



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA INDUSTRIAL

**SARS-COV-2 EN CHILE: ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE
INGRESAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS A TRAVÉS DE
MODELOS DE COLAS.**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN GESTIÓN DE OPERACIONES

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL INDUSTRIAL

IGNASI MATÍAS NEIRA VALLS

PROFESOR GUÍA:
DENIS SAURÉ VALENZUELA

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:

LEONARDO BASSO SOTZ
MARCEL GOIC FIGUEROA
CHARLES THRIVES CORTÉS-MONROY

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por:
ANID/Programa PIA/AFB 180003

SANTIAGO DE CHILE
2022

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE MAGÍSTER EN
GESTIÓN DE OPERACIONES
POR: **IGNASI MATÍAS NEIRA VALLS**
FECHA: 2022
PROF. GUÍA: DENIS SAURÉ VALENZUELA

SARS-COV-2 EN CHILE: ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE INGRESAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS A TRAVÉS DE MODELOS DE COLAS.

A pesar de una eficaz campaña de vacunación, comenzada a principios de febrero de 2021, la ola de infecciones del 2021 por SARS-CoV-2 en Chile se caracterizó por un aumento desproporcionado de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) entre individuos menores de 60 años, en paralelo con un aumento explosivo de las detecciones nuevas variantes provenientes de otros países, de las cuales destaca de la variante Gamma (P.1).

El presente estudio tiene como objetivo principal cuantificar los efectos de las nuevas variantes sobre la probabilidad de ser derivado a la UCI. Mediante la calibración de modelos de colas que simulan la ocupación de camas UCI por grupo etario, estos modelos predijeron con éxito la ocupación de las camas UCI tanto durante el 2020, como cuando las variantes comenzaron a circular.

Los modelos utilizan datos sobre: (i) los nuevos casos diarios y la ocupación real de la UCI; (ii) el intervalo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI; (iii) la duración de la estancia en la UCI; (iv) la vigilancia genómica y la eficacia de la vacuna. Para la estimación de la probabilidad de ingreso a UCI condicionada por la infección sin variante se realizó aplicando la Ley de Little [9], y para el caso de la probabilidad de ingreso a UCI condicionada por la infección por variante se realizó mediante la minimización del error cuadrático medio.

A modo de conclusión, el resultado de los modelos muestra que la infección por la variante Gamma conduce a un aumento de 3,5 a 4,7 veces en el ingreso en la UCI para las personas menores de 60 años. De esto se desprende que el riesgo relativo estimado asociado a la variante Gamma es significativamente mayor que el documentado para la variante Alfa, para la población menor de 60 años y es heterogéneo entre los distintos tramos de edad. Y lo que es más importante, también muestra que las vacunas fueron capaces de frenar las infecciones por la variante Gamma. Los alcances de esta investigación permitirían utilizar la metodología planteada en este estudio para estimar el riesgo relativo de otras variantes como la variante Delta o Ómicron.

Soy porque somos

Saludos

Agradecimientos

La realización de este trabajo conlleva la culminación de una etapa importante en mi vida. Debo partir dando las gracias a mis abuelos, Sylvia Andrade R. e Ignacio Valls R., quienes desde pequeño me entregaron los valores esenciales de la vida y hoy son un pilar tanto de inspiración como de fuerza. Agradezco cada día su cariño, su paciencia, sus enseñanzas y el recuerdo del día a día con ustedes.

A mi madre, quien me dio la vida, que con su coraje y perseverancia me motivan para seguir adelante y aprovechar cada instante, a cada día ser un poco mejor que el anterior. Gracias por todo el amor que me entregaste. A mi padre, el cual es un ejemplo de responsabilidad y humildad, por enseñarme que el esfuerzo y la perseverancia son clave a la hora de conseguir mis objetivos.

A mi madrina y primo, Pilar y Xavier, por brindarme ambos el calor de su hogar, por estar en todos los momentos importantes de mi vida, por ser un ejemplo de integridad, felicidad; y muy especialmente a mi madrina, por la dedicación en mantener a la familia unida y sus tradiciones. No hay palabras en este mundo para agradecerles.

A mis hermanos, Cristóbal e Isidora. Sepan que mi cariño por ustedes es enorme. Estoy orgulloso de las personas que son y sigo con ansias sus próximos pasos. Pueden contar conmigo para lo que sea. A mi tío Nacho, por su apoyo constante, y formar mi carácter, siempre te guardo en mi memoria. No puedo no mencionar a mi tío Jaime, tía Marieta y tía Tote, quienes me abrieron las puertas de su familia, me cuidaron y enseñaron como si fuera su hijo, tienen un lugar especial en mi corazón.

A todos mis amigos y amigas del colegio (Mumo, Benja, Sole, Ceci, Juanpi, Chalo, Javi, Flo, Ricardo, Carlos, Gabriel, Jesu, Cata, Maca, Pepa, Cata, Isi), por darme alegrías, risas y por acompañarme en todo este tiempo. Agradezco las muchas conversaciones importantes que tuve con ustedes, que me ayudaron a crecer.

A todos mis amigos y compañeros de universidad por su apoyo, su compañía, las experiencias que hemos vivido juntos y las risas, si no fuera por ellos la universidad no hubiese sido tan entretenida (Javi, Emir, Alfredo, Xio, Bastián, Vicho, Piru, Matías, Coto). Sé que nos seguiremos viendo. A mis amigos del MGO (Felipe, Joaco y Sebastián), sobre todo a Pablo Galaz por la confianza que ha tenido en mis capacidades y haberme ayudado innumerables veces.

A todos mis compañeros y entrenadores de la selección (Osvaldo, Cristián, José, Sebas-

tián, Jairo, Juan, Lucca, Emiliano, entre otros) y a Ricardo Paredes , a quien lo conocí por el basketball, pero terminó siendo un gran amigo.

Continuando, agradezco a Alejandro Bruhn, Marcela Ferres, Jenniffer Angulo, Magdalena Vera, Miguel O’Ryan y Juan Pablo Torres, quienes contribuyeron en este proyecto, y brindaron información relevante para calibrar y validar los modelos implementados.

Por último, quiero agradecer a la universidad y a todos los profesores que formaron parte de esta etapa, con especial mención a Denis Sauré, Leonardo Basso, Marcel Goic y Charles Thraves. Me llevo el mejor recuerdo de todos y el orgullo de haber trabajado con ustedes en el ISCI, y haber podido aportar en algo a combatir esta pandemia.

Tabla de Contenido

1. Introducción	1
2. Metodología	4
2.1. Estimación de la ocupación de la UCI utilizando un modelo dos colas en tándem	7
2.2. Construcción de las series temporales de infectados sintomáticos a nivel nacional por edad	8
2.3. Estimación de máxima verosimilitud para la distribución de las duraciones	9
2.4. Estimación de la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada por la infección del virus original	12
3. Resultados sin VoCs	14
3.1. Prueba de que las distribuciones no cambian entre variantes y en el tiempo.	18
3.2. Prueba de existencia una tasa de aprendizaje en la estadía en la UCI	21
4. Resultados con VoCs	22
5. Discusión	26
Bibliografía	29

Índice de Tablas

2.1.	Estimaciones de los parámetros de las distribuciones del intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI por grupo etario. Estimaciones de los parámetros μ y r de la distribución binomial negativa para el intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI. Los corchetes indican los intervalos de confianza del 95 %.	10
2.2.	Estimaciones de los parámetros de las distribuciones de la duración de la estadía en la UCI por grupo etario. Estimaciones de los parámetros μ y r de la distribución binomial negativa para la duración de la estancia en la UCI, y para la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada a estar infectado. Los corchetes indican los intervalos de confianza del 95 %.	11
2.3.	Resumen de los datos sobre el intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI y la duración de la estadía en la UCI.	11
2.4.	Cálculo del análisis de sensibilidad de la probabilidad de UCI condicionada a la infección causada por la cepa de fondo. Cada columna muestra el error cuadrático medio entre la ocupación de la UCI observada y la prevista cuando la probabilidad de ingreso condicionada a la infección se calibra utilizando los datos de aparición de la infección durante determinados meses (2020).	13
3.1.	Prueba de ratio de verosimilitud: Distribución igual de las distribuciones de tiempo de inicio de síntomas a la UCI y de la duración de la estadía en la UCI para los VoCs y la cepa de origen.	20
3.2.	Prueba de ratio de verosimilitud: Distribución igual de las distribuciones de tiempo de inicio de síntomas a la UCI y de la duración de la estadía en la UCI antes y después de enero 2021.	20
3.3.	Prueba de existencia una tasa de aprendizaje de las duraciones en la UCI	21
4.1.	Resumen de los datos de los exámenes de secuenciación de los pacientes ingresados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, de enero a junio de 2021.	23
4.2.	Error Cuadrático medio - ajuste comparativo de los modelos de colas originales frente a los ajustados por variantes. Para cada grupo, el error cuadrático medio entre la ocupación de la UCI prevista y la observada durante 2020, y durante 2021, ignorando e incorporando las VoCs.	25
5.1.	Estimaciones de riesgo relativo (e intervalos de confianza) por rango etario para el ingreso en la UCI condicionado por la infección con la variante Gamma.	26

- 5.2. Estimación alternativa del riesgo relativo (e intervalos de confianza) para el ingreso en la UCI condicionado a la infección por grupo etario para la variante Gamma - calculada usando ventanas de tiempo dependientes de la edad, minimizando el error cuadrático medio. . . 28

Índice de Ilustraciones

2.1.	Despliegue masivo de vacunación. Para cada tramo de edad, las curvas (A) y (B) representan la vacunación acumulada (primeras dosis) para la vacuna de ARNm de Pfizer y la vacuna de virus inactivado de Sinovac, respectivamente, como porcentaje de la población elegible. (C) representa la vacunación acumulada total, donde para cada tramo de edad, una línea vertical coloreada indica la fecha en la que la vacunación acumulada alcanzó el 30 % de la población elegible.	6
3.1.	Ocupación real y predicha (esperada) de la UCI por edad. La curva azul representa la ocupación real de la UCI. La curva naranja muestra la ocupación prevista de la UCI utilizando el modelo de colas en tándem, y la zona sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para la ocupación prevista de la UCI. La línea vertical verde indica el inicio de 2021.	15
3.2.	Series temporales de nuevos casos en todo el país por tramos de edad. Cada serie se ha escalado para que la media temporal de cada serie coincida con la de las series asociadas a pacientes menores de 40 años.	16
3.3.	Circulación estimada de VoCs durante los cinco primeros meses de 2021. Las curvas azul y roja representan el porcentaje estimado de infecciones asociadas a las variantes Gamma y Beta, respectivamente, desde enero hasta mayo de 2021. El área sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para estas estimaciones.	17
4.1.	Ocupación real y predicha (esperada) de la UCI por edad durante 2020 y 2021. La curva azul representa la ocupación real de la UCI. La curva naranja muestra la ocupación prevista de la UCI utilizando el modelo de colas en tándem, y la zona sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para la ocupación prevista de la UCI. La línea vertical verde indica el inicio de 2021.	24

Capítulo 1

Introducción

COVID-19 es una enfermedad causada por el virus *SARS-CoV-2*, la cual dada sus características y sus altos niveles de propagación y gravedad, se ha catalogado como una pandemia según organizaciones internacionales como la OMS. A finales del 2020, en Chile se confirmaron más de 600 mil casos nuevos, y en algunos meses llegó a desembocar en un colapso de la unidad de cuidados intensivos (UCI), por lo cual originó una crisis en la salud pública.

