

Seminario de formación e investigación “Tópicos de la modelización y estimación de la propagación de Covid-19”

(Borrador en construcción)

1. Contexto institucional

1.1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud reportó un nuevo coronavirus el que fue identificado por las autoridades de la República de China el 7 de enero de 2020 como el causante de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan (ver [15]). Este agente etiológico fue identificado como un nuevo betacoronavirus - perteneciente a la misma familia que el SARS-CoV y el MERS-CoV- mediante la aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) de virus cultivados o directamente de muestras recibidas de diversos pacientes con neumonía, tal como reporta el Informe de la OMS [45]. A dicho agente se le denominó Covid-19 (ó 2019-nCoV).

La OMS, en la persona de su director general Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró el 11 de marzo de 2020 que Covid-19 es una pandemia.

Al día 30/04/2020 a nivel mundial hay 3.282.240 de casos confirmados de coronavirus, 232.180 personas muertas y 1.034.725 sujetos recuperados según el informe diario publicado en “Worldometers”¹. En Argentina según el Reporte Diario vespertino del 29/04/2020 del Ministerio de Salud de la Nación hay 4285 casos confirmados o positivos con un total de 214 personas fallecidas.

A los problemas críticos que surgen con la pandemia son necesarios de ser abordados desde diferentes campos científicos, principalmente la epidemiología, la virología y la ciencia de la salud pública tal como se señala en la sesión especial del día del 08/03/2020 de la Conferencia CROI (ver [23]).

Experiencias anteriores muestran la importancia de la modelización matemática al momento de dar recomendaciones acerca de las medidas que se pueden adoptar frente a las epidemias, tal como se fundamenta en el informe “Alerta y Respuesta Mundiales” [44] entre varios informes de la OMS. Como señala Hyndman en [28] los problemas implicados en la modelización son complejos y, en especial, la predicción dado que, mientras que se conoce bien la dinámica del contagio de una persona a otra, los datos aunque numerosos pueden ser confusos debido a que el número limitado de test puede llevar a una subestimación del número de confirmados.

Diferentes grupos de investigadores aportan desde la modelización matemática, computacional y estadística desde diferentes universidades e institutos en el mundo, en particular en las UUNN e institutos de investigación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) en Argentina. En nuestro país se conformó un grupo multidisciplinar que modela la pandemia integrado por investigadores del Instituto de Cálculo y el Laboratorio de Sistemas Dinámicos de la Universidad de Buenos Aires y CONICET con interacción con la Secretaría de Articulación Científica del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCYT) tal como se detalla en [18]. También el grupo integrado por la Dra. Raquel Crescimbeni, la Dra. Alejandra Perin y el Dr. Luis Novak de la Universidad Nacional del Comahue han efectuado aportes desde la matemática con fines educati-

¹<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

vos tales como el material audiovisual “El teorema del Umbral: razones para declarar la cuarentena total”. A nivel mundial hay diversos grupos de científicos involucrados en la modelización y, sólo a modo de ejemplo, mencionamos al grupo “COVID-19 Response Team” del Imperial College London [22] en Inglaterra, a PRISM [48] en Australia y al grupo de Princeton University [53] en Estados Unidos.

Sistemas complejos, optimización, dinámica no lineal y estocástica, grafos, mecánica estadística, modelos lineales generalizados son algunas de las líneas que participan del problema de la modelización.

Actualmente se están implementando políticas desde los estados nacionales y desde organismos multilaterales, como la OMS, para realizar aportes a la solución de la grave crisis que la pandemia está generando en el contexto de la humanidad toda. La crisis tiene una primera dimensión prioritaria, la salud de la población y, también dimensiones complementarias y no por ello menos importantes como la económica y cultural.

Ejemplos de aportes desde dispositivos específicos del ámbito científico-académico se han dado en el marco de las convocatorias provinciales y nacionales como las “Jornadas COVIDLab Córdoba” efectuada por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Córdoba como así también la convocatoria Ideas Proyecto (IP) “COVID 19” de la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación. Esta última contó con 710 presentaciones.

En nuestro país no podemos dejar de mencionar el importante esfuerzo que educadores, administrativos y estudiantes están realizando para sostener el proceso de enseñanza-aprendizaje en todos los niveles del sistema educativo nacional.

1.2. Objetivos

La propuesta de creación de este seminario cuenta con los siguientes objetivos institucionales.

