### ESTRATEGIAS DE CONTROL ÓPTIMAS EN LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES EN POBLACIONES ACOPLADAS

Por

Geisel Yajaira Alpízar Brenes

Proyecto sometido en cumplimiento parcial de los requerimientos para el grado de

## MAESTRÍA EN CIENCIAS

en

## MATEMÁTICA APLICADA

### UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO RECINTO UNIVERSITARIO DE MAYAGÜEZ

Noviembre, 2011

Aprobada por:

Juan Romero, Ph.D Miembro, Comité Graduado

Erwin Suazo, Ph.D Miembro, Comité Graduado

Edgardo Lorenzo González, Ph.D Presidente, Comité Graduado

Miriam J. Nieto, Ph.D Representante de Estudios Graduados

Omar Colón, Ph.D Director del Departamento Fecha

Fecha

Fecha

Fecha

Fecha

Resumen de Disertación Presentado a Escuela Graduada de la Universidad de Puerto Rico como requisito parcial de los Requerimientos para el grado de Maestría en Ciencias

### ESTRATEGIAS DE CONTROL ÓPTIMAS EN LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES EN POBLACIONES ACOPLADAS

Por

Geisel Yajaira Alpízar Brenes

Noviembre 2011

Consejero: Edgardo Lorenzo González, Ph.D Departamento: Ciencias Matemáticas

En varias investigaciones se ha estudiado la aplicación de diversas estrategias de control en la propagación de enfermedades en una población dada. Ahora bien, tarea difícil es encontrar la combinación de estrategias que minimicen los costos conjuntos del impacto de la enfermedad y la aplicación de las medidas para lograr el control de la propagación en poblaciones acopladas. En la mayoría de ocasiones, la realidad exige una respuesta casi inmediata por parte de los organismos o instituciones encargadas de la salud pública. En estos casos es donde se hace necesario el uso de herramientas que generen en forma rápida pero eficiente resultados aproximados, que proporcionen información de las medidas que se deben tomar para evitar la propagación masiva de la enfermedad. El objetivo de este proyecto es sugerir a través de casos específicos, como una técnica de optimización estocástica como el Simulated Annealing puede ser utilizada para dar respuesta rápida a la búsqueda de estrategias de control, con el fin de evitar la propagación masiva de una enfermedad en poblaciones acopladas. Abstract of Dissertation Presented to the Graduate School of the University of Puerto Rico in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Sciences

### OPTIMAL CONTROL STRATEGIES IN THE SPREAD OF DISEASES IN COUPLED POPULATIONS

By

Geisel Yajaira Alpízar Brenes

November 2011

Chair: Edgardo Lorenzo González, Ph.D Major Department: Mathematical Sciences

In several investigations there have studied the application of diverse control strategies in a disease spread in a given population. Now, it is a difficult task to find the combination of strategies that minimize the joint costs of the impact of the disease and the application of strategies to achieve the control of the spread of the disease in coupled populations. In most of the cases, reality demands an almost inmediate response from the organisms or the institutions in charge of the public health, hence, becomes important the use of tools that quickly approximates efficientes results that provides information of measures that can be taken to avoid the spread of disease. The objetive of this project is to suggest, throught specific cases, that stochastic optimization techniques as Simulated Annealing may be use to given a quickly respond to the search of control strategies to avoid a disease outbreak in coupled populations. Copyright © 2011

por

Geisel Yajaira Alpízar Brenes

A las personas más importantes en mi vida: Dios, Oscar Alpízar Campos y Ligia Brenes Vargas, mis padres y Oscar Alpízar Brenes, hermano.

### AGRADECIMIENTOS

*A Dios*, por el maravilloso milagro de la vida y por guiar mis pasos siempre por el mejor de los caminos. Por proveerme de grandes oportunidades, extensas bendiciones y mucha sabiduría para ser la mujer que hoy en día soy. Por la gran bendición de permitirme concluir con éxito este programa de maestría.

*A mis padres*, porque son las dos personas que más amo en este mundo, por brindarme siempre su amor y apoyo incondicional, por su abnegación y sacrificio en mi formación como persona. Por regalarme su presencia constante en todas las etapas de mi vida y enseñarme todas las herramientas que una hija necesita para enfrentar satisfactoriamente los retos de la vida.

*A mi asesor inicial*, Luis Gordillo, por su dedicación e interés en mi formación académica, sus invaluables consejos, lecciones y recomendaciones, además de su versada dirección. Por su ejemplo de trabajo y por la gran persona que es. Por estar siempre pendiente a pesar de la distancia.

*A mi asesor final*, Edgardo Lorenzo, por apoyarme y enfrentar el reto de la defensa de este proyecto. Por su orientación en la recta final de mi programa.

*A los profesores*, Erwin Suazo y Juan Romero por el seguimiento y la ayuda para finalizar satisfactoriamente este proyecto.

A mis nuevos amigos en Puerto Rico, incluyendo profesores y personal administrativo de la UPRM, compañeros de estudio y conocidos, por hacer de mi estadía en la Isla del Encanto una experiencia enriquecedora e inolvidable. Por la oportunidad de vivir bonitas experiencias y compartir diversos conocimientos. En especial a todos aquellos que se convirtieron en verdaderos amigos, los llevaré siempre en mi corazón.

*A mis amigos de Costa Rica*, que estuvieron siempre pendientes, por su apoyo constante, buenos deseos, motivación y palabras de aliento.

# Índice general

/ •
pagina
<u>F - 0 </u>

ABSTRACT ENGLISH	II
AGRADECIMIENTOS	III
Índice de cuadros	VI
Índice de figuras	Х
<ul> <li>LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA</li></ul>	XI
<ol> <li>INTRODUCCIÓN</li> <li>1.1. Objetivos</li> <li>1.1.1. Objetivos Específicos</li> <li>1.2. Resumen de los capítulos</li> <li>SIMULATED ANNEALING</li> <li>2.1. Algoritmos de búsqueda local</li> <li>2.2. Algunos conceptos</li> </ol>	ζVII
1.1. Objetivos	1
<ol> <li>SIMULATED ANNEALING</li></ol>	6 6 8
2.1.Algoritmos de búsqueda local	9
<ul> <li>2.2.1. Cadenas de Markov</li> <li>2.2.2. Algoritmo de cadenas de Markov Monte Carlo</li> <li>2.3. Algoritmo simulated annealing</li> <li>2.3.1. Implementación del simulated annealing</li> </ul>	11 12 13 18 20 27
3. MODELOS DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN TIEMPO DISCRETO	28
<ul> <li>3.1. Modelo SIR</li> <li>3.2. Modelo SIS</li> <li>3.3. Modelos Metapoblacionales</li> <li>3.3.1. Modelos que incluyen el parche de residencia</li> <li>3.3.2. Modelo SIS metapoblacional</li> </ul>	30 33 35 37 41
4. CONTROL ÓPTIMO DE LA PROPAGACIÓN DE UNA ENFERMEDAD	43
<ul> <li>4.1. Teoría de control óptimo</li></ul>	44 46

		4.3.1. Modelo SIR para una población
		4.3.2. Modelo SIR metapoblacional
		4.3.3. Modelo SIS metapoblacional
5.	ESTI	RATEGIAS DE CONTROL
	5.1.	Implementación del SA para problemas de control óptimo sujeto
		a modelos de propagación de enfermedades
		5.1.1. Espacio de estados
		5.1.2. Estructura de la vecindad
		5.1.3. Temperaturas
		5.1.4. Número máximo de iteraciones, $N_v$
	5.2.	Simulated annealing aplicado al modelo SIR en una población 63
	5.3.	Simulated annealing aplicado al modelo SIR metapoblacional 69
	5.4.	Simulated annealing aplicado al modelo SIS metapoblacional $89$
6.	CON	CLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS
	6.1.	Conclusiones
	6.2.	Trabajos futuros

## Índice de cuadros

Tabla

página

2–1. Analogía	11
5–1. Valor de los parámatros modelo SIR metapoblacional	70
5–2. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y permitiento la restricción total del flujo de infectados, con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$	75
5–3. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y $I_1^{yy}$ , además de permitir la restricción total del flujo de infectados y con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$	78
5–4. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y sin restringir to- talmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$	82
5–5. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y $I_1^{yy}$ , además sin restringir totalmente el flujo de infectados y con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$	82
5–6. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y sin restringir to- talmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$	85
5–7. Valor funcional SIR metapoblacional variando $I_1^{xx}$ y $I_1^{yy}$ , además sin restringir totalmente el flujo de infectados y con coeficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$	91
5–8. Valor de los parámatros modelo SIS metapoblacional.	92
5–9. Valor funcional SIS metapoblacional $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ aplicando control solo en la población y con coeficientes de costo $B_2 = 0.002$ , $B_3 = 0.0002$ y $B_4 = 0.00002$	95
5–10. Valor funcional SIS metapoblacional para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ para diferentes valores de los coeficientes de costo	99

# Índice de figuras

	•	
pa	gın	a

Figura	paras <u>pa</u>	ágina
2 - 1.	Simulated Annealing	. 12
3–1.	Ejemplo sucesión de estados es $S - I - R \dots \dots \dots \dots \dots$	. 32
3–2.	Subgrupos de cada parche en el instante $k$	. 40
3–3.	Traslación de susceptibles del parche $x$ al parche $y$	. 41
3-4.	Traslación de susceptibles del parche $y$ al parche $x$	. 41
4–1.	Impacto en el número total de infectados al variar $\rho_I^{xy}$ para $I_1^{yy} = 0$ con a) $I_1^{xx} = 1$ , b) $I_1^{xx} = 10$ y c) $I_1^{xx} = 100$	. 52
5-1.	S, I, R sin control	. 64
5-2.	S, I, R y estrategia de control para $B = 1 \dots \dots \dots \dots \dots$	. 65
5–3.	S, I, R y estrategia de control para $B = 10$	. 65
5–4.	S, I, R y estrategia de control para $B = 20$	. 66
5-5.	S, I, R y estrategia de control para $B = 50$	. 66
5–6.	S, I, R y estrategia de control para $B = 0.01$ y $B_1 = 1 \dots \dots$	. 67
5-7.	S, I, R y estrategia de control para $B = 0.01$ y $B_1 = 10$	. 68
5–8.	Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$ para $I_1^{xx} = 1$ y $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	. 72
5–9.	Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$ para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	. 73

5–10.Resultados permitiento la restricción	n total del flujo de infectados, con
coeficientes de costo $B_2 = B_3 =$	a 0.2 para $I_1^{xx} = 100$ y $I_1^{yy} = 0$ .
a) Susceptibles e infectados en to	dos los parches. b) Susceptibles e
infectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante
5–11.Resultados restringiendo totalment	e el paso de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0$	2 para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 5$ . a)
Susceptibles e infectados en todos	4 los parches. b) Susceptibles e in-
fectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante
5–12.Resultados restringiendo totalment	e el paso de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0$ .	2 para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 15$ . a)
Susceptibles e infectados en todos	a los parches. b) Susceptibles e in-
fectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante
5–13.Resultados sin restringir totalment	e el paso de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0$	0.2 para $I_1^{xx} = 1$ y $I_1^{yy} = 0$ . a)
Susceptibles e infectados en todos	e los parches. b) Susceptibles e in-
fectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante
5–14.Resultados sin restringir totalment	e el paso de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0$	2 para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 0$ . a)
Susceptibles e infectados en todos	a los parches. b) Susceptibles e in-
fectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante
5–15.Resultados sin restringir totalment	e el flujo de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.3$	2 a) Susceptibles e infectados en
todos los parches para $I_1^{xx} = 100$	y $I_1^{yy} = 0$ . b) Susceptibles e infec-
tados en las dos poblaciones para	$I_1^{xx} = 100$ c) Total de infectados
en las dos poblaciones para $I_1^{xx}$	= 100. d) Estrategia de control
minimizante $I_1^{xx} = 100$	
5–16.Resultados sin restringir totalment	e el flujo de infectados, con coe-
ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0$	2 para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 5$ . a)
Susceptibles e infectados en todos	3 los parches. b) Susceptibles e in-
fectados en las dos poblaciones.	c) Total de infectados en las dos
poblaciones. d) Estrategia de con	trol minimizante

5–17. Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.2$ para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 15$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	84
5–18. Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$ para $I_1^{xx} = 1$ y $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	86
5–19. Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$ para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 0.$ a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	87
5–20.Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$ para $I_1^{xx} = 100$ y $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	88
5–21.Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$ para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 5$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	89
5–22.Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coe- ficientes de costo $B_2 = B_3 = 0.4$ para $I_1^{xx} = 10$ y $I_1^{yy} = 15$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e in- fectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	90
5–23.Resultados aplicando los tres controles en la población $y$ , con coeficientes de costo $B_2 = 0.002$ , $B_3 = 0.0002$ y $B_4 = 0.00002$ para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.	93
	<ul> <li>5-17.Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo B<sub>2</sub> = B<sub>3</sub> = 0.2 para I<sub>1</sub><sup>xx</sup> = 10 y I<sub>1</sub><sup>yy</sup> = 15. a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante</li></ul>

5–24.Resultados aplicando el minimizador en la población $y$ sobre el dis- tancimiento y tratamiento, pero aplicando restricción máxima sobre la dispersión, con coeficientes de costo $B_2 = 0.002$ , $B_3 = 0.0002$ y $B_4 = 0.00002$ para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.	94
5–25.Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control, con coeficientes de costo $B_2 = 0.002$ , $B_3 = 0.0002$ y $B_4 = 0.00002$ para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Suscepti- bles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.	96
5–26.Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control, con coeficientes de costo $B_2 = 0.04$ , $B_3 = 0.004$ y $B_4 = 0.0004$ para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	97
5–27.Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control, con coeficientes de costo $B_2 = 0.04$ , $B_3 = 0.004$ y $B_4 = 0.4$ para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante	98
5–28. Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para $I_1^x = 100$ y $I_1^y = 0$ . a) Suscepti- bles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante 10	00
5–29. Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para $I_1^x = 0$ y $I_1^y = 100$ . a) Suscepti- bles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante 10	02
5–30. Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones consideran- do las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para $I_1^x = 50$ y $I_1^y = 100$ . a) Suscep- tibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante 10	03

5–31. Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 50$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante. . . . . . 104

## Lista de algoritmos

1.	Metrópolis para SA .					•			•	•	•			•	•	•	•	22
2.	Simulated Annealing					•				•								25

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

SARS	Síndrome respiratorio agudo severo (Severe Acute Respiratory Syn-
	drome).
SA	Simulated Annealing (Recocido Simulado).
CM	Cadenas de Markov.
MCMC	Cadenas de Markov Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo).
S	Susceptibles.
Ι	Infectados.
R	Removidos.
PC	Peor de los casos.
s.t.	Sujeto a.
$\beta$	Tasa de transmisión.
$u_k$	Proporción de personas que serán vacunadas en el instante $k$ .
$A_k^{xx}$	Número de A, con $A \in \{S, I\}$ , de x que están en x en el instante k.
$A_k^{xy}$	Número de A, con $A \in \{S, I\}$ , de x que están en y en el instante k.
$ au_A^{\ddot{xy}}$	Tasa de inmigración de $A$ , con $A \in \{S, I\}$ , hacia $y$ y que son de $y$ .
$ ho_A^{xy}$	Tasa de emigración de A, con $A \in \{S, I\}$ , de x y que son de x.
$ au_A^{yx}$	Tasa de inmigración de A, con $A \in \{S, I\}$ , hacia x y que son de x.
$\rho_S^{\overline{yx}}$	Tasa de emigración de A, con $A \in \{S, I\}$ , de x y que son de x.
$\gamma^{\tilde{x}}$	Probabilidad de sobrevivencia en el parche $x$ .
$G_k^x$	Probabilidad de seguir siendo susceptible en $x$ en el instante $k$ .
$1 - \tau_k^x$	Proporción de la población de $x$ que recibe tratamiento médico en el
	instante $k$ .
$1 - \sigma^x$	Tasa de recuperación natural en el parche $x$ .
$f_k^x$	Proporción de la población de $\boldsymbol{x}$ que se le aplica distanciamiento social
	en el instante $k$ .

# Capítulo 1 INTRODUCCIÓN

Las búsqueda de estrategias óptimas para controlar la propagación de una enfermedad, con recursos limitados en poblaciones acopladas por los procesos de emigración e inmigración es lo que motiva la realización de este proyecto de investigación.

El mundo actual está cada vez más interconectado, gracias a los modernos sistemas de transporte la aparición de nuevas enfermedades o la reaparición de viejas enfermedades en muchos casos pueden atravesar fronteras y propagarse rápidamente por varias poblaciones. Así lo demostró la pandemia de gripe AH1N1, cuyos primeros casos de esta influenza se detectaron en abril del 2009 en México y al cabo de un mes se extendió a Estados Unidos, luego se expandió a otros países por medio de personas infectadas que habían viajado a o desde México y Estados Unidos. De forma similar el SRAS que surgió en China a finales del 2002 y rápidamente se extendió a 32 países y regiones, provocando en una semana la aparición de personas infectadas en algunas de las principales ciudades del mundo [1, 2]. De estas y otras experiencias se puede concluir que un factor determinante en la propagación de una enfermedad es la movilidad intensa y rápida de la población, sea por transporte marítimo, terrestre o áereo. Dados los avances a nivel mundial de los medios de transporte, las personas pueden moverse grandes distancias en cortos periodos de tiempo y así propiciar la rápida e incontrolable propagación de una enfermedad. Datos históricos muestran que las pandemias pueden provocar consecuencias desastrosas en la economía mundial, razón por la cual son de suma importancia las medidas de prevención y erradicación que deben tomar los países, estados o ciudades para responder efizcamente al brote de una enfermedad. Por lo tanto, es de interés para los organismos o instituciones encargadas de la salud pública, conocer cuáles son las estrategias más convenientes que se deben tomar en un periodo corto de tiempo para evitar la propagación masiva de una enfermedad y así prevenir la pandemia.

En varios países, sobre todo los más desarrollados, la transmisión a nivel local de enfermedades infecciosas ha sido controlado. Esto gracias a que cuentan con una buena organización en cuanto a la salud pública se refiere, además de los recursos suficientes para la aplicación de medidas de control exitosas. Lamentablemente, estos logros no han sido mundialmente uniformes y las enfermedades infecciosas siguen siendo causa de mortalidad y morbilidad en algunas regiones del mundo, principalmente en las menos desarrolladas. Como bien se discute en [3], esta situación representa una alerta mundial dado que inmigrantes procedentes de zonas donde las enfermedades persisten, pueden representar un reto importante para el control y erradicación de enfermedades.

Supóngase que una enfermedad está presente en varias regiones, sean países, ciudades, donde los procesos de emigración e inmigración se dan entre cualquier par de ellas y que cada región tiene autonomía en cuanto a políticas de salud pública. Si las autoridades de una de las regiones afectadas, desean poner en práctica alguna medida de control en la región bajo su supervisión, no habría ninguna garantía de que se logre controlar la enfermedad en esa región dado que personas infectadas, de cualquiera de las otras regiones, podrían llegar alterando la dinámica local de la enfermedad. Es aquí donde toma importancia las medidas que puedan poner en práctica en conjunto todas las regiones, como se menciona en [4] es el mejor momento para la colaboración. El propósito de esta investigación es indentificar la combinación óptima de estrategias de control que se deben aplicar en el brote de una enfermedad en regiones interconectadas. De forma tal que se empleen de mejor manera los rescursos disponibles y se alcance el objetivo primordial, que es reducir el número de individuos infectados en todas las poblaciones o parches involucrados.

La respuesta rápida y eficaz de las autoridades correspondientes durante las primeras horas o días después de que se confirme el inicio de un brote, podría tener un impacto significativo en el resultado final del control de la enfermedad. Es conveniente entonces que los responsables sean capaces de determinar las mejores estrategias para contener el brote tan pronto como sea posible; de ahí que interese el cálculo de estrategias de control en un periodo corto de tiempo.

Se ha demostrado que los modelos matemáticos para describir la dinámica de transmisión de enfermedades, son una herramienta necesaria para la realización de un buen análisis de la relación costo-eficacia para la aplicación de medidas de control en el brote de una enfermedad [5–7]. Según [8], los costos de la aplicación de una estrategia de control se dividen en dos: costos directos y de productividad. Los costos directos son los derivados del consumo de recursos sean bienes materiales o de servicio para enfrentar las consecuencias de una enfermedad (por ejemplo: la atención médica, el distanciamiento social) o para prevenir la enfermedad (por ejemplo: la vacunación). Los costos de productividad corresponden al valor de servicios productivos no realizados como consecuencia de la enfermedad (por ejemplo: el absentismo, la mortalidad, tomar tiempo libre para recibir una vacuna). Como consecuencia de lo mencionado anteriormente, surge el siguiente problema que justifica la realización de este proyecto:

Minimizar el número de personas infectadas y el costo de aplicar medidas de control en la propagación de una enfermedad en un periodo corto de tiempo en poblaciones acopladas.