La crisis sanitaria producida por la epidemia del COVID-19 en Chile aparece como el comienzo de una nueva anomalía en el sistema de salud público-privado, la cual ha sido sostenidamente monitoreada por las autoridades chilenas, siendo un foco de atención la tasa de ocupación de camas UCI asociadas al COVID-19. Las tasas de ocupación alcanzaron el 90% a mediados de 2020, durante la primera ola de Chile, y se mantuvieron entre el 75%-90% entre julio y diciembre de 2020 [1]. A partir de enero de 2021, la ocupación de la UCI superó el 90%, y aumentó progresivamente hasta alcanzar el 99% en junio. Este aumento se caracterizó por una tasa desproporcionadamente mayor de ingresos en UCI sobre las nuevas infecciones, en comparación con la observada durante 2020, sobre todo en los individuos menores de 60 años. Además, el aumento de la vigilancia de las variantes preocupantes (VoCs, por sus siglas en inglés) sugiere fuertemente que durante 2021 la variante Gamma (P.1) había aumentado desde ninguna detección en enero hasta una proporción de más del 65% a mediados de junio; la variante Alfa (B.117), en cambio, alcanzó una proporción del 10% en marzo, y casi desapareció (3%) en mayo.

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar un modelo matemático que pronostique probabilidades de ingreso a UCI condicionada por la infección de *SARS-CoV-2* a partir de datos sobre los nuevos casos diarios y la ocupación real de la UCI, el intervalo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI, la duración de la estancia en la UCI, la vigilancia genómica y la eficacia de la vacuna. Esto quiere expresar que el propósito es el de cuantificar

la severidad de la infección y pronosticar la ocupación de las camas UCI.

Para llevar a cabo el objetivo anterior se caracterizó los distintos grupos etarios a partir del análisis de datos clínicos; calibrar un modelo, basado en un modelo de colas, solo utilizando datos del 2020, y otro introduciendo la participación de nuevas variantes en el año 2021.

Por lo tanto, esta tesis responde a la creación de un modelo de colas que pronostique la severidad de SARS-CoV-2, a partir de datos médicos desagregados y utilizando herramientas estadísticas, así como su aplicación en la evaluación de la ocupación de UCI por grupo etario. Todo esto en aras a entender el comportamiento del virus y sus variantes desde un enfoque ingenieril.

A continuación, se explica el desarrollo de la investigación, comenzando con el contexto y motivación al desarrollo de este trabajo. Posterior a esto, con una breve introducción de la calibración de un modelo utilizando datos del 2020 junto con un análisis de los resultados obtenidos en el 2021. Ulteriormente se incorporan las VoCs dentro de la simulación y se finaliza con una discusión de los resultados y los alcances de esta investigación.

Esta investigación tiene su origen en mayo de 2020, cuando el Instituto de Sistemas Complejos de Ingeniería (ISCI) desarrolló un módulo de predicción de la ocupación de la UCI asociada a la COVID-19 basado en un conjunto de modelos estadísticos y de “aprendizaje de máquinas”, con el objeto de predecir las tasas de ocupación con hasta dos semanas de antelación, con el propósito de apoyar la estrategia gubernamental de adaptar dinámicamente la capacidad conjunta de la UCI a nivel país [2]. Cabe mencionar, este proyecto realizaba predicciones a nivel regional, permitiendo anticipar aumento y descenso de la demanda, facilitando, por ejemplo, la implantación de nuevas camas UCI o traslado de pacientes a hospitales que no estén a máxima capacidad.

Hay que mencionar además que uno de los modelos utilizados fue un modelo de colas de ocupación de la UCI basado en (i) datos de nuevos casos; (ii) ocupación de la UCI; (iii) intervalo entre el inicio de los síntomas; y (iv) el ingreso en la UCI y duración de la estancia en ella. De esta manera se obtuvieron buenos resultados a nivel general, pero a priori se vislumbra un comportamiento heterogéneo entre grupos etarios al observar la serie temporal de casos sintomáticos y ocupación de la UCI entre ellos.

Los buenos resultados obtenidos en el proyecto anterior junto una explosiva demanda de camas UCI en el primer semestre del 2021 motivaron a calibrar un modelo por grupo etario: menores de 39, 40-49, 50-59, 60-69. A grandes rasgos, el modelo es capaz de reconstruir con

un error mínimo la serie temporal de ocupación de las camas UCI a nivel nacional durante 2020 para cada grupo. Sin embargo, el modelo de colas aplicado a los datos de 2021 evidenció un cambio fundamental en la capacidad de predicción de la ocupación de la UCI, con ingresos predichos en la UCI significativamente inferiores a los observados. En otras palabras, se observa un cambio en la pendiente de la curva de ocupación de la UCI, la cual no puede ser explicada simplemente con el aumento de casos.

Esta discrepancia entre la ocupación de la UCI predicha y la observada, junto con la información entrante sobre la circulación de los VoCs [3] y los datos sobre la eficacia de la vacuna en Chile [4], sugirieron que la variante Gamma estaba aumentando significativamente el riesgo de ingresos en la UCI condicionado a la infección. El aumento de la transmisibilidad era una explicación poco probable, porque el modelo toma los casos nuevos como entrada, por ende, la hipótesis del riesgo relativo aumenta con la variante Gamma toma mayor importancia. Esto deriva en la creación de un *paper* llamado "*Infection with SARS-CoV-2 Variant Gamma(P.1) in Chile Increased ICU Admission Risk Three to Five-Fold*"[5], el cual se encuentra en proceso de revisión, y este documento es una adaptación del *paper* mencionado.

En lo que sigue del texto se busca relatar y explicar el proceso que se llevó a cabo para comprobar si la hipótesis anterior es una hipótesis plausible para explicar fenómeno de ocupación de las camas UCI.

Organización del documento. En la Sección 2 se ofrecen detalles técnicos sobre los los métodos, modelos y herramientas estadísticos aplicados. En las Secciones 3 y 4 se detallan los resultados de los modelos implementados. Sección 5 presenta los resultados mas importantes, así como las oportunidades de transportabilidad de la metodología utilizada.

Capítulo 2

Metodología

El tema que se expondrá es la aplicación del modelo de colas para la ocupación de la UCI para estimar el aumento del riesgo de ingreso en la UCI asociado a la variante Gamma. Además, este capítulo tiene como objetivos explicar los datos y herramientas estadísticas que se utilizan, y como estas ayudan modelar y validar la problemática de la UCI.

La estrategia para abordar este fenómeno fue la siguiente: calibrar el modelo de colas solo utilizando los datos del 2020, cuando no había circulación de VoCs. Se extendió el modelo a 2021, para incluir el efecto de la campaña de vacunación, que se caracterizó por un rápido inicio en la población de edad avanzada a partir de febrero de 2021, seguido de una estrategia de edad decreciente[6]. Es decir, se utilizó datos del 2020 para estimar los valores del modelo y se proyectaron las curvas de ocupación de camas UCI para el 2021, además se incluyó el efecto tanto para la probabilidad de contagio como para la probabilidad de ir a UCI, entregados por el Ministerio de Salud de Chile (MinSal). Es importante indicar que, dada la necesidad de separar los efectos de las variantes y del despliegue de la vacunación, se excluyó del análisis a los sujetos de 70 años o más, ya que gran parte del grupo ya había recibido su primera antes de que las VoCs estuviesen en circulación, provocando que no se pueda identificar por separado los efectos de la vacunación y de las VoCs en la ocupación de la UCI.

A continuación, se consideró una primera versión del modelo que no diferenciaba por el tipo de variante del *SARS-CoV-2*, lo que provocó la aparición de una gran discrepancia entre las ocupaciones de la UCI previstas y las reales. Los resultados generaron la pregunta si las VoCs son un causante de los cambios de la demanda de camas UCI. Para responder esta interrogante se ajustó un modelo para resolver la discrepancia utilizando información de vigilancia genómica e introduciendo diferentes parámetros posiblemente relacionados con la variante. La inserción de los parámetros conduce a la estimación de un mayor riesgo de

ingreso en la UCI para las infecciones debidas a la variante Gamma.

El modelo que predice la ocupación de la UCI se configura como un proceso estocástica, el cual se utilizan dos colas en tándem, ambas sin límite de capacidad. El modelo toma las series temporales de nuevos casos de *COVID-19* y luego utiliza una probabilidad de ingreso en la UCI para cada tramo de edad y una distribución probabilística del tiempo hasta el ingreso desde el inicio de los síntomas (primera cola). Después, utiliza una distribución probabilística -por tramo de edad- de la duración de la estancia en la UCI (segunda cola). Estas probabilidades deben ser estimadas o calibradas. El estado de vacunación de los nuevos casos se estimó a partir del despliegue de la vacuna (Figura 2.1), mientras que la eficacia de la vacuna se estimó a partir de los informes nacionales [4], ambos incluidos mediante la fórmula de Bayes [7].

En cuanto a la Figura 2.1, se visualizan varios acontecimientos, el más evidente es la heterogeneidad del porcentaje de vacunados por grupo etario; que para el grupo más longevo alcanza al menos un 30% de vacunados a mediados de febrero y para el grupo más joven a mediados de mayo. Esto se debe a la coyuntura nacional, ya que las autoridades optaron por vacunar primero a la gente de mayor edad, debido a que era el grupo que presenta una más alta probabilidad en desarrollar síntomas severos, y luego ir vacunando al resto de los grupos. Segundo, es lo variado del porcentaje de participación en el mercado que tiene la vacuna Pfizer por grupo etario, y como esta marca de vacuna ha incrementado su participación en el tiempo, que en algunos caso es cercano al 20%. Al momento de calibrar los modelos se deben incluir estas variables exógenas, ya que Pfizer presenta una participación de mercado no despreciable y las vacunas presentan eficacias distintas según los informes nacionales [4] entregados por MinSal a mediados de Abril 2021.

