

Bogotá D.C. 18 de septiembre de 2024

[B.FC.1.028-124-24]

Profesora

LUCY GABRIELA DELGADO

Vicedecana Académica

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional de Colombia

Asunto: Respuesta a solicitud del profesor Viswanathan Arunachalam, respecto a la revisión de la evaluación de la tesis doctoral que dirigió al estudiante Sebastián Ríos

Apreciada profesora

Como me corresponde, fui el coordinador en la defensa de la tesis de referencia. Doy fe que se desarrolló con normalidad y que todos los actores: el estudiante, los evaluadores y el director, tuvieron el tiempo necesario para desarrollar su rol en dicha defensa. Pasada la exposición de los resultados de la tesis, los evaluadores realizaron muchas observaciones técnicas respecto a errores conceptuales y deficiencias de la tesis, varias de ellas a través de escritura sobre tablero. Ni el estudiante ni su director las contradijeron, de hecho, el director en su intervención agradeció por las observaciones realizadas. Después de la deliberación de los jurados, ellos le expusieron al estudiante las razones de la decisión de no aprobación de la tesis, entre ellas, sus falencias de conocimiento en algunos aspectos teóricos.

La situación de la tesis en general puede resumirse en que no tiene ningún aporte teórico ni de avance en la estadística, es un trabajo aplicado con título inapropiado en relación a su contenido, donde los análisis se hacen con metodologías antiguas y sencillas, sobre información mal simulada y casi en su totalidad (97%). Cito dos observaciones al respecto realizadas por el profesor José Alfredo Jiménez en un documento remitido a la Dirección Curricular: "... no hay un aporte al avance de la estadística solo se presenta una aplicación de una metodología existente", "... el trabajo no deja de ser un ejercicio de práctica de un curso de modelación y simulación numérica, con el agravante de que las matrices de covarianza empleadas para la simulación son incorrectas" y "El estudiante en la tesis emplea modelos epidemiológicos bastante conocidos para ajustar unos datos que no posee, pues la cantidad de datos faltantes en la base que usa es muy alto. Los modelos SIR y SEIR son de los modelos matemáticos más sencillos, conocidos y empleados en epidemiología, por ejemplo,

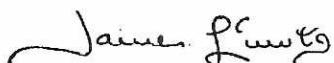
- El modelo SIR sin demografía, sistema (1), tiene un siglo.
- El modelo SIR con demografía, sistema (3), para el caso $\Lambda = \mu N$, tiene medio siglo.
- El modelo SEIR con demografía, sistema (11), para el caso $\Lambda = \mu N$, tiene casi medio siglo."

Adicionalmente, la tesis no tiene un capítulo destinado al marco teórico ni un estado del arte donde se describa un problema, sus vacíos teóricos por solucionar y cuál de esos vacíos se pretende solucionar en la tesis. Por otra parte, presenta conclusiones de conceptos plenamente aceptados sin ningún aporte o análisis adicional, como son: "...las condiciones húmedas sí aumentan los casos de IRA, por lo que, es recomendable abrigarse en época de invierno", "... habrá una mayor diferencia entre las atenciones en centros de salud de Bogotá de una semana epidemiológica a otra, ..." y "La vacunación del COVID-19 sí tuvo un efecto positivo en la mitigación de la pandemia en la ciudad de Bogotá".

Tenemos entonces que los evaluadores dieron justificaciones técnicas sustentadas de su decisión autónoma, y que tal decisión se concretó en un proceso donde se surtieron a cabalidad los pasos dispuestos en la normativa de la Universidad para la evaluación de una tesis doctoral. Por tanto, no es posible cambiar la decisión de reprobación sobre la misma como lo solicita el profesor Arunachalam, y no es entendible dicha petición.

Adjunto un documento de 19 páginas con las observaciones técnicas hechas por el profesor evaluador José Alfredo Jiménez.

Atentamente,



JAIME ABEL HUERTAS CAMPOS

Director

Área Curricular de Estadística

Facultad de Ciencias

Sede Bogotá

Edificio 405 primer piso junto a la oficina 125

Commutador 3165000 ext.13195

Copia: Profesor Viswanathan Arunachalam.

Informe de evaluación de la tesis de doctorado en estadística

Título: Material particulado y cambio climático como factores determinantes en la dinámica de las enfermedades respiratorias agudas en Bogotá y su área metropolitana: un estudio estocástico

Estudiante: Andrés Sebastián Ríos Gutiérrez

Director: Viswanathan Arunachalam

20 de agosto de 2024

La decisión de no aprobar esta tesis se basa en

1. El Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, en sesión del 18 de abril de 2024, Acta 14, me nombró jurado.
2. Mediante correo electrónico de la coordinación curricular del día 29 de abril de 2024 me enviaron la tesis.
3. El día 27 de mayo de 2024 envié a la coordinación curricular los comentarios y observaciones de la tesis. El día 23 de julio de 2024 el estudiante envía respuestas a mis observaciones, las cuales no fueron del todo conformes ya que en muchas partes de su tesis se sigue incumpliendo la teoría existente. A continuación, presento los problemas teóricos que considero más graves (En color negro son escritos que aparecen en el documento de tesis, en azul el comentario enviado al estudiante y observaciones realizadas durante la sustentación, en rojo las respuestas del estudiante):
 - i) En la página 7 de la tesis presenta el modelo SIR sin demografía propuesto en Kermack y McKendrick (1927, pág. 713)

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \end{array} \right\} \quad \frac{d[S(t) + I(t) + R(t)]}{dt} = 0, \quad (1)$$

donde la población total se considera cerrada y

- $S(t)$ es el número de individuos susceptibles,
- $I(t)$ es el número de individuos infectados,
- $R(t)$ es el número de individuos recuperados,
- β es la tasa de infección de la enfermedad,
- γ es la tasa de recuperación.

Luego, aclara que este sistema de EDO propuesto hace 100 años, en la vida real no es adecuado porque no considera los nacimientos y las muertes.

Puesto que en el modelo SIR sin demografía (básico), se tiene que $S(t) + I(t) + R(t) = N$, para mantener este supuesto (población constante) en el modelo SIR con demografía se asumía que la tasa de natalidad (η) era igual a la tasa de mortalidad (μ) y así se simplificaba el análisis, ver Dietz (1976, pág. 2), Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 30), Hethcote (1989, pág. 112), los cuales se basan en el modelo

dado en Hethcote (1974, pág. 89)

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \mu[N - S(t)] - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t) \end{array} \right\} \quad \frac{d[S(t) + I(t)]}{dt} = \frac{d[N - R(t)]}{dt}. \quad (2)$$

Es decir, $R(t) = N - S(t) - I(t)$.

El estudiante siguiendo la metodología dada en Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 31) incorpora en el modelo el número de nuevos susceptibles que ingresan a la región de estudio por unidad de tiempo, este parámetro es proporcional a la población, es decir, $\Lambda = \eta N$ (o $\Lambda(t) = \eta N(t)$), quedando el sistema (1) como:

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t) \end{array} \right\} \quad (3)$$

donde μ corresponde a la tasa de emigración o tasa de mortalidad. Sumando estas ecuaciones se obtiene la siguiente ecuación diferencial ordinaria para el tamaño de la población:

$$\frac{d[S(t) + I(t) + R(t)]}{dt} = \Lambda - \mu \underbrace{(S(t) + I(t) + R(t))}_{N(t)}. \quad (4)$$

Aquí vienen los primeros errores (considera la población constante¹ y, por ende, el parámetro Λ también constante):

En la tesis se considera que $S(t) + I(t) + R(t) = N$, es decir, que la población es constante en todo instante t , afirmación después de la fórmula (1.2), claramente esto no se corresponde con la teoría existente (expresión (4)). Además, suponiendo que el número de susceptibles en la población Λ crece en forma proporcional a la población total, es decir, $\Lambda(t) = \eta N(t)$, la solución de la ecuación diferencial ordinaria (EDO) dada en (4) sería

$$N(t) = N_0 e^{-(\mu-\eta)t} \quad \text{con } N_0 = N(0). \quad (5)$$

Esta expresión corresponde al modelo de crecimiento de Malthus (también denominado modelo de crecimiento exponencial). Luego, la población crece exponencialmente si $\eta > \mu$, decrece exponencialmente si $\eta < \mu$, y es constante si $\eta = \mu$; en último caso, el modelo (3) quedaría como el propuesto en (2).

