



Universidad Autónoma Metropolitana

UNIDAD IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Título

INVESTIGACIÓN SOBRE LA DISPERSIÓN DEL VIRUS
SARS-CoV-2 EN ESPACIOS CERRADOS Y SU IMPACTO
FÍSICO EN LA DINÁMICA CORPORAL HUMANA: UN
ENFOQUE INTERDISCIPLINARIO

Proyecto Terminal Teórico II

Presenta

Maria Fernanda Castro Colin (2183052899)

Asesor

Dr. Leonardo Dagdug Lima

Ciudad de México - Octubre 25, 2023.

Índice general

Resumen	1
Introducción	2
Perspectiva biológica	3
Virus	3
Sistema inmunológico	3
Coronavirus	5
Modelado matemático	6
Antecedentes	6
Criterio de Información de Akaike (AIC)	10
Modelo matemático para la dinámica viral dentro del cuerpo humano	12
Modelo limitado por células blanco	12
Modelo con respuesta inmune	17
Modelo con respuesta inmune específica	18
Conclusión	21
Bibliografía	21
Apéndice	24
Modelo limitado por células blanco	24
Modelo con respuesta inmune	26
Modelo con respuesta inmune específica	28

Resumen

La constante amenaza de infecciones, desde malestares leves hasta consecuencias letales, ha situado la comprensión de la dinámica viral como una prioridad crítica. En este contexto, los modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias se erigen como herramientas esenciales para analizar y anticipar el curso de las infecciones a nivel celular. Este proyecto examina modelos existentes de dinámica viral intra-hospedera, proponiendo la fusión de dos modelos independientes. Con un enfoque más integral, se busca una comprensión precisa de las complejidades de las interacciones virus-huésped a nivel celular. Cabe destacar que este análisis se fundamenta en muestras de pacientes reales, realzando la aplicabilidad y relevancia clínica de los resultados. La exploración de estos modelos y su convergencia busca formar un enfoque más completo y preciso.

Palabras clave: Virus, modelos epidemiológicos, ecuaciones diferenciales ordinarias, dinámica intra-hospedera.

Introducción

La vida, en su esencia más frágil y resiliente, enfrenta uno de sus desafíos más omnipresentes: la amenaza constante de infecciones que oscilan entre simples malestares y potenciales peligros letales. Esta realidad intrínseca ha colocado en el centro de nuestras prioridades la comprensión exhaustiva de la dinámica viral, una interacción constante entre virus y hospederos que define la salud y la enfermedad. La urgencia de este conocimiento ha llevado a explorar herramientas poderosas, y entre ellas, los modelos matemáticos emergen como una efectiva solución.

En este contexto, las ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas se emplean como instrumentos flexibles y precisos que permiten no solo entender, sino también prever el curso de las infecciones virales. Desde el análisis de simples interacciones virus-huésped hasta la consideración de la intrincada red de células participantes en la respuesta inmune, los modelos matemáticos nos ofrecen la capacidad de capturar la realidad en un lenguaje cuantitativo y manipulable.

Este proyecto examina los modelos existentes para entender la dinámica viral dentro del hospedero. En lugar de simplemente revisar estos modelos, se propuso la combinación de dos modelos independientes que han demostrado eficacia en desentrañar las complejidades de la dinámica viral. La convergencia de estos modelos ofrece un enfoque más completo y preciso para comprender la interacción entre los virus y sus hospederos.

Perspectiva biológica

Virus

Se le llama **virus** a una partícula de tamaño pequeño (entre 20nm y 300nm) compuesta de moléculas de **ácido nucleico** (ADN o ARN) [11]. En lo que respecta a la configuración del material genético, este puede presentarse como cadena simple (monocatenario) o como cadena doble (bicatenario). Independientemente de que la variedad de virus sea amplia, el objetivo que todos comparten es el de la replicación en huéspedes para poder controlar las funciones básicas biológicas de reproducción de esta última y comenzar un proceso infeccioso. La terminología adecuada, conduce a llamar a la partícula como **virus** una vez se entra en contacto con la célula; de otro modo la partícula se denomina **virón** [4].

Estructuralmente, el ácido nucleico está protegido por un envoltorio llamado **cápside proteica**. En conjunto con el ácido nucleico, se denomina **nucleocápside** y su función es la de optimizar el acceso a la célula huésped. La geometría de esta envoltura puede ser icosaédrica o helicoidal.

Algunos casos presentan una capa aún más externa que la cápside proteica y está formada por una membrana lipoproteica; es aquí donde pueden aparecer estructuras del tipo espicular formadas de material glicoproteico. Esta estructura aparece siempre y cuando esté en contacto con una célula sana.

Para denominar a cada tipo de virus, su clasificación considera orden, familia, subfamilia, género y especie. En lo que respecta al **ciclo replicativo**, todos los virus dependen de la célula huésped; pues es justo de su proceso de biosíntesis de donde los virus se replican generando nuevas células que portan el material genético infeccioso. El ciclo se divide en tres etapas: iniciación (inyección de material genético); replicación (traducción); ensamblaje y liberación [12].

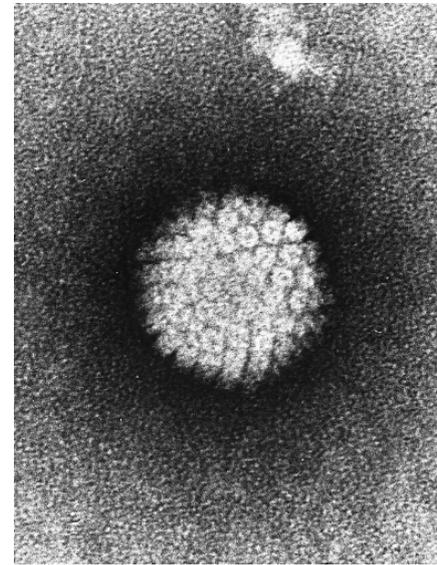


Figura 1: (1986). *Virus del Papiloma (VPH) Micrografía electrónica de un virus del papiloma humano (VPH) teñido negativamente, que se encuentra en verrugas humanas. Las verrugas en las manos y los pies nunca se ha sabido que evolucionen hacia el cáncer. Sin embargo, después de muchos años, las verrugas cervicales pueden volverse cancerosas.* Laboratory of Tumor Virus Biology

Sistema inmunológico

La respuesta inmune se refiere a todos los procesos que se llevan a cabo para proteger a un cuerpo ante una infección. Si bien esa es la intención, la manera en que lo hace resulta ser poco intuitiva ya que recurre a procesos como inflamación, aumento de temperatura e incluso neumonía. Consta de dos partes principalmente: el **sistema inmune innato** y el **sistema inmune adaptativo**. A su vez, el adaptativo se divide en dos: el **sistema serológico** (mediado por anticuerpos producidos por células B) y el **sistema mediado por células T**.

La respuesta inmune innata se caracteriza por ser rápida; se basa en el reconocimiento de estructuras moleculares genéricas. Si bien no son aptas de focalizar un patógeno en particular, permiten una buena identificación espacial de la infección en cuestión.

La respuesta inmune serológica se lleva a cabo por **anticuerpos** (inmunoglobulinas: glicoproteínas presentes en la circulación sanguínea). Estos se caracterizan por unirse a estructuras moleculares específicas del antígeno reconocido.

Mientras que el sistema inmune y el sistema serológico de anticuerpos constan de reconocer moléculas que se encuentran en las superficies de los microorganismos invasores, en el sistema adaptativo las **células T** reaccionan ante péptidos que vengan acompañados de moléculas MHC.

Las **células T** son un tipo de linfocito que se genera en la médula ósea para después madurar en el timo. Un proceso de maduración de este tipo de células se refiere a ponerlas a prueba para conocer su efectividad ante la defensa viral. Si no se pueden unir a moléculas MHC y/o se unen a antígenos incorrectos, son eliminadas. Durante una infección en estado activo, los niveles de células T se elevan; no obstante, cuando la infección es controlada y eliminada, los niveles ya no necesitan estar tan altos y pasan a una etapa programada de muerte celular conocida como **apoptosis** [7].

A manera de resumen, el sistema inmune lo forman una gran cantidad de células que tienen la función de reconocer y posteriormente eliminar agentes que señalen una amenaza. En particular, la inmunidad innata está conformada de células como macrófagos o células dendríticas. Además de ellas, también están presentes subpoblaciones de linfocitos tipo T y tipo B [14].

Los modelos que se presentan más adelante tienen una contribución por parte del sistema inmune, así que es conveniente la descripción detallada de los elementos que resaltan.

Los **linfocitos** se categorizan dependiendo de su estructura y funcionalidad. Se dividen en: linfocitos B, linfocitos T y linfocitos de inmunidad innata. Los primeros, estando en su etapa madura, tienen el objetivo de reconocer antígenos específicos y desarrollar una respuesta inmune. El último tipo de linfocito, si bien no tiene habilidad de reconocimiento, consta de receptores de alta afinidad que distinguen citocinas específicas [14].