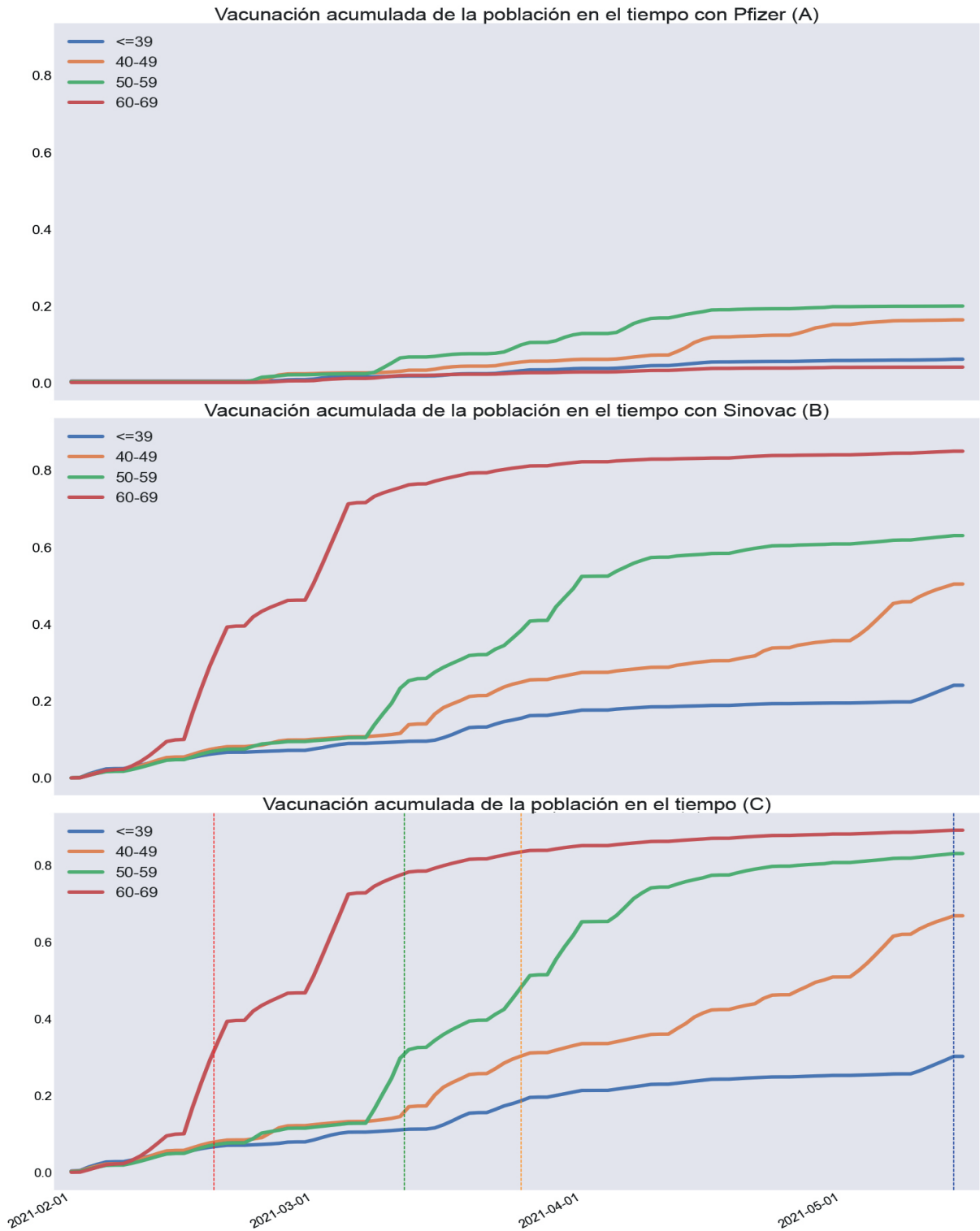


Figura 2.1: **Despliegue masivo de vacunación.** Para cada tramo de edad, las curvas (A) y (B) representan la vacunación acumulada (primeras dosis) para la vacuna de ARNm de Pfizer y la vacuna de virus inactivado de Sinovac, respectivamente, como porcentaje de la población elegible. (C) representa la vacunación acumulada total, donde para cada tramo de edad, una línea vertical coloreada indica la fecha en la que la vacunación acumulada alcanzó el 30 % de la población elegible.

Antes de continuar con los resultados de la investigación, es necesario explicar los modelos y herramientas estadísticas que se utilizarán. Por consiguiente se inicia describiendo el modelo de colas, luego como se construyó la serie de tiempo de sintomáticos por edad, como se modela el intervalo entre el inicio de la infección y el ingreso a la UCI y la duración de la estadía en la UCI utilizando distribuciones binomiales negativas, las cuales se estimaron utilizando el método de máxima verosimilitud (MLE, por sus siglas en inglés). Finalmente, se explica la ley de Little y como esta se utiliza para estimar las probabilidades de ingreso en la UCI condicionadas a estar infectado.

2.1. Estimación de la ocupación de la UCI utilizando un modelo dos colas en tándem

El modelo de ocupación de la UCI recibe como entrada la serie temporal a nivel nacional $\{n_t^a : t \leq T\}$ de infecciones sintomáticas, donde n_t^a denota el número de personas dentro del rango de edad $a \in A$ que comienzan a presentar síntomas en el día t , T denota la longitud del horizonte (del 1 de abril de 2020 al 15 de mayo de 2021, los datos se encuentran de forma periódica), y A denota los grupos etarios considerados. Una persona en el grupo etario a que comienza los síntomas en el día t requiere un ingreso en la UCI con una probabilidad p_{ICU}^a independiente de otros factores; si el paciente requiere un ingreso en la UCI, éste se produce X_{adm}^a días después del inicio de los síntomas; el paciente permanece en la UCI durante X_{ICU}^a días antes de ser dado de alta. Suponemos que, para cada grupo etario a , X_{adm}^a y X_{ICU}^a son variables aleatorias, independientes entre días y pacientes, y tales que

$$X_{adm}^a \sim \text{NegativeBinomial}(\mu_{adm}^a, r_{adm}^a), \text{ y } X_{ICU}^a \sim \text{NegativeBinomial}(\mu_{ICU}^a, r_{ICU}^a) \quad (2.1)$$

Para un conjunto dado de parámetros $(p_{ICU}^a, \mu_{adm}^a, r_{adm}^a, \mu_{ICU}^a, r_{ICU}^a : a \in A)$, bajo el supuesto de ausencia de infecciones antes de $t = 0$, el número esperado de camas UCI ocupadas en el día t por pacientes en el tramo de edad a según nuestro modelo, \hat{b}_t^a , viene dado por

$$\hat{b}_t^a = \sum_{s < t} n_s^a \cdot p_{ICU}^a \cdot \sum_{h < t-s} \Pr(X_{adm}^a = h) \cdot \Pr(X_{ICU}^a > t - s - h) \quad (2.2)$$

La desviación estándar de \hat{b}_t^a se calcula fácilmente utilizando la hipótesis de independencia, lo que permite estimar los intervalos de confianza (IC) para la curva construida de número de camas ocupadas.

Para acomodar e incluir el papel de las variantes en la ocupación de la UCI, se modificó

la dinámica anterior como sigue: Consideramos que un paciente n , de un grupo etario fijo a y un día t ($n \leq n_t^a$), se infectó con la VoC $m \in M$ con probabilidad $q_t^{a,m}$, donde el conjunto M incluye las variantes Alfa y Gamma, y la cepa de original (y posiblemente otras). Así, permitiendo que $v_{n,t}^a$ denote la (no) variante asociada al paciente n , tenemos que

$$v_{nt}^a \sim \text{Categorical} \left(q_t^{a,0}, q_t^{a, \text{Alpha}}, q_t^{a, \text{Gamma}} \right), \quad n \leq n_t^a, t \leq T \quad (2.3)$$

Además, la probabilidad de que un infectado requiera ingreso a UCI viene dada por $p_{ICU}^{a,m}$, es decir, depende de la variante asociada al paciente. Así, además de los parámetros del modelo original de ocupación de la UCI, el modelo ajustado está definido por unas curvas de circulación ($q_t^{a,m}, t \leq T, m \in M, a \in A$), y las probabilidades dependientes de la variante ($p_{ICU}^{a,m}, a \in A, m \in M$).

Dicho de otra forma, incorporar las VoCs al modelo, nos permiten agregar más grados de libertad, sin modificar el proceso después que un paciente requiere ingresar a la UCI (proceso descrito al inicio de esta sección), ya que los tiempos a UCI y los tiempos en UCI siguen la misma distribución. Esto se debe a que el modelo expuesto tiene el supuesto de que estos parámetros son los mismo entre sepas, es decir, una vez que un paciente ingresa a UCI estos tienen el mismo comportamiento sin importar las VoCs; lo que si permite el modelo es que las probabilidades de ir a UCI pueden variar entre las VoCs. En esta perspectiva, nos permite generar un modelo admisible que cumple dos objetivos: lograr capturar la curva de ocupación de la UCI y, a la vez, lograr explicar de manera lógica el proceso subyacente. En otra sección se evaluará este supuesto verificando si los parámetros son los mismos entre sepas y en el tiempo.

2.2. Construcción de las series temporales de infectados sintomáticos a nivel nacional por edad

Un insumo importante para calibrar los modelos es la serie temporal construida a nivel nacional de casos sintomáticos por grupo etario [8], la cual utilizó como entrada al modelo. Para construir dichas series de tiempo, en primer lugar, se usó la serie temporal a nivel nacional de infecciones sintomáticas (Producto 26, en [8]) e infecciones asintomáticas (Producto 27, en [8]) para estimar una serie temporal de ratios de infecciones sintomáticas y asintomáticas. A continuación, suponiendo que la relación entre los infectados sintomáticos y asintomáticos es homogénea en todos los tramos de edad, se utiliza dicha serie temporal y la serie temporal de infectados a nivel nacional por tramos de edad (Producto 16, en [8]), para producir una serie temporal de infectados sintomáticos por tramos de edad. Por último, dado

que las entradas en la serie temporal construida se registran en el momento en que las infecciones se confirman mediante pruebas de RT-PCR, para cada tramo de edad, desplazamos la serie temporal un número de días igual a la brecha media entre el inicio de los síntomas y la fecha de confirmación, calculada utilizando datos del Laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

La razón de construir estas series temporales es que esto permite eliminar la necesidad de predecir nuevos casos y captar todas las infecciones, incluidas las causadas por las VoCs.