La solución dada por el estudiante a este comentario fue:

Eliminar en la nueva versión la frase “la población es constante en todo instante t ” y aclarar que el parámetro Λ no dependía del tiempo ya que estaba considerando la siguiente propuesta dada en Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 416)

¹No es posible suponer que el tamaño total de la población permanezca constante si hay muertes por enfermedad; un modelo plausible para una enfermedad que puede ser mortal para algunos infectados debe permitir que la población total varíe en el tiempo.

If the birth or recruitment rate $\Lambda(N)$ is a function of total population size, then in the absence of disease the total population size N satisfies the differential equation

$$N' = \Lambda(N) - \mu N.$$

Figura 1: Justificación de Λ constante

Fuente: tomada de Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 416)

Esta ecuación diferencial ordinaria dada en Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 416), claramente coincide matemáticamente con la EDO dada en (4). En otras palabras, no se puede considerar que Λ sea constante, supuesto que aparece a lo largo de toda la tesis.

- ii) En la definición 1.1, se define el número reproductivo básico de un modelo matemático epidemiológico, notado como R_0 por (ver Heffernan et al. (2005))

$$R_0 := \int_0^\infty b(a)F(a) da, \quad (6)$$

donde $F(a)$ es la probabilidad de que un individuo permanezca infectado desde el instante inicial (0) hasta el tiempo a y

$$b(a) = \frac{\beta}{\mu} \kappa \Lambda \quad \text{con} \quad \kappa = \begin{cases} 1 & \text{para el modelo SIR} \\ \nu & \text{para el modelo SEIR} \end{cases} \quad (7)$$

donde ν corresponde a la tasa de incubación.

Aquí vienen otros errores teóricos:

De acuerdo con Diekmann et al. (1990) la función $F(a)$ en la expresión (6) corresponde a una función de sobrevida; esa función no es como se define en la tesis ya que como la define el estudiante se interpretaría así

$$F_T(a) = P(T \leq a) = e^{-\varphi(\mu+\gamma)a}, \quad \mu > 0, \gamma > 0 \quad (8)$$

donde²

$$\varphi = \begin{cases} 1 & \text{para el modelo SIR} \\ \nu + \mu & \text{para el modelo SEIR} \end{cases}$$

las cuales no satisfacen las propiedades de las funciones de distribución acumulada. Por otra parte, por definición de función de densidad

$$f(a) = \frac{d}{da} F(a) = -\varphi(\mu + \gamma) e^{-\varphi(\mu + \gamma)a}$$

claramente esto no es una función de densidad, por lo tanto, la definición dada en la tesis de $F(a)$ como “la probabilidad de que un nuevo infectado continúe infectando durante el tiempo a ” es incorrecta. Por otra parte, usando la expresión (8) establece los mismos números de reproducción básica de la infección (R_0) que aparecen en Bastin (2018), páginas 11 y 13, respectivamente:

$$R_0^S = \frac{\Lambda \beta}{\mu(\gamma + \mu)} \quad (9)$$

²La expresión de $F_T(a)$ para el SIR fue dada en Pereda Sebastián (2010, pág. 26).

THE INFLUENCE OF CULTURE ON LANGUAGE

By JAMES L. MCGINNIS

University of California, Berkeley
and
University of California Press
Berkeley and Los Angeles
1968
pp. viii + 208
\$5.00
Cloth
\$2.50
Paper

A study of the relationship between language and culture.

"McGinnis' book is a valuable addition to the literature on the relationship between language and culture."

—John W. Nunley, University of Texas at Austin

"This book is a welcome addition to the literature on the relationship between language and culture."

—John W. Nunley, University of Texas at Austin

"McGinnis' book is a valuable addition to the literature on the relationship between language and culture."

—John W. Nunley, University of Texas at Austin

"McGinnis' book is a valuable addition to the literature on the relationship between language and culture."

—John W. Nunley, University of Texas at Austin

"McGinnis' book is a valuable addition to the literature on the relationship between language and culture."

—John W. Nunley, University of Texas at Austin

$$R_0^E = \frac{\Lambda\nu\beta}{\mu(\gamma + \mu)(\nu + \mu)} \quad (10)$$

con $\Lambda = \mu N$, ya que en Bastin (2018, pág. 6) se considera la población constante, estas expresiones (9) y (10) corresponden a las fórmulas (1.5) y (1.6) de la tesis.

Nuevamente, el estudiante no se fija en el detalle que el parámetro Λ que él considera no es constante y por ende la función $b(a)$ dada en (7) tampoco es constante; en ambos casos son funciones del tiempo. En el capítulo 2 las estimaciones de R_0 son negativas para algunas simulaciones presentadas. Este valor sirve para establecer el siguiente criterio del umbral

- Si $R_0 > 1$, la enfermedad se propagará en la población.
- Si $R_0 < 1$, la enfermedad tenderá a desaparecer con el tiempo.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fueron:

- $F(a)$ denota la probabilidad de que un individuo sea infectado hasta el tiempo a (es decir, sigue considerando $F(a)$ como una función de distribución acumulada y no como la probabilidad de supervivencia en función de la edad a y en ausencia de la enfermedad).
- $\Lambda = \eta N$ no depende del tiempo tal como se propone en Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 416) (ya en el punto anterior se mostró que es una interpretación errada) y, además N denota el promedio total de la población, por lo que este es un valor constante (cabe aclarar que nunca una serie poblacional tiene media constante como afirma el estudiante).
- Algunos R_0 son negativos debido a que la tasa de infección (β) se estima por un valor negativo para algunos tiempos (De acuerdo con Heesterbeek y Dietz (1996) el número básico de reproducción (R_0) de una infección es el número promedio de casos nuevos que genera un individuo infectado durante todo su periodo infeccioso, luego, no puede ser negativo y, por otra parte, la tasa de infección representa la proporción de personas que se infectan dentro de una población durante un periodo de tiempo específico, es decir, siempre es positiva)

- iii) En el modelo SEIR con demografía, en la tesis de nuevo se supone que $\Lambda = \eta N$

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\nu + \mu)E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \nu E(t) - (\gamma + \mu)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t) \end{array} \right\} \quad (11)$$

Sumando estas expresiones se obtiene la siguiente EDO para el tamaño de la población:

$$\frac{d[S(t) + E(t) + I(t) + R(t)]}{dt} = \Lambda - \mu \underbrace{(S(t) + E(t) + I(t) + R(t))}_{N(t)}. \quad (12)$$

Otra vez, no tiene sentido considerar que $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$, es decir, no es una constante en todo instante t , como aparece después de la fórmula (1.3). Además, puesto que $\Lambda(t) = \eta N(t)$ la solución de la ecuación diferencial ordinaria dada en (12) sería

$$N(t) = N_0 e^{-(\mu-\eta)t} \quad \text{con } N_0 = N(0). \quad (13)$$

Esta expresión es constante solo cuando $\eta = \mu$, en este caso, el modelo (11) quedaría como en Dietz (1976, pág. 12)

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \mu[N - S(t)] - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\nu + \mu)E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \nu E(t) - (\gamma + \mu)I(t) \end{array} \right\} \frac{d[S(t) + E(t) + I(t)]}{dt} = \frac{d[N - R(t)]}{dt}.$$

Es decir, $R(t) = N - S(t) - E(t) - I(t)$.

El estudiante no modificó nada, sigue considerando que es constante.

SEIR está determinado por el siguiente sistema de EDO:

$$\left\{ \begin{array}{l} dS(t) = (\Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t)) dt \\ dE(t) = (\beta S(t)I(t) - \nu E(t) - \mu E(t)) dt \\ dI(t) = (\nu E(t) - \gamma I(t) - \mu I(t)) dt \\ dR(t) = (\gamma I(t) - \mu R(t)) dt \end{array} \right.,$$

con $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. El diagrama de flujo del modelo SEIR

Figura 2: Modelo SEIR

Cabe aclarar que el supuesto $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ solo se tiene cuando $\Lambda = \mu N(t)$, supuesto dado en Dietz (1976, pág. 12), Allen (2010, pág. 344) y Keeling y Rohani (2011, pág. 41).

