

Universidad Nacional Autónoma De Honduras

Escuela de Matemática y Ciencias de la Computación

Facultad de Ciencias



UNAH
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE HONDURAS

“Modelación matemática del covid-19 en Honduras previo a vacunación aplicando control óptimo”

Para optar al título de:

Máster en Matemática con Orientación en Ingeniería Matemática.

Presentado por:

Armando José Ramos Planas.

Asesor:

Ph.D. Jorge Arturo Destephen.

Coasesor:

Candidato doctoral Asael Alonzo Matamoros.

Agradecimientos

Primeramente quiero agradecer a Dios por concederme la salud y la oportunidad de concluir este trabajo de investigación, de él viene la inteligencia para lograr cosas grandes y pequeñas, quiero agradecer a mi familia por acompañarme a lo largo de todos mis proyectos.

A mi novia Yoneida Sarahí, gracias por tu paciencia, apoyo, sacrificios y brindarme ánimos hasta este momento.

A mis amigos que son como una segunda familia, en especial a Luvia Indira Zelaya Zelaya quien me apoyó en todo sentido para llegar hasta este punto.

A mi amigo Asael Alonzo, gracias por ayudarme en esta última etapa.

A mis nuevos compañeros de trabajo que ya son nuevos amigos, muchas gracias por su apoyo y soporte para lograr terminar este trabajo.

Agradezco al Doctor Jorge Arturo Destephen por su apoyo y paciencia a lo largo de este trabajo de investigación, muchas gracias por su valioso tiempo y por compartir sus conocimientos conmigo.

Lista de símbolos

β	Coeficiente de contagio
$\beta(t)$	Coeficiente de contagio variable respecto al tiempo
γ	Coeficiente de recuperación
$\gamma(t)$	Coeficiente de recuperación variable respecto al tiempo
μ	Coeficiente de mortalidad
$\mu(t)$	Coeficiente de mortalidad variable respecto al tiempo
S	Población susceptible
I	Población infectada
R	Población recuperada
D	Decesos
N	Población total
$u(t)$	Variable de control
λ	Variable adjunta
H	Hamiltoniano
J	Función objetivo

Lista de figuras

2.1	Gráfico que describe el comportamiento del modelo <i>SIR</i> . Las tres curvas representan la dinámica de las sub-poblaciones (en millones) de susceptibles (azul), infectados (rojo) y recuperados (amarillo) del modelo en función del número de días. Este gráfico fue adaptado de Disselhorst (2021).	5
2.2	Representación gráfica del caso $R_0 \geq 1$, el gráfico muestra la alta propagación de una enfermedad, en muy pocas iteraciones el número de infectados se multiplicó drásticamente. Adaptado de Eisenberg (2020).	10
4.1	Gráficos que muestran el comportamiento diario de la pandemia para las variables de epidemiológicas de infectados $I(t)$ (rojo), recuperados $R(t)$ y fallecidos $D(t)$. En esta figura se muestra que el comportamiento de las variables de estado es errático para todo el intervalo de tiempo de análisis	30
4.2	Ajuste de modelos <i>SIRD</i> sin control óptimo. Cada gráfico muestra el ajuste generado por el modelo <i>SIRD</i> dinámico (verde) con respecto a los datos reales (azul), en diferentes intervalos de tiempos. Los gráficos superiores muestran intervalos de veinte días, mientras que los gráficos inferiores muestran intervalos de hasta más de cien días.	33
4.3	Comportamiento modelo <i>SIRD</i> . Se muestra el comportamiento del modelo para los infectados $I(t)$, recuperados $R(t)$ y decesos $D(t)$ de los seis intervalos análisis en los que se dividió la pandemia previo a las campañas masivas de vacunación.	34
4.4	Predicciones del modelo <i>SIRD</i> usando polinomios. Cada gráfico describe la capacidad de predicción del modelo <i>SIRD</i> dinámico, que muestra el ajuste de datos usando el modelo <i>SIRD</i> dinámico (negro), los datos reales (verde) y las funciones de predicción (rojo).	35
4.5	Modelo <i>SIR</i> con control óptimo. Cada gráfico muestra el ajuste de datos del modelo <i>SIRD</i> (verde), los datos reales (azul) y las simulaciones (rojo). . . .	37
4.6	Valores de R_0 Modelo <i>SIRD</i> optimizado y sin optimizar	38
4.7	Simulación del Principio Máximo de Pontryagin, en esta figura se muestra la influencia de los factores de peso en la variable de control $u(t)$ la cual refleja los niveles de cumplimiento de las medidas de bioseguridad. En esta gráfica se muestra el modelo <i>SIRD</i> con porcentajes de cumplimiento de las medidas de bioseguridad que van desde $u(t) = 0$ (negro) $u(t) = 28\%$ (azul), $u(t) = 29\%$ (rojo), $u(t) = 30\%$ (verde) y $u(t) = 32\%$ (morado).	39
B.1	Modelo <i>SIR</i> sin control óptimo.	58
B.2	Comportamiento <i>SIR</i> dinámico previo a vacunación	59
B.3	Predicciones de modelo <i>SIR</i> usando polinomios	61
B.4	Modelo <i>SIR</i> con control óptimo	62
B.5	Valores de R_0 Modelo <i>SIR</i> optimizado y sin optimizar	64

Lista de tablas

4.1	Factores de peso modelo <i>SIRD</i>	32
4.2	Errores de ajuste y predicción a siete días del modelo <i>SIRD</i> dinámico	34
4.3	Disminución de infectados <i>SIRD</i>	36
4.4	Cuadro comparativo entre los valores de R_0 modelo <i>SIRD</i>	38
4.5	Porcentajes de cumplimiento	39
4.6	Comparación de errores de ajuste entre Modelos <i>SIRD</i> y <i>SIR</i>	40
4.7	Comparación de errores de predicción entre Modelos <i>SIRD</i> y <i>SIR</i>	41
A.1	Ajuste polinómico para modelo <i>SIR</i>	51
A.2	Proyección polinómica para modelo <i>SIR</i>	52
A.3	Factores de peso modelo <i>SIR</i>	57
B.1	Errores de ajuste y predicción modelo <i>SIR</i> dinámico	60
B.2	Disminución de infectados <i>SIR</i>	63
B.3	Cuadro comparativo entre los valores de R_0 modelo <i>SIR</i>	64

Resumen

La pandemia COVID-19 provocada por el virus SARS-COV 2, se ha propagado por todo el mundo, diferentes modelos matemáticos se han desarrollado para predecir el comportamiento de esta enfermedad. En esta tesis se evaluó la dinámica de contagios por COVID-19 en Honduras, ajustando los modelos epidemiológico por compartimientos SIR (susceptibles, infectados y recuperados) y $SIRD$ (susceptibles, infectados, recuperados y fallecidos) con tasa de contagio variable y se estimó la capacidad de predicción de dichos modelos. Además, se utilizó el principio del Máximo de Pontryagin para estudiar el efecto en el número de contagios al introducir variables de control $u(t)$ como el nivel de cumplimiento de medidas de bioseguridad.

Palabras clave— COVID-19, Modelo $SIRD$, coeficientes de transferencia variables, variables de control óptimo, Principio Máximo de Pontryagin.

Abstract

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has spread worldwide. Various mathematical models have been developed to predict the behavior of this disease. This thesis evaluated the dynamics of COVID-19 infections in Honduras by adjusting the compartmental epidemiological models, specifically the *SIR* (Susceptible, Infected, Recovered) and *SIRD* (Susceptible, Infected, Recovered, Deceased) models, with variable infection rates. The predictive capacity of these models was also estimated. Additionally, the Pontryagin Maximum Principle was used to study the effect on the number of infections by introducing control variables $u(t)$, representing the level of compliance with biosafety measures.

Keywords—COVID-19, *SIRD* model, variable transfer coefficients, optimal control variables, Pontryagin Maximum Principle.

Tabla de Contenidos

Agradecimientos	ii
Lista de símbolos	iii
Lista de figuras	iv
Lista de tablas	v
Resumen	vi
Abstract	vii
1 Introducción	1
2 Conceptos preliminares	4
2.1 Modelo <i>SIR</i>	4
2.2 Modelos <i>SEIR</i>	7
2.3 Modelo <i>SIRD</i> Dinámico	8
2.4 Matriz de próxima generación	9
2.5 Principio Máximo de Pontryagin	12
3 Modelo <i>SIRD</i> con variables de control dinámicas	16
3.1 Ecuaciones gobernantes del modelo <i>SIRD</i>	16
3.2 Propiedades del Modelo <i>SIRD</i>	17
3.2.1 Sistema bien planteado	17
3.2.2 Matriz de próxima generación	18
3.2.3 Puntos de equilibrio	19
3.3 Ajuste modelo <i>SIRD</i>	22
3.3.1 Algoritmo para cálculo de coeficientes modelo <i>SIRD</i>	22
3.3.2 Proyecciones con polinomios	23
3.4 Optimización del modelo <i>SIRD</i> usando el Principio Máximo de Pontryagin .	24
3.4.1 Variable de control $u(t)$ para disminuir tasa de contagios	24
3.4.2 Modelo <i>SIRD</i> con medidas de control	24
3.4.3 Problema de control óptimo modelo <i>SIRD</i>	25
3.4.4 Generalización del modelo <i>SIRD</i> optimizado	27
4 Modelación Dinámica del COVID-19 en Honduras	29
4.1 Recopilación de datos a modelar	29
4.1.1 Consideraciones generales	29
4.2 Formulación modelo <i>SIRD</i>	31
4.3 Capacidad de predicción modelo <i>SIRD</i>	31
4.4 Simulación modelo <i>SIRD</i> usando control óptimo	32
4.5 Resultados y análisis modelo <i>SIRD</i>	32

4.6	Comparación modelo <i>SIRD</i> dinámico y modelo <i>SIR</i> dinámico	39
5	Conclusiones y trabajos futuros	42
A	Ecuaciones gobernantes modelo <i>SIR</i>	44
A.1	Formulación del modelo <i>SIR</i>	44
A.2	Propiedades del modelo <i>SIR</i>	45
A.2.1	Sistema bien planteado	45
A.2.2	Matriz de próxima generación	46
A.2.3	Puntos de equilibrio	46
A.3	Ajuste de modelos matemáticos usando datos reales	48
A.3.1	Algoritmo para cálculo de coeficientes modelo <i>SIR</i>	49
A.3.2	Ajuste modelo <i>SIR</i>	50
A.4	Capacidad de predicción del modelo <i>SIR</i>	51
A.5	Programación del Principio Máximo de Pontryagin	52
A.6	Optimización del modelo <i>SIR</i> usando el Principio Máximo de Pontryagin . .	54
A.6.1	Variable de control $u(t)$ para disminuir tasa de contagios	54
A.6.2	Modelo <i>SIR</i> con medidas de control	54
A.6.3	Problema de control óptimo modelo <i>SIR</i>	54
A.6.4	Simulación modelo <i>SIR</i> usando control óptimo	56
A.6.5	Generalización del modelo <i>SIR</i> optimizado	57
B	Resultados y análisis modelo <i>SIR</i> dinámico	58
	Bibliografía	65

Capítulo 1

Introducción

El presente trabajo de tesis trata el tema de la modelación dinámica de infectados por COVID-19 en Honduras usando sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO). Debido a que se está modelando el comportamiento de una enfermedad contagiosa introduciremos brevemente algunos conceptos epidemiológicos teóricos, pero para una mejor noción de la temática se sugiere revisar Sánchez-Vallejo (2021); AJE (2022).

Una *epidemia* es la propagación o aparición de una enfermedad cuyos contagios crecen de manera que sobrepasan la normalidad de casos en una determinada región. Desde el punto de vista geográfico se puede decir que es la aparición de una enfermedad que no corresponde a determinada región, por lo tanto para que una enfermedad se considere epidemia debe cumplir con estos requisitos:

1. El número de contagios o casos reportados de una enfermedad debe superar el máximo proyectado por el sistema de salud para un determinado periodo epidemiológico.
2. Aumento de casos de la enfermedad en regiones donde los sistemas de vigilancia reportaban pocos.

Otro concepto de *epidemia* es una enfermedad que se propaga a niveles fuera del máximo esperado por los sistemas de salud a nivel local. Un ejemplo de epidemia en Honduras es el dengue. Hace tres décadas, esta enfermedad presentaba gran cantidad de casos en el área de la costa norte, y regiones como la Mosquitia. Al contrario, áreas alejadas de las costas como ser la ciudad Tegucigalpa, reportaban una cantidad baja de casos. Actualmente los casos de esta enfermedad se presentan de manera elevada en todo el territorio nacional superando los valores máximos proyectados por el sistema de vigilancia epidemiológica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que una enfermedad contagiosa sea considerada como *pandemia* se deben cumplir estos requisitos:

1. La enfermedad afecte a más de un continente.
2. Los casos de cada país ya no sean importados. Los contagios deben ser transmitidos por personas de la misma comunidad, Ciotti et al. (2020).

En diciembre del 2019 la realidad mundial cambió con la aparición de la enfermedad COVID-19 producida por el virus SARS-coV-2 Hu et al. (2021). A lo largo de la pandemia se han desarrollado muchos estudios con el fin de conocer el comportamiento de la enfermedad desde el punto de vista clínico, social, económico, etc Saladino et al. (2020); Tuttle (2020); Belitski et al. (2022). La modelación matemática es una herramienta capaz de explicar una gran cantidad de fenómenos naturales o sociales, entre ellos la propagación de una enfermedad, por esta razón juega un papel importante para prevenir, explicar y tomar medidas de control con el fin de proteger la salud de la población. Desde la aparición de la enfermedad COVID-19 se han desarrollado modelos matemáticos que explican el comportamiento de la enfermedad en diferentes países.

Honduras al igual que el resto de países del mundo atraviesa una crisis sanitaria provocada por la COVID-19, por esta razón es de suma importancia el desarrollo de modelos matemáticos que sirvan para explicar de manera detallada el comportamiento de esta enfermedad en el territorio nacional.

Este trabajo pretende ajustar un modelo epidemiológico que mejor explique la dinámica de la enfermedad COVID-19 en Honduras. Para eso se propone el modelo *SIRD* (de sus siglas en inglés Susceptible, Infected, Recovered, and Dead), la cual surge de adicionar la variable de estado fallecidos $D(t)$ al modelo inicial *SIR*. Adicionalmente, se propone agregar la variable de control asociada a la tasa de contagios, y optimizar el modelo en función dicha variable. Reduciendo así la alta variabilidad de los datos mejorando significativamente el ajuste del modelo. Estos modelos fueron adaptados a Honduras tomando como base los datos oficiales emitidos por la Secretaria de Salud de Honduras, con el fin de sentar bases científicas para el estudio de enfermedades contagiosas en Honduras usando sistemas de EDOs.

Objetivo general

El objetivo principal de este estudio es proponer un modelo epidemiológico para analizar el comportamiento de la pandemia en Honduras previo a la vacunación, considerando las limitaciones del sistema de salud y vigilancia epidemiológica, y comparar su capacidad de predicción con el modelo *SIR* modificado. Además se busca optimizar las variables de control óptimo usando el *Principio Máximo de Pontryagin*, para disminuir los coeficientes de contagio lo que implica la reducción en de la cantidad de infectados.

Objetivos específicos

1. Calcular los parámetros desconocidos de los modelos epidemiológicos clásicos *SIR* y *SIRD* usando los datos emitidos por la SESAL para determinar la variación de dichos parámetros en cada semana epidemiológica.
2. Generar predicciones confiables en cortos periodos de tiempo, a partir de las curvas generadas por los modelos *SIRD* Y *SIR* propuestos.
3. Comparar si el modelo propuesto en este trabajo se ajusta mejor que el modelo epidemiológico *SIR* modificado a los datos reales de la enfermedad COVID-19 en Honduras desde el inicio de pandemia hasta que se implementaron las campañas de vacunación masiva.
4. Introducir variables de control $u(t)$ en modelos *SIR* y *SIRD* para analizar la dinámica del coeficiente de contagio $\beta(t)$, que es responsable de la disminución del número de infectados.
5. Aplicar el Principio Máximo de Pontryagin, que permite encontrar los porcentajes de cumplimiento óptimo para la variable de control $u(t)$, que representa el cumplimiento de las medidas de bioseguridad.

Alcance del trabajo

En este trabajo de tesis se presentan variantes de los modelos epidemiológicos clásicos SIR y $SIRD$ con modificaciones que permiten tomar en cuenta la calidad de los datos y la variación de una enfermedad contagiosa para intervalos de tiempo cortos llamados semanas epidemiológicas. Esta modificación es importante debido a que los modelos clásicos no toman en cuenta estos factores ya que sus parámetros son constantes y no se consideran los cambios que pueden ocurrir en el tiempo de duración de una enfermedad contagiosa. Al considerar estas limitaciones se tiene una idea real de la capacidad de predicción que se puede alcanzar usando estos modelos. La metodología propuesta considera funciones polinómicas de bajo grado que permiten obtener expresiones simplificadas de la resolución de los modelos epidemiológicos, útiles para predecir la cantidad de contagios.

Otro punto importante de este trabajo son las simulaciones al introducir la variables de control óptimo $u(t)$, que modifican el coeficiente de contagio variable con respecto al tiempo $\beta(t)$, la optimización de estas simulaciones se logró aplicando el *Principio Máximo de Pontryagin* en el modelo. Estas simulaciones sirven para comprobar el descenso del número de contagios comparando las curvas de los modelos epidemiológicos sin medidas de control y usando variables de control.

Capítulo 2

Conceptos preliminares

El desarrollo de modelos matemáticos que explican el comportamiento de la propagación de una enfermedad contagiosa comenzó a ser estudiado en 1906. W.H. Hamer propuso que la propagación de una enfermedad infecciosa depende de la cantidad de personas susceptibles y de la cantidad de personas infectadas, el sugirió que debía existir una tasa de contagios, de esta manera se formula el modelo por compartimientos, es importante decir que los modelos epidemiológicos por compartimientos no fueron hechos por matemáticos, estos fueron desarrollados por Sir R.A. Ross quien fue un médico que estudió las enfermedades de transmisión por vectores (malaria) y posteriormente por matemáticos y epidemiólogos como W.H. Hamer, A.G. McKendrick, y W.O. Kermack entre 1900 y 1935 Brauer (2017).

En 1927 fue desarrollado el primer modelo por compartimientos que describe la propagación de una enfermedad contagiosa, este modelo consta de tres compartimientos y es conocido como modelo *SIR* o modelo de Kermack-McKendrick Kermack and McKendrick (1927). Este modelo explica que en la propagación de enfermedades la población puede agruparse en tres (3) compartimientos, las variables de estos compartimientos son funciones que dependen del tiempo, el significado de ellas es el siguiente: $S(t)$ población susceptible a ser contagiada, $I(t)$ población infectada y $R(t)$ población recuperada. Este modelo aún es usado para describir el comportamiento de enfermedades infecciosas y es útil para desarrollar modelos más complejos que consideren otras variables de interés desde el punto de vista epidemiológico, ver Brauer (2017).

2.1 Modelo *SIR*

El modelo *SIR* fue el primer modelo epidemiológico por compartimientos que son mutuamente excluyentes desarrollado para explicar la propagación de una enfermedad contagiosa, lo que implica que los individuos no pueden pertenecer a dos compartimientos a la vez, para cualquier intervalo de tiempo $t \geq 0$. El cambio neto de individuos en cada compartimiento es el número de individuos que entra en un compartimiento menos el número de individuos que sale del compartimiento durante un intervalo de tiempo. El modelo *SIR* es un sistema de EDOs no lineales de la forma:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I,\end{aligned}\tag{2.1}$$

En el sistema (2.1): S=Susceptibles, I=Infectados y R=Recuperados, el sistema representado en (2.1) está sujeto a las condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ y $R(0) = R_0$. El sistema de

ecuaciones (2.1), representa el modelo básico que explica el comportamiento de la propagación de una enfermedad contagiosa, una ilustración típica de la dinámica del modelo se muestra en la figura 2.1 que representa el comportamiento gráfico de las ecuaciones (2.1), cuando los parámetros (β, γ) del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) son constantes. Esta figura es usada para comprender el comportamiento de las diferentes variables de estado y sirve para explicar de forma didáctica la interacción entre dichas variables.

Algunas limitantes del modelo (2.1) son: no considerar el crecimiento demográfico de la población de estudio, no considerar variables de estado adicionales que pueden tener importancia desde el punto de vista epidemiológico por ejemplo: decesos, hospitalizados, población en cuidados intensivos, entre otras. Con respecto a los parámetros, el modelo (2.1) considera que las tasas de contagio y de recuperación son constantes. En la mayoría de las aplicaciones epidemiológicas, el comportamiento de una enfermedad contagiosa se estudia en diferentes periodos, generando variaciones de los parámetros. Esta problemática se resuelve considerando parámetros variables, es decir modelar las tasas de contagio y recuperación como funciones dependientes del tiempo $\beta(t)$ y $\gamma(t)$; En este trabajo a estos modelos con parámetros variables se propone nombrarlos modelos *SIR dinámicos*, Hwang et al. (2021). Modificaciones

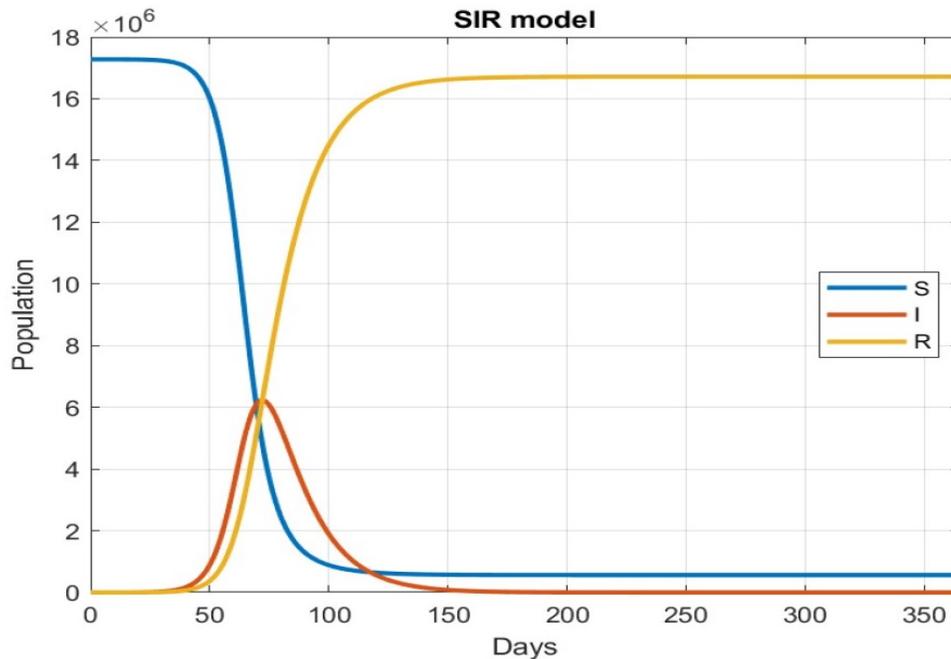


Figura 2.1: Gráfico que describe el comportamiento del modelo *SIR*. Las tres curvas representan la dinámica de las sub-poblaciones (en millones) de susceptibles (azul), infectados (rojo) y recuperados (amarillo) del modelo en función del número de días. Este gráfico fue adaptado de Disselhorst (2021).

más comunes adicionadas al modelo básico *SIR* son las relacionadas al cambio demográfico y generalmente la adición de la variable decesos $D(t)$. La teoría de control óptimo permite establecer un control de la dinámica del modelo mediante variables exógenas, y que esto a su vez se traslada en un efecto de control en el comportamiento de una enfermedad infecciosa. La adición de variables de control permite acortar el tiempo de duración de una pandemia, la cantidad de personas infectadas y minimizar el número de decesos. Las variables de control

pueden ser de naturaleza clínica (mayor cantidad de hospitales, vacunación masiva, control de enfermedades de base, etc.) o medidas no clínicas (distanciamiento social, lavado de manos, uso de mascarillas, evitar aglomeraciones, etc.).