Otro tipo de células involucradas en la infección son los **neumocitos**. Se le llama neumocitos a las células alveolares escamosas; este tipo celular cubre aparentemente toda la superficie alveolar. Un alvéolo se refiere a un pequeño saco de aire que se encuentra en el sistema respiratorio, particularmente los pulmones, de mamíferos [3]. De acuerdo a un estudio realizado por Haagmans et al. (2004), la importancia de los neumocitos radica en

que la replicación del virus, específicamente SARS coronavirus, toma lugar comúnmente en el tracto respiratorio inferior (*LRT*, *Low Respiratory Tract*, por sus siglas en inglés), que justo conlleva a un daño alveolar (DAD, Daño Alveolar Difuso). Por tanto, un primer contacto del virus con el cuerpo es a través de células como los neumocitos [6].

Coronavirus

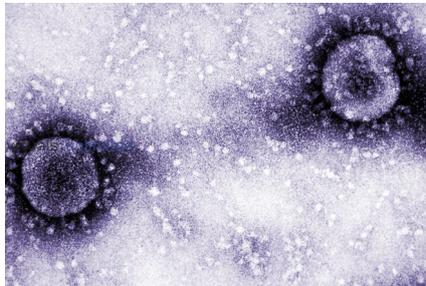


Figura 2: (2008). *Micrografía electrónica del virus SARS-CoV-2, obtenida mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). La imagen muestra detalles microscópicos de la estructura viral.* Dr. Gopal Murti/Visuals Unlimited, Inc.

El coronavirus es un virus con genoma ARN, lo que implica que sintetizan el ARN mensajero con una ARN polimerasa viral. El significado de su nombre parte de la consideración de su familia: *Coronaviridae*. Dentro de esta misma familia se encuentra el virus del síndrome respiratorio agudo grave o severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Inicialmente, la variante fue conocida como **nuevo coronavirus 2019** (2019-nCoV); posteriormente bajo decisión del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, se le denominó **SARS-CoV-2**.

Haciendo uso de técnicas como la microscopía electrónica, se ha observado que la estructura del virus es redondeada con espículas, similar a una corona solar. La composición proteica estructural del virus consta de cuatro proteínas: de espícula (S), de envoltura (E), de membrana (M) y nucleoproteína (N). En cuanto a las funciones, la proteína S es la más antigénica y le da forma de corona. La proteína N se encarga de la protección del genoma y contribuye en la síntesis del ARN viral. La proteína M proporciona estructura y estabilidad al virón. Finalmente la proteína E funciona como canal iónico [13].

A grandes rasgos, durante el ciclo replicativo lo que ocurre es que el virón de SARS-CoV-2 se une a la célula huésped bajo la interacción de la proteína S con la proteína ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2). Es importante resaltar que es común encontrar a la ECA2 en el tejido respiratorio (desde la cavidad nasal hasta los alvéolos pulmonares). Considerando también a la proteína TMPRSS2 (serina proteasa transmembranal 2), el virus ingresará mediante **endocitosis**.

Una vez que las membranas se fusionaron, se libera la nucleocápside en el citoplasma, permitiendo la síntesis del genoma viral en los ribosomas. Posteriormente en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi, se inicia un proceso de ensamblaje (interacción genoma-nucleocápside). Finalmente gracias a la **exocitosis** los nuevos virones abandonan a la membrana celular, dando pauta a iniciar nuevamente el ciclo.

La justificación sobre el origen del virus se ha inclinado hacia un carácter zoonótico, específicamente con el murciélago. Esto porque la distancia filogenética entre el genoma del SARS-CoV-2 y el genoma del Bat-CoV RaTG13 es muy cercana ($\approx 96\%$) [12][13].

Modelado matemático

Antecedentes

La mortalidad humana tiene y ha tenido una gran variedad de factores contribuyentes a lo largo de la historia. Uno de ellos y de los que más han resonado en los últimos años, son las pandemias. En sentido general, una **pandemia** se puede describir como una enfermedad epidémica que alcanza a una gran parte de la población. Ahora, la palabra **epidemia** hace referencia a una propagación de una enfermedad pero limitada espacio-temporalmente. Estos sucesos funcionan bien como campo de trabajo y aplicabilidad de modelos matemáticos, pues estos últimos cuentan con herramientas que proporcionan una aproximación funcional de la dinámica real de la propagación a lo largo del tiempo y del espacio.

El comienzo de la invasión de microorganismos data desde antes de la extinción de los neandertales hasta hoy en día; situación interesante ya que demuestra la capacidad evolutiva conforme nuestro mismo desarrollo. Ejemplos de pandemias por las que el ser humano ha tenido que atravesar son: la peste negra (alrededor de 542 d.C.); la viruela (hace 10,000 años); la gripe española (alrededor de 1918); la gripe asiática (alrededor de 1957); SIDA (alrededor de 1981); entre otras. La cantidad de muertes que estas pandemias han dejado oscilan en un intervalo de 5,000 personas a 3,000,000 de personas [4].

La consideración de emplear modelos matemáticos para el entendimiento de su dinámica, data a principios del siglo XVIII, con Daniel Bernoulli. La motivación fue la eficacia de la inoculación determinando si ella permitiría ampliar la esperanza de vida a través de el cálculo infinitesimal. Posteriormente surge otro modelo, con Ronald Ross. La enfermedad que incitó al desarrollo de este modelo fue la malaria. Aparte de determinar que el parásito de malaria habitaba en el sistema digestivo de un mosquito llamado *Anopheles*, también encontró que la solución no era exterminar por completo a la especie de mosquitos. Finalmente con William Kermack y Anderson Mckendrick, se establecieron las bases para lo que hoy se conocen como modelos compartimentales tipo SIR.

Ya que es de los primeros contactos con el modelado matemático, se hace especial hincapié en el **modelo de Bernoulli**. El modelo de Bernoulli buscaba demostrar la eficacia de la inoculación a largo plazo; para ello, Bernoulli consideró que la probabilidad de contraer la viruela y de morir por la infección, era independiente de la edad. Además, propuso que quienes sobreviven a la viruela, desarrollan inmunidad. Así, se puede definir a p como la probabilidad de que un infectado muera por viruela; lo contrario, la supervivencia, se denota como $1-p$; q se refiere a la probabilidad de contraer la infección. Así, la población total estará dada por

$$P(t) = S(t) + R(t) \tag{1}$$

donde $S(t)$ es la cantidad de personas susceptibles a infectarse y $R(t)$ los recuperados.

Definiendo a la mortalidad por otros motivos como $m(t)$, se tiene que

$$\frac{dS}{dt} = -qS - m(t)S \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = q(1-p)S - m(t)R \quad (3)$$

∴

$$\frac{dP}{dt} = -qpS - m(t)P \quad (4)$$

Tras eliminar el término $m(t)$ con el fin de encontrar la relación entre $S(t)$ y $P(t)$, y definiendo $f(t)$ como la derivada de $\frac{S(t)}{P(t)}$, se tiene

$$\frac{df}{dt} = -qf + pqf^2 \quad (5)$$

Resolviendo se encontrará la fracción de susceptibles

$$\frac{S}{P} = \frac{1}{(1-p)e^{qt} + p} \quad (6)$$

Para calcular la esperanza de vida, se debe plantear un escenario donde no hay muertes por inoculación sino muertes por otros motivos; esto lleva a la determinación de $P^*(t)$, como la población que muere por diferentes motivos fuera de la viruela. Así, la esperanza de vida es

$$E(t) = \frac{1}{P_0} \int_0^\infty P(t)dt \quad (7)$$

$$E^*(t) = \frac{1}{P_0} \int_0^\infty P^*(t)dt \quad (8)$$

Lo anterior permitió a Bernoulli demostrar que la esperanza de vida sí se vería aumentada tras la implementación de la inoculación. Ello sentó las bases para la fiabilidad de los modelos matemáticos para entender el comportamiento de la propagación de infecciones.

El *modelo de Ross* se describe con dos ecuaciones diferenciales. Se consideran varios parámetros: N es el número total de personas; $I(t)$ es el número de infectados; n es el número de mosquitos; $i(t)$ es el número de mosquitos portadores de malaria; b es la frecuencia con la que los mosquitos infectan; p es la probabilidad de transmisión humano a mosquito; p' es la probabilidad de transmisión de mosquito a humano; a es la tasa de humanos recuperados y m es la mortalidad de mosquitos. Así

$$\frac{dI}{dt} = bp'i \frac{N-I}{N} - aI \quad (9)$$

Se tomó el estado estacionario para resolver ya que es un periodo de tiempo donde algunos parámetros se mantienen constantes. Con lo anterior, se pudo determinar un punto umbral para determinar cuando las soluciones tienen significado físico y cuando no. Así se tiene que

$$n^* = \frac{amN}{b^2pp'} \quad (10)$$

La característica más sorprendente de esta última ecuación es que con ella, se demuestra que no es necesario llegar a la extinción de la especie para la erradicación de la malaria.

