



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA



Proyecto de Título:

**ESTADÍSTICAS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DEL COVID-19 EN CHILE**

*Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de
Concepción para optar al título profesional de Ingeniero Estadístico*

Nixon Andrés Jerez Lillo

Prof. Guía: Dr. Bernardo Lagos Álvarez

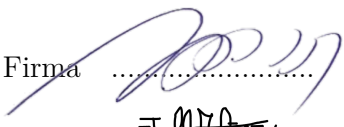
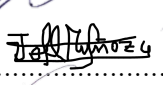
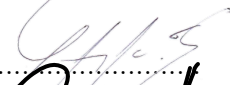

Concepción, Chile 2021.



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA

Proyecto de Título:

ESTADÍSTICAS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DEL COVID-19 EN CHILE

Profesor Patrocinante	:	Dr. Bernardo Lagos Álvarez	Firma 
Profesor Colaborador	:	Dr. Joel Muñoz Gutiérrez	Firma 
Profesor Consejero	:	Dr. Jorge Figueroa Zuñiga	Firma 
Nombre Memorante	:	Nixon Jerez Lillo	Firma 

Concepción, Chile 2021.



Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.





*Dedicado a toda mi familia, a Belén y a cada una
de las personas que me han acompañado
en este hermoso camino.*

Agradecimientos

Agradezco a cada uno de mis profesores y profesoras por su paciencia y entrega en el aprendizaje de esta hermosa disciplina, en especial a los profesores; Bernardo Lagos, Joel Muñoz y Jorge Figueroa, por el tiempo de dedicado a guiarme en este proyecto, a la profesora Luisa Rivas, por sus consejos y apoyo incondicional, a la profesora María Valenzuela, por los conocimientos entregados en cada asignatura y a la profesora Katia Sáez, por su buena disposición en resolver cada una de mis inquietudes.

Agradezco también a Belén por todos los lindos momentos que hemos pasado en estos últimos 3 años, a mi madre y hermanos por apoyarme a cumplir cada uno de mis sueños. También agradezco a quienes han decidido darme un lugar en sus vidas, en especial a Ignacio Ramirez y Exequiel Salazar por entregar su *granito de arena* en este proyecto.

Finalmente, agradecer al Ministerio de Educación por otorgarme la Beca Gratuidad en el periodo 2016-2020, lo que me permitió estudiar esta carrera.



Índice general

1	Introducción	14
2	Marco Teórico	16
2.1	El virus SARS-CoV-2	16
2.1.1	Origen	16
2.1.2	Transmisión	18
2.1.3	Síntomas	18
2.1.4	Detección	18
2.1.5	Plan de acción	18
2.2	Epidemiología	19
2.2.1	Vigilancia epidemiológica	20
2.2.2	Estudios patológicos	21
2.2.3	Medidas de frecuencia de enfermedades	21
2.2.4	Sub-reporte de casos	22
2.2.5	Algunos conceptos de enfermedades infecciosas	22
2.2.6	Número reproductivo	23
2.2.7	Modelo SEIR (considerando mortalidad inducida)	24
3	Objetivos	27
3.1	Objetivo general	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	Materiales y Métodos	28
4.1	Base de datos	28
4.2	Metodología	29
4.2.1	Estimación de la tendencia	29
4.2.2	Identificación de los cambios de tendencia	30
4.2.3	Estimación del número reproductivo instantáneo	31
4.2.4	Aplicación de un Modelo SEIR	33

5 Situación Epidemiológica por Región	34
5.1 Antecedentes preliminares	34
5.2 Análisis de la evolución de la epidemia	35
5.2.1 Casos confirmados diarios	35
5.2.2 Tasa de incidencia regional	36
5.2.3 Número de pacientes internados en uci	36
5.2.4 Número de fallecidos	37
5.2.5 Número reproductivo instantáneo	37
5.3 Estimación y proyección de los casos confirmados	40
6 Consideraciones Finales	42
6.1 Discusión	42
6.2 Conclusión	44
7 Anexo	45
7.1 Tablas	45
7.2 Gráficas	47
Bibliografía	55



Índice de tablas

- 5.1 Estimaciones de los parámetros del modelo SEIR utilizando la información recolectada en la región metropolitana hasta el 30 de noviembre. 40
- 7.1 Fechas en las que se ha registrado un cambio de tendencia en la serie de casos confirmados diarios por COVID-19. 45
- 7.2 Correcciones que ha realizado el Ministerio de Salud en las cifras de casos fallecidos acumulados por COVID-19. 46



Índice de figuras

Figura 2.1	Estado de la pandemia, provocada por el COVID-19, el primer día de cada mes desde febrero hasta mayo del 2020. Fuente: elaboración propia.	17
Figura 2.2	Diagrama intuitivo utilizado para dar entender a la población las medidas de mitigación adoptadas por la mayoría de los países afectados por COVID-19. Fuente: Esther Kim & Carl T. Bergstrom.	20
Figura 2.3	Situación que desencadena el sub-reporte de casos infectados. Fuente [21].	22
Figura 2.4	Representación gráfica de los periodos más importantes de la transmisión de una enfermedad en dos pacientes. Fuente [22].	23
Figura 2.5	Diferentes escenarios para la tasa a la que aumenta la transmisión, δ_i , luego del periodo de confinamiento decretado en el sector azulado. Fuente: elaboración propia.	26
Figura 5.1	Casos confirmados por COVID-19 diarios en Chile. Fuente: elaboración propia.	35
Figura 5.2	Número reproductivo instantáneo estimado a través de la mediana posterior y su intervalo de credibilidad al 95 % por región. Los periodos superpuestos por tonalidades en azul representan el número de comunas en cuarentena. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia. .	38
Figura 5.3	Prevalencia de casos infectados en la región metropolitana y su relación con los casos confirmados reportados diariamente. Fuente: elaboración propia. .	40
Figura 5.4	Proyección del número de infectados y fallecidos en los primeros meses del año 2021. Fuente: elaboración propia.	41
Figura 7.1	Número de casos confirmados por COVID-19 reportados diariamente, desagregado a nivel regional, en el que se le superpone un promedio móvil y se referencia los segmentos construidos a partir de los puntos de cortes identificados en la Tabla 7.1. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia.	47

Figura 7.2 Tasa de incidencia acumulada por 10.000 habitantes en cada región, categorizada en cuatro niveles: baja (verde), media (amarillo), alta (naranja) y crítica (rojo). Fuente: elaboración propia. 49

Figura 7.3 Número de pacientes que se encuentran internados en unidades de cuidados intensivos por COVID-19 a la fecha (área azul) y el número de casos confirmados (línea gris), desagregado a nivel regional. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia. 50

Figura 7.4 Número de fallecidos por COVID-19 acumulados a la fecha (área roja) y el número de casos confirmados (línea gris), desagregado a nivel regional. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia. . 52

Figura 7.5 Evaluación del modelo ajustado a través de la superposición de los casos confirmados acumulados con las cifras de infectados. Fuente: elaboración propia. 54



Resumen

El siguiente trabajo responde a la necesidad de estudiar la actual emergencia sanitaria provocada por el virus SARS-CoV-2, particularmente, cómo se ha propagado en las regiones de nuestro país a través del número de test PCR positivos que se diagnostican cada día.

Al ser esta una serie de tiempo que evoluciona de acuerdo a las medidas de confinamiento decretadas por las autoridades, se emplearán técnicas estadísticas para identificar los posibles cambios de tendencia que existan en las cifras de cada región. Sumado a lo anterior, se estimará el número reproductivo instantáneo para evaluar la eficacia de estas. Finalmente, se ajustará un modelo determinista SEIR con mortalidad inducida a los datos de la región metropolitana para proyectar su situación epidemiológica al primer trimestre del 2021.

Los resultados muestran una sustancial diferencia en la propagación de la enfermedad para cada región, por lo que las cifras nacionales suelen representar únicamente la realidad de la región metropolitana, al menos en los primeros meses de la epidemia. Además, las medidas establecidas por la autoridad parecieran tener un efecto positivo en la mayoría de las regiones del norte de nuestro país, mientras que en las del sur pareciera haber una resistencia a bajar los casos, a pesar de que se decreten cuarentenas obligatorias. Finalmente, empleando los datos hasta el 31 de noviembre del 2020, el modelo ajustado proyecta un inminente rebrote de casos que iniciaría en enero del próximo año en la región metropolitana.

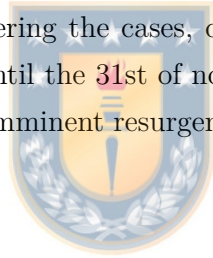


Abstract

The following research responds to the need to study the current health emergency caused by the SARS-CoV-2 virus, particularly, how it has been spread in the regions of our country through the number of positive PCR tests that are diagnosed every day.

As this is a time series that evolves according to the measures techniques decreed by the authorities, statistical techniques will be used to identify possible trend changes in the figures for each region. Furthermore, an approximation of the instantaneous reproductive number shall be made in order to assess the effectiveness of these and, finally, a deterministic SEIR model with induced mortality will be adjusted to the data of the Metropolitan Region, in order to project the epidemiological situation of the region to the first quarter of 2021.

The results show a substantial difference in the spread of the disease for each region, and national figures usually represent only the reality of the Metropolitan Region, at least in the early months of the epidemic. In addition, the measures established by the authority seem to have a positive effect on most the northern regions of our country, while in the southern there seems to be a resistance to lowering the cases, despite the fact that decree mandatory quarantines. Finally, using the data until the 31st of november of 2020, the model adjusted in the Metropolitan Region projects an imminent resurgence of cases that would start in January next year.



Capítulo 1

Introducción

La frenética dinámica del mundo en el que vivíamos y el constante movimiento de millones de personas cada segundo nos hacía pensar que la sola idea de detener todo era impracticable. Intentar paralizar los complejos procesos productivos de las grandes empresas, los masivos eventos que año a año congregaban a una multitud de personas al rededor del mundo e incluso el trabajar en casa, eran consideradas situaciones muy alejadas de la realidad, o al menos hasta el año 2020, en el que hemos tenido la oportunidad de ver que lo anterior no era ni imposible de conseguir, ni muy lejos de volver a repetir en una próxima pandemia.

En algún momento se pensó que gracias al desarrollo de antimicrobianos y la inmunoterapia tendríamos el control de las enfermedades infecciosas, sin embargo, al día de hoy estas continúan siendo un grave problema de salud, más aún, la globalización y el aumento de la población han contribuido a que una epidemia provocada por un nuevo agente infeccioso sea un riesgo latente para nuestra sociedad [1, 36].

Pero aún si tenemos el control sobre las enfermedades infecciosas, la gran lección que esta pandemia nos ha dejado es que el desarrollo de fármacos, con los que pretendemos dar tregua a un problema sanitario, consta de diferentes pruebas antes de poder masificarlos, por lo que los primeros meses no habrá manera de detener la propagación sin tomar medidas de confinamiento, las que se traducen en problemas económicos, psicológicos y físicos para la población (entre otros).

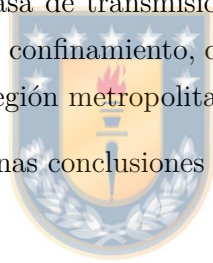
Motivados por entender cómo se ha propagado esta enfermedad en las regiones de nuestro país y contribuir al análisis de la situación nacional (para aprender de tanto de sus aciertos como desaciertos), se ha elaborado el siguiente proyecto de título, el cual inicia con una revisión bibliográfica en el capítulo 2 con la que nos interiorizaremos en el virus que la provoca y en la epidemiología, como área encargada de estudiar este tipo de procesos biológicos en la población.

Parte del trabajo realizado en este proyecto consistió en dar respuesta a los objetivos presentados en el capítulo 3, a través de los materiales y las metodologías descritas en capítulo 4, los que finalmente se llevaron a cabo en el capítulo 5.

A modo de resumen; se identificaron los cambios de tendencia significativos que ha presentado el número de casos confirmados por COVID-19 en cada región, explicados por las medidas de confinamiento dinámicas que ha aplicado la autoridad sanitaria. La efectividad de estas medidas se evaluó a través de la estimación del número reproductivo efectivo, parámetro epidemiológico que cuantifica el número de contagios promedio que un infectado provoca, y que se recomienda mantener en valores menores a uno.

Cuando las medidas de confinamiento son efectivas, estas provocan que los casos confirmados preserven una tendencia a la baja por un periodo de tiempo; sin embargo, en ausencia de intervenciones farmacéuticas, al relajarlas, inevitablemente forman sucesivas olas de contagio incluso más graves que las iniciales. Esta situación, en etapas avanzadas de la epidemia, complica la aplicación de los modelos epidemiológicos clásicos, los que permiten modelar una única ola de contagio. Para ello, se adaptó la tasa de transmisión del modelo determinista SEIR, para que sea constante previa al periodo del confinamiento, decreciente en él y creciente al terminar, el cual fue aplicado a los casos de la región metropolitana.

Este trabajo finaliza presentando algunas conclusiones y discusiones en el capítulo 6.



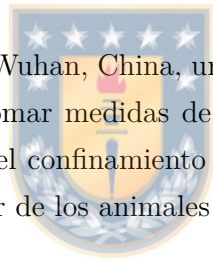
Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. El virus SARS-CoV-2

2.1.1. Origen

A mediados de diciembre del 2019 en Wuhan, China, un misterioso brote de, en aquel entonces neumonía, obligó a las autoridades tomar medidas de resguardo en la población para lograr controlar su propagación, tales como el confinamiento estricto dentro de la ciudad y el cierre del mercado de Wuhan (tras sospechar de los animales vendidos en ese lugar).



La incertidumbre que esta situación provocó fue aclarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero del 2020, confirmando el arribo de una nueva enfermedad, el COVID-19, provocada por un nuevo tipo de coronavirus, el SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2).

Los Coronavirus (CoVs) corresponden a una familia viral cuyo nombre hace alusión a los viriones que sobresalen de su superficie y lo rodean, formando una especie de “corona”[15]. Hasta el año 2019 se tenía conocimiento de 14 virus que pertenecían a dicha familia [2, 9], los más conocidos corresponden al SARS-CoV y el MERS-CoV, los cuales ya habrían afectado al continente asiático y el oriente medio en los años 2003 y 2013-2015, respectivamente [15].

Una infección por coronavirus, en general, puede producir complicaciones al sistema respiratorio, gastrointestinal, hepático y nervioso en humanos, aves, ratones y otras especies salvajes, lo que lo convierte en un virus zoonótico [10]

Las medidas adoptadas al inicio de la epidemia por China y la OMS no lograron impedir su propagación en el resto del mundo, trasladando su epicentro a Europa en marzo y América en abril del presente año (ver Figura 2.1).