El sistema de ecuaciones (2.2) presenta una de las posibles modificaciones que puede tener el modelo básico.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta(1-u)IS, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta(1-u)IS - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I,\end{aligned}\tag{2.2}$$

En este caso, la adición de la variable de control u permite modificar el coeficiente de contagio β con el objetivo de disminuir la cantidad de personas, otra aplicación puede ser implementar la variable de control en el coeficiente de recuperación γ .

Con condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ y $R(0) = R_0$. A la fecha de este estudio se han propuesto una gran cantidad de modificaciones y variantes del modelo SIR básico, algunos ejemplos importantes son ML et al. (2021), Disselhorst (2021), Amiri Mehra et al. (2020), Zeb et al. (2020), Wickramaarachchi et al. (2020).

Otra modificación importante del modelo SIR es la que se plantea en Widyaningsih et al. (2018) este trabajo explica el comportamiento de la tuberculosis (TB) como una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. La transmisión de la TB puede ser representada por el modelo SIR , la enfermedad puede ser prevenida por medio de la vacunación de Bacillus Calmette-Geurin (BCG). Esta vacuna tiene una eficacia del 80%. Lo que indica que esta medida de prevención no provee protección total, por lo cual existe una probabilidad de que una persona vacunada pueda ser susceptible a infectarse de TB. Además, la investigación contempla que en el modelo SIR los pacientes de TB pueden recaer nuevamente en la enfermedad, los investigadores construyen el modelo SIR modificado con parámetros adicionales de vacunación, pérdida de inmunidad y recaídas.

Si se habla de control óptimo usando el *Principio Máximo de Pontryagin* aplicado al modelo SIR los autores Ghosh et al. (2019) en su trabajo implementan dos variables de control, la primera es aplicada a la tasa de vacunación para personas que pertenecen a la población de susceptibles $S(t)$ asumiendo que una persona vacunada pasa directamente a la población de recuperados $R(t)$, la segunda variable de control se aplica a las medidas clínicas para la recuperación de los infectados. El problema de control óptimo para este trabajo de investigación es minimizar los costos generados que representan las poblaciones susceptibles $S(t)$ e $I(t)$ y los costos generados por las campañas de vacunación junto con los costos médicos necesarios para que una persona infectada se recupere.

Otro ejemplo es el trabajo de Trisilowati and Fitri (2017) en el cual los investigadores aplican el *Principio Máximo de Pontryagin* sobre el modelo SIR el cual considera las tasas de natalidad y mortalidad natural de las poblaciones, una de las variables de control $u_1(t)$ es aplicada a la tasa de vacunación y la segunda variable de control $u_2(t)$ se aplica para disminuir los valores del coeficiente de contagio β , estas variables de control son usadas para minimizar

el costo que representa una persona contagiada, los gastos que representan las campañas de vacunación y las campañas para guardar distanciamiento entre las personas susceptibles y las infectadas.

Para los propósitos de este estudio se propone una variante del modelo *SIR* que considera la dinámica del número de decesos, y se agregan parámetros de control $u(t)$ para disminuir el nivel de contagio modificando β . Además se considera que todos los parámetros del modelo varían en función del tiempo, a este modelo se le denomina modelo *SIRD dinámico*.

2.2 Modelos *SEIR*

El modelo *SEIR* es otro de los modelos básicos más importantes, en este caso se modifica el modelo básico *SIR*. Este modelo contempla que un contagio comienza con la transmisión del patógeno desde el portador a otro cuerpo, después que el patógeno invade el cuerpo necesita evadir el sistema inmune para poder multiplicarse. Cuando el patógeno llega a una cantidad elevada, comienza a atacar órganos específicos al causar el suficiente daño el portador comienza a ser sintomático y es capaz de transmitir el patógeno. Para algunas enfermedades infecciosas los síntomas pueden aparecer después de que el portador se vuelve contagioso. El periodo de tiempo desde que el nuevo portador se infecta hasta que manifiesta síntomas se llama periodo latente. Durante el periodo latente un portador no muestra síntomas.

Para incorporar el periodo latente de una enfermedad contagiosa en un modelo, se necesita realizar algunas suposiciones básicas acerca del periodo latente de la enfermedad, a este tipo de modelos se les conoce como modelos *SEIR*, que representan la forma más simple para dividir el compartimiento de infectados en dos partes: un compartimiento de enfermedad latente E y un compartimiento de infección I , se asume que el periodo de transferencia de E a I satisface una tasa proporcional que está dada por εE a una tasa constante ε .

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta IS - \varepsilon E, \\ \frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I,\end{aligned}\tag{2.3}$$

sujeto a las condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $E(0) = E_0$, $I(0) = I_0$ y $R(0) = R_0$. El sistema de ecuaciones (2.3) representa el modelo que incluye el periodo latente de enfermedad, y Wintachai and Prathom (2021); Tuteja (2020); Mallela (2020); Madubueze et al. (2020); Trawicki (2017); Mwalili et al. (2020); Fernández-Martínez et al. (2021) ilustran la utilidad de estos modelos en el análisis de datos de COVID-19.

2.3 Modelo *SIRD* Dinámico

Este trabajo se centra en modificar el modelo *SIR* agregando la variable de estado fallecidos representada por $D(t)$, adicionalmente con el fin de explicar escenarios más apegados a la realidad y tomando en cuenta que los periodos de estudio de una pandemia se expresan en semanas epidemiológicas, se hace necesario asumir que los parámetros son variables con respecto al tiempo e introducir la variable de control $u(t)$ para disminuir el valor del coeficiente de contagio.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta(t) [1 - u(t)] IS, \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta(t) [1 - u(t)] IS - [\gamma(t) + \mu(t)] I, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma(t) I, \\
 \frac{dD}{dt} &= \mu(t) I,
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

sujeto a las condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, $R(0) = R_0$ y $D(0) = D_0$. Una de las mayores dificultades que presenta este modelo es optimizar los parámetros debido a que estos son funciones dependientes del tiempo. Para hacer dicha optimización del sistema de EDOs (2.4) de forma objetiva se propone utilizar el *principio Máximo de Pontryagin*. A continuación se muestran algunos trabajos de los modelos *SIRD* dinámicos en aplicaciones epidemiológicas.

En F et al. (2021) los autores introducen la variable de estado “muertes”, el modelo contempla que una persona recuperada puede ser infectada nuevamente, sin embargo, no toma en cuenta el crecimiento demográfico lo cual hace que todas las variables de estado sean constantes, el modelo propuesto es un *SIRD estocástico*, esta es otra modificación del modelo y es usada para calcular el número básico de reproducción mediante un modelo de multi-compartimientos, aproximando la evolución del modelo con una cadena de Markov a tiempos homogéneos.

El trabajo de investigación Pe and Mengyu (2021) hace predicciones del número de contagios en 14 países mediante un modelo *SIRD*, en este no se toman en cuenta datos demográficos, por esta razón la cantidad de las personas en cada variable de estado permanece constante. El autor introduce la variable tiempo de retardo τ , para modelar el periodo de incubación de la enfermedad, donde la persona infectada no manifiesta ningún tipo de síntomas. Además, el modelo considera que las tasas de recuperación y muerte no son valores constantes y posiblemente sean funciones por partes, obteniendo proyecciones más exactas de la enfermedad a largo plazo.

En Hwang et al. (2021) los autores proponen un modelo con parámetros dependientes del tiempo para el coeficiente de transmisión $\beta(t)$ y la cantidad de personas infectadas no detectadas $U(t)$, el modelo propuesto en este trabajo se denota como *tSUC* y comprende las variables de estado denominadas como: susceptibles $S(t)$, infectados no identificados $U(t)$ y Confirmados $C(t)$. Para comprobar la eficacia del modelo propuesto los autores de este trabajo usaron datos reales de la enfermedad COVID-19 en el país de Corea del Sur y mediante estos datos verificaron que los coeficientes de transferencia son dependientes del tiempo.

Continuando con modelos *SIRD* con parámetros dependientes del tiempo, en el trabajo de Bousquet et al. (2022) los autores explican el comportamiento de dos variables de estado correspondientes a infectados $I(t)$ y fallecidos $D(t)$, en esta investigación se plantea la necesidad de considerar los parámetros variables para comprobar que el modelo *SIRD* clásico con parámetros constantes no considera los factores externos que causantes de cambios en el curso de la COVID-19, los autores comprueban esta afirmación cuando comparan las curvas que genera el modelo *SIRD* variable y el modelo *SIRD* constante con respecto a los datos reales para cuatro (4) países, el resultado fue que el modelo *SIRD* variable obtuvo el mejor ajuste de datos.

Los autores Wacker and Schlüter (2020) se centran en resolver el problema de forma inversa los modelos epidemiológicos clásicos *SIR* y *SIRD* para despejar los coeficientes de transferencia, estos son usados para explicar el comportamiento de la enfermedad contagiosa COVID-19, los autores proponen resolver el modelo en tiempo discreto y tomar los coeficientes de transmisión, recuperación y muerte como funciones dependientes del tiempo.

El trabajo de investigación Aldila et al. (2020) divide la población en 7 categorías. En este caso los autores formularon la manera de explicar cómo se descompone el coeficiente de contagio según interactúan las poblaciones de infectados $I(t)$ y susceptibles $S(t)$ con respecto al uso de mascarilla. Los investigadores toman en cuenta un factor asumido que reduce la probabilidad de contagio en el caso que una persona susceptible use mascarilla y la probabilidad de contagiar a otra persona en dado caso que un infectado use mascarilla para evitar contagiar a un susceptible. La simulación del *principio Máximo de Pontryagin* se hace para evaluar escenarios de la influencia de las variables de control en el descenso de la población de infectados.

Siguiendo con el *Principio Máximo de Pontryagin* aplicado al modelo *SIRD* en su investigación los autores Bouhali et al. (2021) plantean el uso de dos variables de control para minimizar el número de fallecidos $D(t)$, en este caso la primera variable de control óptimo $u_1(t)$ se describe como la probabilidad de usar mascarilla, esta variable se aplica sobre el coeficiente de contagio β , la segunda variable de control $u_2(t)$ es llamada tasa de detección, el objetivo de las simulaciones en este caso es minimizar el costo de detección y el número de decesos.

2.4 Matriz de próxima generación

El número básico de reproducción es uno de los parámetros más importantes cuando se quiere conocer la velocidad de contagio de una enfermedad, este factor de velocidad se denota como R_0 y es definido como “El número promedio de nuevos contagios en la población susceptible causados por un individuo durante el intervalo de tiempo que dura su fase contagiosa”. Esta medida define la velocidad en que se puede propagar una enfermedad contagiosa. Por ejemplo, una enfermedad contagiosa con un valor de $R_0 = 2$, significa que una persona infectada $I(t)$ en promedio puede infectar a dos (2) personas susceptibles $S(t)$; de manera que entre más elevado sea el valor de R_0 la enfermedad se propaga más rápido entre la población de susceptibles.

Los primeros resultados del valor de R_0 proporcionan información determinante para saber si la enfermedad contagiosa se puede propagar a toda una población o por el contrario si los contagios disminuirán en el tiempo. Numéricamente, existen criterios sobre R_0 que definen si una enfermedad contagiosa se convertirá o no en una pandemia.

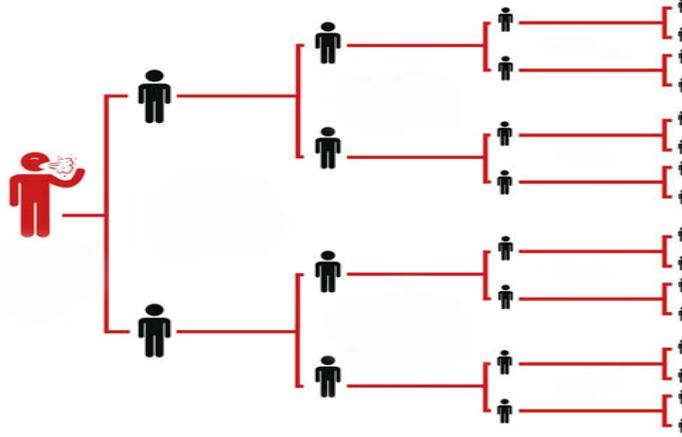


Figura 2.2: Representación gráfica del caso $R_0 \geq 1$, el gráfico muestra la alta propagación de una enfermedad, en muy pocas iteraciones el número de infectados se multiplicó drásticamente. Adaptado de Eisenberg (2020).

1. $R_0 < 1$, la propagación de la enfermedad es más lenta que la recuperación de las personas infectadas, por esta razón la enfermedad no se propagará rápido y los contagios disminuirán provocando la extinción de la enfermedad.
2. $R_0 \geq 1$, la enfermedad se propaga de una manera muy rápida, el número de personas contagiadas superan a las personas recuperadas, por ello la enfermedad tiene potencial de propagarse a toda una población provocando una epidemia, ver figura 2.2.

Aplicado a lo que ocurre en realidad, el valor de R_0 depende de muchas variables, algunas de ellas son la ubicación, la densidad poblacional, cantidad de pruebas, etc.

En la práctica es necesario calcular el valor R_0 para un sistema de EDO s que representa el comportamiento de una enfermedad contagiosa. Diekmann et al. (1990) propone el método de la matriz de próxima generación, y Van den Driessche and Watmough (2002) desarrolla un algoritmo para calcular la matriz a partir de un sistema de EDO . En síntesis, los autores proponen que un modelo epidemiológico puede representarse por un sistema de n EDO s, las cuales representan los n compartimientos en los que se divide la población, a su vez la población se puede dividir en dos partes, los compartimientos de $[1, 2, \dots, m]$ corresponden a las personas susceptibles o los que no portan el agente biológico y los compartimientos de $[m + 1, m + 2, \dots, n]$ que representan las ecuaciones de los infectados, por lo cual el conjunto total puede expresarse de la siguiente manera:

$$X = [x_1, x_2, \dots, x_m, x_{m+1}, x_{m+1}, \dots, x_n].$$

El punto de Equilibrio Libre de Enfermedad (DFE , por sus siglas en inglés) en un sistema de EDO s que describe el comportamiento de una enfermedad contagiosa se alcanza cuando los subgrupos correspondientes a los infectados o portadores del agente biológico se reducen

a cero. Si existe el DFE indica que el sistema es estable en ese punto, el punto DFE se representará en X de la siguiente manera:

$$X_0 = [x_1, x_2, \dots, x_m, 0, 0, \dots, 0].$$

El sistema de $EDOs$ de un modelo epidemiológico se puede separar en dos subsistemas, las ecuaciones que representan la población infectada (nuevos contagios), se encuentran en el conjunto de variables de estado $[x_{m+1}, x_{m+2}, \dots, x_n]$ este subsistema de $EDOs$ se puede expresar de forma general como:

$$\frac{dX_i}{dt} = \mathcal{F}_i(X) - \mathcal{V}_i(X),$$

donde:

1. $\mathcal{F}_i(X)$, representa la aparición de nuevos infectados en el compartimiento i .
2. $\mathcal{V}_i^+(X)$, representa los flujos entrantes al compartimiento i por otro tipo de causas (nacimientos, recuperación, etc).
3. $\mathcal{V}_i^-(X)$, representa los flujos salientes del compartimiento i un ejemplo puede ser mortalidad.

Se asume que $\mathcal{F}_i(X)$ y $\mathcal{V}_i \in \mathcal{C}^2$ en $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ y $\mathcal{F}_i(X)$ sean cero, para $i \in [1, 2, \dots, m]$, y se definen F y V como:

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(X_0)}{\partial X_j} \right], \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(X_0)}{\partial X_j} \right]. \quad (2.5)$$

Debido a que se está tratando con un sistema biológico la matriz generada por F tiene entradas no negativas y la matriz generada por V es no singular, además la matriz V^{-1} tiene entradas no negativas, la matriz de próxima generación se define como

$$A = FV^{-1}.$$

La cual es una matriz no negativa y R_0 se define como:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}),$$

donde ρ es el radio espectral de la matriz FV^{-1} .

El cálculo de R_0 depende directamente de la complejidad del modelo desarrollado y de los parámetros epidemiológicos, los cuales son los coeficientes que acompañan a las variables de estado.

El siguiente teorema define el valor umbral de R_0 el cual determina el comportamiento del modelo epidemiológico, de igual manera indica cual es el valor del R_0 calculado de la matriz de próxima generación.

Teorema 2.4.1 (Shone (2002)). *Considere un modelo que explica la transmisión de una enfermedad contagiosa. Si existe el punto X_0 el cual es el DFE del modelo, entonces X_0 es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$ y es inestable si $R_0 > 1$ donde R_0 se define como ρ que es el radio espectral de la Matriz de próxima generación.*

Para el cálculo del número básico de reproducción R_0 es necesario desarrollar una serie de pasos

1. Reagrupar el sistema de EDO en dos clases, una de ellos representará la clase de población infectada, la otra clase se refiere a la población no infectada.
2. Separar la clase de la población infectada y agrupar las ecuaciones correspondientes en dos partes:

$$\frac{dX_i}{dt} = \mathcal{F}_i(X) - \mathcal{V}_i(X).$$

En este caso

$$\mathcal{V}_i(X) = \mathcal{V}_i^-(X) - \mathcal{V}_i^+(X). \quad (2.6)$$

3. Obtener la matriz \mathcal{F}_i del primer término de la ecuación detallada en el paso 2.
4. Obtener la segunda matriz $\mathcal{V}_i(X)$ del segundo término de la ecuación detallada en el paso 2.
5. Calcular la matriz FV^{-1} .
6. Calcular los valores propios de la matriz FV^{-1} el valor propio de mayor valor será R_0 .

2.5 Principio Máximo de Pontryagin

En el problema básico de control óptimo para ecuaciones diferenciales ordinarias se usa $u(t)$ como variable de control y $x(t)$ como variable de estado. La variable de estado satisface la ecuación diferencial que depende de la variable de control:

$$x'(t) = f[t, x(t), y(t)].$$

A medida que la función control cambia, la solución de la ecuación diferencial cambia, de este modo existe una relación entre la variable de control y la variable de estado. El problema de control óptimo consiste en encontrar una función continua por partes $u(t)$ y una variable de estado asociada $x(t)$ para maximizar una función objetivo.

$$\max_U \int_{t_0}^{t_f} f(t, \mathbf{X}, \mathbf{U}) dt, \quad \mathbf{X}'(t) = g(t, \mathbf{X}, \mathbf{U}), \quad (2.7)$$

Sujeto a:

$$\mathbf{X}(t_0) = \mathbf{X}_0, \quad \mathbf{X}(t_f) = \text{libre}.$$

Lo que se busca al resolver este tipo de problemas es encontrar la mejor ruta para las variables de estado en un intervalo de tiempo $[t_0, t_f]$. Donde $\mathbf{X}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]$ es el vector de la variable de estados del sistema, $\mathbf{U}(t) = [u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t)]$ corresponde al vector de variables de control. La expresión $\mathbf{X}(t_f) = \text{libre}$ significa que el valor de $\mathbf{X}(t_f)$ no está restringido. Para propósito de este trabajo las funciones $\mathbf{f}(t, \mathbf{X}, \mathbf{U})$ y $\mathbf{g}(t, \mathbf{X}, \mathbf{U})$ son funciones continuas y derivables. La técnica usada para el problema (2.7) es resolver un conjunto de condiciones necesarias que la variable de control óptimo y de estado deben satisfacer.

De Lenhart and Workman (2007) y Shone (2002) se deducen las condiciones necesarias desarrolladas por Pontryagin y sus colaboradores. Ellos introdujeron la idea de funciones adjuntas a añadir a la ecuación diferencial para minimizar o maximizar la función objetivo. Las funciones adjuntas tienen el mismo propósito que los multiplicadores de Lagrange en el cálculo multivariable, los cuales son añadidos a la función de condiciones para maximizar o minimizar la función objetivo.

$$\begin{aligned}\mathcal{L} &= \int_{t_0}^{t_f} \mathbf{f}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t))dt + \int_{t_0}^{t_f} \boldsymbol{\lambda}[\mathbf{g}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)) - \mathbf{X}'(t)]dt, \\ &= \int_{t_0}^{t_f} [\mathbf{f}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)) + \boldsymbol{\lambda}\mathbf{g}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)) - \boldsymbol{\lambda}\mathbf{X}'(t)]dt.\end{aligned}$$

Se define la función Hamiltoniana

$$\mathcal{H}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t), \boldsymbol{\lambda}(t)) = \mathbf{f}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)) + \boldsymbol{\lambda}(t)\mathbf{g}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)).$$

Por lo tanto,

$$\int_{t_0}^{t_f} [\mathcal{H}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t), \boldsymbol{\lambda}(t)) - \boldsymbol{\lambda}(t)\mathbf{X}'(t)]dt.$$

Usando integración por partes el segundo término de la ecuación:

$$\begin{aligned}- \int_{t_0}^{t_f} \boldsymbol{\lambda}(t)\mathbf{X}'(t)dt &= \int_{t_0}^{t_f} \boldsymbol{\lambda}'(t)\mathbf{X}(t)dt - [\boldsymbol{\lambda}(t)\mathbf{X}(t)]_{t_0}^{t_f}, \\ - \int_{t_0}^{t_f} \boldsymbol{\lambda}(t)\mathbf{X}'(t)dt &= \int_{t_0}^{t_f} \boldsymbol{\lambda}'(t)\mathbf{X}(t)dt - [\boldsymbol{\lambda}(t_f)\mathbf{X}(t_f) - \boldsymbol{\lambda}(t_0)\mathbf{X}(t_0)]\end{aligned}$$

Lo que permite expresar la función \mathcal{L} como

$$\mathcal{L} = \int_{t_0}^{t_f} [\mathcal{H}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t), \boldsymbol{\lambda}(t)) + \boldsymbol{\lambda}'(t)\mathbf{X}(t)]dt - [\boldsymbol{\lambda}(t_f)\mathbf{X}(t_f) - \boldsymbol{\lambda}(t_0)\mathbf{X}(t_0)].$$

Considerando el cambio de la variable de estado con respecto al cambio de la variable de control, $u(t)$ cambia a $u(t) + \Delta u(t)$ con respecto a la trayectoria de $x(t)$ a $x(t) + \Delta x(t)$, el cambio en el Lagrangiano es:

$$\begin{aligned}\Delta\mathcal{L} &= \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{x}}d\mathbf{x} + \frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{u}}d\mathbf{u} + \boldsymbol{\lambda}'d\mathbf{x} \right] dt - \boldsymbol{\lambda}(t_f)d\mathbf{x}^{t_f} \\ 0 &= \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{u}}d\mathbf{u} + \left(\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{x}} + \boldsymbol{\lambda}' \right) d\mathbf{x} \right] dt - \boldsymbol{\lambda}(t_f)d\mathbf{x}^{t_f}.\end{aligned}\tag{2.8}$$

Por simplicidad para que se cumpla $\Delta\mathcal{L} = 0$, los coeficientes de la integral (2.8) deben ser igual a cero estas son las condiciones necesarias:

- i $\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{u}} = 0$, condición óptima.
- ii $\boldsymbol{\lambda}' = -\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{x}}$, ecuación adjunta.
- iii $\boldsymbol{\lambda}(t_f) = 0$, transversalidad.