- **Objetivo general** Aportar soluciones, desde el campo científico-educativo, a la crisis provocada por la pandemia del Covid-19.
- **Objetivos específicos** (en relación a la pandemia del coronavirus).
 - Generar un ámbito institucional local (UNRC) de estudio en torno al problema modelización y estimación de la propagación de Covid-19.
 - Propiciar la interacción de investigadores y estudiantes locales con los grupos de investigación que ya están abordando el problema de la modelización de esta pandemia en las UUNN e institutos de investigación del país.
 - Promover el intercambio interdisciplinario en relación a una problemática compleja.
 - Realizar desde los Programas y Proyectos de Investigación de la SeCyT-UNRC aportes disciplinares específicos (ecuaciones diferenciales, control óptimo, estadística de alta dimensión, etc, etc).
 - Colaborar con la sistematización y tratamiento estadístico de datos que describen diferentes realidades de la dinámica de la enfermedad.
 - Aportar, a través de prensa institucional de FCEFQyN y de UNRC, a la comunidad de Río Cuarto y zona una mayor comprensión de la dinámica de la pandemia a los fines de fortalecer la salud de la ciudadanía.

A continuación en la Sección 2 presentamos algunos de los problemas de la matemática involucrados en la modelización. En la Sección 3 presentamos la metodología de trabajo y un cronograma tentativo. En la Sección 4 presentamos la nómina de integrantes del seminario. Al final damos las referencias bibliográficas.

2. Problemas matemáticos y computacionales de la modelización y del análisis de datos

2.1. Reseña histórica

Enfoque histórico general.

A lo largo de la historia se han reportado diferentes plagas que azotaron a la humanidad. La primera epidemia significativa descrita por los historiadores fue la plaga de Atenas (430–426 a..C.). En 165-180 a.C., el Imperio Romano y Egipto fueron afectados por la viruela. Decenas de millones de personas murieron. Una de las epidemias mejor documentadas que devastó Europa fue la Peste Negra, la cual se extendió por todo el Mediterráneo y Europa y se estima que mató a unos 50–100 millones de personas en los años 1348–1350. Otra epidemia desastrosa atacó a la población azteca en el siglo XVI. Esta epidemia de viruela mató a unos 35 millones de personas. A principios del siglo XX, una pandemia de gripe mató a unos 20 millones de la población mundial. En la actualidad, todavía tenemos brotes significativos de epidemias: la peste de Bombay 1905-1906, el síndrome respiratorio agudo severo de 2003 (SARS) y la pandemia de gripe porcina H1N1 de 2009. Amenazas de epidemias existen continuamente, ya que los virus mutan muy rápidamente y pueden saltar barreras de especies, que infectan a los humanos, potencialmente a gran escala.

2.1.1. Enfoque histórico específico.

Aunque la epidemiología en sí tiene una larga historia, el estudio matemático de las enfermedades y su propagación solo tiene unos 350 años. El primer estudio estadístico de enfermedades infecciosas se atribuyen a John Graunt (1620–1674), cuyo libro de 1663 “Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality” se refería a métodos de estadísticas de salud pública. Un siglo después, Daniel Bernoulli utilizó métodos matemáticos para analizar la mortalidad por viruela. En 1766, publicó lo que ahora se considera el primer modelo epidemiológico (revisado en [9]). Una reformulación contemporánea del enfoque de Bernoulli en términos de ecuaciones diferenciales se da en [20].

A mediados del siglo XIX, Louis Pasteur hizo avances notables en las causas y la prevención de enfermedades tales como la rabia y el ántrax. Casi al mismo tiempo, el fundador de la bacteriología moderna, Robert Koch, identificó los agentes causantes específicos de la tuberculosis, cólera y ántrax, dando así apoyo experimental al concepto de enfermedad infecciosa. También fue famoso por el desarrollo de los postulados de Koch. A fines del siglo XIX, la ciencia finalmente pudo explicar el mecanismo de cómo uno se enferma.