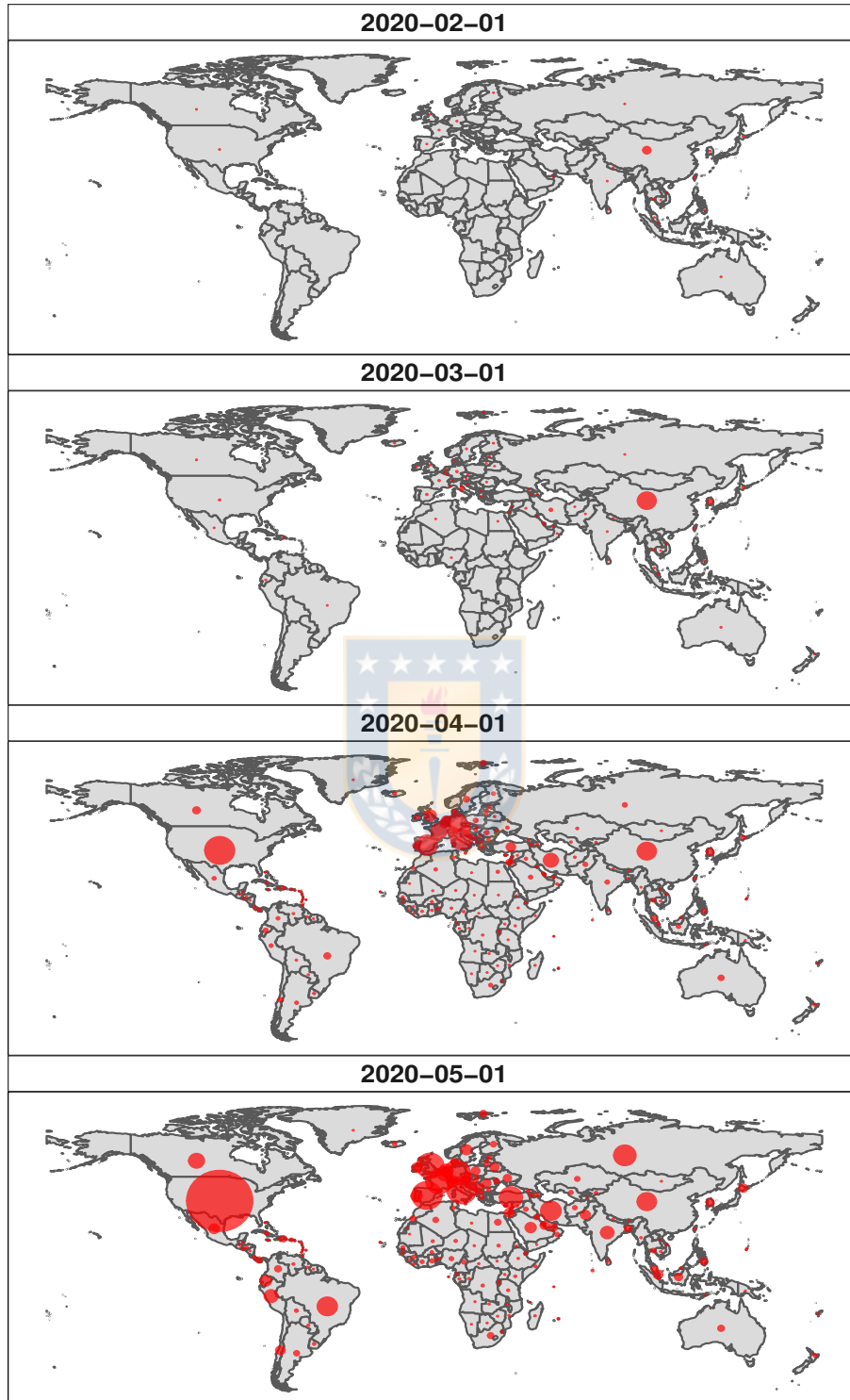


Figura 2.1: Estado de la pandemia, provocada por el COVID-19, el primer día de cada mes desde febrero hasta mayo del 2020. Fuente: elaboración propia.

2.1.2. Transmisión

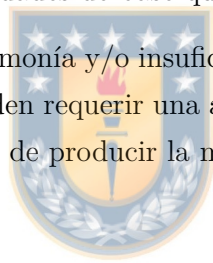
La transmisión de la enfermedad desde una persona infectada a otra susceptible, inclusive en los casos asintomáticos¹, se da principalmente en el contacto cercano entre ambas mediante gotas de secreción respiratoria generadas al toser, estornudar o hablar y que llegan al entorno facial de otro individuo. Por otro lado, estas gotas también pueden contaminar superficies que, al ser adquiridas por una persona, logran infectarla si este no mantiene una higiene adecuada [14].

Una vez contagiado, sus síntomas tienden a aparecer a los 5.2 días del contagio, pudiéndose prolongar hasta las 2 semanas [38].

2.1.3. Síntomas

Los síntomas del COVID-19 son principalmente fiebre, tos y fatiga, los cuales suelen detenerse desde los 6 hasta los 41 días del inicio de los síntomas, dependiendo de la edad del o la paciente, su sistema inmunológico y las enfermedades de base que posee [14, 38].

Los cuadros más graves, vale decir neumonía y/o insuficiencia en varios órganos, suelen presentarse en adultos mayores, quienes pueden requerir una atención médica de cuidados intensivos, llegando inclusive al punto más crítico de producir la muerte [32].



2.1.4. Detección

La detección de la enfermedad en un caso sospechoso o con síntomas atribuibles a ella se realiza mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), más conocido como examen PCR, el cual consiste en analizar la presencia del material genético del virus en el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, a través de una tórula que se introduce por la nariz [14].

2.1.5. Plan de acción

El grave peligro que esta enfermedad significa para una parte importante de la población ha obligado a las autoridades aplicar medidas extraordinarias que tienen por objetivo interrumpir la cadena de contagio, disminuyendo la probabilidad de que un individuo se infecte y evitando un posibles colapso en el sistema de salud. En general, estas corresponden a:

- a) Una constante propaganda al auto-cuidado que todos debemos adoptar, promoviendo las medidas de higienes necesarias y su correcta aplicación.

¹Persona infectada que no experimenta ninguna manifestación clínica de la enfermedad (síntomas) [36].

- b) Obligar a la población un uso permanente de mascarillas en la vía pública, las cuales logran disminuir la probabilidad de contagio desde un 17% a un 7% [13].
- c) El cierre de lugares públicos que implican una gran aglomeración de personas.
- d) Decretar cuarentenas que restrinja la libre circulación. Esta medida, adoptada históricamente en periodos de pandemia [28], es considerada como la acción más efectiva para controlar la propagación de la enfermedad, pero a su vez es la que más consecuencias trae, generando problemas económicos, físicos y psicológicos de población.

2.2. Epidemiología

La epidemiología se define como el estudio de la distribución y determinantes de los estados de eventos relacionados con la salud² en una población de estudio [27]. Esta tiene por objetivo responder al cómo, cuándo, dónde y por qué de dichos eventos [5].

En el estudio de la propagación infecciosa, la epidemiología es la respuesta científica que logra generar consensos entre diversas áreas del conocimiento, quienes aportan mediante conceptos y fundamentos teóricos al estudio de epidemias, amén de aminorar sus consecuencias [28].

La aplicación de la epidemiología en la salud conlleva las siguientes tareas [5]:

1. **Evaluación de la salud comunitaria y establecimiento de prioridades:** Provee una orientación adecuada a las autoridades para la planificación de un operativo de salud.
2. **Evaluación de intervenciones y programas de salud:** Otorga herramientas sobre cómo evaluar la eficacia de las intervenciones de salud y reportarlas para poder monitorearlas.
3. **Prevenir enfermedades y promover la salud:** Contribuye al entendimiento de las causas y formas de transmisión de una enfermedad, lo cual permite promocionar estrategias de prevención.
4. **Mejora del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad clínica:** Permite construir y medir la precisión de una prueba de detección de diagnósticos³.

²Entendemos por distribución de eventos de salud a una descripción de la frecuencia y patrón de dichos eventos [5].

³La precisión diagnóstica de las pruebas es entendida como la capacidad que esta posee de discriminar entre pacientes que poseen o no una enfermedad específica.

2.2.1. Vigilancia epidemiológica

La vigilancia epidemiológica se entiende como la observación sistemática y continuada de la frecuencia, distribución, tendencia y determinantes de un evento de salud en la población. Su objetivo es realizar un correcto monitoreo de su evolución, proporcionando a las autoridades el respaldo necesario para la toma de decisiones [7].

La propagación de una enfermedad se ve afectada por la implementación de las medidas adoptadas por la autoridad (distanciamiento social, rastreo de casos, cuarentena, etc). En particular, las medidas de confinamiento buscan reducir la cantidad de personas que infecta por un portador inicial, dando tiempo al desarrollo de intervenciones farmacéuticas y evitando el colapso en los sistemas de salud, brindando una atención adecuada aquellos que más lo necesiten.

Una forma de clasificar las diferentes medidas que las autoridades pueden tomar es a través de su intensidad y objetivo [7]:

- a) Las **medidas de contención** se encuentran orientadas a aislar los y las pacientes infectados mediante cuarentenas obligatorias. Se suelen utilizar a inicios de una epidemia.
- b) Las **medidas de mitigación** tienen como objetivo ralentizar la transmisión de la enfermedad, no necesariamente detenerla, previniendo un posible colapso del sistema de salud. Dichas estrategias se han dado conocer a la población bajo el llamado de “aplanar la curva”(ver Figura 2.2).

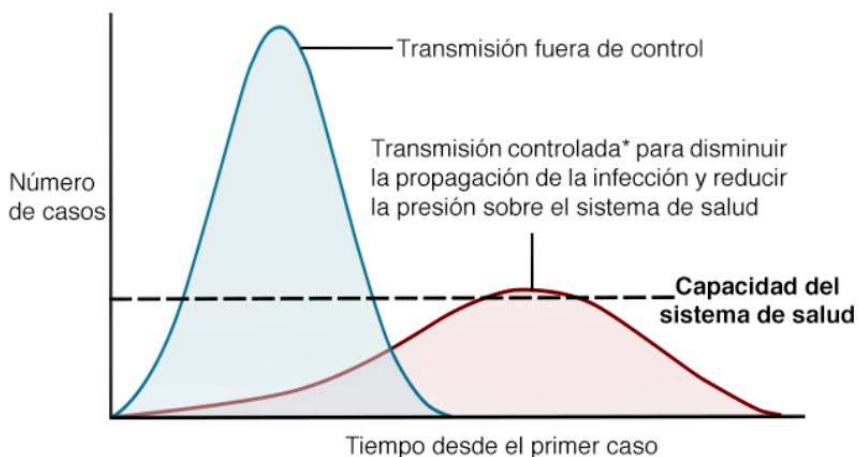


Figura 2.2: Diagrama intuitivo utilizado para dar entender a la población las medidas de mitigación adoptadas por la mayoría de los países afectados por COVID-19. Fuente: Esther Kim & Carl T. Bergstrom.

- c) Las **medidas de supresión** buscan de lleno interrumpir bruscamente la cadena de contagio, tales como las cuarentenas nacionales.

Sin embargo, la literatura muestra que el relajamiento de estas medidas antes del verdadero final de la epidemia, en ausencia de intervenciones farmacéuticas, provocan inevitables rebrotes en a futuro, véase en [7, 17].

2.2.2. Estudios patológicos

Las decisiones que la autoridad toma para el control de una enfermedad se encuentran respaldados por estudios epidemiológicos, los que a su vez se encuentran respaldados por estudios referentes a cómo la enfermedad, particularmente el agente infeccioso que la provoca, se manifiesta en los y las pacientes que la padecen, las formas en las que se propaga, los síntomas que una infección provoca, las bases para su tratamiento, etcétera.

Esta información es encargada de proveerlas los estudios patológicos, quienes se centran en analizar sus cambios estructurales bioquímicos, los que permiten orientar a las autoridades sobre las medidas adecuadas para enfrentar un problema de salud.

Algunos de los artículos citados con anterioridad corresponden precisamente a estudios patológicos del SARS-Cov-2, véase [10, 38].

2.2.3. Medidas de frecuencia de enfermedades

Las **medidas de frecuencia de enfermedades** son indicadores epidemiológicos que responden a la necesidad de cuantificar la frecuencia a la que ocurre una enfermedad en una población e instante de tiempo determinado [26].

La **tasa de incidencia** corresponde al número de personas que se contagian de una enfermedad con respecto al tamaño de la población en un instante de tiempo. Por otro lado, la **prevalencia** corresponde al cociente entre el número de individuos que poseen la enfermedad en un instante de tiempo y el tamaño de la población. En general, ambas medidas suelen ser expresadas como número de casos por 10.000 o 100.000 habitantes [31].

La **tasa de mortalidad** corresponde a la proporción de todas las muertes en la población que son causadas por una enfermedad. Mientras que, la **tasa de letalidad** corresponde a la proporción de personas infectadas que fallecerían producto de la enfermedad [22].

2.2.4. Sub-reporte de casos

Cuando un o una paciente posee síntomas atribuibles a una enfermedad infecciosa resulta necesario confirmar que esta manifestación clínica se deba a la patología de interés, más aún en periodos de emergencia sanitaria. Esto induce que las autoridades tomen conocimiento del número de casos confirmados y no necesariamente del número de individuos infectados, que se espera sean mucho mayor a los iniciales, provocando incertidumbre en la verdadera prevalencia de la enfermedad y en particular un sub-reporte en el número de habitantes contagiados [21].

Las razones que conllevan a una sub-estimación en la cantidad de individuos infectados son diversas, que van desde la negativa del o la paciente en recurrir asistencia médica (evitando la aplicación del test de detección), hasta la imposibilidad, principalmente económica, de que las autoridades realicen la cantidad de exámenes adecuados, viéndose en la obligación de definir criterios muy específicos para diagnosticar a un o una paciente [21] (ver Figura 2.3).

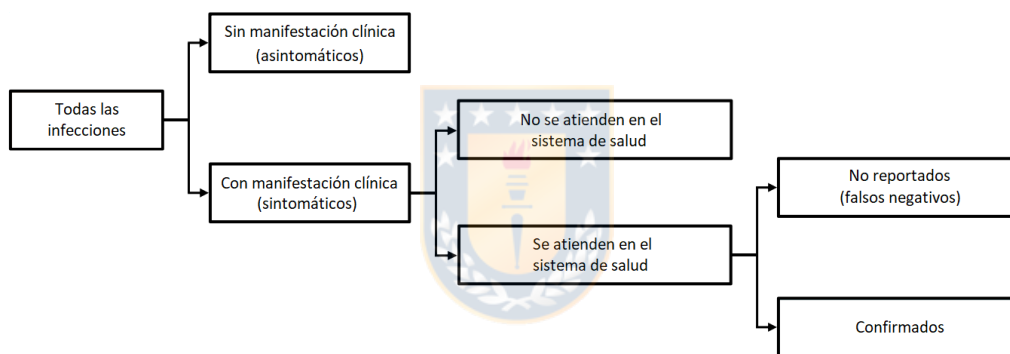


Figura 2.3: Situación que desencadena el sub-reporte de casos infectados. Fuente [21].

Actualmente, existen metodologías que logran estimar nivel de sub-reporte en una población (como porcentaje de los casos confirmados), tales como las descritas en [21, 39]. Particularmente en [39], quienes a través de la estimación de la tasa de letalidad, ajustan un modelo gaussiano bayesiano para estimar el patrón temporal del sub-reporte en 210 países (incluyendo Chile).

2.2.5. Algunos conceptos de enfermedades infecciosas

Cuando un o una paciente se contagia de una enfermedad infecciosa (caso primario), se inicia un **periodo de latencia** el cual finaliza cuando este comienza a infectar a otros individuos (casos secundarios), dando inicio al **periodo infeccioso**. A la par del inicio del periodo de latencia, se inicia un **periodo de incubación**, el cual finaliza al experimentar los síntomas de la enfermedad, siendo aquella la instancia en el que el o la paciente evidencia o sospecha de su infección.

Al tiempo que transcurre desde el contagio de un caso primario hasta el contagio de un caso secundario se le denomina **tiempo de generación**. Por otro lado, el **intervalo de casos sucesivos** corresponde al periodo que transcurre cuando el caso primario comienza a experimentar síntomas hasta que un caso secundario también los manifiesta.

