



Trabajo de Fin de Grado

# Evaluación de intervenciones epidemiológicas en modelos compartimentales tipo SIRS

Realizado por:

PILAR COBOS GÁLVEZ

Dirigido por:

JOAQUÍN SANZ REMÓN

Departamento de Física Teórica  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Zaragoza

Febrero 2022



# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introducción y objetivos</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1. Contexto</b>  | <b>2</b>  |
| 1.1. La utilidad de la epidemiología . . . . .                                | 2         |
| 1.2. Descripción de modelos epidemiológicos . . . . .                         | 3         |
| <b>2. Métodos</b>   | <b>6</b>  |
| 2.1. Modelo SIRS: resolución . . . . .  | 7         |
| 2.2. Inferencia de valores para los parámetros . . . . .                      | 9         |
| 2.3. Teoría de control óptimo: librería <i>Gekko</i> . . . . .                | 12        |
| <b>3. Resultados</b>  | <b>14</b> |
| 3.1. Resultados de los métodos de resolución del modelo SIRS . . . . .        | 14        |
| 3.1.1. Resolución analítica . . . . .   | 14        |
| 3.1.2. Simulación numérica de Runge Kutta 4 . . . . .                         | 18        |
| 3.1.3. Simulación de Monte Carlo . . . . .                                    | 18        |
| 3.1.4. Comparación de métodos . . . . .                                       | 18        |
| 3.2. Implementación de estrategias de intervención no farmacológica . . . . . | 19        |
| <b>4. Conclusiones</b>  | <b>24</b> |
| <b>A. Anexo: Otras causas de aparición de olas</b>                            | <b>27</b> |

## Introducción y objetivos

Tras varias alarmas sanitarias globales por enfermedades comunicables en las últimas décadas, como las conocidas como *síndrome respiratorio agudo grave* (SARS), *síndrome respiratorio de Oriente Medio* (MERS), la del virus ébola o la de la gripe A-H1N1, la enfermedad de COVID-19 ha constituido la confirmación de algunos de los peores presagios enunciados por diversos medios de investigación epidemiológica [1],[2], al constituir el primer ejemplo en un siglo de un patógeno emergente con suficiente capacidad de propagación para convertirse en pandémico, y lo suficientemente grave, en términos de morbilidad y mortalidad, para poner en jaque los sistemas asistenciales en todo el mundo. Frente a esta situación pandémica actual la sociedad ha respondido con medidas no farmacológicas excepcionales y complicadas de gestionar, como las cuarentenas extendidas a toda la población, los toques de queda, la limitación de personas en reuniones o la restricción de movilidad entre regiones o países, algunas de las cuales son todavía necesarias pese a la disponibilidad creciente de vacunas eficaces contra la enfermedad. En este contexto, se ha observado un amplio abanico de propuestas realizadas en distintos lugares del mundo en las distintas fases de la pandemia, y la tarea de evaluar retrospectivamente su eficacia y/o proponer nuevas alternativas más eficientes ante este u otros patógenos se ha convertido en un tema bajo intensa investigación en el campo de la modelización epidemiológica [3],[4].

Hoy en día, la combinación de epidemiología matemática clásica con recursos de modelización y ciencia de datos contemporáneos, informados a través de estudios de virología y epidemiología de campo y molecular constituye una herramienta muy importante para la predicción y control de este tipo de sucesos, junto con el conocimiento detallado de aspectos demográficos y de movilidad de las sociedades humanas. Este campo multidisciplinar permite describir situaciones epidémicas con alta precisión de las cuales se pueden obtener soluciones prácticas, aplicables por autoridades a gran escala para evitar el colapso sanitario y pérdidas humanas en la medida de lo posible [5].

En este contexto, el objetivo de este trabajo, genéricamente motivado por la situación actual de pandemia por COVID-19, consiste en realizar una introducción al campo de la modelización de procesos epidemiológicos, centrándonos en la descripción de un aspecto específico de su dinámica -las oleadas epidémicas- a través de modelos elementales. Simulando este comportamiento mediante distintos modelos epidemiológicos sencillos de tipo compartimental, se pretende ilustrar algunas de las posibles causas del mismo, familiarizarnos al mismo tiempo con las técnicas más fundamentales usadas en el campo para describir estos procesos, y describir las implicaciones más básicas de algunas de las estrategias de intervención no farmacológica que se pueden concebir para conseguir amortiguar la amplitud de esas olas de infectados de manera óptima en el modelo más básico que reproduce dicho comportamiento: el modelo SIRS homogéneo.

Es por eso que este trabajo presenta dos vertientes diferenciadas. En primer lugar, el trabajo ha contado con una parte de documentación donde se han estudiado los distintos modelos compartimentales clásicos y sus características dinámicas básicas, así como las diferentes estrategias analíticas y numéricas más comúnmente usadas para su descripción. Centrándonos en el caso de la COVID-19, hemos querido revisar algunos trabajos que reflejan metodologías epidemiológicas contemporáneas para la inferencia de sus parámetros epidemiológicos [6],[7],[8],[9],

como una componente indispensable para la implementación efectiva de los modelos.

En segundo lugar, este trabajo tiene una vertiente práctica, en la cual hemos profundizado en el estudio del modelo compartimental SIRS para una distribución homogénea de contactos de la población, como ejemplo de un toy-model capaz sin embargo de reproducir de forma sencilla y natural ese fenómeno de oleadas partiendo de una hipótesis fundamental -la pérdida progresiva de la inmunidad tras un contagio-, que a estas alturas se encuentra demostrada para la COVID-19 [8]. Así, en este TFG se estudia su evolución dinámica del SIRS homogéneo mediante métodos tanto deterministas, analíticos y numéricos, como estocásticos. Mediante nuestras simulaciones, se pretende caracterizar las implicaciones de diferentes estrategias básicas de intervención no farmacológica focalizadas en reducir las tasas de transmisión del virus, que en la práctica están asociadas a restricciones de movilidad, aforos, cuarentenas y/o confinamientos. Comparando escenarios donde los criterios de adopción de las medidas y su duración son fijos, con escenarios adaptativos más sofisticados donde se hace uso de herramientas de teoría de control predictivo [10], discutimos una fenomenología donde comprobamos cómo la efectividad de las estrategias depende de su duración y periodicidad de modos no del todo triviales pese a la simplicidad del modelo dinámico de partida.

## 1. Contexto

### 1.1. La utilidad de la epidemiología

El proceso de globalización económica y comercial iniciado en la última década del siglo XX, y que sigue profundizándose hoy en día, ha llevado consigo la globalización paralela de los patrones de movilidad humanos a través de redes de transporte capaces de trasladar a fracciones cada vez mayores de población con menos restricciones geográficas a todas las escalas [11]. Hoy, las redes de contactos de las personas son más densas y tienen un alcance interterritorial mucho más largo, lo que genera la posibilidad de que un organismo patógeno surgido en cualquier lugar se propague por todo el mundo de un modo más rápido y más difícilmente controlable [1].

Esta situación viene acompañada en paralelo de un alto crecimiento en el desarrollo de tecnologías de información y telecomunicaciones, lo que conlleva una mayor producción y utilización de datos masivos a través de los cuales la sociedad está dejando registro de esta transformación [12]. Usando esta información para caracterizar modelos matemáticos cada vez más complejos y realistas, en los últimos 20 años se ha desarrollado una nueva epidemiología matemática a partir de datos reales [5]. Gracias a ella, se han ido dando varias alertas de los peligros asociados a las enfermedades emergentes en este históricamente nuevo escenario globalizado [2].

Por tanto esta rama de la epidemiología, esencialmente nueva, se encarga del estudio de los patrones de propagación de enfermedades comunicables, integrando para ello información a distintas escalas: desde la biología del patógeno, hasta la demografía y movilidad de las sociedades humanas. Aunque trabaja de forma conjunta con otras ramas científicas como la virología o la microbiología, se diferencia con estas en que no se limita a estudiar las características del organismo patógeno en sí, ni la respuesta del cuerpo humano frente a este, desde un punto de vista únicamente biológico, sino que integra dicha información en sus estudios con una caracteri-

zación lo más exhaustiva posible de las redes de contactos, patrones demográficos y de movilidad que caracterizan las poblaciones del huésped para la comprensión de la propagación de las epidemias [5]. Apoyándose de igual manera en herramientas de modelización matemática, estudios sociológicos, técnicas de tratamiento de datos, y, por supuesto, estudios epidemiológicos, inmunobiológicos y microbiológicos, se convierte en un campo tremendamente multidisciplinar que, en el caso de la COVID-19, se ha revelado clave para asistir la toma de decisiones a gran escala para combatir la propagación de la enfermedad [3],[4]. En este contexto, pueden incluirse las posibilidades de toma de medidas para restricciones de la movilidad entre individuos de forma razonable, así como estrategias de vacunación óptimas y justas.

## 1.2. Descripción de modelos epidemiológicos

Para describir la propagación de una epidemia en una población mediante modelización matemática es necesaria una descripción de los procesos biológicos que definen la evolución temporal del riesgo de una persona de contraer la enfermedad, antes y después de haberla padecido por primera vez, así como el ritmo al que desarrollará síntomas, se tornará infeccioso y eventualmente se recuperará, o sufrirá de ulteriores complicaciones relacionadas con la enfermedad. Para epidemias de enfermedades comunicables -que se transmiten de persona a persona tras el contacto entre individuos infecciosos y susceptibles- ello típicamente incluye una descripción de los patrones de contacto entre los sujetos de la población y de la probabilidad de que de ellos se deriven los contagios.

En este contexto, en esta sección se presenta una introducción a los modelos epidemiológicos compartimentales [13], [14], que conforman probablemente la familia de modelos más elementales, de amplia implantación desde hace casi un siglo en el campo, así como algunas de las propiedades de los mismos que serán utilizadas en este trabajo. Estos modelos, caracterizados por estratificar a la población en categorías discretas o “compartimentos” de acuerdo a los riesgos epidemiológicos a los que se encuentran expuestos los individuos en relación a la enfermedad son de gran utilidad por la sencillez de su formulación y por su alta capacidad de reproducir patrones, como mínimo cualitativos, en situaciones reales.

Los modelos compartimentales suelen ser especialmente útiles para las llamadas *enfermedades de ciclo corto*. Estas son aquellas cuya presencia en el cuerpo humano es mucho más corta que la duración de la esperanza de vida. Una de las consecuencias de esto es que a lo largo del brote de una epidemia de este tipo los cambios en el volumen de la población asociados a causas ajenas a la enfermedad pueden despreciarse. Es el caso de algunas enfermedades como la gripe o la COVID-19, frente a otras de larga duración como la tuberculosis o la enfermedad por VIH.

La formulación más elemental de los modelos compartimentales se apoya en la hipótesis de homogeneidad en las interacciones entre individuos [15]. Esta hipótesis constituye una aproximación de campo medio equivalente a la ley de acción de masas, por la que se asume que todos los individuos son iguales dinámicamente en la manera en que interactúan, y considerando que tienen la misma probabilidad por unidad de tiempo de interactuar con cualquier otro individuo en el sistema.

Los modelos compartimentales básicos vienen determinados por tres estados: *susceptible* (S), para describir a quien nunca se ha infectado pero no dispone de ningún tipo de protección frente a la enfermedad y por tanto podría hacerlo; *infectado* (I), para quien es portador de la infección y puede transmitirla, y *recuperado* (R), para la persona que ha pasado la infección y ha adquirido inmunidad frente a ella. La dinámica de la epidemia se representa por la evolución en el tiempo del número de individuos en cada compartimento. Si el volumen de la población permanece fijo,  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$  pueden normalizarse para verificar  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ . representado entonces las proporciones de cada uno para cada instante de tiempo, lo que se denomina, en terminología epidemiológica, *prevalencia*, especialmente si de lo que se habla es de individuos infectados.