De la definición del Hamiltoniano la ecuación diferencial para la variable de estado se expresa:

$$\mathbf{x}' = f(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \boldsymbol{\lambda}}, \quad x(t_0) = x_0.$$

De la deducción de las condiciones necesarias se enuncia el siguiente teorema:

Teorema 2.5.1. *Si $u^*(t)$ y $x^*(t)$ son los óptimos para el problema 2.7, entonces existe una variable adjunta diferenciable por partes $\boldsymbol{\lambda}(t)$ tal que,*

$$\mathcal{H}(t, \mathbf{x}^*(t), \mathbf{u}(t), \boldsymbol{\lambda}(t)) \leq \mathcal{H}(t, \mathbf{x}^*(t), \mathbf{u}^*(t), \boldsymbol{\lambda}(t))$$

Para todos los controles $\mathbf{u}^*(t)$ en cada tiempo t donde el Hamiltoniano \mathcal{H} es:

$$\mathcal{H}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \boldsymbol{\lambda}(t)) = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) + \boldsymbol{\lambda}(t) \mathbf{g}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t))$$

y

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\lambda}'(t) &= - \frac{\partial \mathcal{H}(t, \mathbf{x}^*(t), \mathbf{u}(t), \boldsymbol{\lambda}(t))}{\partial \mathbf{x}}, \\ \boldsymbol{\lambda}'(t_f) &= 0. \end{aligned}$$

De la deducción de las condiciones necesarias se tiene $\mathcal{H}_u = 0$ en $u^*(t)$ para cada tiempo t . Es decir, el Hamiltoniano tiene un punto crítico para la variable u en u^* . Se enuncia el siguiente teorema para la variable de control.

Teorema 2.5.2. *Suponga que las funciones $f(t, x(t), u(t))$ y $g(t, x(t), u(t))$ son funciones continuas y diferenciables en sus tres argumentos y cóncava en u . Suponga que u^* es un control óptimo para el problema (2.7) para una variable de estado asociada x^* y una función λ diferenciable por partes con $\lambda(t) \geq 0$ para todo t . Suponga que $t_0 \leq t \leq t_f$.*

$$0 = \mathcal{H}_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

Entonces para todos los u y cada $t_0 \leq t \leq t_f$, se tiene

$$\mathcal{H}_u(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq \mathcal{H}_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)).$$

Una deducción idéntica de las condiciones necesarias puede ser desarrollada cuando el problema es de minimizar una función objetivo en lugar de maximizarla. En el caso del problema de minimizar, se minimiza el Hamiltoniano y la inequación en el teorema 2.5.2 cambia:

$$\mathcal{H}_u(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \geq \mathcal{H}_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

Se usa el criterio de la segunda derivada para determinar si el Principio Máximo de Pontryagin es maximizar la función objetivo J o por el contrario si se trata de minimizar dicha función.

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} \leq 0 \text{ en } u^*,$$

si el problema es maximizar la función objetivo y

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} \geq 0 \text{ en } u^*,$$

si el problema es minimizar la función objetivo.

Se puede ver el problema de control óptimo como si se tuvieran dos incógnitas, u^* y x^* en el inicio. Se introduce una variable adjunta λ que tiene funciones similares a un multiplicador de Lagrange. Estas variables adjuntas se añaden a la ecuación diferencial para maximizar la función objetivo. En las siguientes líneas se describe como esta teoría puede ser aplicada.

1. Construya el Hamiltoniano del problema.
2. Desarrolle las ecuaciones diferenciales de la variable adjunta, con su condición de transversalidad y la condición óptima para la variable de control u . En este punto se tienen 3 incógnitas, u^* , x^* y λ .
3. Intente eliminar la variable u usando $\mathcal{H}_u = 0$, resolver u en términos de x^* y λ .
4. Resuelva las dos ecuaciones diferenciales para x^* y λ con las dos condiciones iniciales, sustituyendo u^* en las ecuaciones diferenciales con la expresión para el control óptimo del paso anterior.
5. Después de encontrar el estado óptimo y el adjunto, resolver para el control óptimo.

Capítulo 3

Modelo *SIRD* con variables de control dinámicas

En este capítulo se plantean las condiciones necesarias para desarrollar el modelo *SIRD* dinámico. Los puntos de interés son el análisis del sistema de *EDOs* y el cálculo de coeficientes de transferencia para hacer ajuste del modelo a los datos reales. Otro valor importante que se consideró fue el número básico de reproducción R_0 , el cual depende directamente de los valores de los coeficientes de transferencia obtenidos de ajustar el modelo a los datos reales.

Se desarrolló la capacidad de predicción que tiene el modelo *SIRD* dinámico. Para realizar estas predicciones se usaron funciones polinómicas ajustadas a los datos del modelo después del ajuste se generaron proyecciones de la cantidad de infectados para intervalos de tiempo cortos. Finalmente, aplicando variables de control $u(t)$ sobre los coeficientes de contagio $\beta(t)$ se implementó el Principio Máximo de Pontryagin para hacer simulaciones de los escenarios donde se pudo aplicar en su momento la variable de control $u(t)$ con el propósito de analizar la influencia de esta variable en la disminución de contagios.

El planteamiento y resultados del modelo *SIR* dinámico se encuentran en los apéndices A y B, esto se debe a que este modelo se eligió como base para desarrollar el modelo final que se presenta en este capítulo.

3.1 Ecuaciones gobernantes del modelo *SIRD*

El sistema de *EDOs* representa las ecuaciones gobernantes del modelo *SIRD* dinámico,

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t) - \mu(t)I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t) I(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \mu(t) I(t).\end{aligned}\tag{3.1}$$

Sumando las tres ecuaciones en (3.1)

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} + \frac{dD(t)}{dt} = 0.\tag{3.2}$$

Después de integrar (3.2)

$$S(t) + I(t) + R(t) + D(t) = N, \quad \forall t > 0.\tag{3.3}$$

Donde N , es la constante de integración, lo cual define que la población es constante para este modelo.

3.2 Propiedades del Modelo *SIRD*

En los siguientes apartados se discuten las propiedades que el modelo epidemiológico propuesto en este capítulo debe cumplir para que los valores numéricos generados de resolver el sistema de *EDOs* no lineales tengan sentido físico.

3.2.1 Sistema bien planteado

De Trawicki (2017) en específico para modelos epidemiológicos un sistema bien planteado tiene condiciones iniciales no negativas y las soluciones obtenidas de resolver dicho sistema son no negativas, en particular para el modelo *SIRD* las condiciones iniciales son $S_0 \geq 0$, $I_0 \geq 0$, $R_0 \geq 0$ y $D_0 \geq 0$ esto implica que para $t \geq 0$ se tiene $S(t) \geq 0$, $I(t) \geq 0$, $R(t) \geq 0$ y $D(t) \geq 0$, esto se puede expresar de la siguiente forma:

$$\{(S, I, R, D) \in \mathbb{R}^4 | S_0 \geq 0, I_0 \geq 0, R_0 \geq 0, D_0 \geq 0\}.$$

Esta expresión dice que las soluciones del sistema de *EDOs* que describe el comportamiento de una enfermedad contagiosa $(S_i, I_i, R_i, D_i) \in \mathbb{R}^4$ para $S_0 \geq 0$, $I_0 \geq 0$, $R_0 \geq 0$ y $D_0 \geq 0$.

Asumiendo $S(t) = 0$ para un tiempo $t > t_0$ donde $I(t) \geq 0$, $R(t) \geq 0$,

$$\left. \frac{dS}{dt} \right|_{S=0} = -\frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} = 0.$$

La expresión puede tener como valor mínimo cero, esto implica que $S(t) \geq 0$ para $t > 0$, con $I(t) \geq 0$ para $t > 0$ será decreciente.

Asumiendo $I(t) = 0$ para un tiempo $t > t_0$ donde $S(t) \geq 0$, $R(t) \geq 0$,

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{I=0} = \frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t) - \mu(t)I = 0.$$

La expresión puede tener como valor mínimo cero, para $S(t) \geq 0$ para $t > 0$ con $I(t) \geq 0$ para $t > 0$. Asumiendo $R(t) = 0$ para un tiempo $t > t_0$ donde $S(t) \geq 0$, $I(t) \geq 0$,

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(t)I(t).$$

La expresión siempre será positiva para $t > 0$, la constante $\gamma > 0$ donde $I(t) \geq 0$ para $t > 0$. Asumiendo $D(t) = 0$ para un tiempo $t > t_0$ donde $S(t) \geq 0$, $I(t) \geq 0$, se tiene que:

$$\frac{dD}{dt} = \mu(t)I(t).$$

La expresión siempre será positiva para $t > 0$, la constante $\mu > 0$ donde $I(t) \geq 0$ para $t > 0$.

3.2.2 Matriz de próxima generación

Para desarrollar este método se plantea nuevamente el modelo epidemiológico *SIRD*, esto es necesario para hacer el cálculo del número básico de reproducción:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta I(t)S(t)}{N}, \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t), \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t), \\
 \frac{dD(t)}{dt} &= \mu I(t).
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

El modelo planteado en (3.4) se divide en dos grupos de ecuaciones. En el primer grupo se reflejan los nuevos contagios y en el segundo grupo aparece la población no infectada. El grupo de ecuaciones donde aparecen las personas no infectadas se divide en este subsistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta I(t)S(t)}{N}, \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t), \\
 \frac{dD(t)}{dt} &= \mu I(t).
 \end{aligned}$$

El grupo de personas infectadas (nuevos contagios) tiene únicamente esta ecuación:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t). \tag{3.5}$$

El siguiente paso es plantear la ecuación (3.5) como:

$$\begin{aligned}
 \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t), \\
 \frac{dX_i}{dt} &= \mathcal{F}_i(X) - \mathcal{V}_i(X).
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

En el caso de (3.6) se tiene:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{F}_i(X) &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N}, \\
 \mathcal{V}_i^+(X) &= 0, \\
 \mathcal{V}_i^-(X) &= -\gamma I(t) - \mu I(t).
 \end{aligned}$$

Para $\mathcal{V}_i(x)$ de (2.6) y (3.6) se tiene:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{V}_i(X) &= -(-\gamma I(t) - \mu I(t) - 0), \\
 \mathcal{V}_i(X) &= \gamma I(t) + \mu I(t).
 \end{aligned}$$

Encontrando F y V y evaluando en el punto $X_0 = (N, 0, 0, 0)$:

$$\begin{aligned} F &= \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(X_0)}{\partial X_j} \right] = \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{\beta I(t) S(t)}{N} \right) = \beta, \\ V &= \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(X_0)}{\partial X_j} \right] = \frac{\partial}{\partial I} (\gamma I(t) + \mu I(t)) = \gamma + \mu, \\ V^{-1} &= (\gamma + \mu)^{-1}. \end{aligned} \tag{3.7}$$

La matriz de próxima generación para el modelo $SIRD$ es:

$$FV^{-1} = \beta(\gamma + \mu)^{-1}. \tag{3.8}$$

En este caso la matriz de próxima generación para el sistema (3.4) es de 1×1 , el número básico de reproducción R_0 será el valor propio más grande de:

$$\begin{aligned} \det(F_1 V_1^{-1} - \lambda I_0) &= \left(\frac{\beta}{\gamma + \mu} - \lambda \right), \\ \lambda &= \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \end{aligned}$$

En la expresión (3.4), los coeficientes de transferencia al igual que las variables de estado son funciones dependientes del tiempo, por ello se generaliza el cálculo de R_0 para el modelo $SIRD$,

$$\lambda_i = \frac{\beta_i}{\gamma_i + \mu_i}, \quad i = 1, 2, \dots, n;$$

donde i es el número de semanas epidemiológicas en las cuales los coeficientes de transferencia varían dependiendo de la cantidad de nuevos infectados $I(t)$, recuperados $R(t)$ y fallecidos $D(t)$.

3.2.3 Puntos de equilibrio

De Trawicki (2017) se enuncia el teorema:

Teorema 3.2.1 (Puntos de equilibrio). *Para cada $N_0 > 0$, hay dos posibles puntos de equilibrio en una posible región Γ : El punto de Equilibrio Libre de Enfermedad P_0 (DFE, de sus siglas en inglés) y el Punto de Equilibrio Endémico P^* (EEP, de sus siglas en inglés).*

- Si $R_0 \leq 1$ el punto de equilibrio libre de enfermedad en la región factible en Γ en el punto P_0 y es globalmente estable.
- Si $R_0 > 1$ entonces P_0 es inestable y tiene un único punto de equilibrio P^* y es globalmente estable en Γ .

P_0 es el punto donde las variables que representan nuevos contagios $I(t) = 0$, el cual se evalúa en todas las ecuaciones del sistema de EDO, para P^* se evalúan los puntos críticos del sistema de EDO donde se obtiene un vector con las soluciones de equilibrio para todas las variables $I^*(t) > 0$.

El análisis del punto de equilibrio libre de enfermedad P_0 en el sistema de EDOs (3.1) es $P_0 = (N, 0, 0, 0)$,

$$\begin{bmatrix} \left. \frac{\partial f_1}{\partial S} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial I} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial R} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial D} \right|_{(N,0,0,0)} \\ \left. \frac{\partial f_2}{\partial S} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial I} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial R} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial D} \right|_{(N,0,0,0)} \\ \left. \frac{\partial f_3}{\partial S} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial I} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial R} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial D} \right|_{(N,0,0,0)} \\ \left. \frac{\partial f_4}{\partial S} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial I} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial R} \right|_{(N,0,0,0)} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial D} \right|_{(N,0,0,0)} \end{bmatrix}. \quad (3.9)$$

Evaluando el punto P_0 en la matriz Jacobiana (3.9) y calculando los valores propios se genera el polinomio característico,

$$P(\lambda) = -\lambda^3 \left(\beta \left(1 - \frac{(\gamma + \mu)}{\beta} \right) - \lambda \right) = 0.$$

Los valores propios en este caso son $\lambda = 0$ de multiplicidad 3 y $\lambda = \beta \left(1 - \frac{(\gamma + \mu)}{\beta} \right)$, el método de linealización para el modelo *SIRD* representado por el sistema de EDO en la ecuación (3.1), no es concluyente para determinar si el modelo *SIRD* es estable en P_0 .

Para el análisis de estabilidad del sistema 3.1 en el punto P_0 Trawicki (2017) y Mahayana et al. (2021) proponen la construcción de funciones de Lyapunov las cuales cumplen los siguientes teoremas:

Teorema 3.2.2. *Suponga que existe una función $V(x)$ tal que*

1. $V(x) \geq 0$ para $x \in U$ y $V(x) = 0$ si y solo si $x = 0$.
2. $\dot{V}(x) \leq 0$ para $x \in U$.

El punto de equilibrio $x = 0$ es localmente estable.

Teorema 3.2.3. *Suponga que existe una función $V(x)$ tal que*

1. $V(x) \geq 0$ para $x \in U$ y $V(x) = 0$ si y solo si $x = 0$
2. $\dot{V}(x) \leq 0$ para $x \in U$ y $\dot{V}(x) = 0$ si y solo si $x = 0$

El punto de equilibrio $x = 0$ es un punto asintóticamente estable.

Se elige la siguiente función de Lyapunov para probar la estabilidad del modelo *SIRD* en el punto $(N_0, 0, 0, 0)$, esta función se plantea para que cumpla con los requisitos 3.2.2 y 3.2.3 en este caso se elige una función Lyapunov que solo depende de las variables $I(t)$ y $S(t)$ debido a que en el modelo *SIRD* las últimas 2 ecuaciones no dependen de las primeras:

$$V(S, I) = \frac{S^2}{2} + \frac{I^2}{2}. \quad (3.10)$$

Haciendo manipulaciones algebraicas se comprueba que la función de Lyapunov (3.10) cumple con los requisitos de los teoremas 3.2.2 y 3.2.3.

- (1) $V(S, I) = 0, \quad S = 0, \quad I = 0.$
- (2) $V(S, I) \geq 0, \quad S > 0, \quad I > 0.$
- (3) $\dot{V}(S, I) \leq 0, \quad S > 0, \quad I > 0.$
- (4) $\dot{V}(S, I) = 0, \quad S = 0, \quad I = 0.$

La afirmación de esto se verifica en los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned}
 V(S, I) &= \frac{S^2}{2} + \frac{I^2}{2}, \\
 \dot{V} &= SS' + II', \\
 \dot{V} &= S \left(-\frac{\beta IS}{N} \right) + I \left(\frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I \right), \\
 \dot{V} &= -\left(\frac{\beta I}{N} \right) S^2 + \left(\frac{\beta S}{N} - \gamma - \mu \right) I^2, \\
 \dot{V} &= -\beta \left(\frac{I}{N} \right) S^2 + \beta \left(\frac{S}{N} - \frac{(\gamma + \mu)}{\beta} \right) I^2.
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

El primer término de la función de Lyapunov es negativo debido a que $I \geq 0$ y $S \geq 0$, para determinar si $\dot{V}(x) \leq 0$ se hace el análisis del segundo término.

$$\left(\frac{S}{N} - \frac{\gamma}{\beta + \mu} \right) < 0, \tag{3.12}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{S}{N} &< \frac{\gamma}{\beta + \mu}, \\
 0 &\leq \frac{S}{N} \leq 1.
 \end{aligned}$$

Sea $x_1 = \frac{S}{N}$, donde $0 \leq S \leq N$, el valor máximo de x_1 es cuando $S = N$ para un tiempo $t > 0$, en este caso $x_1 = 1$,

$$1 < \frac{\gamma}{\beta + \mu}.$$

Para el caso del modelo *SIRD* el valor de R_0 es el cociente entre el coeficiente de contagio sobre la suma del coeficiente de recuperación y de muerte siendo R_0

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}.$$

El método para calcular el R_0 se explicó en la sección anterior. El segundo término de la función de Lyapunov se puede expresar como:

$$\left(\frac{S}{N} - \frac{1}{R_0} \right) < 0. \tag{3.13}$$

La desigualdad en (3.13) se cumple si $R_0 < 1$, si esta condición se cumple el modelo *SIRD* es asintóticamente estable estable en el punto P_0 . Si $R_0 > 1$ el modelo es inestable en el punto P_0 .

3.3 Ajuste modelo *SIRD*

En este apartado se identifican los parámetros necesarios para poder explicar la propagación de una enfermedad contagiosa usando sistemas de *EDOs*. El modelo *SIRD* es un sistema de *EDOs* no lineales, el comportamiento de estos modelos matemáticos también depende de los coeficientes que acompañan a las variables de estado. A pesar de que se han dado valores teóricos para tiempos de incubación y recuperación, por mencionar algunos. En muchos casos estos valores no se adaptan a lo reportado por los sistemas de salud. Se puede afirmar que la identificación y cálculo de valores numéricos para los parámetros de un sistema de *EDOs* es un problema adicional cuando se habla de modelación matemática.

Para el modelo *SIRD* se usa el método de mínimos cuadrados no lineales, en este caso se identifican los parámetros del modelo matemático, estos corresponden al coeficiente de contagio β , tasa de recuperación γ y tasa de mortalidad por la enfermedad μ . Lo que se tiene es el siguiente vector de parámetros $\hat{\theta} = [\beta, \gamma, \mu]$.

3.3.1 Algoritmo para cálculo de coeficientes modelo *SIRD*

En esta sección se presenta el algoritmo que calcula los coeficientes de transferencia del modelo epidemiológico *SIRD* dinámico para el intervalo de tiempo que corresponde a una semana epidemiológica, el objetivo de este algoritmo es que los periodos de tiempo de 7 días coincidan con las fechas del calendario epidemiológico que usa la SESAL. Para realizar este cálculo se utiliza el software libre GNU Octave en el que se implementó un algoritmo que combina las funciones **ode45** y **lsqcurvefit**, un cálculo muy similar se encuentra en Li (2018). La

Algoritmo 1 Cálculo coeficientes de ajuste modelo *SIRD*

```
Require:  $I_0; R_0; D_0; S_0; t \geq 0$ .  
   $j \leftarrow 1; k \leftarrow j + 6; l \leftarrow 1;$   
  for  $i \leftarrow j : \text{length}(S_0)$  do  
    while  $k \leq \text{length}(S_0)$  do  
       $ss \leftarrow S_0(j : k); ii \leftarrow I_0(j : k); rr \leftarrow R(j : k); dd \leftarrow D(j : k); tt \leftarrow t(j : k);$   
       $xt_0 \leftarrow [ss(i); ii(i); rr(i); dd(i)];$   
       $xt_0 \leftarrow \mathbf{pfit}(4 : 7);$   
       $p_0 \leftarrow [0.18; 0.01; 0.01; xt_0];$   
       $ypred \leftarrow \mathbf{paramfun1}(p_0, tt);$   
       $pfit \leftarrow \mathbf{lsqcurvefit}(@\mathbf{paramfun1}, p_0, tt, [ss, ii, rr, dd]);$   
       $b \leftarrow \mathbf{pfit}(1); g \leftarrow \mathbf{pfit}(2); d \leftarrow \mathbf{pfit}(3);$   
       $j \leftarrow k + 1; k \leftarrow j + 6; v(l) \leftarrow b; u(l) \leftarrow g;$   
       $w(l) \leftarrow g; l \leftarrow l + 1;$   
    end while  
  end for  
  return $[v, u, w];$ 
```

función **paramfun1** es creada para almacenar el vector de parámetros desconocidos p . Los

Algoritmo 2 Función de estimación de las predicciones: **paramfun1**

Require: p, tt .

$N \leftarrow 9904608$;

$b \leftarrow p(1)$; $g \leftarrow p(2)$; $d \leftarrow p(3)$;

$xt_0 \leftarrow p(4 : 7)$;

$f \leftarrow @(t, y)[(-b*y(2)*y(1))./N; (b*y(1)*y(2))./N - g*y(2) - d*y(2); g*y(2); d*y(2)]$;

$[\sim, ypred] = \mathbf{ode45}(f, tt, xt_0)$;

return $[\sim, ypred]$;

elementos de este vector corresponden a los coeficientes de transferencia y las variables de estado, f representa el modelo epidemiológico $SIRD$. La creación de esta función anónima sirve para resolver el sistema de EDOs usando la función **ode45**, esto permite asumir valores para los parámetros y las condiciones iniciales de las variables de estado para realizar el ajuste de datos no lineal y obtener los valores numéricos de los parámetros desconocidos.

Los datos generalmente se presentan de forma discreta por lo cual se eligen los saltos de tiempo (Δt) de un día. Para discretizar el sistema de EDO se usa el método de diferencias finitas progresivas:

$$\begin{aligned} S[t+1] &= S[t] + \frac{-\beta(k)S[t]I[t]}{N}, \\ I[t+1] &= I[t] + \frac{\beta(k)S[t]I[t]}{N} - \gamma(k)I[t], \\ R[t+1] &= R[t] + \gamma(k)I[t], \\ D[t+1] &= D[t] + \mu(k)I[t]. \end{aligned}$$

Para el ajuste del modelo $SIRD$ dinámico el periodo de tiempo que transcurrió desde que inició la pandemia hasta que se comenzó a vacunar la población se divide en 6 intervalos, la forma de seleccionar estos intervalos fue por el cambio de tendencia entre los datos reales y los valores numéricos generados por el modelo $SIRD$. Estas tendencias son influenciadas por los coeficientes que acompañan las variables de estado.

3.3.2 Proyecciones con polinomios

En esta sección se explica el desarrollo de ajustes con polinomios, estos son generados de los datos obtenidos por resolver el modelo $SIRD$ dinámico, las funciones polinómicas son usadas para hacer predicciones. Para generar las funciones de predicción se eligieron polinomios de grado 3 y un periodo de predicción de 7 días para todos los intervalos de análisis. El ajuste polinómico se realiza usando el método de mínimos cuadrados lineales.

Al resolver el modelo $SIRD$ dinámico se generan los datos $(t_1, y_1), (t_2, y_2), (t_i, y_i), \dots, (t_n, y_n)$, donde t representa el tiempo, $y \in \mathbb{R}_+^4$ son las variables de estado: S, I, R y D , estos datos son generados de cada intervalo de tiempo en los que se dividió la pandemia en Honduras previo a la etapa de vacunación. Usando ajustes con polinomios se recorta el intervalo de tiempo para obtener los pares ordenados $(t_1, y_1), (t_2, y_2), (t_i, y_i), \dots, (t_m, y_m)$ donde $m < n$. Después de

recortar el intervalo de tiempo se calcula el polinomio de grado 3 que se ajusta a la curva recortada que genera el modelo *SIRD* dinámico. Esta función polinómica es usada para predecir el número de infectados, para este objetivo la función se evalúa hasta el tiempo t_n .

