



Diseño de Controladores Predictivos para Sistemas Híbridos: Aplicación a Procesos Socio-Biomédicos

Juan Esteban Sereno Mesa

Universidad Nacional del Litoral
Facultad de Ingeniería Química
Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química
Santa Fe, La Capital, Argentina
2024

Título de la Tesis:

Diseño de Controladores Predictivos para Sistemas Híbridos:
Aplicación a Procesos Socio-Biomédicos

Autor:

Juan Esteban Sereno Mesa

Tesis presentada como requisito parcial de la Universidad Nacional del Litoral, para la obtención del Grado Académico de:

Doctor en Ingeniería Matemática

en el campo de:

Control Matemático

Director:

Dr. Alejandro Hernan González

Co-Directora:

Dra. Agustina D'Jorge

Jurados:

Dra. Maria Soledad Aronna

Dr. Rodrigo Daniel Castro

Dr. Diego Carlos Cafaro

Universidad Nacional del Litoral
Facultad de Ingeniería Química
Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química
Santa Fe, La Capital, Argentina
2024



«Perfection is no small thing, but is made of small things».

Michelangelo Buonarroti

Agradecimientos

A mis padres, Liliana y Huber, por su amor, cariño y apoyo a la distancia.

A mis directores, Alejandro y Agustina, por acompañarme, guiarme e instruirme en todo este proceso.

A mis compañeros de laboratorio, Ignacio, Mara, Pablo, gracias por hacer ameno cada momento.

Resumen

En la última década, la diabetes mellitus ha crecido de manera alarmante a nivel mundial y, particularmente, en los países desarrollados. Con ello, nuevos tratamientos basados en desarrollos tecnocientíficos, tales como el páncreas artificial, han tomado un especial interés tanto del sector público como el privado. Por otra parte, la tercera década del siglo XXI, inició con el brote epidémico más relevante de los últimos años. La pandemia global causada por el coronavirus SARS-CoV-2 impactó en todos los aspectos de la vida humana moderna (salud, economía, sociedad, entre otros). Con ello, la humanidad, y más concretamente diferentes gobiernos a nivel mundial, se vieron en la difícil tarea de contener la propagación de un virus de naturaleza altamente infecciosa y mortal. La presente tesis doctoral busca estudiar las dos problemáticas mencionadas anteriormente, desde la perspectiva de los sistemas dinámicos y la teoría de control, y se divide en dos partes.

La Parte I consta del diseño de estrategias no convencionales para al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus del tipo 1. Para ello, se proponen dos algoritmos: el primero es una propuesta de sintonización automática para algoritmos de control glucémico en la tecnología del páncreas artificial, y el segundo es una propuesta de reconstrucción de entradas desconocidas, aplicada a la reconstrucción de la señal de carbohidratos en los registros de pacientes con esta patología. Las propuestas presentadas se diferencian de las tradicionales, ya que están enfocadas a áreas complementarias, diferentes a la problemática tradicional de regulación glucémica en pacientes con diabetes, pero de igual forma necesarias para abordar de manera integral los tratamientos modernos. Los resultados obtenidos en ambas propuestas demuestran su validez mediante simulaciones numéricas y permiten dilucidar su posible implementación en escenarios clínicos reales.

La Parte II consta de la caracterización de sistemas epidemiológicos del tipo SIR bajo medidas de distanciamiento social y su consecuente manipulación a través de estrategias de control optimizante de lazo cerrado. Se inicia caracterizando formalmente los conjuntos de equilibrio de los sistemas epidemiológicos del tipo SIR sometidos a medidas de distanciamiento social, para luego determinar su estabilidad asintótica. Acorde a dicho análisis, se proponen objetivos de control epidemiológicos — objetivos de estado estacionario y transientes — junto con objetivos socio-económicos, siendo coherentes con la dinámica del sistema. Teniendo presente estos objetivos no triviales, se presenta luego una estrategia de control predictivo de lazo cerrado, para sistemas del tipo “switching”, considerando acciones de control cuantizadas y tiempos de permanencia generalizados para cada una de las posibles acciones de control. La estrategia fue validada a través de simulación, considerando modelos mínimos y máximos, para datos de la pandemia de COVID-19 en diversos países de estudio. Los resultados obtenidos demostraron la validez de la propuesta y el buen desempeño de la formulación de control predictivo ante diferencias planta-modelo y ruidos tanto en los estados como en la entrada.

Palabras claves: Sistemas dinámicos conmutados, Estabilidad, Autosintonía, Control Optimizante, Acción de control discreta, Tiempos de permanencia, Páncreas artificial, Enfermedades infecciosas.

Abstract

Over the last decade, diabetes mellitus has grown dramatically in developed countries and globally. Thus, new treatments based on techno-scientific developments, such as the artificial pancreas, have gained special interest from both the private and public health sectors. On the other hand, the third decade of the 21st century began with the most relevant epidemic outbreak in recent years. The global pandemic due to the SARS-CoV-2 coronavirus has impacted all aspects of modern human life (health, economic, social, among others). Through this, humanity, and more specifically different governments, found themselves in the difficult task of containing the spread of a virus with a highly infectious and lethal nature. This doctoral thesis seeks to study the two problems mentioned above from a dynamical system and control theory perspective, and is divided into two parts.

Part I consists of the design of unconventional strategies aimed at the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. Two algorithms are proposed: the first is a proposal for automatic tuning for glycemic control algorithms in pancreas technology, while the second is a proposal for the reconstruction of unknown inputs, applied to the reconstruction of the carbohydrate signal. The proposals presented differ from the traditional ones since they are focused on complementary areas, different from the traditional problem of glycemic regulation in patients with diabetes, but equally necessary to comprehensively address modern treatments. The results obtained by both proposals demonstrate their validity through numerical simulations, and allow us to envision their possible future implementation in real clinical scenarios.

Part II deals with the characterization of SIR-type epidemiological systems under social distancing measures and their subsequent manipulation through closed-loop optimizing control strategies. It begins by formally characterizing the equilibrium sets of SIR-type epidemiological systems subject to social distancing and the determination of their asymptotic stability. According with this analysis, epidemiological control objectives were proposed — steady state and transient objectives — along with socio-economic objectives, being consistent with the intrinsic dynamics of the system. According to these objectives, a closed-loop predictive control strategy was proposed for “switching” type systems considering quantized control actions and generalized waiting times for each of the possible control actions. The strategy was validated through simulation, with both minimal and maximal models, for COVID-19 pandemic data collected in several countries. The obtained results demonstrated the validity of the proposal and the good performance of the predictive control formulation in case of plant-model mismatch and random noise in both the states and the input.

Keywords: Switching dynamical systems, Stability, Autotuning, Optimal Control, Discrete control action, Waiting-times, Artificial pancreas, Infectious diseases

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Introducción	2
I. Diabetes	9
1. Sintonización automática de algoritmos de control	15
1.1. Modelo de glucorregulación en pacientes con DT1	16
1.2. Controlador predictivo basado en modelo	18
1.3. Algoritmo de optimización: Nelder-Mead	19
1.4. Metodología para la sintonización automática	21
1.5. Conclusiones y perspectivas	29
2. Detección y estimación de entradas desconocidas	30
2.1. Etapa 1: modelado y predicción de glucemia	33
2.2. Etapa 2: estimación de entradas desconocidas	33
2.3. Etapa 3: procesamiento y visualización de señales	34
2.4. Metodología para estimación de entradas desconocidas	35
2.5. Conclusiones y perspectivas	41
II. Enfermedades Infecciosas	43
1. Modelos epidemiológicos: análisis formal bajo estrategias de distanciamiento social	49
1.1. Introducción	49
1.2. Análisis de los modelos epidemiológicos tipo SIR	50
1.2.1. Análisis dinámico sin intervenciones	51
1.2.2. Caracterización del equilibrio y estabilidad	54
1.3. Análisis dinámico con intervenciones	57

1.4.	Estrategias de distanciamiento social a lazo abierto	63
1.4.1.	Estrategias de distanciamiento social del tipo “Intervalo simple”	63
1.4.2.	Estrategia de distanciamiento social del tipo “Esperar, Mantener, y Suspende”	68
1.4.3.	Estrategia de distanciamiento social por control óptimo	72
1.5.	Conclusiones y perspectivas	77
2.	Control epidemiológico a lazo cerrado bajo restricciones en la acción de control	79
2.1.	Introducción	79
2.2.	Modelo tipo SIR con acciones de control cuantizadas	82
2.2.1.	Índices de desempeño	84
2.3.	Formulación de una estrategia de control a lazo cerrado	85
2.3.1.	Sistema en tiempo discreto	85
2.3.2.	Formulación de MPC no lineal conmutado	85
2.4.	Tiempos de permanencia	98
2.4.1.	Tiempos de permanencia activos	99
2.4.2.	Formulación sNMPC con tiempos de permanencia activos	100
2.4.3.	Tiempos de permanencia inactivos	112
2.4.4.	Formulación sNMPC con tiempos de permanencia generalizados	113
2.5.	Conclusiones y perspectivas	115
	Conclusiones	118
	Apéndice	122
	Apéndice 1. Análisis Teórico de la Estabilidad	122
	Apéndice 2. Demostraciones	123
	Bibliografía	128

Lista de Figuras

I. Diabetes	9
0-1. Proceso de regulación de glucosa en el cuerpo humano (International Diabetes Federation, 2021).	11
1-1. Diagrama de flujo para el proceso de sintonización automática.	16
1-2. Esquema de implementación del proceso de sintonización automática para el algoritmo de control MPC por zonas para pacientes con DT1.	24
1-3. Decrecimiento de la función objetivo durante el proceso de sintonización automática	26
1-4. Curva glucémica para los 33 pacientes virtuales del simulador UVa/Padova T1DMS, usando la metodología de sintonización automática propuesta	28
2-1. Diagrama de flujo para el proceso de estimación de entradas desconocidas.	32
2-2. Procedimiento de detección y estimación de comidas	36
2-3. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Adolescente 4	40
2-4. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Adulto 7	40
2-5. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Niño 10	41
II. Enfermedades Infecciosas	43
0-1. Dinámica viral de una enfermedad infecciosa aguda en el cuerpo humano.	45
0-2. Descripción de los modelos compartimentales tipo SIR	46
1-1. Función $S_\infty(\mathcal{R}, S(\tau_0), I(\tau_0))$	54
1-2. Diagrama de fase del Sistema 1.2 con $\overline{\mathcal{R}} = 2.5$ y condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$	56
1-3. Evolución del espacio de estados de un modelo tipo SIR para diferentes estrategias de SD.	61
1-4. Función $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$ y $\hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_i)$, para $\overline{\mathcal{R}} = 2.9$ y $I_{\max} = 0.1$	65
1-5. Sistema 1.2 con $S^* = 0.3448$ y $I_{\max} = 0.1$, cuando la estrategia de SD del tipo goldilocks de intervalo simple es aplicada.	67
1-6. Sistema con $S^* = 0.3448$ y $I_{\max} = 0.1$, sensibilidad de la estrategia SD goldilocks ante variación de sus parámetros.	68
1-7. Función $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ (azul), $\frac{1}{S(\tau_1)}$ (rojo) y S^* (verde), para $\overline{\mathcal{R}} = 2.9$, $\tau_i = 47.8$ e $I_{\max} = 0.1$	70

1-8.	Sistema tipo SIR con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando la secuencia de control “Esperar, Mantener, y Suspender” (1.15) es aplicada.	71
1-9.	Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, sensibilidad de la secuencia de control “Esperar, Mantener, y Suspender” (1.15) ante la variación de sus parámetros.	71
1-10.	Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando la secuencia de control óptimo \mathcal{R}^{opt} es aplicada.	74
1-11.	Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando se utiliza la función de costo (1.17) en el problema de control óptimo \mathcal{P}_{opt} , y las restricciones $I(\tau) \leq I_{\max}$ y $S(T) = S^*$ son removidas.	75
1-12.	Sistema 1.2 con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando se añaden condiciones en $\mathcal{R}(\cdot)$, una cantidad finita de valores discretos y una naturaleza constante por tramos.	75
2-1.	Esquema de medidas de SD cuantizadas	83
2-2.	Comparación de desempeño entre la estrategia de control óptimo a lazo abierto y la estrategia sNMPC	90
2-3.	Impactos en el desempeño del algoritmo de control sNMPC al cuantificar las medidas de distanciamiento social	95
2-4.	Número de reproducción como acción de control en el modelo SLPIAHRD	96
2-5.	Comportamiento de la población Hospitalizada ante cambios en la cantidad de medidas de SD que se pueden aplicar	97
2-6.	Controlador sNMPC con tiempos de permanencia activos aplicado al modelo SIDARTHE	106
2-7.	Número de reproducción como acción de control para el modelo SIDARTHE	107
2-8.	Variación de los índices de desempeño con respecto a los tiempos de permanencia activos	110
2-9.	Comportamiento de la población Tratada/Hospitalizada versus cambios en $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$	111
2-10.	Sistema 1.2 con $S^* = 0.333$ e $I_{\max} = 0.1$ cuando se implementa el controlador $sNMPC_{AI}$	115

Lista de Tablas

I. Diabetes	9
1-1. Descripción del estado	17
1-2. Resultados de desempeño in silico	27
2-1. Evaluación del estimador de comidas para los 33 pacientes virtuales Simulador UVa/Padova T1DMS.	39
II. Enfermedades Infecciosas	43
2-1. Niveles de severidad en las medidas de SD, cuando $n_s = 4$, por lo tanto $\Delta\mathcal{R} =$ $(\overline{\mathcal{R}} - \underline{\mathcal{R}})/4$	83
2-2. Índices de desempeño para el modelo SIR básico	89
2-3. Parámetros del modelo SLPIAHRD (Péni et al., 2020).	92
2-4. Índices de desempeño para el modelo SLPIAHRD	96
2-5. Parámetros del modelo SIDARTHE (Köhler et al., 2021).	103
2-6. Índices de desempeño para el caso del modelo SIDARTHE	105

Introducción

La presente tesis doctoral se encuentra dividida en dos partes, la primera de ellas aborda el diseño de algoritmos para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, mientras que la segunda aborda el estudio dinámico de la propagación de enfermedades infecciosas bajo medidas de distanciamiento social, incluyendo el diseño de algoritmos de control epidemiológico de lazo cerrado. La diferencia entre estas dos patologías radica tanto en su escala como en su dominio temporal. Mientras que la diabetes es una enfermedad crónica, autoinmune y no transmisible, es decir, se genera internamente dentro del cuerpo y puede durar años o incluso no tener cura; las enfermedades infecciosas agudas, por su parte, se generan a través de un patógeno externo, que al ingresar al cuerpo tiene una rápida evolución y un periodo corto de vida, normalmente medido en semanas. A continuación se describe la relevancia que tiene el tratamiento de dichas enfermedades.

Los malos hábitos de alimentación, junto con el estilo de vida sedentario del siglo XXI, han propiciado que la diabetes se propague de forma vertiginosa a nivel mundial (International Diabetes Federation, 2021). Esto ha puesto en alerta a las diferentes entidades de salud pública, ya que son las encargadas de crear políticas de prevención dedicadas a atender las problemáticas de salud de la población en su conjunto. Con ello, los nuevos tratamientos que se desarrollan por parte de la comunidad científica, tales como el conocido Páncreas Artificial (Cobelli et al., 2011), han ganado una importancia significativa, lo que les ha permitido acceder a fondos públicos para costear el desarrollo científico de estos nuevos tratamientos. El principal objetivo de estos desarrollos científico-tecnológicos consiste en brindar nuevos tratamientos a pacientes con diabetes, que redunden en una mejora de su calidad de vida. Por su parte, el sector privado también se ha visto beneficiado del desarrollo de estos nuevos tratamientos, pues a partir de tecnologías con alto valor agregado, se han fundado diferentes empresas a nivel mundial, encargadas de desarrollar instrumentos tales como sensores de monitoreo continuo de glucosa, insulina exógena aplicada en sus diferentes formas (inyectables, nasales y orales), bombas de infusión de insulina, entre otros. Todo esto ha derivado en un nuevo paradigma del sector salud, donde tanto entidades públicas como privadas realizan inversiones significativas para proponer nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de los pacientes y a su vez generen nuevos servicios para ofrecer por parte de las empresas tecnológicas especializadas en medicina.

Durante los últimos años, el desarrollo de la tecnología del páncreas artificial se ha puesto a la vanguardia de los nuevos tratamientos terapéuticos para pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El uso de dispositivos tales como el sensor de monitoreo continuo de glucosa y la bomba de infusión

de insulina ha permitido el desarrollo de novedosos algoritmos de control a lazo cerrado que permiten regular de forma eficiente los niveles de glucosa en sangre. Dichos algoritmos han sido probados, no sólo de manera clínica en hospitales, sino incluso en ambientes ambulatorios como en los hogares de los pacientes (Dassau et al., 2013; Kovatchev et al., 2014). Agregado a lo anterior, es importante remarcar que Argentina fue el primer país de la región en realizar las pruebas clínicas de estos algoritmos de control glucémico en pacientes reales (Sánchez-Peña et al., 2017; Garelli et al., 2023). Con todo ello, los nuevos retos en el desarrollo de esta tecnología pasan por el hecho de brindar mayor libertad al paciente a través del desarrollo de algoritmos que requieran cada vez menos intervención del mismo. Por ende, entre las nuevas áreas se destacan: la sintonización automática de los algoritmos de control, para que no se requiera de personal experto para sintonizar dichos algoritmos; el rechazo automático de perturbaciones tales como el ejercicio físico y la ingesta de alimentos con mayor o menor contenido de carbohidratos; así como la detección y el conteo automático de carbohidratos. Los aportes generados en la presente tesis doctoral buscan abordar dichas temáticas, concretamente la sintonización automática de algoritmos de control glucémico y la reconstrucción del registro de comidas ingeridas por parte de un paciente a partir del registro de datos del sistema del páncreas artificial. En última instancia, estos aportes buscan ser una solución idónea y confiable para la comunidad de personas que padecen la enfermedad, por medio de la evaluación de los algoritmos en plataformas certificadas para validación preclínica.

La segunda parte de la presente tesis doctoral aborda la temática de la propagación de enfermedades infecciosas agudas a nivel poblacional. Esta temática surge a partir del acontecimiento mundial de la pandemia generada por el coronavirus de tipo 2, SARS-CoV-2. La pandemia global del COVID-19 provocó un cambio significativo y abrupto en el estilo de vida de toda la humanidad y con ello se vio afectada la salud de miles de personas (Blumenthal et al., 2020; Lamers and Haagmans, 2022), con un fuerte impacto en la economía (Maital and Barzani, 2020; Bashir et al., 2020), e incluso la salud mental de la población (Moreno, 2020; Rypdal et al., 2020). Según estimaciones, el número de reproducción del virus SARS-CoV-2 es mayor que el de otros virus como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS, por sus siglas en inglés) (Liu et al., 2020). Ante esto, los diferentes gobiernos a nivel mundial, se vieron en la ardua tarea de evitar la propagación del virus COVID-19, sin tener, en el corto plazo, la disponibilidad de fármacos anti-virales o vacunas efectivas ante este nuevo patógeno.

Las intervenciones no farmacológicas, principalmente las medidas de distanciamiento social, en sus diferentes formas y grados, fueron la principal herramienta de acceso rápido para contener la propagación del virus (Flaxman et al., 2020; Ferguson et al., 2020; Davies et al., 2020). No obstante, las mismas traían consigo un fuerte impacto económico (Maital and Barzani, 2020) y psicológico en la población (Moreno, 2020). Por tanto, encontrar el equilibrio entre evitar la propagación del virus y reducir el impacto socio-económico se convirtió en una tarea extremadamente desafiante y no trivial. Las llamadas medidas de distanciamiento social, que

van desde el uso de tapabocas hasta la cuarentena o aislamiento total, tienen unas características que las hacen particulares, desde el punto de vista de la teoría de control. En primer lugar, deben respetar una dinámica no lineal particular que, como suele ocurrir en estos casos, es contraintuitiva y lleva a situaciones en las que en el afán de mejorar la situación, sólo se logra empeorarla. Además, yendo a su implementación temporal, las acciones no son de naturaleza continua, sino más bien son un conjunto finito de valores discretos, en donde se decide tomar o no una determinada medida de distanciamiento social en reemplazo de otra. Esta naturaleza cuantizada se modela de forma más realista por medio de sistemas conmutados (“switching”, por su denominación en inglés). Estos sistemas admiten un modelo (dentro de una familia) para cada tipo de acción de control (intervención), y el problema de control consiste en elegir justamente qué modelo/intervención aplicar en cada instante de tiempo, de modo de lograr ciertos objetivos de control previamente especificados (Anderson et al., 2021). Otra particularidad de las intervenciones no farmacéuticas es que requieren de un tiempo mínimo de aplicación para lograr el efecto deseado, y a su vez, no pueden ser aplicadas por períodos muy prolongados, ya que generarían un desgaste socio-económico muy elevado. Estas restricciones temporales son un nuevo paradigma que se está abordando actualmente en la formulación de controladores predictivos basados en modelo, y se conocen normalmente bajo el nombre de “waiting-times”, o restricciones de tiempo de permanencia. Concretamente, en la literatura podemos observar diferentes propuestas para abordar dichas restricciones temporales (Perez et al., 2022; Anderson et al., 2021).

Durante el desarrollo de la tesis doctoral, se hace uso del diseño y formulación de estrategias de control predictivo basado en modelo (MPC, por sus siglas en inglés), tanto para abordar la temática de diabetes como para el diseño de estrategias de control epidemiológico de enfermedades infecciosas. La estrategia MPC es una estrategia de control que destaca por ser optimizante*, de robustez inherente y con la capacidad de considerar de forma explícita las restricciones, que van desde considerar límites en las variables de estado, la acción de control o la salida del sistema, hasta contemplar restricciones temporales y lógicas en su formulación. Desde el ámbito académico, esta estrategia de control ha sido ampliamente estudiada, demostrándose, a través de ciertas hipótesis generales, su estabilidad, robustez, factibilidad recursiva y optimalidad (Rawlings and Risbeck, 2017). Una de las principales características de esta técnica de control es que requiere el uso de un modelo matemático que le permita predecir la evolución temporal del sistema que se desea controlar. Es por ello que, antes de avocarse a la formulación del MPC, es necesario estudiar el comportamiento dinámico del sistema, con el objetivo de comprender qué se puede — o más importante aún, qué no se puede — hacer a la hora de querer manipular el comportamiento dinámico del sistema. En la literatura podemos observar el análisis de sistemas dinámicos con el objetivo final de una correcta formulación de la estrategia de control, entre ellos se destacan: los sistemas impulsionales (D’Jorge et al., 2022; González et al., 2017), sistemas híbridos (Bemporad et al., 2002), sistemas conmutados (Anderson et al., 2021; Sereno et al.,

*De hecho es la versión aplicable de lo que se conoce como Control Óptimo.

2022, 2023a). Por otra parte, también podemos encontrar diversas propuestas de control predictivo enfocadas a mejorar el desempeño y la robustez de la estrategia, entre las cuales se destacan: MPC con variables artificiales (Ferramosca et al., 2010), MPC económico (D’Jorge et al., 2018), MPC robusto multi-modelo (Ferramosca et al., 2014), MPC por zonas (González and Odloak, 2009), entre otros.

El objetivo de la presente tesis doctoral es desarrollar técnicas de control avanzado, en especial de control predictivo, para ser aplicadas a procesos socio-biomédicos. En general, dichos sistemas cuentan con características diferentes a los procesos tradicionales, lo que representa un desafío teórico y práctico de magnitud.

El desarrollo de la presente tesis de doctoral se sustenta bajo la siguiente hipótesis y sus respectivos objetivos específicos.

Hipótesis

Es posible desarrollar estrategias de control, concretamente, de control predictivo basado en modelo (MPC), para la manipulación eficiente de sistemas híbridos que contemplen: entradas acotadas, no solo en su magnitud sino en su naturaleza, como ser entradas de naturaleza impulsional o incluso cuantizada; objetivos de control dados por conjuntos (en lugar de puntos) en el espacio de estados; y restricciones de tiempo mínimo y máximo de permanencia, además de dinámicas no lineales de tipo conmutables (o switched). Este tipo de formulaciones, además, son potencialmente útiles para ser utilizadas en diferentes aplicaciones socio-biomédicas.

Objetivos

- Perfeccionar en lo posible el modelado de sistemas híbridos, y caracterizar formalmente sus equilibrios, su controlabilidad y estabilidad.
- Estudiar y adaptar las formulaciones de MPC existentes a sistemas lineales híbridos con acción de control cuantizada, MPC impulsivo (iMPC) y del tipo “switching” (sMPC), considerando la estabilidad asintótica del lazo cerrado, y la regulación fuera del origen.
- Desarrollar una estrategia de autosintonía del MPC, en pos de lograr una formulación robusta ante la variabilidad paramétrica inherente de las aplicaciones a procesos biomédicos.
- Proponer un esquema de sMPC para sistemas no lineales, considerando que las acciones de control: i) son discretas, con la posibilidad de tomar un número finito de valores; ii) tienen un tiempo mínimo y máximo de aplicación.
- Evaluar - en forma general - el desempeño de las formulaciones en dos aplicaciones de particular interés: en la dinámica de la interacción glucosa - insulina de pacientes diabéticos

tipo 1 (control iMPC) y en la dinámica de propagación de enfermedades infecciosas agudas como el SARS-CoV-2 (control sMPC).

El presente manuscrito doctoral se redactó en un formato auto-contenido para cada una de las partes que lo componen, con el propósito de facilitar su lectura. Así, la Parte I concierne a los aportes realizados en el área de diabetes. El Capítulo I-1 presenta la propuesta de sintonización automática para algoritmos de control glucémico. El Capítulo I-2 presenta una metodología para la detección y estimación de entradas desconocidas, teniendo como caso de aplicación la reconstrucción de la señal de carbohidratos en pacientes con diabetes tipo 1. La Parte II concierne a los aportes realizados en el área de control epidemiológico. El Capítulo II-1 presenta la caracterización formal de los conjuntos de equilibrios para los modelos epidemiológicos de tipo SIR, bajo medidas de distanciamiento social. A su vez, también se incluye un extenso análisis sobre diferentes estrategias de control a lazo abierto aplicadas al control epidemiológico. El Capítulo II-2 presenta una formulación de control predictivo a lazo cerrado para los sistemas epidemiológicos de tipo SIR. A su vez, se realiza una extensión más realista de la formulación, al considerar la acción de control como un conjunto finito de posibles valores. Finalmente, considerando los valores discretos de la acción de control, se presenta una formulación de controlador predictivo basado en modelo, considerando tiempos de permanencia generalizados para cada una de las posibles acciones de control. Las formulaciones son validadas a través de ejemplos de simulación usando datos de diferentes países, tanto para el modelo clásico SIR como para modelos compartimentales extendidos.

Publicaciones ligadas a la tesis Doctoral

Producto de las investigaciones científicas desarrolladas en el marco de la presente tesis doctoral, se publicaron los siguientes artículos académicos.

Revistas indexadas con referato:

- Sereno, J., D’Jorge, A., Hernandez-Vargas, E., and González, A. (2023a). Switched NMPC for epidemiological and social-economic control objectives in SIR-type systems. *Annual Reviews in Control*, 56:100901.
- Sereno Mesa, J. E., Ferramosca, A., González, A. H., and D’Jorge, A. (2023). Impacts of quantifying social distancing measures on MPC performance for SIR-type systems. *Latin American Applied Research*, 53(4):417–422.
- Sereno, J., Anderson, A., Ferramosca, A., Hernandez-Vargas, E. A., and González, A. H. (2022). Minimizing the epidemic final size while containing the infected peak prevalence in SIR systems. *Automatica*, 144:110496.
- Sereno, J. E., D’Jorge, A., Ferramosca, A., Hernandez-Vargas, E. A., and Gonzalez, A. H. (2021). Model predictive control for optimal social distancing in a type SIR-switched model. *Ifac-papersonline*, 54(15):251–256.
- Godoy, J. L., Sereno, J., and Rivadeneira, P. S. (2021). Meal detection and carbohydrate estimation based on a feedback scheme with application to the artificial pancreas. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68:102715.

Artículos en producción:

- Sereno, J.E., D’Jorge, A., Ferramosca, A., Hernandez-Vargas, E. A., and Gonzalez, A. H. (2024). Waiting-times formulations on MPC for biomedical processes. *Journal*, –, –.

Capítulo de libro:

- Rivadeneira, P. S., Godoy, J. L., Sereno, J., Abuin, P., Ferramosca, A., and González, A. H. (2020). Impulsive MPC schemes for biomedical processes: Application to type 1 diabetes. In *Control applications for biomedical engineering systems*, pages 55–87. Elsevier.

Congresos:

- Sereno, J. E. and Rivadeneira, P. S. (2018). Auto-tuning for model predictive controllers in patients with type 1 diabetes. *Anales del 26° Congreso Argentino de Control Automático 2018*.

- Sereno, J. E., Caicedo, M. A., Rivadeneira, P. S., and Camacho, O. E. (2018). In silico test for MPC and SMC controllers under parametric variations in type 1 diabetic patients. *Anales del 26° Congreso Argentino de Control Automático 2018*.
- Sereno, J. E., Ferramosca, A., González, A. H., and D’Jorge, A. (2023b). Impacts of quantifying social distancing measures on MPC performance for SIR-type systems. *Anales del 28° Congreso Argentino de Control Automático 2023*.

Parte I.

Diabetes

Introducción

El ser humano ha evolucionado gracias a un organismo de estructura compleja y altamente organizada, formado principalmente por células que trabajan juntas y que le ha permitido adaptarse ante cambios tanto externos como internos para mantener la función esencial de la vida. Uno de los principales mecanismos de adaptación es el proceso conocido como la homeóstasis de la glucosa, el cual, ante cambios internos/externos, asegura la regulación cuidadosa de los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango óptimo para el correcto funcionamiento del cuerpo y todos los órganos que lo componen. Este fenómeno implica una intrincada red de mecanismos de retroalimentación y control que son esenciales para el funcionamiento adecuado del organismo.

Normalmente, el cuerpo humano registra un aumento en sus niveles de glucosa en sangre después de haber ingerido alimentos. En respuesta, el páncreas secreta insulina, una hormona que facilita la absorción de glucosa por las células del organismo para su uso como fuente de energía o su almacenamiento como glucógeno, es decir, reserva de energía. Cuando los niveles de glucosa son bajos, el páncreas libera glucagón (hormona que puede considerarse antagónica a la insulina). Dicha hormona estimula la liberación de la glucosa almacenada en el hígado, es decir, el glucógeno almacenado en el proceso anterior. Este delicado equilibrio entre insulina y glucagón permite mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango estrecho y garantiza un suministro constante de energía para las funciones celulares esenciales. Un diagrama del proceso de homeóstasis de la glucosa puede observarse en la Figura 0-1. La disrupción de este proceso, como ocurre en la diabetes, puede tener consecuencias significativas para la salud y el bienestar de las personas (Poretzky, 2010; International Diabetes Federation, 2021).

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica y autoinmune, en donde se pierde la capacidad de producir insulina por parte del cuerpo. Existen dos tipos principales de diabetes: la diabetes tipo 1 (DT1) y la diabetes tipo 2 (DT2), cada una con características distintivas en cuanto a su origen, desarrollo y tratamiento. La diabetes tipo 1 se caracteriza por una respuesta autoinmune que lleva a la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, las personas afectadas dependen de la administración diaria de insulina exógena para regular sus niveles de glucosa en sangre. Por otro lado, la diabetes tipo 2, más frecuente en adultos, se desarrolla cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o no puede utilizarla eficazmente. Factores como la genética, el estilo de vida y la obesidad pueden contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 2. Aunque ambos tipos comparten el síntoma central de deficiencia en la producción de la hormona insulina, lo que se traduce en niveles elevados de glucosa en sangre, sus causas y

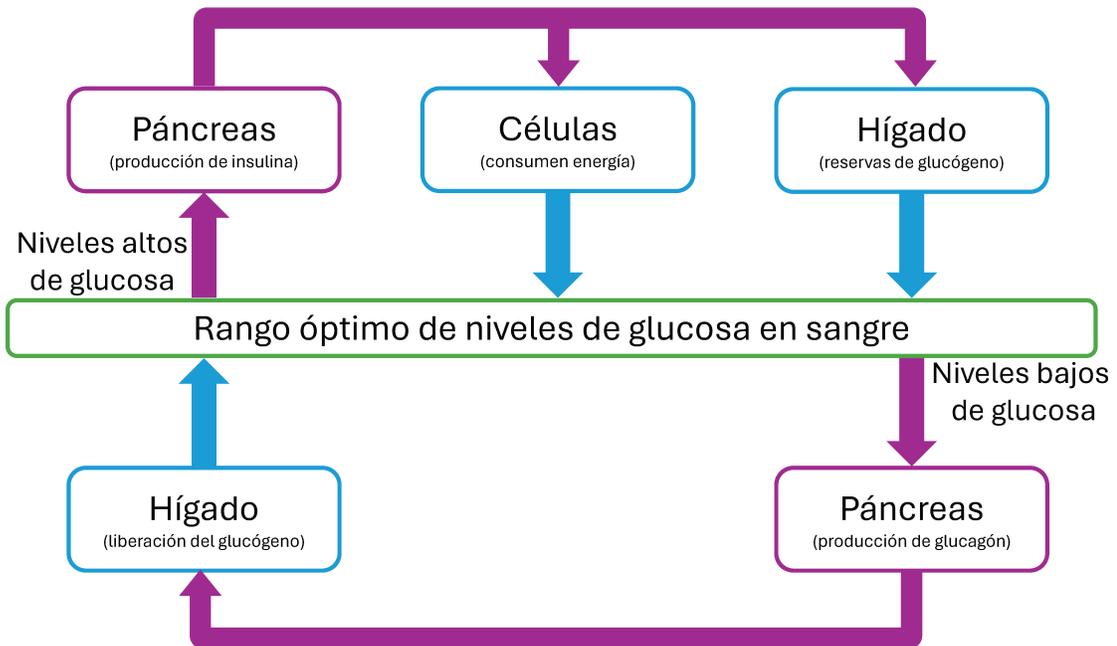


Figura 0-1. Proceso de regulación de glucosa en el cuerpo humano (International Diabetes Federation, 2021).

enfoques de tratamiento difieren significativamente.

Otra clasificación importante es la diabetes gestacional (DG), que se desarrolla durante el embarazo. Aunque comparte similitudes con la diabetes tipo 2 en términos de resistencia a la insulina, la diabetes gestacional se presenta específicamente durante la gestación y puede aumentar el riesgo, tanto para la madre como para el bebé, de desarrollar diabetes a futuro. A diferencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2, la diabetes gestacional suele desaparecer después del parto, pero las mujeres que la experimentan tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en el futuro. Este tercer tipo resalta la complejidad de las interacciones hormonales y metabólicas durante el embarazo, subrayando la necesidad de un enfoque de atención y manejo específico para las mujeres embarazadas que experimentan desafíos relacionados con la regulación de la glucosa en sangre. Por último, es importante resaltar la importancia de distinguir entre cada tipo de diabetes, pues este proceso es crucial para desarrollar estrategias y tratamientos personalizados en busca de mejorar la calidad de vida de los pacientes con dicha enfermedad.

En particular, esta Parte I de la Tesis Doctoral fue avocada al tratamiento de pacientes que padecen de DT1. Como se mencionó anteriormente, esta enfermedad se desarrolla *within-host*, es decir, dentro del paciente, y se caracteriza por tener una respuesta crónica y autoinmune que deriva en la destrucción de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Dichas células son las encargadas de la producción endógena de la hormona insulina, por lo cual al privarse el cuerpo de

éstas, se pierde la capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre. Al perder la capacidad natural del cuerpo de realizar la homeóstasis de la glucosa, los pacientes con DT1 requieren de mecanismos externos, es decir, de característica exógena, para lograr una correcta regulación de los niveles de glucosa en sangre.

Diferentes desarrollos tecnológicos han permitido una mejora drástica en la calidad de vida de los pacientes con DT1. Uno de ellos fue el descubrimiento de la hormona insulina por parte de Frederick Grant Banting y John James Richard Macleod (Vecchio et al., 2018), hace ya más de 100 años. Este descubrimiento fue un hito en la historia de la medicina, puesto que la capacidad de producir la hormona de forma sintética en un laboratorio permitió prolongar la esperanza de vida de forma considerable para todas las personas con DT1 (De Leiva et al., 2011). Por otra parte, desde sus primeras versiones en la década de los 60' hasta sus versiones más modernas, los glucómetros han permitido mejorar de forma considerable el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con DT1, al permitir medir de manera continua y no invasiva los niveles de glucosa en sangre (Clarke and Foster, 2012; Bolla and Priefer, 2020). Finalmente, la llegada de las bombas de infusión de insulina dieron un paso más en este aspecto, al permitir aplicar de forma continua y controlada la insulina exógena en el cuerpo. Esto derivó en diferentes tipos de tratamiento avocados a mejorar la calidad de vida del paciente (Weissberg-Benchell et al., 2003; Pickup, 2019).

En particular, con la llegada de las bombas de insulina, y diferentes desarrollos tecnológicos, se dio inicio al tratamiento conocido en la comunidad científica como “Páncreas Artificial” (AP, por sus siglas en inglés). Dicho concepto hace alusión a un dispositivo de control a lazo cerrado de la glucosa en sangre para pacientes con DT1, el cual es un sistema que combina un medidor de glucosa en sangre, un algoritmo de control y un dispositivo de infusión de insulina exógena (Cobelli et al., 2011; Thabit and Hovorka, 2016).

La terapia por medio del Páncreas Artificial en pacientes con DT1, se ha visto especialmente potenciada por la comunidad científica a través de la teoría de control. En particular cabe mencionar las siguientes áreas:

1. **Control a lazo cerrado:** Se podría considerar el “cerebro” del páncreas artificial, ya que es el encargado de calcular la cantidad de insulina necesaria para regular los niveles de glucosa en sangre (Doyle III et al., 2014). El control por realimentación de estados es un aporte valioso para el tratamiento de pacientes con DT1, ya que permite considerar la actualización de las mediciones del glucómetro, lo que deriva en poder considerar las diferencias planta-modelo y a su vez dota de robustez al algoritmo de control. Los algoritmos de control para páncreas artificial son un área bastante consolidada, y actualmente una amplia gama de algoritmos han sido validados, no solo in-silico* (Kovatchev et al., 2009; Abuin et al., 2020a; Raimondo et al., 2008), sino también en pacientes reales y en escenarios

*Por medio de simulaciones por computadora

ambulatorios (Albisser et al., 1974; Dassau et al., 2013; Kovatchev et al., 2014; Kropff et al., 2015). Más aún, como dato de relevancia, Argentina fue el primer país de Latinoamérica en validar dichos algoritmos en pacientes reales (Sánchez-Peña et al., 2017, 2018). Como se puede notar de la bibliografía, los algoritmos de control han validado apropiadamente su funcionamiento para el tratamiento de pacientes con DT1. Los nuevos retos en cuanto al desarrollo de esta tecnología pasan por factores tales como: tener mayor robustez del algoritmo ante variaciones circadianas (Abuin et al., 2022, 2020b), capacidad de rechazo de perturbaciones tales como la comida (Turksoy et al., 2013) y el ejercicio (Breton et al., 2014; Riddell et al., 2015; Garcia-Tirado et al., 2019), y, finalmente, sintonizar/personalizar el algoritmo de control a la dinámica específica de cada paciente. Esta última se incluye entre las áreas más promisorias para mejorar el tratamiento de la enfermedad.

2. **Observación y reconstrucción de estados:** Una parte relevante del desarrollo tecnológico del AP surge con la aplicación de la teoría de observación y reconstrucción de estados aportada por la ingeniería de control. Esto es así, ya que el cuerpo humano es un organismo altamente complejo que tiene dentro de sí diversas variables dinámicas, las cuales, en muchos casos, no son directamente mensurables. Este es el caso de la insulina en el cuerpo, variable para la cual en la actualidad no existen métodos por fuera del laboratorio para su medición directa, por lo que se opta por algoritmos que realicen su estimación en línea (Cobelli et al., 2011; Ellingsen et al., 2009). Otro caso importante a tener en cuenta, es el efecto altamente relevante y contra intuitivo que tiene el ejercicio o actividad física en el proceso de glucorregulación, ya que, por un lado, se han demostrado los beneficios de la actividad física para pacientes con DT1 a largo plazo (Cannata et al., 2020; American Diabetes Association, 2004), pero por otro lado, al momento de estar realizando la actividad ésta puede causar casos severos de hipoglucemia (Cannata et al., 2020; American Diabetes Association, 2004). Actualmente, se cuenta con diversas propuestas enfocadas a cuantificar variables relacionadas con la actividad física para contrarrestar su efecto hipoglucemiante en el corto plazo (Garcia-Tirado et al., 2019; Breton et al., 2014).

Internamente el cuerpo humano también presenta una dinámica relevante. Esto es así para el caso de las variaciones circadianas, “parámetros” que normalmente se consideran fijos en los modelos que representan la dinámica de la glucosa en sangre, en realidad tiene variaciones considerables dentro del mismo día y de forma diferente dependiendo de dinámicas particulares al paciente (Abuin et al., 2022, 2020b). Finalmente, una de las principales perturbaciones que se han abordado en el desarrollo del AP es la ingesta de comidas, típicamente desarrollando algoritmos o técnicas de control que son efectivas ante el rechazo de comidas no anunciadas (Abuin et al., 2020a; Fushimi et al., 2019; Samadi et al., 2018). No obstante, el caso de hacer medible la ingesta de comidas, tanto en tiempo como en cantidad, ha sido poco abordado en la literatura. Este tipo de desarrollos tecnológicos permite brindar información relevante y confiable, de la señal de carbohidratos, a diferentes etapas del desarrollo del AP, tales como el proceso de identificación de modelos, con parámetros

fijos o variantes en el tiempo, a sistemas de prevención/predicción de hipoglucemias, a los algoritmos de control glucémico, entre otros (Godoy et al., 2021).

De tal manera que en la presente Parte I de la tesis doctoral, nos ocuparemos de desarrollar metodologías enfocadas al tratamiento de pacientes con DT1, de la siguiente manera:

1. En el Capítulo 1 se presenta una metodología para la sintonización automática de algoritmos de control glucémico. La misma buscará ajustar los parámetros del algoritmo de control glucémico para la dinámica de cada paciente en particular.
2. En el Capítulo 2 se presenta una metodología para la reconstrucción de entradas desconocidas, la cual buscará reconstruir la señal de comidas ingeridas por el paciente utilizando como base el registro de datos de la terapia funcional de la insulina llevada a cabo por el paciente mismo.

Ambas metodologías propuestas serán validadas in-silico por medio del simulador UVA/Padova T1DMS (Man et al., 2014), el cual fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, para su uso como método de validación preclínica. En la presente tesis doctoral no se buscará realizar validaciones clínicas, es decir, con pacientes reales, para las metodologías aquí propuestas. Dicha aplicación se considerará como trabajo futuro.

1. Sintonización automática de algoritmos de control

En este capítulo se presenta una metodología formal para la sintonización automática de controladores predictivos dedicados al tratamiento de glucohomeostasis en pacientes con DT1. La metodología consta de un modelo dinámico, un algoritmo de control predictivo por zonas y una formulación de un problema de optimización que gobierna el proceso de autosintonía.

Ahora bien, el procedimiento de sintonización automática se da de la siguiente manera. Se propone un escenario de simulación con una duración total predefinida. Dicho escenario contiene las ingestas típicas de desayuno, almuerzo y cena, a lo largo del período de simulación. Cada conjunto de parámetros de sintonización posible es evaluado bajo dicho escenario de simulación y, al final del período, se obtiene un desempeño evaluado con base en una función de costo predefinida. Dicha función es minimizada por medio del algoritmo de optimización Nelder-Mead, el cual se elige con especial interés, ya que solo requiere que se pueda calcular el valor de la función de costo, mas no su derivada. Esto permite contemplar un amplio rango de posibles funciones a optimizar, lo que permite cambiar el enfoque de la sintonización automática hacia diferentes objetivos. Finalmente, después de realizar las iteraciones correspondientes - bajo un criterio de parada predefinido - el algoritmo Nelder-Mead entrega el conjunto de parámetros que brinda el mejor desempeño para la función objetivo seleccionada.

En resumen, podemos considerar como hiperparámetros de la metodología de sintonización automática propuesta a: el algoritmo de control (en este caso se selecciona un MPC, pero pueden considerarse otros) y los parámetros que se desea sintonizar del mismo; el escenario de simulación predefinido; y finalmente, la función objetivo a minimizar. Diferentes funciones objetivo brindarán diferentes resultados de desempeño por parte del controlador a sintonizar. En la Figura 1-1 puede observarse un diagrama de flujo que ilustra y resume el procedimiento de la metodología propuesta, donde α_i representa el conjunto de parámetros a sintonizar y $J(\alpha)$ representa la función objetivo a optimizar por parte del algoritmo Nelder-Mead.

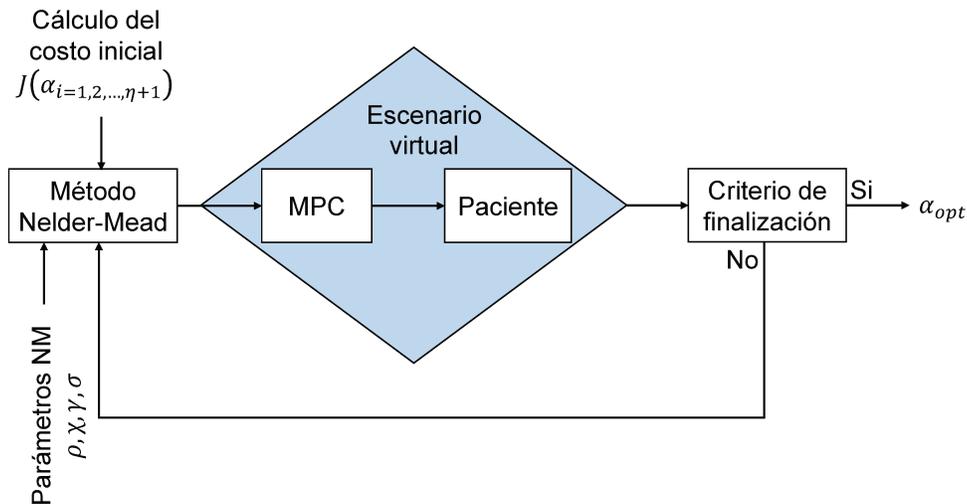


Figura 1-1. Diagrama de flujo para el proceso de sintonización automática.

Sin más preámbulos, a continuación se presenta la metodología de sintonización automática para el caso del controlador MPC.

1.1. Modelo de glucorregulación en pacientes con DT1

Para iniciar con la propuesta de sintonización automática, primero es justo y necesario disponer de un modelo que represente la dinámica de la glucorregulación. Cabe mencionar que en la literatura se tiene una amplia gama de propuestas de modelos para representar dicha dinámica, los cuales se pueden clasificar por dos vertientes principales: los modelos máximos, orientados principalmente a representar casi en su totalidad las diferentes dinámicas no lineales y complejas que existen en el proceso de homeóstasis de la glucosa, y los modelos mínimos, orientados principalmente a capturar las dinámicas esenciales para poder desarrollar estrategias y algoritmos de control o estimación de estados, en tiempo real. Para los algoritmos de control se suelen considerar la glucosa en sangre como variable de salida, y la insulina exógena como la variable de acción de control. Finalmente, se suele considerar los carbohidratos ingeridos como una perturbación o entrada no manipulable del sistema.

El modelo implementado en este capítulo, propuesto por el autor Hoyos et al. (2018), se representa por medio del siguiente espacio de estados,

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \\ \dot{x}_4(t) \\ \dot{x}_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -p_{12} & -p_1 & 0 & p_2 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{p_4} & \frac{1}{p_5} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{p_6} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{p_8} & \frac{1}{p_9} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{p_{11}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{p_7} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{p_{10}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) \\ M(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} p_3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (1.1)$$

donde $x_1(t)$ representa la glucosa plasmática, en unidades de miligramos por decilitro, mg/dl . Los estados $x_2(t)$ y $x_3(t)$ representan, respectivamente, los subcompartimentos (en unidades de insulina por minuto, U/min) de la insulina en plasma y la insulina intersticial. De forma similar, $x_4(t)$ y $x_5(t)$ representan, respectivamente, los subcompartimentos (en unidades de gramos de carbohidratos por minuto, g/min) de los carbohidratos en plasma y en la zona intersticial. Por su parte, $I(t)$ representa la entrada de insulina exógena y $M(t)$ representa la ingesta de carbohidratos en forma de comidas. Una descripción de los estados puede observarse en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1.: Descripción de los estados

Variable	Unidades	Descripción	Tipo
$x_1(t)$	mg/dl	Glucosa en sangre	Variable de salida (medible)
$x_2(t)$	U/min	Insulina en sangre	Variable de estado
$x_3(t)$	U/min	Insulina intersticial	Variable de estado
$x_4(t)$	g/min	Glúcidos en sangre	Variable de estado
$x_5(t)$	g/min	Glúcidos en digestión	Variable de estado
$I(t)$	U/min	Insulina exógena	Entrada de control
$M(t)$	g/min	Carbohidratos	Entrada no manipulable

De la Ecuación 1.1, podemos observar que la dinámica de la glucosa en sangre, en pacientes que padecen de DT1, consiste en la primera ecuación diferencial del espacio de estados, y define que la variación de la glucosa en sangre depende de diversos factores. El primero de ellos es la tasa de autorregulación de la glucosa, definida por el parámetro p_{12} . Ante niveles altos de glucosa en sangre, el sistema del páncreas, por medio de la hormona glucagón, disminuye la producción natural de glucosa. Por otra parte, diferentes músculos y órganos mantienen un consumo constante de glucemia, por lo cual la misma ante niveles altos tiende también a una regulación inherente por parte del sistema. Ante niveles bajos de glucosa, el páncreas aún conserva la capacidad de producción de glucógeno, con lo cual logra mantener, tanto como lo permitan las reservas, los niveles de glucosa en sangre en sus valores nominales. El segundo factor de variación de la glucosa viene dado por los niveles de insulina en sangre que fueron aplicados de forma exógena. La hormona insulina tiene el efecto de disminuir los niveles de glucosa en sangre. La dinámica de la insulina viene representada por la farmacocinética que depende del tipo de insulina que se esté inyectando (Hua, 2010). Esta última, dependiendo si es insulina de acción lenta (Roskamp

and Park, 1999) o rápida (Kalra and Gupta, 2014), tiene una representación por medio de una ecuación diferencial de segundo orden con constantes de tiempo p_4 , p_5 , p_6 , y p_7 . El tercer factor de variación es la ingesta de carbohidratos, los cuales tienen como efecto principal aumentar los niveles de glucosa en sangre. Dichos carbohidratos tienen una representación por medio de una ecuación diferencial de segundo orden con constantes de tiempo p_8 , p_9 , p_{10} , y p_{11} . Finalmente, tanto la insulina como los carbohidratos, a nivel plasmático, tienen una tasa de efectividad representada por p_1 y p_2 , respectivamente. El parámetro p_3 representa un factor de balance entre el consumo general de glucosa y la producción endógena de la misma. Tanto el modelo, como los parámetros para simulación, fueron tomados de Hoyos et al. (2018).

Considerando el modelo dinámico presentado anteriormente, a continuación se presenta un controlador predictivo basado en modelo, que funcionará como algoritmo de control glucémico del páncreas artificial que será utilizado para implementar la metodología de autosintonización propuesta.

1.2. Controlador predictivo basado en modelo

La estrategia MPC es una de las más implementadas en la literatura para el diseño de algoritmos de control glucémico del sistema páncreas artificial (Abuin et al., 2022; Raimondo et al., 2008). Esto se debe principalmente a sus bondades de predicción glucémica y a su capacidad de imponer restricciones de forma directa sobre los estados y las acciones de control (Doyle III et al., 2014). Concretamente, en esta sección presentaremos un controlador MPC por zonas (González and Odloak, 2009; Grosman et al., 2010), el cual permitirá manejar de forma directa el rango de valores saludables de los niveles de glucosa en sangre. Dicho rango suele encontrarse definido en la literatura, típicamente entre los valores de 70 a 180 mg/dl. La función de costo del problema de optimización que resuelve el MPC está dada por:

$$V_N(y; u, \delta) = \sum_{j=0}^{N-1} Q \|y(j) - y_{ref} - \delta\|^2 + R \|u(j)\|^2 + P \|(y(N) - y_{ref})\|^2, \quad (1.2)$$

donde N es el horizonte de predicción de la estrategia de control optimizante, Q , R y P son las constantes de penalización positivas, de la salida, la entrada, y el costo final respectivamente. El estado medible de la glucemia es representado por $y = x_1(t)$ y $\mathbf{u} := \{u(0), u(1), \dots, u(N-1)\}$ representa la secuencia de acciones de control a optimizar en cada instante de tiempo k . El valor de glucosa de referencia es representado por y_{ref} y δ es una variable del problema de optimización que genera una zona de control glucémico alrededor del valor y_{ref} .

El problema de optimización que resuelve la estrategia MPC por zonas en cada instante de tiempo

k está dado por:

$$\begin{aligned}
 & \underset{u, \delta}{\text{mín}} && V_N(y; u, \delta) \\
 & \text{s.a.} && \\
 & && x(0) = x(k), \\
 & && x(j+1) = F(x(j), u(j)), \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\
 & && x(j) \in \mathcal{X}, \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\
 & && u(j) \in \mathbb{U}, \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\
 & && \delta_{\min} \leq \delta \leq \delta_{\max}, \\
 & && y(N) = y_{\text{ref}},
 \end{aligned} \tag{1.3}$$

donde $F(x(j), u(j))$ representa el sistema dinámico 1.1 en tiempo discreto. El espacio de estados admisibles es representado por $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^5$ y $\mathbb{U} \subseteq \mathbb{R}_+$ es el conjunto de acciones de control admisibles. Finalmente, $y(N) = y_{\text{ref}}$ representa la restricción terminal y $\delta_{\min} - \delta_{\max}$, los valores mínimo y máximo, respectivamente, que puede tomar la zona regulación. De esta manera, la zona de regulación está acotada por arriba por $y_{\text{ref}} + \delta_{\max}$ y por debajo por $y_{\text{ref}} - \delta_{\min}$, lo que define la zona de control del algoritmo MPC.