En el marco conceptual de los modelos compartimentales, el paso de los individuos entre compartimentos modeliza la historia natural de la enfermedad bajo escrutinio, y viene dado por distintos parámetros, que representan la transmisibilidad de la infección ( $\beta$ ), así como las probabilidades por unidad de tiempo de recuperación de los infectados ( $\nu$ ) y de pérdida de inmunidad ( $\gamma$ ) de los recuperados.

Utilizando dichos parámetros los modelos compartimentales proponen una ecuación diferencial para describir la evolución temporal del volumen de cada compartimento, donde las derivadas  $\dot{S}$ ,  $\dot{I}$ ,  $\dot{R}$ , representarán las variaciones en el número de individuos de cada uno debidas a esos cambios: contagios, curaciones y pérdidas de inmunidad.

De acuerdo a la aproximación de campo medio homogéneo, es fácil demostrar que el número de contagios esperados por unidad de tiempo será igual a  $\beta S(t)I(t)$  individuos abandonando el reservorio S para ingresar en I. A partir de ahí, y en función de lo que sucede con los individuos tras infectarse, podemos contemplar diferentes escenarios, cada uno de los cuales se describe por un modelo distinto.

En primer lugar, si asumimos que, tras enfermar, los individuos se recuperarán a un ritmo igual a  $\nu I$ , y que esos individuos no gana inmunidad alguna por haberse infectado, entonces el modelo que describe esta situación es el SIS. El modelo SIS contempla únicamente individuos susceptibles e infectados, y resulta adecuado para modelizar epidemias donde las personas no adquieren inmunidad frente a la enfermedad. De esta forma, un susceptible se puede infectar, y tras un cierto tiempo de recuperación  $1/\nu$ , vuelve a ser susceptible. Esto provoca que la epidemia permanezca en el tiempo de forma estacionaria. Sus ecuaciones de la dinámica vienen dadas por:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \nu I(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \nu I(t)\end{aligned}$$

Si, por el contrario, los individuos que abandonan el reservorio I tras curarse ganan inmunidad de forma permanente, ingresando en un reservorio R, nos encontramos ante el modelo SIR. El modelo SIR sí permite ocupar el compartimento de recuperados, es decir, el sistema inmunitario sí responde y dicha inmunidad permanece en el tiempo de manera indefinida. De hecho, se considera que la inmunidad se mantiene para siempre, pues no observa la posibilidad de volver a ser susceptible. Esto provoca que la epidemia desaparezca tras un primer pico en los casos de

infección. La dinámica en este caso viene descrita por:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \nu I(t) \\ \dot{R}(t) &= \nu I(t)\end{aligned}$$

La tendencia que presentan la dinámica de estos dos modelos viene dada por:

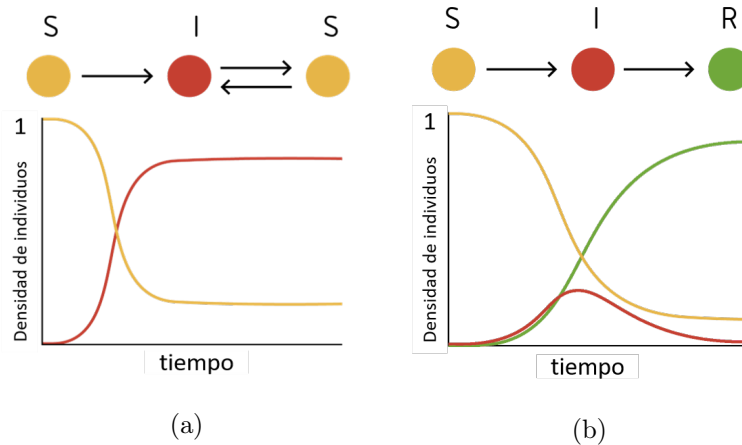


Figura 1: [14]Ejemplos de dinámica de modelos (a) SIS y (b) SIR

En ambos casos, la solución estacionaria del modelo conduce trivialmente a una condición crítica por la cual se pueden observar dos atractores: uno caracterizado por la ausencia de enfermedad en el estacionario ( $S^* = 1$ ), y otro, donde  $S^* = \nu/\beta$  que, para se observa siempre que  $\beta > \nu$ . Dicha condición usualmente se enuncia en función del llamado número reproductivo básico  $R_0 = \beta/\nu$ , que representa el número de contagios que un primer caso infectará, en promedio, en una población llena de susceptibles. En función de  $R_0$  se tiene que si  $R_0 < 1$ , la epidemia no es capaz de afectar a una fracción macroscópica de la población tras la aparición de un caso en la población bajo estudio, y viceversa en el caso contrario.

El tercer modelo compartimental en complejidad es quizás el modelo SIRS, en el cual nos vamos a centrar más específicamente. En el modelo SIRS, tal y como establece el orden del acrónimo, se permite pasar de recuperado a susceptible, lo que se traduce en la existencia de inmunidad, pero de duración limitada. A consecuencia de este fenómeno, el modelo SIRS puede presentar para ciertos valores de sus parámetros, oscilaciones amortiguadas. La forma que adopta la trayectoria que describe la dinámica será estudiada en las secciones posteriores. Las ecuaciones que representan a cada uno vienen dadas por:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \gamma R(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \nu I(t) \\ \dot{R}(t) &= \nu I(t) - \gamma R(t)\end{aligned}$$

En resumen, los cambios que un individuo puede realizar en la dinámica de una epidemia descrita mediante un modelo SIS, SIR o SIRS respectivamente, así como la probabilidad de que se dé cada uno de dichos cambios vienen ilustrados en el siguiente esquema:



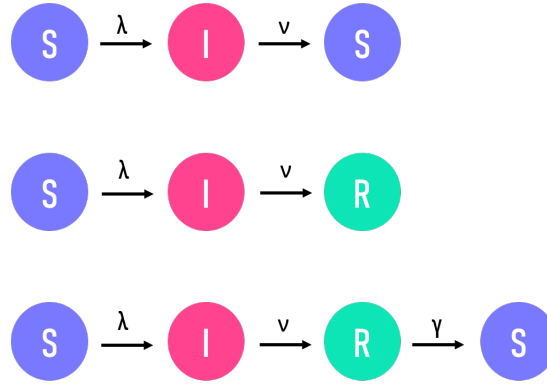


Figura 2: Esquema de compartimentos y opciones de cambio de estado para un individuo según los modelos SIS, SIR y SIRS

## 2. Métodos

La propuesta de modelo utilizada en este trabajo para estudiar el fenómeno de la aparición de olas en la dinámica del estado de salud de los individuos y el peligro de la saturación del sistema sanitario consiste en un modelo compartimental tipo SIRS, construido sobre una red homogénea, por simplicidad. Aunque se pueden dar este tipo de sucesos en modelos tipo SIS o SIR bajo unas condiciones determinadas (Anexo A) [13], el modelo SIRS presenta la ventaja de generar esta fenomenología de forma natural, (o sea: sin introducir un fenómeno externo responsable de introducir modificaciones en los parámetros) ya que, como veremos, es la propia pérdida de inmunidad de los individuos recuperados la responsable de que aparezcan oscilaciones.

Los valores de los parámetros que hemos elegido como punto de partida para estudiar el fenómeno de oleadas han sido seleccionados tras realizar un ejercicio de revisión bibliográfica en la literatura epidemiológica de la COVID-19 [6],[7],[8],[9]. De este modo, la epidemia que modelizamos tiene una propiedades dinámicas básicas (número reproductivo básico, duración de la infectividad y duración de la inmunidad) similares a los estimados para la COVID-19 en las fases tempranas de la pandemia, en ausencia de intervenciones o vacunas.

Partiendo de esta base, en este trabajo nos proponemos explorar diferentes escenarios de intervención, basándonos en el modelo SIRS de partida, destinados a contener las sucesivas oleadas epidémicas que observaremos dentro de dicho modelo. Para ello exploraremos el resultado de aplicar medidas restrictivas de la transmisibilidad (paradigmáticamente: confinamientos) desde dos enfoques distintos. En primer lugar, estudiaremos el efecto de imponer restricciones de duración fija, en respuesta a la observación de valores de prevalencia de infectados mayores de un determinado umbral de saturación, y estudiaremos la efectividad de dichas medidas en función de la duración de las intervenciones, y el periodo de evaluación de las mismas. Después, exploraremos la aplicación de teoría de control óptimo -donde la duración y/o la intensidad de las medidas se ajusta en tiempo real, dependiendo del estado dinámico del sistema [10]- para la búsqueda de soluciones de mayor efectividad.

En esta sección se presentan los recursos metodológicos que se han estudiado y aplicado

para la consecución de este programa. Estos incluyen el análisis dbibliográfico realizado para obtener la parametrización de nuestro modelo, la derivación de su solución analítica mediante desarrollos en series, la integración numérica del mismo sistema utilizando el algoritmo de Runge-Kutta de cuarto orden, la simulación estocástica del mismo utilizando técnicas de Montecarlo, así como la aplicación de la librería *Gekko* de python [16], dedicada a la resolución de problemas de teoría de control óptimo.

## 2.1. Modelo SIRS: resolución

Tal y como se ha indicado previamente en este trabajo, la dinámica del modelo SIRS viene dada por el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \gamma R(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \nu I(t) \\ \dot{R}(t) &= \nu I(t) - \gamma R(t)\end{aligned}$$

Para explorar una solución para ellas, en primer lugar se consideran métodos determinísticos. El primero consiste en la resolución analítica de las mismas. Para ello se sigue el procedimiento utilizado en [17]. Este consiste en primer lugar en la reducción del sistema a una sola ecuación, la correspondiente a  $\dot{I}(t)$ , para la cual después se propone una solución que consiste en un desarrollo en serie del tipo:

$$I(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} A_{n,m} e^{-(n\omega+m\Omega)},$$

Sustituyendo esta expresión en la nueva obtenida para  $\dot{I}(t)$  se pueden explorar los valores de  $A_{n,m}$ , y de las frecuencias, eventualmente complejas,  $\omega$  y  $\Omega$  que satisfacen la ecuación y de los cuales se extraen soluciones que tienen significado epidemiológico. A su vez, deshaciendo los pasos que se han seguido para reducir las ecuaciones de  $\dot{S}(t)$  y  $\dot{R}(t)$ , y a partir de las ecuaciones que las relacionan con  $I(t)$  se puede obtener la solución para  $S(t)$  y  $R(t)$ . Tal y como está definido, el sistema tiene dos grados de libertad, lo que permite establecer distintas condiciones iniciales para estudiar su respuesta. El proceso completo viene desarrollado en la sección de resultados.

