la salud de la población, la CDC ha emitido pautas destinadas a la mitigación de la infección por COVID-19. Las principales estrategias preventivas abarcan la actualización del esquema de vacunación contra COVID-19, la optimización de la ventilación en espacios cerrados, la realización de pruebas diagnósticas en caso de necesidad para detectar la presencia del virus, la adopción de aislamiento en el hogar en caso de sospecha o confirmación de infección, la búsqueda de atención médica en individuos con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave, evitar el contacto con personas presuntamente o confirmadas infectadas por COVID-19, y el seguimiento de las recomendaciones en caso de exposición a la enfermedad (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a).

Además, se han proporcionado medidas adicionales en situaciones de necesidad o elevada incidencia de infección, las cuales promueven la utilización de mascarillas faciales y la ampliación del distanciamiento social (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a).

De manera similar, la OMS pone a disposición en su plataforma web ([https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_2](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_2)) una serie de directrices orientadas a prevenir la infección por el coronavirus. Entre las medidas destacadas se encuentra el uso de mascarillas en situaciones donde el distanciamiento físico no sea factible o en entornos con escasa ventilación, lavarse las manos regularmente o su limpieza con desinfectante, al igual que cubrirse la boca y nariz al toser o estornudar, y en caso de malestar, se recomienda permanecer en el hogar en aislamiento, o si la condición se agrava, buscar atención médica (World Health Organization, n.d.)

En México, se implementó una campaña de prevención del COVID-19 dirigida por la Secretaría de Salud (<https://coronavirus.gob.mx/prevencion/>), basadas en las directrices de los organismos de salud internacional, resaltando la importancia de quedarse en casa durante los periodos de alta transmisión, la supervisión continua el estado de salud y la consulta de fuentes de información oficiales (Secretaría de Salud, n.d.-a).

#### **2.2.4.1.1. Vacunación**

En respuesta a la emergencia del SARS-CoV-2, la OMS ha compilado una lista de vacunas de emergencia, siendo la de Pfizer-BioNTech la primera incluida. A fecha de enero de 2022, hay 153 vacunas en desarrollo clínico y 196 en etapa preclínica (Anexo 8.2.5.). De las 40 vacunas aprobadas, se utilizan diversas plataformas, incluyendo subunidades de proteínas, virus inactivos, vectores no replicantes, ARN, ADN y partículas similares a virus. Análisis indican que el 81% de las vacunas mantiene eficacia o efectividad superior al 70% en prevenir enfermedades graves, aunque la eficacia se reduce ante variantes emergentes del virus (da Silva et al., 2022).

Se destaca la necesidad de ajustar el diseño de las vacunas para abordar las variantes prevalentes del SARS-CoV-2 y garantizar una protección óptima, considerando enfoques profilácticos innovadores para una protección duradera debido a la brevedad de la inmunidad inducida por las vacunas (da Silva et al., 2022).

#### **2.2.4.2. Factores de riesgo en la morbilidad y mortalidad**

A lo largo de la evolución de la pandemia, se han observado variaciones en los índices de infección, hospitalización y mortalidad en distintos países y regiones, lo que ha estimulado investigaciones acerca de los factores de riesgo y protección vinculados a la enfermedad (J. Zhang et al., 2023).

La edad se manifiesta como el factor primordial de susceptibilidad al virus. Rigurosos análisis realizados, englobando una cohorte de 36,470 pacientes, han indicado que los individuos mayores de 70 años poseen una mayor vulnerabilidad frente a la infección por COVID-19 (Pijls et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023). La susceptibilidad relativa en el rango de edades de 0 a 19 años se sitúa por debajo de 0.06, contrastando marcadamente con el índice de 0.88 correspondiente a los adultos mayores de 80 años (Ayoub et al., 2020 en J. Zhang et al., 2023).

La tasa de mortalidad, a partir de datos recopilados de 79,394 pacientes con más de 59 años en China, se elevó 5.1 veces en comparación con aquellos pacientes de edades comprendidas entre 30 a 59 años después de la manifestación de síntomas (J. T. J. T. Wu et al., 2020 en J. Zhang et al., 2023). Otros estudios ratifican que los pacientes mayores de 70 años afectados

por COVID-19, enfrentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad severa, demandar cuidados intensivos y experimentar decesos (Pijls et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023).

De igual manera, se observa que los pacientes con comorbilidades tienen una mayor vulnerabilidad a la infección por el virus (J. Zhang et al., 2023). Datos de un estudio de China, con una muestra de 1,590 casos de COVID-19, reflejan que una proporción significativa de pacientes presentan condiciones médicas preexistentes. Se destaca que el 25.1% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad, mientras que el 8.2% presentaban dos o más combinaciones de comorbilidades. Entre las comorbilidades más prevalentes se encuentran la hipertensión arterial en 16.9%, la diabetes en 8.2%, las enfermedades cardiovasculares en 3.7% y la enfermedad renal crónica en 1.3% (Guan, Liang, et al., 2020 en J. Zhang et al., 2023).

Un metanálisis ha comprobado que diferentes comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y enfermedades cardiovasculares incrementa significativamente el riesgo de padecer formas severas de COVID-19, con mayor probabilidad de ingresar en ICU, y de sufrir resultados fatales (Bae et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023).

Se ha observado que la infección viral puede desencadenar inflamación en el endotelio en distintos órganos, causando que los pacientes que presentan condiciones cardiovasculares previas tengan una mayor susceptibilidad a la infección por COVID-19. El virus COVID-19 afecta órganos vitales como el hígado, corazón y riñones, siendo empeorado por condiciones médicas, lo que resulta en graves consecuencias. Resulta crucial dedicar atención particular a la prevención y el manejo de enfermedades en grupos de población con un riesgo elevado y que presentan comorbilidades preexistentes (J. Zhang et al., 2023).

#### **2.2.4.3. Factores protectores de la infección**

Existen factores que pueden prevenir la infección por COVID-19, o disminuir la probabilidad de desarrollar una forma grave de la enfermedad. Una alimentación saludable, rica en nutrientes como vitaminas C y D, minerales, proteínas, fibra y ácidos grasos de cadena corta, se asocia con una menor susceptibilidad y mejora el pronóstico de la enfermedad (Gao et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023). En contraste, el consumo elevado de alimentos procesados y el sedentarismo aumenta los riesgos de hipertensión y diabetes, factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad (Hosseini et al., 2019 en J. Zhang et al., 2023).

La vacunación es una herramienta clave en la lucha contra la COVID-19 (Hodgson et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023). Diferentes tipos de vacunas, incluyendo las de virus inactivado y ARN mensajero, han demostrado altos niveles de eficacia. La vacuna CoronaVac muestra tasas de seroconversión superiores al 97% en diversas edades (Z. Wu et al., 2021 y Y. Zhang et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023). Mientras que la BNT162b2, basada en ARN mensajero, se ha revelado con eficacias del 88.7% en modelos animales y del 90% en personal de salud (Pawlowski et al., 2021 y Thompson et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023).

A pesar de los avances, la investigación en vacunas continúa. Se realizan ensayos clínicos para evaluar la eficacia y durabilidad de la protección, especialmente frente a variantes del virus. La combinación de una dieta saludable y la vacunación se perfilan como medidas fundamentales para prevenir y controlar la COVID-19 en el futuro (J. Zhang et al., 2023).

#### **2.2.4.4. Epidemiología en México durante el inicio de la pandemia**

En Suárez et al., (2020), se hace un seguimiento epidemiológico durante el primer periodo de la pandemia por COVID-19 en México, analizando los datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

Del 7 de febrero de 2020 hasta el 30 de abril de 2020, se habían contabilizado 87,372 pruebas realizadas para la detección del virus del SARS-CoV-2, de las cuales 19,224 habían resultado positivas (Figura 5). De los casos positivos, el 3.88% representaban pacientes con casos importados, principalmente de Italia, Alemania, España y Estados Unidos. Por otra parte, el 0.7% de las infecciones ocurrieron por contacto directo con los casos importados, en comparación con los casos que se consideraron como contagios comunitarios, que se estimaron en el 95.42% de los casos (Suárez et al., 2020).

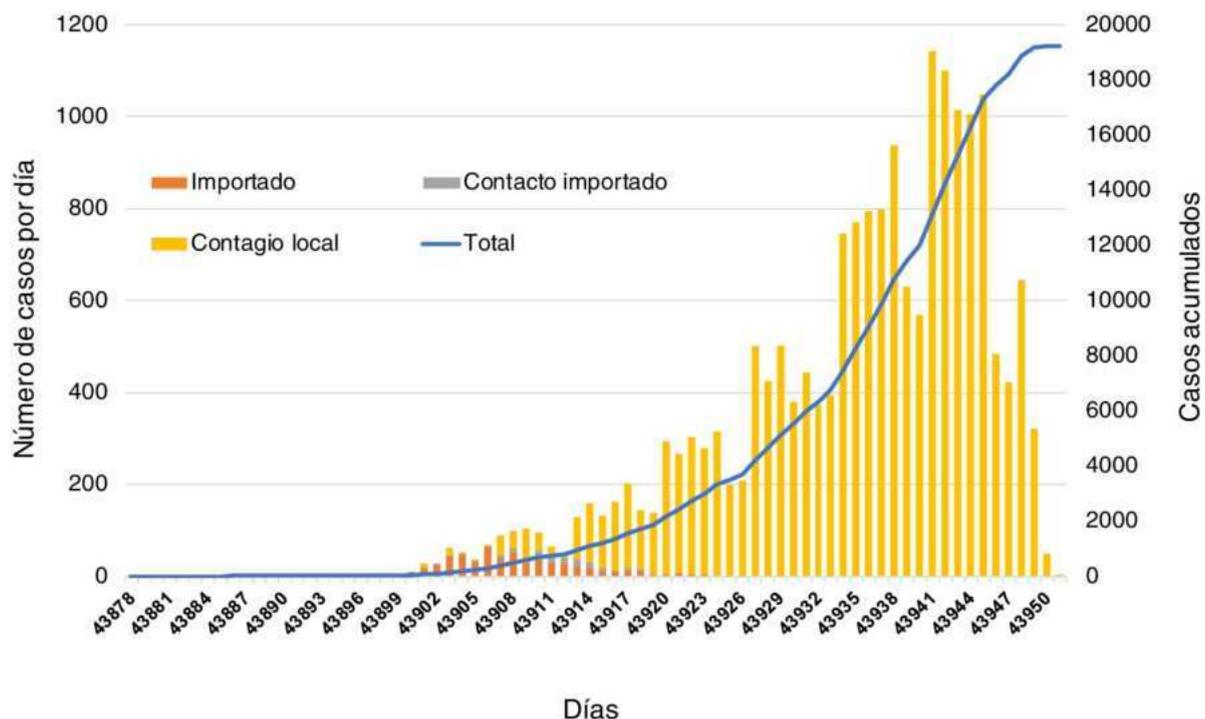


Figura 5. Distribución de inicio de síntomas de pacientes confirmados por COVID-19 con prueba de laboratorio: casos importados (color naranja), casos de contacto importados (color gris), casos de contacto local (color amarillo). La línea en la figura muestra los casos acumulados de COVID-19 entre el 17 de febrero y el 30 de abril de 2020. Tomado de Suárez et al., 2020.

En el caso de la edad, el promedio de edad de los casos positivos fue de 46 años. Se estimó que el 1.3% de los casos, eran menores de 14 años, mientras que personas entre 15 y 29 años registraron un 12.27%. Sin embargo, la mayor proporción de casos positivos se encontraba en un rango de 30 a 59 años, con aproximadamente el 65.85% de los casos, en contraste con personas mayores de 60 años que solo abarcan el 20.58% de los casos (Suárez et al., 2020).

Otro aspecto importante a tener en cuenta, es que el 60.53% de los casos fueron reportados como casos ambulatorios que no requirieron hospitalización. En contraste, el 39.47% de los pacientes fueron ingresados en hospitales por complicaciones de la infección. A la fecha del corte del estudio, se contabilizaban 875 pacientes con ventilación mecánica, y un acumulado de 1,859 defunciones (Suárez et al., 2020).

En todo el territorio nacional, los estados que poseían más casos de contagio y mayor número de personas fallecidas eran la Ciudad de México, el Estado de México y Baja California (Suárez et al., 2020).

Por otra parte, los hombres representaban el 58.18% de los casos positivos, mientras que el 41.82% eran mujeres (Figura 6a). En el caso de los hombres, el rango de edad que presentaba una mortalidad más alta, era entre 50 y 59 años, con el 9.03% de las muertes. Mientras que en las mujeres, la mortalidad más alta registrada se encontraba entre 65 a 69 años de edad, con un 4.67% de las muertes (Suárez et al., 2020).

Adicionalmente, el 43.53% de los casos fallecidos sufrían de hipertensión, seguidos de los casos con diabetes, que representaban el 39.39%, y el 30.4% presentaban obesidad (Figura 6b) (Suárez et al., 2020).

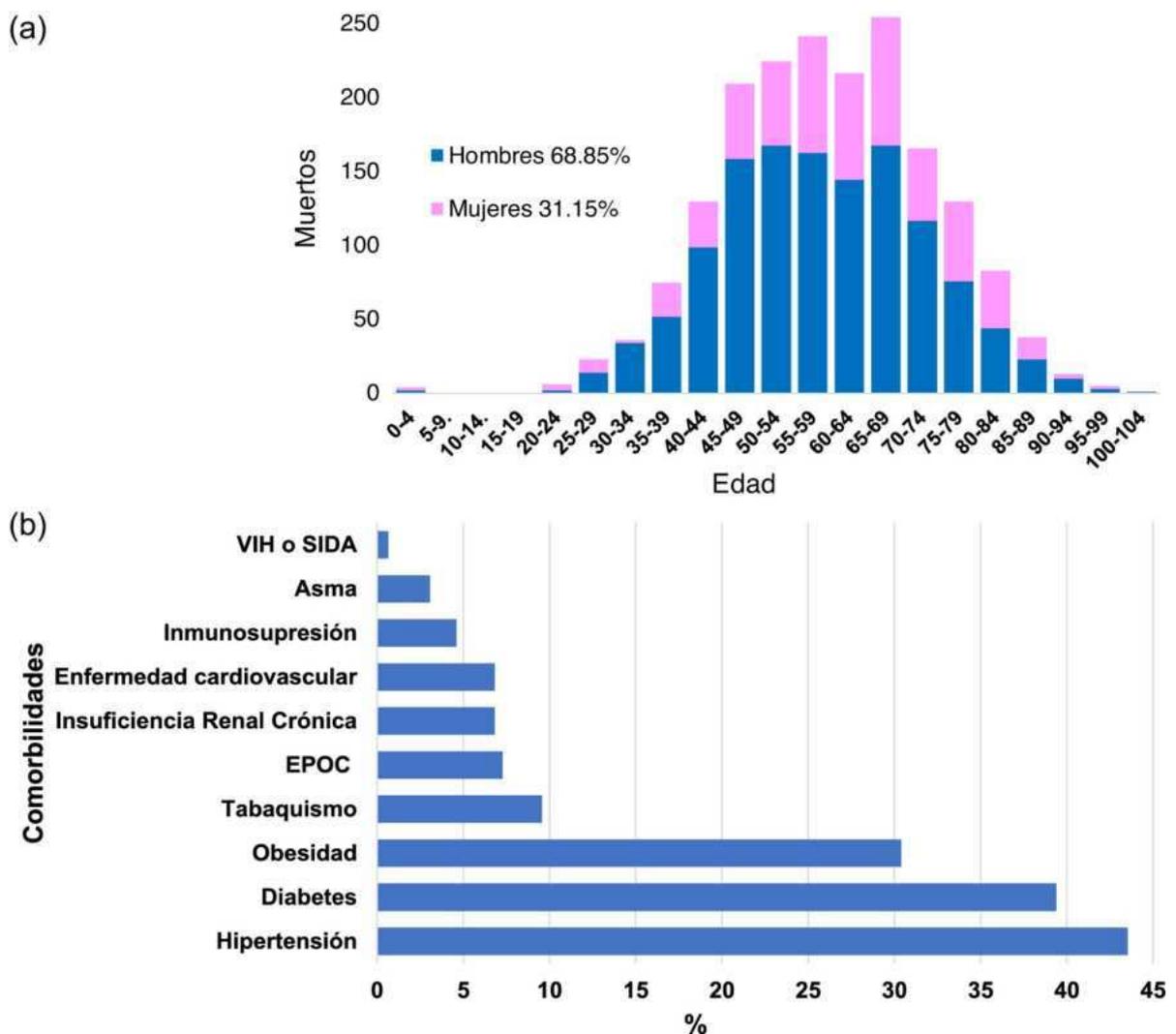


Figura 6. A) Distribución por edad y sexo de decesos por COVID-19 en México. B) Comorbilidades presentadas en las personas fallecidas por COVID-19 en México. Tomada de Suárez et al., 2020.

## **2.2.5. Efectos de la pandemia en la población**

### **2.2.5.1. Efectos diferenciales según la edad**

La pandemia de COVID-19 ha sido un fenómeno global sin precedentes que ha evidenciado una serie de implicaciones relacionadas con la edad, que deben ser analizadas de manera integral. Uno de los aspectos más destacados de esta crisis es cómo afecta de manera diferencial a personas de diferentes edades, lo que ha llevado a un mayor reconocimiento de la importancia de comprender las experiencias de las distintas generaciones (J. Zhang et al., 2023; Kauhanen et al., 2023).

En el caso de México, durante el 2021, la tasa de mortalidad se informó en 88 por cada 10 mil habitantes, superior a la del 2018 dos años antes del inicio de la pandemia, que fue de 58 por cada 10 mil habitantes. En personas mayores de 65 años, se registró una tasa de mortalidad de 60 casos por cada mil habitantes, a diferencia de personas entre 15 y 24 años que solo fue de 1.2 casos por cada mil habitantes. De los fallecimientos registrados, la principal causa de muerte fue COVID-19, seguida de enfermedades cardíacas. En los grupos a partir de 35 años de edad, la infección por COVID-19 se registra como la principal causa de muerte (INEGI, 2022).

### **2.2.5.2. Cambios sociales por la pandemia**

Diferentes estudios indican una reducción en la tasa de nacimientos durante las etapas críticas de la pandemia. En Italia y España se reporta una reducción del 20% durante diciembre de 2020. En Estados Unidos se refleja una disminución de medio millón de nacimientos en 2021. Encuestas realizadas a la población, indican que se planean posponer los partos durante la pandemia (Harper, 2021).

Aún cuando las restricciones sanitarias se han reducido, las estimaciones indican que no se esperan un “boom” en los nacimientos, como sí lo hubo después de otras pandemias o guerras, debido a la crisis económica que afecta al mundo como consecuencia del paro de actividades. Igualmente, debido a que los principales grupos afectados fueron personas de edad avanzada, el deseo de reproducción no está presente en la población fértil (Harper, 2021).

Por otra parte, estimar el impacto del COVID-19 en la esperanza de vida de la población no está claro, pues depende de una combinación de factores como la tasa de mortalidad del virus

en una región específica y de la prevalencia del virus. En América Latina, cada aumento porcentual en la prevalencia es equiparable a la pérdida de 0.1 años en la esperanza de vida (Marois, 2020 en Harper, 2021).

Otro de los principales efectos de la pandemia en la población, es la prevalencia y el aumento de problemas de salud mental, el aumento de la ansiedad y depresión, y de consumo de sustancias como el alcohol y el tabaco. Cerca del 70% de la población, sufre de depresión y ansiedad, siendo más afectados los jóvenes, las mujeres, personas de escasos recursos, personas con problemas mentales preexistentes y trabajadores de la salud (Pan American Health Organization, 2021).

Para 2021 en Estados Unidos, el número de personas con trastornos depresivos aumentó de un 36% a un 41%. Aunado a esto, las interrupciones escolares han tenido un impacto devastador en el aprendizaje, la protección, y la salud mental de los estudiantes (Pan American Health Organization, 2021).

Por otra parte, el cierre de escuelas, aunque reduce la propagación de enfermedades, tiene consecuencias como impactos económicos negativos, problemas en el cuidado infantil, riesgos para la salud de los niños y dificultades dietéticas, especialmente para aquellos que dependían de las comidas escolares. Además, el aislamiento social resultante puede provocar daños psicológicos, afectando el comportamiento y las interacciones sociales de los niños (Manivannan et al., 2021).

### **2.2.5.3. Enfermedades re-emergentes**

Durante los últimos años, se ha observado el surgimiento de numerosos brotes de enfermedades infecciosas. Desde la aparición de nuevas enfermedades como el caso del Ébola, el Zika o el COVID-19, hasta el regreso de enfermedades previamente controladas, como el cólera, la peste o la fiebre amarilla (Shapo & Puca, 2023).

A la par, el avance científico y tecnológico se ha incrementado, permitiendo el desarrollo de innovaciones médicas, el acceso a la atención médica, y en general, las condiciones sanitarias que reducen la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas. El despliegue de medidas de control y prevención han logrado una reducción significativa de brotes epidémicos. Debido a esto, se observa una reducción en la mortalidad de enfermedades

infecciosas. A pesar de esto, la pandemia de COVID-19 nos recuerda un hecho: la amenaza de las enfermedades infecciosas está presente (Shapo & Puca, 2023).

Se estima que el resurgimiento de enfermedades infecciosas complique la gestión de la pandemia de COVID-19. El aumento de las tasas de enfermedades infecciosas, junto con las variantes del SARS-CoV-2, deben tomarse en serio, dado que los sistemas de atención médica pueden verse afectados por la sobredemanda de atención. La evidencia indica que las tasas de incidencia de otras infecciones, además del SARS-CoV-2, aumentan a medida que disminuyen las restricciones sociales (Shapo & Puca, 2023).

Se ha estudiado que las desigualdades sociales y sanitarias representan los principales factores para el resurgimiento de enfermedades que habían estado bajo control. Debido a estos factores, las poblaciones más vulnerables enfrentan barreras para acceder a la atención médica, además de que habitan en zonas propicias para la propagación de enfermedades. La desigualdad influye en gran medida en la propagación de enfermedades previas, además, en brotes como el COVID-19, estas poblaciones son de las más afectadas (Shapo & Puca, 2023).

La aparición de una pandemia viral se origina de un doble accidente, la evolución del virus en su huésped y su posterior propagación hasta alcanzar niveles epidémicos, procesos influenciados en gran medida por factores sociales. Para que la sociedad esté preparada para enfrentar estos eventos, debe enfocarse en comprender y abordar esta dimensión social de las enfermedades emergentes. Como pudimos notar ampliamente durante esta pandemia, la organización y preparación de la sociedad aún no está a la altura de esta tarea, lo que la expone a futuras pandemias. Por esto, se debe reconocer que las enfermedades infecciosas emergentes son, en gran medida, problemas sociales antes que médicos. Se debe priorizar la prevención, invirtiendo recursos en evitar su aparición, lo que demanda una nueva perspectiva en la gestión de la salud pública y la implementación de regulaciones adecuadas para abordar la interacción entre factores biológicos y sociales que contribuyen a la aparición de estas epidemias (Frutos et al., 2021).

## **2.3. Modelos matemáticos**

### **2.3.1. Modelos matemáticos epidemiológicos**

La epidemiología de enfermedades infecciosas se ha beneficiado enormemente del uso de modelos matemáticos. En los últimos años, la vigilancia de enfermedades infecciosas ha aumentado debido al avance tecnológico y científico en el manejo de datos. Los modelos matemáticos ahora tienen la capacidad de generar y probar hipótesis, así como de asesorar en estrategias de control de enfermedades. Estos modelos han sido esenciales para explicar dinámicas desconocidas y han desempeñado un papel central en la formulación de estrategias de salud pública en numerosos países (Grassly & Fraser, 2008).

En el campo de la epidemiología matemática, los modelos utilizan métodos estadísticos rigurosos para estimar parámetros clave y ponen a prueba hipótesis, utilizando los datos disponibles. Es crucial que estos modelos representen con precisión las dinámicas observadas y los patrones críticos para el control de enfermedades mediante el análisis de datos. El desafío es encontrar un equilibrio entre la simplicidad necesaria para interpretar resultados y la complejidad suficiente para no perder conclusiones relevantes. La selección adecuada de la complejidad del modelo se convierte en un aspecto central en el modelaje de enfermedades infecciosas (Grassly & Fraser, 2008).

En la búsqueda constante de comprender y prever la propagación de enfermedades infecciosas, los modelos matemáticos epidemiológicos se han destacado como herramientas fundamentales. Un ejemplo de esto, es el modelo matemático generado para entender la dinámica de infección de la malaria (Figura 7), que es una enfermedad causada por el parásito *Plasmodium*, transmitido a los humanos mediante la picadura de un vector. Este modelo nos ayuda a comprender el impacto de las medidas de control para prevenir la transmisión de la malaria (Al Basir & Abraha, 2023).

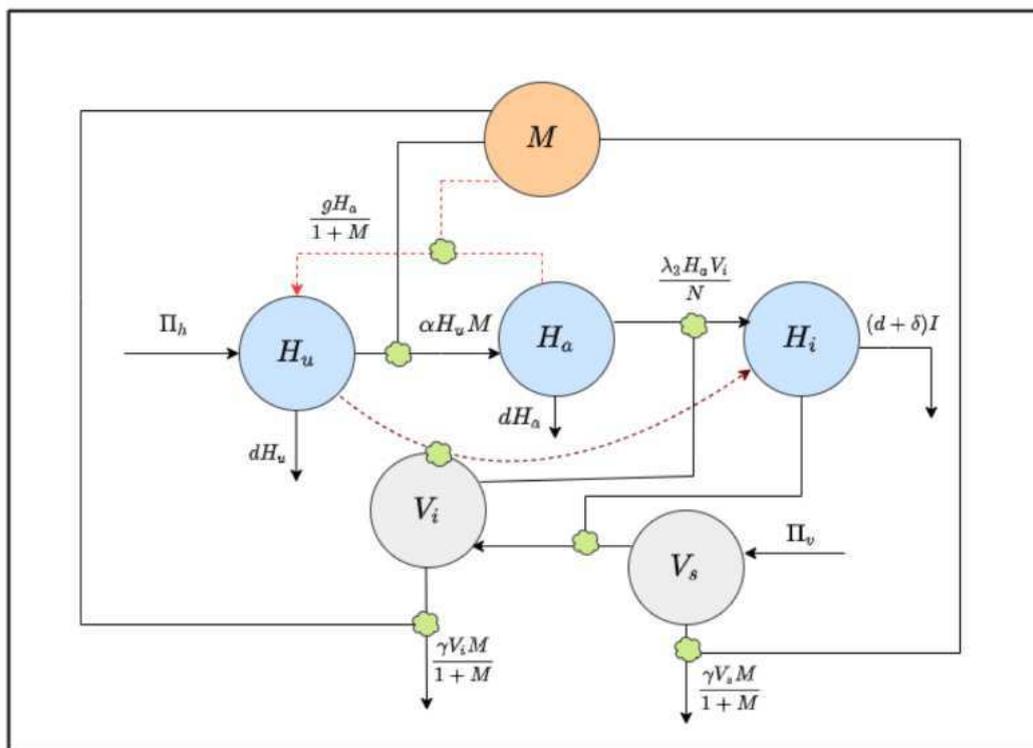


Figura 7. Modelo matemático que explica la dinámica de transmisión de la malaria mediante un vector. Tomada de Al Basir & Abraha, 2023.

Los modelos epidemiológicos se clasifican en dos categorías principales. La primera abarca los modelos que emplean métodos estadísticos basados principalmente en datos, y de aprendizaje automático para predecir resultados como el número de casos, la mortalidad y las demandas hospitalarias. Por otro lado, los modelos mecanicistas se basan en fundamentos teóricos para describir cómo se propaga una epidemia en una población. El modelo denominado SIR es uno de los más comunes en esta categoría. Además de estos, un nuevo enfoque está ganando popularidad, los modelos híbridos, que combinan enfoques mecanicistas con técnicas de aprendizaje automático basadas en datos (Adiga et al., 2020).

### 2.3.1.1. Modelo SIR

A inicios del siglo XX, el entomólogo y matemático escocés, Ronald Ross, desarrolló el primer modelo matemático para describir la transmisión de la malaria, transmitida por mosquitos. Tiempo después, basado en las investigaciones de Ross, Anderson McKendrick, un médico y epidemiólogo, junto con el bioquímico William Kermack, desarrollaron el modelo SIR (Figura 8). En este modelo, la población se divide en tres compartimentos, las personas que son susceptibles a una enfermedad, los individuos infectados que portan y

propagan la enfermedad, y los casos recuperados, que ya dejaron el compartimento de infectados (Ram & Schaposnik, 2021).