3.4 Optimización del modelo *SIRD* usando el Principio Máximo de Pontryagin

En esta sección se investiga la influencia de implementar políticas de bioseguridad para disminuir el número de infectados, estas políticas pueden ser: anuncios publicitarios, seguir protocolos de bioseguridad, evaluaciones médicas, compra de mascarillas, mejora en los procedimientos de limpieza y desinfección de los ambientes de trabajo, entre otras. Todas encaminadas a reducir la tasa de contagios. En base a lo descrito se propone el siguiente modelo con una variable de control dependiente del tiempo $u(t)$.

3.4.1 Variable de control $u(t)$ para disminuir tasa de contagios

La variable de control $u(t)$ se aplica en el coeficiente de contagio $\beta(t)$ el cual cambia cada 7 días, llegando a la expresión $\beta(t)(1 - u(t))$, esta aplicación de la variable de control se hace en Disselhorst (2021). Para un coeficiente de contagio constante β llegando a la expresión $\beta(1 - u)$. Para entender el significado de la variable de control $u(t)$ se analiza lo que sucede en los extremos:

1. Cuando la variable de control toma el valor de $u(t) = 0$ significa que no se han aplicado ninguna de las medidas de bioseguridad, lo que se tiene es el modelo original (3.1).
2. Cuando la variable de control toma el valor de $u(t) = 1$ significa que se han cumplido todas las medidas de bioseguridad y que no existirán nuevos contagios.

La variable de control $u(t)$ aplicada al coeficiente de contagio $\beta(t)$, significa el porcentaje de cumplimiento de dichas recomendaciones, un ejemplo para medir el cumplimiento de estas recomendaciones pueden ser visitas a instituciones privadas y públicas para determinar si se logran aplicar dichas recomendaciones, hacer estudios en vecindarios grandes o en rubros específicos como el sector transporte con el propósito de determinar el impacto de las campañas de prevención impulsadas por el gobierno.

3.4.2 Modelo *SIRD* con medidas de control

El sistema *EDOs* que representa el modelo *SIRD* dinámico incluyendo la variable de control utilizada para disminuir el coeficiente de contagio que se propone en este trabajo se muestra

a continuación:

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N}, \\
\frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t) - \mu(t)I(t), \\
\frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t)I(t), \\
\frac{dD(t)}{dt} &= \mu(t)I(t).
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Se decide aplicar la variable de control sobre el coeficiente de contagio, debido a que las medidas de bioseguridad recomendadas eran no clínicas, según el cumplimiento de dichas medidas se podía reducir la cantidad de contagios lo que se traduce a valores menores de $\beta(t)$.

3.4.3 Problema de control óptimo modelo *SIRD*

En este caso el problema del control óptimo tiene como objetivo minimizar el número de personas infectadas $I(t)$ y al mismo tiempo disminuir los costos por implementar medidas de control, para esto se considera la siguiente función objetivo J .

$$J(u) = \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt, \tag{3.15}$$

Donde $u(t) \in \mathcal{L}^2([t_i, t_f])$, A y B son constantes positivas llamadas factores de peso. Al plantear (3.15) se busca minimizar la suma de estos dos costos, para ello es necesario encontrar el valor de $u^*(t)$ que cumpla con:

$$J(u^*) = \min \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt. \tag{3.16}$$

La función objetivo (3.16) dice que se está tomando el valor mínimo con respecto a la variable de control $u(t)$ en el intervalo $[t_i, t_f]$ para $u(t) \in \mathcal{L}^2([t_i, t_f])$. El primer componente de la función objetivo $AI(t)$ representa el costo relacionado a la existencia de personas contagiadas; mientras que el segundo componente está relacionado con el costo total de implementar medidas de control para reducir el coeficiente de contagio.

Sujeto a las condiciones de restricción del modelo epidemiológico *SIRD*, en (3.14) se puede plantear el Principio Máximo de Pontryagin. Este método convierte el problema que involucra las variables de estado en (3.14), la función costo (3.15) y el problema de minimización (3.16), en encontrar el valor mínimo del Hamiltoniano \mathcal{H} con respecto a la variable de control u . Se

plantea el problema de optimización para el modelo *SIRD*,

$$J(u^*) = \min \int_{t_i}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt,$$

Sujeto a:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t) - \mu(t)I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t)I(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \mu(t)I(t). \end{aligned} \tag{3.17}$$

En el problema (3.17) el lado derecho del sistema de *EDOs* que representan las condiciones de restricción son funciones continuas y derivables en \mathbb{R}^4 , las condiciones iniciales t_i de las variables de estado (S_i, I_i, R_i, D_i) son conocidas y las condiciones para t_f son libres. Las expresiones $\beta(t), \gamma(t)$ y $\mu(t)$ representan los parámetros del sistema de ecuaciones que cambian con respecto al tiempo y no están sujetos al problema de optimización, β, γ y μ son valores para un intervalo en particular $[t_i, t_f]$. Las condiciones que debe cumplir la variable $u(t)$ se explicaron cuando se definió la función objetivo (3.15). Después de hacer todas estas consideraciones se puede aplicar el *Principio Máximo de Pontryagin* al modelo *SIRD* dinámico.

Al aplicar el Principio Máximo de Pontryagin para (3.17), el cual es equivalente a minimizar el Hamiltoniano ver capítulo 2 sección 2.5. En este caso se elige una variable de control cuadrática para la función objetivo debido a que es la de uso más común Disselhorst (2021), Bouhali et al. (2021), Wickramaarachchi et al. (2020).

$$\begin{aligned} \mathcal{H}(X, u, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, t) &= AI + Bu^2 + \lambda_1 g_1 + \lambda_2 g_2 + \lambda_3 g_3 + \lambda_4 g_4, \\ g_1 &= -\frac{\beta(1-u)I(t)S(t)}{N}, \\ g_2 &= \frac{\beta(1-u)I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ g_3 &= \gamma I(t), \\ g_4 &= \mu I(t). \end{aligned} \tag{3.18}$$

De la ecuación (3.18) se desarrolla el sistema adjunto con condiciones de transversalidad $\lambda_1(t_f) = 0, \lambda_2(t_f) = 0, \lambda_3(t_f) = 0$ y $\lambda_4(t_f) = 0$.

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial S} = \lambda_1 \frac{\beta(1-u)I}{N} - \lambda_2 \frac{\beta(1-u)I}{N}, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial I} = -A + \lambda_1 \frac{\beta(1-u)S}{N} - \lambda_2 \frac{\beta(1-u)S}{N}, \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial R} = 0, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial D} = 0. \end{aligned}$$

Para encontrar el valor óptimo de la variable de control se deriva el Hamiltoniano con respecto a $u(t)$,

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial u} &= 2Bu + \lambda_1 \frac{\beta IS}{N} - \lambda_2 \frac{\beta IS}{N}, \\ 0 &= 2uB + \lambda_1 \frac{\beta IS}{N} - \lambda_2 \frac{\beta IS}{N}, \\ u^* &= \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta IS}{2BN}.\end{aligned}$$

Donde el valor óptimo de la variable de control $u^*(t)$ se encuentra entre:

$$u^*(t) = \min \left[1, \max \left(0, \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta IS}{2BN} \right) \right]. \quad (3.19)$$

Después de encontrar el valor óptimo de la variable de control $u^*(t)$ obtenidas de (3.19), el modelo *SIRD* dinámico se vuelve a ejecutar para obtener los valores donde se refleja la disminución de infectados.

$$\begin{aligned}\frac{dS^*(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1 - u^*(t))I^*(t)S^*(t)}{N}, \\ \frac{dI^*(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1 - u^*(t))I^*(t)S^*(t)}{N} - \gamma(t)I^*(t) - \mu(t)I^*(t), \\ \frac{dR^*(t)}{dt} &= \gamma(t)I^*(t), \\ \frac{dD^*(t)}{dt} &= \mu(t)I^*(t).\end{aligned}$$

3.4.4 Generalización del modelo *SIRD* optimizado

Las ecuaciones (3.18), (3.4.3) y (3.14) optimizan un solo coeficiente, debido a que se considera que los coeficientes de transferencia varían con respecto al tiempo, se hace necesario que la variable de control $u(t)$ cambie al mismo tiempo que los coeficientes de transferencia, el cual es de 7 días, por lo cual se debe aplicar el principio de Pontryagin para la variable de control $u(t)$ el mismo número de veces que cambian los coeficientes de transferencia para determinado periodo de tiempo de la enfermedad.

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\lambda_1 \frac{\beta_i(1 - u_i)I}{N} - \lambda_2 \frac{\beta_i(1 - u_i)I}{N}, & i = 1, 2, \dots, n; \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -A + \lambda_1 \frac{\beta_i(1 - u_i)S}{N} - \lambda_2 \frac{\beta_i(1 - u_i)S}{N}, & i = 1, 2, \dots, n; \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= 0, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= 0.\end{aligned}$$

Para la variable de control $u(t)$

$$u_i^* = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta_i IS}{2BN}, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Donde i representa el cambio en los valores de los coeficientes de transferencia y la variable de control u^* para periodos de tiempo de siete (7) días que corresponden a una (1) semana epidemiológica.

Capítulo 4

Modelación Dinámica del COVID-19 en Honduras

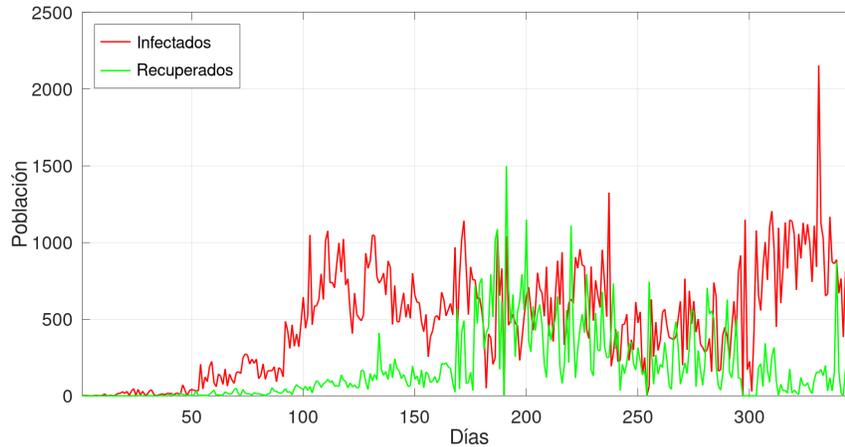
4.1 Recopilación de datos a modelar

Los datos para realizar este trabajo de tesis fueron proporcionados por la Unidad de Epidemiología del Comité Permanente de Contingencias (COPECO), esta dependencia institucional proporcionó los datos de morbilidad COVID-19 desde el 15 de Marzo del año 2020 fecha en que oficialmente inició la pandemia, hasta el 08 Noviembre del año 2021. Los datos proporcionados por la unidad de epidemiología corresponden a los infectados, recuperados y fallecidos, donde los casos confirmados de COVID-19 ascendía a 372,731 personas infectadas. Para tener un panorama claro y hacer un punto de separación pre y post vacuna se realizó el trabajo de separar los datos desde la fecha oficial de inicio de pandemia hasta el primer día que se comenzó a inocular a la población que corresponde al 25 de febrero del año 2021.

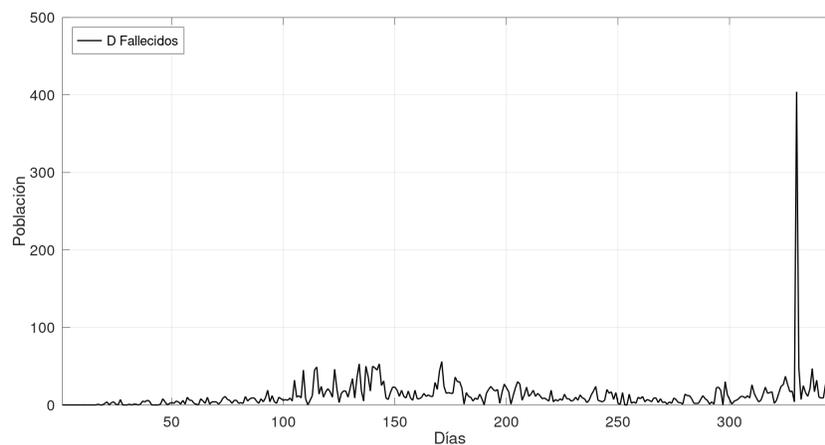
4.1.1 Consideraciones generales

1. La población es distribuida de manera homogénea donde los contactos entre individuos susceptibles y contagiados ocurre de forma aleatoria.
2. Los contactos entre los individuos que pertenecen a los mismos compartimientos no son tomados en cuenta, debido a que no resulta un nuevo caso de contagio.
3. La transferencia de individuos de un compartimiento a otro depende de los coeficientes epidemiológicos que acompañan a las variables de estado, estos pueden ser constantes o en su defecto variables a través del tiempo.
4. El intervalo de tiempo usado para analizar el comportamiento del modelo tendrá duración de una semana, este intervalo se elige de esta manera debido a que los boletines epidemiológicos fueron emitidos una vez por semana.
5. El cálculo de los coeficientes de transferencia depende directamente de los datos oficiales emitidos por la SESAL.
6. El modelo no considera las tasas de natalidad y mortalidad natural.
7. Según lo mostrado en la figura 4.1 el comportamiento de las variables de estado es errático, por esta razón se debe hacer el ajuste del modelo *SIRD* a los datos reales, la capacidad de predicción y las simulaciones del Principio Máximo de Pontryagin usando la variable de control $u(t)$ se trabajará con la suma acumulada de las variables de estado.

Por el comportamiento de la pandemia en Honduras, la cantidad de casos positivos confirmados, las medidas tomadas por el sistema de salud y los boletines epidemiológicos. Los coeficientes de transferencia se deben considerar como funciones dependientes del tiempo.



(a) Datos diarios de infectados y recuperados



(b) Datos diarios de fallecidos

Figura 4.1: Gráficos que muestran el comportamiento diario de la pandemia para las variables de epidemiológicas de infectados $I(t)$ (rojo), recuperados $R(t)$ y fallecidos $D(t)$. En esta figura se muestra que el comportamiento de las variables de estado es errático para todo el intervalo de tiempo de análisis

El intervalo de tiempo para reportar los casos de infectados y recuperados es de 1 día, en cambio los coeficientes de transferencia cambian cada 7 días, este periodo representa una semana epidemiológica. Por esto se considera lo siguiente:

- Tasa de contagio, recuperación y deceso por el comportamiento de la pandemia en Honduras son funciones dependientes del tiempo $\beta(t)$, $\gamma(t)$ y $\mu(t)$ respectivamente.

Debido al comportamiento de los coeficientes epidemiológicos, el modelo no permite que exista transferencia constante entre los diferentes compartimientos.

4.2 Formulación modelo *SIRD*

Durante el desarrollo de una enfermedad contagiosa la población se puede dividir en varios compartimientos, adicionalmente al modelo *SIR* que divide la población en tres categorías (Susceptibles, Infectados y Recuperados). El modelo *SIRD* adiciona la nueva variable de fallecidos $D(t)$, esta variable es definida como las personas que no superan la enfermedad y pierden la vida. Con la adición de esta nueva variable a diferencia del modelo *SIR* el cual considera los recuperados como las personas que no son contagiosas incluyendo a los fallecidos se separan estos grupos, por esta razón se puede explicar con mayor detalle el comportamiento de una enfermedad contagiosa. Las variables que considera este modelo son:

1. Susceptibles $S(t)$: población que no ha sido infectada en cualquier intervalo de tiempo $t > 0$, las personas en este compartimiento pueden contraer la enfermedad si tienen contacto con un individuo infectado. En condiciones normales se espera que el número de susceptibles disminuya durante el tiempo de la enfermedad.
2. Infectados $I(t)$: es el número de infectados que tiene potencial para infectar a otros en cualquier intervalo de tiempo $t > 0$, el comportamiento de esta variable es creciente hasta un tiempo t , luego comienza a disminuir a medida que la población susceptible $S(t)$ disminuye.
3. Recuperados $R(t)$: es el número de individuos que salen del compartimiento $I(t)$ estos pueden ser porque han superado la enfermedad.
4. Fallecidos $D(t)$: es el número de individuos que salen del compartimiento $I(t)$ en este caso las personas que no han podido superar la enfermedad y fallecen.
5. Población total $N(t)$: suma de la población de los compartimientos,

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) + D(t).$$

4.3 Capacidad de predicción modelo *SIRD*

Luego de realizar el ajuste del modelo *SIRD* dinámico a los datos reales, se hicieron experimentos para determinar la capacidad que este tiene para hacer predicciones estas predicciones se hicieron tomando en cuenta el comportamiento de la pandemia en Honduras. El intervalo de tiempo de predicción depende de la calidad de datos que emiten los sistemas de salud, complejidad del modelo y el error aceptado que permite decidir si una predicción es útil. El comportamiento de una enfermedad contagiosa es complejo, por esta razón predecir la cantidad de infectados o de cualquier otra variable de interés epidemiológico para un intervalo de tiempo extendido no es recomendable.

4.4 Simulación modelo *SIRD* usando control óptimo

Para hacer la simulación del modelo *SIRD* usando control óptimo se usan las condiciones iniciales para las variables de estado $S(0)$, $I(0)$, $R(0)$ y $D(0)$ y los coeficientes de transferencia variables con respecto al tiempo $\beta(t)$, $\gamma(t)$ y $\mu(t)$ para cada una de las etapas en las que se divide el análisis del comportamiento de la enfermedad COVID-19.

En las simulaciones se asignaron valores arbitrarios a los factores de peso, con el propósito de recrear posibles escenarios de la influencia que pudo tener la variable de control en la disminución de contagios. Para dar consistencia al problema de optimización se explican las unidades físicas que tienen los factores de peso para el problema de optimización:

$$J(u^*) = \min \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt. \quad (4.1)$$

La función objetivo del problema de control óptimo planteado en (4.1) es minimizar los costos que representan los infectados y la implementación de las medidas de control, los valores de los factores de peso se eligen de forma arbitraria, éstos deben tener unidades congruentes para que el problema tenga consistencia física, el análisis de unidades para los factores de peso se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4.1: Factores de peso modelo *SIRD*

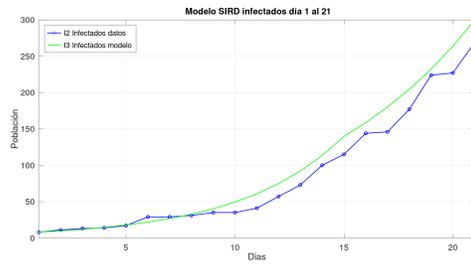
Parámetro	Unidades
A	Dinero · Infectados ⁻¹
B	Dinero
$I(t)$	Infectados
$u(t)$	Adimensional

4.5 Resultados y análisis modelo *SIRD*

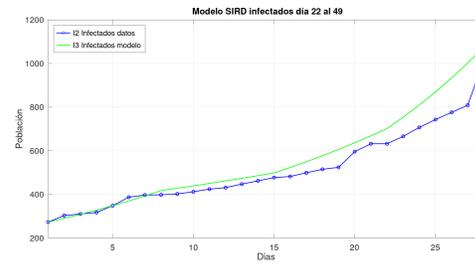
En esta sección se muestran los resultados obtenidos de resolver el modelo *SIRD* dinámico, estos se presentan en gráficos los cuales son: de ajuste, de predicción usando funciones polinómicas y de simulación del *Principio Máximo de Pontryagin*. Como soporte a la información gráfica se presentan las siguientes tablas las cuales son: de estimación de errores de ajuste y de predicción. Adicionalmente se presenta la tabla del porcentaje de disminución de infectados haciendo las simulaciones optimizando las variables de control.

La figura 4.2 muestra el ajuste del modelo *SIRD* sin variable de control para explicar el comportamiento del COVID-19 en Honduras dividido en 6 etapas, la última etapa finaliza cuando se implementan las campañas de vacunación como medidas de control.

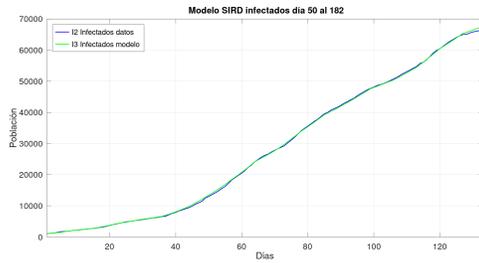
Los intervalos de tiempo más cortos se presentan en los gráficos (a) y (b) donde el modelo presenta dificultades en su ajuste. Sin embargo, los gráficos (c), (d), (e) y (f) que presentan mayor cantidad de infectados, muestran mejores ajustes debido a que comprenden intervalos de tiempo más prolongados, en estos casos se puede observar que la curva generada por el



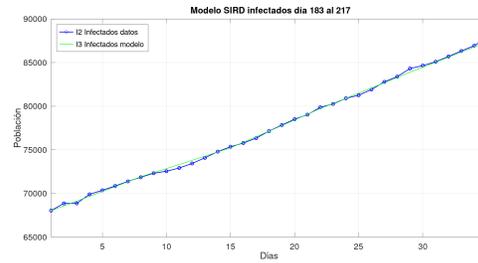
(a) Modelo SIRD días 1-21



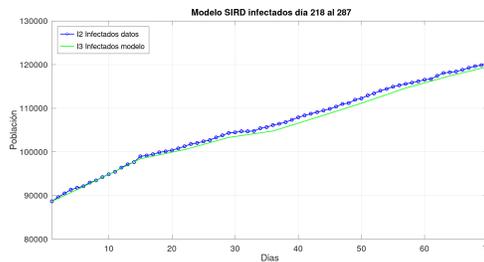
(b) Modelo SIRD días 22-49



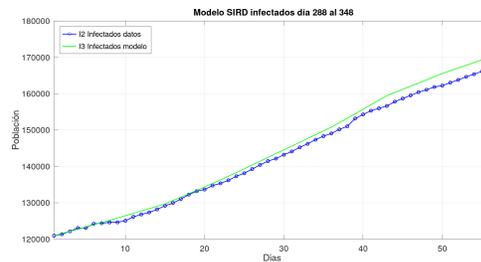
(c) Modelo SIRD días 50-182



(d) Modelo SIRD días 183-217



(e) Modelo SIRD días 218-287



(f) Modelo SIRD días 288-348

Figura 4.2: Ajuste de modelos *SIRD* sin control óptimo. Cada gráfico muestra el ajuste generado por el modelo *SIRD* dinámico (verde) con respecto a los datos reales (azul), en diferentes intervalos de tiempos. Los gráficos superiores muestran intervalos de veinte días, mientras que los gráficos inferiores muestran intervalos de hasta más de cien días.

modelo *SIRD* dinámico presenta buenos ajustes a la curva de los datos reales, siendo el intervalo de tiempo más extenso el presentado en la figura (c) que abarca desde el día 50 al 182.