- iv) En las ecuaciones (1.8) y (1.9) sigue considerando que $\Lambda = \eta N$, es decir, una constante y como se mostró en (5) y (13), la población no es constante. Por otra parte, en estas ecuaciones considera que μ es conocida pero no explica cómo fue calculada esa tasa y tampoco si $\eta < \mu$ o $\eta > \mu$.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

Ni la tasa de natalidad (η) ni la de mortalidad (μ) se estiman por mínimos cuadrados ordinarios. De hecho, no es adecuado hacerlo porque estos parámetros contienen la información del total de la población, y no de la población infectada. Por lo que, previamente al aplicar algún método computacional, estos parámetros deben ser estimados directamente del total de la población (es decir, considera que el parámetro $\Lambda = \eta N$ donde η depende del total de una población en la que ocurren muertes, pero que Λ es constante).

- v) En la sección 2.1, respecto a los datos de la población total, aparece redactado lo siguiente “Note que por cada año hay únicamente un dato, razón por la cual es necesario realizar una imputación de datos faltantes”, luego, aparece “tomando como número de nodos el número de semanas epidemiológicas entre la primera de 2010 y la treinta de

2022; es decir, 650 semanas. Al hacer la correspondiente imputación de datos se obtiene la figura 2.6, donde se grafica el total de la población en Bogotá para cada una de las semanas epidemiológicas”, esto significa que imputó (generó datos no reales) en total 640 datos, estadísticamente no tiene sentido trabajar con una base de datos con un nivel tan alto de imputación.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

La cantidad de datos imputada se puede considerar alta, pero no hay datos disponibles para el total de la población más que las proyecciones dadas por el DANE. Cabe aclarar que aunque el máximo porcentaje admisible de imputación de datos puede variar según el contexto y las prácticas de cada disciplina. Imputar más del 20% puede introducir sesgos significativos y reducir la validez de los resultados. Pues cuando más del 40% de los datos son faltantes, la fiabilidad de la imputación disminuye significativamente. En esos casos, se deben considerar análisis de sensibilidad para evaluar cómo la imputación afecta los resultados. Sin embargo, en ninguna parte presenta un análisis de sensibilidad.

- vi) De nuevo en el capítulo 4 habla sobre imputación de datos, pero ¿qué porcentaje de datos imputó?

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

La imputación para el total de la población se hace para cada día, esto debido a que los datos de COVID-19 se presentan diariamente. El porcentaje de datos imputados corresponde aproximadamente al 97.9%. En el proyecto de tesis el estudiante coloca como objetivo general “Modelar la dinámica poblacional de las enfermedades respiratorias agudas y el COVID-19 en Bogotá y su área metropolitana, considerando al material particulado (principalmente el PM2.5) y a las fluctuaciones de la temperatura como factores que modifican la tasa de infectividad de dichas enfermedades”, pero según esto no tiene datos de la población y tampoco de los susceptibles y los recuperados, por lo tanto, el objetivo de modelar no se cumple; además, todas las conclusiones que establece a partir de estos datos imputados no son viables.

- vii) En la sección 1.4 presenta uno de los modelos clásicos de estimación, sin embargo, la expresión dada para B_{k+1} en la página 32 no es coherente con las expresiones previas.

La sección 1.4. fue reescrita, de manera más entendible y clara. Se ha corregido la ecuación para definida B_k iterativamente por $B_{k+1}(p_{k+1} - p_k) \approx \nabla f(x_{k+1}) - \nabla f(x_k)$. En consecuencia, se construye la matriz B_k para la k -ésima iteración de la aproximación de la matriz hessiana. Para evitar confusiones con la notación para el movimiento browniano, se cambia B_{k+1} por H_{k+1} para denotar la Hessiana.

Sin embargo, el error de la fórmula continua, ver Nocedal y Wright (2006, pág. 140).

- viii) En el capítulo 2 para imputar los datos faltantes utiliza un modelo ARIMA estacional multiplicativo como se muestra a continuación

the first time, the author has been able to identify the species of the two main groups of the genus *Leptothrix* occurring in the Americas. The first group, which includes the species *L. haemorrhoa*, *L. longa*, *L. lutea*, *L. pallida*, *L. rubra*, *L. tenuis*, *L. trichophila*, and *L. viridis*, is characterized by the presence of a single, well-defined, longitudinal, apical, and slightly curved hair-like process, which is longer than the width of the cell. The second group, which includes the species *L. acuta*, *L. angustata*, *L. ciliata*, *L. gracilis*, *L. hispida*, *L. longistylis*, *L. mucronata*, *L. parvula*, *L. rotundata*, *L. stylifera*, and *L. virgata*, is characterized by the presence of several, short, and irregularly distributed processes.

The author wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Director of the Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid, for permission to study the collections of the herbarium of the Royal Botanical Garden; Dr. J. C. Gómez and Dr. J. M. Martínez, for their valuable assistance in the identification of the species; and Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures. The author also wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures. The author also wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures.

The author wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Director of the Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid, for permission to study the collections of the herbarium of the Royal Botanical Garden; Dr. J. C. Gómez and Dr. J. M. Martínez, for their valuable assistance in the identification of the species; and Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures. The author also wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures.

The author wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Director of the Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid, for permission to study the collections of the herbarium of the Royal Botanical Garden; Dr. J. C. Gómez and Dr. J. M. Martínez, for their valuable assistance in the identification of the species; and Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures.

The author wishes to thank Dr. J. C. Gómez, Director of the Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid, for permission to study the collections of the herbarium of the Royal Botanical Garden; Dr. J. C. Gómez and Dr. J. M. Martínez, for their valuable assistance in the identification of the species; and Dr. J. C. Gómez, Dr. J. M. Martínez, and Dr. J. M. Pérez, for their help in the preparation of the figures.

Con estos datos se hace la predicción del total de atenciones para t_i con $i = 522, \dots, 626$ utilizando la función `forecast`, de la librería y el paquete `forecast` [114] en lenguaje R [114]. La metodología de modelización para completar la información faltante puede ser consultada en el anexo A, donde se aborda con detalle por qué $s = 50$, $(P, D, Q) = (3, 2, 3)$ y $(p, d, q) = (0, 3, 2)$. En la figura 2.2 se grafica el número de infecciones por IRA atendidas en centros de salud en Bogotá con los datos faltantes imputados utilizando el modelo ARIMA(0, 3, 2) \times (3, 2, 3)₅₀, para el cual se observa mejor ajuste bajo el criterio de Akaike (ver nuevamente el anexo A).

Figura 3: Modelo ARIMA

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 38)

Sin embargo, de acuerdo con Peña (2010, pág. 207) en la mayoría de los casos, D suele ser 0 o 1. Por otra parte, llama la atención que en la modelación con series de tiempo se recomienda evitar un grado de integración demasiado alto ($d + D > 2$), ya que esto puede llevar a modelos sobreajustados y a problemas como una tendencia excesiva. En general, es recomendable utilizar un mínimo número de diferenciaciones posibles para lograr la estacionariedad.

- IX) Usando el método numérico de estimación llamado método de actualización de datos (MAD) en la subsección 2.2.2. estima $\Lambda = \Delta N_j$ ¿por qué desaparece el parámetro η ?

Por otra parte, define $\Delta N_j = N(t_j) - N(t_{j-1})$, pero no usa las expresiones (5) ni (13), las cuales indican que la población no es constante, sin embargo, en la tesis la fórmula antes de la ecuación 2.2 (página 47) es la del crecimiento exponencial discreto dada por

$$N(t_j) = N(t_{j-1}) + [\Lambda - \mu N(t_{j-1})]\Delta t_j,$$

por lo tanto, no entiendo ¿por qué no ajusta el parámetro a partir de la ecuación de crecimiento exponencial? (sería más fácil) ya que usando (5) o (13) la tasa de crecimiento demográfico queda

$$\ln\left(\frac{N(t_j)}{N(t_{j-1})}\right) = \ln\left(\frac{N_0 e^{(\eta-\mu)t_j}}{N_0 e^{(\eta-\mu)t_{j-1}}}\right) = (\eta - \mu)\underbrace{(t_j - t_{j-1})}_{\Delta t}$$

donde

$$t_j = \left(1 - \frac{j}{n}\right)t_0 + \frac{j}{n}t_n \quad \text{y} \quad \Delta t = \frac{1}{n}(t_n - t_0).$$

Las ecuaciones que presentó en (5) y (13) son consecuentes con la gráfica 2.21, sin embargo, me surge la inquietud ¿tiene sentido que la población total “por actualización” decrezca?