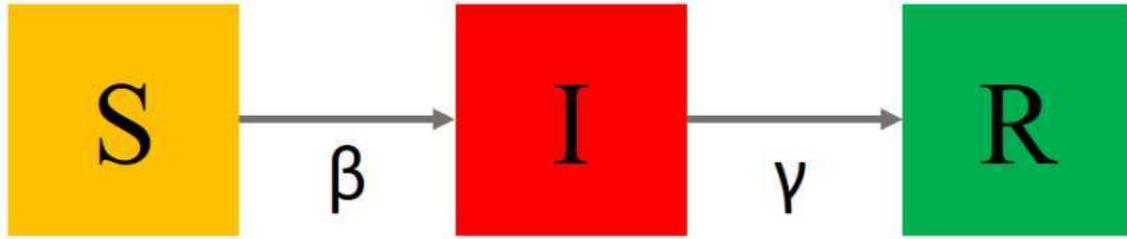


Figura 8. Esquema de la dinámica de infección en el modelo SIR. Basado en Álvarez-Martínez, 2023; Ram & Schaposnik, 2021.

Los individuos dentro de cada compartimento irán variando con respecto al tiempo. Y la dinámica de la infección está establecida de acuerdo a un conjunto de ecuaciones diferenciales (Ram & Schaposnik, 2021). Estas ecuaciones se establecen al estudiar la dinámica de la enfermedad reportada en la literatura (Eq. 1-3).

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta SI}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (3)$$

Este sistema de ecuaciones depende de dos parámetros fundamentales, la tasa de transmisión de la enfermedad ( $\beta$ ), que representa el número de contactos promedio por persona por tiempo, multiplicado por la capacidad de transmitir la enfermedad entre personas susceptibles e infectadas. El otro parámetro es la tasa de recuperación ( $\gamma$ ), que se presenta como el inverso de los días que tarda una persona en curarse (Ram & Schaposnik, 2021).

Con este modelo de ejemplo, la cantidad de personas que se espera que un individuo infectado logre infectar, se puede calcular con los datos de los parámetros del modelo. Este concepto se denomina número reproductivo básico ( $R_0$ ), y se puede calcular mediante la fórmula (Eq. 4): (Ram & Schaposnik, 2021).

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \quad (4)$$

El valor del  $R_0$  no es una constante biológica, sino que depende de la tasa de infección y de la tasa de recuperación. Estos valores pueden verse afectados si, por ejemplo, se reducen los patrones de contacto, entonces la tasa de infección disminuye, y por consiguiente, el valor de  $R_0$ . Esto nos indica que las medidas epidemiológicas que se tomen para el control de las enfermedades infecciosas, determina las personas promedio que se podrían infectar, es decir, afectan el valor de  $R_0$ , y lo que los organismos de salud buscan es reducir este valor lo más posible (Ram & Schaposnik, 2021).

### 2.3.1.2. Modelos de COVID-19

Debido a la creciente expansión de la infección por COVID-19, diversos grupos de investigación en todo el mundo se enfocaron en el desarrollo de modelos matemáticos que describen la dinámica de la infección del virus. Estos modelos se basan en la dinámica de infección SIR, pero con la diferencia de que se agregan compartimentos que son específicos para lo que hemos visto en las etapas de la infección del COVID-19.

En un estudio, se desarrolló un modelo para estudiar la dinámica de la infección de COVID-19 al tomar en cuenta el aislamiento físico. Se determinó que los contactos entre personas son la causa de potenciales brotes de COVID-19 (Zeb et al., 2020).

En otro caso, se realizó un modelo para estimar la variabilidad de la transmisión del SARS-CoV-2 en Wuhan, de diciembre de 2019 a febrero de 2020. Las estimaciones se emplearon para evaluar el potencial de transmisión en zonas fuera de Wuhan (Kucharski et al., 2020). En otro caso, se elaboró un modelo matemático para describir los efectos de los bloqueos y los recursos médicos en la propagación del COVID-19, en la ciudad de Wuhan (Sun et al., 2020).

En otro estudio se propuso un modelo matemático para estudiar la transmisibilidad del COVID-19 en individuos denominados “*super-spreaders*”, que son aquellas personas infectadas que tienen la capacidad de infectar desproporcionadamente a un número mayor de individuos susceptibles, donde se obtuvieron resultados como el  $R_0$  en ese contexto y la comparación de los resultados del modelo con los datos reales (Ndairou et al., 2020).

De igual manera, se han desarrollado modelos matemáticos para otras regiones. Por ejemplo, en un estudio se construyó un modelo matemático para predecir y controlar la dinámica de la infección del coronavirus en India. Este modelo fue realizado con los datos epidemiológicos disponibles hasta abril de 2020, y logró predecir el momento en el que se daría un pico de infección (Samui et al., 2020).

En el caso de México, la Dirección General de Gobierno Electrónico de la Agencia Digital de Innovación Pública del Gobierno de la Ciudad de México, desarrolló un modelo matemático para describir la dinámica de la infección para la Ciudad de México y la Zona Metropolitana del Valle de México. Los resultados de este modelo sirvieron como apoyo a la administración local para enfocar la respuesta de las políticas públicas para el manejo de la pandemia (Dirección General de Gobierno Electrónico de la Agencia Digital de Innovación Pública del Gobierno de la Ciudad de México, 2020).

### **2.3.1.3. Modelos epidemiológicos heterogéneos**

El análisis de los modelos epidemiológicos clásicos, trabaja con el supuesto de que los individuos de una población están distribuidos de manera uniforme e interactúan de manera homogénea. Este supuesto lleva a que estos modelos sean llamados "modelos deterministas escalares". Sin embargo, esta suposición de homogeneidad es considerada demasiado simplista en la realidad, ya que algunas enfermedades infecciosas en las poblaciones reales no se comportan de manera uniforme en todos los individuos de la población (Wang et al., 2023).

El desarrollo de los modelos epidemiológicos ha ido expandiéndose para incorporar la heterogeneidad de la población, y considerar que no todos los individuos son igualmente propensos a infectarse o transmitir una infección, además de asumir los riesgos de infección diferenciados, por ejemplo, por la edad, el tipo de trabajo, el género o el estado socio-económico. Para lograr esta inclusión en el análisis de los modelos, se han modificado los modelos SIR, para incluir los parámetros, las variables y las interacciones necesarias entre las categorías de la población (Berestycki et al., 2023).

#### **2.3.1.4. Modelos epidemiológicos heterogéneos para COVID-19**

Existe evidencia que sugiere que el factor de la edad desempeña un papel significativo en la variabilidad en los casos de infecciones por COVID-19 (Blyuss & Kyrychko, 2021; Chikina, 2020; Duan & Jin, 2022; Ko et al., 2021; Lee et al., 2020; K. Liu et al., 2020; Lovell-Read et al., 2022; Ram & Schaposnik, 2021; J. Zhang et al., 2023).

Como ya se ha mencionado anteriormente, los grupos de poblaciones con edades más jóvenes experimentan una menor gravedad en el desarrollo o progresión de COVID-19, a comparación de los grupos de edades avanzadas, que son los que destacan las cifras de fallecimientos y hospitalizaciones (Secretaría de Salud, 2021; J. Zhang et al., 2023).

Debido a este comportamiento observado en numerosos estudios, se han realizado modelos epidemiológicos heterogéneos basados en la estructura por edad, para analizar las medidas de prevención y protección epidemiológicas que se pueden implementar con la finalidad de detener las tasas de transmisión del virus (Blyuss & Kyrychko, 2021; Chikina, 2020; Duan & Jin, 2022; Ko et al., 2021; Lee et al., 2020; K. Liu et al., 2020; Lovell-Read et al., 2022; Pezzullo et al., 2023; Ram & Schaposnik, 2021).

Por ejemplo, en Ram & Schaposnik (2021), se realizó un modelo SIR modificado con estructura de edad, donde se simulan los patrones de contacto entre distintos grupos de edad y las medidas de distanciamiento social implementadas en Washington, Estados Unidos. La relevancia de este estudio radica en el descubrimiento de que la edad tiene un efecto significativo en la propagación de la enfermedad y en las tasas de mortalidad. Un fenómeno que se observa en los resultados de este estudio es que los contagios máximos disminuyen conforme la edad de los casos es mayor, sin embargo, aumenta la ocupación de la UCI y de las tasas de mortalidad (Ram & Schaposnik, 2021).

### 3. Justificación del proyecto

#### 3.1. Dinámicas diferenciales entre países

En la dinámica de la infección por COVID-19, el efecto de la edad juega un papel transcendental (Blyuss & Kyrychko, 2021; Chikina, 2020; Duan & Jin, 2022; Ko et al., 2021; Lee et al., 2020; K. Liu et al., 2020; Lovell-Read et al., 2022; Ram & Schaposnik, 2021; J. Zhang et al., 2023). Es por esto que es necesario el desarrollo de modelos epidemiológicos con un enfoque heterogéneo basado en la estructura por edades, para contemplar las dinámicas de la enfermedad por COVID-19 para los distintos grupos de edad.

En un metanálisis se estimó la tasa de mortalidad por infección de COVID-19 previo a la vacunación, considerando 40 estudios nacionales que abarcan 38 países (Figura 9) (Pezzullo et al., 2023).

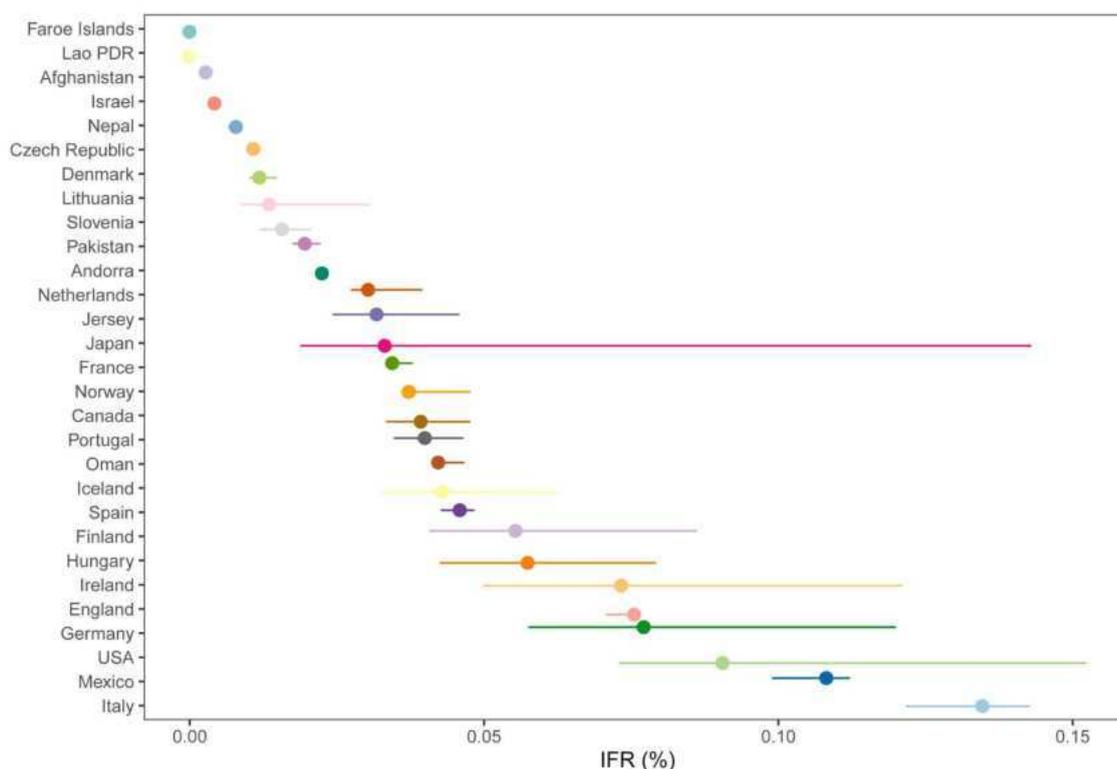


Figura 9. Tasa de mortalidad por infección de COVID-19 e intervalo de confianza del 95% por país para menores de 60 años de edad. Tomada de Pezzullo et al., 2023.

### 3.2. Fatalidad asociada a la edad

Al realizar un análisis estadístico, se obtuvieron tendencias particulares para cada país. En la Figura 10, podemos observar que la población mexicana tiene dinámicas particulares comparada con el resto de países, al tener un porcentaje elevado de personas menores de 60 años con una de las tasas más altas de mortalidad asociada a la infección (Pezzullo et al., 2023).

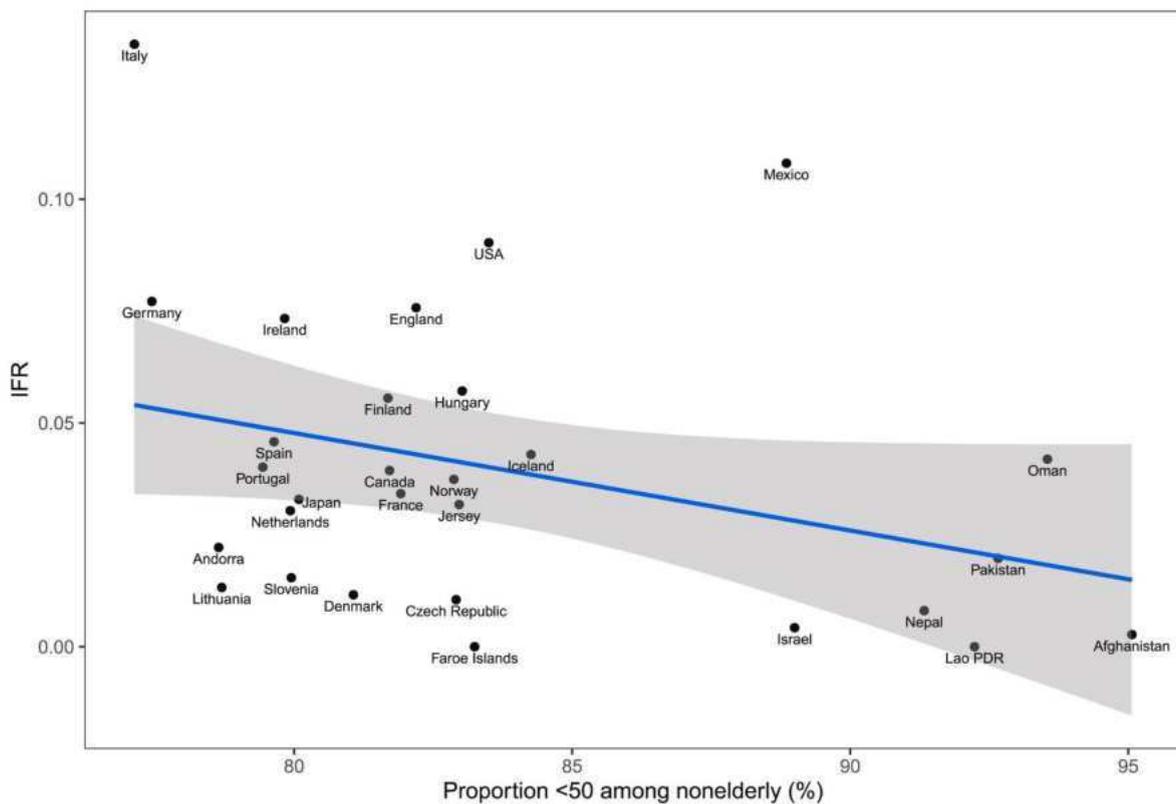


Figura 10. Análisis de regresión de la tasa de mortalidad asociada a la infección en función de la población menor de 60 años. Tomada de Pezzullo et al., 2023.

El efecto diferenciado de la edad en la tasa de letalidad de COVID-19 puede variar significativamente entre países debido a una serie de factores. A continuación, se presentan algunos de los factores que pueden influir en cómo la edad afecta la tasa de letalidad en diferentes países:

**Composición demográfica:** La distribución por edades de la población de un país es un factor importante. Los países con una población más joven, donde la proporción de personas mayores es menor, pueden tener tasas de letalidad más bajas en general, ya que las personas más jóvenes tienen menos probabilidades de desarrollar formas

graves de la enfermedad (Bignami-Van Assche & Ghio, 2022; Rivera-Hernandez et al., 2020).

**Sistema de atención médica:** La calidad y capacidad del sistema de atención médica de un país desempeñan un papel crucial en la tasa de letalidad. Los países con sistemas de salud más avanzados, acceso a cuidados intensivos y ventilación mecánica, pueden brindar un mejor tratamiento a las personas mayores y reducir las tasas de letalidad (Farzanegan, 2020; Rivera-Hernandez et al., 2020).

**Medidas de prevención y mitigación:** La implementación temprana y efectiva de medidas de prevención, como el distanciamiento social, el uso de mascarillas y las campañas de vacunación, puede reducir la propagación del virus y, por lo tanto, afectar la tasa de letalidad. Los países que implementan estas medidas de manera rigurosa pueden tener tasas de letalidad más bajas en todas las edades (Glogowsky, 2021; Y.-C. Lee et al., 2022).

**Acceso a la atención médica:** El acceso equitativo a la atención médica es esencial. En algunos países, las personas mayores pueden tener un acceso limitado a la atención médica debido a barreras financieras o geográficas, lo que podría aumentar la tasa de letalidad en este grupo de edad (Galindo-Pérez et al., 2022; McCormick et al., 2023).

**Comorbilidades y factores de riesgo:** La prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo en diferentes grupos de edad puede variar entre países. Por ejemplo, la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardíacas son factores de riesgo que pueden aumentar la gravedad de la enfermedad. La prevalencia de estas condiciones puede influir en cómo la edad afecta la tasa de letalidad (J. Zhang et al., 2023).

Debido a esto, el desarrollo de modelos basados en la población mexicana resulta crucial para entender las dinámicas en el país.

### **3.3. Dinámicas regionales dentro del país**

Las dinámicas entre las entidades federativas de México en el proceso de infección por COVID-19 son un aspecto crucial para entender la propagación del virus y la respuesta a la pandemia en el país.

**Diferencias en la densidad de población:** Las entidades federativas de México varían significativamente en términos de densidad de población. Algunas tienen una

alta concentración de personas, mientras que otras son menos pobladas. Esto afecta la rapidez con la que el virus puede propagarse en cada entidad, ya que una mayor densidad de población a menudo conlleva un mayor riesgo de transmisión (Galindo-Pérez et al., 2022; Molina-Torres et al., 2021; Ordorica-Mellado, 2021; Rivera-Hernandez et al., 2020).

**Acceso a servicios de salud:** Las diferentes entidades federativas tienen sistemas de atención médica con niveles de recursos y capacidad variados. Algunas tienen hospitales y recursos médicos más avanzados que otras. Esto puede afectar la capacidad de una entidad para tratar a pacientes con COVID-19 y manejar la demanda de atención médica (Galindo-Pérez et al., 2022; Ordoñez-González & Basurto, 2023).

**Medidas de prevención y respuesta:** Las entidades federativas tienen la autonomía para implementar medidas de prevención y respuesta a la pandemia de acuerdo con sus necesidades y circunstancias locales. Esto ha llevado a variaciones en las restricciones, políticas de confinamiento, pruebas y rastreo de contactos en todo el país. Las diferencias en la aplicación de estas medidas pueden influir en la propagación del virus (K. S. Sun et al., 2022; VoPham et al., 2020).

**Movimiento de personas:** Las personas se desplazan entre las entidades federativas por diversas razones, como trabajo, visitas familiares, etc. El movimiento de personas puede facilitar la propagación del virus de una entidad a otra, especialmente si hay diferencias en las tasas de infección entre ellas (Rangel González et al., 2021; Santana-Cibrian et al., 2021; Secretaría de Salud, 2022).

Estudios como Santana-Cibrian et al. (2021), muestran escenarios distintos para algunos estados dentro de la República Mexicana. En la Figura 11, se observan las tasas de positividad para tres estados de México. En particular, el estado de Querétaro, muestra un comportamiento distinto al inicio de la epidemia con respecto a los otros estados. Por eso, el desarrollo de modelos epidemiológicos a nivel estatal, proporciona más información para estudiar la transmisión de COVID-19 en esta región del país.

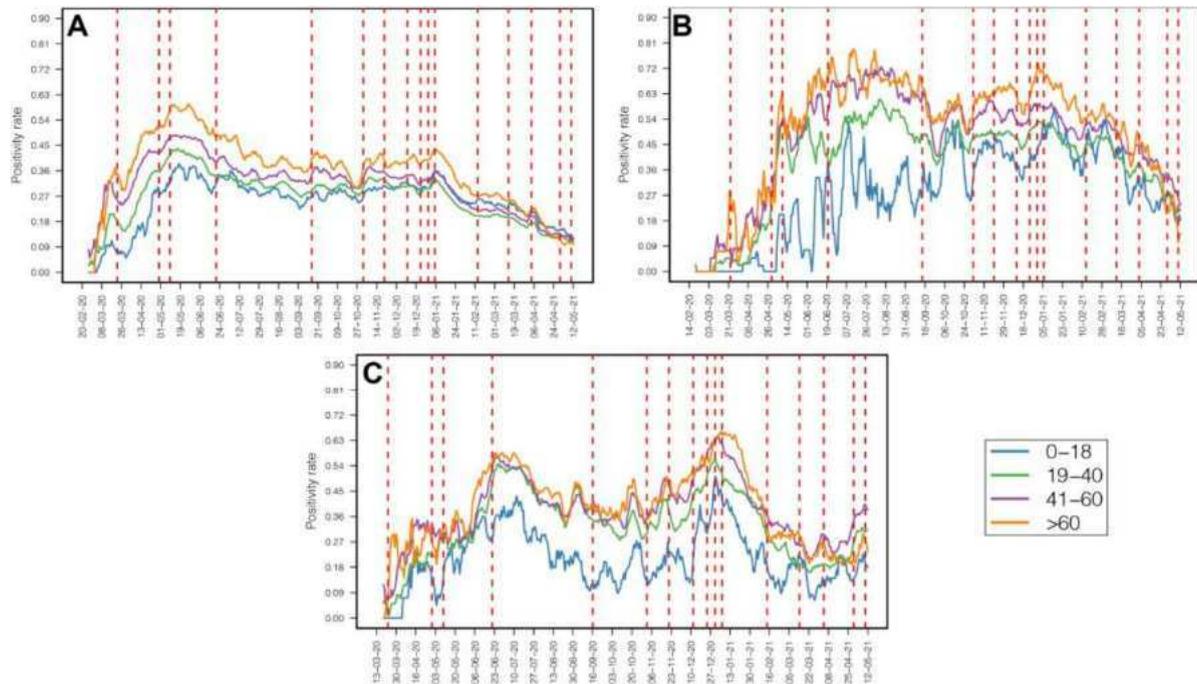


Figura 11. Tasa de positividad por edades para (A) Ciudad de México, (B) Querétaro y (C) Tamaulipas. Tomada de Santana-Cibrian et al., 2021.

Por otra parte, los modelos epidemiológicos son una herramienta esencial para la predicción, la planificación y la respuesta ante futuras enfermedades infecciosas, pues proporcionan información para simular diferentes situaciones y evaluar estrategias de control, que son fundamentales para proteger la salud pública y minimizar el impacto de las enfermedades infecciosas en la sociedad. Los modelos se han convertido en una poderosa herramienta epidemiológica en la lucha contra las amenazas epidémicas que puedan surgir en el futuro (Kretzschmar et al., 2022).

De igual manera, el uso de datos epidemiológicos recopilados durante una epidemia es de vital importancia al implementar los modelos epidemiológicos, pues permiten obtener resultados más realistas sobre las dinámicas de una enfermedad, y hacer a los modelos más específicos para el estudio en una región en particular (Gozzi, 2021).

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

El objetivo del presente proyecto consiste en desarrollar un modelo matemático epidemiológico con enfoque en la estructura etaria, específicamente diseñado para el estado de Querétaro, con el propósito de analizar y comprender la propagación de la enfermedad COVID-19 en esta región.

### **4.2. Objetivos específicos**

- 4.2.1. Estimar parámetros y variables del modelo a partir del filtrado de la base de datos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.
- 4.2.2. Establecer los rangos de edades del modelo epidemiológico heterogéneo de acuerdo a la estructura etaria de la población del estado de Querétaro, con base en los datos de casos positivos a COVID-19 en la población.
- 4.2.3. Validar el modelo y simular un escenario para explorar la propagación del virus y las consecuencias en la población considerando tasas de contacto variables en diferentes periodos de tiempo.

## 5. Metodología

### 5.1. Procesamiento de los datos

Para el desarrollo de este proyecto, se trabajó con los datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (Dirección General de Epidemiología, 2022. <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>), tomando en cuenta los datos disponibles desde el 1 de enero de 2020 hasta el 19 de octubre de 2021. Los datos se procesaron en el lenguaje de programación R (R Core Team, 2022).

Se determinaron los rangos de edades por cada caso en intervalos de 10 años. Posteriormente, se elaboraron gráficas donde se pueden visualizar los casos positivos definidos de acuerdo a los diccionarios disponibles adjuntos a los datos.

### 5.2. Establecimiento de la dinámica de la infección de acuerdo a los datos.

Usando como base el modelo epidemiológico para la Ciudad de México (Dirección General de Gobierno Electrónico de la Agencia Digital de Innovación Pública del Gobierno de la Ciudad de México, 2020) y las etapas de la enfermedad referidas en la literatura, se estableció la dinámica de la infección, donde una persona Susceptible (**S**), al estar en contacto con una persona infectada a una determinada tasa de infección ( $\beta$ ), va a volverse una persona expuesta (**E**).

Después de un periodo de incubación ( $\alpha$ ), la persona se vuelve infectante (**I**), y una fracción de la población serán pacientes levemente sintomáticos o ambulatorios (**I<sub>L</sub>**) a una tasa de infección ( $\delta_L$ ). El resto de la población serán casos graves hospitalizados (**I<sub>H</sub>**) a una tasa de hospitalización ( $\delta_H$ ).

Un paciente ambulatorio, a una tasa de recuperación ( $\gamma_R$ ), puede pasar a ser un individuo Recuperado (**R**). En cambio, de los casos graves hospitalizados, una fracción de la población tendrá que ingresar a la unidad de cuidados intensivos para que reciba asistencia respiratoria (**I<sub>I</sub>**), a una tasa de intubación ( $\delta_I$ ). El resto de la población se recupera a una tasa de recuperación para casos graves ( $\gamma_H$ ).

Una fracción de pacientes con asistencia respiratoria tienen una determinada probabilidad ( $\mu$ ) de fallecer ( $M$ ) debido a complicaciones de la enfermedad a una tasa de fallecimiento ( $\delta_\mu$ ). El resto de los pacientes se pueden recuperar a una tasa de recuperación para casos con asistencia respiratoria ( $\gamma_I$ ).

Después de un determinado periodo, los individuos recuperados vuelven a ser individuos susceptibles debido a la disminución de la inmunidad natural ( $\omega$ ). La dinámica de la infección puede visualizarse con la Figura 12.

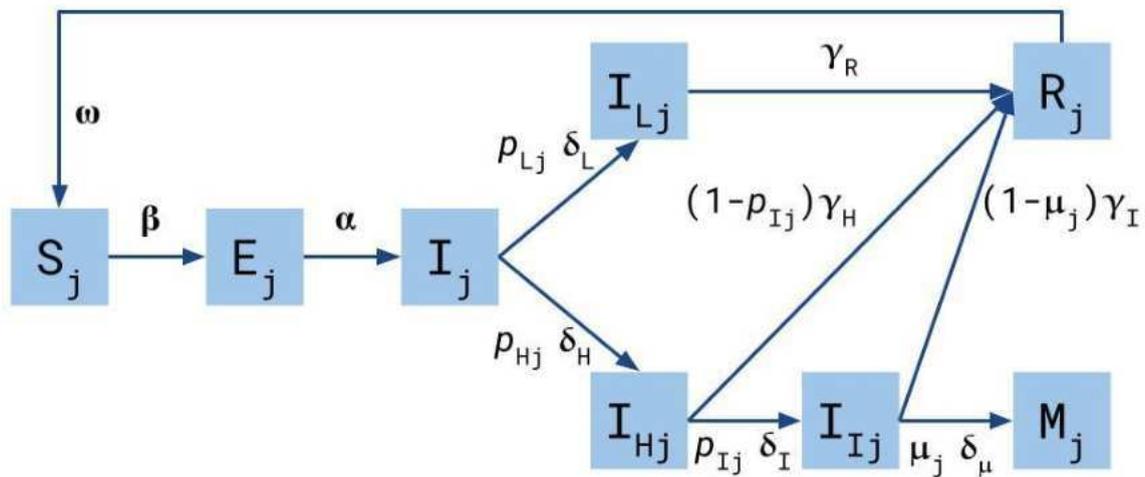


Figura 12. Esquema de la dinámica de la infección determinada para el modelo. Elaboración propia.