2.3. Estimación de máxima verosimilitud para la distribución de las duraciones

Una variable aleatoria discreta X se distribuye según una Binomial Negativa con media μ y tamaño r si para cualquier entero no negativo k , si cumple

$$\Pr(X = k) = \binom{k+r-1}{k} \left(\frac{r}{\mu+r}\right)^r \left(\frac{\mu}{\mu+r}\right)^k \quad (2.4)$$

En este modelo se asume que el número de días desde inicio de síntomas hasta el ingreso (X_{adm}^a) y duración en la UCI (X_{ICU}^a) se distribuyen según una distribución Binomial Negativa. Dado un conjunto de datos de duraciones para un determinado tramo de edad a $\{k_t^a : t \leq T, a \in A\}$, se estima la media μ^a y tamaño r^a de la distribución de X , denotados por $\widehat{\mu}^a$ y \widehat{r}^a , maximizando la log-verosimilitud de los datos observados, es decir,

$$\left(\widehat{\mu}^a, \widehat{r}^a\right)_{a \in A} \in \arg \max LL = \sum_a LL_a = \sum_a \sum_{t \leq T} \log \Pr(X = k_{at}) \quad (2.5)$$

Dado el supuesto que las duraciones son independientes por tramos de edad, la log-verosimilitud es separable aditivamente por a . La matriz de información de Fisher asociada a X , para valores dados de μ y r es, entonces

$$I(\mu, r) = \begin{bmatrix} \frac{r}{(\mu+r)\mu} & 0 \\ 0 & -E(\Psi(1, X+r) - \Psi(1, r)) - \frac{\mu}{(\mu+r)r} \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

donde la esperanza se toma con respecto a X , y Ψ denota la segunda derivada del logaritmo de la función gamma. Para una muestra de tamaño N , se construyen intervalos de confianza para los parámetros utilizando la aproximación Normal (asintótica)

$$P\left(\hat{\mu} - \frac{z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{NI_{\mu,\mu}(\hat{\mu}, \hat{r})}} \leq \mu \leq \hat{\mu} + \frac{z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{NI_{\mu,\mu}(\hat{\mu}, \hat{r})}}\right) \approx \Pr\left(\hat{r} - \frac{z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{NI_{r,r}(\hat{\mu}, \hat{r})}} \leq r \leq \hat{r} + \frac{z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{NI_{r,r}(\hat{\mu}, \hat{r})}}\right) \approx 1 - \alpha \quad (2.7)$$

Los estimadores de máxima verosimilitud de los parámetros de las distribuciones de X_{adm}^a y X_{ICU}^a para todos los grupos etarios se presentan a continuación (Tabla 2.1 y 2.2).

Grupo etario	Tiempo a UCI 2020		Tiempo a UCI 2021	
	μ_{adm}^a	r_{ICU}^a	μ_{adm}^a	r_{ICU}^a
<=39	7.74 (5.81, 9.69)	5.11 (5.10, 5.11)	8.91 (7.30, 10.52)	9.20 (9.19, 9.20)
40-49	10.31 (8.18,12.43)	8.88 (8.88, 8.89)	9.38 (7.92, 10.85)	21.79 (21.78, 21.80)
50-59	9.80 (7.99, 11.60)	2.66 (2.66, 2.66)	9.33 (7.60, 11.05)	6.27 (6.26, 6.27)
60-69	12.65 (10.41, 14.88)	2.22 (2.22, 2.22)	11.42 (8.68, 14.16)	6.56 (6.56, 6.57)

Tabla 2.1: **Estimaciones de los parámetros de las distribuciones del intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI por grupo etario.** Estimaciones de los parámetros μ y r de la distribución binomial negativa para el intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI. Los corchetes indican los intervalos de confianza del 95 %.

Grupo etario	Tiempo en UCI		Prob. adm. UCI dado infección
	μ_{UCI}^a	r_{UCI}^a	
<=39	25.19 (17.09, 33.28)	2.01 (2.00, 2.01)	0.332 % (0.249 %, 0.486 %)
40-49	25.94 (17.27, 34.60)	1.94 (1.94, 1.95)	1.179 % (0.852 %, 1.707 %)
50-59	22.19 (17.14, 27.24)	1.46 (1.46, 1.46)	3.592 % (2.900 %, 4.609 %)
60-69	26.6 (21.07, 32.12)	1.44 (1.44, 1.44)	7.184 % (5.814 %, 8.863 %)

Tabla 2.2: **Estimaciones de los parámetros de las distribuciones de la duración de la estadía en la UCI por grupo etario.** Estimaciones de los parámetros μ y r de la distribución binomial negativa para la duración de la estancia en la UCI, y para la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada a estar infectado. Los corchetes indican los intervalos de confianza del 95 %.

A modo de resumen, el intervalo entre el inicio de síntomas y el ingreso en la UCI y la duración de en la UCI se modelaron utilizando distribuciones binomiales negativas, y se estimaron utilizando la máxima verosimilitud, con datos de uno de los pabellones UCI más grandes de Chile, en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Este conjunto de datos incluye un registro detallado de la edad, la fecha de inicio y las fechas de ingreso y alta en la UCI de 158 pacientes ingresados durante el año 2020 (Tabla 2.3).

Grupo etario	2020	N ^a obs 2021		T. a UCI	T. en UCI
		Original	Censurado		
<=39	20	12	5	7.75 (5.55,9.94)	25.20 (14.64,35.75)
40-49	19	15	9	10.31 (7.97,12.65)	25.94 (14.99,36.90)
50-59	54	18	13	9.79 (7.84,11.74)	22.20 (16.92, 27.48)
60-69	65	10	7	12.64 (9.97, 15.31)	26.60 (20.95, 32.24)

Tabla 2.3: **Resumen de los datos sobre el intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI y la duración de la estadía en la UCI.**

2.4. Estimación de la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada por la infección del virus original

Las probabilidades de ingreso en la UCI condicionadas por la infección se estimaron utilizando la Ley de Little [9], que relaciona la ocupación media, la tasa de llegada y la duración de la estadía en un sistema de colas.

Brevemente, para un grupo etario $a \in A$, $L^a(t)$ denota el número de pacientes que en el momento t ocupan una cama de la UCI, y $N^a(t)$ denote el número de pacientes que han entrado en la UCI en el momento t . Luego, aplicando al sistema de ocupación de la UCI, la Ley de Little [9] establece que si los límites temporales L^a y λ^a de $L^a(t)$ y $N^a(t)$ existen, entonces

$$L^a = \lambda^a \cdot p_{ICU}^a \cdot \mu_{ICU}^a \quad (2.8)$$

A partir de esta relación, estimamos la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada a la infección

$$\hat{p}_{ICU}^a = \frac{\bar{L}_{(t_i^a, t_f^a)}^a}{\bar{\lambda}_{(t_i^a, t_f^a)}^a \cdot \mu_{ICU}^a} \quad (2.9)$$

Donde $\bar{L}_{(t_i^a, t_f^a)}^a$ y $\bar{\lambda}_{(t_i^a, t_f^a)}^a$ denotan la ocupación media de la UCI y los nuevos casos por día entre los días t_i^a y t_f^a , respectivamente. Para realizar esta estimación de la probabilidad se asumió la existencia de los promedios temporales límite y se basó en una aproximación asintótica, tanto para la ocupación media de la UCI como para la tasa de ingresos. Consideramos ventanas de tiempo tales que los nuevos casos diarios como la ocupación de la UCI se mantuvieran, en general, estables.

A modo de experimento, para cada ventana temporal, consideramos el 31 de diciembre de 2020 como el día final t_f^a , y variamos la fecha de inicio t_i^a . Dichos experimentos consideraron un fecha de inicio t_i^a del primero de cada mes comenzando en Mayo y finalizando en Diciembre. La tabla 2.4 muestra los errores cuadrados medios entre la ocupación de la UCI esperada y la observada durante 2020 en función de la fecha de inicio. Se observa que los errores cuadrados medios van en aumento a medida que la ventana móvil reduce su tamaño para todo grupo etario, excepto para el grupo de los menores de 39 años, los cuales se minimizan en Octubre, sin embargo dichos valores son cercanos entre sí. Teniendo en cuenta estos resultados, se utilizó mayo de 2020 como fecha de inicio en todos los tramos de edad.

Grupo etario	My.	Jun.	Jul.	Ag.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.
<=39	1212	1210	1573	1271	1203	1193	1204	1254
40-49	2017	2077	2894	2154	1987	1993	2038	2452
50-59	8319	8557	14764	10914	8775	8405	8507	12681
60-69	11032	11277	24479	18020	13380	12046	11025	14158

Tabla 2.4: **Cálculo del análisis de sensibilidad de la probabilidad de UCI condicionada a la infección causada por la cepa de fondo.** Cada columna muestra el error cuadrático medio entre la ocupación de la UCI observada y la prevista cuando la probabilidad de ingreso condicionada a la infección se calibra utilizando los datos de aparición de la infección durante determinados meses (2020).

Capítulo 3

Resultados sin VoCs

Desde los capítulos anteriores, los parámetros estimados para el intervalo entre el inicio y el ingreso a la UCI y la duración de la estancia en la UCI por grupo etario, siguiendo una distribución binomial negativa se presentan en la Tabla 2.1 y 2.2, se pueden ejemplificar para el grupo de edad de 50-59 años, la media entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI fue de 9.80 días (IC 8.0 - 11.6) durante el año 2020 y de 9.3 días (IC 7.6 - 11.1) durante el año 2021, la duración media de la estancia en la UCI fue de 22,2 (IC 17.1 - 27.2), y la probabilidad de ser ingresado en la UCI condicionada por la infección del virus fue del 3.59 % (IC 2.9 % - 4.61 %). Cabe decir que las estimaciones para el intervalo de tiempo hasta el ingreso en la UCI y la duración de la estadía en la UCI coinciden con otros informes [10]. En cuanto a la vacunación (Figura 2.1), el 17 de junio de 2021, el 77,8 % de la población elegible había sido vacunada con una primera dosis, de los cuales el 76 % fue vacunado con la vacuna de virus inactivado de Sinovac y el 19 % con la vacuna de ARNm de Pfizer [6]. Como se mencionó en el capítulo anterior, el modelo permite realizar imputaciones específicas del estado de vacunación en función de los datos detallados disponibles sobre el despliegue (Figura 2.1) y la eficacia [4] de las dos vacunas.

Este capítulo principalmente expone los resultados de la calibración de modelos de estimación de ocupación de la UCI utilizando datos del 2020. Los resultado de la serie de temporal de camas UCI se puede observar la Figura 3.1, la cual muestra que los modelos simples de colas en tándem estimados por separado para cada grupo etario (líneas naranjas) reconstruyen bien la serie temporal observada de ocupación de la UCI (líneas azules) desde julio de 2020 hasta febrero de 2021, para los individuos de 69 años o más. A partir de febrero-marzo de 2021, la ocupación de la UCI proyectada por el modelo estocástico diverge mucho de la curva de ocupación observada para todos los tramos de edad, con la excepción del tramo de 60-69 años. Para los otros tres tramos de edad, la divergencia aumenta con el tiempo, sobre todo en los tramos de edad más jóvenes. Además, la vacunación alcanzó el 20 % para el tramo de

edad de 60-69 años a mediados de febrero de 2021, mientras que para la población menor de 39 años esta cobertura se alcanzó en abril de 2021 (Figura 2.1).