También mediante el cálculo analítico, resulta de interés conocer el valor de las variables para el estado estacionario, aquel donde permanecen estables en el tiempo. Se escriben como  $S^*$ ,  $I^*$ ,  $R^*$  y se obtienen igualando  $\dot{S}$ ,  $\dot{I}$ ,  $\dot{R}$  a 0, para obtener ese estado en el que ya no varían:

$$\dot{S}(t) = -\beta S^* I^* + \gamma R^* = 0 \quad (1)$$

$$\dot{I}(t) = \beta S^* I^* - \nu I^* = 0 \quad (2)$$

$$\dot{R}(t) = \nu I^* - \gamma R^* = 0 \quad (3)$$

A partir de 1 y 3 se obtiene que  $\gamma R^* = \nu I^*$ ,  $\beta S^* I^*$ , de donde se concluye que

$$S^* = \frac{\nu}{\beta} \quad (4)$$

A partir de 3 se obtiene directamente que

$$R^* = \frac{\nu}{\gamma} I^* \quad (5)$$

Por último, a partir de la condición  $S^* + I^* + R^* = 1$  y de los resultados recién despejados, se obtiene

$$I^* = \frac{\gamma(\beta - \nu)}{\beta(\nu + \gamma)} \quad (6)$$

El siguiente método, que también es determinístico, consiste en la resolución numérica de las ecuaciones. Para ello se utiliza un algoritmo de *Runge Kutta* de 4<sup>o</sup> orden. Este es un método iterativo que permite ir actualizando el estado de cada uno de los compartimentos en cada instante de tiempo a partir de su estado en el instante anterior, mediante el cálculo de una serie de coeficientes intermedios. De esta forma, la trayectoria se discretiza, con cada una de las divisiones correspondiente a un instante de tiempo separado del siguiente por un intervalo  $h$ . Entonces, a grandes rasgos, dada una ecuación diferencial genérica y unas condiciones iniciales:

$$\begin{aligned} y' &= f(x, y) \\ y(a) &= y_0 \end{aligned}$$

la propuesta para obtener el estado en un instante,  $y_{n+1}$ , a partir de su estado anterior  $y_n$  viene dada por las siguientes evaluaciones de la ecuación diferencial en pasos intermedios:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + \frac{1}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4) \\ K_1 &= hf(x_n, y_n) \\ K_2 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}K_1\right) \\ K_3 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}K_2\right) \\ K_4 &= hf(x_n + h, y_n + K_3) \end{aligned}$$

Aunque existen algoritmos de Runge-Kutta de órdenes superiores, el de cuarto orden proporciona una alta precisión que resulta suficiente para resolver este problema.

Por último, se utiliza un método estocástico consistente en un algoritmo de Monte Carlo. Este evalúa uno a uno el estado de los individuos en cada instante de tiempo, y provoca que cambien o no de compartimento en el siguiente instante según una probabilidad  $p$ . Esta se evalúa frente a los parámetros que representan los cambios de compartimento para cada persona individual, es decir,  $\lambda$ ,  $\nu$  y  $\gamma$ . En este caso, al considerarse a las personas de manera individual, se utiliza  $\lambda$  y no  $\beta$ , ya que es el primero el que representa la probabilidad de contagio tras un solo contacto. Repitiendo el proceso para cada individuo y para cada instante de tiempo, se obtiene la dinámica total del sistema.

El procedimiento parte por tanto de un vector representativo de las condiciones iniciales, con tantas componentes como personas, cuyos valores representan el estado de cada una de ellas en relación a la enfermedad: susceptibles, infectados o recuperados. Este vector va a ir modificándose en cada paso temporal conforme la epidemia avanza, reflejando las transiciones, a nivel de cada individuo, entre los distintos estados. El algoritmo procede seleccionando individualmente cada uno de esos índices en cada paso temporal, y considera si lo mantiene tal y como está o lo cambia. Para ello, genera un número aleatorio  $p$  entre 0 y 1, que representa una probabilidad, y lo compara con el parámetro correspondiente al cambio de compartimento: si es menor que él

cambia su estado, y si es mayor, lo mantiene tal y como está. De esta forma, si el individuo estaba inicialmente infectado se recuperará con una probabilidad  $\nu$ , si ya estaba recuperado perderá la inmunidad con  $\gamma$  y si era inicialmente susceptible se infectará con probabilidad  $\lambda$  por cada contacto con un infectado que experimente. En este último caso, también se trata como fenómeno probabilístico el hecho de que se encuentre, o no, con uno, o varios infectados, a cada paso temporal. Para ello previamente se genera otro número aleatorio entero  $p_{pob}$  entre 1 y el número de posibles individuos a contactar ( $N - 1$ ). Esto representa un contacto con otra persona al azar, siendo  $p_{pob}$  la componente del vector de población correspondiente a esta persona. Entonces, si esta está infectada, se genera  $p$  y se evalúa si hay contagio. Si no, se repite el proceso y se genera un nuevo  $p_{pob}$ , representando la interacción con otro individuo. Este proceso se repite  $k$  veces, una por cada persona con el que el susceptible está en contacto. Solo sale de ese bucle en el caso en el que haya infección ya en uno de los primeros contactos. Así, después de evaluar a todos los individuos en un instante de tiempo, se cuenta el número de personas en cada compartimento, y así se obtiene una solución representativa para  $S(t)$ ,  $I(t)$  y  $R(t)$ , y el procedimiento se itera en el siguiente paso temporal.

El procedimiento viene ilustrado en el siguiente esquema:

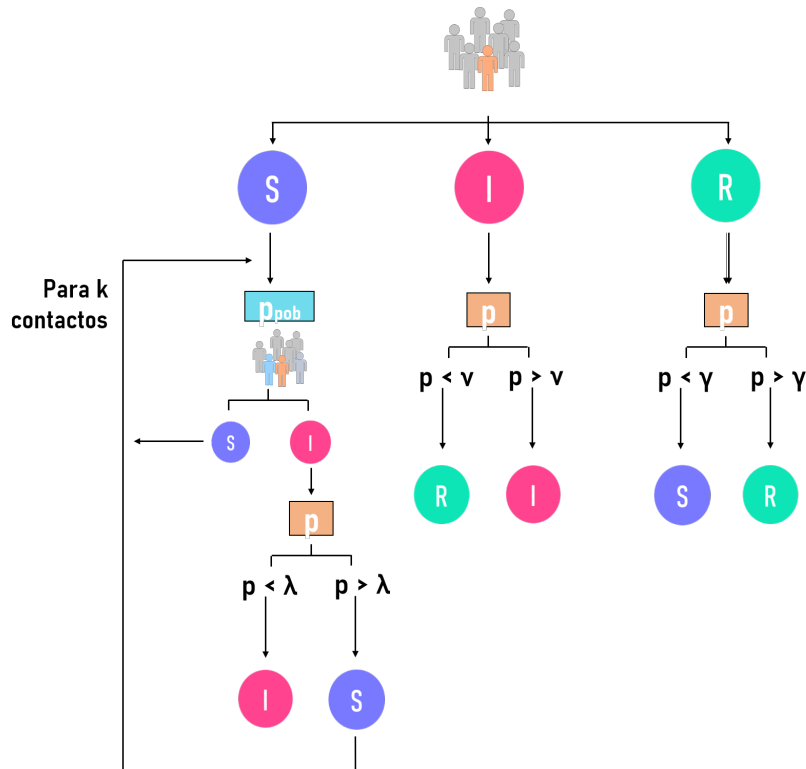


Figura 3: Esquema de funcionamiento de una iteración del algoritmo de Monte Carlo aplicado a un modelo SIRS.

## 2.2. Inferencia de valores para los parámetros

En las secciones anteriores y de manera recurrente se ha mencionado que los modelos compartimentales necesitan de unos parámetros para describir los fenómenos por los que un individuo pasa de un compartimento a otro. En el caso del modelo SIRS, estos parámetros representan la probabilidad de infección global  $\beta$ , así como su desglose en el número de contactos de un individuo

$k$  e infectividad del virus en sí  $\lambda$ ; el parámetro cuya inversa representa los días de recuperación  $\nu$  y el análogo para la pérdida de inmunidad  $\gamma$ .

Para que los modelos epidemiológicos sean de utilidad para simular una situación epidémica real, resulta indispensable contar con evidencia empírica suficiente para dar valores lo más precisos posibles a los parámetros de los mismos. Para ello, se utilizan datos procedentes de estudios epidemiológicos o microbiológicos cuyo diseño experimental puede llegar a ser muy sofisticado. Se trata de una tarea de elevada complejidad por dos razones. En primer lugar, a menudo existen cruciales limitaciones, tanto prácticas, como éticas, y económicas que dificultan la estimación de estos parámetros con suficiente fiabilidad. Por el otro, muchos de estos parámetros son heterogéneos en poblaciones reales, donde casi invariablemente dependerán significativamente de factores tales como la localización geográfica, la edad, el sexo, el estrato socio-económico y el acceso a los sistemas sanitarios de la población

Para este trabajo, se han adoptado unos valores para los parámetros del modelo SIRS que pretenden ser cuantitativamente representativos, en una primerísima aproximación, de la epidemia de COVID-19. Para ello, se ha recurrido a la literatura sobre la pandemia, y a partir de información recogida de distintos artículos científicos publicados sobre el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 se han extraído los valores de los parámetros  $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $k$ ,  $\nu$  y  $\gamma$  de nuestro toy model.

En primer lugar, el parámetro  $\gamma$  de pérdida de inmunidad viene propuesto a partir de [8].  $\gamma$ , que en primera instancia podría estimarse a partir de un estudio epidemiológico conceptualmente sencillo, basado en un seguimiento prolongado de una cohorte de individuos infectados por COVID-19 para establecer sus perfiles temporales de riesgo de re-infección, constituye un buen ejemplo de parámetro para el cual las limitaciones prácticas asociadas a una enfermedad emergente obligan a implementar otro tipo de estudios más complejos para su estimación, como es el caso de [8]. En los apenas dos años entre la irrupción del SARS-CoV2 y fecha de publicación de dicho estudio, (Octubre de 2021), no se ha dispuesto de tiempo suficiente para conocer la duración de la respuesta inmunitaria al virus, lo que motivó a los autores del estudio a adoptar un enfoque evolutivo al problema. Así, en este artículo estudian los perfiles de inmunidad generada frente a otros coronavirus aparecidos en la historia reciente combinando dicho estudio con una caracterización filogenética de los distintos coronavirus bajo estudio, incluyendo el SARS-CoV2. En concreto, se estudian respuestas frente a seis coronavirus cuya infección se produce en humanos a partir de datos compilados entre 1984 y 2020. Las inmunidades generadas frente a los mismos abarcan un rango de 128 días a 28 años. Para poder estimar una duración frente al SARS-CoV-2, se apoyan en los modelos filogenéticos antes mencionados, que describen la estructura molecular de tres de los genes más importantes compartidos por todos los coronavirus estudiados: S, M, y ORF1b, que en primer lugar se relaciona con los perfiles de decaimiento de los anticuerpos generados contra ellos, produciendo, o ampliándolos, para los virus bajo estudio donde los datos experimentales disponibles están incompletos. Aplicándolo a información sobre anticuerpos generados por SARS-CoV-2, de la que sí se dispone, deducen que la reinfección por el mismo sería probable entre 3 meses y 5 años, con una mediana de 16 meses. Es de este valor de donde se estima el parámetro a utilizar en este trabajo para  $\gamma$ , aproximando a 500 días la pérdida de inmunidad. Como  $\gamma$  es el inverso de este número, cuando la pérdida de inmunidad

se modeliza como un proceso de Poisson, se considera  $\gamma \approx 0.002$ .

Por otra parte, la duración de la enfermedad en un individuo, y con ella la duración de posibilidad de contagio y el valor del parámetro  $\nu$  vienen determinados a partir del artículo [6] y de una posterior corrección del mismo en [7]. El estudio realiza una estimación de la densidad de probabilidad de ser infeccioso en un periodo de tiempo entre antes y después de la aparición de los síntomas, apoyada, esta vez sí, en un estudio epidemiológico de diseño más o menos elemental. Específicamente, el estudio se basa en un seguimiento de una cohorte de 94 individuos diagnosticados con COVID moderada, en un Hospital de Guangzhou, China, durante el brote inicial producido en China, a los que se realizaron 414 pruebas diagnósticas tras su admisión, barriando un periodo desde 0 hasta 32 días tras el desarrollo de síntomas. Usando estos datos, He y colaboradores publicaron una primera estimación, que luego sería corregida por el equipo de Ashcroft para eliminar determinados problemas técnicos en la modelización estadística de los datos. De este modo, la estimación corregida del segundo estudio establece que los individuos, en promedio, se mostraron infecciosos entre 4.4 días antes del inicio de síntomas y 6 días después. Es por eso que se consideran aproximadamente 10 días en los que la probabilidad de contagio es considerable. De manera análoga a  $\gamma$  y a partir de esos 10 días, se estima un valor aproximado de  $\nu = 0.1$ .