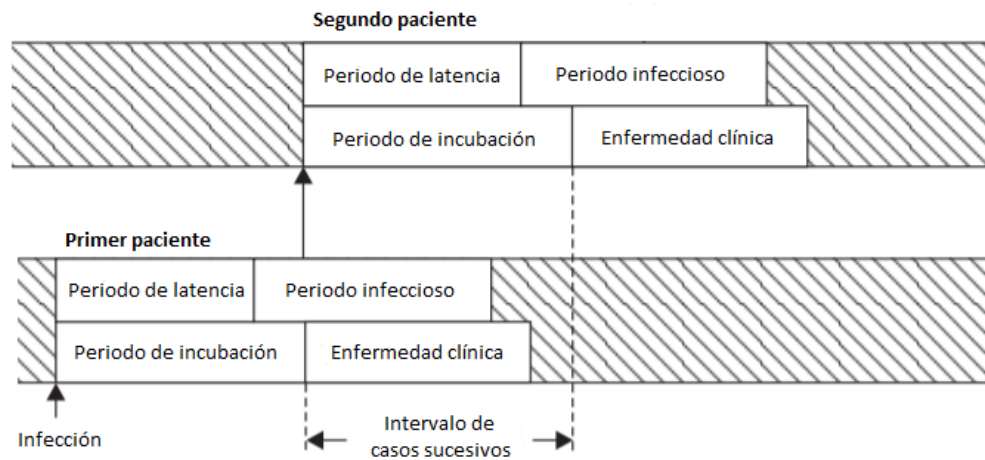


Figura 2.4: Representación gráfica de los periodos más importantes de la transmisión de una enfermedad en dos pacientes. Fuente [22].

En la práctica, el intervalo de casos sucesivos es el que se puede conocer de forma más directa, debido a que el o la paciente está consiente de ello, por ende en la práctica veremos que este suele reemplazar al tiempo de generación de la enfermedad, aunque tienda a tener mayor varianza tras añadir el periodo de incubación de los casos aún asintomáticos [6].

2.2.6. Número reproductivo

El **número reproductivo** es un parámetro epidemiológico que proporciona información acerca de la velocidad con que se propaga una enfermedad. Particularmente se define como el número de contagios secundarios que en promedio produce un infectado, el cual suele depender de la transmisibilidad, tasa de contacto y duración de la enfermedad [6].

Si el número reproductivo es menor a 1, esto indica que la propagación de la enfermedad se encuentra bajo control, por lo que tenderá a desaparecer en el tiempo, mientras que si es mayor a 1 entonces ella continuará invadiendo la población [31].

En particular, el **número reproductivo básico**, R_0 , corresponde al número de contagios secundarios que provoca un infectado cuando todos los individuos son susceptibles [6]. Generalmente es utilizado para cuantificar la intensidad del brote inicial de epidemia, véase en [18] un ejemplo de su aplicación en México.

Por otra parte, el **número reproductivo efectivo**, $R(t)$, evalúa el número de contagios secundarios promedio que un infectado provoca en un instante de tiempo t , dada las condiciones actuales de la población y medidas implementadas. En general, suele ser menor en etapas tardías de la epidemia que el número de reproducción básico, debido a que hay menos individuos susceptibles (véase un ejemplo de aplicación en [18]). La evaluación de $R(t)$ en el tiempo, permite evaluar la efectividad de las medidas de control aplicadas [6].

Un tercer número reproductivo es el **número reproductivo de cohorte**, $R^c(t)$, el cual se define como el número de casos secundarios promedio que un infectado espera infectar a futuro, dada las condiciones actuales [41]. Finalmente, el **número reproductivo instantáneo** hace referencia al número de reproducción efectivo, asumiendo que las condiciones de la población se mantienen constante dentro de un intervalo de tiempo [16].

2.2.7. Modelo SEIR (considerando mortalidad inducida)

Actualmente existen varios modelos epidemiológicos con el objetivo es explicar y proyectar la evolución de una enfermedad infecciosa, así como otras variables relacionadas a ella [34]. Uno de ellos es el Modelo SEIR (Susceptibles, Expuestos, Infectados y Retirados) [25].

Si t representa el tiempo transcurrido desde el primer caso confirmado en una población, este modelo relaciona las tasas de cambio de las siguientes variables:

- $S(t)$: Número de individuos susceptibles a contraer la enfermedad en el instante t .
- $E(t)$: Número de individuos infectados que se encuentran en el periodo de incubación.
- $I(t)$: Número de infectados que se encuentran en condiciones de transmitir la enfermedad.
- $R(t)$: Número de infectados que se han recuperado.
- $D(t)$: Número de infectados que han fallecido producto de la enfermedad.

A través del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias definido en (2.1):

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= -\beta S(t)I(t)/N, \\
 E'(t) &= \beta S(t)I(t)/N - \sigma E(t), \\
 I'(t) &= \sigma E(t) - \gamma I(t), \\
 R'(t) &= \gamma I(t), \\
 D'(t) &= \mu I(t),
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

en donde, γ corresponde a la tasa de recuperación de los individuos, β es la tasa de transmisión de la enfermedad, σ la tasa de personas infectadas que terminan el periodo de incubación, μ la tasa de personas que fallecen producto de la enfermedad y N el tamaño de la población.

En él se asume que: [8]:

- a) El tamaño de la población es constante en el tiempo, lo que es razonable en poblaciones cerradas u otras en donde la tasa de migración, natalidad y muerte sean despreciables (lo cual es muy complejo de garantizar, salvo que se considere un periodo de estudio lo suficientemente acotado).
- b) Toda la población es susceptible a contraerla, de tal forma que la inmunidad se consigue tras contagiarse. Además, esta no se pierde en el tiempo.
- c) La población se mezcla homogéneamente, por lo que cada individuo posee la misma probabilidad de contagiarse que cualquier otro.

El problema de este modelo es que considera una tasa de transmisión constante en el tiempo, lo cual no es plausible en epidemias donde la autoridad sanitaria toma un rol importante en la contención de la enfermedad. De esta forma, más bien tendremos una función de transmisión que capture las medidas de confinamiento, digamos $\beta(t)$.

Una estructura de la función de transmisión propuesta en [23] corresponde a:

$$\beta(t) = \beta_0 \cdot \left(1 - \alpha(t)\right) \cdot \left(1 - \frac{H(t)}{N}\right)^k, \quad (2.2)$$

donde β_0 es la tasa de transmisión sin medidas restrictivas, $\alpha(t)$ es el resultado de las acciones gubernamentales, $H(t)$ es la sensación pública de riesgo como consecuencia de los casos críticos, considerada como el 5% de los infectados ($H(t) = 0,05 \cdot I(t)$) y k la intensidad de la reacción de los individuos.

Otro enfoque presentado en [17] considera que la transmisión de una enfermedad es constante a β_0 hasta el inicio de las medidas de confinamiento decretadas en el instante t_i , la cual tenderá a decrecer hasta que estas medidas se levanten en t_e , provocando su aumento progresivo (ver Figura 2.5). De esta forma, la función de transmisión puede ser representada a través de funciones sigmoides según (2.3):

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta_0 & , t \leq t_i \\ \beta_0 \cdot \left(1 - \frac{\delta_d(t - t_i)^2}{1 + \delta_d(t - t_i)^2}\right) & , t_i < t \leq t_e \\ \beta(t_e) + \left(\beta_0 - \beta(t_e)\right) \cdot \left(\frac{\delta_i(t - t_e)^2}{1 + \delta_i(t - t_e)^2}\right) & , t > t_e \end{cases} \quad (2.3)$$

en donde, δ_d y δ_i son las tasas a la que decrece y aumenta la transmisión tras la aplicación y el levantamiento de las medidas.

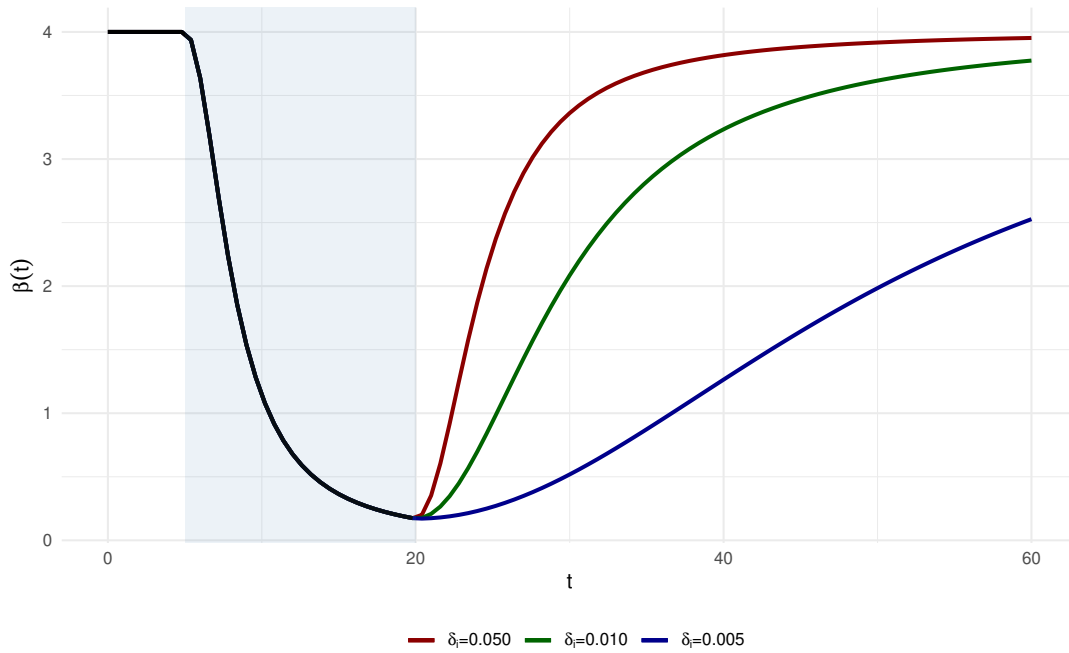


Figura 2.5: Diferentes escenarios para la tasa a la que aumenta la transmisión, δ_i , luego del periodo de confinamiento decretado en el sector azulado. Fuente: elaboración propia.

Lo interesante de esta última estructura es que se ha mostrado a través de simulaciones que, en ausencia de intervenciones farmacéuticas, el rebote de casos es inevitable cuando se relajan las medidas adoptadas (respaldando a la literatura presentada en [7, 17]), pudiendo registrar una segunda ola incluso mayor a la inicial [17].

Capítulo 3

Objetivos

3.1. Objetivo general

Analizar la propagación del COVID-19 en cada región de nuestro país a través de metodologías que logren dar una mayor comprensión de la situación epidemiológica de cada una de ellas.

3.2. Objetivos específicos

1. Comparar la incidencia de la enfermedad y su evolución en cada región.
2. Identificar cambios de tendencia en el número de casos confirmados de cada región.
3. Evaluar la efectividad de las cuarentenas decretadas por el Ministerio de Salud.
4. Explorar la relación que otros indicadores poseen con el número de casos confirmados en cada región.
5. Proyectar la propagación del COVID-19 en la región metropolitana hacia el primer trimestre del 2021.

Capítulo 4

Materiales y Métodos

4.1. Base de datos

En respuesta a los objetivos formulados se construirá una base de datos a través de la concatenación de diferentes productos regionales provistos en la Mesa de Datos COVID-19¹, administrada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación. Particularmente, en este proyecto se hará uso del:

- **Producto 3:** El cual contiene información diaria del número de casos confirmados sintomáticos, asintomáticos, no notificados y fallecidos. Reportados desde el 03 de marzo, 29 de abril, 18 de junio y 23 de marzo, respectivamente.
- **Producto 8:** Contiene el número de pacientes confirmados por COVID-19 que a la fecha se encuentran internados en unidades de cuidados intensivos de algún centro de salud. Reportado desde el 01 de abril.
- **Producto 29:** Contiene la identificación de las cuarentenas establecidas por el Plan de Acción por Coronavirus del Gobierno de Chile.

La base de datos se encuentra publicada en la web https://rpubs.com/NJEREZL/db_cv19_chile, la cual es referenciada en las redes oficiales del Ministerio de Ciencia y la Sociedad Chilena de la Estadística, para su descarga y libre uso. En ella se encuentra toda la información entregada en la mesa de datos a nivel regional, tales como el índice de movilidad, número de pacientes en residencias sanitarias, cantidad de exámenes PCR, etcétera (incluyendo las variables mencionadas en el párrafo anterior).

Para este proyecto se utilizará la información reportada al 30 de noviembre del 2020.

¹<https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19>



(a) http://www.minciencia.gob.cl/comunidad_covid19



(b) <https://soche.cl/informes-y-noticias/>

4.2. Metodología

El **análisis de series de tiempo** es una técnica que se encarga de estudiar la evolución de un sistema en el tiempo, permitiendo determinar posibles relaciones causales con otras variables y pronosticar eventos futuros de acuerdo al comportamiento observado en el pasado. Sus principales componentes son la **tendencia**, que describe la marcha o evolución del fenómeno a largo plazo, el **ciclo**, que indica las variaciones oscilatorias ocurridas en un periodo superior a un año, la **estacionalidad**, que indica las variaciones ocurridas a corto plazo y la **aleatoria**, que corresponden a las oscilaciones provocadas por factores imprevisibles [29].

Su uso en este estudio es analizar el comportamiento que han registrado diferentes variables asociadas a la enfermedad en nuestro país y estudiar sus posibles relaciones.

4.2.1. Estimación de la tendencia

Si $y(t)$ representa el número de casos confirmados en el instante t , entonces la tendencia de esta serie, $m(t)$, se puede estimar a través de un promedio móvil [40]:

$$\widehat{m(t)} = \frac{1}{2q + 1} \sum_{i=-q}^q y(t + i),$$

donde q es una constante que regula la sensibilidad del suavizamiento; si q es pequeño el promedio móvil es más sensible por lo que logra capturar muy bien las nuevas tendencias aunque puede producir falsas señales, mientras que cuando q es grande se evitan falsas señales pero la identificación de nuevas tendencias es más transitoria [40]. En este trabajo tomaremos $q = 7$, debido a que tan sólo nos preocuparemos en identificar si la tendencia de los casos confirmados, en un periodo determinado, va al aumento o en descenso.

4.2.2. Identificación de los cambios de tendencia

Las diferentes fechas en las que arribó la enfermedad en cada región y las medidas de confinamiento adoptadas por las autoridades, en su mayoría a nivel comunal, han provocado que su propagación sea muy diferente a lo largo de nuestro país, logrando identificar periodos en donde la tendencia de casos es completamente diferente una de otras.

La identificación de estos periodos se reduce a encontrar aquellos puntos de corte en los que divide. Para ello, basados en [42], supongamos $y(t)$ es una serie de tiempo con tendencia lineal, de la cual se sospecha que es diferente en dos segmentos divididos por un punto p de la serie.

Proponemos en este caso un modelo de regresión lineal segmentado [42]:

$$y(t) = \begin{cases} \alpha_1 + \beta_1 \cdot t + \epsilon(t) & t = 1, \dots, p \\ \alpha_2 + \beta_2 \cdot t + \epsilon(t) & t = p + 1, \dots, T \end{cases}$$

donde, $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ son los coeficientes del modelo de regresión y $\epsilon(t)$ es una perturbación aleatoria de media cero, varianza constante y no correlacionada temporalmente.