La figura 4.3 brinda el panorama general del comportamiento de la COVID-19 en Honduras previo a implementar campañas de vacunación masiva. En esta figura se muestra el gráfico de las tres variables de estado que comprende el modelo *SIRD* dinámico. El modelo *SIRD* clásico considera coeficientes de transferencia constantes para periodos de tiempo prolongados, pero este tipo de escenarios no son realistas en la mayoría de las aplicaciones. Para obtener un modelo que se ajuste a la calidad de los datos y limitaciones del sistema de vigilancia, se modificó el modelo inicial con coeficientes de transferencia variables en el tiempo. Estas modificaciones se ajustan mejor a los datos reales y explican de forma más detallada el comportamiento de una enfermedad contagiosa, esto se observa en los resultados de la

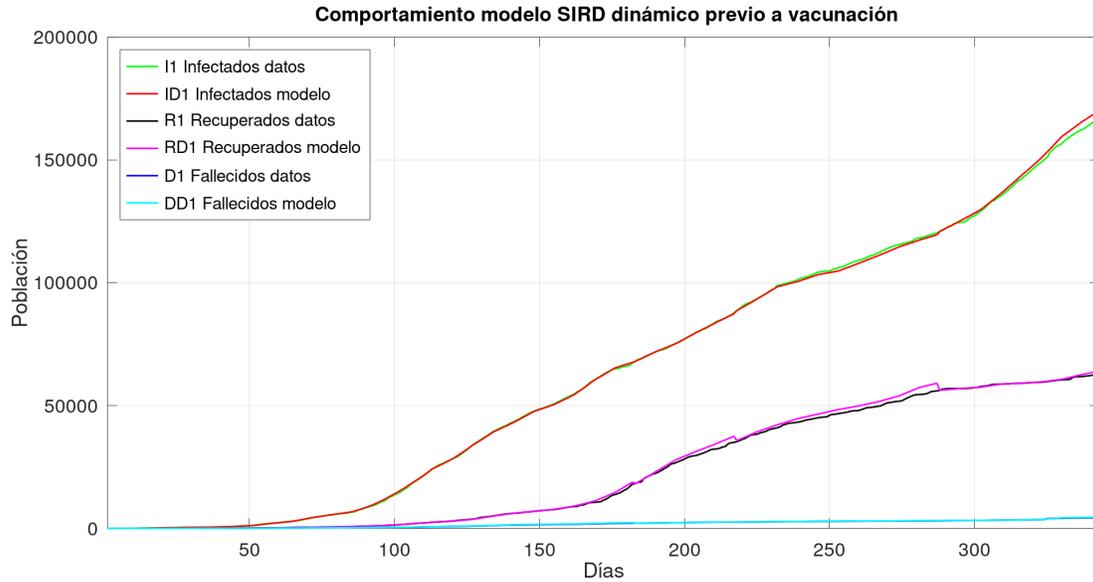


Figura 4.3: Comportamiento modelo *SIRD*. Se muestra el comportamiento del modelo para los infectados $I(t)$, recuperados $R(t)$ y decesos $D(t)$ de los seis intervalos análisis en los que se dividió la pandemia previo a las campañas masivas de vacunación.

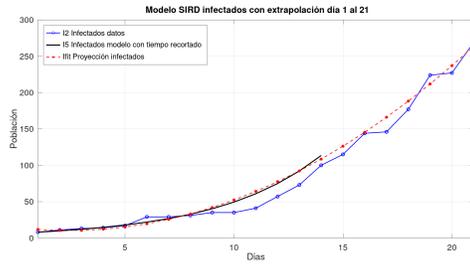
figura 4.2 y 4.3.

La figura 4.4 presentan los resultados de los ajustes polinómicos usando los datos generados por el modelo *SIRD* para hacer predicciones. El intervalo de tiempo de análisis del modelo *SIRD* dinámico se recortó, luego se tomaron los datos generados de resolver el modelo, después se hizo ajuste con polinomios para hacer predicciones evaluando la función en todo el intervalo de análisis. Las subfiguras (a) y (b) de 4.4 muestran que la función de predicción tiene tendencia similar a los datos reales, comparando estas dos curvas se observa que las predicciones pueden ser aceptables solamente para pequeños intervalos de tiempo. Mientras que las subfiguras (c), (d), (e) y (f) de 4.4 corresponden a los intervalos de análisis más extensos, en estas gráficas se observa que a pesar de que se tienen mejoras en la calidad de los datos, no se pueden hacer predicciones aceptables para intervalos de tiempo extensos.

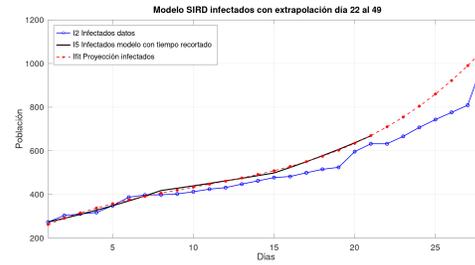
Tabla 4.2: Errores de ajuste y predicción a siete días del modelo *SIRD* dinámico

Días de análisis	Error de ajuste	Error de predicción
01 al 21	14.05%	27.82%
22 al 49	7.22%	14.48%
50 al 182	2.57%	2.57%
183 al 217	0.19%	0.63%
218 al 287	0.72%	1.47%
288 al 348	0.98%	2.80%

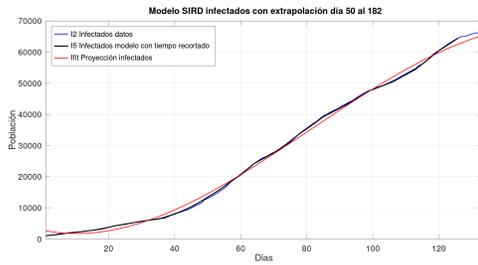
La tabla 4.2 presenta en forma porcentual, los errores promedio de ajuste que genera el modelo *SIRD* dinámico, la tercera columna de la tabla muestra los errores al predecir los siete días próximos a los días de análisis. Esta tabla comprueba lo observado en la figura 4.2 en la cual el nivel de dificultad para hacer ajustes incrementa cuando se tiene baja calidad



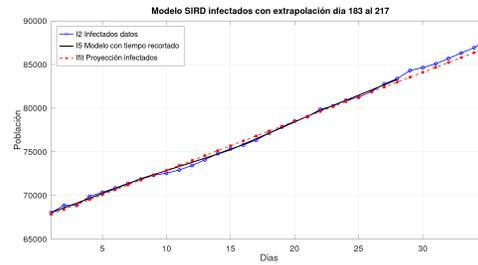
(a) Predicción modelo SIRD días 1-21



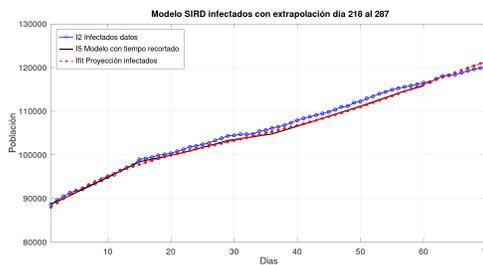
(b) Predicción modelo SIRD días 22-49



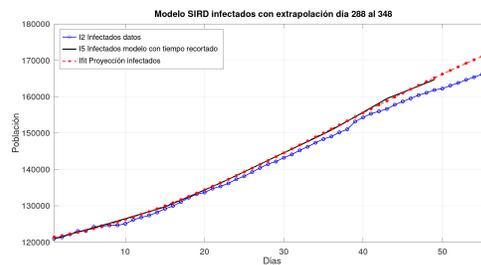
(c) Predicción modelo SIRD días 50-182



(d) Predicción modelo SIRD días 183-217



(e) Predicción modelo SIRD días 218-287



(f) Predicción modelo SIRD días 288-348

Figura 4.4: Predicciones del modelo *SIRD* usando polinomios. Cada gráfico describe la capacidad de predicción del modelo *SIRD* dinámico, que muestra el ajuste de datos usando el modelo *SIRD* dinámico (negro), los datos reales (verde) y las funciones de predicción (rojo).

de datos generando que estos errores aumenten.

El intervalo de tiempo de análisis más largo es del día 50 al 182 este presenta un error de ajuste de 2.57%. Según se refleja en la tabla el modelo *SIRD* se adapta a los datos de forma más rápida que el modelo *SIR* debido a que este último comienza a mostrar mejores ajustes en la cuarta etapa como se puede ver en el apéndice B, figura B.1, mientras que en el modelo *SIRD* se logran estos resultados en la tercera etapa. El error de ajuste más bajo se presenta en el intervalo de tiempo que comprende los días 183 al 217 con 0.19%, en esta etapa de la pandemia se reporta mayor cantidad de infectados.

En la figura 4.4 y la tabla 4.2 se muestran los resultados de la capacidad de predicción del modelo más complejo desarrollado en este trabajo el cual corresponde al modelo *SIRD* dinámico. A pesar de que este último modelo es mas complejo que el inicial, no hubo mejoría en las predicciones en largos intervalos de tiempo, y esto se debe al comportamiento errático que tiene toda enfermedad contagiosa. Esto se sustenta mediante el experimento de

la capacidad de predicción del modelo *SIRD* dinámico, en esta experiencia se fijan los días de predicción y eligiendo polinomios de grado 3 para comparar los errores de cada intervalo de tiempo.

El mayor error se encuentra en la primera etapa de análisis con un valor de 27.82%, los errores de mayor tamaño se presentan en las dos primeras etapas de análisis, el valor más importante de la tabla es el tamaño de los errores, estos son influenciados por la calidad de los datos. En la tercera y cuarta etapa de análisis los errores de predicción disminuyen, en estas etapas se detectaron mayor cantidad de infectados, esto se refleja en los errores de predicción que tienen valores de 2.57% y 0.63% respectivamente, sin embargo, a pesar de que los errores disminuyen solamente se logran hacer predicciones aceptables para un máximo de siete días en ambas etapas.

Las últimas dos etapas presentan similar comportamiento reportando errores bajos, sin embargo, no es posible hacer predicciones aceptables para periodos de tiempo extendidos. Con la interpretación de estos resultados se puede afirmar que, aunque se desarrolló el modelo *SIRD* dinámico no permite generar predicciones aceptables para intervalos de tiempo prolongados, estos resultados sugieren la máxima de cantidad de días de predicción correspondiente una semana epidemiológica que son 7 días.

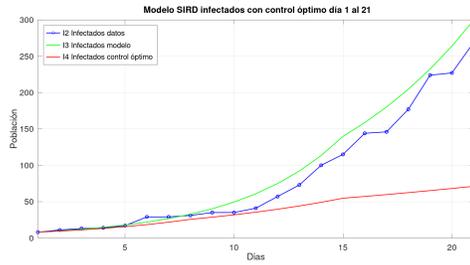
La figura 4.5 presenta los resultados de hacer simulaciones para el control de la tasa de contagio usando el *Principio Máximo de Pontryagin (PMP)* para el modelo *SIRD*. Debido a la baja cantidad de contagios que se reportaron en las primeras dos etapas de análisis presentadas en las subfiguras (a) y (b), en los primeros días de simulación no se observan diferencias marcadas entre las curvas del modelo *SIRD* dinámico sin control óptimo y la curva generada por la simulación del modelo *SIRD* dinámico con control óptimo. En este caso la influencia de la calidad de datos es un factor importante para observar las diferencias gráficas que genera la variable de control $u(t)$ en la disminución de infectados.

Para las últimas etapas de simulación correspondientes a las subfiguras (c), (d), (e) y (f), la influencia de la variable de control $u(t)$ se nota desde los primeros días, debido a que en las subfiguras corresponden a las etapas de análisis en los cuales se reportan mayor cantidad de contagios.

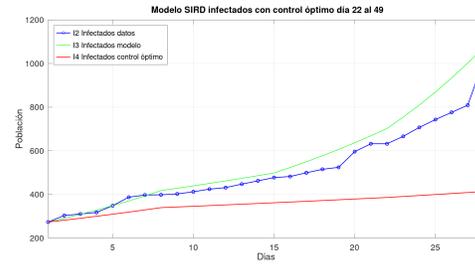
Tabla 4.3: Disminución de infectados *SIRD*

Días de análisis	% de cumplimiento	Disminución porcentual de infectados
1 al 21	43.22%	39.71%
22 al 49	56.15%	30.04%
50 al 182	12.6%	47.04%
183 al 217	53.81%	16.84%
218 al 287	46.44%	13.41%
288 al 348	48.67%	9.71%

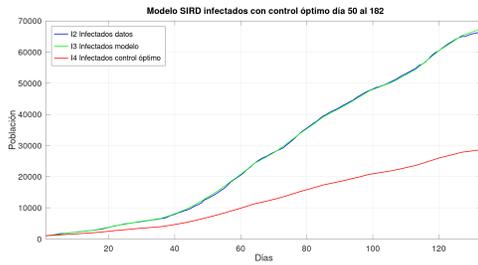
En la tabla 4.3 se muestra el porcentaje de cumplimiento de las medidas de bioseguridad, estos porcentajes son los valores numéricos de la variable de control $u(t)$. Los valores de la variable de control $u(t)$ se ven influenciados por el valor arbitrario del factor de peso asignado para hacer las simulaciones. Adicional al porcentaje global de cumplimiento, se muestra la



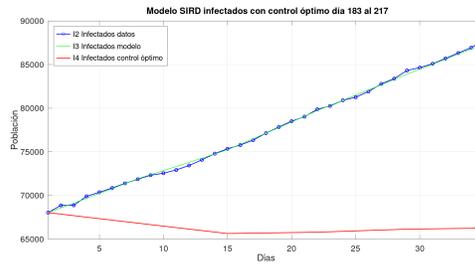
(a) Simulación *PMP SIRD* días 1-21



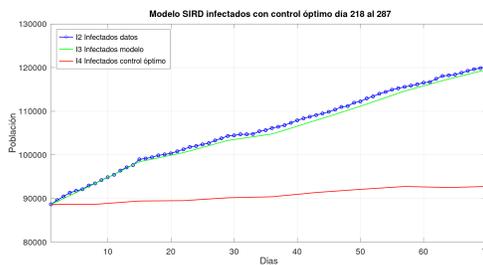
(b) Simulación *PMP SIRD* días 22-49



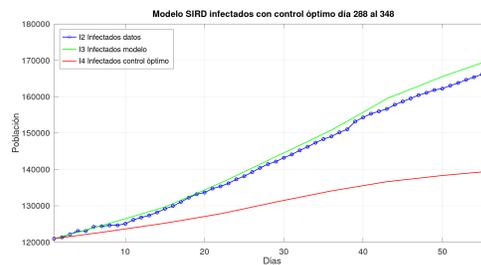
(c) Simulación *PMP SIRD* días 50-182



(d) Simulación *PMP SIRD* días 183-217



(e) Simulación *PMP SIRD* días 218-287



(f) Simulación *PMP SIRD* días 288-348

Figura 4.5: Modelo *SIR* con control óptimo. Cada gráfico muestra el ajuste de datos del modelo *SIRD* (verde), los datos reales (azul) y las simulaciones (rojo).

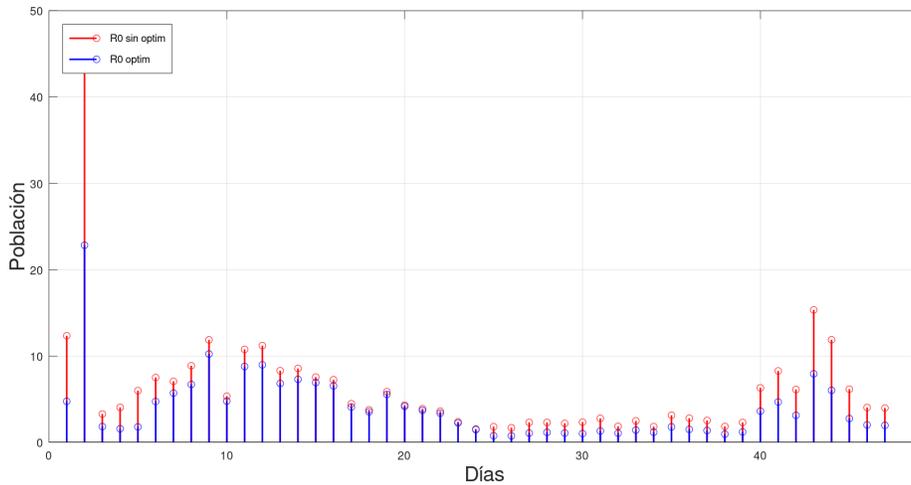
disminución porcentual de infectados, el cual es la diferencia entre los valores del modelo *SIRD* dinámico y el modelo *SIRD* al utilizar la variable del control.

La mayor disminución de infectados se presenta en el intervalo de días del 50 al 182 con un porcentaje de cumplimiento 12% y una disminución porcentual de 47.04%, el segundo valor mayor de reducción de infectados corresponde a los días 1 al 21 con un valor de 39.71% con un porcentaje de cumplimiento del 43.22%, en este caso el valor de disminución a pesar de ser alto, no es representativo debido a que para ese intervalo de tiempo la cantidad de infectados presenta valores bajos.

La tabla 4.4 muestra los valores simulados del número básico de reproducción R_0 para el modelo *SIRD* dinámico sin optimizar y con la influencia de la variable de control $u(t)$. Este parámetro determina la velocidad de propagación de una enfermedad contagiosa, como se observa en los valores de R_0 de la tabla en algunas semanas existe una reducción significativa de este parámetro.

Tabla 4.4: Cuadro comparativo entre los valores de R_0 modelo $SIRD$

Semanas	R_0 SIRD	R_0 SIRD Optimizado	Semanas	R_0 SIRD	R_0 SIRD Optimizado
1	12.3338	4.7423	25	1.8044	0.7544
2	44.3887	22.8291	26	1.6762	0.7456
3	3.2689	1.8136	27	2.2947	1.0606
4	4.0332	1.5637	28	2.2929	1.143
5	5.9719	1.7761	29	2.1826	1.0603
6	7.4944	4.7206	30	2.3257	1.0117
7	7.0552	5.6957	31	2.7646	1.301
8	8.8655	6.6917	32	1.8381	1.0486
9	11.8636	10.2247	33	2.4733	1.4043
10	5.3315	4.7679	34	1.8105	1.1566
11	10.7583	8.7761	35	3.1225	1.7798
12	11.1913	8.9645	36	2.7841	1.4861
13	8.2881	6.8131	37	2.517	1.3587
14	8.5497	7.2862	38	1.8306	0.9312
15	7.5433	6.9112	39	2.284	1.1911
16	7.2372	6.5263	40	6.3004	3.5994
17	4.4601	4.0781	41	8.2582	4.6651
18	3.7447	3.5267	42	6.1134	3.1135
19	5.8578	5.5452	43	15.3318	7.9266
20	4.2969	4.1532	44	11.8694	6.0154
21	3.8796	3.6989	45	6.1484	2.7385
22	3.5975	3.3637	46	4.0155	2.0029
23	2.3677	2.2258	47	3.9643	1.954
24	1.5306	1.4546	48	—	—



(a) Comportamiento R_0 sin optimizar

Figura 4.6: Valores de R_0 Modelo $SIRD$ optimizado y sin optimizar

La figura 4.6 muestra el comportamiento gráfico del número básico de reproducción R_0 , usando los datos de la tabla 4.4.

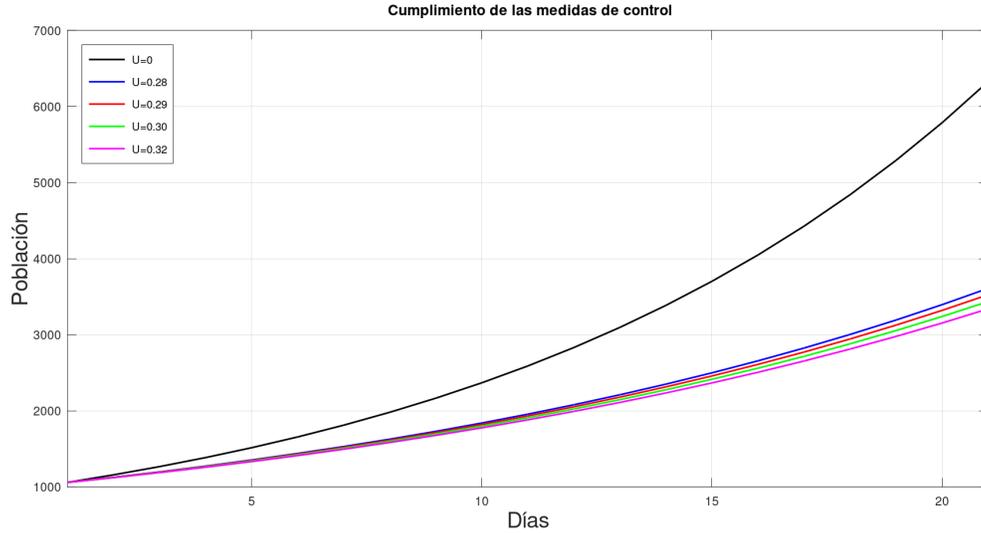


Figura 4.7: Simulación del Principio Máximo de Pontryagin, en esta figura se muestra la influencia de los factores de peso en la variable de control $u(t)$ la cual refleja los niveles de cumplimiento de las medidas de bioseguridad. En esta gráfica se muestra el modelo $SIRD$ con porcentajes de cumplimiento de las medidas de bioseguridad que van desde $u(t) = 0$ (negro) $u(t) = 28\%$ (azul), $u(t) = 29\%$ (rojo), $u(t) = 30\%$ (verde) y $u(t) = 32\%$ (morado).

En la figura 4.7 se analiza la influencia del factor de peso B en la variable de control $u(t)$ para un intervalo de tiempo 21 días, en este caso la simulación mantiene los coeficientes de transferencia $[\beta, \gamma, \mu]$ con valores constantes. La variable de control óptimo se define como el porcentaje de cumplimiento promedio para los 21 días de análisis. En la tabla 4.5 se refleja

Tabla 4.5: Porcentajes de cumplimiento

Porcentaje de cumplimiento	Disminución porcentual de infectados
32%	40.22%
30%	38.02%
29%	36.07%
28%	34.15%

la reducción porcentual de infectados según los diferentes niveles de cumplimiento promedio de las medidas de bioseguridad. Se eligió un intervalo de tiempo más extenso para observar de forma clara la influencia de los factores de peso en los valores de la variable de control óptimo $u(t)$ asumiendo que los coeficientes de transferencia permanecen constantes para este análisis.

4.6 Comparación modelo $SIRD$ dinámico y modelo SIR dinámico

El ajuste de curvas a los datos reales de Infectados $I(t)$, Recuperados $R(t)$ y Fallecidos $D(t)$ previo a implementar campañas masivas de vacunación va desde el 15 de Marzo del

año 2020 hasta el 25 de Febrero del año 2021. Debido al comportamiento errático de la enfermedad contagiosa no fue posible ajustar los dos modelos de manera satisfactoria en un solo intervalo de tiempo. Por esta razón se generaron intervalos de análisis más cortos, sin embargo, el modelo *SIRD* dinámico logra ajustar todo el periodo de tiempo desde inicio de pandemia hasta vacunación en 6 intervalos presentando mejores ajustes en los intervalos donde existía mala calidad de datos adicionalmente este modelo presenta intervalos de ajuste más prolongados.

El modelo *SIR* dinámico realizó el periodo de ajuste en siete intervalos de análisis como se puede ver en el apéndice B, figura B.1 y tabla B.1, a diferencia del modelo *SIRD* dinámico, en los intervalos de análisis con menor calidad de datos el modelo *SIR* dinámico presentó mayor dificultad para realizar ajustes. Otra ventaja que tiene el ajuste del modelo *SIRD* dinámico es la separación que hace entre las variables Recuperados $R(t)$ y Fallecidos $D(t)$ por está razón este modelo presenta un panorama más detallado del comportamiento de la enfermedad contagiosa.

Tabla 4.6: Comparación de errores de ajuste entre Modelos *SIRD* y *SIR*

Días de análisis <i>SIRD</i>	Errores de ajuste	Días de análisis <i>SIR</i>	Errores de ajuste
1 al 21	14.05%	1 al 28	21.61%
22 al 49	7.22%	29 al 42	8.68%
50 al 182	2.57%	43 al 70	10.24%
183 al 217	0.19%	71 al 112	6.90%
218 al 287	0.72%	113 al 168	0.67%
288 al 348	0.98%	169 al 287	1.19%
—	—	288 al 348	0.31%
Error promedio <i>SIRD</i>	4.29%	Error Promedio <i>SIR</i>	7.09%

La tabla 4.6 muestra los errores de ajuste para los modelos propuestos en este trabajo. Se observa disminución de los errores de ajuste en ambos modelos cuando mejora la calidad de los datos, sin embargo, el error total promedio para el modelo *SIRD* es el que tiene el valor más bajo, en esta comparación los errores de ajuste para las etapas en las que se reportan menos casos son menores en comparación con los del modelo *SIR* dinámico.

La capacidad de predicción para ambos modelos se realizó usando polinomios de tercer grado haciendo proyecciones para siete días, este intervalo de tiempo se eligió debido al comportamiento errático de la enfermedad contagiosa los resultados del modelo *SIR* dinámico se pueden ver en el apéndice B, figura B.3. El objetivo de establecer las mismas condiciones en los dos modelos fue para comparar sus errores de predicción, en esta experiencia los errores de predicción del modelo *SIRD* dinámico son menores.