El parámetro  $\beta$  viene dado a partir del artículo [9]. Este realiza una revisión bibliográfica sobre varios estudios que buscan determinar el valor de  $R_0$ , el número reproductivo básico. A partir de dicho valor y de el considerado para  $\nu$  se puede estimar el de  $\beta$ , pues por definición  $R_0 = \frac{\beta}{\nu}$ . El artículo considera por tanto distintos estudios desde el 1 de enero de 2020 al 7 de febrero del 2020, de los que obtiene el valor para  $R_0$  que cada uno de ellos propone. Los resultados se encuentran en el intervalo entre 1.4 hasta 6.49, con una mediana de 2.79. A partir de este dato, aquí se considera por simplicidad el valor de  $R_0 = 3.0$ , de donde se concluye a partir del valor de  $\nu = 0.1$  ya considerado que  $\beta = 0.3$ . Considerando un promedio de  $k = 5$  vecinos por individuo de la población, y considerando la relación  $\beta = \lambda k$ , donde  $\lambda$  representa la probabilidad de contagio en un solo contacto entre susceptible-infectado, en nuestro estudio usaremos un valor aproximado de  $\lambda = 0.06$ .

La parametrización así escogida tiene como objetivo elegir unos valores específicos que incluir en el modelo SIRS que se asemejen a la situación de la COVID-19. Es importante destacar que, obviamente, existen una multitud de aspectos del comportamiento de la epidemia real que no pueden ser descritos en el marco de nuestro modelo elegido. Estos incluyen, entre otros muchos, los siguientes:

- La existencia de una fracción de casos reales que no se diagnostican, o que, cuando lo hacen, no se reportan. Esta fracción ha sido muy heterogénea en las distintas fases de la pandemia, lo que dificultó mucho los primeros trabajos de modelización [3], y en distintas áreas geográficas.
- La existencia de distintos tipos de individuos infectados, de acuerdo a su gravedad (asintomáticos, sintomáticos leves a moderados, sintomáticos graves requiriendo hospitalización y sintomáticos críticos requiriendo UCI), y, crucialmente, su mortalidad específica asociada [18].
- La existencia de heterogeneidades en cuanto a los valores de los parámetros ligadas a la

edad y a otros factores biológicos de riesgo del huésped (e.g. co-morbilidades, obesidad, etc.) [19]

- La existencia de heterogeneidades en cuanto a los valores de los parámetros ligadas a la variabilidad de las cepas circulantes a lo largo de las distintas fases de la pandemia.
- El efecto de las vacunas.
- La heterogeneidad, no ya en lo referente a los parámetros de la enfermedad, sino en las redes de contactos, que se produce a varios niveles: 1. entre individuos de una misma población, (por ejemplo, entre distintos grupos de edad, e incluso dentro de los mismos), 2. en una misma población, en el tiempo (estacionalidad, restricciones, etc.), y 3. entre distintas poblaciones, que pueden tener patrones de conectividad distintos.
- Independientemente de la escala geográfica elegida para modelizar el proceso (e.g. ciudad, región, país), no se contempla el hecho de que el sistema no está aislado, e intercambia individuos con otras regiones pudiendo importar/exportar individuos infectados.[18]

De modo que usar nuestro modelo para discutir sobre cuestiones como cuál es el efecto de estas heterogeneidades en la biología de huésped y patógeno, o en los contactos o patrones de movilidad de las poblaciones (entre otros muchos aspectos) es obviamente imposible.

Sin embargo, el SIRS homogéneo se ha elegido como un punto de partida adecuado para describir un aspecto de la epidemia real -la emergencia de oleadas epidémicas- que puede ser reproducido ya desde su elemental parametrización. En conclusión, los parámetros que se utilizan en la resolución del modelo SIRS y su aplicación en este trabajo son los siguientes:

| $\gamma$ | $\nu$ | $\beta$ | $\langle k \rangle$ | $\lambda$ |
|----------|-------|---------|---------------------|-----------|
| 0.002    | 0.1   | 0.3     | 5                   | 0.06      |

Cuadro 1: Parámetros utilizados para explorar el modelo SIRS y obtener los resultados

### 2.3. Teoría de control óptimo: librería *Gekko*

Una vez elegido nuestro modelo epidemiológico, y adoptado una serie de parámetros para el mismo, tal como veremos en el apartado de resultados, las trayectorias en el estado de fases de nuestro sistema se caracterizan por presentar oscilaciones amortiguadas durante las cuales la fracción de individuos infectados puede llegar a valores elevados, capaces de saturar cualquier sistema sanitario si no se interviene para mantenerlas bajo control. En este contexto, la tarea de diseñar intervenciones no farmacológicas con tal objetivo, se convierte, como describiremos a continuación, en un problema conceptualmente abordable desde el punto de vista de teoría de control óptimo [10].

La teoría de control óptimo es una rama de la teoría de sistemas dinámicos que permite resolver problemas de optimización donde la evolución de un sistema puede venir controlada por una serie de variables denominadas de control. Con ellas se pretende obtener la trayectoria de la evolución del sistema que minimice una función denominada de coste. Se presenta como

un método a llevar a cabo en este trabajo debido a la utilidad que supondrá, tal y como está planteado el problema, en la implementación de estrategias de intervención no farmacológicas de manera óptima.

Los problemas de control óptimo precisan de una serie de componentes. En primer lugar, se define un vector de variables *de estado*,  $x$ , que son aquellas cuya evolución viene descrita por las ecuaciones de la dinámica del sistema. No se puede actuar sobre su valor de forma directa o manual. Por otro lado, existe una serie de variables  $u$  denominadas *de control*. Estas sí se pueden manipular, y al aparecer también en las ecuaciones mencionadas anteriormente, determinan la evolución de las variables de estado. De esta forma, la ecuación de la dinámica puede escribirse como

$$\dot{x}(t) = f(x, u), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad u \in \mathbb{R}^n$$

Además, se necesita un funcional de coste,  $J(x, u)$ , que es el objetivo a minimizar. Este dispone de dos sumandos, un coste a lo largo de la trayectoria y, en su formulación general, un coste final, respectivamente:

$$J(x, u) = \int_0^T L(x, u) dt + V(x(T))$$

donde  $T$  representa el instante de tiempo final. De esta forma, el objetivo del problema de control óptimo se puede resumir en

$$\min_{u(\cdot)} \int_0^T L(x, u) dt + V(x(T))$$

El valor de  $u$  puede ir cambiando a lo largo de la trayectoria, sometido a unas restricciones que definen cuán controlable es el sistema para tratar de conseguir este objetivo.

Además de estas definiciones básicas, se pueden imponer más condiciones para representar un problema concreto a resolver mediante control óptimo. Puede imponerse una condición final  $x_f$ , de forma que el problema consista en llegar a esa situación deseada con el menor coste posible, o también se puede necesitar establecer límites en los valores en algunas variables, para que el optimizador descarte aquellas trayectorias que los sobrepasen.

Para resolver problemas de control óptimo en sistemas dinámicos existen varias plataformas de software y librerías disponibles en varios lenguajes de programación. En este TFG, hemos optado por introducirnos en el uso de la librería de Python *Gekko*, implementada para este fin. *Gekko* se especializa en problemas de optimización dinámica para ecuaciones diferenciales, no lineales y problemas de programación entera mixta [16]. Entre sus opciones de utilización está la resolución de problemas de teoría de control óptimo de distintos tipos. En concreto, el modo de funcionamiento que utilizaremos en este TFG es el de Control Predictivo basado en Modelo (MPC). MPC es un método especialmente indicado para la implementación de estrategias de control en tiempo real, donde la función objetivo se pretende optimizar dentro de una ventana temporal que se extiende en el futuro hasta un cierto horizonte temporal, incorporando, por lo tanto, la predicción del comportamiento del modelo hasta dicho horizonte en el ejercicio de optimización. Más precisamente, la implementación del MPC que ofrece *Gekko* se basa en la definición de un conjunto de valores temporales definidos equidistribuidos periódicamente cada  $\Delta t$  desde el momento presente hasta el final del horizonte, definido como  $T$ . Así, de entre todas



las posibles trayectorias de  $u$  entre 0 y  $T$ , si se considera que la variable de control solo puede ser modificada cada  $\Delta t$ , el espacio de fases a explorar en el ejercicio de optimización está definido, en principio, por el número de instantes definido al enunciar el problema, es decir  $T/\Delta t$ , que en última instancia define los grados de libertad del problema. De este modo, implementar ejercicios de MPC en horizontes temporales cortos presenta el riesgo de encontrar soluciones cortoplacistas, sub-óptimas en el medio/largo plazo, mientras que aumentar dicho horizonte -si se mantiene la periodicidad a la que se puede accionar la variable de control- supone un costo algorítmico cada vez mayor.

### 3. Resultados

#### 3.1. Resultados de los métodos de resolución del modelo SIRS

La solución analítica se comprobó desarrollando cada uno de los pasos y calculando la aproximación de la solución mediante un código en lenguaje R, conteniendo los 20 primeros términos de la serie. Los códigos correspondientes a Runge-Kutta 4 y el algoritmo de Monte Carlo se realizaron en lenguaje C, que, ofrece un mejor rendimiento para estos problemas iterativos.

##### 3.1.1. Resolución analítica

Siguiendo la metodología propuesta en [17] se procedió a reproducir los desarrollos analíticos que en él aparecen, paso a paso, para terminar obteniendo la aproximación en series modales de la solución, y calcularla con una sencilla script en R. En este análisis, se parte de las ecuaciones del modelo SIRS:

$$\dot{S}(t) = -\beta S(t)I(t) + \gamma R(t) \quad (7)$$

$$\dot{I}(t) = \beta S(t)I(t) - \nu I(t) \quad (8)$$

$$\dot{R}(t) = \nu I(t) - \gamma R(t) \quad (9)$$

El primer paso consiste en reducir el sistema a una sola ecuación a resolver. Para ello, en cuanto a  $S(t)$  se puede utilizar la ligadura  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$  para sustituir  $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$ , en (8), y obtener:

$$\dot{I}(t) = \beta I(t)[1 - I(t) - R(t)] - \nu I(t) \quad (10)$$

$$\dot{R}(t) = \nu I(t) - \gamma R(t) \quad (11)$$

La siguiente a reducir es (11). Para encontrar la relación de su solución  $R(t)$  con  $I(t)$ , se resuelve de forma independiente como una ecuación diferencial no homogénea. La solución obtenida es:

$$R(t) = R_0 e^{-\gamma t} + e^{-\gamma t} \int_0^t \nu I(u) e^{\gamma u} du \quad (12)$$

En el interior de la integral se realiza el cambio de variable de  $t$  por  $u$  por facilidad visual, en la que se indica que se integrará hasta un tiempo indefinido  $t$ . La ecuación (10) viene redefinida entonces:

$$\dot{I}(t) = \beta I(t) [1 - I(t) - R_0 e^{-\gamma t} + e^{-\gamma t} \nu \int_0^t I(u) e^{\gamma u} du] - \nu I(t) \quad (13)$$

Reordenando sus términos:

$$\dot{I}(t) = \beta I(t) - \nu I(t) - \beta R_0 I(t) e^{-\gamma t} - \beta I(t)^2 - \beta I(t) e^{-\gamma t} \nu \int_0^t I(u) e^{\gamma u} du \quad (14)$$

y definiendo  $a = \nu - \beta$ ,  $b = \beta R_0$ ,  $c = \beta$ ,  $d = \beta \nu$ :

$$\dot{I}(t) = -a I(t) - b I(t) e^{-\gamma t} - c I(t)^2 - d I(t) e^{-\gamma t} \int_0^t I(u) e^{\gamma u} du \quad (15)$$

