

REVISTA SIGMA

Departamento de Matemáticas

Universidad de Nariño

Volumen 15 N° 2 (2019), páginas 18–33

Análisis cualitativo de un modelo sobre la dinámica de transmisión de Influenza A

Mónica Paola de la Cruz Caicedo ¹

Eduardo Ibargüen-Mondragón ²

Kernel Prieto ³

Abstract. The mathematical modeling has become the most important tool for epidemiology analysis, due to it allows to predict the behavior of infectious diseases to develop plans for its prevention and control. One of the infectious diseases which cause great morbidity at global and national levels is the influence type A, and the city of Pasto is not an exception for it. As the city of Pasto has a cold climate, the transmission of the virus is more effective and persists in all months of the year. This situation becomes a public health problem. So, this research presents a non-linear system of differential equations type SEAIR that describes the epidemiological behavior of the influenza A subtypes viruses that are currently circulating in humans . Due to the model's complexity, it reduced to a system type SEAI by the use of the theory of asymptotically autonomous systems, which the long-term behavior of the solutions are topologically equivalent to the original.

Keywords. Ordinary differential equations, Stability, Qualitative analysis, Influenza A.

Resumen.

La modelación matemática es una herramienta muy importante para la epidemiología. En particular, nos permite predecir la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas, lo cual contribuye en la elaboración planes de prevención. Una de las enfermedades infecciosas que ha causado gran morbilidad tanto a nivel mundial como nacional es la influenza tipo A, y el municipio de Pasto no es la excepción. Como San Juan de Pasto posee clima frío, la trasmisión del virus que produce esta enfermedad es más eficaz, por lo cual persiste todos los meses del año, convirtiéndose en un problema de salud pública; en este sentido para esta investigación se presenta un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias tipo SEAIR que describe el comportamiento epidemiológico de los subtipos de inuflenza A que actualmente circulan en los humanos, debido a su complejidad el modelo es reducido a un sistema tipo SEAI utilizando la teoría de sistemas asintóticamente autónomos, para el cual el comportamiento a largo plazo de las soluciones son topológicamente equivalentes al original.

Palabras Clave. Ecuaciones diferenciales ordinarias, Estabilidad, Análisis cualitativo, Influenza A.

¹Maestría en Biomatemática, Universidad del Quindío, Colombia

²Corresponding author: Departamento de Matemáticas y Estadística, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Nariño, C. U. Torobajo, Clle 18 - Cra 50, PBX 27311449, Pasto, Colombia.e-mail: edbargun@udenar.edu.co.

³Instituto de Matemáticas, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca

Introducción

El objetivo de la epidemiología es predecir el comportamiento y combatir enfermedades infecciosas, así se ve incorporada en la búsqueda de la salud para desarrollar planes de control y prevención; el modelado matemático se ha convertido en su base ya que permitió al ser humano resolver preguntas que antes no podía responder, como por ejemplo ¿cual será el máximo número de infectados durante un determinado periodo de una epidemia?, ¿por qué las epidemias son capaces de aparecer y desaparecer sin afectar a toda la población? [1, 2]. El primer modelo matemático publicado en el área de propagación de enfermedades se debe al matemático suizo Daniel Bernoulli [3]. Desde la segunda mitad del siglo XX la epidemiología matemática ha crecido notoriamente, con la aparición del modelo SIR. A partir de éste, variedad de modelos surgen, y la incorporación de la teoría de control ha permitido optimizar estrategias de vacunación, asignación de recursos, antibióticos, entre otros [1]. En un principio los modelos giraron en torno a estructuras matemáticas simples, y las debilidades que presentaron son claras sobre todo cuando el comportamiento del modelo es comparado con los datos epidemiológicos; sin embargo día a día se continua perfeccionando este tipo de estructuras para dar cuenta de más detalles de la biología subyacente [4].