Nos interesa probar las siguientes hipótesis estadísticas:

$$H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 \wedge \beta_1 = \beta_2$$

$$H_1 : \alpha_1 \neq \alpha_2 \vee \beta_1 \neq \beta_2.$$

las cuales establecerían si p es un punto de cambio. Para ello es posible emplear el estadístico:

$$F_p = \frac{\sum_{t=1}^T e(t)^2 - \sum_{t=1}^T e_p(t)^2}{\frac{\sum_{t=1}^T e_p(t)^2}{n-4}},$$

el cual permite comparar los residuos del modelo segmentado con los del no segmentado:

$$y(t) = \alpha + \beta \cdot t + \epsilon(t).$$

Ahora bien, en la práctica podríamos no tener conocimiento del número de puntos de cortes que posee una serie de tiempo, ni mucho menos identificarlos. Para ello, en [3, 4] se propone un test que permite probar si una serie de tiempo posee únicamente m puntos de cortes, lo que nos induce a un modelo segmentado:

$$y(t) = \alpha_j + \beta_j \cdot t + \epsilon(t), \tag{4.1}$$

$$t = t_{j-1}+1, \dots, t_j; \quad j = 1, \dots, m + 1.$$

en donde, $t_0 = 0$ y $t_{m+1} = n$.

Sean i_1, \dots, i_m los m puntos de cortes identificados en el test anterior, se define la suma de cuadrados residuales del modelo segmentado (4.1) como la suma de cuadrados residuales para cada uno de los $m + 1$ segmentos que lo conforman, la cual depende de dichos puntos:

$$SCR(i_1, \dots, i_m) = \sum_{j=1}^{m+1} scr(i_{j-1} + 1, i_j), \quad (4.2)$$

De esta forma, los m puntos de cortes se estimarán minimizando (4.2):

$$(\hat{i}_1, \dots, \hat{i}_m) = \underset{(i_1, \dots, i_m)}{ArgMin} SCR(i_1, \dots, i_m)$$

Esta metodología se aplicará a la serie de casos confirmados para poder complementar la estimación de la tendencia en los casos confirmados a nivel regional. Por un lado, se identificarán los puntos de cortes a través de la función `breakpoints{strucchange}` implementada en R y referenciarán los segmentos que ellos definen en sus gráficas.

4.2.3. Estimación del número reproductivo instantáneo

Siguiendo la metodología propuesta en [19], en la que asume que el perfil de infectibilidad de un o una paciente depende únicamente del tiempo que transcurre desde la infección y no del que ha transcurrido en la epidemia, el número de individuos infectados en el instante t , digamos $I(t)$, posee la distribución:

$$I(t)|I(0), \dots, I(t-1), w(t) \sim Poisson \left(R(t) \cdot \sum_{s=1}^t I(t-s) \cdot w(s) \right), \quad (4.3)$$

en donde $w(t)$ es la distribución de probabilidades del tiempo de generación de la enfermedad, el cual en la práctica se ve reemplazado por la distribución de probabilidades del intervalo de casos sucesivos de la enfermedad y $R(t)$ es el número reproductivo efectivo. Así:

$$R(t) = \frac{E(I(t))}{\sum_{s=1}^t I(t-s) \cdot w(s)},$$

el cual consigue ser estimado reemplazando la incidencia esperada por la observada:

$$\hat{R}(t) = \frac{I(t)}{\sum_{s=1}^t I(t-s) \cdot w(s)}.$$

Sin embargo, esta estimación resulta ser muy variable, dificultando la interpretación cuando el intervalo de tiempo de los datos es pequeño [20]. En respuesta a ello, en [16] se presenta una metodología de estimación de este parámetro a través enfoque bayesiano, asumiendo que

el número reproductivo posee una distribución de probabilidades específica. De esta forma la distribución de las incidencias descritas en (4.3), se representarán por:

$$I(t)|I(0), \dots, I(t-1), R(t), w(t) \sim \text{Poisson} \left(R(t) \cdot \sum_{s=0}^t I(t-s) \cdot w(s) \right),$$

con lo cual, tomando $\lambda(t) = \sum_{s=0}^t I(t-s) \cdot w(s)$, se tiene que:

$$p(I(t)|I(0), \dots, I(t-1), R(t), w(t)) = \frac{\left(R(t)\lambda(t) \right)^{I(t)} \cdot \exp\left(- R(t)\lambda(t) \right)}{I(t)!}.$$

Asumiendo una transmisibilidad constante en el intervalo $[t-\tau+1, t]$, conseguiremos un número de reproducción instantáneo, $R_\tau(t)$, asumiendo que las condiciones de la población se mantienen constante dentro del intervalo [6].

Con ello, la función de verosimilitud de las incidencias durante dicho periodo, dada las previas, corresponde a:

$$p\left(I(t-\tau+1), \dots, I(t) | I(0), \dots, I(t-\tau), R_\tau(t), w(t) \right) = \prod_{s=t-\tau+1}^t \frac{\left(R_\tau(t)\lambda(s) \right)^{I(s)} \cdot \exp\left(- R_\tau(t)\lambda(s) \right)}{I(s)!}.$$

Utilizando este enfoque, se suele asumir una distribución a priori gamma (tradicionalmente con media 5 y desviación estándar 5), para el número reproductivo instantáneo, logrando una distribución posterior gamma, condicionada a las incidencias ocurridas en el intervalo, a la distribución del intervalo de casos sucesivos y a los parámetros de la distribución priori [16]:

$$R_\tau(t) | I(t-\tau+1), \dots, I(t), w(t) \sim \text{Gamma} \left(1 + \sum_{s=t-\tau+1}^t I(s), \frac{1}{\frac{1}{5} + \sum_{s=t-\tau+1}^t \lambda(s)} \right).$$

Utilizando esta metodología se estimará el número reproductivo instantáneo para cada región a través de la función `estimate_r{EpiEstim}`, con el que se evaluará el impacto de las medidas de confinamiento aplicadas en cada una de ellas, prestando especial atención aquellos periodos en donde el parámetro es menor que 1.

Para ello, se trabajará con un ancho de ventana de 1 semana ($\tau = 7$ según lo sugerido en [24]) y con un modelo de distribución log-normal de media 4.7 días y desviación estándar 2.9 días para la distribución del intervalo de casos sucesivos² [35].

²Notar que como la mediana del periodo de incubación es 5 días [30], se sugiere que hay una proporción de transmisiones secundarias que se efectúan antes de que el caso primario comience sus síntomas.

4.2.4. Aplicación de un Modelo SEIR

La necesidad de proyectar la propagación de una enfermedad en el futuro ha sido uno de los desafíos más interesantes que ha dejado esta pandemia. Son diversos los artículos publicados que abordan esta temática, los que han permitido actualizar vertiginosamente todo el estado del arte que se tenía en esta temática.

En este trabajo, se ajustará un modelo SEIR descrito en (2.1) con función de transmisión especificada en (2.3) para poder describir la evolución de la propagación del COVID-19 en la región metropolitana y proyectar posibles escenarios futuros.

Según lo sugerido en [12], si la tasa de variación del número de infectados acumulados se obtiene como la tasa de personas que terminan su periodo de expuestos, vale decir,

$$AI'(t) = \sigma \cdot E(t)$$

entonces el ajuste de los parámetros se hará minimizando la suma de cuadrados entre el número de infectados acumulados del modelo y el número de casos confirmados acumulados empíricos hasta el 30 de noviembre, esto es:

$$(\hat{\beta}_0, \hat{\mu}, \hat{\sigma}, \hat{\gamma}, \hat{\delta}_d, \hat{\delta}_i) = \underset{(\beta_0, \mu, \sigma, \gamma, \delta_d, \delta_i)}{\text{ArgMin}} \sum_{t=1}^T \left(AI(t) - y_{ai}(t) \right)^2, \quad (4.4)$$

donde $y_{ai}(t)$ representan el número de casos confirmados acumulados, para lo cual habrán transcurrido $T = 279$ días desde el primer caso confirmado en nuestro país. Dicha minimización puede ser obtenida utilizando la función `constrOptim`.

Notar que los seis parámetros se encuentran implícitos en $AI(t)$, al ser una componente del modelo dinámico propuesto en (2.1), que emplea una función de transmisión descrita en (2.3).

Cabe mencionar que en [17] aplican esta misma metodología para proyectar los casos en España y Alemania, tan solo que al momento de ajustar el modelo utilizan, además de los casos confirmados, los casos recuperados y fallecidos. En nuestro caso hemos evitado utilizarlas debido a las constantes controversias y correcciones que han tenido dichas cifras en nuestro país [37, 11].

Capítulo 5

Situación Epidemiológica por Región

5.1. Antecedentes preliminares

A inicios del 2020, tras confirmarse el brote de COVID-19 en China, nuestro país comienza a enfrentar una situación de vulnerabilidad de la llegada de esta nueva enfermedad. Las autoridades se ven obligadas a planificar un plan de acción que permita orientar la toma de decisiones de la autoridad sanitaria.

Aquello da pie a la Fase de Preparación, la cual se extiende por aproximadamente un mes y medio previo al arribo de la enfermedad, el 03 de marzo del 2020, fecha en el que Sebastián Piñera y Jaime Mañalich, Presidente y en aquel entonces Ministro de Salud de Chile, dan conocer el primer caso confirmado por COVID-19 en la región del Maule, lo que a su vez provoca el inicio a la Fase de Contención, la cual logra mantenerse por poco más de una semana (14 de marzo), dando paso a una breve Fase de Contagio secundarios, quien evoluciona a Fase de Transmisión Sostenida de la enfermedad el 16 de Marzo del mismo año.

- **Fase 1 (Preparación):** En esta fase no hay personas contagiadas en el país. Sin embargo, se comienza a tomar las medidas preventivas para preparar la llegada de casos al país.
- **Fase 2 (Contención):** Comienza la llegada de casos de personas contagiadas al país, a la cuales se les identifica y se le exige cumplir un aislamiento de al menos 14 días.
- **Fase 3 (Contagio secundario):** En esta fase hay ocurrencia de casos contagiados en el país por aquellas personas que contrajeron el virus en el extranjero (casos secundarios).
- **Fase 4 (Transmisión sostenida):** Se declara fase 4 cuando el contagio se ha extendido a la población, no pudiendo establecerse la cadena de contagio, y en ese sentido, hacer su trazabilidad.

5.2. Análisis de la evolución de la epidemia

5.2.1. Casos confirmados diarios

La evolución de los casos confirmados a nivel nacional¹ se representa en la Figura 5.1, la cual es desglosada en casos asintomáticos, sintomáticos y no notificados a partir de la fecha en la que fueron iniciados sus respectivos reportes.

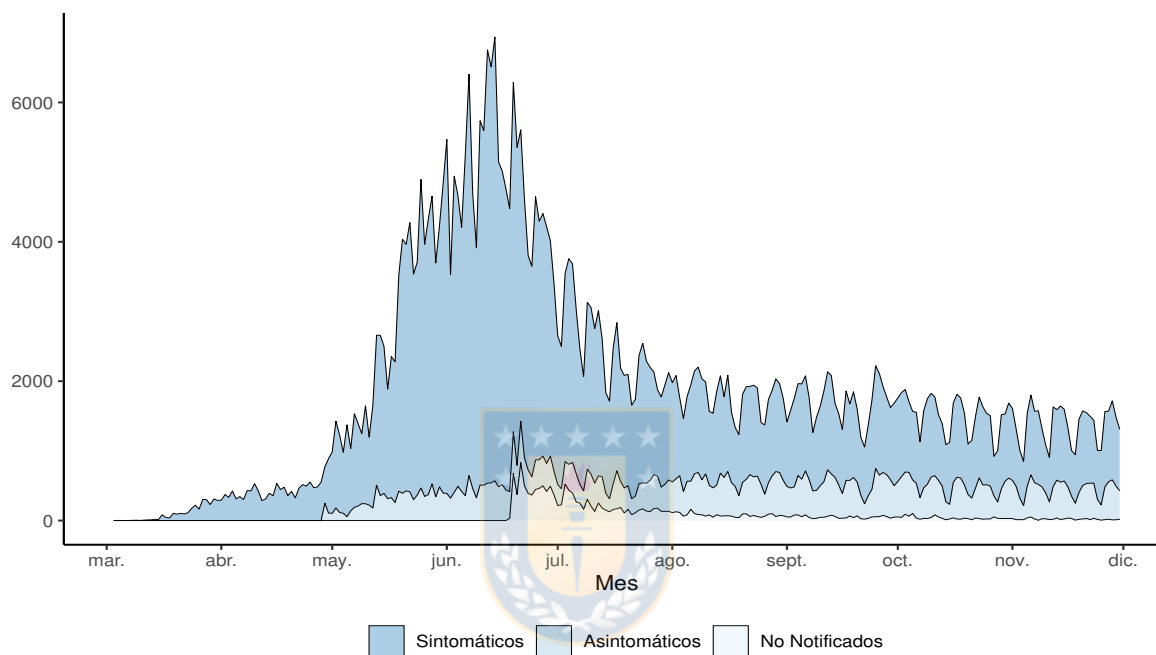


Figura 5.1: Casos confirmados por COVID-19 diarios en Chile. Fuente: elaboración propia.

Destacamos en primer lugar una evidente primera ola de contagios registrada en el mes de junio, con un máximo de 6.938 casos diarios contabilizados el día 14 de dicho mes. En segundo lugar, la evidente estacionalidad semanal que toma fuerza a inicios de Julio, explicada por la inevitable baja de operaciones en los servicios de salud los fines de semana. Por último, a partir de agosto se alcanza una especie de meseta de 1.800 casos diarios promedio.

Si estudiamos la evolución de estas cifras a nivel regional nos daremos cuenta de que muchas de ellas han vivido una situación completamente distinta. Al observar la Figura 7.1 nos damos cuenta que la tendencia capturada a través de una media móvil es completamente diferente región a región, destacando cómo en los meses de septiembre y octubre han tenido una tendencia de casos es decreciente en la mayoría de las regiones del centro-norte de nuestro país y creciente en las del centro-sur.

¹A los cuales se ignoran los 31.412 casos que las autoridades añadieron el 16 de junio, al no haber claridad de cómo estos se encuentran distribuidos en el tiempo.

Sumado a lo anterior, en esta misma figura se presentan los segmentos en donde la tendencia se mantuvo estable, caracterizados por los puntos de cortes identificados en la Tabla 7.1 a través de dos tonalidades. Los casos atípicos son los registrados en la región de la Araucanía y Aysén, quienes apenas han registrado dos puntos de corte, mientras que en la región de Antofagasta y Maule han tenido una evolución bastante más dinámica, identificándose cinco de ellos.

Lo anterior evidencia que la propagación se ha dado de forma muy heterogénea en el país, por lo que es necesario recalcar la importancia de desagregar la información a niveles más específicos y dar cuenta de las diferentes realidades que se vive nuestro país. De esta forma las políticas públicas se pueden centrar en aquellos lugares más críticos.

5.2.2. Tasa de incidencia regional

El número de casos confirmados en una región dependerá evidentemente de la cantidad de habitantes que esta posee, por ende compararlas en términos absolutos conlleva a concluir incorrectamente sobre la verdadera situación que experimenta cada una de ellas (no es lo mismo registrar 1.000 casos en una población de 10.000 habitantes que una de 100.000).

Es por ello que las comparaciones entre regiones se deben realizar mediante la tasa de incidencia, la cual estandariza los casos confirmados por la cantidad de habitantes. En la Figura 7.2 vemos reflejada la tasa de incidencia acumulada por cada 10.000 habitantes, en el cual se destaca una alarmante situación en la región de Magallanes, seguida de Arica y Parinacota. En la zona centro-sur vemos que la incidencia de la enfermedad se ha mantenido bastante más controlada que los otros extremos, siendo la región de Aysén la que menos afectada.

5.2.3. Número de pacientes internados en uci

Con anterioridad se ha comentado que una infección por COVID-19 puede provocar en el paciente un cuadro grave de neumonía, dejándolo en una situación crítica a la cual es necesario tratar en algún centro de salud. Para evidenciar esto, en la Figura 7.3 se refleja el número de pacientes que se encuentran internados por COVID-19 en un instante de tiempo, a los cuales se les ha superpuesto el número de casos confirmados, para analizar cómo ellos influyen en la carga hospitalaria.