### 5.3. Estimación de parámetros del modelo

#### 5.3.1. Probabilidades de transición entre estadios de la infección con el uso de los datos

Se determinaron las probabilidades de transición a partir de los datos que existen entre distintos estados de la infección que se pueden determinar. Estas probabilidades se estimaron para los diferentes rangos de edades definidos en la población, que abarcan menores de 18 años, personas de 18 a 29 años, personas de 30 a 39 años, personas de 40 a 49 años, personas de 50 a 59 años, personas de 60 a 69 años y personas mayores de 70 años.

Para determinar cada probabilidad, se utilizó el enfoque frecuentista :

$$p(I_L | I) = \frac{\Sigma I_L}{\Sigma I} \quad (5)$$

(Eq. 5), dónde  $p(I_L | I)$  es la probabilidad de que una persona positiva al virus sea un caso levemente sintomático o ambulatorio;  $I$  son los casos positivos; y  $I_L$  son los casos levemente sintomáticos.

$$p(I_H | I) = \frac{\Sigma I_H}{\Sigma I} \quad (6)$$

(Eq. 6) donde  $p(I_H | I)$  es la probabilidad de que una persona positiva al virus sea un caso grave que requiera hospitalización; y  $I_H$  son los casos graves que requieren hospitalización.

$$p(I_I | I_H) = \frac{\Sigma I_I}{\Sigma I_H} \quad (7)$$

(Eq. 7) donde  $p(I_I | I_H)$  es la probabilidad de que la persona hospitalizada tenga que ser intubada; y  $I_I$  son los casos que requirieron intubación.

$$p(M | I_I) = \frac{\Sigma M}{\Sigma I_I} \quad (8)$$

(Eq. 8) donde  $p(M | I_I)$  es la probabilidad de que la persona intubada fallezca; y  $M$  son los casos fallecidos.

Se desarrolló una función en R para obtener las probabilidades de transición a partir del filtrado de la base de datos, en la cuál se obtienen los datos exclusivos de un determinado rango de edad. El resto de parámetros se obtuvo de la literatura.

### 5.3.2. Número reproductivo efectivo ( $R_t$ )

Con los datos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud se obtuvo la incidencia en el estado de Querétaro y se usó de la librería *EpiEstim* (Cori, 2021) en R para determinar el  $R_t$ , que es definido como el número esperado de nuevas infecciones en una

población posterior a la aplicación de medidas de control, donde algunos individuos susceptibles ya no pueden ser infectados debido a algunas de las medidas: aislamiento, cuarentena (Gostic et al., 2020).

Los parámetros necesarios para la estimación del número reproductivo efectivo son los reportados por Challen et al., 2020.

### **5.3.3. Estimación de la tasa de contacto efectiva ( $\beta_t$ )**

Una modificación al modelo SIR básico es incluir una  $\beta_t$ , que depende del tiempo para describir con mayor precisión el número de casos y muertes, ya que la tasa de contacto cambia su valor en función de la movilidad de la población o el número de individuos susceptibles disponibles (Santana-Cibrian et al., 2021). Para el cálculo específico en el estado de Querétaro, se realizó una interpolación mediante un modelo bayesiano, con la adaptación del código en MATLAB desarrollado por Santana-Cibrian et al. (2021), el cual se encuentra disponible en

[https://github.com/ProjectsEpi/SARS-CoV-2/tree/master/Behavioral\\_Change](https://github.com/ProjectsEpi/SARS-CoV-2/tree/master/Behavioral_Change).

### **5.4. Definición de los grupos etarios del modelo heterogéneo**

Para determinar los grupos etarios relevantes para el modelo se elaboró un análisis de agrupamiento (*clustering*). Se estableció una matriz de distancias de las probabilidades de transición de los rangos de edad, donde aquellos rangos de edad que tengan probabilidades de transición más parecidas o menos distantes entre sí a partir de los datos de casos de COVID reportados por la Secretaría de Salud, conforman un grupo etario.

Se realizó el análisis de agrupamiento con el uso de la función “hclust” del lenguaje de programación R, usando los algoritmos de agrupamiento “complete”, “ward.D”, “ward.D2”, “single”, “average”, “mcquitty”, “median” y “centroid” (R Core Team, 2022).

Para visualizar los agrupamientos, se realizaron dendrogramas por cada algoritmo y se compararon entre sí. Aquellos grupos que más se repitieron, se tomaron como las categorías que se usaron para definir los grupos etarios, es decir se agruparon por similitud para definir grupos que responden ante la infección de forma semejante.

### 5.4.1. Justificación de la asignación de los grupos etarios por presencia de comorbilidades

Se determinó la probabilidad de que un individuo que pertenece a uno de los grupos etarios que se definieron, tenga alguna comorbilidad o combinaciones de éstas. Los datos de la población queretana y las comorbilidades que se consideraron fueron las que están descritas en la misma base de datos epidemiológicos, tomando en cuenta nueve comorbilidades: diabetes, EPOC, asma, inmunosupresión, hipertensión, enfermedad cardiovascular, obesidad, enfermedad renal crónica y tabaquismo.

Para determinar cuál es la probabilidad de que un individuo que pertenece a un grupo etario tenga al menos una comorbilidad, se determinó como (Eq. 9):

$$p(D) = \frac{\sum G(D)_i}{\sum G_i} \quad (9)$$

donde  $G(D)_i$  son los individuos del grupo etario  $i = 1, 2, 3, 4$ , que tienen alguna comorbilidad ( $D$ );  $G_i$  son los individuos del grupo etario  $i = 1, 2, 3, 4$ .

Para determinar cuál es la probabilidad de que un individuo que pertenece a un grupo etario tenga alguna de las comorbilidades descritas en la base de datos, se determinó como (Eq. 10):

$$p(D_j|G_i) = \frac{\sum D_j \in G_i}{\sum G_i} \quad (10)$$

donde  $D_j$  son los casos con la comorbilidad  $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ ;  $G_i$  son los individuos del grupo etario  $i = 1, 2, 3, 4$ , definido previamente.

Para determinar cuál es la probabilidad de que un individuo que pertenece a un grupo etario tenga combinaciones de dos de las comorbilidades descritas en la base de datos, se determinó como (Eq. 11):

$$p(D_j \cup D_k | G_i) = \frac{\sum D_j \cup D_k \in G_i}{\sum G_i} \quad (11)$$

donde  $D_j$  son los casos con la comorbilidad  $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ ;  $D_k$  son los casos con la comorbilidad  $k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ ;  $G_i$  son los individuos del grupo etario  $i = 1, 2, 3, 4$ , definido previamente.

## 5.5. Construcción del modelo matemático

### 5.5.1. Definición de los parámetros del modelo

Tomando en cuenta los grupos etarios previamente definidos como los niveles del modelo y la dinámica de la infección previamente establecida, se determinaron los parámetros necesarios para el desarrollo del modelo epidemiológico, con parámetros obtenidos de la literatura y los parámetros definidos con las probabilidades de transición (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros del modelo. * Parámetros obtenidos con estructura etaria.		
Parámetro	Descripción	Cita
$\beta$	Tasa de infección por interacción SI *	Calculado a partir de los datos
$\alpha$	Tasa a la que los individuos infectados expuestos se vuelven infectantes 1/Dincub.	Quesada et al., 2021.
$p_L$	Fracción de individuos infectados que no son hospitalizados, se vuelven infectados leves $0 \leq p_l \leq 1$ *.	Calculado a partir de los datos
$p_H$	Fracción de individuos infectados que son hospitalizados $0 \leq p_h \leq 1$ *.	Calculado a partir de los datos
$\delta_L$	Tasa a la que los individuos infectados se vuelven infectados leves/ambulatorios 1/Dinfect.	Xin et al., 2021.
$\delta_H$	Tasa a la que los individuos infectados se vuelven infectados	Buchholz et al., 2020.

	hospitalizados/graves 1/Dhosp.	
$\gamma_R$	Tasa en la que los individuos infectados leves se recuperan 1/DRL.	Bhapkar et al., 2020.
$p_I$	Fracción de individuos hospitalizados que son intubados $0 \leq p_i \leq 1$ *.	Calculado a partir de los datos
$(1 - p_I)$	Resto de individuos hospitalizados que no son intubados, se recuperan *.	Calculado a partir de los datos
$\gamma_H$	Tasa a la que los individuos hospitalizados se recuperan 1/DRH.	Zhou et.al., 2020.
$\delta_I$	Tasa a la que los individuos hospitalizados son intubados 1/DICU.	Heiden y Buchholz, 2020.
$\mu$	Fracción de individuos intubados que mueren $0 \leq \mu \leq 1$ *.	Calculado a partir de los datos
$(1 - \mu)$	Resto de individuos intubados que no mueren, se recuperan *.	Calculado a partir de los datos
$\delta_\mu$	Tasa a la que los individuos intubados mueren 1/Dm.	Zhou et.al., 2020.
$\gamma_I$	Tasa a la que los individuos intubados se recuperan 1/DRICU.	Zhou et.al., 2020.
$\square$	Tasa de disminución de la inmunidad natural 1/DINM.	Acuña-Zegarra et al., 2022.

Los números de días reportados en la literatura utilizados en los parámetros del modelo se desglosan en la tabla 2.

Tabla 2. Valor en días utilizados para el cálculo de los parámetros.		
Parámetro	Valor	Significado
Dincub	5.6	Tiempo de incubación (Quesada et al., 2021).
Dinfect	5.5	Tiempo en el que es infeccioso el paciente (Xin et al., 2021).
DRL	14	Tiempo de recuperación de casos leves (Bhapkar et al., 2020).
Dhosp	4	Tiempo entre presencia de síntomas y hospitalización en casos graves (Buchholz et al., 2020).
DUCI	1	Tiempo entre ingreso a hospitalización e ingreso a UCI (Heiden y

		Buchholz, 2020).
DRH	12	Tiempo entre hospitalización de casos graves no UCI y recuperación (Zhou et.al., 2020).
DRUCI	7	Tiempo entre ingreso a UCI y recuperación (Zhou et.al., 2020).
DM	8	Tiempo entre ingreso a UCI y deceso (Zhou et.al., 2020).
DINM	166	Tiempo de disminución de inmunidad natural (Acuña-Zegarra et al., 2022).

### 5.5.2. Desarrollo del diagrama por compartimentos

Se construyó un diagrama de compartimentos, donde se establecieron las variables y el flujo de la infección, basados en la dinámica de la infección previamente definida.

### 5.5.3. Desarrollo de las ecuaciones del modelo

A partir del diagrama por compartimentos, se desarrollaron todas las ecuaciones diferenciales que conforman al modelo (Eq. 12-19), para cada nivel que conforma el modelo que representan los grupos etarios.

$$\dot{S}_j = -\beta \frac{S_j \sum_{k=1}^4 I_k}{N} + \omega R_j \quad (12)$$

$$\dot{E}_j = \beta \frac{S_j \sum_{k=1}^4 I_k}{N} - \alpha E_j \quad (13)$$

$$\dot{I}_j = \alpha E_j - p_{Hj} \delta_H I_j - p_{Lj} \delta_L I_j \quad (14)$$

$$\dot{I}_{Lj} = p_{Lj} \delta_L I_j - \gamma_R I_{Lj} \quad (15)$$

$$\dot{I}_{Hj} = p_{Hj} \delta_H I_j - p_{Ij} \delta_I I_{Hj} - (1 - p_{Ij}) \gamma_H I_{Hj} \quad (16)$$

$$\dot{I}_{Ij} = p_{Ij} \delta_I I_{Hj} - \mu_j \delta_\mu I_{Ij} - (1 - \mu_j) \gamma_I I_{Ij} \quad (17)$$

$$\dot{M}_j = \mu_j \delta_\mu I_{Ij} \quad (18)$$

$$\dot{R}_j = \gamma_R I_{Lj} + (1 - p_{Ij})\gamma_H I_{Hj} + (1 - \mu_j)\gamma_I I_{Ij} - \omega R_j \quad (19)$$

Teniendo como  $j = 1, 2, 3, 4$ , que corresponde a cada uno de los cuatro grupos etarios definidos para este modelo.

## 5.6. Solución numérica de las ecuaciones diferenciales

Las ecuaciones se resolvieron numéricamente en R, con el uso de la librería *deSolve* (Karline Soetaert et al., 2010).

### 5.6.1. Supuestos del modelo

Este modelo fue construido con base en que los individuos infectados son los que transmiten la enfermedad al estar en contacto con los individuos susceptibles.

No existen limitaciones geográficas para toda la población del estado, para la diseminación de la infección; es decir, personas registradas en distintos municipios, de acuerdo a los datos, tienen la misma probabilidad de infectarse que personas que habitan el mismo lugar geográfico.

## 6. Resultados y discusión

### 6.1. Casos positivos del estado de Querétaro

La base de datos se organizó en grupos por rangos de edades de 10 años. Luego, se representaron visualmente los casos positivos mediante diferentes gráficos para visualizar la distribución de los casos en diferentes edades (Figura 13).

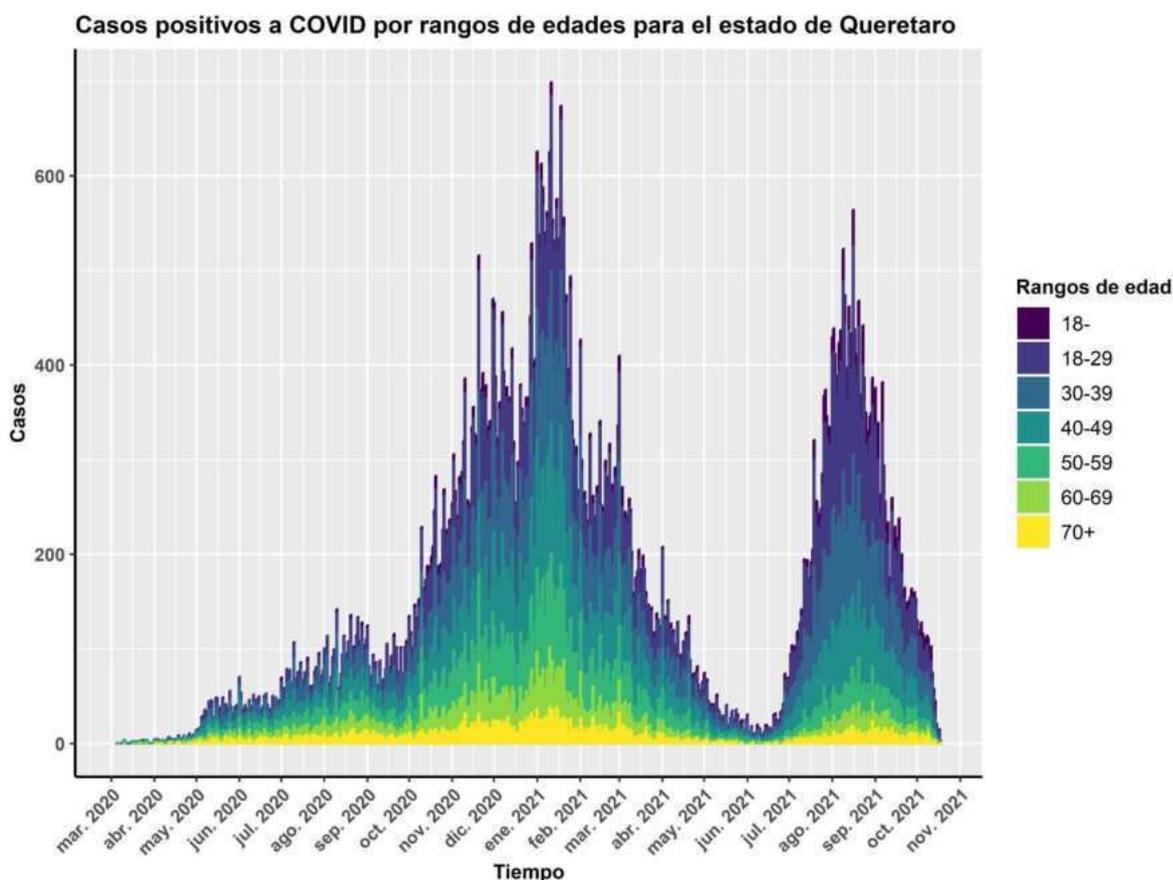


Figura 13. Diagrama de barras apiladas de los casos positivos por día a COVID-19 del estado de Querétaro separados por grupos de edad. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

Al separar los casos positivos del estado de Querétaro por rangos de edades y representarlos como un gráfico de barras apiladas, donde la longitud de las barras representa la proporción de casos de cada rango de edad; se puede observar la distribución de los casos y cómo varían a través del tiempo. Principalmente se denota que los rangos de edades no tienen las mismas proporciones de infectividad en los mismos tiempos, y esto marca un comportamiento heterogéneo en la infección en la población, principalmente diferenciado por la edad.

Esto si bien, solamente se observa gráficamente, es un punto de partida relevante para el desarrollo de un modelo heterogéneo con estructura etaria (Anexo 8.3.1. y Anexo 8.3.2.).

### 6.1.1. Incidencia de COVID-19

Con los datos procesados para obtener la incidencia de COVID-19 se elaboró una gráfica para observar los datos y el comportamiento de la pandemia en el estado de Querétaro (Figura 14).

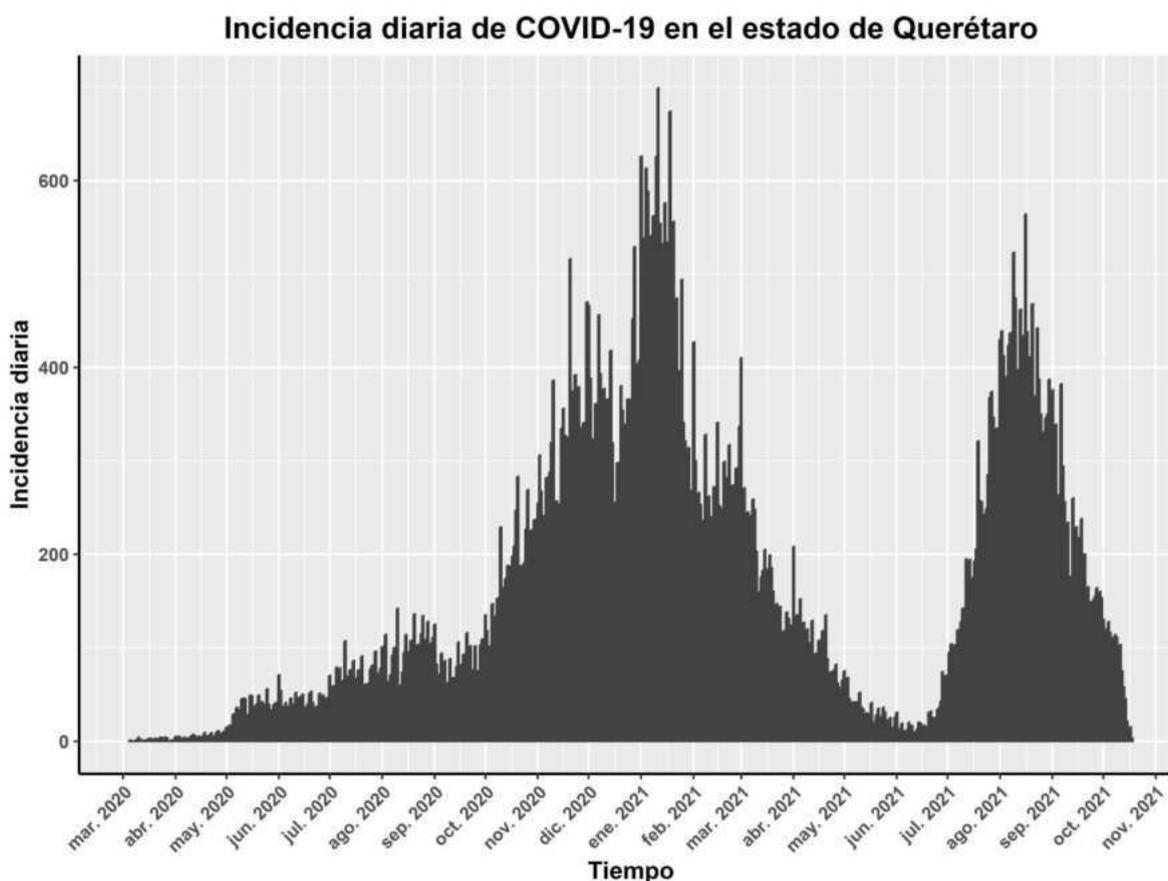


Figura 14. Incidencia de COVID-19 en el estado de Querétaro. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

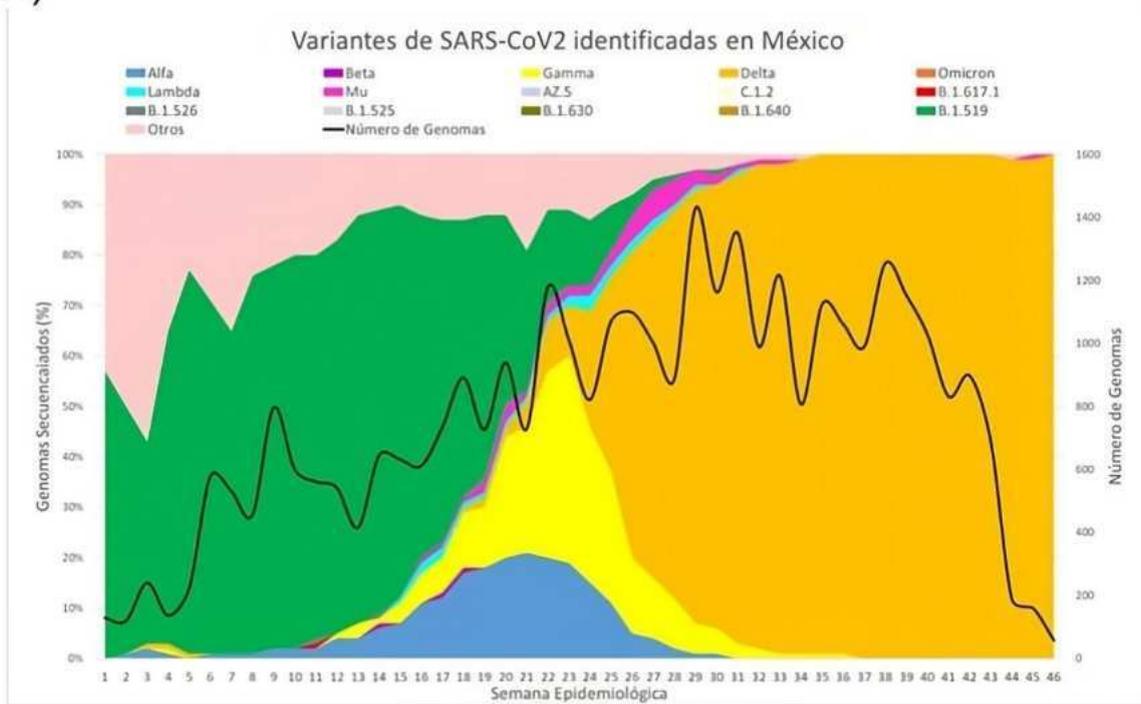
Con la gráfica de incidencia, se pueden visualizar tres oleadas de incremento de casos que hubo hasta el corte de los datos. Estos momentos en el repunte de los casos coincide con el surgimiento y prevalencia de nuevas variantes del virus del SARS-CoV-2 (Figura 15). El primer pico de casos ocurre desde el inicio de los casos en el estado, hasta septiembre de 2020. En ese momento, la variante predominante del virus era la B.1.519 (Figura 15a) (Dirección General de Epidemiología, 2021).

La segunda ola de casos inicia en octubre de 2020 y acaba en abril de 2021, siendo la variante Delta la que predominó durante ese periodo (Figura 15a, Figura 15b) (Dirección General de Epidemiología, 2021; Dirección General de Epidemiología, 2022b).

La tercera ola de casos corresponde al periodo entre junio hasta finales de octubre de 2021. Durante este momento, la variante Delta (Figura 15b) se mantuvo como la predominante y siguió circulando en la población hasta noviembre de 2021, cuando apareció la variante Ómicron (Dirección General de Epidemiología, 2022b).

La base de datos para este estudio abarca el periodo hasta antes de la aparición de los casos por la infección con la variante Omicron debido al cambio en la dinámica de la infección, siendo más transmisible que la variante Delta, incluyendo ahora infecciones en menores de 18 años. A pesar de su alta transmisibilidad, la variante Omicron fue catalogada como menos grave, debido a que sus cifras de mortalidad no fueron significativamente mayores en comparación con la variante Delta (Dhama et al., 2023).

A)



Fuente: SSA/SPPS/DGE/InDRE/GISAID

B)

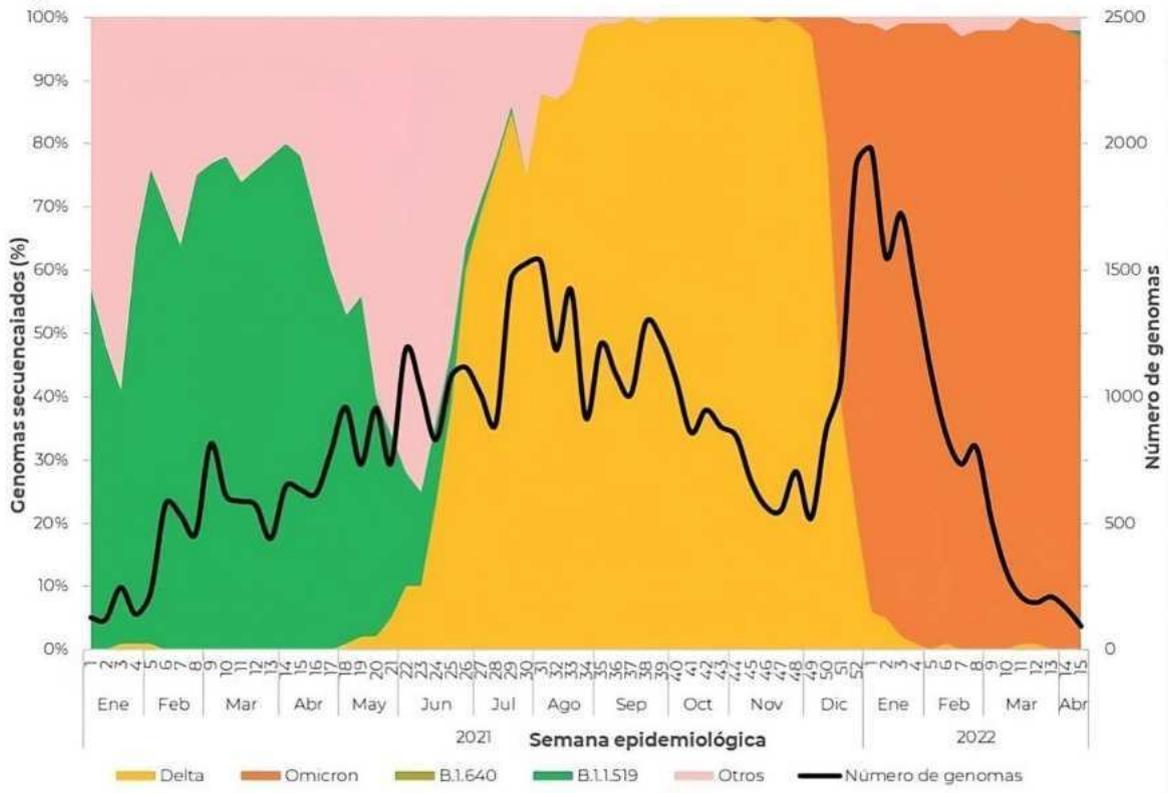


Figura 15. Variantes de SARS-CoV-2 identificadas en México por semana epidemiológica. A). Periodo del 23 de marzo de 2021 hasta el 8 de febrero de 2022. Modificada de: Dirección General de Epidemiología, 2021. B) Periodo del 1 de enero de 2021 hasta abril de 2022. Tomada de: Dirección General de Epidemiología, 2022b.