A modo de complemento, las líneas naranjas de la Figura 3.1 se pueden interpretar como la esperanza de un modelo de dos colas cual recibe como entrada la serie de tiempo de infectados sintomáticos a nivel nacional, y la zona sombreada representa la simulación del modelo ocupación de camas UCI, es decir, dado los parámetros calibrados, y tomando que los infectados diarios son i.i.d., para cada simulación del modelo se generan muestras aleatorias del proceso de ingreso a la UCI a partir de la serie de tiempo de los infectados. Generar el modelo utilizando simulaciones permiten ver la robustez de los resultados del modelo en esperanza, se observa que a pesar de ser un proceso estocástico, los intervalos de confianza del 95 % no se encuentran alejados del valor predicho. En el mismo orden de ideas, utilizar estos dos enfoques nos permite verificar posibles fallas en modelamiento, ya que la curva naranja debería permanecer siempre dentro del área sombreada, como se ve en la Figura 3.1.

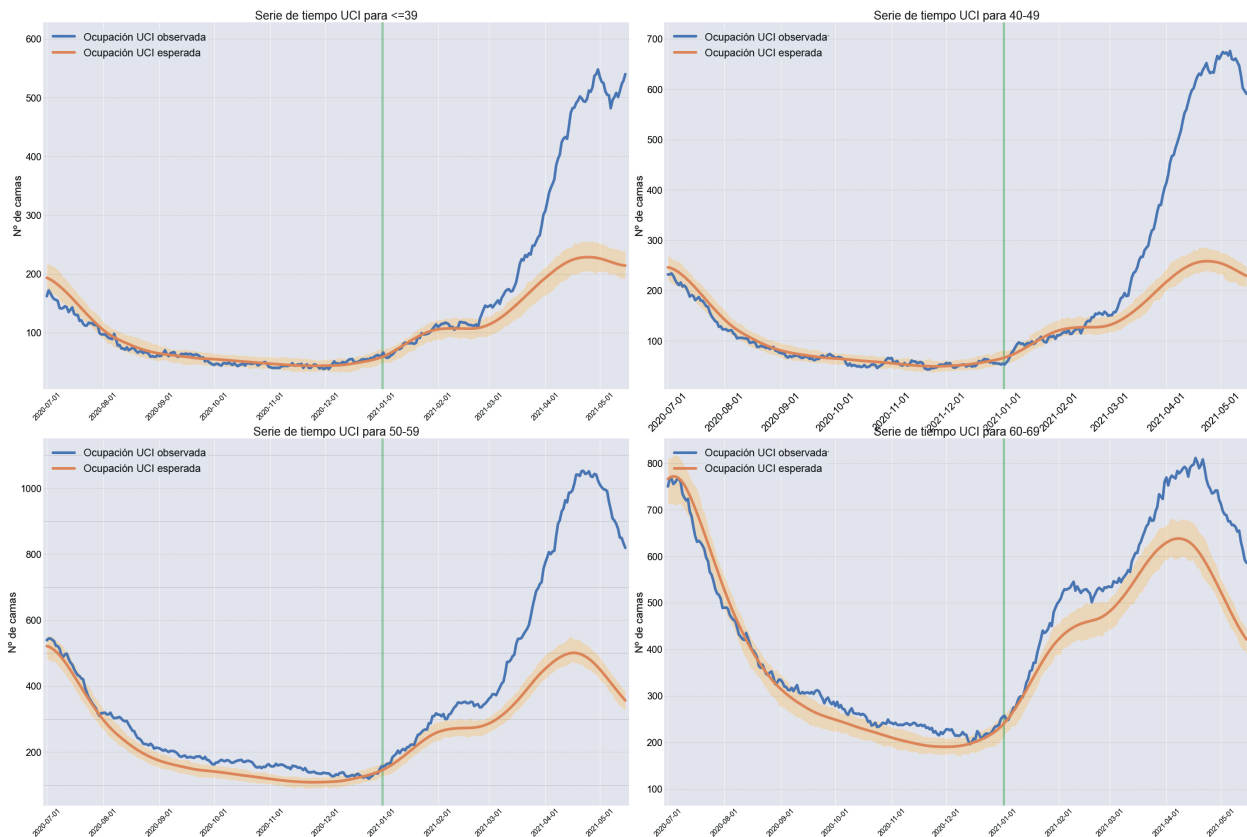


Figura 3.1: Ocupación real y predicha (esperada) de la UCI por edad. La curva azul representa la ocupación real de la UCI. La curva naranja muestra la ocupación prevista de la UCI utilizando el modelo de colas en tándem, y la zona sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para la ocupación prevista de la UCI. La línea vertical verde indica el inicio de 2021.

Uno de los análisis más importantes a partir de la Figura 3.1 es el cambio en la dinámica de las curvas de ocupación de la UCI es subyacente de la pandemia, incluida la heterogeneidad de la edad. Dicho cambio se observa en los datos brutos de todo el país sobre las series temporales de nuevos casos. En la Figura 3.2 muestra la serie de tiempo de contagiados escalada para que la media temporal de cada serie coincida con la de las series asociadas a pacientes menores de 40 años. En otras palabras, dado que las series de tiempo se encuentran en diferentes escalas, se busca normalizar estas series escalándolas con respecto a un grupo etario con el objetivo de poder compararlas en el tiempo. Se visualiza que existe un cambio a partir de febrero-marzo de 2021, lo que quiere decir, que las condiciones latentes pandemia cambiaron y los modelos calibrados no son capaces de explicar estas dinámicas.

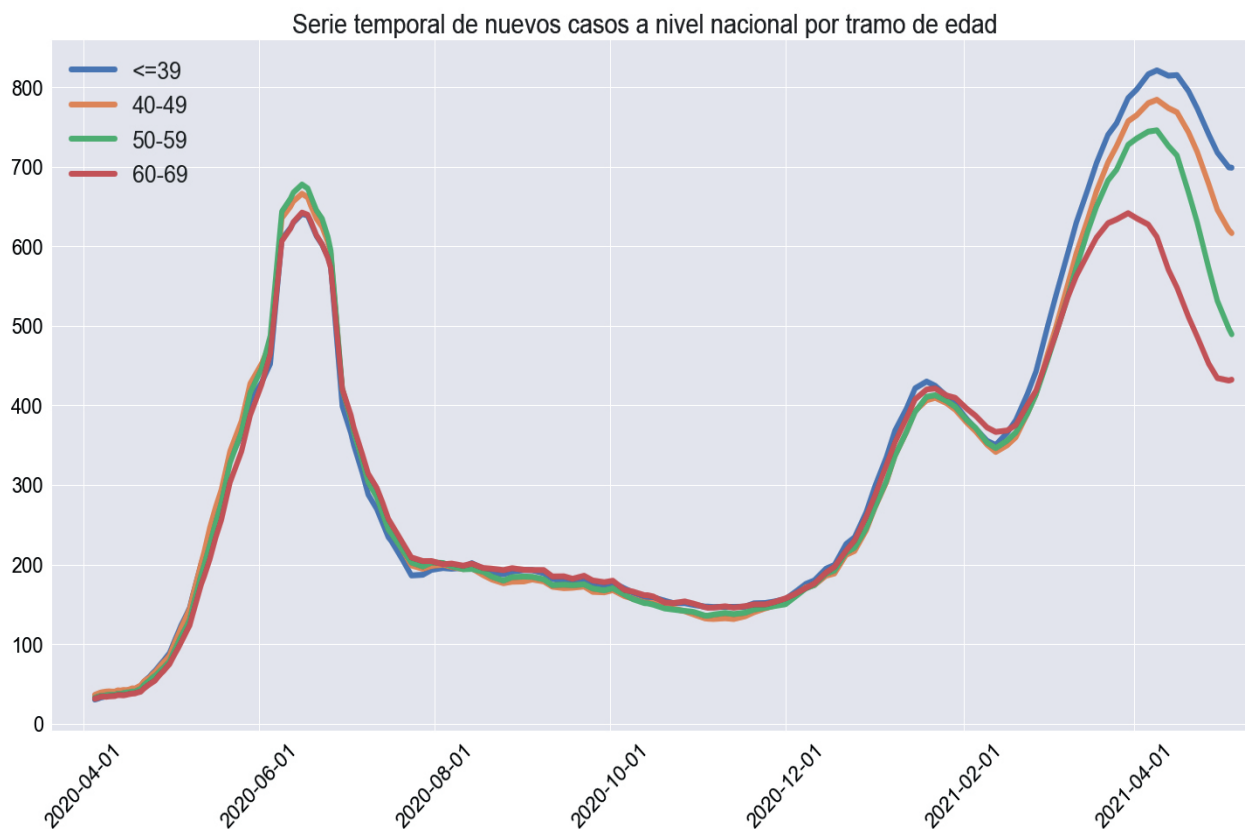


Figura 3.2: **Serie temporales de nuevos casos en todo el país por tramos de edad.** Cada serie se ha escalado para que la media temporal de cada serie coincida con la de las series asociadas a pacientes menores de 40 años.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se planteó como hipótesis la irrupción de las VoCs, en particular la Gamma, era la principal responsable del cambio brusco en la dinámica de ocupación de la UCI, lo que motivó una adaptación del modelo de colas en tándem para acomodar la irrupción de 2021 de las VoCs. En el modelo adaptado, los nuevos casos se

asignaron aleatoriamente a un VoCs (o a ninguno) según las curvas de circulación de variantes dependientes del tiempo y la edad obtenidas de la vigilancia genómica (véase la Figura 3.3). La evolución general del individuo infectado se mantuvo como en el modelo original, con la excepción de que se permitió que los parámetros que rigen el intervalo de tiempo entre el inicio de síntomas a la UCI, las distribuciones de la duración de la estadía en la UCI y la probabilidad de ingreso en la UCI condicionada a la infección dependieran potencialmente de la variante infectante. Se tomó como supuesto que la efectividad de la vacuna para las VoCs no era diferente de las reportadas previamente, y que la protección se mantenía constante después de dos semanas de las segundas dosis, y se realizó imputaciones del estado de la vacuna usando los datos del despliegue de la vacunación [6], ajustando las probabilidades de admisión en la UCI en consecuencia; esta suposición se discute más adelante.