Cualquiera pensaría que la respuesta al problema de minimizar el número de individuos infectados, es tan simple como aplicar algún tipo de tratamiento a todas las personas enfermas. Pero en la realidad no es así, dado que el costo económico que esto implica puede ser imposible de sobrellevar o porque no se cuenta con la cantidad de tratamientos para la población total de infectados. Además, hay enfermedades en las cuales una persona puede ser infecciosa antes de la aparición de los primeros síntomas y así puede infectar a personas susceptibles antes de que se le haya aplicado algún tratamiento. Peor aún, como se menciona en [2] el tiempo de viaje en avión entre dos ciudades puede ser menor que el periodo de incubación de muchos patógenos, lo que puede volver incontrolable la propagación pues influye considerablemente en la difusión espacial de la enfermedad. Otro aspecto importante es que si se tiene el caso de la aparición de una nueva enfermedad para la cual no existe en el mercado ningún tratamiento, el plazo necesario para su producción y distribución puede exceder el tiempo para que se alcance la pandemia. Experiencias del pasado muestran que las vacunas nunca han estado disponibles a tiempo y en las cantidades suficientes para tener un impacto en la reducción de la morbilidad y la mortalidad durante una pandemia [1, 4].

El impacto económico más inmediato de una pandemia no se debe a los enfermos o muertos, sino a las medidas para evitar infectarse [9]. Esto fue demostrado durante la experiencia del SARS, cuando se trató de evitar la infección reduciendo al mínimo el contacto entre personas. Afectando significativamente la economía debido a una disminución en la demanda del sector de servicios como el turismo, el transporte público, ventas al por menor, hoteles y restaurantes, así como el sector de oferta debido al ausentismo laboral y la interrupción de los procesos de producción.

Las medidas de intervención pueden estar enfocadas a prevenir (vacunación), controlar (hospitalización, medicamentos, distanciamiento social) o erradicar la enfermedad; pero en cualquiera de las medidas es importante analizar los costos y beneficios dado que su aplicación puede llegar a tener un alto costo humano y económico. Uno de los objetivos en esta investigación es mostrar que las técnicas de optimización estocásticas, pueden ser útiles en el cálculo de esas estrategias que minimizan los costos para enfermedades modeladas en tiempo discreto.

La eficacia de un programa en el brote de una enfermedad no puede derivarse de un ensayo experimental en la población afectada, dado los costos y el peligro que esto puede generar. Según [8] hay dos maneras de obtener la eficacia general de un programa: un análisis retrospectivo de datos y simulación utilizando modelos matemáticos. La idea de este trabajo es el uso simulaciones en modelos matemáticos, para encontrar la mejor combinación de medidas de control que se deben tomar en un periodo corto de tiempo; con el propósito de dar una respuesta eficaz y responsable al brote de la enfermedad.

Uno de los objetivos es mostrar que la técnica de optimización SA, el cual es un algoritmo heurístico estocástico, puede ser útil en la búsqueda de respuestas rápidas y adecuadas para algunos modelos de enfermedades en tiempo discreto. Se utilizan variantes de dos modelos ampliamente estudiados: SIR y SIS, en poblaciones acopladas. Esta técnica según [10] tiene las siguientes ventajas:

- 1. Implementación sencilla.
- Aplicable a muchos problemas de optimización con una estructura combinatoria, que buscan minimizar una función que depende de muchos parámetros.
- Capacidad para ofrecer soluciones razonablemente buenas a la mayoría de los problemas.

El enfoque habitual utilizado en este tipo de problemas es el teórico, por medio del principio de Pontryagin [6]. Este método de solución resulta ser incómodo si hay un gran número de parches interconectados combinado con un número alto de parámetros en el modelo. De ahí la ventaja del uso de simulaciones numéricas para aproximar las soluciones, la idea es explotar las herramientas matemáticas y de simulación computacional para obtener una buena aproximación a la solución óptima.

#### 1.1. Objetivos

El objetivo general de este proyecto de investigación es demostrar que la técnica de optimización computacional SA puede ser útil en la búsqueda de la combinación de estrategias de control óptimas, cuando se hace frente al brote de una enfermedad con recursos limitados en poblaciones acopladas.

### 1.1.1. Objetivos Específicos

 Determinar la solución del problema de optimización sujeto al modelo SIR planteado en [6] usando la técnica de SA y comparar los resultados con la solución que ahí se presenta, de forma analítica.

Lo que se quiere es resolver el problema de control óptimo, es decir, de optimización con parámetros controlables, por medio de un método práctico como lo es el SA y verificar su funcionamiento por medio de la comparación con los resultados de la solución analítica presentada en [6]. La idea es obtener la solución de una forma sencilla, rápida, pero eficiente.  Plantear un modelo matemático discreto epidemiológico SIR metapoblacional e implementar la técnica de SA para resolver el problema de optimización sujeto ha dicho modelo.

Cuando intervienen en la dinámica dos o más poblaciones, que interactúan por medio de los procesos de emigración e inmigración, la solución analítica se complica debido a que se tienen muchos parámetros que son controlables. Es aquí donde es conveniente aplicar una técnica práctica como el SA. Se considerará como base para la formulación matemática del modelo SIR metapoblacional, los patrones de mezcla entre los parches en tiempo continuo presentados en [11]. La idea es responder a la pregunta:

¿Qué restricciones se deben aplicar en el flujo de personas infectadas, para minimizar el total de infectados en todas las poblaciones involucradas y el costo de tomar esas medidas de control?

Esto incluye la creación del funcional objetivo que describa el costo por infectado y el costo de aplicar las medidadas de control en el flujo de personas infectadas.

3. Implementar la técnica SA al problema de optimización sujeto a un modelo SIS metapoblacional, donde se controlen varios parámetros correspondientes a diferentes medidas de control en la propagación de una enfermedad.

Se usa una ligera variante del modelo SIS para dos parches acoplados planteado y analizado en [12]. Se incorporan dos parámetros más: la proporción de personas a las que se les va a aplicar el tratamiento y la proporción de personas a las que se le aplicará distanciamiento social; ya el modelo incluye un parámetro que describe los flujos migratorios. Este objetivo también involucra la creación del funcional objetivo que describa el costo por infectado y el costo de aplicar las medidas de control. En este problema se combinan tres medidas de control: distanciamiento social, tratamiento médico y restricción en el flujo de personas infectadas. El propósito es dar respuesta a la pregunta:

¿Cuál combinación de estrategias de control, minimiza los costos conjuntos del impacto de la enfermedad y la aplicación de las estrategias para lograr el control de la propagación de la enfermedad?

### 1.2. Resumen de los capítulos

El trabajo está organizado como sigue: en el Capítulo 2 se explica el algoritmo SA usado para resolver el problema planteado. En el Capítulo 3 se estudian los modelos matemáticos SIR y SIS, para describir la propagación de enfermedades infecciosas en tiempo discreto. En el Capítulo 4 se mencionan los problemas de control óptimo sujetos a modelos de propagación de enfermedades que se resolvieron, incluyendo la descripción de las medidas de control que se consideraron y los funcionales definidos. En el Capítulo 5 se muestran los detalles de la implementación del algoritmo para los problemas específicos y se presentan los resultados computacionales de algunas simulaciones matemáticas, obtenidas mediante la aplicación del SA. Finalmente, en el Capítulo 6 se resumen las principales conclusiones obtenidas a partir de los resultados, junto con algunas recomendaciones para futuras investigaciones relacionadas con el tema.

# Capítulo 2 SIMULATED ANNEALING

El SA es un algoritmo de optimización que se clasifica dentro de los algoritmos heurísticos y estocásticos. Heurístico porque la solución no se determina de forma directa, sino mediante pruebas iterativas. El método consiste en generar posibles soluciones al problema de acuerdo a ciertas condiciones dadas; luego estas posibles soluciones son sometidas a pruebas de acuerdo a algún criterio para ser aceptadas o no. Es un algoritmo estocástico porque parte importante de su funcionamiento se basa en la aleatoriedad, es decir, los procedimientos que emplea usan distribuciones de probabilidad en su ejecución.

Esta técnica de optimización inspirada en el proceso natural de recocido de materiales fue presentada por primera vez en [13]. El proceso físico de recocido (*annealing*) consiste en un calentamiento hasta una temperatura adecuada y durante un tiempo determinado, seguido de un enfriamiento lento con algún objetivo específico como modificar las propiedades del material. Cuando la temperatura del material es alta, las partículas son capaces de moverse y así cambiar su estructura fácilmente. Cuando se baja la temperatura, los movimientos de las partículas se ven limitados debido a que el movimiento tiene un alto costo energético. Si la temperatura se enfría lentamente el sistema llega a tener una estructura cristalina, pero si se enfría rápidamente los átomos pueden quedar mal alineados produciendo irregularidades no deseadas sobre el material. Por ejemplo, para la creación de un cristal se inicia calentando un conjunto de materiales hasta que se derriten. Una vez derretidos se reduce la temperatura del líquido hasta que llegue a solidificarse. Si el enfriamiento se da rápidamente el cristal no se crea correctamente. Este método de recocido de un material de tal forma que se encuentre el estado mínimo de energía, se puede adaptar para encontrar soluciones factibles a un problema de optimización con el objetivo de llegar a una solución óptima. Idea en la cual se basa el algoritmo SA [13], creado en 1983.

El algoritmo SA comienza con un estado y una temperatura dada que inicialmente es alta y se va reduciendo durante la ejecución hasta aproximarse a cero, igual que en el proceso de recocido. El estado es una primer solución para el problema de optimización y en cada iteración del algoritmo, esta solución es modificada aleatoriamente para producir una nueva solución. La calidad de ambas soluciones es evaluada, utilizando la función objetivo, y una de las dos soluciones se selecciona para ser el nuevo estado. Cuando la nueva solución es mejor que la solución anterior, dado que minimiza (o maximiza) la función objetivo, la nueva solución es seleccionada como el estado. Cuando la nueva solución es de menor calidad que la solución existente, puede ser aceptada con una probabilidad que depende de la temperatura actual y de la diferencia en la calidad. Soluciones de menor calidad es poco probable que sean aceptadas conforme la temperatura se aproxima a cero. La calidad de una solución se dice ser la energía del estado, el estado mínimo energía es la solución óptima para el problema de optimización. En el cuadro 2–1 se puede obervar una analogía entre el proceso físico y el SA.

El algoritmo SA ha tenido una amplia gama de aplicaciones, entre las cuales están su uso en el problema del secuenciamiento de tareas (*Job Shop*) para más detalles [14, 15], también para detectar la modularidad en redes [16], diseño automático

Recocido	Optimización
Estado del sistema	Solución factible
Energía del sistema	Calidad de la nueva solución (valor de la función objetivo)
Cambio de estado	Nueva solución en el vecindario de la actual
Estado mínimo de energía	Solución óptima
Temperatura	Parámetro de control

Cuadro 2–1: Analogía

de circuitos integrados [13, 17], para minimizar costos en diferentes problemas de la industria. En este proyecto se utiliza para encontrar la combinación óptima de estrategias de control que permitan controlar exitosamente el brote de una enfermedad infecciosa con escasos recursos.

### 2.1. Algoritmos de búsqueda local

Los algoritmos de búsqueda local parten de una solución inicial, que en la mayoría de los casos se genera aleatoriamente, y trata de encontrar mediante alguna transformación una mejor solución en la vecindad de la solución actual; esto es, una solución con menor costo en el caso que se esté minimizando. Si se encuentra una solución con las características deseadas, la solución actual es reemplazada por esta solución. De lo contrario el algoritmo sigue con la solución actual, continuando el proceso hasta que no sea posible ninguna mejora. Esto significa que la búsqueda finaliza en un óptimo local, que no necesariamente es el global, es decir, una buena solución pero no necesariamente la solución óptima [17].

Una forma de tratar de evitar el problema del estancamiento en un óptimo local, es permitir que algunas de las transformaciones sean hacia soluciones peores, pero de un modo controlado. Es decir, que se permitan transiciones correspondientes a un incremento en el valor del funcional objetivo si se está minimizando, como se muestra en la figura 2–1. Esta alternativa es considerada por el algoritmo SA, que permite la aceptación de peores soluciones controlada mediante una distribución de probabilidad. Esta distribución debe estar definida de forma tal que disminuya la posibilidad de aceptar soluciones peores conforme avanza la búsqueda, esto es, conforme se va reduciendo la temperatura. Con este procedimiento se disminuye la probabilidad de estancarse en un mínimo local, que es una de las ventajas del algoritmo SA.



Figura 2–1: Simulated Annealing

### 2.2. Algunos conceptos

Consideremos el siguiente problema

Sea  $S = \{s_1, s_2, ..., s_k\}$  el conjunto de soluciones factibles y f una función tal que  $f: S \to \mathbb{R}$ , el objetivo es encontrar  $s_i$  tal que  $f(s_i)$  sea el valor mínimo (o máximo) de f en S.

Para un número grande de soluciones factibles, k, la búsqueda del mínimo no es sencilla, puesto que será computacionalmente extensa. El procedimiento de probar con todas las soluciones factibles hasta hallar el mínimo resulta imposible en la mayoría de los problemas reales, debido a la gran cantidad de elementos en el espacio solución S. Por lo tanto, se vuelve necesario la búsqueda de métodos computacionales viables, como el SA. En el contexto del SA al conjunto finito de soluciones factibles, S, se le llama espacio de estados y a la solución factible  $s_i \in S$  se le llama el estado i. A la solución óptima se le llama el estado de menor energía.

El algoritmo SA se basa en el algoritmo de cadenas de Markov Monte Carlo. Antes de explicar este algoritmo es importante repasar algunos conceptos sobre cadenas de Markov, base teórica del algoritmo. A continuación, se presentará una recopilación de conceptos básicos para un mejor entendimiento del algoritmo.

#### 2.2.1. Cadenas de Markov

En teoría de probabilidad una cadena es un proceso en tiempo discreto en el que una variable aleatoria  $X_n$  va cambiando con el paso del tiempo.

Las cadenas de Markov son un tipo especial de procesos estocásticos con la siguiente propiedad: conocido el estado del proceso en un momento dado, su comportamiento futuro no depende de todo lo sucedido en el pasado si no sólo del evento inmediatamente anterior. Dicho de otro modo, dado el presente, el futuro depende únicamente de lo sucedido en este momento. Las cadenas de este tipo se dice tienen memoria, dado que recuerdan el último evento y esto condiciona la posibilidad del evento futuro. En este trabajo se tendrán espacios de estados y tiempo discretos.

**Definición 1.** Una sucesión de variables aleatorias  $(X_0, X_1, ...)$  con espacio de estados finito  $S = \{s_0, ..., s_k\}$  se dice que es una CM si para todo  $s_i, s_j \in S$  y  $i_0, ..., i_{n-1} \in \{1, ..., k\}$  se tiene que

$$P(X_{n+1} = s_j | X_0 = s_{i_0}, X_1 = s_{i_1}, \dots, X_{n-1} = s_{i_{n-1}}, X_n = s_i) = P(X_{n+1} = s_j | X_n = s_i)$$

La definición anterior indica que la probabilidad de que en el tiempo n + 1 se estará en el estado j solo depende de que en el tiempo n se está en el estado i, no depende de donde se haya estado en los tiempos anteriores.

Definición 2. La probabilidad condicionada

$$P_{ij} = P\left(X_{n+1} = s_j | X_n = s_i\right)$$

se denomina probabilidad de transición del estado i en el tiempo n, al estado j en el tiempo n + 1.

Una CM es homogénea en el tiempo si

$$\forall i, j \in S, \forall n \in \mathbb{N}, P\left(X_{n+1} = s_j | X_n = s_i\right) = P_{ij} \tag{2.1}$$

Es decir, una CM se dice homogénea si la probabilidad de ir del estado i al estado j en un paso no depende del tiempo en el que se encuentra la cadena, si no que es constante durante todo el proceso. A estas cadenas también se les llama Markovianas invariantes en el tiempo. Si para alguna o varias parejas de estados en algún tiempo n la propiedad 2.1 no se cumple diremos que la cadena de Markov es no homogénea en el tiempo.

**Definición 3.** La matriz P, de dimensión  $k \times k$ , con elementos  $\{P_{i,j} : i, j = 1, ..., k\}$ se denomina matriz de transición.

La matriz de transición es la matriz que contiene todas las propabilidades de transición entre los estados del sistema en una etapa. Así, la probabilidad de ir del estado i al estado j en n unidades de tiempo está dada por

$$P(X_n = s_j | X_0 = s_i) = P_{ij}^{(n)}$$

donde  $P^{(n)}$  es la matriz de transición en n pasos o etapas.

### Teorema 1. Ecuaciones de Chapman-Kolmogorov

Si P es la matriz de transición de una cadena de Markov entonces

$$P^{(n)} = P \cdot P^{(n-1)} = P \cdot P \cdot P^{(n-2)} = \dots = P^n$$

Lo cual indica que la n-ésima potencia de la matriz de transición es la matriz de transición en n etapas del tiempo.

**Definición 4.** El vector  $\mu^{(n)} = (\mu_1^{(n)}, \mu_2^{(n)}, ..., \mu_i^{(n)}, ...)$  de probabilidades  $\mu_i^{(n)} = P(X_n = s_i), s_i \in S$ , se denomina distribución en la n-ésima etapa de la  $CM(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ . El vector  $\mu^{(0)}$  se denomina distribución inicial.

**Teorema 2.** Si  $\mu^{(0)}$  es la distribución inicial de una CM con matriz de transición P entonces

$$\mu^{(n)} = \mu^{(0)} \cdot P^n$$

Con este teorema se puede encontrar la distribución de la cadena en cualquier paso del tiempo. El algoritmo MCMC trabaja bajo ciertos supuestos sobre las CM que se considerarán a continuación.

Se dice que un estado  $s_i$  se comunica con otro estado  $s_j$ , si la cadena tiene una probabilidad positiva de siempre alcanzar  $s_j$  cuando se parte de  $s_i$ . En otras palabras,  $s_i$  se comunica con  $s_j$  si existe un n tal que

$$P\left(X_{n+m} = s_j | X_m = s_i\right) > 0$$

lo que indica que podemos ir del estado i al estado j en n pasos.

**Definición 5.** Una CM  $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$  con espacio de estados  $S = \{s_1, ..., s_k\}$  es irreducible si para todo  $s_i, s_j \in S$  tenemos que  $s_i$  se comunica con  $s_j$  y viceversa. De lo contrario la cadena se dice que es reducible.

La propiedad de irreducibilidad indica, que todos los estados de la CM se pueden acceder desde cualquier otro estado en un número finito de pasos, de esta forma para n lo suficientemente grande  $P^{(n)}$  tiene entradas no nulas. Se considerará ahora el concepto de aperiodicidad.

**Definición 6.** Para todo  $s_i \in S$ , se denomina período de  $s_i$  y se denota por  $d(s_i)$ 

$$d(s_i) = m.c.d. (n \ge 0, P_{ii}^n > 0)$$

 $si d(s_i) = 1$ , el estado  $s_i$  se denomina estado aperiódico

La definición anterior indica que el período de un estado  $s_i$  es el máximo común divisor del número de veces que la cadena puede devolverse a  $s_i$ , dado que se inicia con  $X_0 = s_i$ . Así el estado *i* sólo puede ser visitado en pasos múltiplos de  $d(s_i)$ . Por lo que si  $d(s_i) = 1$  entonces existen 2 números consecutivos n y n + 1 tales que el proceso puede encontrarse en el estado *i* en los tiempos n y n + 1, se dice que el estado tiene período 1 y se llama estado aperiódico. Por lo tanto un estado es aperiódico si existen dos pasos del tiempo consecutivos donde la cadena puede estar en el mismo estado.

**Definición 7.** Una CM se dice que es aperiódica si todos sus estados son aperiódicos. De lo contrario la cadena se dice que es periódica.