### 6.1.2. Número reproductivo efectivo

Se presenta gráficamente la variación del valor del  $R_t$  obtenido a partir del análisis con la librería *EpiEstim* (Figura 16).

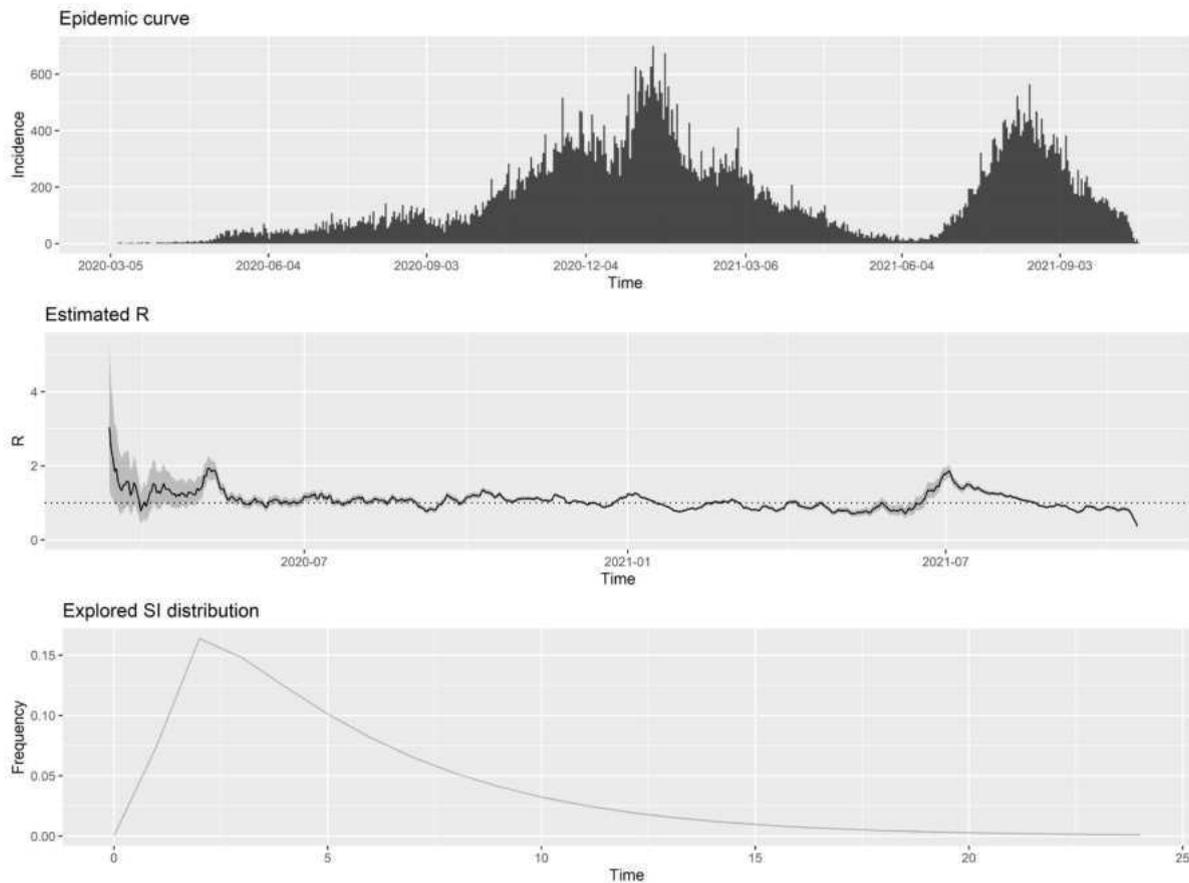


Figura 16. Estimación de la incidencia de COVID-19 para el estado de Querétaro (superior); del  $R_t$  (centro); de la distribución del intervalo serial (inferior). Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

El  $R_0$  representa el número promedio de infecciones a otros individuos que puede causar una persona infectada, y se usa como medida para estimar la propagación de una enfermedad infecciosa al inicio del brote (Chaudhry, 2022). Al determinar los valores del  $R_0$  en función del tiempo, podemos hablar del  $R_t$ , donde este parámetro tiene valores específicos y diferentes en momentos particulares, de manera que se pueden monitorear cambios en la dinámica de transmisión de una enfermedad infecciosa en tiempo real debido a las variaciones de individuos susceptibles (Delamater et al., 2019; Gostic et al., 2020).

El valor del  $R_t$  está determinado por parámetros que se consideran en un modelo matemático.

Para este modelo, el valor del  $R_t$  está definido como (Eq. 20):

$$R_t = \beta(t) \left( \sum_{j=1}^4 \frac{\alpha p_{Lj} \delta_L}{\gamma_R} + \frac{\alpha p_{Hj} \delta_H}{(1 - p_{Ij}) \gamma_H} \right) \quad (20)$$

De manera matemática, el  $R_t$  es de gran importancia, pues en los modelos epidemiológicos, generalmente existen dos puntos de equilibrio en el sistema, uno libre de enfermedad y otro donde la enfermedad se vuelve endémica. La estabilidad de uno o de otro depende del valor de  $R_t$ , ya que si este valor es mayor a 1, el punto de equilibrio estable es el punto endémico. Por otra parte, si el valor del  $R_t$  es menor a 1, el punto de equilibrio estable es el libre de enfermedad (Bonzi et al., 2011; El Karkri & Benmir, 2022; Foppa, 2017; Lamrani Alaoui et al., 2022; Nath Chatterjee & Al Basir, 2022).

El valor del  $R_t$  depende de distintos parámetros. Entre éstos se encuentran la duración del contagio, la probabilidad de infección por el contacto entre individuos susceptibles e infectados y, la tasa de contacto ( $\beta$ ) (Dietz, 1993; en Delamater et al., 2019). Sin embargo, el valor del  $R_t$  se ve más afectado por variaciones en las tasas de contacto entre individuos a través del tiempo o el espacio (Delamater et al., 2019).

La tasa de contacto puede variar debido a la influencia de factores como la densidad poblacional, la organización social o la estacionalidad de poblaciones. Esta variación terminará ejerciendo un impacto en el  $R_t$ , que se configura como una función intrínseca a la tasa de contacto, siendo modelada por el comportamiento social humano, la organización social y las características biológicas de patógenos específicos. En consecuencia, cualquier elemento con el potencial de incidir en la tasa de contacto ejercerá un impacto directo en el valor de  $R_t$  (Delamater et al., 2019).

## 6.2. Determinación de los niveles del modelo

### 6.2.1. Estimación de las probabilidades de transición

Las probabilidades de transición se calcularon para cuatro diferentes etapas de la enfermedad, definidas previamente; las etapas corresponden a pasar, de Infectado a Ambulatorio, de Infectado a Hospitalizado, de Hospitalizado a Unidad de Cuidados Intensivos, y de Unidad de Cuidados Intensivos a Muerte (Tabla 3).

Tabla 3. Probabilidades de transición calculadas a partir de los datos. I: infectado. A: ambulatorio. H: hospitalizado. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. M: muerte.				
Rango de edad	I → A	I → H	H → UCI	UCI → M
Menores de 18 años	0.975	0.025	0.094	0.5
18 a 29 años	0.977	0.023	0.090	0.679
30 a 39 años	0.945	0.055	0.133	0.7
40 a 49 años	0.891	0.109	0.179	0.789
50 a 59 años	0.794	0.206	0.198	0.856
60 a 69 años	0.639	0.361	0.238	0.874
Mayores de 70 años	0.475	0.525	0.186	0.920

### 6.2.2. Análisis para la determinación de los grupos etarios

Se realizó el análisis de *clustering*, donde los rangos de edad se agrupan en grupos etarios, de acuerdo a la distancia entre las probabilidades de transición, es decir, aquellos rangos de edad que tengan probabilidades de transición más parecidas o menos distantes entre sí, conforman un grupo etario (Anexo 8.3.6.).

Para poder visualizar los agrupamientos, se realizaron dendrogramas por cada algoritmo (Figura 17), donde se pudo observar la forma en la que los rangos de edades son definidos en los distintos grupos etarios. De manera que aquellos agrupamientos que más se repitieron, fueron los que se usaron para definir los grupos etarios. Los grupos etarios quedaron conformados de acuerdo a la tabla 4.

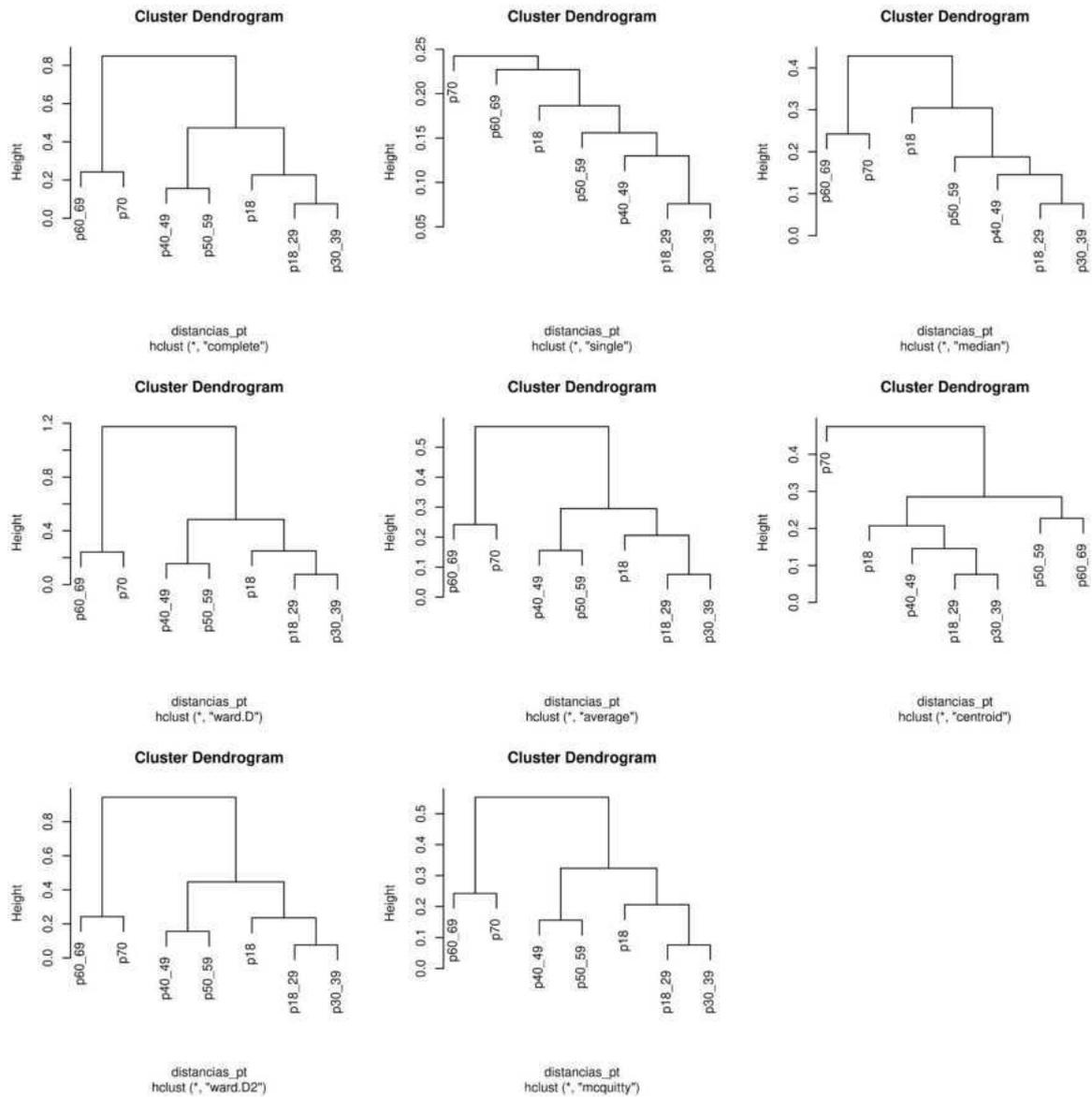


Figura 17. Dendrogramas del análisis de clustering de las probabilidades de transición. (“complete” (izquierda superior), “ward.D” (centro superior), “ward.D2” (derecha superior), “single” (izquierda centro), “average” (centro centro), “mcquitty” (derecha centro), “median” (izquierda inferior) y “centroid” (derecha inferior)).  
Elaboración propia.

Tabla 4. Grupos etarios obtenidos.	
Rango de Edad	Grupo etario
Menores de 18 años.	1
Personas de 18 a 29 años y personas de 30 a 39 años.	2
Personas de 40 a 49 años y personas de 50 a 59 años.	3
Personas de 60 a 69 años, y personas mayores de 70 años.	4

### **6.2.3. Probabilidad de presencia de comorbilidades en individuos de los grupos etarios**

Se determinó la probabilidad de que individuos de diferentes grupos etarios presenten al menos una comorbilidad, y se representó mediante un mapa de calor *heatmap* (Figura 18) para visualizar las diferencias entre las probabilidades de los cuatro grupos etarios.

Se destaca principalmente que a medida que la edad de un individuo aumenta, la probabilidad de tener al menos una comorbilidad también se incrementa. Al comparar las probabilidades entre individuos menores de 18 años y mayores de 60 años, se observa que en estos últimos es cuatro veces más probable encontrar alguna comorbilidad.

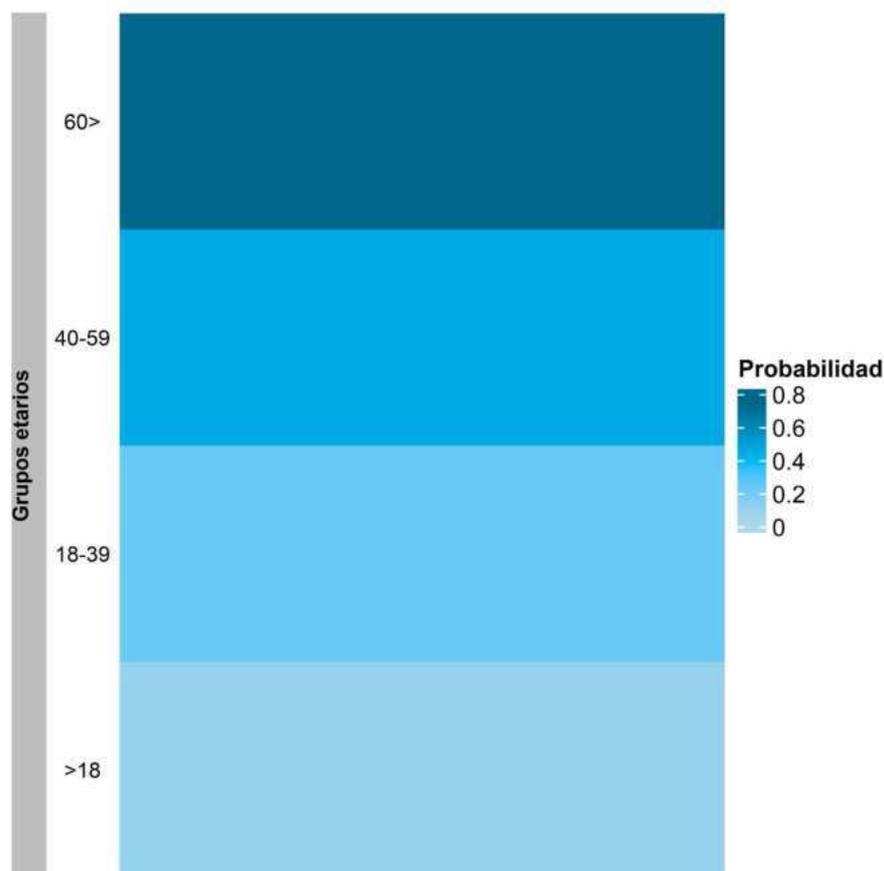


Figura 18. *Heatmap* de la probabilidad de la presencia de al menos una comorbilidad en individuos de los grupos etarios. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

De igual forma, se calculó la probabilidad de que se presentara alguna de las comorbilidades descritas en la base de datos en la población de cada grupo de edad, y se representó mediante un *heatmap* (Figura 19).

La hipertensión presenta una probabilidad del 50% en adultos mayores de 60 años, seguida por la diabetes y la obesidad. En el rango de 40 a 59 años, las mismas comorbilidades persisten, aunque con menor probabilidad, siendo aproximadamente el 30% de la población la que podría tener hipertensión, la cuál es la más frecuente. En el grupo de los 18 a 39 años, la obesidad es la comorbilidad más probable, con un 20% de probabilidad, seguida por el tabaquismo. Mientras en menores de 18 años, la comorbilidad más probable es la obesidad, afectando a menos del 10% de la población.

En términos generales, se observa consistencia en la relación entre la edad y la presencia de comorbilidades, siendo más probable encontrar la hipertensión en mayores de 60 años.

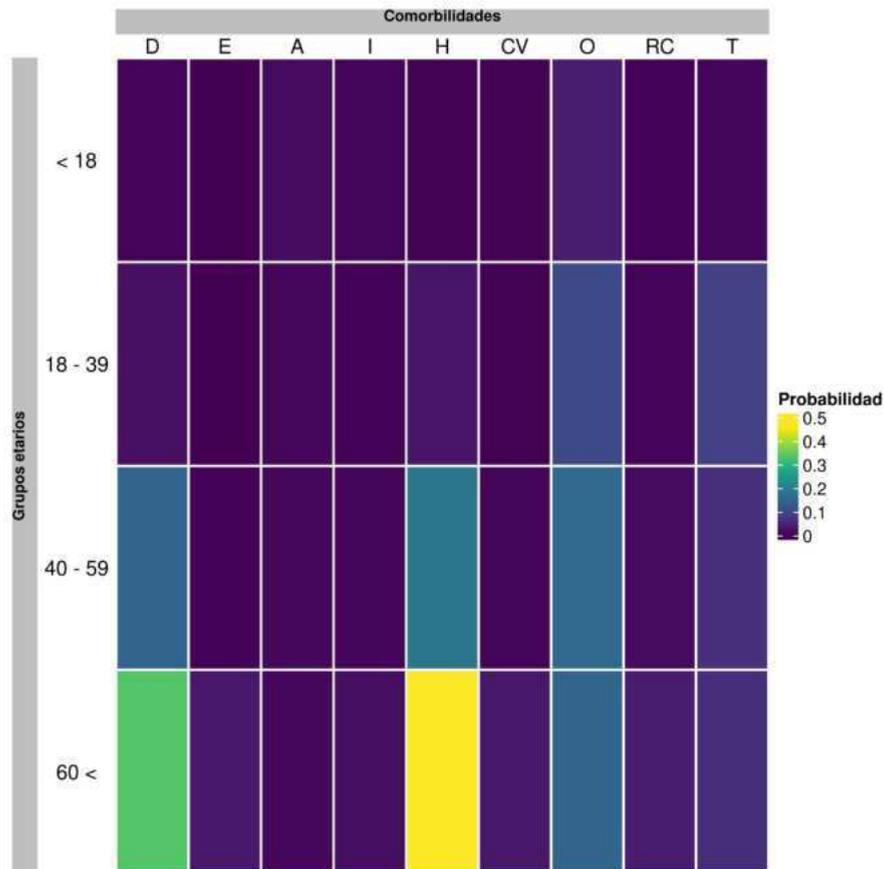


Figura 19. *Heatmap* de la probabilidad de la presencia de alguna comorbilidad específica en individuos de los grupos etarios. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

Además, se realizó el cálculo de la probabilidad de tener dos comorbilidades simultáneamente para cada grupo etario, y se visualizó mediante *heatmaps* (Figura 20).

Al comparar los grupos etarios de menores de 18 años y mayores de 60 años, se observa que la probabilidad de encontrar combinaciones de comorbilidades es mayor en este último grupo.

Las combinaciones de comorbilidades más frecuentes en menores de 18 años son hipertensión con obesidad, siendo la más prevalente, seguida de enfermedad cardiovascular con obesidad y diabetes con hipertensión. Sin embargo, la probabilidad más alta ronda el 0.1% de la población menor de 18 años en Querétaro (Figura 20a).

Por otro lado, en mayores de 60 años, la combinación de comorbilidades más frecuente en la población es diabetes con hipertensión, afectando al 25% de la población, seguida de hipertensión con obesidad y de diabetes con obesidad (Figura 20b).

En los grupos etarios de 18 a 39 años y de 40 a 59 años, las tendencias persisten, siendo más probable encontrar comorbilidades en edades más avanzadas (Anexo 8.3.3 y anexo 8.3.4.).

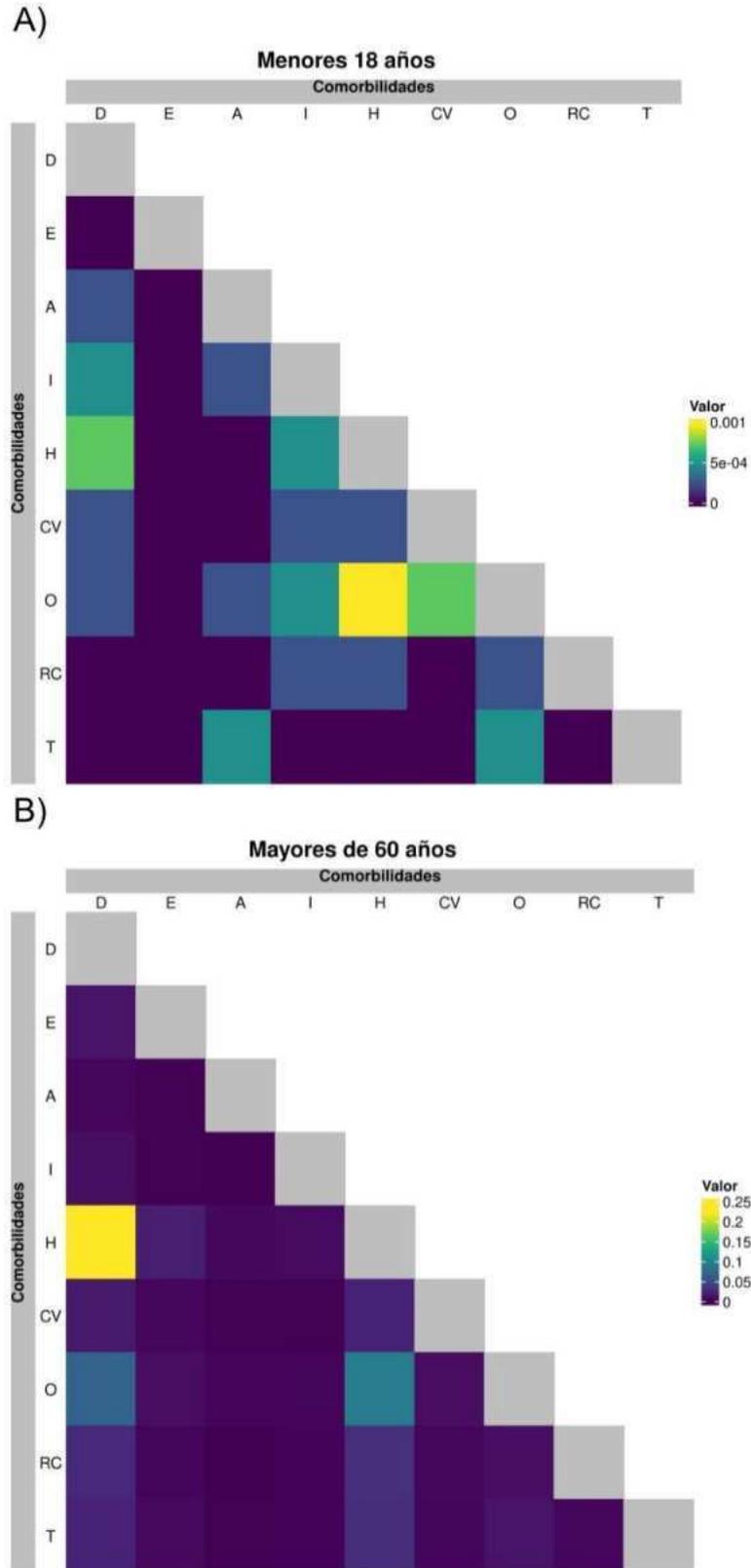


Figura 20. *Heatmap* de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 1, menores de 18 años (A); y del grupo 2, mayores de 60 años (B). D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

Se elaboró una matriz con el conjunto de datos de todas las comorbilidades y las combinaciones de dos comorbilidades por grupos etarios. Se representó gráficamente mediante un *heatmap* (Figura 21).

De manera global, se puede observar que a medida que una persona tiene una edad más avanzada, es más probable encontrar alguna comorbilidad o combinaciones de ellas. Este hallazgo es relevante para comprender la dinámica de la transmisión del COVID-19, ya que conforme a los estudios realizados, uno de los factores de riesgo es la presencia de comorbilidades cardiovasculares, como hipertensión u obesidad (Ayoub et al., 2020 y Pijls et al., 2021 en J. Zhang et al., 2023).

La gravedad acentuada de COVID-19 en individuos con obesidad se asocia con limitaciones en la función ventilatoria debido a la grasa abdominal, inflamación sistémica, desregulación del sistema inmunológico y elevada expresión de ACE2 en el tejido adiposo. Por otro lado, la diabetes e hipertensión no solo debilita la respuesta inmunológica y cardiovascular, sino que también aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad crítica (J. Zhang et al., 2023).

No obstante, la presencia de estas comorbilidades, está vinculada al aumento en la edad del individuo, convirtiendo a la edad como el principal factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad. Este fenómeno, como se ha explicado, se atribuye en gran medida a la debilitación fisiológica producto del proceso de envejecimiento (J. Zhang et al., 2023).

Por lo que, de esta manera, la asignación de los grupos etarios establecida para este modelo, se justifica tanto por la similitud en la probabilidad de transicionar entre los estados de la enfermedad, y por la probabilidad de la presencia de comorbilidades de acuerdo a la edad.