Vemos que las cifra de pacientes internados en la gran mayoría de las regiones describen a menor escala su respectiva curva de casos confirmados con unos días de desfases. Sin embargo, existen otras como la región de Atacama, Los Ríos, Los Lagos y Magallanes, donde no pareciera haber dependencia entre ambas variables. Teorizamos que estas excepciones se pueden producir por tres posibles motivos:

1. Un posible colapso en el sistema de salud, lo que provoca no poder atender a más pacientes que los que ya se encontraban internados, independiente del alza de casos.
2. La diferencia de la naturaleza entre ambas variables, al tener incidencias (en los casos confirmados) y prevalencias (en los y las pacientes internados), por lo que se necesitaría un incremento de casos significativo para reflejar este cambio.
3. Una propagación de la enfermedad a un sector más joven de la población, por lo que el porcentaje de pacientes que requieren ser internado es menor.

5.2.4. Número de fallecidos

Las cifras de fallecidos de igual manera se deben corresponder al número de casos confirmados, es por ello que para analizarlas conjuntamente en la Figura 7.4 se adopta una presentación similar a la anterior. Notaremos en ellas que, aunque se encuentran representadas en términos acumulados, algunas decrecen, lo cual se debe a dos correcciones realizadas el 7 de junio y 16 de julio por el Ministerio de Salud, en donde a nivel nacional se añadieron 649 y 1.057 casos fallecidos no contabilizados respectivamente (ver Tabla 7.2).

Vemos que la mayoría de las regiones del centro-norte de nuestro país comienzan a experimentar en noviembre una disminución sus cifras de fallecidos acumulados, explicado por tener una tendencia a la baja de casos confirmados, a diferencia de las regiones del centro-sur, las cuales continúan aumentando de forma muy preocupante, tal es el caso de la región del Biobío, Araucanía, Los Lagos y Magallanes.

5.2.5. Número reproductivo instantáneo

Un estudio sobre el efecto que poseen las medidas de confinamiento aplicadas por las autoridades se ven reflejadas en el número reproductivo instantáneo [6]. Para ello, en la Figura 5.2 se presenta la mediana de la distribución posteriori de dicho parámetro y sus intervalos de credibilidad al 95 % obtenidas a través de las metodologías anteriormente descritas. En ellas se superponen las cuarentenas decretas en cada región con un cuadro cuya intensidad en la tonalidad se corresponde al número de comunas confinadas.

Podemos ver que hay regiones que han recepcionado dichas medidas de mejor forma que otras, tales el caso de la región metropolitana y la gran mayoría de las regiones al norte de nuestro país, las cuales bajan satisfactoriamente el número reproductivo a valores menores que 1, mientras en el centro-sur del país parecen no afectar de sobre manera, salvo en la región de Los Lagos, Los Ríos y Magallanes.

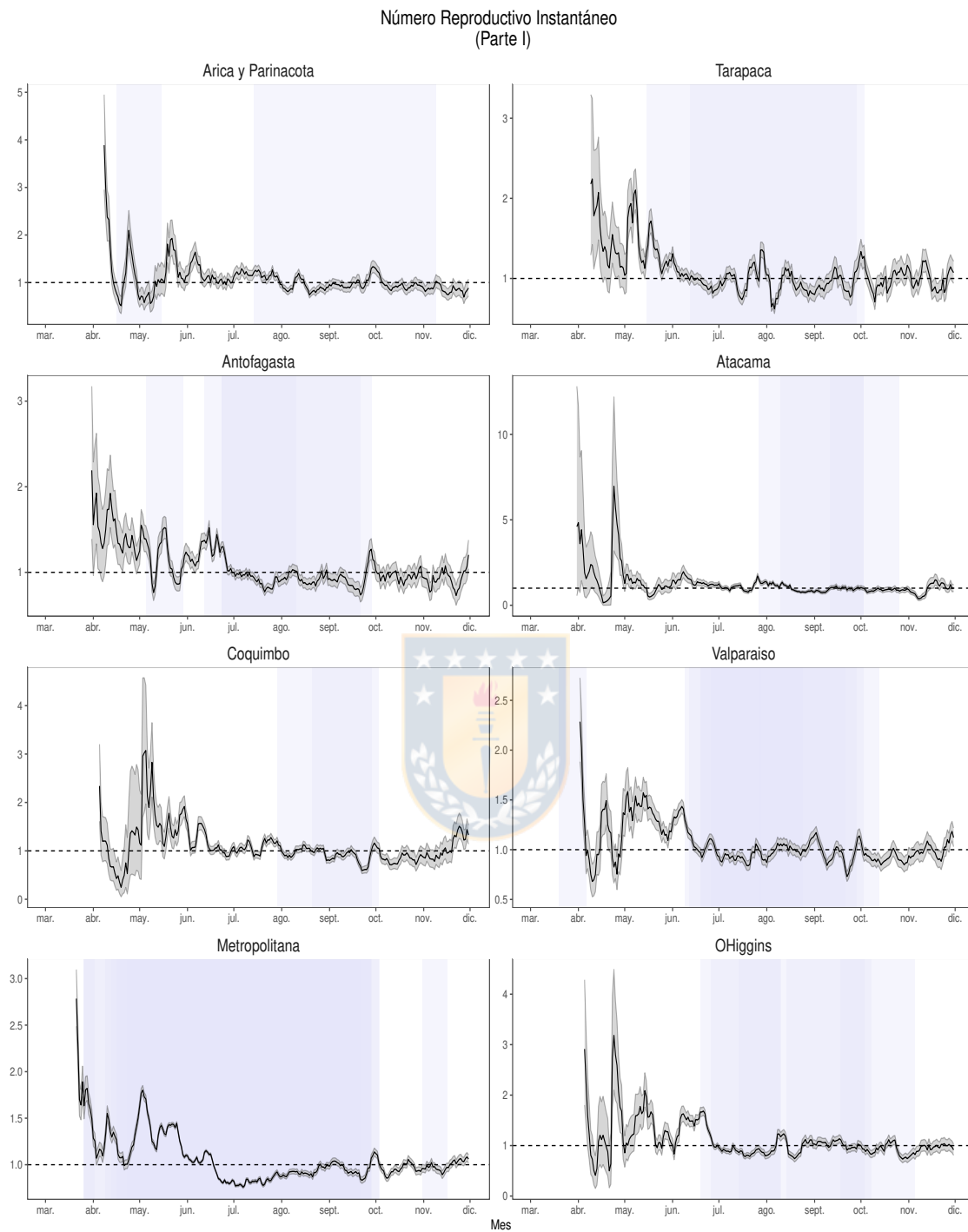
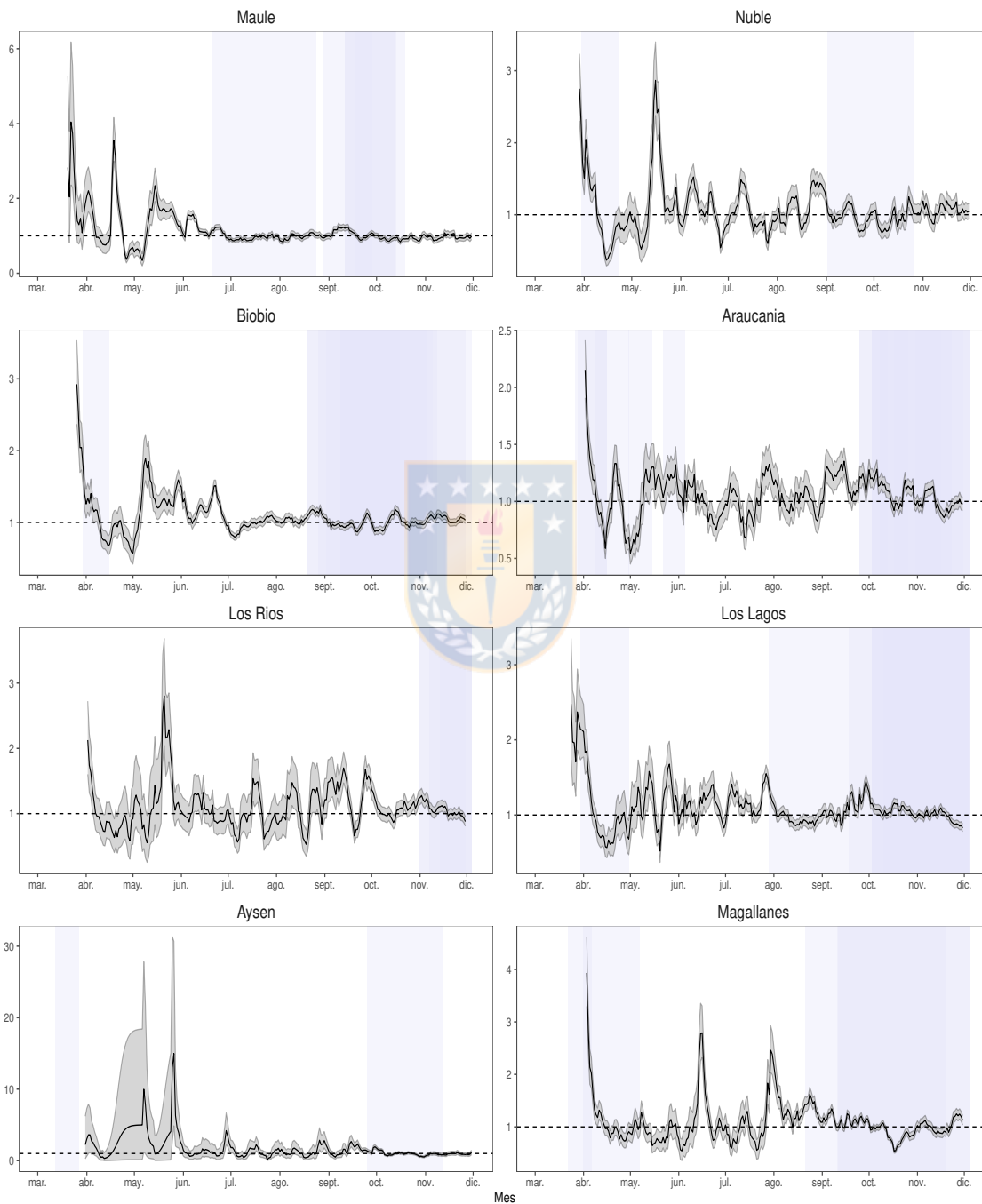


Figura 5.2: Número reproductivo instantáneo estimado a través de la mediana posterior y su intervalo de credibilidad al 95 % por región. Los periodos superpuestos por tonalidades en azul representan el número de comunas en cuarentena. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia.

Número Reproductivo Instantáneo
(Parte II)



5.3. Estimación y proyección de los casos confirmados

Considerando un periodo de confinamiento que inicia el día 55 desde el primer confirmado (27 de abril) y finaliza el día 110, se ajustaron los parámetros de un Modelo SEIR utilizando el criterio definido en (4.4) aplicado a la región metropolitana con las cifras reportadas hasta el 30 de noviembre. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 5.1, los cuales lograron un ajuste apropiado en los casos infectados y confirmados (ver Figura 7.5).

Tabla 5.1: Estimaciones de los parámetros del modelo SEIR utilizando la información recolectada en la región metropolitana hasta el 30 de noviembre.

$\hat{\beta}_0$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\delta}_d$	$\hat{\delta}_i$
0.2729	0.0069	1.7287	0.1298	0.0005	$3 \cdot \hat{\delta}_d / 100$

El ajuste de este modelo nos permite estimar la prevalencia de la enfermedad (cuántas personas se encontraban infectadas en un instante de tiempo) a través de la Figura 5.3. En ella vemos cómo en esta región a inicios de junio registraban más de 30.000 personas infectadas, cifra alarmante considerando que el ajuste se está realizando apenas con los casos positivos que la autoridad ha logrado confirmar.

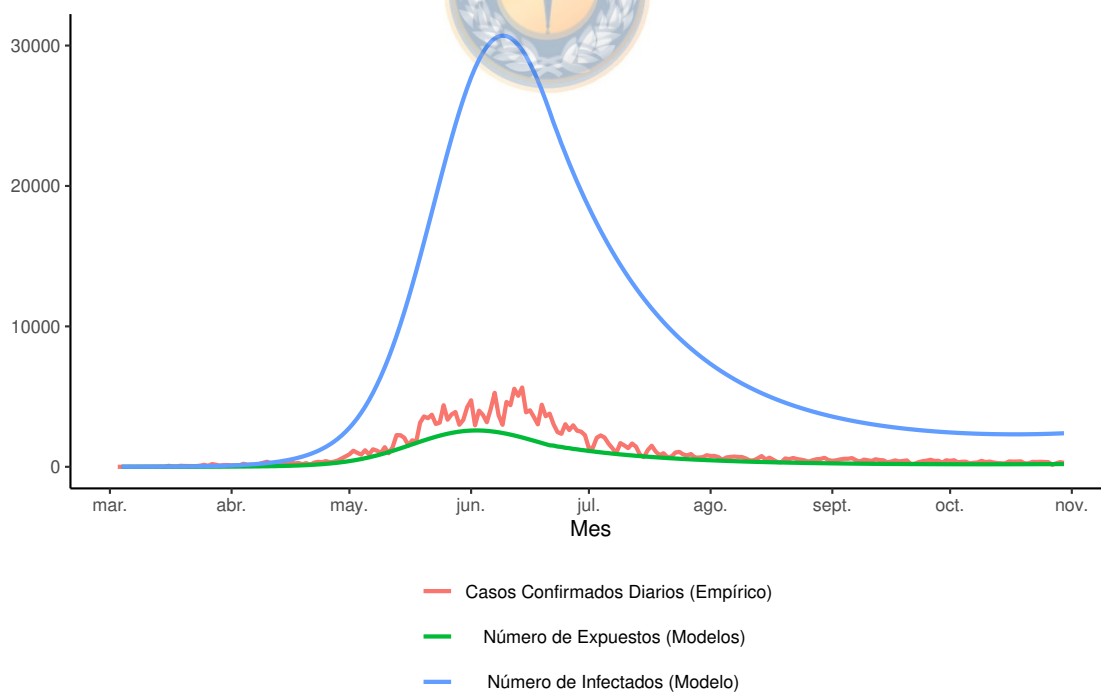


Figura 5.3: Prevalencia de casos infectados en la región metropolitana y su relación con los casos confirmados reportados diariamente. Fuente: elaboración propia.

Al proyectar este modelo hacia los primeros meses del año 2021 vemos que, tras el relajamiento de las medidas de confinamiento, se espera registrar un incremento en el número de individuos infectados que iniciaría en diciembre y tomaría mayor fuerza en enero del año entrante, provocando un rebrote que podría volver a confinar toda la región.