1.3. Algoritmo de optimización: Nelder-Mead

En esta sección presentamos el algoritmo Nelder-Mead (NM) como “solver” principal de la metodología de autosintonía propuesta. Como se mencionó anteriormente, la principal ventaja de este algoritmo radica en que, a diferencia de otros métodos de optimización basados en gradientes, no requiere que la función objetivo sea diferenciable con respecto a su argumento; basta con poder evaluarla. Esto brinda numerosas ventajas para el caso de aplicación en diabetes, ya que se pueden proponer funciones objetivos tales como: hacer converger los valores de glucemia a un valor de referencia sano (110 mg/dl), el tiempo que el algoritmo de control logra permanecer en la zona de valores sanos de glucemia (normoglucemia), el conteo de cuántas veces en un día el algoritmo cae en eventos hipoglucémicos severos (menores a 50 mg/dl), o cuántos eventos hiperglicémicos se reportan (mayores a 180 mg/dl). Como se puede observar, se puede proponer un rango amplio de funciones objetivos y minimizar o maximizar según sea el caso.

Formalmente, el algoritmo de Nelder-Mead es un método para minimizar/maximizar funciones de n variables (Nelder and Mead, 1965; Lagarias et al., 1998). El mismo hace uso de un algoritmo simplex con $n + 1$ puntos que, por medio de diferentes procesos llamados “reflexión”, “expansión” y “contracción”, va encontrando y conservando los puntos con mejor valor en la función objetivo, lo que indirectamente deriva en una estimación del gradiente. El algoritmo NM parte de un conjunto de $n + 1$ puntos iniciales, y con ellos converge a un valor mínimo cercano a la zona de partida, con lo cual es susceptible a estas condiciones iniciales y a su vez no brinda garantía de mínimo global. Si bien esta es una de sus grandes desventajas, en este

trabajo consideramos que los beneficios anteriormente mencionados son motivos suficientes para validar su implementación. Más aún, el algoritmo NM ha reportado tener buenos resultados en la literatura, tanto para búsquedas globales (Luersen and Le Riche, 2004), como para búsquedas con restricciones (Luersen et al., 2004), así como propiedades de convergencia y eficiencia (Price et al., 2002; Singer and Singer, 2004). Como existe una amplia gama de versiones de implementación del algoritmo, a continuación pasaremos a explicar el proceso iterativo aquí implementado.

Proceso iterativo del algoritmo NM

Como se mencionó anteriormente, para iniciar el algoritmo NM requerimos de $n + 1$ puntos de los n parámetros que se van a optimizar, es decir, $\alpha_i = [p_1^i, p_2^i, p_3^i, \dots, p_n^i]$, siendo α_i un vector columna que contiene los n parámetros a optimizar, e $i \in \{1, 2, 3, \dots, n + 1\}$ los puntos necesarios para inicializar el algoritmo NM. Cada conjunto de parámetros α_i es evaluado en la función de costo $f(\alpha_i)$.

Se inicia la iteración del algoritmo NM ordenando los vectores α_i de acuerdo al valor obtenido en la función de costo, es decir $\{f(\alpha_1) < f(\alpha_2) < f(\alpha_3) < \dots < f(\alpha_{n+1})\}$. Acorde a este nuevo orden, se calcula el centroide de los n mejores puntos, es decir, sin incluir el peor α_{n+1} , mediante la siguiente ecuación:

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \alpha_i. \quad (1.4)$$

Luego, se calcula un nuevo punto denominado “reflexión”, que será simétrico y ponderado por el hiperparámetro ρ , del peor punto con respecto al centroide, de la forma:

$$\alpha_{ref} = \bar{\alpha} + \rho(\bar{\alpha} - \alpha_{n+1}), \quad (1.5)$$

y evaluamos $f(\alpha_{ref})$. Si el valor obtenido en la función objetivo por α_{ref} es menor que el mejor punto que se tenía hasta el momento, es decir $f(\alpha_{ref}) < f(\alpha_1)$, se presupone que en dicha dirección se encuentra decreciendo la función de costo, por lo cual se realiza una búsqueda más exhaustiva en dicha dirección, una “expansión” (ponderada por el hiperparámetro χ), de la forma:

$$\alpha_{exp} = \bar{\alpha} + \chi(\alpha_{ref} - \bar{\alpha}), \quad (1.6)$$

y evaluamos $f(\alpha_{exp})$. Si se ha mejorado aún más el punto de reflexión, es decir $f(\alpha_{exp}) < f(\alpha_{ref})$, se acepta el nuevo punto de expansión, como nuevo mejor valor obtenido hasta el momento, eliminando primero el peor punto obtenido hasta ese momento, α_{n+1} , y corriendo una casilla los puntos previos, es decir $n \rightarrow n + 1$, para finalmente ubicar el punto de expansión como el mejor punto obtenido hasta el momento ($\alpha_1 \rightarrow \alpha_{exp}$). De aquí se inicia una nueva iteración del algoritmo.

Caso contrario, si $f(\alpha_{exp}) > f(\alpha_{ref})$, se acepta el punto reflejado, α_{ref} , de forma similar a lo explicado anteriormente, y se elimina el peor punto obtenido hasta el momento, para volver a

iniciar el proceso de iteración.

Ahora bien, si el punto reflejado no mejora al mejor, es decir $f(\alpha_{ref}) > f(\alpha_1)$, pero sí alguno de los n mejores, es decir $f(\alpha_1) < f(\alpha_{ref}) < f(\alpha_n)$, se acepta el punto reflejado, se elimina el peor punto con el procedimiento anteriormente mencionado y se inicia una nueva iteración.

Si el punto reflejado no mejora a ninguno de los n mejores, $f(\alpha_{ref}) > f(\alpha_n)$, pero sí al peor punto $f(\alpha_{ref}) < f(\alpha_{n+1})$, se realiza una contracción hacia el punto reflejado (ponderada por el hiperparámetro γ), de la forma:

$$\alpha_{con-f} = \bar{\alpha} + \gamma(\alpha_{ref} - \bar{\alpha}), \quad (1.7)$$

y evaluamos el punto contraído $f(\alpha_{con-f})$. Si este mejora al punto reflejado, $f(\alpha_{con-f}) < f(\alpha_{ref})$, se acepta el punto contraído y se elimina el peor punto, iniciando una nueva iteración.

Si el punto reflejado no mejora ni al peor punto, $f(\alpha_{ref}) > f(\alpha_{n+1})$, realizamos una contracción hacia el peor punto (ponderada por el hiperparámetro γ), de la forma:

$$\alpha_{con-d} = \bar{\alpha} - \gamma(\bar{\alpha} - \alpha_{n+1}). \quad (1.8)$$

Se evalúa $f(\alpha_{con-d})$. Si este ha mejorado al peor punto, $f(\alpha_{con-d}) < f(\alpha_{n+1})$, se acepta el punto contraído y se elimina el peor punto obtenido hasta el momento, iniciando una nueva iteración.

Si ninguno de los dos casos de contracción presentados anteriormente se cumple, se realiza un encogimiento de todos los puntos, hacia el mejor punto obtenido hasta el momento (ponderados por el hiperparámetro σ), obteniendo nuevos puntos de la forma:

$$\hat{\alpha}_i = \alpha_1 + \sigma(\alpha_i - \alpha_1), \quad i = 2, \dots, n + 1. \quad (1.9)$$

Finalmente, se ejecuta una nueva iteración con los puntos $\{\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2, \hat{\alpha}_3, \dots, \hat{\alpha}_{n+1}\}$. Con este último procedimiento finaliza el proceso iterativo del algoritmo NM aquí implementado, quedando solo por definir el criterio de parada. La selección del mismo va estar orientada por una competencia de intereses entre obtener una buena aproximación a los valores óptimos de los parámetros a sintonizar, y el tiempo/costo computacional demandado por el algoritmo de sintonización automática. En nuestra propuesta, el método finaliza cuando el decrecimiento de la función de costo se encuentra por debajo de una tolerancia ϵ durante las siguientes 20 iteraciones del algoritmo NM, ésto con el objetivo de reducir el coste computacional.

1.4. Metodología para la sintonización automática

Considerando cada uno de los elementos metodológicos presentados anteriormente, en esta sección unimos cada una de las piezas para dar formalidad a la estrategia de sintonización

automática.

El primer paso consiste en seleccionar una función de costo a minimizar. Dicha función de costo es totalmente independiente de los objetivos que están programados para las decisiones del algoritmo de control. Es decir, sea un controlador MPC, la función objetivo del algoritmo de control es independiente de la función objetivo del proceso de autosintonía. De manera similar, si es cualquier otro tipo de algoritmo de control que se desea sintonizar (Proporcional-Integral-Derivativo, por modos deslizantes, regulador cuadrático lineal, entre otros), los objetivos del mismo no necesariamente deben estar relacionados con la función objetivo del proceso de autosintonía. Como se mencionó en la Sección 1.3, se pueden definir diferentes tipos de funciones objetivos, desde mantener la glucemia del paciente en un valor de referencia hasta minimizar los eventos hipoglucémicos, entre otros.

El segundo paso consiste en seleccionar los parámetros del controlador que se desean sintonizar de manera automática. Es importante remarcar aquí que la cantidad de parámetros seleccionados, n , va a determinar la dimensionalidad del problema de optimización a resolver. Esto es así, ya que se va a requerir de $n + 1$ combinaciones de dichos parámetros para inicializar la metodología propuesta, pues es un requerimiento del algoritmo NM que resuelve el problema de optimización aquí planteado (ver Sección 1.3).

El tercer paso consiste en seleccionar el escenario virtual para la evaluación de la función objetivo. El escenario virtual consiste en un intervalo de tiempo predeterminado en que se simula la evolución de la glucosa en sangre del paciente bajo ciertas condiciones específicas. A la hora de elegir el dicho escenario, se debe tener especial cuidado en su coherencia e intencionalidad con respecto a la función de costo. Para ponerlo en términos prácticos, si se selecciona el conteo de eventos hipoglucémicos como función objetivo, diferentes escenarios virtuales darán diferentes orientaciones a dicha función objetivo, es decir, si se selecciona como escenario virtual la respuesta glucémica del paciente ante los siguientes tres escenarios: con respecto a la ingesta de comidas (período posprandial, 4 h de duración), o durante un día típico (24 h de duración), o solo para el período nocturno (8 – 10 h de duración). Para cada uno de estos casos, la función objetivo estará enfocada a reducir los eventos hipoglucémicos derivados solo de la ingesta de comidas, o para todo el día, o solo para evitar riesgos nocturnos, respectivamente. Como podemos observar, la selección conjunta de la función objetivo y el escenario virtual orientarán la sintonización de los parámetros del algoritmo de control para lograr un determinado desempeño que se desea optimizar.

Finalmente, el proceso iterativo de la metodología de sintonización automática inicia con una sintonización estándar (α_i), la cual es replicada por medio de una variable aleatoria para generar los $n + 1$ puntos necesarios para iniciar el algoritmo NM. Con la evaluación de la función objetivo para cada sintonización inicial, $f(\alpha_i)$, con $i \in \{1, 2, 3, \dots, n + 1\}$, el algoritmo NM realiza el proceso de reflexión, expansión o contracción, para proponer nuevas sintonizaciones a evaluar.

Cada una de las cuales es programada en el algoritmo de control y evaluadas en el escenario virtual predefinido, para finalmente obtener un desempeño determinado por la función objetivo. Este proceso iterativo finaliza cuando el decrecimiento de la función objetivo se encuentra por debajo de un valor de tolerancia ϵ durante las siguientes 20 iteraciones del algoritmo NM. Una vez finalizado, la metodología de sintonización automática entrega el conjunto de parámetros que mejor minimiza la función objetivo, es decir α_1 . Para ilustrar la metodología propuesta se presenta el siguiente caso de estudio.

Caso de estudio I.1.1: Personalización del algoritmo MPC para pacientes con DT1

La personalización aplicada a pacientes con DT1 consiste en optimizar los parámetros del modelo o del controlador a la dinámica particular de cada paciente en específico. Es entendido de sobremanera que cada paciente responde con una dinámica particular, por lo cual, pasar de tener parámetros fijados por población, a tener parámetros dedicados al paciente en específico, puede mejorar el desempeño y la glucorregulación en el paciente con DT1. Para este caso en particular realizamos la personalización de los parámetros $\alpha = [Q, R, N, \delta_{max}, \delta_{min}]$ del controlador MPC por zonas presentado en la Sección 1.2. Al ser 5 el número de parámetros a sintonizar, requerimos de 6 combinaciones posibles de dichos parámetros como condiciones iniciales del algoritmo NM. Como función objetivo se propone:

$$f(\alpha_i) = |G(\alpha_i) - 110|, \quad (1.10)$$

donde $G(\alpha_i)$ representa la curva glucémica, es decir, el estado $x_1(t)$ del modelo presentado en la Ecuación (1.1), obtenida por la sintonización α_i bajo el escenario de simulación predefinido. La función objetivo propuesta busca minimizar el valor absoluto del error obtenido de la curva glucémica con respecto al valor de referencia de 110 mg/dl. Se selecciona este valor ya que está centrado dentro de la zona sana de valores de glucemia (70 – 180 mg/dl). Con esta función objetivo se busca que el algoritmo de sintonización automática encuentre los parámetros del controlador que logren mantener lo más cerca posible la curva glucémica al valor de referencia mencionado. Esto indirectamente también aumentará el tiempo que el controlador logra mantener la glucemia dentro del rango de normoglucemia, puesto que el valor de referencia está dentro de dicha zona. No se buscará minimizar directamente el tiempo en rango de normoglucemia, ya que, aunque en este caso el algoritmo de autosintonía logre aumentar dicho tiempo, dentro de la zona de normoglucemia se pueden generar oscilaciones de la curva glucémica, dado que estas no están siendo minimizadas directamente.

El objetivo principal de la sintonización automática es aumentar el tiempo en que el paciente mantiene la glucosa en sangre dentro del rango de normoglucemia, evitando a su vez, oscilaciones dentro de dicha zona. De esta manera, el escenario de simulación virtual se compone de un total de 50 horas de simulación, en donde se contempla un desayuno de 50 gramos de carbohidratos a

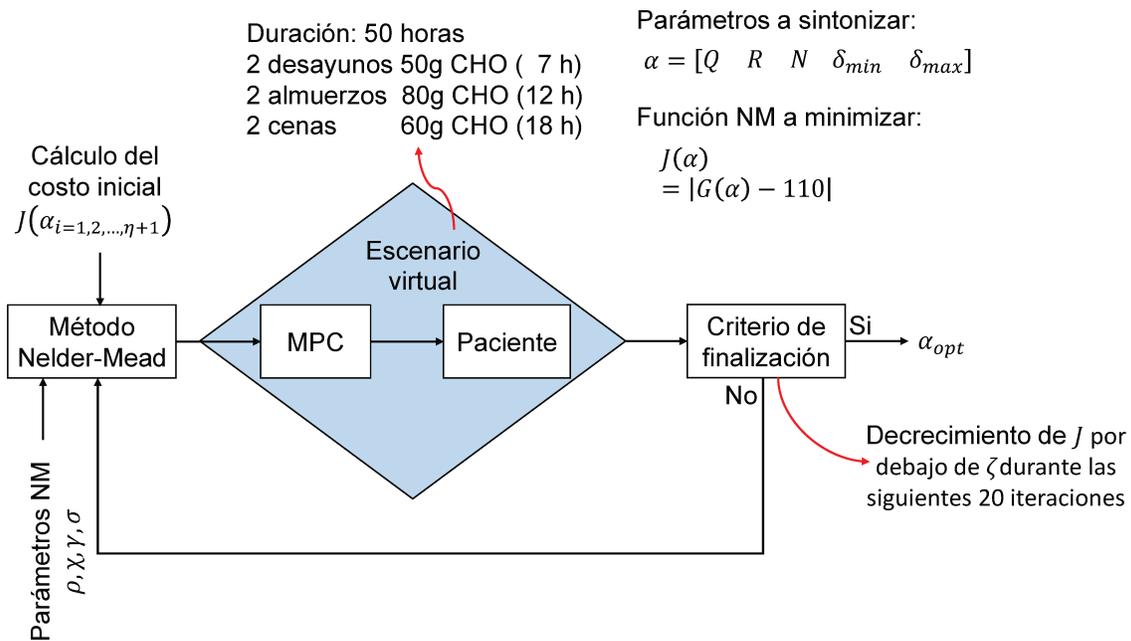


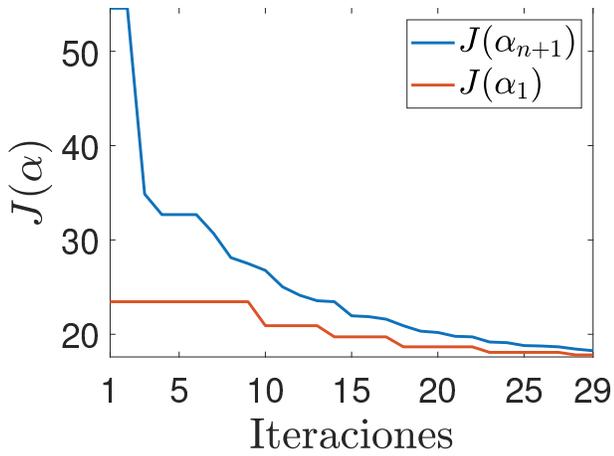
Figura 1-2. Esquema de implementación del proceso de sintonización automática para el algoritmo de control MPC por zonas para pacientes con DT1.

las 7 horas, un almuerzo de 80 gramos de carbohidratos a las 12 horas, y una cena de 60 gramos de carbohidratos a las 18 horas, para cada día de la simulación, dando un total de 6 comidas para todo el período de simulación contemplado. El período posprandial de cada comida se considera como una ventana de tiempo de 4 horas, desde el tiempo inicial de la ingesta. El período nocturno se considera con tiempo de inicio a las 23 horas y de finalización a las 7 horas, con una ventana temporal de 8 horas en total. La estrategia de sintonización automática es validada en una cohorte de 33 pacientes virtuales extraídos del simulador UVA/Padova T1DMS (Man et al., 2014) e identificados para el modelo presentado en la Sección 1.1, datos obtenidos de Hoyos et al. (2018, 2021). El proceso de autosintonía se inicia con una sintonización estándar y segura para todos los pacientes. Tomamos $\alpha_{ini} = [Q = 1, R = 1, N = 100, \delta_{max} = 70, \delta_{min} = 20]$, que es lo que normalmente se implementa en la literatura para tipos de poblaciones en general, es decir, una misma sintonía para adolescentes, adultos y niños. Con este procedimiento de personalización del algoritmo de control para cada paciente en particular, buscamos demostrar que, aunque la sintonización estándar obtiene un desempeño aceptable para toda la población, el hecho de sintonizar los parámetros del controlador para cada paciente en particular brindará una mejora sustancial en comparación con dicha sintonización estándar. La Figura 1-2 resume el esquema de implementación de la metodología para el caso de sintonizar el algoritmo de control MPC por zonas para pacientes con DT1.

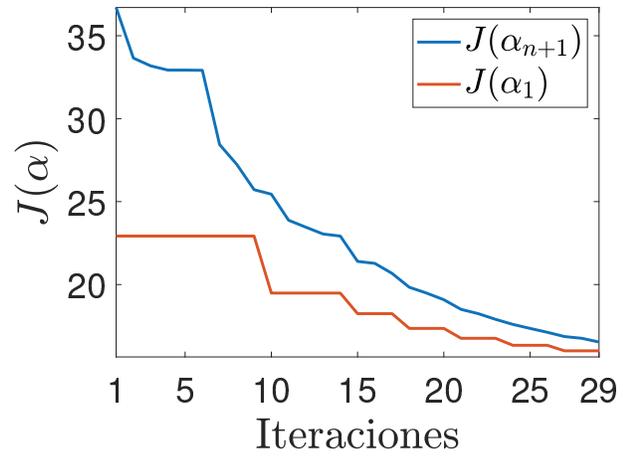
Por medio de una variable aleatoria se toman otras 5 posibles sintonizaciones alrededor de la

estándar, completando así las $n + 1$ que requiere el algoritmo de NM para iniciar. Los desempeños obtenidos son evaluados a la luz de las siguientes métricas de desempeño, típicamente usadas en la literatura y basadas enteramente en la curva glucemia obtenida por el paciente. Porcentaje de tiempo que la curva glucémica del paciente pasa por debajo de 60 y 70 mg/dl (zona de hipoglucemia), dentro del rango 70 – 140 mg/dl y 70 – 180 mg/dl (zona segura, normoglucemia), por encima de 180 – 300 mg/dl (zona de hiperglucemia). Además, también se evalúa la media, la desviación estándar, y los valores mínimo y máximo obtenidos por la curva glucémica del paciente. Los resultados obtenidos pueden observarse en detalle en la Tabla **1-2**, en donde se muestran los resultados de la sintonización estándar y los obtenidos por la metodología de sintonización automática propuesta como “Inicial” y “Optimizado”, respectivamente. Cada una de las métricas evaluadas que no se distribuyen normalmente se presentan de la forma, “Mediana (percentil 25 y 75, respectivamente)”. Caso contrario, se presentan de la forma, “Media \pm desviación estándar”. Para comprobar la distribución normal de los datos, se realiza una prueba de Lilliefors (Abdi and Molin (2007)).

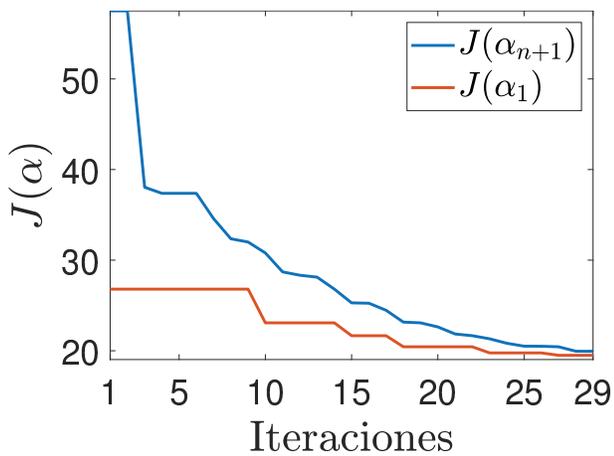
En la Figura **1-4** se presentan los resultados de los pacientes virtuales simulados bajo el escenario virtual mencionado. Remarcamos, en este caso, que todos los pacientes inician bajo una misma sintonización, la cual obtiene, en términos generales, un desempeño aceptable para todos. No obstante, podemos observar que al sintonizar los parámetros del controlador a la dinámica inherente y particular de cada paciente, los desempeños respecto a los niveles de glucosa en sangre son mejorados. Por ejemplo, el tiempo en normoglucemia es aumentado, se reducen los picos máximos de glucosa en sangre, e inclusive, el tiempo que tarda en volver a normoglucemia es menor. En las Figuras **1-3a**, **1-3b**, **1-3c**, y **1-3d**, podemos observar el correcto decrecimiento de la función objetivo optimizada por el método NM, para los casos del paciente Adulto 9, Niño 9, Adulto 1, y Adolescente 9, respectivamente. Todos tomados del Simulador UVA/Padova T1DMS (Man et al., 2014). Es importante remarcar que el método NM inicia con un conjunto ordenado de $n + 1$ posibles sintonizaciones. Dicho orden, de menor a mayor, está marcado por el valor obtenido en la función objetivo para cada posible sintonización, de tal forma que en las Figuras **1-3a-1-3d**, podemos observar a $J(\alpha_1)$ y $J(\alpha_{n+1})$, como la mejor y la peor sintonización de parámetros obtenida en cada paso. Durante el proceso iterativo del método NM, se proponen nuevas sintonizaciones que van reemplazando a las antiguas, siempre y cuando logren minimizar en mayor medida la función objetivo. En todos los casos podemos observar que las $n + 1$ sintonizaciones posibles han logrado converger a un mínimo en común, lo cual da un indicio de que se puede deber a un mínimo local de la función objetivo. Sin embargo, esta dinámica no se da de forma exacta en todos los pacientes simulados, es decir, si bien el algoritmo NM logra minimizar la función objetivo, se puede observar en algunos casos que $J(\alpha_1)$ y $J(\alpha_{n+1})$ no llegan a un mínimo en común exacto. Este resultado está dentro de lo esperado, ya que como hemos discutido a lo largo de este capítulo, la metodología NM no brinda garantía de optimalidad, y es normal su convergencia a mínimos locales.



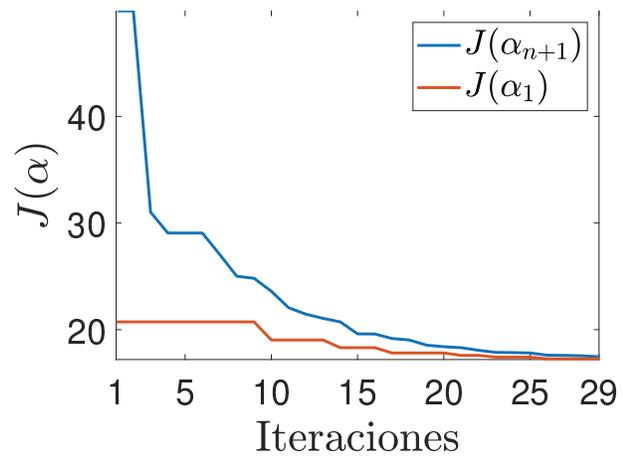
(a) Valor de la función objetivo de la metodología de sintonización automática, durante cada iteración, para el paciente Adulto 9.



(b) Valor de la función objetivo de la metodología de sintonización automática, durante cada iteración, para el paciente Niño 9.



(c) Valor de la función objetivo de la metodología de sintonización automática, durante cada iteración, para el paciente Adulto 1.



(d) Valor de la función objetivo de la metodología de sintonización automática, durante cada iteración, para el paciente Adolescente 9.

Figura 1-3. Decrecimiento de la función objetivo durante el proceso de sintonización automática, para cada paso iterativo, en diversos pacientes virtuales.

Los resultados obtenidos del procedimiento de sintonización automática, ver Tabla 1-2 y Figura 1-4, muestran que la metodología propuesta, partiendo de una sintonización estándar, logra mejorar notablemente el desempeño de la misma para cada uno de los pacientes simulados. Por una parte, se logra aumentar el tiempo de permanencia en normoglucemia, específicamente en un 14.22 %, 9.53 % y 13.74 % para los adolescentes, adultos y niños respectivamente. Por otra parte, se evitan los casos de hipoglucemia, reduciendo a su vez los picos máximos posprandiales de glucemia, y el tiempo que tarda en volver a valores de normoglucemia una vez se ha ingerido dicha comida.

Tabla 1-2.: Resultados de desempeño in silico

Métricas de desempeño	Durante todo el escenario		Períodos postprandiales	
	Inicial	Optimizado	Inicial	Optimizado
G < 60 mg/dL [%]	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)
G < 70 mg/dL [%]	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)
70 < G < 140 mg/dL [%]	14.40(14.10, 17.70)	78.36 ± 11.64	0.86(0.28, 2.62)	55.33 ± 23.72
70 < G < 180 mg/dL [%]	79.11 ± 11.56	92.41(84.23, 100.00)	56.97 ± 23.49	84.27(67.23, 100.00)
G > 180 mg/dL [%]	20.88 ± 11.56	7.58(0.00, 15.76)	43.03 ± 23.49	15.73(0.00, 32.71)
G > 300 mg/dL [%]	0.00(0.00, 1.13)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 2.35)	0.00(0.00, 0.00)
G media mg/dL	163.28(156.97, 172.51)	130.82 ± 10.16	183.01(168.21, 202.15)	148.73 ± 20.66
G STD mg/dL	32.10 ± 13.88	26.86 ± 14.31	29.93 ± 14.46	28.62 ± 15.24
G max mg/dL	255.95 ± 59.95	217.64 ± 54.55	255.29 ± 61.50	217.43 ± 54.95
G min mg/dL	116.68(113.12, 118.93)	107.67 ± 5.94	122.78(116.20, 129.25)	110.19 ± 6.33

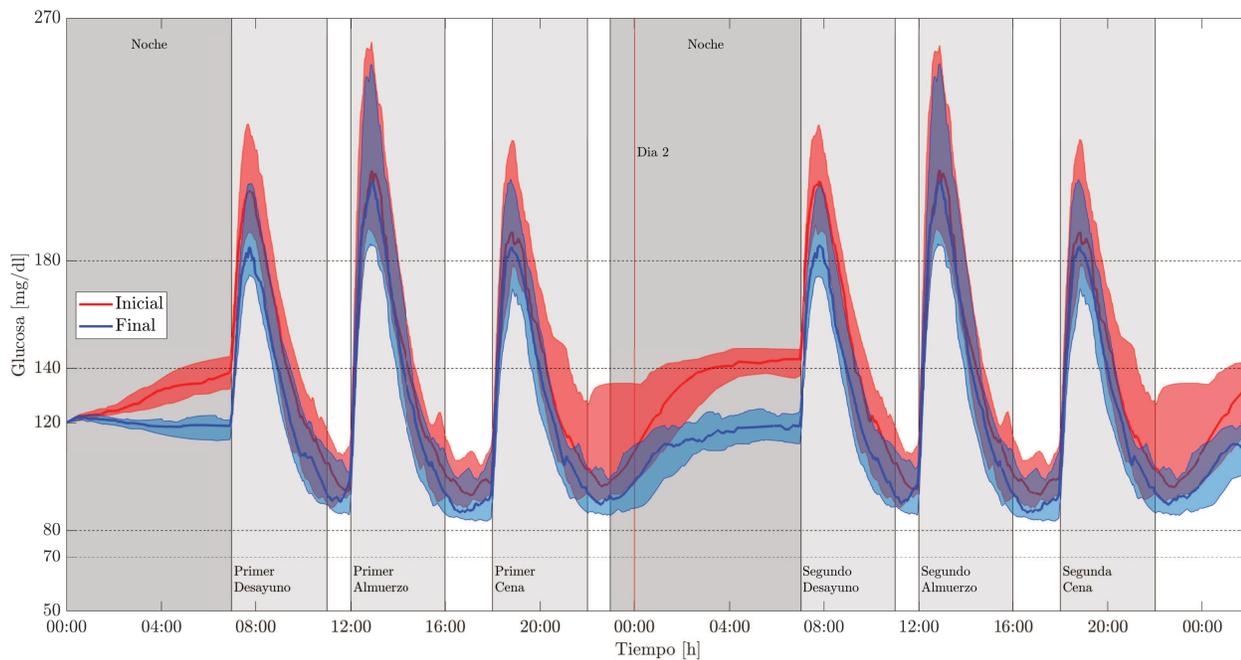


Figura 1-4. Curva glucémica para los 33 pacientes virtuales del simulador UVa/Padova T1DMS, usando la metodología de sintonización automática propuesta. El algoritmo de control inicia con una sintonización estándar “Inicial” y finaliza con una sintonización optimizada “Final” gracias a la metodología de sintonización automática propuesta. Las líneas roja y azul corresponden a los resultados obtenidos con la sintonización Inicial y Final, respectivamente, mientras que las zonas sombreadas representan los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3).

1.5. Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se presentó el diseño de una metodología de sintonización automática para algoritmos de control glucémico en pacientes con DT1. Se mostró, paso por paso, cada uno de los elementos que componen la metodología propuesta, y un amplio análisis de los mismos. En general, la metodología propuesta busca brindar mejoras en los tratamientos de pacientes que padecen DT1, al personalizar cualquier algoritmo de control glucémico a las dinámicas inherentes de cada paciente en específico. La propuesta se validó por medio del Caso de estudio I.1.1, en donde se sintonizó de manera automática un algoritmo de control predictivo por zonas para la tecnología páncreas artificial en pacientes con DT1. Los resultados obtenidos por medio de simulación validan la hipótesis de que es posible mejorar el desempeño, ya de por sí bueno, de estos algoritmos de control glucémico, al personalizar el algoritmo de control acorde a la dinámica de cada paciente. Las principales ventajas de la metodología propuesta son las siguientes:

1. Se tiene una sintonización automática orientada por la función objetivo, es decir, según los objetivos de control glucémico que se busquen optimizar por parte del paciente con DT1, se puede proponer una función objetivo que sea acorde a cumplir dichos objetivos de control glucémico. Justamente la principal ventaja de manejar el algoritmo NM como método de optimización es que permite proponer una gran variedad de funciones objetivos que no necesitan del cálculo de sus derivadas para ser implementables. Diferentes funciones objetivos derivarán en diferentes resultados según el enfoque de las mismas. Finalmente, el escenario de simulación virtual debe estar acorde al objetivo de control glucémico que se busque optimizar por parte de la función objetivo.
2. Permite sintonizar de manera automática no solo el caso de estudio aquí presentado (algoritmo MPC por zonas) sino cualquier algoritmo de control glucémico avocado a la aplicación de la tecnología páncreas artificial.
3. Es factible su aplicación en tiempo real. Si bien la propuesta actual es presentada bajo escenarios virtuales, teniendo un modelo identificado del paciente, es posible, por medio de simulaciones por computadora, encontrar una sintonización con potencial de mejorar el desempeño de control glucémico a base de las validaciones *in-silico* llevadas a cabo.

Como trabajo futuro, se pretende llevar a cabo la estrategia aquí presentada a una implementación en tiempo real, con pacientes reales. Para esto, se puede proponer un algoritmo interno para la bomba de insulina que, al final del día (escenario), evalúe los resultados obtenidos por la sintonización que estuvo en funcionamiento durante el día (función objetivo), y que a base de dicha evaluación, se propongan ligeras modificaciones en los parámetros del controlador para el siguiente día. En este caso es de extremo cuidado la modificación y validación de los parámetros de sintonización, pues dichas modificaciones estarán dadas a aplicarse en la realidad a los pacientes. Los criterios de seguridad y la futura validación clínica de la metodología propuesta están fuera del alcance de la presente tesis.

2. Detección y estimación de entradas desconocidas

En este capítulo se presenta una metodología formal para la estimación de entradas desconocidas en sistemas dinámicos, particularmente aplicada al desarrollo de la tecnología de páncreas artificial. El método propuesto consta de un modelo dinámico, un algoritmo de control por función de transferencia (del tipo PID, Proporcional-Integral-Derivativo), un algoritmo de procesamiento y visualización de señales, y finalmente una etapa de prueba/validación de resultados. Para esto, por un lado, se necesita de un modelo que represente la dinámica del sistema para realizar predicciones de la salida medible. Por otro lado, requerimos de un algoritmo de control que va hacer las veces de algoritmo estimador. Considerando la señal de salida del algoritmo estimador, el algoritmo de procesamiento y visualización de señales trabaja enfocado en extraer de dicha señal la información relevante para reconstruir la señal de entrada desconocida o perturbación del sistema. Como etapa final, queda la validación de los resultados obtenidos con la metodología propuesta respecto de los datos reportados por parte del médico/paciente.

La hipótesis a desarrollar a lo largo de este capítulo consiste en que es posible diseñar una metodología formal para reconstruir señales desconocidas que ingresan al sistema dinámico de forma permanente y/o recurrente. Dicha hipótesis se validará para el caso de aplicación del desarrollo de la tecnología conocida como páncreas artificial, en donde la ingesta de comidas suele ser tratada como una perturbación que ingresa al sistema, con la particularidad de que esta señal se presenta de manera recurrente, pues es esencial para que el paciente pueda cumplir con sus necesidades energéticas y alimenticias. Visto de esta forma, la ingesta de alimentos representa más bien una señal de entrada desconocida para el sistema de páncreas artificial, que una perturbación. Incluso, esta información suele ser dada por el paciente al sistema páncreas artificial, lo que se conoce en la literatura como conteo de carbohidratos en pacientes con DT1 (Gillespie et al., 1998; Kulkarni, 2005). No obstante, es frecuente que el paciente se olvide de reportar el ingreso de comidas y, más aún, que reporte datos erráticos, desfases temporales entre el tiempo real y el reportado, e inclusive errores de sub o sobreestimación de la cantidad real de carbohidratos a ingerir (Buck et al., 2022; Kawamura et al., 2015; Meade and Rushton, 2016). Es por este motivo que los algoritmos de control reportados en la literatura suelen estar diseñados para trabajar bajo estas condiciones de desconocimiento o error en la señal de ingesta de comidas (Fushimi et al., 2019; Abuin et al., 2020a; Turksoy et al., 2013). El objetivo final de la metodología propuesta consiste en brindar una herramienta que ayude al tratamiento de pacientes con DT1, a través de

un método que permita reconstruir una señal de comidas confiable haciendo uso de un registro de datos previos. Este aporte le servirá al paciente/médico para realizar una mejor interpretación de la dinámica real del paciente, y a su vez, aportará al proceso de identificación de modelos para ser aplicados en el sistema de páncreas artificial. Ahora bien, aunque en la literatura se presentan diversas estrategias para la estimación en línea de comidas no anunciadas (Rodríguez and Villamizar, 2022; Ramkissoon et al., 2018; Kölle et al., 2019), el método aquí propuesto no será llevado a la instancia de detección en línea durante el desarrollo de esta primera etapa. De esta forma, es factible proponer un método que no solo detecte la comida no anunciada, como lo hacen diferentes propuestas (Rodríguez and Villamizar, 2022; Ramkissoon et al., 2018; Kölle et al., 2019), sino también estime su valor exacto en carbohidratos ingeridos.

En términos generales, el método propuesto para la estimación de comidas opera mediante el siguiente procedimiento. Primero se considera un modelo que represente la dinámica de la glucosa en el paciente con DT1. Dicho modelo servirá para realizar predicciones cortas, es decir, a cada instante de tiempo k , se estima lo que será la glucosa en el siguiente instante de tiempo $k + 1$. Además, dicho modelo será basado en parámetros clínicos de los pacientes, tales como el factor de sensibilidad a la insulina, el factor de carbohidratos, entre otros. Dichos parámetros son ampliamente usados tanto por médicos como pacientes que llevan años realizándose su tratamiento con terapia funcional de insulina (FIT, por sus siglas en inglés), por lo cual son de pleno conocimiento y validación en la comunidad médica. De esta manera, la selección del modelo se realiza de tal forma que no se requiere de un procedimiento formal de identificación de parámetros para el mismo. Acto seguido, la señal de valor real de glucemia obtenida mediante un sensor continuo de glucosa (CGM, por sus siglas en inglés), es comparada con la predicha por el modelo. De aquí se realizan dos asunciones importantes: la primera, que el modelo utilizado es lo suficientemente exacto para representar la dinámica del paciente dentro de los rangos aceptables de glucemia (es decir, entre 70 y 180 mg/dl) y la segunda, que todos los incrementos significativos del valor de la glucemia son debidos directamente a la ingesta de carbohidratos. Dichas asunciones serán puestas a prueba a través de simulaciones en donde se contemplarán diferencias planta-modelo y ruido en el sensor, para validar hasta qué punto son aceptables.

Una vez obtenida la señal de error generada entre la glucosa real y la predicha ($y - \hat{y}$), es enviada a un algoritmo de control que computa la cantidad de carbohidratos que fueron requeridos para llevar la predicción de glucemia del modelo a los valores reales que están siendo medidos por el sensor CGM. De esta forma, el controlador funciona como un algoritmo que estima las cantidades de carbohidratos que han sido ingeridas. Para el diseño del mismo, se considerarán condiciones de positividad, tanto en la entrada del controlador como en su sintonización, por ubicación de polos, para generar una señal de salida estrictamente positiva, permitiendo así una interpretación enteramente avocada a los incrementos de glucosa en sangre. Luego, si bien la señal que brinda el algoritmo estimador contiene información relevante sobre la ingesta de comidas, la misma debe pasar por una etapa de procesamiento de señales, para lo cual, el algoritmo procesador de señales

se encarga, por un lado, de extraer la información relevante de la señal dada por el estimador, y, por el otro, de realizar una interpretación completa de dicha información para finalmente entregar las estimaciones en tiempo y cantidad de las comidas que fueron estimadas como ingeridas. Como etapa final, se sugiere que la información obtenida por el procedimiento de estimación de entradas desconocidas sea comprobada por el médico con su paciente para, en última instancia, darle confiabilidad a los datos obtenidos.

A manera de resumen, consideramos como hiperparámetros de la metodología de estimación de entradas desconocidas al modelo dinámico del sistema, el algoritmo estimador y el bloque de interpretación y procesamiento de señales. Como veremos a continuación, cada una de estas etapas debe ser ajustada de una manera particular para obtener una representación exitosa de los datos a estimar. En la Figura 2-1 podemos observar un diagrama que brinda un resumen gráfico de la propuesta de estimación de entradas desconocidas aplicado al caso de pacientes con DT1.

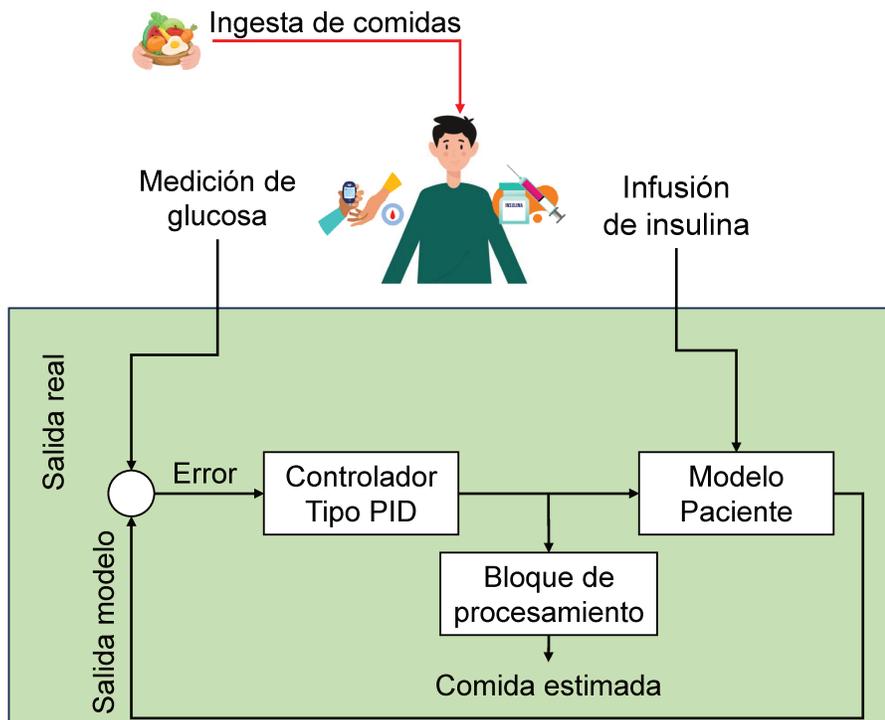


Figura 2-1. Diagrama de flujo para el proceso de estimación de entradas desconocidas.

A continuación se presenta la propuesta de estimación de entradas desconocidas para el caso de aplicación de detección y estimación de comidas en pacientes con DT1. Iniciamos con la primera etapa, el modelo dinámico.

2.1. Etapa 1: modelado y predicción de glucemia

Para este caso, se utiliza el mismo modelo presentado en la Sección 1.1, del capítulo anterior, pero esta vez lo expresamos por medio de funciones de transferencia. Esto es así, por un lado, para darle interpretación directa con los parámetros FIT del paciente, y por otro, para darle compatibilidad con el proceso de sintonización por ubicación de polos del algoritmo estimador. La función de transferencia viene dada por la ecuación,

$$G(s) = -\frac{ISF}{(s + k_{SR})(T_i s + 1)^2} U_i(s) + \frac{CF}{(s + k_{SR})(T_m s + 1)^2} U_m(s) + \frac{BF}{(s + k_{SR})} U_f(s), \quad (2.1)$$

donde $G(s)$ representa la curva glucémica del paciente. Las entradas de insulina exógena e ingesta de carbohidratos vienen dadas por las variables $U_i(s)$ y $U_m(s)$, respectivamente. Por su parte, $U_f(s)$ es una señal de escalón unitario diseñada para representar la dinámica del factor de balance. Como parámetros del modelo, directamente relacionados con la terapia funcional de la insulina, se tienen: ISF, CF, y BF, que representan el factor de sensibilidad a la insulina, a los carbohidratos, y el factor de balance, respectivamente. Estos parámetros se obtienen a través de la historia clínica del paciente. Por otro lado, los parámetros k_{SR} , T_i y T_m , representan el término de autoregulación de la glucosa y los tiempos de difusión de la insulina y los carbohidratos, respectivamente. Estos parámetros serán ajustados de manera poblacional, es decir, se dejarán fijos para cada una de las categorías de niños, adolescentes y adultos. La estrategia será validada a través de los 33 pacientes virtuales del simulador UVa/Padova T1DMS (Man et al., 2014), por lo cual, los valores de los parámetros asociados a la terapia FIT serán brindados por el simulador para cada paciente virtual, y el resto de los parámetros serán fijados para cada población. Los tiempos de difusión de la insulina, T_i en minutos, se toman iguales a 48, 92 y 110 para adultos, adolescentes y niños, respectivamente. Los tiempos de difusión de los carbohidratos, T_m en minutos, se toman iguales a 10, 19 y 13 para adultos, adolescentes y niños, respectivamente. El término de autoregulación de la glucosa, k_{SR} , se considera igual a 0.004 para todos los pacientes.

2.2. Etapa 2: estimación de entradas desconocidas

En esta sección presentamos el algoritmo estimador que aportará una señal con información relevante sobre la entrada desconocida. La función de transferencia del algoritmo estimador viene dada por,

$$M(s) = \frac{N(s)}{D(s)} = \frac{n_2 s^2 + n_1 s + n_0}{d_2 s^2 + d_1 s + d_0}, \quad (2.2)$$

donde $M(s)$ es una función de transferencia con una estructura del tipo PID. Dicha función se buscará sintonizar de tal forma que sea internamente positiva, es decir, la evolución temporal de la salida se mantendrá positiva ante condiciones iniciales positivas y cualquier señal de entrada

positiva. En consecuencia, la señal del error (entre la glucosa real y la predicha) solo ingresa al algoritmo estimador para los casos en que es mayor o igual a cero. De igual forma, si bien el algoritmo estimador es diseñado internamente positivo, ante los casos de ruido y diferencias planta-modelo, se considera que la señal de comida estimada (\hat{U}_m) solo es entregada a la etapa de procesamiento de señales cuando $\hat{U}_m \geq 0$. Ambas saturaciones, tanto en la entrada como en la salida del algoritmo estimador, son implementadas para darle robustez a la propuesta ante los escenarios realistas que se desean simular. La función de transferencia del algoritmo estimador, Ecuación (2.2), es sintonizada por medio de un problema de ubicación de polos, considerando el subsistema glucosa-comidas, presentado por el segundo término de la Ecuación (2.1). El lazo cerrado del problema de ubicación de polos queda expresado de la forma,

$$N(s)A(s) + D(s)B(s) = (s + \omega_n)^2(s + \alpha)^3, \quad (2.3)$$

donde $\omega_n > 0$ y $\alpha > 0$, representan los parámetros de sintonización. En este caso, el modelo glucosa-comidas es representado en la forma $G_m(s) = B(s)/A(s)$. Para un par de valores ω_n y α , la Ecuación (2.3) provee un sistema de ecuaciones con solución única para hallar los parámetros del algoritmo estimador, Ecuación (2.2). El polinomio a lazo cerrado es seleccionado de tal forma que cumpla con polos reales negativos, sin parte imaginaria, para cumplir con el diseño internamente positivo. Los parámetros de sintonización, ω_n y α , se dejarán fijos para cada una de las poblaciones a evaluar, es decir, niños, adolescentes y adultos. Se busca principalmente maximizar la sensibilidad y especificidad del algoritmo estimador con respecto a las comidas, y minimizar, tanto como sea posible, su respuesta ante los ruidos del sensor CGM. Luego, la señal generada por el algoritmo estimador pasa a la tercera y última etapa del proceso.

2.3. Etapa 3: procesamiento y visualización de señales

En esta tercera etapa se desarrolla un algoritmo para realizar el procesamiento de la señal generada por el algoritmo estimador de comidas \hat{U}_m , que es la que contiene la información relevante sobre la entrada desconocida. Posterior a su procesamiento, se presenta el registro con los resultados obtenidos. El procedimiento en detalle se explica a continuación.

Después de obtener la señal \hat{U}_m , se inicia la primera parte del procedimiento que consiste en un algoritmo de detección de picos. Los picos de la señal \hat{U}_m son caracterizados por el tiempo inicial (t_i), y final (t_f) del pico, así como por el tiempo donde obtiene su valor máximo (t_p). Para considerar escenarios realistas, diferencias planta-modelo y ruido del sensor, se aplican umbrales de detección para los picos generados por la señal del algoritmo estimador, \hat{U}_m . En esta parte, los picos que tienen una altura menor a un umbral (U_{altura}) se descartan. La segunda parte del procedimiento consiste en integrar los picos que lograron pasar satisfactoriamente la primera etapa, desde su tiempo inicial (t_i), hasta su tiempo final (t_f), obteniéndose así su área A_p . Una

vez obtenida su área, la misma se usará para el segundo criterio de umbral. En esta parte, los picos que tienen una área menor de 20 gramos de carbohidratos se descartan. Este umbral del área, U_{area} , lleva implícito un parámetro importante de toda la metodología de estimación y detección de comidas, a saber, el algoritmo se encuentra preparado para tener cierta robustez ante las diferencias planta-modelo y el ruido en el sensor, no obstante, comidas inferiores a 20 gramos de carbohidratos pasan a no ser detectables por el algoritmo por características mismas de diseño. La tercera y última etapa del procedimiento consiste en el proceso de entrega y visualización de los datos. Para este caso consideramos dos valores importantes de las etapas anteriores: el tiempo donde se da el pico máximo generado por la comida t_p , y el valor estimado de la cantidad de comida que fue ingerida. Con ello, se realiza un avance temporal fijo de 25 minutos respecto al valor de tiempo de pico, t_p , y en dicho instante de tiempo se registra el ingreso de la comida, es decir, $t_{\text{meal}}^{\text{est}} = t_p - 25$, junto con el área estimada de comida $CHO^{\text{est}} = A_p$, como la cantidad estimada en gramos de carbohidratos ingeridos.

Es importante remarcar que la ingesta de comidas por parte del paciente tiene un retardo inherente, que se da en el impacto prolongado que se tiene en el incremento de los niveles de glucosa en sangre del paciente. Es decir, en el primer instante de tiempo no se dan todos los aumentos de glucosa debidos a la ingesta de los alimentos, sino más bien que estos se van dando acorde al tiempo de difusión de los carbohidratos en cada paciente en particular. Más aún, la implementación de umbrales y el tiempo de respuesta que tiene el algoritmo estimador también suma más retardos al proceso de estimación a lazo cerrado. De tal forma que el proceso de detección y estimación de comidas tiene un retardo inherente, como puede observarse en la Figura 2-2, gráfica superior, en donde se muestra el tiempo inicial de ingesta de la comida y el retardo que se da en la señal del error ($e = y - \hat{y}$). Para tratar con este retardo, acabamos de definir en el párrafo anterior que se realiza un avance temporal fijo de 25 minutos para todas las comidas registradas en la señal de carbohidratos estimada, más aún, se toma este valor fijo de avance temporal para todos los pacientes simulados. Si bien es claro que cada paciente tiene su dinámica respecto a la ingesta de glúcidos, se busca mantener un método estándar para todos los pacientes.

2.4. Metodología para estimación de entradas desconocidas

Considerando cada una de las etapas presentadas anteriormente, en esta sección unimos cada una de ellas para dar formalidad a la metodología de estimación de entradas desconocidas.

En la Figura 2-2, tenemos una ilustración del procedimiento completo de la metodología de estimación de entradas desconocidas para el caso de aplicación de detección de comidas en pacientes con DT1. En la gráfica superior, se puede observar el tiempo de inicio de la ingesta de

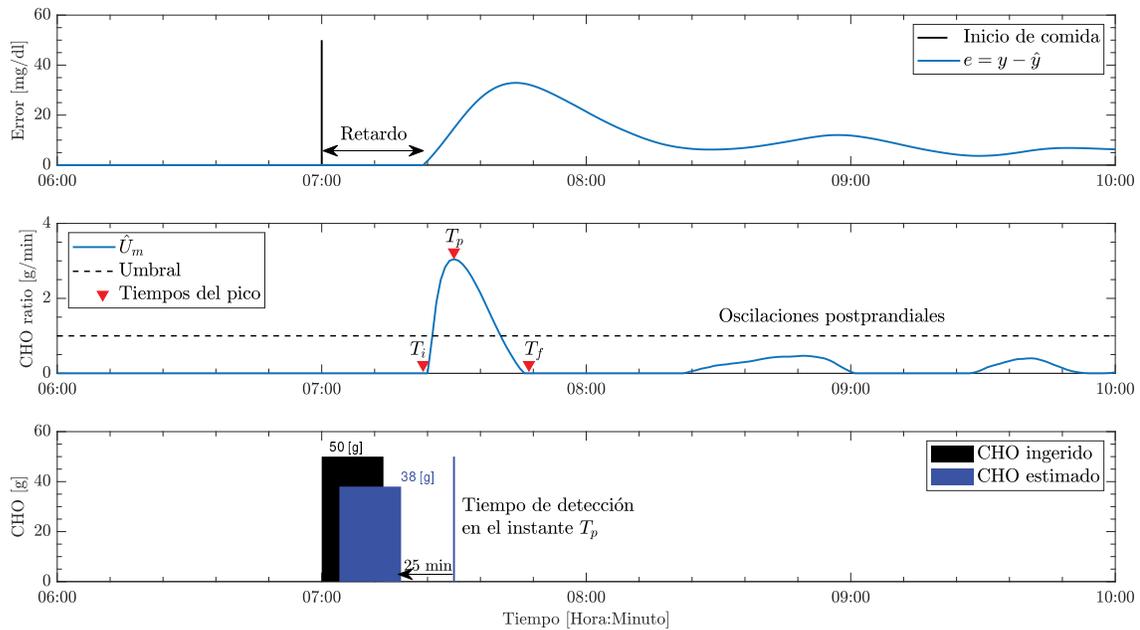


Figura 2-2. Procedimiento de detección y estimación de comidas paso por paso. Gráfica superior: tiempo de ingesta de la comida real y señal del error generada. Gráfica intermedia: salida del algoritmo estimador \hat{U}_m , y el procedimiento de detección de picos. Gráfica inferior: señales de pulso cuadrado representando la comida real (bloque negro) y la comida estimada (bloque azul), con el tiempo de detección y la cantidad de carbohidratos estimados.

comidas y la señal del error que se genera y que consecuentemente ingresa al estimador. La gráfica del medio presenta la señal generada por el algoritmo estimador de comidas, \hat{U}_m . Dicha señal ingresa a la Etapa 3, algoritmo procesador de señales, en donde se calculan el tiempo inicial y final del pico, como así también el tiempo donde se da el valor de pico máximo. Implementando dichos tiempos, el algoritmo de procesamiento de señales integra el pico para obtener la estimación de la cantidad de carbohidratos que fueron ingeridos y finalmente se realiza el avance temporal fijo para presentar la ingesta de comida en la forma de pulso cuadrado, tal como se muestra en la gráfica inferior.