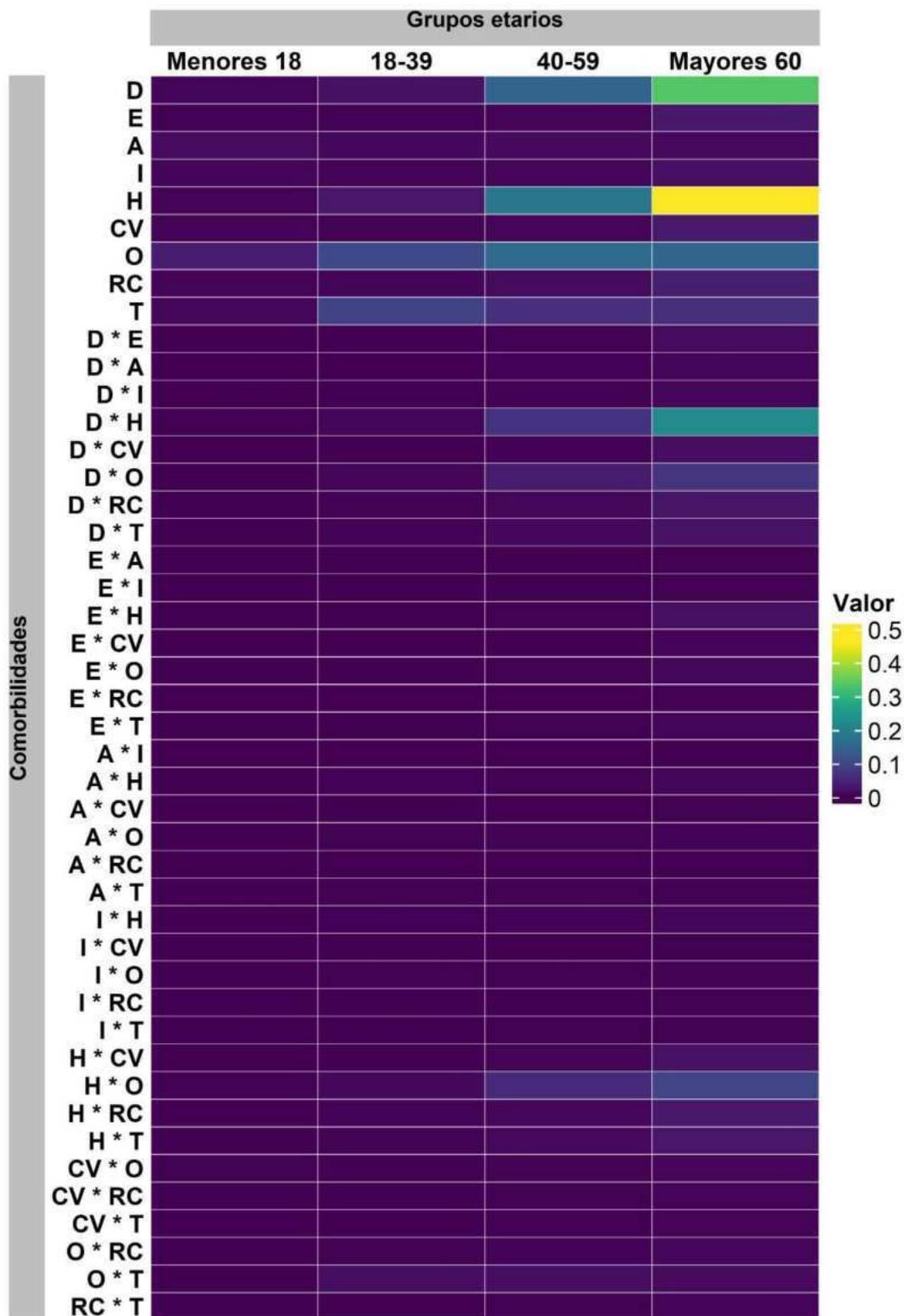


Figura 21. *Heatmap* de la probabilidad de la presencia de alguna comorbilidad descrita en la base de datos y la combinaciones de dos comorbididades en individuos de grupos etarios. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo. Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

### 6.3. Desarrollo del modelo

Una vez que se definieron los grupos etarios, se desarrolló el diagrama por compartimentos (Figura 22), con el cual se desarrollaron las ecuaciones del modelo anteriormente mencionadas, junto con la definición de los parámetros y variables.

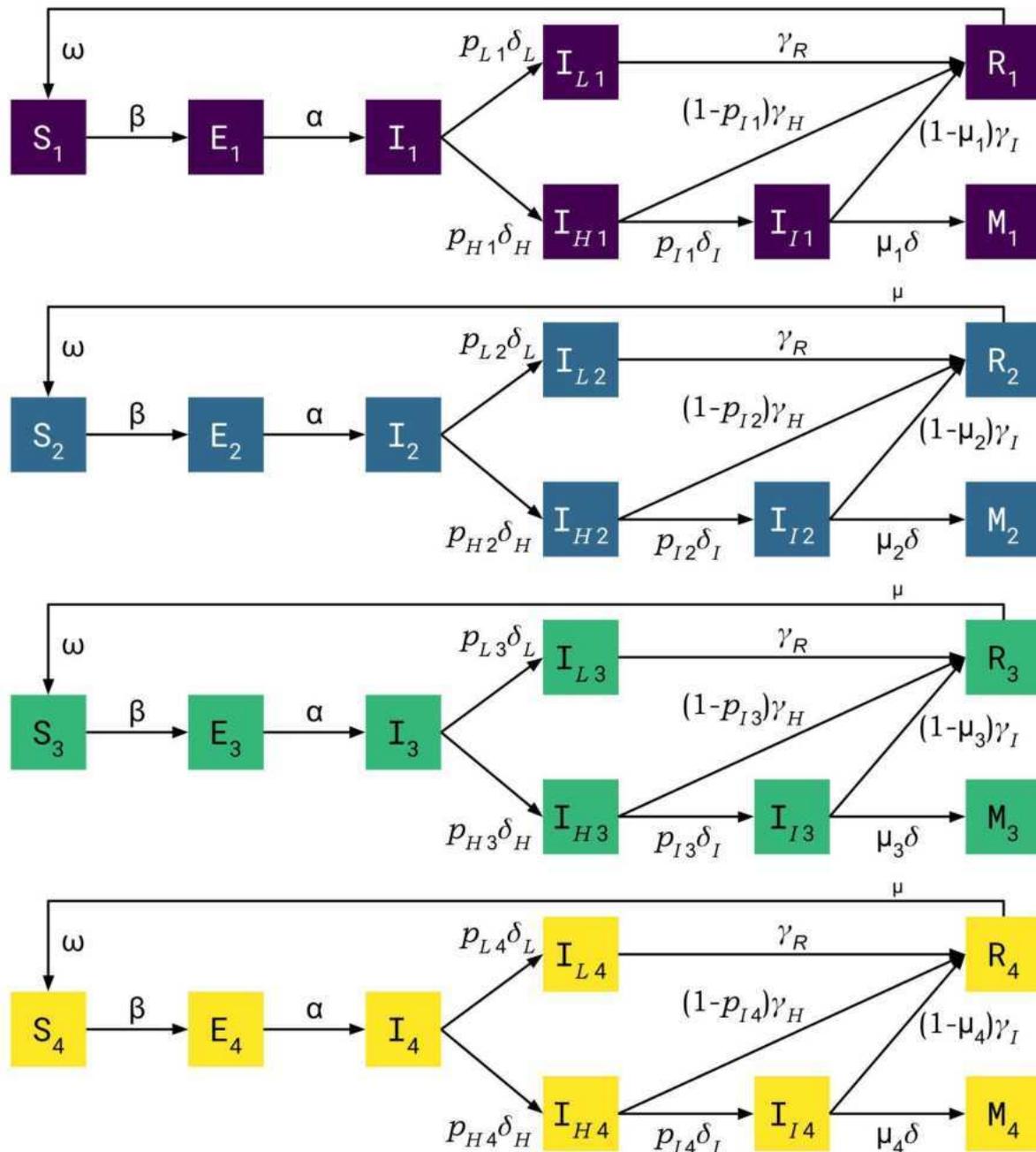


Figura 22. Diagrama por compartimentos con estructura etaria para COVID-19 con los cuatro grupos etarios. La infección se transmite a los individuos susceptibles (S) de todos los grupos, mediante la interacción con los individuos infectados (I) de todos los grupos. Elaboración propia.

## 6.4. Simulaciones del modelo

Las ecuaciones diferenciales se resolvieron con la librería *deSolve* en R, y se graficaron con la librería *ggplot2*. Las gráficas del comportamiento temporal de casos infectados, hospitalizados, muertos y recuperados se muestran en las siguientes figuras (Figuras 23-26).

Se puede observar una característica principal en estos resultados, y es que las cifras del modelo están sobreestimadas. Esto es debido a que la tasa de contacto considerada para el modelo es la reportada por Ávila-Ponce de León et al., 2020, y se mantiene fija en todo el transcurso de la epidemia. Lo que produce un aumento constante y continuo de casos infectados.

A pesar de que se observa una dinámica de oleadas en los casos, este hecho no refleja necesariamente las condiciones observadas de COVID-19, ya que los contactos entre las poblaciones, influenciados principalmente por los patrones de movilidad de la población o las medidas epidemiológicas, fueron cambiando durante el transcurso de la epidemia. Por lo que incorporar un enfoque donde las tasas de contacto cambian a través del tiempo resulta más realista al momento de modelar modelos epidemiológicos.

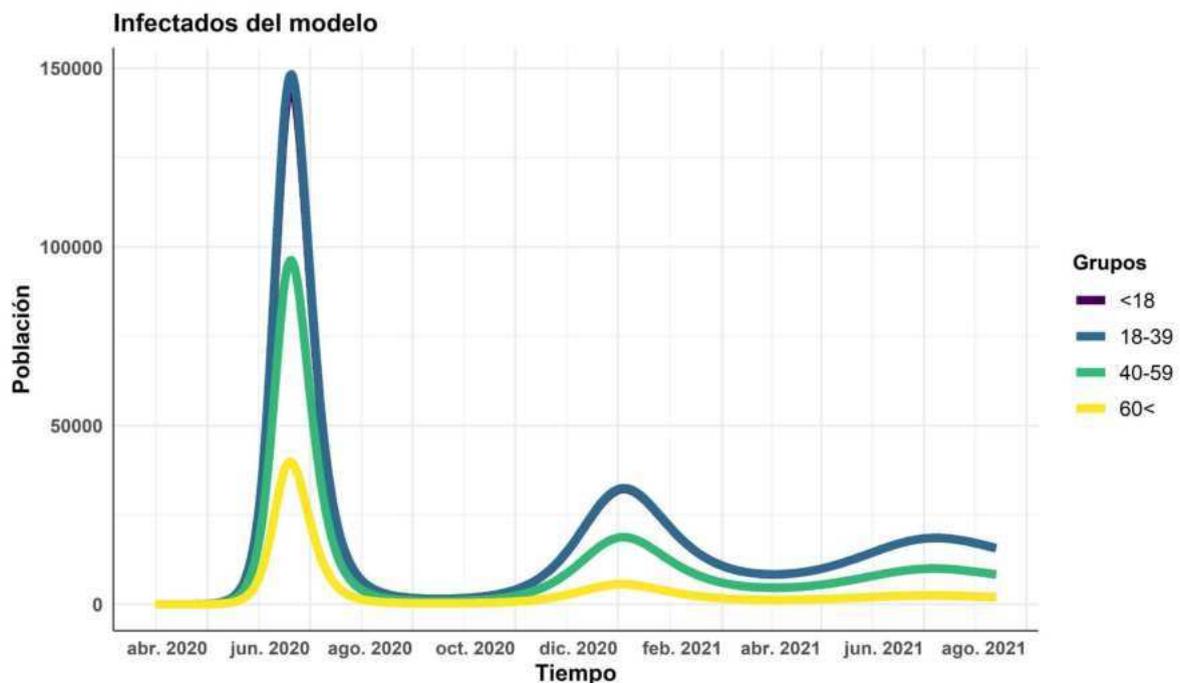


Figura 23. Casos infectados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro. Elaboración propia.

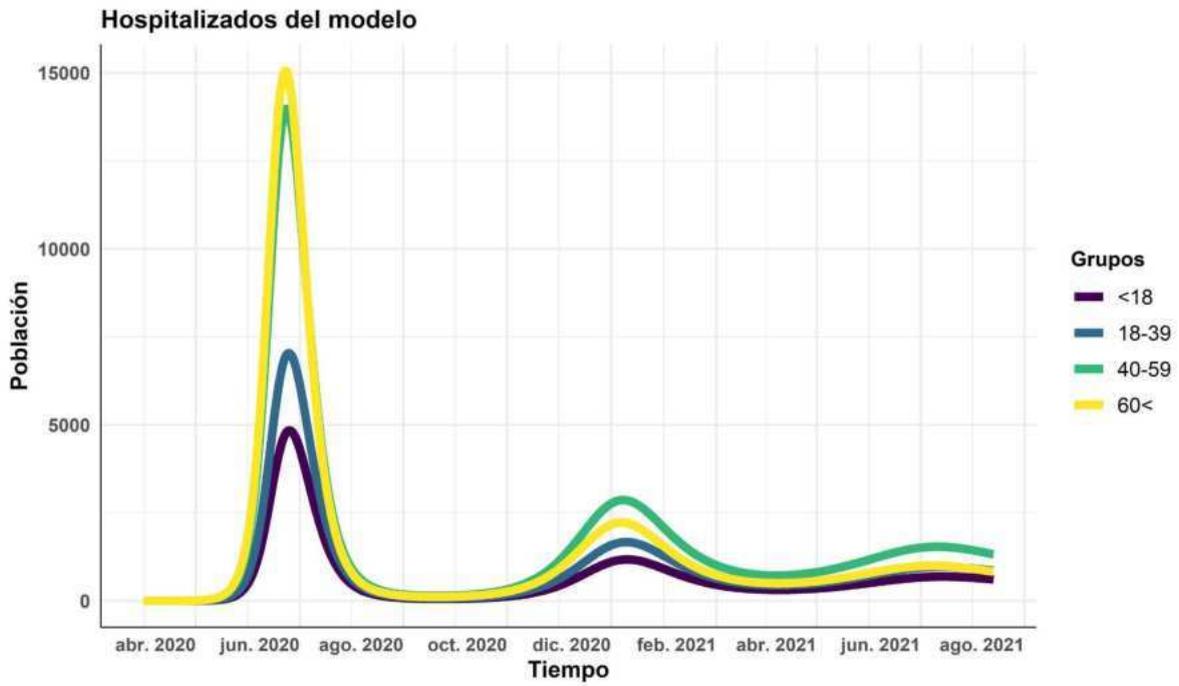


Figura 24. Casos hospitalizados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro. Elaboración propia.

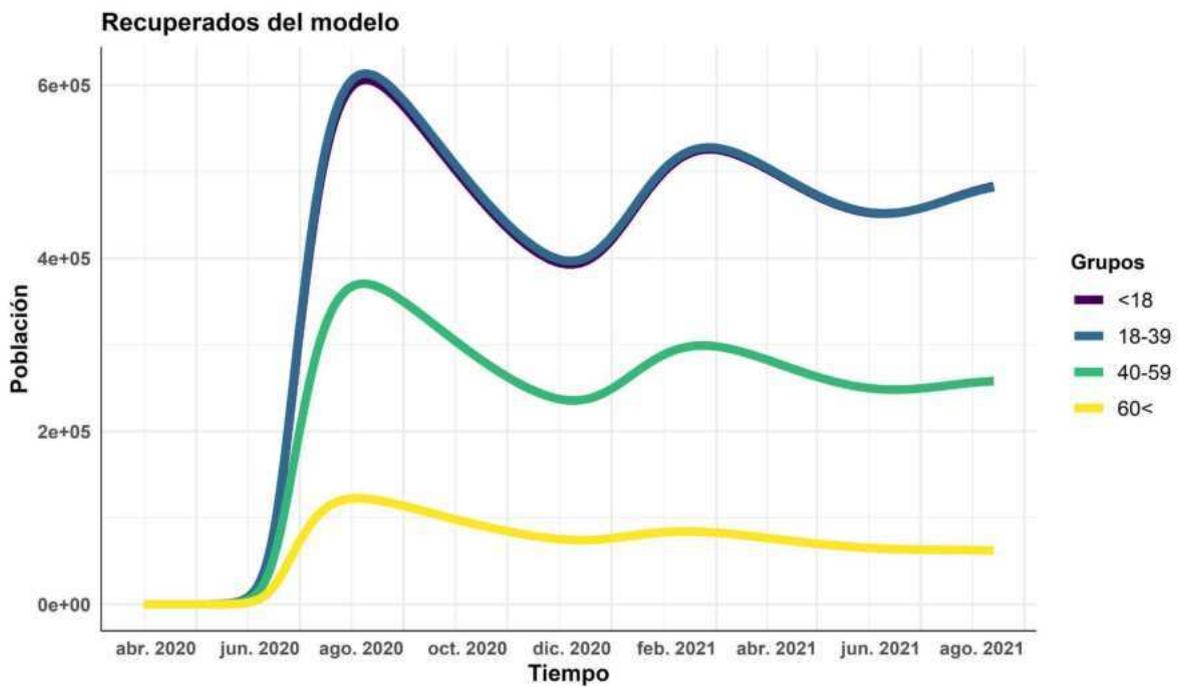


Figura 25. Casos recuperados inferidos de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro. Elaboración propia.

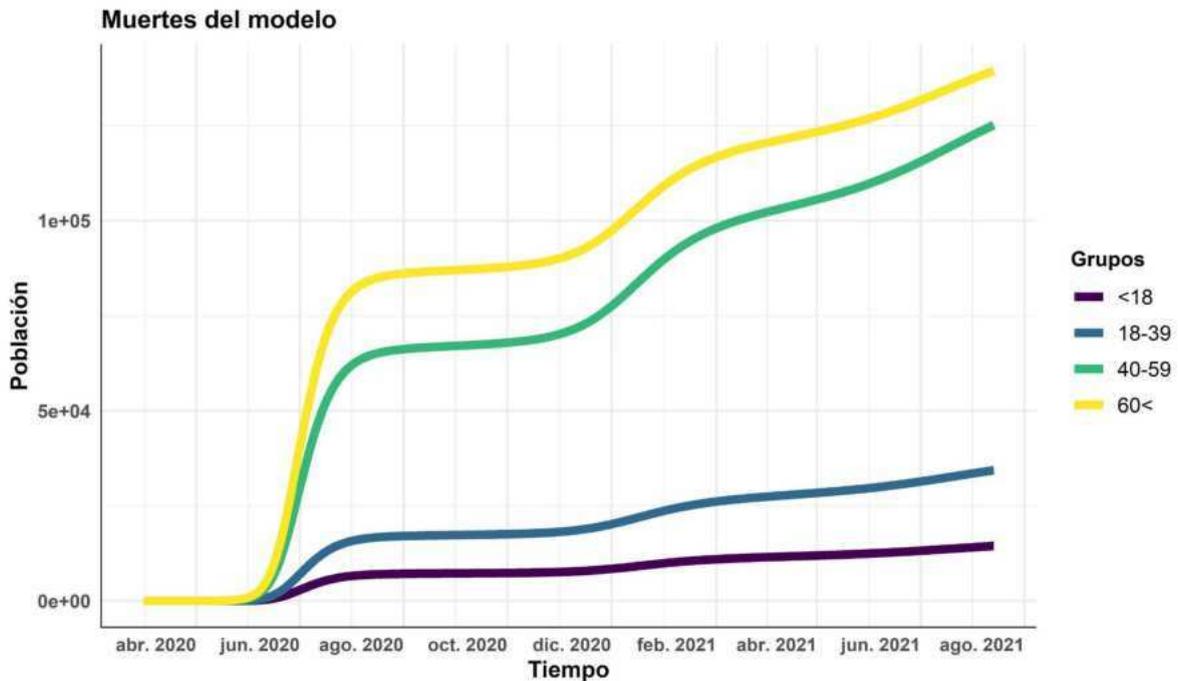


Figura 26. Muertes inferidas de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro. Elaboración propia.

### 6.4.1. Modificación al modelo para contemplar la tasa de contacto efectiva $\beta_t$

#### 6.4.1.1. Estimación de la tasa de contacto efectiva $\beta_t$

Con la adaptación del código de Santana-Cibrian et al. (2021), se obtuvo el valor de  $\beta_t$  específico para el estado de Querétaro hasta abril de 2021 (Figura 27).

Se observa que la tasa de contacto de COVID-19 no se mantiene constante a través del tiempo, sino que cambia en el tiempo. Esto puede ser explicado por la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2 con una mayor eficacia en la transmisión, ya que las fechas donde se observa un incremento en el valor de la tasa de contacto, se relacionan con la aparición de estas variantes. Sin embargo, en Santana-Cibrian et al. (2021), se explica que, para el caso de la población mexicana, los momentos de incremento en los contagios se relacionan con las fechas de sobredispersión de la infección. Estas fechas de sobredispersión son días festivos en el calendario, como las fiestas de pascua, el día de las madres, día de la independencia, navidad, etc. (Tabla 5).

Tabla 5. Calendario de días festivos de sobredispersión de la infección. *NPI*: intervenciones no farmacéuticas. Tomada de Santana-Cibrian et al. (2021).

Fecha	Descripción	Fecha	Descripción
2020-03-13	Primer caso de COVID-19	2020-12-24	Navidad
2020-03-23	Inicio de <i>NPI</i>	2020-12-31	Víspera de año nuevo
2020-04-30	Día del niño	2021-01-06	Día de los reyes magos
2020-05-10	Día de las madres	2021-02-14	Día de San Valentín
2020-06-21	Día del padre	2021-03-14	Natalicio de Benito Juárez
2020-09-16	Día de la independencia	2021-04-4	Pascua
2020-11-02	Día de muertos	2021-04-30	Día del niño
2020-11-21	Buen fin (Equivalente al <i>Black Friday</i> )	2021-05-10	Día de las madres
2020-12-12	Día de la Virgen de Guadalupe		

Debido a que la población suele congregarse con mayor frecuencia en esas fechas, es que ocurre el cambio en la tasa de contacto, y por ende, se observa un cambio en las dinámicas de la infección. Es por esto que para establecer un modelo matemático de COVID-19 se tiene que considerar este fenómeno.

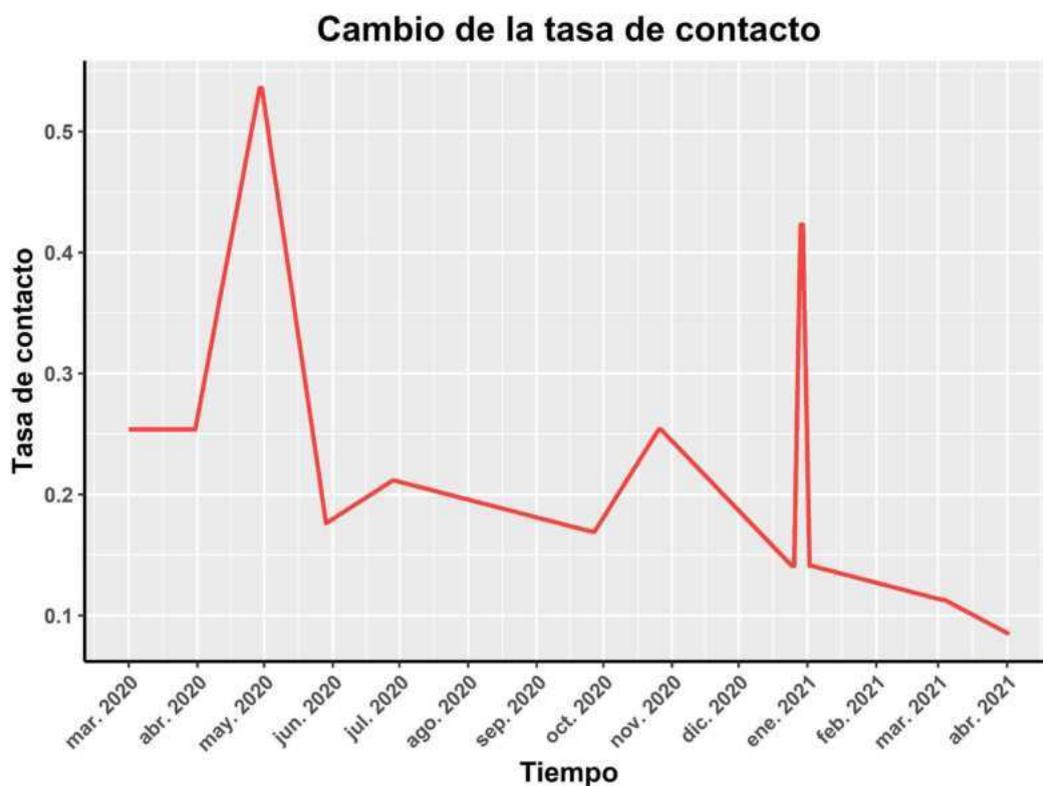


Figura 27. Variación de la tasa de contacto efectiva para el estado de Querétaro. Elaboración propia.

Al analizar la figura 27, se pueden observar oscilaciones en el valor de la tasa de contacto. Específicamente, se observan dos incrementos significativos del valor, que ocurren después de la pascua en 2020, y después de las fiestas de navidad y de fin de año en 2021. Esto, como se explicó anteriormente, se debe a que la población se reúne con sus familias durante estas fechas, lo que provoca el aumento en las tasas de contacto y de los casos observados.

En el resto de las fechas, se puede incluso notar el efecto de las intervenciones no farmacológicas, como el confinamiento; ya que la población no se reúne, y por lo tanto, no hay un incremento en la tasa de contacto, ni un repunte de casos.

El cálculo del valor de la  $\beta_t$  abarcó desde el 1 de marzo de 2023, fecha en la que se registró el primer caso en el estado de Querétaro, hasta el 2 de abril de 2021. Se contempló el comportamiento de la primera oleada con la variante B.1.519 y la segunda oleada con la variante Delta del SARS-CoV-2 (Dirección General de Epidemiología, 2021). Este periodo fue seleccionado dado que el código desarrollado por Santana-Cibrian et al. (2021) para el cálculo de la  $\beta_t$ , cubre la misma ventana temporal.

#### **6.4.1.2. Simulaciones considerando la tasa de contacto efectiva**

Con los valores obtenidos de  $\beta_t$ , se realizó una interpolación del parámetro al modelo y se volvió a ejecutar el modelo con la modificación del parámetro (Figuras 28-31).

Al analizar los resultados del modelo a través de las gráficas, se destacan notables diferencias de implementar el parámetro de  $\beta_t$ , que varía según el comportamiento de la población; en comparación con mantener una tasa de contacto constante (Figuras 23-26). Entre las diferencias más evidentes se encuentra la estimación más cercana a los datos observados, en las cifras de todos los casos. Además, se evidencia de manera más clara el patrón por oleadas de la infección, con repuntes notables en los casos cuando el valor de  $\beta_t$  se incrementa (Figura 28).

De igual manera, en la Figura 28 se presentan los casos positivos por día, separados por grupos etarios. Se evidencia de manera clara el comportamiento heterogéneo del modelo al

registrar un mayor número de casos diarios en los individuos de los grupos etarios 1 y 2, que corresponden a personas menores de 18 años y de 18 a 39 años, respectivamente. Estos grupos son los más jóvenes y no se distingue un comportamiento significativamente distinto entre ambos, llegando a superar los 300 casos diarios durante los picos de infección.

Por otro lado, las personas de 40 a 59 años y personas mayores de 60 años, que corresponden a los grupos 3 y 4, respectivamente, exhiben cifras de casos diarios más bajas, alrededor de 200 para el grupo 3 y no más de 100 casos diarios para el grupo 4.

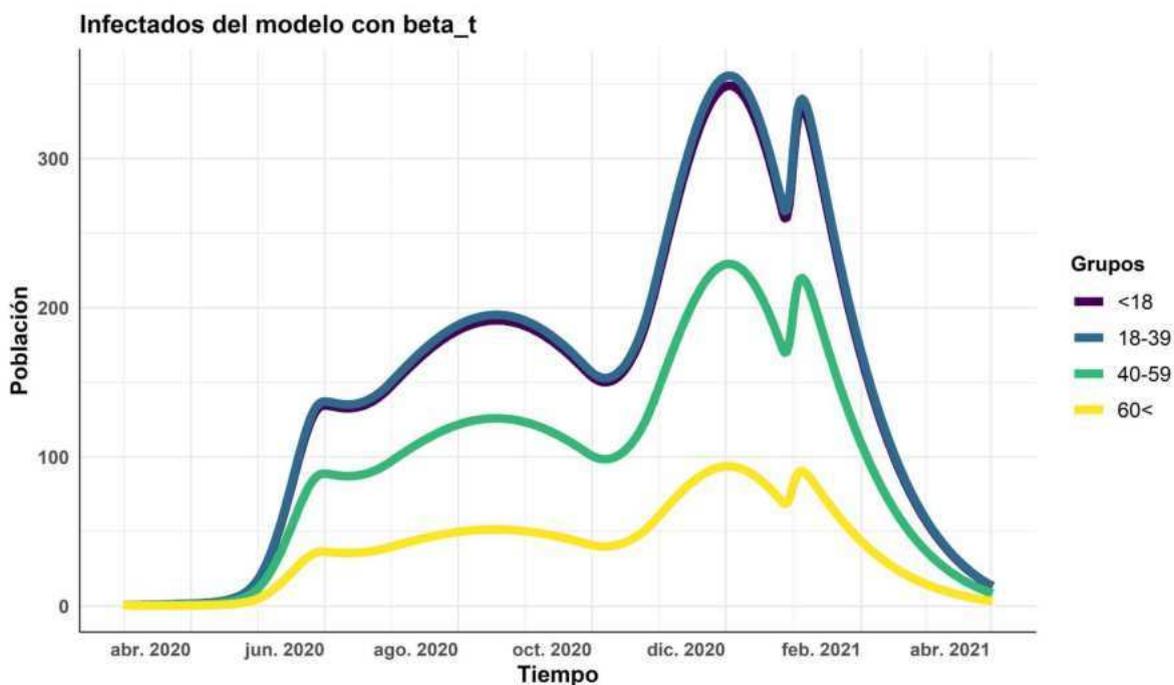


Figura 28. Casos infectados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva. Elaboración propia.