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fueron:

En la figura 2.6 se observa que la población proyectada de Bogotá no crece de manera exponencial como el jurado lo sugiere. En la figura 2.21 de la tesis de doctorado se evidencia que bajo el método de actualización de datos, la estimación del total de la población realizada por $S(t) + I(t) + R(t)$ es una función creciente similarmente a la de la figura 2.5 para los tiempos con la respectiva estimación. Esta es una de las razones para considerar la estimación por el método de actualización de datos, ya que bajo el método computacional se determina

the first time in the history of the world, the people of the United States have been called upon to determine whether or not they will submit to the rule of a king.

The question is, Will the people of the United States submit to the rule of a king?

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

It is a question that has been asked by many men, and it is a question that has been answered by many men, but it is a question that has not been answered by any man in the history of the world.

que el total de la población decrece. Nuevamente, las expresiones (5) y (13) para la dinámica poblacional se establecen considerando que Λ depende del tiempo, por ello, se obtiene matemáticamente que la población $N(t)$ es una función exponencial. Por otra parte, bajo el nuevo supuesto que considera el estudiante $\Lambda \propto M(t) = E(N(t))$ (como el promedio total de la población) la EDO dada en (4) queda

$$\frac{dN(t)}{dt} = \eta M(t) - \mu N(t)$$

cuya solución empleando factor integrante sería

$$N(t) = \left[N_0 + \eta \int_0^t M(a) e^{\mu a} da \right] e^{-\mu t}.$$

En ambos casos, la solución de la EDO que modela a $N(t)$ corresponde a una función exponencial. Si $M(a) = K$, donde K es el tamaño máximo de la población (N), es decir, el límite máximo de individuos que el modelo considera, entonces

$$N(t) = \frac{\eta}{\mu} K + \left[N_0 - \frac{\eta}{\mu} K \right] e^{-\mu t} \quad \Rightarrow \quad \lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{\eta}{\mu} K,$$

esto solo da K si $\mu = \eta$.

- x) En el capítulo 3 el estudiante no se fija en los detalles y pasa por alto que en la referencia que emplea Tornatore et al. (2005) la población es considerada constante ya que $\Lambda(t) = \mu N(t)$, (pero él asume que $\mu \neq \eta$). El supuesto de población constante, es decir, $S(t) + I(t) + R(t) = N$ aparece en Tornatore et al. (2005, pág. 112), además, en dicha propuesta se divide el sistema (2) por N y se llega al modelo estudiado en Hethcote (1976, pág. 340)

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{S}(t)}{dt} &= \mu [1 - \tilde{S}(t)] - \tilde{\beta} \tilde{S}(t) \tilde{I}(t) \\ \frac{d\tilde{I}(t)}{dt} &= \tilde{\beta} \tilde{S}(t) \tilde{I}(t) - (\gamma + \mu) \tilde{I}(t) \end{aligned} \quad \frac{d[\tilde{S}(t) + \tilde{I}(t)]}{dt} = \frac{d[1 - \tilde{R}(t)]}{dt} \quad (14)$$

donde³

- $\tilde{S}(t) = S(t)/N$ es la proporción de susceptibles en la población,
- $\tilde{I}(t) = I(t)/N$ es la proporción de infectados en la población,
- $\tilde{R}(t) = R(t)/N$ es la proporción de recuperados en la población,
- $\tilde{\beta} = \beta N$ es el promedio de nuevas infecciones,

en este caso, $\tilde{R}(t) = 1 - (\tilde{S}(t) + \tilde{I}(t))$. Luego, en Tornatore et al. (2005, pág. 113) suponiendo que un solo individuo infectado hace $\tilde{\beta} dt$ contactos potencialmente infecciosos con cada otro individuo en un intervalo pequeño de tiempo $[t, t + dt]$ y, además, que algún factor ambiental estocástico actúa simultáneamente sobre cada individuo de la población, propone modelar ese cambio con perturbaciones aleatorias como sigue

$$\beta dt = \beta dt + \sigma dB(t) \quad (15)$$

³Aquí empleó la notación dada en Gray et al. (2011, pág. 878).

con $dB(t) = B(t + dt) - B(t)$ el incremento de un movimiento browniano estándar y sustituyendo (15) en (14) llega al siguiente modelo SIR estocástico:

$$\begin{cases} d\tilde{S}(t) = (\mu[1 - \tilde{S}(t)] - \tilde{\beta}\tilde{S}(t)\tilde{I}(t))dt - \tilde{\sigma}\tilde{S}(t)\tilde{I}(t)dB(t) \\ d\tilde{I}(t) = (\tilde{\beta}\tilde{S}(t)\tilde{I}(t) - (\gamma + \mu)\tilde{I}(t))dt + \tilde{\sigma}\tilde{S}(t)\tilde{I}(t)dB(t) \\ d\tilde{R}(t) = (\gamma\tilde{I}(t) - \mu\tilde{R}(t))dt \end{cases}$$

donde $\tilde{\sigma} = \sigma N$.

En la tesis aparecen las siguientes expresiones matemáticas numeradas como (3.1) y (3.2)

diferencial estocástica:	consiguiente los cambios con el tiempo $\tilde{\beta}(t)$
$\tilde{\beta}(t)dt := \beta dt + \sigma dB(t),$	$\frac{d\tilde{\beta}(t)}{dt} = \beta + \sigma \frac{dB(t)}{dt},$

Figura 4: Perturbación

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 72)

Claramente, estas expresiones no se corresponden con la dada en (15), además mezcla $\tilde{\beta}$ con β y dados los constantes errores matemáticos cometidos por el estudiante y con el fin de que él corrigiera estas fórmulas (incorrectas), realicé el comentario las expresiones matemáticas presentadas para los procesos brownianos aritméticos no son correctas, ya que consideré que él quería expresar:

$$d\beta(t) = \beta dt + \sigma dB(t).$$

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

No se presenta el movimiento browniano aritmético como lo sugiere el jurado. El movimiento browniano aritmético puede ser consultado en: [Arithmetic Brownian Motion \(quantpie.co.uk\)](#)

Por ende, esas expresiones no fueron modificadas, siguen incorrectas, y la segunda expresión tiene un problema de notación ya que $\frac{dB(t)}{dt}$ significa que el movimiento browniano $B(t)$ puede ser derivado en el sentido clásico de las funciones diferenciables, pero esto no es el caso para el movimiento browniano, pues las trayectorias de $B(t)$ son continuas pero no diferenciables.

- xii) Por otra parte, siguiendo la propuesta dada en Zhou et al. (2014) en la tesis se presenta el siguiente modelo SIR estocástico⁴:

$$\begin{cases} dS(t) = (\Lambda - \mu S(t) - \beta S(t)I(t))dt - \sigma_1 S(t)I(t)dB_1(t) \\ dI(t) = (\beta S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t))dt + \sigma_1 S(t)I(t)dB_1(t) - \sigma_2 I(t)dB_2(t) \\ dR(t) = (\gamma I(t) - \mu R(t))dt + \sigma_2 I(t)dB_2(t) \end{cases}$$

donde $B_1(t)$ y $B_2(t)$ son movimientos brownianos independientes. Además, establece la siguiente matriz de covarianzas

⁴En Zhou et al. (2014) se considera que $\beta dt = \beta dt + \sigma_1 dB_1(t)$ y $\gamma dt = \gamma dt + \sigma_2 dB_2(t)$.

$$\Sigma_j = I^2(t_{j-1}) \Delta_{t_j}^2 \begin{pmatrix} \sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) & \rho_1 \sigma_1 S(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2} & \rho_2 \sigma_1 \sigma_2 S(t_{j-1}) \\ \rho_1 \sigma_1 S(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2} & \sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2 & \rho_3 \sigma_2 \sqrt{\sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2} \\ \rho_2 \sigma_1 \sigma_2 S(t_{j-1}) & \rho_3 \sigma_2 \sqrt{\sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2} & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$$

Figura 5: Matriz de covarianzas

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 74)

Sumando estas ecuaciones se obtiene la siguiente EDO para el tamaño de la población:

$$\frac{d[S(t) + I(t) + R(t)]}{dt} = \Lambda - \underbrace{\mu(S(t) + I(t) + R(t))}_{N(t)}. \quad (16)$$

Igual que en el primer capítulo, Λ no es constante. Además, suponer que la población total es constante, es decir, no cambia y se conserva a lo largo del tiempo, es una condición fundamental para la consistencia del modelo.