Combinando las propiedades de aperiodicidad e irreducibilidad, se obtienen resultados importantes utilizados en el algoritmo de MCMC. Para estudiar estos resultados primero se definirá el concepto de distribución estacionaria, el objetivo es determinar las distribuciones sobre el conjunto de estados S tales que la distribución del proceso  $X_n$  en cualquier instante sea la misma que en el instante inicial  $X_0$ .

**Definición 8.** Sea  $(X_0, X_1, ...)$  una CM con espacio de estados  $S = \{s_1, ..., s_k\}$  y matriz de transición P. Un vector fila  $\pi = (\pi_1, ..., \pi_k)$  se dice que es una distribución estacionaria para la CM, siempre que cumpla

1.  $\pi_i \ge 0$  para  $i = 1, ..., k \ y \sum_{i=1}^k \pi_i = 1$ 2.  $\pi P = \pi$ , es decir,  $\sum_{i=1}^k \pi_i P_{i,j} = \pi_j, \ \forall j = 1, ..., k$ 

El primer requisito es para asegurarse que sea una distribución de probabilidad en S. La segunda afirmación implica que si la distribución inicial  $\mu^{(0)}$  es igual  $\pi$ , entonces la distribución  $\mu^{(1)}$  de la cadena en el momento 1 satisface

$$\mu^{(1)} = \mu^{(0)} P = \pi P = \pi$$

y similarmente se tiene que  $\mu^{(n)} = \pi$ , para cada *n*. Por lo tanto, la distribución de la CM en cualquier instante es la misma que en el instante inicial.

A continuación se presentan tres resultados importantes sobre distribuciones estacionarias, para su demostración consultar [18].

**Teorema 3.** Para cualquier CM irreducible y aperiódica, existe al menos una distribución estacionaria.

**Teorema 4.** Sea  $(X_0, X_1, ...)$  una CM irreducible y aperiódica con espacio de estados  $S = \{s_1, ..., s_k\}$  y matriz de transición  $P, \mu^{(0)}$  distribución inicial arbitraria. Entonces, para cualquier distribución estacionaria  $\pi$  de la cadena se tiene  $\mu^{(n)} \to \pi$  Del teorema anterior se puede deducir que si se corre una CM irreducible y aperiódica para un n lo suficientemente grande, entonces, independientemente de la distribución inicial, la distribución de la CM en el momento n se aproximará a la distribución estacionaria.

**Teorema 5.** Cualquier CM irreducible y aperiódica tiene exactamente una distribución estacionaria.

Los teoremas 3 y 5 dan la existencia y unicidad de la distribución estacionaria para cualquier CM irreducible y aperiódica. Con este breve resumen sobre algunos conceptos y resultados de CM, se puede estudiar el algoritmo MCMC.

### 2.2.2. Algoritmo de cadenas de Markov Monte Carlo

MCMC es una técnica que simula una CM cuyos estados siguen una probabilidad dada en un estado de espacios de grandes dimensiones.

El algoritmo MCMC se basa en la siguiente idea, explicada en [18]: Supongamos que se puede construir una CM irreducible y aperiódica  $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ , cuya única distribución estacionaria es  $\pi$ , garantizada su existencia y unicidad por los teoremas 3 y 5. Si se corre la cadena con una distribución inicial arbitraria, entonces cuando  $n \to \infty$  el teorema 4 demuestra la convergencia de la cadena de Markov a la distribución  $\pi$ . Por lo tanto, si se corre la cadena durante un tiempo n lo suficientemente grande la distribución de  $X_n$  se aproximará a  $\pi$ . Es importante destacar que la convergencia no depende de la distribución inicial. Existen varios algoritmos MCMC, para este trabajo se eligió el algoritmo de Metrópolis aplicable a cualquier espacio de estados.

#### Cadena de Metrópolis

Se describirá brevemente una forma de construir una cadena de Metrópolis para simular una distribución de probabilidad dada  $\pi = (\pi_1, ..., \pi_k)$  en un conjunto  $S = \{s_1, ..., s_k\}$ , mencionada en [18]. El objetivo es generar una cadena de Markov cuya distribución estacionaria sea  $\pi$ .

Sea  $d_i$  el número de vecinos del estado  $s_i$ , que se calcula para cada problema en particular. La cadena de Metrópolis es una CM con las probabilidades de transición definidas de la siguiente manera

$$P_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{d_i} \min\left\{\frac{\pi_j d_i}{\pi_i d_j}, 1\right\} & \text{si } s_i \neq s_j \text{ se comunican} \\ 0 & \text{si } s_i \neq s_j \text{ no se comunican} \\ 1 - \sum_l \frac{1}{d_i} \min\left\{\frac{\pi_l d_i}{\pi_i d_l}, 1\right\} & \text{si } i = j \end{cases}$$

donde la suma es sobre todos los estados  $s_l$  que son vecinos de  $s_i$ .

El mecanismo de transición es el siguiente: Supongamos que en el tiempo nse está en el estado i,  $X_n = s_i$ . Primero se elige un estado  $s_j$  de acuerdo a una distribución uniforme en el conjunto de todos los vecinos de  $s_i$ , cada vecino es elegido con probabilidad  $\frac{1}{d_i}$ . Entonces,

$$X_{n+1} = \begin{cases} s_j & \text{con probabilidad} & \min\left\{\frac{\pi_j d_i}{\pi_i d_j}, 1\right\}\\ s_i & \text{con probabilidad} & 1 - \min\left\{\frac{\pi_j d_i}{\pi_i d_j}, 1\right\} \end{cases}$$

En [18] se demuestra que esta cadena tiene una única distribución estacionaria  $\pi$ .
Examinados estos conceptos se estudiará el eje central de este capítulo: el algoritmo SA.

#### 2.3. Algoritmo simulated annealing

Como se menciona en [18] la idea del SA es la siguiente: Supongamos que se corre una CM irreducible y aperiódica con espacio de estados S, cuya única distribución estacionaria coloca la mayor parte de su probabilidad sobre estados  $s \in S$ tal que f(s) es un valor pequeño. Si se corre la cadena durante un tiempo lo suficientemente grande, entonces es probable que termine en un estado s con esas características. Supongamos ahora que se ejecuta otra CM cuya única distribución estacionaria concentra aún más su probabilidad en los estados s que reduzcan al mínimo f(s). Luego una nueva CM con una preferencia más fuerte por los estados que minimicen f, y así sucesivamente. Parece razonable esperar que si este sistema se construye con cuidado, entonces la probabilidad de terminar en un estado s que minimiza a f en el tiempo n, con  $n \to \infty$ , tiende a 1.

Si la primera CM tiene matriz de transición P y se ejecuta por un tiempo  $N_1$ , la segunda CM tiene matriz de transición P' y se ejecuta por un tiempo  $N_2$ , y así sucesivamente, entonces el algoritmo completo puede ser visto como una CM no homogénea.

La convergencia de este algoritmo está matemáticamente probada, y en el peor de los casos, la solución óptima se alcanzará en un número infinito de pasos. El proceso converge a la distribución estacionaria independientemente del estado inicial.

Así el objetivo es construir una CM irreducible y aperiodica con una distribución de probabilidad estacionaria en S, que ponga la mayor parte de su masa de probabilidad sobre los estados que minimicen a f. Veamos como se puede lograr esto: por medio del algoritmo MCMC podemos construir una CM con una distribución dada, utilizando la distribución de Boltzmann definida a continuación se construye la distribución estacionaria con las características deseadas.

**Definición 9.** La distribución de Boltzmann  $\pi$  definida en un conjunto S, con función de energía  $f: S \to \mathbb{R}$  y temperatura T > 0, es una distribución de probabilidad en S que a cada elemento  $s \in S$  le asigna probabilidad

$$\pi(s) = \frac{1}{Z} exp\left(\frac{-f(s)}{T}\right)$$
(2.2)

donde

$$Z = \sum_{s \in S} \left( \frac{-f(s)}{T} \right)$$

Metrópolis modeló el proceso físico de recocido de materiales mencionado anteriormente, simulando los cambios energéticos en un sistema de partículas conforme decrece la temperatura hasta que converge a un estado estable. Las leyes de termodinámica indican que para una temperatura t el incremento energético de magnitud  $\Delta E$  se puede aproximar por

$$P(\Delta E) = exp\left(\frac{-\Delta E}{tk}\right)$$

siendo k una constante física denominada Boltzmann. De aquí es donde se toma la distribución de Boltzmann para el algoritmo SA, aunque la constante k no se considera debido a que no tiene significado en los problemas de optimización.

En [18] se demuestra que la distribución de Boltzmann para un valor pequeño del parámetro de la temperatura T tiene las propiedades deseadas. Así, la probabilidad de que el sistema se encuentre en el estado j es  $\pi(s_j)$ . Conociendo esto se puede estudiar el diseño del algoritmo SA para encontrar un elemento  $s \in S$  que minimice a f:

1. Construir una cadena MCMC para la simulación de la distribución de Boltzmann sobre el espacio de estados. Para esto se puede utilizar el procedimiento para la construcción de una cadena de Metrópolis, adaptado al SA, como se describe en [19]: Supóngase que el estado actual es s y el valor de la función correspondiente a ese estado es f(s), la probabilidad de que el siguiente punto se esté en el estado s' depende de la diferencia en los valores de la función en estos dos estados  $\Delta E = f(s') - f(s)$ , el valor de la probabilidad P(f(s')) se calcula utilizando la distribución de Boltzmann

$$P(f(s')) = \min\left\{1, \frac{1}{Z}exp\left(\frac{-\Delta E}{T}\right)\right\}$$

Si  $\Delta E \leq 0$ , la probabilidad es 1 y el estado s' es aceptado, dado que el valor de la función en s' es mejor que en s en el contexto del problema de minimización. Si  $\Delta E > 0$  implica que el valor de la función en s' es peor que en s, así que es aceptado con cierta probabilidad que depende de la magnitud de  $\Delta E$  y el valor de la temperatura T. Así el seudo-código se presenta en el algoritmo 1.

### Algoritmo 1 Metrópolis para SA

Entrada: s, TSalida: s 1: Generar s', vecino de s2:  $\Delta E \leftarrow f(s') - f(s)$ 3: si  $\Delta E < 0$  entonces  $s \leftarrow s'$ 4: 5: si no  $z \leftarrow$ número de vecinos de s6: si mín  $\{\frac{1}{z}exp[-\Delta E/T], 1\} > rand(0, 1)$  entonces 7:  $s \leftarrow s'$ 8: fin si 9: 10: **fin si** 

Se define el vecindario de un estado como el conjunto formado por los estados obtenidos a partir de él por medio de una operación básica, que se elige para cada problema particular. Si el estado inicial es s, el siguiente estado a ser probado s'pertenece al vecindario de s denotado por N(s), es decir, s' es un vecino de s. La elección adecuada de la estructura de un vecino es de vital importancia, puesto que asegura que cualquier solución puede conseguirse a partir de otra en número limitado de pasos, lo que corresponde a la propiedad de irreducibilidad requerida para la convergencia.

2. Se fija una sucesión decreciente de temperaturas T<sub>1</sub> > T<sub>2</sub> > ... con T<sub>i</sub> → 0 cuando i → ∞ y una sucesión de números enteros positivos N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, .... A partir de un estado inicial arbitrario en S, se corre la cadena a la temperatura T<sub>1</sub> para N<sub>1</sub> unidades de tiempo, y así sucesivamente. Cada N<sub>i</sub> indica el número de iteraciones por nivel de temperatura, es decir, el número máximo de vecinos probados antes de bajar la temperatura.

La elección de las temperaturas  $(T_1, T_2, ...)$  es de suma importancia para que funcione correctamente el algoritmo. Existen teoremas que indican que si la temperatura se aproxima a 0 lo suficientemente lento, entonces la probabilidad de minimizar f en un tiempo n tiende a 1 cuando  $n \to \infty$ . El significado de lo suficientemente lento depende del problema en particular. En muchos casos se tiene que esperar un n demasiado grande para encontrar la temperatura baja deseada de forma tal que se minimice la función.

Se debe tener cuidado de no realizar un enfriamiento con demasiada rapidez, al igual que en el proceso físico, pues se corre el riesgo de que la CM se estanque en un mínimo local y no se llegue al estado óptimo. Así que la elección del proceso de enfriamiento en la práctica es muy delicado pues por un lado, se quiere que sea lo suficientemente rápido como para conseguir la convergencia en un tiempo razonable, pero por otro lado, se quiere que sea lo suficientemente lento como para evitar la convergencia a un elemento que no sea el mínimo global. Esto requiere la experimentación con los parámetros que intervienen en el algoritmo.

La elección del número de iteraciones para cada temperatura  $(N_1, N_2, ...)$ , que corresponde al número de vecinos a probar para una temperatura dada, influye considerablemente en los tiempos de ejecución del algoritmo. Cuando la temperatura es alta existe más probabilidad de que estados no óptimos sean aceptados, esta probabilidad va disminuyendo conforme disminuye la temperatura. Razón por la cual es conveniente iniciar probando pocos e ir aumentando conforme la temperatura disminuya para no perder tiempo probando estados que no son óptimos.

Por lo tanto, un paso crucial para un buen funcionamiento del SA es el mecanismo de enfriamiento T(t), donde T es la temperatura y t es una medida de tiempo computacional, la iteración actual. Aunque un mecanismo de enfriamiento no tiene reglas generales, según [20] ha sido demostrado que para los siguientes mecanismos de enfriamiento para el SA se encuentra la solución óptima.

•  $T(t) = \frac{a}{b + \log(t)}$ 

donde a y b son constantes positivas que dependen del problema específico.

• 
$$T(t) = a - bt$$

donde a es la temperatura inicial y b el tamaño de paso para disminuir la temperatura, generalmente  $b \in [0.01, 0.2]$ .

$$T(t) = ab^t \tag{2.3}$$

donde a en la temperatura inicial y b es la tasa de enfriamiento, usualmente  $b \in [0.8, 0.999].$ 

Existen otros mecanismos de enfriamiento, pero es importante destacar que sea cual sea la función de enfriamiento a utilizar no conviene pasar demasiado tiempo en temperaturas altas donde la mayoría de las soluciones son aceptadas.

Algoritmo 2 Simulated Annealing
Entrada: $T_0, N_v, T_f$ .
Salida: $s^*$ , $f(s^*)$
1: Generar $s$ , solución inicial
2: mientras $T \ge T_f$ hacer
3: mientras $K \leq N_v$ hacer
4: Generar $s'$ en $N(s)$
5: $si f(s') - f(s) < 0$ entonces
6: $s \leftarrow s'$
7: si no
8: $z \leftarrow $ número de vecinos de $s$
9: si mín { $\frac{1}{z}exp[(f(s) - f(s'))/T], 1$ } > rand(0, 1) entonces
10: $s \leftarrow s'$
11: fin si
12: <b>fin si</b>
13: $K \leftarrow K + 1$
14: fin mientras
15: Actualizar $T$ con el mecanismo de enfriamiento elegido
16: $K \leftarrow 0$
17: fin mientras

El seudo-código del SA se presenta en el algoritmo 2. En este algoritmo  $T_0$  es la temperatura inicial,  $N_v$  el número máximo de vecinos a evaluar en cada temperatura ra,  $T_f$  la temperatura final,  $s^*$  el estado (solución) óptimo y  $f(s^*)$  el valor óptimo. En este algoritmo se pueden diferenciar dos tipos de parámetros, que se pueden adecuar para que la ejecución del mismo sea la más eficaz de acuerdo con el problema que se desea resolver:

- 1. Los parámetros que no dependen del problema, aunque se deben ajustar para el problema concreto son llamados parámetros genéricos.
  - Temperatura inicial:  $T_0$ .
  - Mecanismo de enfriamiento.
  - Número máximo de repeticiones:  $N_v$ .
  - Condición de parada:  $T \ge T_f$ .
  - Temperatura final:  $T_f$ .

El ajuste de estos parámetros se hace por medio de la experimentación y en ocasiones puede requerir de mucha paciencia y tiempo, aunque son importantes pues controlan el buen funcionamiento del algoritmo.

- 2. Parámetros que dependen del problema particular que se está resolviendo.
  - Espacio de estados: S, conjunto de soluciones factibles.
  - Estructura de vecindad: N(s), un mecanismo de generación que permite desplazarse de una solución a otra.
  - Función objetivo: f(s).
  - Solución inicial.

La elección adecuada de todos estos parámetros condicionará la velocidad de convergencia del algoritmo. Un fenómeno que con frecuencia aparece en la aplicación del SA, es que en ocasiones la solución final dada por el algoritmo no corresponde al óptimo global, esto se da debido a que la implementación del algoritmo no satisface todos los requisitos teóricos para que se de la convergencia.

#### 2.3.1. Implementación del simulated annealing

En cualquier implementación del algoritmo SA, la convergencia puede ser solamente aproximada. Es evidente que el número de transiciones en cada escalón de temperatura,  $(N_1, N_2, ...)$ , sólo puede ser finito y que la condición  $T_i \rightarrow 0$  cuando  $i \rightarrow \infty$  es sólo aproximada. Debido a que en la práctica se dan estas aproximaciones, no se puede garantizar la convergencia del algoritmo al mínimo global con probabilidad 1 como lo indica la teoría. El algoritmo converge a la solución óptima bajo las condiciones adecuadas, que se pueden lograr mediante la experimentación.

La experiencia muestra que la fijación adecuada de los parámetros es la parte más costosa de implementar. Una vez fijado los parámetros y la estructura del vecindario el algoritmo es fácil de implementar.

## Capítulo 3 MODELOS DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN TIEMPO DISCRETO

Los modelos matemáticos han sido sin duda alguna una herramienta clave para resolver innumerables problemas de la vida real, dado que pueden describir, explicar y hasta predecir comportamientos específicos del ser humano. En epidemiología han sido muchos los estudios que se han realizado con el propósito de analizar la propagación de distintas enfermedades en poblaciones.

La importancia de la construcción de los modelos matemáticos para enfermedades se debe a varias razones, algunas de ellas son:

- Describen las características básicas de la dinámica de transmisión de una enfermedad en una o varias poblaciones.
- Proveen información que posibilita entender la propagación de una enfermedad a través de una población específica, bajo diferentes escenarios que se asemejen a diferentes casos que se pueden presentar en la vida real.
- Permite predecir las consecuencias de introducir cambios específicos [21]. Ayudando a prevenir pandemias o interviniendo en las políticas para la erradicación o el control de la enfermedad.
- Revelan los parámetros que son más influyentes y susceptibles de controlar [5] para diseñar medidas eficaces de control, que es uno de los objetivos de este proyecto.

Así, los modelos matemáticos se pueden utilizar para simular diferentes escenarios y proporcionar información sobre los posibles costos, beneficios y la eficacia de estrategias de prevención y control ante el brote de una enfermedad.

Para describir la propagación de una enfermedad cuyo período es relativamente corto es conveniente utilizar un modelo en tiempo discreto [22]. Para los objetivos de esta investigación se trabajará con modelos en tiempo discreto, debido a que la técnica de optimización utilizada es estocástica donde habitualmente se supone distribuciones discretas. Es importante destacar que en los modelos de tiempo discreto, el orden de los acontecimientos dentro de un intervalo de tiempo es crucial, lo que se debe tener en cuenta cuando se construye uno de estos modelos.

La aplicación de las matemáticas a la epidemiología se remonta al menos hasta el año 1760 cuando Daniel Bernoulli publicó un tratado sobre la epidemia causada por la viruela que en ese entonces abatía Europa. El objetivo era encontrar una forma de comparar el beneficio a largo plazo de la inoculación con el riesgo inminente de morir [23]. En este artículo Bernoulli propuso algunos modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales para modelar algunas enfermedades infecciosas, es el primer artículo conocido que incluye un modelo explícito para una enfermedad infecciosa. Más tarde, Ronald Ross formuló un modelo matemático sencillo como apoyo a su argumentación de que la malaria se puede erradicar simplemente reduciendo el número de mosquitos, sin necesariamente extinguirlos [23]. Uno de los trabajos matemáticos más importantes y pioneros en la modelación de enfermedades fue desarrollado por Kermack y McKendrick en [24]. Ellos formularon un modelo matemático para describir la epidemia que asotó la India en 1906 y que ha servido como base para la introducción de nuevos modelos. A continuación se presentarán algunos modelos muy utilizados en la transmisión de enfermedades, que describen la dinámica de la propagación de una enfermedad infecciosa dividiendo a los individuos de la población en diferentes estados. En cada uno de estos modelos se asume que la interacción entre los individuos es aleatoria. Además se supondrá que la población es homogénea, es decir, no son considerados en los modelos aspectos como el género, la edad, u otras características de los individuos de la población. Por último, las tasas de infección y de recuperación natural son consideradas constantes.