Tabla 4.7: Comparación de errores de predicción entre Modelos *SIRD* y *SIR*

Días de análisis <i>SIRD</i>	Errores de predicción	Días de análisis <i>SIR</i>	Errores de predicción
1 al 21	27.82%	1 al 28	51.55%
22 al 49	14.48%	29 al 42	18.16%
50 al 182	2.57%	43 al 70	1.79%
183 al 217	0.63%	71 al 112	8.28%
218 al 287	1.47%	113 al 168	4.54%
288 al 348	2.80%	169 al 287	3.12%
—	—	288 al 348	2.80%
Error promedio <i>SIRD</i>	8.2950%	Error promedio <i>SIR</i>	12.891%

La tabla 4.7 muestra los intervalos de análisis y los errores de predicción para los modelos propuestos en este trabajo. Se observa disminución de los errores de predicción en ambos modelos cuando mejora la calidad de los datos, sin embargo, al comparar los errores promedio, el modelo *SIRD* dinámico es el que presenta el menor valor por esta razón es preferible usar este modelo para realizar predicciones más acertadas.

En las simulaciones el modelo *SIRD* presenta escenarios más detallados del comportamiento de la enfermedad contagiosa por está razón es más apegado a la realidad, tomando en cuenta este factor, es preferible hacer simulaciones usando el modelo *SIRD* dinámico sobre el modelo *SIR* dinámico.

Capítulo 5

Conclusiones y trabajos futuros

Conclusiones

El comportamiento de una enfermedad contagiosa resulta difícil de predecir debido a las altas variaciones de los datos entre cortos periodos de tiempo. Por esta razón la vigilancia epidemiológica de una enfermedad contagiosa se divide en intervalos de siete días denominados como semana epidemiológica. Al plantear modelos de ajuste mediante sistemas de EDOs y extrapolación mediante polinomios en cortos periodos de tiempo, se logró obtener predicciones para una semana epidemiológica con niveles de error aceptables.

Para hacer predicciones confiables con los modelos *SIRD*, se aprovecha la versatilidad que tienen los polinomios para simplificar modelos en expresiones algebraicas sencillas. Para eso se ajustó la curva generada por el modelo *SIRD* mediante un polinomio de tercer grado y luego se extrapolan para obtener predicciones para los próximos siete días. Esta metodología provee herramientas que pueden ser utilizadas por el personal de salud para realizar proyecciones confiables de la siguiente semana epidemiológica de forma sencilla.

A pesar de que la literatura brinda valores para los diferentes coeficientes de transferencia, se recomienda calcular el valor numérico de estos usando los datos emitidos por los sistemas de salud de cada país o región mediante el método de mínimos cuadrados no lineales. Los experimentos de este trabajo de tesis muestran que la necesidad de usar este método se debe a que los coeficientes de transferencia no son constantes, dependen de muchos factores externos y a las mediciones semanales del comportamiento de la enfermedad.

Al comparar el desempeño del modelo propuesto *SIRD* con su contra parte mas sencilla *SIR*, se pudo notar que el modelo propuesto presenta mejores ajustes. Pese que la cantidad de información necesaria para ajustar el modelo propuesto *SIRD* es mayor que su contra parte más sencilla, los errores de predicción en general son menores. Los errores de predicción mínimos y máximos del modelo propuesto son 0.63% y 27.82% en comparación con los errores mínimos y máximos del modelo *SIR* los cuales fueron 1.79% y 51.55%, con estos resultados se comprueba que a mayor cantidad de variables de interés epidemiológico se conozcan y se obtengan mejores datos reales de estas, se pueden crear modelos más complejos que expliquen de mejor manera lo que sucede en la propagación de una enfermedad contagiosa, logrando hacer estimaciones más realistas de la cantidad de infectados disminuyendo el error de predicción para intervalos de tiempo cortos.

Las simulaciones obtenidas muestran una disminución de casos al implementar variables de control $u(t)$ que reducen los valores del coeficiente de contagio $\beta(t)$. La influencia del porcentaje de reducción de infectados se refleja en los valores del número básico de reproducción R_0 , que determina la velocidad de propagación de una enfermedad contagiosa. Mediante el *Principio Máximo de Pontryagin* se propone una aplicación para analizar la influencia de diferentes variables de control en la reducción de la velocidad de contagios.

Trabajos Futuros

En base a la investigación realizada en este trabajo se pueden identificar los siguientes trabajos futuros:

1. Desarrollar modelos matemáticos para poblaciones más pequeñas, estas pueden ser instituciones públicas, privadas o zonas del territorio nacional donde se lleven mejores vigilancias epidemiológicas con registros detallados no solamente de personas infectadas, recuperadas o fallecidas, además de estas variables que incluyan registros de hospitalizados, sintomáticos, vacunados con el esquema completo, reinfecciones, etc.
2. Con la información de las personas vacunadas a nivel nacional desarrollar un modelo que explique la interacción entre las personas que han recibido diferentes números de dosis con el resto de la población y su impacto en el descenso del número de contagios, hospitalizaciones y muertes.
3. Desarrollar modelos más complejos en los cuales sea posible aplicar más de una variable de control óptimo.
4. Realizar trabajos de investigación en los cuales se explique de forma más detallada la influencia de los factores de peso sobre las variables de control.

Anexo A

Ecuaciones gobernantes modelo SIR

A.1 Formulación del modelo SIR

Durante el desarrollo de una pandemia la población se puede dividir en varios compartimientos, el modelo más básico es el planteado por Kermack Mckendrick este divide a la población en Susceptibles, Infectados y Recuperados.

1. Susceptibles $S(t)$: población que no ha sido infectada en cualquier intervalo de tiempo $t > 0$, la población en este compartimiento puede contraer la enfermedad si tiene contacto con un individuo infectado. En condiciones normales se espera que el número de susceptibles disminuya durante el tiempo de la enfermedad.
2. Infectados $I(t)$: es el número de infectados que tiene potencial para infectar a otros en cualquier intervalo de tiempo $t > 0$, el comportamiento de esta variable es creciente hasta un tiempo t , luego comienza a disminuir a medida que la población susceptible $S(t)$ disminuye.
3. Recuperados $R(t)$: es el número de individuos que sale del compartimiento $I(t)$ estos pueden ser porque han superado la enfermedad o porque la persona ha fallecido, el comportamiento de esta variable es creciente a medida que las variables $I(t)$ y $S(t)$ decrecen.
4. Población total $N(t)$: suma de la población de los compartimientos.

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t).$$

En este modelo, se asume que los recuperados no pueden infectar a otras personas. Considerando que una persona que ha superado la enfermedad no se vuelve a infectar. Además, dentro de este grupo se deben incluir las personas que han fallecido por la enfermedad, las cuales también no pueden generar más contagios.

Tomando en cuenta las variables de estado correspondientes al modelo SIR y los coeficientes de transferencia dependientes del tiempo se plantea el siguiente modelo matemático:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t)I(t).\end{aligned}\tag{A.1}$$

Sumando las tres ecuaciones en (A.1)

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0.\tag{A.2}$$

Después de integrar (A.2)

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad \forall t > 0$$

Donde N , es la constante de integración, lo cual define que la población es constante.

A.2 Propiedades del modelo *SIR*

En los siguientes apartados se desarrollan las propiedades que el modelo debe cumplir para que las soluciones tengan sentido desde el punto de vista físico. De Edwards and Penney (2009) se desarrolla el teorema de existencia y unicidad

Teorema A.2.1 (Existencia y unicidad de soluciones). *Suponga que una función con valores reales $f(x, y)$ es continua en algún rectángulo, en el plano xy , que contiene al punto (a, b) en su interior. Entonces el problema con condición inicial*

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad y(a) = b.$$

tiene al menos una solución definida en algún intervalo J que contiene al punto a . Si además, la derivada parcial $\frac{\partial f}{\partial y}$ es continua en ese rectángulo, entonces la solución es única en algún (tal vez más pequeño) intervalo abierto J_0 que contiene al punto $x = a$.

Demostración 1. *Si el A.2.1 se extiende a k ecuaciones con k variables*

$$\begin{aligned} y'_k(t) &= f_k(t, y(t)), \quad k = 1, 2, \dots, n \\ \int_{t_0}^{t_f} y'_k(s) ds &= \int_{t_0}^{t_f} f_k(s, y(s)) ds \\ y_k(t) - y(t_0)_k &= \int_{t_0}^{t_f} f_k(s, y(s)) ds \\ y_k(t) &= y(t_0)_k + \int_{t_0}^{t_f} f_k(s, y(s)) ds \\ y_k(t_0) &= (y_0)_k \end{aligned}$$

Las derivadas parciales de (A.1) son continuas en \mathbb{R}^3 lo que garantiza la existencia y unicidad para la solución del sistema.

A.2.1 Sistema bien planteado

Se sigue el procedimiento desarrollado en el capítulo 3, el cual plantea las propiedades del modelo epidemiológico *SIRD* en la sección 3.2, subsección 3.2.1 llegando a las siguientes expresiones:

Asumiendo $S(t) = 0$ para $t > t_0$, donde $I(t) \geq 0$ y $R(t) \geq 0$:

$$\left. \frac{dS}{dt} \right|_{S=0} = -\frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} = 0.$$

Esto implica que si $S(t) \geq 0$ y $I(t) \geq 0$ para $t > 0$, entonces $S(t)$ será una función decreciente en el tiempo.

De igual forma, si se asume $I(t) = 0$ para $t > t_0$ con $S(t) \geq 0$ y $R(t) \geq 0$, se tiene:

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{I=0} = \frac{\beta(t)I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t) = 0.$$

Esto implica que si $S(t) \geq 0$ y $I(t) \geq 0$ para $t > 0$, entonces $I(t)$ puede tener un valor mínimo de cero en algún punto.

Por último, si asumimos $R(t) = 0$ para $t > t_0$ con $S(t) \geq 0$ y $I(t) \geq 0$, la tasa de cambio de $R(t)$ es dada por:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(t)I(t).$$

Dado que $\gamma > 0$ y $I(t) \geq 0$ para $t > 0$, la expresión siempre será positiva, lo que indica que la cantidad de individuos en el compartimento de recuperados está aumentando con el tiempo.

A.2.2 Matriz de próxima generación

Se sigue el procedimiento desarrollado en el capítulo 3, sección 3.2.2, llegando a la siguiente expresión generalizada para el R_0 :

$$\lambda_i = \frac{\beta_i}{\gamma_i}, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Donde i es el número de semanas epidemiológicas en las cuales los coeficientes de transferencia varían dependiendo de la cantidad de nuevos infectados $I(t)$ y recuperados $R(t)$.

A.2.3 Puntos de equilibrio

Para el modelo SIR se realiza el análisis de estabilidad en el punto de equilibrio libre de enfermedad $P_0 = (N, 0, 0)$, evaluando en la matriz jacobiana.

$$\begin{bmatrix} \left. \frac{\partial f_1}{\partial S} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial I} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial R} \right|_{(N,0,0)} \\ \left. \frac{\partial f_2}{\partial S} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial I} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial R} \right|_{(N,0,0)} \\ \left. \frac{\partial f_3}{\partial S} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial I} \right|_{(N,0,0)} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial R} \right|_{(N,0,0)} \end{bmatrix}. \quad (\text{A.3})$$

Evaluando el punto P_0 en la matriz jacobiana (A.3) y calculando los valores propios se genera el polinomio característico.

$$P(\lambda) = -\lambda^2 \left(\beta \left(1 - \frac{\gamma}{\beta} \right) - \lambda \right) = 0.$$

Los valores propios en este caso son: $\lambda = 0$ de multiplicidad 2 y $\lambda = \left(\beta \left(1 - \frac{\gamma}{\beta} \right) \right)$, el método de linealización para analizar la estabilidad en el punto de equilibrio P_0 del modelo *SIR* representado por el sistema de EDO en A.1, no es concluyente para determinar es estable en P_0 .

Se propone la siguiente función de Lyapunov:

$$V(S, I) = \frac{S^2}{2} + \frac{I^2}{2}. \quad (\text{A.4})$$

Haciendo manipulaciones algebraicas se comprueba que la función de Lyapunov (A.4) cumple con los requisitos de los teoremas 3.2.2 y 3.2.3:

$$(1) \quad V(S, I) = 0, \quad S = 0, \quad I = 0$$

$$(2) \quad V(S, I) \geq 0, \quad S > 0, \quad I > 0$$

$$(3) \quad \dot{V}(S, I) \leq 0, \quad S > 0, \quad I > 0$$

$$(4) \quad \dot{V}(S, I) = 0, \quad S = 0, \quad I = 0$$

$$V(S, I) = \frac{S^2}{2} + \frac{I^2}{2}.$$

$$\dot{V} = SS' + II'.$$

$$\dot{V} = S \left(-\frac{\beta IS}{N} \right) + I \left(\frac{\beta IS}{N} - \gamma I \right).$$

$$\dot{V} = - \left(\frac{\beta I}{N} \right) S^2 + \left(\frac{\beta S}{N} - \gamma \right) I^2.$$

$$\dot{V} = -\beta \left(\frac{I}{N} \right) S^2 + \beta \left(\frac{S}{N} - \frac{\gamma}{\beta} \right) I^2.$$

El primer término de la función de Lyapunov es negativo debido a que $I \geq 0$ y $S \geq 0$, para determinar si $\dot{V}(x) \leq 0$ se hace el análisis del segundo término.

$$\left(\frac{S}{N} - \frac{\gamma}{\beta} \right) < 0, \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{S}{N} \leq \frac{\gamma}{\beta},$$

$$0 \leq \frac{S}{N} \leq 1,$$

Sea $x_1 = \frac{S}{N}$, donde $0 \leq S \leq N$, el valor máximo de x_1 cuando $S = N$ y $I = 0$ para un tiempo $t > 0$, es $x_1 = 1$.

$$1 \leq \frac{\gamma}{\beta}.$$

Para el caso del modelo SIR el valor de R_0 es el cociente entre el coeficiente de contagio y el coeficiente de recuperación es

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}.$$

El método para calcular el R_0 ya se discutió en la sección anterior, el segundo término de la función de Lyapunov (A.5) se puede expresar como:

$$\left(\frac{S}{N} - \frac{1}{R_0} \right) < 0, \quad (\text{A.6})$$

La desigualdad en (A.6) se cumple si $R_0 < 1$, si esta condición se cumple el modelo SIR es asintóticamente estable en el punto P_0 . Si $R_0 > 1$ el modelo es inestable en el punto P_0 .

A.3 Ajuste de modelos matemáticos usando datos reales

En esta sección se identifican los parámetros necesarios para poder explicar la propagación de una enfermedad contagiosa usando EDO. El comportamiento de los modelos matemáticos también depende de los coeficientes que acompañan a las variables de estado. A pesar de que se han dado valores teóricos para tiempos de incubación y recuperación, entre otros. En muchos casos estos valores no se adaptan a lo reportado por los sistemas de salud.

Se puede afirmar que la identificación y cálculo de valores numéricos para los parámetros de un sistema de EDO es un problema adicional cuando se habla de modelación matemática. En este caso, el problema de modelación se puede expresar de la siguiente forma:

$$\begin{cases} \mathbf{X}' = \mathbf{f}(X, \theta) & \mathbf{X} = \mathbb{R}^d, \quad t \in [t_0, t_f] \\ \mathbf{X}(0) = X_0 \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

Donde, $\theta \in \mathbb{R}^m$ es un parámetro $m - dimensional$, $[t_0, t_f]$ es el intervalo de tiempo finito en que se investiga la epidemia, la información de los datos de la pandemia se emite en forma discreta $t_1, t_2, t_3, \dots, t_i \in [t_0, t_f]$, estos resultados se representan de esta forma:

$$(t_1, g(X^{(1)})), (t_2, g(X^{(2)})), \dots, (t_i, g(X^{(i)})) \quad X^{(i)} \in \mathbb{R}^d$$

La función $g(X)$ representan las cantidades medidas de las variables de estado X , también pueden recibir el nombre de observaciones, para ajustar el modelo con respecto a los datos se considera únicamente las soluciones para el sistema de ecuaciones planteado en (A.7), la solución se puede representar de la siguiente forma:

$$X(t, \theta) \approx (x(t_1, \theta), x(t_2, \theta), \dots, x(t_i, \theta))$$

Sabiendo que el campo vectorial $f(X, \theta)$ es una función suave con respecto a (X, θ) , quiere decir que la solución de $x(t, \theta)$ tiene dependencia de θ . En este tipo de problemas se desconoce muchas veces los valores iniciales de los parámetros, por esta razón se deben asumir valores para iniciales para poder resolver el problema, para ello se asume un valor inicial X_0 que es el vector inicial de variables de estado y se asumen valores para los parámetros, planteando la solución general $X(t, X_0, \theta)$. En este caso ya se indica que el vector de parámetros θ depende

del tiempo y de los valores iniciales X_0 .
 Los datos se pueden expresar:

$$y = (g(X^{(1)}), g(X^{(2)}), \dots, g(X^{(i)})) \quad X^{(i)} \in \mathbb{R}^d$$

La suma cuadrada de los errores del modelo propuesto y los datos reales se puede expresar de la siguiente forma:

$$SSE(\theta) = d(g(x, \theta), y)^2 = \sum_{i=1}^p \|g(X(t_i, \theta)) - g(X^{(i)})\|^2 \quad (\text{A.8})$$

Lo que se busca en (A.8) es minimizar las diferencias entre los valores generados por la solución del sistema de ecuaciones y los datos reales de cada medición. Por ello identificar y realizar el cálculo de coeficientes es un problema de mínimos cuadrados no lineales. Debido a que los datos generados por el problema real $g(X)$ son los valores observables de la variable de estado y $g(X(t, \theta))$ son los valores generados por la solución del problema. lo que se necesita entonces es comparar esos valores reales con los valores que genera el modelo.

$$\|g(X) - g(Y)\|^2 = \sum_{i=1}^n |g_i(X) - g_i(Y)|^2$$

En este problema lo que se busca son los valores $\hat{\theta}$ para el vector de parámetros tal que la suma de los errores al cuadrado sea mínima. Lo que representa el problema de mínimos cuadrados no lineales.

Se puede aplicar el método de newton o cualquier otro método numérico para el cálculo de coeficientes, sin embargo, el software libre octave tiene en su librería varias funciones que pueden ser utilizadas para este propósito, una de las más comunes es el *lsqcurvefit* que soluciona problemas de mínimos cuadrados no lineales.

Para ejecutar este comando se necesita identificar el modelo matemático, asumir valores iniciales para los parámetros que serán ajustados y los valores de las variables de estado para el intervalo de tiempo de estudio.

A.3.1 Algoritmo para cálculo de coeficientes modelo *SIR*

Al igual que en el modelo *SIRD* dinámico, el cálculo de los coeficientes del modelo *SIR* se realiza implementando el siguiente algoritmo:

Algoritmo 3 Cálculo coeficientes de ajuste modelo SIR

Require: $I_0; R_0; S_0; t \geq 0$.

$j \leftarrow 1; k \leftarrow j + 6; l \leftarrow 1;$

for $i \leftarrow j : \text{length}(S_0)$ **do**

while $k \leq \text{length}(S_0)$ **do**

$ss \leftarrow S_0(j : k); ii \leftarrow I_0(j : k); rr \leftarrow R(j : k); tt \leftarrow t(j : k);$

$xt_0 \leftarrow [ss(i); ii(i); rr(i)];$

$xt_0 \leftarrow \text{pfit}(3 : 5);$

$p0 \leftarrow [0.18; 0.01; xt_0];$

$ypred \leftarrow \text{paramfun1}(p0, tt);$

$pfitt \leftarrow \text{lsqcurvefit}(@\text{paramfun1}, p0, tt, [ss, ii, rr]);$

$b \leftarrow \text{pfit}(1); g \leftarrow \text{pfit}(2);$

$j \leftarrow k + 1; k \leftarrow j + 6; v(l) \leftarrow b; u(l) \leftarrow g;$

$l \leftarrow l + 1;$

end while

end for

return $[v, u];$

Algoritmo 4 Función de estimación de las predicciones: **paramfun1**

Require: p, tt .

$N \leftarrow 9904608;$

$b \leftarrow p(1); g \leftarrow p(2);$

$xt_0 \leftarrow p(3 : 5);$

$f \leftarrow @(t, y)[(-b * y(2) * y(1))./N; (b * y(1) * y(2))./N - g * y(2); g * y(2)];$

$[\sim, ypred] = \text{ode45}(f, tt, xt_0);$

return $[\sim, ypred];$

A.3.2 Ajuste modelo *SIR*

En el modelo *SIR* se tiene el vector inicial de variables de estado para cada intervalo de tiempo que corresponde a un periodo de 7 días, siendo $X(t_0) = [S_0, I_0, R_0]$ las condiciones iniciales y el vector de condiciones finales $X(t_f) = [S_f, I_f, R_f]$. Para el caso del modelo *SIR* se tienen 2 parámetros los cuales son el coeficiente de transferencia de contagio β y el coeficiente de recuperación γ siendo el vector de parámetros $\hat{\theta} = [\beta, \gamma]$ este es el vector de coeficientes de transferencia, para el caso de Honduras este vector se obtiene de las pruebas realizadas en campo. El ajuste con mínimos cuadrados no lineales se realiza para una semana epidemiológica, lo que se busca es calcular los valores de $\hat{\theta} = [\beta, \gamma]$ que minimicen el error entre los datos de campo y el modelo, esto genera una serie de valores para β y γ por cada semana epidemiológica analizada.

$$\hat{\theta} = \min \|Y - F(\theta)\|^2$$

En este caso $F(\theta)$ son los datos generados por el modelo *SIR* dependiente de los parámetros, después de asumir los valores iniciales para el vector $\theta = [\beta, \gamma]$.

Después de realizar el cálculo de parámetros el modelo se discretiza usando el método de diferencias finitas progresivas, debido a que se reportan los casos de Infectados I y Recuperados R de forma discreta se elige un $\Delta t = 1$ día:

$$\begin{aligned} S[t + 1] &= S[t] + \frac{-\beta(k)S[t]I[t]}{N}, \\ I[t + 1] &= I[t] + \frac{\beta(k)S[t]I[t]}{N} - \gamma(k)I[t], \\ R[t + 1] &= R[t] + \gamma(k)I[t]. \end{aligned}$$

El valor de k de los coeficientes de transferencia significa que corresponde a la semana epidemiológica que se está analizando. Para el ajuste del modelo SIR dinámico el periodo de tiempo que transcurrió desde que inició la pandemia hasta que se comenzó a vacunar la población se divide en 7 intervalos, la forma de seleccionar estos intervalos fue el cambio de tendencia entre los datos reales y los valores numéricos generados por el modelo SIR . Estas tendencias son influenciadas por los coeficientes que acompañan las variables de estado.

A.4 Capacidad de predicción del modelo SIR

Al igual que en el modelo $SIRD$ dinámico, se hicieron experimentos para comprobar la capacidad de predicción que tiene el modelo SIR usando ajuste de curvas con polinomios para cada intervalo de tiempo en los que se dividió la pandemia. El siguiente cuadro explica el método que se utilizó para encontrar los polinomios de ajuste.

Tabla A.1: Ajuste polinómico para modelo SIR

tiempo	Resultados	Ajuste	Error
t_1	y_1	$\sum_{j=0}^k a_j t_1^j$	$y_1 - \sum_{j=0}^k a_j t_1^j$
t_2	y_2	$\sum_{j=0}^k a_j t_2^j$	$y_2 - \sum_{j=0}^k a_j t_2^j$
t_i	y_i	$\sum_{j=0}^k a_j t_i^j$	$y_i - \sum_{j=0}^k a_j t_i^j$
...
t_m	y_m	$\sum_{j=0}^k a_j t_m^j$	$y_m - \sum_{j=0}^k a_j t_m^j$

La tabla A.2 muestra de manera simplificada la búsqueda del grado del polinomio que mejor se ajusta a los datos de los modelos epidemiológicos. El método de mínimos cuadrados calcula los valores del vector de coeficientes al resolver el sistema de ecuaciones formado en A.1.