Por otra parte, en este capítulo se usa una partición regular del intervalo $[t, T]$ en n subintervalos, es decir, los puntos de esta partición son:

$$t_k = t + k \frac{T-t}{n} \quad \Rightarrow \quad \Delta t = t_k - t_{k-1} = \frac{T-t}{n}, \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

Por otra parte, es bien conocido que si $B(t)$ es un movimiento browniano, entonces

$$B(t_k) - B(t_{k-1}) \sim N\left(0, \underbrace{t_k - t_{k-1}}_{\Delta t}\right). \quad (17)$$

En las expresiones antes de (3.9) faltan los Δt y, además, los elementos de las matrices de covarianza Σ_j no tiene sentido que aparezcan multiplicados por $\Delta_{t_j}^2$, debido a esto, todas las expresiones de varianzas son incorrectas.

Para encontrar cada uno de los elementos de la matriz de covarianza $\Sigma_k = [\sigma_{ij}^{(k)}]$, dado que son matrices de tamaño 3×3 , es más fácil que use la definición clásica de covarianza, es decir,

$$\sigma_{ij}^{(k)} = E \left[(X_i^{(k)} - \mu_i^{(k)}) (X_j^{(k)} - \mu_j^{(k)}) \right] \quad i, j = 1, 2, 3,$$

donde las variables $X_i^{(k)}$ y $X_j^{(k)}$ corresponden a las componentes del vector x_k y, $\mu_i^{(k)}$ y $\mu_j^{(k)}$ corresponden a las componentes del vector M_k^S . Esta sugerencia era debida a que la matriz Σ_k estaba mal calculada, pues según los supuestos considerados debía ser la siguiente

$$\Sigma_k = I^2(t_k) \Delta t \begin{pmatrix} \sigma_1^2 S^2(t_k) & -\sigma_1^2 S^2(t_k) & 0 \\ -\sigma_1^2 S^2(t_k) & \sigma_1^2 S^2(t_k) + \sigma_2^2 & -\sigma_2^2 \\ 0 & -\sigma_2^2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix} \quad (18)$$

$$\left\{ \frac{\partial}{\partial x^i} \left(\frac{\partial \phi}{\partial x^j} \right) \right\}_{i,j=1}^n = \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^i \partial x^j} \left|_{x^j=x^i} \right.$$

and ϕ is called a *harmonic function*.

It is also called a *harmonic map* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

It is also called a *harmonic function* or a *harmonic morphism*.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fueron:

Se hacen las correcciones de la distribución de un incremento del movimiento browniano, de manera que, la estimación de Σ_k cambia de acuerdo con las observaciones realizadas.

Se realizó nuevamente la revisión de los cálculos realizados para encontrar los estimadores de la ecuación 3.12, encontrándose, bajo las correcciones de los comentarios 1 y 2 del tercer capítulo, que son correctos. Se adjunta un documento adicional donde se realiza nuevamente la prueba para una versión general de un sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas. En otras palabras, el estudiante solo modificó en algunas partes de la tesis la varianza del incremento del movimiento browniano por Δt eliminando el cuadrado, pero no recalcular los elementos de la matriz de covarianzas

- xii) En la tesis aparece la siguiente gráfica que representa el número de expuestos

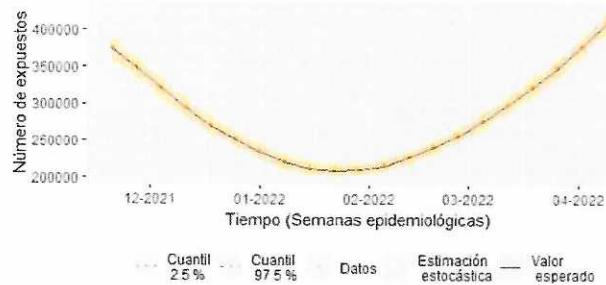


Figura 3.12.: Gráfica de $R = 1000$ trayectorias de la población expuesta a partir de noviembre de 2021 hasta abril de 2022, utilizando el modelo estocástico SEIR con suavización (Estimación estocástica), junto con la banda de confianza para los valores conocidos, los datos de la respectiva población (ecuación 2.14) y los respectivos estimadores puntuales (valor esperado).

Figura 6: Número de expuestos

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 98)

La figura 3.12 representa es una curva de la bañera, es decir, no muestra la tendencia clásica para la población de expuestos.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

Las soluciones bajo el modelo SEIR no siempre se representan mediante una curva de bañera. Esto se puede verificar en las simulaciones del capítulo 4 (figura 4.d. con parámetro de volatilidad igual a cero), de la tesis de maestría referenciada a continuación:

Ríos-Gutiérrez (2018). Modelos epidemiológicos estocásticos y su inferencia: casos SIS y SEIR. Tesis de Maestría en Ciencias Estadística, Universidad Nacional de Colombia. Enlace: [Modelos epidemiológicos estocásticos y su inferencia: casos SIS y SEIR \(unal.edu.co\)](http://Modelos epidemiológicos estocásticos y su inferencia: casos SIS y SEIR (unal.edu.co))

El estudiante no modificó esa gráfica pasando por alto el hecho de que al inicio de la epidemia, cuando una persona susceptible (S) entra



en contacto con un infectado (I), puede pasar al compartimento de expuestos (E), es decir, inicialmente no se tienen expuestos pero este número va aumentando a medida que más personas son infectadas, aún estando en la fase de incubación. Luego, ese número de expuestos alcanza un máximo y comienza a disminuir conforme a los individuos pasan al compartimento de infectados. Así las cosas, esta curva no tiene forma de bañera como se representa en la gráfica 3.12.

- xiii) Siguiendo la propuesta dada en Zhang y Wang (2014) en la tesis se presenta el siguiente modelo SEIR estocástico:

$$\begin{cases} dS(t) = (\Lambda - \mu S(t) - \beta S(t)I(t)) dt - \sigma_3 S(t) dB_3(t) \\ dE(t) = (\beta S(t)I(t) - (\nu + \mu)E(t)) dt + \sigma_3 S(t)I(t) dB_3(t) - \sigma_4 E(t) dB_4(t) \\ dI(t) = (\nu E(t) - (\gamma + \mu)I(t)) dt + \sigma_4 E(t) dB_4(t) - \sigma_5 I(t) dB_5(t) \\ dR(t) = (\gamma I(t) - \mu R(t)) dt + \sigma_5 I(t) dB_5(t) \end{cases}$$

donde $B_3(t)$, $B_4(t)$ y $B_5(t)$ son movimientos brownianos independientes. Además, establece la siguiente matriz de covarianzas

$$\Delta_{t_j}^2 = \begin{pmatrix} \sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) & \rho_4 \sigma_3 S(t_{j-1}) I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} & \rho_5 \sigma_3 S(t_{j-1}) I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} \\ \rho_4 \sigma_3 S(t_{j-1}) I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} & \sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1}) & \text{Cov}(E(t_{j-1}), I(t_{j-1})) \\ \rho_5 \sigma_3 S(t_{j-1}) I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} & \text{Cov}(E(t_{j-1}), I(t_{j-1})) & \rho_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} \\ \rho_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} & \rho_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_4^2 E^2(t_{j-1})} & \sigma_5^2 I^2(t_{j-1}) \\ \rho_4 \sigma_3 S(t_{j-1}) I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1})} & \rho_6 \sigma_3 \sigma_5 S(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) & \rho_6 \sigma_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1})} \\ \text{Cov}(E(t_{j-1}), I(t_{j-1})) & \rho_6 \sigma_3 \sigma_5 S(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) & \rho_6 \sigma_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1})} \\ \sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1}) & \rho_6 \sigma_3 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1})} & \sigma_5^2 I^2(t_{j-1}) \\ \rho_5 \sigma_5 I(t_{j-1}) \sqrt{\sigma_3^2 E^2(t_{j-1}) + \sigma_5^2 I^2(t_{j-1})} & \sigma_5^2 I^2(t_{j-1}) & \sigma_5^2 I^2(t_{j-1}) \end{pmatrix},$$