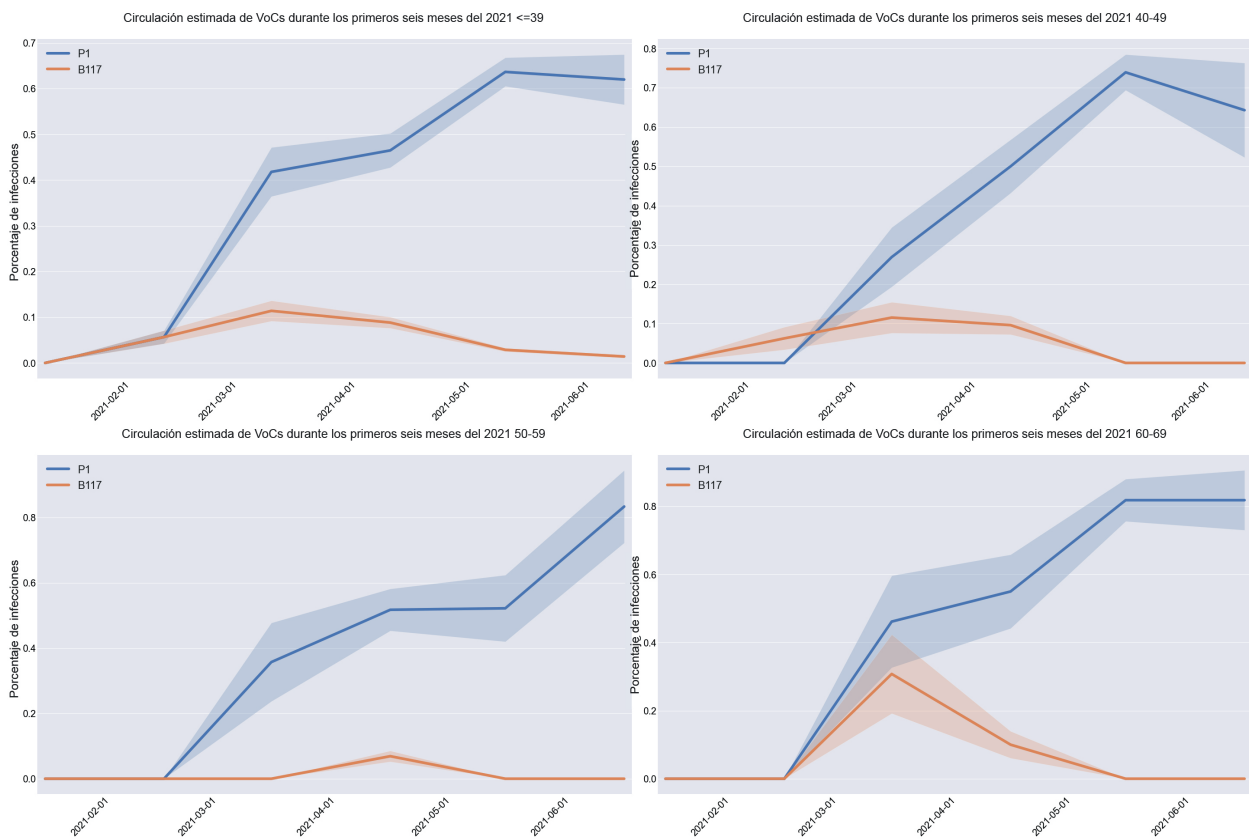


Figura 3.3: Circulación estimada de VoCs durante los cinco primeros meses de 2021. Las curvas azul y roja representan el porcentaje estimado de infecciones asociadas a las variantes Gamma y Beta, respectivamente, desde enero hasta mayo de 2021. El área sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para estas estimaciones.

El primer análisis se centró en las posibles diferencias en las distribuciones del tiempo de inicio de los síntomas en la llegada a UCI y de la duración de la estadía en la UCI para las VoCs, en comparación con el período anterior a las VoCs. Para ello, consideramos los datos

de la misma sala de la UCI que incluían las edades, las fechas de inicio de la infección, el ingreso en la UCI y el alta, para 247 pacientes ingresados entre marzo de 2020 y mayo de 2021 (véase Tabla 2.3). Para los 89 pacientes del conjunto de datos ingresados después de febrero de 2021, el conjunto de datos incluía además resultados de secuenciación del virus que identificaban las variantes Gamma y Alpha. Basándonos en la bibliografía [11], se planteó la hipótesis de que las distribuciones de tiempo de inicio de síntomas a llegada a UCI y de duración de la estadía en la UCI no cambiaban para los VoCs relevantes y que eran las mismas antes y después de enero de 2021. Para esto, se puso a prueba estas hipótesis utilizando una prueba de razón de verosimilitud.

3.1. Prueba de que las distribuciones no cambian entre variantes y en el tiempo.

En esta sección se realizan dos pruebas hipótesis sobre las distribuciones del intervalo entre el inicio y la llegada a UCI, y el tiempo de estadía en la UCI: (i) no cambian para las infecciones con las variantes Gamma y Alfa; (ii) después y antes de enero de 2021.

Considerando dos conjuntos de datos para la duración de la estadía en la UCI, asociados a dos variantes, $D^1 = \{k_n^1 : n \leq N^1, l_m^1 : m \leq M^1\}$, y $D^2 = \{k_n^2 : n \leq N^2, l_m^2 : m \leq M^2\}$. Cada conjunto estaba compuesto por un subconjunto k_n^i de pacientes que habían salido de la UCI, y un subconjunto l_m^i de pacientes que permanecían en la UCI. Esta distinción es importante porque las duraciones de k_n^i representan la duración real del proceso, pero l_m^i es sólo un límite inferior de un evento que aún no hemos observado completamente. Suponemos que cada entrada k_n^i (l_m^i) en nuestro conjunto de datos D^i corresponde a observaciones iid (censuradas) de una distribución Binomial Negativa (μ^i, r^i) . Dejando que X^i denote una variable aleatoria que sigue dicha distribución, la log-verosimilitud asociada al conjunto de datos D^i viene dada por

$$LL(D^i | \mu^i, r^i) = \sum_{n \leq N^i} \log \Pr(X^i = k_n^i | \mu^i, r^i) + \sum_{m \leq M^i} \log \Pr(X^i \geq l_m^i | \mu^i, r^i) \quad (3.1)$$

Para evaluar si los intervalos de las diferentes variantes siguen la misma distribución que el virus original, se utilizó la prueba de razón de verosimilitud para evaluar si los parámetros son iguales o (estadísticamente) diferentes. En otras palabras, se probará si las restricciones $\mu^1 = \mu^2 = \mu$ y $r^1 = r^2 = r$. La evaluación de esta prueba requirió la estimación por separado de los modelos restringidos y no restringidos para construir el estadístico λ_{LR} .

$$\lambda_{LR} = -2 \left(\max_{\mu^1, \mu^2, r^1, r^2} LL(\mu^1, \mu^2, r^1, r^2) - \max_{\mu, r} LL(\mu, r) \right) \quad (3.2)$$

Este estadístico se compara con un umbral crítico, que se fijó en un 95% de confianza, a partir de una distribución chi-cuadrada $\chi^2_{(2)}$ con dos grados de libertad asociados a las dos restricciones mencionadas. Ya que la información sobre la duración de la estadía estaba censurada para las últimas entradas del conjunto de datos (pacientes que permanecían en la UCI) y, por lo tanto, estaba sesgada hacia los pacientes infectados con la variante Gamma; esto se ha utilizado previamente para los datos censurados en el contexto de las hospitalizaciones de COVID-19 [12]. La estrategia de prueba para el caso del intervalo entre el inicio y la UCI es más sencilla, ya que los datos no están censurados (por tanto, sólo está presente el primer término de la definición de LL).

No se encontró ninguna diferencia estadística en los parámetros de distribución del intervalo entre el inicio y la UCI y la duración de la estadía en la UCI entre el virus original y los VoCs (Tabla 3.1); este fue también el caso de la duración de la estadía en la UCI entre los períodos de tiempo anteriores y posteriores a enero de 2021 (Tabla 3.2).

Utilizamos el procedimiento descrito para probar las hipótesis nulas de que las distribuciones de los intervalos de tiempo para las VoCs relevantes siguen la misma distribución (el modelo restringido) que la cepa original. La Tabla 3.1 muestra las estimaciones de máxima verosimilitud y las probabilidades bajo los modelos restringidos y no restringidos detallados anteriormente. A partir de estas estimaciones, no se rechaza la hipótesis nula de que las distribuciones del intervalo entre el inicio y la UCI y la duración de la estancia en la UCI sean las mismas (p-valor 0.230 y 0.219, respectivamente). Con este resultado en la mano, procedemos a probar nuestras hipótesis nulas de que las distribuciones de los intervalos de tiempo permanecen sin cambios antes y después de enero de 2021. La Tabla 3.2 muestra las estimaciones de máxima verosimilitud y las probabilidades bajo los modelos restringidos y no restringidos detallados anteriormente. A partir de estas estimaciones, no se rechaza la hipótesis nula de que las distribuciones de los intervalos de tiempo en la UCI son las mismas con una confianza del 95%, pero si se rechaza la hipótesis que las distribuciones de los tiempo de llegada a UCI son iguales entre el año 2020 y 2021 (p-valor 0.067 y 0.0, respectivamente). Ver tabla 2.1 y 2.2 para ver los valores utilizados en los modelos.

Modelo			Completo	Restringido
T. a UCI	VoCs	mu	9.39 (8.29, 10.49)	9.39 (8.54, 10.24)
		r	12.00 (11.99, 12.00)	12.00 (11.99, 12.00)
	Cepa de Origen	mu	8.90 (7.40, 10.40)	9.39 (8.54, 10.24)
		r	6.45 (6.45, 6.46)	12.00 (11.99, 12.00)
		LL	246.01	247.48
T. en UCI	VoCs	mu	34.68 (28.17, 41.19)	30.48 (23.07, 37.90)
		r	2.10 (2.10, 2.10)	1.91 (1.91, 1.92)
	Cepa de Origen	mu	25.68 (19.10, 32.26)	30.48 (23.07, 37.90)
		r	1.73 (1.73, 1.73)	1.91 (1.91, 1.92)
		LL	234.75	236.27

Tabla 3.1: Prueba de ratio de verosimilitud: Distribución igual de las distribuciones de tiempo de inicio de síntomas a la UCI y de la duración de la estadía en la UCI para los VoCs y la cepa de origen.

Modelo			Completo	Restringido
T. a UCI	2021	mu	9.39 (8.54, 10.24)	9.99 (9.09, 10.89)
		r	12.00 (11.99, 12.00)	4.32 (4.32, 4.32)
	2020	mu	10.34 (9.30, 11.39)	9.99 (9.09, 10.89)
		r	3.10 (3.10, 3.10)	4.32 (4.32, 4.32)
		LL	749.66	759.91
T. en UCI	2021	mu	30.48 (23.07, 37.90)	26.59 (23.34, 29.84)
		r	1.91 (1.91, 1.92)	1.73 (1.73, 1.73)
	2020	mu	24.65 (23.07, 37.90)	26.59 (23.34, 29.84)
		r	1.55 (1.55, 1.55)	1.73 (1.73, 1.73)
		LL	898.37	901.06

Tabla 3.2: Prueba de ratio de verosimilitud: Distribución igual de las distribuciones de tiempo de inicio de síntomas a la UCI y de la duración de la estadía en la UCI antes y después de enero 2021.