El concepto de transmitir una enfermedad bacteriana a través del contacto entre un individuo infectado y uno sano se hizo conocido. Esto allanó el camino para el modelado matemático de enfermedades infecciosas. Dicho modelado avanzó significativamente con la obra de William Hamer,

a principios del siglo XX. Parece que Hamer fue el primero en usar la ley de acción de masas en el modelado de enfermedades infecciosas. Pero es Sir Ronald Ross quien es considerado el padre de la epidemiología matemática moderna. En su trabajo pionero sobre la malaria descubrió que ésta se transmite entre humanos y mosquitos, estudió la dinámica del contagio y diseñó estrategias para controlar la enfermedad. Ross recibió el Premio Nobel en 1902 por estos descubrimientos. En la segunda edición de su libro “La prevención de la malaria”, publicado en 1911, desarrolló modelos matemáticos de la transmisión de la malaria y dedujo una cantidad límite, hoy en día conocida como el número de reproducción básica. La epidemiología matemática fue elevada a un nuevo nivel por el modelo de difusión de enfermedades infecciosas, publicado por Kermack y McKendrick en 1927. En su artículo “Una contribución a la teoría matemática de las epidemias” [35], se publicó por primera vez un modelo epidémico determinista que incluía individuos susceptibles, infectados y removidos, abreviadamente SIR [19]. Los mencionados autores publicaron luego la Parte II y la Parte III de esta obra en 1932 y 1933 respectivamente. La modelización matemática de las enfermedades infecciosas ganó importancia en los años ochenta con el advenimiento de las epidemias de VIH. Desde entonces, una gran cantidad de modelos han sido creados, analizados y empleados para estudiar la propagación de enfermedades infecciosas. Hoy, la epidemiología matemática tiene una presencia constante en la literatura de investigación, y el modelado matemático está haciendo contribuciones significativas a la salud pública [27, 54].

2.2. Clasificación de los modelos

Los modelos matemáticos en general pueden clasificarse utilizando diversos criterios. A los modelos epidemiológicos podemos clasificarlos basados en un criterio fenomenológico que atienda a los procesos dinámicos que queremos reflejar en ellos. Está dinámica puede ser compleja y con características disímiles para diferentes enfermedades lo que determina modelos matemáticos también diversos. Entre algunas de las características dinámicas que se estudian en la literatura (ver [11]) citamos

1. Medios de contagio, esto es a través de contacto con otros individuos infectados de la misma población o a través de vectores (mosquitos, vinchuca, etc).
2. Se trata de una enfermedad de transmisión sexual.
3. Factores demográficos, nacimientos y muertes de individuos, migraciones.
4. Evolución de la infecciosidad en los individuos enfermos. Son plenamente contagiosos desde el momento de contagiarse o transcurre un tiempo hasta que se convierten en individuos contagiosos.
5. Produce inmunidad la enfermedad.
6. Efectividad de las medidas de control de la enfermedad, vacunaciones, cuarentenas. Objetivo, optimizar estos medios de control.
7. Es necesario distinguir a los individuos susceptibles de enfermarse, por ejemplo por sexo, edad, condición social, hábitos.
8. Requiere el tratamiento de la enfermedad hospitalizar a parte de los individuos enfermos.
9. Queremos reflejar la distribución espacial de la infección.

Cada una de estas características dinámicas lleva a distintas formulaciones en los modelos, incluso puede hacer que ellas requieran para su formulación objetos matemáticos de distinta naturaleza acorde a esas características, por ejemplo un modelo que contemple la distribución geográfica de la población suele involucrar ecuaciones en derivadas parciales a diferencia de los modelos que desestiman aquella distribución, los cuales suelen formularse con ecuaciones diferenciales ordinarias. Se sabe que la etapa de la epidemia en que se esté transitando puede hacer conveniente utilizar modelos estocásticos en lugar de deterministas o viceversa.

Los modelos también pueden clasificarse acorde a las estructuras y objetos matemáticos que intervienen en su formulación. Podemos en primera instancia clasificarlos en dos grandes áreas: deterministas y estocásticos. Los modelos deterministas usualmente involucran ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones en derivadas parciales, ecuaciones de recurrencia. Los modelos estocásticos involucran cadenas de Markov, u otro tipo de procesos estocásticos, ecuaciones diferenciales estocásticas, laplacianos fraccionarios entre otras herramientas.

2.3. Abordaje metodológico de la modelización

Casi todos los modelos suponen una división o *compartimentación* de la población en clases. Sólo a modo de ejemplo en los modelos de Kermack y McKendrick la población fue dividida en tres clases: susceptibles S , infectados I y removidos R . El modelo es construido a partir de suposiciones, leyes, que dan cuenta de la dinámica de como individuos de una clase son incorporados a otra. En estas leyes es común que intervengan parámetros que no son conocidos a priori, su determinación es un problema. Las leyes que se formulan suelen plasmarse en ecuaciones en recurrencia, diferenciales ordinarias, diferenciales parciales o estocásticas. Pueden aparecer también ecuaciones con delay o laplacianos fraccionarios. Esquemáticamente tenemos:

- Parámetros que representamos por un vector $\mu \in \mathbb{R}^n$
- Funciones, digamos a modo de ejemplo $S(t, \mu)$, $I(t, \mu)$ y $R(t, \mu)$. Estas funciones surgen de la solución del problema matemático formulado en el modelo, las ecuaciones que supone el modelo por ejemplo.