La influenza desde el punto de vista clínico es considerada como una enfermedad infecciosa autolimitada, que de acuerdo a las características geográficas y climáticas de cada región afecta a la población. La enfermedad es provocada por un virus, que contiene dos antígenos de superficie denominados Hemaglutinina HA y neuraminidasa NA, que favorecen la alta mutación. Hay tres tipos de influenza: estacional, pandémica y zoonótica, se alude más a la primera porque es la fuente de interés (infecta al ser humano frecuentemente) [5, 6].

La influenza estacional posee tres subtipos designados como A, B y C; el primero y el segundo causan enfermedad en los humanos, mientras que el tercero casi no lo hace. Actualmente los virus que promueven epidemias estacionales en el hombre son los subtipos A(H1N1), A(H3N2), una proporción baja de virus de influenza A sin subtipificar (no mutan de los dos primeros), y los virus de tipo B. A(H1N1) y A(H3N2), son los más prevalentes y sus designaciones constituyen una forma genérica para hacer referencia a todas las variaciones antigénicas ocasionadas por las recombinaciones entre ellos que causan cuadros clínicos leves, esta designación se debe a que es difícil cuantificar y subtipificar a todas las variantes que brotan. Los dos últimos poseen una carga de morbilidad baja por lo que se registra un mínimo número de casos [5, 6].

La OMS considera que la vacuna contra la influenza es la medida más efectiva para reducir los efectos del dolor, y recomienda a las personas que presentan los mayores riesgos de infectarse emplearla anualmente; como los recursos para la aplicación y compras de vacunas son limitados, las autoridades de salud pública deben decidir qué sectores de la población deben ser inmunizados, en este sentido la optimización de las políticas de vacunación antes de su puesta en práctica es esencial para asignar mejor los recursos, reducir al mínimo las cargas de enfermedad, la cantidad de enfermos, las visitas al médico y las ausencias en el lugar de trabajo [7, 9, 10]. La alta mutación del virus hace que la infección afecte a las personas de manera diferente, por lo cual la vacuna no brinda protección total [11–14].

La mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial en los grupos de riesgo se asocian a la influenza, afectando del 10% a 20% de la población [7]. Los virus de influenza A son los que causan mayores brotes en los humanos, más específicamente los subtipos A(H1N1), A(H3N2) y algunas cepas de tipo A sin subtipificar que causan enfermedad leve; siendo el primero y el segundo los que presentan la mayor carga tanto a nivel mundial como nacional, y Pasto no es una excepción.

En San Juan de Pasto aunque no se cuenta con una literatura detallada sobre la propagación, se considera que la dinámica de transmisión del virus es generada por estos subtipos, y en lo que sigue de este texto se hablará de influenza A para hacer referencia a ellos. Esta consideración se debe a que todas las variaciones que brotan y causan cuadros clínicos leves

hacen parte de este grupo; como en Pasto no se ha notificado ninguna epidemia grave hasta el momento, se supone que la enfermedad pertenece a los subtipos en mención y están presentes en todos los meses del año, porque el clima frío favorece la transmisión eficaz junto con la propiedad autolimitada [15].