Para inicializar la metodología propuesta, se requiere del conocimiento de los parámetros FIT del paciente para obtener el modelo presentado en la Ecuación (2.1), incluyendo los datos poblacionales reportados en la Sección 2.1. A su vez, se deben fijar los parámetros ω_n y α , del algoritmo estimador de comidas. Luego, se definen los umbrales U_{altura} y U_{area} del algoritmo procesador de señales. Con ello, la metodología de estimación de entradas desconocidas se encuentra preparada para generar la reconstrucción de la señal a estimar.

A continuación, se presenta el Caso de estudio I.2.1, en donde se emplea la metodología propuesta al caso de reconstrucción de la señal de comidas en pacientes con DT1.

Caso de estudio I.2.1: Reconstrucción de la señal de ingesta de comidas en pacientes con DT1

La reconstrucción de la señal de ingesta de comidas en pacientes con DT1 consiste en obtener una buena aproximación de las comidas que han sido ingeridas por el paciente en un intervalo de tiempo determinado, considerando toda la información relevante que se pueda obtener por parte del paciente, el médico, y los registros de datos de la bomba de infusión de insulina, es decir, del sistema de páncreas artificial. La necesidad de reconstruir esta señal, nace por diversos aspectos. El primero de ellos es la cantidad de errores que suele cometer el paciente con DT1 al realizar el conteo de carbohidratos (Buck et al., 2022; Kawamura et al., 2015). Por este motivo, los algoritmos de control glucémico modernos vienen preparados para tolerar cierto margen de error ante el reporte de comidas del paciente (Abuin et al., 2020a; Fushimi et al., 2019). El segundo aspecto importante, nace de la necesidad de aportar señales confiables al procedimiento de identificación de parámetros para los pacientes con DT1, los cuales, al no tener un correcto conteo de carbohidratos, entorpecen el proceso de identificación del modelo, y consecuentemente disminuyen el rendimiento del controlador glucémico.

Para este caso de estudio, evaluamos la metodología propuesta utilizando 33 pacientes virtuales del simulador UVa/Padova T1DMS (Man et al., 2014). El simulador metabólico no lineal UVa/Padova es aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, lo cual lo hace un sustituto de las pruebas clínicas en animales, entendiéndose que sirve como validación pre-clínica para los algoritmos de control y estimación desarrollados en la comunidad científica. La diferencia entre el modelo lineal a fin, aquí implementado (Ecuación (2.1)), y el modelo máximo no lineal del simulador UVa/Padova T1DMS es significativa. Por ende, las simulaciones presentadas a continuación consideran una importante diferencia planta-modelo para evaluar la robustez del método propuesto.

Para evaluar la propuesta, en el simulador UVa/Padova T1DMS se constituye un escenario virtual de un total de 36 horas, iniciando el día a las 0 horas. Se consideran un total de 5 comidas, espaciadas a lo largo del día y con diferentes valores, emulando los desayunos, almuerzos, cenas y meriendas. La bomba de infusión de insulina es configurada en la versión genérica que ofrece el simulador. En este caso, se configura la terapia funcional de la insulina FIT, para el tratamiento de los pacientes simulados, siendo esta terapia la que define las cantidades de insulina a aplicar en el paciente por cada comida ingerida, según su régimen bolus-basal de insulina exógena. La información recolectada del simulador corresponde a las mediciones dadas por el sensor de monitoreo continuo de glucosa (en su versión comercial genérica, con un periodo de muestreo de $T_s = 5$ min), y la información de los perfiles de infusión basal, con los tiempos y tamaños de los bolus de insulina, ya que estos, al ser las acciones de control aplicadas por el algoritmo

del páncreas artificial, se consideran conocidos. Como último dato, se toman los registros de comidas, tiempo y tamaño real de la comida ingerida, con fines evaluativos del desempeño de la metodología propuesta. Para construir el Modelo 2.1, se utilizan los datos de los parámetros FIT registrados en cada paciente del simulador, y los parámetros poblacionales definidos en la Sección 2.1. Para la sintonización del algoritmo estimador tomamos ω_n igual a 0.05, 0.1, y 0.08, para todos los pacientes adultos, adolescentes y niños, respectivamente. Por otra parte, el parámetro α se toma igual a 0.1, 0.3, y 0.35 para todos los pacientes adultos, adolescentes y niños, respectivamente. El umbral de altura se toma $U_{\text{altura}} = 1$ gramos/min, y el umbral de área $U_{\text{area}} = 20$ gramos.

La validación de la metodología propuesta se realiza a través de un análisis estadístico. En este caso se implementa el registro real de comidas ingeridas para contrastar con respecto a los valores de las estimaciones realizadas. Con respecto a estos datos, extraemos la sensibilidad, especificidad y precisión del algoritmo. Las mismas son computadas a través del conteo de verdaderos positivos (TP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (TN) y falsos negativos (FN). Para comparar la cantidad de comida real ingerida con respecto a la estimada, se computa el porcentaje de error relativo de la forma,

$$\varepsilon_r = 100 \frac{|M_{\text{est}} - M_{\text{real}}|}{M_{\text{real}}} \quad (2.4)$$

donde M_{real} y M_{est} representan la comida real y la estimada, respectivamente. Por otra parte, para calcular el error temporal en la estimación de la comida, es decir, la diferencia entre el tiempo real en que fue ingerida la comida y el estimado por el algoritmo, se calcula la diferencia temporal $T_{\text{diff}} = T_{\text{est}} - T_{\text{real}}$. Así, cuando $T_{\text{diff}} > 0$, el tiempo de estimación de la comida está retrasado con respecto al valor real. Si T_{diff} es exactamente cero, el tiempo estimado se corresponde con el real. Finalmente, si $T_{\text{diff}} < 0$, el tiempo estimado está adelantado con respecto al valor real.

Tomamos como verdaderos negativos aquellos picos que no pasen el procedimiento de umbrales descrito en la Etapa 3 del algoritmo, es decir, aquellos que sean menores respecto a su altura U_{altura} y su área U_{area} . A manera de ejemplo, puede observarse que en la Figura 2-2, se tiene 1 TP y 2 TN. Consideramos falsos negativos aquellas comidas que generan picos pero no logran sobrepasar los umbrales del algoritmo. En este caso, es importante resaltar que, por cuestiones de diseño, el algoritmo no se encuentra preparado para estimar comidas menores o iguales a 20 gramos de carbohidratos. Esta elección de umbrales es elocuente, ya que en muchos casos los pacientes suelen usar la regla 15-15[†] para restablecer sus niveles de glucosa en sangre. Por su parte, los falsos positivos son considerados para aquellos casos en que el algoritmo reporta una comida, en donde no hay una ingesta real de alimentos. Este último caso se podría dar cuando se tienen umbrales muy permisivos en el algoritmo de la Etapa 3, procesamiento de la señal.

[†]Dicha regla se basa en consumir voluntariamente 15 gramos de carbohidratos, típicamente un cubito de azúcar, y esperar 15 minutos para restablecer los niveles de glucosa en sangre, cuando estos se encuentran en zona de hipoglucemia.

En las Figuras 2-3, 2-4, y 2-5, se presentan los resultados obtenidos para el adolescente 4, el adulto 7, y el niño 10 del simulador UVa/Padova T1DMS, respectivamente. En la gráfica superior de estas figuras, se pueden observar las señales del sensor de glucosa y la del modelo FIT presentado en la Sección 2.1. Analizando ambas señales, se puede observar la diferencia planta-modelo que se da entre el modelo FIT, Ecuación (2.1), que es lineal, y el modelo máximo no lineal que implementa el simulador UVa/Padova T1DMS. Sin embargo, las predicciones realizadas por el modelo FIT son lo suficientemente precisas para capturar las dinámicas esenciales de la curva glucémica del paciente, lo que permite un correcto desempeño del algoritmo de detección y estimación de comidas. En la gráfica del medio podemos observar la señal de insulina exógena que fue aplicada por el controlador FIT estándar del simulador. Tanto la señal del sensor CGM, como la señal de insulina exógena u_i se asumen conocidas, pues, por un lado, la señal CGM viene dada por el sensor, y, por el otro lado, la señal de insulina exógena es una variable de control que el paciente elige conociendo sus requerimientos de insulina. Finalmente, en la gráfica inferior podemos observar la señal generada por el algoritmo estimador de comidas, \hat{U}_m , junto con el registro de comida real y el estimado. A su vez, en dicha gráfica también se presenta el umbral de altura de picos aplicado U_{altura} y la reubicación temporal de las comidas detectadas, ambos procedimientos de la Etapa 3 del método propuesto.

En la Tabla 2-1 se resumen los resultados obtenidos por población y para cada una de las comidas ingeridas. Los resultados se presentan en el formato de “mediana [Q1, Q2]”, donde Q1 y Q2 representan los cuartiles inferior y superior, respectivamente. El algoritmo logra una precisión del 100 % para la población de pacientes adultos y adolescentes, y de un 97 % para los niños. En este último caso, se presentaron 3 falsos negativos. De los resultados obtenidos se puede observar que entre más grande sea la cantidad de comida ingerida, mejor es su estimación, tanto en valor como en tiempo de ingreso. Por el contrario, entre menor sea la cantidad de carbohidratos ingeridos, peor es el desempeño de la metodología propuesta para estimar la cantidad y el tiempo de la comida ingerida. En ese sentido, el peor desempeño se da para la merienda de 30 gramos, mientras que el mejor desempeño se da para el almuerzo de 80 gramos.

Tabla 2-1.: Evaluación del estimador de comidas para los 33 pacientes virtuales Simulador UVa/Padova T1DMS.

Grupo de pacientes	Desayuno 50g 7h		Almuerzo 80g 13h		Cena 60g 18h		Merienda 30g 22 : 30h		Desayuno 40g 8h	
	ϵ_r [%]	T_{diff} [min]	ϵ_r [%]	T_{diff} [min]	ϵ_r [%]	T_{diff} [min]	ϵ_r [%]	T_{diff} [min]	ϵ_r [%]	T_{diff} [min]
Adultos	12 [2, 20]	-3 [-5, -2]	6.3 [2.5, 15]	0 [-2, 2]	10 [5, 15]	4 [3, 7]	13.3 [3.3, 20]	9 [5, 13]	7.5 [2.5, 20]	0 [-3, 1]
Adolescentes	8 [4, 20]	5 [2, 10]	8.8 [1.3, 13.8]	8 [7, 10]	13.3 [6.7, 18.3]	10 [8, 14]	16.7 [6.7, 26.7]	11 [5, 15]	7.5 [0, 17.5]	8 [4, 11]
Niños	20 [8, 24]	1 [-1, 4]	12.5 [3.8, 33.8]	3 [-2, 7]	15 [5, 21.7]	3 [-3, 10]	23.3 [8.3, 30]	7.5 [1.5, 16.3]	16.3 [9.4, 30.6]	1.5 [-2.3, 3.3]
Promedio	12 [4, 21]	1 [-2.5, -4.5]	8.8 [3.1, 15]	3 [-1, 7.5]	13.3 [5.8, 20.8]	7 [3, 10.5]	16.7 [6.7, 26.7]	9.5 [4.3, 14.8]	8.8 [3.1, 19.4]	2.5 [-0.8, 7.5]

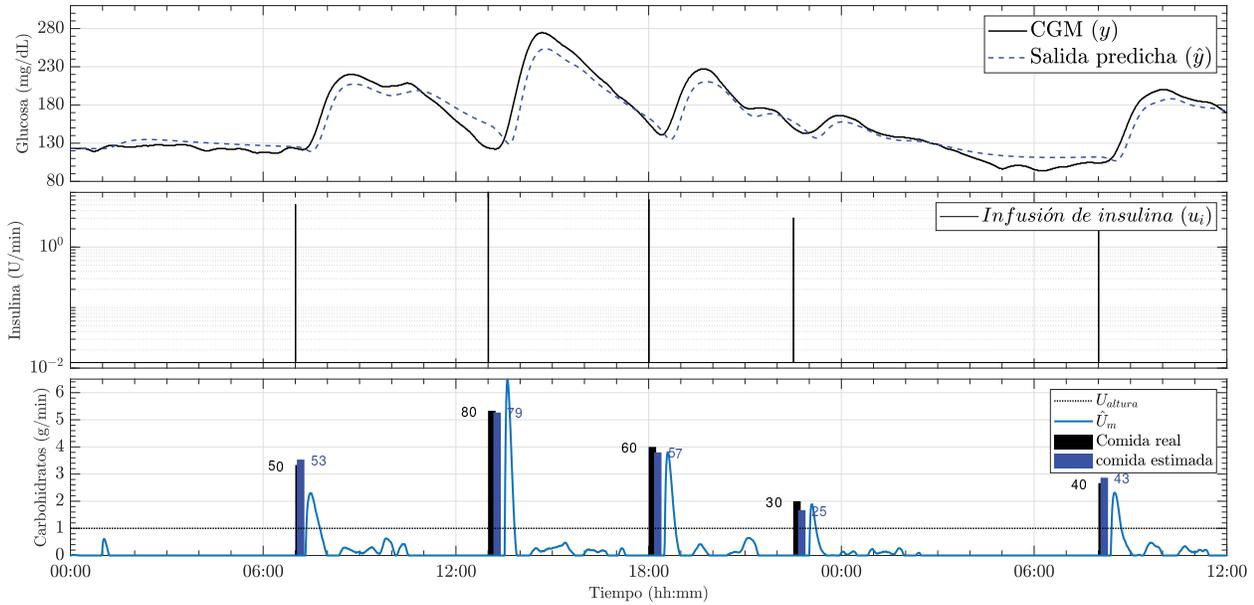


Figura 2-3. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Adolescente 4. Superior: comparación entre la glucosa medida por el sensor CGM y la predicción del modelo personalizado con los parámetros FIT. Intermedia: infusión basal y bolus de insulina. Inferior: salida del algoritmo estimador de comidas, con el registro de comidas reales (barras negras) y el estimado (barras azules).

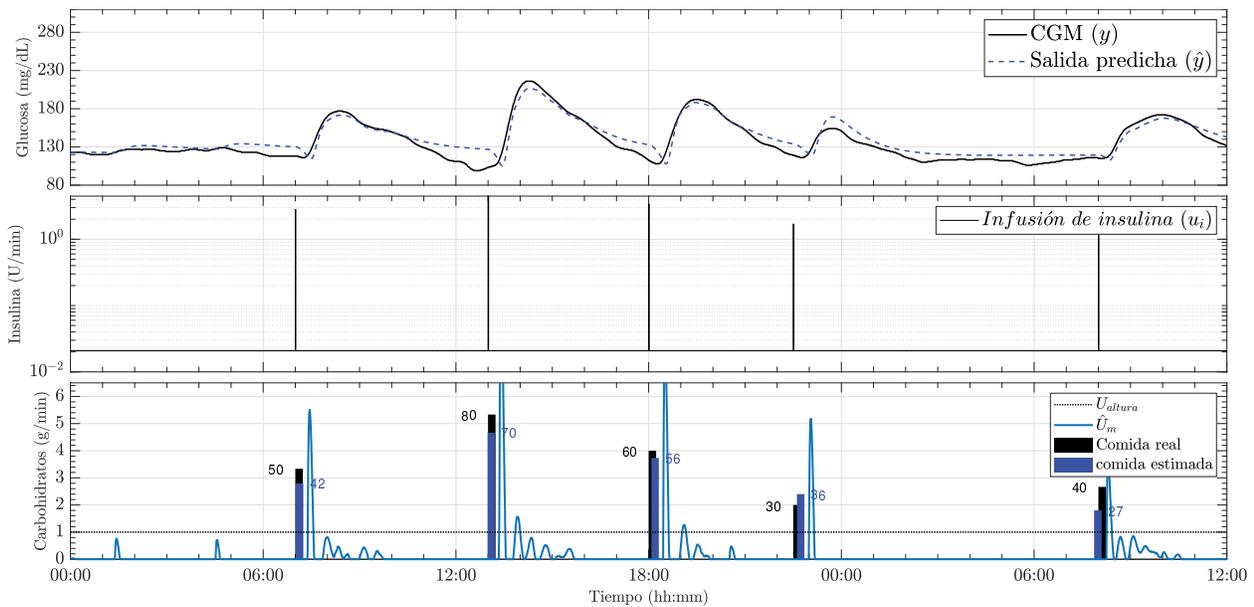


Figura 2-4. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Adulto 7. Superior: comparación entre la glucosa medida por el sensor CGM y la predicción del modelo personalizado con los parámetros FIT. Intermedia: infusión basal y bolus de insulina. Inferior: salida del algoritmo estimador de comidas, con el registro de comidas reales (barras negras) y el estimado (barras azules).

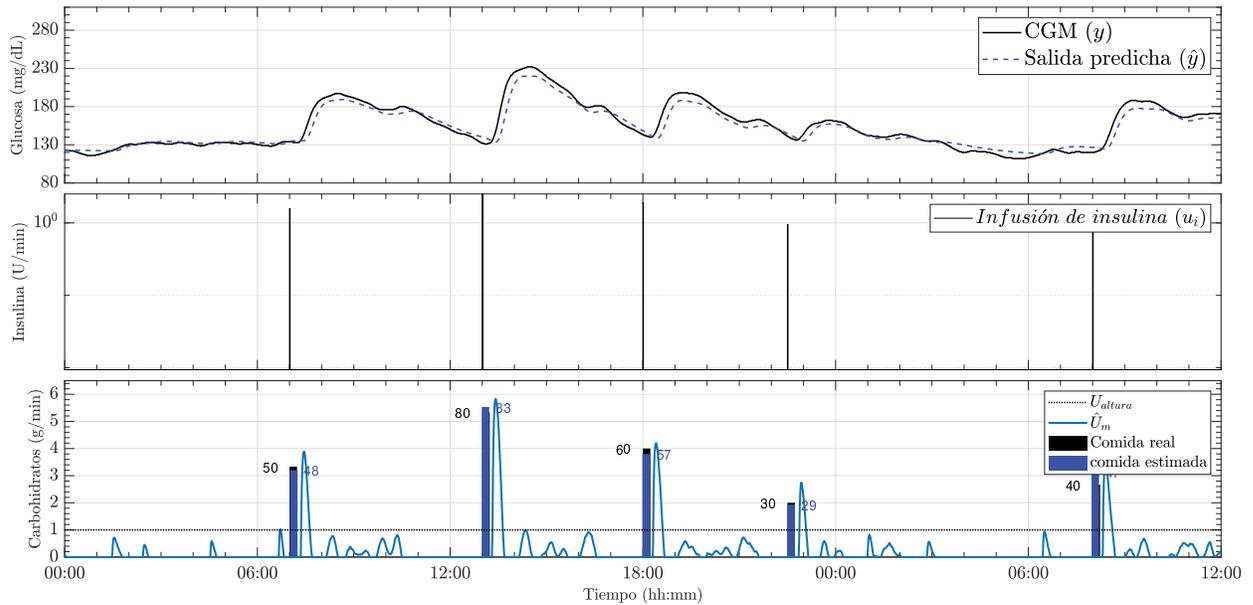


Figura 2-5. Reconstrucción de la señal de comidas para el paciente virtual Niño 10. Superior: comparación entre la glucosa medida por el sensor CGM y la predicción del modelo personalizado con los parámetros FIT. Intermedia: infusión basal y bolus de insulina. Inferior: salida del algoritmo estimador de comidas, con el registro de comidas reales (barras negras) y el estimado (barras azules).

2.5. Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se presentó una metodología para la detección y estimación de entradas desconocidas, con aplicación al tratamiento de pacientes con DT1. Para ello se desarrolló un método de tres etapas que reconstruye la señal de carbohidratos en cuanto a la cantidad y el tiempo de ingreso. La metodología hace uso de las lecturas del sensor CGM, la señal de bolus-basal de insulina exógena y los parámetros de la terapia funcional de la insulina, comúnmente usada por médicos y pacientes para el tratamiento de la enfermedad.

La regulación real de la glucosa en sangre comprende dinámicas no lineales altamente complejas, las cuales están relacionadas con diversos factores, tales como los mismos niveles de glucosa en sangre, la insulina plasmática, los glúcidos en sangre, el estrés, la actividad física, cambios emocionales, entre otros. Es por ello que el modelo para representar estas dinámicas es altamente complejo, como el utilizado en el simulador UVa/Padova T1DMS. Aun así, el modelo aquí implementado, a través de los parámetros FIT, logra una representación aceptable de la dinámica del paciente, lo que permite obtener una estrategia simple que, con parámetros de uso común por la comunidad de médicos y pacientes, permite una estimación adecuada de los niveles de glucemia dentro de la zona de normoglucemia. Casos severos de hipoglucemia o hiperglucemia no son posibles de representar con este modelo lineal, ya que en estos casos ocurren dinámicas no lineales de mayor complejidad.

La metodología de reconstrucción de señales fue probada en pacientes virtuales del simulador UVA/Padova T1DMS, logrando demostrar una sensibilidad del 98.67 % en todos los pacientes simulados. El error relativo promedio en la estimación de la cantidad de comida ingerida es del 14.00 %, mientras que el error de estimación en el tiempo de ingreso de la comida fue de 4.6 minutos. Es importante resaltar los buenos resultados obtenidos en el simulador virtual UVA/Padova T1DMS ya que, como se mencionó anteriormente, cuentan como validación pre-clínica a nivel mundial. Lo que permite concluir que la metodología propuesta se encuentra en la capacidad de detectar, estimar y reconstruir señales de carbohidratos en registro de pacientes con diabetes.

A lo largo de esta primera parte de la tesis se desarrollaron algoritmos avocados al tratamiento de pacientes con DT1. Los mismos se hicieron con miras a mejorar los tratamientos y la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad. Ambos algoritmos propuestos en esta parte constituyen un aporte significativo en ese aspecto, pues en la actualidad las nuevas estrategias de páncreas artificial están encaminadas hacia la personalización, tanto de los algoritmos de control — como el algoritmo de autosintonía propuesto en el Capítulo 1 — como de los modelos de predicción y representación de la glucosa en sangre de los pacientes. En esto último, diferentes estrategias utilizan modelos de predicción en tiempo real (Messori et al. (2016); Garcia-Tirado et al. (2018); Toffanin et al. (2019)), basándose en señales de registros confiables, entre las que se incluyen el registro de la señal de comidas. Es así como la reconstrucción de la señal de comidas aquí propuesta juega un papel importante en los futuros desarrollos de modelos relevantes a control, así como su adaptación y personalización para cada paciente.

Parte II.

Enfermedades Infecciosas

Introducción

La naturaleza ha conducido la supervivencia a través de una constante búsqueda de la perfección evolutiva, donde los seres vivos han logrado adaptarse mediante dinámicas como la interacción depredador-presa y la competencia por recursos. Dentro de este amplio espectro de dinámicas evolutivas selectivas, encontramos a organismos como virus, bacterias y hongos, que desempeñan el papel de parásitos al infectar a un huésped para asegurar su supervivencia y propagación. En esta interacción, el huésped se ve compelido a desarrollar un sistema inmunitario más eficaz para sobrevivir, mientras que los patógenos intentan adaptarse para mantener su capacidad infecciosa. Por ende, el término “enfermedades infecciosas”, que será abordado en la segunda parte de la tesis, se refiere a aquellas enfermedades que causan afectaciones en la salud mediante la acción de un patógeno de naturaleza contagiosa.

En la primera parte del presente documento se ha abordado el tratamiento de una enfermedad crónica y autoinmune como la diabetes. En ese caso, la característica crónica hace referencia a una afección de larga duración, sin posibilidad de cura. Mientras que la característica autoinmune hace referencia a una afección en la salud causada de forma endógena en el cuerpo; en este caso, el sistema inmunitario ataca a las células sanas del cuerpo, lo cual origina la afección de la diabetes. En lo que concierne a esta segunda parte, se abordará la propagación de enfermedades infecciosas tales como el síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus de tipo 2, denominado SARS-CoV-2. En este caso, la característica aguda hace referencia a que la enfermedad tiene un inicio y un fin claramente definidos, ver Figura **0-1**, típicamente con un período corto de duración. Mientras que la característica infecciosa hace referencia a que la enfermedad es causada por un patógeno externo al cuerpo y con naturaleza contagiosa. Existen también enfermedades de infección crónica, como el VIH, las cuales se propagan a través de la población y tienen un período de duración prolongado; este tipo de enfermedades no son el tema a abordar en la presente tesis. En la Figura **0-1**, podemos observar la dinámica viral que ocurre dentro del cuerpo humano cuando es infectado por un virus. A esta evolución temporal se le conoce como la dinámica del virus dentro del huésped, o *within-host*, como es comúnmente referenciado en la literatura. Podemos observar que el proceso virológico dentro del huésped ocurre desde el período de exposición al virus hasta el momento de eliminación del mismo. El período de contagiosidad y síntomas viene dado cuando la carga viral del paciente ha superado un determinado umbral. Es aquí, en la dinámica de contagio entre pacientes, en donde se desarrollan los estudios de la segunda parte de la presente tesis doctoral.

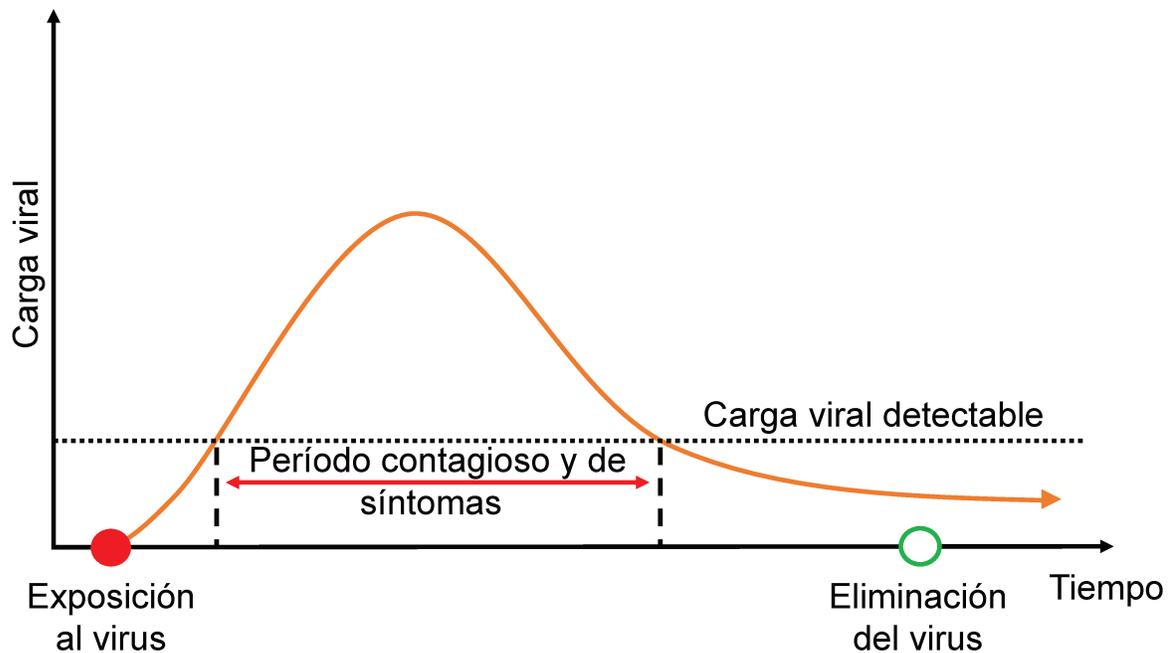


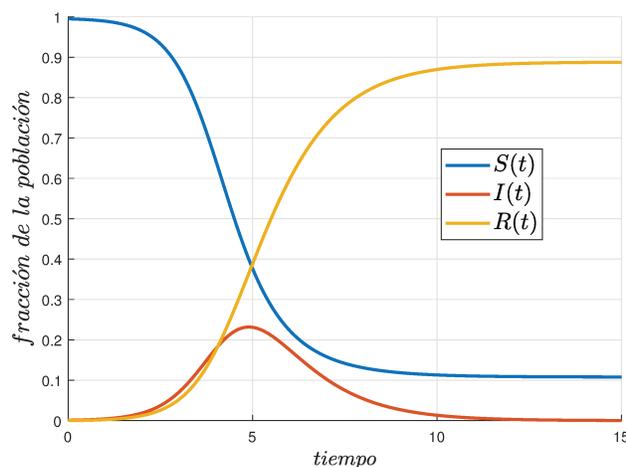
Figura 0-1. Dinámica viral de una enfermedad infecciosa aguda en el cuerpo humano.

La dinámica de contagio entre pacientes, o *between-host*, como es comúnmente referenciado en la literatura, obedece a la interacción que se da entre los individuos de una población dentro de la cual se da el proceso de propagación de una enfermedad infecciosa. Esta dinámica de contagio entre individuos se ha representado matemáticamente a través del tiempo por medio de los clásicos modelos compartimentales del tipo SIR (Susceptibles-Infectados-Recuperados), sobre los cuales se fundamenta gran parte de la teoría de modelamiento matemático en epidemiología. Durante la pandemia por COVID-19, se dio un amplio uso de los modelos epidemiológicos de tipo compartimental para comprender la propagación de dicha enfermedad infecciosa en la población (Hernandez-Vargas et al., 2020), sin embargo, el uso de dichos modelos data desde mediados de 1927, con los aportes de Kermack and McKendrick (1927) a la teoría de modelos matemáticos epidemiológicos. En la actualidad, los modelos compartimentales del tipo SIR han dado un gran salto en cuanto a su uso y aplicaciones, pues modelan diferentes dinámicas que van desde la propagación de enfermedades infecciosas como la malaria (Mandal et al., 2011), ebola (Imran et al., 2017), influenza (Casagrandi et al., 2006), hasta la propagación del uso de drogas (White and Comiskey, 2007), alcohol (Walters et al., 2013), transmisión de ideas (Goffman and Newill, 1964; Bettencourt et al., 2006), temas virales en redes sociales (Woo et al., 2011, 2016), actividades criminales (Mushayabasa, 2017), trastornos alimenticios como la bulimia (González et al., 2003), la obesidad (Thomas et al., 2014), entre otros (Koss, 2019; Almocera et al., 2018).

En la Figura 0-2a podemos observar una descripción por diagrama de bloques del modelo epidemiológico de tipo SIR, propuesto originalmente por los autores Kermack and McKendrick



(a) Modelo SIR: diagrama de bloques



(b) Modelo SIR: evolución temporal de variables

Figura 0-2. Descripción de los modelos compartimentales tipo SIR.

(1927). En esta propuesta la población se divide en: I) aquellos individuos que son *Susceptibles* de ser infectados por el virus, II) los individuos han sido *Infectados* y ahora son contagiosos (Infecciosos), y finalmente, III) los individuos *Removidos*, es decir, recuperados o fallecidos a causa del virus. Aquellos individuos que se han recuperado se considera que no pueden volver a infectarse ya que han desarrollado inmunidad ante el virus, por lo cual no vuelven a ser susceptibles. La principal asunción del modelo SIR es suponer que la cantidad de nuevos infectados ocurren en un pequeño instante de tiempo y es proporcional, por medio del parámetro β , al producto $S(t)I(t)$. Es decir, que el parámetro β en este caso representa la tasa de transmisión del virus. Por su parte, se asume que los infectados se recuperan, o remueven, a una tasa acorde al parámetro γ . Finalmente, otro parámetro relevante del modelo epidemiológico es el denominado *número de reproducción* básico, \mathcal{R}_0 , el cual hace referencia a la cantidad promedio de nuevos infectados producidos por un individuo infeccioso. Cuando se tiene $\mathcal{R}_0 > 1$, la epidemia tiene un rápido crecimiento exponencial en la población de infectados, para finalmente volver a decrecer a cero, como puede observarse en la Figura 0-2b, en donde $\mathcal{R}_0 = 2.5$. En el caso contrario, cuando $\mathcal{R}_0 < 1$, el patógeno no puede esparcirse en la población y rápidamente desaparece de la misma. El hecho de que la población susceptible no decaiga completamente a cero tiene una explicación particular, que será estudiada más en detalle en el primer capítulo de esta segunda parte.

Muchas enfermedades de propagación epidemiológica como el sarampión, la rubéola, viruela, HIV, SARS, e influenza, pueden ser modeladas a través del modelo SIR, con una correcta descripción de su esparcimiento a nivel poblacional. A su vez, son diversas las modificaciones que se han propuesto del modelo SIR básico para modelar/incluir otras características tales como las dinámicas vitales de muerte-nacimientos, y la inclusión de nuevos compartimentos tales como latentes, infectados asintomáticos, hospitalizados, entre otros (Giordano et al., 2020; Calafiore et al., 2020; Bergonzi et al., 2020).

De manera similar al desarrollo del páncreas artificial, el control epidemiológico ha recibido importantes aportes por parte de la teoría de control. En particular, en esta segunda parte de la tesis destacamos las siguientes áreas:

1. **Modelamiento, identificación y predicción:** Una parte relevante del control epidemiológico de enfermedades infecciosas se basa en comprender las dinámicas de esparcimiento del virus o patógeno. Con respecto a esto, son diversos los aportes que se han dado, concretamente, los autores Calafiore et al. (2020) proponen un modelo SIR con parámetros variantes en el tiempo para captar los posibles cambios del comportamiento de la epidemia. En Bergonzi et al. (2020), los autores proponen un modelo SIR discreto para representar la propagación del COVID-19 en Argentina, considerando retardos explícitos en el modelo. Los autores Giordano et al. (2020) han propuesto un modelo SIR compartimental extendido para representar, con mayor detalle, las diferentes etapas infecciosas del virus. Los modelos propuestos en los trabajos de Calafiore et al. (2020) y Giordano et al. (2020) son identificados usando datos de la pandemia COVID-19 en Italia. Desde el área de identificación se puede destacar el trabajo de Capaldi et al. (2012), en donde se examina la estimación de parámetros del modelo SIR usando el método de mínimos cuadrados, y Roda et al. (2020), en donde se caracteriza la identificabilidad de los modelos SIR usando los datos confirmados de pacientes infectados, y el criterio de información Akaike (AIC) para mostrar la capacidad de representación de la información contenida en los datos confirmados. Finalmente, se tienen otras propuestas avocadas a la predicción de la evolución temporal de la pandemia (Bertozzi et al., 2020), y otras con más énfasis en comprender las dinámicas inherentes a este tipo de patógenos a nivel poblacional (Serenio et al., 2022).
2. **Estrategias de control a lazo cerrado:** En el complejo procedimiento de toma de decisiones para evitar la propagación de un virus en la población, las estrategias de control por realimentación han demostrado ser una herramienta bastante útil. En Aronna et al. (2021), los autores proponen un modelo para la pandemia de COVID-19, haciendo uso de las herramientas de testeo y aislamiento como acciones de control sobre el sistema. A su vez, proponen una expresión del número de reproducción en términos de los parámetros del modelo, incluyendo la tasa de testeo y aislamiento. Por otro lado, en Köhler et al. (2021) los autores proponen un controlador MPC robusto para diseñar medidas de distanciamiento social que eviten la propagación del virus COVID-19 en Alemania. En Péni et al. (2020), los autores proponen su propio modelo SIR extendido para representar la pandemia por COVID-19 en Hungría, y a su vez, un controlador MPC no lineal con restricciones lógicas para diseñar las medidas de distanciamiento social necesarias para contener la pandemia. Las estrategias presentadas en la literatura han dado importantes aportes al control epidemiológico. Sin embargo, carecen de las características necesarias para su implementación en escenarios realistas, lo cual abordaremos en esta parte de la tesis.

En esta Parte II de la tesis doctoral, nos ocuparemos de realizar aportes teóricos relevantes a la comprensión de la dinámica y el control epidemiológico de enfermedades infecciosas a nivel poblacional, particularmente:

1. En el Capítulo 1, se estudiarán de manera formal los conjuntos de equilibrio para los modelos compartimentales del tipo SIR, bajo medidas de distanciamiento social. Este análisis permitirá comprender la dinámica inherente a este tipo de sistemas, y a su vez establecer objetivos de control coherentes con la dinámica del mismo. En este capítulo se exponen diferentes estrategias de control a lazo abierto, presentadas en la literatura, y su desempeño en cuanto a los objetivos de control planteados. Finalizamos este capítulo, proponiendo, a nuestro criterio, la estrategia de control óptimo más coherente para respetar las dinámicas propias del sistema.
2. El Capítulo 2 se enfocará en llevar la estrategia de control óptimo propuesta en el capítulo anterior hacia el escenario más realista posible, con el objetivo de tener una herramienta que les sea de utilidad a los organismos tomadores de decisión, a la hora de tener una mejor comprensión de la propagación de la enfermedad. Para ello, se propone llevar la estrategia de control óptimo a su versión de lazo cerrado por medio de un controlador MPC conmutado. Esta versión conmutada permitirá considerar valores discretos en la acción de control, lo que representa de forma más realista los diferentes niveles de distanciamiento social. A su vez, se considerarán períodos de tiempo mínimos y máximos de aplicación para cada una de las medidas de distanciamiento social. Finalmente, la propuesta de control será validada no solo en el modelo SIR básico, sino también en los modelos compartimentales extendidos presentados en la literatura, a través de escenarios de simulación que tendrán en cuenta perturbaciones en los estados y las entradas, e incluyendo diferencias entre planta-modelo.

Se finalizará la presente parte de la tesis exponiendo las posibles falencias y/o mejoras del algoritmo de control propuesto y cómo estas pueden ser llevadas a futuras líneas de trabajo e investigación en el área de control epidemiológico.

1. Modelos epidemiológicos: análisis formal bajo estrategias de distanciamiento social

1.1. Introducción

El modelado matemático es una herramienta útil para comprender cómo se propagan las enfermedades infecciosas en una determinada población, así como para pronosticar o predecir su posible evolución. Desde la aparición del virus SARS-CoV-2, en 2019-2020, este campo de la matemática aplicada experimentó un nuevo auge, gracias al aporte de la comunidad científica en general, y al interés de la sociedad por encontrar soluciones validadas científicamente a las problemáticas generadas por la pandemia de COVID-19. Los aportes son amplios y van desde estimar los casos no reportados (Aronna et al., 2022), realizar pronósticos y predicciones de casos (Bertozzi et al., 2020; Rahimi et al., 2021), caracterizar y subdividir las diferentes etapas infecciosas (Aronna et al., 2021; Lanzarotti et al., 2021; Giordano et al., 2020; Bergonzi et al., 2020), así como comprender la evolución dinámica de la pandemia bajo medidas de distanciamiento social (*SD*, por sus siglas en inglés) (Sadeghi et al., 2021; Bliman and Duprez, 2021). De esta manera, diferentes herramientas computacionales fueron desarrolladas para contribuir al manejo de la pandemia de COVID-19 a nivel mundial (Arrar et al., 2020; Thompson, 2020).

En ese sentido, este capítulo aborda la temática del comportamiento dinámico de los modelos epidemiológicos bajo intervenciones no farmacéuticas (NPI, Non-Pharmacological Interventions, por sus siglas en inglés), i.e. medidas de distanciamiento social, tales como: uso de barbijos, cierre de instituciones educativas, prohibición de reuniones sociales, testeo y aislamiento, cuarentenas, entre otros. En la literatura se encuentra una gran cantidad de estrategias de control epidemiológico, principalmente formulaciones de control óptimo aplicando una única medida de distanciamiento social tomada en un intervalo finito (Sadeghi et al., 2021; Bliman and Duprez, 2021; Morris et al., 2021; Di Lauro et al., 2021; Ketcheson, 2021). Si bien dichas estrategias tienen como objetivo contener el pico máximo de infectados (IPP, Infected Peak Prevalence, por sus siglas en inglés), o minimizar el tamaño final de la epidemia (EFS, Epidemic Final Size, por sus siglas en inglés), los resultados obtenidos una vez que se relajan las medidas pueden ser contra-intuitivos y derivar en nuevos ciclos infecciosos.

Como vamos a observar en este capítulo, la formulación de estrategias de control óptimo para modelos epidemiológicos, bajo el uso de medidas de SD, está lejos de ser trivial y requiere de una caracterización completa del comportamiento dinámico de estos sistemas para lograr obtener los resultados deseados y, sobre todo, evitar aquellos indeseados y peligrosos. En el presente capítulo se presenta una caracterización formal del comportamiento dinámico de los modelos epidemiológicos tipo SIR (Susceptibles-Infectados-Recuperados), bajo medidas de distanciamiento social de duración finita, y se realiza un análisis de estabilidad de los conjuntos de equilibrio en términos del valor denominado *inmunidad de rebaño*. Dicho análisis tiene como objetivo demostrar que es posible realizar una formulación óptima bien planteada que respete la dinámica inherente al proceso, separando los objetivos de control transitorios de los estacionarios. Los ejemplos de simulación se hicieron con base en datos de la pandemia de COVID-19, pero los desarrollos teóricos pueden ser aplicados a cualquier tipo de infección aguda, incluso cuando estas son descritas por modelos más complejos, como se mostrará en el capítulo siguiente.

1.2. Análisis de los modelos epidemiológicos tipo SIR

En esta sección se estudia la dinámica de los modelos epidemiológicos tipo SIR. Partiendo de su formulación inicial, se realizará un análisis dinámico sin intervenciones para caracterizar formalmente los diversos índices epidemiológicos que rigen la evolución de un virus dentro de una población. Además, se caracterizará formalmente el equilibrio y la estabilidad de este tipo de modelos, con la finalidad de obtener objetivos de control, transientes y estacionarios, coherentes con la dinámica del sistema.

Los autores Kermack and McKendrick (1927) fueron los primeros en presentar un modelo tipo SIR, $S(t)$ representa la población susceptible de ser infectada por el virus, $I(t)$ representa la población que ha sido infectada por el virus, y es a su vez infecciosa, y finalmente $R(t)$ representa la población que se ha recuperado o ha fallecido a causa del virus. Las nuevas infecciones ocurren de manera proporcional a $S(t)I(t)$ según una tasa de trasmisión del virus $\beta(t)$, mientras que la población infectada se recupera o muere a una tasa de recuperación γ . Lo mencionado anteriormente se describe matemáticamente por medio de las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\frac{\beta}{N}I(t)S(t), \\ \dot{I}(t) &= \frac{\beta}{N}I(t)S(t) - \gamma I(t), \\ \dot{R}(t) &= \gamma I(t),\end{aligned}\tag{1.1}$$

donde N representa el tamaño total, en unidades de personas, de la población donde circula el virus. En este caso, se considerará que las medidas de distanciamiento social, contenidas dentro

de las NPI, reducen la tasa de transmisión del virus, $\beta(t)$, por debajo de su valor nominal en la ausencia de intervenciones, el cual se considera un parámetro fijo inherente a la naturaleza del virus.

Tomando como escala temporal $\tau := t\gamma$, el modelo puede ser reescrito de manera adimensional como (Sontag, 2011; Bertozzi et al., 2020):

$$\dot{S}(\tau) = -\mathcal{R}(\tau)S(\tau)I(\tau), \quad (1.2a)$$

$$\dot{I}(\tau) = \mathcal{R}(\tau)S(\tau)I(\tau) - I(\tau), \quad (1.2b)$$

donde $\mathcal{R}(\cdot) := \beta(\cdot)/\gamma$ representa el número de reproducción de la epidemia, variante en el tiempo, y cumpliendo con la siguiente condición:

$$\Omega_{\mathcal{R}} := \{\mathcal{R}(\cdot) : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0} : \mathcal{R}(\tau) \in [\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}], \text{ para } \tau \in [\tau_i, \tau_f], \\ \text{y } \mathcal{R}(\tau) = \overline{\mathcal{R}}, \text{ para } \tau \in [0, \tau_i] \text{ y } \tau \in (\tau_f, \infty)\},$$

donde $0 < \tau_i < \tau_f < \infty$ denotan los tiempos de inicio y finalización de las intervenciones no-farmacéuticas (τ_f se asume finito para representar el hecho de que toda intervención social siempre tiene un final), y $0 < \underline{\mathcal{R}} < \overline{\mathcal{R}}$ representan el valor mínimo y máximo del número de reproducción, es decir, $\overline{\mathcal{R}}$ es el valor del número de reproducción en ausencia de intervenciones no farmacéuticas y $\underline{\mathcal{R}}$ es el valor del número de reproducción correspondiente a la máxima efectividad de las intervenciones (el caso $\underline{\mathcal{R}} = 0$ no se considera aquí, ya que una cuarentena perfecta es imposible de implementar). De momento, éstas son las primeras asunciones que se realizan con respecto a $\mathcal{R}(\tau)$; más adelante se considerarán nuevas condiciones que nos permitan representar de forma más realista las intervenciones de distanciamiento social.

La población susceptible e infectada son variables de estado positivas, y están restringidas al siguiente conjunto

$$\mathcal{X} := \{(S(\tau), I(\tau)) \in \mathbb{R}^2 : S(\tau) \in [0, 1], I(\tau) \in [0, 1], S(\tau) + I(\tau) \leq 1\}, \quad (1.3)$$

para todo $\tau \geq 0$. Particularmente, si denotamos $\tau = 0$ como el inicio del brote epidémico, se asume que $(S(0), I(0)) := (1 - \epsilon, \epsilon)$, con $0 < \epsilon \ll 1$; es decir, la fracción de población susceptible es menor que, pero cercana a 1, y la fracción de población infectada es mayor que, pero cercana a 0, en el instante $\tau = 0$.

1.2.1. Análisis dinámico sin intervenciones

Consideremos ahora el caso en que el modelo dinámico del Sistema 1.2 no es sometido a intervenciones de distanciamiento social, es decir, $\mathcal{R}(\tau) \equiv \overline{\mathcal{R}}$, para $\tau \in [0, \infty]$, lo que representa un escenario de lazo abierto. La solución del Sistema 1.2 para $\tau \geq \tau_0 > 0$ - que fue determinada analíticamente por (Harko et al., 2014) - depende del valor de $\overline{\mathcal{R}}$ y las condiciones iniciales de los

estados $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$. Considerando que $S(\tau) \geq 0$, y $I(\tau) \geq 0$, para $\tau \geq \tau_0 > 0$, entonces se tienen las siguientes tres condiciones:

- I. $S(\tau)$ es una función decreciente con respecto al tiempo τ (por la Ecuación (1.2.a)), para todo $\tau \geq \tau_0$.
- II. De la Ecuación (1.2.b), se deduce que, si $S(\tau_0)\overline{\mathcal{R}} \leq 1$, $\dot{I}(\tau) = (\overline{\mathcal{R}}S(\tau) - 1)I(\tau) \leq 0$ en τ_0 . Más aún, si consideramos que $S(\tau)$ es decreciente, $I(\tau)$ será también decreciente para todo $\tau \geq \tau_0$.
- III. Finalmente, si tenemos el caso $S(\tau_0)\overline{\mathcal{R}} > 1$, $I(\tau)$ inicialmente crece, y luego alcanza un máximo global, y finalmente decrece a cero.

En el último caso, el pico que alcanza la población de infectados en toda su evolución temporal se conoce como pico de prevalencia de infectados. Denotamos este valor como \hat{I} , y decimos que se alcanza en el instante de tiempo $\hat{\tau}$, cuando $\dot{I} = \overline{\mathcal{R}}SI - I = 0$. El IPP depende de las condiciones $S(\tau_0), I(\tau_0)$, y del parámetro $\overline{\mathcal{R}}$, bajo la siguiente relación algebraica:

$$IPP := \hat{I}(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) = I(\tau_0) + S(\tau_0) - \frac{1}{\overline{\mathcal{R}}}(1 + \ln(S(\tau_0)\overline{\mathcal{R}})). \quad (1.4)$$

La condición $\dot{I} = \overline{\mathcal{R}}SI - I = 0$ implica que existe un valor de población susceptible, que denotaremos como $S = S^*$, a partir del cual $\dot{I}(\tau) \leq 0$, y se define como:

$$S^* := \text{mín}\{1, 1/\overline{\mathcal{R}}\}, \quad (1.5)$$

el cual es un umbral crítico conocido como “Inmunidad de rebaño”*. De esta manera, la condición $S(\tau_0)\overline{\mathcal{R}} > 1$ o $S(\tau_0)\overline{\mathcal{R}} < 1$, que determina si $I(\tau)$ incrementa o disminuye en el instante τ_0 , puede ser reescrita como $S(\tau_0) > S^*$ o $S(\tau_0) < S^*$, respectivamente.

Por cuestiones de simplicidad, definimos ahora los valores de la población susceptible e infectada al final de la epidemia como $S_\infty := \lim_{\tau \rightarrow \infty} S(\tau)$ y $I_\infty := \lim_{\tau \rightarrow \infty} I(\tau)$. Dichos valores dependen de las condiciones iniciales $S(\tau_0), I(\tau_0)$, y el número de reproducción, $\overline{\mathcal{R}}$, en ausencia de intervenciones. Tomando $\tau \rightarrow \infty$, obtenemos $I_\infty = 0$ (Harko et al., 2014). Además, S_∞ cumple con la condición

$$S(\tau_0)e^{-\overline{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))} = S_\infty e^{-\overline{\mathcal{R}}S_\infty}. \quad (1.6)$$

Manipulando (1.6), obtenemos

$$-\overline{\mathcal{R}}S(\tau_0)e^{-\overline{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))} = -\overline{\mathcal{R}}S_\infty e^{-\overline{\mathcal{R}}S_\infty}. \quad (1.7)$$

*Conceptualmente, la inmunidad de rebaño es un valor de la población susceptible, bajo el cual la población de infectados ya no puede crecer.

Ahora, si denotamos $y := -\bar{\mathcal{R}}S_\infty$ y $z := -\bar{\mathcal{R}}S(\tau_0)e^{-\bar{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))}$, entonces la Ecuación (1.7) puede ser reescrita en la forma $z = ye^y$, donde y puede obtenerse por medio de $W(z) = y$, siendo $W(\cdot)$ la función de Lambert (Pakes, 2015; Ketcheson, 2021). Esto es, $W(-\bar{\mathcal{R}}S(\tau_0)e^{-\bar{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))}) = -\bar{\mathcal{R}}S_\infty$, o

$$S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) := -\frac{W(-\bar{\mathcal{R}}S(\tau_0)e^{-\bar{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))})}{\bar{\mathcal{R}}}. \quad (1.8)$$

Teniendo en cuenta el análisis realizado previamente, el tamaño final de la epidemia, EFS, es definido como

$$EFS := 1 - S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) = 1 + \frac{W(-\bar{\mathcal{R}}S(\tau_0)e^{-\bar{\mathcal{R}}(S(\tau_0)+I(\tau_0))})}{\bar{\mathcal{R}}}, \quad (1.9)$$

el cual, de igual manera que el IPP, es una función que depende de las condiciones iniciales de los estados $S(\tau_0), I(\tau_0)$ y el parámetro $\bar{\mathcal{R}}$.

El siguiente Lema nos permite definir la cota máxima del tamaño final de la epidemia, $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$, sobre el espacio de estados \mathcal{X} .

Lema 1.1 (Máximo S_∞ sobre \mathcal{X}). *Considere el Sistema 1.2 con condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$, para algún $\tau_0 \geq 0$, y con $\bar{\mathcal{R}} > 0$ un valor fijo. Entonces, para $I(\tau_0) \in [\delta, 1]$, con $\delta \in [0, 1]$, el valor máximo de $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$ ocurre en (S^*, δ) y es determinado por $-W(-\bar{\mathcal{R}}S^*e^{-\bar{\mathcal{R}}(S^*+\delta)})/\bar{\mathcal{R}}$. Particularmente, el máximo será S^* , si $\delta = 0$.*

Demostración: Ver el Apéndice 2.

A continuación, se discute el comportamiento de $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$, para diferentes valores de sus argumentos. Estos resultados establecen, entre otras cosas, la asimetría de la función S_∞ respecto a condiciones iniciales de $S(\tau_0)$ mayores o menores que el valor de inmunidad de rebaño.

Propiedad 1.1. *Considere el Sistema 1.2 bajo condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$, para algún $\tau_0 \geq 0$, y $\bar{\mathcal{R}} > 0$. Entonces:*

- I. $\lim_{\bar{\mathcal{R}} \rightarrow \infty} S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) = 0$ y $\lim_{\bar{\mathcal{R}} \rightarrow 0} S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) \approx S(\tau_0)$.
- II. Para $S(\tau_0) > S^*$ y un valor fijo de $I(\tau_0) > 0$ y $\bar{\mathcal{R}} > 1$, $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$ decrece a medida que $S(\tau_0)$ crece, y además, $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) < S^*$. Esto significa que cuanto más cerca esté $S(\tau_0)$ de S^* , para condiciones iniciales por encima del valor de inmunidad de rebaño $S(\tau_0) > S^*$, más cerca estará S_∞ de S^* , siempre cumpliendo $S_\infty < S^*$.
- III. Para $S(\tau_0) < S^*$ y un valor fijo de $I(\tau_0) > 0$ y $\bar{\mathcal{R}} > 1$, $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$ crece a medida que $S(\tau_0)$ crece, y se cumplirá que $S_\infty(\bar{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) < S^*$. Esto significa que cuanto más cerca esté $S(\tau_0)$ de S^* , para condiciones iniciales por debajo del valor de inmunidad de rebaño $S(\tau_0) < S^*$, más cerca estará S_∞ de S^* , siempre cumpliendo $S_\infty < S^*$.