Luego de formular un modelo matemático suele ser necesario “sintonizar” el mismo con los datos que ofrece la realidad. Encontrar parámetros que hagan que el modelo refleje aceptablemente bien la evolución observada es un criterio para aceptar la *validez* del modelo. Este proceso de validación puede ser llevado a cabo tomando en consideración los datos históricos de la epidemia. Esto supone contar con observaciones históricas de las variables, digamos S_i , T_i y R_i , efectuadas en tiempo pasados t_i , $i = 1, \dots, n$. Luego podemos comparar las observaciones con las predicciones del modelo y tratar de estimar los parámetros que produzcan el error mínimo, por ejemplo el error cuadrático

$$E = \sum_{i=1}^n |S_i - S(t_i, \mu)|^2 + \sum_{i=1}^n |I_i - I(t_i, \mu)|^2 + \sum_{i=1}^n |R_i - R(t_i, \mu)|^2.$$

En este proceso se puede tomar en cuenta el error estadístico de las observaciones y analizar su propagación al resultado hallado a modo de calcular rangos de certidumbres en la estimación de los parámetros. Sólo para ilustrar, para el modelo SIR - de Kermack y McKendrick- existe un umbral del número básico de reproducción \mathcal{R}_0 y para el cual hay diferentes formas de estimarlo dependiendo

del tipo de datos disponibles y estudiar, por ejemplo, el efecto del tamaño muestral en la estimación a través de intervalos de confianza [34].

Lo anterior apunta a establecer herramientas que nos permitan predecir la evolución cuantitativa de la epidemia. También es pertinente y útil el estudio cualitativo del modelo. Por ejemplo, puede ser probado por medios analíticos que para el modelo SIR de Kermack y McKendrick, existe un umbral del número básico de reproducción \mathcal{R}_0 (concretamente $\mathcal{R}_0 = 1$) tal que si $\mathcal{R}_0 < 1$ la epidemia se extingue y para $\mathcal{R}_0 > 1$ la epidemia evoluciona hasta un pico máximo para luego decrecer.

2.4. Aportes específicos desde la teoría del control óptimo

La modelización matemática de enfermedades infecciosas ha demostrado que las combinaciones de aislamiento, cuarentena, vacuna y tratamiento son a menudo necesarias para eliminar la mayoría de estas enfermedades. Sin embargo, si no se administran en el momento adecuado y en la cantidad correcta, la eliminación de la enfermedad seguirá siendo una tarea difícil. La teoría del control óptimo ha demostrado ser una herramienta exitosa para comprender formas de reducir la propagación de enfermedades infecciosas e idear estrategias óptimas de intervención en enfermedades. La idea principal detrás del uso del control óptimo en epidemias es buscar, entre las estrategias disponibles, la más efectiva que permita reducir la tasa de infección al mínimo nivel mientras se optimiza el costo de implementar una terapia o vacuna preventiva que se utiliza para controlar la progresión de la enfermedad [17].

En términos de enfermedades epidémicas, tales estrategias pueden incluir terapias, vacunas, aislamiento y campañas educativas [7, 14]. Recientemente, han aparecido muchos modelos de control óptimo de enfermedades epidémicas en la literatura. Incluyen, pero no se limitan a, modelo de epidemia de SIRS retrasado [6], modelo SIR retrasado [1, 8], modelo de tuberculosis [52], modelo de VIH [25] y dengue [2].

2.5. Aportes desde la estadística-matemática y la ciencia de datos

La estadística matemática en el contexto de la denominada ciencia de los datos juegan roles auxiliares y complementarios en este tipo de modelización y un rol central en la organización, visualización y comunicación de los datos en torno a la pandemia.

Como se mencionó arriba, la estadística participa del problema de la estimación de los parámetros de los modelos descriptos, como los del tipo SIR.