El modelado matemático ha contribuido, en diversas partes del mundo, en la toma de decisiones e implementación de estrategias eficaces en el control y erradicación de enfermedades infecciosas. En particular, desde inicios del siglo pasado el modelado matemático de diferentes aspectos de la influenza A, ha captado la atención de la comunidad científica [16]. Hoy en día, el estudio de los modelos matemáticos no solo ayuda a la parte epidemiológica si no también en otras áreas como biología, fisiología, medicina, entre otras; dichos modelos permiten describir, explicar y predecir fenómenos y en algunos casos se convierten en una herramienta para la toma de decisiones (generalmente cuando se habla de enfermedades infecciosas) [19–43]. Hay que tener en cuenta que los modelos matemáticos son independientes de los datos numéricos puesto que se definen según el contexto donde se vaya a trabajar [16]. En la modelación matemática aplicada a la epidemiología se han desarrollado una serie de modelos fundamentales como el *SI*, *SIR*, *SIS*, *SEIR* que ayudan a estimar el comportamiento de la propagación de un virus, en donde la población se divide en función de su situación epidemiológica, susceptibles (*S*), expuestos (*E*), infectados (*I*) y recuperados (*R*), por lo que los movimientos entre los compartimentos son especificados mediante ecuaciones diferenciales. Esta forma de modelado matemático, puede desempeñar un papel importante en la construcción y prueba de hipótesis, así como planificar, ejecutar y evaluar los programas de detección, prevención y el control de ésta enfermedad [44]. Por esta razón se plantea la siguiente inquietud: ¿cómo minimizar el número de infectados por el virus de la influenza tipo A en la ciudad de San Juan de Pasto utilizando la variable de control vacunación?. Cabe resaltar que los resultados que se presentarán en este artículo hacen parte de los resultados parciales obtenidos por Mónica Paola de la Cruz Caicedo en su trabajo para optar al título de Licenciados en Matemáticas de la Universidad de Nariño [17], este trabajo fue asesorado por el profesor Eduardo Ibarquén Mondragón de la Universidad de Nariño-Colombia y por el Profesor Kernel Enrique Prieto Moreno de la Universidad Nacional Autónoma de México. Otro trabajo relacionado con este artículo se presenta en la tesis de Licenciatura de Mónica Díaz-Moncayo y Daniel Ascuntar-Rojas [18].

1. Antecedentes del Modelado Matemático

1.1. Primeros Modelos

La modelación matemática es la herramienta que le permite a la epidemiología pronosticar posibles brotes de enfermedades emergentes y reemergentes, desde el siglo XVIII grandes personajes han trabajado fuertemente para formar los cimientos de lo que hoy en día llamamos modelación matemática, el interés de estudio surge como respuesta a las graves amenazas causadas por epidemias y pandemias [45, 46]. A continuación se nombran algunos personajes vinculados a esta labor.

En el siglo XVIII se encuentra D’Alembert, quién se interesó por la construcción de modelos matemáticos para comprender la interacción de agentes infecciosos. También está Bernoulli, personaje que dedicó parte de su tiempo al modelado matemático de la malaria, este trabajo le dio reconocimiento por ser el primer artículo publicado en este campo (1766) [3, 47].

Otros personajes destacados son W.H. Hamer y Ronald Ross; el primero estudió la propagación del sarampión (1906), y propone que la tasa a la que se propaga una enfermedad es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos,

lo que hoy en día se conoce como el principio de acción de masas, y el segundo se enfoca en investigaciones para el control de la malaria mediante un modelo de ecuaciones diferenciales [45, 48].

A finales del primer cuarto del siglo XX se encuentran los precursores que dan origen a la epidemiología matemática moderna, William Ogilvy Kermack y Anderson Gray McKendrick, son los primeros en asumir que la población total de estudio puede dividirse en tres clases compartimentales (susceptibles, infecciosos y recuperados); se consideran los pioneros de los modelos matemáticos en epidemiología, por la construcción del modelo base SIR; hoy en día encontramos cantidad de variantes de éste, las más conocidas son los modelos SEIR, SEAIR, SIS, SI entre otros, cabe mencionar también que la introducción del teorema umbral se la debemos a estos personajes [46, 48].

1.2. Antecedentes del Modelado Matemático con influenza

Como se mencionó en los preliminares biológicos y algo de historia, varias pandemias y epidemias de influenza han surgido en la historia del ser humano, causando impacto en el campo social, económico y de la salud. Para hacer frente al problema, el estudio de la influenza ha sido abordada mediante diferentes herramientas matemáticas, como las ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, la teoría de control óptimo, modelos estadísticos, entre otros. Así en lo que sigue de este apartado se discute algunos aspectos del modelado de la influenza y se centra el interés en investigaciones de teoría la control óptimo adjuntas a la vacuna.

la OMS en 1999 advirtió la llegada de una gripe pandémica para lo cual sugirió preparar contramedidas; sin embargo esta no llamó la atención solo hasta la aparición del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) entre 2002 y 2003, para el cual se reportaron un gran número de casos. El SARS despertó interés por la modelación matemática en influenza y sus medidas de intervención para reducir las consecuencias de la enfermedad [9, 11].

