

# Control óptimo aplicado a problemas biológicos.

CIPRIANO C. HDZ.

## Resumen

En este trabajo revisamos distintos procesos biológicos, que a su vez son modelados por ecuaciones diferenciales ordinarias, además de ser planteados como problemas de control óptimo, estos son aquellos que permiten modificar la dinámica del modelo, según sea el objetivo deseado. Es de interés estudiar el método indirecto *Forward-Backward Sweep Method* para resolver este tipo de problemas.

## Desarrollo

Un sistema, en el caso más sencillo, entrada-salida, las salidas denotadas por  $y$  dependen de las entradas  $u$  (que llamaremos control). Ver Figura 1, en particular, cuando  $\Sigma$  se puede expresar por una ecuación diferencial, entonces hablamos de la teoría matemática del control.

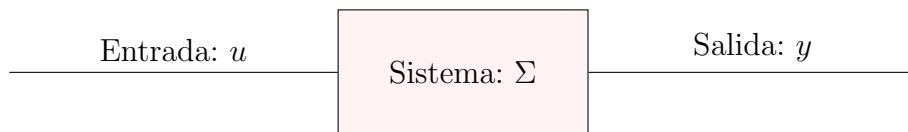


Figura 1: Descripción gráfica de  $\Sigma$

Más aún, cuando es de interés optimizar alguna cantidad (un funcional) que depende de  $\Sigma$ , entonces se tiene la teoría de control óptimo. Un modelo (en su forma más general) de un problema de control óptimo es el siguiente<sup>1</sup>.

$$\text{Optimizar } \mathcal{J}(u) = \int_0^T \ell(y_t, u_t) dt + \phi(y_0, y_T), \text{ sujeto a } \dot{y}_t = f(y_t, u_t), \quad t \in (0, T).$$

Sujeta a alguna (o algunas) de las restricciones siguientes:

---

<sup>1</sup>La notación  $y_t$  solo es para hacer notar que  $y$  es una función que depende del tiempo  $t$ .

- De control  $c(u_t) \leq 0, t \in (0, T)$ .
- De estado  $g(y_t) \leq 0, t \in (0, T)$ .
- Mixtas  $c(u_t, y_t) \leq 0, t \in (0, T)$ .
- De condiciones iniciales o finales  $\Phi_i(y_0, y_T) \leq (=)0, \quad i = 1, \dots, r$

En concreto, vamos a centrar este reporte en el siguiente modelo

$$\begin{aligned}
 & \max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt \\
 & \text{sujeto a} \\
 & \dot{x}(t) = g(t, x(t), u(t)) \\
 & x(t_0) = x^0 \text{ y } x(t_1) = x^1, \\
 & M1 \leq u(t) \leq M2.
 \end{aligned} \tag{1}$$

donde  $f$  y  $g$  son funciones de clase  $C^1$  respecto a sus tres argumentos,  $x^0, x^1$  son condiciones iniciales y finales, respectivamente; y  $M1, M2$  son las limitaciones del control. Denotaremos por  $(u^*, x^*)$  al par óptimo, es decir, al control y estado asociado que resuelven el problema (1).

Definamos el Hamiltoniano

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda g(t, x, u)$$

tal que

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial H}{\partial u} &= 0 \text{ en } u^* \\
 \lambda' &= -\frac{\partial H}{\partial x} \\
 \lambda(t_1) &= 0
 \end{aligned} \tag{2}$$

Se puede mostrar que estas son condiciones suficientes para que el par  $(u^*, x^*)$  sea óptimo, ver [1, Teorema 1.2]. Esta caracterización también es conocida como principio del máximo de Pontryagin.

De hecho, usando estas condiciones, se tiene un método **directo** para resolver (1).

1. Escribir el Hamiltoniano con  $f$  y  $g$ .
2. Escribir las condiciones (2). Notemos que las incógnitas son  $u^*, x^*$  y  $\lambda$ .
3. Podemos eliminar la dependencia de  $u^*$  usando la condición de optimalidad  $H_u = 0$ , es decir, resolver la ecuación resultante en términos de  $\lambda$  y  $x^*$ .
4. Resolver la ecuación diferencial para  $\lambda$  y  $x^*$  con sus respectivas condiciones iniciales.
5. Determinar el par óptimo  $(u^*, x^*)$ .

Veamos un ejemplo.

$$\begin{aligned} & \min_u \int_0^1 u(t)^2 dt \\ & \text{sujeto a} \\ & \dot{x}(t) = x(t) + u(t) \\ & x(0) = 1. \end{aligned}$$

Usando los pasos antes mencionados.