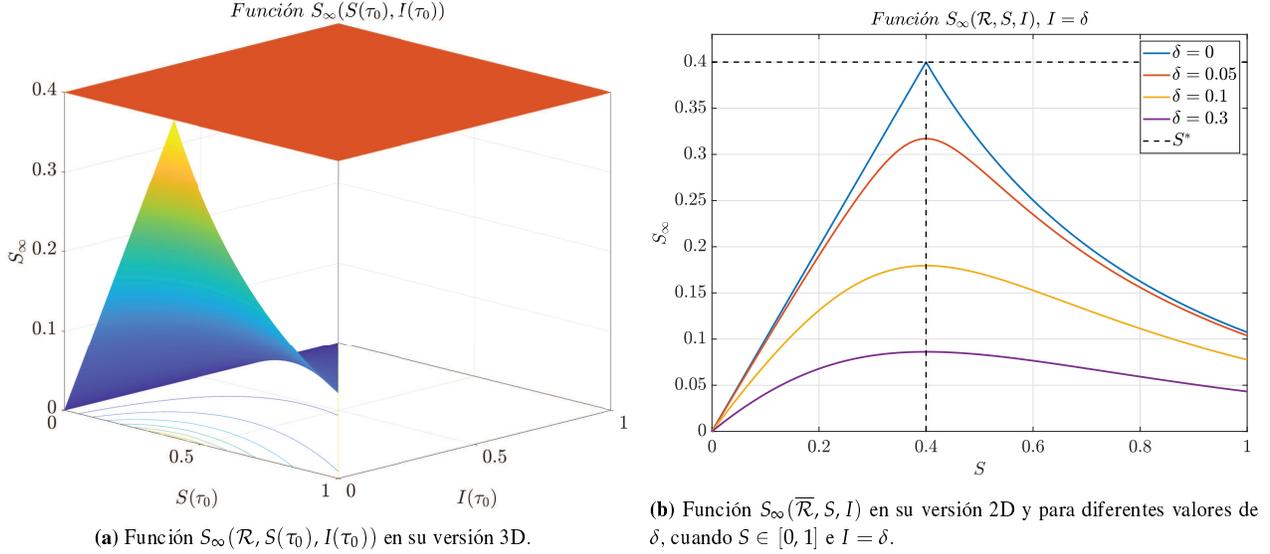


Figura 1-1. Función $S_\infty(\mathcal{R}, S(\tau_0), I(\tau_0))$, con un valor fijo de número de reproducción $\overline{\mathcal{R}} = 2.5$, y acotada por arriba por el valor de inmunidad de rebaño $S^* = 1/\overline{\mathcal{R}}$ ($S_\infty = S^* = 0.4$). El valor máximo de S_∞ , dado por S^* , se alcanza en $S(\tau_0) = S^*$ e $I(\tau_0) = 0$.

IV. Para cualquier valor fijo de $S(\tau_0)$ y $\overline{\mathcal{R}}$, $S_\infty(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0))$ decrece con respecto al valor inicial $I(\tau_0)$, siempre cumpliendo $S_\infty(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) \leq S^*$.

V. $\lim_{(S(\tau_0), I(\tau_0)) \rightarrow (S^*, 0)} S_\infty(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) = S^*$. Si $S(\tau_0) = S^*$ y $I(\tau_0) \approx 0$, entonces $S_\infty \approx S^*$, para cualquier valor de $\overline{\mathcal{R}}$ (notar que $S^* = 1$ para $\overline{\mathcal{R}} < 1$).

Las Figuras 1-1a y 1-1b muestran el comportamiento de S_∞ para diferentes condiciones iniciales. En ambas figuras se puede observar cómo se cumplen las condiciones II y III mencionadas anteriormente, en donde entre más cerca esté $S(\tau_0)$ de S^* , sea para condiciones por encima o por abajo de S^* , S_∞ quedará más cerca de S^* , siempre cumpliendo $S_\infty < S^*$. En particular, la Figura 1-1a muestra que se cumple con la condición V, para el caso en que $\overline{\mathcal{R}} = 2.5$, y la Figura 1-1b muestra que se cumple la condición IV para diferentes condiciones iniciales de $I(\tau_0)$. Por último, la Figura 1-2 muestra un diagrama de fases del Sistema 1.2 para diferentes condiciones iniciales del espacio de estados, mostrando las características del comportamiento de S_∞ que se han estado estudiando.

1.2.2. Caracterización del equilibrio y estabilidad

El equilibrio del Sistema 1.2, con $\mathcal{R}(\tau) \equiv \overline{\mathcal{R}}$ para $\tau \in [0, \infty]$, es obtenido igualando a cero las ecuaciones diferenciales del modelo dinámico. De esta manera, considerando condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$, el conjunto de equilibrio está dado por:

$$\mathcal{X}_s := \{(\bar{S}, \bar{I}) \in \mathcal{X} : \bar{S} \in [0, S(\tau_0)], \bar{I} = 0\},$$

puesto que $S(\tau)$ es siempre decreciente.

Ahora, para caracterizar la estabilidad asintótica del conjunto \mathcal{X}_s , se presenta el siguiente Teorema:

Teorema 1.1 (Estabilidad Asintótica). *Considere el Sistema 1.2, con $\mathcal{R}(\tau) \equiv \overline{\mathcal{R}}$, restringido por \mathcal{X} . Entonces, el conjunto*

$$\mathcal{X}_s^{st} := \{(\bar{S}, \bar{I}) \in \mathcal{X} : \bar{S} \in [0, S^*], \bar{I} = 0\},$$

donde S^* es el valor de inmunidad de rebaño definido como $S^* := \min\{1, 1/\overline{\mathcal{R}}\}$, es el único conjunto de equilibrio asintóticamente estable (AS) del Sistema 1.2, con un dominio de atracción dado por \mathcal{X} .

Demostración: ver el Apéndice 2.

A continuación, se presenta un corolario del Teorema 1.1 que resume las propiedades del conjunto \mathcal{X}_s^{st}

Corolario 1.1. *Considere el Sistema 1.2, con condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$, para algún $\tau_0 \geq 0$. Entonces:*

- I. *El conjunto \mathcal{X}_s^{st} es en general un subconjunto de \mathcal{X}_s , y su tamaño no depende de las condiciones iniciales de los estados, pero sí del valor de $\overline{\mathcal{R}}$. Particularmente, para el caso en que $\overline{\mathcal{R}} < 1$, entonces $\mathcal{X}_s^{st} \equiv \mathcal{X}_s$.*
- II. *Como se explica en detalle en la Observación A.2 del Apéndice 2, todos los subconjuntos de \mathcal{X}_s^{st} son $\epsilon - \delta$ estables, pero no atractivos. Es decir, incluso cuando el conjunto \mathcal{X}_s^{st} es AS como un todo, ningún subconjunto del mismo es AS. Para cada punto de equilibrio $x_s \in \mathcal{X}_s^{st}$ siempre existirá una pequeña perturbación arbitraria, en $I(\tau)$, de tal forma que la trayectoria del espacio de estados converge a otro estado dentro de \mathcal{X}_s^{st} . Esto es particularmente cierto para el equilibrio $(S^*, 0)$, que está contenido dentro del conjunto \mathcal{X}_s^{st} .*
- III. *Si tenemos valores de $\overline{\mathcal{R}} < 1$, entonces esto implica que $S^* = 1$. De tal forma que $\mathcal{X}_s^{st} \equiv \mathcal{X}_s$, y el denominado equilibrio sano $x_h := (\bar{S}, 0)$ con $\bar{S} = 1$, está dentro de \mathcal{X}_s^{st} , por lo cual es $\epsilon - \delta$ estable, pero no atractivo. De nuevo, cualquier pequeña perturbación en $I(\tau)$ hará que el sistema converja a $(\bar{S}, 0)$, con $\bar{S} < 1$.*
- IV. *Si tenemos valores de $\overline{\mathcal{R}} > 1$, el conjunto \mathcal{X}_s puede ser dividido en dos subconjuntos, $\mathcal{X}_s = \mathcal{X}_s^{st} \cup \mathcal{X}_s^{un}$, donde*

$$\mathcal{X}_s^{un} := \{(\bar{S}, \bar{I}) \in \mathcal{X} : \bar{S} \in (S^*, 1], \bar{I} = 0\},$$

es un conjunto de equilibrio inestable, que contiene el equilibrio sano.

V. Dado que todo conjunto compacto que incluye un conjunto de equilibrio AS en su interior es AS, entonces \mathcal{X}_s es AS, para cualquier valor de $\bar{\mathcal{R}}$. Sin embargo, si $\bar{\mathcal{R}} > 1$, el conjunto \mathcal{X}_s contendrá un equilibrio inestable, \mathcal{X}_s^{un} .

La Figura 1-2 muestra el diagrama de fase del Sistema 1.2, con un valor de $\bar{\mathcal{R}} > 1$, condiciones iniciales arbitrarias $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$, y los respectivos conjuntos \mathcal{X}_s^{st} y \mathcal{X}_s^{un} , delimitados por S^* . Un comportamiento similar puede observarse si $\bar{\mathcal{R}} < 1$, en ese caso $\mathcal{X}_s^{st} \equiv \mathcal{X}_s$.

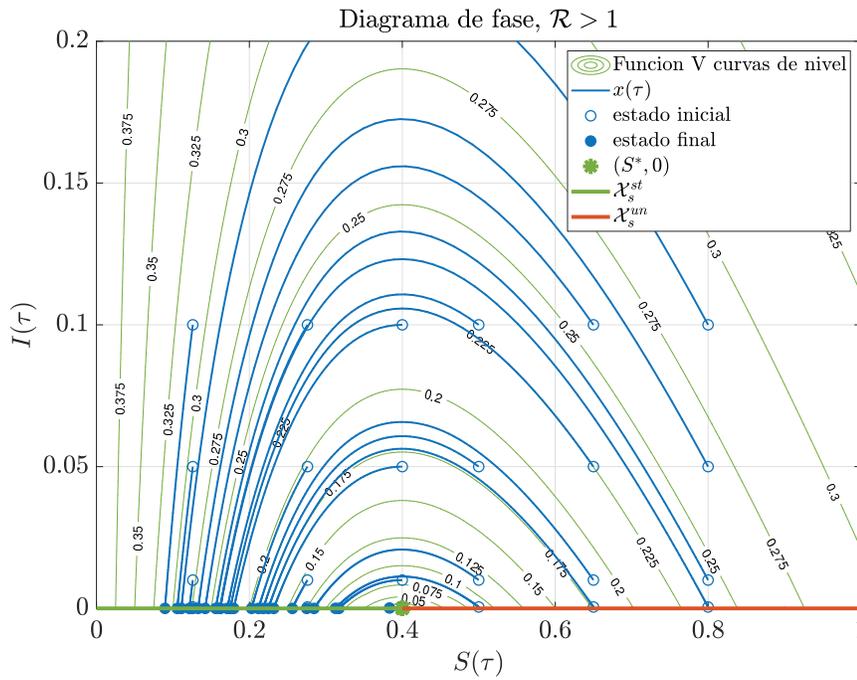


Figura 1-2. Diagrama de fase del Sistema 1.2 con $\bar{\mathcal{R}} = 2.5$ y condiciones iniciales $(S(\tau_0), I(\tau_0)) \in \mathcal{X}$. El conjunto \mathcal{X}_s^{st} está representado por la línea gruesa verde, mientras que \mathcal{X}_s^{un} por la línea gruesa roja. Además, se grafican las curvas de nivel de la función de Lyapunov $V(S, I) := S - S^* - S^* \ln(\frac{S}{S^*}) + I$ (similar a la de (A.29), con $\bar{x} = (S^*, 0)$), que representan trayectorias invariantes para el sistema (líneas verdes delgadas). Como se puede observar, todas las trayectorias convergen a \mathcal{X}_s^{st} . Notar que para $\bar{\mathcal{R}} < 1$, \mathcal{X}_s^{st} es todo el conjunto \mathcal{X}_s .

Observación 1.1. Notar que los compartimentos del sistema tipo SIR (susceptible, infectados y removidos) pueden ser divididos en un número determinado de subcompartimentos, que permiten describir en mayor medida las diferentes etapas de la infección epidémica en la población (ver por ejemplo el modelo de los autores Giordano et al. (2020)). No obstante, las características principales de los modelos tipo SIR hasta aquí presentadas se verifican también para dichos modelos, como se detalla por los autores Sadeghi et al. (2021), y a su vez, se mostrará más adelante en la presente Tesis.

1.3. Análisis dinámico con intervenciones

Dentro del amplio rango de medidas que puede tomar un gobierno para frenar un brote epidémico, se encuentran las denominadas intervenciones no farmacológicas, que son aquellas a las que se puede tener un acceso más fácil y rápido, especialmente cuando los fármacos y/o vacunas para el tratamiento de la enfermedad se encuentran aún en desarrollo o no se cuenta con acceso a éstos. Dentro de la categoría de intervenciones no farmacológicas, encontramos las denominadas medidas de distanciamiento social, las cuales reducen la tasa de transmisión del virus por medio de limitar las interacciones entre los individuos de una población. Estas medidas de distanciamiento social son diversas y variadas, van desde el uso de tapabocas/barbijos, pasando por el cierre de instituciones educativas, implementación de tele-trabajo, prohibición de reuniones público-privadas, cierre de comercios no esenciales, y hasta el aislamiento total de la población. Cabe destacar que las intervenciones no farmacológicas son un concepto más amplio que abarca desde medidas personales y colectivas, hasta del ambiente o entorno (Ferguson et al., 2020).

Por sus características, las medidas de distanciamiento social tienden a reducir los dos principales índices epidemiológicos, que son el pico de prevalencia de infectados y el tamaño final de la epidemia (Di Lauro et al., 2021). Sin embargo, el diseño e implementación de medidas de distanciamiento social está lejos de ser un problema trivial y de fácil solución. El desconocimiento de la dinámica inherente al sistema puede provocar resultados contra intuitivos, con un alto costo sanitario, social y económico (Abumalloh et al., 2021; Rypdal et al., 2020; Hale et al., 2021).

En esta sección se estudia el problema de control epidemiológico desde una perspectiva coherente con el análisis dinámico de los modelos epidemiológicos aportados en la sección anterior. Primero, se muestra por qué algunas de las propuestas de control óptimo reportadas en la literatura no están (a nuestro criterio) bien planteadas, justificando estos argumentos a través de los análisis dinámicos aquí reportados y por medio de simulaciones. Segundo, se presenta una estrategia de control óptimo que cuenta con una formulación acorde con los objetivos de control epidemiológicos aquí formulados, los cuales respetan la dinámica inherente de los sistemas epidemiológicos tipo SIR.

Retomando el modelo epidemiológico SIR clásico (Sistema 1.2), ahora asumimos intervenciones de distanciamiento social, que cumplen con un tiempo de inicio (τ_i) y finalización (τ_f), considerando un número de reproducción variante en el tiempo con valor máximo $\overline{\mathcal{R}}$ (epidemia sin intervenciones) y valor mínimo de $\underline{\mathcal{R}}$ (la cuarentena más estricta). Las medidas de SD modificarán el número de reproducción solo en el intervalo determinado por el inicio y la finalización de las intervenciones; en el resto del tiempo, la epidemia mantendrá su curso libre de intervenciones (ver Ecuación (1.3)). En este contexto, dado que $\mathcal{R}(\tau)$ es variante en el tiempo, el índice IPP ya no está determinado analíticamente por la Ecuación (1.4), y puede verse modificado acorde a las diferentes medidas de distanciamiento social que se tomen. Para el tamaño final de la epidemia, dado que τ_f

es finito, la Ecuación (1.8), que define S_∞ , sigue siendo válida. En ese sentido, se presenta el siguiente Lema - que es una extensión del Lema 1.1 y la Propiedad 1.1 - que establece un límite superior para el valor en estado estacionario de la población susceptible y algunas propiedades generales, cuando $\mathcal{R}(\tau)$ es una función de soporte finito que pertenece al conjunto $\Omega_{\mathcal{R}}$.

Lema 1.2 (Límite superior del estado estacionario de la población susceptible). *Sea un modelo tipo SIR clásico dado por la Ecuación (1.2), con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \overline{\mathcal{R}}$, cumpliendo que $S(0) > S^*$, y también $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. Entonces:*

I. *El sistema tipo SIR converge a un estado de equilibrio $(S_\infty, 0)$ con $S_\infty = S_\infty(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_f), I(\tau_f)) \leq S^*$, siendo $S^* < 1$ el valor de inmunidad de rebaño correspondiente al escenario de no intervención ($S^* = 1/\overline{\mathcal{R}}$).*

II. *La única manera de alcanzar este límite superior, $S_\infty \approx S^*$, es con $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$ produciendo $S(\tau_f) \approx S^*$ y $I(\tau_f) \approx 0$, lo que implica que el sistema alcanza un estado cuasi-estacionario (QSS, por sus siglas en inglés), en el instante τ_f . Existen tres situaciones particulares en donde $S_\infty \approx S^*$ no se logra (por lo general resulta un S_∞ mucho más pequeño que S^*):*

- a) *Si $S(\tau_f) > S^*$ e $I(\tau_f) \approx 0$, entonces una segunda ola epidémica va a ocurrir en algún instante de tiempo posterior al período de intervención, $\tau > \tau_f$ y, finalmente, el sistema convergerá a $S_\infty < S^*$ (cuanto más alto sea el valor de $S(\tau_f)$ con respecto al valor de S^* , más pequeño será el S_∞ con respecto a S^*).*
- b) *Si $S(\tau_f) < S^*$ e $I(\tau_f) \approx 0$, entonces S_∞ estará cercano al valor de $S(\tau_f)$ (cuanto más pequeño es el valor de $S(\tau_f)$ con respecto a S^* , más pequeño será S_∞ con respecto a S^*).*
- c) *Si $I(\tau_f)$ no aproxima el cero (es decir, no se alcanza la condición de QSS en el instante τ_f), entonces no importa qué valores tome $S(\tau_f)$, S_∞ será más pequeño que S^* (cuanto más lejos esté $S(\tau_f)$ de S^* , por arriba o por abajo, más pequeño será S_∞ con respecto a S^*).*

Demostración: Ver Apéndice 2.

El Lema 1.2 es un resultado simple pero contundente con respecto a cualquier política de distanciamiento social que se desee implementar durante un intervalo finito de tiempo (dado que de otra manera, considerando intervenciones de tiempo indefinido, no se está describiendo el problema en la ventana de tiempo correcta).

Por un lado, el Lema 1.2 establece un umbral mínimo posible para el tamaño final de la epidemia $EFS_{min} = 1 - S^*$, el cual está enteramente definido por el número reproductivo básico del virus ($\overline{\mathcal{R}}$). Sin ningún método de inmunización disponible en el horizonte (i.e., vacunas), este valor no puede ser modificado enteramente por medidas de intervención no farmacológicas. Desde una perspectiva práctica, esto significa que cualquier propuesta de distanciamiento social debe

considerar el hecho de que, como mucho, puede reducir el tamaño final de la epidemia (es decir, la cantidad total de personas que se van a infectar al final de la epidemia) a este valor previamente mencionado (i.e., $1 - S_\infty \approx 1 - S^*$), ya que éste es el menor valor posible en estado estacionario alcanzable para el sistema bajo cualquier intervención. En este orden de ideas, es evidente que prolongar las medidas de distanciamiento social en el tiempo solo sería viable en el caso que se considere un eventual desarrollo de vacunas en un futuro cercano. Caso contrario, prolongar las medidas de distanciamiento social indefinidamente solo causará que potencialmente se alcancen EFS altos (es decir, S_∞ significativamente menores que S^*), lo cual es inaceptable, porque implica que una mayor cantidad de personas contraerán el virus y, de manera proporcional, más personas fallezcan a causa del mismo.

Por otro lado, el ítem (II) del Lema 1.2 establece que el valor de inmunidad de rebaño S^* debe alcanzarse en estado cuasi-estacionario (es decir, $I(\tau_f) \approx 0$), de otra forma $S(\tau)$ va a decrecer después de que se interrumpa el distanciamiento social en el instante τ_f , y de esa manera se tendrá $S_\infty < S^*$. Es de notar que, una vez que se llega a este estado QSS, $S(\tau_f) \approx S^*$ y $I(\tau_f) \approx 0$, cualquier perturbación en $I(\tau)$ (por ejemplo, el arribo de nuevos infectados a la población), causará un decrecimiento en S_∞ , pero éste será mínimo, ya que una vez se alcanza la región asintóticamente estable \mathcal{X}_s^{st} , la población de infectados siempre será decreciente. Finalmente, para mostrar más en detalle estas propiedades, se presenta el siguiente caso de estudio.

Caso de estudio II.1.1: propiedades de los sistemas tipo SIR bajo medidas de distanciamiento social

Para explicar las propiedades anteriormente mencionadas, seleccionamos un problema de simulación particular (introducido por los autores Bliman and Duprez (2021)), el cual consiste en el Sistema 1.2, con un número de reproducción de la epidemia sin restricciones igual a $\overline{\mathcal{R}} = 2.9$ ($\beta = 0.29$ días⁻¹ y $\gamma = 0.1$ días⁻¹), condiciones iniciales $I(0) = 1.49 \times 10^{-5}$, $S(0) = 1 - I(0)$ y un número de reproducción con la cuarentena más estricta igual a $\underline{\mathcal{R}} = 0.66$. Consideraremos este ejemplo y la configuración de sus parámetros para futuras simulaciones de diferentes estrategias de control durante el presente capítulo.

La Figura 1-3 muestra el diagrama de fase del sistema tipo SIR bajo diferentes estrategias de control, $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. En la Figura 1-3a, dos estrategias de SD son aplicadas (una cuarentena fuerte y otra leve) en el mismo instante de tiempo τ_i , siendo $S(\tau_i) = 0.9$ e $I(\tau_i) = 0.065$, y en ambos casos las estrategias son aplicadas durante un tiempo lo suficientemente largo como para que el sistema alcance un QSS. En el primer caso (línea azul, cuarentena fuerte), podemos observar que $I(\tau_f) \approx 0$ y $S(\tau_f) = 0.7$. Dado que $S(\tau_f)$ es significativamente mayor que el valor de inmunidad de rebaño para el caso de simulación ($S^* = 1/\overline{\mathcal{R}} = 0.3448$) e $I(\tau_f)$ es significativamente pequeño, una segunda ola ocurre, lo que lleva el valor de S_∞ a un valor significativamente

menor que S^* (concretamente, $S_\infty = 0.13$)[†]. En el segundo caso (línea roja, restricciones leves), obtenemos $I(\tau_f) \approx 0$ y $S(\tau_f) = 0.15$. Como $S(\tau_f)$ es significativamente menor que S^* y la población susceptible es una función decreciente, S_∞ es de nuevo significativamente menor que el valor óptimo que se podría conseguir, es decir S^* (concretamente en este escenario se logra $S_\infty = 0.15$). Como se ilustra en este ejemplo, aún cuando el tiempo de finalización de la cuarentena (τ_f) es suficientemente largo y finito, la evolución del sistema dinámico está gobernada por su comportamiento a lazo abierto cuando $\tau > \tau_f$. Esto puede observarse al considerar las curvas de nivel de la función de Lyapunov para el sistema a lazo abierto, $V(S, I) := S - S^* - S^* \ln(\frac{S}{S^*}) + I$ (líneas verdes en la Figura **1-3**), las cuales rodean el punto de equilibrio $(S^*, 0)$. Dichas curvas de nivel son trayectorias invariantes para el sistema en lazo abierto[‡], de tal forma que una vez el sistema es liberado en el instante τ_f , este continuará sobre la misma curva de nivel para todo $\tau > \tau_f$, de tal manera que cualquier estado fuera de la trayectoria en el instante τ_f , se mantendrá fuera de la trayectoria para $\tau \rightarrow \infty$ (dado que las trayectorias no pueden cruzarse).

En la Figura **1-3b**, las dos estrategias de control son aplicadas en el mismo instante de tiempo τ_i , pero son interrumpidas en un instante de tiempo mucho más pequeño, por lo cual no se alcanza la condición de QSS. En el primer caso (línea azul, cuarentena fuerte), la evolución temporal de los estados es tal que $S(\tau_f) = 0.8$ e $I(\tau_f) = 0.045$, por lo cual, para $\tau > \tau_f$, el sistema evoluciona a través de una de las curvas de la función de Lyapunov que lleva el sistema a $(S_\infty, I_\infty) \approx (0.09, 0)$, con S_∞ significativamente menor a S^* . En el segundo caso (línea roja, restricciones leves), $S(\tau_f) = 0.49$ e $I(\tau_f) = 0.2$, por lo cual la curva de la función de Lyapunov correspondiente lleva el sistema - nuevamente - a $(S_\infty, I_\infty) \approx (0.09, 0)$, con S_∞ significativamente menor a S^* . Podemos observar que interrumpir cualquier medida de SD antes de alcanzar la condición de QSS llevará el sistema a valores de S_∞ menores que S^* .

Una vez establecido cuál es el mínimo valor posible de EFS (alcanzable por el sistema en sí mismo), surge la pregunta de si es posible o no reducir arbitrariamente el valor IPP, manteniendo $S_\infty \approx S^*$. Para obtener una primera respuesta a esta pregunta, consideremos la integral de la Ecuación (1.2.b),

$$I(\tau) = \int_0^\tau \mathcal{R}(t)S(t)I(t)dt - \int_0^\tau I(t)dt + c,$$

donde c es una constante determinada por los valores de las condiciones iniciales $S(0)$ y $I(0)$. De

[†]Es decir, no sólo se tendrá el efecto de una segunda ola que es de por sí indeseable, sino que además el EFS será mayor al mínimo posible, dado por $1 - S^*$.

[‡]Trayectorias de las cuales el sistema no puede escapar una vez que las alcanza, de no mediar perturbaciones y/o cambios del sistema.

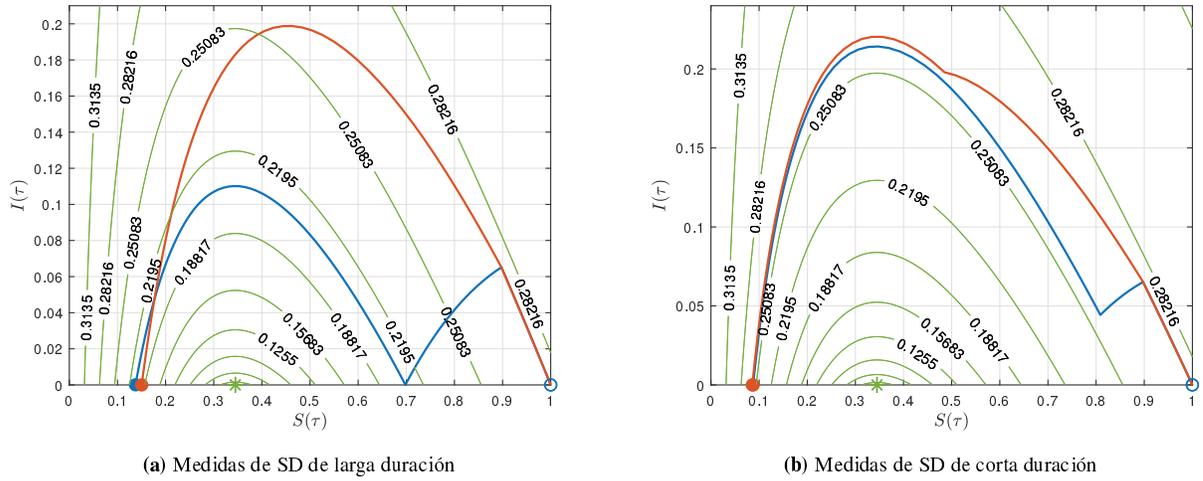


Figura 1-3. Evolución del espacio de estados de un modelo tipo SIR para diferentes estrategias de SD. Los círculos azules vacíos denotan las condiciones iniciales, los círculos llenos representan (S_∞, I_∞) , el asterisco verde denota $(S^*, 0)$, y las líneas verdes denotan las curvas de nivel de la función de Lyapunov. Las líneas azules y rojas representan la cuarentena fuerte y suave, respectivamente.

este modo tenemos que

$$\begin{aligned} \int_0^\tau I(t) dt &= \int_0^\tau \mathcal{R}(t) S(t) I(t) dt - I(\tau), \\ &= -S(\tau) - I(\tau) + c. \end{aligned}$$

De esta última condición evaluada en $\tau = 0$, se obtiene que $c = S(0) + I(0) = 1 - \epsilon + \epsilon = 1$. Ahora, tomando los límites para cuando $\tau \rightarrow \infty$, y recordando que $\mathcal{R}(\tau) \equiv \bar{\mathcal{R}}$ para $\tau \in (\tau_f, \infty)$, obtenemos que

$$\int_0^\infty I(t) dt = 1 - S_\infty - I_\infty = 1 - S_\infty.$$

Esta última igualdad significa que - incluso cuando \mathcal{R} varía en el tiempo - el valor de S_∞ determina el área bajo la curva de $I(\tau)$ ($AUC_I := \int_0^\infty I(t) dt$), pero no su pico o valor máximo \hat{I} . En otras palabras, es posible minimizar el valor de EFS y al mismo tiempo el IPP, o al menos, mantenerlo por debajo de un valor máximo impuesto por la capacidad hospitalaria del sistema, siempre y cuando se respete la siguiente condición:

$$\int_0^\infty I(t) dt = 1 - S^*.$$

De acuerdo con la anterior discusión, no sería del todo correcto proponer una estrategia de control que simplemente minimice el área bajo la curva de la población infectada $\int_0^\infty I(t) dt$, lo que se conoce como aplanar la curva y que suele ser ampliamente realizado en la literatura. De hecho, implementar dicha propuesta lleva a un planteamiento erróneo del problema de control óptimo

(OCP, por sus siglas en inglés), principalmente porque esto lleva a una competencia innecesaria entre los objetivos de control en estado estacionario (minimizar el EFS) y los objetivos de control en el transitorio (minimizar el IPP, a través de minimizar $I(\tau)$). Lo anterior deriva en un problema de competencias entre los dos objetivos, que necesariamente lleva a una solución intermedia que no alcanza los objetivos ni para el EFS ni para el IPP. Este hecho puede observarse claramente en diferentes propuestas de la literatura (Bliman and Duprez, 2021; Ketcheson, 2021; Di Lauro et al., 2021), en donde el valor teórico máximo de $S_\infty = S^*$ es alcanzado pero el pico de $I(\tau)$ no es controlado, o de manera recíproca, (Federico and Ferrari, 2020; Morris et al., 2021; Morato et al., 2020; Köhler et al., 2021), en donde el IPP es controlado, pero el EFS es siempre significativamente mayor que $1 - S^*$. Incluso en los casos en donde se controla el IPP, pero se obtiene un S_∞ significativamente superior a S^* (Péni et al., 2020; Morato et al., 2020; Köhler et al., 2021), una vez que se liberen las medidas de SD, por definición del Lema 1.2.II.a, ocurrirá necesariamente una segunda ola para que finalmente el sistema converja a su región de equilibrio \mathcal{X}_s^{st} .

En esta tesis, se propone tratar los objetivos de control de una manera diferente a la tradicional. Dividiremos los objetivos en dos, uno primario y puramente epidemiológico, y otro secundario que consiste en minimizar los efectos derivados de las medidas de distanciamiento social implementadas para alcanzar el objetivo primario. El objetivo primario consiste en:

Definición 1.1 (Objetivo de control epidemiológico). *Considere el Sistema 1.2 con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \overline{\mathcal{R}}$ con $S(0) > S^*$. Considere también $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$, y el valor máximo permitido para $I(\tau)$, $I_{\max} > 0$, que se establece de acuerdo a la capacidad de la red hospitalaria. Entonces, el Objetivo de Control Epidemiológico (ECO, por sus siglas en inglés) consiste en llevar $S(\tau)$ a S^* , a medida que $\tau \rightarrow \infty$, mientras que se mantiene $I(\tau) \leq I_{\max}$, para todo $\tau \in \mathbb{R}_{\geq 0}$.*

El segundo objetivo de control se considera una vez que se ha cumplido con el objetivo primario (asumimos que no tiene sentido intentar reducir los efectos de las intervenciones al costo de incrementar el número de fallecidos o la saturación del sistema de salud). Dicho objetivo considera principalmente la severidad de las medidas de distanciamiento social, y de forma implícita, todos los efectos colaterales que éstas traen consigo (daños económicos, educativos, problemas psicológicos, entre otros (Abumalloh et al., 2021; Rypdal et al., 2020; Abbasi, 2020)):

Definición 1.2 (Objetivo de control socio-económico). *Considere el Sistema 1.2 con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \overline{\mathcal{R}}$ con $S(0) > S^*$. Considere también $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$, y el valor máximo permitido para $I(\tau)$, $I_{\max} > 0$, que se establece de acuerdo a la capacidad de la red hospitalaria. Entonces, el Objetivo de Control socio-económico (SECO, por sus siglas en inglés) consiste en minimizar la integral $\int_0^\infty \overline{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t) dt$, una vez se ha garantizado el cumplimiento del objetivo de control epidemiológico.*

Para medir la severidad de las medidas de SD, definimos el Índice de Distanciamiento Social (SDI, por sus siglas en inglés) de la siguiente forma:

$$SDI := \int_0^{\infty} \overline{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t) dt. \quad (1.10)$$

Este índice nos permite medir la duración de las medidas de SD que fueron aplicadas, y al mismo tiempo su severidad, lo cual permite abarcar el impacto de las medidas de SD moderadas aplicadas durante períodos de tiempo prolongado y las intervenciones más severas aplicadas en períodos cortos de tiempo.

1.4. Estrategias de distanciamiento social a lazo abierto

En esta sección discutiremos sobre la pregunta fundamental de si es posible encontrar una secuencia de intervenciones de SD, $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$, tal que se cumpla con el objetivo presentado en la Definición 1.1. Para ello analizaremos diferentes propuestas de SD que se encuentran en la literatura (Morris et al., 2021; Bliman and Duprez, 2021; Di Lauro et al., 2021; Ketcheson, 2021). Inicialmente expondremos la estrategia más simple consistente en medidas de SD de “intervalo simple”, pasando luego a una de complejidad intermedia conocida como “esperar, mantener y suspender”, para finalizar presentando la estrategia más compleja, consistente en la solución de un problema de control óptimo, que considerará explícitamente no solo el ECO sino también el SECO.

1.4.1. Estrategias de distanciamiento social del tipo “Intervalo simple”

Las medidas de SD de intervalo simple son aquellas intervenciones que se toman de forma única e invariante, durante un intervalo de tiempo finito. Fueron ampliamente implementadas durante la pandemia de COVID-19 por diferentes gobiernos alrededor del mundo (Ferguson et al., 2020). Estas medidas implican que se define un protocolo de medidas de SD fijo, que reduce la tasa de transmisión del virus y con ello se obtiene un número de reproducción $\mathcal{R}_{si} < \overline{\mathcal{R}}$. Dicho protocolo se aplica a partir de un tiempo inicial τ_i hasta un tiempo final τ_f . En este caso, se demuestra que bajo ciertas condiciones, es posible encontrar una estrategia de SD de intervalo simple (SD_{si}), que cumpla con ambas condiciones del ECO, es decir $S_{\infty} \approx S^*$ e $I(\tau) \leq I_{\max}$, para todo $\tau \in \mathbb{R}_{\geq 0}$. Matemáticamente, podemos expresar una estrategia SD_{si} como:

$$\mathcal{R}_{si}(\tau) := \begin{cases} \overline{\mathcal{R}} & \text{para } \tau \in [0, \tau_i), \\ \mathcal{R}_{si} & \text{para } \tau \in [\tau_i, \tau_f], \\ \overline{\mathcal{R}} & \text{para } \tau \in (\tau_f, \infty), \end{cases} \quad (1.11)$$

donde el valor $\mathcal{R}_{si} \in [\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$ es un valor fijo que representa la intervención de SD aplicada, siendo que claramente $\mathcal{R}_{si}(\tau) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. Esta estrategia de control epidemiológico fue estudiada por los autores Bliman and Duprez (2021); Di Lauro et al. (2021); Ketcheson (2021) con el único objetivo de lograr $S_{\infty} = S^*$. Por otro lado, Morris et al. (2021); Sontag (2023) lo consideraron con el único objetivo de minimizar IPP. En el primer caso, el resultado obtenido es que la solución óptima que proponen los autores es aplicar la cuarentena más fuerte posible ($\mathcal{R}_{si} = \underline{\mathcal{R}}$) por el período más largo permitido (τ_f), tomando como variable de decisión el tiempo de inicio (τ_i). Uno de los problemas que surgen con respecto a esta propuesta es encontrar el τ_i correcto para valores dados de $\underline{\mathcal{R}}$ y τ_f . Si se permite que $\underline{\mathcal{R}} = 0$ (cuarentena perfecta), entonces los autores argumentan que la estrategia óptima consiste en fijar $\mathcal{R}_{si} = 0$, en el instante $\hat{\tau}$ (que es el tiempo en donde los infectados $I(\tau)$ alcanzan su pico máximo en lazo abierto) durante un período de tiempo lo suficientemente largo τ_f (recordar que en esta propuesta los autores solo se enfocan en minimizar el EFS y no el IPP). La principal desventaja de dicha estrategia es que no contempla el objetivo de limitar el valor de IPP, lo cual origina que la solución óptima obtenida derive en valores inaceptables de IPP. En el segundo caso, la desventaja que tiene dicha propuesta es que los autores consideran un tiempo de inicio de las medidas de SD, τ_i , de modo tal evitar que $I(\tau)$ sobrepase $I(\tau_i)$ para todo tiempo futuro. No obstante, la principal falencia aquí es que no se considera de manera directa el EFS, produciendo valores menores de S_{∞} . En ambos casos, se tiene una tercera desventaja desde una perspectiva realista, ya que no es posible, en términos prácticos, implementar una cuarentena perfecta $\underline{\mathcal{R}} = 0$; de hecho, la población va a responder a las medidas de SD de una forma no trivial, dinámica y variada, de acuerdo con las condiciones y el contexto de la epidemia, al momento de la aplicación de las medidas.

En un contexto más general, es posible encontrar un número de reproducción fijo $\mathcal{R}_{si}^* \in [\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$ de tal forma que, para una medida de SD con tiempo inicial τ_i y final lo suficientemente largo τ_f , produce un $S_{\infty} \approx S^*$. Tomando $S_{\infty}(\mathcal{R}_{si}^*, S(\tau_i), I(\tau_i)) = S^*$, tenemos que

$$\mathcal{R}_{si}^*(S^*, S(\tau_i), I(\tau_i)) := \frac{\ln S(\tau_i) - \ln S^*}{S(\tau_i) + I(\tau_i) - S^*}. \quad (1.12)$$

En el tiempo previo a τ_i , el Sistema 1.2 está en lazo abierto, por lo cual $(S(\tau_i), I(\tau_i))$ son determinados por la solución única del sistema bajo el efecto de $\overline{\mathcal{R}}$. Por lo tanto, podemos escribir $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$ para enfatizar la relación funcional entre \mathcal{R}_{si}^* y el tiempo inicial de las intervenciones. De hecho, para un valor dado de $S^* < 1$, $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$ es una función decreciente de τ_i , como se muestra en la Figura 1-4, línea azul (donde se simula el mismo sistema del Caso de estudio II.1.1). Por último, si el tiempo de inicio de las intervenciones es igual a cero, $\tau_i = 0$, entonces $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, 0) \approx -\frac{\ln S^*}{1-S^*}$, ya que $S(0) \approx 1$ e $I(0) \approx 0$. Por otro lado, si el tiempo de inicio de las intervenciones se realiza en el pico máximo de infectados, es decir $\tau_i = \hat{\tau}$, entonces $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \hat{\tau}) = \frac{\ln S^* - \ln S^*}{S^* + \hat{I} - S^*} = 0$, ya que una vez la evolución en lazo abierto de $S(\tau)$ alcanza el valor de S^* en el instante $\hat{\tau}$, donde $\hat{I}(\overline{\mathcal{R}}, S(\tau_0), I(\tau_0)) = I(\hat{\tau})$ es el pico máximo de infectados, nada puede hacerse para alcanzar la condición $S_{\infty} \approx S^*$.

Ahora buscamos determinar un número fijo de reproducción, $\hat{\mathcal{R}}_{si} \in [\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$, que garantice $I(\tau) \leq I_{\max}$, para todo $\tau \in \mathbb{R}_{\geq 0}$. Tomando $\hat{I}(\hat{\mathcal{R}}_{si}, S(\tau_i), I(\tau_i)) = I_{\max}$, podemos derivar una función implícita

$$\hat{\mathcal{R}}_{si} = \hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_i). \quad (1.13)$$

Para un I_{\max} dado, $\hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_i)$ es una función decreciente de τ_i , como se puede observar en la Figura 1-4, línea roja, donde $I_{\max} = 0.1$.

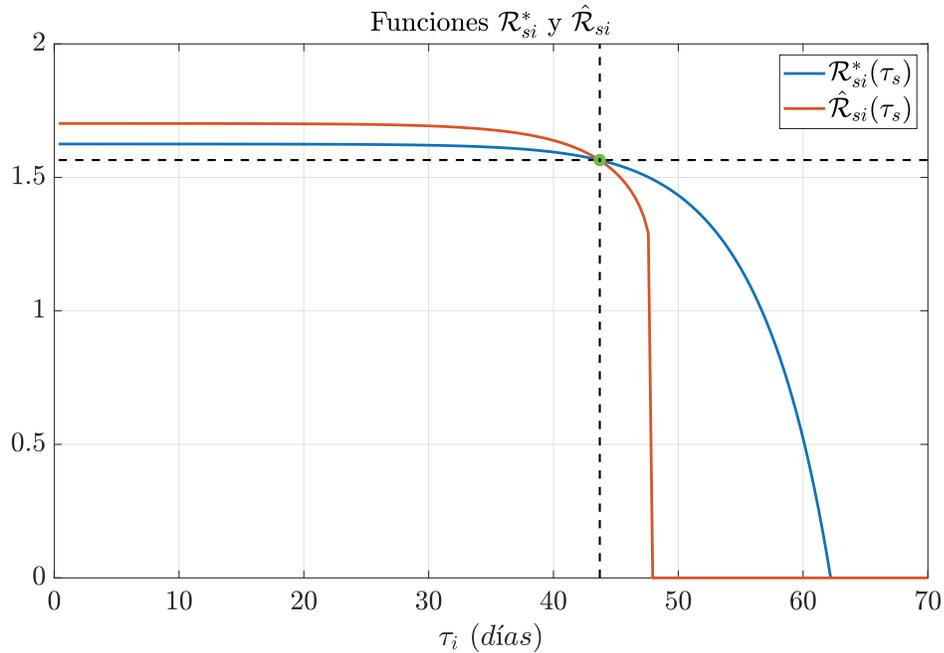


Figura 1-4. Función $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$ y $\hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_i)$, para $\overline{\mathcal{R}} = 2.9$ y $I_{\max} = 0.1$. Ambos números de reproducción coinciden en el instante $\tau_i^g = 43.71$ días, donde $\mathcal{R}_{si}^g = 1.565$. El superíndice g hace referencia a la estrategia goldilocks.

Finalmente, combinando las dos condiciones anteriores, es posible encontrar una medida de distanciamiento social del tipo “goldilocks”, que cumpla con ambas, y su respectivo tiempo de inicio. De este modo definimos:

Definición 1.3 (Estrategia de SD simple tipo goldilocks). *La medida de SD goldilocks de intervalo simple es definida por el tiempo de inicio, τ_i^g , cumpliendo con la condición:*

$$\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_s^g) = \hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_s^g), \quad (1.14)$$

y un valor fijo de número de reproducción, $\mathcal{R}_{si}^g := \mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_s^g) = \hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{\max}, \tau_s^g)$.

Esta medida nos permite establecer el siguiente teorema:

Teorema 1.2. *Considere el Sistema 1.2 con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \overline{\mathcal{R}}$ de tal forma que $S(0) > S^*$. Considerar un I_{\max} y a su vez $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. Entonces, si para S^* e I_{\max} existe una medida SD goldilocks de intervalo simple, ésta es la única que arbitrariamente puede cumplir con los objetivos de control epidemiológicos descritos en la Definición 1.1 (a medida que τ_f tiende a infinito).*

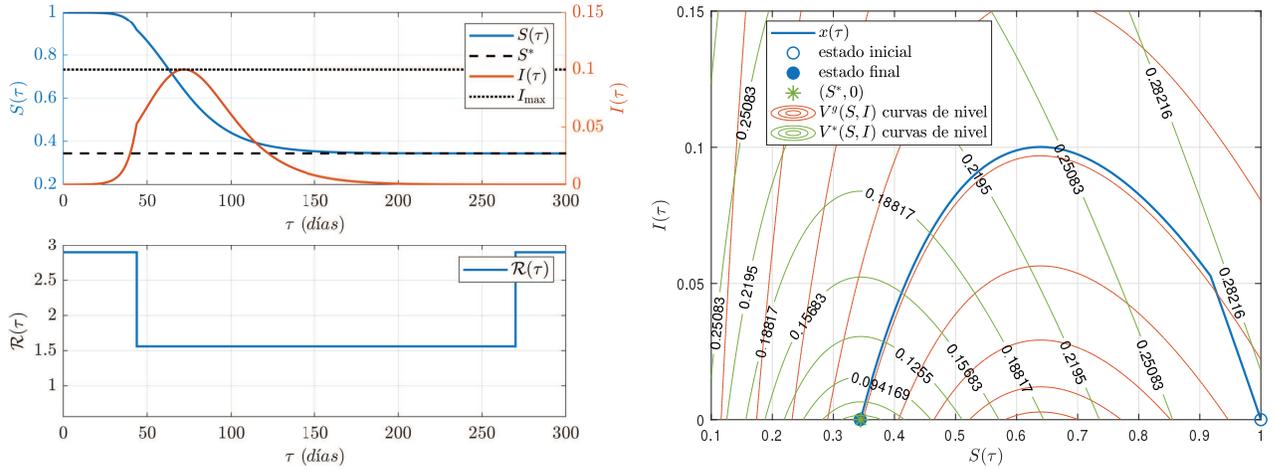
Demostración: Ver el Apéndice 2.

Caso de estudio II.1.2: aplicación de estrategias de intervalo simple a lazo abierto

En el presente caso de estudio, se evalúa la evolución temporal de los sistemas tipo SIR bajo medidas de distanciamiento social de intervalo simple, concretamente del tipo goldilocks. Se considerará la configuración presentada en el Caso de estudio II.1.1, con $I_{\max} = 0.1$ y $S^* = 0.3448$.

En la Figura 1-4, se observa que el tiempo inicial y el número de reproducción correspondiente a la medida tipo goldilocks son: $\tau_i^g = 43.71$ días y $\mathcal{R}_{si}^g = 1.565$, respectivamente. Mientras que para este caso se asume como tiempo final de las medidas $\tau_f = 270$ días. En la Figura 1-5a, gráfica superior, se muestra la evolución dinámica de $S(\tau)$ (línea azul), y $I(\tau)$ (línea roja), mientras que en la gráfica inferior se presenta $\mathcal{R}(\tau)$, todo ello para un período de tiempo de 300 días de simulación. Por otro lado, la Figura 1-5b presenta el diagrama de fase y las curvas de nivel de la función de Lyapunov, V^* (líneas verdes) y V^g (líneas rojas), correspondiente a $\overline{\mathcal{R}}$ y \mathcal{R}_{si}^g , respectivamente. Se puede observar que las curvas de V^g cruzan las de V^* y, dado que $\mathcal{R}_{si}^g < \overline{\mathcal{R}}$, existe una curva que lleva el sistema exactamente a $(S^*, 0)$. Esta curva de nivel es la elegida por la estrategia de SD goldilocks de intervalo simple, aplicada en el instante de tiempo τ_i^g .

La existencia de una medida de SD del tipo goldilocks de intervalo simple depende de los valores S^* e I_{\max} , y, más allá de ello, dicha medida debe entenderse como una aproximación teórica, teniendo en cuenta que no puede ser aplicada en la realidad. Primero, los valores de S_{∞} e $\hat{I}(\hat{\mathcal{R}}_{si}^g, S(\tau_i^g), I(\tau_i^g)) = I_{\max}$ son altamente sensibles a cambios en el valor de τ_s^g y \mathcal{R}_{si}^g , de manera tal que pequeños cambios en estos valores producen grandes cambios en S_{∞} , haciéndola llegar a valores significativamente menores que S^* , y en $\hat{I}(\hat{\mathcal{R}}_{si}^g, S(\tau_i^g), I(\tau_i^g)) = I_{\max}$ produciendo valores más altos que I_{\max} . Segundo, es importante notar que encontrar/aplicar el valor exacto de \mathcal{R}_{si}^g puede ser muy difícil - sino imposible - en un entorno realista de intervenciones no farmacológicas. Finalmente, es importante remarcar que una vez se aplica la medida de SD de valor \mathcal{R}_{si}^g , ésta no es tomada de manera lineal y constante por parte de la población, durante todo el intervalo de intervención, sino más bien la población responde de manera dinámica a las medidas implementadas.

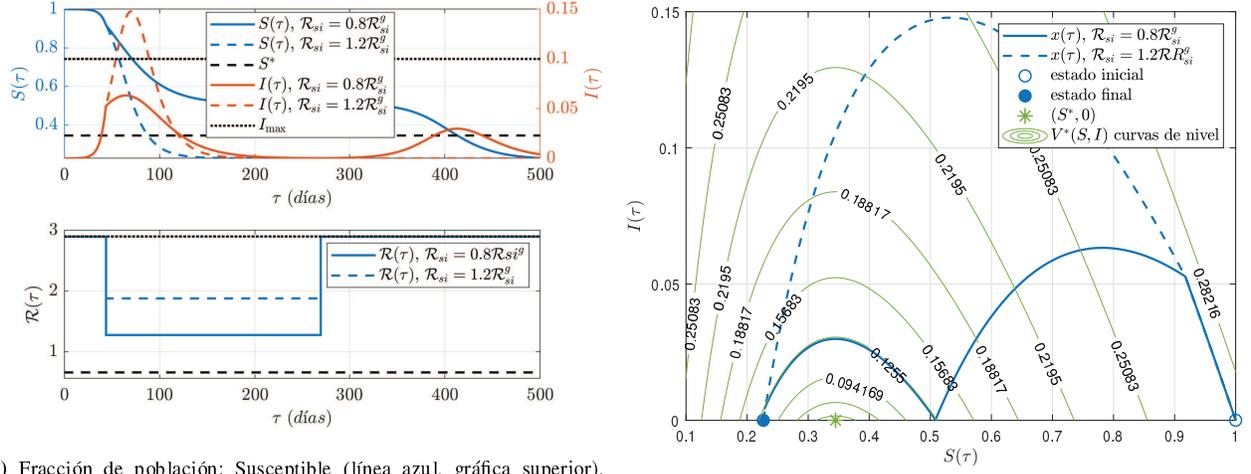


(a) Fracción de población: Susceptible (línea azul, gráfica superior), Infectada (línea roja, gráfica superior) y control goldilocks (gráfica inferior) evolución temporal. (b) Diagrama de fase (línea azul), curvas de nivel de la función de Lyapunov correspondiente a $\bar{\mathcal{R}}$, V^* (líneas verdes) y \mathcal{R}_{si}^g , V^s (líneas rojas).

Figura 1-5. Sistema 1.2 con $S^* = 0.3448$ y $I_{\max} = 0.1$, cuando la estrategia de SD del tipo goldilocks de intervalo simple es aplicada. Los índices obtenidos son: EFS = 0.6600, IPP = 0.1001, SDI = 301.7100. En este caso, el valor óptimo (mínimo posible) para el tamaño de la epidemia es $EFS_{\min} = 0.6551$.

Para cuantificar dicha sensibilidad de la estrategia de SD tipo goldilocks, la Figura 1-6 muestra la evolución del sistema cuando $\mathcal{R}_{si} = \mathcal{R}_{si}^g \pm 0.2\mathcal{R}_{si}^g$, es decir, un error en la aplicación de la medida de $\pm 20\%$. Como consecuencia, el escenario en donde $\mathcal{R}_{si} = 0.8\mathcal{R}_{si}^g$ (es decir, se aplicó una medida de SD un 20% más fuerte), obtiene un $S(\tau_f)$ mayor que S^* , con lo cual después de liberar las medidas de SD, $\tau_f = 300$ días, ocurre una segunda ola de infecciones en la población, lo que lleva a S_∞ a valores significativamente inferiores a S^* (ver Lema 1.2.II.a). Por otro lado, el escenario donde $\mathcal{R}_{si} = 1.2\mathcal{R}_{si}^g$ (es decir, se aplicó una medida de SD un 20% más relajada), hace que $S(\tau)$ converja a valores significativamente menores a S^* , incluso antes de que las medidas de SD hayan finalizado, con lo cual se llega a un escenario de QSS en donde ya nada se puede hacer para llevar a la población susceptible a valores cercanos del valor de inmunidad de rebaño (ver Lema 1.2.II.b). Notar que, en este caso, las simulaciones fueron realizadas para un período de 500 días, con el fin de poder ver correctamente ambos escenarios.

Para finalizar con el análisis de la estrategia de intervalo simple tipo goldilocks, es importante resaltar los posibles efectos secundarios de aplicar dichas medidas. Como puede observarse en las simulaciones realizadas, la estrategia SD tipo goldilocks propone una medida de SD fuerte - un valor significativamente bajo de \mathcal{R}_{si}^g - durante un período considerablemente largo de tiempo τ_f , lo suficientemente largo para alcanzar la condición de QSS. Esto constituye otra razón más por la cual este tipo de medidas son muy difíciles de aplicar en la realidad. Para tener como punto de comparación para las siguientes propuestas de SD, remarcamos que el índice SDI correspondiente a la estrategia SD goldilocks es $SDI = 301.71$ (ver Figura 1-5).



(a) Fracción de población: Susceptible (línea azul, gráfica superior), Infectada (línea roja, gráfica superior) y control goldilocks (gráfica inferior) evolución temporal.

(b) Diagrama de fase (línea azul), curvas de nivel de la función de Lyapunov correspondiente a $\bar{\mathcal{R}}, V^*$ (líneas verdes)

Figura 1-6. Sistema con $S^* = 0.3448$ y $I_{\max} = 0.1$, sensibilidad de la estrategia SD goldilocks ante variación de sus parámetros, $\mathcal{R}_{si} = \mathcal{R}_{si}^g \pm 0.2\mathcal{R}_{si}^g$. El objetivo de control epidemiológico está lejos de ser alcanzado en ambos escenarios de simulación.