Se divide cada término de esta expresión por  $e^{-\gamma t} I(t)$ :

$$\frac{\dot{I}(t) e^{\gamma t}}{I(t)} = -a e^{\gamma t} - b - c I(t) e^{\gamma t} - d \int_0^t I(u) e^{\gamma u} du \quad (16)$$

y se deriva todo con respecto al tiempo:

$$\frac{\ddot{I}(t) e^{\gamma t} I(t) + \dot{I}(t) \gamma e^{\gamma t} I(t) - \dot{I}(t)^2 e^{\gamma t}}{I(t)^2} = -\gamma a e^{\gamma t} - c \dot{I}(t) e^{\gamma t} - c I(t) \gamma e^{\gamma t} - d I(t) e^{\gamma t} \quad (17)$$

Eliminando todos los términos de  $e^{\gamma t}$  y reagrupando:

$$\ddot{I}(t) I(t) + \gamma \dot{I}(t) I(t) - \dot{I}(t)^2 + \gamma a I(t)^2 + c I(t)^2 \dot{I}(t) + (c\gamma + d) I(t)^3 = 0 \quad (18)$$

Llegado este punto, se hace una propuesta de solución:

$$I(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} A_{n,m} e^{-(n\omega + m\Omega)t} \quad (19)$$

Por ahora  $\omega$ ,  $\Omega$  y  $A_{n,m}$  son desconocidos. Sus valores se pueden obtener introduciendo esta solución en la expresión (18) y desarrollando, como haremos a continuación. Para empezar, para el instante inicial  $t = 0$  y para el estado estacionario en  $t \rightarrow \infty$  tenemos las siguientes relaciones:

$$I(0) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} A_{n,m} \quad (20)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = A_{0,0}, \quad (21)$$

este último por ser el único término que multiplica a una exponencial  $e^{-(n\omega + m\Omega)t}$  cuyo valor es 1 independientemente del tiempo, gracias a que  $n=0$ ,  $m=0$ .  $A_{0,0}$  por tanto determina el valor estacionario para el número de infectados. Volviendo al proceso, como

$$\dot{I}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} (-n\omega - m\Omega) A_{n,m} e^{-(n\omega + m\Omega)t}, \quad (22)$$

$$\ddot{I}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} (n\omega + m\Omega)^2 A_{n,m} e^{-(n\omega + m\Omega)t}, \quad (23)$$

de modo que, teniendo expresiones para  $I(t)$ ,  $\dot{I}(t)$  e  $\ddot{I}(t)$ , en función de la aproximación en series, podemos obtener los siguientes productos que aparecen en la ecuación 18, si se recuerda la definición del producto de Cauchy:

$$\left( \sum_{n=0}^{\infty} a_n \right) \left( \sum_{n=0}^{\infty} b_n \right) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n a_j b_{n-j} \quad (24)$$

y del producto de Cauchy para series dobles, que viene definido por:

$$\left( \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} a_{n,m} \right) \left( \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} b_{n,m} \right) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m a_{j,l} b_{n-j,m-l} \quad (25)$$

Así tenemos:

$$\dot{I}(t)I(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m (j\omega + l\Omega) A_{j,l} A_{n-j,m-l} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (26)$$

$$I(t)\ddot{I}(t) = - \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m (j\omega + l\Omega)^2 A_{j,l} A_{n-j,m-l} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (27)$$

$$\dot{I}(t)^2 = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m (j\omega + l\Omega)[(n-j)\omega + (m-l)\Omega] A_{j,l} A_{n-j,m-l} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (28)$$

$$\dot{I}(t)I(t)^2 = - \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{k=0}^{n-j} \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m \sum_{p=0}^{m-l} (j\omega + l\Omega) A_{j,l} A_{k,p} A_{n-j-k,m-l-p} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (29)$$

$$I(t)^3 = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{k=0}^{n-j} \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m \sum_{p=0}^{m-l} A_{j,l} A_{k,p} A_{n-j-k,m-l-p} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (30)$$

$$I(t)^2 \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{l=0}^m A_{j,l} A_{n-j,m-l} e^{-(n\omega+m\Omega)t} \quad (31)$$

Sustituyendo las expresiones anteriores en la ecuación 18, esta se puede simplificar. La idea clave es aislar los coeficientes de cada modo  $(m, n)$ , que multiplican los términos  $e^{-(n\omega+m\Omega)t}$  e igualarlos a cero en todo momento. De este modo, imponiendo que cada término de la serie se anule en todo momento, se verifica la ecuación diferencial para todo tiempo. Al completar dicho procedimiento, se obtiene la siguiente condición general a verificar por parte de las  $A_{n,m}$ :

$$\begin{aligned} & \sum_{j=0}^n \sum_{l=0}^m A_{j,l} A_{n-j,m-l} [a\gamma + (j\omega + l\Omega)[(2j-n)\omega + (2l-m)\Omega - \gamma]] \\ & + \sum_{j=0}^n \sum_{k=0}^{n-j} \sum_{l=0}^m \sum_{p=0}^{m-l} A_{j,l} A_{k,p} A_{n-j-k,m-l-p} (d + c\gamma - c(j\omega + l\Omega)) = 0 \end{aligned} \quad (32)$$

A partir de esta expresión, para diferentes valores de  $n$  y  $m$  se obtienen diferentes resultados parciales de importancia:

- Para  $n = 0, m = 0$

$$A_{0,0}^2 a\gamma + A_{0,0}^3 (d + c\gamma) = 0 \quad (33)$$

De donde se puede obtener, o bien  $A_{0,0} = 0$  o bien

$$A_{0,0} = -\frac{a\gamma}{d + c\gamma} = \frac{(\beta - \nu)\gamma}{\beta(\nu + \gamma)} \quad (34)$$

Tal y como explica (21), esta solución determina el valor de I estacionario. Se comprueba de esta forma que esta expresión se corresponde con la obtenida en la sección de métodos (6) para describir efectivamente el estado estacionario de I.

- Para  $n = 1, m = 0$  se transforma en:

$$A_{0,0}A_{1,0}a\gamma + A_{1,0}A_{0,0}(a\gamma + \omega[\omega - \gamma]) + A_{0,0}^2A_{1,0}(3d + 3c\gamma - \omega c) = 0 \quad (35)$$

Siendo análoga para  $n = 0, m = 1$ , con la presencia de  $A_{0,1}$  donde ahora aparece  $A_{1,0}$ , y  $\Omega$  donde ahora aparece  $\omega$ . Al aparecer en todos los sumandos de la expresión, se pueden sacar como factor común:

$$A_{1,0} (A_{0,0}a\gamma + A_{0,0}(a\gamma + \omega[\omega - \gamma]) + A_{0,0}^2(3d + 3c\gamma - \omega c)) = 0 \quad (36)$$

De esta forma, para que esta solución sea cierta, puede cumplirse la condición que está dentro del paréntesis sea cual sea el valor de  $A_{1,0}$ , o de  $A_{0,1}$ . Es por eso que se concluye que  $A_{0,1}$  y  $A_{1,0}$  son grados de libertad del sistema. A la hora de escribir el código, estos serán los parámetros de entrada a determinar de forma manual. Definen las condiciones iniciales del sistema, tal y como se explica en (20). Es importante escoger valores tales que las condiciones iniciales tengan sentido epidemiológico, es decir, que generen un valor para la densidad de infectados entre 0 y 1.

De estas mismas expresiones se pueden obtener los valores de  $\omega$  y  $\Omega$ :

$$\omega = \frac{\gamma + cA_{0,0} - \sqrt{(\gamma + cA_{0,0})^2 - 4(2a\gamma + 3A_{0,0}(d + c\gamma))}}{2} \quad (37)$$

$$\Omega = \frac{\gamma + cA_{0,0} + \sqrt{(\gamma + cA_{0,0})^2 - 4(2a\gamma + 3A_{0,0}(d + c\gamma))}}{2} \quad (38)$$

Para valores mayores de  $n$  y  $m$  es posible despejar una relación de recurrencia que nos permita obtener  $A_{m,n}$  en función de todos los parámetros  $A_{m',n'}$  con  $m' \leq m$  y  $n' \leq n$ , como sigue:

$$A_{n,m} = \frac{\sum_{j=0}^{n'} \sum_{l=0}^{m'} A_{j,l} A_{n-j,m-l} [a\gamma + (j\omega + l\Omega)][(2j - n)\omega + (2l - m)\Omega - \gamma]}{A_{0,0}\Delta_{n,m}} + \frac{\sum_{j=0}^{n'} \sum_{k=0}^{n'-j} \sum_{l=0}^{m'} \sum_{p=0}^{m'-l} A_{j,l} A_{k,p} A_{n-j-k,m-l-p} (d + c\gamma - c(j\omega + l\Omega))}{A_{0,0}\Delta_{n,m}} \quad (39)$$

donde

$$\Delta_{n,m} = a\gamma + (n\omega + m\Omega)(\delta + cA_{0,0} - (n\omega + m\Omega)) \quad (40)$$

Las primas (') significan que no se tienen en cuenta términos en los que la propia  $A_{n,m}$  aparezca.

Una vez obtenidos los parámetros, en primer lugar, se sustituyen en (19) para obtener  $I(t)$ . Después, se obtiene  $R(t)$  al sustituir  $I(t)$  en (12) y al hacer la integral:

$$R(t) = e^{-\gamma t} \left( R_0 + \nu \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{A_{n,m}}{n\omega + m\Omega - \gamma} \right) - \nu \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{A_{n,m} e^{-(n\omega + m\Omega - \gamma)t}}{n\omega + m\Omega - \gamma} \quad (41)$$

La condición inicial para  $R(0)$  se puede despejar a partir de

$$\dot{I}(0) = -(a + b)I(0) - cI(0)^2 = -(a + \beta R(0))I(0) - cI(0)^2 \quad (42)$$

de donde por tanto se obtiene

$$R(0) = \frac{-a - cI(0)}{\beta} + \frac{1}{I(0)} \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} (n\omega + m\Omega) A_{n,m} \quad (43)$$

Como  $R(0)$  depende también de  $A_{n,m}$ , se repite que es importante escoger  $A_{0,1}$  y  $A_{1,0}$  de forma que  $R(0), I(0)$  tengan sentido epidemiológico: no basta con que cada uno de ellos cumplan por separado el encontrarse entre 0 y 1, sino también su suma. En este punto, se utiliza la relación de cierre para despejar  $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$

Una característica que resulta poco práctica de este método es que no se conocen las condiciones iniciales  $S(0), I(0), R(0)$  hasta que el sistema no obtiene la solución, debido a la dependencia con la suma de todos los términos  $A_{n,m}$ . Es por eso que no se obtiene una relación directa y despejable de los valores de  $A_{0,1}$  y  $A_{1,0}$ , que son aquellos que se introducen manualmente, con las condiciones iniciales. En todo caso, aquí se presenta el resultado dado por los valores  $A_{0,1} = A_{1,0} = 0.002$ , elegidos empíricamente, que proporcionan unas condiciones iniciales  $I(0) = 0.0175$ ,  $R(0) = 0.6501$ ,  $S(0) = 0.3324$ , que posteriormente también se usan para comparar el resultado de este método con los expuestos a continuación. Se consideran los parámetros en el cuadro 1. Estos generan un problema complejo, al serlo  $\omega$  y  $\Omega$ .

### 3.1.2. Simulación numérica de Runge Kutta 4

En el código desarrollado en lenguaje C para la simulación mediante el método de Runge Kutta 4, se utilizó una discretización del tiempo de  $h = 0.01$  días, aunque la representación se haga en días completos. Se consideró un tiempo total de integración de 4000 días, del cual después no necesariamente se representa todo. Las condiciones iniciales se consideran de acuerdo a aquellas obtenidas por el método analítico,  $I(0) = 0.0175$ ,  $R(0) = 0.6501$ ,  $S(0) = 0.3324$ .