1. El Hamiltoniano es  $H = u^2 + \lambda(x + u)$ .
2. Las condiciones (2) toman la forma de.

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} &= 2u + \lambda \Big|_{u^*} \\ \lambda' &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda \\ \lambda(t_1) &= 0 \end{aligned}$$

3. Eliminamos la dependencia de  $u^*$

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \text{ en } u^* \longrightarrow \boxed{u^* = -\frac{\lambda}{2}}$$

4. Resolvemos las ecuaciones diferenciales

$$\lambda'(t) = \lambda(t) \longrightarrow \lambda(t) = ce^{-t},$$

usando la condición inicial  $\lambda(1) = 0$  es sencillo ver que  $\lambda(t) = 0$  y por tanto  $\boxed{u^* = 0}$ . Finalmente resolvemos la ecuación diferencial del estado  $\dot{x}(t) = x(t)$  con su condición inicial respectiva,  $x(0) = 1$ , claramente  $x(t) = e^t$ .

5. Por tanto, el par óptimo es  $(e^t, 0)$ .

Claramente no podemos hablar de condiciones suficientes, sin antes verificar que el problema (1) tiene solución, es decir existe un máximo, (o un mínimo). Sin embargo a lo largo de este escrito, los problemas de estudio satisfacen las condiciones adecuadas ([1, Teorema 2.2]) tales que aseguran la existencia y unicidad del par óptimo.

### Fordward-Backward Sweep Method (FBSM)

En resumen, para resolver un problema del estilo (1), tenemos que el par óptimo resuelve las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x^0 \\ \frac{d\lambda}{dx} &= -\frac{\partial H}{\partial x}, \quad \lambda(t_1) = 0\end{aligned}\tag{3}$$

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} \text{ en } u^*.$$

La última ecuación caracteriza el control óptimo, mientras que las primeras dos, son dos problemas de valor inicial, con la diferencia que uno va en dirección contraria al tiempo. El algoritmo FBSM toma ventaja de estas ecuaciones y permite describirlo en los siguientes pasos.

1. Se propone una sucesión de controles iniciales  $\{u_k^0(t)\}_{k \geq 1}$ .
2. Resolvemos (hacia adelante) la EDO

$$\dot{x} = g(t, x, u_0), \quad x(t_0) = x^0.$$

3. Resolvemos (hacia atrás) la EDO

$$\dot{\lambda} = -(f_x + \lambda g_x), \quad \lambda(t_1) = 0$$

4. Actualizamos cada control  $u_k^0$  usando  $u^*$  dado por la condición de optimalidad ( $H_u = 0$ ) y usando las soluciones obtenidas en los pasos anteriores.
5. Si  $u_k$  cumple el criterio de convergencia deseado, paramos. En caso contrario repetimos desde 2.

Como debemos resolver problemas de valores iniciales en ecuaciones diferenciales optamos por usar el método de Runge-Kutta de cuarto orden, el cual se basa en determinar constantes  $a, b, c, d$  en la expresión

$$y_{i+1} = y_i + ak_1 + b_2k_2 + ck_3 + dk_4$$

de tal manera que esta coincida con una aproximación en serie de Taylor hasta el quinto término de la solución.

Consideremos el problema de valor inicial

$$\dot{x}(t) = f(t, x), \quad x(t_0) = x^0,$$

entonces las fórmulas del método son:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

donde:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_i, y_i), \\ k_2 &= f\left(x_i + \frac{1}{2}hk_1, y_i + \frac{1}{2}k_1h\right), \\ k_3 &= f\left(x_i + \frac{1}{2}hk_2, y_i + \frac{1}{2}k_2h\right), \\ k_4 &= f\left(x_i + hk_3, y_i + k_3h\right). \end{aligned} \tag{4}$$

---

**Algoritmo 1** Fordward Backward Sweep Method

---

```

1: function FORDWARD-BACKWARD(Tol)
2:   initialize  $u, x, \lambda$ 
3:   while error < Tol do
4:      $x = \text{Forward-Runge-Kutta}(x, u)$ 
5:      $\lambda = \text{Backward-Runge-Kutta}(x, \lambda, u)$ 
6:      $u_n = \frac{u^* + u}{2}$ 
7:     error =  $\|u_n - u\|$ 
8:      $u = u_n$ 
9:   end while
10: end function

```

---

## Resultados

Trabajaremos con tres modelos tomados de [1], estos permitirán ilustrar el método antes mencionado para diferentes problemas del estilo (1).

1. **Moho y Fungicidas.** Sea  $x(t)$  la concentración de población al tiempo  $t$ , y suponga que deseamos reducir dicha población en un intervalo de tiempo fijo. La población de la que hablamos puede ser un insecto que infesta o un microbio malicioso en un cuerpo.