Varios estudios se han desarrollado en torno a la dinámica de la influenza haciendo uso del modelado matemático [1, 3, 9, 11–13, 45, 46, 48–51]. Por un lado se encuentran los modelos cuyo objeto de estudio es el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en los humanos, cerdos, aves residentes y migratorias [2, 51–54]; y por el otro están aquellos que tratan de pronosticar las medidas de control que se deben poner en marcha. Entre las medidas de control que se han estudiado están el tratamiento, la vacunación y el distanciamiento social [46, 55–57].

En cuanto a las investigaciones con ecuaciones diferenciales y la teoría de control óptimo asociada a la variable vacuna, se consideran 4 categorías dependiendo del problema de control que se busca solucionar. A continuación se presenta cada categoría y algunas de las publicaciones que se considera hacen parte de éstas.

- **Categoría 1:** Modelos que buscan una estrategia óptima de vacunación con una población de estudio [9, 58]. Se pronostica la mejor estrategia de asignación de vacunas, de tal forma que se reduzca al mínimo la cantidad de personas infectadas, susceptible o los costos de la intervención; adicionalmente se estudian aspectos como la cobertura limitada, la administración máxima diaria, los retardos en la vacunación, entre otros.
- **Categoría 2:** Modelos que buscan mejorar la eficacia de la vacuna [59]. Este tipo de modelos buscan seleccionar de forma óptima las cepas de virus de influenza para hacer parte de la composición de la vacuna y lograr mayor eficacia.
- **Categoría 3:** Modelos con estructura de edades y grupos de alto riesgo, que tienen como objetivo distribuir de forma óptima la asignación de vacunas [9, 11, 60, 61, 63–66]. Estos

modelos corresponden a variaciones del modelo SEIR, algunos de ellos están acoplados a estructura de edades, grupos de riesgo para la gripe estacional y para variaciones de las cepas de gripe A. Por ejemplo se estudia la dinámica de la enfermedad para aquellos individuos que padecen de enfermedades crónicas, afasia⁴, inmunodeficiencia, personas mayores de 6 meses a dos años, mayores de 65 años, mujeres embarazadas de 4 meses y niños de edad escolar. Se genera este tipo de modelos por que dependiendo de la edad y el padecimiento de ciertas enfermedades las personas tienen diferentes capacidades de supervivencia, distintas tasas de infección y mortalidad.

- **Categoría 4:** Modelos que incluyen vacunación, tratamiento y distanciamiento social [45, 55–57, 65]. Estos modelos involucran las tres estrategias control: vacunación, tratamiento antiviral, y el distanciamiento social como el cierre de escuelas, los estudios son hechos a poblaciones tanto individuales como con estructura de edad y de riesgo. El problema de control que se formula tiene como propósito maximizar los recuperados, reducir el número de infectados, susceptibles, los costos asociados en aplicación de controles, entre otros.

2. Formulación del Modelo

En esta sección se formula un modelo matemático a través de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de tipo SEIAR que describe la dinámica de la propagación de la influenza A en Pasto, considerando la población total variable. Debido a la complejidad del modelo se utiliza la teoría para sistemas asintóticamente autónomos sugerida por Brauer y Castillo en ([12], Cáp. 2, sec. 1). Por medio de esta teoría, el sistema SEIAR se reduce en una dimensión obteniendo un nuevo sistema SEIA. En este caso el comportamiento a largo plazo de las soluciones del modelo SEIAR es similar al comportamiento de las soluciones del modelo SEIA.