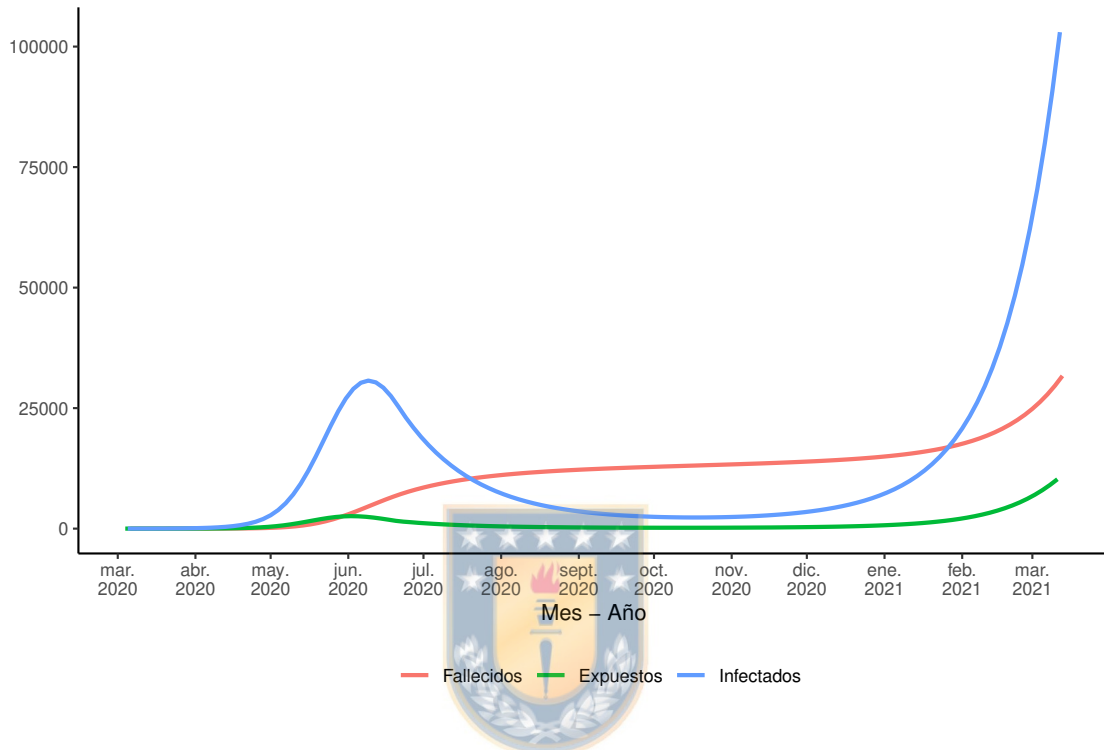


Figura 5.4: Proyección del número de infectados y fallecidos en los primeros meses del año 2021. Fuente: elaboración propia.

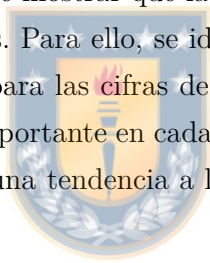
Estos resultados son totalmente consistentes a los observados en la literatura, particularmente con los obtenidos en [17], quienes al aplicar este modelo a las cifras en España estiman una inevitable segunda ola a fines de octubre mucho mayor a la inicial registrada en marzo.

Capítulo 6

Consideraciones Finales

6.1. Discusión

Uno de los objetivos de este trabajo fue mostrar que la propagación del COVID-19 se ha dado de manera heterogénea en todo el país. Para ello, se identificaron las fechas en que se detecta un significativo cambio de tendencia para las cifras de casos confirmados en cada región. Los resultados muestran una diversidad importante en cada serie de tiempo, llegando al punto que, mientras algunas regiones mantienen una tendencia a la baja, hay otras que se encuentran en una situación muy crítica.



En vista de lo anterior, el llamado a la ciudadanía es ignorar las cifras nacionales e informarse de la situación particular de su comuna y región, para evitar una falsa sensación de seguridad en su entorno. Así mismo, las autoridades deben seguir planificando medidas específicas para cada zona, según se lo permita.

Por otro lado, hemos visto cómo los casos confirmados influyen en el comportamiento de los pacientes internados o fallecidos, desde un punto de vista descriptivo. Lo anterior, siembra la inquietud de proponer a futuro algún método, por ejemplo un Modelo de Regresión para Series de Tiempos Desfasadas [33], el cual permita de identificar el número de desfases significativos para los cuales una variación en el número de casos confirmados implique una variación de similar magnitud en el ambas variables, dando tiempo a la planificación de protocolos para el personal de salud, según el estado actual de la epidemia.

La efectividad de las cuarentenas se ha evaluado a través del número reproductivo instantáneo, cuyo cálculo se basa en una previa especificación de la distribución del intervalo serial, la cual puede variar según el estudio clínico del que nos basemos (en nuestro caso, una distribución log-normal de media 4.7 días y desviación estándar 2.9 días propuesto en [35]).

Por ahora podemos mencionar lo relevantes que fueron los casi tres meses de confinamiento estrictos decretados en la región metropolitana, logrando mantener este parámetro epidemiológico en valores menores que 1 por un periodo prolongado de tiempo y una incidencia de casos que se ha mantenido la baja desde julio. Una situación similar ha ocurrido en la región de Tarapacá, Antofagasta y Valparaíso, pero que lamentablemente no se da en otras, como por ejemplo la región del Biobío, quien no ha respondido favorablemente a este tipo de medidas.

Finalmente, a través de la modificación para tasa de transmisión temporal-dependiente de un Modelo SEIR, se logró ajustar y proyectar la situación epidemiológica de la región metropolitana, en la que se prevé una segunda ola de contagio mayor a la inicial en enero del próximo año. Ahora bien, es necesario aclarar que esta proyección se basa en dos supuestos importantes; uno de ellos es la nula aplicación de medidas de confinamiento en dicho periodo (debido a que la función de transmisión sólo incluye una etapa), y el otro corresponde a la ausencia de intervenciones farmacéuticas.

Sin embargo, de volver aplicarse un periodo de confinamiento para aquel entonces, el modelo presentado en este trabajo se puede volver a modificar para que la función de transmisión pueda incluir un segundo periodo, mediante la inclusión de otras funciones sigmoides. Por otro lado, de iniciarse un plan de vacunación a gran escala, provocaría que la cantidad de personas susceptibles disminuya, frenando abruptamente cualquier ola de contagio pronosticada. En este caso, será necesario incluir en el modelo una ecuación que represente la tasa de cambio del número de individuos inmunes a la enfermedad.

6.2. Conclusión

A lo largo de este trabajo hemos podido evidenciar, en materia del COVID-19, las diferentes realidades que se han vivido en nuestro país. El buen control de la enfermedad en la región metropolitana, alcanzado por las cuarentenas decretadas en casi todas las comunas, muestran una clara medida de supresión que dió muy buenos frutos a diferencia de la región del Biobío, cuyos casos se resistieron a bajar tras la aplicación de las mismas medidas. Teorizamos que esto se debió a que el periodo de confinamiento tuvo una menor duración, en su parte explicado por los problemas económicos que su aplicación implica. Con esto se demuestra la importancia de establecer planes de acción en los momentos oportunos debido que, en una etapa avanza de la epidemia, la economía toma la misma o mayor importancia que la salud de la población.

Destacamos el gran aporte que las metodologías estadísticas y matemáticas poseen en epidemiología, quienes gracias a la actual pandemia han logrado actualizar toda la literatura con la que se contaba hasta hace algunos años, proporcionando valiosas herramientas de análisis y proyección. Esto deja evidencia una vez más sobre lo multidisciplinarios que son los modelos tanto deterministas como estocásticos, lo que motiva su uso en los futuros problemas sanitarios que debemos enfrentarnos como sociedad.

Para concluir nos hemos planteamos la necesidad de recalcar la importancia que poseen las autoridades en la toma de decisiones y en dirigir a la ciudadanía en periodos de crisis. Sin ánimos de una evaluación sobre la gestión del gobierno de turno, creemos que el fallo más grave es la pérdida de confianza generalizada que se ha dado en la población, una población que debía a la que se debía garantizar seguridad antes de dirigirla. Podemos señalar que este fenómeno es la huella de un estallido social iniciado tan solo meses previos del arribo de la enfermedad a nuestro país, provocando un cuestionamiento al actuar de las autoridades que se ha prolongado desde el primer caso confirmado.

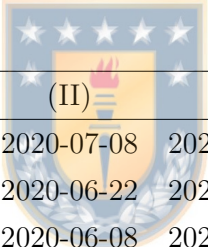
La desconfianza resulta ser totalmente contraproducente desde el punto de vista epidemiológico, debido a que son estas, las situaciones de extrema urgencia, en las que la ciudadanía debe responder frente a un líder. Con esto motivamos a la reflexión para no cometer los mismos errores en un futuro, las autoridades deben buscar garantizar la confianza y seguridad con el mismo ímpetu que le significa a un funcionario de la salud salvar una vida.

Capítulo 7

Anexo

7.1. Tablas

Tabla 7.1: Fechas en las que se ha registrado un cambio de tendencia en la serie de casos confirmados diarios por COVID-19.



	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
Arica y Parinacota	2020-05-29	2020-07-08	2020-08-17	2020-10-18	
Tarapacá	2020-05-13	2020-06-22	2020-08-23		
Antofagasta	2020-04-29	2020-06-08	2020-07-19	2020-08-30	2020-10-12
Atacama	2020-06-06	2020-07-23	2020-09-01	2020-10-19	
Coquimbo	2020-05-25	2020-07-16	2020-09-15		
Valparaíso	2020-04-21	2020-05-31	2020-07-13	2020-10-04	
Metropolitana	2020-05-18	2020-06-29	2020-08-08		
O'Higgins	2020-04-30	2020-06-09	2020-07-19	2020-10-19	
Maule	2020-04-15	2020-06-02	2020-07-12	2020-09-02	2020-10-12
Ñuble	2020-05-22	2020-08-19	2020-09-28		
Biobío	2020-05-07	2020-06-16	2020-08-19		
Araucanía	2020-08-20	2020-09-29			
Los Ríos	2020-05-19	2020-09-08	2020-10-21		
Los Lagos	2020-06-10	2020-07-20	2020-09-24		
Aysén	2020-09-11	2020-10-21			
Magallanes	2020-07-23	2020-09-01	2020-10-11		

Tabla 7.2: Correcciones que ha realizado el Ministerio de Salud en las cifras de casos fallecidos acumulados por COVID-19.

	2020-06-06	2020-06-07	2020-07-16	2020-07-17
		I		II
Arica y Parinacota	9	8 (-1)	32	34 (+2)
Tarapacá	30	35 (5)	117	139 (+22)
Antofagasta	47	44 (-3)	236	271 (+35)
Atacama	0	0 (0)	10	9 (-1)
Coquimbo	5	4 (-1)	42	49 (+7)
Valparaíso	91	83 (-8)	363	407 (+44)
Metropolitana	1184	1884 (+700)	6027	6858 (+831)
O'Higgins	25	20 (-5)	139	164 (+25)
Maule	24	18 (-6)	99	125 (+26)
Ñuble	24	18 (-6)	40	52 (+12)
Biobío	13	11 (-2)	82	95 (+13)
Araucanía	49	31 (-18)	49	71 (+22)
Los Ríos	8	8 (0)	11	13 (+2)
Los Lagos	13	12 (-1)	25	30 (+5)
Aysén	0	0 (0)	0	1 (+1)
Magallanes	19	14 (-5)	18	28 (+10)
Total	1541	2190 (+649)	7290	8347 (+1057)

7.2. Gráficas

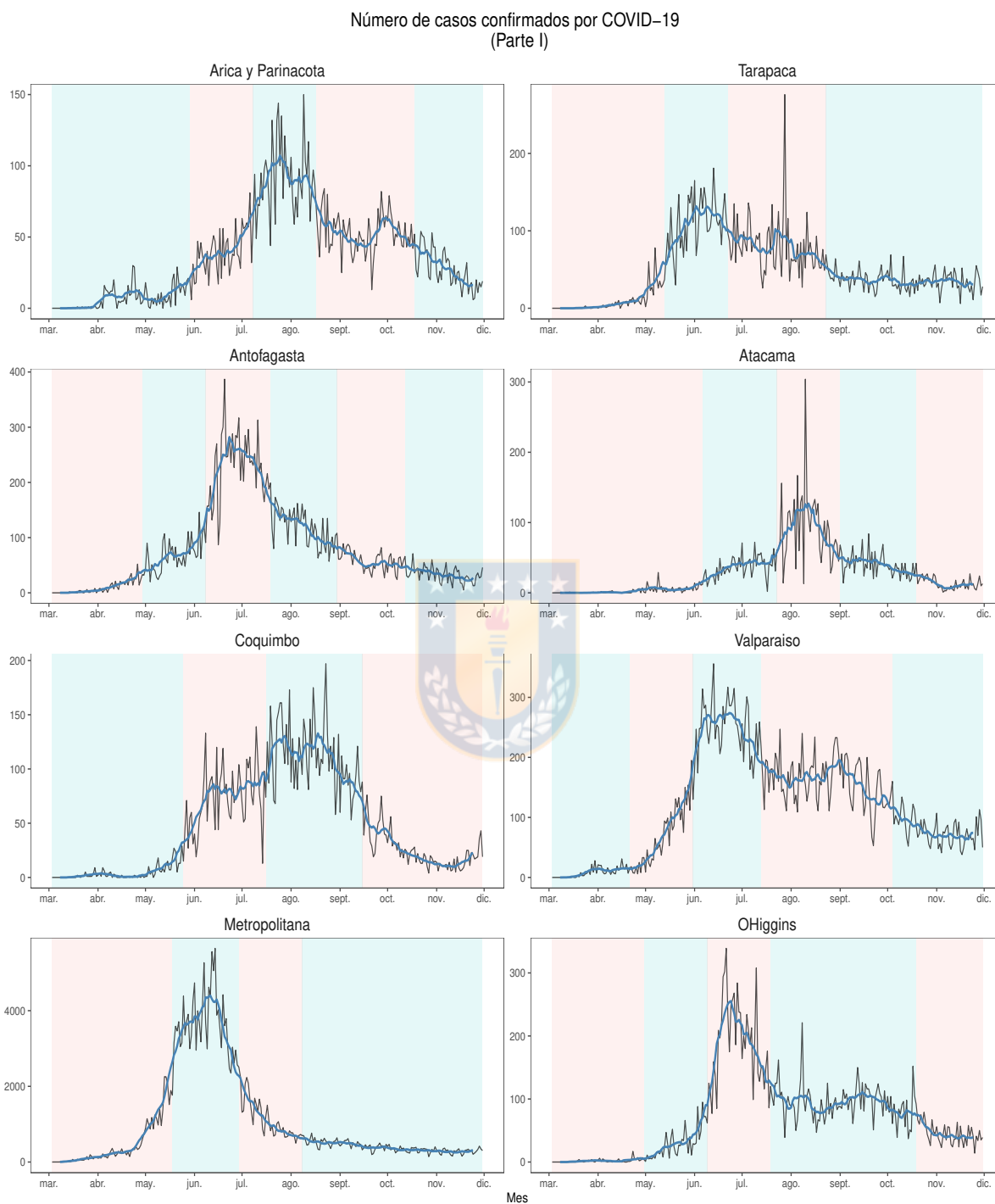
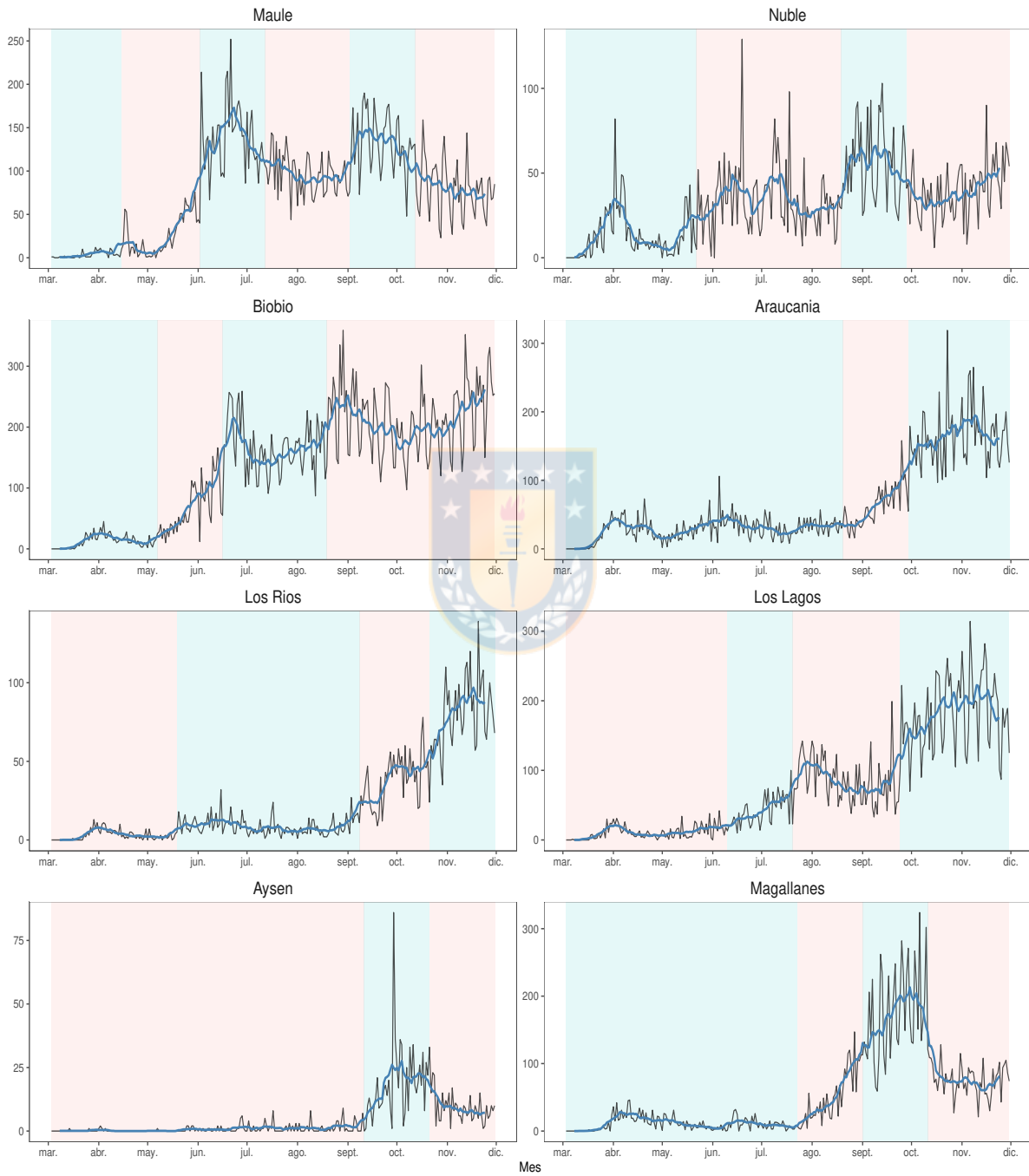