Sea entonces  $x(t)$  representa la concentración de moho y  $u(t)$  el fungicida que lo mata, el modelo correspondiente es

$$\min_u \int_0^T (Ax(t)^2 + u(t)^2) dt$$

sujeto a:

$$\dot{x}(t) = r(M - x(t)) - u(t)x(t),$$

$$x(0) = x^0.$$

El término que modela el crecimiento del moho es  $\dot{x}(t) = r(M - x(t))$ , el cual no es más que un modelo básico de crecimiento poblacional, con  $r$  la tasa de crecimiento per cápita (qué tan rápido crece la población por cada individuo en ella),  $M$  el número máximo de individuos que pueden existir y  $x^0$  la población inicial. El término  $u(t)x(t)$  penaliza el crecimiento del moho. Como tanto el moho como el fungicida afectan sus individuos vecinos, se desea minimizar su efecto. Los términos cuadráticos penalizan cantidades grandes de ambos. Finalmente el término  $A$  representa un peso que prioriza una de las variables. Usando el algoritmo antes presentado debemos definir el Hamiltoniano,

$$H = Ax(t)^2 + u(t)^2 + \lambda(r(M - x(t)) - u(t)x(t)).$$

El sistema adjunto

$$\lambda'(t) = -H_x = -2Ax + \lambda(r + u),$$

y la condición de optimalidad,

$$H_u = 2u - \lambda \longrightarrow u^* = \frac{\lambda x}{2}.$$

Para los parámetros

$$r = 0.3, \quad M = 10, \quad A = 1, \quad x_0 = 1, \quad T = 5,$$

se obtuvo:

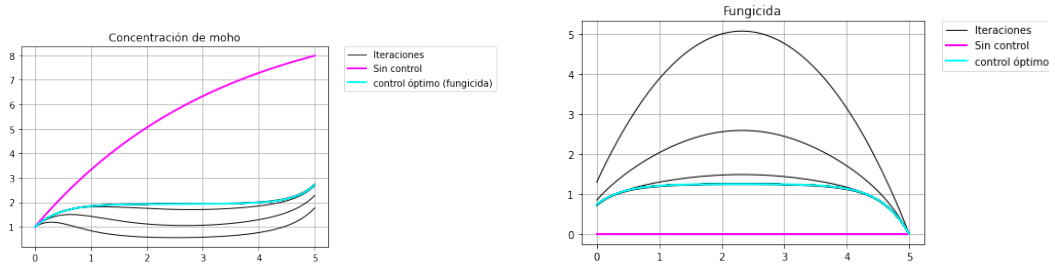


Figura 2: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control. Derecha: El esquema de aplicación del Fungicida.

En esta simulación, suponemos que tanto el fungicida como el moho, tienen la misma prioridad. En la realidad, la reducción de moho es más importante. Con lo que si consideramos  $A = 10$ . Obtenemos:

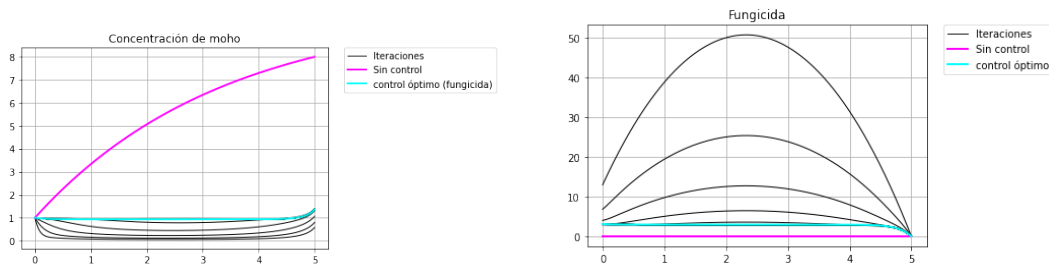


Figura 3: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control. Derecha: El esquema de aplicación del Fungicida.