Al desarrollar la columna “Ajuste” de la tabla A.1 se forma la matriz $A_{m \times n}$, la segunda columna de la tabla A.1 “Resultados” es un vector $y \in \mathbb{R}^m$ y el vector de variables $\hat{a} \in \mathbb{R}^{k+1}$ donde k es el grado del polinomio que mejor se ajusta a la curva generada por el modelo SIR . Se plantea el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} A_{m \times n} \hat{a} &= y_m \\ (A_{m \times n})^T A_{m \times n} \hat{a} &= (A_{m \times n})^T y_m \\ A_{n \times m} A_{m \times n} \hat{a} &= A_{n \times m} y_m \\ \hat{a} &= (A_{n \times m} A_{m \times n})^{-1} (A_{n \times m} y_m) \end{aligned}$$

Este sistema de ecuaciones cumple con las propiedades del siguiente teorema:

Teorema A.4.1. *Las siguientes declaraciones son equivalentes*

1. *La solución del problema de mínimos cuadrados para cada $y \in \mathbb{R}^m$ es única*
2. *Las columnas de la matriz A son linealmente independientes*
3. *La matriz $A^T A$ es invertible y $\hat{a} = (A^T A)^{-1} A^T y$*

Las soluciones de estos coeficientes son representadas por el vector $(\hat{a}_1, \hat{a}_j, \dots, \hat{a}_k, \hat{a}_{k+1})$. Estos coeficientes minimizan el error de los datos generados por el modelo SIR para el grado del polinomio que mejor se ajusta a dichos datos.

Después de obtener el grado del polinomio que mejor se ajusta a la curva, este se evalúa en todos los puntos del intervalo de estudio $(t_1, y_1), (t_2, y_2), (t_i, y_i), (t_m, y_m), (t_{m+1}, y_{m+1}), \dots, (t_n, y_n)$, el procedimiento se hace con el propósito de buscar un método diferente para hacer proyecciones de manera sencilla considerando la limitación de no hacer proyecciones para intervalos de tiempo prolongados. La proyección se realiza evaluando el polinomio en los puntos correspondientes a los próximos 7 días, es decir, $(t_{m+1}, y_{m+1}), \dots, (t_n, y_n)$.

Tabla A.2: Proyección polinómica para modelo SIR

tiempo	Resultado	Proyección
t_{m+1}	$\hat{y} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t^1 \dots + \hat{a}_j t^j \dots + \hat{a}_k t^k$	$y_{m+1} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t_{m+1}^1 \dots + \hat{a}_j t_{m+1}^j \dots + \hat{a}_k t_{m+1}^k$
t_{m+2}	$\hat{y} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t^1 \dots + \hat{a}_j t^j \dots + \hat{a}_k t^k$	$y_{m+2} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t_{m+2}^1 \dots + \hat{a}_j t_{m+2}^j \dots + \hat{a}_k t_{m+2}^k$
...
t_n	$\hat{y} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t^1 \dots + \hat{a}_j t^j \dots + \hat{a}_k t^k$	$\hat{y}_n = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t_n^1 \dots + \hat{a}_j t_n^j \dots + \hat{a}_k t_n^k$

Lo que muestra la tabla A.2 son los valores futuros para las variables epidemiológicas del modelo SIR , donde \hat{y} es la proyección generada por el polinomio para el intervalo de tiempo $(t_{m+1}, y_{m+1}), \dots, (t_n, y_n)$.

El error relativo se evalúa en todos los puntos del intervalo de tiempo mediante la ecuación:

$$E = \frac{|y_i - \hat{y}_i|}{y_i} \times 100$$

Donde y_i son los datos generados por el modelo y \hat{y}_i son las proyecciones generadas por el polinomio de grado k .

A.5 Programación del Principio Máximo de Pontryagin

Considere el problema de control óptimo

$$\begin{aligned} \max_{\mathbf{u}} \int_{t_0}^{t_f} \mathbf{f}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)) dt, \\ \mathbf{X}'(t) = \mathbf{g}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{U}(t)), \\ \mathbf{X}(t_0) = \mathbf{X}_0, \quad \mathbf{X}(t_f) = \text{libre}. \end{aligned}$$

Se quiere solucionar el problema de forma numérica, mediante el desarrollo de un algoritmo que genera una aproximación para una variable de control óptimo u^* continua por partes. Se divide el intervalo de tiempo $[t_0, t_f]$ en partes de interés $t_0 = b_1, b_2, \dots, b_N, b_{N+1} = t_f$; estos intervalos son equidistantes. La aproximación del vector $\vec{u} = (u_1, u_2, \dots, u_{N+1})$, donde $u_i \approx u(b_i)$.

Existen varios métodos para resolver el problema de control óptimo, tomando en cuenta que toda solución del problema de control debe satisfacer.

$$\begin{aligned} x'(t) &= g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = a, \\ \lambda'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -(f_x(t, x, u) + g_x(t, x, u)), \quad \lambda(t_1) = 0, \\ 0 &= \frac{\partial H}{\partial u} = (f_u(t, x, u) + g_u(t, x, u)). \end{aligned}$$

La tercera ecuación es la condición óptima, u^* , la cual puede ser manipulada para expresar la variable u en términos de t , x y λ . Esta representación se sustituye en reversa en el sistema de EDO para x y λ . Después, las primeras dos ecuaciones forman dos problemas de valores iniciales. Para resolver estos problemas con valores iniciales, existen diferentes tipos de métodos. Lo que se quiere es aprovechar ciertas características del sistema optimizado. Sin embargo, primero se asignan las condiciones iniciales para la variable de estado, x , en el tiempo inicial, y la condición final para la variable adjunta, λ , en el tiempo final. La función g depende únicamente de t , x , y u . El método que se propone se llama Forward-Backward Sweep, y se implementa con una serie de pasos.

1. Declare un valor inicial para la variable de control $\mathbf{U}(t)$
2. Use la condición inicial $\mathbf{X}_0 = \mathbf{X}(t_0) = \vec{a}$ y los valores para \mathbf{U} , resuelva en tiempo progresivo la ecuación diferencial del sistema optimizado.
3. Use la condición de transversalidad $\lambda_{N+1} = \lambda(t_1) = 0$ y los valores para \mathbf{U} y \mathbf{X} , resuelva para $\boldsymbol{\lambda}(t)$ en tiempo regresivo de acuerdo a las ecuaciones diferenciales del sistema optimizado.
4. Actualice \mathbf{U} con los valores de entrada de los nuevos \mathbf{X} y $\boldsymbol{\lambda}$ en la expresión para el control óptimo.
5. Corrobore la convergencia. Si los valores de las variables de la presente iteración y de la iteración anterior son despreciables, graficar los valores de las soluciones, de no ser así repetir el procedimiento desde el paso 2

Para programar el Principio Máximo de Pontryagin se eligió el método de convergencia

$$\frac{\|\vec{u} - old\vec{u}\|}{\|\vec{u}\|} \leq \delta$$

Donde δ es la tolerancia aceptable, haciendo manipulaciones algebraicas

$$\delta \|\vec{u}\| - \|\vec{u} - old\vec{u}\| \geq 0$$

Si el valor siguiente \vec{u} no es el aceptable según la tolerancia indicada este nuevo valor debe reemplazarse por $old\vec{u}$ y el método debe repetirse nuevamente. Esta iteración termina cuando

el valor de \vec{u} está dentro del rango de tolerancia. Cuando se cumple esta condición los valores finales son los resultados óptimos de la variable de control y de las variables de estado.

A.6 Optimización del modelo *SIR* usando el Principio Máximo de Pontryagin

En esta sección, se investiga la influencia de implementar políticas de bioseguridad para reducir el número de infectados. Estas políticas pueden incluir anuncios publicitarios, el cumplimiento de protocolos de bioseguridad dictaminados por la Secretaría de Trabajo, evaluaciones médicas, la compra de mascarillas, mejoras en los procedimientos de limpieza y desinfección de los ambientes de trabajo, entre otras medidas. Todas ellas están encaminadas a reducir la tasa de contagios. En base a lo descrito, se propone el siguiente modelo con una variable de control dependiente del tiempo $u(t)$.

A.6.1 Variable de control $u(t)$ para disminuir tasa de contagios

La variable de control $u(t)$ aplicada en el modelo indica el grado de cumplimiento de las medidas de bioseguridad durante la pandemia. El objetivo es modificar el coeficiente de transferencia de contagio $\beta(t)$ mediante la expresión $\beta(t)(1 - u(t))$. En este caso, $u(t)$ representa el porcentaje de cumplimiento de las medidas de bioseguridad. Si no se aplica ninguna medida de control ($u(t) = 0$), no habrá alteración en el coeficiente de contagio. Sin embargo, si $u(t) \neq 0$, la relación $(1 - u(t))$ será menor que 1, lo que implica una disminución en el coeficiente de contagio y, por lo tanto, un menor número de contagios.

A.6.2 Modelo *SIR* con medidas de control

El sistema dinámico que representa el modelo *SIR*, incluyendo la variable de control con el propósito de disminuir el coeficiente de contagio, puede ser planteado de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1 - u(t))I(t)S(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1 - u(t))I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t)I(t).\end{aligned}\tag{A.9}$$

A.6.3 Problema de control óptimo modelo *SIR*

En este caso, el problema del control óptimo tiene como objetivo minimizar el número de personas infectadas por COVID-19, al mismo tiempo que se reducen los costos asociados a la

implementación de medidas de control. Para ello, se considera la siguiente función objetivo J .

$$J(u) = \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt. \quad (\text{A.10})$$

En la función objetivo (A.10), A y B son constantes positivas llamadas factores de peso. Al plantear (A.10) se busca minimizar la suma de estos dos costos para ello es necesario encontrar el valor de $u^*(t)$ que cumpla con:

$$J(u^*) = \min \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt. \quad (\text{A.11})$$

Sujeto a las condiciones de restricción del modelo epidemiológico SIR en (A.9), se puede plantear el Principio Máximo de Pontryagin. Este método convierte el problema que involucra las variables de estado en (A.9), la función costo en (A.10), y el problema de minimización en (A.11), en encontrar el valor mínimo del Hamiltoniano \mathcal{H} con respecto a la variable de control u .

Se plantea el problema de optimización para el modelo SIR :

$$J(u^*) = \min \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt,$$

sujeto a

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1-u(t))I(t)S(t)}{N} - \gamma(t)I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(t)I(t). \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

Se aplica el principio de Pontryagin a (A.12), el cual es equivalente a minimizar el Hamiltoniano. En este caso, se elige una variable de control cuadrática para la función objetivo debido a que es la más comúnmente utilizada.

$$\begin{aligned} \mathcal{H}(X, u, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, t) &= AI + Bu^2 + \lambda_1 g_1 + \lambda_2 g_2 + \lambda_3 g_3, \\ g_1 &= -\frac{\beta(1-u)I(t)S(t)}{N}, \\ g_2 &= \frac{\beta(1-u)I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t), \\ g_3 &= \gamma I(t). \end{aligned} \quad (\text{A.13})$$

De (A.13) se desarrolla el sistema adjunto con condiciones de transversalidad $\lambda_1(t_f) = 0$, $\lambda_2(t_f) = 0$ y $\lambda_3(t_f) = 0$.

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial S} = \lambda_1 \frac{\beta(1-u)I}{N} - \lambda_2 \frac{\beta(1-u)I}{N}, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial I} = -A + \lambda_1 \frac{\beta(1-u)S}{N} - \lambda_2 \frac{\beta(1-u)S}{N}, \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial R} = 0. \end{aligned} \quad (\text{A.14})$$

Para encontrar el valor óptimo de la variable de control, se deriva el Hamiltoniano con respecto a $u(t)$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial u} &= 2Bu + \lambda_1 \frac{\beta IS}{N} - \lambda_2 \frac{\beta IS}{N}, \\ 0 &= 2uB + \lambda_1 \frac{\beta IS}{N} - \lambda_2 \frac{\beta IS}{N}, \\ u^* &= \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta IS}{2BN}.\end{aligned}\tag{A.15}$$

Donde el valor óptimo de la variable de control $u^*(t)$ se encuentra entre:

$$u^*(t) = \min \left[1, \max \left(0, \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta IS}{2BN} \right) \right].$$

Resolviendo el problema de optimización planteado en (A.12) para encontrar el valor óptimo de la variable de control $u(t)$, se sustituye el valor de $u^*(t)$ en el sistema (A.9) y se resuelve nuevamente. El sistema resultante es:

$$\begin{aligned}\frac{dS^*(t)}{dt} &= -\frac{\beta(t)(1 - u^*(t))I^*(t)S^*(t)}{N}, \\ \frac{dI^*(t)}{dt} &= \frac{\beta(t)(1 - u^*(t))I^*(t)S^*(t)}{N} - \gamma(t)I^*(t), \\ \frac{dR^*(t)}{dt} &= \gamma(t)I^*(t).\end{aligned}$$

En este caso $S^*(t)$, $I^*(t)$ y $R^*(t)$ son los valores óptimos de las variables de estado después de calcular $u^*(t)$.

A.6.4 Simulación modelo *SIR* usando control óptimo

Para simular el modelo *SIR* utilizando control óptimo, se deben establecer las condiciones iniciales de las variables de estado $S(0)$, $I(0)$ y $R(0)$, así como los parámetros $\beta(t)$ y $\gamma(t)$ que varían en el tiempo para cada etapa del análisis del comportamiento de la enfermedad COVID-19.

En las simulaciones, se han asignado valores arbitrarios a los factores de peso con el propósito de recrear posibles escenarios que ilustren cómo afecta la variable de control en la disminución de contagios. Es importante mencionar que estos valores arbitrarios no reflejan necesariamente la realidad, sino que se utilizan para dar consistencia al problema de optimización. Sin embargo, es necesario considerar las unidades físicas que deben tener los factores de peso para que el problema sea consistente.

Los resultados de las simulaciones se presentan en el Anexo B de este trabajo, donde se muestran los escenarios y sus respectivas evoluciones.

$$J(u^*) = \min \int_{t_1}^{t_f} (AI(t) + Bu^2(t))dt.\tag{A.16}$$

La función objetivo del problema de control óptimo, representada por la ecuación (A.16), busca minimizar los costos asociados a los infectados y a la implementación de medidas de control. A pesar que los factores de peso utilizados en el análisis tienen valores arbitrarios, es importante realizar un análisis de unidades para interpretar adecuadamente los resultados.

Tabla A.3: Factores de peso modelo *SIR*

Parámetro	Unidades
A	$Dinero \cdot Infectados^{-1}$
B	$Dinero$
I(t)	$Infectados$
u(t)	$Adimensional$

Eliminando las unidades en la función objetivo, se obtiene un resultado expresado únicamente en *Dinero*. Esta cantidad representa el costo total asociado a la enfermedad y a la implementación de medidas de control.

A.6.5 Generalización del modelo *SIR* optimizado

Las ecuaciones (A.13), (A.14) y (A.15) optimizan un solo coeficiente. Sin embargo, como se discutió previamente, los coeficientes de transferencia cambian con respecto al tiempo. Por esta razón la variable de control $u(t)$ debe variar el mismo intervalo de tiempo que los coeficientes de transferencia, para este caso es de 7 días. Por lo tanto, se debe aplicar el principio de Pontryagin para la variable de control $u(t)$ el mismo número de veces que cambian los coeficientes de transferencia para un periodo determinado de tiempo de la enfermedad.

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\lambda_1 \frac{\beta_i(1-u_i)I}{N} - \lambda_2 \frac{\beta_i(1-u_i)I}{N}, & i = 1, 2, \dots, n \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -A + \lambda_1 \frac{\beta_i(1-u_i)S}{N} - \lambda_2 \frac{\beta_i(1-u_i)S}{N}, & i = 1, 2, \dots, n \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= 0. \end{aligned}$$

Para la variable de control $u(t)$

$$u_i^* = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\beta_i I S}{2BN}, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Donde i representa el cambio en los valores de los coeficientes de transferencia y la variable de control u para periodos de tiempo de 7 días que corresponden a 1 semana epidemiológica.

Anexo B

Resultados y análisis modelo *SIR* dinámico

En este apéndice se muestran los resultados obtenidos de resolver el modelo *SIR* dinámico. Estos resultados se presentan de manera similar a como se hizo en el capítulo 4

En esta parte se presentan los resultados del modelo *SIR* sin variable de control. En las figuras se muestra el comportamiento del COVID-19 en Honduras durante el año 2020, dividido en 6 etapas.

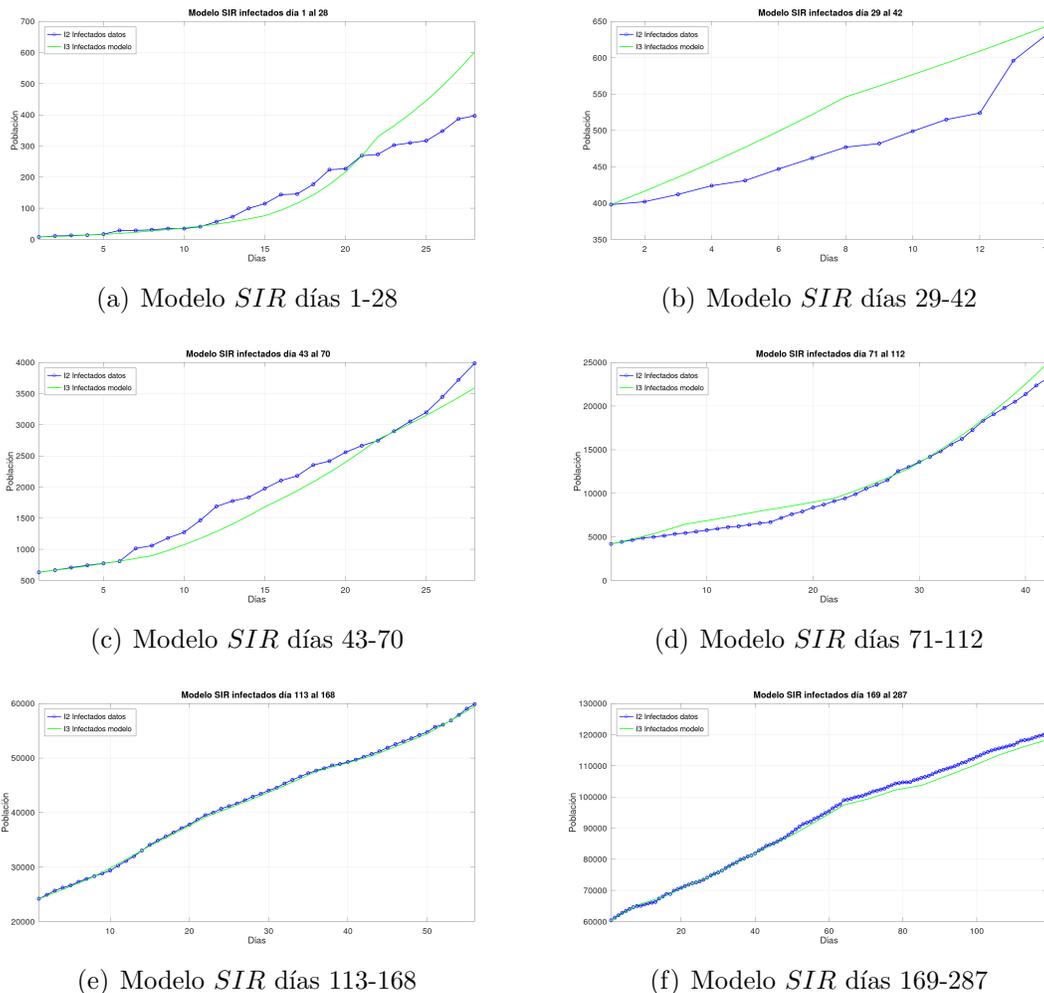
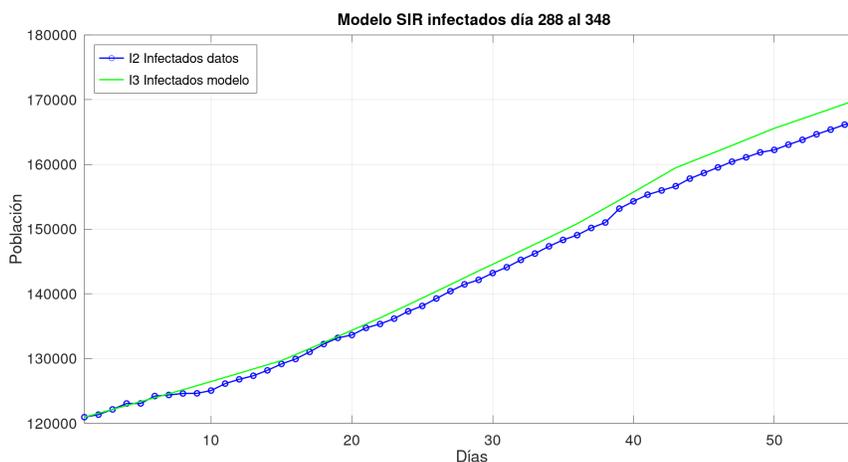


Figura B.1: Modelo *SIR* sin control óptimo.

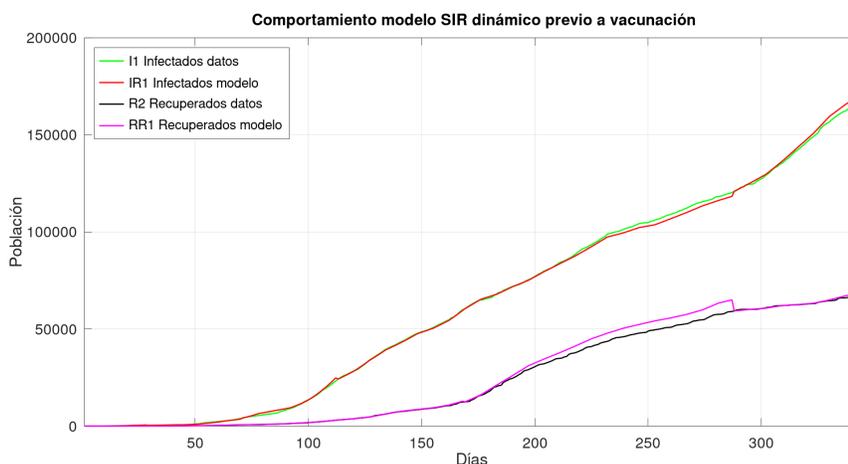
La figura B.1 muestra los gráficos de ajuste generados por el modelo *SIR* dinámico (verde) con respecto a los datos reales (azul), debido a que el comportamiento de una enfermedad contagiosa como el COVID-19 es variable, para obtener mejores resultados se decide separar el tiempo de análisis en 7 intervalos para lograr mejores ajustes.

En las subfiguras (a), (b) y (c) se puede observar la influencia de la calidad de los datos para realizar el ajuste, además para estas subfiguras se observa que los intervalos de análisis son cortos, a nivel gráfico no se observa que la curva del modelo *SIR* dinámico siga la misma forma que los datos reales.

Con el avance de la pandemia se comenzó a detectar mayor cantidad de infectados, en las subfiguras (d), (e) y (f) se observan mejores ajustes del modelo *SIR* dinámico a los datos reales. Otra característica que se puede observar son los intervalos de análisis los cuales son más prolongados, sumado a ello se observa que la curva del modelo *SIR* dinámico tiene forma similar a los datos reales, esto se aprecia mejor en la subfigura (f) cuyo intervalo de análisis es el más extenso, este comprende del día 169 al día 287 día en el cual termina el análisis para el año 2020.



(a) Modelo *SIR* días 288-348



(b) Comportamiento modelo *SIR* previo a vacunación

Figura B.2: Comportamiento *SIR* dinámico previo a vacunación

La figura B.2 muestra la curva de ajuste para el último periodo previo a implementar las jornadas masivas de vacunación. En la subfigura (a) del modelo *SIR* dinámico se observa

que se realizó el ajuste para un periodo más extendido, este resultado se debe al nivel de detección de las personas contagiadas.