Al mismo tiempo es posible establecer buenas predicciones de corto plazo utilizando el análisis de series de tiempo basado en el suavizamiento exponencial como en los recientes trabajos de [33] y [47]. Un estudio introductorio, detallado y actual de este tipo de pronóstico puede hallarse en el texto [30]. Un abordaje exhaustivo al suavizamiento exponencial puede encontrarse en [31].

Un tercer rol consiste, teniendo en cuenta los avances en las técnicas de visualización, en organizar y comunicar la enorme masa de datos vinculada a la pandemia con fines educativos. A modo de ejemplo ver la discusión en torno a la utilización de los log ratios dada por Hyndman en [29].

2.6. Consideraciones metodológicas generales

Para finalizar la presente Sección 2 introducimos brevemente perspectivas metodológicas y epistemológicas globales.

Como señalan Keeling y Rohani [34] es importante tener en cuenta entorno a la modelización existe una tensión, en general no resoluble, entre “precisión” (habilidad para reproducir los datos observados y una dinámica futura confiable), “transparencia” (comprensión de cómo los componentes del modelo influyen en la dinámica y cómo interactúan) y “flexibilidad” (facilidad de adaptación del modelo a nuevas situaciones, lo que es vital para evaluar políticas de control o para predecir niveles futuros de la enfermedad en un contexto cambiante).

Como indica [28] hay que ser cautos en la utilización de modelos de series temporales ya que los mismos son buenos cuando los datos son precisos, el futuro es similar al pasado cuando no hay otros modelos del proceso subyacente. Precisamente este no es el escenario de la pandemia de COVID-19. Hyndman sugiere la utilización de modelos más generales como aquellos basados en agentes. Una publicación reciente que utiliza modelos de compartimentación pero incorporando complejidad de escenarios es la que corresponde al grupo [22].

La epidemia ha provocado una crisis social, económica y cultural cuya complejidad sólo puede ser abordada desde diferentes disciplinas. Esta propuesta de seminario es un recorte a la problemática.

3. Metodología de trabajo, cronograma y contenidos mínimos

La metodología de trabajo se basará en encuentros virtuales y con un cronograma ajustado al nuevo calendario institucional aprobado por la FCEFQyNat de la UNRC.

Se abordarán los siguientes temas.

En el marco de este seminario:

- a) Se llevará a cabo un estudio introductorio a los modelos tipo SIR ...
- b) En relación a las estrategias de control y siguiendo a [43], abordaremos el tratamiento de algunos modelos matemáticos específicos tales como: modelado de vacunación en enfermedades de una sola cepa, vacunación y diversidad genética de microorganismos, modelado de cuarentena y aislamiento. Luego, se presentará la teoría básica del control óptimo a los efectos de estudiar teoremas de existencia y unicidad, condiciones de optimalidad, ecuaciones adjuntas, etc. [49, 37, 38]. La misma proporcionará un fundamento matemático riguroso en el tratamiento de estos temas. Posteriormente, se considerarán algunos ejemplos sobre los cuales se mostrarán aplicaciones específicas de la teoría de control desarrollada. Finalmente, se realizará una revisión de trabajos científicos tales como [1, 6, 2, 7, 8, 14, 25, 52, 55] a los efectos de formular y estudiar problemas de control óptimo vinculados particularmente a la pandemia de Covid-19.
- c) Desde la estadística abordaremos el problema de la estimación de los parámetros de los modelos de compartimentación como así también estudiaremos modelos de tipo no lineal y suavizamiento exponencial utilizando la bibliografía [30, 31, 34, 33, 47, 28, 29, 22].

4. Integrantes y coordinaciones

Las siguientes personas - docentes, investigadores, asesores de PPI, becarios y adscriptos- del Departamento de Matemática de la Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales de la Universidad Nacional de Río Cuarto integran la siguiente nómina inicial la cual permanece abierta a futuras incorporaciones.

- Barberis, Patricia
- Bollo, Carolina
- Brunetto, Gisela
- Buri, Leopolda
- Cassano, Valentín
- Colonna, Juan
- De María, Stefania
- Ferreyra, David
- Gariboldi, Claudia
- Giubergia, Graciela
- Maero, Andrea
- Matos, Noelia
- Mazzone, Fernando
- Navarro, Victoria
- Sorribes, Aylén
- Terráneo, Gabriel
-
-

5. Bibliografía

En esta sección exponemos un sumario de una exploración de bibliografía atinente a modelos epidemiológicos.