En una situación más drástica, en la que la cantidad de moho es la misma que su máxima capacidad. Esto se tiene mediante los parámetros:

$$r = 0.6, \quad M = 5, \quad A = 10, \quad x_0 = 5, \quad T = 5.$$

Obteniendo:

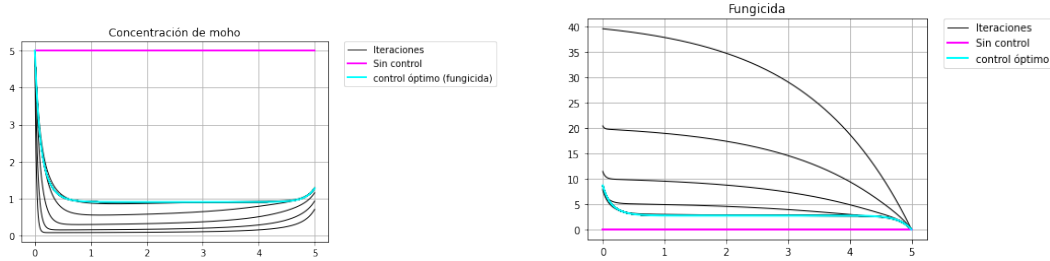


Figura 4: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control. Derecha: El esquema de aplicación del Fungicida.

En este se tiene una aplicación fuerte de fungicida, que de igual manera hace que la concentración de moho disminuya hasta ser constante, sin embargo, después del cuarto día, el moho empieza a volver a crecer.

2. **Piscicultura.** Suponga que en algún momento, sea  $t = 0$ , una población de pescado se introduce a un tanque de agua. Sea  $x(t)$  el nivel población (escalado) al tiempo  $t$ , donde  $x(0) = x^0 > 0$  es la concentración inicial. Suponga que, cuando se introdujo, el pescado era pequeño en tamaño, de hecho su masa en promedio al tiempo  $t = 0$  es esencialmente 0. La función de masa promedio del pescado está dada por

$$f_m(t) = \frac{kt}{t+1}. \quad (5)$$

donde  $k$  es el peso máximo. El tiempo en el que queremos pescar es  $[0, T]$  y suponemos que es lo suficientemente pequeño tal que los peces no se reproducen. Sea  $u(t)$  la taza con la que se pescan en el tiempo  $t$  y  $m$  la taza natural de muerte del pescado. Deseamos maximizar la masa total cosechada sobre  $[0, T]$  tomando en cuenta el costo de cosecha. En concreto, el problema es

$$\begin{aligned} & \max_u \int_0^T \left( A f_m(t) x(t) u(t) - u(t)^2 \right) dt \\ & \text{sujeto a:} \\ & \dot{x}(t) = -x(t)(m + u(t)), \\ & x(0) = x^0 \\ & 0 \leq u(t) \leq M \end{aligned}$$

La cota superior  $M$  representa las limitaciones físicas que conlleva acabar pescar. Notemos que sin control  $x(t) = x_0 e^{-mt}$ , lo cual naturalmente decrece.

El Hamiltoniano es

$$H = A f_m(t) x(t) u(t) - u(t)^2 + \lambda \left( -x(t)(m + u(t)) \right).$$

El sistema adjunto,

$$\lambda(t)' = -H_x = Af_m(t)u(t) - \lambda(m + u),$$

y la condición de optimalidad para el control

$$0 = H_u = Af_m(t)x(t) - 2u(t) - \lambda x(t) \longrightarrow u^* = \frac{x(Af_m(t) - \lambda)}{2}.$$

Consideremos los parámetros

$$A = 5, \quad k = 10, \quad m = 0.2, \quad x_0 = 0.4, \quad M = 1, \quad T = 10.$$

Obtenemos

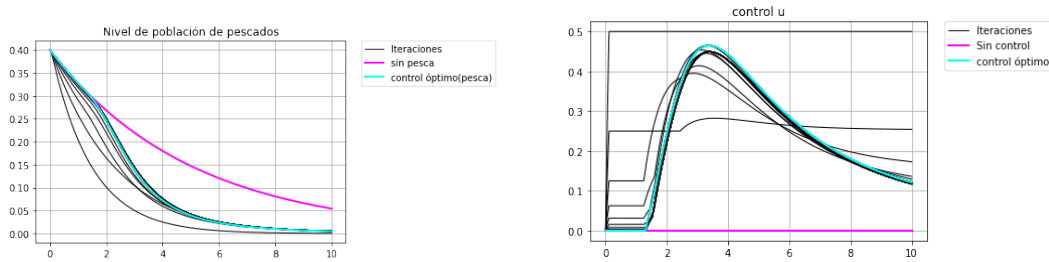


Figura 5: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control (población de peces). Derecha: El esquema de pesca.

y si además, priorizamos la pesca, variando  $A = 20$ , se tiene que esperamos a que la población este en su máximo punto y empezamos a pescar.