### 3.1.3. Simulación de Monte Carlo

En el código desarrollado también en lenguaje C, se consideró una población de  $N = 10000$  individuos, y se obtiene la trayectoria de la dinámica para un tiempo total de 4000 días. Se realizaron 1000 iteraciones para obtener la evolución temporal, pues al tratarse de un método estocástico aparecerán trayectorias diferentes. Es por eso que el valor representado corresponde a la mediana de todas esas iteraciones, con un el rango intercuartílico representado con un área coloreada. De nuevo las condiciones iniciales se definen para esta comprobación como aquellas que son resultado del método analítico.

### 3.1.4. Comparación de métodos

Una vez comprendido cómo funcionan tanto los métodos analítico y numérico por Runge-Kutta 4 como el método de Monte Carlo, se comparan los resultados obtenidos por cada uno de ellos para demostrar que representan la misma situación:

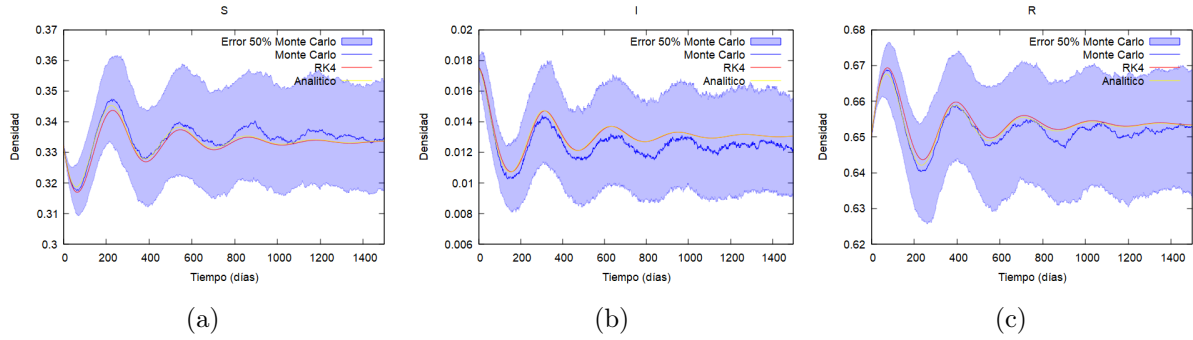


Figura 4: Comprobación de correspondencia entre métodos para (a) la densidad de susceptibles, (b) la de infectados y (c) la de recuperados.

A partir de esto se puede concluir que las soluciones entre los métodos están de acuerdo y por tanto todas ellas se consideran válidas para utilizarlas en ejercicios posteriores para la obtención de resultados. Además, a partir de estos resultados se pueden comprobar que los valores numéricos en el estado estacionario se corresponden con los obtenidos a partir de los parámetros : (6), (21) y (34) con  $I(t \rightarrow \infty) = 0.013072$ , (4)  $S(t \rightarrow \infty) = 0.300$  y (5)  $R(t \rightarrow \infty) = 0.6536$ .

### 3.2. Implementación de estrategias de intervención no farmacológica

Con el objetivo de estudiar la dinámica de oleadas en procesos epidémicos, y de las distintas estrategias de intervención para contenerlas, en esta sección se plantea la modelización de intervenciones sobre un modelo SIRS. Las intervenciones que se tienen aquí en cuenta son de carácter no farmacológico, descritas mediante restricciones sobre la red de contactos de la población, que en términos de nuestro modelo se traducen en una reducción súbita del parámetro  $\beta$ . Intervenciones reales como cuarentenas, restricciones de aforos o de distanciamiento social, son concebidas en la práctica para responder ante situaciones en las que los recursos farmacológicos son insuficientes o inexistentes pueden conceptualmente ser modelizadas de este modo.

En el contexto de nuestro modelo, con estas medidas se pretende mantener el valor de la prevalencia bajo un cierto umbral de saturación denominado  $I_{sat}$ , a la vez que la duración e intensidad de las intervenciones se intenta minimizar. En este caso, el método utilizado para la simulación y la obtención de datos es mediante integración numérica (Runge Kutta de cuarto orden). Se consideran los parámetros listados en el [Cuadro 1]. Además, dado que establecer el valor de  $I_{sat}$  en una situación real puede resultar una tarea complicada, fuera de los objetivos de este TFG, se ha optado en esta sección por un valor de referencia, a modo de ejemplo,  $I_{sat} = 0,15$ .

En una primera exploración de posibles estrategias de intervención, hemos explorado el caso en el que se imponen restricciones de duración fija, definida a priori. De acuerdo a esta estrategia elemental, las restricciones se imponen cuando la intensidad alcanza  $I_{sat}$ , y se mantienen durante una cantidad fija de tiempo, sin atender al nivel de descenso de la epidemia, iterando en caso de re-escalada de la prevalencia. Simulando un escenario ideal, en el que la intervención fuera capaz de detener perfectamente la propagación del patógeno, esto se traduce en imponer que, cuando la intervención se encuentra activa,  $\beta=0.0$ .

Cuando evaluamos esta estrategia, se observa que el hecho de que una serie de restricciones tenga duración más larga no proporciona un mejor rendimiento para controlar la epidemia, en contra de lo que quizás resultaría más intuitivo.

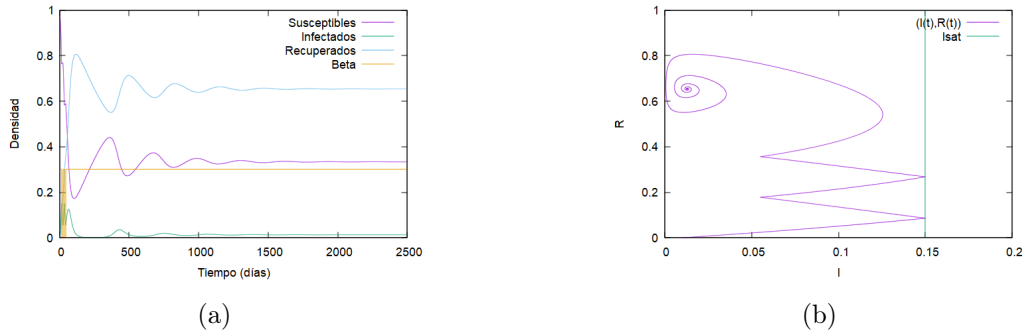


Figura 5: Gráficas correspondientes a medidas en bloques de  $TLD = 10$  días. (a) Evolución de  $S, I, R, \beta$ . (b) Trayectoria en el espacio  $(I(t), R(t))$

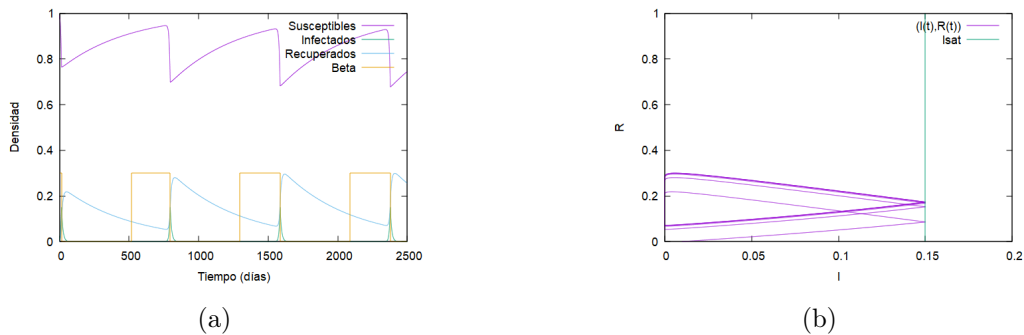


Figura 6: Gráficas correspondientes a medidas en bloques de  $TLD = 500$  días. (a) Evolución de  $S, I, R, \beta$ . (b) Trayectoria en el espacio  $(I(t), R(t))$

En los paneles de la izquierda de las figuras 5 y 6, se observa la evolución del número de susceptibles, infectados y recuperados a lo largo del tiempo para para dos duraciones  $TLD$  de cuarentenas muy distintas: 10 y 500 días. Simultáneamente, a la derecha se presentan las trayectorias en el espacio  $(I, R)$ , que nos permite visualizar cómo, mientras en el caso  $TLD = 10$  el sistema eventualmente cae al atractor tras dos ciclos de intervención, en el caso  $TLD = 500$  el sistema queda atrapado en una solución periódica en la cual la necesidad de más y más ciclos de intervención se sostiene indefinidamente.

Lo observado anteriormente parece implicar que, mientras que un valor moderado de la duración de la intervención se traduce en un control rápido de la epidemia, pretender alargar la intervención -quizás en pos de una estrategia de erradicación- resulta contraproducente, pues una intervención demasiado larga se traduce en un decaimiento de la inmunidad poblacional, lo cual devuelve a la población a un estado de susceptibilidad frente al rebrote de la enfermedad por la baja densidad de individuos recuperados. Esto se traduce finalmente en una vuelta a la situación inicial que, si se ha de persistir en la estrategia, genera la indeseable solución periódica

de cuarentenas intermitentes observada.

Para obtener una visión más amplia de este efecto, se han hecho dos análisis adicionales.

En primer lugar, queremos caracterizar cuál es la máxima fracción de infectados que se puede observar en nuestro sistema a partir de unas condiciones iniciales dadas. Resolviendo el problema numéricamente, se han ejecutado simulaciones partiendo de un grid de posibles condiciones iniciales ( $I(t = 0), R(t = 0)$ ), y registrando, para cada trayectoria generada, la máxima fracción de infectados  $I_{max}$  que se espera observar en el peor pico de cada trayectoria, en régimen de no-intervención, antes de alcanzar el atractor con un parámetro de tolerancia relativo del 5%. Al representar el valor de  $I_{max}$  en función de las condiciones iniciales, se puede identificar la región del espacio de fases -en azul- en la que, una vez el sistema ingresa en ella, la epidemia puede considerarse controlada, pues en el futuro no sobrepasará de manera espontánea el umbral de  $I_{sat} = 0,15$ . Observando este gráfico, podemos interpretar de manera gráfica los dos regímenes encontrados arriba: si las cuarentenas son cortas, la estrategia es capaz de llevar al sistema a la zona azul de epidemia controlada, mientras que si las intervenciones son demasiado largas, no se llega a ingresar nunca en ella.

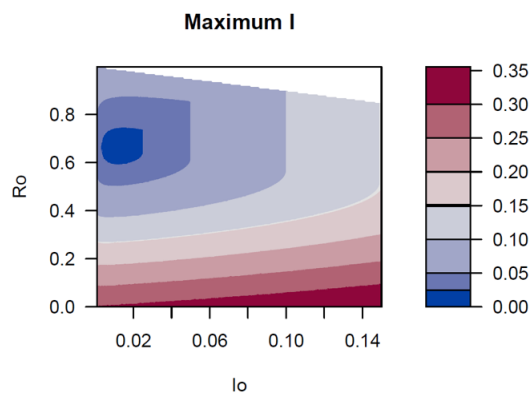


Figura 7: Máximo valor de I alcanzado según condiciones iniciales

En segundo lugar, se han analizado siete posibles valores de la duración de las intervenciones  $TLD$ , desde 10 hasta 1000 días, y se ha medido el número de días bajo intervención en función de la ventana temporal (días bajo intervención vs. días totales)

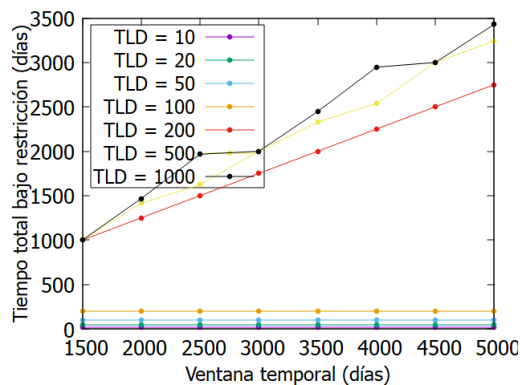


Figura 8: Tiempo total bajo cuarentena según el tiempo total considerado, para distintos valores de TLD



En la figura se observa cómo, para los valores más bajos de  $TLD$ , el tiempo total bajo cuarentena se mantiene constante independientemente del tiempo de estudio total a considerar, correspondiendo a situaciones en las que un número finito de ciclos de intervención son necesarios para desplazar al sistema a la “región azul” del espacio de fases, cercana al atractor, en la que las oscilaciones de manera natural ya no sobrepasan  $I_{sat}$ . Además se observa que estrategias basadas en intervenciones rápidas -siempre que sea posible activarlas y desactivarlas rápidamente, como aquí se asume- resultan más efectivas que aquellas basadas en intervenciones más lentas. En el extremo de lo anterior, para  $TLD > 100$ , se observa el comportamiento peor, cualitativamente diferente, caracterizado por una dependencia lineal entre el número de días bajo cuarentena y el número de días totales, lo que se debe a la entrada y salida periódica de cuarentena que caracteriza a este régimen patológico.