5.1. Modelos epidemiológicos en general

Enumerados libros y un artículo que abordan el problema de modelos epidemiológico en general. Clasificamos las temáticas en cuatro dimensiones

Estructura Matemática Teorías matemáticas que intervienen en la formulación del modelo.

Característica Epidemias Que aspectos fenomenológicos son considerados en los modelos, diferenciación por edad, vacunaciones, por ejemplo.

Estudios de caso brotes concretos estudiados y analizados.

Problemas considerados Que problemas matemáticos son considerados, modelización, validación, estimación de parámetros, implementaciones numéricas.

La siguiente tabla refleja que temas son tratados en la bibliografía explorada.

| | | [12] | [43] | [11] | [4] | [3] | [13] | [10] |
|--------------------------|--------------------------|------|------|------|-----|-----|------|------|
| Estructura-Matemática | EDO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| | Teoría de Control | | ✓ | | | | | |
| | Procesos estocásticos | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| | PDE | ✓ | ✓ | | | | | |
| | Ecuaciones Recurrencia | | ✓ | ✓ | | | | |
| | Grafos | ✓ | | ✓ | | | | |
| | Laplaciano Fraccionario | | | | | | | ✓ |
| Característica Epidemias | Modelos Compartimentados | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| | Modelos Estocásticos | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| | Modelos con Redes | ✓ | | ✓ | | | | |
| | Trasmisión vectores | | ✓ | ✓ | | | | |
| | Cepas múltiples | | ✓ | | | | | |
| | Distribución espacial | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| | Estructurados por edad | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| | Vacunaciones-cuarentenas | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| Estudios de caso | Dengue | | | ✓ | | | | |
| | Zika | | | ✓ | | | | |
| | Chikungunya | | | | | | | |
| | Ébola | | | ✓ | | | | |
| | Gripe Aviar (H5N1) | | ✓ | | | | | |
| | Gripe Porcina (H1N1) | | | | | | | |
| | COVID-19 (SARS-CoV2) | | | | | | ✓ | |
| | HIV | ✓ | | ✓ | | | | |
| | Tuberculosis | | | ✓ | | | | |
| | Malaria | | | ✓ | | | | |
| | Influenza | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Problemas considerados | Modelización | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | Estimación Paramétrica | | ✓ | ✓ | | | ✓ | |
| | Estudio cualitativo | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| | Simulación numérica | | ✓ | | | ✓ | | |

5.2. Modelado de la pandemia COVID-19

Enumeramos artículos muy recientes (gran parte de ellos aún son preprints y no han pasado por un proceso de referato) tratando específicamente con la pandemia de la COVID-19. Clasificamos estos artículos acorde al tipo de modelo que desarrollan.

Modelos con derivada fraccionarias [50].

Modelos compartimentados SEIR [51], SIDARTHE [24], SEIRNDC [40], SEIRU [41], SEIQRP [46], SEIHR [16, 32, 39], SIRU [42].

Modelos con tiempo discreto SIRD tiempo discreto [13, 5].

Modelos estocásticos [36, 26, 22].

Modelos y técnicas de Control [21].

Referencias

- [1] Abdelhadi Abta, Hassan Laarabi, and Hamad Talibi Alaoui. The hopf bifurcation analysis and optimal Control of a delayed SIR epidemic model. *International Journal of Analysis*, 2014, 2014.
- [2] Dipo Aldila, Thomas Götz, and Edy Soewono. An optimal control problem arising from a dengue disease transmission model. *Mathematical biosciences*, 242(1):9–16, 2013.
- [3] Linda J.S. Allen. *A primer on stochastic epidemic models: Formulation, numerical simulation, and analysis*. Elsevier B.V., mar 2017.
- [4] Linda S. Allen. *Stochastic Population and Epidemic Models: Persistence and Extinction*. Springer International Publishing, sep 2015.
- [5] Cleo Anastassopoulou, Lucia Russo, Athanasios Tsakris, and Constantinos Siettos. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PloS one*, 15(3):e0230405, 2020. COVID-19.
- [6] S. Anita, V. Arnautu, and V. Capasso. *An Introduction to Optimal Control Problems in Life Sciences and Economics: From Mathematical Models to Numerical Simulation with MATLAB®*. Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhauser Boston, 2011.
- [7] Frank G Ball, Edward S Knock, and Philip D O'Neill. Control of emerging infectious diseases using responsive imperfect vaccination and isolation. *Mathematical biosciences*, 216(1):100–113, 2008.
- [8] Moussa Barro, Aboudramane Guiro, and Dramane Ouedraogo. Optimal control of a SIR epidemic model with general incidence function and a time delays. *Cubo (Temuco)*, 20(2):53–66, 2018.
- [9] Daniel Bernoulli and Sally Blower. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in medical virology*, 14(5):275, 2004.