En particular, se estudiarán los modelos SIR y SIS los cuales son herramientas matemáticas muy utilizadas para la prevención y control de epidemias. Aunque estos modelos son sencillos permiten obtener una aproximación válida y útil de la realidad.

#### 3.1. Modelo SIR

Si un pequeño grupo de individuos infectados es introducido en una población, un problema básico es describir la propagación de la enfermedad en dicha población en función del tiempo [25]. Si bien esto depende de una gran variedad factores que intervienen en el proceso, se trabaja bajo algunos supuestos razonables.

Supongamos que en el período inicial hay  $I_1$  personas infectadas. En la propagación de enfermedades uno de los aspectos más importantes a estudiar es cómo la enfermedad se expande con el transcurrir del tiempo. Así, lo que se quiere saber en la mayoría de los casos es la cantidad de personas infectadas que habrá en un período determinado de tiempo [26], es decir, queremos conocer  $I_2$ ,  $I_3,...,I_n$ . Se quiere conocer las características del progreso de la propagación de la enfermedad para tomar las medidas necesarias con el fin de controlar la enfermedad y evitar consecuencias desastrozas.

El modelo matemático SIR presenta una descripción de los movimientos entre tres subgrupos, llamados clases o estados. Se parte del supuesto de que los individuos se encuentran en uno de los siguientes estados posibles:

- 1. Susceptibles (S): individuos de la población que pueden infectarse al tener contacto con una persona infectada.
- Infectados (I): individuos que tienen la enfermedad y la pueden transmitir a los susceptibles con cierta probabilidad.
- Removidos (R): individuos que se recuperaron de la enfermedad, son inmunes, murieron o que ya no participan de la dinámica por aislamiento o alguna otra circunstancia.

Entonces, en cada momento t la población de tamaño N se divide en S(t) susceptibles, I(t) infectados y R(t) removidos, donde t es el tiempo y la sucesión de estados es S - I - R como se muestra en la figura 3–1. Los individuos que salen de la clase I no pueden ser infectados nuevamente, sino que terminan en la clase R de los removidos, es decir para el propósito del modelamiento estos individuos se consideran inmunes, muertos o aislados. Los individuos de una población no necesariamente pasan por todos los estados, algunos permanecerán siempre en la clase de susceptibles dado que no tuvieron contacto con una persona enferma. Otros serán inmunizados artificialmente por vacunación, o algún otro método y pasarán a la clase R sin haber estado infectados. Cuando la última persona infectada no puede interactuar con cualquier persona susceptible, la enfermedad desaparece. Los modelos con esta estructura general se llaman modelos de tipo SIR, muy utilizados



para modelar la gripe, la viruela [5], sarampión, varicela.

Figura 3–1: Ejemplo sucesión de estados es S - I - R

Para obtener un modelo en tiempo discreto se asume que el periodo latente, periodo entre la infección y la aparición de los primeros síntomas, tiene una duración constante 1 y que el periodo infeccioso se reduce a un punto. Así, un susceptible que se infecta en el instante t, sería infeccioso en t + 1 y después removido en t + 2. Otro aspecto a tomar en cuenta en un modelo de tiempo discreto es la positividad de las componentes, razón por la cual en ocasiones es conveniente utilizar un pequeño número de pasos de tiempo, tomando en cuenta las acciones de control ante un brote de una enfermedad en un periodo corto de tiempo.

Para los objetivos de este trabajo se considera el modelo SIR planteado en [6], donde se introduce un tratamiento para obtener información importante sobre el efecto de éste en el impacto de la enfermedad. Así el sistema es

$$S_{k+1} = S_k(1-u) - \beta(S_k(1-u))I_k$$
  

$$I_{k+1} = I_k + \beta S_k(1-u)I_k - d_2I_k$$
  

$$R_{k+1} = R_k + uS_k$$
(3.1)

donde  $\beta$  es la tasa de transmisión,  $d_2$  es la tasa de muerte más la tasa de infección y u es la proporción de la población que se le aplicará algún tipo de tratamiento. Los valores de los parámetros  $\beta$  y  $d_2$  son elegidos con base a estimaciones basadas en datos reales o con base a suposiciones [5].

Como se mencionó anteriormente, en los modelos de tiempo discreto el orden de los acontecimientos es importante, para este modelo se tiene el siguiente orden:

- 1. En primer lugar ocurre la aplicación del tratamiento, lo que significa que una proporción de personas susceptibles dada por  $uS_k$  se mueve de esa clase a la inmune  $R_{k+1}$ .
- Luego se da la interacción de las personas susceptibles no inmunes con los infectados, es decir, el proceso de infección. Por lo que el término de infectividad está dado por,

$$\beta S_k(1-u)I_k$$

pues el resto de personas susceptibles, personas que no reciben tratamiento, está dado por  $S_k(1-u)$  después del movimiento de las personas susceptibles tratadas a la clase inmune.

#### 3.2. Modelo SIS

En este modelo la población se dividirá en dos grupos de personas, las que han sido infectadas por la enfermedad y son infecciosas, y los que son susceptibles de ser infectados por la enfermedad.

Los modelos SIS se usan para enfermedades donde no hay inmunidad, sino que una vez que los infectados se recuperan pasan a ser de nuevo susceptibles. Por lo tanto, la progresión de la enfermedad desde el punto de vista de un individuo es las enfermedades de transmisión sexual.

Para este trabajo se considerará el modelo SIS siguiente:

$$S_{k+1} = \gamma G_k S_k + \gamma (1 - \sigma \tau) I_k$$
  

$$I_{k+1} = \gamma (1 - G_k) S_k + \gamma \sigma \tau I_k$$
(3.2)

donde,

$$G_k = exp\left(\frac{-\alpha I_k}{N_k}\right)$$

es la probabilidad se seguir siendo susceptible del tiempo k a k + 1 y  $\alpha$  es una constante que pondera el papel de la prevalencia de  $\frac{I_k}{N_k}$  en la transmisión de la enfermedad en el momento k,  $I_k$  son los infectados en el tiempo k y  $N_k$  es la población total en el tiempo k.

Este modelo es una variante del modelo planteado en [12], donde además se ha considerado la aplicación de un tratamiento.

Bajo la suposición de que la población es constante  $N_k = S_k + I_k$  en cada momento k, es decir, no se considera la dinámica demográfica de la población. Por lo tanto, el cambio en el grupo de personas infectadas siempre es igual al cambio en el grupo de susceptibles.

Si  $\gamma$  es la probabilidad de sobrevivir a la enfermedad entonces  $\gamma G_k S_k$  es el grupo de personas que siguen siendo susceptibles en k + 1 y  $\gamma(1 - G_k)S_k$  es la cantidad de personas que dejan de ser susceptibles y pasan a pertenecer al grupo de infectados.

Si  $(1-\sigma)$  es la probabilidad de recuperación natural (sin tratamiento) y  $(1-\tau)$ es la probabilidad de recuperación con tratamiento efectivo entonces  $\gamma \sigma \tau I_k$  es el grupo de personas que siguen siendo infectados en el tiempo k + 1,  $\gamma(1-\sigma)I_k$  son los infectados que pasan a ser susceptibles por recuperación natural y  $\gamma(1-\tau)\sigma I_k$ es la cantidad de personas que no se recuperó naturalmente pero sí se recuperaron por la aplicación del tratamiento, así los infectados que pasan a ser susceptibles en k + 1 está dado por

$$\gamma(1-\sigma)I_k + \gamma(1-\tau)\sigma I_k = \gamma(1-\sigma\tau)I_k$$

Estos dos modelos describen la dinámica de propagación de la enfermedad en una población dada, para los objetivos de este proyecto interesa la propagación de enfermedades en varias poblaciones que interactúen por medio de los procesos de emigración e inmigración. Así que se estudiarán otros modelos que consideren poblaciones con varios parches.

#### **3.3.** Modelos Metapoblacionales

El estudio de la dinámica de metapoblaciones es relativamente reciente en el campo de la biología matemática, aunque han sido ampliamente utilizados en ecología. En [12, 27, 28] realizan un estudio interesante sobre la dinámica de la propagación de enfermedades en metapoblaciones para modelos en tiempo discreto.

La ubicación espacial de las poblaciones es un elemento clave en el entendimiento de la dinámica de la propagación de una efermedad, debido a los patrones actuales de desplazamiento entre países, ciudades, pueblos. Dado que los seres humanos se desplazan de manera casi incontrolable, el hecho de conocer la influencia de estos flujos migratorios en la propagación de una enfermedad puede permitir aplicar algún tipo de control en la dispersión y así minimizar el impacto de la enfermedad. Por lo tanto, es bueno tomar en cuenta en los sistemas que modelan enfermedades el comportamiento de dos o más poblaciones que se caracterizan por la conectividad y movilidad mutua.

El concepto de metapoblación fue propuesto por [29] para referirse a una población de la misma especie, fragmentada y en la que las subpoblaciones que ocupan los distintos fragmentos, llamados también parches, interactúan a través del intercambio de individuos por los eventos de emigración e inmigración (dispersión). La dispersión se basa en el supuesto de que todos los parches tienen libre intercambio de personas y la inmigración y la emigración dependen sólo del tamaño de la población local, pero no de la distancia entre los parches, su área u otros aspectos [30].

Una metapoblación es una población con varias poblaciones locales, es decir, un sistema de poblaciones locales conectados por los individuos en dispersión. Las metapoblaciones se producen de forma natural o por la actividad humana como consecuencia de la pérdida y fragmentación del hábitat [30] o por las necesidades del ser humano, por lo general los individuos se agrupan en las zonas más favorables.

Comprender las características de la propagación de una enfermedad en subpoblaciones, cada una con su propia dinámica, pero conectadas por el movimiento de personas entre sí es de gran importancia para la salud pública. El desarrollo de las epidemias dentro de los parches se ve afectado por el movimiento de personas entre ellos, y el contagio que se produce entre las subpoblaciones depende del desarrollo de la epidemia en la subpoblación a la que el migrante llegó [28].

En varios de los objetivos de este proyecto se trabaja con modelos metapoblacionales, por ser una primera investigación se considera el caso de dos poblaciones acopladas, por ejemplo,  $x \in y$ . La dinámica de la enfermedad de cada parche se describe con ecuaciones de tiempo discreto, la captura de los procesos de infección y la migración en cada unidad de tiempo (días). Se utiliza un modelo SIR que forma parte de la propuesta del proyecto y un modelo SIS que es una variante al modelo presentado en [12]. En ambos casos se supone que el sistema no permite la introducción de individuos fuera de los parches definidos y que dentro de ellos los individuos son homogéneamente mezclados. Además, se asume que la enfermedad evoluciona lo suficientemente rápido como para ignorar los efectos demográficos. La atención se centrará en la propagación de la enfermedad entre las poblaciones sólo para los primeros días después que un brote aparece en uno de los parches.

#### 3.3.1. Modelos que incluyen el parche de residencia

Los modelos metapoblacionales multi-parches describen el intercambio de individuos, sin perder de vista el parche en el que un individuo reside, así como el parche en que una persona está en un determinado tiempo [31].

Para los objetivos de este trabajo se plantea el siguiente modelo multi-parches, clasificado dentro del esquema SIR, que describe la dinámica de la enfermedad en cada parche. Las siguientes ecuaciones capturan la dinámica en cada paso del tiempo para el parche x, para el parche y las ecuaciones son similares y se obtienen intercambiando x y y. Siguiendo las ideas sobre los patrones de mezcla presentados en [11], se formula el modelo de tiempo discreto:

$$S_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_S^{xy})(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx})) + \tau_S^{yx}(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}))$$

$$S_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_S^{yx})(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy})) + \rho_S^{xy}(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}))$$

$$I_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_I^{xy})(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx}) + \tau_I^{yx}(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy})$$

$$I_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_I^{yx})(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy}) + \rho_I^{xy}(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx})$$

Estas ecuaciones representan el proceso de infección y la subsiguiente migración en cada paso del tiempo, para  $x, y = 1, 2, x \neq y$ . Es decir, se supone que el proceso de infección ocurre primero y luego la dispersión entre los individuos de los parches. El tiempo se mide en unidades discretas de 1 día.

 $A_k^{xy}$  representa el número de individuos que pertenece a la clase A, con  $A \in \{S, I\}$ , y al grupo x pero que se encuentra actualmente localizados en el momento k en el grupo y. Es decir, el primer número del superíndice es el parche al que pertencen y el segundo es el parche donde se encuentran en el tiempo k. A veces, el flujo de personas de un parche a otro puede no ser simétrico y sería conveniente hacer un seguimiento de la cantidad de individuos de una población que se encuentran en un parche diferente. Por lo tanto,  $\rho_A^{xy}$  es la tasa de emigración del parche x al parche y, es decir, la tasa a la cual los individuos de la clase A se trasladan del grupo x al y.  $\tau_A^{yx}$  es la tasa de inmigración de y a x, es decir, la tasa a la cual los individuos de la clase A dejan el grupo y para ir al grupo x.  $\beta$  corresponde a la tasa de transmisión de la enfermedad y d la tasa de eliminación natural más la tasa de recuperación natural.

Se analizará con detalle una de las ecuaciones de susceptibles y una de los infectados para un mejor entendimiento del lector. El número de individuos susceptibles de x que están en x en el instante  $k+1,\,S^{xx}_{k+1},$  está dado por

$$S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx}) + \tau_S^{yx} (S_k^{xy} - \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{yy})) - \rho_S^{xy} (S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx}))$$

a los susceptibles de x que están en x en el instante k les restamos los que pasaron a ser infectados, así el término de infectividad es  $\beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx})$ . Los susceptibles de x que están en x interactúan con todos los infectados que esten en x no importa si pertenecen a x o a y, de ahí el producto  $S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx})$ . Además de restar los que pasan a ser infectados, se debe de sumar los susceptibles que sobrevivieron al proceso de infección en y y llegan a x, término  $\tau_S^{yx}(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}))$ . De la misma forma restamos los susceptibles que sobrevivieron al proceso de infección en x y se van para y, término  $\rho_S^{xy}(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}))$ . Si se simplifica se tiene la ecuación

$$S_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_S^{xy})(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx})) + \tau_S^{yx}(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}))$$

El número de individuos infectados de x que están en y en el instante k + 1,  $I_{k+1}^{xy}$ , está dado por

$$I_{k}^{xy} + \beta S_{k}^{xy} (I_{k}^{xy} + I_{k}^{yy}) - \tau_{I}^{yx} (I_{k}^{xy} + \beta S_{k}^{xy} (I_{k}^{xy} + I_{k}^{yy}) - dI_{k}^{xy}) + \rho_{I}^{xy} (I_{k}^{xx} + \beta S_{k}^{xx} (I_{k}^{xx} + I_{k}^{yx}) - dI_{k}^{xx}) - dI_{k}^{xy}$$

a los infectados de x que están en y en el instante k les sumamos los nuevos infectados infectados,  $\beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy})$ . Los susceptibles de x que están en y interactúan con todos los infectados que esten en y, es decir,  $I_k^{xy}$  y  $I_k^{yy}$ . Se deben restar los individuos infectados de x que están en y, no murieron y regresan a x, término  $\tau_I^{yx}(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy})$ . Luego, sumar los infectados de x que estaban x, no murieron y se van para y, término  $\rho_I^{xy}(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}))$ . Por último, restar los infectados de x que estaban en y y se recuperaron o murieron, término  $dI_k^{xy}$ . Simplificando se tiene

$$I_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_I^{yx})(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy}) + \rho_I^{xy}(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx})$$

Así en cada instante k del tiempo se tienen 8 subgrupos para los susceptibles e infectados, ver figura 3–2.



Figura 3–2: Subgrupos de cada parche en el instante k

El intercambio de individuos susceptibles se da de la siguiente forma: los susceptibles que están x y se trasladan hacia y salen de los subgrupos  $S^{xx}$  y  $S^{yx}$  y llegan a los subgrupos  $S^{xy}$  y  $S^{yy}$ , respectivamente, ver figura 3–3. Ese flujo de personas se mide con los parámetros  $\rho_S^{xy}$  y  $\tau_S^{xy}$ . Similarmente, los susceptibles que están y y se trasladan hacia x salen de los subgrupos  $S^{yy}$  y  $S^{xy}$  y llegan a los subgrupos  $S^{yx}$  y  $S^{xx}$ , respectivamente, ver figura 3–4. Ese flujo de personas se mide con los parámetros  $\rho_S^{yx}$  y  $\tau_S^{yx}$ . Por lo tanto, las tasas de emigración para los parches x y y son  $\rho_S^{xy}$ y  $\rho_S^{yx}$ . Y las tasas de inmigración para los parches x y y son  $\tau_S^{yx}$  y  $\tau_S^{xy}$ . Un proceso similar ocurre para los individuos infectados, que se mide con los parámetros:  $\rho_I^{xy}$ ,  $\rho_I^{yx}$ ,  $\tau_I^{yx}$  y  $\tau_I^{xy}$ .

Es importante tener en cuenta que las variaciones en la población de cada parche pueden causar cambios en la tasa de contacto. Sin embargo, se supone que cada parche tiene un gran número de personas y que el intercambio de personas entre los parches se hace sólo en una pequeña cantidad de individuos comparados con la población total. Por lo tanto, se ignoran las fluctuaciones de  $\beta$ .



Figura 3–3: Traslación de susceptibles del parche x al parche y



Figura 3–4: Traslación de susceptibles del parche y al parche x

#### 3.3.2. Modelo SIS metapoblacional

El segundo modelo considerado es una ligera variante del modelo de SIS para dos parches acoplados, originalmente presentado y analizado en [12]. Se denota con x el parche, así  $x \in \{1, 2\}$ . Sea  $S_k^x$  el grupo de susceptibles y  $I_k^x$  el grupo de infectados en el tiempo k y del parche x. En el parche x las personas sobreviven con probabilidad  $\gamma^x$ , mientras que los infectados se recuperan naturalmente con probabilidad  $(1 - \sigma^x)$ . Los susceptibles empiezan a ser infectados con probabilidad  $1 - G_k^x$ . Supongamos que una fracción  $1 - \tau^x$  de los individuos infectados que no se recuperó de forma natural es tratada y vuelve a la clase susceptible. En primer lugar, las ecuaciones que describen la dinámica de la enfermedad dentro de cada parche están dadas por:

$$\widetilde{S}_k^x = \gamma^x G_k^x S_k^x + \gamma^x (1 - \sigma^x \tau^x) I_k^x$$
  

$$\widetilde{I}_k^x = \gamma^x (1 - G_k^x) S_k^x + \gamma^x \sigma^x \tau^x I_k^x$$
(3.4)

Este modelo fue explicado con detalle en la sección 3.2. Ecuaciones similares se obtienen para el parche y sustituyendo la x por y. Ahora, se considera la dispersión de individuos entre los parches:  $D_S$  y  $D_I$  son las fracciones de individuos susceptibles e infectados de cada población que se intercambian en cada paso del tiempo, se le asignan superíndices para distinguir las fracciones asociadas a cada parche. Así el sistema SIS para una metapoblación con dos parches se define

$$S_{k+1}^{x} = (1 - D_{S}^{x})\widetilde{S}_{k}^{x} + D_{S}^{y}\widetilde{S}_{k}^{y}$$

$$I_{k+1}^{x} = (1 - D_{I}^{x})\widetilde{I}_{k}^{x} + D_{I}^{y}\widetilde{I}_{k}^{y}$$

$$S_{k+1}^{y} = D_{S}^{x}\widetilde{S}_{k}^{x} + (1 - D_{S}^{y})\widetilde{S}_{k}^{y}$$

$$I_{k+1}^{y} = D_{I}^{x}\widetilde{I}_{k}^{x} + (1 - D_{I}^{y})\widetilde{I}_{k}^{y}$$
(3.5)

 $\widetilde{S}_k^x$  y  $\widetilde{I}_k^x$  representa la dinámica local de cada parche descrita por el sistema (3.4).

Una vez estudiados los modelos a utilizar en esta investigación (3.1), (3.3) y (3.5), examinaremos con detalle qué parámetros son controlables en cada uno de ellos para definir los problemas de control óptimo que se quieren resolver.

## Capítulo 4 CONTROL ÓPTIMO DE LA PROPAGACIÓN DE UNA ENFERMEDAD

En los problemas de control óptimo, la idea es ajustar los controles en un sistema dinámico para alcanzar un objetivo específico. El sistema puede tener una variedad de tipos de ecuaciones tales como ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones diferenciales parciales o ecuaciones en diferencias. Como se ha mencionado anteriormente, en este trabajo se considerarán sólo los sistemas de ecuaciones que son discretos en el tiempo, así que se trabaja con ecuaciones en diferencias.