La dinámica de la transmisión también se ve descrita por el **número básico de reproducción**. Esta ecuación surge a partir de la consideración de introducir a una persona infectada en una población sana. Se tiene entonces

$$\mathcal{R}_o = \frac{b^2 pp'n}{amN} \quad (11)$$

Si $\mathcal{R}_o > 1$, significa que al menos un infectado transmitirá la infección a otra persona hasta la etapa de recuperación.

La consideración de la evolución del crecimiento de poblaciones es fundamental para el entendimiento de un brote epidémico. Sea una población donde todos los individuos viven en libertad y no hay ni restricciones ni competencia, se define $x(t)$ como la densidad de población; si además se conocen las tasas de nacimiento, muerte y migración, entonces la tasa de cambio de la densidad de población es calculable.

Considerando h como un intervalo corto de tiempo, el número de nacimientos es aproximadamente khx , donde k es la tasa de natalidad. Esto funciona para poblaciones que se reproducen por división. Es fundamental que el intervalo de tiempo sea corto para asegurar la proporcionalidad. Así

$$x(t+h) - x(t) \approx (k - \mu)x(t)h \quad (12)$$

donde μ es el índice de mortalidad. Es bajo este modelo que Malthus pudo predecir que si la población creciera ilimitadamente, los recursos no serían suficientes. Para solucionarlo, se modifica la ecuación considerando una cantidad llamada **capacidad de carga de la población** K . Entonces la evolución restringida está dada por la siguiente ecuación logística

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K} \right) \quad (13)$$

Se puede concluir que la ventaja de aplicar una ecuación logística para el estudio evolutivo de una epidemia proporcionan parámetros importantes: el día de mayor número de infectados, la duración de la epidemia y el total de infectados. No obstante, en lo anterior todo funcionó ya que había simetría, situación no tangible en la realidad. Para ajustar la ecuación considerando factores tangibles, se propone la ecuación de Gompertz. En general, se tratan de curvas sigmoideas que describen que una vez pasado el máximo de infectados diarios, la curva tenderá a caer más lentamente. Así

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \ln \left(\frac{K}{x(t)} \right) \quad (14)$$

Al rededor de segmentar a la población en: susceptibles, infectados y recuperados, es posible proponer un modelo para la propagación de enfermedades infecciosas, tal y como lo proponen Kermack y McKendrick. Además, son modelos que también consideran a la inoculación y al confinamiento como parámetros. $S(t)$ se refiere al número de individuos susceptibles; es decir, individuos sanos que pueden contagiarse. $I(t)$ se refiere al número de infectados. $R(t)$ se refiere al número de recuperados; en este último es importante resaltar que estos individuos ya no transmiten la enfermedad (ya sea por la misma recuperación o defunción). Lo anterior se conoce como modelos compartimentales tipo **SIR** y tiene variantes. La primera es un modelo de dos estados, entre susceptibles e infectados: modelo

SI. La condición es que el periodo de tiempo de la enfermedad es corto, sin considerar nacimientos ni muertes. Por otra parte, está el modelo **SIS**. El modelo SIS propone que los infectados se recuperan pero no son inmunes. Se definen cantidades como la tasa de contagio β y la tasa de recuperación δ .

Dentro de la gama de ecuaciones que describen el comportamiento de la propagación, las siguientes juegan un papel crucial: el **número efectivo de reproducción (punto umbral)**

$$\mathcal{R}_c = \beta \frac{s_o}{\delta} \quad (15)$$

y el **número básico de reproducción**

$$\mathcal{R}_o = \frac{\beta}{\delta} \quad (16)$$

el cual determina si el crecimiento será de forma lineal o exponencial. Así, se llega a las siguientes condiciones

$$\mathcal{R}_o > 1 \quad (17)$$

significa que los infectados pasarán a formar parte de la población.

$$\mathcal{R}_o < 1 \quad (18)$$

significa que los infectados desaparecerán eventualmente.

Para este proyecto, el siguiente modelo sienta las bases del desarrollo así que se describe con mayor detalle a continuación. El modelo **SIR** se caracteriza por tener una parte de la población recuperada e inmune (susceptibles independientes de recuperados). γ es la fracción de infectados recuperados. Así

$$\frac{ds}{dt} = -\beta is \quad (19)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i \quad (20)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i \quad (21)$$

El cambio de las cantidades de $S \rightarrow s$ y demás se hace con fines prácticos de una mejor manipulación de las cantidades propuestas.

Considerado que se está trabajando sobre una población de infectados que no tienen contacto con más población $S(t)$ ($\beta is = 0$), se tiene que

$$\frac{di}{dt} = -\gamma i \quad (22)$$

De ello se desprende

$$\frac{i(t)}{i_o} = e^{-\gamma t} \quad (23)$$

cantidad que indica la probabilidad de seguir infectado en un tiempo t . Entonces la probabilidad de recuperarse es

$$F(t) = 1 - e^{-\gamma t} \quad (24)$$

la densidad de probabilidad (derivada) es

$$f(t) = \gamma e^{-\gamma t} \quad (25)$$

y con ello se define el tiempo promedio de recuperación de un infectado

$$\tau = \int_{-\infty}^{\infty} t f(t) dt = \frac{1}{\gamma} \quad (26)$$

La identidad fundamental exprese la relación entre s e i y está dada por

$$i = -s + \frac{\gamma}{\beta} \ln s + i_o + s_o - \frac{\gamma}{\beta} \ln s_o \quad (27)$$

como observación, no hay dependencia espacial.

La consideración de factores como el uso de mascarillas o el distanciamiento interpersonal solamente influye en la adición de parámetros y términos. Sea el caso donde hay una campaña de vacunación, si bien se utiliza el modelo SIR pero con una ligera modificación (modelo SIR- v). Siendo v la fracción de vacunados y considerando un 100 % de efectividad de la vacuna, entonces

$$\frac{ds}{dt} = -\beta i(1-v)s \quad (28)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta i(1-v)s - \gamma i \quad (29)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i \quad (30)$$

lo anterior funciona para el caso de la vacunación, pero ello indica que también es posible la aplicación para cuando se considera la **respuesta inmune**.

Los modelos también son aplicables, bajo modificaciones, para situaciones donde la infección permanece por mucho tiempo, más de una década (modelo SIR endémico). Si bien se trata nuevamente de un modelo tipo SIR, con la condición de considerar la tasa de natalidad y mortalidad. A ambas se les considerará como iguales, por lo que se representan con μ .

Gracias a la representación gráfica considerando este tipo de modelos, es fácil caer en cuenta de las ventajas inmediatas de llevar a cabo un plan de confinamiento y/o distanciamiento social; pues las curvas, principalmente las de infectados y expuestos, presentan un aplanamiento lo que significa que el número de infectados disminuye (a pesar de que hay un desplazamiento que prolonga la duración de la transmisión). Esto demuestra la importancia y utilidad que pueden brindar para salvaguardar la integridad de una población durante la exposición a una infección [4].

Es importante resaltar que el carácter de las ecuaciones expuestas en el presente proyecto es logístico. Una **ecuación logística** si bien se trata de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen el crecimiento y decrecimiento de poblaciones a lo largo del tiempo, se caracterizan por sus entornos limitados. Que un entorno esté bien limitado es necesario ya que es lo más parecido a la realidad, principalmente porque los recursos suelen ser temporales [4].

Criterio de Información de Akaike (AIC)

La propuesta de modelos que buscan describir el comportamiento de determinado fenómeno necesita de un criterio y/o condición de selección. Esto con el motivo de clasificar la eficacia de cada uno de ellos. En particular uno de estos criterios es el llamado **Criterio de Información de Akaike**, el cual se define como una herramienta para verificar qué tan óptimo es un modelo particular dentro de un conjunto finito de modelos.

En primera instancia, lo ideal sería que el criterio permitiera encontrar el modelo que, durante el proceso, no perdiera información. No obstante en la realidad eso es imposible, así que el objetivo es el de obtener un modelo que pierda la menor cantidad de información. Así, se resume que el AIC resultará en la elección del modelo más óptimo a través de

$$AIC = -2 \ln \mathcal{L}(\hat{\theta}) + 2K \quad (31)$$

de donde $\ln \mathcal{L}(\hat{\theta})$ se refiere al logaritmo que se relaciona con los parámetros libres de un modelo estadístico, y K es el número de parámetros libres del modelo.

Se habla de una distancia entre el modelo y el mecanismo generador de datos. Al ser dependientes de datos experimentales, es de carácter relativo, además de que la generación de datos suele ser difícil de caracterizar. De la misma ecuación anterior cada término describe temas diferentes. El primer término es prácticamente la calidad de ajuste a los datos experimentales por parte del modelo. El segundo término se conoce como penalización y es proporcional al nivel de complejidad del modelo.

Una vez determinados los valores de AIC, el menor de ellos significa que el modelo o se ajusta bien a los datos o simplemente no es tan complejo.

Se definen también la **diferencia AIC** y el **peso de Akaike**. La primera está dada por

$$\Delta_i^{AIC} = AIC_i - AIC_{min} \quad (32)$$

Esta ecuación permite la jerarquización de modelos según distancias con el mejor modelo; cuando $\Delta_i^{AIC} = 0$, entonces se trata del mejor modelo. AIC_{min} es el menor valor AIC dentro del conjunto de modelos a probar.