2.1. Modelo Base

El sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias que describe la dinámica de la transmisión de la influenza formulado en ([12], Cáp. 6, sec. 2) constituye la base de este trabajo, en el sentido de que el modelo que se formula en este capítulo es una modificación del modelo mencionado anteriormente. Dicha modificación se realiza con el propósito de incorporar la pérdida de inmunidad de los individuos recuperados después de la enfermedad.

Según la estructura del siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= -\beta S(I + \delta A) \\
 \dot{L} &= \beta S(I + \delta A) - \kappa L \\
 \dot{I} &= \rho \kappa L + \alpha I \\
 \dot{A} &= (1 - \rho)\kappa L - \eta A \\
 \dot{R} &= \alpha I + \eta A,
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

los individuos recuperados no vuelven hacer susceptibles, la hipótesis anterior se debe a que se simula la propagación de la enfermedad por temporadas y se considera la circulación de un tipo de virus, desde este punto de vista el periodo de duración de la epidemia se asume como corto, lo que permite considerar el total de la población constante. No obstante se sabe

⁴Trastorno del lenguaje que se caracteriza por la incapacidad o la dificultad de comunicarse mediante el habla.

que en los países tropicales la presencia de este agente patógeno perdura todos los meses del año, por lo cual es razonable suponer que para estas poblaciones el individuo queda inmune al subtipo de influenza que ha padecido, y no a sus variantes; a partir de este enfoque el modelo que se presenta posteriormente considera esta situación. Por último (2.1) se rige por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados.

2.2. Nuevo Modelo

Como se recalcó en la sección (1), aunque no se tiene un documento que soporte que los virus prevalentes en San Juan de Pasto son los de tipo A, se supone que las epidemias por influenza en esta región se deben a éstos.

El nuevo sistema formulado a diferencia de (2.1) modela el comportamiento epidemiológico de la influenza A sin importar cuál de los virus genere la infección, ya que como se comentó hay cantidad de variantes inmersas que no se cuantifican ni se tipifican; esto permite considerar que la población no es inmune a la enfermedad, pues mientras el individuo guarda protección a cierta cepa, no lo hará para las nuevas variantes que existen y pueden surgir (los individuos recuperados vuelven a ser susceptibles).

Por otro lado en la sección (1) se comentó que la posterior propagación de la enfermedad depende de la ubicación geográfica y por consiguiente del clima, bajo esta perspectiva los cambios bruscos de temperatura y los días de lluvia permiten caracterizar a Pasto como un clima frío, en este sentido la transmisión es más efectiva y el virus prevalece en todas las temporadas del año. De este plantamiento se establece que las epidemias de influenza van a circular siempre en el municipio de Pasto, por lo cual se supone que hay nacimientos, muertes naturales y población total variable. Además considerar la población variable lleva a pensar que la tasa de personas infectadas en el instante t depende del tamaño de la población en ese mismo instante, así se asume que el sistema está regido por la ley de incidencia común.

En el modelo la población total en el tiempo t , $N(t)$, se divide en los siguientes compartimentos: Susceptibles $S(t)$, Expuesto $E(t)$, Infeccioso $I(t)$, Asintomático $A(t)$ y Recuperado $R(t)$; es decir

$$N = S + E + I + A + R \tag{2.2}$$

Bajo los siguientes supuestos

- Existe una cantidad de infecciosos iniciales, en una población variable de tamaño N en el instante t , denotados por I_0 .
- Existe una tasa de natalidad denotada por μ .
- Existe una tasa de mortalidad la cual se denota por r , y se asume igual en todas las clases.
- Existe una tasa de contacto o de transmisión denotada por β .
- La transmisión de la influenza se supone regida por la ley de incidencia común entre infectados y susceptibles S ; siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos que haya entre los individuos susceptibles S y la tasa de infectados de la población.⁵

⁵El término infectado alude a todo individuo capaz de transmitir la enfermedad, e infeccioso corresponde al individuo que produce síntomas.