Los resultados de este modelo corroboran los hallazgos previos referidos anteriormente, que apuntan a que en las edades más jóvenes, la infección se manifiesta principalmente como una enfermedad levemente sintomática. En contraste, en los grupos de mayor edad, la gravedad de la infección se intensifica, reflejándose en cifras más elevadas de casos hospitalizados por día (Figura 29).

En la Figura 29, específicamente durante el periodo de diciembre de 2020 a febrero de 2021, que marcó el momento más crítico de la pandemia con la segunda oleada de la variante Delta; se puede observar que las cifras de casos hospitalizados no muestran diferencias significativas entre los grupos etarios 3 (personas de 40 a 59 años) y 4 (personas mayores de 60 años). Sin embargo, ambos grupos registran casi el doble de hospitalizaciones en

comparación con los grupos 1 (menores de 18 años) y 2 (personas de 18 a 39 años). Estas dinámicas se observan en todo el transcurso del tiempo que fue simulado.

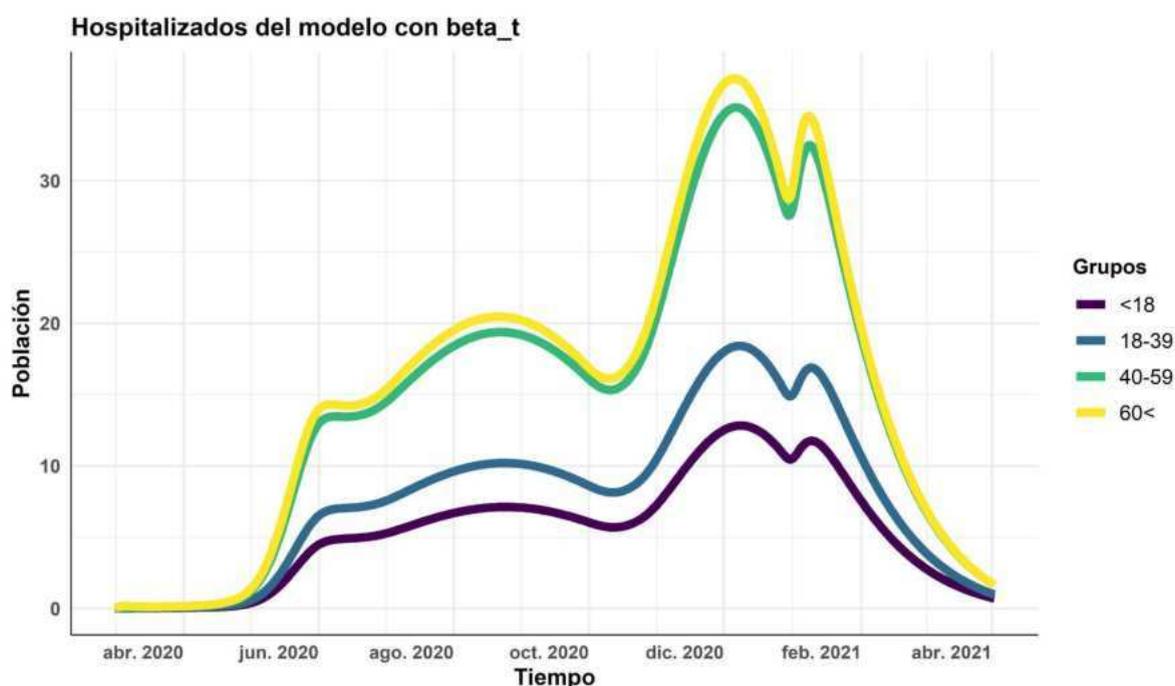


Figura 29. Casos hospitalizados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva. Elaboración propia.

Al analizar los casos recuperados (Figura 30), se observa de igual manera el comportamiento heterogéneo. Los grupos etarios más jóvenes tienen cifras de recuperados más altas, en comparación con los grupos de edades avanzadas. Los grupos etarios 1 (menores de 18 años) y 2 (personas de 18 a 39 años) no tienen diferencias significativas en las cifras de casos recuperados. Sin embargo, se observa una disminución progresiva en las cifras de recuperación al avanzar hacia los grupos etarios de mayor edad.

El grupo 3 (personas de 40 a 59 años) muestra menores casos recuperados en comparación con los individuos más jóvenes. Mientras que el grupo 4 (mayores de 60 años) presenta las cifras más bajas de casos recuperados, lo que refleja la vulnerabilidad de este grupo ante la enfermedad.

Además, se observa el efecto de la pérdida de la inmunidad en los casos recuperados, ya que después del periodo de inmunidad de 180 días (Santana-Cibrian et al., 2021), los casos vuelven a ser susceptibles y a entrar de nuevo en el ciclo de infección. Esto se refleja en la Figura 30, posterior al pico de casos recuperados en abril de 2021 para todos los grupos etarios.

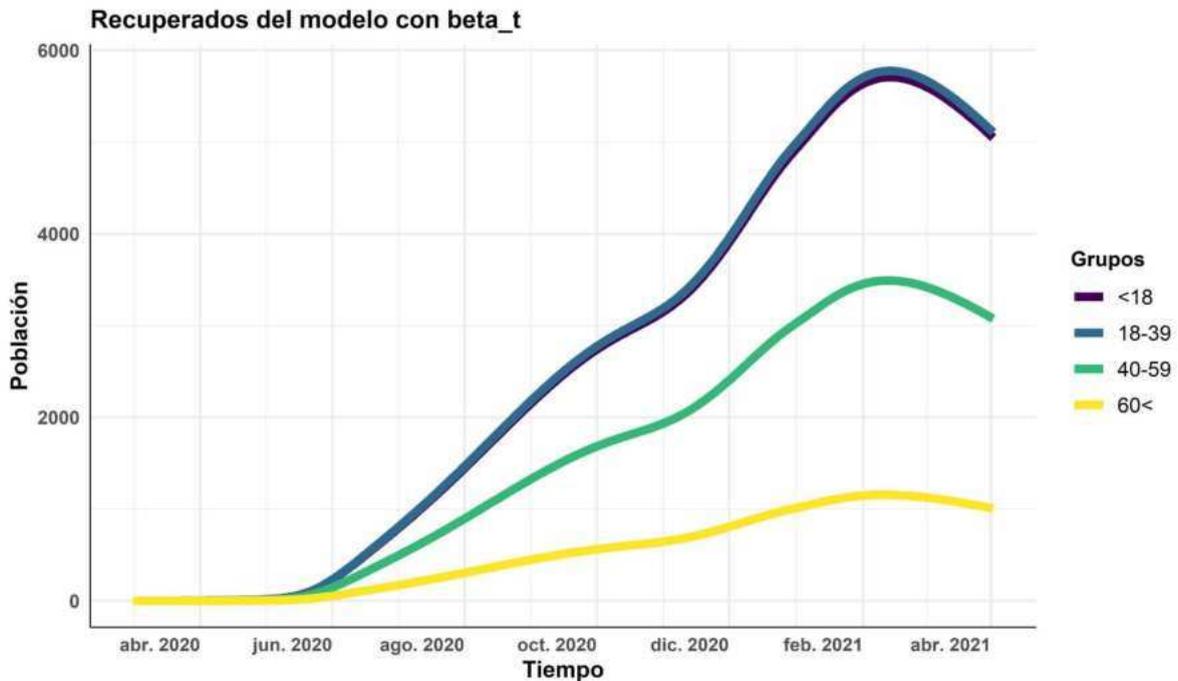


Figura 30. Casos recuperados inferidos diarios por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva. Elaboración propia.

En relación con los casos fallecidos, el efecto heterogéneo por edad es claramente evidente (Figura 31). Las primeras defunciones en el sistema tuvieron lugar hacia finales del mes de marzo de 2020. El grupo 4, de personas mayores de 60 años, concentra la mayor cantidad de muertes acumuladas, alcanzando alrededor de 1,200 fallecimientos para abril de 2021. Es relevante señalar que durante el periodo entre la primera y segunda oleada de casos, las cifras de muertes dejan de experimentar un crecimiento exponencial, que retoman al inicio de la segunda oleada hasta llegar a cifras constantes.

En el grupo 3 de personas entre 40 y 59 años, se observa una disminución en los casos fallecidos, en relación con el grupo anterior, y es interesante notar que ambos grupos exhiben un comportamiento similar.

Por otra parte, los grupos 1 (menores de 18 años) y 2 (personas de 18 a 39 años) presentan cifras de fallecimientos significativamente menores que los dos grupos previos. La figura 31 indica que los individuos entre 18 y 39 años tienen más muertes acumuladas que los menores de 18 años, pero en ambos grupos no se observa un crecimiento abrupto en las cifras de muertes.

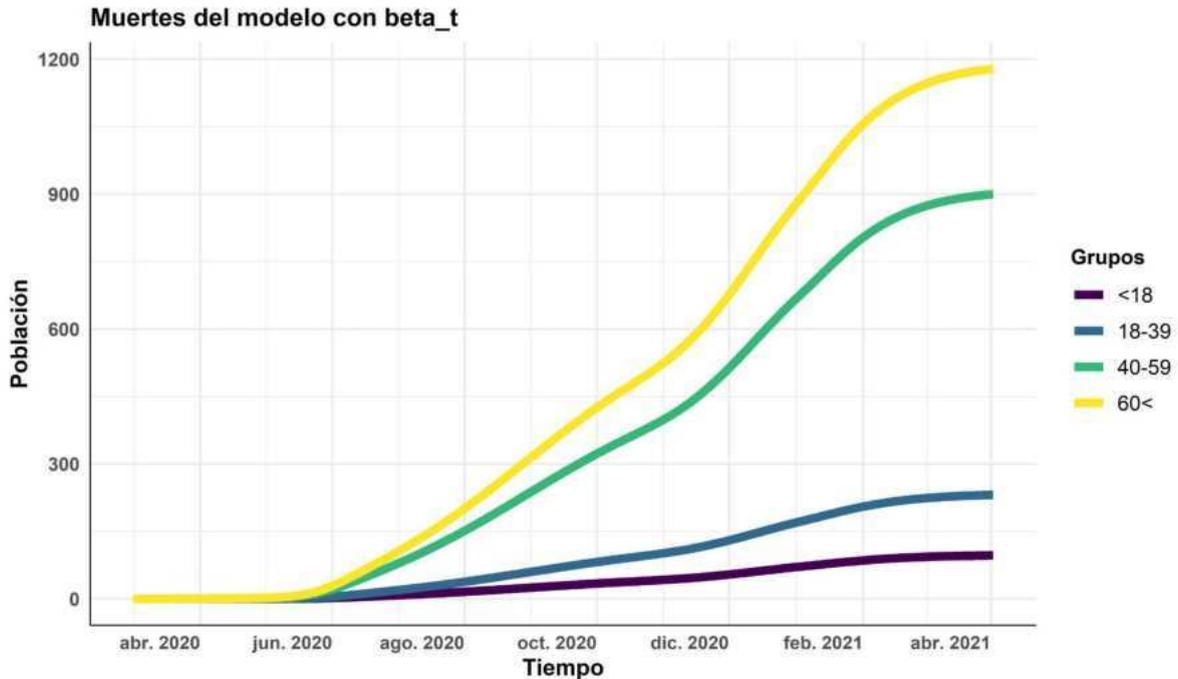


Figura 31. Casos fallecidos inferidos acumulados por el modelo matemático de COVID-19 con estructura etaria para el estado de Querétaro con tasa de contacto efectiva. Elaboración propia.

### 6.4.1.3. Comparación del modelo con los datos observados

Al comparar los casos obtenidos en el modelo con los casos observados (Figura 32), se puede observar similitudes notables en las tendencias generales entre ambos tipos de datos. Esto sugiere que el modelo describe de manera exacta la epidemiología de COVID-19 en el estado de Querétaro, validando la utilidad del modelo.

Un punto de interés al analizar la figura 32, es que el modelo registra un elevado número de casos en menores de 18 años, en contraste con los datos observados que no superan los 50 casos diarios. Esta disparidad puede explicarse considerando que las cifras del modelo representan una estimación más exacta de los casos reales durante la epidemia. La limitación de los datos observados radica en su dependencia de las pruebas realizadas, lo que podría subestimar la magnitud real de la infección, ya que solo se registran aquellos casos que han sido sometidos a pruebas de COVID-19. Por lo tanto, los casos reales podrían acercarse más a las cifras observadas en el modelo, ofreciendo una visión más completa de la situación epidemiológica.

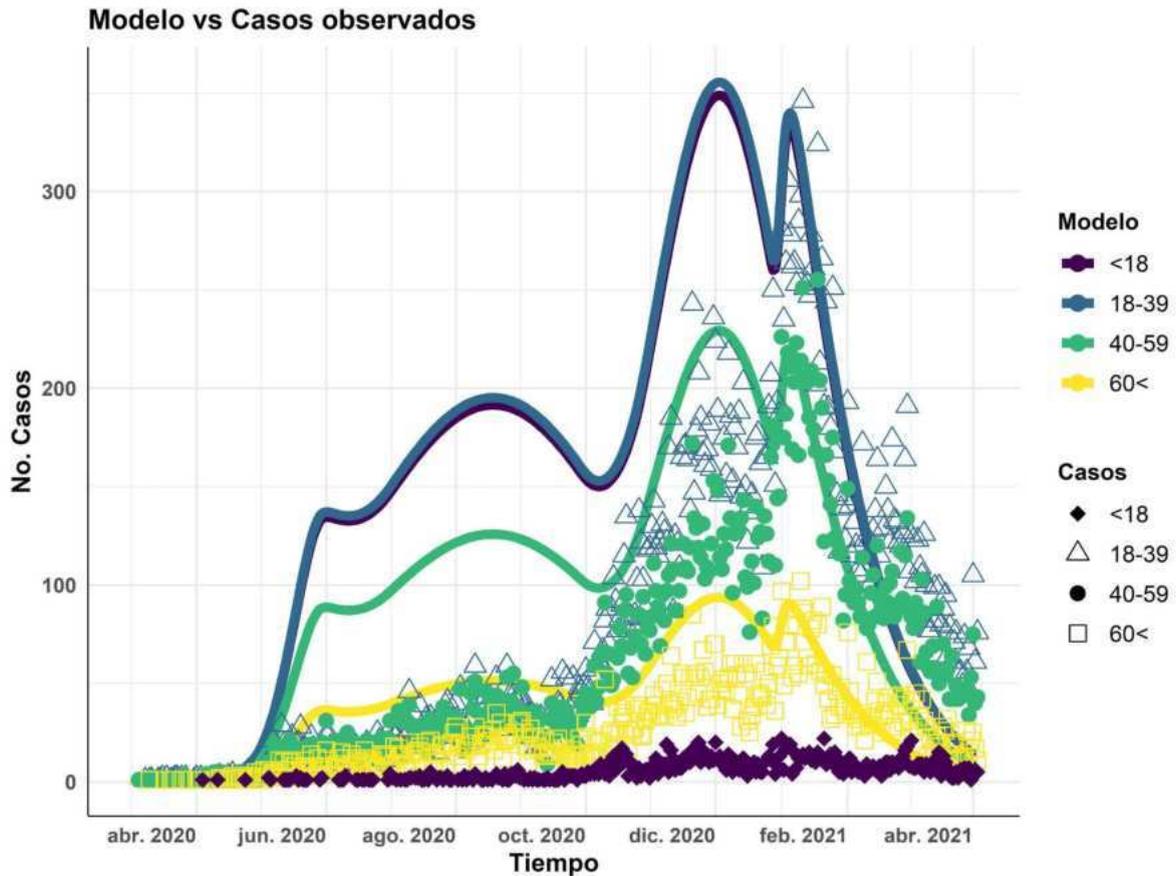


Figura 32. Comparación de casos inferidos en el modelo con los casos observados en la base de datos. Elaboración propia.

Un elemento adicional que respalda la validez y utilidad de este modelo es la consistencia en las proporciones de casos infectados y fallecidos, visualizadas mediante un diagrama de densidad, donde se mantienen similares entre los resultados inferidos por el modelo y los datos observados. Esta coherencia en la distribución de casos entre los datos inferidos por el modelo y los casos observados, refuerza la capacidad del modelo para capturar la dinámica subyacente de la propagación de COVID-19 en el estado de Querétaro, fortaleciendo así la validez y confiabilidad del modelo.

El análisis del diagrama de densidad (Figura 33) revela patrones consistentes con la literatura científica previa, destacando la tendencia de que las personas más jóvenes son las más propensas a infectarse, aunque generalmente presentan formas leves a moderadas de la enfermedad (Bhopal et al., 2021; Felsenstein & Hedrich, 2020; González-García et al., 2021; Manivannan et al., 2021; Turke, 2020).

Los resultados del modelo muestran que los grupos etarios 2 (18 a 39 años) y 3 (40 a 59 años) concentran aproximadamente el 75% de los casos de infección observados, lo cual concuerda con estudios anteriores que indican una mayor prevalencia de infecciones en adultos jóvenes.

En cuanto a los casos infectados inferidos por el modelo, se observa que los grupos etarios 1 (menores de 18 años) y 2 (18 a 39 años) representan cerca del 70% de los casos. Este resultado puede estar relacionado con la limitación en la realización de pruebas diagnósticas en niños y adolescentes, lo que podría resultar en una subestimación de los casos reales en estos grupos, como se mencionó anteriormente. Otra posible explicación para encontrar bajos casos observados en menores de 18 años puede deberse a que este grupo etario es menos susceptible a la infección, o a mostrar síntomas clínicos (Davies et al., 2020). Sin embargo, a pesar de esta subestimación, el modelo aún refleja la tendencia general de mayor incidencia en poblaciones más jóvenes. Estos hallazgos respaldan la idea de que, si bien los jóvenes pueden representar una proporción significativa de los casos, suelen experimentar formas menos graves de la enfermedad, lo que tiene implicaciones importantes para la gestión de la salud pública.

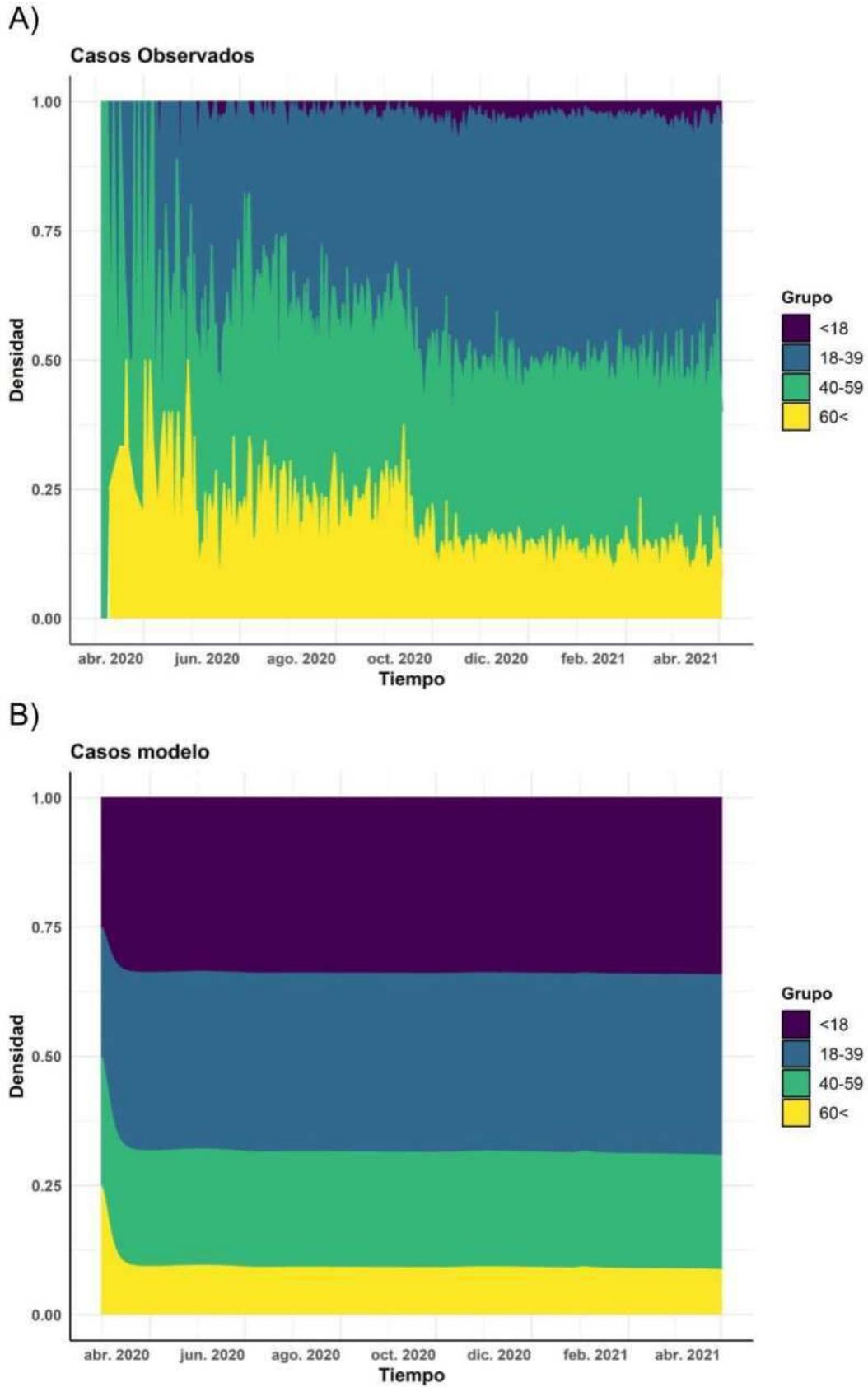


Figura 33. Diagrama de densidad de casos infectados observados (A) y de casos infectados inferidos (B). Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

De manera similar, se elaboró un diagrama de densidad para comparar las proporciones de los datos de defunciones observadas (Figura 34 a), con las inferidas por el modelo (Figura 34 b). Se observa que las tendencias generales de proporciones de fallecimientos en ambos casos se mantienen, respaldando la coherencia entre los resultados del modelo y los datos observados, además de que se respaldan las conclusiones de investigaciones previas, que destacan una gravedad intensificada en personas de edad avanzada (Bhopal et al., 2021; González-García et al., 2021; Liu et al., 2020; Pijls et al., 2021; J. T. Wu et al., 2020; J. Zhang et al., 2023).

En las defunciones observadas (Figura 34 a), la proporción de fallecimientos en personas mayores de 60 años del grupo etario 4 oscila alrededor del 70% de los casos. Seguido a este grupo se encuentran, en menor proporción, las defunciones del grupo etario 3 de personas entre 40 y 59 años, y después las del grupo etario 2 de personas de 18 a 39 años. Resulta notable que el grupo etario 1 de menores de 18 años no presenta defunciones observadas, resaltando la ausencia de casos fatales en este grupo.

Para las defunciones inferidas por el modelo (Figura 34 b), las proporciones entre los grupos etarios se mantienen, siendo las defunciones en personas del grupo etario 4 de mayores de 60 años las que mayores proporciones de fallecimientos presentan con cerca del 50% de los casos. Sin embargo, las proporciones entre los distintos grupos etarios siguen siendo consistentes, que refuerzan la confiabilidad del modelo al reproducir con precisión la relación entre la edad y la gravedad de la infección, consolidando su utilidad como una herramienta eficaz para comprender la dinámica de la enfermedad.

La mayor gravedad de COVID-19 en adultos mayores se encuentra estrechamente ligada a los procesos de envejecimiento, que conlleva cambios significativos en la respuesta inmunológica (J. Zhang et al., 2023 ). El deterioro progresivo de la respuesta inmune, como la reducción en la diversidad del repertorio inmunológico, la disminución de la respuesta inflamatoria y la alteración en la función de células clave como los linfocitos T y B; contribuyen a una respuesta inmunitaria menos ágil y específica en edades avanzadas, dejando a esta población más vulnerable frente a enfermedades como el COVID-19 (Farshbafnadi et al., 2021; Jordan et al., 2020; Yuki et al., 2020).

La vulnerabilidad de los adultos mayores se ve acentuada por la presencia común de comorbilidades asociadas con la edad, lo que contribuye a la mayor susceptibilidad frente al virus (Jordan et al., 2020). En este contexto, es imperativo desarrollar estrategias específicas

y adaptadas para proteger a esta población, que podrían incluir medidas de protección, priorización en programas de vacunación y acceso preferente a servicios de atención médica especializada.

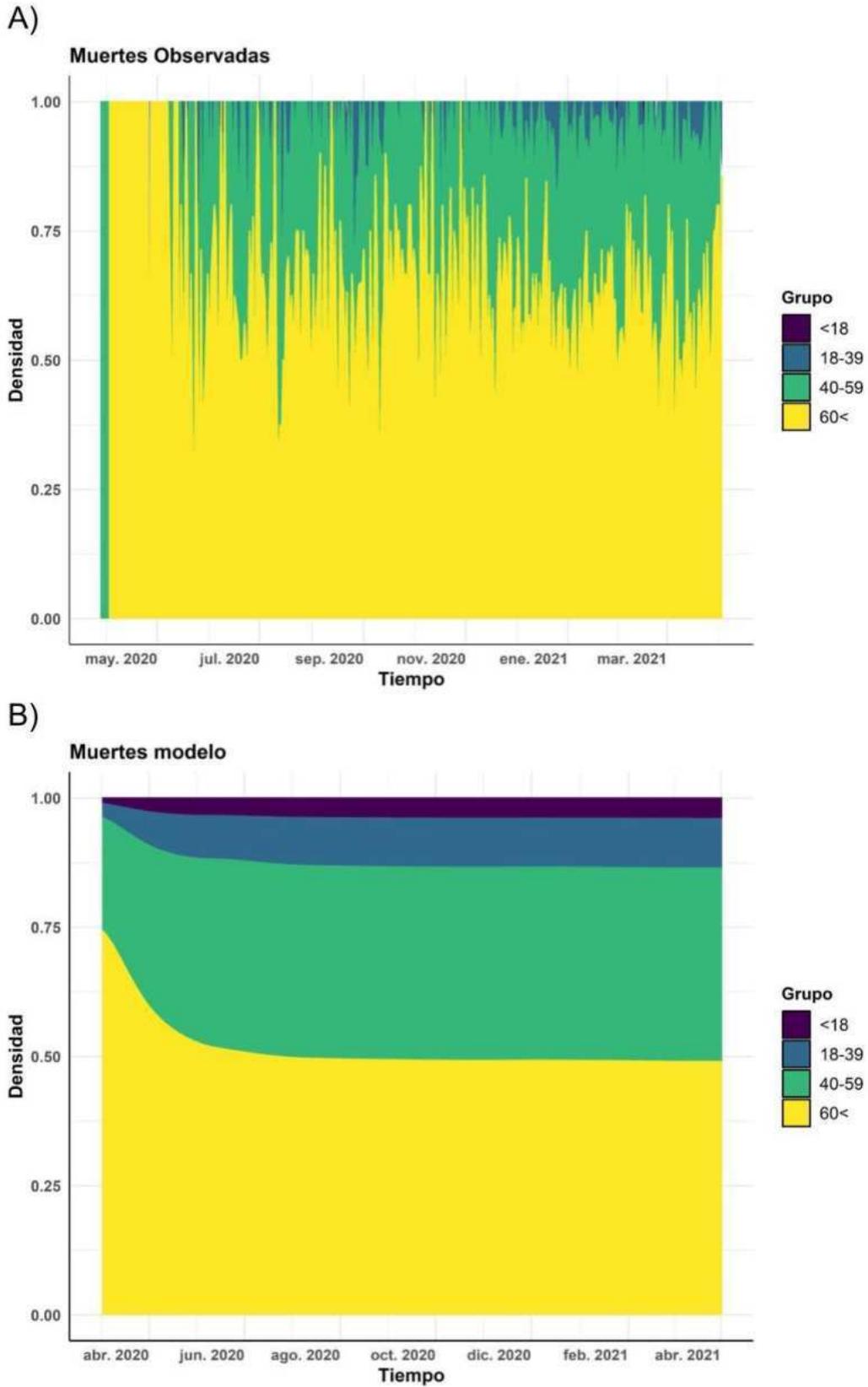


Figura 34. Diagrama de densidad de fallecimientos observados (A) y de fallecimientos inferidos (B). Datos de la Dirección General de Epidemiología, 2022. Elaboración propia.