La idea de control puede ser entendida como el proceso mediante el cual se ejerce influencia sobre el comportamiento de un sistema dinámico, controlando uno o varios parámetros, para alcanzar un objetivo previamente fijado. Ahora bien, si además se desea hallar el control que minimice o maximice un funcional de costo asociado al sistema, entonces este es un problema de control óptimo.

Una parte importante de cualquier problema de control es el proceso de modelar el sistema dinámico. El objetivo es llegar a una descripción matemática que sea bastante simple para poder trabajarlo, pero lo suficientemente realista para que tenga sentido y sea útil. Los modelos de los sistemas para los propósitos de este trabajo se limitan a los sistemas de propagación de enfermedades estudiados en el capítulo 3. Los modelos matemáticos epidemiológicos han sido ampliamente utilizados para evaluar la eficacia de diferentes estrategias de intervención, para estimar el esfuerzo necesario para controlar o eliminar una enfermedad de la población; algunos ejemplos se pueden encontrar en [1, 27, 32]. Aunque sigue siendo complicado para los encargados de la salud pública determinar la combinación óptima de estrategias de intervención, que permitan controlar el brote de una enfermedad en poblaciones acopladas y con recursos limitados.

La forma común de resolver los problemas de control óptimo es el enfoque teórico, la teoría de control óptimo ha sido desarrollada desde principios de los años 50 por un equipo de matemáticos rusos dirigidos por Pontryagin. A continuación se menciona muy brevemente este enfoque para dar una idea general.

#### 4.1. Teoría de control óptimo

La teoría de control óptimo estudia las condiciones necesarias y suficientes para la existencia y unicidad del control óptimo, así como también del desarrollo de metodologías para su determinación y cálculo.

Consideremos el sistema en tiempo discreto definido por:

$$x_{j,k+1} = g_j\left(x_{(1,k)}, \dots, x_{(n,k)}, u_{(1,k)}, \dots, u_{(m,k)}, k\right)$$

$$(4.1)$$

donde x denota los estados y u el control, con

$$x_j = (x_{(j,0)}, x_{(j,1)}, \dots, x_{(j,T)})$$

Para k = 0, 1, 2, ..., T - 1 y j = 1, 2, ..., n; k es el índice de los pasos en el tiempo y j es el índice para los estados. Hay m controles, n estados y T pasos de tiempo. El problema de control óptimo que se quiere resolver es el siguiente: Encontrar la sucesión de control  $u^*_{(m,k)}$  que minimiza el funcional

$$J(u) = \phi\left(x_{(1,T)}, ..., x_{(n,T)}\right) + \sum_{k=0}^{T-1} f\left(x_{(1,k)}, ..., x_{(n,k)}, u_{(1,k)}, ..., u_{(m,k)}, k\right)$$
(4.2)

sujeto al sistema (4.1). El término  $\phi(x_{(1,T)},...,x_{(n,T)})$ , es el costo asociado al estado final [33].

Las condiciones necesarias que un control óptimo y el correspondiente estado deben satisfacer se pueden derivar con una generalización del Principio del Máximo de Pontryagin [6]. El Principio del Máximo de Pontryagin, presentado por primera vez en [34], proporciona las condiciones necesarias para poder obtener una ley de control óptimo en forma local y global bajo ciertas restricciones para un problema específico.

La idea clave es la introducción de una función adjunta para vincular el sistema asociado con el funcional objetivo, resultando la creación de la función llamada Hamiltoniana. Este principio convierte el problema de encontrar el control que optimiza el funcional objetivo, sujeto al sistema de ecuaciones con condición inicial, en encontrar el control para optimizar la función Hamiltoniana, siempre con respecto al control.

Según [6] el hamiltoniano que vincula el sistema (4.1) y el funcional (4.2) en cada paso del tiempo k está dado por

$$H_{k} = f(x_{(1,k)}, \dots, x_{(n,k)}, u_{(1,k)}, \dots, u_{(m,k)}, k) + \sum_{j=0}^{n} \lambda_{(j,k+1)} g_{j}(x_{(1,k)}, \dots, x_{(n,k)}, u_{(1,k)}, \dots, u_{(m,k)}, k)$$

donde  $\lambda_{(j,k+1)}$  es una variable adjunta para cada variable de estado.

La condición necesaria de los estados es que el hamiltoniano se maximice en cada paso con respecto al control u(m, k) para hallar el control óptimo  $u^*(m, k)$ . Las ecuaciones adjuntas y las correspondientes condiciones de tiempo final también se dan. Si no se tiene ninguna limitación para el control, en [6] se muestra que las condiciones necesarias para la posible óptimalidad son

$$\lambda_{(j,k)} = \frac{\partial H_k}{\partial x_{(j,k)}}$$

$$\lambda_{(j,T)} = \frac{\partial \phi}{\partial x_{(j,T)}} (x_{(1,T)}, \dots, x_{(n,T)})$$

$$\frac{\partial H_k}{\partial u_{(i,k)}} = 0 \quad \text{para} \quad (u_{1,k)}^*, \dots, u_{(m,k)}^*)$$
(4.3)

Para k = 0, 1, 2, ..., T - 1, j = 1, 2, ..., n y i = 0, 1, 2, ..., m.

Si los controles son restringidos, lo cual suele suceder en muchos de los problemas biológicos, supóngase que  $a \leq u_{(m,k)} \leq b$  para cada k, entonces estos límites necesitan aplicarse después de resolver la ecuación de optimalidad (4.3) para cada componente del control en cada paso del tiempo.

Este enfoque teórico resulta ser complicado si hay un número elevado de parámetros sobre los cuales se quiere ejercer control en el modelo, muchos de los problemas de control óptimo no se pueden resolver analíticamente. De ahí la ventaja de utilizar otras técnicas que usen métodos numéricos para al menos, obtener respuestas aproximadas en poco tiempo. Por lo tanto, se decidió abordar el problema mediante la utilización de simulaciones numéricas para aproximar las soluciones óptimas por medio de la técnica de optimización SA.

## 4.2. Variables de control en los modelos de propagación de enfermedades

El control de una enfermedad infecciosa se hace mediante la intervención directa o mediante la reducción de la susceptibilidad de una población. Realizando un análisis detallado de los modelos mencionados en el capítulo 3, se puede ejercer control sobre varios parámetros que representen la aplicación de estrategias para un control óptimo de la enfermedad.

Se consideraron tres estrategias de intervención para el control de una enfermedad, representadas en los modelos mediante las variables de control:

- 1. Aplicar tratamiento: sea un programa de vacunación o la aplicación de un determinado fármaco. Si hay recursos suficientes todas las personas infectadas pueden ser tratadas, de lo contrario, el tratamiento es asignado con el fin de reducir al mínimo el total de infectados [35]. La inmunización permanente o temporal, por medio de algún tratamiento, ha sido muy utilizada como estrategia para controlar la propagación de una enfermedad. Por ejemplo, la viruela ha sido erradicada gracias a una exitosa campaña de vacunación en todo el mundo [22].
- 2. En ausencia de un tratamiento o vacuna, el aislamiento de los individuos diagnosticados, al cual se le llamará distanciamiento social, y la cuarentena de las personas expuestas a la enfermedad se pueden utilizar para controlar la propagación de la enfermedad. Restricciones de las actividades sociales, por ejemplo, la cancelación de eventos públicos masivos (conciertos, eventos deportivos, cine, obras de teatro, festivales), el cierre temporal de instalaciones de recreación (restaurantes, piscinas, clubes sociales, gimnasios), cierre de oficinas, escuelas y sistemas de transporte público, según [4] son medidas potencialmente eficaces. En el distanciamiento social la persona enferma se separa de las personas que no están enfermas, ésta puede ser atendida en un centro médico o en su hogar. Si una persona fue expuesta a una enfermedad contagiosa, aún puede ser infecciosa y transmitir la enfermedad a otras personas, por lo que una medida a tomar es la cuarentena donde también se le separa de los demás aunque la persona no ha sido diagnosticada como enferma. En

[1] se muestra que el tamaño y la duración de un brote puede ser influenciado por la aplicación oportuna de un programa de aislamiento social, cuando ésta se aplica a la brevedad. En esta misma investigación se realizó una comparación del impacto de la cuarentena y el impacto del distanciamiento social de las personas diagnosticadas con la enfermedad, revelando que ésta última es notablemente más beneficiosa que la cuarentena siempre y cuando el programa se aplique rápidamente. Sin embargo, si el aislamiento se retrasa, entonces la cuarentena se vuelve igualmente, o más efectiva que el aislamiento. Para efectos de esta investigación se considerará el distanciamiento social, dado que se trabaja en la aplicación de estrategias de control en un corto periodo de tiempo.

3. Restricciones sobre la dispersión: la imposición de controles sobre los parámetros que regulan el flujo migratorio entre los parches de una metapoblación, limitando la tasa de dispersión de individuos infectados, lo que sería equivalente a controles de frontera entre los parches [35]. Aunque tal vez en la realidad no sea posible restringir en su totalidad el flujo de personas infectadas entre los parches, si es posible aplicar algún tipo de restricción. Para enfrentar el impacto de la dispersión en el desarrollo de la enfermedad se establece mayor vigilancia en los puestos fronterizos para la detección de individuos infectados, medidas de vigilancia tales como inspección visual, cuestionarios, medición de la temperatura (utilizando arcos térmicos), imágenes térmicas [2], pruebas de laboratorio rápidas, entre otros métodos de inspección pueden ser adoptados.

La aplicación de cualquiera de estas medidas tiene un costo económico debido a su impacto significativo en el desarrollo de la enfermedad en la población. Por ejemplo, la detención de entrada y/o salida de viajeros en las fronteras internacionales puede incurrir en gastos considerables. Aunque en [32] demuestran que el costo de aplicar restricciones en los viajes áereos son mínimos en comparación con los beneficiones que puede tener en el control de la enfermedad. Cualquier medida por sencilla que sea, solo el hecho de organizarla implica gastos y el ponerla en práctica aún más.

A continuación se presentarán las variables de control que se definieron en cada uno de los tres modelos con que se trabajó, los modelos del capítulo 3, y los funcionales asociados a dichos modelos.

# 4.3. Problemas de control óptimo sujeto a modelos de propagación de enfermedades

Dados algunos sistemas que modelan la propagación de una enfermedad infecciosa, la idea es estudiar los parámetros que son más influyentes de controlar y su control tiene un impacto positivo en la propagación de la enfermedad. El objetivo es minimizar el número de individuos infectados y el costo de aplicar esas medidas de control, por lo que también se debe define el funcional objetivo para cada problema.

#### 4.3.1. Modelo SIR para una población

Si se considera el sistema (3.1) se puede tomar como variable de control u, la proporción de la población que se le aplicará algún tipo de tratamiento como se hace en [6]. Así se tiene el siguiente sistema:

$$S_{k+1} = S_k (1 - u_k) - \beta (S_k (1 - u_k)) I_k$$

$$I_{k+1} = I_k + \beta S_k (1 - u_k) I_k - d_2 I_k$$

$$R_{k+1} = R_k + u_k S_k$$
(4.4)

Donde k = 1, 2, ..., T - 1, la interpretación de las demás constantes es igual que en (3.1). Una de las políticas de salud pública más importante y práctica es la del diseño de programas de vacunación [36], así se supone que  $u_k$  representa la proporción de la población que se va a vacunar en el instante k con la restricción  $0 \le u_k \le 1 - d \ y \ 0 \le d \le 1.$ 

Como se menciona en [36] el objetivo de una vacuna, además de proporcionar inmunidad a la persona que la recibe, es proteger a la población ya sea previniendo brotes epidémicos o erradicando la enfermedad, es decir, disminuyendo o eliminando la población de infectados. Lo que se desea es determinar qué proporción de la población debe ser vacunada en cada instante del tiempo k con el propósito de minimizar el total de personas infectadas en un número dado de días, pero además minimizar el costo de aplicar el programa de vacunación.

Todo programa de vacunación tiene costos asociados, por ejemplo: materia prima, divulgación, equipo y personal para su aplicación, entre otros. Así el funcional definido en [6] para el problema de control óptimo sujeto al sistema (4.4) está dado por

$$\sum_{k=1}^{T-1} \left( I_k + B u_k^2 + B_1 u_k \right) + I_T \tag{4.5}$$

donde T es el tiempo final. Las constantes B y  $B_1$  son los coeficientes de costos de la aplicación del control  $u_k$ . Si se analiza bien este funcional, se puede observar que el objetivo es minimizar el número de personas infectadas durante los pasos de tiempo de k = 1 a T - 1 y en el momento final,  $I_T$ . También se minimiza el costo de administrar el control en este caso la vacunación, se consideran dos costos: lineal y cuadrático.

#### 4.3.2. Modelo SIR metapoblacional

Si se considera el modelo multiparche (3.3), se puede definir como variables de control las tasas de emigración e inmigración de personas infectadas entre los dos parches, descritas por los parámetros  $\rho_I$  y  $\tau_I$ . Los vectores  $\rho_I^{xy} = \left(\rho_{I_0}^{xy}, \rho_{I_1}^{xy}, ..., \rho_{I_{T-1}}^{xy}\right)$  y  $\tau_I^{xy} = \left(\tau_{I_0}^{xy}, \tau_{I_1}^{xy}, ..., \tau_{I_{T-1}}^{xy}\right)$  realizan un seguimiento en el tiempo del movimiento de

individuos infectados permitido entre los parches. Así, se puede aplicar algún tipo de restricción en el flujo migratorio de individuos infectados entre los parches con el propósito de disminuir su impacto negativo en la propagación de la enfermedad. Luego, el sistema para el problema de control óptimo está dado por

$$S_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_S^{xy})(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx})) + \tau_S^{yx}(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}))$$

$$S_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_S^{yx})(S_k^{xy} - \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy})) + \rho_S^{xy}(S_k^{xx} - \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}))$$

$$I_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_{I_k}^{xy})(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx}) + \tau_{I_k}^{yx}(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy})$$

$$I_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_{I_k}^{yx})(I_k^{xy} + \beta S_k^{xy}(I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy}) + \rho_{I_k}^{xy}(I_k^{xx} + \beta S_k^{xx}(I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx})$$

Es importante observar en el modelo 4.6 que sólo se desea ejercer control sobre las tasas de emigración e inmigración de personas infectadas, no así en las tasas de personas susceptibles que seguirán siendo parámetros fijos. Tampoco se considera ninguna otra estrategia de control.

Para analizar el impacto de ejercer algún tipo de control sobre el flujo de personas infectadas, en la figura 4–1 se muestra el número total de personas infectadas a lo largo de 30 días en los dos parches x y y, variando  $\rho_I^{xy}$  (igual a  $\tau_I^{xy}$ ) en el intervalo de  $[0, \rho_S^{xy}]$ . Para este ejemplo se supone que el parche y está inicialmente libre de la enfermedad y que se está interesado en ejercer control en el flujo de personas infectadas hacia este parche. Se simularon tres casos, mostrados en las gráficas a), b) y c) de la figura 4–1 para tres valores distintos de  $I_0^{xx}$ . Para los demás valores iniciales se tomó  $S_1^{xx} = S_1^{yy} = 1500$  y  $S_1^{xy} = S_1^{yx} = 0$  y = 1000. Los valores para los parámetros se eligieron a partir de estimaciones típicas en el brotes de influenza utilizados en [25],  $\beta = 10^{-3}/día, d = 0.44/día$ . Los valores para las fracciones de individuos que se mueven entre los parches se eligieron en un rango estimado para parches

(4.6)

con alta conectividad para la gripe porcina  $\tau_S^{xy} = \rho_S^{xy} = 0.03, \ \tau_S^{yx} = \rho_S^{yx} = 0.02$  y  $\tau_I^{yx} = \rho_I^{yx} = 0.02$  tomados de [37].



Figura 4–1: Impacto en el número total de infectados al variar  $\rho_I^{xy}$  para  $I_1^{yy} = 0$  con a)  $I_1^{xx} = 1$ , b)  $I_1^{xx} = 10$  y c)  $I_1^{xx} = 100$ 

En las tres gráficas de la figura 4–1 se puede observar una onda re-emergente en el número total de personas infectadas, causada por la aplicación de restricciones (reducción) en el flujo de las personas infectadas del parche x al parche y, el parche y está inicialmente libre de la enfermedad. Por lo tanto, disminuir el control sobre el flujo de personas infectadas hacia el grupo y provoca una aparente fusión de los dos máximos, como sería de esperar. Esto se interpreta como un pequeño pero importante retraso en la propagación de la enfermedad, como otros estudios lo reflejan [32].

Ahora bien, la acción de detener el flujo de inmigrantes o emigrantes enfermos tiene un costo económico. El objetivo siempre es disminuir el total de individuos infectados en las dos poblaciones, y en este caso, también disminuir el costo de aplicar restricciones en el flujo de personas infectadas entre los dos parches. Así el funcional objetivo está dado por

$$\sum_{x,y} \left( \sum_{k=1}^{T-1} \left( B_1 \left( \widehat{I}_k^x \right)^2 + B_2 \left( \tau_{I_k}^{yx} - \tau_S^{yx} \right)^2 + B_3 \left( \rho_{I_k}^{xy} - \rho_S^{xy} \right)^2 \right) + \left( \widehat{I}_T^x \right)^2 \right)$$
(4.7)

con  $\widehat{I}_k^x = \frac{I_k^{xx} + I^{yx}}{N_k^x}$ , que representa la prevalencia de infectados en el grupo x en el momento k.

 $N_k^x$  es la población total de infectados y susceptibles, del parche x en el instante k.  $B_1$  representa el costo de un infectado, en el funcional se trabaja con la proporción de individuos infectados dado que los controles sobre la dispersión son proporciones. Si se hace  $B_1 = 1$  entonces  $B_2$  y  $B_3$  son los costos relativos, con respecto a los costos generados por cada persona infectada, de aplicar restricciones en los flujos migratorios de personas infectadas. Específicamente,  $B_2$  es el costo de aplicar restricciones en el flujo de personas que retornan al parche x y  $B_3$  es el costo de aplicar restricciones en el flujo de personas que dejan el parche x.

Si se aplica algún tipo de restricción sobre el flujo de infectados el valor de  $\tau_{I_k}^{yx}$ y  $\rho_{I_k}^{xy}$  disminuye pero el costo debe aumentar. Es decir, el costo de aplicar restricciones en la dispersión es inversamente proporcional a la proporción de individuos infectados que se dejan pasar de un parche a otro. Para modelar esta situación se usó

$$\left(\tau_{I_k}^{yx} - \tau_S^{yx}\right)^2$$
 y  $\left(\rho_{I_k}^{xy} - \rho_S^{xy}\right)^2$ 

ambos decrecientes en los intervalos  $[0, \tau_S^{yx}]$  y  $[0, \rho_S^{xy}]$ , respectivamente, cuando  $0 \leq \tau_S^{yx} \leq 1$  y  $0 \leq \rho_S^{xy} \leq 1$ .  $\tau_S^{yx}$  y  $\rho_S^{xy}$  corresponden a los valores máximos que  $\tau_{I_k}^{yx}$  y  $\rho_{I_k}^{xy}$  pueden tomar, respectivamente.

En este modelo se ha considerado solamente como medida de control las restricciones en el flujo de personas infectadas. Sin embargo, estudios demuestran que si esta estrategia no se combina con otras medidas la gravedad de la epidemia local puede aumentar [32]. Es así como se considera otro modelo donde se combinan varias estrategias de control.