3.2. Prueba de existencia una tasa de aprendizaje en la estadía en la UCI

Otra de las hipótesis que se busca descartar, previas a la prueba de distribución igual de las distribuciones de la duración en la UCI, es si disminuyeron los tiempos de estadía en la UCI disminuyen a medida que la pandemia transcurre. El supuesto es que existe una “tasa de aprendizaje” del personal médico, ya que a medida que van atendiendo pacientes, adquieren experiencia que les permite desempeñarse mejor en el futuro. Para esto se calibró un modelo lineal con variable dependiente duración en la UCI, y se utilizó como variables explicativas la cantidad de días transcurridos desde el inicio de la pandemia y una variable binaria si pertenece a cada grupo etario, se obtuvo que se rechaza la hipótesis existencia una tasa de aprendizaje de las duraciones en la UCI (p-valor 0.5). Además, se calibró un modelo lineal solo incluyendo la cantidad de días transcurridos desde el inicio de la pandemia, obteniendo los mismos resultados (p-valor 0.43). Por último, se calibró un modelo lineal por cada grupo etario solo incluyendo como variable explicativa la cantidad de días transcurridos desde el inicio de la pandemia, en todos los modelos se obtuvo que se rechaza la hipótesis (para 39, 40-49, 50-59, 60-69 los p-valores correspondiente son: 0.47;0.141; 0.373; 0.119). Ver tabla 3.3 para ver los valores utilizados en los modelos.

	Modelo 1	Modelo 2
Tiempo transcurrido	0.0189 (0.028)	0.0212 (0.028)
40-49	0.933 (6.941)	—
50-59	-2.883 (5.674)	—
60-69	1.241 (5.541)	—
Constante	23.407* (5.541)	22.806* (3.258)
Observaciones	158	158
R2 ajustado	0.011	0.011
Nota: * p<0.05		

Tabla 3.3: Prueba de existencia una tasa de aprendizaje de las duraciones en la UCI

Capítulo 4

Resultados con VoCs

A modo de resumen del capítulo anterior, no se encontró ninguna diferencia estadística en los parámetros de distribución del intervalo entre el inicio y la UCI y la duración de la estancia en la UCI entre el virus original y las VoCs (Tabla 3.1); este fue también el caso de la duración de la estadía en la UCI entre los períodos de tiempo anteriores y posteriores a enero de 2021, y no así para el caso de los intervalo entre el inicio y la UCI entre los períodos de tiempo anteriores y posteriores a enero de 2021 (Tabla 3.2). Una vez calibradas estas distribuciones, la explicación restante para el desajuste entre las ocupaciones esperadas (según el modelo de colas) y las observadas en las UCI antes de la implantación de la vacuna, era una diferencia en las probabilidades de ingreso en la UCI condicionada a la infección por uno de las VoCs. Dicho desajuste provocado por las VoCs será explicado en este capítulo.

Para esto, se estimó las curvas de circulación de las VoCs utilizando los datos de la vigilancia genómica realizada en pacientes ambulatorios por el Laboratorio de Virología Molecular de la Pontificia Universidad Católica. Se estimaron las curvas de circulación VoCs dependientes de la edad utilizando un conjunto de datos de pacientes ingresados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Para cada una de sus 1030 entradas, el conjunto de datos contenía la edad del paciente y la fecha y el resultado de las pruebas de secuenciación. La tabla 3.3 presenta las estadísticas de resumen del conjunto de datos, este conjunto de datos contiene la edad, la fecha y el resultado de la prueba de secuenciación de aproximadamente 900 pacientes positivos para el *SARS-COV-2*. Los registros se agregaron por tramos de edad y meses; se utilizó una interpolación lineal para asignar una cuota de circulación para cada fecha entre enero y junio de 2021; se asignaron estimaciones puntuales el día 15 de cada mes, y se elaboraron intervalos de confianza utilizando una aproximación Normal y z-score estándar. La Tabla 4.1 muestra que sólo dos VoCs estaban significativamente presentes, a saber, las variantes Alfa y Gamma.

Grupo etario		<=39	40-49	50-59	60-69
En.	P1	0	0	0	0
	B117	0	0	0	0
	Otras	15	8	1	3
Febr.	P1	3	0	0	0
	B117	3	1	0	0
	Otras	47	15	14	8
Mzo.	P1	33	7	5	6
	B117	9	3	0	4
	Otras	37	16	9	3
Abr.	P1	79	26	30	11
	B117	15	5	4	2
	Otras	76	21	24	7
My.	P1	133	51	12	18
	B117	0	0	0	0
	Otras	70	18	11	4

Tabla 4.1: **Resumen de los datos de los exámenes de secuenciación de los pacientes ingresados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, de enero a junio de 2021.**

La forma de las curvas de circulación de las VoCs representadas en la Fig 3.3 están alineadas con la curva agregada por edad proporcionada por los datos de vigilancia genómica nacional [3]. Haciendo una media de todos los tramos de edad, la variante Gamma aumentó del 3.2 % (IC 2.6 % - 3.8 %) en febrero de 2021 al 66.1 % (IC 63.6 % - 68.5 %) en mayo de 2021.

En cuanto a los parámetros restantes, las probabilidades de ingreso en la UCI condicionadas a la infección provocada por las VoCs, no pudieron derivarse de la Ley de Little [9] debido a la naturaleza transitoria de la irrupción de las VoCs. Para la variante Alfa, se utilizaron estimaciones de la literatura [11, 13], que concluyeron un riesgo relativo asociado al ingreso en la UCI de 2.03 (IC 1.69- 2.45) en comparación con el virus original, en todas las edades, es decir, esta variante presenta una mayor probabilidad ir a UCI y su efecto es homogéneo para todas las edades. Para la variante Gamma, se estimó el riesgo relativo de ingreso en UCI de forma independiente para cada rango de edad, minimizando el error cuadrático medio entre el modelo y las curvas de ocupación observadas durante 2021.

Como se describe anteriormente, todos los parámetros del modelo se estiman a partir de los datos disponibles, excepto las probabilidades de ingreso en la UCI tras la infección con la variante Gamma. Estimamos dichas probabilidades minimizando el error cuadrático medio entre la ocupación en la UCI esperada, \hat{b}_t^a , y la observada, b_t^a , en el tiempo. Para cada grupo etario a , se resolvió de la siguiente forma

$$\min_{\substack{a, \text{Gamma} \\ p_{ICU}}} \sum_{t=t_i^a}^{t=t_f^a} (\hat{b}_t^a - b_t^a)^2 \quad (4.1)$$

donde t_i^a y t_f^a denotan el 1 de enero y el 15 de mayo de 2021, respectivamente, para todos los grupos etarios. Para más detalles del calculo de número esperado de camas UCI ocupadas en el día t , \hat{b}_t^a , ver ecuación 2.2.

Los resultados obtenidos posterior a la calibración de los parámetros descrito anteriormente se pueden visualizar en la Figura 4.1. Incorporando el efecto de las VoCs en el modelo de colas ajustado tiene la capacidad de reconstruir la curva de ocupación de la UCI observada durante el período completo, incluyendo febrero de 2020 en adelante.

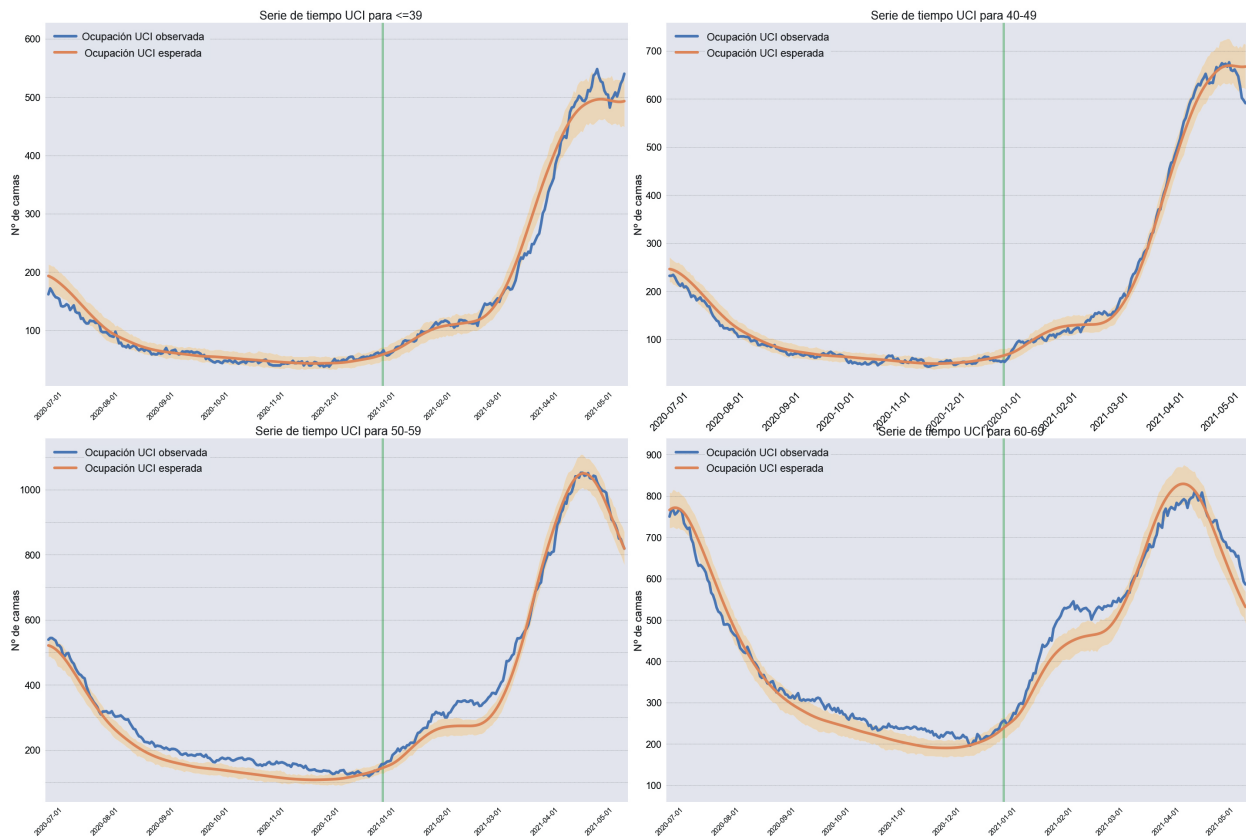


Figura 4.1: **Ocupación real y predicha (esperada) de la UCI por edad durante 2020 y 2021.** La curva azul representa la ocupación real de la UCI. La curva naranja muestra la ocupación prevista de la UCI utilizando el modelo de colas en tándem, y la zona sombreada representa los intervalos de confianza del 95 % para la ocupación prevista de la UCI. La línea vertical verde indica el inicio de 2021.