Figura 7: Matriz de covarianzas

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 88)

Sumando estas ecuaciones se obtiene la siguiente EDO para el tamaño de la población:

$$\frac{d[S(t) + E(t) + I(t) + R(t)]}{dt} = \Lambda - \underbrace{\mu(S(t) + E(t) + I(t) + R(t))}_{N(t)}. \quad (19)$$

donde el parámetro Λ es considerado constante. El estudiante nuevamente solo eliminó el cuadrado en el término Δt , pero no modificó las componentes de la matriz de covarianzas (Σ_k), las cuales algunas son cero por el supuesto establecido de independencia:

$$\Delta t \begin{pmatrix} \sigma_3^2 S^2(t_k) I^2(t_k) & -\sigma_3^2 S^2(t_k) I^2(t_k) & 0 & 0 \\ -\sigma_3^2 S^2(t_k) I^2(t_k) & \sigma_3^2 S^2(t_k) I^2(t_k) + \sigma_4^2 E^2(t_k) & -\sigma_4^2 E^2(t_k) & 0 \\ 0 & -\sigma_4^2 E^2(t_k) & \sigma_4^2 E^2(t_k) + \sigma_5^2 I^2(t_k) & -\sigma_5^2 I^2(t_k) \\ 0 & 0 & -\sigma_5^2 I^2(t_k) & \sigma_5^2 I^2(t_k) \end{pmatrix} \quad (20)$$

- xiv) Siguiendo la propuesta dada en Schurz y Tosun (2015)⁵, en el capítulo 4 se presenta el modelo SIR con covariables en las perturbaciones

⁵En Schurz y Tosun (2015, p. 2) se considera que $\beta dt = \beta dt + \sigma_1 F_1(S(t), I(t), R(t)) dB_1(t)$ y $\gamma dt = \gamma dt + \sigma_2 F_2(S(t), I(t), R(t)) dB_2(t)$ donde $F_1(S(t), I(t), R(t))$ y $F_2(S(t), I(t), R(t))$ son funciones localmente Lipschitz continuas.

aleatorias dado por:

$$\begin{cases} dS(t) = (\Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t))dt - \sigma_1 S(t)I(t)dB_1(t) - \sigma_F S(t)I(t)F(t)dB_F(t) \\ dI(t) = (\beta S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t))dt + \sigma_1 S(t)I(t)dB_1(t) - \sigma_2 I(t)dB_2(t) \\ \quad + \sigma_F S(t)I(t)F(t)dB_F(t) \\ dR(t) = (\gamma I(t) - \mu R(t))dt + \sigma_2 I(t)dB_2(t) \end{cases}$$

donde $B_1(t)$, $B_2(t)$ y $B_F(t)$ son movimientos brownianos independientes. Además, establece la siguiente matriz de covarianzas

$$\begin{aligned} \dot{\Sigma}_j &= \begin{pmatrix} \hat{V}_{S_j}^S & \hat{\rho}_1 \sqrt{\hat{V}_{S_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{I_j}^S} & \hat{\rho}_2 \sqrt{\hat{V}_{S_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{R_j}^S} \\ \hat{\rho}_1 \sqrt{\hat{V}_{S_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{I_j}^S} & \hat{V}_{I_j}^S & \hat{\rho}_3 \sqrt{\hat{V}_{I_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{R_j}^S} \\ \hat{\rho}_2 \sqrt{\hat{V}_{S_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{R_j}^S} & \hat{\rho}_3 \sqrt{\hat{V}_{I_j}^S} \sqrt{\hat{V}_{R_j}^S} & \hat{V}_{R_j}^S \end{pmatrix}, \\ &= (\mathbf{x}_j - \text{Media}_j^{\text{SIR}})^T (\mathbf{x}_j - \text{Media}_j^{\text{SIR}}) \end{aligned}$$

donde las varianzas para cada una de las poblaciones están dadas por:

$$\begin{aligned} \hat{V}_{S_j}^S &= \sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_F^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) F^2(t_{j-1}) \\ \hat{V}_{I_j}^S &= \sigma_1^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) + \sigma_F^2 S^2(t_{j-1}) I^2(t_{j-1}) F^2(t_{j-1}) + \sigma_2^2 I^2(t_{j-1}) \\ \hat{V}_{R_j}^S &= \sigma_2^2 I^2(t_{j-1}) \end{aligned}$$

Figura 8: Matriz de covarianzas

Fuente: tomada de Ríos-Gutiérrez (2024, pág. 109)

Sumando estas ecuaciones se obtiene la siguiente EDO para el tamaño de la población:

$$\frac{d[S(t) + E(t) + I(t)]}{dt} = \Lambda - \mu \underbrace{(S(t) + E(t) + I(t))}_{N(t)}. \quad (21)$$

donde el parámetro Λ es considerado constante. En este caso, el estudiante solo adicionó el término Δt , pero no modificó las componentes de la matriz de covarianzas (Σ_k), las cuales algunas son cero por el supuesto establecido de independencia:

$$I^2(t_k)\Delta t \begin{pmatrix} (\sigma_F^2 F^2(t_k) + \sigma_1^2) S^2(t_k) & -(\sigma_F^2 F^2(t_k) + \sigma_1^2) S^2(t_k) & 0 \\ -(\sigma_F^2 F^2(t_k) + \sigma_1^2) S^2(t_k) & (\sigma_F^2 F^2(t_k) + \sigma_1^2) S^2(t_k) + \sigma_2^2 & -\sigma_2^2 \\ 0 & -\sigma_2^2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix} \quad (22)$$

- xv) Para el modelo SEIRS dado en (4.5) de nuevo considera que $\Lambda = \eta N$ pero igual que los modelos del primer capítulo esto es incorrecto. Por lo tanto, se debe considerar es que $\Lambda = \mu N$ y establecer los puntos de equilibrio (o soluciones estacionarias) de este sistema, es decir, los puntos de equilibrio libres de enfermedad (disease free equilibrium - DFE) y los puntos de equilibrio endémico. Pues el método de la matriz de siguiente generación que emplea para establecer el número reproductivo básico usa estos puntos⁶

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

⁶Ver van den Driessche y Watmough (2002, pág. 32).

Es importante aclarar que determinar los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones para el modelo del COVID-19 no hace parte de los objetivos de la tesis de doctorado, como se puede ver en el PDF adjunto con el proyecto. El ejercicio de calcular e interpretar se hace con el propósito de visualizar el R_0 comportamiento endémico ($R_0 > 1$) que ha tenido el COVID-19 en Bogotá, y, los picos y valles de este con el transcurso del tiempo.

- xvi) El título de la tesis es “material particulado y cambio climático como factores determinantes en la dinámica de ERAG”, ¿alguno de esos factores resultó estadísticamente significativo en el modelamiento de estas enfermedades?

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

Esto se responde en el segundo ítem de la sección “del contexto de los datos” del capítulo de conclusiones de la tesis. La respuesta de que “el número de infectados va a presentar mayor variabilidad, es decir, habrá una mayor diferencia entre las atenciones en centros de salud de Bogotá de una semana epidemiológica (...)” se hace con base en la figura 4.8. Se informa que hace falta una metodología de inferencia sobre el parámetro σ_F para probar hipótesis sobre este o determinar intervalos de confianza, sin embargo, esto queda para un trabajo futuro, ya que esto está fuera de los objetivos de esta tesis de doctorado.

Es bien conocido que los modelos matemáticos (estadísticos) son ajustados utilizando datos y, por tanto, es importante validar si los factores considerados en el modelo son significativos, ya que la selección adecuada de factores y la correcta especificación del modelo son clave para obtener resultados válidos y aplicables.