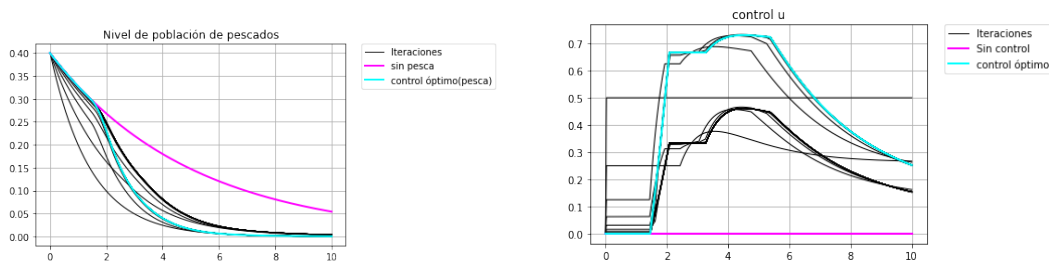


Figura 6: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control (población de peces). Derecha: El esquema de pesca.

Finalmente, si consideramos  $x_0 = 0.8$ .



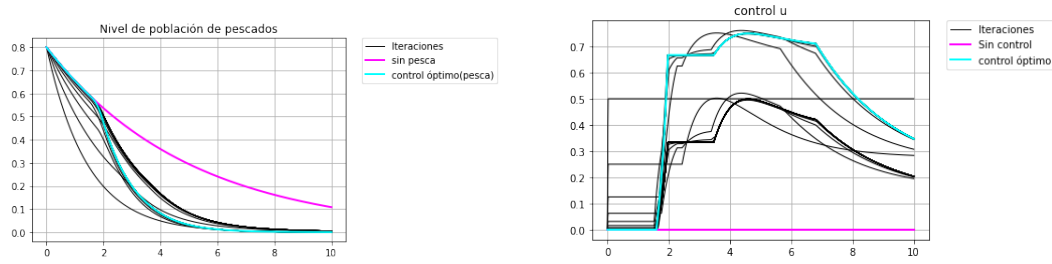


Figura 7: Izquierda: Solución  $x(t)$  con y sin control (población de peces). Derecha: El esquema de pesca.

Esto implica que si la población de peces inicial es alta, habrá más momentos de pesca alta al principio, siempre esperando un periodo previo. En cualquiera de los tres casos, como todo está sucediendo en un intervalo en donde los peces no se reproducen, y están en un hábitat controlada (una pecera) entonces el tiempo que consideremos, con las hipótesis mencionadas, es independiente del problema.

3. **Modelo epidemiológico.** Supongamos que la inmunidad al virus puede ser obtenida a través de la recuperación natural o inmunización, supongamos que la inmunidad no puede ser heredada, de tal manera de que todo mundo es susceptible. El objetivo es minimizar el número de personas infectadas el costo de vacunar durante un periodo de tiempo. Definimos

- $s(t)$  como el número de individuos **susceptibles** al tiempo  $t$ ,
- $I(t)$  como el número de individuos **infectados** al tiempo  $t$ ,
- $R(t)$  como el número de individuos **recuperados (o inmunes)** al tiempo  $t$ ,
- $E(t)$  el número de individuos **expuestos o latentes** al tiempo  $t$ , es decir, aquellos que han sido infectados al tiempo, antes de convertirse en infecciosos.
- Sea  $N(t)$  el número total de individuos en la población, de tal manera que  $N(t) = I(t) + S(t) + R(t)$ .

Sea entonces  $u(t)$ , el control, el porcentaje de individuos vacunados por unidad de tiempo, por las limitaciones de los recursos (vacunas), tenemos que  $0 \leq u(t) \leq 0.9$ . El modelo correspondiente es

$$\min_u \int_0^T (AI(t) + u(t)^2) dt$$

sujeito a:

$$S'(t) = bN(t) - dS(t) - cS(t)I(t) - u(t)S(t), S(0) = S_0 \geq 0,$$

$$E'(t) = cS(t)I(t) - (e + d)E(t), E(0) = E_0 \geq 0,$$

$$I'(t) = eE(t) - (g + a + d)I(t), I(0) = I_0 \geq 0$$

$$R'(t) = gI(t) - dR(t) + u(t)S(t), R(0) = R_0 \geq 0.$$

$$N'(t) = (b - d)N(t) - aI(t), N(0) = N_0,$$

$$0 \leq u(t) \leq 0.9.$$

Donde  $b$  es la tasa de nacimiento y  $d$  la correspondiente tasa de muerte. La incidencia de la infección lo describe el término  $cS(t)I(t)$ ,  $e$  es la tasa con la que un individuo expuesto se convierte en infeccioso, y  $g$  es la tasa con la que un individuo infectado se recupera,  $a$  es la tasa con la que los individuos infectados mueren. Para una descripción gráfica de la dinámica del modelo ver Figura 2.