Figura 7.1: Número de casos confirmados por COVID-19 reportados diariamente, desagregado a nivel regional, en el que se le superpone un promedio móvil y se referencia los segmentos construidos a partir de los puntos de cortes identificados en la Tabla 7.1. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia.

Número de casos confirmados por COVID-19
(Parte II)



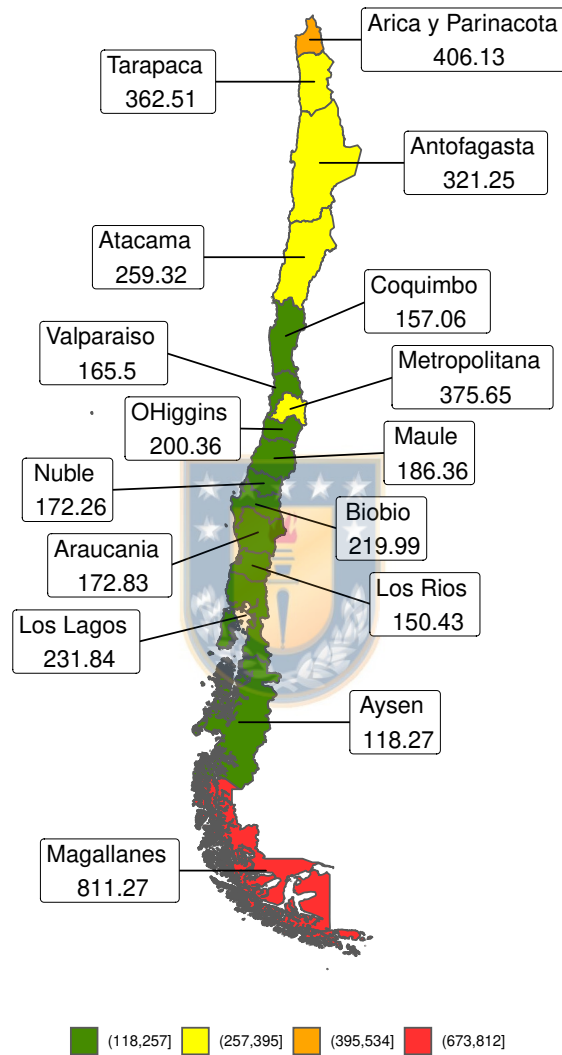


Figura 7.2: Tasa de incidencia acumulada por 10.000 habitantes en cada región, categorizada en cuatro niveles: baja (verde), media (amarillo), alta (naranja) y crítica (rojo). Fuente: elaboración propia.

Número de pacientes internados en UCI por COVID-19
(Parte I)

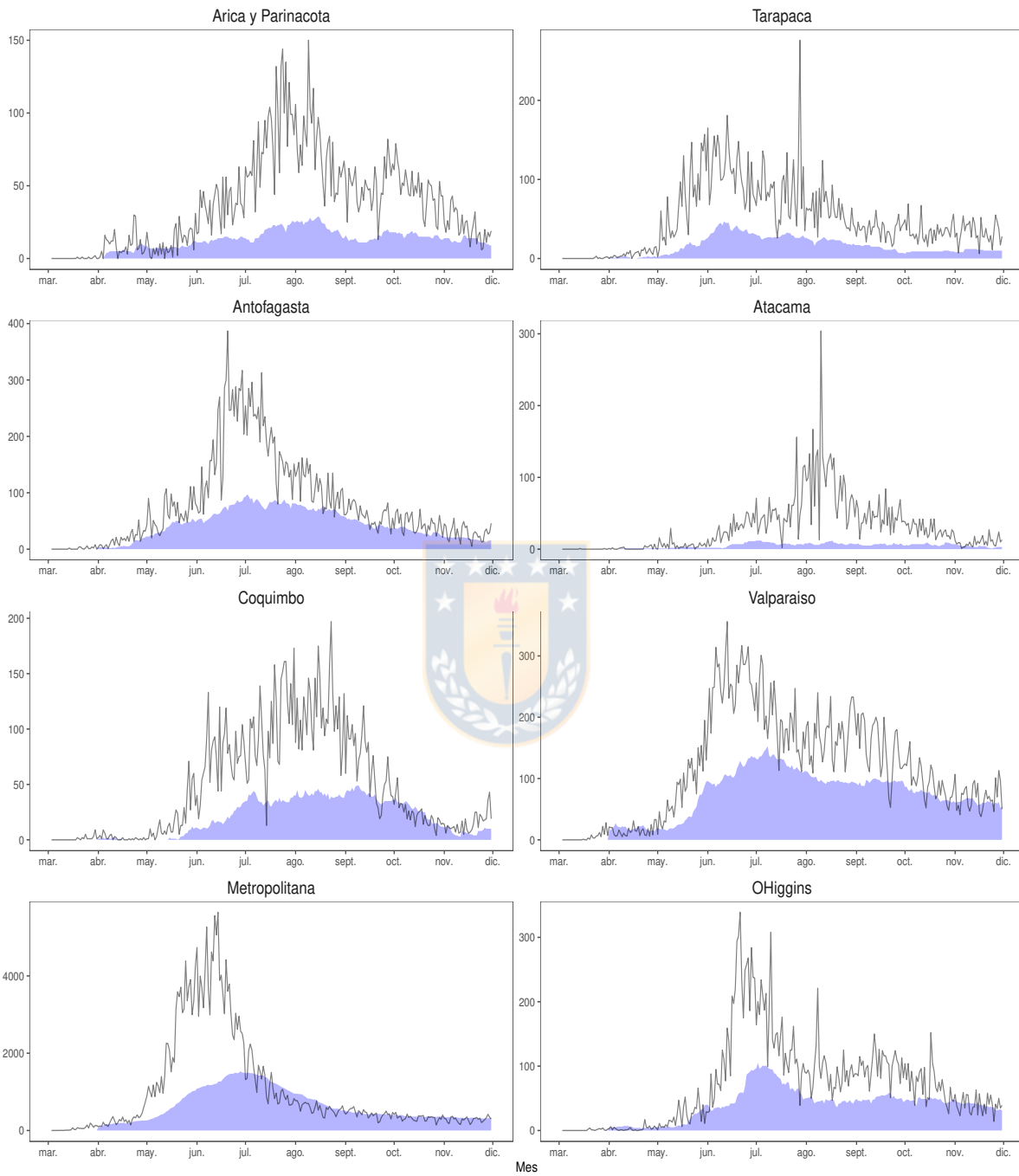
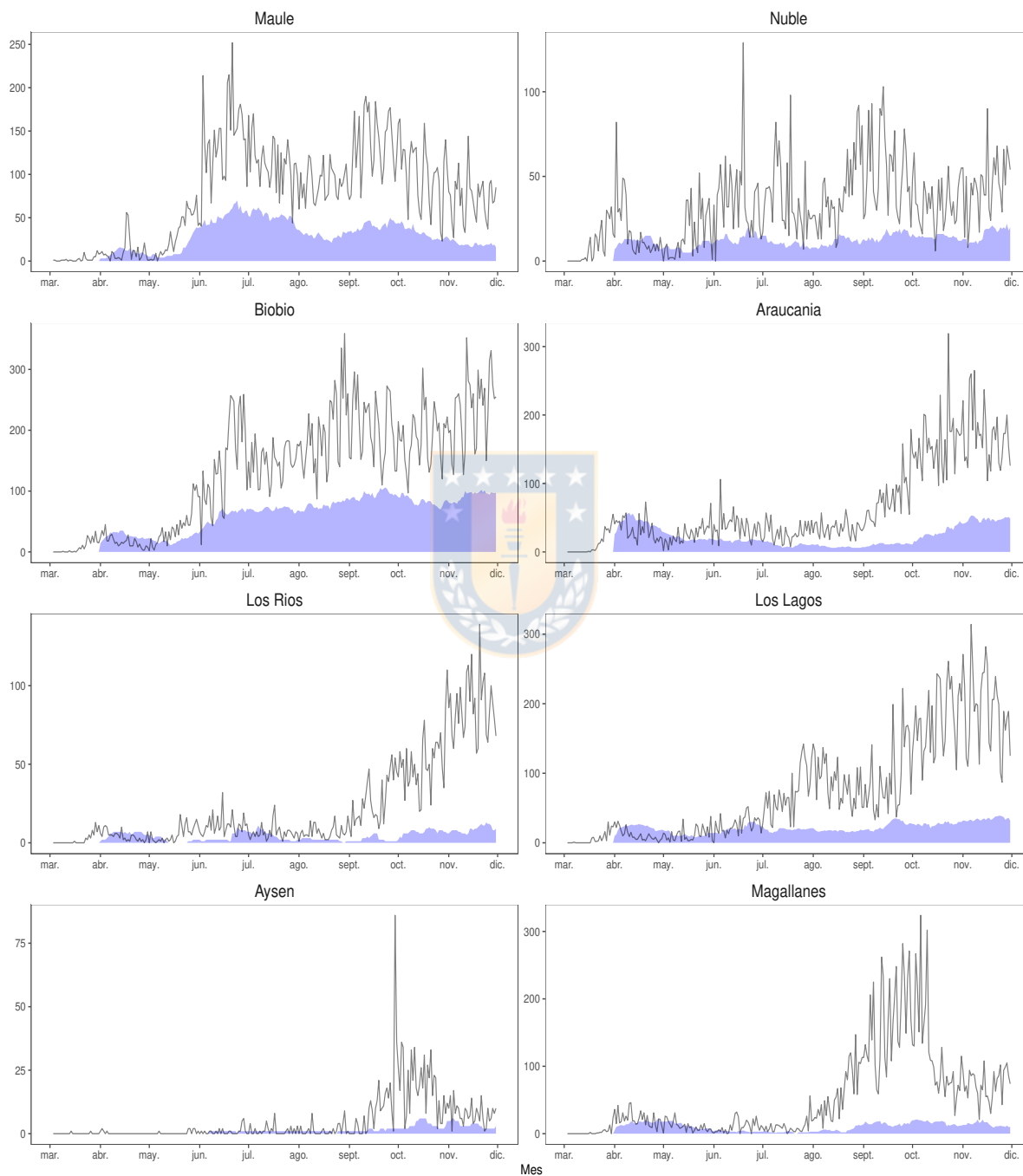


Figura 7.3: Número de pacientes que se encuentran internados en unidades de cuidados intensivos por COVID-19 a la fecha (área azul) y el número de casos confirmados (línea gris), desagregado a nivel regional. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia.

Número de pacientes internados en UCI por COVID-19
(Parte II)



Número de casos fallecidos por COVID-19 acumulados
(Parte I)