La siguiente cantidad está dada por

$$\omega_i^{AIC} = \frac{e^{-\frac{1}{2}\Delta_i^{AIC}}}{\sum_{r=1}^R e^{-\frac{1}{2}\Delta_r^{AIC}}} \quad (33)$$

y se refiere a los pesos de Akaike. Ellos permiten la cuantificación de la calidad de los modelos; es decir, es la probabilidad de que un determinado modelo i sea el mejor modelo dentro de todo el conjunto [2][9].

Modelo matemático para la dinámica viral dentro del cuerpo humano

Alrededor de todo el estudio que se ha llevado a cabo para la comprensión de la dinámica viral del SARS-CoV-2, se han propuesto modelos con diferentes implicaciones que involucren la mayor cantidad de parámetros posibles y así poder representar a la realidad de una manera más cercana. Los factores dependen de temas como la respuesta inmune en general y la infección de diferentes tipos de células blanco.

Mientras que los modelos matemáticos epidemiológicos cumplen con la función de estimar la manera en que la infección se dispersará además de evaluar el impacto de la misma con fines de mejoras en las medidas de seguridad, los modelos del tipo intra-hospedero también tienen un grado alto de relevancia. Esto porque este tipo de modelos son de gran utilidad en el entendimiento de temas como son la interacción con el sistema inmune, el impacto del efecto farmacológico y la misma dinámica durante el ciclo de replicación. La razón de que este tipo de modelo proporcione una visibilidad más clara sobre la dinámica viral recae particularmente en el conocimiento de interacciones dominantes entre los diversos grupos celulares; mismo que será benéfico en la determinación de medidas de seguridad [1].

Uno de los desarrollos que generalmente no se lleva a cabo es el de la caracterización de un modelo. La caracterización de un modelo se define como el proceso a través del cual, se describen los comportamientos, propiedades y características de un modelo matemático. Lo anterior implica la definición de variables, parámetros, ecuaciones; la identificación de suposiciones; el análisis de propiedades matemáticas (linealidad, convergencia, etc.); la validación; las limitaciones y la interpretación de resultados. En ese sentido, esta investigación también proporciona una parte del análisis para determinar la caracterización del modelo limitado por células blanco [1].

Modelo limitado por células blanco

En particular, existe un modelo que se basa en la interacción que hay con las células huésped; a estas células se les denomina **células blanco**. Es un modelo que se ha aplicado y ha funcionado para otras enfermedades como son SIDA, Hepatitis, Ébola e Influenza. Se le conoce como **modelo limitado por las células blanco** e involucra las siguientes características:

- Se basa en la interacción virus-célula huésped.
- La tasa de infección **está limitada por la disponibilidad y/o número de células huésped**.
- La dependencia es directamente proporcional a la velocidad de infección: pocas células infectadas significa una tasa de infección baja.

- Las ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas que involucra describen el cambio en la población de células huésped y cambio en la población del virus.
- Es un modelo cuyo ajuste es mejor comparado con modelos de crecimiento exponencial y decaimiento logarítmico.

Así, se tiene que

$$\frac{dU}{dt} = -\beta UV \quad (34)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta UV - \delta I \quad (35)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \quad (36)$$

donde U es el número de células blanco; I es el número de células infectadas; V es el número de virones; β es la tasa de infección entre virones y células blanco; p es la tasa de liberación por parte de las células infectadas; c es la tasa de eliminación viral y δ es la tasa de limpieza de células infectadas.

Este tipo de modelos se dice que es no negativo, ya que

$$U(t) \geq 0 \quad (37)$$

$$I(t) \geq 0 \quad (38)$$

$$V(t) \geq 0 \quad (39)$$

Así

$$x(t) = \{U(t), I(t), V(t)\} \rightarrow \mathbb{X} := \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3\} \quad (40)$$

De este sistema cabe resaltar que $V(t)$ presenta una discontinuidad. Durante el periodo previo a la infección ($t < 0$); ie., un estado estable sano, las cantidades estarán determinadas por $U(t) = U_o$, $I(t) = 0$ y $V(t) = 0$. En cuanto $t = 0$, una pequeña población viral entrará al sistema del organismo huésped y entonces da paso a una discontinuidad de primera especie, tal que

$$\lim_{t \rightarrow 0^-} V(t) = 0 \quad (41)$$

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} V(t) = V_o > 0 \quad (42)$$

Lo anterior conduce a establecer que, sea el sistema restringido de tal forma que $U(t_o) > 0$, $I(t_o) \geq 0$ y $V(t_o) > 0$, entonces el virus se dispersará en el organismo huésped a un tiempo $t > t_o$ tal que existe $t^* > t_o$ donde $\dot{V}(t) > 0$; ie. habrá dispersión siempre y cuando $V(t)$ tenga al menos un máximo local.

El caso contrario, cuando no hay dispersión, significa que $V(t)$ decrecerá con $t > t_o$; esto es

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0 \quad (43)$$

El número básico de reproducción se determina a partir de la consideración de la condición inicial tal que

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \beta U(0)V(0) - \delta I(0) > 0 \quad (44)$$

$$\left. \frac{dV}{dt} \right|_{t=0} = pI(0) - cV(0) = 0 \quad (45)$$

De donde

$$\begin{aligned} pI(0) - cV(0) &= 0 \\ pI(0) &= cV(0) \\ \frac{p}{c} &= \frac{V(0)}{I(0)} \end{aligned}$$

Al considerar la desigualdad

$$\begin{aligned} \beta U(0)V(0) - \delta I(0) &> 0 \\ \frac{\beta U(0)V(0)}{\delta I(0)} - 1 &> 0 \\ \frac{\beta U(0)V(0)}{\delta I(0)} &> 1 \end{aligned}$$

Entonces considerando ambos desarrollos, el número básico de reproducción es

$$\mathcal{R}_o = \frac{\beta U(0)p}{\delta c} > 1 \quad (46)$$

La determinación de la estabilidad de un modelo es necesaria ya que a partir de ella, se puede dilucidar información sobre el comportamiento a largo plazo, por ejemplo. En el caso de un modelo epidemiológico, ayuda en la predicción, en la evaluación de tratamientos y en el perfilamiento la comprensión de la respuesta inmune.

Para encontrar el punto de equilibrio se deben equiparar las ecuaciones diferenciales tal que

$$\frac{dU}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dV}{dt} = 0 \quad (47)$$

Lo anterior es válido si el único punto a considerar es

$$x_s := (U_s, 0, 0), U_s \in [0, \infty) \quad (48)$$

Entonces

$$x_s := \{(U, I, V) \in \mathbb{R}^3 : U \in [0, \infty), I = 0, V = 0\} \quad (49)$$

A continuación se hará una linealización con una matriz jacobiana para analizar la estabilidad del punto de equilibrio. Sea un estado general tal que

$$\frac{dU}{dt} = f(U, I, V) \quad (50)$$

$$\frac{dI}{dt} = g(U, I, V) \quad (51)$$

$$\frac{dV}{dt} = h(U, I, V) \quad (52)$$

la matriz jacobiana está dada por

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial U} & \frac{\partial f}{\partial I} & \frac{\partial f}{\partial V} \\ \frac{\partial g}{\partial U} & \frac{\partial g}{\partial I} & \frac{\partial g}{\partial V} \\ \frac{\partial h}{\partial U} & \frac{\partial h}{\partial I} & \frac{\partial h}{\partial V} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta V & 0 & -\beta U \\ \beta V & -\delta & \beta U \\ 0 & p & -c \end{bmatrix} \quad (53)$$

Bajo la condición de x_s

$$A_s = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\beta U_s \\ 0 & -\delta & \beta U_s \\ 0 & p & -c \end{bmatrix} \quad (54)$$

Entonces

$$A_s - \lambda I = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\beta U_s \\ 0 & -\delta & \beta U_s \\ 0 & p & -c \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\lambda & 0 & -\beta U_s \\ 0 & -\delta - \lambda & \beta U_s \\ 0 & p & -c - \lambda \end{bmatrix} \quad (55)$$

La determinación de los eigenvalores es importante ya que son los que permiten conocer el conjunto solución estable. Recordando que estos se encuentran a partir del determinante

$$\det(A_s - \lambda I) = (-\lambda) \begin{bmatrix} -\delta - \lambda & \beta U_s \\ p & -c - \lambda \end{bmatrix} = 0 \quad (56)$$

Esto es

$$-\lambda[(-\delta - \lambda)(-c - \lambda) - p\beta U_s] = 0 \quad (57)$$

$$-\lambda\delta c - \lambda^2\delta - \lambda^2c - \lambda^3 + \lambda p\beta U_s = 0$$

$$\lambda[\delta c - \lambda\delta - \lambda c - \lambda^2 + p\beta U_s] = 0$$

$$\lambda[-\lambda^2 - \lambda(c + \delta) + (p\beta U_s - c\delta)] = 0$$

De lo anterior, es fácil ver que $\lambda_1 = 0$. Mientras que las otras dos soluciones estarán dadas por

$$\lambda_{2,3} = -\frac{(c + \delta) \pm \sqrt{(c + \delta)^2 + 4(p\beta U_s - c\delta)}}{2} \quad (58)$$