Siguiendo la misma línea, en la Tabla 4.2 muestra error cuadrático medio para el modelo con y sin VoCs. Por ejemplo, la de la serie asociada a pacientes menores de 40 años, y se

visualiza que existe un cambio significativo, este redujo en al menos un 95 % de error. Por lo tanto, la introducción de las VoCs en el medio nacional, es un fenómeno que logra explicar en parte el aumento abrupto de camas UCI a partir de febrero-marzo 2021.

Grupo etario	2020	2021	
		No VoCs	VoCs
<=39	302.96	22228.17	509.90
40-49	433.05	41998.27	263.31
50-59	826.57	59198.14	1642.75
60-69	2551.59	12302.86	2219.31

Tabla 4.2: **Error Cuadrático medio - ajuste comparativo de los modelos de colas originales frente a los ajustados por variantes.** Para cada grupo, el error cuadrático medio entre la ocupación de la UCI prevista y la observada durante 2020, y durante 2021, ignorando e incorporando las VoCs.

Además de los cinco parámetros utilizados para las estimaciones de 2020, destacamos la incorporación de tres conjuntos adicionales de parámetros: la circulación de VoCs y la eficacia de las vacunas Sinovac y Pfizer, ambos insumos reportados en otros lugares; y la probabilidad de ingreso en UCI por infección sintomática para la variante Gamma, que es la estimación más importante dentro de este estudio.

Capítulo 5

Discusión

Como se ha afirmado antes, uno de los resultados más importantes es cuantificar el impacto que tiene la infección por la variante Gamma en el ingreso en la UCI para las personas menores de 60 años. La tabla 5.1 muestra las estimaciones del riesgo relativo de ingreso en la UCI asociado a la variante Gamma, lo que quiere expresar, cuántas veces más probable es que una persona infectada por la variante Gamma acabe ingresando en una UCI, en relación con el virus original. Los intervalos de confianza para el riesgo relativo se construyen teniendo en cuenta la incertidumbre que rodea a los distintos parámetros estimados utilizados en nuestro modelo.

	Grupo etario			
	<=39	40-49	50-59	60-69
Prob(ICU Inf. con Gamma)	1.15 % (0.95 %,1.36 %)	5.30 % (4.00 %,7.57 %)	11.17 % (7.07 %,14.58 %)	8.90 % (5.09 %,12.71 %)
Riesgo relativo Gamma	3.46 (2.86,4.09)	4.67 (3.39,6.42)	3.67 (1.97,4.06)	1.24 (0.71,1.77)

Tabla 5.1: Estimaciones de riesgo relativo (e intervalos de confianza) por rango etario para el ingreso en la UCI condicionado por la infección con la variante Gamma.

Se observa en al Tabla 5.1, el riesgo relativo estimado asociado a la variante Gamma es significativamente mayor que el documentado para la variante Alfa, para la población menor de 60 años y es heterogéneo entre los distintos grupo etario. Para ilustrar este fenómeno, pongamos por caso del grupo etario 40-49 tiene un riesgo relativo de 4.6, versus 2.03 informado para la variante Alfa, lo que es al menos 2 veces mayor. Estos resultados, tanto en términos de magnitud como de heterogeneidad a través de las edades, se alinean con las primeras evidencias sobre la gravedad asociada a la variante Gamma [14].

Como se ha venido expresando, la suposición sobre una eficacia de la vacuna similar para las VoCs que para el virus original parece plausible según la Figura 4.1, pero es algo que efectivamente requiere ser comprobado.

En consecuencia, se debe estimar los resultados del riesgo relativo con una influencia mínima de la vacunación, por ende se calibro nuevas estimaciones del riesgo relativo, pero dentro de una ventana de tiempo personalizada seleccionada para aislar el efecto de la irrupción de las VoCs del asociado a la campaña de vacunación. Es importante resaltar que este ejercicio fue posible para los sujetos menores de 60 años debido al lapso de tiempo entre la irrupción de las VoCs y el despliegue de la vacunación, que fue más prolongado para los tramos de edad más jóvenes.

Para realizar este ejercicio es necesario tener en cuenta que la curva de ocupación de la UCI esperada dependía de nuestra suposición sobre la eficacia de la vacuna sobre las VoCs, para la que no se tenían datos. Este análisis de sensibilidad consiste en: para cada grupo etario $a \in A$ se repetirá el procedimiento de estimación por medio del error cuadrático medio, fijando t_f^a en dos semanas después de la fecha en la que la implantación de la primera dosis de la vacuna alcanzó el 30% de la población elegible. La premisa aquí es que, dado que la eficacia de la vacuna con virus inactivados es baja antes de la segunda dosis, y que el tiempo desde el inicio hasta la UCI es en promedio superior a una semana, el efecto de la implantación de la vacuna en la ocupación de la UCI por el hito mencionado debería tender ser pequeño. La tabla 5.2 muestra el error cuadrático medio asociado a los parámetros en un intervalo que contiene el que minimiza el error cuadrático medio. Lamentablemente, para el tramo de edad de 60-69 años esta estimación alternativa no era factible, ya que la circulación de variantes no era lo suficientemente grande como para permitir su identificación, es decir, el error cuadrático medio era insensible a los cambios en el factor de riesgo. Obsérvese que los parámetros estimados difieren de los presentados en la tabla 5.1, y que el error cuadrático medio es menos sensible a los cambios en el parámetro para los tramos de edad más avanzada, lo que indica que para estos tramos es más difícil desentrañar los efectos de la circulación de VoCs y la difusión de la vacuna.

Los hallazgos muestran que las estimaciones alternativas -que minimizan el error cuadrático medio entre las curvas de ocupación observadas y predichas- son mayores que las de la Tabla 5.1, pero se aproximan a ellas, alcanzando factores de riesgo de 4.87 para las personas en el tramo de edad de 40 a 49 años y de 4.14 para las personas en el tramo de 50 a 59 años. Esto habla de la solidez de la hipótesis sobre la eficacia de las vacunas y sugiere firmemente que las vacunas son eficaces contra las VoCs.

	Grupo etario		
	≤ 39	40-49	50-59
Prob(ICU Inf. con Gamma)	1.15 % (0.95 %,1.36 %)	5.52 % (3.53 %,8.28 %)	12.59 % (6.30 %,18.89 %)
Riesgo relativo Gamma	3.46 (2.86,4.09)	4.87 (2.99,7.02)	4.14 (1.75,5.26)

Tabla 5.2: **Estimación alternativa del riesgo relativo (e intervalos de confianza) para el ingreso en la UCI condicionado a la infección por grupo etario para la variante Gamma - calculada usando ventanas de tiempo dependientes de la edad, minimizando el error cuadrático medio.**

En definitiva los modelos calibrados han mostrado un consistencia en los resultados obtenidos, los cuales dan luz para que puedan utilizarse en otras VoCs emergentes, como la variante Delta que ya se ha introducido en Chile. Esto es particularmente relevante para las áreas que están observando aumentos significativos en la circulación de VoCs. Por ejemplo, la circulación de la variante Delta aumentó de un 1.4 % a principios de mayo a un 31.1 % a mediados de junio en EE.UU., según el programa nacional de vigilancia genómica de los CDC [15], mientras que cada vez hay más pruebas circunstanciales del aumento de los ingresos en la UCI en la población más joven [16].

Bibliografía

- [1] iCovid Chile, Capacidad Hospitalaria <https://www.icovidchile.cl/capacidad-hospitalaria>, [Consulta: 15/07/2019]
- [2] M. Goic, M. Bozanic-Leal, M. Badal, L. J. Basso, COVID-19: Short-term forecast of ICU beds in times of crisis. *PloS one*, 16.1 e0245272 (2021).
- [3] Department of Epidemiology, Ministry of Health, Government of Chile, “Informe Epidemiológico: Circulación de variants SARS-CoV-2 en Chile al 25 de Junio 2021”, 2021 (http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe_circulacion_variantes_2506.pdf).
- [4] Jara, A. et al, “Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile”, *The New England Journal of Medicine*, 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>
- [5] D. Sauré, I. Neira, M. Goic, M. O’Ryan, J. P. Torres, A. Bruhn, M. Ferres, J. Angulo, M. Vera, L. J. Basso, Infection with SARS-CoV-2 Variant Gamma (P.1) in Chile Increased ICU Admission Risk Three to Five-Fold (Unpublished) (2021).
- [6] Department of Statistics and Information, Ministry of Health, Chile <https://deis.minsal.cl/>, [Consulta: 15/07/2019]
- [7] Thomas Bayes, An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 53: 370-418(1763)
- [8] Ministry of Sciences’ GitHub repository, (<https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19>).
- [9] J. Little, A Proof for the Queuing Formula: $L = \lambda W$. *Operations Research* 19(3), 383-387 (1961).
- [10] Boëlle, P-Y. et al, “Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France”, *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9, 3148; doi:10.3390/jcm9103148
- [11] A. Tuite, D. Fisman D, A. Oduyayo, et al. COVID-19 hospitalizations, ICU admissions and deaths associated with the new variants of concern. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;1(18).

<https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.18.1.0>

- [12] N. Lefrancq, J. Paireau, N. Hozé, N. Courtejoie, Y. Yazdanpanah, L. Bouadma, P-Y Boëlle, F. Chereau, H. Salje, S.Cauchemez, Evolution of outcomes for patients hospitalised during the first 9 months of the SARS-Cov-2 pandemic in France: A retrospective national surveillance data analysis. *The Lancet Regional Health Europe*, Vol 5, 100087 (2021) <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100087>.
- [13] M. Patone, K. Thomas, R. Hatch, et al. Analysis of the severe outcomes associated with the SARS-Cov-2 Variant of Concern 20212/01 in England using ICNARC Case Mix Programme and QResearch databases. medRxiv. Published online March 112, 2021:2021.03.11.21253364 <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21253364>
- [14] Funk, T. et al, "Characteristics of SARS-Cov-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P1.: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/202", *Eurosurveillance*, 2021, 26 (16), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>
- [15] Centers for Disease Control and Prevention, COVID Data Tracker, Genomic Surveillance, <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/variant-proportions> [Consulta: 15/07/2019].
- [16] Washington Post, CDC director urges parents to vaccinate teens, pointing to increase in severe cases <https://www.washingtonpost.com/health/2021/06/04/covid-teenagers-increasing-hospitalizations/>, [Consulta: 15/07/2019].