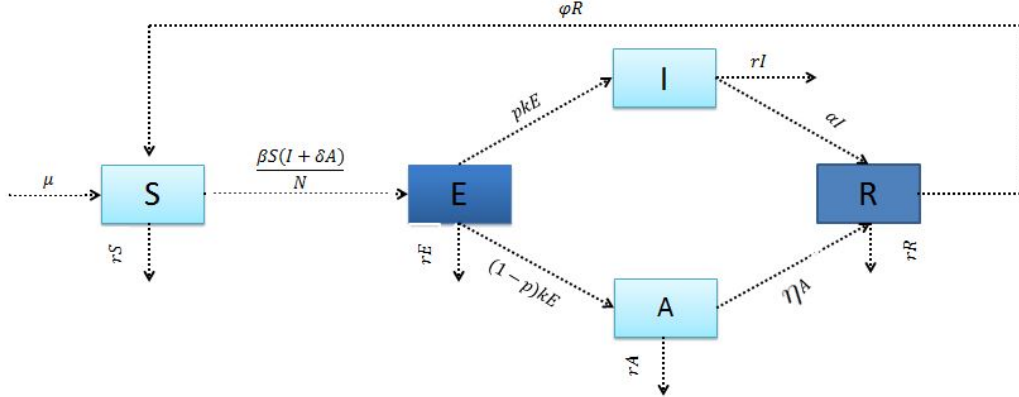


Figura 1: Diagrama compartimental de la influenza A

- Los individuos Expuestos E no son infecciosos. Se asume que un individuo es expuesto desde el momento que tiene contacto con la persona infectada hasta que la infección se vuelva contagiosa.
- Una proporción $(1 - p)$ de la población de individuos expuestos pasa a la clase asintomática (individuos que no desarrollan síntomas) a una tasa κ , mientras que la otra proporción p de individuos expuestos pasa a la clase infecciosa con la misma tasa.
- En el periodo asintomático los individuos tienen una infectividad reducida, denotada por δ y se recuperan a una tasa η .
- Los infecciosos I se recuperan dejando este compartimento a una tasa α .
- No hay muertes por enfermedad.
- Los recuperados pierden inmunidad a la enfermedad, y pasan a la clase de susceptible a una tasa φ .

Se obtiene el siguiente problema de valores iniciales (PVI)

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - \beta S \frac{\Lambda}{N} - rS + \varphi R \\
 \dot{E} &= \beta S \frac{\Lambda}{N} - (\kappa + r)E \\
 \dot{I} &= p\kappa E - (\alpha + r)I \\
 \dot{A} &= (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A \\
 \dot{R} &= \alpha I + \eta A - (r + \varphi)R,
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

con $\Lambda = I + \delta A$, $0 \leq \delta \leq 1$ y condiciones iniciales

$$S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, A(0) = A_0, R(0) = R_0.$$

La Figura 1 muestra el diagrama compartimental del sistema 2.3. Para determinar si la población es constante o variable, se encuentra la derivada de la población N respecto a t

$$\dot{S} + \dot{E} + \dot{I} + \dot{A} + \dot{R} = \mu - r(S + E + I + A + R) \tag{2.4}$$

Esto indica que la población es variable, y es equivalentemente a

$$\dot{N} = \mu - rN \tag{2.5}$$

Esta ecuación diferencial es de primer grado y se puede solucionar por métodos analíticos. Transponiendo términos de la ecuación diferencial (2.5) se obtiene

$$\dot{N} + rN = \mu \quad (2.6)$$

Multiplicando por e^{rt} en ambos lados de la igualdad

$$e^{rt} (\dot{N} + rN) = e^{rt}\mu \quad \rightarrow \quad \frac{d}{dt} (e^{rt}N) = e^{rt}\mu \quad (2.7)$$

Integrando se tiene

$$\int_0^t \frac{d}{dt} (e^{rt}N) dt = \int_0^t e^{rt}\mu dt \quad \rightarrow \quad e^{rt}N - N(0) = \frac{\mu}{r} (e^{rt} - 1) \quad (2.8)$$