#### 4.3.3. Modelo SIS metapoblacional

Para el modelo (3.5) se consideraron varias variables de control. De la misma forma que el sistema anterior se puede controlar la dispersión de personas infectadas entre las dos poblaciones, directamente capturado por los parámetros  $D_I^x$  y  $D_I^y$ . Se puede tomar como variable de control  $\tau^x$ , donde  $1 - \tau^x$  es la proporción de la población que se le aplicará algún tipo de tratamiento en el parche x. El impacto de las medidas de intervención directa, como el distanciamiento social produce cambios en el valor de  $\beta$ . Más precisamente, se define  $\beta^x = (1 - f^x)\beta$  como el parámetro de transmisión dentro del grupo x después de que las estrategias de intervención se han aplicadas para reducir la transmisión, que se mide por el parámetro  $f^x$ . Después de la introducción de estos controles, las ecuaciones para cada parche son

$$S_{k+1}^{x} = (1 - D_{S}^{x})\widetilde{S}_{k}^{x} + D_{S}^{y}\widetilde{S}_{k}^{y}$$

$$I_{k+1}^{x} = (1 - D_{I_{k}}^{x})\widetilde{I}_{k}^{x} + D_{I_{k}}^{y}\widetilde{I}_{k}^{y}$$

$$S_{k+1}^{y} = D_{S}^{x}\widetilde{S}_{k}^{x} + (1 - D_{S}^{y})\widetilde{S}_{k}^{y}$$

$$I_{k+1}^{y} = D_{I_{k}}^{x}\widetilde{I}_{k}^{x} + (1 - D_{I_{k}}^{y})\widetilde{I}_{k}^{y}$$
(4.8)

donde la dinámica local de cada parche estaría dada por el sistema

$$\widetilde{S}_k^x = \gamma^x G_k^x S_k^x + \gamma^x (1 - \sigma^x \tau_k^x) I_k^x$$

$$\widetilde{I}_k^x = \gamma^x (1 - G_k^x) S_k^x + \gamma^x \sigma^x \tau_k^x I_k^x$$
(4.9)

у

$$G_k^x = exp\left(\frac{-\beta(1-f_k^x)I_k}{N_k}\right)$$

las constantes tienen la misma interpretación que en el modelo 3.4.

De igual forma que en los dos modelos anteriores, interesa minimizar la cantidad de infectados y el costo de aplicar las medidas de control, en este caso tres: dispersión, tratamiento y distanciamiento social. Si a cada medida se le asigna un costo, el funcional objetivo queda definido de la siguiente forma

$$\sum_{x,y} \left( \sum_{k=1}^{T-1} \left( B_1 \left( \widehat{I}_k^x \right)^2 + B_2 \left( f_k^x \right)^2 + B_3 \left( 1 - \tau_k^x \right)^2 + B_4 \left( D_{I_k}^x - D_S^x \right)^2 \right) + \left( \widehat{I}_T^x \right)^2 \right)$$
(4.10)

con  $\widehat{I}_k^x = \frac{I_k^x}{N_k^x}$  que representa la prevalencia de la enfermedad en el parche x.

En el funcional 4.10 las constantes  $B_i$  representan los costos relativos de las medidas de control.  $B_1$  representa el costo de un infectado,  $B_2$  es el costo relativo correspondiente a la aplicación de distanciamiento social,  $B_3$  el costo de aplicar algún tipo de tratamiento y  $B_4$  el costo de aplicar control sobre la dispersión de infectados. Si se hace  $B_1 = 1$  entonces  $B_2$ ,  $B_3$  y  $B_4$  son los costos relativos con respecto a los costos generados por cada persona infectada. Se asumirá  $B_2 = 10B_3$ [7], las simulaciones se llevarán acabo bajo el supuesto de que los costos asociados al distanciamiento social son más altos que los asociados al tratamiento.

La relación entre la proporción de personas a las que se le aplica tratamiento y el costo de hacerlo, así como la relación entre las personas a las que se le aplica distanciamiento social y el costo de tomar esta medida son directamente proporcionales, a mayor proporción se tiene un mayor costo. No sucede esto con la proporción de individuos infectados que pasan de un parche a otro, entre menor sea la proporción, dado que se aplica algún tipo de restricción, entonces mayor debe ser el costo. Por esta razón el término en el funcional correspondiente a la aplicación de restricciones sobre la dispersión de individuos infectados está dado por

$$\left(D_{I_k}^x - D_S^x\right)^2$$
que es decreciente en el intervalo  $[0, D_S^x]$  con  $0 \le D_S^x \le 1$ ,  $D_S^x$  es el mayor valor que puede tomar  $D_{I_k}^x$  con lo que nos aseguramos que el costo es cero cuando no se aplica ningún tipo de restricción.

Definidos los modelos, las variables que se desean controlar en cada uno de los modelos y el funcional de costo asociado a cada sistema; se pasó a resolver cada uno de los problemas de control óptimo usando la técnica de optimización SA.

# Capítulo 5 ESTRATEGIAS DE CONTROL

Para encontrar la mejor combinación de estrategias de control ante el brote de una enfermedad, en un periodo corto de tiempo, se aplicó el método de optimización estocástica SA a los sistemas del capítulo 4 que incluyen varias variables de control. Para la implementación del algoritmo se eligió el software matemático MATLAB, se desarrollaron varias simulaciones para diferentes escenarios que se asemejan a diversas situaciones de la vida real. Con el fin de evaluar las condiciones para las cuales el algoritmo alcanza su mejor desempeño, se realizaron muchos experimentos con los que se logró determinar los parámetros que inciden significativamente en éste y los valores para los cuales se da la convergencia en el menor tiempo posible.

Primero se aplicó la técnica para los modelos que describen la dinámica de una enfermedad en una sola población, modelo (4.4), para verificar su funcionamiento y convergencia. Luego se extendió a modelos metapoblacionales, modelos (4.6) y (4.8), específicamente para una población con dos parches.

# 5.1. Implementación del SA para problemas de control óptimo sujeto a modelos de propagación de enfermedades

Implementar el algoritmo de SA requirió tomar un conjunto de decisiones: el espacio de estados, la definición de la estructura de la vecindad, el total de posibles estados vecinos para una solución dada, el número de iteraciones para cada temperatura, temperatura inicial, temperatura final y el mecanismo de enfriamiento. A continuación se explica la elección de dichas consideraciones para los problemas de valor óptimo explicados en el capítulo 4.

#### 5.1.1. Espacio de estados

Los estados corresponden a las variables de control que se definieron en cada uno de los problemas.

- Problema 1: Proporción de la población que será vacunada, representada por el parámetro u<sub>k</sub>.
- Problema 2: Proporción de individuos infectados que se dejarán pasar de un parche a otro, representada por los parámtros  $\rho_{I_k}^{xy}$ ,  $\rho_{I_k}^{yx}$ ,  $\tau_{I_k}^{xy}$ ,  $\tau_{I_k}^{yx}$ .
- Problema 3: Proporción de la población que se le aplicará tratamiento médico, proporción de la población que se le aplicará distanciamiento social y proporción de individuos infectados que se dejarán pasar de un parche a otro. Representadas por los parámetros  $1 - \tau_k^x$ ,  $1 - \tau_k^y$ ,  $f_k^x$ ,  $f_k^y$ , y  $D_{I_k}^x$ ,  $D_{I_k}^y$ , respectivamente.

Así, dado un instante i se define el estado  $s_i$  como:

$$s_i = \left(c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, c_{i_1}^2, c_{i_2}^2, \dots, c_{i_k}^2, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n\right)$$

siendo n el número de variables de control que incluye el problema y k el número de días transcurridos. En este proyecto se trabajó con  $n \leq 6$ , es decir, con un máximo de tres variables de control.  $c_{i_m}^p$  es la proporción de la población que se le aplicará el control p en el día m.

## 5.1.2. Estructura de la vecindad

Según la teoría, el mecanismo de generación de un estado vecino debe permitir pasar de una solución a otra, el procedimiento para elegir el vecino se explica a continuación.

Dada una solución  $s_i$  se obtiene la solución  $s_{i+1}$  modificando, mediante el incremento o disminución, *a* entradas del vector solución  $s_i$  de cualquiera de los *n* controles. La elección de la variable a modificar será aleatoria, así como la decisión de si se incrementa o disminuye su valor. Es decir, dada la solución

$$s_i = \left(c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, ..., c_{i_k}^1, c_{i_1}^2, c_{i_2}^2, ..., c_{i_k}^2, ..., c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, ..., c_{i_k}^n\right)$$

el incremento o disminución depende del control que se vaya a modificar, así si uno de los controles a modificar es p con  $p \in \{1, ..., n\}$ , se definió el cambio en el valor de la variable como

$$\Delta c = \frac{\text{Valor máximo de } c^p - \text{Valor mínimo de } c^p}{100}$$

la modificación puede hacerse en cualquiera de los k valores correspondientes al control p. Luego los posibles vecinos para  $s_i$  cambiando el control p son

$$\begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p + \Delta c, c_{i_2}^p, \dots, c_{i_k}^p, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p - \Delta c, c_{i_2}^p, \dots, c_{i_k}^p, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p, c_{i_2}^p + \Delta c, \dots, c_{i_k}^p, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p, c_{i_2}^p - \Delta c, \dots, c_{i_k}^p, \dots, c_{i_0}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \\ \\ \vdots \\ \begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p, c_{i_2}^p, \dots, c_{i_k}^p + \Delta c, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \\ \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} c_{i_1}^1, c_{i_2}^1, \dots, c_{i_k}^1, \dots, c_{i_1}^p, c_{i_2}^p, \dots, c_{i_k}^p - \Delta c, \dots, c_{i_1}^n, c_{i_2}^n, \dots, c_{i_k}^n \end{pmatrix} \\ \end{pmatrix}$$

siempre y cuando  $c_{i_m}^p$ , con  $m \in \{1, ..., k\}$ , no sea ninguno de los valores extremos del control. Si  $c_{i_m}^p$  es el valor mínimo que puede tomar el control entonces sólo se tiene la

posibilidad de incremento, de la misma forma si  $c_{i_m}^p$  es el valor máximo entonces sólo se tiene la posibilidad de disminuir su valor. Por lo tanto, el conjunto de soluciones candidatas a ser  $s_{i+1}$  serán los vectores resultantes después de modificar al azar aentradas del vector  $s_i$ .

Para la implementación del algoritmo 2 interesa conocer cuántos posibles estados vecinos tiene  $s_i$ , a continuación se explicará la forma en que se hizo este cálculo. Sea N la dimensión del vector  $s_i$ , convenientemente se dividirá N en dos grupos: los puntos límite,  $N_0$ , que corresponden a las entradas del vector que toman el valor máximo o mínimo del control correspondiente y el total de puntos interiores,  $N_1$ , que serían las entradas que no son puntos límites. Esto porque para los puntos límites solo se tiene una opción: el incremento o la disminución, pero para los puntos interiores se tienen las dos opciones. Si se van a modificar al azar a entradas, éstas pueden ser seleccionadas de cualquiera de los dos grupos  $N_1$ ,  $N_0$  o de ambos. Luego, el total de posibles vecinos de  $s_i$  estaría dado por

$$\begin{pmatrix} N_1 \\ a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_0 \\ 0 \end{pmatrix} 2^a + \begin{pmatrix} N_1 \\ a-1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_0 \\ 1 \end{pmatrix} 2^{a-1} + \dots + \begin{pmatrix} N_1 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_0 \\ a \end{pmatrix} 2^0$$

El primer término corresponde al caso en que los *a* valores a cambiar son puntos interiores, así se tienen  $\binom{N_1}{a}$  formas distintas de elegir esos *a* valores, el  $2^a$ corresponde a que para los *a* valores se tienen las dos opciones: incremento o disminución; entonces se tienen  $\binom{N_1}{a}\binom{N_0}{0}2^a$  posibilidades para ser vecino de  $s_i$  escogiendo para cambiar *a* entradas con valores interiores. Ahora, existe la posibilidad de que alguna de las entradas escogidas para cambiar sea un valor extremo, de ahí los demás términos. Por ejemplo,  $\binom{N_1}{a-1}\binom{N_0}{1}2^{a-1}$  serían los posibles vecinos al cambiar *a* entradas del vector donde una de las entradas tiene el valor máximo o mínimo del control, para la cual solo se tendría una de las opciones de incrementar o disminuir su valor. Así sucesivamente hasta llegar al caso de que las a entradas a modificar corresponan a valores extremos de los controles donde se tendrían  $\binom{N_1}{0}\binom{N_0}{a}2^0$  posibles vecinos para  $s_i$ . Considerando todas posibilidades para la elección de a entradas al azar y elegir al azar si se suma o resta  $\Delta c$ , con la restricción de los puntos límite, se tiene que el total de posibles vecinos de  $s_i$ está dado por

$$\sum_{i=0}^{a} \binom{N_1}{a-i} \binom{N_0}{i} 2^{a-i}$$
(5.1)

El valor de a es elegido experimentalmente para obtener una convergencia más rápida.

La solución es elegida de forma completamente aleatoria, como se explicó anteriormente. Así el comportamiento del algoritmo es estocástico, la ejecución del mismo problema dos veces no tiene porque dar el mismo resultado en las dos ocasiones pero sí resultados muy similares, dado que teóricamente sí se da la convergencia.

# 5.1.3. Temperaturas

En la implementación de algoritmo 2 las temperaturas son parámentros elegidos por el usuario que no dependen del problema pero deben ser ajustados para cada problema en particular. Así la temperatura inicial y final fueron seleccionadas experimentalmente para cada uno de los problemas tras muchas simulaciones, una tarea que requirió de mucho tiempo sobre todo por ser una primera implementación.

Para la temperatura inicial se eligió  $T_0 = 10\,000$  para el modelo SIR de una sola población y  $T_0 = 20\,000$  para los modelos SIR y SIS metapoblacionales.

El parámetro de control temperatura desciende hasta que se considera que el sistema ha alcanzado el estado mínimo de energía. Para el algoritmo se fija un valor tal que  $T_f < \epsilon$  donde  $\epsilon = 10^{-3}$  para el modelo SIR de una sola población y  $\epsilon = 10^{-8}$  para los modelos SIR y SIS metapoblacionales.

El mecanismo de enfriamiento utilizado fue el exponencial (2.3)

$$T(K) = T_0(0.999)^K$$

donde K es el número de iteraciones que se esta dispuesto a trabajar en cada etapa, equivalente a la cantidad de tiempo que se va a esperar para que el sistema alcance su equilibrio térmico para una temperatura dada.

# 5.1.4. Número máximo de iteraciones, $N_v$

Define cuánto tiempo estará el algoritmo buscando soluciones en una temperatura dada. El número máximo de repeticiones se determinó de forma experimental con la restricción

 $N_v \leq$  Número máximo de vecinos

El número máximo de vecinos está dado por (5.1).

Una vez estudiado con detalle la elección de los parámetros del algoritmo 2 se mostrarán los resultados de la aplicación de este algoritmo a cada uno de los problemas de valor óptimo sujeto a los modelos de propagación de enfermedades.

#### 5.2. Simulated annealing aplicado al modelo SIR en una población

Se desea resolver el problema de optimización, explicado en la sección 4.3.1, siguiente

$$\min \sum_{k=1}^{T-1} (I_k + Bu_k^2 + B_1 u_k) + I_T$$
s.t.  $S_{k+1} = S_k (1 - u_k) - \beta (S_k (1 - u_k)) I_k$   
 $I_{k+1} = I_k + \beta S_k (1 - u_k) I_k - d_2 I_k$   
 $R_{k+1} = R_k + u_k S_k$   
 $0 \le u_k \le 1 - d$ 
(5.2)

Para todos los casos se trabajó con  $S_1 = 100$ ,  $I_1 = 1$ ,  $\beta = 0.02$ ,  $d_2 = 0.01$ , d = 0.2 y T = 4, valores tomados de [6] pues el objetivo es verificar el funcionamiento del SA comparando los resultados obtenidos con los ahí presentados.

Se supone que el programa de vacunación comienza en el instante t = 1, es decir, en el instante en que se detecta la enfermedad.

Primero se analizó el peor de los escenarios, es decir, la propagación de la enfermedad por la población si no se aplica ningún tipo de control. Los resultados son presentados en la figura 5–1.

En la figura 5–1 se puede observar que si no se aplica ningún tipo de control, que en este caso corresponde a no aplicar el programa de vacunación, para k = 4el total de infectados es  $I_4 = 85$ . Es decir, un 84.2 % de la población termina en la clase de infectados transcurrido 4 instantes de tiempo.

Se aplicó el SA para resolver el problema (5.2), el objetivo es indentificar qué proporción de la población se debe vacunar cada día con el fin de disminuir



Figura 5–1: S, I, R sin control

el impacto de la enfermedad pero además minimizar el costo de aplicar el programa de vacunación. Se analizaron los mismos casos que en [6], estos casos son producto de hacer cambios en los parámetros del funcional objetivo, asumiendo diferentes valores para el costo de aplicar el control.

Primer caso: Costo del control cuadrático (haciendo  $B_1 = 0$ ). Se realizaron simulaciones para distintos valores de B que corresponde al costo cuadrático del control, se trabajaron los siguientes valores B = 1, 10, 20, 50; figuras 5–2, 5–3, 5–4 y 5–5, respectivamente, con el objetivo de analizar los cambios en las clases (S, I, R) y el control (proporción de personas vacunadas).

Para los cuatro valores de B se obtuvieron los mismos resultados que en [6]. Se puede observar que el número de infectados se reduce significativamente al aplicar la medida de control, en los 4 casos el número de infectados para k = 4 es menor



Figura 5–2: S, I, R y estrategia de control para B=1



Figura 5–3: S, I, R y estrategia de control para B=10



Figura 5–4: S, I, R y estrategia de control para B=20



Figura 5–5: S, I, R y estrategia de control para B=50

o igual que 11 reduciéndose en hasta un 73.3 % el total de infectados en el peor de los casos que corresponde al mayor costo. Conforme B toma valores más grandes, lo que corresponde a un incremento en el costo de aplicar el control, la efectividad del control disminuye. Un aumento de 150 % en el coeficiente de costo para la aplicación del control, de B = 20 a B = 50, aumenta en apenas un 2.0 % la cantidad de infectados. Es decir, conforme aumentan los costos la efectividad de la medida de control va disminuyendo aunque es una dismunución leve.

Segundo caso: Costo para el control aproximadamente lineal (haciendo B = 0.01). Para la figura 5–6, se trabajó con  $B_1 = 1$  para aproximar el costo lineal. Se observa que el control para los dos primeros pasos del tiempo llega al valor máximo, entonces se reduce al valor mínimo para el tercer instante cuando ya el número de personas infectadas empieza a disminuir.



Figura 5–6: S, I, R y estrategia de control para B=0.01 y  $B_1=1$ 

En la figura 5–7, se trabajó con  $B_1 = 10$ . Se puede observar que el control para k = 1 llega al valor máximo, entonces se reduce al valor mínimo para k = 2 y k = 3.

Así que para minimizar el total de infectados y el costo de aplicar vacunación, en el caso de un costo aproximadamente lineal, figuras 5–6 y 5–7, el control óptimo solo toma los valores extremos.



Figura 5–7: S, I, R y estrategia de control para B=0.01 y  $B_1=10$ 

Analizando los dos casos: costo cuadrático y costo aproximadamente lineal, los resultados obtenidos para el control óptimo y las clases en los dos casos ilustran que los parámetros del funcional objetivo tienen un impacto significativo en los resultados. Por lo tanto, es claro que para este problema el control óptimo depende del funcional objetivo y sus correspondientes parámetros.