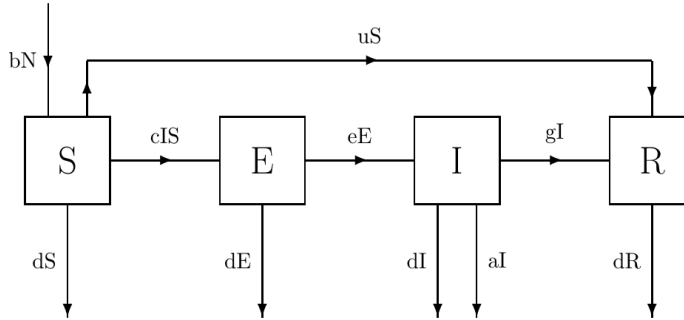


Figura 8: Las cuatro cajas representan los tipos de individuos considerados en el modelo, y las aristas representan el flujo de interacción entre ellos.

Para este modelo consideramos las constantes

$b = 0.525$	$d = 0.5$	$c = 0.0001$	$e = 0.5$
$g = 0.1$	$a = 0.2$	$S_0 = 1000$	$E_0 = 100$
$I_0 = 50$	$R_0 = 15$	$A = 0.1$	$T = 20$

El Hamiltoniano queda determinado por

$$\begin{aligned}
 H = & AI(t) + u(t)^2 \\
 & + \lambda_1 \left( bN(t) - dS(t) - cS(t)I(t) - u(t)S(t) \right) \\
 & + \lambda_2 \left( cS(t)I(t) - (e + d)E(t) \right) \\
 & + \lambda_3 \left( eE(t) - (g + a + d)I(t) \right) \\
 & + \lambda_4 \left( gI(t) - dR(t) + u(t)S(t) \right) \\
 & + \lambda_5 \left( (b - d)N(t) - aI(t) \right).
 \end{aligned}$$

Con lo que el sistema adjunto es

$$\begin{aligned}
 \lambda'_1(t) &= \lambda_1(t)(d + cI(t) + u(t)) - \lambda_2 cI(t) - \lambda_4 u(t) \\
 \lambda'_2(t) &= \lambda_2(e + d) - \lambda_3 e \\
 \lambda'_3(t) &= -A + \lambda_1 cS(t) - \lambda_2 cS(t) + \lambda_3(g + a + d) - \lambda_4 g + \lambda_5 a \\
 \lambda'_4(t) &= \lambda_4 d \\
 \lambda'_5(t) &= -\lambda_1 b - \lambda_5(b - d)
 \end{aligned}$$

y la caracterización del control es

$$H_u = 2u - \lambda_1 S + \lambda_4 S = 0 \longrightarrow u^* = \frac{(\lambda_1 - \lambda_4)S}{2}.$$

Los resultados obtenidos son:

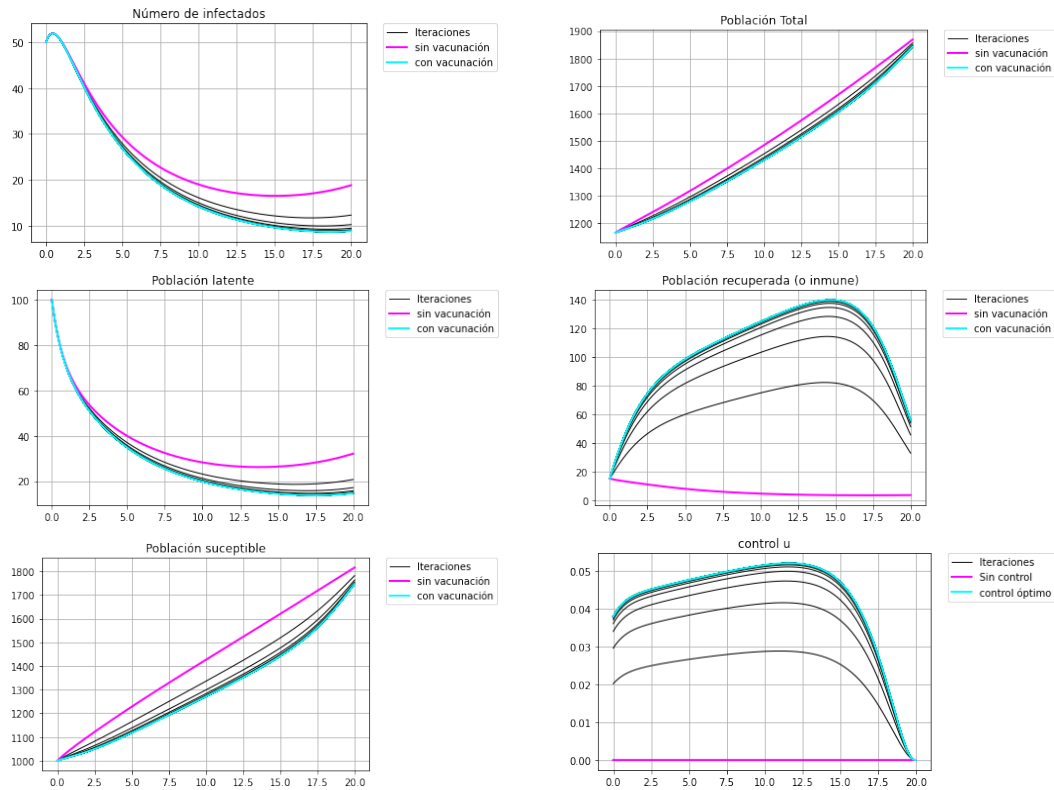


Figura 9: Las soluciones para cada una de las variables con y sin control. Además del esquema de vacunación(control)

Supongamos que se ha no se ha revisado el contagio, es decir, que el número de personas infectadas es 600, con 200 posibles casos y 100 personas susceptibles. Esto da a lugar a la siguiente solución:

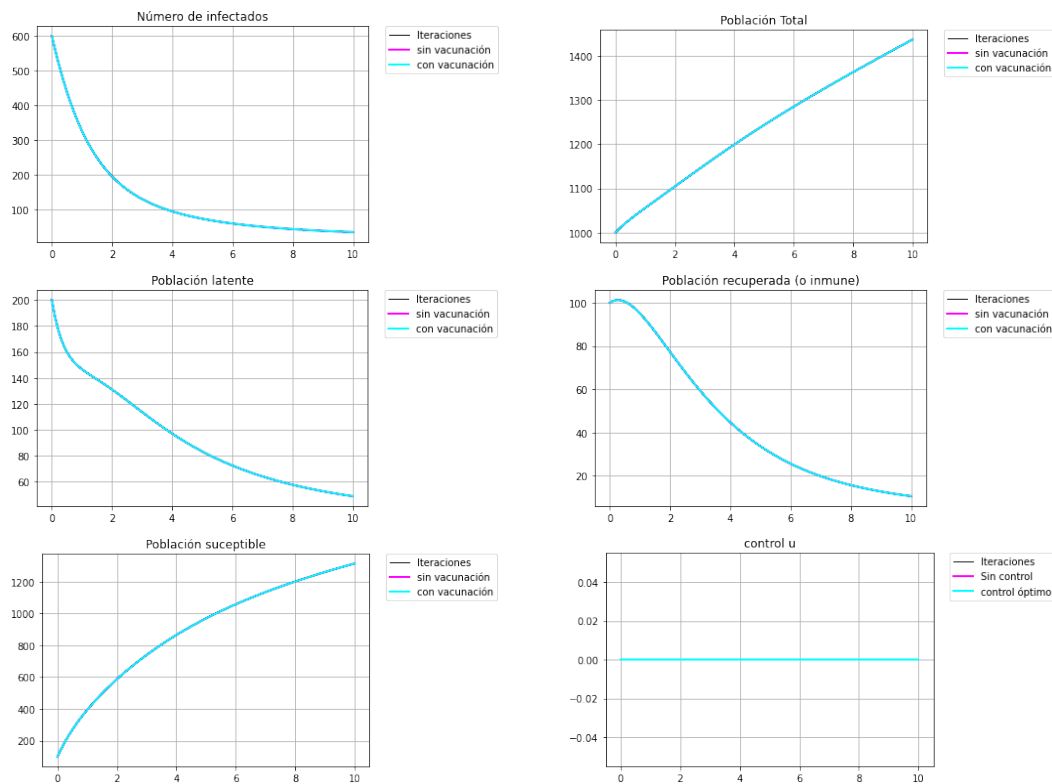


Figura 10: Las soluciones para cada una de las variables con y sin control. También se presenta el esquema de vacunación(control)

Esta simulación permite hacer notar que el algoritmo es sumamente susceptible a los cambios del sistema. Los resultados nos dicen que en caso de tener una situación descontrolada de la enfermedad, basta no hacer nada, es decir  $u = 0$ .

4. **Infecciones de Transmisión Sexual.** De [2], tomamos el siguiente modelo simplificado.