Para la simplificación, conviene recordar que existe un valor crítico (U_c) el cual está dado por

$$U_c := \frac{c\delta}{p\beta} \quad (59)$$

entonces

$$\lambda_{2,3} = -\frac{(c + \delta) \pm \sqrt{(c + \delta)^2 + 4c\delta \left(\frac{U_s}{U_c} - 1\right)}}{2} \quad (60)$$

Si $U_c = U_s$ se tendrá que

$$\lambda_{2,3} = -\frac{(c + \delta) \pm (c + \delta)}{2} \quad (61)$$

De lo último se deduce lo siguiente: $\lambda_2 = 0$ y $\lambda_3 = -(c + \delta) < 0$ con $c, \delta > 0$. Entonces se define el conjunto solución

$$x_s^1 := \{(U, I, V) \in \mathbb{R}^3 : U \in [0, U_c), I = 0, V = 0\} \quad (62)$$

como estable y el conjunto solución

$$x_s^2 := \{(U, I, V) \in \mathbb{R}^3 : U \in [U_c, \infty), I = 0, V = 0\} \quad (63)$$

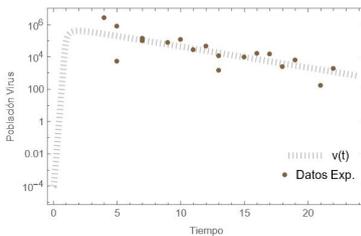
como inestable [1].

Para la confirmación de la ejecución del modelo se recurrió a un trabajo realizado por Wang et al. (2020) de donde se tomaron los parámetros de ajuste. En este trabajo se consideraron muestras pertenecientes a un conjunto de pacientes de Alemania, Corea del Sur y China. A la vez, se tomaron los datos experimentales del trabajo de Hernández y Velasco (2020) [8] los cuales pertenecen a un conjunto de pacientes alemanes que no fueron sometidos a ningún tipo de tratamiento. En general, la medición del ARN viral se llevó a cabo de manera rutinaria diaria desde el inicio de la manifestación sintomática. Las condiciones iniciales se tomaron como $U(0) = 6 \times 10^4$, $I(0) = 0$, $V(0) = 10^{-4}$, $\delta = 2day^{-1}$.

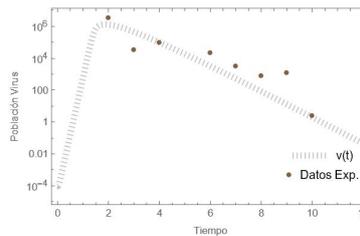
Es importante mencionar que los datos experimentales se tomaron del LRT ya que la calidad y cantidad de información de esa región acerca de la carga viral, es alta [10]. En particular, los motivos fueron:

- Las zonas infectadas principalmente afectadas corresponden a pulmones y bronquios, mismos que forman parte de la red de órganos los cuales constituyen al LRT. Así, es conveniente tomar muestras de ellos ya que la carga viral es alta además de que los cambios en la respuesta inmune son significativos.
- En tema de síntomas, un estudio de 152 casos demostró que la tos, siendo parte del conjunto de síntomas del LRT, ocurre en aproximadamente el 50% de los casos.
- Los síntomas del LRT tienen consecuencias y/o resultados cuyo nivel clínico es grave; un ejemplo es la combinación de tos con dificultad para respirar (neumonía).

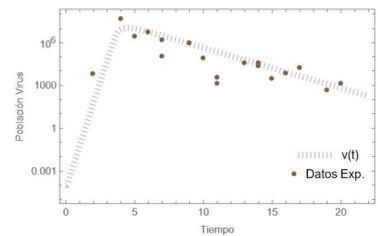
Las siguientes gráficas representan las curvas teóricas encontradas durante el proyecto. Se realizaron un total de ocho gráficas las cuales se localizan en el apéndice del presente trabajo donde también se ubica la tabla de valores con los parámetros utilizados. Se destacan tres de ellas por presentar un valor AIC bajo. La toma de datos parte con $t = 0$ que representa el inicio sintomático.



Paciente 3. AIC=-12.76



Paciente 14. AIC=-0.40



Paciente 2. AIC=0.06

Modelo con respuesta inmune

Un modelo que explique el comportamiento epidemiológico puede ser más cercano a la realidad de acuerdo a la cantidad de términos que lo compongan. En este sentido y a manera de modificación, se propone la consideración de la **respuesta inmune**.

Este modelo propone que el virus induce la proliferación de células T. Es importante resaltar que la respuesta inmune por parte de las células T no es inmediata, ello ya que depende de qué tanto tiempo les tome familiarizarse con el virus.

En términos de ecuación, se tiene que

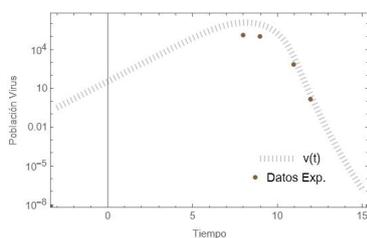
$$\frac{dV}{dt} = pV \left(1 - \frac{V}{K} \right) - c_T VT - cV \quad (64)$$

$$\frac{dT}{dt} = s_T + rT \left(\frac{V^m}{V^m + k_T^m} \right) - \delta_T T \quad (65)$$

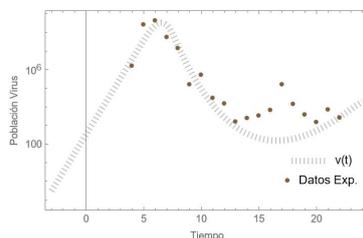
de donde K es la capacidad de carga máxima; p es la tasa de replicación; $c_T VT$ es la tasa de aniquilación de células infectadas por parte del sistema inmune; T es el número de células T; s_T es el parámetro de homeostasis de las células T; δ_T es la vida media de las células T y r es la tasa de proliferación. Teniendo en cuenta que la proliferación de células T sigue el comportamiento de una función sigmoïdal logarítmica, k_T es una constante de saturación media y m es la anchura de la función sigmoïdal.

El estudio realizado por Hernandez y Velasco (2020) y Wölfel et al. (2020) desarrolló la metodología necesaria con pacientes alemanes [17], [8]. Las condiciones iniciales consideraron $V(0) = 0,31 \frac{\text{copies}}{\text{ml}}$, $T(0) = 10^6$ y $\delta_T = 0,1$ considerando que la vida media de las células T dura aproximadamente 4 días.

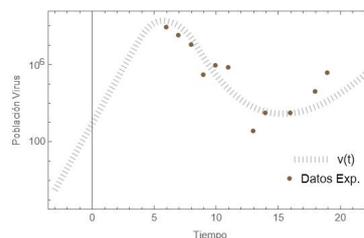
Las gráficas siguientes ilustran las curvas teóricas derivadas durante el proyecto. Se generaron en total nueve gráficas, las cuales se encuentran detalladas en el apéndice de este documento, junto con la tabla que contiene los valores correspondientes a los parámetros empleados. Es relevante mencionar que tres de estas gráficas resaltan debido a la exhibición de un bajo valor de Criterio de Información de Akaike (AIC). La toma de datos parte con $t = -3$ que representa el inicio sintomático.



Paciente I. AIC=-42.49



Paciente A. AIC=-1.33



Paciente F. AIC=7.07

Modelo con respuesta inmune específica

La versatilidad inherente a la descripción de modelos matemáticos mediante una amplia gama de parámetros y términos ofrece la flexibilidad necesaria para manipular diversas combinaciones. Puede considerarse que el modelo restringido por células blancas constituye la piedra angular de todos los demás. De hecho, la demostración de sus puntos de equilibrio mediante la linealización mediante una matriz jacobiana se llevó a cabo con el propósito de resaltar su importancia fundamental en el desarrollo de otros modelos.

Posterior a ese modelo base, se presentó un modelo resultado de la proliferación de células T gracias a la presencia viral. De esta manera este tercer modelo lo que busca es encontrar qué tan distinta es la curva teórica si se combinan los dos previos. Así, la propuesta de este proyecto es la combinación de los trabajos de Wang et al. (2020) [15], Hernandez y Velasco (2020) [8] y Wölfel et al.(2020) [17].

La intención de combinar modelos dinámicos en este proyecto se enfoca en la búsqueda de una representación más completa y precisa del sistema biológico en estudio. Cada modelo individual aborda aspectos específicos de la dinámica viral y la respuesta inmune, lo que, al combinarse, proporciona una visión más holística de la interacción entre el virus y el sistema inmunológico.

Al validar cada modelo por separado con datos experimentales, se aseguró de que ambos modelos estén completos así como que proporcionen información única. La combinación se convierte así en un enfoque que aprovecha las fortalezas individuales de cada modelo, respaldando la solidez del enfoque general.

Por otra parte, está la incorporación de múltiples factores biológicos complejos. La interrelación entre la dinámica viral y la respuesta inmune puede ser intrincada, así que la combinación de modelos facilita la captura precisa de estas interacciones.