1.4.2. Estrategia de distanciamiento social del tipo “Esperar, Mantener, y Suspender”

Existe otra estrategia, más compleja que la presentada anteriormente, para cumplir con los objetivos de control epidemiológicos propuestos en la Definición 1.1, que a su vez evita el problema de la existencia de solución para cualquier I_{\max} . La denotaremos - acorde a las ideas aportadas por el autor Morris et al. (2021) - estrategia “Esperar, Mantener, y Suspender” (WMS, por sus siglas en inglés, SD_{wms} a partir de ahora a lo largo del texto), y se define matemáticamente como:

$$\mathcal{R}(\tau) := \begin{cases} \bar{\mathcal{R}} & \text{para } \tau \in [0, \tau_i), \\ \frac{1}{s(\tau)} & \text{para } \tau \in [\tau_i, \tau_1), \\ \mathcal{R}_{si}^* & \text{para } \tau \in [\tau_1, \tau_f], \\ \bar{\mathcal{R}} & \text{para } \tau \in (\tau_f, \infty), \end{cases} \quad (1.15)$$

en donde $0 \leq \tau_i < \tau_1 < \tau_f \leq \infty$, τ_1 es el instante de tiempo en donde se cumple la condición del umbral (que especificaremos más adelante) y $\mathcal{R}_{si}^* = \mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ es una medida de SD fija que, si se inicia en el instante τ_1 y τ_f es lo suficientemente largo, produce $S_\infty \approx S^*$ e $I_\infty = 0$. Un τ_f “lo suficientemente largo”, significa que la intervención debe durar lo suficiente para que el Sistema 1.2 alcance la condición de QSS.

Teorema 1.3. *Considérese el Sistema 1.2, con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \overline{\mathcal{R}}$ con $S(0) > S^*$. Considere un I_{\max} dado y un $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. Entonces, existe algún $0 \leq \tau_i < \tau_1^* < \tau_f$ de tal forma que la estrategia “Esperar, Mantener, y Suspender” dada por Ecuación (1.15), logra alcanzar el objetivo de control epidemiológico, $S_{\infty} \approx S^*$ e $I(\tau) \leq I_{\max}$ (a medida que τ_f tiende a infinito).*

Demostración: Ver el Apéndice 2.

El tiempo de inicio de las intervenciones, τ_i , se da cuando el sistema en lazo abierto alcanza $I(\tau_i) = I_{\max}$. En ese instante, la acción de control $\mathcal{R}(\tau) = \frac{1}{S(\tau)}$ es aplicada al Sistema 1.2, haciendo que $I(\tau)$ permanezca constante durante el período $[\tau_i, \tau_1]$. Como resultado de esto, $S(\tau)$ decrece linealmente durante el intervalo $[\tau_i, \tau_1]$ (ya que $\dot{S}(\tau) = -I(\tau) = -I_{\max}$). Ahora, si el tiempo τ_1 no es lo suficientemente largo, $I(\tau)$ puede crecer para los períodos posteriores $\tau \geq \tau_1$, alcanzando un valor pico que sobrepasaría I_{\max} , violando uno de los objetivos de control ($I(\tau) \leq I_{\max}$). Por otro lado, si τ_1 es muy largo, $S(\tau)$ puede decrecer por debajo de S^* , violando otro objetivo de control ($S_{\infty} \approx S^*$). Esto significa que existe algún τ_1 , denotado como τ_1^* , que cumple con ambas condiciones (ver la demostración del Teorema 1.3, en el Apéndice 2) y en consecuencia se cumple con el ECO, Definición 1.1. El siguiente teorema formaliza los beneficios de la estrategia WMS.

Caso de estudio II.1.3: aplicación de estrategias del tipo “Esperar, Mantener, y Suspender” a lazo abierto

En el presente caso de estudio, se evalúa la evolución temporal de los sistemas tipo SIR bajo medidas de distanciamiento social del tipo “Esperar, Mantener, y Suspender”, Ecuación 1.15, se considerará la misma configuración presentada en el Caso de estudio II.1.2, es decir $I_{\max} = 0.1$ y $S^* = 0.3448$, a fin de que sean comparables los resultados obtenidos por ambas estrategias.

Como puede observarse en la Figura 1-7, $\tau_i = 47.8$ días, mientras $\tau_1^* = 68.7$ días. El tiempo final de las medidas se toma $\tau_f = 270$ días. El valor de $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1^*)$ está dado por $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1^*) = 1.5654$. En la Figura 1-8a, gráfica superior, se muestra la evolución dinámica de $S(\tau)$ -línea azul-, e $I(\tau)$ -línea roja-, cuando se implementa la estrategia SD_{wms} que genera el $\mathcal{R}(\tau)$ presentado en la gráfica inferior. El tiempo total de simulación es de 300 días. Por otro lado, la Figura 1-8b presenta el diagrama de fase y las curvas de nivel de la función de Lyapunov -líneas verdes-, correspondientes a $\overline{\mathcal{R}}$.

Los resultados obtenidos muestran que la estrategia WMS cumple con el ECO, pues $S_{\infty} \approx S^*$ e $I(\tau) \leq I_{\max}$ para $\tau \in [0, 300]$ días. Sin embargo, al igual que en el caso del intervalo simple, esta estrategia SD_{wms} es claramente difícil de aplicar en la realidad, dado que la acción de control a aplicar en el intervalo $[\tau_i, \tau_1^*]$ varía de manera continua con respecto al tiempo (lo que impide su

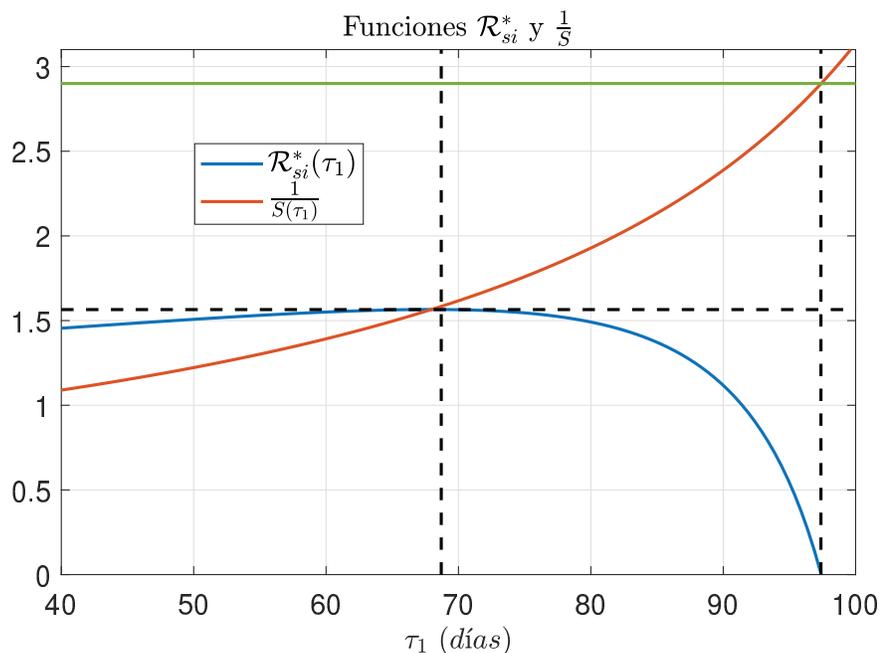


Figura 1-7. Función $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ (azul), $\frac{1}{S(\tau_1)}$ (rojo) y S^* (verde), para $\overline{\mathcal{R}} = 2.9$, $\tau_i = 47.8$ e $I_{max} = 0.1$. $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ coincide con $\frac{1}{S(\tau_1)}$ en $\tau_1 = 68.7$ días, mientras que $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ alcanza S^* en $\tau_1 = 97.38$ días.

implementación), y además, la severidad de las medidas de SD propuestas por la estrategia WMS son muy altas (SDI= 298.8647).

De manera similar al Caso de estudio II.1.2, para la estrategia WMS evaluamos la sensibilidad ante cambios en el valor de τ_1^* . Sea una estrategia SD_{wms} con $\tau_1 = \tau_1^* \pm 0.2\tau_1^*$, es decir, un error en el instante de tiempo τ_1 de $\pm 20\%$. Como puede observarse en la Figura 1-9, valores menores que τ_1 producen $\hat{I} > I_{max}$, mientras que valores mayores producen un valor de $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ menor, lo que corresponde a una mayor severidad en las medidas de SD, concretamente SDI= 336.9136.

Para finalizar con el análisis de la estrategia “Esperar, Mantener, y Suspender”, es importante remarcar aquellos aspectos relevantes de aplicar este tipo de medidas. Como puede observarse en las simulaciones realizadas, en una primera etapa $\tau \in [\tau_i, \tau_1)$, la estrategia de SD tipo WMS propone una medida de SD que es continua con respecto al tiempo, concretamente $1/S(\tau)$, lo cual es claramente imposible de aplicar en la realidad, ya que esto supone un cambio continuo en las medidas de SD que debe implementar el gobierno. Por otra parte, del periodo $\tau \in [\tau_1, \tau_f)$, se propone una medida de SD fuerte, durante un periodo de tiempo largo, lo cual presupone una fatiga tanto social como económica para la población. A modo comparativo, el índice de distanciamiento social obtenido por la estrategia WMS es SDI= 298.8647, un valor similar, pero ligeramente menor, a la estrategia de SD tipo goldilocks (ver Figura 1-8).

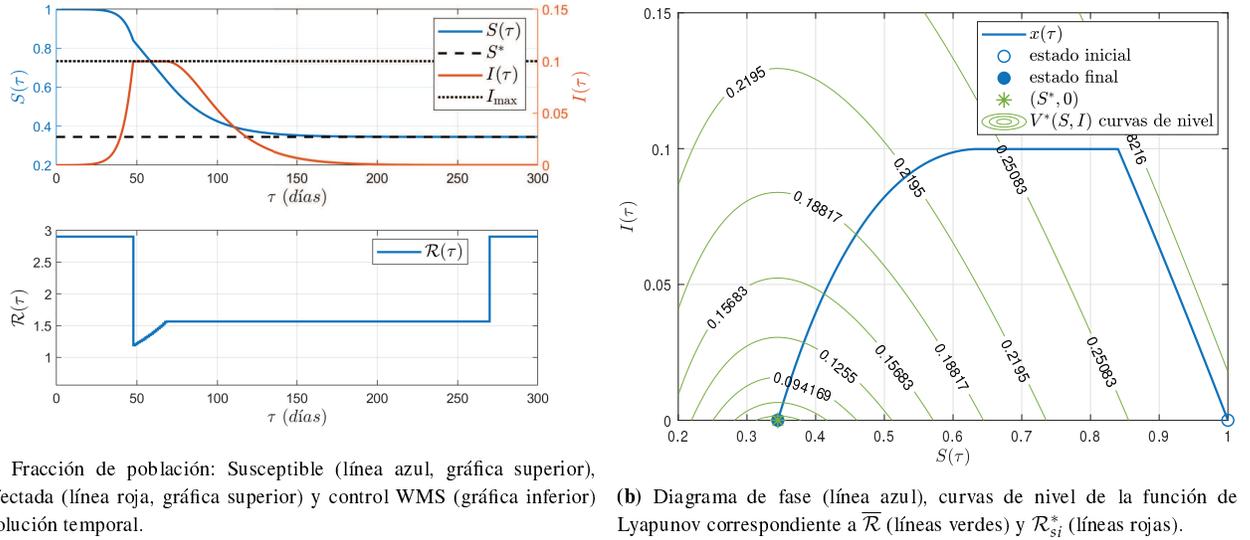


Figura 1-8. Sistema tipo SIR con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando la secuencia de control “Esperar, Mantener, y Suspender” (1.15) es aplicada. Los índices de desempeño obtenidos son: EFS= 0.6596, IPP= 0.0998, SDI= 298.8647.

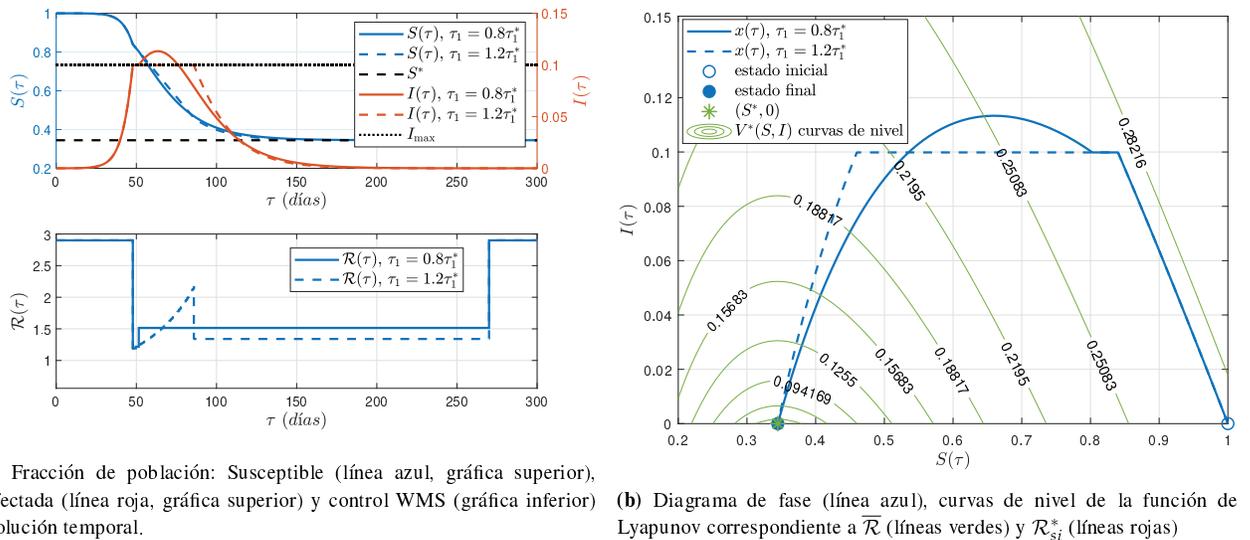


Figura 1-9. Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, sensibilidad de la secuencia de control “Esperar, Mantener, y Suspender” (1.15) ante la variación de sus parámetros. Si τ_1 es menor al valor real, entonces el ECO no se logra. Si τ_1 es mayor al valor real, entonces el ECO se logra, pero se incrementa fuertemente la severidad de las intervenciones, SDI= 336.9136.

1.4.3. Estrategia de distanciamiento social por control óptimo

A lo largo del presente capítulo, se ha estudiado y caracterizado la respuesta dinámica del Sistema 1.2 bajo medidas de distanciamiento social. En particular se han presentado, simulado y estudiado las estrategias observadas en la literatura, a saber: medidas de SD de intervalo simple (tipo goldilocks) y la estrategia “Esperar, Mantener, y Suspender”. A través de los Casos de estudio II.1.2 - II.1.3, se ha validado el análisis dinámico aquí presentado, y a la luz de esta misma se han observado las ventajas y desventajas de las estrategias presentadas en la literatura (Bliman and Duprez, 2021; Di Lauro et al., 2021; Ketcheson, 2021; Morris et al., 2021; Sontag, 2023).

Con todo ello, y para finalizar el presente capítulo, presentamos nuestra propuesta de estrategia de medidas de SD para sistemas tipo SIR. Se buscará, a través del planteamiento de un problema de control óptimo, que la estrategia sea coherente a la dinámica del Sistema 1.2 a través de la consideración directa de los objetivos de control epidemiológicos (Definición 1.1) y socio-económicos (Definición 1.2). Considérese el siguiente problema de control óptimo:

$\mathcal{P}_{opt}(S(0), I(0), S^*, I_{max}; \mathcal{R}(\cdot)) :$

$$\begin{aligned} \min_{\mathcal{R}(\cdot)} \quad & V(\mathcal{R}(\cdot)) = \int_0^T \overline{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t) dt \\ \text{s.a.} \quad & \dot{S}(\tau) = -\mathcal{R}(\tau)S(\tau)I(\tau), \quad \tau \in [0, T], \\ & \dot{I}(\tau) = \mathcal{R}(\tau)S(\tau)I(\tau) - I(\tau), \quad \tau \in [0, T], \\ & (S(\tau), I(\tau)) \in \mathcal{X}, \quad \tau \in [0, T], \\ & I(\tau) \leq I_{max}, \quad \tau \in [0, T], \\ & S(T) = S^*, \\ & \mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}, \end{aligned} \tag{1.16}$$

donde $T > \tau_f$ es un período de tiempo suficientemente largo (posiblemente infinito), que cubre toda la evolución temporal de la epidemia y $\Omega_{\mathcal{R}}$ es el conjunto definido en la Ecuación (1.3). Las condiciones (restricciones del problema de optimización) $I(\tau) \leq I_{max}$ y $S(T) = S^*$ fuerzan a la variable $I(\tau)$ a mantenerse por debajo del máximo impuesto externamente ($I_{max} \geq I(\tau_i)$), en cada instante $\tau \in [0, T]$, y a la variable $S(\tau)$ a ser igual a S^* en el tiempo final T , respectivamente, con lo cual se cumple con el objetivo de control epidemiológico, Definición 1.1. Por su parte, la función objetivo se plantea de forma tal de minimizar el impacto de las medidas de distanciamiento social, para cumplir con el objetivo de control socio-económico, Definición 1.2. En el Problema $\mathcal{P}_{opt}(S(0), I(0), S^*, I_{max}; \mathcal{R}(\cdot))$, $S(0)$, $I(0)$, S^* e I_{max} son parámetros de la optimización, mientras que la función $\mathcal{R}(\cdot)$ es la variable de optimización.

Acorde a lo anterior, se establece el siguiente teorema que formaliza los beneficios de la estrategia de control óptimo \mathcal{P}_{opt} .

Teorema 1.4. *Considere el Sistema 1.2 con condiciones iniciales $(S(0), I(0)) = (1 - \epsilon, \epsilon)$, donde $0 < \epsilon \ll 1$, y $\mathcal{R}(0) = \bar{\mathcal{R}}$ con $S(0) > S^*$. Considere un I_{\max} dado y $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$. Entonces, la solución del Problema $\mathcal{P}_{opt}(S(0), I(0), S^*, I_{\max}; \mathcal{R}(\cdot))$, denotada como \mathcal{R}^{opt} , produce $(S(\tau), I(\tau))$ para todo $\tau \geq 0$, tal que $S_{\infty} \approx S^*$ e $I(\tau) \leq I_{\max}$ y además, minimiza el impacto de las medidas de distanciamiento social.*

Demostración: Ver Apéndice 2.

Caso de estudio II.1.4: aplicación de la estrategia de control óptimo a lazo abierto

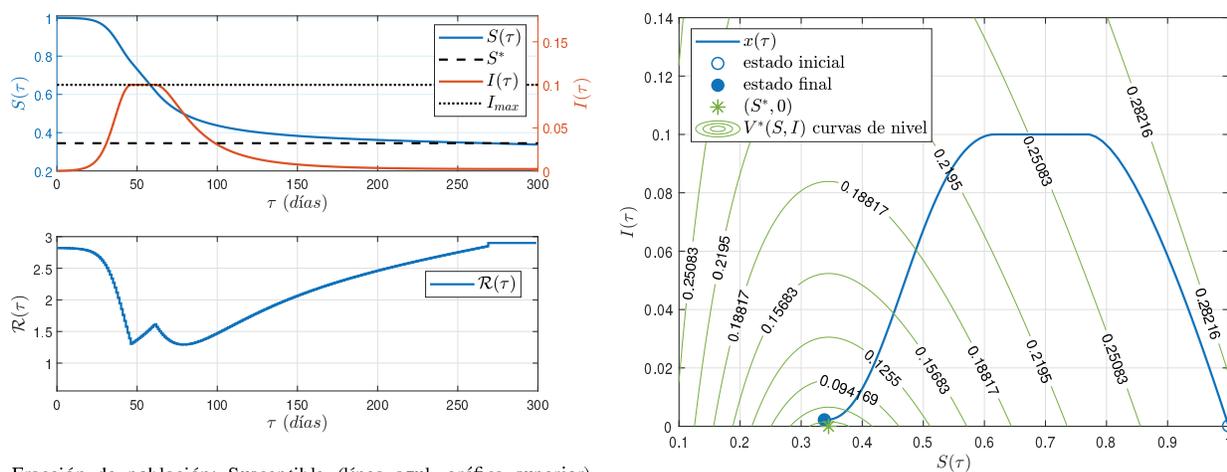
En el presente caso de estudio se evalúa la evolución temporal de los sistemas tipo SIR bajo las medidas de distanciamiento social generadas por el problema de control óptimo propuesto, Ecuación 1.16. Se considerará la misma configuración presentada en los Casos de estudio II.1.2 y II.1.4, es decir $I_{\max} = 0.1$ y $S^* = 0.3448$, a fin de que sean comparables los resultados obtenidos con ambas estrategias.

En la Figura **1-10** podemos observar la evolución temporal de las variables de estado cuando se aplica la medida de SD óptima \mathcal{R}^{opt} al Sistema 1.2. El tiempo T fue seleccionado igual a 270 días, y después de este instante de tiempo, el sistema evoluciona libremente a lazo abierto. Como se puede observar, se logra una mejora significativa en cuanto al desempeño obtenido en el objetivo de control socio-económico: el índice SDI baja de $SDI \approx 300$ en las dos estrategias presentadas previamente (goldilocks y WMS), a $SDI \approx 192$, mientras que, el objetivo de control epidemiológico se sigue cumpliendo. Como es de esperar, el modo en que se formula el problema de optimización permite considerar ambos objetivos a la vez, uno en estado transitorio ($I(\tau) \leq I_{\max}$) y otro en estado estacionario ($S_{\infty} \approx S^*$), sin que se presente un conflicto entre los objetivos epidemiológicos y socio-económicos. Lo anterior puede observarse en la evolución temporal de $\mathcal{R}(\cdot)$, ver Figura **1-10**. La propuesta de control óptimo \mathcal{P}_{opt} tiende a separar los objetivos epidemiológicos con respecto al tiempo (de manera similar a la estrategia SD_{WMS}): primero, el control se encarga de contener el valor del IPP (desde $\tau \approx 48$ hasta $\tau \approx 67$ días) y una vez que $I(\tau)$ no puede crecer más, intenta obtener $S(\tau_f) \approx S^*$, de tal forma que S_{∞} converge a S^* en estado estacionario, y de esa manera logra minimizar el EFS.

Para enfatizar el hecho de que el Problema \mathcal{P}_{opt} está bien formulado, simulamos el caso en que la función objetivo se enfoca en minimizar $\int_0^T I(t) dt$, y el SDI. Consideremos la función objetivo dada por:

$$V(\mathcal{R}(\cdot)) = \int_0^T \alpha_I I(t) + \alpha_{\mathcal{R}} (\bar{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t)) dt, \quad (1.17)$$

donde α_I y $\alpha_{\mathcal{R}}$ son constantes positivas de penalización utilizadas para balancear la importancia de cada término. Consideremos también que las restricciones $I(\tau) \leq I_{\max}$, $\tau \in [0, T]$ y $S(T) = S^*$



(a) Fracción de población: Susceptible (línea azul, gráfica superior), Infectada (línea roja, gráfica superior) y control óptimo (gráfica inferior) de evolución temporal.

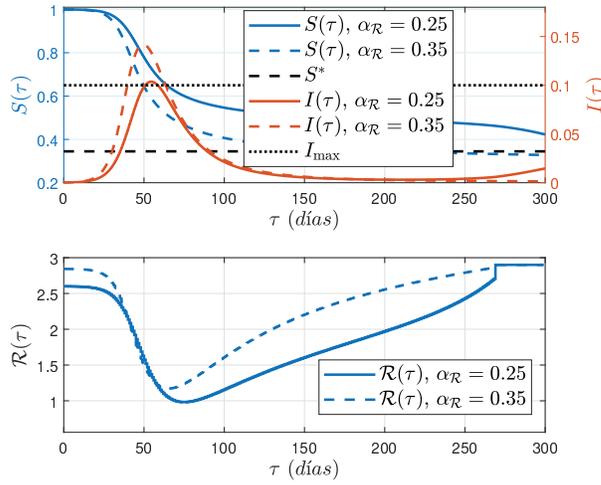
(b) Diagrama de fase (línea azul), curvas de nivel de la función de Lyapunov correspondiente a $\bar{\mathcal{R}}, V^*$ (líneas verdes)

Figura 1-10. Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{max} = 0.1$, cuando la secuencia de control óptimo \mathcal{R}^{opt} es aplicada. Los índices de desempeño obtenidos son: EFS= 0.6725, IPP= 0.1, SDI= 192.4838

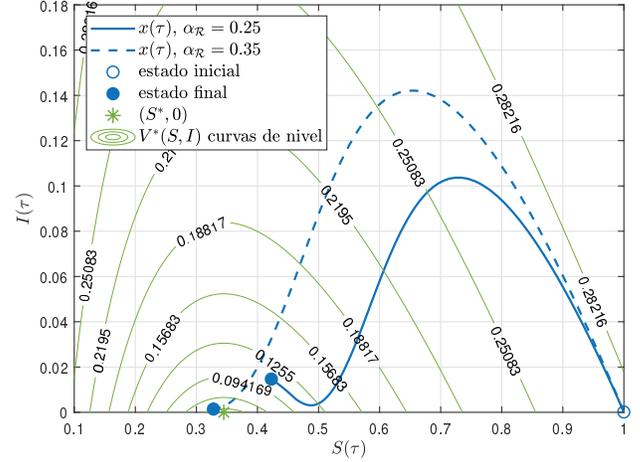
son removidas del Problema \mathcal{P}_{opt} . La Figura 1-11 muestra la evolución temporal del Sistema 1.2, cuando se tiene un valor fijo de $\alpha_I = 1$ y $\alpha_{\mathcal{R}}$ toma dos posibles valores: 0.25 y 0.35. Como se puede observar, no existe ninguna combinación de α_I y $\alpha_{\mathcal{R}}$, que produzca una solución de control óptimo capaz de alcanzar los objetivos de control epidemiológicos. Para el valor de $\alpha_{\mathcal{R}} = 0.25$, $\mathcal{R}(\cdot)$ tiene la capacidad de mantener $I(\tau)$ por debajo de I_{max} , pero $S(\tau_f)$ se mantiene muy por encima de S^* , por lo cual ocurre una segunda ola epidémica al final del período de simulación. Para el caso en que $\alpha_{\mathcal{R}} = 0.35$, se produce $S_{\infty} \approx S^*$, pero $I(\tau)$ sobrepasa I_{max} , por una cantidad significativa.

Es importante resaltar que, desde un punto de vista práctico y de implementación, la solución óptima \mathcal{R}^{opt} está todavía lejos de llegar a ser una estrategia aplicable. Por un lado, $\mathcal{R}^{opt}(\cdot)$ varía de manera continua en todo el intervalo de tiempo de aplicación de las medidas de SD[§], $[\tau_i, \tau_f]$, y, por otro lado, puede tomar cualquier valor real dentro del rango $[\underline{\mathcal{R}}, \bar{\mathcal{R}}]$. En la realidad, las medidas de distanciamiento social suelen ser descritas por un conjunto discreto de posibles valores, empezando desde las medidas de SD más suaves hasta las más severas (o incluso el caso donde se tiene solo dos medidas, todo abierto o todo cerrado). A su vez, las medidas de SD deben ser aplicadas por un período mínimo de tiempo, computado en semanas o meses, para que estas tengan el efecto esperado sobre el sistema.

[§]No es posible modificar diariamente una medida de distanciamiento social.

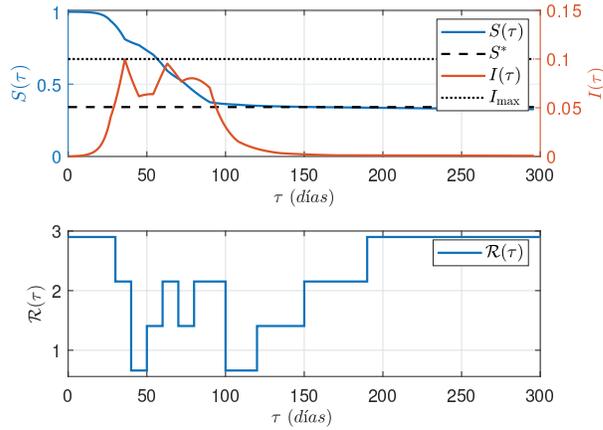


(a) Fracción de población: Susceptible (línea azul, gráfica superior), Infectada (línea roja, gráfica superior) y control óptimo (gráfica inferior) evolución temporal.

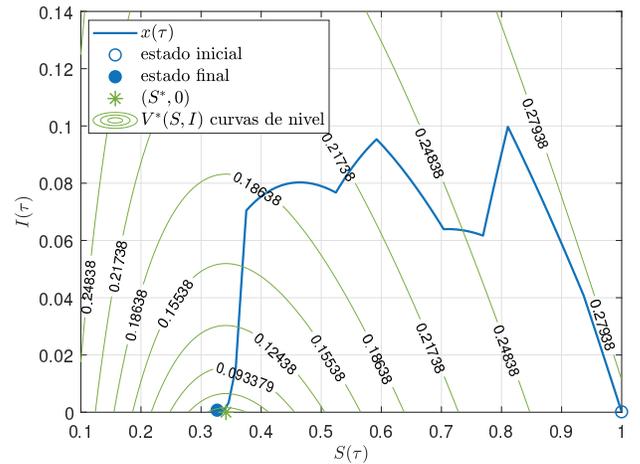


(b) Diagrama de fase (línea azul), curvas de nivel de la función de Lyapunov correspondiente a $\bar{\mathcal{R}}, V^*$ (líneas verdes)

Figura 1-11. Sistema con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando se utiliza la función de costo (1.17) en el problema de control óptimo \mathcal{P}_{opt} , y las restricciones $I(\tau) \leq I_{\max}$, $\tau \in [0, T]$ y $S(T) = S^*$ son removidas. No hay una combinación posible de α_I y $\alpha_{\mathcal{R}}$ que logre cumplir con los objetivos epidemiológicos.



(a) Fracción de población: Susceptible (línea azul, gráfica superior), Infectada (línea roja, gráfica superior) y control óptimo (gráfica inferior) evolución temporal.



(b) Diagrama de fase (línea azul), curvas de nivel de la función de Lyapunov correspondiente a $\bar{\mathcal{R}}, V^*$ (líneas verdes)

Figura 1-12. Sistema 1.2 con $S^* = 0.3448$ e $I_{\max} = 0.1$, cuando se añaden condiciones en $\mathcal{R}(\cdot)$ - una cantidad finita de valores discretos y una naturaleza constante por tramos - en la formulación del Problema \mathcal{P}_{opt} .

Para finalizar con el presente caso de estudio, realizamos una simulación más, donde consideramos que $\mathcal{R}(\cdot)$ solo puede tomar unos cuantos valores en el rango de $[\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$, es decir, $[\underline{\mathcal{R}}, \mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2, \overline{\mathcal{R}}] = [0.660, 1.407, 2.153, 2.900]$ y además cada una de estas medidas solo puede ser implementada por un tiempo no menor a 10 días. Estas dos últimas condiciones pueden ser modeladas modificando el conjunto $\Omega_{\mathcal{R}}$ en la correspondiente restricción del Problema \mathcal{P}_{opt} . La simulación correspondiente puede observarse en la Figura 1-12, donde se puede apreciar que aún se logra cumplir con el objetivo epidemiológico, pero de una manera diferente. Se puede observar que la acción de control por tramos tiende a separar los objetivos epidemiológicos, de manera similar al caso anterior: la primera etapa de la acción de control (desde $\tau \approx 30$ días hasta $\tau \approx 100$ días) se enfoca en mantener $I(\tau)$ por debajo de I_{max} , mientras que la segunda parte se enfoca en llevar $S(\tau)$ lo más cerca de S^* , en estado estacionario.

En resumen, las principales ventajas del problema de control óptimo propuesto son:

- La función de costo solo considera el objetivo de implementar la menor cantidad posible de medidas de distanciamiento social. De esta manera, una vez se logra cumplir con el objetivo de llevar $S(\tau)$ a S^* , para un tiempo τ lo suficientemente largo, la minimización del SDI gradualmente suspende las medidas de distanciamiento social. Esto asegura que dichas medidas finalizarán en el menor tiempo posible.
- La función de costo no considera $I(\tau)$, de esta manera se evita la competencia entre los objetivos de minimizar el EFS y contener el IPP. Esto asegura que el EFS se va a aproximar a su correspondiente valor mínimo, mientras que el IPP se mantendrá por debajo de su límite superior I_{max} .
- La restricción $I(\tau) \leq I_{max}$, para todo $\tau \in [\tau_i, \tau_f]$, permite controlar de forma arbitraria el IPP, seleccionando pequeños valores de I_{max} . El efecto de utilizar pequeños valores de I_{max} será que las medidas de SD se prolongarán en el tiempo, porque esto implícitamente hará que $S(\tau)$ demore más en alcanzar S^* . Sin embargo, pequeños valores de I_{max} no afectan la optimalidad del EFS.
- Los grados de libertad en la selección de \mathcal{R}^{opt} nos permiten restringir la forma de la solución óptima, permitiendo considerar medidas de SD más realistas: \mathcal{R}^{opt} solo puede tomar un pequeño número de posibles valores discretos en el rango de $[\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$, correspondiendo cada uno de estos con los grados de severidad de cada medida de SD, y dejando fija cada medida de SD durante un intervalo predefinido de tiempo.

Por otro lado, las principales desventajas son:

- El problema de optimización no representa, en la forma actual, una estrategia de control por realimentación. Esto significa que no considera la actualización en tiempo real de la información actual de la epidemia para computar la acción de control, y de esta manera,

pequeñas diferencias del modelo con la realidad o incluso un error en las estimaciones de los estados $S(\tau)$ e $I(\tau)$ causarán una caída del desempeño del algoritmo, alejándolo de su desempeño óptimo. Para solucionar esto, es necesario diseñar alguna estrategia de control por realimentación, como la de horizonte deslizante (RHC, por sus siglas en inglés) o la del control predictivo basado en modelo (MPC, por sus siglas en inglés).

- El problema de optimización propuesto depende del parámetro $\overline{\mathcal{R}}$ (recordar que $S^* = 1/\overline{\mathcal{R}}$), el cual puede variar en el tiempo, incluso cuando esta variación sea lenta, lo cual podría afectar fuertemente el desempeño del mismo. Estas posibles variaciones lentas en $\overline{\mathcal{R}}$ podrían manifestarse a través del surgimiento de nuevos factores en la dinámica natural del virus, nuevas variantes o mutaciones, diferentes interacciones del virus con las condiciones climáticas estacionales, entre otros.

1.5. Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se estudiaron los conjuntos de equilibrio y la estabilidad de los modelos epidemiológicos del tipo SIR, junto con diversas estrategias de control a lazo abierto, implementadas mediante el uso de medidas de distanciamiento social. Considerando esta caracterización, se estudiaron los índices de prevalencia máxima de infectados (Ecuación (1.4)) y tamaño final de la epidemia (Ecuación (1.9)) para proponer objetivos de control epidemiológico coherentes con la dinámica del sistema, Definición 1.1. Mediante un análisis riguroso y diferentes escenarios de simulación, se mostró que, incluso con una estrategia de control simple, se puede diseñar un programa adecuado de medidas de SD para considerar los objetivos epidemiológicos, al menos desde una perspectiva meramente teórica. Si a su vez se consideran los efectos socio-económicos adversos de las medidas de SD, se puede obtener una solución - a través de un problema de control óptimo bien formulado - que, además de cumplir con el objetivo epidemiológico, reduce tanto como sea posible los efectos adversos de las intervenciones.

Desde una perspectiva de análisis dinámico, en este capítulo definimos un marco teórico que permite comprender qué cosas se pueden y qué cosas no se pueden manipular/esperar a la hora de manejar una epidemia: (i) solamente esperar, bajo cualquier medida de distanciamiento social, para alcanzar la inmunidad de rebaño no es una opción, porque desde esta perspectiva el EFS no está siendo minimizado (el valor de inmunidad de rebaño debe ser alcanzado en estado estacionario); (ii) sobre-controlar la epidemia, mediante severas medidas de SD, no es una opción, porque de esta forma estaremos en estados estacionarios ficticios que, una vez finalice la intervención, provocarán un efecto de segunda ola, u olas epidémicas recurrentes, lo cual derivará en un EFS mayor (este caso en particular pudo observarse con la pandemia de COVID-19 en diferentes partes del mundo); (iii) minimizar directamente el IPP en la función de costo no genera los resultados esperados, pues esto derivará en desempeños sistemáticamente alejados de la solución óptima.

En general, este capítulo se enfocó principalmente en sentar las bases teóricas para proponer estrategias de control epidemiológico a lazo-cerrado realistas y que puedan ayudar a las autoridades en el complejo proceso de toma de decisiones que representa el manejo de epidemias. El próximo objetivo, que se abordará en el siguiente capítulo, es proponer un controlador realimentado capaz de soportar incertidumbres/perturbaciones tanto en la realimentación de estados como en la acción de control. La estrategia de control predictivo basado en modelo aparece como un marco adecuado para abordar este desafío, porque representa una buena elección para cerrar el lazo considerando las restricciones de manera explícita en la formulación del controlador.

Como trabajo futuro, en cuanto al análisis dinámico de modelos epidemiológicos, existen algunos temas abiertos que se pueden abordar, entre los cuales se pueden destacar: la consideración de \mathcal{R} como un nuevo estado (con dinámica propia), la consideración de la estrategia “testeo, rastreo y aislamiento” como acción de control, la implicación de considerar antivirales y vacunas, y la dinámica interna del sistema inmune y/o el surgimiento de nuevas cepas, que claramente implican una extensión del modelo. Añadir estas nuevas características no es trivial y deben ser estudiadas en detalle en futuros trabajos de investigación. A grandes rasgos, podríamos inferir que la estrategia “testeo, rastreo y aislamiento” podría servir para sacar infectados de circulación, y con ello contener el IPP (uno de los objetivos epidemiológicos). En etapas tempranas de la epidemia, esto puede ser una herramienta útil para evitar la propagación exponencial del virus. Por su parte, la consideración de antivirales y vacunas puede acelerar la convergencia al valor de inmunidad de rebaño, aunque se debe considerar si esta inmunización activa/artificial es permanente o solo de forma temporal. Finalmente, el surgimiento de nuevas cepas del virus (resistentes a los medicamentos existentes) afectará fuertemente la dinámica epidémica en la población, lo que puede dar paso al surgimiento de nuevas olas epidémicas de manera recurrente en el tiempo.

2. Control epidemiológico a lazo cerrado bajo restricciones en la acción de control

2.1. Introducción

La pandemia reciente del virus SARS-CoV-2 ha dejado importantes aprendizajes sobre el cuidadoso balance que se debe dar ante estos escenarios entre la salud, el bienestar psicológico de la población y la economía (Bashir et al., 2020; Brodeur et al., 2021; Lamers and Haagmans, 2022). La comunidad científica logró significativos aportes en cuanto al tratamiento, control y manejo de la patología (Arrar et al., 2020; Alamo et al., 2021; Graham, 2020) que van desde el desarrollo de vacunas, fármacos y test de detección del virus, hasta el desarrollo de algoritmos de predicción y pronóstico, modelamiento y control de la propagación de enfermedades infecciosas. En el capítulo anterior se estudió la dinámica de los modelos epidemiológicos del tipo SIR bajo medidas de distanciamiento social, caracterizándose sus conjuntos de equilibrio y estabilidad. Considerando este análisis dinámico, se propusieron objetivos de control coherentes con la dinámica del sistema. Consecuentemente, se analizaron y simularon diferentes estrategias de control epidemiológico a lazo abierto, para observar su desempeño a la luz de los objetivos epidemiológicos y socio-económicos planteados. Finalmente, se concluyó el capítulo destacando ciertas falencias en las estrategias de control a lazo abierto y argumentando la necesidad de ir hacia una estrategia de control epidemiológico que contemple escenarios más realistas, para que la propuesta final sea aplicable para el control de nuevos posibles brotes epidémicos.

La importancia de desarrollar estrategias de control epidemiológico, considerando escenarios más realistas, radica en el hecho de acercar las propuestas de desarrollo científico hacia escenarios implementables y útiles tanto para los impulsores de políticas públicas como para el entendimiento y cuidado de la población en general. Desarrollar metodologías más realistas puede abarcar un amplio rango de desafíos; en este caso abordaremos los siguientes:

- **Realimentación del número de infectados:** Aprovechando los desarrollos teóricos del capítulo anterior, se debe proponer un método de control de lazo cerrado para implementar el control óptimo. Para ello, se recurrirá a la estrategia de Control Predictivo basado en Modelos (MPC) que consiste en una serie de problemas de optimización, vinculados unos a

otros, que se van actualizando según las nuevas medidas registradas de los casos infectados (realimentación). De este modo, se logra la robustez necesaria para hacer aplicable cualquier estrategia optimizante que, de otro modo, podría llevar el sistema a puntos significativamente lejanos al óptimo deseado.

- **Acciones de control de valor discreto:** en la literatura se presentan diversas propuestas de control epidemiológico que consideran que la acción de control toma valores continuos, típicamente de 0 a 1, en donde 0 implica no aplicar las medidas de SD y 1 representa aplicar la cuarentena más estricta. Sin embargo, en la realidad, los gobiernos cuentan con un conjunto discreto de medidas de distanciamiento social que pueden implementar en la población: uso de barbijos/tapabocas, prohibición de reuniones público-privadas, tele-trabajo, cierre de instituciones educativas, cierre de comercios no esenciales, cuarentena total, entre otras. Dichas medidas carecen de una naturaleza continua, con lo cual, proponer una estrategia más realista consiste en considerar que la acción de control sólo puede tomar un rango finito y discreto de valores. El desafío aquí surge del hecho de que al considerar la acción de control de esta forma, el problema de optimización (OCP, por sus siglas en inglés) pasa a ser de la forma mixto-entero (Floudas, 1995; Prodan et al., 2016; Sereno et al., 2023b).
- **Tiempos mínimos-máximos de permanencia activos:** a la hora de definir e implementar políticas de distanciamiento social, las entidades gubernamentales pasan por procesos que requieren cantidades significativas de tiempo, recursos humanos, económicos y logísticos. Por lo cual, diseñar políticas de SD para que duren una semana, o menos, carece de sentido en términos prácticos. Por otra parte, aplicar las medidas de distanciamiento social más severas durante un periodo de tiempo prolongado puede causar fatiga social y problemas económicos. Aquí es donde muchas propuestas que se reportan en la literatura carecen de los requerimientos necesarios para ser implementadas en la realidad, ya que no se trata solo de cambiar el tiempo de muestreo del algoritmo de control, sino más bien de diseñar una propuesta que considere, explícitamente, un tiempo mínimo y máximo de permanencia activo para cada una de las medidas de distanciamiento social que se desean implementar. Esta necesidad de particularizar los tiempos de permanencia, tanto mínimos como máximos, nace del hecho de que aplicar la medida de SD más suave (por ejemplo uso de barbijos), no requiere el mismo esfuerzo económico y social que aplicar la medida más severa (cuarentena total) (Sereno et al., 2023a).
- **Tiempos mínimos de permanencia inactivos:** en este caso, se supone que una vez que se deja de implementar una medida de distanciamiento social, la misma entra en un período inactivo. Esto quiere decir que no podrá ser utilizada durante un período de tiempo predeterminado, lo cual permite, en término prácticos, darle un descanso a la población. Esta restricción puede ser útil para los casos en los que las medidas de SD incluyen intervenciones que fatigan de una forma considerable a la población. En la presente tesis,

sólo se aplicarán tiempos mínimos de permanencia inactivos (una vez se deja de usar determinada medida de SD, la misma debe permanecer inactiva durante un período mínimo de tiempo, antes de ser nuevamente activada), ya que a efectos prácticos un tiempo máximo de permanencia inactivo (una vez se deja de usar determinada medida SD, la misma no debe permanecer inactiva por más de un período máximo de tiempo) carece de sentido.

En la literatura podemos observar diferentes estrategias de control a lazo cerrado para el manejo de brotes epidemiológicos haciendo uso de intervenciones no farmacéuticas, NPI's. Sin embargo, en la mayoría de los casos la formulación de dichas estrategias de control va a contramano del análisis dinámico (del modelo tipo SIR) presentado en el capítulo anterior. Esto lo podemos ver claramente en propuestas interesantes tales como Morato et al. (2020); Köhler et al. (2021); Péni et al. (2020), en donde la formulación de la función objetivo deriva en un (innecesario, según nuestra perspectiva) conflicto de intereses entre el objetivo de contener la pandemia y el de reducir el costo de las medidas de SD, lo cual, como observamos en el capítulo anterior, deriva en soluciones de bajo desempeño. En muchos de estos casos, podemos observar además que, una vez se libera el sistema de las medidas de SD, aparece un rebrote epidemiológico. Este efecto se puede corroborar directamente al observar las gráficas de simulación presentadas por dichos autores. Por otro lado, algunos autores tales como Carli et al. (2020); Péni and Szederkényi (2021) proponen acciones de control más realistas, considerando que solo pueden tomar una cantidad posible de valores discretos. No obstante, ninguna de las dos estrategias considera tiempos mínimos y máximos para la aplicación de cada una de las posibles medidas de distanciamiento social.

En el presente capítulo diseñaremos y aplicaremos (mediante simulación) distintas estrategias de control MPC que buscan dar cuenta de escenarios epidemiológicos realistas. Para ello, de acuerdo a los desafíos planteados más arriba, se propone primeramente cerrar el lazo de control del problema de control óptimo presentado en el capítulo anterior, para considerar la información actualizada en cada momento de la epidemia y, de este modo, añadir robustez al algoritmo de control. Como segunda medida, se diseñará y utilizará (como modelo de predicción) un modelo epidemiológico de tipo SIR con acciones de control cuantizadas, lo que se traduce a un modelo del tipo conmutable (switching) en donde cada sub-modelo representará a cada una de las medidas de distanciamiento social a implementar (todos los modelos conservarán la misma estructura dinámica, y solo cambiará el número de reproducción). Como tercera medida, se presentará el desarrollo de la propuesta de tiempos de permanencia activos e inactivos y su vinculación con la formulación de control predictivo basado en modelo. Las simulaciones se presentarán utilizando el formato de caso de estudio implementado en el capítulo anterior, de tal forma de mostrar una comparación preliminar, para el caso de incertidumbre. Luego se validarán las diferentes propuestas tanto en el modelo epidemiológico SIR básico, como en dos modelos compartimentales más complejos (modelo SIDARTHE (Giordano et al., 2020) y SLPIAHRD (Péni et al., 2020)), para enfatizar que los resultados teóricos son suficientemente generales para contener este y otros tipos de extensiones de modelos publicados en la literatura. Para evaluar la robustez, se

considerarán escenarios de incertidumbre tanto en la realimentación de estados, como en las acciones de control aplicadas sobre el sistema. Además, se evaluará el impacto de considerar diferentes niveles de distanciamiento social en el desempeño del controlador. Por su parte, para validar la propuesta de los tiempos de permanencia activos e inactivos, se simularán diferentes escenarios y se evaluará el desempeño de la estrategia bajo diferentes configuraciones, de modo de dilucidar cómo estas últimas afectan el desempeño del controlador. Finalmente, se presentarán las discusiones, conclusiones y trabajo futuro en el área.

2.2. Modelo tipo SIR con acciones de control cuantizadas

Consideremos el modelo epidemiológico adimensional del tipo SIR, presentado en la Ecuación (1.1) del capítulo previo, que describe la fracción de susceptibles e infectados, en la escala temporal $\tau := t\gamma$. En ese caso, se tenía que el número de reproducción de la epidemia era variante en el tiempo y estaba dado por $\mathcal{R}(\cdot) := \beta(\cdot)/\gamma$. Con el fin de tener en cuenta la naturaleza cuantizada* de las acciones de control, ahora se tiene que el número de reproducción no cumple con la condición $\mathcal{R}(\cdot) \in \Omega_{\mathcal{R}}$.

Siendo consistentes con las medidas de distanciamiento social reales tomadas por diferentes gobiernos, se asume que las medidas no pueden ser representadas por medio de valores continuos, sino a través de un número finito de posibles valores. El rango de valores va desde las medidas de SD más leves (uso de tapabocas, cierre de espacios públicos, suspensión del transporte público, entre otras), hasta las más estrictas (cierre de comercios no esenciales, cuarentena, entre otros). Para representar esta característica en la acción de control, reescribimos el número de reproducción como,

$$\mathcal{R}^\sigma(\tau) = \bar{\mathcal{R}} - \sigma(\tau)\Delta\mathcal{R}, \quad (2.1)$$

con

$$\Delta\mathcal{R} = \frac{\bar{\mathcal{R}} - \underline{\mathcal{R}}}{n_s},$$

donde $n_s \in \mathbb{I}$ representa el número de posibles medidas de SD que se pueden tomar, y $\sigma(\tau) \in \mathbb{I}_{[0, n_s]}$ es la acción de control (representando un patrón de intervenciones constante a tramos) que describe la severidad de las medidas de SD a tomar. El caso $\sigma(\tau) = 0$ corresponde a no realizar intervenciones, mientras que $\sigma(\tau) = n_s$ corresponde a la medida de SD más estricta. Para considerar los tiempos iniciales y finales del período de intervención, se asume que $\sigma \in \Omega^\sigma$ con:

$$\Omega^\sigma := \{\sigma(\cdot) : \mathbb{R}_{[0, \infty)} \rightarrow \mathbb{I}_{[0, n_s]} : \sigma(\tau) = 0, \text{ para } \tau \in [0, \tau_i) \cup (\tau_f, \infty)\}. \quad (2.2)$$

Una gráfica ilustrativa de la variable $\sigma(\tau)$ es presentada en la Figura 2-1, donde se puede observar que $\mathcal{R}^\sigma(\tau)$ es una función constante a tramos. Una asignación ilustrativa de diferentes niveles

*Def. matemática: restringir una variable de un conjunto de valores continuos a un conjunto de valores discretos.

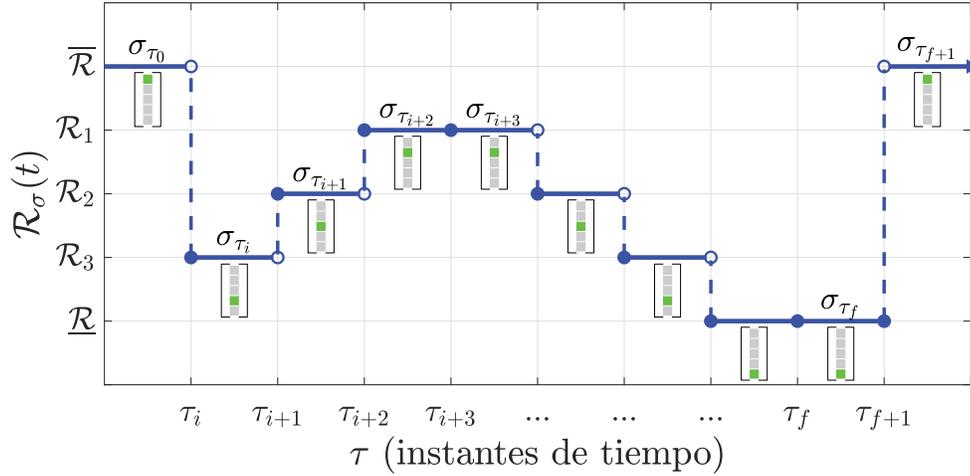


Figura 2-1. Esquema de medidas de SD cuantizadas, cuando el número discreto de posibles medidas es $n_s = 4$.

de medidas de SD se presenta en la Tabla 2-1, correspondiente a una metodología similar que fue implementada por el Ministerio de Salud Italiano, durante la pandemia por SARS-CoV-2, en donde cada una de las regiones y provincias autónomas fueron clasificadas en cuatro áreas posibles - rojo, naranja, amarillo y blanco - de acuerdo con los escenarios de riesgo (Italian Ministry of Health, 2022).

Tabla 2-1.: Niveles de severidad en las medidas de SD, cuando $n_s = 4$, por lo tanto $\Delta\mathcal{R} = (\bar{\mathcal{R}} - \underline{\mathcal{R}})/4$.

$\sigma(\tau)$	NPI	$\mathcal{R}^\sigma(\tau)$
0	No intervención	$\bar{\mathcal{R}}$
1	Adición del uso de tapabocas	$\bar{\mathcal{R}} - \Delta\mathcal{R}$
2	Adición del cierre de instituciones educativas	$\bar{\mathcal{R}} - 2\Delta\mathcal{R}$
3	Adición de medidas “quedarse en casa”	$\bar{\mathcal{R}} - 3\Delta\mathcal{R}$
4	Cuarentena más estricta (todas las medidas posibles)	$\underline{\mathcal{R}}$

Para hacer explícita la acción de control en el modelo tipo SIR, definimos el siguiente modelo de naturaleza conmutada con respecto a la variable σ , como

$$\begin{aligned}\dot{S}(\tau) &= -\mathcal{R}^\sigma(\tau)S(\tau)I(\tau), \\ \dot{I}(\tau) &= \mathcal{R}^\sigma(\tau)S(\tau)I(\tau) - I(\tau),\end{aligned}\tag{2.3}$$

donde se puede observar que el nuevo sistema es un caso particular de sistema conmutado, es decir, la acción de control consiste en seleccionar uno de los posibles subsistemas, Anderson et al. (2021, 2020). Finalmente, las poblaciones de individuos susceptibles e infectados están restringidas al conjunto \mathcal{X} , según la Ecuación (1.3), para $\tau \geq 0$.

Como se describió en el Capítulo II-1, el Sistema 2.3 cuenta con un conjunto de equilibrio que puede ser dividido en dos subconjuntos, $\mathcal{X}_s = \mathcal{X}_s^{st} \cup \mathcal{X}_s^{un}$, en donde

$$\mathcal{X}_s^{un} := \{(\bar{S}, \bar{I}) \in \mathcal{X} : \bar{S} \in (S^*, 1], \bar{I} = 0\},$$

es un equilibrio inestable (que contiene el equilibrio sano), y

$$\mathcal{X}_s^{st} := \{(\bar{S}, \bar{I}) \in \mathcal{X} : \bar{S} \in [0, S^*], \bar{I} = 0\},$$

es el único conjunto asintóticamente estable, definido por el Teorema 1.1, con dominio de atracción \mathcal{X} y $S^* = 1/\bar{\mathcal{R}}$ definido como el valor de inmunidad de rebaño. La Figura 1-2, Capítulo 1, presenta un diagrama de fase ilustrativo para comprender claramente los conjuntos anteriormente mencionados.

2.2.1. Índices de desempeño

En el capítulo anterior, los índices de desempeño, tanto epidemiológicos como socio-económicos, fueron definidos a partir del análisis dinámico. A continuación, se van a sintetizar dichos índices, con el fin de ser utilizados para evaluar la performance de los algoritmos de control aquí propuestos.