## 5.3. Simulated annealing aplicado al modelo SIR metapoblacional

El objetivo es resolver el problema de optimización, explicado en la sección 4.3.2, siguiente

$$\begin{split} \min & \sum_{x,y} \left( \sum_{k=1}^{T-1} \left( B_1 \left( \hat{I}_k^x \right)^2 + B_2 \left( \tau_{I_k}^{yx} - \tau_S^{yx} \right)^2 + B_3 \left( \rho_{I_k}^{yx} - \rho_S^{yx} \right)^2 \right) + \left( \hat{I}_T^x \right)^2 \right) \\ \text{s.t.} & S_{k+1}^{xx} = (1 - \rho_S^{xy}) (S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx})) + \tau_S^{xy} (S_k^{xy} - \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{yy})) \\ & S_{k+1}^{yy} = (1 - \rho_S^{yx}) (S_k^{yy} - \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy})) + \tau_S^{xy} (S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{xx})) \\ & S_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_S^{yx}) (S_k^{xy} - \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{yy})) + \rho_S^{xy} (S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx})) \\ & S_{k+1}^{yx} = (1 - \tau_S^{yx}) (S_k^{yx} - \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{xy})) + \rho_S^{xy} (S_k^{yy} - \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy})) \\ & S_{k+1}^{yx} = (1 - \tau_S^{xy}) (S_k^{xx} - \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xx}) + \tau_{I_k}^{yx} (I_k^{xy} + \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy}) \\ & I_{k+1}^{xy} = (1 - \rho_{I_k}^{yx}) (I_k^{xy} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy}) - dI_k^{yy}) + \tau_{I_k}^{xy} (I_k^{xx} + \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xy}) \\ & I_{k+1}^{xy} = (1 - \tau_{I_k}^{yx}) (I_k^{yy} + \beta S_k^{xy} (I_k^{xy} + I_k^{yy}) - dI_k^{xy}) + \rho_{I_k}^{yy} (I_k^{xx} + \beta S_k^{xx} (I_k^{xx} + I_k^{yx}) - dI_k^{xy}) \\ & I_{k+1}^{yx} = (1 - \tau_{I_k}^{yx}) (I_k^{yx} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yx} + I_k^{xy}) - dI_k^{xy}) + \rho_{I_k}^{yy} (I_k^{yy} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy}) - dI_k^{xy}) \\ & I_{k+1}^{yx} = (1 - \tau_{I_k}^{xy}) (I_k^{yx} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yx} + I_k^{xy}) - dI_k^{yy}) + \rho_{I_k}^{yy} (I_k^{yy} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy}) - dI_k^{xy}) \\ & I_{k+1}^{yx} = (1 - \tau_{I_k}^{xy}) (I_k^{yx} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yx} + I_k^{xy}) - dI_k^{yy}) + \rho_{I_k}^{yy} (I_k^{yy} + \beta S_k^{yy} (I_k^{yy} + I_k^{xy}) - dI_k^{yy}) \\ & 0 \le \rho_{I_k}^{yx} \le \rho_S^{yx}, \quad 0 \le \tau_{I_k}^{yx} \le \tau_S^{yx}, \quad 0 \le \rho_{I_k}^{xy} \le \rho_S^{xy}, \quad 0 \le \tau_{I_k}^{xy} \le \tau_S^{xy} \\ & (5.3) \end{aligned}$$

Se desea identificar que proporción de individuos infectados se va a dejar pasar de un parche a otro cada día, es decir, si se va a aplicar algún tipo de restricción en el flujo de personas infectadas. Esto se puede hacer a través de pruebas de laboratorio rápidas, aplicación de cuestionarios, medición de temperatura, seguido de la aplicación de restricciones del movimiento. El objetivo es minimizar el impacto de la enfermedad en las dos poblaciones y minimizar el costo de aplicar esas medidas.

En la tabla 5–1 se presentan los valores para los parámetros del modelo que se fijaron para todas las simulaciones.

Se analizaron varios casos, con el objetivo de simular diferentes escenarios de la realidad. En todas las simulaciones se grafica el peor de los casos, gráficas color

Parámetro	Valor	Definición F	
T	30	Días transcurridos	
$\beta$	$10^{-3}$	Tasa de infección	[25]
d 0.44		Tasa de muerte más	[25]
		la tasa de recuperación natural	
$S_1^{xx}$	1500	Número inicial de susceptibles de	
~1	1000	x que están en $x$	
$S^{yy}_{1}$	1000	Número inicial de susceptibles de	
~1	1000	y que están en $y$	
$S^{xy}$	0	Número inicial de susceptibles de	
$\mathcal{D}_1$	0	xque están en $y$	
$C^{yx}$	0	Número inicial de susceptibles de	
$\mathcal{S}_1$		y que están en $x$	
Txh	0	Número inicial de infectados de	
$I_1$	0	xque están en $y$	
Tyx	0	Número inicial de infectados de	
$I_1$		y que están en $x$	
_xy	0.02	Tasa de inmigración de susceptibles	[27]
$\gamma_S$	0.03	de $x$ a $y$	[37]
- <i>xy</i> 0.04		Tasa de emigración de susceptibles	[27]
$ ho_S$	0.03	de $x$ a $y$	[]]
_yx	0.02	Tasa de inmigración de susceptibles	[27]
$\gamma_{S}$		de $y$ a $x$	[]]
yx	0.02	Tasa de emigración de susceptibles	[27]
$ ho_S$		de $y$ a $x$	႞ၣ႞
$B_1$	1	Costo de un infectado	[7], [6]

Cuadro 5–1: Valor de los parámatros modelo SIR metapoblacional.

negro (marcadores •), que es el caso en que no se aplica ningún tipo de control. Además de graficar los resultados de aplicar el minimizador para resolver el problema de optimización dado, gráficas color azul (marcadores \*).

**Primer caso:** Se aplica el minimizador, suponiendo que se puede restringir en su totalidad el paso de personas infectadas de un parche a otro. Así las cotas para los controles, que corresponden al valor máximo y mínimo que pueden tomar diariamente, están dadas por

$$\rho_{I_k}^{xy} \in [0, 0.03], \ \rho_{I_k}^{yx} \in [0, 0.02] \ y \ \tau_{I_k}^{xy} \in [0, 0.03], \ \tau_{I_k}^{yx} \in [0, 0.02]$$

para todas las simulaciones se trabajó con  $B_2 = B_3 = 0.2$ , es decir, el costo de aplicar restricciones en el flujo de personas infectadas 80 % más barato que el costo de un infectado.

Se trabajaron tres simulaciones correspondientes a variar  $I_1^{xx}$  con  $I_1^{yy} = 0$ . Los resultados se presentan en las figuras 5–8, 5–9, 5–10; para  $I_1^{xx} = 1, 10, 100$  respectivamente. Las medidas de control resultantes, gráficas d), son muy similares, se aplica restricción en el flujo de personas infectadas en la población x dado que es ahí donde inicialmente está el grupo de personas infectadas.

Si se comparan las figuras c) de los tres casos 5–8, 5–9 y 5–10, se puede concluir que el minimizador depende del grupo inicial de personas infectadas y va perdiendo efectividad conforme aumenta el número de personas infectadas inicialmente. Esto quiere decir que la medida de control de aplicar restricciones en el flujo de infectados de un parche a otro tiene mayor éxito si se aplican lo más pronto posible.

Observando las estrategias de control, gráficas d) de las figuras 5–8, 5–9 y 5–10, se tiene que inicialmente se restringue totalmente el número de personas infectadas que salen de grupo x y conforme el número de infectados va disminuyendo se dejan de aplicar restricciones en el flujo. No se aplica ningún tipo de restricción en el flujo de personas que salen del grupo y, donde inicialmente no hay infectados. Si se compara los tres casos, conforme aumenta el número de personas infectadas inicialmente las restricciones se dejan de aplicar en un tiempo más temprano. Esto dado que el pico de infectados se da más rápido para mayor número de infectados iniciales, gráficas b), en otras palabras, el número de infectados disminuye más rápido para un mayor número de personas infectadas inicialmente.



Figura 5–8: Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 1$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

Dado que la estrategia de control resultante restringue la entrada de personas infectadas al parche y, este se mantiene la mayoría del tiempo libre de infectados esto se puede observar en las gráficas a) y b) de las figuras 5–8, 5–9 y 5–10. Al final se da un leve aumento, debido a que conforme disminuye la cantidad de infectados



Figura 5–9: Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

en el parche x las restricciones en el flujo se van eliminando.

En el cuadro 5-2 se puede observar el valor del funcional para las tres simulaciones presentadas en las figuras 5-8, 5-9 y 5-10; así como el valor del funcional



Figura 5–10: Resultados permitiento la restricción total del flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 100$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

para el PC que correspondería al costo de los infectados. Se puede observar que conforme aumenta el número inicial de infectados el minimizador va perdiendo efectividad. Para el caso  $I_1^{xx} = 1$  los costos se reducen hasta en un 49.9 %, para  $I_1^{xx} = 10$ 

$I_1^{xx}$	Functional PC	Minimizador
1	6.2093	3.1085
10	6.2430	3.4962
100	6.9650	4.3289

se reducen en un 44.0 % y en un 37.8 % para el caso de  $I_1^{xx} = 100$ , con respecto al PC.

Cuadro 5–2: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y permitiento la restricción total del flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$ 

Se trabajaron dos simulaciones más considerando personas infectadas inicialmente en los dos parches. La figura 5–11 corresponde a  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 5$  y para la figura 5–12 se tomó  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 15$ . Si se comparan las gráficas b), de ambas figuras, se puede observar que el pico de los infectados en el parche x para el minimizador es mayor que en el PC, pero para el grupo y es menor y la diferencia es más significativa, lo que se refleja en las gráficas c) donde se nota la reducción en el total de infectados. Para el primer caso la reducción en el número infectados es mayor que en el segundo caso, también se observa que la disminución de los infectados es más lenta si se aplica el minimizador aunque la diferencia no es mucha.

Con respecto a las estrategias de control para estos dos casos, se puede observar en las gráficas d) de las figuras 5–11 y 5–12 que alrededor de los 10 primeros días se aplica total restricción en el flujo de personas infectadas que salen del grupo xpero luego esta restricción se elimina o se reduce. Al inicio no se aplica restricción en el flujo de infectados del grupo y, pero conforme aumentan los infectados se llega aplicar el máximo de restricción para luego disminuir la restricción cuando se reducen los infectados.

En el cuadro 5–3 se muestra el valor del funcional para el PC y el minimizador. Si se comparan estos resultados con los del cuadro 5–2 se observa que el minimizador



Figura 5–11: Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 5$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

es menos efectivo pues reduce menos los costos. Para el primer caso se tiene que el costo se reduce en un 9.2% y en un 3.7% para el segundo caso, con respecto al PC.



Figura 5–12: Resultados restringiendo totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 15$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

Segundo caso: Se aplica el minimizador, suponiendo que no se puede restringir en su totalidad el paso de personas infectadas de un parche a otro, con el mismo valor del primer caso para los coeficientes del funcional  $B_2 = B_3 = 0.2$ . Dado que en la realidad la restricción total de individuos es complicada, puede darse el

77

$I_1^{xx}$	$I_1^{yy}$	Functional PC	Minimizador
10	5	6.5120	5.9088
10	15	6.7006	6.4499

Cuadro 5–3: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y  $I_1^{yy}$ , además de permitir la restricción total del flujo de infectados y con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$ 

caso de que un individuo infectado no presente síntomas entonces se le deje pasar o simplemente que un individuo viole las restricciones impuestas. Por lo que se definieron las siguientes cotas para los controles

$$\rho_{I_k}^{xy} \in [0.001, 0.03], \ \rho_{I_k}^{yx} \in [0.001, 0.02] \ \text{y} \ \tau_{I_k}^{xy} \in [0.001, 0.03], \ \tau_{I_k}^{yx} \in [0.001, 0.02]$$

Se analizaron los mismos escenarios que el primer caso. Primero se varió  $I_1^{xx}$  dejando fijo  $I_1^{yy} = 0$ . Los resultados se muestran en las figuras 5–13, 5–14, 5–15 para los valores de  $I_1^{xx} = 1, 10, 100$  respectivamente.

La diferencia entre el primer y el segundo caso es notable si se comparan las gráficas c) de las figuras 5–13, 5–14, 5–15 con las gráficas c) de 5–8, 5–9 y 5–10. El aplicar control en el flujo de personas infectadas, sin lograr la restricción total, tiene como consecuencia una doble ola de infección. Disminuyendo el impacto de una sola ola de infección que se puede observar en el primer caso, lo que se refleja en un pequeño pero importante retraso en la propagación de la enfermedad.

Los resultados en las estrategias, figuras d) en 5–13, 5–14, 5–15, son muy similares al caso primero. Se inicia aplicando el máximo de restricción en los parches donde inicialmente hay personas infectadas y conforme van disminuyendo los infectados entonces disminuyen las restricciones. No se aplica ningún tipo de restricción en el flujo de personas que salen del parche y.



Figura 5–13: Resultados sin restringir totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 1$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

En el cuadro 5–4 se muestra los valores del funcional para el PC y el minimizador. Si se compara los valores de este cuadro con los valores del cuadro 5–2 se puede observar que el minimizador es más efectivo en el primer caso, donde se permite la restricción total en el flujo de personas infectadas ya que se obtiene un



Figura 5–14: Resultados sin restringir totalmente el paso de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

valor menor para el funcional.

El segundo análisis para este caso se trabajó variando  $I_1^{xx}$  y  $I_1^{yy}$ , con valores no nulos para  $I_1^{yy}$ . En las figuras 5–16 y 5–17 se muestran los resultados para  $I_1^{xx} = 10$ ,



Figura 5–15: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  a) Susceptibles e infectados en todos los parches para  $I_1^{xx} = 100$  y  $I_1^{yy} = 0$ . b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones para  $I_1^{xx} = 100$  c) Total de infectados en las dos poblaciones para  $I_1^{xx} = 100$  c) Total de infectados en las dos poblaciones para  $I_1^{xx} = 100$  d) Estrategia de control minimizante  $I_1^{xx} = 100$ 

 $I_1^{yy} = 5$  y  $I_1^{xx} = 10$ ,  $I_1^{yy} = 15$ , respectivamente.

$I_1^{xx}$	Functional PC	Minimizador
1	6.2093	4.5240
10	6.2430	4.5481
100	6.9650	5.0497

Cuadro 5–4: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$ 

Observando las gráficas c) de las figuras 5-16 y 5-17 se presenta una sola ola de infectados, a diferencia de las figuras c) de las tres primeras simulaciones 5-13, 5-14, 5-15 donde la aplicación de restricciones en el flujo tuvo el impacto de producir una segunda ola de infectados, esto cuando se tiene inicialmente infectados en una sola de las poblaciones.

Los resultados de estas dos últimas simulaciones, que se muestran en las figuras 5-16 y 5-17 donde hay inicialmente infectados en las dos poblaciones; son muy similares a las del primer caso, resultados presentados en las figuras 5-11 y 5-12.

Las estrategias de control resultantes para este segundo análisis, se pueden observar en las gráficas d) de las figuras 5–16 y 5–17, indican la aplicación de restricciones en el parche x los primeros días y conforme va disminuyendo el número de infectados se van eliminando las restricciones. Para el parche y no se aplica ninguna restricción los primeros días, luego se aplica el máximo de restricción para finalizar eliminando las restricciones.

$I_1^{xx}$	$I_1^{yy}$	Functional PC	Minimizador
10	5	6.5120	5.9454
10	15	6.7006	6.4689

Cuadro 5–5: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y  $I_1^{yy}$ , además sin restringir totalmente el flujo de infectados y con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$ 



Figura 5–16: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 5$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

En el cuadro 5–5 se muestra el valor del funcional para el PC y el minimizador. Si se comparan estos resultados con los del cuadro 5–3 para el primer caso, se observa que el minimizador es más efectivo en el segundo caso.



Figura 5–17: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.2$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 15$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

**Tercer caso:** Se aplica el minimizador, suponiendo que no se puede restringir en su totalidad el paso de personas infectadas de un parche a otro. Similar al segundo caso pero ahora considerando un incremento en los coeficientes de costo, correspondientes a la aplicación de restricciones en el flujo de personas infectadas, para todas las simulaciones se trabajó con  $B_2 = B_3 = 0.4$ .

Se trabajaron las mismas simulaciones del primer caso variando  $I_1^{xx}$  con  $I_1^{yy} = 0$ . Los resultados se presentan las figuras 5–18, 5–19, 5–20; para  $I_1^{xx} = 1, 10, 100$  respectivamente.

Un aumento en los costos para el caso de un infectado inicialmente en el parche  $x, I_1^{xx} = 1 \text{ y } I_1^{yy} = 0$ , no produce ningún cambio significativo en el total de personas infectadas en las dos poblaciones, esto de puede observar comparando las gráficas c) de las figuras 5–13 y 5–18. La diferencia se muestra en las gráficas d) de las mismas figuras, la restricción del flujo de personas que salen del parche x se aplica por más días cuando el costo es menor y esto refleja un pequeño aumento en el valor del minimizador según los datos mostrados en los cuadros 5–4 y 5–6. Resultados similares se obtienen para los casos  $I_1^{xx} = 10, I_1^{yy} = 0 \text{ y } I_1^{xx} = 100, I_1^{yy} = 0$ , el cambio se da en el número de días que se aplica la medida de control.

$I_1^{xx}$	Functional PC	Minimizador
1	6.2093	4.5316
10	6.2430	4.5548
100	6.9650	5.0553

Cuadro 5–6: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$ 

Si se comparan las gráficas de las figuras 5–14 y 5–15, que corresponden a los casos en que hay inicialmente infectados en las dos poblaciones  $I_1^{xx} = 10$ ,  $I_1^{yy} = 5$  y  $I_1^{xx} = 10$ ,  $I_1^{yy} = 15$  para  $B_2 = B_3 = 0.2$ , con las gráficas de las figuras 5–19 y 5–20 que son los mismos casos pero con un aumento en los coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  se puede observar que no hay diferencias perceptibles a simple vista



Figura 5–18: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  para  $I_1^{xx} = 1$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

en el número de personas infectadas ni en la estrategia de control. La única diferencia entre estos dos casos ocurre en el valor del funcional aplicando el minimizador, datos de los cuadros 5-5 y 5-7, de donde se puede concluir que el minimizador es



S<sup>x</sup>

S

Total de infectados

Figura 5–19: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

10 15 20 25

Tiempo (días)

5

más eficiente para un mayor valor de los coeficientes de costo.

Tiempo (días)

De los análisis del primer y segundo caso se puede concluir que un incremento en los coeficientes de costo del funcional objetivo no produce cambios significativos

10 15 20 25

Tiempo (días)

5



Figura 5–20: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  para  $I_1^{xx} = 100$  y  $I_1^{yy} = 0$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

en los resultados.



Figura 5–21: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 5$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

# 5.4. Simulated annealing aplicado al modelo SIS metapoblacional

Ahora se considera el problema de optimización explicado en la sección 4.3.3.



Figura 5–22: Resultados sin restringir totalmente el flujo de infectados, con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$  para  $I_1^{xx} = 10$  y  $I_1^{yy} = 15$ . a) Susceptibles e infectados en todos los parches. b) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. c) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

El propósito es identificar la mejor combinación de las 3 estrategias de intervención: tratamiento, distanciamiento social y restricciones en el flujo de individuos infectados; que logra minimizar el número de personas infectadas y además genera un menor costo. Se desea saber a qué proporción de la población se le debe aplicar

$I_1^{xx}$	$I_1^{yy}$	Functional PC	Minimizador
10	5	6.5120	5.9156
10	15	6.7006	6.4557

Cuadro 5–7: Valor funcional SIR metapoblacional variando  $I_1^{xx}$  y  $I_1^{yy}$ , además sin restringir totalmente el flujo de infectados y con coeficientes de costo  $B_2 = B_3 = 0.4$ 

diariamente cada una de las medidas para minimizar el impacto de la enfermedad en ambas poblaciones y el costo de la aplicación de esas medidas de control.

Así el problema a resolver es

$$\begin{split} \min & \sum_{x,y} \left( \sum_{k=1}^{T-1} \left( B_1 \left( \widehat{I}_k^x \right)^2 + B_2 \left( f_k^x \right)^2 + B_3 \left( \tau_k^x \right)^2 + B_4 \left( D_{I_k}^x - D_S^x \right)^2 \right) + \left( \widehat{I}_T^x \right)^2 \right) \\ \text{s.t.} & S_{k+1}^x = (1 - D_S^x) \widetilde{S}_k^x + D_S^y \widetilde{S}_k^y \\ & I_{k+1}^x = (1 - D_{I_k}^x) \widetilde{I}_k^x + D_{I_k}^y \widetilde{I}_k^y \\ & S_{k+1}^y = D_S^x \widetilde{S}_k^x + (1 - D_S^y) \widetilde{S}_k^y \\ & I_{k+1}^y = D_{I_k}^x \widetilde{I}_k^x + (1 - D_{I_k}^y) \widetilde{I}_k^y \\ & 0 < D_{I_k}^x \le D_S^x, \ 0 < D_{I_k}^y \le D_S^y \\ & 0 \le \tau_k^x \le m_1, \ 0 \le \tau_k^y \le m_2 \\ & 0 \le f_k^x \le m_3, \ 0 \le f_k^y \le m_4 \end{split}$$

$$(5.4)$$

 $m_i \operatorname{con} i \in \{1, 2, 3, 4\}$  son las cotas para los controles.

En la tabla 5–8 se presentan los valores para los parámetros del modelo que se fijaron para todas las simulaciones.