Sea  $u_T(t)$  el control de tratamiento de la infección,  $u_C(t)$  un control de políticas públicas como campañas (por ejemplo, uso de condón), el modelo es

$$\min \mathcal{J}(u_T, u_C) = \int_0^{20} I(t) + B_T u_T(t)^2 + B_C u_C(t)^2 dt$$

Sujeto a:

$$\dot{X}_1 = (\sigma + \mu)I - (2\mu + \rho + \sigma)X_1 - (\gamma + u_T(t))X_1$$

$$\dot{P}_{01} = \rho(1 - h(1 - u_C(t)))X_1 \left(1 - \frac{X_1}{X^*}\right) - (\sigma + \phi h(1 - u_C(t)) + 2\mu)P_{01}.$$

$$\dot{I} = \rho h(1 - u_C(t))X_1 \left(1 - \frac{X}{X^*}\right) + \phi h(1 - u_C(t))P_{01} -$$

$$\mu I - (\gamma + u_T(t))I.$$

$$0 \leq u_C(t) \leq 0.75, \quad 0 \leq u_T(t) \leq 1.$$

Donde  $I(t)$  es el total de individuos infectados,  $P_{01}(t)$  el número de parejas donde uno está infectado, y  $X_1(t)$  individuos infectados. Para el caso en que sólo se tiene tratamiento, es decir  $u_T \equiv 0$ , obtuvimos:

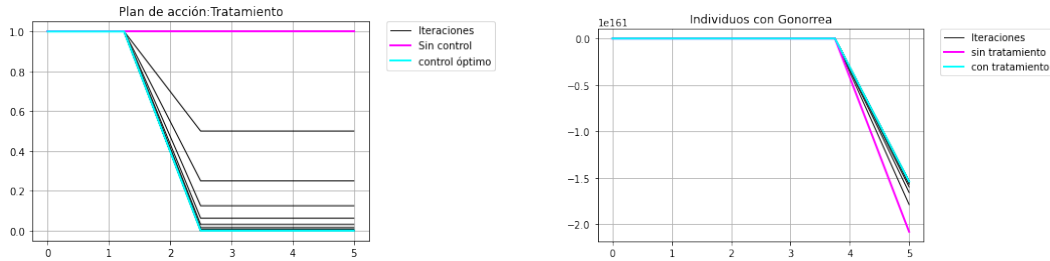


Figura 11: Izquierda: Cantidad de población susceptible a ser contagiada (con y sin control). Derecha: Esquema de vacunación(control).

Omitimos los detalles teóricos, pues como es de notar las simulaciones no concuerdan con la imagen siguiente

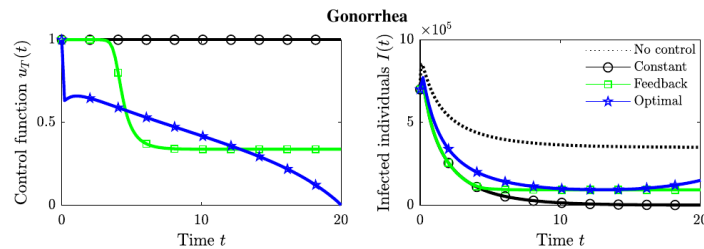


Figura 12: Izquierda: Esquema de tratamiento. Derecha: Número de individuos infectados (total). Imagen tomada de [2]

Creemos que esto se debe a la sensibilidad del modelo y falta de memoria, pues sólo se pudo aproximar en un horizonte de tiempo de 3 años, comparado a los 20 del artículo.

## Discusión del método

Desafortunadamente el FBSM es sumamente susceptible a los cambios en el modelo, además de rápidamente crecer, con lo que el requerimiento de la memoria también es importante, este es el caso de la Figura 10 y Figura 11, en donde el tamaño de paso  $h$  y el horizonte de tiempo eran limitados por la capacidad de memoria de la computadora.

## Conclusiones

Para los modelos unidimensionales el algoritmo funciona muy bien y permite modificar los parámetros sin mucho problema. Sin embargo, pasamos a varias dimensiones, el método es sensible a variaciones en los parámetros. Sin duda este tipo de soluciones permiten crear campañas de prevención para el caso de enfermedades. Como trabajo futuro sería implementar el caso en que se tiene más de un control, como en [2], o incluso considerar controles de lazo cerrado, aquellos que dependen de la solución y permiten retroalimentar el sistema. Ver Figura 12 para una simulación de un control con retroalimentación, comparado los controles considerados en este trabajo.

# Bibliografía

- [1] Suzanne Lenhart and John T Workman. *Optimal control applied to biological models*. CRC press, 2007.
- [2] Ariel Camacho, Fernando Saldaña, Ignacio Barradas, and Silvia Jerez. Modeling public health campaigns for sexually transmitted infections via optimal and feedback control. *Bulletin of mathematical biology*, 81(10):4100–4123, 2019.
- [3] Ariel Camacho. Notas de curso: Control Óptimo, 2019.