1. **Prevalencia máxima de infectados:** el primer índice de severidad epidémica, el *IPP*, se define como:

$$IPP := \max_{t \in [0, \infty)} I(t). \quad (2.4)$$

Un *IPP* alto, indica que la capacidad de la red hospitalaria puede estar sobrecargada.

2. **Tamaño final de la epidemia:** el segundo índice de severidad epidémica, el *EFS*, se define como:

$$EFS := 1 - S_\infty. \quad (2.5)$$

Un *EFS* alto, significa una mayor cantidad de personas infectadas al final de la epidemia y, por lo tanto, una mayor cantidad de muertos.

3. **Índice de distanciamiento social:** el tercer índice de severidad epidémica, el *SDI*, se define como:

$$SDI := \int_0^\infty (\bar{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t)) dt = \int_{t_i}^{t_f} (\bar{\mathcal{R}} - \mathcal{R}(t)) dt. \quad (2.6)$$

Un *SDI* alto, significa medidas de distanciamiento social más estrictas y prolongadas en el tiempo, causando mayor fatiga social y económica.

4. **Instante de inmunidad de rebaño:** el cuarto índice de severidad epidémica, el *HIT*, se define como:

$$HIT := t^*, \quad (2.7)$$

donde t^* es tal que $S(t^*) = S^*$. Un *HIT* alto significa que el sistema tarda en converger a la región asintóticamente estable.

2.3. Formulación de una estrategia de control a lazo cerrado

En el Capítulo 1, definimos tanto los objetivos de control epidemiológicos, ECO, como los objetivos de control socio-económicos, SECO, Definiciones 1.1 y 1.2, respectivamente, y abordamos teóricamente diferentes estrategias a lazo abierto para considerar ambos objetivos. A continuación, extendemos esta idea - que no es directamente aplicable a problemas de la realidad - a esquemas realimentados para considerar incertidumbres y escenarios más complejos de la epidemia.

2.3.1. Sistema en tiempo discreto

El primer paso hacia una estrategia de control a lazo cerrado consiste en obtener una versión en tiempo discreto del Sistema (2.3) junto con la Ecuación (2.1), para que el control predictivo basado en modelo pueda utilizarlo como modelo de predicción. El Sistema (2.3) es discretizado a través de una aproximación ODE por medio del método estándar explícito Runge-Kutta 4, para obtener el sistema en tiempo discreto de la forma $x_{k+1} = F(x_k, \sigma_k)$, con $k \in \mathbb{I}_{0:\infty}$. En este caso $F(\cdot)$ representa la función no lineal en tiempo discreto correspondiente al Sistema (2.3), x_k el vector de estados en el tiempo de muestreo k (es decir, $x_k := x(kT_s)$, siendo $T_s > 0$ el tiempo de muestreo), y σ_k la entrada de control de tal forma que $\sigma(\tau) = \sigma_k$, $t \in [kT_s, (k+1)T_s]$.

2.3.2. Formulación de MPC no lineal conmutado

En esta sección, presentamos la estrategia de control basada en modelo que hace uso explícito del análisis realizado en el capítulo anterior. La idea principal es extender la estrategia de control óptimo \mathcal{P}_{opt} (Ecuación (1.16)) presentada en la Sección 1.4.3, hacia un esquema MPC. Dicha estrategia, de amplio uso en ámbitos industriales, pero también en problemas típicos de la ingeniería y la bioingeniería, consiste en reemplazar el único problema de optimización que resuelve la estrategia de control óptimo, por una secuencia de problemas de optimización, vinculados secuencialmente, que actualizan los parámetros de optimización de acuerdo a los cambios del sistema. Más concretamente, el parámetro (de optimización) que se actualiza es el estado medido (o estimado) del sistema bajo control, el cual a su vez depende de la última acción de control que la misma estrategia implementó previamente. Una vez resuelto el problema correspondiente a un tiempo dado, sólo se aplica al sistema la primera acción de control óptima, se descarta el resto, se espera un nuevo tiempo de muestreo, y con la nueva medida del estado del sistema se repite el problema de optimización (Rawlings and Risbeck, 2017).

La función de costo a minimizar en línea por el control NMPC (MPC no lineal) viene dada por:

$$V_N(x; \sigma) = \sum_{j=0}^{N-1} R \|\sigma(j)\|^2 + Q \|S(j) - S^*\|^2, \quad (2.8)$$

donde N es el horizonte de predicción de la estrategia de control, y R y Q son constantes de penalización positivas, para la entrada y los estados, respectivamente. El estado actual en el tiempo k , que denota el tiempo discreto en que se resuelve cada problema de optimización, está dado por $x = x(0) = (S(0), I(0))$ y $\sigma := \{\sigma(0), \sigma(1), \dots, \sigma(N-1)\}$ es la secuencia de acciones de control a optimizar, con $\sigma(j) \in \mathbb{I}_{[0,n]}$, para $j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$. El problema de optimización a ser resuelto en cada tiempo de muestreo $k \in [k_i, k_f]$, con $k_i := \frac{t_i}{T_s}$, $k_f := \frac{t_f}{T_s}$, está dado por:

$\mathcal{P}_{sNMPC}(x(0), S^*, I_{\max}; \sigma(\cdot)) :$

$$\begin{aligned} & \underset{\sigma(\cdot)}{\text{mín}} && V_N(x; \sigma(\cdot)) \\ & \text{s.a.} && \\ & && x(0) = x(k), \\ & && x(j+1) = F(x(j), \sigma(j)), \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && x(j) \in \mathcal{X}, \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && \sigma(j) \in \mathbb{I}_{[0;n]}, \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && I(j) \leq I_{\max}, \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \end{aligned} \quad (2.9)$$

donde la restricción $I(j) \leq I_{\max}$ se incluye para que la población infectada no sobrepase el valor máximo permitido I_{\max} . Una vez la solución óptima, σ^* , es calculada, la primera acción de control $\sigma^*(0)$ es aplicada al sistema, el tiempo discreto es movido hacia delante (es decir, $k \rightarrow k+1$), y la iteración del algoritmo continúa con una nueva solución del OCP, lo que se conoce en la literatura como control de horizonte deslizante. Es importante remarcar que el uso de acciones de control con valores discretos deriva en el uso de algoritmos de optimización del tipo mixto-entero para poder resolver el problema de optimización \mathcal{P}_{sNMPC} .

El problema de optimización presentado en la Ecuación (2.9) se diferencia de las típicas propuestas de MPC, en donde el objetivo epidemiológico se busca por medio de minimizar $I(\tau)$ con respecto al tiempo. De hecho, en nuestra propuesta, parte de los objetivos son alcanzados por factibilidad, no por optimalidad, esto se debe a que $I(\tau)$ no es minimizado, sino que está restringido a ser menor que I_{\max} a lo largo del tiempo. Esto es de esta manera porque, como se mostró en el capítulo anterior, una vez que el virus ha circulado en la población, manteniendo $I(\tau) \leq I_{\max}$, se alcanza el área bajo la curva de $I(\tau)$ correspondiente a $S_{\infty} = S^*$. Después de este período transitorio, es decir, una vez $S_{\infty} = S^*$ e $I(k) \leq I_{\max}$, la función de costo sólo penaliza la severidad del distanciamiento social, que es lo único que se puede hacer llegado a esta instancia y representa un problema no trivial.

Es importante remarcar que existen dos formas de lograr los objetivos de control por medio de una estrategia de horizonte deslizante. La primera, que sigue casi directamente el control óptimo de la Ecuación (1.16), consiste en imponer restricciones terminales en $S(j)$ e $I(j)$ de tal forma que $S(N) = S^*$ e $I(N) = I_{det}$, donde I_{det} es un valor muy pequeño de umbral detectable, que corresponde a la condición de cuasi-equilibrio. De esta forma, la función de costo está enteramente dedicada a minimizar las intervenciones, y la factibilidad recursiva, junto con la estabilidad, están formalmente garantizadas, siempre que el horizonte de control N sea suficientemente largo para que la restricción terminal sea factible[†]. La segunda, implementada en el problema de optimización \mathcal{P}_{sNMPC} , consiste en reemplazar la restricción terminal por el costo $q\|S(j) - S^*\|^2$, siendo $j = \{1, \dots, N\}$ los tiempos de predicción, y $q > 0$ un peso apropiado de penalización. Dado que esta formulación no incluye una restricción terminal, se garantiza la factibilidad recursiva para cualquier horizonte de predicción $N > 0$, pero formalmente no garantiza la estabilidad (aunque se demuestra que para valores suficientemente altos de q el lazo cerrado es estable). Para este caso, no se necesitan condiciones en $I(k)$, pues la convergencia de $S(k)$ a S^* (puesto que S es estrictamente decreciente para cualquier patrón de intervención) fuerza a $I(k)$ a ir hacia cero, después de alcanzar su valor máximo, para $k \rightarrow \infty$. Además, una vez $S(k) \approx S^*$ e $I(k) \approx 0$ (para un tiempo k lo suficientemente largo), sólo la penalización de las acciones de control $\sigma(k)$ permanecerá activa en la función de costo, forzando de esta manera la suspensión de las intervenciones ($\sigma(k) = \sigma^*(0) = 0$) sobre el final del período de intervenciones $[k_i, k_f]$, como se desea. Como se observará en las simulaciones, la formulación propuesta obtiene un desempeño más que aceptable en todos los casos.

Caso de estudio II.2.1: comparación de desempeño entre la estrategia de control óptimo a lazo abierto y la estrategia sNMPC

En este ejemplo se ilustrarán los beneficios de pasar de la estrategia de lazo abierto (control óptimo \mathcal{P}_{opt} , Ecuación (1.16)) a la estrategia de lazo cerrado sNMPC propuesta en el problema de control óptimo \mathcal{P}_{sNMPC} , Ecuación (2.9). Se simularán escenarios de incertidumbre a través de la inclusión de ruido multiplicativo para los estados: entre más grande sea la población de infectados, mayor será la incertidumbre, y ruido aditivo para la acción de control. Las diferentes medidas de SD propuestas para cada estrategia de control no serán acatadas de manera exacta por la población y podrán diferir en cada instante de tiempo. Retomando el sistema tipo SIR de la forma:

$$\dot{S}(\tau) = -\mathcal{R}^\sigma(\tau)S(\tau)I(\tau), \quad (2.10a)$$

$$\dot{I}(\tau) = \mathcal{R}^\sigma(\tau)S(\tau)I(\tau) - I(\tau), \quad (2.10b)$$

en el primer caso, en donde el ruido describe las incertidumbres asociadas a la recolección de datos epidemiológicos, el estado estimado se asume dado por $\hat{I} = I\eta_I$, donde η_I es un ruido normalmente distribuido con media 1 y desviación estándar 0.3, $\eta_I \sim \mathcal{N}(1, 0.3)$ (es decir, una incertidumbre de hasta el 30 %, del valor real de la población de infectados). Además, para conservar la suposición

[†] N debería respetar el tiempo que I tarda para alcanzar su valor máximo y luego decrece a cero.

de población constante, tomamos $\hat{S} = S + I(1 - \eta_I)$. En el segundo caso, donde el ruido describe la posibilidad de que la población no acate de manera exacta las medidas implementadas por el gobierno, la acción de control a aplicar al sistema viene dada por

$$\hat{\mathcal{R}}^\sigma(\tau) = \begin{cases} \mathcal{R}^\sigma(\tau), & \text{para } \sigma(\tau) = 0 \\ \mathcal{R}^\sigma(\tau) + \eta^\sigma, & \text{para } \sigma(\tau) \in \mathbb{I}_{[1:n]}, \end{cases} \quad (2.11)$$

donde η^σ es un ruido normalmente distribuido con media 0.3 y desviación estándar 0.3, $\eta^\sigma \sim \mathcal{N}(0.3, 0.3)$ (es decir, un error de hasta el 30 %, de valor real de la medida aplicada por el gobierno). La selección de este tipo de error sistemáticamente subestima la efectividad de las medidas de SD tomadas, para representar una discrepancia entre el comportamiento de la sociedad y las medidas que se deciden tomar. Además, no se consideran incertidumbres en la acción de control cuando $\sigma(\tau) = 0$, porque este caso corresponde a la no intervención.

Se simula un período total de 365 días, con un tiempo de muestreo de $T_s = 5$ días, considerando un $I_{\max} = 0.07$. El número de reproducción del virus sin intervenciones, $\overline{\mathcal{R}}$, se asume igual a 3 (es decir, $\beta = 0.3 \text{ días}^{-1}$, y $\gamma = 0.1 \text{ días}^{-1}$), mientras que con la intervención más estricta se tiene $\underline{\mathcal{R}} = 0.5$, por lo cual, si consideramos 4 posibles medidas de distanciamiento social, $n_s = 4$, \mathcal{R}^σ puede asumir los siguientes 5 valores: $\mathcal{R}_0 = 3$ (no intervención), $\mathcal{R}_1 = 2.375$, $\mathcal{R}_2 = 1.75$, $\mathcal{R}_3 = 1.125$ y $\mathcal{R}_4 = 0.5$ (intervención más estricta).

Las condiciones iniciales se configuran de la siguiente forma $I(0) = 1 \times 10^{-3}$, $S(0) = 1 - I(0)$, mientras que el sNMPC tiene permitido aplicar medidas de SD durante el intervalo de intervenciones definido desde el día 15, $\tau_i = 15$, hasta el día 180, $\tau_f = 180$, inclusive. El horizonte de predicción del controlador se configura en $N = 40$ días, las constantes de penalización se seleccionan como $r = 1 \times 10^{-1}$ y $q = 1 \times 10^3$ (para priorizar el objetivo epidemiológico sobre el objetivo socio-económico). Cabe destacar que el desempeño de ambos controladores bajo condiciones nominales, es decir, sin errores o incertidumbres, es similar. Las diferencias en desempeño aparecen cuando se consideran las incertidumbres realistas en las simulaciones.

La Figura 2-2a muestra la evolución temporal de la población susceptible durante un año para la estrategia de control óptimo \mathcal{P}_{opt} , denominada como “Lazo-abierto CO”, y la formulación sNMPC, denominada como “sNMPC”, para un total de 100 simulaciones considerando los ruidos aleatorios. Como puede observarse, ambos controladores logran llevar a la población susceptible a la región estable \mathcal{X}_s^{st} , no obstante, sólo el sNMPC es capaz de lograr un valor cercano a S^* , debido a su capacidad de respuesta ante la realimentación de estados. Esto es altamente deseado, puesto que una vez S_∞ pasa por debajo de S^* , la población de infectados ya no puede volver a crecer.

La evolución temporal de la población de infectados se muestra en la Figura 2-2b. En este caso, se puede observar que, con el controlador realimentado propuesto, la población de infectados

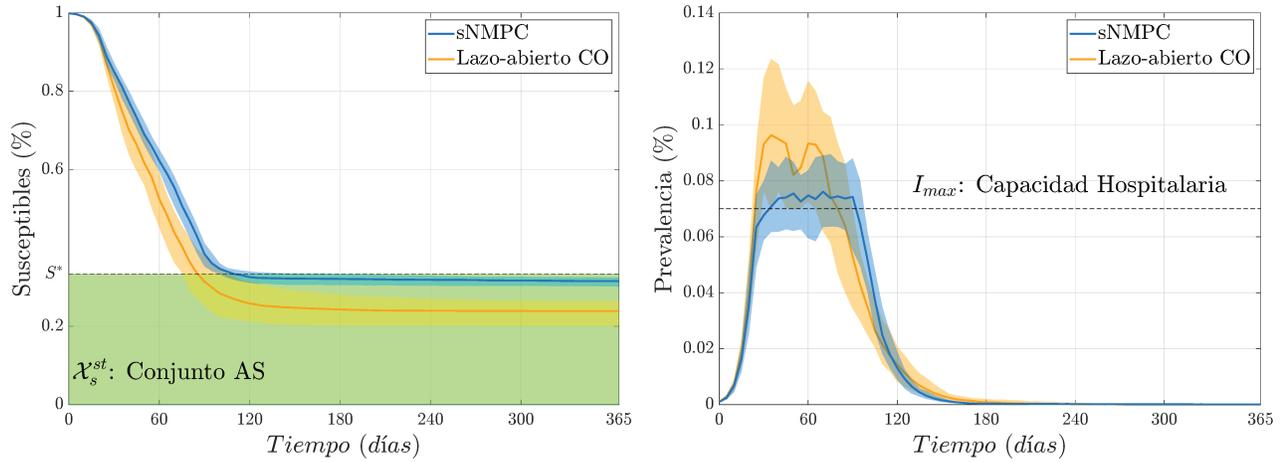
Tabla 2-2.: Índices de desempeño para el modelo SIR básico

Índice	Lazo-abierto OC	sNMPC
EFS	0.7612	0.6869
IPP	0.0963	0.0761
SDI	30.6136	50.5219

se mantiene cerca de la capacidad máxima hospitalaria. Los sobrepasos observados se dan en gran medida cuando la incertidumbre está sobrestimando el valor real, en el pico más alto de infectados. Sin embargo, se puede observar que el sobrepaso de I_{\max} se da en mayor medida para la estrategia de control óptimo a lazo abierto.

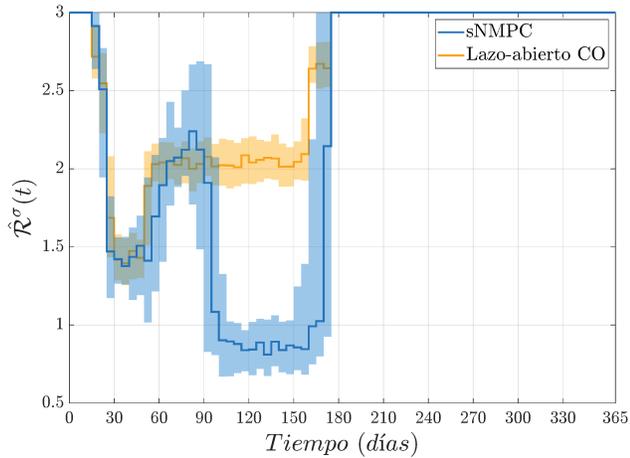
Finalmente, la Figura 2-2c muestra la evolución temporal de las medidas de SD aplicadas al sistema, es decir, la expresada en la Ecuación (2.11). Es importante notar que el ruido hace que en cada período de tiempo kT_s la población acate de manera diferente las medidas de SD adoptadas y por ello se observan cambios de $\hat{R}^\sigma(\tau)$ en cada instante de tiempo. Como puede observarse, el control a lazo abierto no es tan agresivo como el control a lazo cerrado sNMPC, porque no está considerando la diferencia significativa entre planta y modelo, dada por la re-alimentación de estados. Como es de esperar, cuando I está sobrepasando I_{\max} y S está muy por debajo de S^* , el control a lazo abierto no reacciona de una forma deseable a esta situación, ya que no cuenta con la información actual de los estados realimentados. A manera de comparación numérica, el promedio de cada uno de los índices de desempeño obtenidos por cada controlador se presentan en la Tabla 2-2.

Para finalizar, es importante aclarar que, si bien en la literatura se presentan las medidas de distanciamiento social con naturaleza cuantizada (Péni et al., 2020; Carli et al., 2020; Morato et al., 2020), lo cual es un paso importante para tener una propuesta más cercana a la realidad, en ninguno de esos trabajos se estudia concretamente qué impacto tiene el proceso de cuantización en la estrategia de control epidemiológico. Es importante estudiar para qué casos la estrategia obtiene un mejor desempeño, si es mejor tener una estrategia tipo on-off (todo abierto o todo cerrado como la presentada los autores Morato et al. (2020)) o una estrategia con varios niveles de cuantización (como la propuesta presentada por los autores Péni et al. (2020); Carli et al. (2020)). En el siguiente caso de estudio se abordará en detalle este tema, para determinar si existe una cantidad de medidas de SD “óptimas” en el sentido de que logren un mejor desempeño para el control epidemiológico propuesto.



(a) Fracción de población susceptible para el modelo SIR básico. Los colores azul y amarillo representan el controlador sNMPC y el control óptimo a lazo abierto, respectivamente. Las líneas sólidas y la zonas sombreadas representan el valor medio y los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3), respectivamente.

(b) Fracción de población infectada para el modelo SIR básico. Los colores azul y amarillo representan el controlador sNMPC y el control óptimo a lazo abierto, respectivamente. Las líneas sólidas y la zonas sombreadas representan el valor medio y los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3), respectivamente.



(c) Número de reproducción real aplicado al sistema SIR básico como acción de control. Los colores azul y amarillo representan el controlador sNMPC y el control óptimo a lazo abierto, respectivamente. Las líneas sólidas y la zonas sombreadas representan el valor medio y los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3), respectivamente.

Figura 2-2. Comparación de desempeño entre la estrategia de control óptimo a lazo abierto y la estrategia sNMPC.

Caso de estudio II.2.2: impactos en el desempeño del algoritmo de control sNMPC al cuantificar las medidas de distanciamiento social

En este caso de estudio, se estudiará el desempeño del control sNMPC cuando se cambia la cantidad de medidas de distanciamiento social disponibles. Además, para realizar este estudio se hará uso del modelo SLPIAHRD presentado por los autores Péni et al. (2020), el cual es un modelo compartimental extendido y orientado al control, que permitirá validar la estrategia sNMPC en modelos más complejos que el presentado en el caso de estudio anterior. El modelo SLPIAHRD divide la población en 8 compartimentos, S representa la población Susceptible, es decir, aquellos que son vulnerables a contraer el virus infeccioso, L representa la población Latente, aquellos que han contraído el virus pero aún no han desarrollado síntomas ni son contagiosos, P es el compartimento de los pre-sintomáticos, que son aquellas personas que son infecciosas pero no han desarrollado ningún síntoma. Cumplido el período de incubación del virus en el compartimento P , los individuos son trasladados hacia el compartimento de asintomáticos A o sintomáticos I , según sea el caso. Los individuos del compartimento A siempre se recuperan, sin embargo, los individuos del compartimento I pueden desarrollar síntomas más graves y son trasladados al compartimento de Hospitalizados, H . Eventualmente, los pacientes en H se pueden recuperar, y pasar al compartimento R , o fallecer, y pasar al compartimento D . El sistema dinámico se compone de 8 ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de la población a través del tiempo de la forma,

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_S(t) &= -\beta [x_P(t) + x_I(t) + \delta x_A(t)]x_S(t), \\
 \dot{x}_L(t) &= \beta [x_P(t) + x_I(t) + \delta x_A(t)]x_S(t) - \alpha x_L(t), \\
 \dot{x}_P(t) &= \alpha x_L(t) - p x_P(t), \\
 \dot{x}_I(t) &= q p x_P(t) - \rho_I x_I(t), \\
 \dot{x}_A(t) &= (1 - q) p x_P(t) - \rho_a x_A(t), \\
 \dot{x}_H(t) &= \rho_I \eta x_I(t) - h x_H(t), \\
 \dot{x}_R(t) &= \rho_I (1 - \eta) x_I(t) + \rho_A x_A(t) + (1 - \mu) h x_H(t), \\
 \dot{x}_D(t) &= \mu h x_H(t),
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

en donde los parámetros del modelo fueron identificados para el caso de la pandemia COVID-19 en Hungría, tomados de los autores en Péni et al. (2020), y presentados aquí en la Tabla 2-3.

La relevancia de los estudios dinámicos presentados en el Capítulo 1, sobre los conjuntos de equilibrio y estabilidad para modelos epidemiológicos del tipo SIR, radica en el hecho de que se pueden extender y aplicar a modelos compartimentales más complejos, como el SLPIAHRD. De hecho, sus 8 compartimentos pueden ser agrupados en las tres categorías generalizadas del modelo SIR: Susceptible, Infectados/Infecciosos, y Removidos. De esta manera, se tiene que los *Susceptibles* están dados por S , mientras que los *Infectados/Infecciosos* están dados por $\{L, P, I, A, H\}$, y los *Removidos* por $\{R, D\}$. Considerando que no existen flujos adicionales a

los presentados en el modelo SIR tradicional, el análisis de estabilidad presentado en el Capítulo 1 sigue siendo válido, lo cual permite implementar los objetivos de control ECO y SECO (Definiciones 1.1 y 1.2, respectivamente), para la formulación de la estrategia de control del modelo SLPIAHRD.

Tabla 2-3.: Parámetros del modelo SLPIAHRD (Péni et al., 2020).

Parámetro	Valor	Significado
α^{-1}	2.5 (días)	Período de latencia
p^{-1}	3 (días)	Período pre-sintomático
β	1/3	Tasa de transmisión del virus
δ	0.75	Transmisibilidad relativa de asintomáticos
q	0.6	Probabilidad de desarrollar síntomas
ρ_A^{-1}	4 (días)	Período de infección asintomáticos
ρ_I^{-1}	4 (días)	Período de infección sintomáticos
η	0.076	Probabilidad de hospitalización
h^{-1}	10 (días)	Duración media de la hospitalización
μ	0.145	Tasa de mortalidad

El número de reproducción para el caso del modelo SLPIAHRD esta dado por,

$$\mathcal{R}(\cdot) = \beta(\cdot) \left(\frac{1}{p} + \frac{q}{\rho_I} + \frac{\delta(1-q)}{\rho_A} \right), \tag{2.13}$$

que depende directamente del parámetro variante en el tiempo $\beta(\cdot)$, que es la tasa[‡] de transmisión del virus, afectada por las medidas de distanciamiento social. De esta forma, el efecto de cualquier intervención (desde el uso obligatorio de tapabocas hasta la cuarentena estricta) puede ser representado por un rango de valores discretos de la tasa de transmisión del virus β . Tomando los datos reportados en Péni et al. (2020), el rango de valores posibles es $0.067 \leq \beta \leq 1/3$, donde $\beta_{min} = 0.067$ corresponde a la medida de distanciamiento social más estricta posible (notar que en un escenario realista, dicha medida no puede hacer que el parámetro de transmisión del virus sea exactamente igual a 0), y $\beta_{max} = 1/3$ representa la ausencia de medidas de SD. De esta forma, el valor mínimo y máximo del número de reproducción, $\underline{\mathcal{R}}$ y $\overline{\mathcal{R}}$, son calculados implementando los valores de β , de tal forma que la acción de control sea representada de la forma propuesta en la Ecuación (2.1).

[‡]Notar que si bien β se suele denominar tasa de contagios - y así la llamamos en la tesis -, no es exactamente una tasa, sino una tasa fraccional. La tasa de contagios, medida en individuos infectados por unidad de tiempo, está dada en realidad por toda la ecuación de \dot{x}_s .

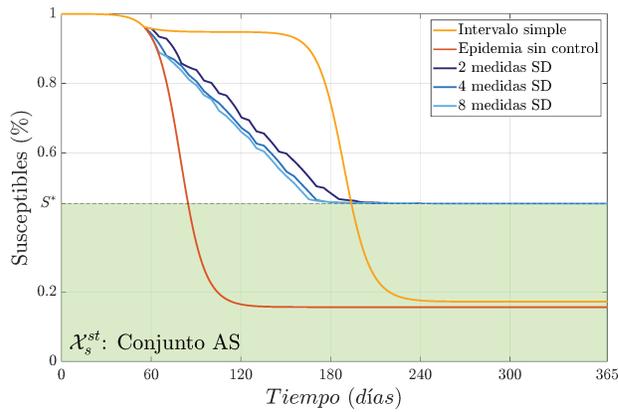
Para este caso de simulación se implementará la formulación del sNMPC conmutado presentada en la Ecuación (2.9). Dado que el modelo tiene un mayor detalle en los compartimentos infecciosos, la restricción en los infectados puede ser impuesta directamente en la población hospitalizada, es decir $H(j) \leq H_{max}$, en donde H_{max} representa la capacidad hospitalaria del sistema de salud. En este caso buscaremos evidenciar los cambios en el desempeño del controlador debido a cantidades diferentes de medidas de SD que se pueden tomar, por lo cual no consideraremos ruido en los estados y las entradas, para que el efecto sea atribuido de manera directa a los cambios en la cantidad de medidas de SD disponibles.

Para las simulaciones del modelo SLPIAHRD se considera un período de simulación de 365 días, con tiempo de muestreo $T_s = 5$ días, y el compartimento de Hospitalizados $H(t)$ es restringido por una capacidad máxima hospitalaria de $H_{max} = 0.002$, en fracción de la población total, en donde la población total es 9.8 millones de personas (Péni et al., 2020). En este caso consideraremos diferentes niveles de intervención dentro del rango de $\beta_{min} = 0.067$ ($\mathcal{R} = 0.44$) y $\beta_{max} = 1/3$ ($\overline{\mathcal{R}} = 2.2$). De acuerdo con estos valores, el valor de inmunidad de rebaño queda definido por $S^* = 1/\overline{\mathcal{R}} = 0.4545$. Las condiciones de simulación fueron tomadas del trabajo de Péni et al. (2020), el espacio de estados es normalizado en $[0, 1]$, y los estados iniciales están dados por $L(0) = 2.0408 \times 10^{-5}$, $P(0) = 5.1020 \times 10^{-6}$, $I(0) = 2.0408 \times 10^{-7}$, $A(0) = 1.0204 \times 10^{-7}$, y $S(0) = 1 - L(0) - P(0) - I(0) - A(0)$. El horizonte de predicción del controlador fue seleccionado como $N = 30$ días, mientras que las constantes de penalización fueron seleccionadas como $r = 1 \times 10^{-3}$ y $q = 1 \times 10^3$. Esta configuración da prioridad al objetivo de control epidemiológico, y una vez cumplido éste, se minimiza el objetivo de control socio-económico (SDI). El tiempo inicial y final de las intervenciones fue configurado como $t_i = 15$ días y $t_f = 285$ días, respectivamente. De esta manera, el controlador tiene una ventana de 9 meses para aplicar las medidas de distanciamiento social correspondientes para cumplir con los objetivos de control. Para tener referencias de comparación, se simula una estrategia de intervalo simple bajo las mismas condiciones anteriormente mencionadas (denominado “Intervalo simple” en las gráficas de simulación), la cual consiste en aplicar la cuarentena más estricta posible, $\mathcal{R}^\sigma(t) = \underline{\mathcal{R}}$, durante dos meses seguidos, desde $t_i = 60$ días hasta $t_f = 120$ días. A su vez, se simula el modelo sin intervenciones, $\mathcal{R}^\sigma(t) = \overline{\mathcal{R}}$, para todo el período de simulación, y esta estrategia se denomina “Epidemia sin control” en las gráficas de simulación. Las Figuras 2-3a, 2-3b, 2-3c, y 2-3d muestran la evolución temporal de la población Susceptible, Total infectada, Hospitalizada y Fallecida, respectivamente, en tanto que la Figura 2-4 muestra la severidad de las medidas de SD aplicadas, es decir $\mathcal{R}^\sigma(t)$. Como se puede observar, el controlador propuesto con acciones de control discretizadas logra un buen desempeño para todas las cantidades de medidas de SD que se consideraron. El objetivo de control epidemiológico es logrado para todos los niveles de cuantización considerados, es decir que la población susceptible converge cerca al valor de inmunidad de rebaño S^* , y como podemos observar en la Tabla 2-4, el valor del EFS obtenido es bastante similar en todos los casos y muy cercano a su valor óptimo ($1 - S^* = 0.5455$).

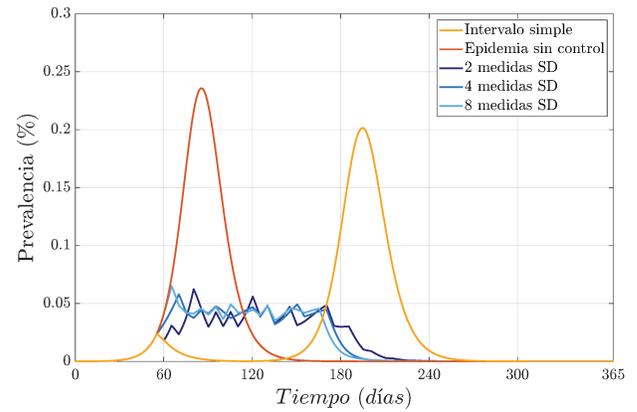
Como caso particular, podemos observar que la estrategia consistente en solo dos acciones de control posibles ($n_s = 2$), estrategia tipo on-off, obtiene un desempeño ligeramente mejor que los otros niveles de cuantización considerados, en cuanto al índice EFS, siempre que se considere un costo que tenga en cuenta dicho índice. Existen en la literatura una variedad de propuestas de control epidemiológico de este tipo, estrategia todo abierto o todo cerrado (Morato et al., 2020; Bisiacco and Pillonetto, 2021; Bin et al., 2021), y ciertamente obtienen un buen desempeño - si no se tiene en cuenta para evaluarlo el índice EFS - y son robustas ante la variación de parámetros. No obstante, este tipo de estrategias trae consigo un mayor desgaste socio-económico, mayores valores de SDI, como puede observarse en la Tabla 2-4. Se destaca además, que dichas estrategias tienen como objetivo de control minimizar la población de infectados a lo largo del tiempo, contrario a los objetivos epidemiológicos aquí sustentados, por lo cual resultan en valores inaceptables del tamaño final de la pandemia, EFS.

La Tabla 2-4 evidencia que, entre más medidas de distanciamiento social se tengan disponibles, menor es el desgaste socio-económico de la población. De igual forma, entre más medidas de distanciamiento social se tienen disponibles, se logra converger más rápido a la región de equilibrio, \mathcal{X}_s^{st} , como lo indica el índice HIT (en unidades de meses), sugiriendo que entre más medidas de SD se tenga, el controlador contará con más grados de libertad para optimizar el desempeño, convergiendo de este modo más rápidamente a la región de equilibrio. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en el desempeño con respecto al índice IPP, lo que sugiere que el controlador siempre trabaja en el borde de la máxima capacidad hospitalaria H_{max} , cumpliendo siempre la restricción impuesta, para converger más rápido a la región de equilibrio. Entre más medidas de distanciamiento social se tiene, el controlador opera más cerca de H_{max} , lo que se puede observar en las Figuras 2-5a, y 2-5b. Operar cerca de H_{max} permite una convergencia más rápida al conjunto de equilibrio \mathcal{X}^{st} , y consecuentemente, permite eliminar las medidas de distanciamiento social más rápido. No obstante, operar cerca de H_{max} puede presentar riesgos al estar cerca de la capacidad máxima hospitalaria, por lo cual, al tener mayores niveles de cuantización, se deben considerar umbrales de seguridad para no sobrecargar el sistema de salud.

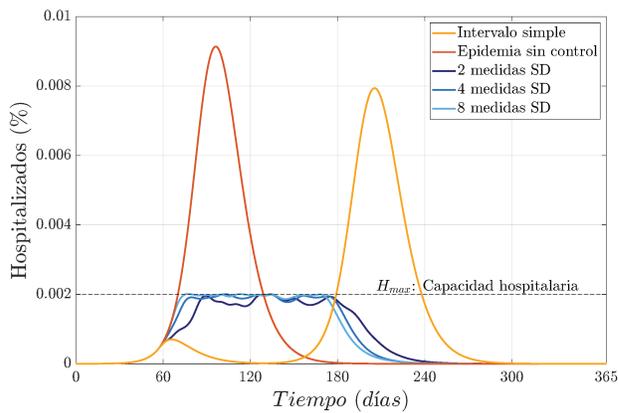
En la Figura 2-3c podemos observar que el controlador logra mantener a los hospitalizados bajo el umbral de la capacidad máxima hospitalaria, en todo tiempo, es decir $H(k) \leq H_{max}$. Para evitar la saturación de la capacidad hospitalaria, H_{max} puede considerarse menor al valor real. La principal consecuencia de reducir el umbral será prolongar las medidas de SD, pero a cambio se brindará mayor robustez para evitar la saturación de la capacidad hospitalaria. Por otro lado, la Figura 2-3d muestra que todas las configuraciones del controlador logran mantener a la población de fallecidos en valores menores que las estrategias de Intervalo simple y Epidemia sin control. Esto sugiere que un correcto diseño y una planeación adecuada de las medidas de SD permite también reducir la población final de fallecidos. De lo anterior resulta claro, también, que lograr este objetivo no pasa por el caso trivial de implementar la cuarentena total de manera indefinida, pues esto suele llevar a resultados contraproducentes, como los presentados en la Figura 2-3d, curva amarilla.



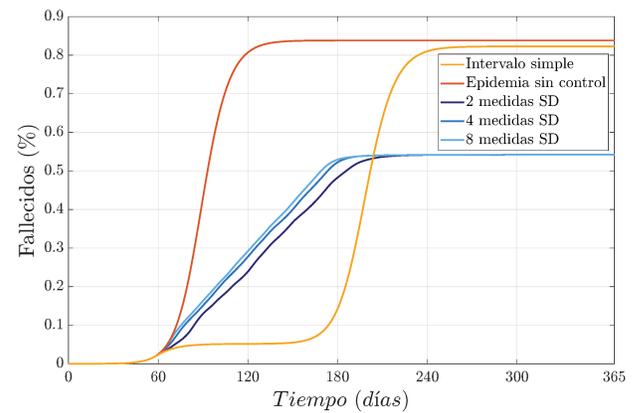
(a) Fracción de población susceptible para el modelo SLPIAHRD.



(b) Fracción de población total infectada para el modelo SLPIAHRD.



(c) Fracción de población Hospitalizada para el modelo SLPIAHRD.



(d) Fracción de población Fallecida para el modelo SLPIAHRD.

Figura 2-3. Impactos en el desempeño del algoritmo de control sNMPC al cuantificar las medidas de distanciamiento social. Los colores azul, amarillo, y rojo representan el controlador sNMPC, la Intervención simple y la Epidemia sin control, respectivamente. Las líneas de color azul, de oscuro a claro, representan los casos donde se consideran 2, 4, y 8 medidas de SD disponibles.

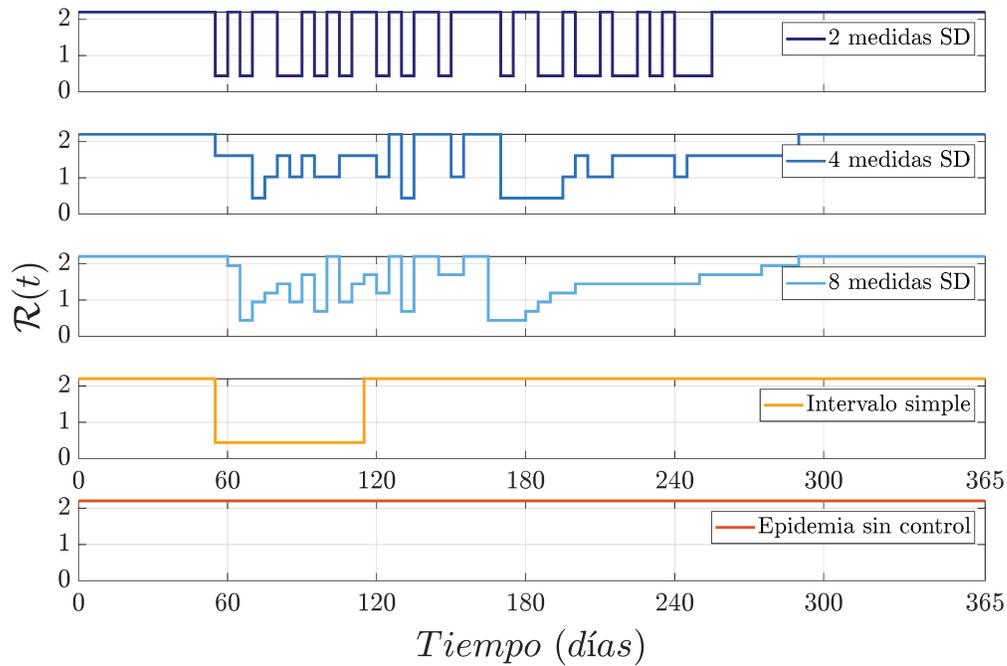


Figura 2-4. Número de reproducción como acción de control en el modelo SLPIAHRD. Los colores azul, amarillo, y rojo representan el controlador sNMPC, la Intervención simple y la Epidemia sin control, respectivamente. Las líneas de color azul, de oscuro a claro, representan los casos donde se consideran 2, 4, y 8 medidas de SD disponibles.

Tabla 2-4.: Índices de desempeño para el modelo SLPIAHRD

Medidas de Distanciamiento social	Índices de desempeño			
	EFS [%]	IPP [%]	SDI [adim]	HIT [Meses]
2	0.5455	0.0437	38.72	10.67
4	0.5456	0.0413	37.55	9.333
6	0.5457	0.0376	36.26	8.333
8	0.5458	0.0459	35.20	8.667
10	0.5459	0.0431	35.40	8.500
12	0.5461	0.0451	34.40	8.667

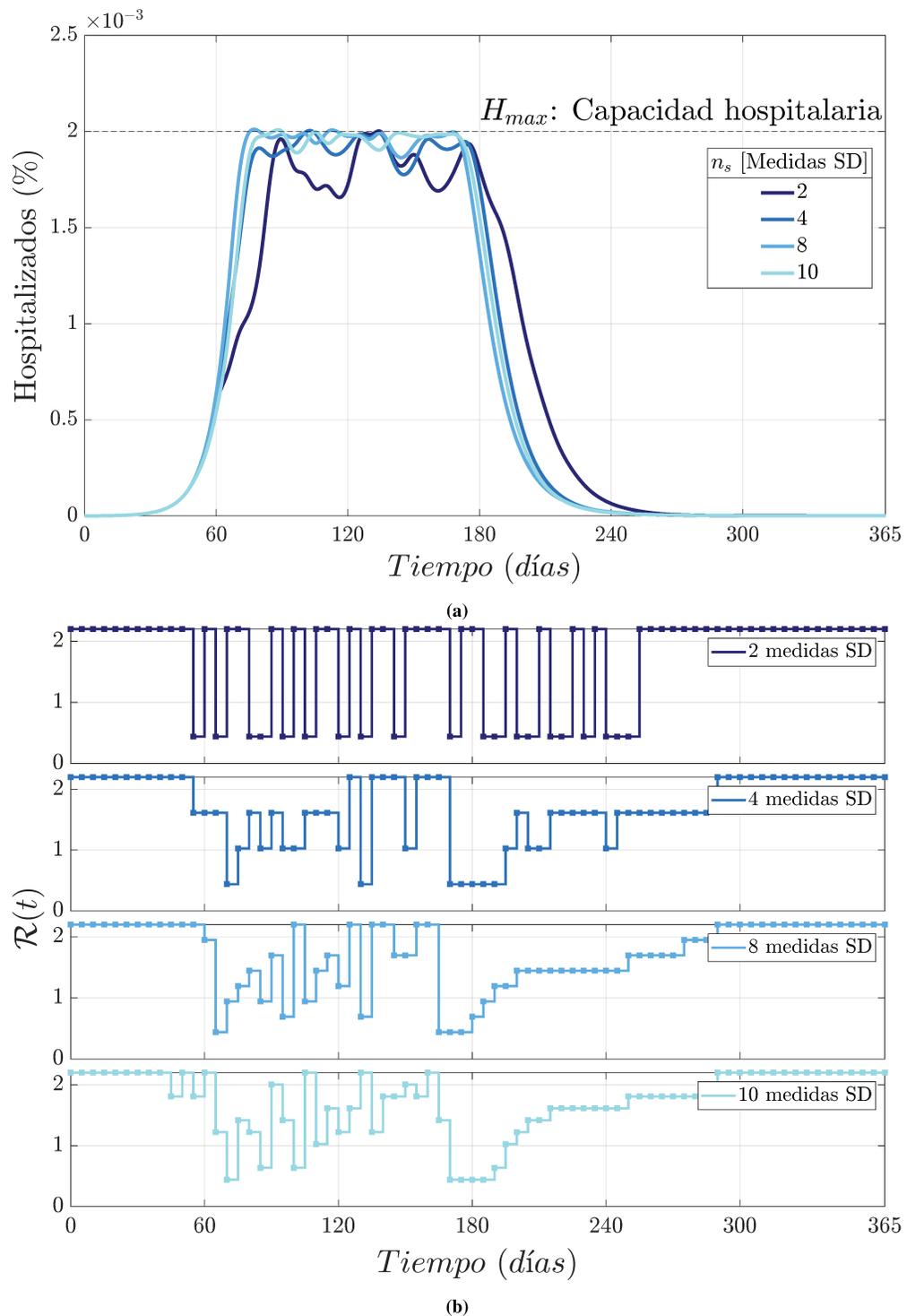


Figura 2-5. (a) Comportamiento de la población Hospitalizada ante cambios en la cantidad de medidas de SD que se pueden aplicar. (b) Acción de control acorde a diferentes cantidades de medidas de SD que se pueden aplicar. En este caso se consideran 2, 4, 8, y 10 posibles niveles de cuantización.

Otra limitación crítica en control epidemiológico, generalmente ignorada por muchas de las estrategias MPC presentadas en la literatura, son las llamadas restricciones de tiempos de permanencia, o “waiting-times”. Las intervenciones no-farmacológicas, principalmente las de distanciamiento social, no pueden ser modificadas cada semana o sostenidas por períodos prolongados, por razones tanto prácticas como de implementación. De hecho, pretender que la población acate patrones de distanciamiento social irreales es una mayor fuente de incertidumbre, produciendo en algunos casos una pérdida en la capacidad de manejo de la población, es decir, pérdida de credibilidad en el ente rector encargado de tomar las medidas de SD. Para abordar esto en detalle, los tiempos de permanencia serán considerados explícitamente en la formulación estrategia de control sNMPC, presentada en la Sección 2.3.2.

2.4. Tiempos de permanencia

Los tiempos de permanencia aplicados a sistemas no lineales conmutados refieren a la capacidad de manejar limitaciones temporales en ambos, el intervalo de tiempo en que un determinado modelo del sistema permanece activo y el intervalo de tiempo en que dicho modelo permanece inactivo. En la presente tesis nos referiremos a éstos como tiempos de permanencia activos e inactivos, respectivamente. Esto nos lleva a considerar dos escenarios:

1. Por el lado de los tiempos de permanencia activos (AWT, por sus siglas en inglés), un intervalo mínimo de tiempo en el que el modelo del sistema debe permanecer activo, y un intervalo máximo de tiempo que el modelo del sistema no puede exceder estando activo.
2. Por el lado de los tiempos de permanencia inactivos (IWT, por sus siglas en inglés), se considera un tiempo mínimo durante el cual el modelo del sistema, una vez desactivado, debe permanecer inactivo.

En esta sección se presentan, de forma generalizada, los tiempos de permanencia, es decir, tanto para los periodos de tiempo activo e inactivo. Consideremos un sistema conmutado no lineal en tiempo discreto de la forma

$$x(k+1) = f(x(k), \sigma(k)), \quad (2.14)$$

en donde $x(k) \in \mathcal{X} \subset \mathbb{R}^n$ es la variable de valores continuos del espacio de estados en el tiempo de muestreo k , con $k \in \mathbb{I}_{\geq 0}$, el conjunto \mathcal{X} es cerrado, la entrada de valores discretos $\sigma(k) \in \mathcal{I} \subset \mathbb{I}_{\geq 0}^m$ es la señal de conmutación que selecciona — en cualquier instante de muestreo — el modelo del sistema dinámico a utilizar. El conjunto \mathcal{I} está dado por $\mathcal{I} := \{1, 2, \dots, n_s\}$, donde n_s representa el número total (finito) de modelos del sistema. $f : \mathcal{X} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{X}$ es una función no lineal conmutada conocida que mapea el estado $x(k)$, según el modelo del sistema seleccionado por $\sigma(k)$, a un estado sucesor $x(k+1)$ en el siguiente instante de tiempo. Asumimos que $\sigma(k)$ no modifica la estructura dinámica del modelo $f(\cdot)$ (la cual es fija), pero sí modifica un

subconjunto de sus parámetros, para así obtener los diferentes modelos del sistema.

Igualar los tiempos mínimos activos AWT a cero, o el tiempo máximo activo a infinito, significa que no hay restricciones de tiempo mínimo o máximo para los períodos activos. De manera similar, igualar los tiempos mínimos de inactividad IWT a cero, significa que no habrá restricciones para los tiempos mínimos para los períodos de inactividad. De esta manera es directo obtener cualquier combinación deseada de restricciones.

Para considerar explícitamente los tiempos de permanencia en los sistemas de la forma representada por la Ecuación (2.14), se representará la señal de conmutación $\sigma(k)$ usando un conjunto de variables binarias, $v(k)$, definidas como

$$v(k) := [v^0(k), v^1(k), v^2(k), v^3(k), \dots, v^{n_s}(k)]^T, \quad (2.15)$$

en donde cada modelo del sistema (SM, por sus siglas en inglés) de la forma $\sigma(k) = \ell$, con $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$ siendo la realización de la variable $\sigma(k)$, es ahora representado por una variable binaria $v^\ell(k)$, asociada a cada ℓ de acuerdo a la siguiente regla:

$$v^\ell(k) = \begin{cases} 1, & \text{si el SM } \ell \text{ está activo en el tiempo } k \\ 0, & \text{si el SM } \ell \text{ está inactivo en el tiempo } k \end{cases}$$

para $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$. De esta forma, $v(k)$ es un vector con $n_s + 1$ variables binarias, $v(k) \in \mathbb{B}^{n_s+1}$, cumpliendo con la siguiente restricción:

$$\sum_{\ell=0}^{n_s} v^\ell(k) = 1. \quad (2.16)$$

En otras palabras, $v^\ell(k)$ forma un vector de variables binarias mutuamente excluyentes, donde solamente una de ellas puede tomar un valor igual a 1. La Condición 2.16 es requerida para garantizar que solo un modelo del sistema permanezca activo durante un instante de tiempo dado. Para una descripción más general, se define el concepto de conjunto de variables mutuamente excluyentes de la siguiente manera:

Definición 2.1 (Conjunto de variables mutuamente excluyentes). *Considere el vector v , que contiene los valores de un conjunto de variables de decisión $v^\ell \in \mathbb{N}$, con $\ell = \{0, 1, 2, \dots, n_s\}$, de la forma $v = [v^0, v^1, v^2, \dots, v^{n_s}]$. Decimos que el vector v es un conjunto de variables mutuamente excluyentes (MES, por sus siglas en inglés), si sólo una de las variables de decisión puede tomar un valor diferente de cero y todas las demás son igual a 0.*

2.4.1. Tiempos de permanencia activos

Para poder considerar los AWT en los sistemas no lineales conmutados, es necesario contar con una variable que nos permita medir cuánto tiempo ha permanecido activo un determinado submodelo del sistema. Por lo tanto, el concepto de memoria activa es definido a continuación.

Definición 2.2 (Memoria activa). *Considere un sistema no lineal conmutado en tiempo discreto de la forma presentada en Ecuación (2.14) y un vector de entradas $v(k)$ de la forma presentada en la Ecuación (2.15), que cumple con la Condición 2.16, para todos los modelos del sistema, $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$ (es decir, sus componentes son MES). Se denomina memoria activa del sistema a la variable dinámica en tiempo discreto dada por*

$$m_{\mathcal{A}}(k+1) = (m_{\mathcal{A}}(k) + v(k)) \odot v(k), \quad (2.17)$$

donde $m_{\mathcal{A}}(0) = m_{\mathcal{A}_0}$ es el vector de condiciones iniciales de la memoria activa para cada uno de los submodelos del sistema, $m_{\mathcal{A}_0} \in \mathbb{I}^{n_s+1}$. El operador \odot representa la multiplicación elemento por elemento, conocida como el producto Hadamard (Marcus and Khan, 1959).

Podemos observar que los componentes/variables de $m_{\mathcal{A}}(k)$ son MES (de acuerdo con la Definición 2.1), para todo $k \in \mathbb{I}_{\geq 0}$. Una vez que la memoria activa ha sido definida, es posible establecer un límite inferior y superior para la misma, y consecuentemente establecer los límites de los tiempos de permanencia activos, AWT.

Definición 2.3 (Límites temporales de permanencia activa). *Considere un sistema no lineal conmutado en tiempo discreto de la forma presentada en Ecuación (2.14), con su respectiva variable de memoria activa $m_{\mathcal{A}}(k)$, Ecuación (2.17), y los límites inferiores y superiores de AWT, $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \in \mathbb{N}$ y $U_{\mathcal{A}}^{\ell} \in \mathbb{N}$, asociados a cada submodelo del sistema, con $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$, y $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}$. Entonces, para cada submodelo del sistema, $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$, la variable de memoria activa debe cumplir con la siguiente condición*

$$L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{A}}(k) \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell},$$

para $k \in \mathbb{I}_{\geq 0}$.

En el contexto de aplicación a control epidemiológico, la Definición 2.3 implica que cada medida de distanciamiento social (representada ahora por ℓ , siendo ℓ la realización de σ) no puede ser aplicada por menos de $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$, ni por más de $U_{\mathcal{A}}^{\ell}$ días. El escenario de no intervención es ahora representado por $v^0(k)$, con lo cual, se tendrán n_s posibles medidas de SD a aplicar. Para este caso específico de $v^0(k)$, se asume $U_{\mathcal{A}}^0 = \infty$, puesto que el sistema se puede dejar en lazo abierto de manera indefinida. Más aún, es razonable pensar valores más pequeños de $U_{\mathcal{A}}^{\ell}$ para las intervenciones más fuertes, es decir, para ℓ mayores, mientras que los valores de $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ deben ser seleccionados de acuerdo a las capacidades logísticas y sociales del ente tomador de decisiones y su interacción con la población. A continuación, se presenta una formulación ampliada del controlador sNMPC considerando los tiempos de permanencia activos.

2.4.2. Formulación sNMPC con tiempos de permanencia activos

La función de costo a minimizar en cada instante de tiempo por el sNMPC esta dada por:

$$V_N(x; v) = \sum_{j=0}^{N-1} R \|v(j) - v^*\|^2 + Q \|S(j) - S^*\|^2, \quad (2.18)$$

donde N es el horizonte de predicción de la estrategia de control y las constantes de penalización positivas son definidas por R para la entrada y Q para los estados. El estado actual en el tiempo k , que denota el tiempo discreto en que se resuelve cada problema de optimización, está dado por $x = x(0) = (S(0), I(0))$. La secuencia de acciones de control a optimizar está dada por $v := \{v(0), v(1), \dots, v(N-1)\}$, con $v(j) \in \mathbb{B}^{n_s+1}$, para $j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$. El vector $v^* = [v^0, v^1, v^2, \dots, v^{n_s}]^T$ representa el sistema libre de intervenciones, donde $v^0 = 1$ y se cumple con la Condición (2.16). El valor de inmunidad de rebaño es representado por S^* .