El gráfico (b) de la figura B.2 brinda el panorama general del comportamiento de la COVID-19 en Honduras previo a la implementación de las campañas de vacunación masiva, mostrando el gráfico de las dos (2) variables de estado que comprende el modelo *SIR* dinámico. El modelo *SIR* clásico considera coeficientes de transferencia constantes para periodos de tiempo prolongados, pero en el caso de Honduras, debido a la calidad de los datos y las limitaciones del sistema de vigilancia no es posible considerar coeficientes de transferencia constantes. En cambio la modificación propuesta al modelo *SIR* clásico en este trabajo de investigación considera que estos coeficientes deben ser dependientes del tiempo.

En esta parte se aborda la capacidad de predicción del modelo *SIR* dinámico, los resultados se presentan en las siguientes gráficas.

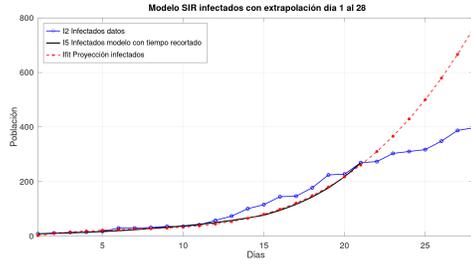
La figura B.3 describe la capacidad de predicción del modelo *SIR* dinámico, en esta figura se muestra el ajuste de datos usando el modelo *SIR* dinámico (negro), los datos reales (verde) y las funciones de predicción (rojo). Las funciones de predicción se hicieron recortando el intervalo de tiempo de análisis del modelo *SIR* dinámico con estos datos se hizo el ajuste usando polinomios con el objetivo de hacer predicciones, las funciones generadas por los ajustes se evaluaron en todo el intervalo de análisis.

Al igual que en las gráficas de ajuste de la Figura B.3 se puede notar en la subfigura (a) la influencia de la calidad de los datos al momento de buscar la función que mejor se ajuste a los datos reales para hacer predicciones, gráficamente existen diferencias entre los datos reales y los de la función usada para predecir, este resultado también se observa en la subfigura (b). En las subfiguras (d), (e), (f) y (g) se observa que las curvas de predicción generadas por los polinomios de ajuste son similares a los datos reales, con estos resultados a nivel gráfico se observa la influencia de la calidad de datos para hacer predicciones aceptables.

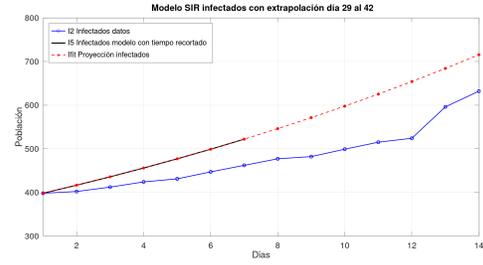
Tabla B.1: Errores de ajuste y predicción modelo *SIR* dinámico

Días de análisis	Error de ajuste	Error de predicción
1 al 28	21.61%	51.55%
29 al 42	8.68%	18.16%
43 al 70	10.24%	1.79%
71 al 112	6.90%	8.28%
113 al 168	0.67%	4.54%
169 al 287	1.19%	3.12%
288 al 348	0.31%	2.80%

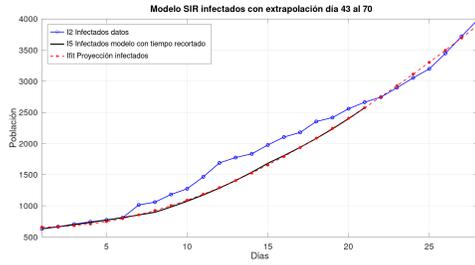
Para comprobar la información de las figuras, se elaboró la tabla B.1. En ella se reflejan los errores de ajuste y de predicción en ambos casos, y se puede observar que estos valores disminuyen a medida que se mejoran los datos.



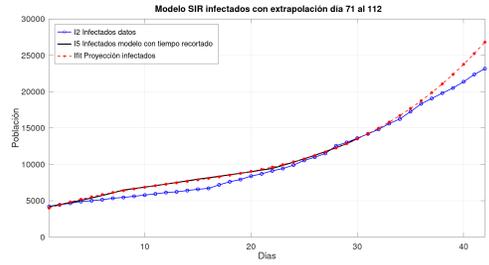
(a) Predicción modelo SIR días 1-28



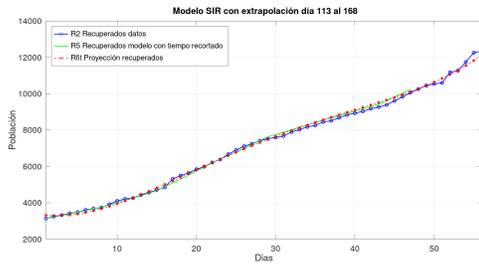
(b) Predicción modelo SIR días 29-42



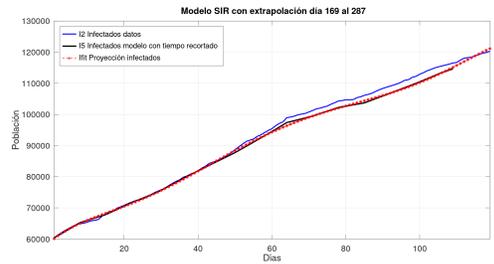
(c) Predicción modelo SIR días 43-70



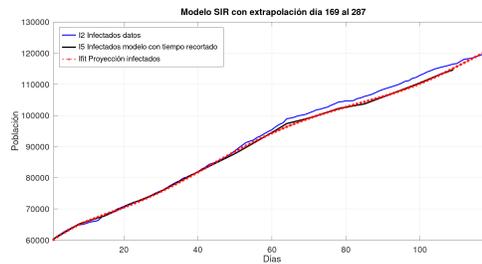
(d) Predicción modelo SIR días 71-112



(e) Predicción modelo SIR días 113-168



(f) Predicción modelo SIR días 169-287

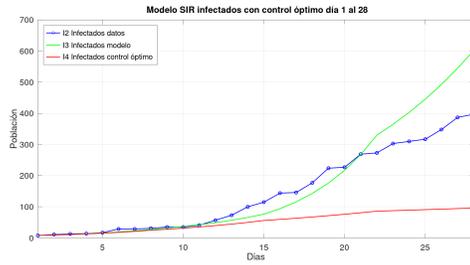


(g) Predicción modelo SIR días 169-287

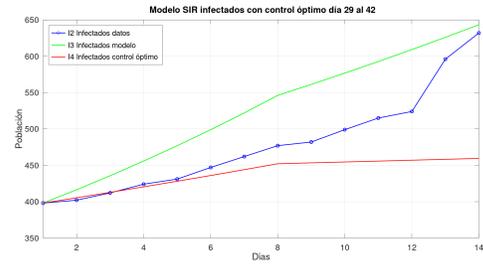
Figura B.3: Predicciones de modelo *SIR* usando polinomios

En esta parte se presentan los resultados de las simulaciones usando el *Principio Máximo de Pontryagin* (*PMP*) del modelo *SIR* dinámico, aplicando la variable de control óptimo $u(t)$ para disminuir el valor del coeficiente de contagio $\beta(t)$.

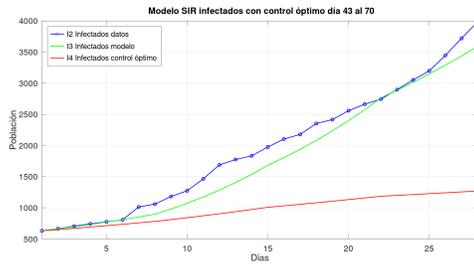
En la figura B.4 se muestran las simulaciones de cada etapa de la pandemia para el modelo *SIR* dinámico usando control óptimo (rojo), el modelo *SIR* dinámico (verde) y los datos reales (azul).



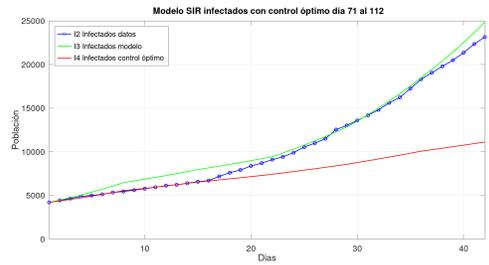
(a) Simulación *PMP* SIR días 1-28



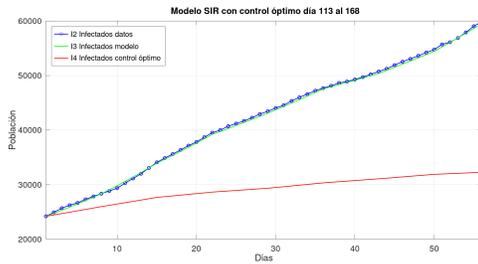
(b) Simulación *PMP* SIR días 29-42



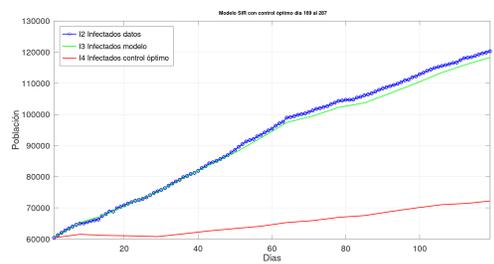
(c) Simulación *PMP* SIR días 43-70



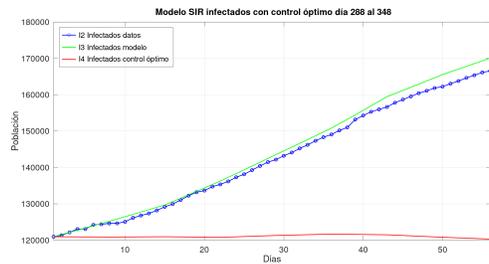
(d) Simulación *PMP* SIR días 71-112



(e) Simulación *PMP* SIR días 113-168



(f) Simulación *PMP* SIR días 169-287



(g) Simulación *PMP* SIR días 288-348

Figura B.4: Modelo *SIR* con control óptimo

Los resultados muestran la influencia de la variable de control óptimo sobre la cantidad de infectados que se reportaron a lo largo de cada intervalo de tiempo, las curvas que genera la simulación dependen de los valores asignados al factor de peso, este valor está relacionado con la variable de control óptimo $u(t)$ por está razón en algunas gráficas se nota más rápido la influencia de dicha variable.

Las subfiguras (a) y (b) corresponden a los intervalos de análisis que presentan menor calidad de datos. Para las subfiguras (c), (d), (e), (f) y (g), las simulaciones muestran la influencia más rápida de la variable de control. En estas subfiguras se muestran diferencias marcadas desde el inicio de la simulación entre la curva de infectados y la curva de los datos reales.

Tabla B.2: Disminución de infectados *SIR*

Días de análisis	% de cumplimiento	Disminución porcentual de infectados
1 al 28	42.30	37.71
29 al 42	57.34	15.32
43 al 70	20.58	16.05
71 al 112	38.8	26.24
113 al 168	54.74	27.75
169 al 287	34.66	26.84
288 al 348	85.71	19.03

Para profundizar en la interpretación de las simulaciones del modelo *SIR* dinámico optimizado, se presenta la tabla B.2. En esta, se muestran los valores de la variable de control óptimo $u(t)$, los cuales pueden interpretarse como el porcentaje teórico de cumplimiento de las medidas de bioseguridad para cada intervalo de tiempo.

Además del porcentaje de cumplimiento, se muestra la disminución porcentual promedio de infectados. El valor más alto de reducción de contagios se observa en el primer intervalo de tiempo correspondiente a los días 1 al 28, con una disminución del 37.71% con respecto a los datos del modelo *SIR* dinámico sin control óptimo. Sin embargo, a pesar de que se muestra la mayor reducción de contagios, este resultado se obtiene debido a la baja cantidad de infectados para esta etapa.

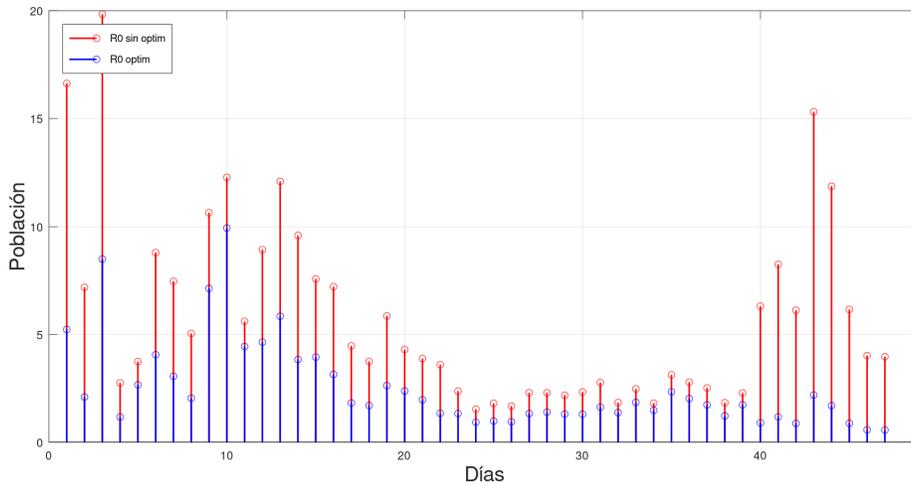
Para los intervalos de tiempo de análisis que van desde el día 71 al 287, en promedio se muestra una reducción mayor al 25% en la cantidad de infectados. Los valores de cumplimiento teórico generados por la simulación dependen de los valores arbitrarios de los factores de peso que se eligen para cada intervalo de análisis.

En la tabla B.3 se muestra los valores numéricos del número básico de reproducción R_0 sin control óptimo y aplicando la variable de control óptimo. Este número determina la velocidad de propagación de una enfermedad contagiosa. Como se observa en los valores de R_0 de la tabla, en algunas semanas existe una reducción significativa en este parámetro cuando se aplica la variable de control óptimo.

La figura B.5 muestra el comportamiento gráfico del número básico de reproducción R_0 , el cual cambia semanalmente. Este parámetro epidemiológico define la velocidad de propagación de una enfermedad contagiosa. La figura B.5 es generada usando los datos de la tabla B.3.

Tabla B.3: Cuadro comparativo entre los valores de R_0 modelo SIR

Semanas	R_0 SIR	R_0 SIR Optimizado	Semanas	R_0 SIR	R_0 SIR Optimizado
1	16.6319	5.2275	25	1.8044	0.9811
2	7.181	2.0965	26	1.6757	0.9469
3	19.8399	8.4915	27	2.295	1.3295
4	2.7502	1.1696	28	2.2923	1.394
5	3.7411	2.6622	29	2.1817	1.3051
6	8.7919	4.0575	30	2.3266	1.2987
7	7.4602	3.0579	31	2.7649	1.6216
8	5.0408	2.04	32	1.8385	1.3759
9	10.6407	7.1325	33	2.473	1.8468
10	12.2793	9.9278	34	1.8101	1.4821
11	5.6026	4.4373	35	3.1222	2.336
12	8.927	4.6411	36	2.7844	2.024
13	12.0887	5.8377	37	2.518	1.7304
14	9.5828	3.836	38	1.8304	1.2187
15	7.5698	3.9461	39	2.2838	1.7346
16	7.2094	3.144	40	6.3059	0.9011
17	4.4636	1.8216	41	8.2447	1.1782
18	3.7453	1.7019	42	6.1173	0.8742
19	5.8579	2.6279	43	15.3168	2.1888
20	4.2968	2.3748	44	11.8685	1.696
21	3.8802	1.9665	45	6.1543	0.8794
22	3.5942	1.3406	46	4.0166	0.574
23	2.3669	1.3293	47	3.9646	0.5665
24	1.5296	0.9271	48	—	—



(a) Comportamiento R_0 SIR sin optimizar

Figura B.5: Valores de R_0 Modelo SIR optimizado y sin optimizar

Bibliografía

- AJE. American journal of epidemiology, 2022. URL <https://academic.oup.com/aje>.
- D. Aldila, M. Z. Ndi, and B. M. Samiadji. Optimal control on covid-19 eradication program in indonesia under the effect of community awareness. Math. Biosci. Eng, 17(6):6355–6389, 2020. URL <http://dx.doi.org/10.3934/mbe.2020335>.
- A. H. Amiri Mehra, M. Shafieirad, Z. Abbasi, and I. Zamani. Parameter estimation and prediction of covid-19 epidemic turning point and ending time of a case study on sir/sqair epidemic models. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2020, 2020. URL <https://doi.org/10.1155/2020/1465923>.
- M. Belitski, C. Guenther, A. S. Kritikos, and R. Thurik. Economic effects of the covid-19 pandemic on entrepreneurship and small businesses. Small Business Economics, pages 1–17, 2022. URL <https://doi.org/10.1007/s11187-021-00544-y>.
- A. Bouhali, W. B. Aribi, S. B. Miled, and A. Kebir. Optimal control applied to sird model of covid 19. arXiv preprint arXiv:2109.01457, 2021. URL <https://doi.org/10.48550/arXiv.2109.01457>.
- A. Bousquet, W. H. Conrad, S. O. Sadat, N. Vardanyan, and Y. Hong. Deep learning forecasting using time-varying parameters of the sird model for covid-19. Scientific Reports, 12(1):1–13, 2022. URL <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06992-0>.
- F. Brauer. Mathematical epidemiology: Past, present, and future. Infectious Disease Modelling, 2(2):113–127, 2017. URL <https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.02.001>.
- M. Ciotti, M. Ciccozzi, A. Terrinoni, W.-C. Jiang, C.-B. Wang, and S. Bernardini. The covid-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 57(6):365–388, 2020. URL <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. Journal of mathematical biology, 28(4):365–382, 1990. URL <https://doi.org/10.1007/BF00178324>.
- G. Disselhorst. Optimal control of epidemics-Analysis of optimal government intervention, testing, and vaccination strategies. PhD thesis, 2021. URL <https://fse.studenttheses.ub.rug.nl/id/eprint/24133>.
- C. H. Edwards and D. E. Penney. Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de la frontera. Pearson Educación, 2009.
- J. Eisenberg. How scientists quantify the intensity of an outbreak like covid-19. 2020. URL <https://labblog.uofmhealth.org/rounds/how-scientists-quantify-intensity-of-an-outbreak-like-covid-19>.
- Z. F, R. D, and E. AR. Determination of basic reproduction numbers using transition

- intensities multi-state sird model for covid-19 in indonesia. 1821(1):012050, 2021. URL <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1821/1/012050>.
- J. L. Fernández-Martínez, Z. Fernández-Muñiz, A. Cernea, and A. Kloczkowski. Predictive mathematical models of the short-term and long-term growth of the covid-19 pandemic. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2021, 2021. URL <https://doi.org/10.1155/2021/5556433>.
- J. K. Ghosh, U. Ghosh, M. Biswas, and S. Sarkar. Qualitative analysis and optimal control strategy of an sir model with saturated incidence and treatment. Differential Equations and Dynamical Systems, pages 1–15, 2019. URL <https://doi.org/10.1007/s12591-019-00486-8>.
- B. Hu, H. Guo, P. Zhou, and Z.-L. Shi. Characteristics of sars-cov-2 and covid-19. Nature Reviews Microbiology, 19(3):141–154, 2021. URL <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Y. Hwang, S. Kwak, and J. Kim. Long-time analysis of a time-dependent suc epidemic model for the covid-19 pandemic. Journal of Healthcare Engineering, 2021, 2021. URL <https://doi.org/10.1155/2021/5877217>.
- W. O. Kermack and A. G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, 115(772):700–721, 1927. URL <https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>.
- S. Lenhart and J. T. Workman. Optimal control applied to biological models. Chapman and Hall/CRC, 2007. URL https://books.google.hn/books?hl=es&lr=&id=NBcTXZK61doC&oi=fnd&pg=PP1&ots=ZF-Zst-nua&sig=SV8zIsCi9mnX_iPz-Lgk7kuDak4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
- M. Y. Li. An introduction to mathematical modeling of infectious diseases, volume 2. Springer, 2018. URL <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-72122-4>.
- C. E. Madubueze, S. Dachollom, and I. O. Onwubuya. Controlling the spread of covid-19: optimal control analysis. Computational and Mathematical methods in Medicine, 2020, 2020. URL <https://doi.org/10.1155/2020/6862516>.
- D. Mahayana, S. Anwari, B. Sulisty, F. N. Rahman, and D. P. Natanael. Lyapunov stability analysis of covid 19 sir modeling. International Journal on Electrical Engineering & Informatics, 13(1), 2021. URL <https://doi.org/10.15676/ijeei.2021.13.1.4>.
- A. Mallela. Optimal control applied to a seir model of 2019-ncov with social distancing. medRxiv, 2020. URL <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20061069>.
- D. ML, R. H, T. SY, and T. JM. A mathematical model of covid-19 with vaccination and treatment. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2021, 2021. URL <https://doi.org/10.1155/2021/1250129>.
- S. Mwalili, M. Kimathi, V. Ojiambo, D. Gathungu, and R. Mbogo. Seir model for covid-19

- dynamics incorporating the environment and social distancing. BMC Research Notes, 13(1):1–5, 2020. URL <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05192-1>.
- L. Pe and Z. Mengyu. Long-term predictions of covid-19 in some countries by the sird model. Complexity, 2021, 2021. URL <https://doi.org/10.1155/2021/6692678>.
- V. Saladino, D. Algeri, and V. Auriemma. The psychological and social impact of covid-19: new perspectives of well-being. Frontiers in psychology, page 2550, 2020. URL <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.577684>.
- G. Sánchez-Vallejo. Epidemias y pandemias, una aproximación histórica. Acta Médica Colombiana, 46(3), 2021. URL <https://doi.org/10.36104/amc.2021.2247>.
- R. Shone. Economic Dynamics: Phase diagrams and their economic application. Cambridge University Press, 2002. URL https://books.google.hk/books?hl=es&lr=&id=03v8ip3bq-0C&oi=fnd&pg=PR11&ots=_UyidLGyCU&sig=UnXt15Vqvt7DRk_M190BogBmMmM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
- M. B. Trawicki. Deterministic seirs epidemic model for modeling vital dynamics, vaccinations, and temporary immunity. Mathematics, 5(1):7, 2017. URL <https://doi.org/10.3390/math5010007>.
- I. D. Trisilowati and S. Fitri. On stability analysis and optimal control of an sir epidemic model. Far East Journal of Mathematical Sciences (FJMS), pages 1979–1973, 2017. URL <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2011.02.001>.
- G. S. Tuteja. Stability and numerical investigation of modified seir model with vaccination and life-long immunity. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(3):3034–3044, 2020. URL <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1001404>.
- K. R. Tuttle. Impact of the covid-19 pandemic on clinical research. Nature Reviews Nephrology, 16(10):562–564, 2020. URL <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00336-9>.
- P. Van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. Mathematical biosciences, 180(1-2):29–48, 2002. URL [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6).
- B. Wacker and J. Schlüter. Time-discrete parameter identification algorithms for two deterministic epidemiological models applied to the spread of covid-19. 2020. URL <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28145/v1>.
- W. Wickramaarachchi, S. Perera, and S. Jayasinghe. Covid-19 epidemic in sri lanka: A mathematical and computational modelling approach to control. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2020, 2020. URL <https://doi.org/10.1155/2020/4045064>.
- P. Widyaningsih, A. A. Nugroho, and D. R. S. Saputro. Susceptible infected recovered model with vaccination, immunity loss, and relapse to study tuberculosis transmission

in indonesia. In AIP Conference Proceedings, volume 2014, page 020121, 2018. URL <https://doi.org/10.1063/1.5054525>.

P. Wintachai and K. Prathom. Stability analysis of seir model related to efficiency of vaccines for covid-19 situation. Heliyon, 7(4):e06812, 2021. URL <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06812>.

A. Zeb, E. Alzahrani, V. S. Erturk, and G. Zaman. Mathematical model for coronavirus disease 2019 (covid-19) containing isolation class. BioMed research international, 2020, 2020. URL <https://doi.org/10.1155/2020/3452402>.