Se trabajó con las siguientes cotas para los controles

 $f_x, f_y \in [0, 0.2], \ \tau_x, \tau_y \in [0, 0.05] \ (\text{tomados de } [7])$  $D_I^x \in [0.001, D_S^x] \ \text{y} \ D_I^y \in [0.001, D_S^y]$
Parámetro	Valor	Definición	Fuente
T	50	Días transcurridos	
$\beta$	1.94	Tasa de transmisión	[7]
$\sigma_x, \sigma_y$	$\frac{1}{7}$	Fracción de recuperados naturalmente	[7]
$S_1^x$	1500	Número inicial de susceptibles en $X$	
$S_1^y$	1500	Número inicial de susceptibles en $Y$	
$D_S^x$	0.03	Fracción de susceptibles que emigran de $X$	[37]
$D_S^y$	0.03	Fracción de susceptibles que emigran de $Y$	[37]
$B_1$	1	Costo de un infectado	[7], [6]

Cuadro 5–8: Valor de los parámatros modelo SIS metapoblacional.

Lo que representa el valor mínimo y máximo diario para los controles.

**Pimer caso:** Se trabaja con  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . Se aplica control solo en la población y donde inicialmente no hay infectados y se quiere evitar que inicie un brote de la enfermedad, se analizan dos posibles escenarios. En la figura 5–23 se muestran los resultados al aplicar el minimizador sobre los tres controles: distanciamiento social, tratamiento y dispersión. Los resultados de aplicar el minimizador sobre el distancimiento y tratamiento, aplicando la restricción máxima sobre la dispersión de personas infectadas, es decir se fija  $D_I^y = 0.001$ , se muestran en la figura 5–24.

Si se aplica las tres medidas de control en la población donde inicialmente no hay infectados, con el objetivo de disminuir al máximo el impacto de la enfermedad, se observa que a pesar de que el menor costo lo tiene la aplicación de restricciones sobre la dispersión, la estrategia que minimiza los costos es aplicar el máximo distanciamiento social, el máximo de tratamiento y no aplicar restricciones sobre la dispersión, esto se puede observar en la gráfica c) de la figura 5–23. En la gráfica a) de la misma figura podemos observar, comparando el PC con el minimizador, que en la población x donde no se aplica ninguna medida de control el número de infectados de los dos casos es muy similar no así en la población y donde el número



Figura 5–23: Resultados aplicando los tres controles en la población y, con coeficientes de costo  $B_2 = 0.002$ ,  $B_3 = 0.0002$  y  $B_4 = 0.00002$  para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.

de infectados disminuye dado que se está aplicando la estrategia de control que minimiza los costos.

Observando las gráficas de la figura 5–23, nace la inquietud de ver los resutados si fijamos en la segunda población la aplicación de la máxima restricción en la dispersión, es decir,  $D_I^y = 0.001$  y se varían las otras dos medidas de control: el distanciamiento social y el tratamiento; con el objetivo de identificar cuál estrategia



Figura 5–24: Resultados aplicando el minimizador en la población y sobre el distancimiento y tratamiento, pero aplicando restricción máxima sobre la dispersión, con coeficientes de costo  $B_2 = 0.002$ ,  $B_3 = 0.0002$  y  $B_4 = 0.00002$  para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.

genera el valor mínimo del funcional. Se obtiene una solución muy similar al caso de la figura 5–23, ésta se muestra en la figura 5–24. La estrategia es la mostrada en la gráfica c), la aplicación del máximo del distanciamiento social y el máximo tratamiento, junto con la máxima restricción de la dispersión de infectados que era lo que se había fijado. Si se comparan las gráficas b) de las figuras 5–23 y 5–24 se concluye que no hay un cambio significativo en el total de personas infectadas, pero observando las gráficas a) de las mismas figuras si se puede ver un cambio. En la segunda simulación en ambas poblaciones,  $x \ge y$ , disminuye el número de infectados, no así en la primera simulación donde la disminución se da solo en la población y.

En el cuadro 5–9 se presentan los resultados del valor del funcional, como era de esperar hay un pequeño aumento cuando se fija  $D_I^y$  en el valor mínimo, lo que corresponde a la máxima restricción en el flujo de individuos infectados, dado que el valor mínimo del funcional cuando se consideran las tres medidas de control se alcanza cuando no se aplica ningún tipo de restricción en la dispersión de personas infectadas.

Caso	Minimizador
Variando $f^2$ , $\tau^2$ y $D_I^y$	4.1519
Variando $f^2$ y $\tau^2$ , $D_I^2$ valor mínimo	4.4214

Cuadro 5–9: Valor funcional SIS metapoblacional  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$  aplicando control solo en la población y con coeficientes de costo  $B_2 = 0.002$ ,  $B_3 = 0.0002$  y  $B_4 = 0.00002$ 

Segundo caso: Se aplica medidas de control en ambas poblaciones trabajando con  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ , el propósito es examinar cuál combinación de medidas de control minimiza el costo del impacto de la enfermedad y los costos de aplicar esas medidas. Esto se hace para diferentes valores de los coeficientes de costo con el fin de estudiar el impacto que tienen los parámetros del funcional objetivo en la solución. Se simularon tres casos distintos, los resultados se presentan en las figuras 5–25, 5–26 y 5–27.

Observando las gráficas a) de las figuras 5–25, 5–26 y 5–27 se puede observar que al aplicar el minimizador se dan mejores resultados en la población y, donde inicialmente no hay infectados. El número de infectados disminuye considerablemente con respecto al PC en la población y, mientras que en la población x disminuye muy



Figura 5–25: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control, con coeficientes de costo  $B_2 = 0.002$ ,  $B_3 = 0.0002$ y  $B_4 = 0.00002$  para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. c) Estrategia de control minimizante.

poco. El impacto global de aplicar las medidas de control se puede observar en las gráficas b) de las mismas figuras, la aplicación de las medidas retrasa el máximo de infectados además de disminuirlo. También se observa que las medidas de control producen una pequeña segunda ola de infectados.



Figura 5–26: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control, con coeficientes de costo  $B_2 = 0.04$ ,  $B_3 = 0.004$  y  $B_4 = 0.0004$  para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

En los tres casos analizados, cuyos resultados se muestran en las figuras 5–25, 5–26 y 5–27, la estrategia resultante que genera el costo mínimo son muy similares, gráficas c) de las figuras. En la población x, donde inicialmente hay individuos infectados, se aplica el máximo de las tres medidas de control: máximo distanciamiento social, máximo tratamiento y máxima restricción en el flujo de personas infectadas hacia la población y. En la población y se aplica máximo distanciamiento social, a



Figura 5–27: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control, con coeficientes de costo  $B_2 = 0.04$ ,  $B_3 = 0.004$  y  $B_4 = 0.4$  para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

pesar de que en los dos primeros casos esta medida tiene el mayor costo y en el tercer caso se cambia para que las restricciones sobre la dispersión tenga el mayor costo. La aplicación del tratamiento va en crecimiento conforme aumenta el número de infectados hasta alcanzar el valor máximo alrededor del día 10 en los tres casos para la población y, en la población x desde el inicio se aplica el máximo tratamiento. Recordando que inicialmente en la población y no hay infectados, el contro óptimo da como resultado en los tres casos que no se aplique ninguna restricción en el flujo de personas infectadas para la población y, pero la máxima restricción en la población x.

En general, en este segundo caso se puede concluir que los coeficientes de costos para las medidas de control no tienen un impacto significativo en las soluciones ni tampoco en el valor del funcional como se observa en el cuadro 5-10.

Caso	Minimizador
$B_2 = 0.002, B_3 = 0.0002 \text{ y} B_4 = 0.00002$	7.6616
$B_2 = 0.04, B_3 = 0.004 \text{ y } B_4 = 0.0004$	7.8103
$B_2 = 0.04, B_3 = 0.004 \text{ y } B_4 = 0.4$	7.8259

Cuadro 5–10: Valor funcional SIS metapoblacional para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$  para diferentes valores de los coeficientes de costo.

**Tercer caso:** Se aplica medidas de control en ambas poblaciones, se trabajan diferentes valores para  $I_1^x$  y  $I_1^y$  pero en el funcional objetivo solo se considera el total de infectados, así el funcional a minimizar es

$$\sum_{x,y} \left( \sum_{k=1}^{T-1} \left( B_1 \left( \widehat{I}_k^x \right)^2 + \left( \widehat{I}_T^x \right)^2 \right) \right)$$

En la primera simulación, figura 5–28, se consideró  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . Si comparamos este caso con los resultados de las simulaciones mostrados en las figuras 5–25, 5–26 y 5–27 donde se tiene la misma población inicial solo que aplicando el minimizador sobre el costo de cada infectado y el costo de aplicar las medidas de control, se puede llegar a la conclusión de que el funcional objetivo no es sensible a las cambios en el valor de los coeficientes de costo correspondientes a las medidas de control dado que los resultados son muy similares. Ahora, es importante notar que se está trabajando con valores para los coeficientes de costo, correspondientes a la aplicación de las medidas de control, pequeños en comparación con el valor  $B_1 = 1$  para el costo de un infectado esta relación entre los valores se tomó de [7]. En este caso también las medidas de control producen una segunda ola de infectados.



Figura 5–28: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 0$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

En las siguientes simulaciones, figuras 5–29, 5–30 y 5–31, lo que se hizo fue variar los valores de  $I_1^x$  y  $I_1^y$  para analizar el impacto en los resultados del minimizador. Se obtienen resultados muy similares, por ejemplo si se compara las gráficas de la figura 5–29 con las de la figura 5–28 los resultados se intercambian. Ahora el minimizador tiene un mayor impacto en la población x dado que inicialmente no hay infectados, gráfica a) de 5–29. Las medidas de control con respecto al flujo de personas infectadas cambian, ahora se aplica máxima restricción en la población ydonde hay inicialmente infectados y se deja libre el paso de individuos en x. Se aplica máximo tratamiento en la población y y en la población x inicialmente la aplicación de tratamiento es baja pero luego aumenta conforme va aumentado el número de personas infectadas. El impacto de la aplicación de medidas de control es la misma, se produce una segunda ola de infectados.

En las figuras 5–30 y 5–31 se trabajó con individuos infectados en ambas poblaciones, los resultados dependen de donde inicialmente se tienen más personas infectadas. El minimizador tiene un mejor impacto donde inicialmente hay menos personas infectadas, gráficas a) de dichas figuras. El impacto global en el total de individuos infectados de ambas poblaciones es similar. La estrategia de control resultante, que se puede observar en las gráficas c), es aplicar el máximo distanciamiento social y máximo tratamiento en ambas poblaciones; aplicar máxima restricción en el flujo de personas infectadas en la población donde inicialmente hay más infectados y ningún tipo de restricción en la población donde hay menos infectados.



Figura 5–29: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para  $I_1^x = 0$  y  $I_1^y = 100$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.



Figura 5–30: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para  $I_1^x = 50$  y  $I_1^y = 100$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.



Figura 5–31: Resultados aplicando el minimizador en las dos poblaciones considerando las tres medidas de control. Minimizando únicamente el costo del impacto de la enfermedad para  $I_1^x = 100$  y  $I_1^y = 50$ . a) Susceptibles e infectados en las dos poblaciones. b) Total de infectados en las dos poblaciones. d) Estrategia de control minimizante.

# Capítulo 6 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

### 6.1. Conclusiones

Como resultado de esta investigación se presentan las siguientes conclusiones:

- En el caso en que se conocía una solución, se ha comprobado la consistencia de las soluciones encontradas por el algoritmo SA. Fue así como se comprobó la validez del algoritmo para determinar la solución del problema de control óptimo sujeto al modelo SIR para una población planteado en [6].
- 2. Se demostró que la técnica de optimización estocástica SA puede ser utilizada para dar una respuesta rápida a la búsqueda de estrategias de control, proporcionando valiosas aproximaciones con el fin de evitar la expansión de una enfermedad infecciosa en una población y/o en poblaciones acopladas.
- 3. El algoritmo SA probó ser efectivo para solucionar el problema planteado en este proyecto; sin embargo su desempeño depende en gran medida del valor de los parámetros lo que requiere de mucho tiempo para la experimentación.
- 4. Las aproximaciones obtenidas por medio del SA son una herramienta valiosa para evaluar el riesgo de la propagación de enfermedades en poblaciones acopladas y así tener una idea del impacto que tiene la aplicación de diferentes medidas de

control si los recursos con que se cuenta son escasos.

- 5. Aunque se trabajaron casos específicos, los problemas de optimización planteados pueden ser utilizados para cualquier enfermedad infecciosa que se pueda modelar con los esquemas SIR y SIS metapoblaciones.
- 6. En los resultados obtenidos se hace evidente que el propósito principal de las restricciones en el flujo de personas infectadas es retrasar la propagación de la enfermedad hasta que otras intervenciones pueden ser desarrolladas y aplicadas, o combinarla con otras medidas de control. Ese retraso puede ser de gran ayuda en el desarrollo de la conciencia pública, la aplicación de distanciamiento social, la organización de centros de atención y la preparación de otros medios de contención de la enfermedad. Todo tiempo adicional que permita preparse es una oportunidad para mitigar los efectos potenciales de varias enfermedades.
- 7. Los resultados presentados en este trabajo de investigación proporcionan información útil de las medidas de control que se deben tomar para lograr controlar la enfermedad a tiempo y evitar consecuencias desastrosas.

#### 6.2. Trabajos futuros

A pesar de haber obtenido buenos resultados, aún quedan algunas cuestiones por probar. Esto pudiera ser motivo de futuras investigaciones.

 Desarrollar estrategias matemáticas en la elección de la temperatura inicial y final para la implementación del algoritmo SA, y así no invertir tanto tiempo realizando experimentos.

- Aumentar el número de parches a considerar en la dinámica de la propagación de la enfermedad.
- Utilizar esta técnica de optimización en otros modelos de propagación de enfermedades infecciosas que incluyan la heterogeneidad de la población, como la edad de la población, el género.

#### Bibliografía

- A. Gumel, S. Ruan, T. Day, J. Watmough, F. Brauer, P. Driessche, D. Gabrielson, C. Bowman, M. Alexander, S. Ardal, Jianhong Wu, and B. Sahai. Modelling strategies for controlling sars outbreaks. *The Royal Society*, 271(1554):2223–2232, 2004.
- [2] Ali S. and Keil R. Contagious cities. *Geography Compass*, 1:1207–1226, 2007.
- [3] B. Gushulak and D. MacPherson. Globalization of infectious diseases: The impact of migration. *Travel Medicine*, 38(12):1742–1748, 2004.
- [4] World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat. http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf, 2005.
- [5] M. Kretzschmar and J. Wallinga. Mathematical models in infectious disease epidemiology. *Modern Infectious Disease Epidemiology, Springer*, pages 214– 226, 2010.
- [6] W. Ding and S. Lenhart. Introduction to optimal control for discrete time models with an application to disease modeling. DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, 75:109–119, 2010.
- [7] P. González, S. Lee, L. Velázquez, and C. Castillo-Chavez. A note on the use of optimal control on a discrete time model of influenza dynamics. *Mathematical Biosciences and engineering*, 8:183–197, 2011.
- [8] R. Welte, R. Leidl, W. Greiner, and M. Postma. Health economics of infectious diseases. *Modern Infectious Disease Epidemiology, Springer*, pages 253–279, 2010.
- [9] J. Levi, M. Segal, and L. Segal. Pandemic flu and the potential for u.s. economic recession. *Trust for America's Health*, 2007.

- [10] S. Elmohamed, P. Coddington, and G. Fox. Comparison of annealing techniques for academic course scheduling. *Practice and Theory of Automated Timetabling II, Selected Papers from the 2nd International Conference*, pages 92–115, 1998.
- [11] M. Keeling and P. Rohani. Estimating spatial coupling in epidemiological systems: a mechanistic approach. *Ecology Letters*, 5:20–29, 2002.
- [12] C. Castillo-Chavez and A. Yakubu. Intraspecific competition, dispersal and disease dynamics in discrete-time patchy environments. *Mathematical Approaches* for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction to Models, Methods and Theory, 125:165–181, 2002.
- [13] S. Kirkpatrick, C.D. Gelatt, and M.P. Vecch. Optimization by simulated annealing. *Science*, 220:671–680, 1983.
- [14] P. Laarhoven, E. Aarts, and J. Lenstra. Job shop scheduling by simulated annealing. *Journal Storage: Operations Research*, 40:113–125, 1992.
- [15] M. Kolonko. Some new results on simulated annealing applied to the job shop scheduling problem. European Journal of Operational Research, 113:123–136, 1999.
- [16] J. Olesen, J. Bascompte, Y. Dupont, and P. Jordano. The modularity of pollination networks. *The National Academy of Sciences of the USA.*, 104:19891– 19896, 2007.
- [17] B. Selman, H. Kautz, and B. Cohen. Noise strategies for improving local search. Association for the Advancement of Artificial Intelligence, pages 337–343, 1994.
- [18] O. Häggström. Finite Markov Chains and Algorithmic Applications. Cambridge University Press, netlibrary edition, 2003.
- [19] A. Vasan and K. Raju. Comparative analysis of simulated annealing, simulated quenching and genetic algorithms for optimal reservoir operation. *Applied Soft. Computing*, 9:274–281, 2009.

- [20] A. Hartmann and H. Rieger. Optimization Algorithms in Physics. Wiley-VCH, 1st edition, 2002.
- [21] M. Becker. The uses of epidemic models. *Biometric*, 35:295–305, 1979.
- [22] D. Daley and J. Gani. Epidemic Modelling: An Introduction. Cambridge University Press, 1st edition, 1999.
- [23] N. Bacaër. Short History of Mathematical Population Dynamics. Springer, 1st edition, 2011.
- [24] W. Kermack and A. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Royal Society*, 115:700–721, 1927.
- [25] J. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, third edition, 2001.
- [26] K. Dietz. Epidemics y rumours: A survey. Royal Statistical Society, 130:505– 528, 1967.
- [27] L. Allen, D. Flores, R. Ratnayake, and J. Herbold. Discrete-time deterministic and stochastic models for the spread of rabies. *Applied Mathematics and Computation*, 132:271–292, 2002.
- [28] M. Jesse, P. Ezanno, S. Davis, and J. Heesterbeek. A fully coupled, mechanistic model for infectious disease dynamics in a metapopulation: Movement and epidemic duration. *Journal of Theoretical Biology*, (254):331–338, 2008.
- [29] R. Levins. Some demographic and genetic consecuences of environmental heterogeneity for biological control. Bulletin of the Enthomological Society of America, 15:237–240, 1969.
- [30] M. Martcheva and H. Thieme. A metapopulation model with discrete size structure. *Natural Resource Modeling*, 18:379–413, 2005.
- [31] J. Arino and P. Driessche. Disease spread in metapopulations. Fields Institute Communications, 48:1–13, 2006.
- [32] J. Epstein, D. Goedecke, F. Yu, R. Morris, D. Wagener, and G. Bobashev. Controlling pandemic flu: the value of international air travel restrictions. *PLoS*

ONE, 2(5):e401, 2007.

- [33] R. Bellman. Introduction to the The mathematical theory of control processes. Academic Press, 1971.
- [34] L. Pontryagin, V. Boltyanskiy, R. Gramkredize, and E. Mischenko. The mathematical Theory of Optimal Process. Intercience, 1962.
- [35] R. Rowthorn, R. Laxminarayan, and C. Gilligan. Optimal control of epidemics in metapopulations. *The Royal Society*, 6(41):1135–1144, 2009.
- [36] R. Pebody and M. Kretzschmar. Principles and practice of vaccinology. Modern Infectious Disease Epidemiology, Springer, pages 239–252, 2010.
- [37] M. Herrera-Valdez, M. Cruz-Aponte, and C. Castillo-Chavez. Multiple outbreaks for the same pandemic: local transportation and social distancing explain the different waves of AH1N1PDM cases observed in mexico during 2009. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8:21–48, 2011.

## ESTRATEGIAS DE CONTROL ÓPTIMAS EN LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES EN POBLACIONES ACOPLADAS

Geisel Yajaira Alpízar Brenes geisel.alpizar@upr.edu Departamento de Ciencias Matemáticas Consejero: Edgardo Lorenzo González, Ph.D Grado: Maestría en Ciencias Fecha de Graduación: Noviembre 2011

En este trabajo se utiliza la técnica de optimización estocástica Simulated Annealing para calcular estrategias con el fin de controlar el brote de una enfermedad. Ahora bien, la aplicación de cualquier medida de control implica costos así que lo que se quiere es determinar la combinación óptima de estrategias, es decir, la combinación que minimiza el número de infectados y el costo de aplicar las medidas de control. Interesa el caso especial de las poblaciones interconectadas por los procesos de emigración e inmigración lo que llamamos poblaciones acopladas. El propósito es generar en forma rápida pero eficiente resultados aproximados que proporcionen información útil de las medidas de control que se deben tomar para lograr controlar la enfermedad a tiempo y evitar consecuencias desastrosas.