- xv) En la sección de publicaciones y conferencias menciona que algunas partes del contenido de esta tesis aparecen publicadas en revistas científicas internacionales. Sin embargo, llama la atención que sean antes de haber formalizado la inscripción del proyecto de tesis doctoral. Además, revisando estos artículos se nota que:

- En Ríos-Gutiérrez et al. (2021) se presentan los resultados del capítulo 2 de su tesis de maestría (ver Ríos-Gutiérrez (2018)), es decir, no es resultado de esta investigación.
- En la publicación Niño-Torres et al. (2022), el estudiante no aparece como autor principal o “primer autor”, es claro que la designación dentro de un equipo de investigación de autor principal y co-autores, es con el fin de que las tareas sean bastante fáciles de dividir. Pero cuando aumenta el tamaño del equipo, como en este caso 5, se alcanza un punto en el que los coautores se convierten en colaboradores, es decir, no hay manera de saber si el estudiante lideró la investigación, si contribuyó con la redacción y edición del manuscrito. Por eso en las publicaciones derivadas de una investigación realizada durante la elaboración de una tesis, el doctorando debe ser el autor principal y los coautores los respectivos directores (o co-directores) de la tesis.

La respuesta dada por el estudiante a este comentario fue:

La realización de esta tesis de doctorado comienza a partir del semestre 2019-I, continuando con la profundización del tema de la tesis de

THE INFLUENCE OF CULTURE ON LANGUAGE

Edited by
J. R. GREENBERG
University of California, Berkeley
and
D. L. SEIDEL
University of California, Berkeley

WITH A FOREWORD BY
ROBERT COOKSON

INTRODUCTION TO THE STUDY OF
LITERATURE AND CULTURE

BY
JOHN R. GREENBERG
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY
AND
DALE L. SEIDEL
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY

INTRODUCTION TO THE STUDY OF
LITERATURE AND CULTURE

BY
JOHN R. GREENBERG
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY
AND
DALE L. SEIDEL
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY

INTRODUCTION TO THE STUDY OF
LITERATURE AND CULTURE

BY
JOHN R. GREENBERG
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY
AND
DALE L. SEIDEL
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY

INTRODUCTION TO THE STUDY OF
LITERATURE AND CULTURE

BY
JOHN R. GREENBERG
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY
AND
DALE L. SEIDEL
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY

maestría.

Con base en esta tesis, escrita a partir de los modelos SEIR y SIS con perturbaciones aleatorias, y, el trabajo realizado en los primeros semestres del doctorado se publica el artículo:

Ríos-Gutiérrez et al. (2021) Studies on the basic reproduction number in stochastic epidemic models with random perturbations. *Advances in difference equations*, 2021(1), 288. Enlace:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13662-021-03445-2>

Este artículo fue sometido el 24 de septiembre 2020 y las expresiones que propone para R_0 aparecen en Ríos-Gutiérrez (2018) páginas 41 y 42, respectivamente, bajo el cambio de variable $\Lambda = \eta N$.

4. El día 29 de julio de 2024 durante la sustentación le mostré de nuevo al estudiante todos los errores conceptuales que le había enviado previamente para que él los modificara pero que no hizo, sin embargo, él no mostró dominio en los conceptos al responder mis cuestionamientos (cualquiera de los asistentes a la sustentación puede dar testimonio). Como se expuso antes, en muchas partes de la tesis se violó la teoría y la respuesta dada fue que los datos no le permitieron validar la teoría. Cabe aclarar que la teoría matemática busca construir modelos matemáticos capaces de simular situaciones reales, por lo tanto, nunca los datos (reales) pueden contradecir la teoría.

5. Conclusiones generales sobre la evaluación de la tesis

- Según el artículo 12, literal d) del Acuerdo CSU 033 de 2007 “La tesis de doctorado es resultado de un proceso de investigación en el que el estudiante demuestra autonomía para formular, desarrollar y liderar la generación de conocimiento. Constituye por sí misma un aporte al avance de una disciplina y/o profesión”. Considero que en esta tesis no hay un aporte al avance de la estadística solo se presenta una aplicación de una metodología existente (modelos SIR y SEIR con perturbaciones aleatorias para modelar el COVID). Por otra parte, la redacción de la tesis de doctorado implica el desarrollo claro y coherente de ideas, argumentos y hallazgos de investigación de manera escrita, sin embargo, esto no se refleja en el documento evaluado.
- De acuerdo con las estadísticas nacionales se tiene que a lo largo del periodo de estudio (referencia) algunas muertes fueron causadas por el COVID y dados los últimos informes del DANE sobre la natalidad se tiene que ha estado disminuyendo constantemente desde 2014, por lo tanto, no es claro porqué en la tesis la población proyectada tiene una tendencia creciente en todo el periodo, por eso es clave tener claridad sobre cómo se establecen las estimaciones de las tasas de natalidad (η) y mortalidad (μ).
- De acuerdo con Brauer y Castillo-Chavez (2012, pág. 416) y Chowell y Brauer (2009, pág. 8), en el modelo SIR con demografía el parámetro Λ es función del tamaño poblacional (esto debido a que la población cambia) y no constante como se supone en la tesis. En los modelos SIR y SEIR cuando las tasas de natalidad y mortalidad satisfacen que $\mu = \eta$, entonces la población es constante en todo instante.
- En el modelo SIR con demografía, el supuesto $S(t) + I(t) + R(t) = N$ se cumple si y solo si se satisface que $\Lambda(t) = \mu N(t)$, es decir,

considerando que $\Lambda(t)$ es función del tiempo y las tasas de natalidad y mortalidad son iguales. De igual manera, en el modelo SEIR con demografía, el supuesto $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ se cumple si y solo si se satisface que $\Lambda(t) = \mu N(t)$, es decir, considerando que $\Lambda(t)$ es función del tiempo y las tasas de natalidad y mortalidad son iguales.

- El número básico de reproducción (R_0) nunca puede ser negativo.
- La tasa de infección (β) puede ser cero pero nunca negativa.
- Un porcentaje tan alto de imputación de datos en un estudio estadístico puede comprometer la validez y la fiabilidad de los resultados. En otras palabras, un alto porcentaje de imputación de datos en un estudio estadístico puede dificultar la capacidad de extraer conclusiones sólidas y confiables. Esta situación es una gran falencia pues según las respuestas enviadas por el estudiante le tocó imputar el 97% de los datos y, sin embargo, los datos mostraron un comportamiento distinto al modelo que trató de implementar.
- No tiene claro el concepto de covarianza, por eso las matrices de covarianzas están mal calculadas.
- El capítulo 3 tiene muchos errores conceptuales, además, solo se enfoca en encontrar un modelo estocástico para modelar la dinámica poblacional de algunas enfermedades respiratorias agudas graves (ERAG), pero esto no deja de ser un ejercicio de práctica de un curso de modelación y simulación numérica, con el agravante de que las matrices de covarianza empleadas para la simulación son incorrectas. Esperaba que una vez se encontrara ese modelo realizara un backtesting para comparar las decisiones tomadas durante la pandemia usando los modelos que tenía la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá con los resultados de la tesis.
- Dado que el estudiante no presenta un adecuado estado del arte, no es claro que ventaja (desventaja) tiene el modelo propuesto en el capítulo 4 con el dado en Gumel et al. (2004) en el que se modela un brote del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) (cabe aclarar que el primer brote de un SAR se detectó en noviembre de 2002 y el COVID hace parte de la familia de los SARS, por lo tanto, son muchos los artículos que han aparecido modelando SARS con modelos SIR y SEIR).
- En un modelo SIR (o SEIR) con demografía que incorpora una población no constante se debe lidiar con una dinámica más compleja debido a los cambios en la estructura poblacional, lo que requiere ajustes en los parámetros y un análisis de sensibilidad más detallado para hacer predicciones precisas. Por ejemplo, si la tasa de natalidad o mortalidad de la población no se modela con precisión, las predicciones del modelo SIR con demografía pueden volverse menos precisas; esto es especialmente relevante en epidemias de largo plazo, donde el impacto demográfico puede tener un papel significativo.
- En el proyecto de tesis un objetivo era “Proponer un modelo estocástico para la temperatura en Bogotá y su área metropolitana mediante una ecuación diferencial estocástica dada por el proceso de Ornstein-Uhlenbeck”, sin embargo, esto no aparece. Por otra parte, menciona que se debe realizar un análisis de sensibilidad de los parámetros pa-

ra determinar bajo qué valores del parámetro se tiene un aumento o descenso significativo del número de infectados, pero este análisis tampoco aparece.