El problema de optimización a ser resuelto en cada instante de tiempo k (para todo k tal que $kT_s \in [t_i, t_f]$), está dado por:

$$\mathcal{P}_{sNMPC_{\mathcal{A}}}(x(0), v(0), m_{\mathcal{A}}(0), S^*, I_{max}, L_{\mathcal{A}}^{\ell}, U_{\mathcal{A}}^{\ell}; v(\cdot)) :$$

$$\begin{aligned} & \underset{v(\cdot)}{\text{mín}} && V_N(x; v(\cdot)) \\ & \text{s.a.} && \\ & && x(0) = x(k), \\ & && v(0) = v(k), \\ & && m_{\mathcal{A}}(0) = m_{\mathcal{A}}(k), \\ & && x(j+1) = F(x(j), v(j)), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && m_{\mathcal{A}}(j+1) = (m_{\mathcal{A}}(j) + v(j)) \odot v(j), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && x(j) \in \mathcal{X}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && I(j) \leq I_{max}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && v(j) \in \mathbb{B}^{n_s}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{A}}(j) \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \end{aligned} \tag{2.19}$$

donde la restricción $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{A}}(j) \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}$ está dedicada a establecer el intervalo de tiempo mínimo y máximo de los tiempos de permanencia activos. De manera similar a la formulación sNMPC estándar, esta nueva formulación deriva en un problema mixto-entero no lineal.

Para ilustrar las propiedades de la formulación del controlador sNMPC con tiempos de permanencia activos, se presentan dos casos de estudio aplicados al modelo compartimental extendido SIDARTHE (Giordano et al., 2020).

Caso de estudio II.2.3: controlador sNMPC con tiempos de permanencia activos aplicado al modelo SIDARTHE

Como se mencionó en el caso de estudio anterior, una de las principales ventajas de la caracterización de sistemas epidemiológicos del tipo SIR, realizada en el capítulo anterior, es

su generalidad para abarcar muchas extensiones de la versión original del modelo propuesto por Kermack and McKendrick (1927). El modelo epidemiológico SIDARTHE, desarrollado por los autores Giordano et al. (2020), ha sido ampliamente utilizado en la literatura. Este sistema dinámico, desarrollado inicialmente para representar la propagación del COVID-19 en Italia, consiste en 8 ecuaciones diferenciales ordinarias, que describen detalladamente cada una de las etapas infecciosas del virus en la población. Un caso particular de dicho modelo - desarrollado para Alemania y usado para validar un controlador MPC en (Köhler et al., 2021) - es:

$$\begin{aligned}
\dot{S}(t) &= -S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \beta R(t)), \\
\dot{I}(t) &= S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \beta R(t)) - (\epsilon + \zeta + \lambda)I(t), \\
\dot{D}(t) &= \epsilon I(t) - (\zeta + \lambda)D(t), \\
\dot{A}(t) &= \zeta I(t) - (\theta + \mu + \kappa)A(t), \\
\dot{R}(t) &= \zeta D(t) + \theta A(t) - (\mu + \kappa)R(t), \\
\dot{T}(t) &= \mu A(t) + \mu R(t) - (\sigma + \tau)T(t), \\
\dot{H}(t) &= \lambda I(t) + \lambda D(t) + \kappa A(t) + \kappa R(t) + \sigma T(t), \\
\dot{E}(t) &= \tau T(t),
\end{aligned} \tag{2.20}$$

en donde las variables del espacio de estados que representan la fracción de la población en cada etapa infecciosa del virus son: (*S*) Susceptibles (personas con probabilidad de contraer el virus), (*I*) Infectados (adquieren el virus pero son asintomáticos y tienen carga viral indetectable), (*D*) Diagnosticados (infectados asintomáticos con test de diagnóstico positivo), (*A*) Enfermos (infectados que desarrollaron síntomas pero no han sido diagnosticados/testeados), (*R*) Reconocidos (infectados con síntomas y con test de diagnóstico positivo), (*T*) Tratados (infectado con síntomas en tratamiento/hospitalizado), (*H*) Curados (infectados que se han recuperado del virus, en cualquiera de las etapas infecciosas), y (*E*) Extintos (tratados que han fallecido por el virus). El significado y los valores de los parámetros del modelo se muestran en la Tabla **2-5**, tomados de Köhler et al. (2021). De manera similar a Köhler et al. (2021), la tasa de detección para los casos asintomáticos se asume despreciable. Esto es para representar el caso en que los tomadores de decisión solo realizan pruebas a las personas que desarrollan síntomas, por lo cual $\epsilon = 0$.

El enfoque adecuado para analizar este tipo de modelos extendidos es por medio de la agrupación de sus diferentes compartimentos. En este caso agrupamos en tres categorías principales: Susceptibles, Infectados/Infecciosos, y Removidos. De esta forma, tenemos que el compartimento generalizado de *Susceptibles* contiene a la variable *S* únicamente, mientras que el compartimento generalizado de *Infecciosos* contiene a las variables $\{I, D, A, R, T\}$, y el compartimento generalizado de *Removidos* contiene a las variables $\{H, E\}$. Por lo cual, siempre y cuando sólo un flujo es considerado de *S* hacia alguna de las subdivisiones de Infecciosos (en el caso del modelo SIDARTHE, *S* está conectado solo con *I*) es posible realizar el mismo análisis de estabilidad que el presentado en el Capítulo 1. De hecho, este razonamiento es incluso válido

para otros modelos epidemiológicos que cumplan con la condición anterior, independientemente de la subdivisión realizada en el compartimento generalizado de Removidos y sus correspondientes conexiones procedentes de los infectados. Adicionalmente, como la población infecciosa ahora ha sido dividida en 5 sub-compartimentos (para obtener una descripción más precisa de la realidad), el umbral máximo impuesto en $I(t)$ en el problema de optimización, Ecuación (1.16), ahora puede ser impuesto sólo para el compartimento de Tratados $T(t)$. Esta relajación permite mejorar el desempeño del controlador, como se muestra en las simulaciones presentadas a continuación.

Tabla 2-5.: Parámetros del modelo SIDARTHE (Köhler et al., 2021).

Parámetro	Valor (días ⁻¹)	Significado
α_{\min}	0.0422	Tasa mínima de transmisión entre S e I
α_{\max}	0.3614	Tasa máxima de transmisión entre S e I
γ_{\min}	0.0422	Tasa mínima de transmisión entre S y A
γ_{\max}	0.3614	Tasa máxima de transmisión entre S y A
β	0.0084	Tasa de transmisión entre S y D
θ	0.1981	Tasa de probabilidad de detección de $A \rightarrow R$
ζ	0.0790	Tasa de probabilidad de que un infectado desarrolle síntomas ($I \rightarrow A, D \rightarrow R$)
μ	0.0130	Tasa a la cual un infectado, de A o R , desarrollan síntomas mortales.
τ	0.0401	Tasa de mortalidad.
λ	0.0596	Tasa de recuperación de I
κ	0.0563	Tasa de recuperación de A
σ	0.0922	Tasa de recuperación de T

El número de reproducción del modelo SIDARTHE viene dado por,

$$\mathcal{R}(\cdot) = \frac{1}{\zeta + \lambda} \left(\alpha(\cdot) + \frac{1}{\theta + \mu + \kappa} \left(\gamma(\cdot)\zeta + \frac{\beta\theta\zeta}{\mu + \kappa} \right) \right),$$

donde los parámetros variantes en el tiempo son α y γ , que representan los parámetros modificables por medida de intervenciones de SD. De esta manera, el valor mínimo y máximo del número de reproducción, $\underline{\mathcal{R}}$ y $\overline{\mathcal{R}}$, son calculados usando los valores mínimos y máximos dados por estos parámetros en la Tabla 2-5, de tal forma que la acción de control se representa de la forma presentada en la Ecuación (2.1).

De forma similar al Caso de estudio 2.3.2, para este caso se considera ruido multiplicativo en los compartimentos de Infectados ($I(t)$), Enfermos ($A(t)$) y Reconocidos ($R(t)$) de un 50 %, 20 %, y 1 %, respectivamente. De manera más precisa se tiene $\hat{I} = I\eta_I$, con $\eta_I \sim \mathcal{N}(1, 0.5)$, $\hat{A} = A\eta_A$,

con $\eta_A \sim \mathcal{N}(1, 0.2)$, y $\hat{R} = R\eta_R$, con $\eta_R \sim \mathcal{N}(1, 0.01)$. Además, para mantener la población total constante se toma $\hat{S} = S + I(1 - \eta_I) + A(1 - \eta_A) + R(1 - \eta_R)$.

Para el ruido en la acción de control consideramos la misma estructura de ruido reportada en la Ecuación (2.11). Para el caso del modelo SIDARTHE, se considera que η^σ está normalmente distribuida con media 0 y desviación estándar 0.05, es decir $\eta^\sigma \sim \mathcal{N}(0, 0.05)$. Es de notar que en este caso la incertidumbre añadida puede representar casos de sub- o sobre- actuación de la acción de control.

Para las simulaciones se toma un período de simulación de 365 días, con un tiempo de muestreo $T_s = 5$ días. El compartimento de Tratados/Hospitalizados $T(t)$ es restringido a ser menor o igual a $T_{\max} = 0.01$. Además, de acuerdo con la Tabla **2-5**, el valor del número de reproducción para la pandemia sin restricciones está dado por $\bar{\mathcal{R}} = 3.429$, mientras que la cuarentena más estricta genera un número de reproducción igual a $\underline{\mathcal{R}} = 0.4456$. Por lo tanto, si se definen 4 posibles medidas de SD, es decir $n_s = 4$, obtenemos que $\Delta\mathcal{R} = 0.7459$ y \mathcal{R}^σ puede asumir los siguientes 5 valores: $\mathcal{R}_0 = 3.429$, $\mathcal{R}_1 = 2.6832$, $\mathcal{R}_2 = 1.9373$, $\mathcal{R}_3 = 1.1915$ y $\mathcal{R}_4 = 0.4456$. El valor inicial de las variables de estado es definido como $I(0) = 6.0241 \times 10^{-6}$, $A(0) = 3.6627 \times 10^{-6}$, $R(0) = 5.7831 \times 10^{-7}$, y $S(0) = 1 - I(0) - A(0) - R(0)$, mientras que el controlador sNMPC puede computar medidas de SD desde $t_i = 15$ días, hasta $t_f = 180$ días. Después del período de intervención, el sistema es dejado a lazo abierto por el resto del período de simulación. El horizonte de predicción se configura en $N = 30$ días, mientras que las constantes de penalización son seleccionadas como $r = 1 \times 10^{-1}$ y $q = 1 \times 10^3$ (para priorizar el índice EFS sobre el SDI). Los tiempos de permanencia activos, formulados en la Ecuación (2.19), son configurados como $L_{\mathcal{A}}^\ell = 15$ días, y $U_{\mathcal{A}}^\ell = 30$ días, $\forall \ell \neq 0$. Esto implica que cada una de las medidas de distanciamiento social a implementar debe aplicarse como mínimo 15 días, y no deben durar más de 30 días. Por otro lado, cuando $\ell = 0$ (caso sin intervenciones) los límites son seleccionados como $L_{\mathcal{A}}^\ell = T_s$ y $U_{\mathcal{A}}^\ell = \infty$. Los tiempos de permanencia activos serán analizados más en detalle en el siguiente caso de aplicación. Por ahora cabe aclarar que la configuración aquí definida presenta el mejor desempeño para el controlador.

Para comparar con el controlador sNMPC con AWT, se simula una estrategia de intervalo simple (“Intervalo simple”, en las gráficas de simulación), la cual consistirá en una cuarentena total ($\mathcal{R}^\sigma(t) = \underline{\mathcal{R}}$) durante un período total de 6 meses, desde $t_i = 30$ días, hasta $t_f = 210$ días, fuera de dicho periodo el sistema permanece a lazo abierto. Además de ello, se simula la pandemia sin ningún tipo de intervención ($\mathcal{R}^\sigma(t) = \bar{\mathcal{R}}$, para todo el período de simulación). Esta estrategia se etiqueta como “Epidemia sin control” en las gráficas de simulación. En total se realizan 100 simulaciones con los ruidos aleatorios presentados anteriormente, para las tres estrategias mencionadas.

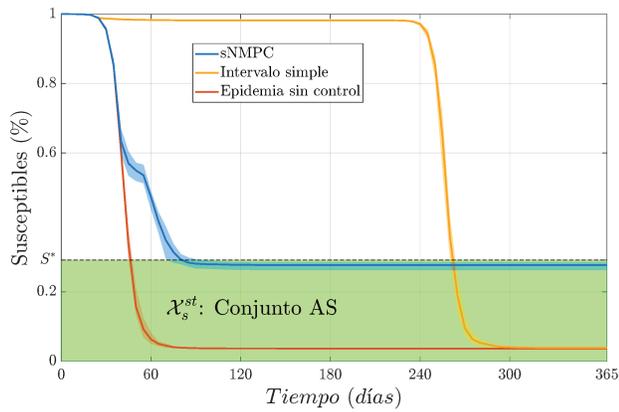
Las Figuras **2-6a**, **2-6b**, **2-6c**, y **2-6d** muestran la evolución temporal de la población Susceptible,

Tabla 2-6.: Índices de desempeño para el caso del modelo SIDARTHE

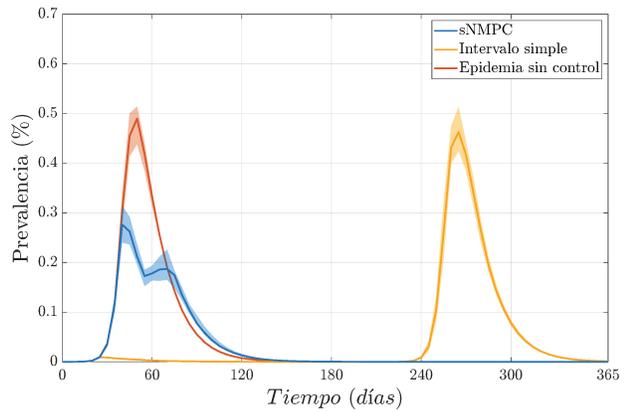
Índice	Epidemia sin control	Intervalo simple	sNMPC
EFS [%]	0.9632	0.9613	0.7219
IPP [%]	0.4899	0.4629	0.2868
SDI [adim]	0	106.8120	79.8655

Total de infectados ($I + D + A + R + T$), Tratados y Extintos, respectivamente. Mientras que la Figura 2-7 muestra las medidas de SD aplicadas al sistema, valor real aplicado $\hat{\mathcal{R}}^\sigma(t)$. Como se puede observar, la estrategia sNMPC propuesta obtiene un buen desempeño ante todas las incertidumbres consideradas. Esto es, se logra mantener a la población susceptible cerca del valor óptimo de inmunidad de rebaño $S^* = 0.2916$, mientras que la estrategia de Intervalo simple y la Epidemia sin control obtiene un S_∞ mucho menor ($S_\infty \approx 0.01$), ver Figura 2-6a. Un comportamiento similar puede observarse en las diferentes propuestas de MPC presentadas en la literatura, (Köhler et al., 2021; Morato et al., 2020; Péni et al., 2020), en donde una vez liberadas las intervenciones el sistema genera una segunda ola de infectados y finalmente se obtiene un tamaño de la epidemia, EFS , mayor al esperado.

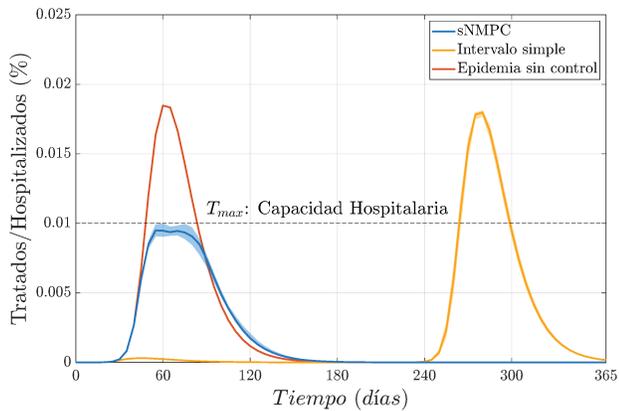
Además de ello, el controlador sNMPC logra mantener la población de Tratados/Hospitalizados bajo el umbral de la capacidad hospitalaria, como puede observarse en la Figura 2-6c. Como se ha mencionado a lo largo de la presente tesis, se pueden considerar umbrales de capacidad hospitalaria menores a los aquí simulados, teniendo en cuenta que la implicancia directa de reducir el umbral es alargar la duración de las medidas de SD, puesto que el sNMPC demorará más tiempo en llevar el sistema a su conjunto de equilibrio \mathcal{X}_s^{st} . Por otra parte, la Figura 2-6d muestra que el controlador sNMPC logra un valor menor para la población fallecida, en comparación a las estrategias de Intervalo simple y Epidemia sin control. Además, la Figura 2-7 valida el hecho de que la estrategia propuesta logra cumplir con los objetivos epidemiológicos con un costo socio-económico mucho menor que la estrategia de Intervalo simple, cumpliendo al mismo tiempo con los tiempos de permanencia activos. Los índices de desempeños obtenidos por cada estrategia pueden ser observados en la Tabla 2-6.



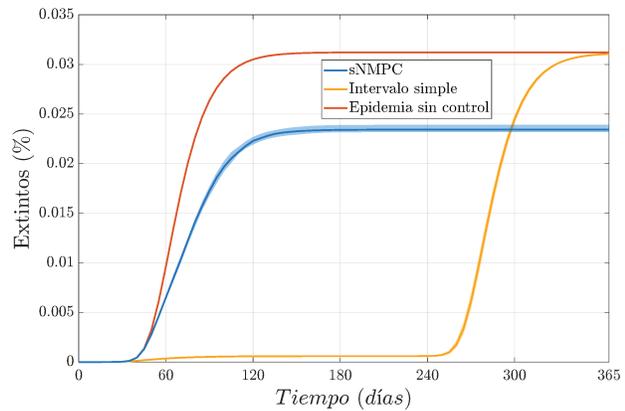
(a) Fracción de población Susceptible para el Modelo SIDARTHE.



(b) Fracción de población total infectada para el Modelo SIDARTHE.



(c) Fracción de población Tratada para el Modelo SIDARTHE.



(d) Fracción de población Extinta para el Modelo SIDARTHE.

Figura 2-6. Controlador sNMPC con tiempos de permanencia activos aplicado al modelo SIDARTHE. En azul, amarillo y rojo, se representa el controlador sNMPC, la estrategia de Intervalo simple y la Epidemia sin control respectivamente. Las líneas sólidas representan la media, mientras que las zonas sombreadas representan los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3).

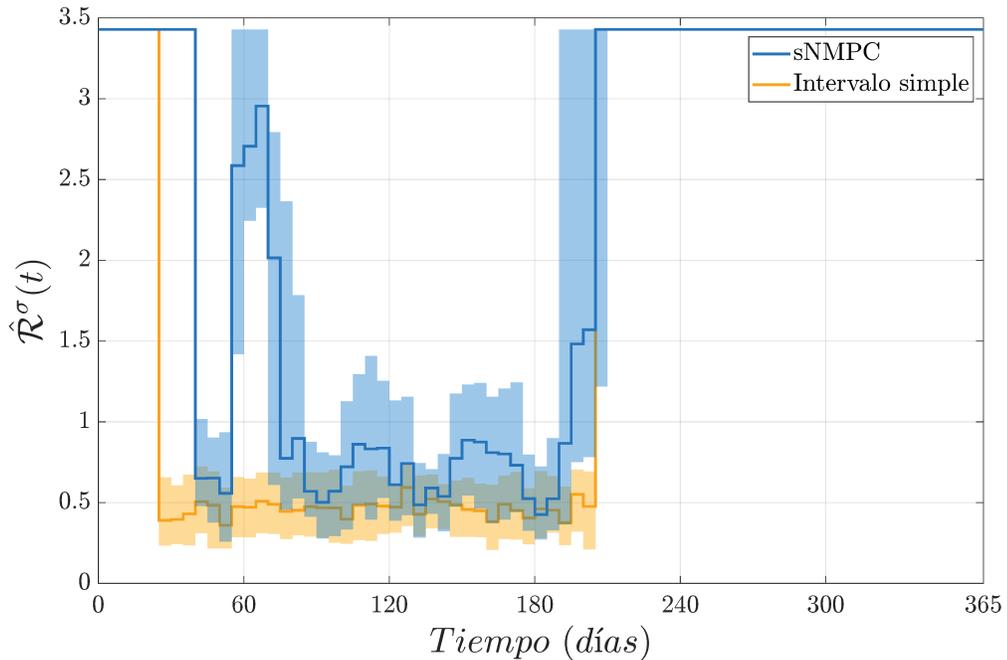


Figura 2-7. Número de reproducción como acción de control para el modelo SIDARTHE. En azul y amarillo, se representa el controlador sNMPC, la estrategia de Intervalo simple, respectivamente. Las líneas sólidas representan la media, mientras que las zonas sombreadas representan los cuartiles inferiores-superiores (Q1-Q3).

Caso de estudio II.2.4: desempeño del controlador sNMPC bajo variaciones de los tiempos de permanencia activos

En este caso de estudio se analiza el desempeño de la estrategia de sNMPC bajo variaciones en límites de los tiempos de permanencia activos. Para estudiar el desempeño del controlador propuesto ante variaciones en los AWT, se utilizarán los índices de desempeño definidos en la Sección 2.2.1 junto con múltiples simulaciones desarrolladas bajo el modelo SIDARTHE. Se considerarán todas las posibles combinaciones de $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ y $U_{\mathcal{A}}^{\ell}$ (recordar que las combinaciones solo son factibles cuando $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}$) dentro del siguiente rango de valores $\{5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180\}$ expresados en días. De acuerdo con la definición de los objetivos de control, minimizar el EFS y contener el IPP es el objetivo primario, mientras que minimizar el SDI es el objetivo secundario. De esta forma analizaremos primero el EFS y el IPP, para finalizar los análisis con el SDI.

El “mapa de calor” de la Figura 2-8a muestra el índice EFS para cada una de las combinaciones factibles de AWT. Recordemos que entre más alto sea el valor del EFS, más personas fueron infectadas por el virus, y en consecuencia, una mayor proporción de personas falleció a causa del mismo. Se puede observar que, entre mayor sea el valor del EFS, más oscuro es el recuadro azul que lo representa. Los recuadros de color gris representan combinaciones no factibles de AWT. El análisis de los resultados presentados en esta figura, muestra que el índice EFS es mucho más sensible ante variaciones en los tiempos activos de permanencia mínimos que en los máximos.

En general, podemos observar que entre más grande es el AWT mínimo (L_A^ℓ), más grande será el EFS, aunque esta correlación no es completamente lineal, debido a las no-linealidades del sistema completo a lazo cerrado. Por otro lado, podemos notar que no existen diferencias significativas en el desempeño obtenido para el índice EFS, entre los tiempos mínimos de permanencia activos de 15 a 5 días, lo cual sugiere que cambios extremadamente rápidos en las medidas de distanciamiento social no son necesarios para cumplir con el objetivo de minimizar el tamaño final de la epidemia.

Es importante remarcar que los valores del índice EFS no se reducen de manera significativa para valores de U_A^ℓ mayores que 60 días (ver Figura 2-8a). Este resultado tiene una importante connotación porque implica que no se necesita de cuarentenas extremadamente largas para cumplir con los objetivos epidemiológicos aquí planteados. De hecho, el mejor resultado, en términos de tener cuarentenas lo suficientemente cortas, obteniendo el menor EFS posible, se da para cuando $L_A^\ell = 15$ días y $U_A^\ell = 30$ días; por su parte, el peor resultado se da cuando $L_A^\ell = 180$ días y $U_A^\ell = 180$ días. Esta última combinación corresponde al caso más estricto, en que cada medida de distanciamiento social solo puede ser cambiada cada seis meses, lo cual, como veremos más adelante, genera patrones de segunda ola. Para cuantificar la diferencia entre el peor y mejor escenario expuesto anteriormente, si consideramos una población de 80 millones de habitantes (aproximadamente la población de Alemania, país del cual el autor Köhler et al. (2021) tomó los datos para validar su modelo), el peor escenario obtendrá un EFS un 13.21 % mayor, lo cual implica aproximadamente 10 millones más de personas infectadas por el virus al final de la pandemia. Claramente, este aumento en la población infectada se corresponderá con un aumento en la población fallecida a causa de la enfermedad infecciosa. Esto, en última instancia, resalta la importancia de seleccionar correctamente los tiempos AWT en la formulación del problema de control óptimo.

Para finalizar el análisis de desempeño en cuanto a los objetivos epidemiológicos, el mapa de calor de la Figura 2-8b muestra el valor del IPP para cada combinación factible de los AWT. Se puede observar que dicho índice no varía de manera significativa para las diferentes configuraciones de AWT, lo cual sugiere que el controlador permanece cerca de la restricción máxima permitida de la capacidad hospitalaria del sistema. Esto, como ya se mencionó anteriormente, está relacionado con una mayor rapidez en la convergencia al valor de inmunidad de rebaño S^* , no obstante, claramente estar cerca en términos reales de sobrepasar la capacidad hospitalaria puede ser un riesgo que derive en una mayor cantidad de población en condiciones precarias de atención en los servicios de salud (lo cual, a su vez, puede derivar en una mayor cantidad de personas fallecidas a causa del virus). Teniendo en cuenta esto, puede resultar conveniente restringir la capacidad hospitalaria del sistema a un valor menor que el real, para así evitar el inconveniente mencionado. En última instancia, como ya se mencionó anteriormente, un menor umbral de la capacidad hospitalaria derivará en una duración más prolongada de las medidas de SD.

El mapa de calor del índice SDI para cada par factible de AWT es presentado en la Figura 2-8c. Recordemos que entre más alto es el índice SDI, más restrictivas y duraderas son las medidas de SD aplicadas, por lo cual la población en general tuvo mayor fatiga social y económica. De esta manera, entre más oscuro sea el azul visualizado en el mapa de calor, peor es el desempeño obtenido. De manera similar al EFS, podemos observar que los valores del índice SDI son más altos a medida que los AWT mínimos aumentan. Sin embargo, este incremento no es monótono, dada la no linealidad del sistema a lazo cerrado. En general, podemos observar que cuando $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \geq 30$ días, a medida que el $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ aumenta, el SDI incrementa sus valores. Este resultado sugiere que valores de $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \geq 30$ días fuerzan al controlador a aplicar medidas más estrictas para contrarrestar la pérdida de flexibilidad (traducida en una disminución del conjunto factible de los problemas de optimización) de no poder cambiar rápidamente entre diferentes medidas de SD. Cuando se seleccionan valores de $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ entre 5 y 15 días, podemos observar que, a medida que el tiempo máximo de permanencia activo ($U_{\mathcal{A}}^{\ell}$) incrementa, el valor del índice SDI disminuye; no obstante, para $U_{\mathcal{A}}^{\ell} > 30$ días, el índice SDI permanece casi fijo en un mismo valor. Este resultado sugiere que valores pequeños del tiempo mínimo de permanencia activo permiten al controlador cambiar de manera rápida las medidas de SD, y de esta forma alcanzar rápido el objetivo de control epidemiológico, con lo cual se puede enfocar en reducir aún más el índice SDI. Si bien tener un $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ menor permite obtener un mejor desempeño en el índice SDI, sabemos que en la realidad no es posible cambiar las medidas de SD cada 5 días, con lo cual resulta razonable pensar la configuración de $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = 15$ días, con $U_{\mathcal{A}}^{\ell} = 30$ días, para representar escenarios más realistas y mantener el SDI en el valor más pequeño posible, para así evitar una mayor fatiga en la población. Se podría pensar en $U_{\mathcal{A}}^{\ell} > 30$ días, pero como se mencionó anteriormente, esto no reduce de manera significativa el SDI, con lo cual la configuración de $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = 15$ días, con $U_{\mathcal{A}}^{\ell} = 30$ días, es la que obtiene el mejor desempeño en cuanto al índice SDI. Por su parte, el peor resultado del índice SDI se da cuando $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = 120$ días, y $U_{\mathcal{A}}^{\ell} = 120$ días, lo cual genera patrones de segunda ola, como se va ejemplificar a continuación.

Patrones de segunda ola

Un caso interesante de comportamiento de los sistemas del tipo SIR bajo restricciones de AWT es la aparición de patrones de segunda ola. Como podemos observar en las Figuras 2-9a y 2-9b, a medida que el mínimo AWT se incrementa, el patrón de segunda ola tiende a ser más pronunciado. En este caso, a medida que $L_{\mathcal{A}}^{\ell}$ aumenta, el controlador tiene menor capacidad de control de la epidemia, esto es así, ya que no va a poder cambiar las medidas de SD de forma frecuente, por lo cual opta por aplicar medidas de SD más estrictas y prolongadas, que una vez liberadas generan patrones de segunda ola. En este escenario, el controlador garantiza el cumplimiento de los objetivos epidemiológicos, esto es, S converge a S^* y la población de Tratados/Hospitalizados se mantiene por debajo de la capacidad máxima hospitalaria, T_{\max} . Más aún, dicha capacidad máxima hospitalaria se ve menos exigida por el controlador bajo estos escenarios. La Figura 2-9a y Figura 2-9b muestran el comportamiento de la población Tratada/Hospitalizada y las medidas de SD aplicadas, $\mathcal{R}(t)$, para los valores de $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = [15, 30, 60, 120]$, expresados en días.

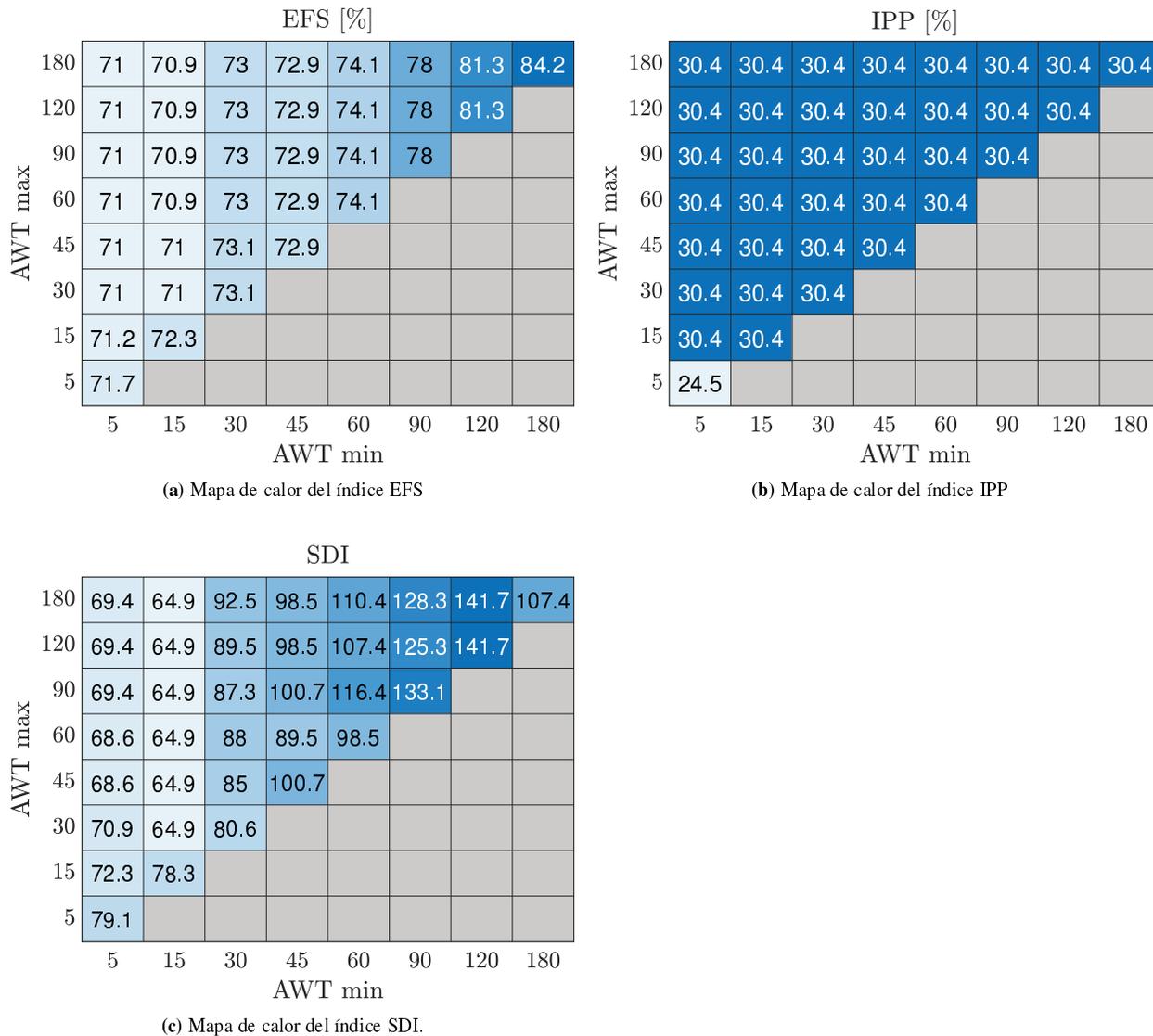


Figura 2-8. Variación de los índices de desempeño con respecto a los tiempos de permanencia activos. Entre más pequeño es el valor mejor es el resultado. Las combinaciones infactibles de AWT son representadas por los recuadros de color gris.

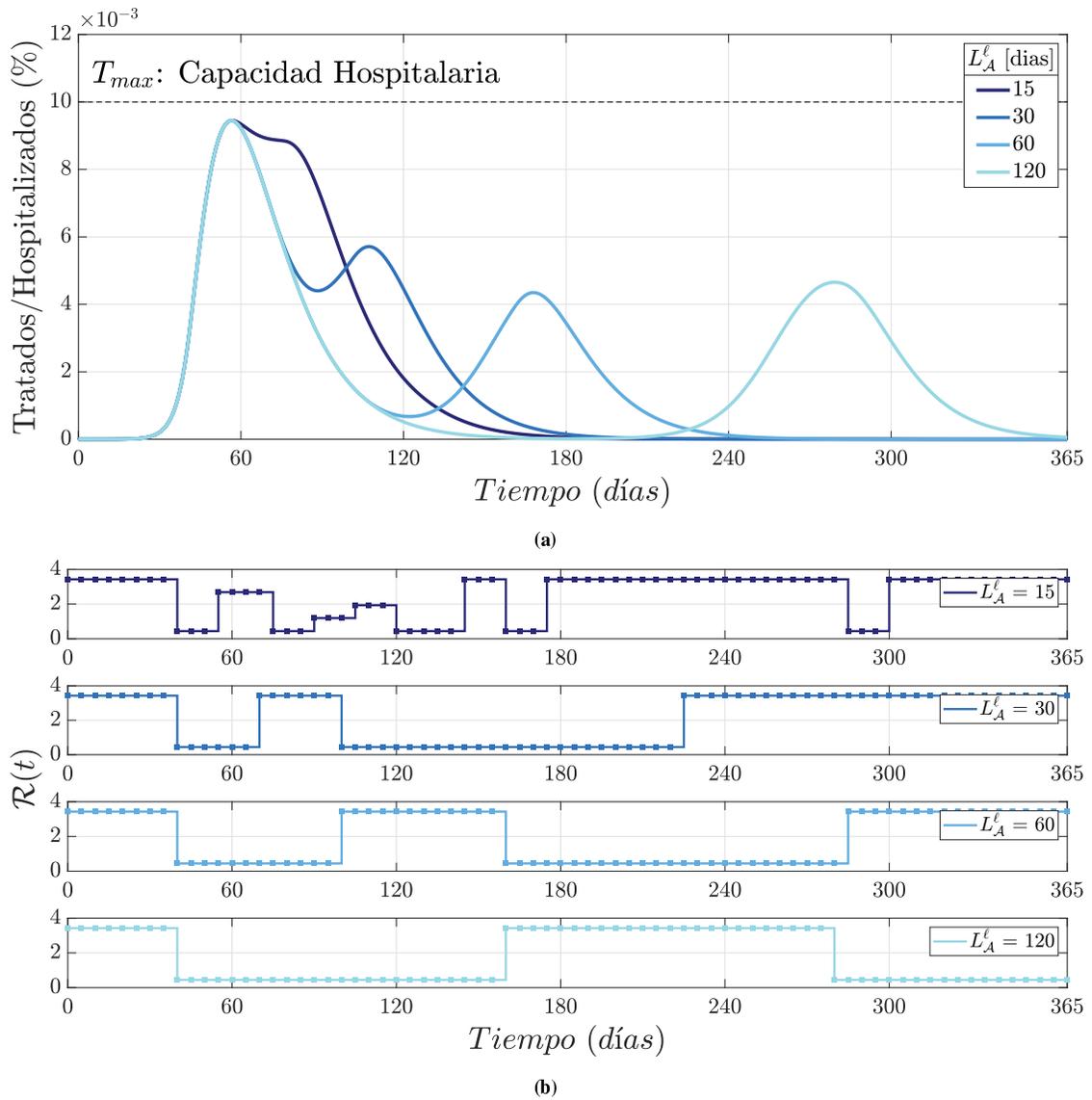


Figura 2-9. (a) Comportamiento de la población Tratada/Hospitalizada versus cambios en L_A^ℓ . (b) Comportamiento de la acción de control versus cambios en L_A^ℓ . Consideramos cuatro niveles posibles del mínimo AWT, $L_A^\ell = [15, 30, 60, 120]$ días.

2.4.3. Tiempos de permanencia inactivos

De una forma similar a lo presentado en la Sección 2.4.1, al considerar los tiempos de permanencia en períodos inactivos para los sistemas conmutados no lineales, se requiere de una variable que permita medir o cuantificar durante cuánto tiempo un submodelo del sistema ha permanecido inactivo. En consecuencia, la definición del concepto de memoria inactiva (análogo al de memoria activa) se presenta a continuación.

Definición 2.4 (Memoria inactiva). *Considere un sistema no lineal conmutado en tiempo discreto de la forma presentada en la Ecuación (2.14), y un vector de entradas $v(k)$ de la forma presentada en la Ecuación (2.15), cumpliendo la Condición 2.16, para todos los modelos del sistema, $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$. Se denomina memoria inactiva del sistema a la variable dinámica en tiempo discreto dada por*

$$m_{\mathcal{I}}(k+1) = (m_{\mathcal{I}}(k) + \bar{v}(k)) \odot \bar{v}(k), \quad (2.21)$$

donde $m_{\mathcal{I}}(0) = m_{\mathcal{I}_0}$ es el vector de condiciones iniciales de la memoria inactiva para cada uno de los submodelos del sistema, $m_{\mathcal{I}_0} \in \mathbb{I}^{n_s+1}$. y $\bar{v}(k) = 1 - v(k)$.

Una vez la memoria inactiva es definida, es posible definir un límite inferior para la misma (como se dijo, en el contexto de este capítulo, no tiene sentido considerar límites superiores para $m_{\mathcal{I}}$), lo que se traduce en definir los tiempos mínimos de permanencia en los períodos inactivos. El límite IWT se definen a continuación.

Definición 2.5 (Límite temporal de permanencia inactiva). *Considere un sistema no lineal conmutado en tiempo discreto de la forma Ecuación (2.14), con su respectiva variable de memoria inactiva $m_{\mathcal{I}}(k)$, Ecuación (2.21), y el límite inferior de IWT, $L_{\mathcal{I}}^{\ell} \in \mathbb{N}$, asociado a cada submodelo del sistema, con $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$. Entonces, para cada submodelo del sistema $\ell \in \mathbb{I}_{[0:n_s]}$, la variable de memoria inactiva debe cumplir con la condición*

$$L_{\mathcal{I}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{I}}(k),$$

para $k \in \mathbb{I}_{\geq 0}$.

En el contexto de aplicación a control epidemiológico, la Definición 2.5 implica que, una vez se ha dejado de implementar una medida de SD, la misma debe permanecer inactiva durante un intervalo de tiempo no inferior a $L_{\mathcal{I}}^{\ell}$. Este tipo de restricciones dan cuenta de los casos en que una medida SD (severa) requiere de un tiempo de “descanso” por parte de la población antes de ser nuevamente aplicada.

A continuación, se presenta la formulación generalizada del sNMPC para sistemas conmutados considerando tiempos de permanencia activos e inactivos.

2.4.4. Formulación sNMPC con tiempos de permanencia generalizados

Para su aplicación a control epidemiológico, la función de costo a minimizar en cada instante de tiempo por el sNMPC esta dada por:

$$V_N(x; v) = \sum_{j=0}^{N-1} R \|v(j) - v^*\|^2 + Q \|S(j) - S^*\|^2, \quad (2.22)$$

donde N es el horizonte de predicción de la estrategia de control, y R y Q son constantes de penalización positivas, para la entrada y los estados, respectivamente. El estado actual en el tiempo k , que denota el tiempo discreto en que se resuelve cada problema de optimización, está dado por $x = x(0) = (S(0), I(0))$. La secuencia de acciones de control a optimizar esta dada por $v := \{v(0), v(1), \dots, v(N-1)\}$, con $v(j) \in \mathbb{B}^{n_s+1}$, para $j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$. El vector $v^* = [v^0, v^1, v^2, \dots, v^{n_s}]^T$ representa el sistema libre de intervenciones, donde $v^0 = 1$ y se cumple con la Condición (2.16). El valor de inmunidad de rebaño es representado por S^* .

El problema de optimización a ser resuelto en cada instante de tiempo k (para todo k tal que $kT_s \in [t_i, t_f]$) esta dado por:

$$\mathcal{P}_{sNMPC_{AT}}(x(0), v(0), m_{\mathcal{A}}(0), m_{\mathcal{I}}(0), S^*, I_{\max}, L_{\mathcal{A}}^{\ell}, U_{\mathcal{A}}^{\ell}, L_{\mathcal{I}}^{\ell}; v(\cdot)) :$$

$$\begin{aligned} & \underset{v(\cdot)}{\text{mín}} && V_N(x; v(\cdot)) \\ & \text{s.a.} && \\ & && x(0) = x(k), \\ & && v(0) = v(k), \\ & && m_{\mathcal{A}}(0) = m_{\mathcal{A}}(k), \\ & && m_{\mathcal{I}}(0) = m_{\mathcal{I}}(k), \\ & && x(j+1) = F(x(j), v(j)), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && m_{\mathcal{A}}(j+1) = (m_{\mathcal{A}}(j) + v(j)) \odot v(j), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && m_{\mathcal{I}}(j+1) = (m_{\mathcal{I}}(j) + \bar{v}(j)) \odot \bar{v}(j), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && x(j) \in \mathcal{X}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && I(j) \leq I_{\max}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && v(j) \in \mathbb{B}^{n_s}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{A}}(j) \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}, && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \\ & && L_{\mathcal{I}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{I}}(j), && j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}, \end{aligned} \quad (2.23)$$

en donde la restricción $L_{\mathcal{A}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{A}}(j) \leq U_{\mathcal{A}}^{\ell}$ está dedicada a establecer el intervalo de tiempo mínimo y máximo de los tiempos de permanencia activos, y la restricción $L_{\mathcal{I}}^{\ell} \leq m_{\mathcal{I}}(j)$ está

dedicada a establecer el intervalo de tiempo mínimo para el caso de los tiempos de permanencia inactivos. Una vez que es computada la solución óptima, se aplica al sistema la primera acción de control óptima $v(0)^*$, y el tiempo discreto es desplazado hacia delante (es decir, $k \rightarrow k + 1$), y se procede con una nueva solución del problema de optimización. De manera similar a las formulaciones sNMPC anteriores, esta nueva formulación deriva en un problema mixto-entero no lineal.

La consideración explícita de tiempos mínimos para las acciones de control inactivas da origen a un análisis de situación similar al presentado anteriormente para las acciones de control activas. Este análisis es parte del trabajo que se está realizando actualmente, y sólo se mostrará una simulación a modo de ejemplificación del funcionamiento de la estrategia. En cualquier caso, es claro que, por un lado, se continúa reduciendo el espacio factible de la secuencia de problemas de optimización del MPC - lo que torna más complicada la búsqueda de soluciones, y por otro, se logran estrategias más ajustadas a los requerimientos de los efectores de salud, que ahora pueden imponer más condiciones de acuerdo al conocimiento que tienen del comportamiento social en escenarios de epidemias.

En la Figura **2-10** podemos observar el funcionamiento de la formulación $\mathcal{P}_{sNMPC_{AZ}}$ para el caso del modelo SIR básico, considerando que la cuarentena más estricta, una vez se ha dejado de implementar, no puede volver a ser usada por al menos 15 días, es decir, $L_{\mathcal{I}}^{n_s} = 15$. Para el resto de las medidas de SD se toma $L_{\mathcal{I}}^{\ell} = T_s$, siendo T_s el tiempo de muestreo igual a 5 días. Para los tiempos de permanencia activos se toma $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = 10$ días y $U_{\mathcal{A}}^{\ell} = 75$ días, para $\forall \ell \neq 0$, con lo cual se amplía el rango para mantener la factibilidad del algoritmo de control. Cuando $\ell = 0$ (caso sin intervenciones) los límites son seleccionados como $L_{\mathcal{A}}^{\ell} = T_s$ y $U_{\mathcal{A}}^{\ell} = \infty$. Los cuadrados en la gráfica de $\mathcal{R}(t)$ hacen referencia a los instantes de muestreo, esto para poder validar que la estrategia cumple con las configuraciones de los tiempos de permanencia.

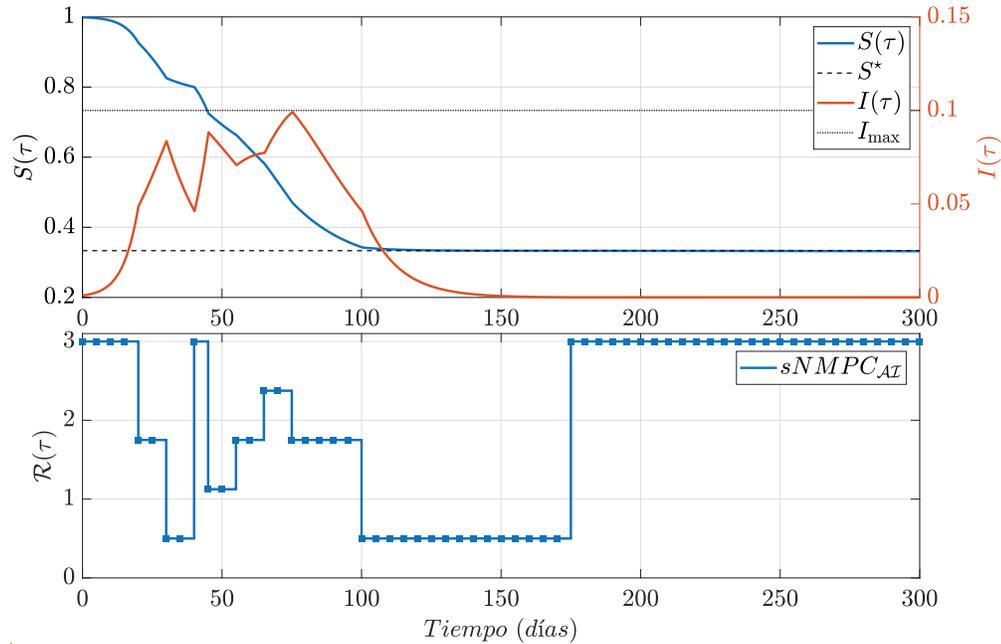


Figura 2-10. Sistema 1.2 con $S^* = 0.333$ e $I_{\max} = 0.1$ cuando se implementa el controlador $sNMPC_{AI}$. Para el caso en que la medida de SD más estricta, una vez usada, no puede volver a usarse por al menos 15 días, es decir, $L_I^\ell = 15$. Los índices de desempeño obtenidos son: EFS= 0.6680, IPP= 0.0991, SDI= 58.7500.

2.5. Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se ha abordado el diseño de un controlador optimizante a lazo cerrado, considerando los aportes teóricos de equilibrio y estabilidad de los modelos epidemiológicos del tipo SIR presentado en el Capítulo 1. Se avanzó, paso por paso, en el diseño de una estrategia de control epidemiológico considerando escenarios realistas que, en última instancia, están avocados a que la estrategia propuesta sea de utilidad en el proceso de toma de decisiones que llevan a cabo las entidades gubernamentales cuando se presenta una emergencia sanitaria del tipo brote epidemiológico. Las principales ventajas de la estrategia MPC para sistemas conmutados aquí propuesta, en contraste con otras encontradas en la literatura, son las siguientes:

1. Como controlador realimentado, la estrategia de control propuesta permite reaccionar en tiempo real a la evolución real del sistema, como se pudo demostrar en las simulaciones presentadas en los Casos de estudio II.2.1 y II.2.3. Esto es una propiedad fundamental para ayudar en el proceso de toma de decisiones por parte de las autoridades, principalmente por la incertidumbre en los datos recolectados, como así también por los errores de implementación de las medidas debido a la resistencia que pueda presentar la población.
2. La presente propuesta de $sNMPC$ realimentado está avocada a cumplir con los objetivos de control epidemiológico respetando la dinámica del sistema, es decir, el EFS es llevado a $1 - S^*$, y el IPP es mantenido bajo un valor arbitrario de capacidad sanitaria del sistema

(objetivo de control epidemiológico), mientras que el SDI es minimizado tanto como sea posible (objetivo de control socio-económico), habiendo cumplido, en primera instancia, el objetivo epidemiológico. Ésta es una característica particular de nuestra propuesta, ya que en otras estrategias presentadas en la literatura no se aborda de manera directa, y en conjunto, la combinación de los objetivos aquí presentados.

3. La forma en que es formulado el problema de optimización del sNMPC nos permite considerar la naturaleza cuantizada de las medidas de distanciamiento social, es decir, la acción de control sólo puede tomar un número discreto y finito de posibles valores, lo cual ciertamente acerca nuestra propuesta a un escenario más realista y aplicable (aún cuando se respetan siempre las limitaciones que el modelado dinámico tiene respecto a su capacidad de representar la realidad). Además de ello, en el Caso de estudio II.2.2 se presentó el efecto que tiene la cuantización de las medidas de SD en el desempeño del controlador propuesto, mostrándose que a medida que se tiene una mayor cantidad de medidas de SD a aplicar, se puede reducir de forma considerable la fatiga social y económica de la población en términos absolutos, sin contar que la alternancia misma contribuye *per-sé* a morigerar dicha fatiga.
4. Otro de los principales aportes de la propuesta consiste en la consideración, de manera generalizada, de los tiempos de permanencia, tanto para períodos activos como inactivos. Esta formalización puede ser de gran utilidad para el proceso de toma de decisiones, ya que, por un lado, permite considerar un tiempo mínimo y máximo de duración de cada medida de distanciamiento social, y, por otro lado, permite que, una vez una medida se ha dejado de aplicar, la misma no pueda ser considerada durante un intervalo mínimo de tiempo. A través del Caso de estudio II.2.4 estudiamos los tiempos de permanencia activos, y se pudo observar que, a diferencia de otras propuestas que se presentan en la literatura, es posible diseñar una propuesta realista que considere tiempos mínimos de aplicación para cada medida de distanciamiento social, ya que por cuestiones logísticas dichas medidas no pueden ser cambiadas cada día o cada semana inclusive. Más aún, esta propuesta permite incluir tiempos mínimos de aplicación como un parámetro de diseño para cada una de las medidas de distanciamiento social, y se pudo observar que una selección de tiempos mínimos de aplicación que van desde 15 hasta 30 días continuos permite lograr un correcto desempeño. Por otro lado, también se incluyó como parámetro de diseño a los tiempos máximos de aplicación para cada medida de distanciamiento social. En este caso, se logró observar que no se requiere de cuarentenas muy prolongadas para lograr un buen desempeño epidemiológico y socio-económico, y que medidas de distanciamiento social con más de 60 días de duración no se traducen en una mejora en los índices de desempeño estudiados. Si bien la consideración de tiempos de permanencia inactivos no se analizó todavía en forma exhaustiva, se mostró que son factibles de implementar y que, por tanto, dotan de más alternativas a los tomadores de decisión.
5. Desde una perspectiva teórica, el sNMPC conmutado propuesto garantiza estabilidad a

lazo cerrado, al menos cuando no son consideradas las restricciones de permanencia generalizadas, como es mostrado en Rawlings and Risbeck (2017). Como trabajo futuro, es necesario profundizar más en los formalismos matemáticos que permitan dar con la garantía de las propiedades clásicas del controlador MPC (factibilidad recursiva, estabilidad asintótica, robustez, entre otras), para la estrategia aquí presentada. No es un caso trivial y, hasta la fecha, no se presentan trabajos en la literatura que soporten dichas propiedades para la formulación sNMPC con tiempos de permanencia activos e inactivos.

6. Finalmente, la estrategia propuesta fue validada en modelos epidemiológicos compartimentales más complejos y representativos, concretamente usando datos identificados para la pandemia de COVID-19 en Alemania y Hungría. Las formulaciones aquí presentadas derivaron en problemas de optimización del tipo mixto-entero no lineal, siendo además el modelo dinámico de tipo no lineal por la bilinealidad que hay en la multiplicación de sus variables de estados, lo cual deriva en problemas de optimización no lineales, no convexos, que se resolvieron mediante el solver BONMIN. Es importante mencionar que el mismo no cuenta con garantía de óptimo global, pero ello no es necesario para lograr la estabilidad de lazo cerrado que la secuencia de optimizaciones propone, pues bajo ciertas condiciones, la suboptimalidad es suficiente (Rawlings et al., 2017; Rawlings and Risbeck, 2017). Existen muchos otros solvers en la literatura que podrían ser de mejor en desempeño, pero en últimas se optó por este, ya que es un software eficiente de uso libre.