- [10] Joao Pedro Boto and Nico Stollenwerk. Fractional calculus and Levy flights: modelling spatial epidemic spreading. *Computational and Mathematical Methods in Science and Engineering*, page 1–10, 2009.
- [11] Fred Brauer, Carlos Castillo-Chavez, and Zhilan Feng. *Mathematical Models in Epidemiology*. Springer Nature, oct 2019.
- [12] Fred Brauer, Pauline van Den Driessche, and J. Wu. *Mathematical Epidemiology*. Springer Science & Business Media, abr 2008.
- [13] Giuseppe C Calafiore, Carlo Novara, and Corrado Possieri. A Modified SIR Model for the COVID-19 Contagion in Italy. *arXiv preprint arXiv:2003.14391*, 2020.
- [14] Cesar Castilho. Optimal control of an epidemic through educational campaigns. *Electronic Journal of Differential Equations (EJDE)[electronic only]*, 2006:Paper–No, 2006.
- [15] Tian-Mu Chen, Jia Rui, Qiu-Peng Wang, Ze-Yu Zhao, Jing-An Cui, and Ling Yin. A mathematical model for simulating the phase-based transmissibility of a novel coronavirus. *Infectious diseases of poverty*, 9(1):1–8, 2020.
- [16] Sunhwa Choi and Moran Ki. Estimating the reproductive number and the outbreak size of Novel Coronavirus disease (COVID-19) using mathematical model in Republic of Korea. *Epidemiology and Health*, page e2020011, 2020. COVID-19.
- [17] Gerardo Chowell, James M. Hayman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez. *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*. Springer Science & Business Media, jun 2009.
- [18] Instituto de Cálculo de la UBA. Diario Perfil: Los científicos que intentan predecir cómo se comportará la pandemia. <http://www.ic.fcen.uba.ar/noticias/diario-perfil-los-cientificos-que-intentan-predecir-como-se-comportara-la-pandemia>.
- [19] K. Dietz. Epidemics and Rumours: A Survey. *J. Roy. Stat. Soc*, 130:505–528, 1967.
- [20] Klaus Dietz and JAP Heesterbeek. Daniel Bernoulli’s epidemiological model revisited. *Mathematical biosciences*, 180(1-2):1–21, 2002.
- [21] Ramses Djidjou-Demasse, Yannis Michalakis, Marc Choisy, Micea T Sofonea, and Samuel Alizon. Optimal COVID-19 epidemic control until vaccine deployment. *medRxiv*, 2020. COVID-19.
- [22] N. Ferguson and et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>.
- [23] Croi Foundation. <https://icap.columbia.edu/croi-wafaa-el-sadr-co-hosts-covid-19-panel/>.
- [24] Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo, Marta Colaneri, et al. A SIDARTHE model of COVID-19 epidemic in Italy. *arXiv preprint arXiv:2003.09861*, 2020. COVID-19.
- [25] Khalid Hattaf and Noura Yousfi. Optimal control of a delayed HIV infection model with immune response using an efficient numerical method. *ISRN biomathematics*, 2012, 2012.