Despejando N de (2.8) y sustituyendo la condición $N(0) = N_0$ se encuentra la solución de la ecuación diferencial (2.5)

$$N = \left(N_0 - \frac{\mu}{r}\right) e^{-rt} + \frac{\mu}{r}, \quad (2.9)$$

donde $N_0 = S_0 + E_0 + I_0 + A_0 + R_0$. Se deduce el comportamiento de la población $N(t)$ a medida que pasa el tiempo satisface

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N = \lim_{t \rightarrow \infty} \left\{ \left(N_0 - \frac{\mu}{r}\right) e^{-rt} + \frac{\mu}{r} \right\}, \quad (2.10)$$

luego

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N = \frac{\mu}{r}. \quad (2.11)$$

Sea $K = \frac{\mu}{r}$, entonces K es una solución de equilibrio de (2.5); además por (4,10) $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$, en consecuencia K es localmente asintóticamente estable y el sistema (2.3) es un sistema asintóticamente autónomo. Este hecho permite aplicar la teoría sugerida en [12], la cual establece que si el tamaño total de la población N tiene un límite constante K (el tamaño máximo de la población) en un tiempo muy largo, entonces el modelo original es equivalente al sistema donde N es reemplazado por este límite. Luego es posible suponer que la población en estudio es constante durante el desarrollo de la dinámica de influenza A y es igual a K , por medio de ésto se puede despejar la clase R para obtener la siguiente relación.

$$R = K - S - E - A - I \quad (2.12)$$

Si sustituimos (2.12) en (2.3) se encuentra el sistema límite que está dado por:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \mu - \beta S \frac{A}{K} - rS + \varphi [K - S - E - A - I] \\ \dot{E} &= \beta S \frac{A}{K} - (\kappa + r)E \\ \dot{I} &= p\kappa E - (\alpha + r)I \\ \dot{A} &= (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A \end{aligned} \quad (2.13)$$

Con condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $E(0) = E_0$, $I(0) = I_0$, $A(0) = A_0$. El conjunto de interés biológico a considerar es

$$\Omega = \left\{ (S, E, I, A) \in \mathbf{R}^4 : S \geq 0, E \geq 0, A \geq 0, I \geq 0, N \leq \frac{\mu}{r} \right\}$$

3. Soluciones de Equilibrio

En esta sección se presenta los estados de equilibrio y se determina bajo qué condiciones se produce una epidemia, para ello se define el número básico de reproducción para (2.13). Para obtener las soluciones de equilibrio se iguala a cero el sistema (2.13), y se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas.

$$\begin{aligned}
 \mu - \beta S \frac{\Lambda}{K} - rS + \varphi [K - S - E - A - I] &= 0 \\
 \beta S \frac{\Lambda}{K} - (\kappa + r)E &= 0 \\
 p\kappa E - (\alpha + r)I &= 0 \\
 (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A &= 0
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

3.1. Equilibrio libre de Infección

A partir del sistema (3.1) se despejan las clases E , I y A en términos de la clase S .

$$E = \frac{K(\alpha + r)(\eta + r)[\mu + \varphi K - (\varphi + r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa r]} \tag{3.2}$$

$$I = \frac{p\kappa K(\eta + r)[\mu + \varphi K - (\varphi + r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa r]} \tag{3.3}$$

$$A = \kappa K \frac{(1 - p)(\alpha + r)[\mu + \varphi K - (\varphi + r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa r]} \tag{3.4}$$

Reemplazando $S_0 = \frac{\mu}{r}$ en (3.2), (3.3) y (3.4) se obtiene

$$E_0 = 0$$

$$I_0 = 0$$

$$A_0 = 0$$

Lo anterior garantiza la existencia y unicidad de $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$ como punto de equilibrio libre de infección del sistema (2.13).