Finalmente, la justificación descansa en la coherencia con datos experimentales y en la mejora de la capacidad predictiva del sistema. Si los modelos individuales son consistentes con los datos reales y la combinación mejora la capacidad de prever el comportamiento del sistema, entonces el enfoque conjunto se respalda teórica y empíricamente, fortaleciendo la validez de la investigación.

El modelo combinado entonces se puede explicar bajo tres puntos

- En la biodiversidad celular, existen muchos tipos de partículas celulares y/o tejidos que pueden ser infectados.
- Es un modelo que considera células blanco principales y secundarias, análogo a considerar una primera y segunda ola de infección.
- La idea surge a partir de un estudio donde se detectó material viral del tipo SARS-CoV-2 dentro de linfocitos [16].

Así, el conjunto de ecuaciones diferenciales estará dado por

$$\frac{dN}{dt} = -\beta V(t)N(t) \quad (66)$$

$$\frac{dL}{dt} = \lambda - \beta V(t)L(t) \quad (67)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta V(t)[N(t) + L(t)] - [\delta(t) + \omega L(t)]I(t) \quad (68)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI(t) - cV(t) \quad (69)$$

de donde N es la concentración de neumocitos y L es la concentración de linfocitos (en un organismo saludable, su cantidad es constante), siendo la primera y segunda ola respectivamente; λ es la tasa de restitución celular para linfocitos y se mantiene constante porque la regeneración celular es lenta; β es la tasa de infección para ambos casos; c es la tasa de eliminación viral para ambos casos; p es la tasa de liberación de virus; I es la cantidad de células infectadas, por lo que involucra a ambas olas; ωLI se refiere a la eliminación de células infectadas gracias al sistema inmune; μ es el día donde se asume que inicia la respuesta inmune adaptativa y finalmente δ_I y $\delta(t)$ se refiere a la tasa de muerte de células infectadas. El último término presenta un comportamiento específico. Se tiene que

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_I & \text{si } t \leq \mu \\ \delta_I e^{\sigma[t-\mu]} & \text{si } t > \mu \end{cases} \quad (70)$$

En el contexto de tasas de eliminación celular, generalmente se usan modelos tipo Michaelis-Menten. Estos modelos involucran una función de saturación la cual se define como una función que modela cómo la tasa de eliminación (o muerte) de células cambia cuando se satura o alcanza un máximo a medida que la densidad celular aumenta [5]. Este tipo de funciones reflejan la idea de que, a medida que la población celular crece, la tasa de eliminación puede llegar a un punto donde ya no aumenta a pesar de un aumento adicional en la densidad celular. No obstante, emplear este tipo de funciones resultaría en la adición de parámetros, así que es más conveniente expresar tal bajo una función exponencial [15].

La determinación del número básico de reproducción conlleva el mismo tratamiento que con el modelo limitado por células blanco. Así

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \beta V(0)[N(0) + L(0)] - [\delta_I + \omega L(0)]I(0) > 0 \quad (71)$$

$$\left. \frac{dV}{dt} \right|_{t=0} = pI(0) - cV(0) = 0 \quad (72)$$

Entonces

$$\frac{\beta V(0)[N(0) + L(0)]}{[\delta_I + \omega L(0)]I(0)} = \frac{\beta p[N(0) + L(0)]}{[\delta_I + \omega L(0)]c} \quad (73)$$

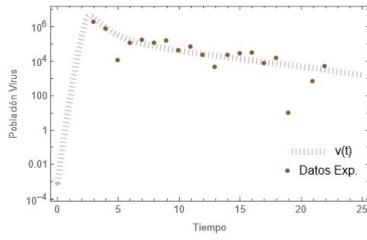
y

$$\mathcal{R}_{o^*} = \frac{\beta p[N(0) + L(0)]}{[\delta_I + \omega L(0)]c} > 1 \quad (74)$$

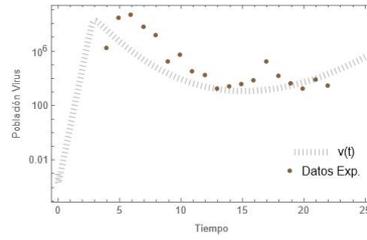
Las gráficas presentadas a continuación representan el resultado triunfante del modelo compuesto que ha sido el foco central de esta investigación. Estas curvas teóricas, inscritas en un total de diez representaciones visuales meticulosamente detalladas en el apéndice de este documento, se destacan como logros notables que encapsulan la esencia de este trabajo de investigación. La información que se rescata de estas curvas se refleja no solo la funcionalidad del modelo, sino también su capacidad para capturar la complejidad de las interacciones entre el virus y el sistema inmunológico.

Lo que distingue aún más estas representaciones es la presencia de tres curvas que sobresalen significativamente. Se traducen en valores extraordinariamente bajos del Criterio de Información de Akaike (AIC), subrayando la robustez y precisión del modelo. Esas cifras

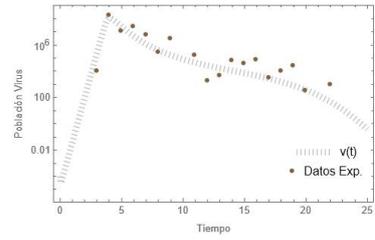
son un AIC de -10.92 para el paciente 3, -4.04 para el paciente 1, y -1.70 para el paciente 2.



Paciente 3. AIC=-10.92



Paciente 1. AIC=-4.04



Paciente 2. AIC=-1.70

Conclusión

En cierre, esta investigación representa un paso significativo en la comprensión de la dinámica viral intra-hospedera, particularmente enfocada en el SARS-CoV-2. Desde las primeras etapas, el objetivo era el de poder comprender cada detalle que rodea la infección viral, permitiendo así posteriormente la propuesta de mejoras es modelos previamente establecidos.

La replicación de modelos teóricos existentes ha sido un componente clave de este trabajo, y los resultados obtenidos han sido coherentes con los hallazgos previos en la literatura. Este éxito subraya la robustez de estos modelos en la descripción de la interacción entre el virus y su hospedero.

La fusión de dos modelos independientes ha representado un logro destacado. La capacidad de este enfoque combinado para capturar la complejidad de la dinámica viral brinda una herramienta más precisa y comprensiva. La validación de los resultados frente a la bibliografía existente refuerza la confianza en la utilidad y aplicabilidad de nuestro enfoque.

A pesar de estos logros, es importante reconocer que este proyecto marca el comienzo de una investigación más profunda. Las oportunidades futuras incluyen la consideración de factores adicionales que podrían influir en la dinámica viral, la validación experimental de nuestros resultados teóricos y la adaptación del modelo a situaciones específicas. Este trabajo sienta las bases para una investigación continua y promete descubrimientos adicionales a medida que la ciencia evoluciona.

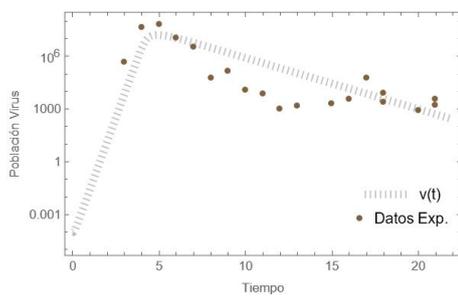
Bibliografía

- [1] Abuin, P., Anderson, A., Ferramosca, A., Hernandez, E. and Gonzalez, A.(2020). *Characterization of SARS-CoV-2 dynamics in the host*. Annual Reviews in Control 50. 457-468.
- [2] Akaike, H. (1974). *A New Look at the Statistical Model Identification*. IEEE TRANSACTIONS ON AUTOMATIC CONTROL, Vol. AC-19, No.6. 716-723.
- [3] Azucas, R.(2023). *Alvéolos*. Recuperado de <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/alveolos>
- [4] Dagdud, L.(2022). *Introduction to mathematical models for infectious diseases*. Independently published.
- [5] Fowler, A. (1997). *Mathematical Models in the Applied Sciences*. University of Oxford
- [6] Haagmans, B., Kuiken, T., Martina, B., Fouchier, R., Rimmelzwaan, G., Amerongen, G., Riel, D., Jong, T., Itamura, S., Chan, K., Tashiro, M. and Osterhaus, A. (2004). *Pegylated interferon- α protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques*. Nature Medicine. Letters. 290-293.
- [7] Harper, D. (2012). *VIRUSES: Biology, Applications, Control*. USA. Garland Science.
- [8] Hernandez,E. and Velasco, J. (2020). *In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans*. Annual Reviews in Control 50. 448-456.
- [9] Martínez, D., Albín, J., Cabaleiro, J., Pena, T., Rivera, F. y Blanco, V. (2009). *El Criterio de Información de Akaike en la Obtención de Modelos Estadísticos de Rendimiento*. XX Jornadas de Paralelismo.439-444.
- [10] Nakagawara, K., Chubachi, S., Namkoong, H., Tanaka, H., Lee, H., Azekawa, S., Otake, S., Fukushima, T., Morita, A., Watase, M., Sakurai, K., Kusumoto, T., Asakura, T., Masaki, K., Kamata, H., Ishii, M., Hasegawa, N., Harada, N., Ueda, T., Ueda, S., Ishiguro, T., Arimura, K., Saito, F., Yoshiyama, T., Nakano, Y., Mutoh,