- El estudiante en la tesis emplea modelos epidemiológicos bastante conocidos para ajustar unos datos que no posee, pues la cantidad de datos faltantes en la base que usa es muy alto. Los modelos SIR y SEIR son de los modelos matemáticos más sencillos, conocidos y empleados en epidemiología, por ejemplo,
 - El modelo SIR sin demografía, sistema (1), tiene un siglo.
 - El modelo SIR con demografía, sistema (3), para el caso $\Lambda = \mu N$, tiene medio siglo.
 - El modelo SEIR con demografía, sistema (11), para el caso $\Lambda = \mu N$, tiene casi medio siglo.

Por lo tanto, a lo largo de estos años son muchas las metodologías que han aparecido para resolver este tipo de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, es decir, no hay un aporte en el área. Además, los modelos SIR estocástico y SEIR estocástico han sido ampliamente utilizados, ver por ejemplo Zhou et al. (2014), Liu et al. (2017), Zhang y Wang (2014), Witbooi (2017), Melesse y Gumel (2010).

Con mucho gusto le facilito la tesis en físico que evalué con todas las observaciones realizadas; los comentarios y las respectivas respuestas reposan en el correo de la coordinación

Referencias

- Allen, L. J. S. (2010), An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology, 2 edn, Chapman and Hall/CRC.
- Bastin, G. (2018), Lectures on mathematical modelling of biological systems, Technical Report GBIO 2060, Department of Mathematical Engineering, ICTEAM, Université catholique de Louvain. <https://perso.uclouvain.be/georges.bastin/lectures-bio.pdf>.
- Brauer, F. y Castillo-Chavez, C. (2012), Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Texts in Applied Mathematics 40, 2 edn, Springer-Verlag New York, New Jersey.
- Chowell, G. y Brauer, F. (2009), The basic reproduction number of infectious diseases: Computation and estimation using compartmental epidemic models, in G. Chowell, J. M. Hyman, L. M. A. Bettencourt y C. Castillo-Chavez, eds, ‘Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology’, Springer-Verlag, New York, pp. 1–30.
- de Pereda Sebastián, D. (2010), Modelización matemática de la difusión de una epidemia de peste porcina entre granjas, Master’s thesis, Facultad de Ciencias Matemáticas, Universidad Complutense de Madrid. <http://www.mat.ucm.es/~ivorra/papers/Diego-Epidemiologia.pdf>.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. y Metz, J. A. J. (1990), ‘On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for

- infectious diseases in heterogeneous populations', *Journal of Mathematical Biology* **28**(4), 365–382. <http://doi.org/10.1007/bf00178324>.
- Dietz, K. (1976), The incidence of infectious disease under the influence of seasonal fluctuations, in J. Berger, W. J. Bühler, R. Repges y P. Tautu, eds, 'Mathematical Models in Medicine: Workshop', Vol. 11 of *Lecture Notes in Biomathematics*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Mainz, pp. 1–15.
- Gray, A., Greenhalgh, D., Hu, L., Mao, X. y Pan, J. (2011), 'A stochastic differential equation sis epidemic model', *SIAM Journal on Applied Mathematics* **71**(3), 876–902. <http://doi.org/10.1137/10081856x>.
- Gumel, A. B., Ruan, S., Day, T., Watmough, J., Brauer, F., Van den Driessche, P., Gabrielson, D., Bowman, C., Alexander, M. E., Ardal, S., Wu, J. y Sahai, B. M. (2004), 'Modelling strategies for controlling SARS outbreaks', *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **271**(1554), 2223–2232. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2800>.
- Heesterbeek, J. A. P. y Dietz, K. (1996), 'The concept of R_0 in epidemic theory', *Statistica Neerlandica* **50**(1), 89–110. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9574.1996.tb01482.x>.
- Heffernan, J., Smith, R. y Wahl, L. (2005), 'Perspectives on the basic reproductive ratio', *Journal of The Royal Society Interface* **2**(4), 281–293. <http://doi.org/10.1098/rsif.2005.0042>.
- Hethcote, H. W. (1974), Asymptotic behavior and stability in epidemic models, in P. van den Driessche, ed., 'Mathematical Problems in Biology: Victoria Conference', Vol. 2 of *Lecture Notes in Biomathematics*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 83–92.
- Hethcote, H. W. (1976), 'Qualitative analyses of communicable disease models', *Mathematical Biosciences* **28**(3-4), 335–356. [http://doi.org/10.1016/0025-5564\(76\)90132-2](http://doi.org/10.1016/0025-5564(76)90132-2).
- Hethcote, H. W. (1989), Three basic epidemiological models, in S. A. Levin, T. G. Hallam y L. J. Gross, eds, 'Applied Mathematical Ecology. Biomathematics', Vol. 18, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, chapter 5, pp. 119–144.
- Keeling, M. J. y Rohani, P. (2011), *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, Princeton University Press.
- Kermack, W. O. y McKendrick, A. G. (1927), 'Contributions to the mathematical theory of epidemics—I', *Proceedings of the Royal Society of London A* **115**, 700–721. <http://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>.
- Liu, Q., Jiang, D., Shi, N., Hayat, T. y Alsaedi, A. (2017), 'Stationary distribution and extinction of a stochastic SIRS epidemic model with standard incidence', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **469**, 510–517. <http://doi.org/10.1016/j.physa.2016.11.077>.
- Melesse, D. Y. y Gumel, A. B. (2010), 'Global asymptotic properties of an seirs model with multiple infectious stages', *Journal of Mathematical Analysis and Applications* **366**(1), 202–217. <http://doi.org/10.1016/j.jmaa.2009.12.041>.

- Niño-Torres, D., Ríos-Gutiérrez, A., Arunachalam, V., Ohajunwa, C. y Seshaiyer, P. (2022), ‘Stochastic modeling, analysis, and simulation of the COVID-19 pandemic with explicit behavioral changes in Bogotá: A case study’, *Infectious Disease Modelling* 7(1), 199–211. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2021.12.008>.
- Nocedal, J. y Wright, S. (2006), *Numerical Optimization*, Springer series in operations research and Financial Engineering, 2nd edn, Springer, USA.
- Peña, D. (2010), *Análisis de Series temporales*, Alianza Editorial, Madrid.
- Ríos-Gutiérrez, A., Torres, S. y Arunachalam, V. (2021), ‘Studies on the basic reproduction number in stochastic epidemic models with random perturbations’, *Advances in difference equations* 2021(288), 1–24. <https://doi.org/10.1186/s13662-021-03445-2>.
- Ríos-Gutiérrez, A. S. (2018), Modelos epidemiológicos estocásticos y su inferencia: casos SIS y SEIR, Master’s thesis, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69114>.
- Ríos-Gutiérrez, A. S. (2024), Material particulado y cambio climático como factores determinantes en la dinámica de las enfermedades respiratorias agudas en Bogotá y su área metropolitana: un estudio estocástico, PhD thesis, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Versión preliminar del 29 de abril de 2024.
- Schurz, H. y Tosun, K. (2015), ‘Stochastic asymptotic stability of sir model with variable diffusion rates’, *Journal of Dynamics and Differential Equations* 27(1), 69–82. <http://doi.org/10.1007/s10884-014-9415-9>.
- Tornatore, E., Buccellato, S. M. y Vetro, P. (2005), ‘Stability of a stochastic sir system’, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 354, 111–126. <http://doi.org/10.1016/j.physa.2005.02.057>.
- van den Driessche, P. y Watmough, J. (2002), ‘Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission’, *Mathematical Biosciences* 180(1), 29–48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556402001086>.
- Witbooi, P. J. (2017), ‘An seirs epidemic model with stochastic transmission’, *Advances in Difference Equations* 2017(1), 109. <http://doi.org/10.1186/s13662-017-1166-6>.
- Zhang, X. y Wang, K. (2014), ‘Stochastic SEIR model with jumps’, *Applied Mathematics and Computation* 239, 133–143. <http://doi.org/10.1016/j.amc.2014.04.061>.
- Zhou, Y., Zhang, W. y Yuan, S. (2014), ‘Survival and stationary distribution of a SIR epidemic model with stochastic perturbations’, *Applied Mathematics and Computation* 244, 118–131. <https://doi.org/10.1016/j.amc.2014.06.100>.