- [26] Joel Hellewell, Sam Abbott, Amy Gimma, Nikos I Bosse, Christopher I Jarvis, Timothy W Russell, James D Munday, Adam J Kucharski, W John Edmunds, Fiona Sun, Stefan Flasche, Billy J Quilty, Nicholas Davies, Yang Liu, Samuel Clifford, Petra Klepac, Mark Jit, Charlie Diamond, Hamish Gibbs, Kevin [van Zandvoort], Sebastian Funk, and Rosalind M Eggo. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health*, 8(4):e488–e496, 2020. COVID-19.
- [27] Herbert W Hethcote. A thousand and one epidemic models. In *Frontiers in mathematical biology*, page 504–515. Springer, 1994.
- [28] R. Hyndman. Forecasting COVID-19. <https://robjhyndman.com/hyndsight/forecasting-covid19/>.
- [29] R. Hyndman. Why log ratios are useful for tracking COVID-19. <https://robjhyndman.com/hyndsight/logratios-covid19/>.
- [30] R. Hyndman and G. Athanasopoulos. *Forecasting: Principles and Practice*. Monash University, Australia, 2018.
- [31] Rob J Hyndman, Anne B Koehler, J Keith Ord, and Ralph D Snyder. *Forecasting with Exponential Smoothing: the State Space Approach*. Springer, 2008.
- [32] Benjamin Ivorra, Miriam Ruiz Ferrández, M Vela-Pérez, and AM Ramos. Mathematical modeling of the spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) taking into account the undetected infections. The case of China. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, page 105303, 2020. COVID-19.
- [33] J. Jiang, B. Zhao, and J. Cao. Statistical Analysis on COVID-19. *Biomed J Sci and Tech*, 2020.
- [34] M. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, 2007.
- [35] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.
- [36] Adam J Kucharski, Timothy W Russell, Charlie Diamond, Yang Liu, John Edmunds, Sebastian Funk, Rosalind M Eggo, Fiona Sun, Mark Jit, James D Munday, Nicholas Davies, Amy Gimma, Kevin [van Zandvoort], Hamish Gibbs, Joel Hellewell, Christopher I Jarvis, Sam Clifford, Billy J Quilty, Nikos I Bosse, Sam Abbott, Petra Klepac, and Stefan Flasche. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020. COVID-19.
- [37] Hassan Laarabi, Abdelhadi Abta, and Khalid Hattaf. Optimal control of a delayed SIRS epidemic model with vaccination and treatment. *Acta biotheoretica*, 63(2):87–97, 2015.
- [38] S. Lenhart and J.T. Workman. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology. CRC Press, 2007.
- [39] Michael Lingzhi Li. Overview of DELPHI Model V2.0.
- [40] Qianying Lin, Shi Zhao, Daozhou Gao, Yijun Lou, Shu Yang, Salihu S Musa, Maggie H Wang, Yongli Cai, Weiming Wang, Lin Yang, et al. A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *International journal of infectious diseases*, 93:211–216, 2020. COVID-19.

- [41] Zhihua Liu, Pierre Magal, Ousmane Seydi, and Glenn Webb. A model to predict COVID-19 epidemics with applications to South Korea, Italy, and Spain. *SIAM News (to appear)*, 2020. COVID-19.
- [42] Zhihua Liu, Pierre Magal, Ousmane Seydi, and Glenn Webb. Predicting the cumulative number of cases for the COVID-19 epidemic in China from early data. *arXiv preprint arXiv:2002.12298*, 2020. COVID-19.
- [43] Maia Martcheva. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer, oct 2015.
- [44] OMS. Alerta y Respuesta Mundiales (GAR). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>.
- [45] OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. Orientaciones provisionales. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>.
- [46] Liangrong Peng, Wuyue Yang, Dongyan Zhang, Changjing Zhuge, and Liu Hong. Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling, 2020. COVID-19.
- [47] F. Petropoulos and S. Makridakis. Forecasting the novel coronavirus COVID-19. *Plos one*, 2020.
- [48] PRISM. Centre for Research Excellence in Policy Relevant Infectious diseases Simulation and Mathematical Modelling. <http://prism.edu.au/about-us/>.
- [49] A. Seierstad and K. Sydsæter. *Optimal Control Theory with Economic Applications*. Advanced Textbooks in Economics. Elsevier Science, 1987.
- [50] Amjad S Shaikh, Iqbal N Shaikh, and Kottakkaran Sooppy Nisar. A Mathematical Model of COVID-19 Using Fractional Derivative: Outbreak in India with Dynamics of Transmission and Control. 2020. COVID-19.
- [51] Pengpeng Shi, Shengli Cao, and Peihua Feng. SEIR Transmission dynamics model of 2019 nCoV coronavirus with considering the weak infectious ability and changes in latency duration. *medRxiv*, 2020. COVID-19.
- [52] Cristiana J Silva and Delfim FM Torres. Optimal control strategies for tuberculosis treatment: a case study in Angola. *arXiv preprint arXiv:1203.3255*, 2012.
- [53] Princeton University. New mathematical model can more effectively track epidemics. <https://www.princeton.edu/news/2020/03/25/new-mathematical-model-can-more-effectively-track-epidemics>.
- [54] E. Vynnycky and R. White. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. OUP Oxford, 2010.
- [55] Gul Zaman, Yong Han Kang, and Il Hyo Jung. Optimal treatment of an SIR epidemic model with time delay. *BioSystems*, 98(1):43–50, 2009.