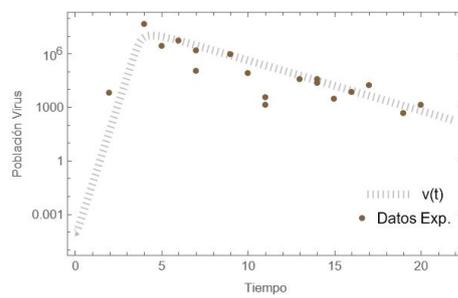
- Y., Suzuki, Y., Edahiro, R., Murakami, K., Sato, Y., Okada, Y., Koike, R., Kitagawa, Y., Tokunaga, K., Kimura, A., Imoto, S., Miyano, S., Ogawa, S., Kanai, T. and Fukunaga, K. (2022). *Impact of upper and lower respiratory symptoms on COVID-19 outcomes: a multicenter retrospective cohort study.* 2-14.
- [11] Negroni, M. y González, M. (2017). *VIRUS: GENERALIDADES.* GENERALIDADES DE MICROBIOLOGÍA.69-80.
- [12] Sánchez, M. (2010). *Infecciones víricas.* Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH. Hospital Gregorio Marañón. Madrid, España.
- [13] Santos, G., Cortés, P., Vallejo, V. y Reyes, J. (2021). *SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento.* GACETA MÉDICA DE MÉXICO. DOI: 10.24875/GMM.20000505
- [14] Vergara, U. y Palomo, I. (2022). *HEMATOLOGIA FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA: LINFOCITOS.* Universidad de Talca. 189-210.
- [15] Wang, S., Pan, Y., Wang, Q., Miao, H., Brown, A. and Rong, L. (2020). *Modeling the viral dynamics of SARS-CoV-2 infection.* Mathematical Biosciences. DOI:10.1016/j.mbs.2020.108438
- [16] Wang, X., Xu, W., Hu, G., Xia, S., Sun, Z., Liu, Z., Xie, Y., Zhang, R., Jiang, S. and Lu, L. (2020). *SARS-CoV-2 Infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion.* Cellular & Molecular Immunology.
- [17] Wölfel R., Corman, V., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M., Niemeyer, D., Jones, T., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C. and Wendtner, C. (2020). *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.* Nature. Vol.581. 465-469.

Apéndice

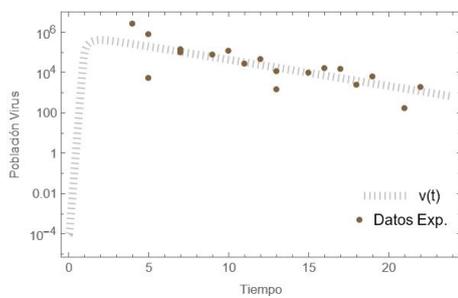
Modelo limitado por células blanco



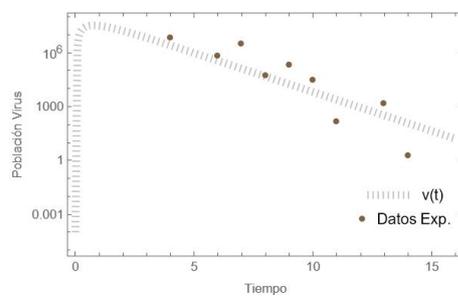
Paciente 1



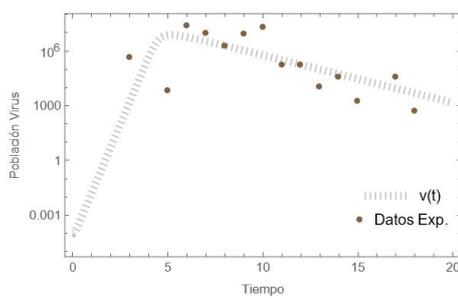
Paciente 2



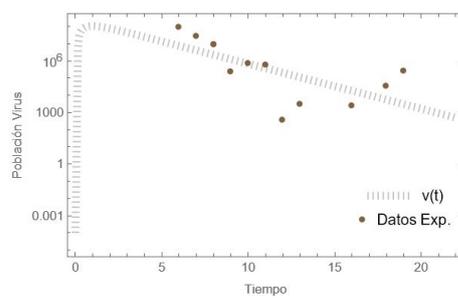
Paciente 3



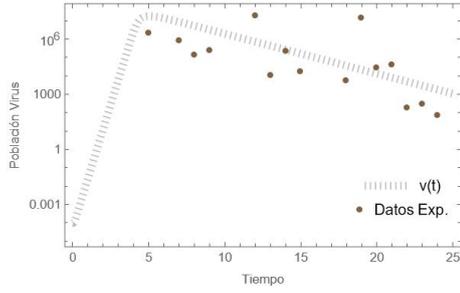
Paciente 4



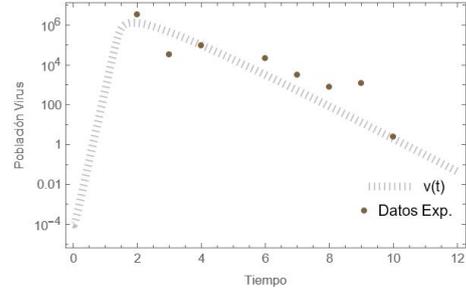
Paciente 7



Paciente 8



Paciente 10

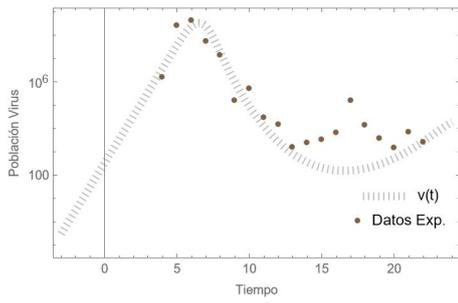


Paciente 14

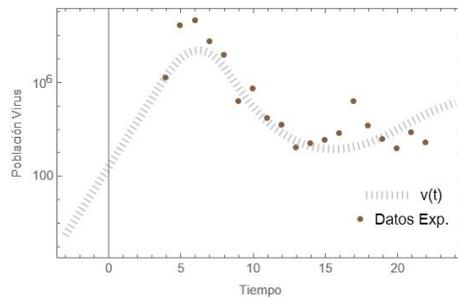
Paciente	β	p	c	$V(0)$	AIC
1	$9,8 \times 10^{-7}$	$9,7 \times 10^2$	$6,7 \times 10^{-1}$	10^{-4}	7.890298
2	$1,8 \times 10^{-6}$	$6,25 \times 10^2$	$6,5 \times 10^{-1}$	10^{-4}	0.06341452
3	5×10^{-4}	19	0.3	10^{-4}	-12.76443
4	$6,5 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^3$	1	10^{-4}	7.098075
7	$1,9 \times 10^{-6}$	$4,3 \times 10^2$	0.6	10^{-4}	9.350209
8	$9,1 \times 10^{-5}$	$5,8 \times 10^3$	0.6	10^{-4}	10.45424
10	$9,7 \times 10^{-7}$	$9,4 \times 10^2$	0.5	10^{-4}	15.19438
14	$4,7 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^2$	2	10^{-4}	-0.409692

Cuadro 1: Valores que representan el mejor ajuste; la toma se hizo sobre la carga viral LRT por sus siglas en inglés) sobre pacientes de nacionalidad alemana. Las unidades se dan como sigue: $[\beta] = ml/virus/day$, $[p] = day^{-1}$, $[c] = day^{-1}$ y $[V] = \frac{RNA}{ml}$ [15], [8].