## 7. Conclusiones

- La congruencia observada entre los casos inferidos por el modelo y los casos observados refleja una representación exacta de la dinámica de la enfermedad en el estado de Querétaro. La capacidad del modelo para describir la variación en el tiempo, evidenciada por la identificación de oleadas y la estimación coherente de proporciones, sugiere una robustez en la capacidad predictiva del modelo y proporciona una herramienta valiosa para comprender y abordar la evolución de la pandemia en la región.
- La inclusión de una tasa de contacto dependiente del tiempo en el modelo es esencial para capturar la complejidad de la propagación del virus. Esta consideración permite una adaptabilidad del modelo a los cambios en el comportamiento social y las medidas de intervención, brindando una herramienta más precisa para la predicción y comprensión de la evolución de la enfermedad.
- La capacidad del modelo para explicar las dinámicas de la enfermedad por grupos etarios proporciona una visión más detallada y realista de la propagación de COVID-19. La heterogeneidad en la respuesta de diferentes grupos de edad destaca la importancia de considerar no solo la incidencia general, sino también cómo afecta de manera diferencial a distintas cohortes de la población y diseñar medidas más efectivas y específicas para controlar la propagación del virus, protegiendo a las poblaciones más vulnerables y adaptándose a cambios en el comportamiento social.

## Perspectivas

La aplicación de modelos matemáticos que toman en cuenta la heterogeneidad de la población representa un salto cualitativo hacia adelante en nuestra capacidad para entender y mitigar la propagación de enfermedades infecciosas. Este tipo de modelos, al incorporar variables adicionales como las condiciones socioeconómicas, patrones de movilidad por edad y posiblemente factores genéticos o de comportamiento, pueden ofrecer escenarios más profundos sobre las dinámicas de transmisión del virus y la efectividad de las intervenciones sanitarias. La inclusión de estas variables permite modelar con mayor exactitud cómo y por qué se propagan las enfermedades en diferentes segmentos de la población, facilitando así la creación de estrategias de prevención y control más efectivas y personalizadas.

En el contexto de preparación para futuras pandemias, la capacidad de ajustar y refinar estos modelos con nuevas variables y datos emergentes se convierte en un aspecto crítico. Anticipar escenarios de propagación basados en cambios en el comportamiento social, mutaciones virales, o incluso la introducción de medidas de salud pública nuevas y más efectivas, puede mejorar significativamente nuestra preparación y respuesta ante emergencias sanitarias.

La validación continua del modelo mediante la comparación con datos epidemiológicos actualizados, junto con la mejora en la recolección y análisis de datos demográficos y de movilidad, son esenciales para mantener la precisión y relevancia del modelo. Esto también incluye la adaptabilidad del modelo a diferentes contextos geográficos y culturales, lo que es clave para su aplicación global.

Por último, la colaboración interdisciplinaria entre epidemiólogos, matemáticos, sociólogos y expertos en salud pública, entre otros, enriquecerá el desarrollo y afinamiento de estos modelos. El intercambio de conocimientos y técnicas entre disciplinas puede impulsar innovaciones en la modelización de enfermedades infecciosas, ofreciendo así herramientas más robustas y efectivas para enfrentar las pandemias del futuro. La inversión en estas áreas no solo es prudente sino necesaria, dado el impacto global y las lecciones aprendidas durante la pandemia de COVID-19.

## **8. Anexos y liga al código**

### **8.1. Liga al código**

El código desarrollado para este proyecto se encuentra alojado en la plataforma de GitHub [https://github.com/Andres-RG/modelo\\_matematico\\_covid](https://github.com/Andres-RG/modelo_matematico_covid).

### **8.2. Anexos bibliográficos**

#### **Anexo 8.2.1. Protocolo de Berlín**

El documento completo que detalla el protocolo, sus procedimientos y recomendaciones específicas, se encuentra accesible en línea a través del enlace: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/LVL\\_VR-E\\_RT-PCR\\_en\\_tiempo\\_real\\_para\\_el\\_diagnostico\\_de\\_SARS-CoV-2\\_Protocolo\\_de\\_Berlin.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/LVL_VR-E_RT-PCR_en_tiempo_real_para_el_diagnostico_de_SARS-CoV-2_Protocolo_de_Berlin.pdf).

#### **Anexo 8.2.2. Laboratorios autorizados por el InDRE para la realización de pruebas de COVID-19.**

La lista completa de los laboratorios autorizados actualizadas al 14 de febrero de 2022, se encuentra disponible en el siguiente enlace:

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/688705/LISTADO\\_DE\\_LABORATORIOS\\_QUE\\_REALIZAN\\_EL\\_DIAGNOSTICO\\_DE\\_COVID-19\\_14-02-2022.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/688705/LISTADO_DE_LABORATORIOS_QUE_REALIZAN_EL_DIAGNOSTICO_DE_COVID-19_14-02-2022.pdf)

#### **Anexo 8.2.3. Pruebas de antígenos y moleculares**

El listado de las pruebas de detección de antígenos y pruebas moleculares aprobadas por el InDRE, se encuentran disponibles en línea a través enlace:

<https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/pruebas-autorizadas-para-covid-19>

#### **Anexo 8.2.4. Pruebas serológicas de anticuerpos para SARS-CoV-2**

La lista de las pruebas serológicas aprobadas puede consultarse en:

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/lista-de-pruebas-serologicas-aprobadas-al-04-de-agosto-2020-para-determinar-igg-e-igm-para-covid-19?idiom=es>

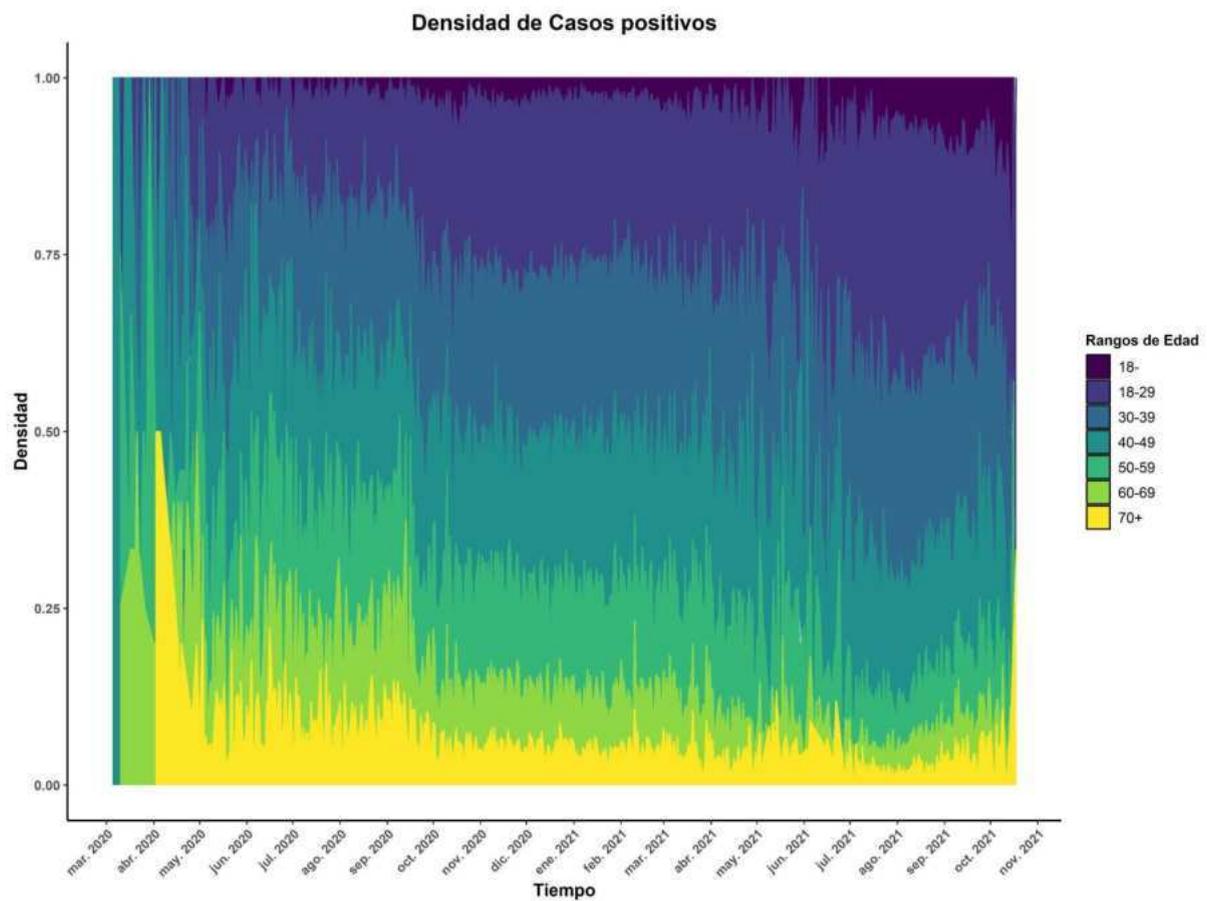
## Anexo 8.2.5. Vacunas en desarrollo contra SARS-CoV-2

La lista de vacunas en etapa de desarrollo se encuentran disponibles en el enlace:

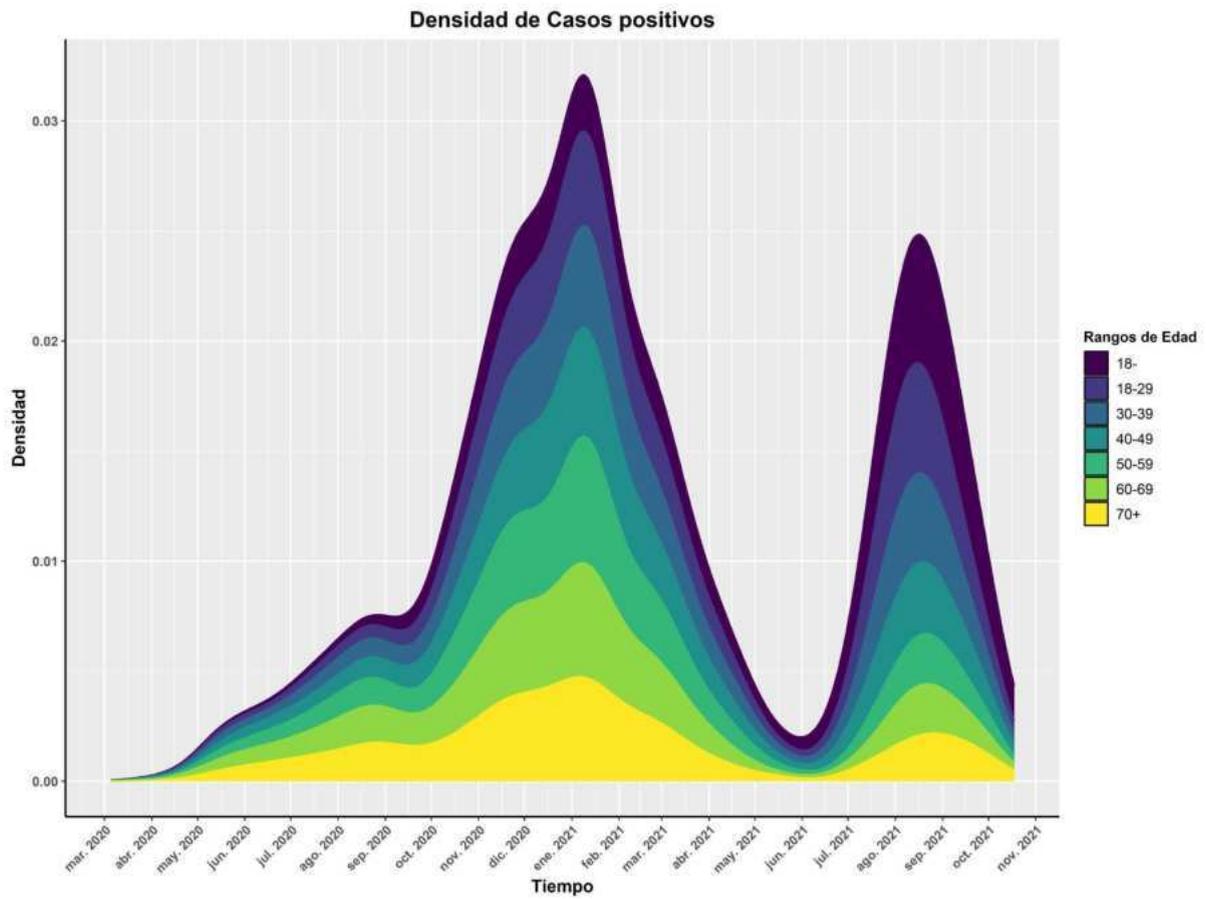
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

### 8.3. Anexos gráficos

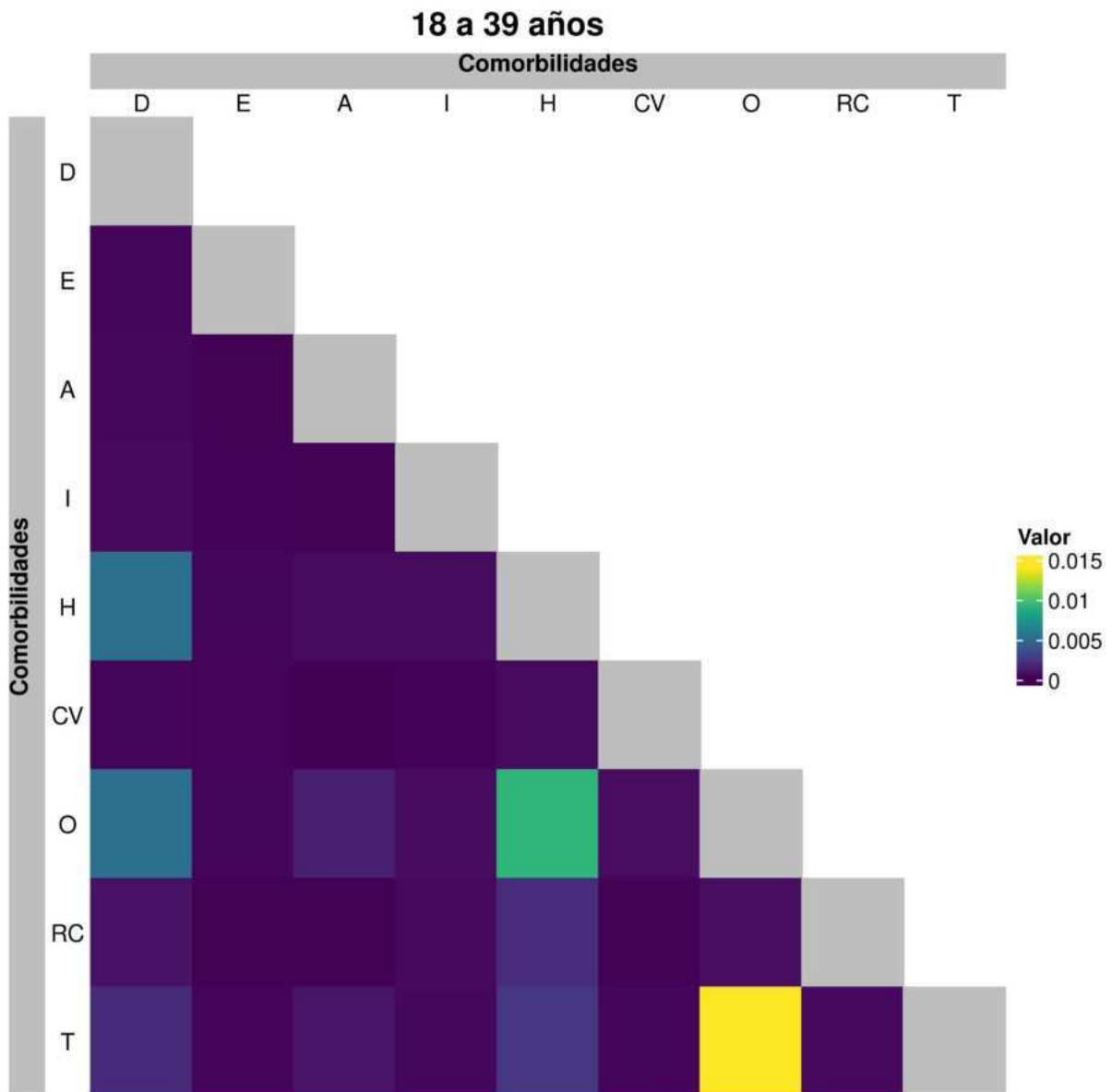
#### Anexo 8.3.1. Proporción de densidad de casos positivos a COVID-19 en el estado de Querétaro, con gráfico de barras separado por rangos de edad.



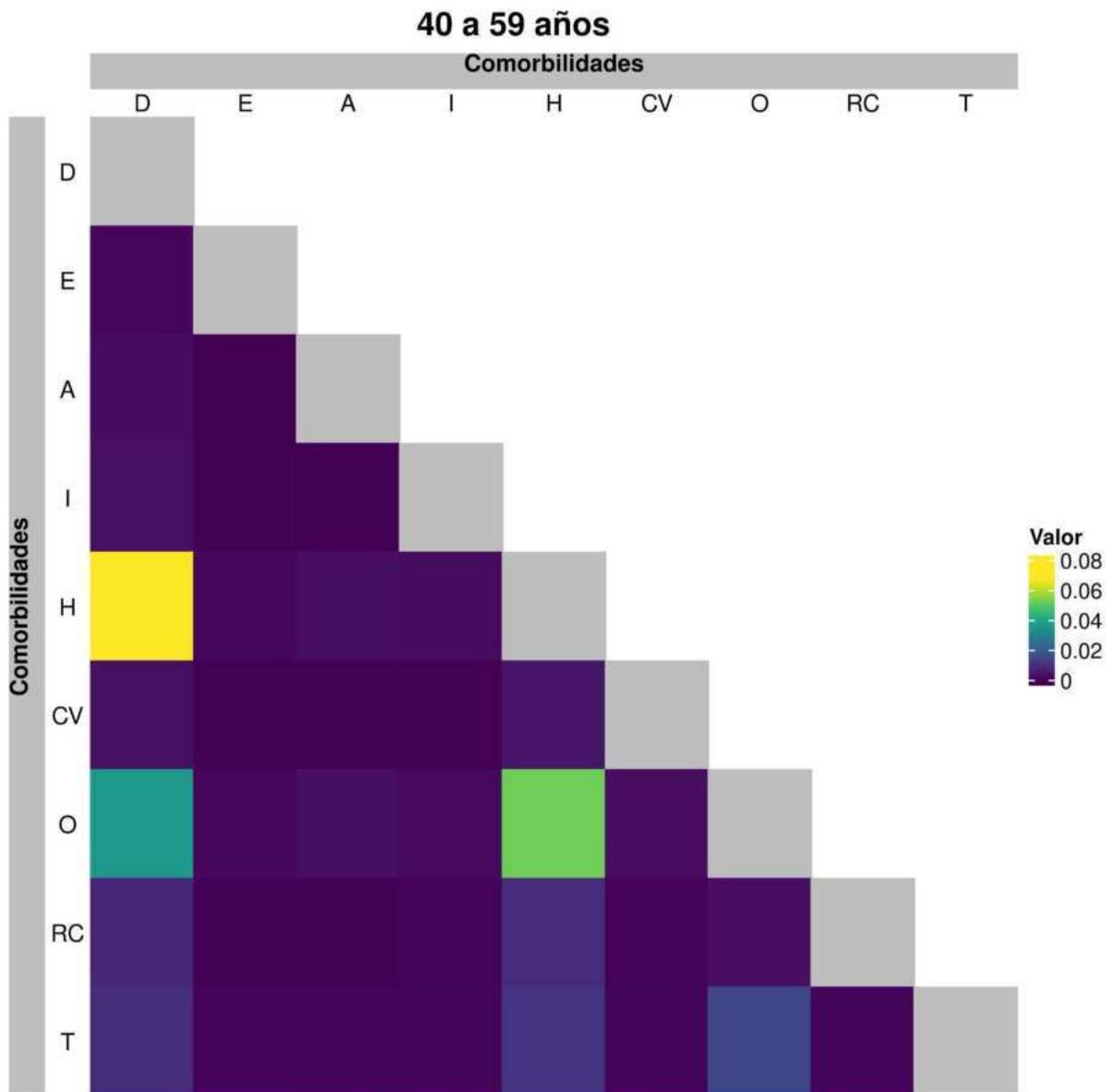
### Anexo 8.3.2. Diagrama de densidad de casos positivos en el estado de Querétaro, separados por rangos de edad.



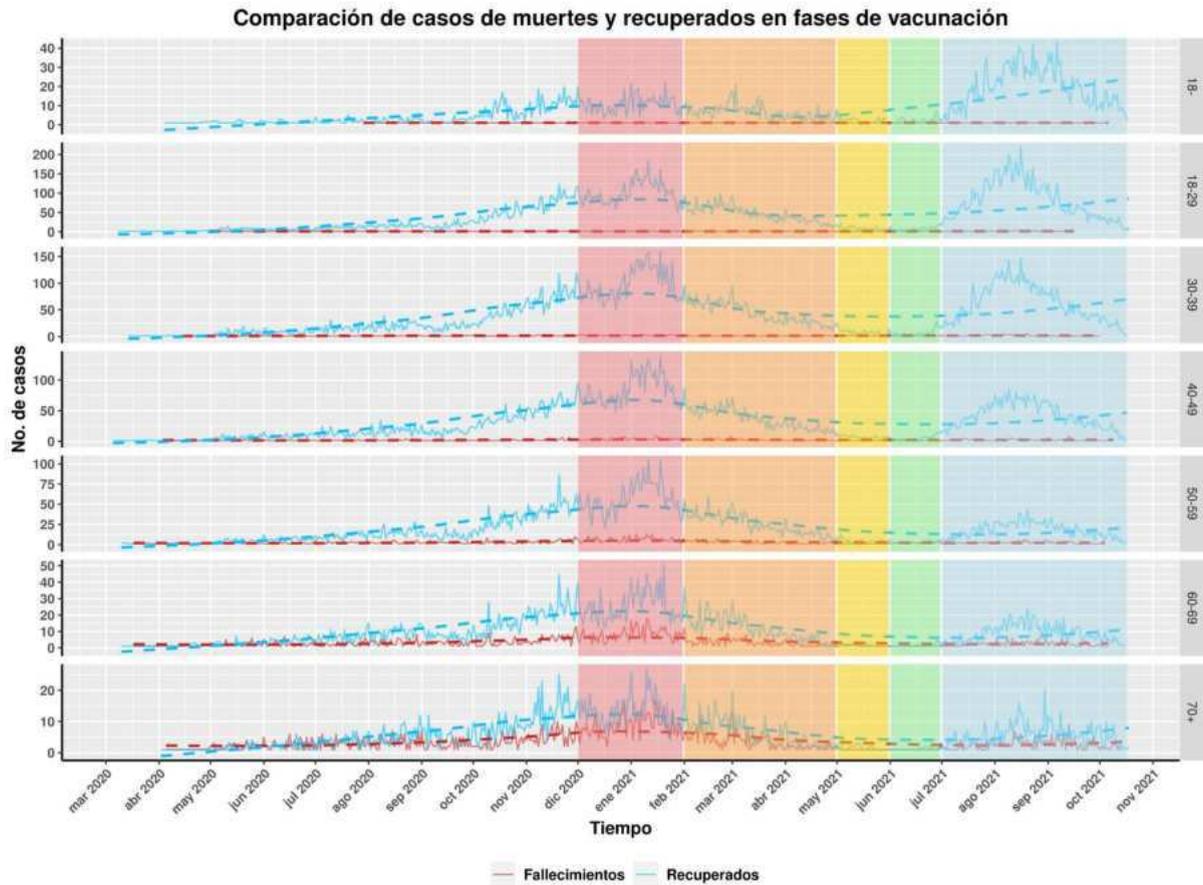
**Anexo 8.3.3. Heatmap de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 2, de 18 a 39 años. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo.**



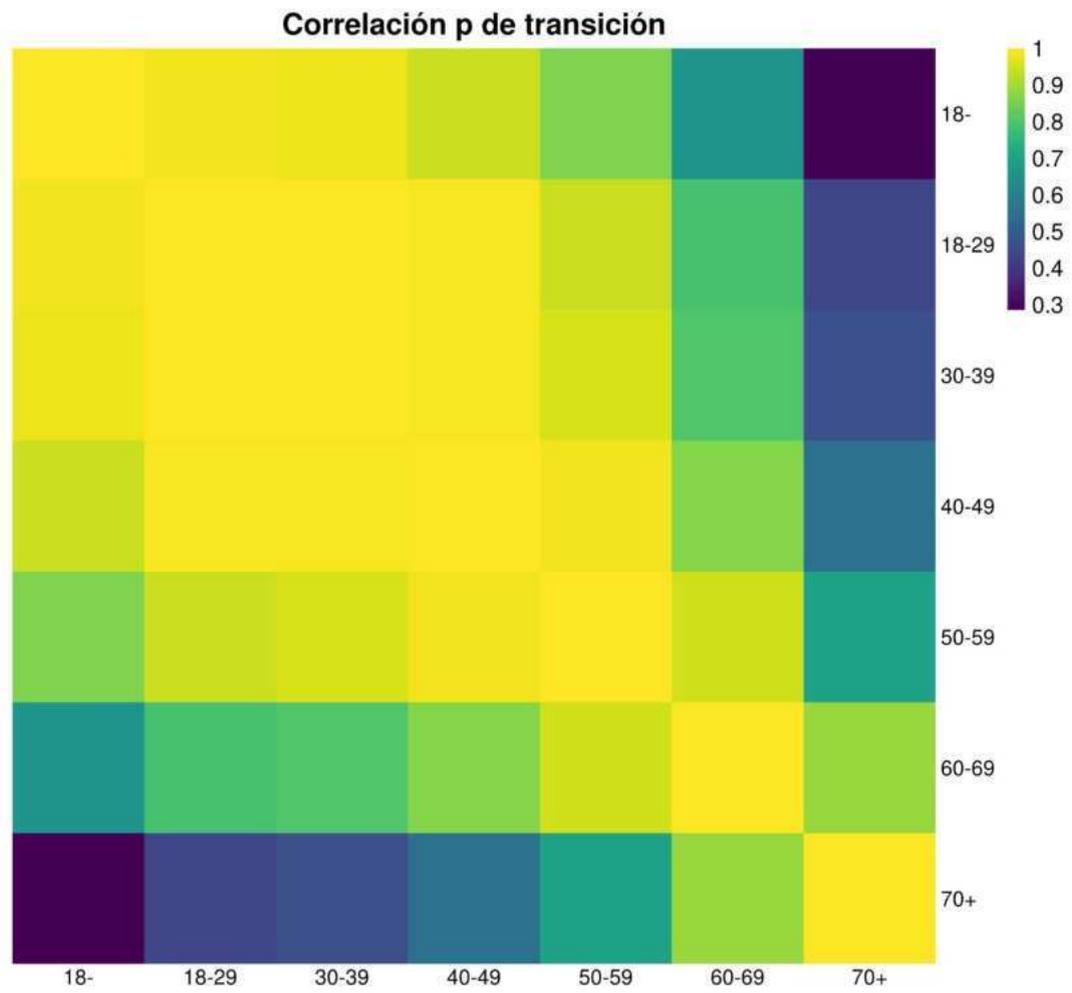
**Anexo 8.3.4. Heatmap de la probabilidad de la presencia de combinaciones de dos comorbilidades en individuos del grupo 3, de 40 a 59 años. D: Diabetes. E: EPOC. A: Asma. I: Inmunosuprimidos. H: Hipertensión. CV: Enfermedad Cardiovascular. O: Obesidad. RC: Enfermedad Renal Crónica. T: Tabaquismo.**



**Anexo 8.3.5. Gráfica de comparación de casos recuperados y fallecidos durante las etapas de vacunación a nivel nacional por rangos de edad. Rojo: etapa 1. Naranja: etapa 2. Amarillo: etapa 3. Verde: etapa 4. Azul: etapa 4. Línea continuas: datos crudos. Línea punteada: tendencia de los datos.**