Para concluir el presente capítulo y la Parte 2 de la tesis, es válido mencionar aquellas líneas de trabajo que quedan abiertas. Como trabajo futuro, es importante avanzar en una consideración aún más realista de la aplicación de las medidas de distanciamiento social. Es decir, en la presente tesis abordamos los cambios de las medidas de SD de manera directa sobre el sistema como una función lineal a trozos. Siendo más realistas, dicho cambio no se da de manera trivial, ya que la población reacciona al contexto actualizado de la epidemia y ejercen un rol importante en cómo se acatan las medidas de distanciamiento social que el ente gubernamental desea aplicar. Esta dinámica, que consiste en agregar lazos de realimentación en el modelo de modo que no solo las medidas afectan a la población, sino que el estado de cansancio, miedo, conciencia, etc., de la población también afectan a la efectividad de las medidas, fue considerada en forma preliminar por los autores Morato et al. (2020). La idea es explorar esa alternativa, eventualmente extendiéndola, y sumarla a los aportes aquí presentados.

Conclusiones de la tesis doctoral

La presente tesis doctoral se planteó en dos partes. La primera parte consistió en el desarrollo y validación de algoritmos para la mejora del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus del tipo 1. La segunda parte se enfocó en el estudio dinámico de la propagación de enfermedades infecciosas y el desarrollo de propuestas de control epidemiológico. De los estudios realizados se concluye lo siguiente:

- El modelamiento matemático de sistemas dinámicos es una herramienta importante para explicar tanto la homeostasis de la glucosa, como la propagación de enfermedades infecciosas. A su vez, permite diseñar estrategias de control a lazo cerrado, siendo coherentes con el comportamiento dinámico del sistema.
- Respecto a los modelos en diabetes, es apropiado distinguir entre aquellos modelos que están orientados al control y los modelos máximos orientados a una descripción detallada de la enfermedad. Ambos, cumplen un rol relevante, tanto para desarrollar algoritmos de control glucémico como para comprender el desarrollo de esta enfermedad altamente compleja en el cuerpo humano.
- Acerca del desarrollo de la tecnología páncreas artificial, se comprobó que los actuales algoritmos de control glucémico pueden ver mejorado su desempeño si son sintonizados de manera personal y automatizada para cada paciente en particular. El hecho de que la sintonía sea automática hace que no se requiera de personal experto para lograr la individualización de la estrategia de control.
- A su vez, se comprobó la viabilidad de desarrollar algoritmos que estimen no solo en tiempo sino también en cantidad el registro de comidas ingeridas por los pacientes con diabetes.
- Respecto a los modelos de enfermedades infecciosas, cabe destacar que la gran mayoría de ellos están basados en el modelo compartimental SIR básico, lo cual permite realizar un análisis matemático de su dinámica que sigue siendo válido para un amplio rango de modelos.
- Acerca del estudio de la propagación de enfermedades infecciosas, se logró analizar matemáticamente su comportamiento ante la implementación de medidas de distanciamiento social. Este análisis permitió definir los conjuntos de equilibrio del sistema dinámico y a su vez proponer objetivos de control coherentes con el mismo.

- A partir de los análisis dinámicos presentados, se logró proponer una estrategia de control epidemiológico del tipo sMPC a lazo cerrado y considerando escenarios realistas, concretamente, acciones de control cuantizadas y tiempos de permanencia generalizados. La estrategia propuesta fue validada por simulación, haciendo uso de datos reales de la pandemia por COVID-19 en Alemania y Hungría.

Los resultados obtenidos incentivan a trabajar en los siguientes temas de investigación:

- Respecto al desarrollo de la tecnología páncreas artificial, resulta importante abordar la temática de las variaciones del ciclo circadiano de la homeostasis de la glucosa, ya que el mismo juega un papel importante en regular los niveles de glucosa en sangre.
- La validación clínica en pacientes reales sería un paso a futuro para demostrar la utilidad de los algoritmos aquí presentados.
- Respecto a la propagación de enfermedades infecciosas, considerar los testeos y las vacunas como acciones de control para analizar como éstas cambian los conjuntos de equilibrio en los sistemas dinámicos del tipo SIR.
- Considerar una dinámica para el número de reproducción variante en el tiempo que permita dilucidar el comportamiento y la respuesta de la población ante la información epidemiológica dada en tiempo real y las medidas de SD tomadas por los entes rectores.
- Considerar el surgimiento y coexistencia de diferentes cepas del mismo virus infeccioso en la representación del modelo dinámico.
- Desarrollar una estrategia de control del tipo MPC basado en datos, que permita hacer uso del aprendizaje computacional, para incorporar los datos epidemiológicos en tiempo real al algoritmo de optimización del MPC. Esto con el objetivo de que se mejoren las predicciones del controlador o se actualicen los pesos de la función de costo acorde a la situación epidemiológica actual.
- La formulación del controlador sNMPC con tiempos de permanencia generalizados brinda un amplio rango de aplicaciones más allá del control epidemiológico. Las ideas de tiempos activos e inactivos pueden ser llevadas a otros campos de aplicación que se puedan beneficiar de dicha propuesta, entre los que se cuentan la tuberculosis y la resistencia a antibióticos de diferentes tipos de infecciones bacterianas, por citar solo algunos.

Apéndice

Apéndice 1. Análisis Teórico de la Estabilidad

Todas las definiciones presentadas a continuación están referidas al sistema

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \quad x(0) = x_0, \quad (\text{A.1})$$

donde x es el estado del sistema restringido al conjunto $\mathbb{X} \subseteq \mathbb{R}^n$, f es una función no lineal Lipschitz continua, y $\phi(t; x)$ es la solución para el tiempo t y las condiciones iniciales x .

Definición A.1 (Conjunto de Equilibrio). *Considere el Sistema A.1 restringido por \mathbb{X} . El conjunto $\mathcal{X}_s \subset \mathbb{X}$ es un conjunto de equilibrio si cada punto $x \in \mathcal{X}_s$ es tal que $f(x) = 0$ (esto implica que $\phi(t; x) = x$ para todo $t \geq 0$).*

Definición A.2 (Atractividad de un conjunto de equilibrio). *Considere el Sistema A.1 restringido por \mathbb{X} y un conjunto $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{X}$. Un conjunto de equilibrio cerrado $\mathcal{X}_s \subset \mathcal{X}$ es atractivo en \mathcal{X} si $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\phi(t; x)\|_{\mathcal{X}_s} = 0$ para todo $x \in \mathcal{X}$.*

Un subconjunto cerrado de un conjunto atractivo (por ejemplo un solo punto de equilibrio) no es necesariamente atractivo. Por un lado, cualquier conjunto que contiene un conjunto atractivo es atractivo también, de tal forma el concepto de atractividad en un sistema restringido esta determinado por el conjunto más pequeño de todos.

Definición A.3 (Estabilidad local $\epsilon - \delta$ de un conjunto de equilibrio). *Considere el Sistema A.1 restringido por \mathbb{X} . Un conjunto de equilibrio cerrado $\mathcal{X}_s \subset \mathbb{X}$ es $\epsilon - \delta$ localmente estable si para todo $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ de tal forma que en una vecindad de \mathcal{X}_s , $\|x\|_{\mathcal{X}_s} < \delta$, se cumple que $\|\phi(t; x)\|_{\mathcal{X}_s} < \epsilon$, para todo $t \geq 0$.*

A diferencia de un conjunto atractivo, un conjunto que contiene un conjunto de equilibrio $\epsilon - \delta$ estable no es necesariamente $\epsilon - \delta$ estable. Subconjuntos cerrados de un conjunto de equilibrio localmente $\epsilon - \delta$ estable son $\epsilon - \delta$ estables.

Definición A.4 (Estabilidad asintótica (AS) de un conjunto de equilibrio). *Considere el Sistema A.1 restringido por \mathbb{X} y un conjunto $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{X}$. Un conjunto de equilibrio cerrado $\mathcal{X}_s \in \mathbb{X}$ es asintóticamente estable (AS) en \mathcal{X} si es $\epsilon - \delta$ localmente estable y atractivo en \mathcal{X} .*

A continuación, se presenta el teorema de Lyapunov, el cual hace referencia a puntos de equilibrio y provee condiciones suficientes para ambas propiedades, la estabilidad local $\epsilon - \delta$ y la estabilidad asintótica.

Teorema A.1 (Teorema de Lyapunov Khalil and Grizzle (2002)). *Considere el Sistema A.1 restringido por \mathbb{X} y un estado de equilibrio $x_s \in \mathbb{X}$. Considere una función $V(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $V(x) > 0$ para $x \neq x_s$, $V(x_s) = 0$ y $\dot{V}(x(t)) \leq 0$, denotada como función de Lyapunov. Entonces, la existencia de dicha función en un vecindario de x_s implica que $x_s \in \mathcal{X}_s$ es localmente $\epsilon - \delta$ estable. Si además, $\dot{V}(x(t)) < 0$ para todo $x \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{X}$ tal que $x \neq x_s$, y $\dot{V}(x_s) = 0$, entonces x_s es asintóticamente estable en \mathcal{X} .*

Apéndice 2. Demostraciones

Demostración del Lema 1.1

Demostración: Denotemos, por cuestiones de simplicidad, $S(\tau_0) = S$, $I(\tau_0) = I$ y $\mathcal{R}(\tau) = \overline{\mathcal{R}}$. Entonces, definimos

$$S_{\infty}^{op}(\delta) := \max_{S,I} \{S_{\infty}(\mathcal{R}, S, I) : (S, I) \in \mathcal{E}(\delta)\}, \quad (\text{A.2})$$

donde $\mathcal{E}(\delta) := \{(S, I) \in \mathbb{R}^2 : S \in [0, 1], I \in [\delta, 1]\}$ es un conjunto de condiciones iniciales con $I \geq \delta$, para cualquier valor fijo $\delta \in [0, 1]$, y S^* definido en Ecuación (1.5). Además, definimos el maximizador de las condiciones iniciales como

$$(S^{op}(\delta), I^{op}(\delta)) := \arg \max_{S,I} \{S_{\infty}(\overline{\mathcal{R}}, S, I) : (S, I) \in \mathcal{E}\}. \quad (\text{A.3})$$

Mostraremos que $S_{\infty}^{op}(\delta) = -W(-\mathcal{R}S^*e^{-\mathcal{R}(S^*+\delta)})/\mathcal{R}$, $(S^{op}(\delta), I^{op}(\delta)) = (S^*, \delta)$ y, particularmente, que $S_{\infty}^{op} := S_{\infty}^{op}(0) = S^*$.

De acuerdo a Ecuación (1.8), S_{∞} está dado por

$$S_{\infty}(\mathcal{R}, S, I) := -W(-f(\mathcal{R}, S, I))/\mathcal{R}, \quad (\text{A.4})$$

con $f(\mathcal{R}, S, I) := \mathcal{R}S e^{-\mathcal{R}(S+I)}$. Dado que $-W(-x)$ es una función creciente (e inyectiva) de $x \in [0, 1/e]$ y \mathcal{R} es un valor fijo, entonces $S_{\infty}(\mathcal{R}, S, I)$ alcanza su máximo sobre $\mathcal{E}(\delta)$ en los mismo valores de S y I como $f(\mathcal{R}, S, I)$ (a continuación se muestra que $f(\mathcal{R}, S, I) \in [0, 1/e]$ para todo $(S, I) \in \mathcal{E}(\delta)$ y $\delta \in [0, 1]$). Entonces, enfocamos nuestra atención en buscar el valor máximo (y las variables maximizadoras) de $f(\mathcal{R}, S, I)$. Denotemos el valor máximo de f como $f^{op}(\delta) := \max_{S,I} \{f(S, I) : (S, I) \in \mathcal{E}(\delta)\}$, mientras que las variables maximizadoras son $S^{op}(\delta)$ y $I^{op}(\delta)$.

Dado que el máximo de f ocurre en los valores mínimos de I , consideremos, por simplicidad, que $g(S, I) = I - \delta$, de tal forma que queremos resolver $(S^{op}(\delta), I^{op}(\delta)) = \arg \max \{f(\mathcal{R}, S, I) : g(S, I) \leq 0\}$ (ignoramos las condiciones $0 \leq S \leq 1$ y $I \leq 1$, pero es fácil observar que el máximo no se alcanza en los límites de estas restricciones). Entonces $\nabla f = [\frac{\partial f}{\partial S}, \frac{\partial f}{\partial I}] = [\mathcal{R}e^{-\mathcal{R}(S+I)}(1 - \mathcal{R}S), \mathcal{R}^2 S e^{-\mathcal{R}(S+I)}]$ y $\nabla g = [\frac{\partial g}{\partial S}, \frac{\partial g}{\partial I}] = [0, 1]$. Las condiciones óptimas pueden ser escritas como $\nabla f = \lambda \nabla g$, donde $\lambda \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ es un multiplicador de Lagrange. Entonces, $[\mathcal{R}e^{-\mathcal{R}(S^{op}(\delta)+I^{op}(\delta))}(1 - \mathcal{R}S^{op}(\delta)), \mathcal{R}^2 S^{op}(\delta) e^{-\mathcal{R}(S^{op}(\delta)+I^{op}(\delta))}] = [0, \lambda]$, lo que implica que $\mathcal{R}e^{-\mathcal{R}(S^{op}(\delta)+I^{op}(\delta))}(1 - \mathcal{R}S^{op}(\delta)) = 0$ y $\mathcal{R}^2 S^{op}(\delta) e^{-\mathcal{R}(S^{op}(\delta)+I^{op}(\delta))} = \lambda$. Como $\mathcal{R} > 0$, la primera igualdad implica que $1 - \mathcal{R}S^{op}(\delta) = 0$, ó $S^{op}(\delta) = \min\{1/\mathcal{R}\} = S^*$ (porque $S^{op}(\delta)$ debe estar en $[0, 1]$). De esta manera, la segunda igualdad implica $\mathcal{R}^2 S^* e^{-\mathcal{R}(S^*+I^{op}(\delta))} = \lambda$, lo que es cierto para cualquier valor de $I^{op}(\delta) \in [\delta, 1]$ and

$\lambda > 0$. Como sabemos que valores grandes de f se logran para valores pequeños de I , entonces, $I^{op}(\delta) = \delta$.

El valor máximo de S_∞ está dado por $S_\infty^{op}(\delta) = S_\infty(S^{op}(\delta), I^{op}(\delta))$, lo que implica

$$\begin{aligned} S_\infty^{op}(\delta) &= -W(-\mathcal{R}S^{op}(\delta)e^{-\mathcal{R}(S^{op}(\delta)+I^{op}(\delta))})/\mathcal{R} \\ &= -W(-\mathcal{R}S^*e^{-\mathcal{R}(S^*+\delta)})/\mathcal{R}. \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Si $\mathcal{R} \geq 1$, Entonces $\mathcal{R}S^* = 1$, y entonces $S_\infty^{op}(\delta) = -W(-e^{-\mathcal{R}(S^*+\delta)})/\mathcal{R}$. Por otro lado, si $\mathcal{R} < 1$, entonces $\mathcal{R}S^* = \mathcal{R}$ y $S_\infty^{op}(\delta) = -W(-\mathcal{R}e^{-\mathcal{R}(S^*+\delta)})/\mathcal{R}$. Particularmente, $S_\infty^{op} := S_\infty^{op}(0) = -W(-e^{-1})/\mathcal{R} = 1/\mathcal{R} = S^*$, si $\mathcal{R} \geq 1$, y $S_\infty^{op}(0) = -W(-\mathcal{R}e^{-\mathcal{R}})/\mathcal{R} = \mathcal{R}/\mathcal{R} = 1 = S^*$, si $\mathcal{R} < 1$. Esto concluye la demostración. \square

La Figura 1-1b muestra la función $S_\infty(S, I)$ para diferentes valores de δ , cuando $I = \delta$ y el número de reproducción se encuentra en un valor fijo de $\mathcal{R} = 2.5$. Claramente, el máximo es alcanzado en $S = S^*$, cuando $\delta = 0$.

Observación A.1. En el Lema 1.1, el parámetro $\delta \in [0, 1]$ representa el valor mínimo inicial de la fracción de individuos infectados. De esta forma, $\delta > 0$ significa que las condiciones iniciales no son un equilibrio (el equilibrio implica $I = 0$).

Demostración del Teorema 1.1

Demostración: La demostración es dividida en dos partes. Primero mostramos que \mathcal{X}_s^{st} es el conjunto de equilibrio atractivo más pequeño en \mathcal{X} . Luego, se muestra que \mathcal{X}_s^{st} es el conjunto de equilibrio $\epsilon - \delta$ estable más grande en \mathcal{X} , el cual, en conjunto con los resultados anteriores, implica que \mathcal{X}_s^{st} es el único conjunto asintóticamente estable (AS) del Sistema 1.2, con dominio de atracción (DOA) dado por \mathcal{X} .

Atractividad:

Considere la Ecuación (1.8). Como $W(z)$ es una función creciente (va desde -1 en $z = -1/e$ hasta 0 en $z = 0$), que alcanza su valor mínimo en $z = -1/e$. $z(S(\tau_0), I(\tau_0)) = -\mathcal{R}S(\tau_0)e^{-\mathcal{R}(S(\tau_0)+I(\tau_0))}$ alcanza su máximo cuando $S(\tau_0) = S^*$, independientemente de los valores de \mathcal{R} y $I(\tau_0)$ (ver el Lema 1.1), en cuyo caso es $z(S(\tau_0), I(\tau_0)) = 1/e$. Entonces, $W(z)$ está acotada por debajo por -1 , lo que implica que S^* es un límite superior para S_∞ . Por lo tanto, $S_\infty \in [0, S^*]$, lo que muestra la atractividad del conjunto \mathcal{X}_s^{st} .

La Figura 1-1a muestra la gráfica de S_∞ como función de $S(\tau_0)$ y $I(\tau_0)$ para un valor fijo de $\mathcal{R} > 1$ (una gráfica similar puede obtenerse para el caso en que $\mathcal{R} < 1$, en el cual S_∞ alcanza su máximo en el vértice del dominio, $S(\tau_0) = 1$ y $I(\tau_0) = 0$).

Para mostrar que \mathcal{X}_s^{st} es el conjunto atractivo más pequeño en \mathcal{X} , consideremos el estado $(\bar{S}, \bar{I}) := \bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$ y una pequeña bola arbitraria de radio $\epsilon > 0$, con respecto a \mathcal{X} , alrededor, $\mathbb{B}_\epsilon(\bar{x}) \in \mathcal{X}$.

Seleccionamos dos estados iniciales arbitrarios $x_{0,1} = (S_{0,1}, I_{0,1})$ y $x_{0,2} = (S_{0,2}, I_{0,2})$ en $\mathbb{B}_\epsilon(\bar{x})$, de tal forma que $S_{0,1} \neq S_{0,2}$. Estos dos estados convergen, de acuerdo a la Ecuación (1.8), a $x_{\infty,1} = (S_{\infty,1}, 0)$ y $x_{\infty,2} = (S_{\infty,2}, 0)$, respectivamente, con $S_{\infty,1}, S_{\infty,2} \in [0, S^*]$. Dado que la función $z(S(\tau_0), I(\tau_0))$ es monótona (inyectiva) en $S(\tau_0)$ y $I(\tau_0)$, y $W(z)$ es monótona (inyectiva) en z , entonces $S_{\infty,1} \neq S_{\infty,2}$. Esto significa que, a pesar de que ambos estados iniciales convergen a algún estado en \mathcal{X}_s^{st} , ambos convergen necesariamente a valores diferentes. Por lo tanto, ni estados individuales $\bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$ ni subconjuntos \mathcal{X}_s^{st} son atractivos en \mathcal{X} , lo que muestra que \mathcal{X}_s^{st} es el conjunto atractivo más pequeño en \mathcal{X} .

Estabilidad Local $\epsilon - \delta$:

Consideremos un punto particular de equilibrio $\bar{x} := (\bar{S}, 0)$, con $\bar{S} \in [0, S^*]$ (es decir, $\bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$). Entonces una función de Lyapunov candidata esta dada por:

$$V(x) := S - \bar{S} - \bar{S} \ln\left(\frac{S}{\bar{S}}\right) + I. \quad (\text{A.6})$$

Esta función es continua en \mathcal{X} , es definida positiva para todo valor no negativo $x \neq \bar{x}$ y, además, $V(\bar{x}) = 0$. La función V evaluada en la soluciones del Sistema 1.2 se expresa:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V(x(\tau))}{\partial \tau} &= \frac{\partial V}{\partial x} \dot{x}(\tau) \\ &= \begin{bmatrix} \frac{dV}{dS} & \frac{dV}{dI} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\mathcal{R}S(\tau)I(\tau) \\ \mathcal{R}S(\tau)I(\tau) - I(\tau) \end{bmatrix} \\ &= \left[\left(1 - \frac{\bar{S}}{S(\tau)}\right) 1 \right] \begin{bmatrix} -\mathcal{R}S(\tau)I(\tau) \\ \mathcal{R}S(\tau)I(\tau) - I(\tau) \end{bmatrix} \\ &= I(\tau)(\mathcal{R}\bar{S} - 1) \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

para $x(0) \in \mathcal{X}$ y $\tau \geq 0$. La función $\dot{V}(x(\tau))$ depende de $x(\tau)$ solo a través de $I(\tau)$. Por lo tanto, independientemente de los valores del parámetro \bar{S} , $\dot{V}(x(\tau)) = 0$ para $I(\tau) \equiv 0$. Esto significa que para cualquier $x(0) \in \mathcal{X}_s$, $I(0) = 0$ y por lo tanto, $I(\tau) = 0$, para todo $\tau \geq 0$. Por lo cual, $\dot{V}(x(\tau))$ es nula para cualquier $x(0) \in \mathcal{X}_s$ (es decir, es nula no solo para $x(0) = \bar{x}$, sino para cualquier $x(0) \in \mathcal{X}_s$).

Por otro lado, para $x(0) \notin \mathcal{X}_s$, la función $\dot{V}(x(t))$ es negativa, cero o positiva, dependiendo de si el parámetro \bar{S} es pequeño, igual ó mayor que $S^* = \min\{1, 1/\mathcal{R}\}$, respectivamente, y esto vale para todo $x(0) \in \mathcal{X}$ y $\tau \geq 0$. Entonces, para cualquier $\bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$, $\dot{V}(x(\tau)) \leq 0$ (particularmente, para $\bar{x} = (\bar{S}, 0) = (S^*, 0)$, $\dot{V}(x(\tau)) = 0$, para todo $x(0) \in \mathcal{X}$ y $\tau \geq 0$) lo que implica que cada $\bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$ es local $\epsilon - \delta$ estable (ver el Teorema A.1 en el Apéndice 1). Entonces, si cada estado en \mathcal{X}_s^{st} es local $\epsilon - \delta$ estable, entonces el conjunto en su total \mathcal{X}_s^{st} es local $\epsilon - \delta$ estable.

Finalmente, realizando pasos similares, se puede demostrar que \mathcal{X}_s^{un} no es $\epsilon - \delta$ estable, lo que implica que \mathcal{X}_s^{st} es incluso el conjunto local $\epsilon - \delta$ estable más grande en \mathcal{X} , Lo que completa la demostración. \square

Observación A.2. En la ultima demostración, si seleccionamos un valor determinado de $\bar{x} \in \mathcal{X}_s^{st}$, entonces $\dot{V}(x(t))$ se vuelve nulo no solo para $x(0) = \bar{x}$ sino para todo $x(0) \in \mathcal{X}_s^{st}$, porque en este caso, $I(\tau) = 0$, para $\tau \geq 0$. Esto significa que $\dot{V}(x(t)) < 0$ no es cierto para cada $x \neq \bar{x}$, y esta es la razón por la que los puntos de equilibrio (y cualquier subconjunto de \mathcal{X}_s^{st}) son $\epsilon - \delta$ estables, pero no atractivos. Esto es particularmente cierto para el punto de equilibrio $(S^*, 0)$.

Demostración del Lema 1.2

Demostración: La demostración de (i) viene del Lema 1.1, reemplazando $(S(\tau_0), I(\tau_0))$ por $(S(\tau_f), I(\tau_f))$, y del hecho de que el tiempo final de intervención, τ_f , es finito. La demostración de (ii) viene del Lema 1.1, del analisis de estabilidad realizado en el Teorema 1.1, aplicado en $(S^*, 0)$ (Corolario 1.1,(ii), y la Propiedad 1.1, reemplazando $(S(\tau_0), I(\tau_0))$ por $(S(\tau_f), I(\tau_f))$. \square

Demostración del Teorema 1.2

Demostración: Considerar que, para S^* y I_{max} que derivan de los Objetivos de Control Epidemiológico, existe algún τ_i para el cual $\mathcal{R}_{si} = \hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{max}, \tau_i) = \mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$. Entonces, por la definición de $\hat{\mathcal{R}}_{si}(I_{max}, \tau_i)$, resulta que $\hat{I}(\hat{\mathcal{R}}_{si}, S(\tau_i), I(\tau_i)) = I_{max}$, lo que significa que se cumple $I(\tau) \leq I_{max}$ para todo $\tau >$. Además, por definición de $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_i)$ resulta que, para un τ_f lo suficientemente largo, $S(\tau_f)$ se acerca arbitrariamente a S^* mientras que $I(\tau_f)$ converge a 0. Entonces, por los resultados de estabilidad en $(S^*, 0)$ (Corolario 1.1,(ii)), resulta que los estados $(S(\tau_f), I(\tau_f))$ arbitrariamente cercanos a $(S^*, 0)$ (por arriba), producen estados $(S(\tau), I(\tau))$ arbitrariamente cerca de $(S^*, 0)$ (por debajo), para $\tau > \tau_f$. Particularmente, $S_\infty \approx S^*$. \square

Demostración del Teorema 1.3

Demostración: Por hipótesis $I(\tau)$ empieza a crecer a partir de valores pequeños ϵ , en el instante $\tau = 0$. Por lo cual, existe algún $\tau_i > 0$ tal que $I(\tau_i) = I_{max}$. La acción de control $\mathcal{R}(\tau) = \frac{1}{S(\tau)}$ aplicada al Sistema 1.2 durante el periodo $[\tau_i, \tau_1)$ - siempre se satisface la restricción $\mathcal{R}(\tau) \in [\underline{\mathcal{R}}, \overline{\mathcal{R}}]$, porque $S(\tau_i)$ es cercano a, pero más pequeño que, 1 - produce $\dot{I}(\tau) = 0$, lo que implica que $I(\tau)$ permanece constante, durante dicho periodo de tiempo. Además, $S(\tau)$ decrece linealmente durante el intervalo $[\tau_i, \tau_1)$ (porque $\dot{S}(\tau) = -I(\tau) = -I_{max}$). Ahora, el tiempo τ_1 puede ser seleccionado lo suficientemente largo para que $I(\tau)$ no incremente una vez que $\tau \geq \tau_1$, y lo suficientemente pequeño para que $S(\tau)$ no decrezca por debajo de S^* , para cuando $\tau \geq \tau_1$. Esto es, el valor de $S(\tau_1)$ debe ser más pequeño que el valor de inmunidad de rebaño correspondiente al Sistema 1.2 con $\mathcal{R}(\tau) = \mathcal{R}_{si}^*$, pero más grande que el valor de inmunidad de rebaño correspondiente a $\overline{\mathcal{R}}$. Esta condición se puede cumplir si $\frac{1}{\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)} \geq S(\tau_1) \geq S^*$, o, lo que es lo mismo

$$\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1) \leq \frac{1}{S(\tau_1)} \leq \overline{\mathcal{R}}, \quad (\text{A.8})$$

retomando que $S(\tau) = (S(\tau_i) - I_{max}\tau_i) + I_{max}\tau$, para $\tau \in [\tau_i, \tau_1)$ y $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1) = \mathcal{R}_{si}^*(S^*, S(\tau_1), I(\tau_1)) = \mathcal{R}_{si}^*(S^*, S(\tau_1), I_{max})$. La Figura A-1 muestra una gráfica de $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ (azul), $\frac{1}{S(\tau_1)}$ (rojo) y S^* (verde). Cualquier τ_1 que cumpla la condición (A.8), produce $S_\infty \approx S^*$ y $I(\tau) \leq I_{max}$. Sin embargo, la mejor opción, para minimizar tanto como sea posible la severidad de las medidas SD esta dada por τ_1^* ; que es el tiempo en donde:

$$\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1^*) = \frac{1}{S(\tau_1^*)}. \quad (\text{A.9})$$

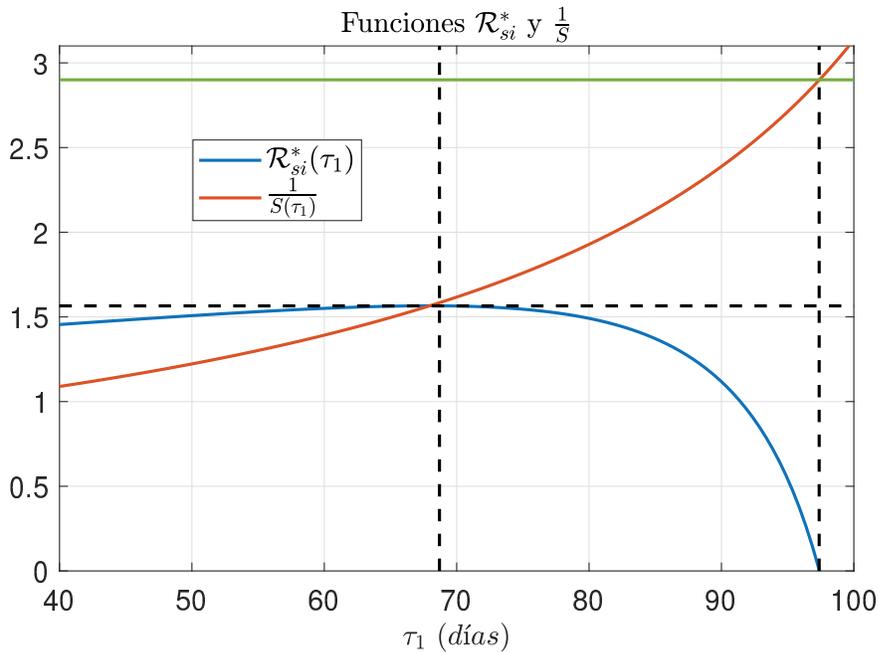


Figura A-1. Función $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ (azul), $\frac{1}{S(\tau_1)}$ (rojo) y S^* (verde), para $\bar{\mathcal{R}} = 2.9$, $\tau_i = 47.8$ y $I_{max} = 0.1$. $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ coincide con $\frac{1}{S(\tau_1)}$ en $\tau_1 = 68.7$ días, mientras que $\mathcal{R}_{si}^*(S^*, \tau_1)$ alcanza S^* en $\tau_1 = 97.38$ días.

Demostración del Teorema 1.4

Demostración: La prueba surge del hecho de que la estrategia “Esperar, Mantener y Suspender” de la Sección II-1.4.2 constituye una solución factible del problema $\mathcal{P}_{opt}(S(0), I(0), S^*, I_{max}; \mathcal{R}(\cdot))$. Por el hecho de que esta estrategia siempre existe, entonces el problema siempre es factible, lo que significa que esta bien formulado para considerar el objetivo de control epidemiológico. Además, la solución óptima de este problema, \mathcal{R}^{opt} , será la que produzca, en general, un menor costo de $V(\mathcal{R}(\cdot))$ (y en consecuencia, un menor valor de SDI) con respecto a la solución factible. Como la estrategia “Esperar, Mantener y Suspender” no es solución única, el problema \mathcal{P}_{opt} seleccionará una solución de medidas SD mejor, que tendrá en cuenta también los Objetivos de Control Socio-Económicos. \square

Bibliografía

- Abbasi, K. (2020). Behavioural fatigue: a flawed idea central to a flawed pandemic response. *BMJ*, 370.
- Abdi, H. and Molin, P. (2007). Lilliefors/van soest's test of normality. *Encyclopedia of measurement and statistics*, pages 540–544.
- Abuin, P., Ferramosca, A., and González, A. H. (2022). MPC-based artificial pancreas accounting for circadian variability of insulin sensitivity. In *2022 10th International Conference on Systems and Control (ICSC)*, pages 582–587. IEEE.
- Abuin, P., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., and González, A. H. (2020a). Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260.
- Abuin, P., Sereno, J. E., Ferramosca, A., and Gonzalez, A. H. (2020b). Closed-loop MPC-based artificial pancreas: Handling circadian variability of insulin sensitivity. In *2020 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, pages 1–6. IEEE.
- Abumalloh, R. A. et al. (2021). The impact of coronavirus pandemic (COVID-19) on education: The role of virtual and remote laboratories in education. *Technology in Society*, 67:101728.
- Alamo, T., Millán, P., Reina, D. G., Preciado, V. M., and Giordano, G. (2021). Challenges and future directions in pandemic control. *IEEE Control Systems Letters*.
- Albisser, A. M. et al. (1974). Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. *Diabetes*, 23(5):397–404.
- Almocera, A. E. S., Nguyen, V. K., and Hernandez-Vargas, E. A. (2018). Multiscale model within-host and between-host for viral infectious diseases. *Journal of Mathematical Biology*, 77:1035–1057.
- American Diabetes Association (2004). Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes care*, 27(1):58–62.
- Anderson, A., Gonzalez, A. H., Ferramosca, A., and Hernandez-Vargas, E. (2020). Discrete-time switching MPC with applications to mitigate resistance in viral infections. In *Proceedings of the 21st IFAC World Congress*, Berlin, Germany.

- Anderson, A., González, A. H., Ferramosca, A., and Hernandez-Vargas, E. A. (2021). Discrete-time MPC for switched systems with applications to biomedical problems. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 95:105586.
- Aronna, M., Guglielmi, R., and Moschen, L. (2022). Estimate of the rate of unreported COVID-19 cases during the first outbreak in rio de janeiro. *Infectious Disease Modelling*, 7(3):317–332.
- Aronna, M. S., Guglielmi, R., and Moschen, L. M. (2021). A model for COVID-19 with isolation, quarantine and testing as control measures. *Epidemics*, 34:100437.
- Arrar, M. et al. (2020). Iniciativas matemático computacionales desde la Universidad de Buenos Aires para contribuir a la toma de decisiones en el contexto del COVID-19.
- Bashir, M. F., Ma, B., and Shahzad, L. (2020). A brief review of socio-economic and environmental impact of COVID-19. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 13(12):1403–1409.
- Bemporad, A., Heemels, W. M. H., and De Schutter, B. (2002). On hybrid systems and closed-loop MPC systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 47(5):863–869.
- Bergonzi, M., Pecker-Marcosig, E., Kofman, E., and Castro, R. (2020). Discrete-time modeling of COVID-19 propagation in Argentina with explicit delays. *Computing in Science & Engineering*, 23(1):35–45.
- Bertozzi, A. L. et al. (2020). The challenges of modeling and forecasting the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(29):16732–16738.
- Bettencourt, L. M., Cintrón-Arias, A., Kaiser, D. I., and Castillo-Chávez, C. (2006). The power of a good idea: Quantitative modeling of the spread of ideas from epidemiological models. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 364:513–536.
- Bin, M., Cheung, P. Y., Crisostomi, E., Ferraro, P., et al. (2021). Post-lockdown abatement of COVID-19 by fast periodic switching. *PLoS computational biology*, 17(1):e1008604.
- Bisiacco, M. and Pillonetto, G. (2021). COVID-19 epidemic control using short-term lockdowns for collective gain. *Annual Reviews in Control*, 52:573–586.
- Bliman, P.-A. and Duprez, M. (2021). How best can finite-time social distancing reduce epidemic final size? *Journal of theoretical biology*, 511:110557.
- Blumenthal, D., Fowler, E. J., Abrams, M., and Collins, S. R. (2020). COVID-19 implications for the health care system. *New England Journal of Medicine*, 383(15):1483–1488.
- Bolla, A. S. and Prierer, R. (2020). Blood glucose monitoring-an overview of current and future non-invasive devices. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(5):739–751.

-
- Breton, M. D. et al. (2014). Adding heart rate signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(8):506–511.
- Brodeur, A., Gray, D., Islam, A., and Bhuiyan, S. (2021). A literature review of the economics of COVID-19. *Journal of Economic Surveys*, 35(4):1007–1044.
- Buck, S. et al. (2022). Evaluation of meal carbohydrate counting errors in patients with type 1 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 130(07):475–483.
- Calafiore, G. C., Novara, C., and Possieri, C. (2020). A time-varying SIRD model for the COVID-19 contagion in Italy. *Annual reviews in control*, 50:361–372.
- Cannata, F. et al. (2020). Beneficial effects of physical activity in diabetic patients. *Journal of functional morphology and kinesiology*, 5(3):70.
- Capaldi, A., Behrend, S., Berman, B., Smith, J., Wright, J., and Lloyd, A. L. (2012). Parameter estimation and uncertainty quantification for an epidemic model. *Mathematical biosciences and engineering*, page 553.
- Carli, R., Cavone, G., Epicoco, N., Scarabaggio, P., and Dotoli, M. (2020). Model predictive control to mitigate the COVID-19 outbreak in a multi-region scenario. *Annual Reviews in Control*, 50:373–393.
- Casagrandi, R., Bolzoni, L., Levin, S. A., and Andreasen, V. (2006). The SIRC model and influenza A. *Mathematical biosciences*, 200(2):152–169.
- Clarke, S. and Foster, J. (2012). A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British journal of biomedical science*, 69(2):83–93.
- Cobelli, C., Renard, E., and Kovatchev, B. (2011). Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11):2672–2682.
- Dassau, E. et al. (2013). Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. *Diabetes care*, 36(4):801–809.
- Davies, N. G. et al. (2020). Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *The Lancet Public Health*, 5(7):e375–e385.
- De Leiva, A., Brugués, E., and de Leiva-Pérez, A. (2011). The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*, 58(9):449–456.
- Di Lauro, F., Kiss, I. Z., and Miller, J. C. (2021). Optimal timing of one-shot interventions for epidemic control. *PLOS Computational Biology*, 17(3):e1008763.

- D’Jorge, A., Anderson, A., González, A. H., and Ferramosca, A. (2018). A robust economic MPC for changing economic criterion. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 28(15):4404–4423.
- Doyle III, F. J., Huyett, L. M., Lee, J. B., Zisser, H. C., and Dassau, E. (2014). Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes care*, 37(5):1191–1197.
- D’Jorge, A., Anderson, A., Ferramosca, A., González, A. H., and Actis, M. (2022). On stability of nonzero set-point for nonlinear impulsive control systems. *Systems & Control Letters*, 165:105244.
- Ellingsen, C. et al. (2009). Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: an implementation of model predictive control with insulin on board. *Journal of diabetes science and technology*, 3(3):536–544.
- Federico, S. and Ferrari, G. (2020). Taming the spread of an epidemic by lockdown policies. *Journal of Mathematical Economics*, page 102453.
- Ferguson, N. et al. (2020). Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial College COVID-19 Response Team*, 10(77482):491–497.
- Ferramosca, A., González, A. H., Limon, D., and Odloak, D. (2014). One-layer robust MPC: a multi-model approach. *IFAC Proceedings Volumes*, 47(3):11067–11072.
- Ferramosca, A., Limon, D., González, A. H., Odloak, D., and Camacho, E. F. (2010). MPC for tracking zone regions. *Journal of Process Control*, 20(4):506–516.
- Flaxman, S. et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 584(7820):257–261.
- Floudas, C. A. (1995). *Nonlinear and mixed-integer optimization: fundamentals and applications*. Oxford University Press.
- Fushimi, E., Colmegna, P., De Battista, H., Garelli, F., and Sánchez-Peña, R. (2019). Artificial pancreas: Evaluating the ARG algorithm without meal announcement. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13(6):1035–1043.
- García-Tirado, J., Colmegna, P., Corbett, J. P., Ozaslan, B., and Breton, M. D. (2019). In silico analysis of an exercise-safe artificial pancreas with multistage model predictive control and insulin safety system. *Journal of diabetes science and technology*, 13(6):1054–1064.
- García-Tirado, J., Zuluaga-Bedoya, C., and Breton, M. D. (2018). Identifiability analysis of three control-oriented models for use in artificial pancreas systems. *Journal of diabetes science and technology*, 12(5):937–952.

-
- Garelli, F. et al. (2023). First outpatient clinical trial of a full closed-loop artificial pancreas system in south america. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 17(4):1008–1015.
- Gillespie, S. J., D Kulkarni, K., and Daly, A. E. (1998). Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *Journal of the American Dietetic association*, 98(8):897–905.
- Giordano, G., Blanchini, F., Bruno, R., Colaneri, P., Di Filippo, A., Di Matteo, A., and Colaneri, M. (2020). Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature medicine*, 26(6):855–860.
- Godoy, J. L., Sereno, J., and Rivadeneira, P. S. (2021). Meal detection and carbohydrate estimation based on a feedback scheme with application to the artificial pancreas. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68:102715.
- Goffman, W. and Newill, V. (1964). Generalization of epidemic theory. *Nature*, 204(4955):225–228.
- González, A. H. and Odloak, D. (2009). A stable MPC with zone control. *Journal of Process Control*, 19(1):110–122.
- González, A. H., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., Magdelaine, N., and Moog, C. H. (2017). Impulsive zone MPC for type i diabetic patients based on a long-term model. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1):14729–14734.
- González, B., Huerta-Sánchez, E., Ortiz-Nieves, A., Vázquez-Alvarez, T., and Kribs-Zaleta, C. (2003). Am I too fat? bulimia as an epidemic. *Journal of Mathematical Psychology*, 47(5-6):515–526.
- Graham, B. S. (2020). Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*, 368(6494):945–946.
- Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H. C., Jovanovič, L., and Doyle III, F. J. (2010). Zone model predictive control: a strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events. *Journal of diabetes science and technology*, 4(4):961–975.
- Hale, T. et al. (2021). Government responses and COVID-19 deaths: Global evidence across multiple pandemic waves. *PLoS One*, 16(7):e0253116.
- Harko, T., Lobo, F. S., and Mak, M. (2014). Exact analytical solutions of the susceptible-infected-recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*, 236:184–194.
- Hernandez-Vargas, E. A., Giordano, G., Sontag, E. D., Chase, J. G., Chang, H., and Astolfi, A. (2020). First special section on systems and control research efforts against COVID-19 and future pandemics. *Annual Reviews in Control*, 50:343.

- Hoyos, J. et al. (2021). Identifiability of control-oriented glucose-insulin linear models: review and analysis. *IEEE Access*, 9:69173–69188.
- Hoyos, J. D., Bolanos, F., Vallejo, M., and Rivadeneira, P. S. (2018). Population-based incremental learning algorithm for identification of blood glucose dynamics model for type-1 diabetic patients. In *Proceedings on the International Conference on Artificial Intelligence (ICAI)*, pages 29–35. The Steering Committee of The World Congress in Computer Science.
- Hua, Q. (2010). Insulin: a small protein with a long journey. *Protein & cell*, 1(6):537–551.
- Imran, M., Khan, A., Ansari, A. R., and Shah, S. T. H. (2017). Modeling transmission dynamics of ebola virus disease. *International Journal of Biomathematics*, 10(04):1750057.
- International Diabetes Federation (2021). IDF Diabetes Atlas - Tenth Edition. , *consultado el 5 de enero, 2024*.
- Italian Ministry of Health (2022). COVID-19, situation in Italy. *Classification of Regions in Italy*, *accessed June 21, 2022*.
- Kalra, S. and Gupta, Y. (2014). Ultra-fast acting insulin analogues. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 8(2):117–123.
- Kawamura, T. et al. (2015). The factors affecting on estimation of carbohydrate content of meals in carbohydrate counting. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 24(4):153–165.
- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721.
- Ketcheson, D. I. (2021). Optimal control of an SIR epidemic through finite-time non-pharmaceutical intervention. *Journal of Mathematical Biology*, 83(1):7.
- Khalil, H. K. and Grizzle, J. W. (2002). *Nonlinear systems*, volume 3. Prentice hall Upper Saddle River, NJ.
- Köhler, J. et al. (2021). Robust and optimal predictive control of the COVID-19 outbreak. *Annual Reviews in Control*, 51:525–539.
- Kölle, K., Biester, T., Christiansen, S., Fougner, A. L., and Stavadahl, Ø. (2019). Pattern recognition reveals characteristic postprandial glucose changes: Non-individualized meal detection in diabetes mellitus type 1. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 24(2):594–602.
- Koss, L. (2019). SIR models: differential equations that support the common good. *CODEE Journal*, 12(1):6.

-
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Man, C. D., and Cobelli, C. (2009). In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1):44–55.
- Kovatchev, B. P. et al. (2014). Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes care*, 37(7):1789–1796.
- Kropff, J. et al. (2015). 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 3(12):939–947.
- Kulkarni, K. D. (2005). Carbohydrate counting: a practical meal-planning option for people with diabetes. *Clinical Diabetes*, 23(3):120–123.
- Lagarias, J. C., Reeds, J. A., Wright, M. H., and Wright, P. E. (1998). Convergence properties of the nelder–mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal on optimization*, 9(1):112–147.
- Lamers, M. M. and Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5):270–284.
- Lanzarotti, E., Santi, L., Castro, R., Roslan, F., and Groisman, L. (2021). A multi-aspect agent-based model of COVID-19: disease dynamics, contact tracing interventions and shared space-driven contagions. In *2021 Winter Simulation Conference (WSC)*, pages 1–12. IEEE.
- Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., and Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*.
- Luersen, M. A. and Le Riche, R. (2004). Globalized nelder–mead method for engineering optimization. *Computers & structures*, 82(23-26):2251–2260.
- Luersen, M. A., Le Riche, R., and Guyon, F. (2004). A constrained, globalized, and bounded nelder–mead method for engineering optimization. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 27:43–54.
- Maital, S. and Barzani, E. (2020). The global economic impact of COVID-19: A summary of research. *Samuel Neaman Institute for National Policy Research*, 2020:1–12.
- Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2014). The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26–34.
- Mandal, S., Sarkar, R. R., and Sinha, S. (2011). Mathematical models of malaria - a review. *Malaria journal*, 10:1–19.
- Marcus, M. and Khan, N. A. (1959). A note on the hadamard product. *Canadian Mathematical Bulletin*, 2(2):81–83.

- Meade, L. T. and Rushton, W. E. (2016). Accuracy of carbohydrate counting in adults. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 34(3):142.
- Messori, M. et al. (2016). Model individualization for artificial pancreas. *Computer methods and programs in biomedicine*.
- Morato, M. M. et al. (2020). An optimal predictive control strategy for COVID-19 (SARS-CoV-2) social distancing policies in Brazil. *Annual reviews in control*, 50:417–431.
- Moreno, C. o. (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The lancet psychiatry*, 7(9):813–824.
- Morris, D. H., Rossine, F. W., Plotkin, J. B., and Levin, S. A. (2021). Optimal, near-optimal, and robust epidemic control. *Communications Physics*, 4(1):1–8.
- Mushayabasa, S. (2017). Modeling optimal intervention strategies for property crime. *International Journal of Dynamics and Control*, 5:832–841.
- Nelder, J. A. and Mead, R. (1965). A simplex method for function minimization. *The computer journal*, 7(4):308–313.
- Pakes, A. G. (2015). Lambert’s w meets kermack–mckendrick epidemics. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 80(5):1368–1386.
- Péni, T., Csutak, B., Szederkényi, G., and Röst, G. (2020). Nonlinear model predictive control with logic constraints for COVID-19 management. *Nonlinear Dynamics*, 102(4):1965–1986.
- Péni, T. and Szederkényi, G. (2021). Convex output feedback model predictive control for mitigation of COVID-19 pandemic. *Annual Reviews in Control*, 52:543–553.
- Perez, M., Anderson, A., Hernandez-Vargas, E. A., González, A. H., and Actis, M. (2022). Permanence regions for switched linear systems under waiting-time constraints. *IFAC-PapersOnLine*, 55(16):184–189.
- Pickup, J. C. (2019). Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? *Diabetic Medicine*, 36(3):269–278.
- Poretsky, L. (2010). *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, New York.
- Price, C. J., Coope, I. D., and Byatt, D. (2002). A convergent variant of the nelder–mead algorithm. *Journal of optimization theory and applications*, 113:5–19.
- Prodan, I., Stoican, F., Oлару, S., and Niculescu, S.-I. (2016). *Mixed-integer representations in control design: Mathematical foundations and applications*. Springer.

-
- Rahimi, I., Chen, F., and Gandomi, A. H. (2021). A review on COVID-19 forecasting models. *Neural Computing and Applications*, pages 1–11.
- Raimondo, D., Dalla Man, C., De Nicolao, G., and Kovatchev, B. (2008). Model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes: an in silico trial. *IFAC Proceedings Volumes*, 41(2):4246–4251.
- Ramkisson, C. M., Herrero, P., Bondia, J., and Vehi, J. (2018). Unannounced meals in the artificial pancreas: detection using continuous glucose monitoring. *Sensors*, 18(3):884.
- Rawlings, J. B., Mayne, D. Q., Diehl, M., et al. (2017). *Model predictive control: theory, computation, and design*, volume 2. Nob Hill Publishing Madison, WI.
- Rawlings, J. B. and Risbeck, M. J. (2017). Model predictive control with discrete actuators: Theory and application. *Automatica*, 78:258–265.
- Riddell, M. C., Zaharieva, D. P., Yavelberg, L., Cinar, A., and Jamnik, V. K. (2015). Exercise and the development of the artificial pancreas: one of the more difficult series of hurdles. *Journal of diabetes science and technology*, 9(6):1217–1226.
- Rivadeneira, P. S., Godoy, J. L., Sereno, J., Abuin, P., Ferramosca, A., and González, A. H. (2020). Impulsive MPC schemes for biomedical processes: Application to type 1 diabetes. In *Control applications for biomedical engineering systems*, pages 55–87. Elsevier.
- Roda, W. C., Varughese, M. B., Han, D., and Li, M. Y. (2020). Why is it difficult to accurately predict the COVID-19 epidemic? *Infectious disease modelling*, 5:271–281.
- Rodriguez, E. and Villamizar, R. (2022). Artificial pancreas: A review of meal detection and carbohydrates counting techniques. *Review of Diabetic Studies*, 18(4):171–180.
- Roskamp, R. H. and Park, G. (1999). Long-acting insulin analogs. *Diabetes care*, 22:B109.
- Rypdal, K., Bianchi, F., and Rypdal, M. (2020). Intervention fatigue is the primary cause of strong secondary waves in the COVID-19 pandemic. *International journal of environmental research and public health*, 17(24):9592.
- Sadeghi, M., Greene, J. M., and Sontag, E. D. (2021). Universal features of epidemic models under social distancing guidelines. *Annual reviews in control*, 51:426–440.
- Samadi, S. et al. (2018). Automatic detection and estimation of unannounced meals for multivariable artificial pancreas system. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(3):235–246.
- Sánchez-Peña, R. et al. (2017). Artificial pancreas: first clinical trials in Argentina. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1):7731–7736.

- Sánchez-Peña, R. et al. (2018). Artificial pancreas: clinical study in latin america without premeal insulin boluses. *Journal of diabetes science and technology*, 12(5):914–925.
- Sereno, J., Anderson, A., Ferramosca, A., Hernandez-Vargas, E. A., and González, A. H. (2022). Minimizing the epidemic final size while containing the infected peak prevalence in SIR systems. *Automatica*, 144:110496.
- Sereno, J., D’Jorge, A., Hernandez-Vargas, E., and González, A. (2023a). Switched NMPC for epidemiological and social-economic control objectives in SIR-type systems. *Annual Reviews in Control*, 56:100901.
- Sereno, J. E., Caicedo, M. A., Rivadeneira, P. S., and Camacho, O. E. (2018). In silico test for MPC and SMC controllers under parametric variations in type 1 diabetic patients. *Anales del 26° Congreso Argentino de Control Automático 2018*.
- Sereno, J. E., D’Jorge, A., Ferramosca, A., Hernandez-Vargas, E. A., and Gonzalez, A. H. (2021). Model predictive control for optimal social distancing in a type SIR-switched model. *Ifac-papersonline*, 54(15):251–256.
- Sereno, J. E., Ferramosca, A., González, A. H., and D’Jorge, A. (2023b). Impacts of quantifying social distancing measures on MPC performance for SIR-type systems. *Anales del 28° Congreso Argentino de Control Automático 2023*.
- Sereno, J. E. and Rivadeneira, P. S. (2018). Auto-tuning for model predictive controllers in patients with type 1 diabetes. *Anales del 26° Congreso Argentino de Control Automático 2018*.
- Sereno Mesa, J. E., Ferramosca, A., González, A. H., and D’Jorge, A. (2023). Impacts of quantifying social distancing measures on MPC performance for SIR-type systems. *Latin American Applied Research*, 53(4):417–422.
- Singer, S. and Singer, S. (2004). Efficient implementation of the nelder–mead search algorithm. *Applied Numerical Analysis & Computational Mathematics*, 1(2):524–534.
- Sontag, E. D. (2011). Lecture notes on mathematical systems biology.
- Sontag, E. D. (2023). An explicit formula for minimizing the infected peak in an SIR epidemic model when using a fixed number of complete lockdowns. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 33(9):4708–4731.
- Thabit, H. and Hovorka, R. (2016). Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 59(9):1795–1805.
- Thomas, D. M. et al. (2014). Dynamic model predicting overweight, obesity, and extreme obesity prevalence trends. *Obesity*, 22(2):590–597.

-
- Thompson, R. N. (2020). Epidemiological models are important tools for guiding COVID-19 interventions. *BMC medicine*, 18:1–4.
- Toffanin, C., Aiello, E., Del Favero, S., Cobelli, C., and Magni, L. (2019). Multiple models for artificial pancreas predictions identified from free-living condition data: A proof of concept study. *Journal of Process Control*, 77:29–37.
- Turksoy, K., Bayrak, E. S., Quinn, L., Littlejohn, E., and Cinar, A. (2013). Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activity announcement. *Diabetes technology & therapeutics*, 15(5):386–400.
- Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., and Martini, M. (2018). The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Frontiers in endocrinology*, 9:613.
- Walters, C. E., Straughan, B., and Kendal, J. R. (2013). Modelling alcohol problems: total recovery. *Ricerche di Matematica*, 62:33–53.
- Weissberg-Benchell, J., Antisdell-Lomaglio, J., and Seshadri, R. (2003). Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes care*, 26(4):1079–1087.
- White, E. and Comiskey, C. (2007). Heroin epidemics, treatment and ODE modelling. *Mathematical biosciences*, 208(1):312–324.
- Woo, J., Ha, S. H., and Chen, H. (2016). Tracing topic discussions with the event-driven SIR model for online forums. *Journal of Electronic Commerce Research*, 17(2):169.
- Woo, J., Son, J., and Chen, H. (2011). An SIR model for violent topic diffusion in social media. In *Proceedings of 2011 IEEE International Conference on Intelligence and Security Informatics*, pages 15–19. IEEE.