Tras el análisis anterior, que sugiere que una mayor agilidad en la implementación de intervenciones produce mejores resultados que la implementación de intervenciones demasiado duraderas, nos planteamos testear dicha noción en un contexto más amplio de posibles estrategias de intervención, contemplando la posibilidad de implementar intervenciones cuya duración y/o intensidad se puedan adaptar, de manera más flexible y en tiempo real, a la situación epidemiológica. Encontrar, en este contexto, una estrategia óptima donde se minimice la duración e intensidad de las intervenciones, sujetas a la necesidad de que  $I < I_{sat}$  se convierte en un problema más complejo que requiere de metodologías y herramientas específicas.

Ante esta necesidad, se propone plantear el problema como un problema de control óptimo, usando para tal fin el software *Gekko*, ambos presentados en la sección de métodos.

La formulación de nuestro problema en términos de control óptimo, por tanto, sería la siguiente: contemplando el modelo SIRS, las variables de estado serían  $S, I, R$ , con sus correspondientes ecuaciones  $\dot{S}(t), \dot{I}(t), \dot{R}(t)$ , rigiendo su evolución. Son las que definen la dinámica del sistema, y son sus valores los que se pretenden controlar de forma indirecta. De hecho, para el valor de  $I$  se impondrá un límite en su definición de forma que se penalice sobrepasar el umbral  $I_{sat}$ , descartando aquellas trayectorias que lo superen en gran medida, a través de la asignación de una penalización elevada a las trayectorias que lo violen. Esta penalización se indica en el código de *Gekko* para que este la considere.

Adicionalmente, se define como control  $u$  una variable cuyo valor representa la fracción de movilidad que se restringea través de las intervenciones, de forma que el parámetro  $\beta$  viene ahora definido de la siguiente forma:

$$\beta = \beta_0(1 - u),$$

Siendo  $\beta_0$  el valor correspondiente a condiciones en ausencia de intervención. Finalmente, el funcional de coste se define como la integral de la variable de control  $u$  a lo largo del tiempo completo definido en el problema.

Entre las múltiples ventajas que presenta el marco del modelo de control predictivo, y su implementación en *Gekko* es el hecho de que el programa permite establecer restricciones tanto en la frecuencia máxima de accionamiento de la variable de control -definida a través del periodo

mínimo  $T$  entre cambios en  $u$ -, así como la distinción de casos donde  $u$  puede controlarse o bien como una variable continua, o bien como discreta. Este último modo de considerar  $u$  como una variable discreta, por ejemplo, nos permite explorar progresivamente distintos escenarios caracterizados por distintos niveles de resolución en las intervenciones: desde intervenciones Booleanas (ON/Off) hasta intervenciones con un número entero de intensidades equidistribuidas entre el escenario de intervención máxima, y el escenario de no intervención.

Dichas posibilidades del programa nos permiten evaluar, en el marco de nuestro modelo, la efectividad de modificar tres aspectos de las intervenciones: la intensidad máxima de las mismas, la frecuencia máxima (periodo mínimo) a la que puedan ser introducidas o levantadas y, por último su resolución (número de niveles equidistribuidos entre no intervención e intervención máxima). En la práctica, obviamente, el desconocimiento de las autoridades sobre los efectos reales de una media específica sobre las redes de contactos afecta a la posibilidad de modular la resolución con precisión, las dificultades logísticas y legales de la implementación y derogación de las medidas afectan a la frecuencia máxima factible, mientras que la necesidad de mantener un nivel mínimo de actividad económica imponen un límite a la intensidad máxima. Todas estas dificultades tienen distintos pesos en distintos contextos, y resulta muy interesante la posibilidad de discutir, partiendo de un modelo tan sencillo como el nuestro, cuál de estas características es más importante a la hora de definir una estrategia óptima.

Para ello, partiendo de una configuración de una intervención de referencia (con  $T = 7$  días, 2 niveles -ON-Off- de resolución, y intensidad ideal  $u = 1$ ), hemos explorado el efecto de variar cada una de las coordenadas de las estrategias (resolución, intensidad máxima y periodo mínimo) independientemente.

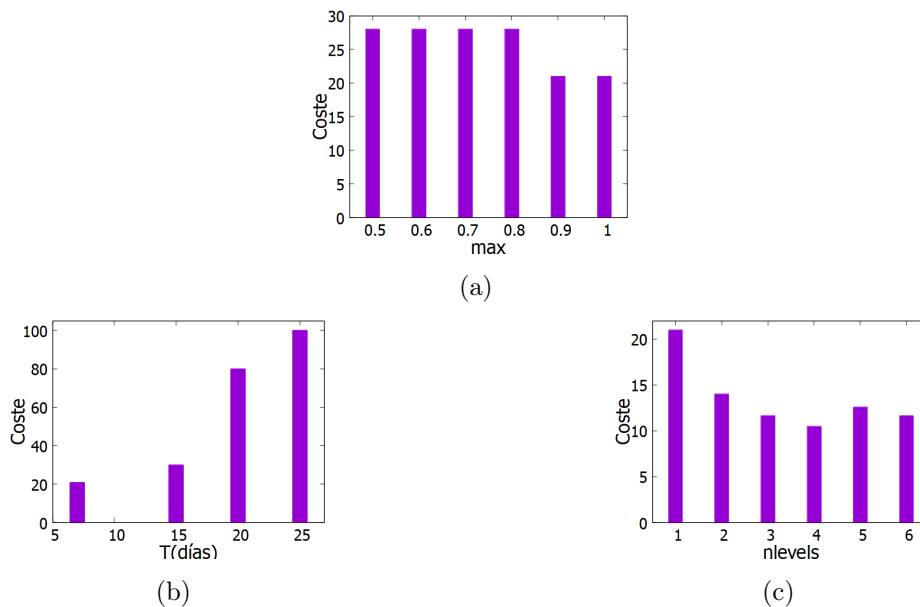


Figura 9: Coste según distintas características de la intervención. (a) En función de fracción de restricción máxima. (b) En función de la duración (c) En función del número de niveles a considerar además del de 0 restricción

Los resultados de estos barridos se recogen en la figura 9. En ella vemos que el coste total de la estrategia (interpretada como el área bajo la curva de la variable  $u$ , que escala con el producto de duración por intensidad de la intervención) aumenta al considerar menor frecuencias, menor resolución, y menor intensidad máxima, como era de esperar. Adicionalmente vemos que, mientras duplicar la intensidad de la intervención de una restricción (pasando del 50 % al 100 % en el valor de  $u$ ) sólo redonda en una reducción de 7 unidades en el coste total, aumentar la resolución desde una intervención booleana a una intervención con cuatro posibles niveles de intensidad ofrece una reducción de 21 a 10.5 unidades de coste total. Si en la anterior sección vimos que intervenir durante más tiempo no era necesariamente mejor, aquí vemos que hacerlo más intensamente -si lo comparamos con hacerlo de manera más precisa- tampoco lo es, siempre en el contexto muy limitado de nuestro modelo, por supuesto.

Como límite de la anterior observación, podemos resolver el problema de control predictivo donde la variable  $u$  se controla como una variable continua sin un periodo mínimo de accionamiento, asimilable a una situación idealizada donde se tiene total control sobre la red de contactos de la población. Obviamente, la solución aquí obtenida, ilustrada en la figura 10, presenta el mínimo costo de de todos los escenarios explorados, si la comparamos, por ejemplo, con la configuración de referencia introducida con anterioridad ( $T = 7$  días, 2 niveles -ON-Off- de resolución, y intensidad ideal  $u = 1$ ).

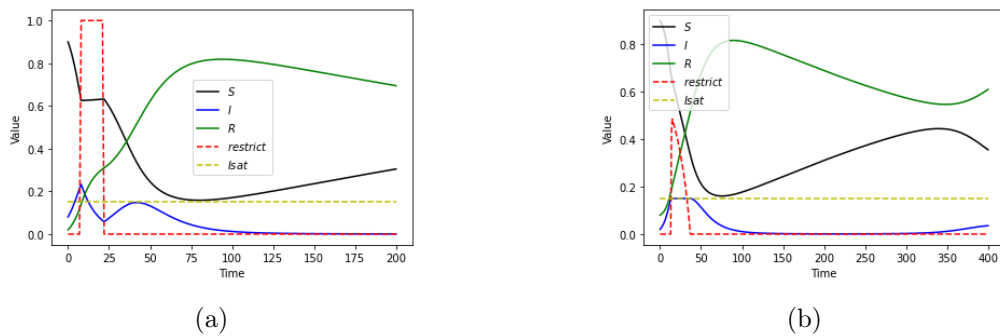


Figura 10: Trayectorias ejemplo.(a) Caso en el que  $u$  presenta niveles discretos (b). Caso de  $u$  continuo

## 4. Conclusiones

Los resultados que se han obtenido en la última sección nos advierten, al contrario de lo que se podría decir intuitivamente, que, desde el momento en que la pérdida temporal de inmunidad se introduce en el modelo dentro del esquema SIRS, estrategias de intervención sobre los contactos entre individuos de una población más largas, o más intensas, no implican necesariamente un control más eficiente sobre la propagación de una epidemia. Tal como se ha visto, pasada una cierta duración de las intervenciones, la pérdida de inmunidad poblacional durante las mismas acarrea el efecto opuesto al deseado, aumentando la susceptibilidad de la población de padecer olas epidémicas fuera de los parámetros de control.

Esta noción, pese a lo elemental de nuestro modelo, y la multitud de aspectos que no contempla, resulta muy interesante, y conceptualmente de interés en discusiones acerca de la

adecuación de distintas estrategias de intervención que se están observando en distintas partes del mundo contra la COVID-19. En esencia, una vez que se atestigua la imposibilidad de erradicación de la enfermedad -un horizonte que para la COVID-19 se cruzó probablemente en la primavera de 2020-, lo que un modelo tan básico como el nuestro parece ya sugerir de manera transparente es que las estrategias de control de la pandemia deben aspirar más a estabilizar las tasas de contagio -afectadas por sus eventuales tendencias estacionales- más que a erradicarlas.

No obstante, es necesario recalcar que todos estos resultados constituyen un ejercicio académico interesante, que nos permite ganar cierta intuición cualitativa pero que adolece, por razones obvias, de capacidad predictiva o analítica cuantitativa para comparar o evaluar escenarios reales. Tal y como se ha visto en este trabajo, existen numerosos matices en la descripción de un modelo epidemiológico cuya definición resulta mucho más compleja que lo explorado aquí a la hora de buscar una reproducción precisa de una situación real.