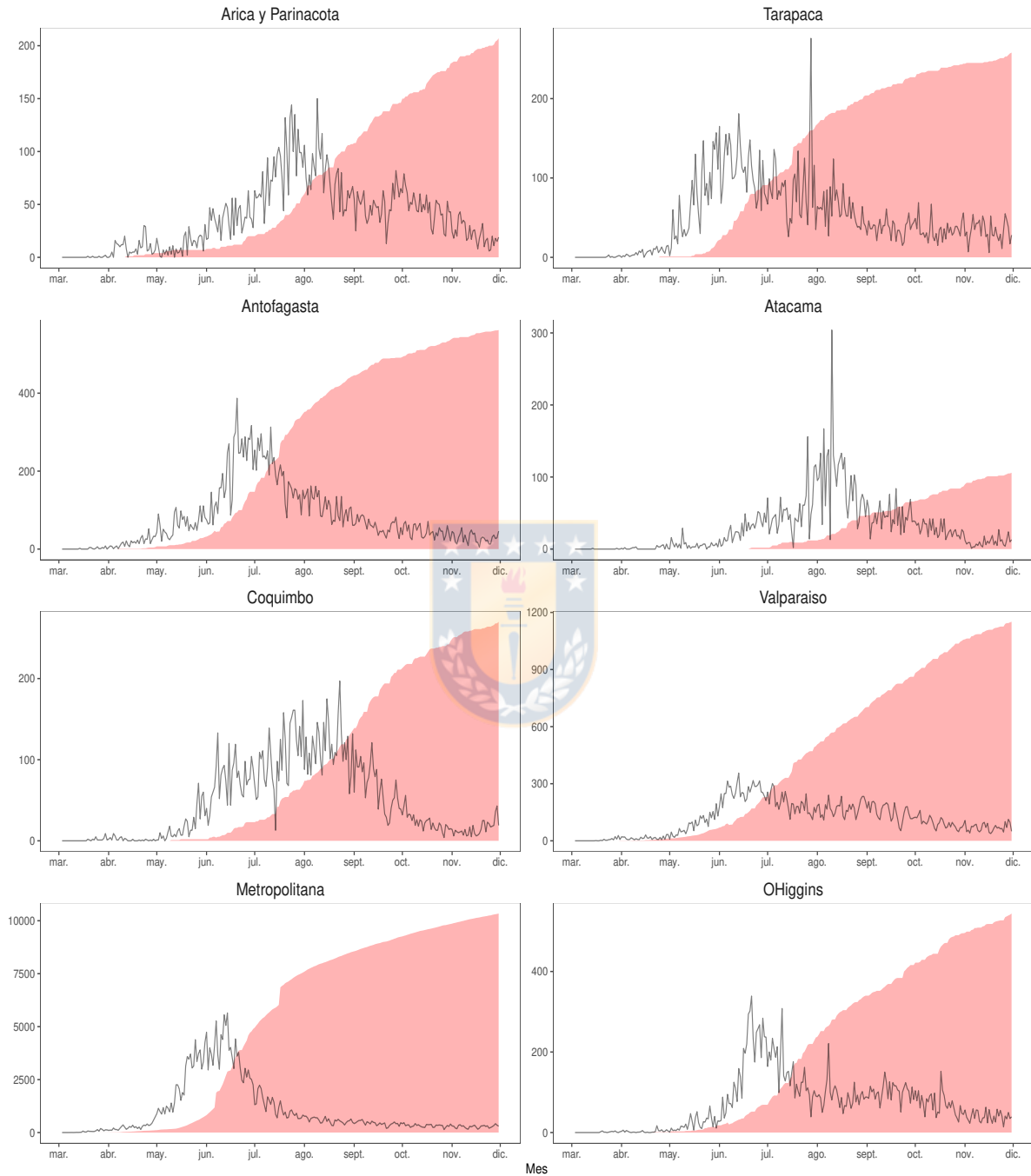
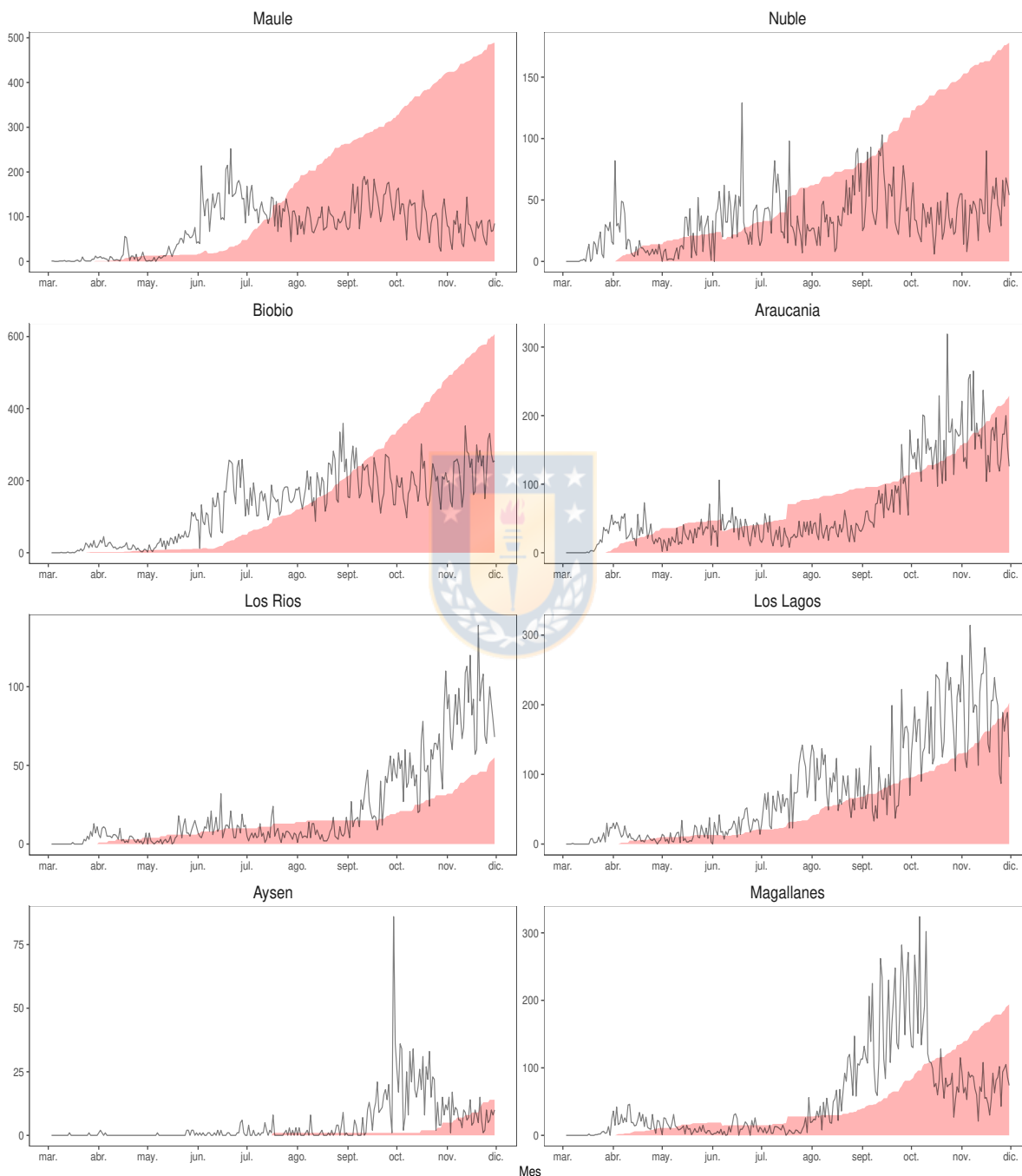


Figura 7.4: Número de fallecidos por COVID-19 acumulados a la fecha (área roja) y el número de casos confirmados (línea gris), desagregado a nivel regional. La escala del eje vertical es diferente para cada región. Fuente: elaboración propia.

Número de casos fallecidos por COVID-19 acumulados
(Parte II)



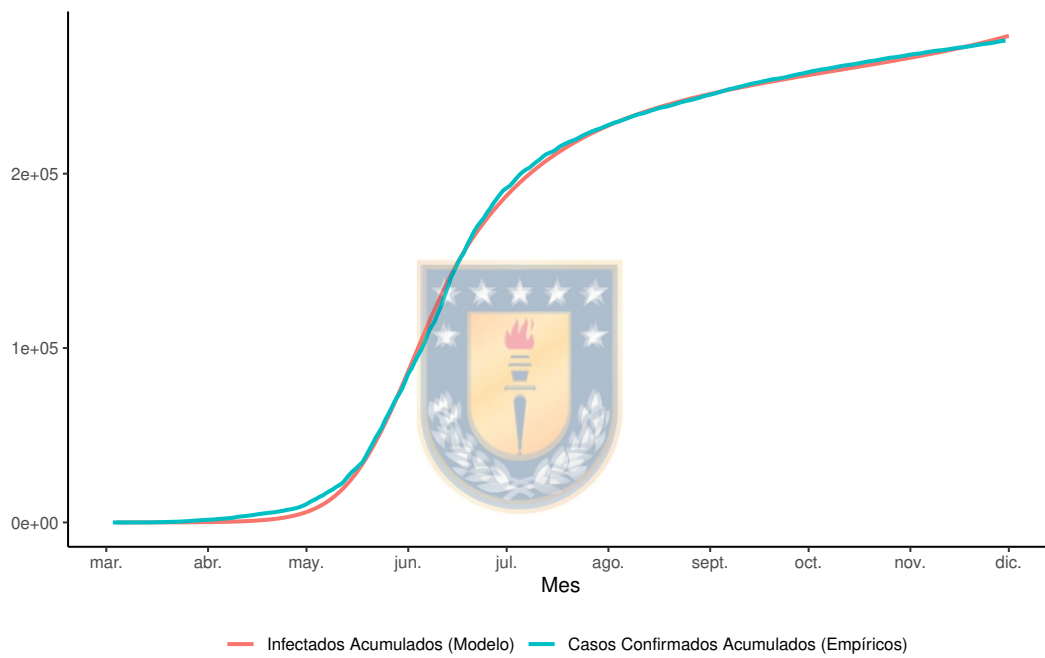


Figura 7.5: Evaluación del modelo ajustado a través de la superposición de los casos confirmados acumulados con las cifras de infectados. Fuente: elaboración propia.

Bibliografía

- [1] Acosta, B. V., Ulloa, I. H., & Sánchez, F. M. (2018). Enfermedades infecciosas: una evolución constante. *An Med (Mex)*, 63(2), 84-86.
- [2] Ahn, D. G., Choi, J. K., Taylor, D. R., & Oh, J. W. (2012). Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. *Archives of virology*, 157(11), 2095-2104. doi: 10.1007/s00705-012-1404-x.
- [3] Bai, J., & Perron, P. (1998). Estimating and testing linear models with multiple structural changes. *Econometrica* 66(1), 47-78. doi: 10.2307/2998540.
- [4] Bai, J., & Perron, P. (2003). Computation and analysis of multiple structural change models. *Journal of applied econometrics*, 18(1), 1-22. doi: 10.1002/jae.659.
- [5] Bailey, L., Vardulaki, K., Langham, J., & Chandramohan, D. (2005). *Introduction to epidemiology* (Vol. 237). London: Open University Press.
- [6] Bautista, L. A., Conesa, M. G., Caravaca, G. R., & Balbás, B. B. (2020). COVID-19 effective reproductive ratio determination: An application, and analysis of issues and influential factors. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.07.15.20154039.
- [7] Bertozzi, A. L., Franco, E., Mohler, G., Short, M. B., & Sledge, D. (2020). The challenges of modeling and forecasting the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(29), 16732–16738. doi: 10.1073/pnas.2006520117.
- [8] Bjørnstad, O. N. (2018). *Epidemics: Models and data using R*. Springer International Publishing, 318.
- [9] Bouvet, M., Imbert, I., Subissi, L., Gluais, L., Canard, B., & Decroly, E. (2012). RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exoribonuclease complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(24), 9372-9377. doi: 10.1073/pnas.1201130109.

- [10] Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
- [11] Chile incluye a los fallecidos entre los recuperados”de coronavirus porque ya han dejado de ser contagiantes”. (13 de abril de 2020). 20minutos. Extraído el 06/12/2020 desde <https://cutt.ly/uhmFGIZ>.
- [12] Chowell, G. (2017). Fitting dynamic models to epidemic outbreaks with quantified uncertainty: A primer for parameter uncertainty, identifiability, and forecasts. *Infectious Disease Modelling*, 2(3), 379-398. doi: 10.1016/j.idm.2017.08.001.
- [13] Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., & Schünemann, H. J. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 395(1), 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
- [14] Colegio Médico y Sociedad Chilena de Infectología (2020). COVID-19: Información relevante para personal sanitario. Extraído el 17/05/2020 desde www.colegiomedico.cl/covid19/.
- [15] Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2020). Coronavirus COVID-10: Informe Técnico. Extraído el 17/05/2020 desde www.portalfarma.com.
- [16] Cori, A., Ferguson, N. M., Fraser, C., & Cauchemez, S. (2013). A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *American journal of epidemiology*, 178(9), 1505-1512. doi: 10.1093/aje/kwt133.
- [17] de Castro, F. (2020). Modelling of the second (and subsequent) waves of the coronavirus epidemic. Spain and Germany as case studies. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.06.12.20129429.
- [18] Félix-Medina, M. H. (2020). Estimación del número de reproducción de la epidemia COVID-19 en Culiacán Sinaloa, México. *arXiv preprint arXiv:2004.10291*. <https://arxiv.org/abs/2004.10291>.
- [19] Fraser, C. (2007). Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic. *PloS ONE*, 2(8), e758. doi: 10.1371/journal.pone.0000758.
- [20] Fraser, C., Cummings, D. A., Klinkenberg, D., Burke, D. S., & Ferguson, N. M. (2011). Influenza transmission in households during the 1918 pandemic. *American journal of epidemiology*, 174(5), 505-514. doi: 10.1093/aje/kwr122.

- [21] Gibbons, C. L., Mangen, M. J. J., Plass, D., Havelaar, A. H., Brooke, R. J., Kramarz, P., Peterson, K. L., Stuurman, A. L., Cassini, A., Fèvre, E. M., & Kretzschmar, M. E. (2014). Measuring underreporting and under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods. *BMC public health*, 14(1), 147. doi: 10.1186/1471-2458-14-147.
- [22] Giesecke, J. (2017). *Modern Infectious Disease Epidemiology*. London: CRC Press. doi: 10.1201/9781315222714.
- [23] Gutiérrez, J. M., & Varona, J. L. (2020). Análisis de la posible evolución de la epidemia de coronavirus COVID-19 por medio de un modelo SEIR. Extraído el 22/11/2020 desde <https://laika.unirioja.es/usuarios/jvarona/coronavirus/SEIR-coronavirus.pdf>
- [24] Hu, F. C. (2020). The Estimated Time-Varying Reproduction Numbers during the Ongoing Pandemic of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 12 Selected Countries outside China. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.05.10.20097154.
- [25] Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772), 700-721.
- [26] Kestenbaum, B. (2009). *Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research*. New York, NY: Springer.
- [27] Last, J (2000). Dictionary of epidemiology. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 149(4), 400.
- [28] Ledermann, W. (2003). El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Revista chilena de infectología*, 20(1), 13-17. doi: 10.4067/S0716-10182003020200003.
- [29] León-Álvarez, A. L., Betancur-Gómez, J. I., Jaimes-Barragán, F., & Grisales-Romero, H. (2016). Ronda clínica y epidemiológica. Series de tiempo. *Iatreia*, 29(3), 373-381. doi: 10.4067/S0716-10182003020200003.
- [30] Liu, Z., Magal, P., Seydi, O., & Webb, G. (2020). Predicting the cumulative number of cases for the COVID-19 epidemic in China from early data. *arXiv preprint arXiv:2002.12298* <https://arxiv.org/abs/2002.12298>.
- [31] Martcheva, M. (2015). *An introduction to mathematical epidemiology*. New York: Springer. doi: 10.1007/978-1-4899-7612-3.
- [32] Mayo Clinic (2020). Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Extraído el 17/05/2020 desde www.mayoclinic.org.

- [33] Mitchell, D. W., & Speaker, P. J. (1986). A simple, flexible distributed lag technique: the polynomial inverse lag. *Journal of Econometrics* 31(1), 329-340.
- [34] Montesinos-López, O. A., & Hernández-Suárez, C. M. (2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 49 (1), 218-226. doi: 10.1590/S0036-36342007000300007.
- [35] Nishiura, H., Linton, N. M., & Akhmetzhanov, A. R. (2020). Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *International journal of infectious diseases*, 6(1),93-284. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.060.
- [36] Palomo, J. G., Balbín, J. A., Blanco, J. P., & Benito, M. S. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine*, 10(49), 3251. doi: 10.1016/S0304-5412(10)70027-5.
- [37] Rivas, S. (10 de junio de 2020). La controversia por el nuevo cambio en conteo de fallecidos por Covid-19. La Tercera. Extraído el 06/12/2020 desde <https://cutt.ly/yhmFUjH>.
- [38] Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- [39] Russell, T. W., Golding, N., Hellewell, J., Abbott, S., Wright, L., Pearson, C. A., Zandvoort, K. V., Jarvis, C., Gibbs, H., Liu, Y., Eggo, R. M., Edmunds, J. W., Kucharski, A. (2020). Reconstructing the early global dynamics of under-ascertained COVID-19 cases and infections. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.07.07.20148460.
- [40] Shumway, R. H., & Stoffer, D. S. (2017). Time series analysis and its applications: with R examples. New York: Springer. doi: 10.1007/978-1-4419-7865-3.
- [41] Wallinga, J., & Teunis, P. (2004). Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *American Journal of epidemiology*, 160(6), 509-516. doi: 10.1093/aje/kwh255.
- [42] Zeileis, A., Kleiber, C., Krämer, W., & Hornik, K. (2003). Testing and dating of structural changes in practice. *Computational Statistics & Data Analysis*, 44(1-2), 109-123. doi: 10.17877/DE290R-15203.