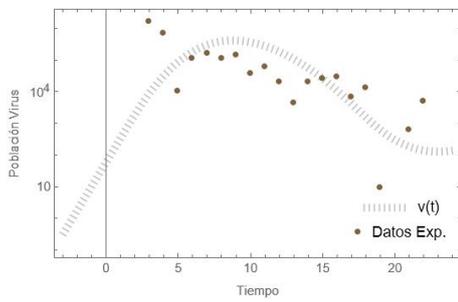
Modelo con respuesta inmune



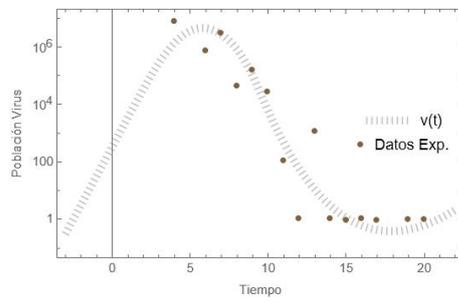
Paciente A



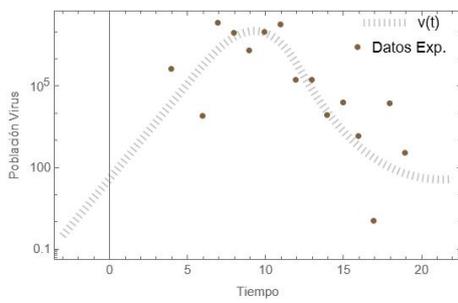
Paciente B



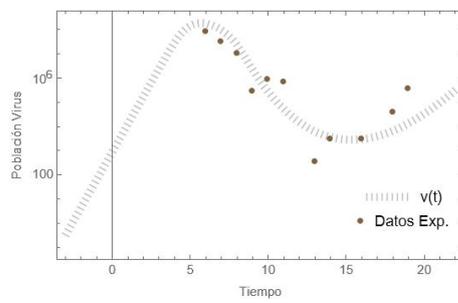
Paciente C



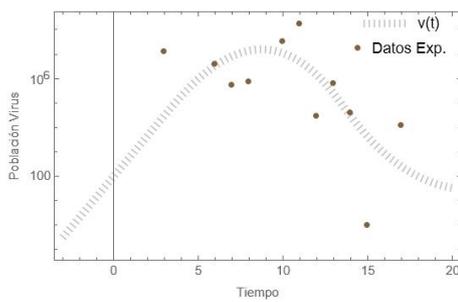
Paciente D



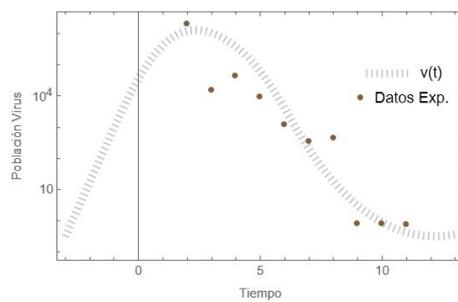
Paciente E



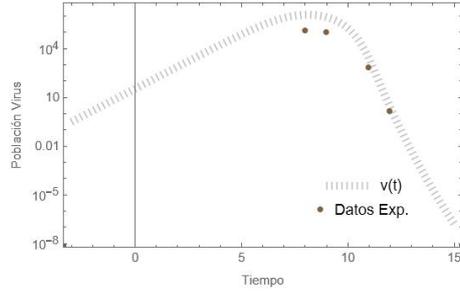
Paciente F



Paciente G



Paciente H

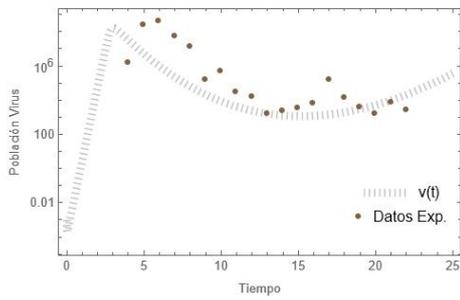


Paciente I

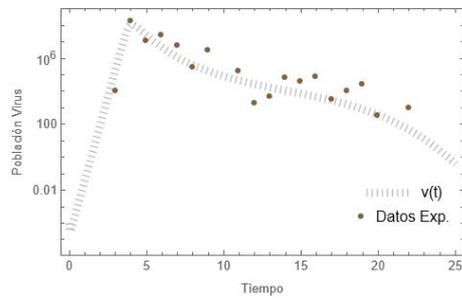
Paciente	r	c_T	p	k_T	AIC
A	0.794	$1,58 \times 10^{-6}$	6.31	$7,94 \times 10^7$	-1.33
B	0.126	$7,94 \times 10^{-6}$	12.58	$1,99 \times 10^6$	11.43
C	0.020	$1,58 \times 10^{-5}$	19.95	$1,58 \times 10^3$	14.28
D	0.251	$1,58 \times 10^{-6}$	6.31	$3,16 \times 10^4$	7.16
E	0.316	$1,00 \times 10^{-6}$	5.01	$5,01 \times 10^5$	16.04
F	0.398	$1,26 \times 10^{-6}$	6.31	$1,00 \times 10^7$	7.07
G	0.158	$1,99 \times 10^{-6}$	6.31	$7,94 \times 10^4$	24.59
H	0.050	$2,52 \times 10^{-5}$	31.62	$2,52 \times 10^3$	10.23
I	0.794	$1,58 \times 10^{-8}$	8.57	$1,00 \times 10^3$	-42.49

Cuadro 2: Valores estimados de acuerdo a los datos de Wölfel et al. (2020). Los parámetros m , δ_T , y K corresponden al mejor ajuste [17], [8].

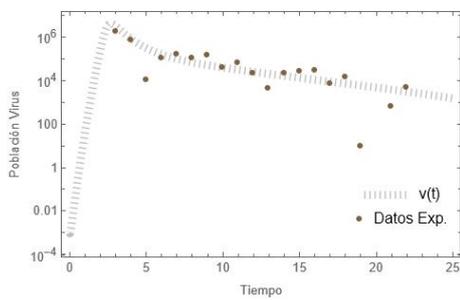
Modelo con respuesta inmune específica



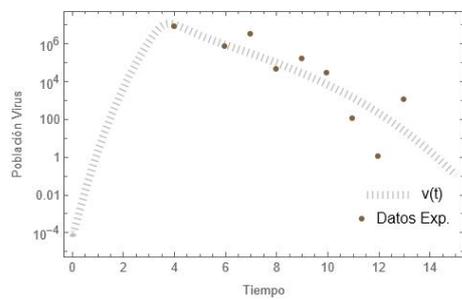
Paciente 1



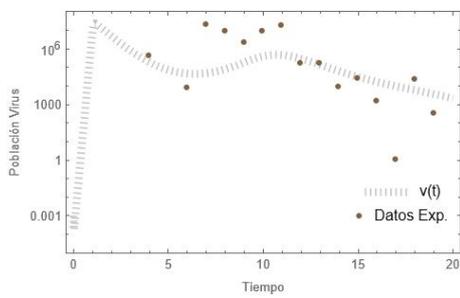
Paciente 2



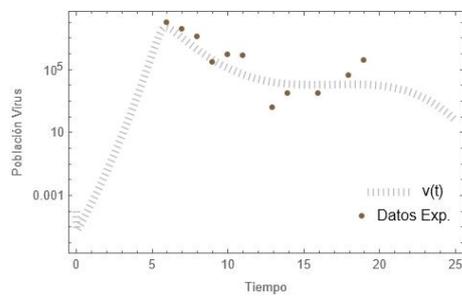
Paciente 3



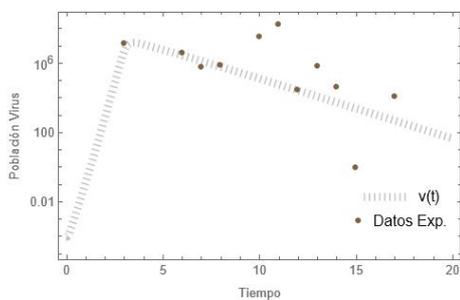
Paciente 4



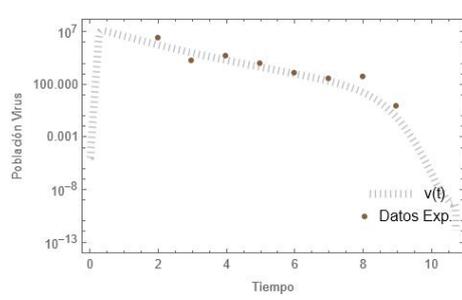
Paciente 7



Paciente 8



Paciente 10



Paciente 14

Paciente	β	p	c	ω	σ	$V(0)$	μ	AIC
1	$4,79 \times 10^{-8}$	$3,7 \times 10^5$	78	$2,09 \times 10^{-4}$	10^{-3}	10^{-3}	15	-4.042036
2	$5,9 \times 10^{-8}$	$1,3 \times 10^5$	39.5	$1,59 \times 10^{-4}$	0.1	10^{-4}	8	-1.708228
3	$3,6 \times 10^{-6}$	$1,23 \times 10^3$	4.4	10^{-3}	0.1	10^{-3}	9	-10.92767
4	$7,3 \times 10^{-7}$	$5,7 \times 10^3$	4.4	$1,1 \times 10^{-3}$	0.5	10^{-4}	6	5.980355
7	1×10^{-6}	$1,1 \times 10^5$	215	$4,5 \times 10^{-4}$	0.11	10^{-3}	9	17.5142
8	$9,2 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^5$	109	$4,1 \times 10^{-5}$	0.1	10^{-4}	6	6.927418
10	15×10^{-7}	9×10^2	0.8	10^{-9}	0.93	10^{-4}	2.5	17.56648
14	4×10^{-5}	$6,5 \times 10^3$	20	$1,4 \times 10^{-2}$	1.8	10^{-5}	6	0.105858

Cuadro 3: Valores que representan el mejor ajuste; la toma se hizo sobre la carga viral LRT (*Low Respiratory Tract* por sus siglas en inglés) sobre pacientes de nacionalidad alemana. Las unidades se dan como sigue: $[\beta] = ml/virus/day$, $[p] = day^{-1}$, $[c] = day^{-1}$, $[\omega] = ml/cell/day$, $[\sigma] = day^{-1}$ y $[V] = \frac{RNA}{ml}$. Recordando que δ_I y λ son cantidades fijas [15].