A lo largo del proceso de realización de este trabajo se han revisado los aspectos de los fenómenos epidemiológicos que no pueden ser descritos desde modelos tan sencillos como el nuestro, diferenciándolos del principal fenómeno -la emergencia de oleadas- para los que el SIRS homogéneo -junto a otros modelos compartimentales donde los parámetros no están fijos- da ya una descripción dinámica en muchos aspectos satisfactoria. Alrededor de este ejemplo, he investigado y aprendido conceptos básicos en epidemiología matemática, incluyendo estrategias analíticas y numéricas de modelización de sistemas dinámicos, simulaciones de Monte Carlo, y aplicación de herramientas de software específicas -*Gecko*- de teoría de control. Combinando para ello el uso de python, R y C, -lenguajes en los que he profundizado, o aprendido las nociones más elementales durante mi TFG-, considero haber completado un proceso de aprendizaje completo.

## Referencias

1. Findlater, A. y Bogoch, I. I. Human mobility and the global spread of infectious diseases: a focus on air travel. Trends in parasitology **34**, 772-783 (2018).
2. Reperant, L. A. y Osterhaus, A. D. AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? Vaccine **35**, 4470-4474 (2017).
3. Flaxman, S. y col. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature **584**, 257-261 (2020).
4. Chinazzi, M. y col. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science **368**, 395-400 (2020).
5. Balcan, D. y col. Modeling the spatial spread of infectious diseases: The GLObal Epidemic and Mobility computational model. Journal of computational science **1**, 132-145 (2010).
6. He, X. y col. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature medicine **26**, 672-675 (2020).
7. Ashcroft, P. y col. COVID-19 infectivity profile correction. arXiv preprint arXiv:2007.06602 (2020).
8. Townsend, J. P. y col. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. The Lancet Microbe **2**, e666-e675 (2021).
9. Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A. y Rocklöv, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Journal of travel medicine (2020).
10. Todorov, E. Optimal control theory. Bayesian brain: probabilistic approaches to neural coding, 268-298 (2006).
11. Ocheni, S. I., Agba, A. O., Agba, M. S. y Eteng, F. Covid-19 and the tourism industry: Critical overview, lessons and policy options (2020).
12. Meekan, M. G. y col. The ecology of human mobility. Trends in ecology & evolution **32**, 198-210 (2017).
13. Brauer, F. en Mathematical epidemiology 19-79 (Springer, 2008).
14. Sanz Remón, J. y Moreno Vega, Y. Tackling complexity in biological systems: Multi-scale approaches to tu Tesis doct. (Universidad de Zaragoza, Prensas de la Universidad, 2014).
15. Casas, A. A. Networks, epidemics and collective behavior: from physics to data science Tesis doct. (Universidad de Zaragoza, 2019).
16. Beal, L. D., Hill, D. C., Martin, R. A. y Hedengren, J. D. Gekko optimization suite. Processes **6**, 106 (2018).
17. Acedo, L., González-Parra, G. y Arenas, A. J. Modal series solution for an epidemic model. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **389**, 1151-1157 (2010).
18. Arenas, A. y col. Modeling the spatiotemporal epidemic spreading of COVID-19 and the impact of mobility and social distancing interventions. Physical Review X **10**, 041055 (2020).
19. Williamson, E. y col. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. MedRxiv (2020).

## A. Anexo: Otras causas de aparición de olas

Además del caso de la naturaleza oscilatoria que muestra el modelo SIRS, existen situaciones en las que se produce esta fenomenología de olas de manera espontánea. Típicamente, estas situaciones se basan en fenómenos que se pueden acoplar al proceso epidemiológico para modificar sus parámetros dinámicos a la vez que se desarrolla la epidemia. En esta sección, pretendemos repasar algunas de estos casos en los que el parámetro que presenta un comportamiento dinámico es  $\beta$ , los cuales pueden servir para explicar cualitativamente los patrones oscilatorios de muchas epidemias reales, usando para ello variaciones de nuestro sencillo modelo compartimental. En concreto, aquí se realiza esta exploración aplicada a modelos SIS y SIR, para demostrar cómo la introducción de variación en la transmisibilidad de la infección  $\beta$  puede introducir oscilaciones en modelos que, sobre parámetros estáticos, no las presentan de manera natural. El procedimiento utilizado para sacar estas muestras se realiza mediante simulación numérica con el método de Runge Kutta 4, por su carácter sencillo de implementación, y una vez comprobada la validez de su funcionamiento.

El primero de los ejemplos para ilustrar estas situaciones es la dependencia de la probabilidad de contagio  $\beta$  de la conciencia que tiene la población sobre la existencia de una epidemia. Esto se podría traducir de una forma sencilla en que, ante un aumento del número de casos de infección, las personas se hacen conscientes de que hay una enfermedad contagiosa, y se relacionan menos entre ellas. De esta forma, se disminuye el valor de  $k$ , lo que implica una disminución de  $\beta$ , a cambio de situaciones en las que un menor número de infectados genera una relajación de la preocupación y un aumento en la interacción de nuevo.

Esta dependencia se puede modelizar de forma sencilla como una función  $\beta(t)$  de la siguiente manera:

$$\beta(t) = \beta_{libre}(1 - I(t - \tau)^n),$$

siendo  $\beta_{libre}$  la probabilidad de contagio en ausencia de acoplamiento,  $\tau$  un parámetro que captura el retraso temporal entre la situación percibida por la población y la real, y  $n$  un factor que hace esa conciencia más o menos decisiva, en distintos rangos de  $i$ , a la hora de modificar  $\beta$ . Se aplica sobre  $(1-I)$  para que el aumento en  $I$  genere un factor menor a multiplicar por  $\beta_{libre}$ , reduciéndola. Para observar su efecto, se utiliza un modelo SIS, cuya trayectoria normalmente adoptaría una forma lisa:

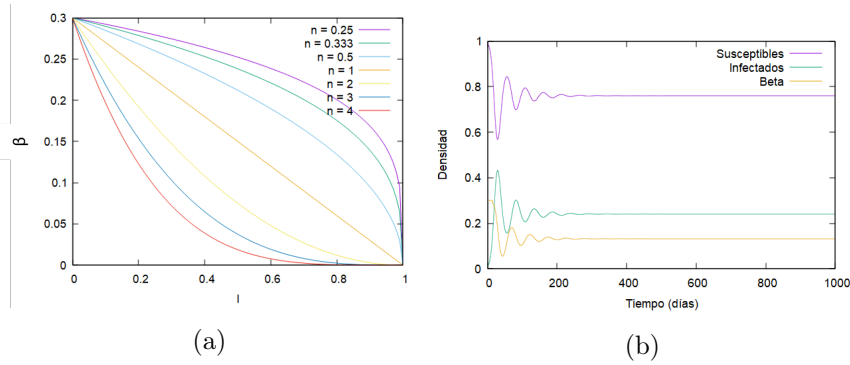


Figura 11: (a) Comportamiento de  $\beta$  frente a distintos valores de  $I$  para diferentes potencias  $n$ . (b) Respuesta de un modelo SIS con población consciente de la epidemia, con  $\tau=14$  días de retraso y  $n=3$

Como se ve en la anterior gráfica, el acoplamiento de la conciencia poblacional con la epidemia genera una retro-alimentación negativa que se traduce en oscilaciones amortiguadas que se asemejan a lo visto para el modelo SIRS sin acoplamiento. El estudio de este acoplamiento constituye un campo de investigación muy activo en epidemiología matemática hoy en día.

Otro factor que puede generar variaciones sobre la probabilidad de contagio es el momento del año en el que se estudia. Para múltiples patógenos -especialmente, virus- las condiciones ambientales de humedad y temperatura impactan fuertemente en su transmisibilidad, lo cual introduce dependencias estacionales sobre el parámetro  $\beta$ . El caso paradigmático es, por supuesto, el de la gripe.

Para representar esto, se considera una  $\beta$  representada por una función sinusoidal con periodo de un año. Utilizando una escala temporal de días, vendría definida como:

$$\beta(t) = \beta_{central} + \beta_{amp} \sin\left(\frac{2\pi}{365}t\right) \quad (44)$$

siendo  $\beta_{central}$  un valor en torno al cual se produce la oscilación, que se podría imaginar como el correspondiente a las estaciones de primavera y otoño, considerándose como puntos medios en la probabilidad de contagio entre verano e invierno, y  $\beta_{amp}$  su amplitud máxima. Esta situación puede venir descrita de manera muy visual para un modelo SIS:

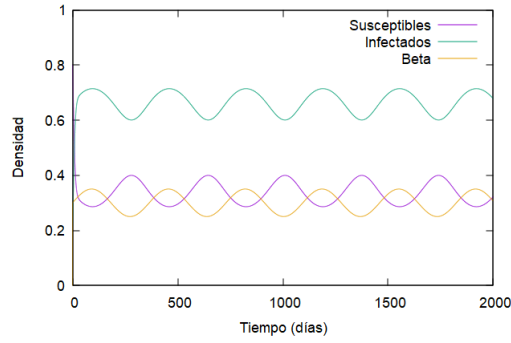


Figura 12: Respuesta de un modelo SIS según el momento del año, con  $\nu=0.1$ ,  $\beta_{central}=0.3, \beta_{amp}=0.05$

donde se observa no solo la presencia de olas, sino la situación en la que la amplitud máxima de las mismas permanece constante a lo largo del tiempo.

En el desarrollo de una epidemia debida a un virus, también se puede dar la aparición de nuevas variantes del mismo. Esto significa que el virus muta y evoluciona, creándose la posibilidad de que variantes subsiguientes ganen capacidad de transmisión, y/o sean capaces de evadir la inmunidad natural generada tras exposición a variantes previas. En términos de modelización, estos dos escenarios se pueden describir de manera independiente. Así, si por ejemplo partimos de un SIR, y emerge una nueva variante de mayor transmisibilidad, ello puede modelizarse como un salto discontinuo en  $\beta$ , que puede traducirse en un resurgir de un brote epidémico que estuviera descendiendo, o incluso, que se hubiera ya extinguido por completo. A su vez, si la variable emergente es capaz de evadir la respuesta inmunitaria, esto se podría modelizar acudiendo a un marco de enfermedades interaccionantes. En el caso más elemental de que la segunda cepa aparece tras la extinción de la epidemia causada por la primera, esto se puede describir “reiniciando” el sistema, moviendo a los individuos desde el compartimento  $R$  de vuelta hacia  $S$ . Este proceso se podría repetir incluso numerosas veces con nuevas cepas.

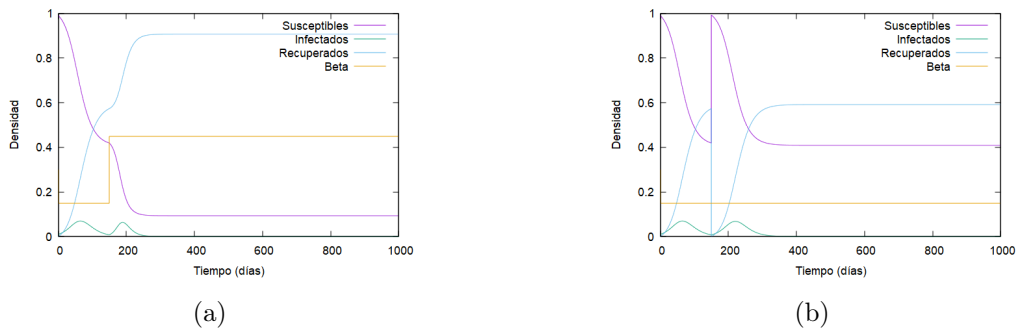


Figura 13: Respuesta de un modelo SIR ante la aparición de nuevas variantes, (a) Cambio de  $\beta=0.15$  a  $\beta_{nueva}=0.45$  tras aparecer una nueva variante, (b) cepa para la que los recuperados pierden la inmunidad