**Anexo 8.3.6. Heatmap del análisis de correlación de las probabilidades de transición por rangos de edad.**



## 9. Fuentes de consulta

1. Adiga, A., Dubhashi, D., Lewis, B., Marathe, M., Venkatramanan, S., & Vullikanti, A. (2020). Mathematical models for COVID-19 pandemic: A comparative analysis. *Journal of the Indian Institute of Science*, 100(4), 793–807. <https://doi.org/10.1007/s41745-020-00200-6>
2. Al Basir, F., & Abraha, T. (2023). Mathematical modeling and optimal control of malaria using awareness-based interventions. *Mathematics*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/math11071687>
3. Álvarez Martínez, R. (2023). *Matemática biológica*. Universidad Autónoma de Querétaro. Documento no publicado. Disponible mediante contacto con el autor o la institución. Última actualización: Marzo de 2023.
4. an der Heiden, M., & Buchholz, U. (2020). Modellierung von beispielszenarien der SARS-CoV-2-ausbreitung und schwere in deutschland. <https://doi.org/10.25646/6571.2>
5. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
6. Avila-Ponce de León, U., Pérez, Á. G. C., Avila-Vales, E. (2020). An SEIARD epidemic model for COVID-19 in mexico: Mathematical analysis and state-level forecast. *Chaos, Solitons & Fractals*, 140, 110165. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110165>
7. Ayoub, H. H., Chemaitelly, H., Mumtaz, G. R., Seedat, S., Awad, S. F., Makhoul, M., & Abu-Raddad, L. J. (2020). Characterizing key attributes of COVID-19 transmission dynamics in China's original outbreak: Model-based estimations. *Global Epidemiology*, 2, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100042>
8. Backer, J. A., Klinkenberg, D., & Wallinga, J. (2020). Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from wuhan, china,

20–28            january            2020.            Eurosurveillance,            25(5).  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>

9. Bae, S., Kim, S. R., Kim, M.-N., Shim, W. J., & Park, S.-M. (2021). Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: A systematic review and meta-analysis. *Heart*, 107(5), 373–380.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>
10. Berestycki, H., Desjardins, B., Weitz, J. S., & Oury, J.-M. (2023). Epidemic modeling with heterogeneity and social diffusion. *Journal of Mathematical Biology*, 86(4), 60.  
<https://doi.org/10.1007/s00285-022-01861-w>
11. Bhapkar, H. R., Mahalle, P. N., Dey, N., & Santosh, K. C. (2020). Revisited COVID-19 mortality and recovery rates: Are we missing recovery time period? *Journal of Medical Systems*, 44(12), 202.  
<https://doi.org/10.1007/s10916-020-01668-6>
12. Bhopal, S. S., Bagaria, J., Olabi, B., & Bhopal, R. (2021). Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(5), e12–e13. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
13. Bignami-Van Assche, S., & Ghio, D. (2022). Comparing COVID-19 fatality across countries: A synthetic demographic indicator. *Journal of Population Research*, 39(4), 513–525. <https://doi.org/10.1007/s12546-022-09289-1>
14. Blyuss, K. B., & Kyrychko, Y. N. (2021). Effects of latency and age structure on the dynamics and containment of COVID-19. *Journal of Theoretical Biology*, 513, 110587. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2021.110587>
15. Bonzi, B., Fall, A. A., Iggidr, A., & Sallet, G. (2011). Stability of differential susceptibility and infectivity epidemic models. *Journal of Mathematical Biology*, 62(1), 39–64. <https://doi.org/10.1007/s00285-010-0327-y>
16. Burrell, C. J., Howard, C. R., & Murphy, F. A. (2017). Chapter 31 - coronaviruses. In C. J. Burrell, C. R. Howard, & F. A. Murphy (Eds.), *Fenner and white's medical virology (fifth edition) (Fifth Edition, pp. 437–446)*. Academic Press.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X>

17. Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Estimated COVID-19 burden. Ingresado en Julio 15, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>
18. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Cómo protegerse y proteger a los demás. Ingresado en Agosto 10, 2023. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
19. Challen, R., Brooks-Pollock, E., Tsaneva-Atanasova, K., & Danon, L. (2020). Meta-analysis of the SARS-CoV-2 serial interval and the impact of parameter uncertainty on the COVID-19 reproduction number. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.11.17.20231548>
20. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
21. Chaudhry, M. R. A. (2022). Chapter 5 - coronavirus infection outbreak: Comparison with other viral infection outbreak. In A. I. Qureshi, O. Saeed, & U. Syed (Eds.), *Coronavirus disease* (pp. 47–57). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824409-8.00009-6>
22. Chen, C., Hauptert, S. R., Zimmermann, L., Shi, X., Fritsche, L. G., & Mukherjee, B. (2022). Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(9), 1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
23. Chen, H., Liu, W., Wang, Y., Liu, D., Zhao, L., Yu, J. (2021). SARS-CoV-2 activates lung epithelial cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 70, 103500. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103500>
24. Chikina, W., Maria AND Pegden. (2020). Modeling strict age-targeted mitigation strategies for COVID-19. *PLOS ONE*, 15(7), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236237>

25. Cori, A. (2021). EpiEstim: Estimate time varying reproduction numbers from epidemic curves. <https://CRAN.R-project.org/package=EpiEstim>
26. da Silva, S. J. R., do Nascimento, J. C. F., Germano Mendes, R. P., Guarines, K. M., Targino Alves da Silva, C., da Silva, P. G., de Magalhães, J. J. F., Vigar, J. R. J., Silva-Júnior, A., Kohl, A., Pardee, K., Pena, L. (2022). Two years into the COVID-19 pandemic: Lessons learned. *ACS Infectious Diseases*, 8(9), 1758–1814. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00204>
27. Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., Pearson, C. A. B., Quilty, B. J., Kucharski, A. J., Gibbs, H., Clifford, S., Gimma, A., Zandvoort, K. van, Munday, J. D., Diamond, C., Edmunds, W. J., Houben, R. M. G. J., Hellewell, J., Russell, T. W., Abbott, S., ... group, C. C. working. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*, 26(8), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
28. Delamater, P., Street, E., Leslie, T., Yang, Y. T., & Jacobsen, K. (2019). Complexity of the basic reproduction number ( $R_0$ ). *Emerging Infectious Disease Journal*, 25(1), 1. <https://doi.org/10.3201/eid2501.171901>
29. Dhama, K., Nainu, F., Frediansyah, A., Yatoo, Mohd. I., Mohapatra, R. K., Chakraborty, S., Zhou, H., Islam, Md. R., Mamada, S. S., Kusuma, H. I., Rabaan, A. A., Alhumaid, S., Mutair, A. A., Iqhrammullah, M., Al-Tawfiq, J. A., Mohaini, M. A., Alsalman, A. J., Tuli, H. S., Chakraborty, C., & Harapan, H. (2023). Global emerging omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. *Journal of Infection and Public Health*, 16(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.024>
30. Dietz, K. (1993). The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research*, 2(1), 23–41. <https://doi.org/10.1177/096228029300200103>
31. Dirección General de Epidemiología. (2021). Informe integral de COVID-19 en México. Secretaría de Salud; Ingresado en Noviembre 22, 2022. [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Integral-COVID-19\\_20dic21\\_no.2.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Integral-COVID-19_20dic21_no.2.pdf)

32. Dirección General de Epidemiología. (2022a). Datos abiertos dirección general de epidemiología. Secretaría de Salud; Ingresado en Noviembre 15, 2022. <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>
33. Dirección General de Epidemiología. (2022b). Informe integral de COVID-19 en México. Secretaría de Salud; Ingresado en Noviembre 22, 2022. [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-06-22-Int\\_COVID-19.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-06-22-Int_COVID-19.pdf)
34. Dirección General de Gobierno Electrónico de la Agencia Digital de Innovación Pública del Gobierno de la Ciudad de México. (2020). MODELO EPIDEMIOLÓGICO COVID-19 DEL GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO. Gobierno de la Ciudad de México; Ingresado en Septiembre 08, 2023. <https://modelo.covid19.cdmx.gob.mx/modelo-epidemico>
35. Duan, M., & Jin, Z. (2022). The heterogeneous mixing model of COVID-19 with interventions. *Journal of Theoretical Biology*, 553, 111258. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2022.111258>
36. El Karkri, J., & Benmir, M. (2022). Chapter 9 - some key concepts of mathematical epidemiology. In P. Agarwal, J. J. Nieto, & D. F. M. Torres (Eds.), *Mathematical analysis of infectious diseases* (pp. 137–162). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-32-390504-6.00014-0>
37. Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., & Cheng, J. (2020). Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(7), 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
38. Farshbafnadi, M., Kamali Zonouzi, S., Sabahi, M., Dolatshahi, M., & Aarabi, M. H. (2021). Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Experimental Gerontology*, 154, 111507. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111507>

39. Farzanegan, M. R. (2020). Aging society and SARS-CoV-2 mortality: Does the healthcare absorptive capacity matter? *Journal of Risk and Financial Management*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/jrfm13110277>
40. Felsenstein, S., & Hedrich, C. M. (2020). COVID-19 in children and young people. *The Lancet Rheumatology*, 2(9), e514–e516. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30212-5)
41. Foppa, I. M. (2017). 7 - o. Diekmann, j. Heesterbeek, and j.a. Metz (1991) and p. Van den driessche and j. Watmough (2002): The spread of infectious diseases in heterogeneous populations. In I. M. Foppa (Ed.), *A historical introduction to mathematical modeling of infectious diseases* (pp. 157–194). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802260-3.00007-9>
42. Frutos, R., Gavotte, L., Serra-Cobo, J., Chen, T., & Devaux, C. (2021). COVID-19 and emerging infectious diseases: The society is still unprepared for the next pandemic. *Environmental Research*, 202, 111676. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111676>
43. Galindo-Pérez, M. C., Suárez, M., Rosales-Tapia, A. R., Sifuentes-Osornio, J., Angulo-Guerrero, O., Benítez-Pérez, H., Anda-Jauregui, G. de, Díaz-de-León-Santiago, J. L., Hernández-Lemus, E., Alonso Herrera, L., López-Arellano, O., Revuelta-Herrera, A., Ruiz-Gutiérrez, R., Sheinbaum-Pardo, C., & Kershenobich-Stalnikowitz, D. (2022). Territorial strategy of medical units for addressing the first wave of the COVID-19 pandemic in the metropolitan area of Mexico city: Analysis of mobility, accessibility and marginalization. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph19020665>
44. Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brüggem, M.-C., Veen, W. van de, Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>

45. Gaurav, A., & Al-Nema, M. (2019). Chapter 10 - polymerases of coronaviruses: Structure, function, and inhibitors. In S. P. Gupta (Ed.), *Viral polymerases* (pp. 271–300). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815422-9.00010-3>
46. Gibson, P. G., Qin, L., & Pua, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*, 213(2), 54–56.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>
47. Glogowsky, U., Hansen, E., & Schächtele, S. (2021). How effective are social distancing policies? Evidence on the fight against COVID-19. *PLOS ONE*, 16(9), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257363>
48. Gómez Palomino, C., Guzmán Bracho, C., Gordillo Marín, M., Ramírez González, J. E., Hernández Rivas, L., López Martínez, I., Barrera Badillo, G., Escobar Escamilla, N., & Olivera Díaz, H. (2022). Identificación de pruebas comerciales de PCR útiles para detectar virus SARS-CoV-2 en el instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos durante el primer año de pandemia de COVID-19 en México. *Revista CONAMED*, 27(2), 68-79. <https://doi.org/10.35366/106227>
49. González-García, N., Castilla-Peón, M. F., Solórzano Santos, F., Jiménez-Juárez, R. N., Martínez Bustamante, M. E., Minero Hibert, M. A., & Garduño-Espinosa, J. (2021). Covid-19 incidence and mortality by age strata and comorbidities in Mexico city: A focus in the pediatric population. *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.738423>
50. Gostic, K. M., McGough, L., Baskerville, E. B., Abbott, S., Joshi, K., Tedijanto, C., Kahn, R., Niehus, R., Hay, J., Salazar, P. M. D., Hellewell, J., Meakin, S., Munday, J., Bosse, N. I., Sherratt, K., Thompson, R. N., White, L. F., Huisman, J. S., Scire, J., ... Cobey, S. (2020). Practical considerations for measuring the effective reproductive number, *rt*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20134858>
51. Gozzi, P. A. P., Nicolò AND Bajardi. (2021). The importance of non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 vaccine rollout. *PLOS Computational Biology*, 17(9), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009346>

52. Grassly, N. C., & Fraser, C. (2008). Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews Microbiology*, 6(6), 477–487. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1845>
53. Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., Liu, X., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Ou, C., Li, L., Chen, P., Sang, L., Wang, W., Li, J., Li, C., Ou, L., Cheng, B., ... He, J. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in china: A nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
54. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
55. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T.-A., Merklings, S. H., ... Terrier, B. (2020). Impaired type i interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718–724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
56. Harper, S. (2021). The impact of the covid-19 pandemic on global population aging. *Journal of Population Ageing*, 14(2), 137–142. <https://doi.org/10.1007/s12062-021-09330-w>
57. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
58. He, J., Guo, Y., Mao, R., & Zhang, J. (2021). Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 820–830. <https://doi.org/10.1002/jmv.26326>

59. Hernandez Acosta, R. A., Esquer Garrigos, Z., Marcelin, J. R., Vijayvargiya, P. (2022). COVID-19 pathogenesis and clinical manifestations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(2), 231–249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003>
60. Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallett, G., Harris, V., Emary, K. R. W., & Pollard, A. J. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2), e26–e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
61. Hosseini, Z., Whiting, S. J., & Vatanparast, H. (2019). Type 2 diabetes prevalence among canadian adults — dietary habits and sociodemographic risk factors. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(10), 1099–1104. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0567>
62. INEGI. (2022). Estadísticas de defunciones registradas 2021. INEGI; Ingresado en Septiembre 04, 2023. [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021\\_10.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021_10.pdf)
63. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. (2021). Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de virus respiratorios e. RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Protocolo de berlín. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud; Ingresado en Junio 22, 2023. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/LVL\\_VR-E\\_RT-PCR\\_en\\_tiempo\\_real\\_para\\_el\\_diagnostico\\_de\\_SARS-CoV-2\\_Protocolo\\_de\\_Berlin.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/LVL_VR-E_RT-PCR_en_tiempo_real_para_el_diagnostico_de_SARS-CoV-2_Protocolo_de_Berlin.pdf)
64. Jordan, R. E., Adab, P., & Cheng, K. K. (2020). Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1198>
65. Karline Soetaert, Thomas Petzoldt, & R. Woodrow Setzer. (2010). Solving differential equations in R: Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9), 1–25. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i09>

66. Kauhanen, L., Wan Mohd Yunus, W. M. A., Lempinen, L., Peltonen, K., Gyllenberg, D., Mishina, K., Gilbert, S., Bastola, K., Brown, J. S. L., & Sourander, A. (2023). A systematic review of the mental health changes of children and young people before and during the COVID-19 pandemic. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(6), 995–1013. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02060-0>
67. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Meer, N. J. M. van der, Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., Paassen, J. van, Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
68. Ko, Y., Lee, J., Seo, Y., & Jung, E. (2021). Risk of COVID-19 transmission in heterogeneous age groups and effective vaccination strategy in Korea: A mathematical modeling study. *Epidemiology and Health*, 43. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021059>
69. Kretzschmar, M. E., Ashby, B., Fearon, E., Overton, C. E., Panovska-Griffiths, J., Pellis, L., Quaife, M., Rozhnova, G., Scarabel, F., Stage, H. B., Swallow, B., Thompson, R. N., Tildesley, M. J., & Vilella, D. (2022). Challenges for modelling interventions for future pandemics. *Epidemics*, 38, 100546. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2022.100546>
70. Kucharski, A. J., Russell, T. W., Diamond, C., Liu, Y., Edmunds, J., Funk, S., Eggo, R. M., Sun, F., Jit, M., Munday, J. D., Davies, N., Gimma, A., van Zandvoort, K., Gibbs, H., Hellewell, J., Jarvis, C. I., Clifford, S., Quilty, B. J., Bosse, N. I., ... Flasche, S. (2020). Early dynamics of transmission and control of COVID-19: A mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 553–558. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4)
71. Lamrani Alaoui, A., Rchid Sidi Ammi, M., Tilioua, M., & Torres, D. F. M. (2022). Chapter 11 - global stability of a diffusive SEIR epidemic model with distributed delay. In P. Agarwal, J. J. Nieto, & D. F. M. Torres (Eds.), *Mathematical analysis of infectious diseases* (pp. 191–209). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-32-390504-6.00016-4>

72. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
73. Lee, P.-I., Hu, Y.-L., Chen, P.-Y., Huang, Y.-C., Hsueh, P.-R. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 53(3), 371–372. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.
74. Lee, Y.-C., Chang, K.-Y., Mirsaeidi, M. (2022). Association of COVID-19 case-fatality rate with state health disparity in the united states. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.853059>
75. Li, X., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, Y., Foley, B. T., & Chaillon, A. (2020). Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 602–611. <https://doi.org/10.1002/jmv.25731>
76. Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Cheng, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Amit, I., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842–844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
77. Linton, N. M., Kobayashi, T., Yang, Y., Hayashi, K., Akhmetzhanov, A. R., Jung, S., Yuan, B., Kinoshita, R., & Nishiura, H. (2020). Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
78. Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection*, 80(6), e14–e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>

79. Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*, 508, 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
80. Lovell-Read, F. A., Shen, S., & Thompson, R. N. (2022). Estimating local outbreak risks and the effects of non-pharmaceutical interventions in age-structured populations: SARS-CoV-2 as a case study. *Journal of Theoretical Biology*, 535, 110983. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2021.110983>
81. Manivannan, M., Jogalekar, M. P., Kavitha, M. S., Maran, B. A. V., Gangadaran, P. (2021). A mini-review on the effects of COVID-19 on younger individuals. *Experimental Biology and Medicine*, 246(3), 293-297. <https://doi.org/10.1177/1535370220975118>
82. Marois, R. A. S., Guillaume AND Muttarak. (2020). Assessing the potential impact of COVID-19 on life expectancy. *PLOS ONE*, 15(9), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238678>
83. McCormick, E., Hales, G., Ampt, F., & Alpren, C. (2023). Equitable access to COVID-19 diagnostics: Factors associated with the uptake of rapid antigen testing in victoria, australia, january – february 2022. *BMC Public Health*, 23(1), 1978. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16838-7>
84. Molina-Torres, R., Nolasco-Jáuregui, O., Rodriguez-Torres, E. E., Itzá-Ortiz, B. A., & Quezada-Téllez, L. A. (2021). A comparative analysis of urban development, economic level, and COVID-19 cases in mexico city. *Journal of Urban Management*, 10(3), 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.jum.2021.06.007>
85. Morawska, L., & Cao, J. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face reality. *Environment International*, 139, 105730. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
86. Murugan, C., Ramamoorthy, S., Kuppaswamy, G., Murugan, R. K., Sivalingam, Y., & Sundaramurthy, A. (2021). COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *International*

Journal of Biological Macromolecules, 193, 1165–1200.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2021.10.144>

87. Nath Chatterjee, A., & Al Basir, F. (2022). Chapter 13 - role of immune effector responses during HCV infection: A mathematical study: Role of immune effector responses during HCV infection. In P. Agarwal, J. J. Nieto, & D. F. M. Torres (Eds.), *Mathematical analysis of infectious diseases* (pp. 231–245). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-32-390504-6.00018-8>
88. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. (2023). Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention; Ingresado en Septiembre 05, 2023. Última actualización: Julio 20, 2023. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
89. Ndaïrou, F., Area, I., Nieto, J. J., & Torres, D. F. M. (2020). Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of wuhan. *Chaos, Solitons & Fractals*, 135, 109846. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109846>
90. Nicholls, J. M., Poon, L. L., Lee, K. C., Ng, W. F., Lai, S. T., Leung, C. Y., Chu, C. M., Hui, P. K., Mak, K. L., Lim, W., Yan, K. W., Chan, K. H., Tsang, N. C., Guan, Y., Yuen, K. Y., & Malik Peiris, J. (2003). Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9371), 1773–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7)
91. Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Annals of Internal Medicine*, 173(5), 362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
92. Ordoñez-González, I., & Basurto, M. A. (2023). [Primary health care during the COVID-19 pandemic in Mexico]. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 61(4). <https://doi.org/10.5281/zenodo.8200527>
93. Ordorica-Mellado, M. (2021). Demografía y SARS-CoV-2. *Papeles de Población*, 27(107), 19–39. <https://doi.org/10.22185/24487147.2021.107.03>

94. Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., & Reid, T. R. (2023). A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64(1), 66–74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
95. Pan American Health Organization. (2021). Disasters newsletter n.131 - mental health supplement - October 2021. Pan American Health Organization; Ingresado en Septiembre 04, 2023. <https://www.paho.org/en/disasters-newsletter-no131-impact-covid-19-pandemic-mental-health-population>
96. Pawlowski, C., Lenehan, P., Puranik, A., Agarwal, V., Venkatakrisnan, A., Niesen, M. J. M., O'Horo, J. C., Virk, A., Swift, M. D., Badley, A. D., Halamka, J., & Soundararajan, V. (2021). FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251623>
97. Pezzullo, A. M., Axfors, C., Contopoulos-Ioannidis, D. G., Apostolatos, A., Ioannidis, J. P. A. (2023). Age-stratified infection fatality rate of COVID-19 in the non-elderly population. *Environmental Research*, 216, 114655. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114655>
98. Pierce, J. D., Shen, Q., Cintron, S. A., & Hiebert, J. B. (2022). Post-COVID-19 syndrome. *Nursing Research*, 71(2). <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565>
99. Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J. I. R., Franssen, G. H. L., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: A meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*, 11(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
100. Pizzato, M., Baraldi, C., Boscato Sopetto, G., Finozzi, D., Gentile, C., Gentile, M. D., Marconi, R., Paladino, D., Raoss, A., Riedmiller, I., Ur Rehman, H., Santini, A., Succetti, V., & Volpini, L. (2022). SARS-CoV-2 and the host cell: A tale of interactions. *Frontiers in Virology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fviro.2021.815388>

101. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
102. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
103. Quesada, J. A., López-Pineda, A., Gil-Guillén, V. F., Arriero-Marín, J. M., Gutiérrez, F., & Carratala-Munuera, C. (2021). Período de incubación de la COVID-19: Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Clínica Española*, 221(2), 109–117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.08.005>
104. R Core Team. (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
105. Ram, V., & Schaposnik, L. P. (2021). A modified age-structured SIR model for COVID-19 type viruses. *Scientific Reports*, 11(1), 15194. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94609-3>
106. Rangel González, E., Llamosas-Rosas, I., & Fonseca, F. J. (2021). Aislamiento social y el COVID-19 en las regiones de México. *EconoQuantum*, 18(2), 1–22. <https://doi.org/10.18381/eq.v18i2.7227>
107. Rivera-Hernandez, M., Ferdows, N. B., & Kumar, A. (2020). The Impact of the COVID-19 Epidemic on Older Adults in Rural and Urban Areas in Mexico. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(7), e268–e274. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa227>
108. Salamanna, F., Veronesi, F., Martini, L., Landini, M. P., & Fini, M. (2021). Post-COVID-19 syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>

109. Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E. M., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2021). COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Molecular Pharmaceutics*, 18(3), 754-771. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
110. Samui, P., Mondal, J., & Khajanchi, S. (2020). A mathematical model for COVID-19 transmission dynamics with a case study of india. *Chaos, Solitons & Fractals*, 140, 110173. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110173>
111. Santana-Cibrian, M., Acuña-Zegarra, M. A., Rodríguez, C. E., Mena, R. H., & Velasco-Hernandez, J. X. (2021). COVID-19 epidemic scenarios into 2021 based on observed key superspreading events. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.14.21255436>
112. Secretaria de Salud. (2021). Comunicados técnicos diarios COVID 19. Gobierno de México; Ingresado en Julio 15, 2023. [https://drive.google.com/file/d/1OHBaZcBJ-izP\\_VwKaAYYAI2g6HDRbHXM/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1OHBaZcBJ-izP_VwKaAYYAI2g6HDRbHXM/view?usp=sharing)
113. Secretaría de Salud. (n.d.). Que es el SARS-CoV-2. Gobierno de México; Ingresado en Mayo 02, 2023. <https://coronavirus.gob.mx/covid-19/>
114. Secretaría de Salud. (2020). Medidas preventivas. Gobierno de México; Ingresado en Agosto 10, 2023. <https://coronavirus.gob.mx/prevencion/>
115. Secretaría de Salud. (2022). INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO (Número 06-2022). Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud; Ingresado en Enero, 26 de 2024. [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-06-22-Int\\_COVID-19.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-06-22-Int_COVID-19.pdf)
116. Shapo, L., & Puca, E. (2023). What could drive the re-emergence of infectious diseases in a post-Covid19 era? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 52, 102546. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102546>

117. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/v13020202>
118. Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: Del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*, 220(8), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
119. Sun, G.-Q., Wang, S.-F., Li, M.-T., Li, L., Zhang, J., Zhang, W., Jin, Z., & Feng, G.-L. (2020). Transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan, china: Effects of lockdown and medical resources. *Nonlinear Dynamics*, 101(3), 1981–1993. <https://doi.org/10.1007/s11071-020-05770-9>
120. Sun, K. S., Lau, T. S. M., Yeoh, E. K., Chung, V. C. H., Leung, Y. S., Yam, C. H. K., & Hung, C. T. (2022). Effectiveness of different types and levels of social distancing measures: A scoping review of global evidence from earlier stages of COVID-19 pandemic. *BMJ Open*, 12(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053938>
121. Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., Oliveira, T. de, Kosakovsky Pond, S. L., Fera, D., & Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Reviews Genetics*, 22(12), 757–773. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>
122. Thompson, M. G., Burgess, J. L., Naleway, A. L., Tyner, H. L., Yoon, S. K., Meece, J., Olsho, L. E., Caban-Martinez, A. J., Fowlkes, A., Lutrick, K., et al. (2021). Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers—eight US locations, december 2020–march 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(13), 495–500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
123. Turke, P. W. (2020). Five reasons COVID-19 is less severe in younger age-groups. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 9(1), 113–117. <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa050>

124. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
125. Varia, M., Wilson, S., Sarwal, S., McGeer, A., Gournis, E., Galanis, E., & for, B. H. (2003). Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in toronto, canada. *CMAJ*, 169(4), 285–292. <https://www.cmaj.ca/content/169/4/285>
126. Virlogeux, V., Fang, V. J., Park, M., Wu, J. T., & Cowling, B. J. (2016). Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in south korea and saudi arabia. *Scientific Reports*, 6(1), 35839. <https://doi.org/10.1038/srep35839>
127. VoPham, T., Weaver, M. D., Hart, J. E., Ton, M., White, E., & Newcomb, P. A. (2020). Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20127589>
128. Wang, Y., Cao, J., Xue, C., & Li, L. (2023). Mathematical analysis of epidemic models with treatment in heterogeneous networks. *Bulletin of Mathematical Biology*, 85(2), 11. <https://doi.org/10.1007/s11538-022-01116-1>
129. World Health Organization. (n.d.). Coronavirus. Ingresado en Agosto 10, 2023. [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_2](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_2)
130. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
131. Wu, J. T., Leung, K., Bushman, M., Kishore, N., Niehus, R., Salazar, P. M. de, Cowling, B. J., Lipsitch, M., & Leung, G. M. (2020). Estimating clinical severity of

- COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, china. *Nature Medicine*, 26(4), 506–510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
132. Wu, Z., Hu, Y., Xu, M., Chen, Z., Yang, W., Jiang, Z., Li, M., Jin, H., Cui, G., Chen, P., Wang, L., Zhao, G., Ding, Y., Zhao, Y., & Yin, W. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)
133. Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.-J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R.-A., Wu, Y.-J., Peng, S.-M., Huang, M., ... Shen, Y. (2020). Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from malayan pangolins. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335>
134. Xin, H., Li, Y., Wu, P., Li, Z., Lau, E. H. Y., Qin, Y., Wang, L., Cowling, B. J., Tsang, T. K., & Li, Z. (2021). Estimating the Latent Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 74(9), 1678–1681. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab746>
135. Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
136. Zeb, A., Alzahrani, E., Erturk, V. S., & Zaman, G. (2020). Mathematical model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) containing isolation class. *BioMed Research International*, 2020, 3452402. <https://doi.org/10.1155/2020/3452402>
137. Zhang, J., Dong, X., Liu, G., & Gao, Y. (2023). Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
138. Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Hu, Y., Liu, X., Jiang, C., Li, J., Yang, M., Song, Y., Wang, X., Gao, Q., & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated

SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2), 181–192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)

139. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
140. Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>