3.2. Equilibrio Endémico

Para determinar la existencia del equilibrio endémico para el sistema (3.1), se establece bajo qué condiciones tienen sentido biológico las poblaciones infectada, asintomática y expuesta ($E > 0$, $A > 0$, e $I > 0$). Obsérvese que la solución endémica del sistema está dada por:

$$S = \frac{\mu + \varphi K}{R_0(\varphi + r)} \tag{3.5}$$

$$E = \frac{Kq(\eta + r)(\alpha + r)(\varphi + r)[R_0 - 1]}{\beta \kappa m[q + \varphi(\eta + r)(\alpha + r) + \varphi p\kappa(\eta + r) + \varphi \kappa(1 - p)(\alpha + r)]} \tag{3.6}$$

$$I = \frac{pqK(\eta + r)(\varphi + r)[R_0 - 1]}{\beta m[q + \varphi(\eta + r)(\alpha + r) + \varphi p\kappa(\eta + r) + \varphi \kappa(1 - p)(\alpha + r)]} \tag{3.7}$$

$$A = \frac{qK(1-p)(\alpha+r)(\varphi+r)[R_0-1]}{\beta m[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]}, \quad (3.8)$$

donde

$$R_0 = \frac{\beta\kappa m(\mu + \varphi K)}{Kq(\varphi+r)} \quad (3.9)$$

con

$$\begin{aligned} q &= (k+r)(n+r)(\alpha+r) \\ m &= p(\eta+r) + \delta(1-p)(\alpha+r) \end{aligned}$$

R_0 corresponde al número básico de reproducción. Obsérvese que si $R_0 = 1$ y sustituyendo $K = \frac{\mu}{r}$ se obtiene el punto libre de infección. Luego si $R_0 > 1$ entonces existe un único equilibrio endémico $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$. Los resultados se resumen en la siguiente proposición.

Proposición 3.1. Siempre existe un equilibrio libre de infección $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$. Si $R_0 > 1$ además de E_0 existe un equilibrio endémico $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$.

4. Estabilidad

En esta sección se analiza la estabilidad local de E_0 , para tal fin se hace uso del Teorema de Hartman-Grobman⁶, la ley de signos de Descartes y el criterio de Routh-Hurwitz. La matriz Jacobiana del sistema (2.13), corresponde a:

$$J(S, E, I, A) = \begin{pmatrix} -\left(\frac{\beta(I+\delta A)}{K} + \varphi + r\right) & -\varphi & -\left(\frac{\beta S}{K} + \varphi\right) & -\left(\frac{\beta\delta S}{K} + \varphi\right) \\ \frac{\beta(I+\delta A)}{K} & -(\kappa+r) & \frac{\beta S}{K} & \frac{\beta\delta S}{K} \\ 0 & p\kappa & -(\alpha+r) & 0 \\ 0 & (1-p)\kappa & 0 & -(\eta+r) \end{pmatrix}.$$

4.1. Equilibrio trivial

Evaluando $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$ en la matriz da como resultado:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -(\varphi+r) & -\varphi & -(\varphi+\beta) & -(\varphi+\delta\beta) \\ 0 & -(\kappa+r) & \beta & \beta\delta \\ 0 & p\kappa & -(\alpha+r) & 0 \\ 0 & (1-p)\kappa & 0 & -(\eta+r), \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

y se conoce como linealización del sistema (2.13) alrededor del punto de equilibrio E_0 . Al calcular las raíces del polinomio característico $p(\lambda) = \det(\lambda I - J(E_0))$, se obtiene uno de los valores propios de $J(E_0)$ que están dados por

$$\lambda = -(\varphi+r), \quad (4.2)$$

6

Teorema 4.1 (Teorema de Hartman-Crobman). *Sea E un subconjunto de \mathbb{R}^n que contenga a $0 \in \mathbb{R}^n$, $f \in C^1(E)$ y $\phi(t)$ flujo del sistema no lineal*

$$\dot{x} = f(x).$$

Supongamos que $f(0) = 0$ y la matriz $A = D(f(x_0))$ no tiene valores propios con parte real cero. Entonces existe un homeomorfismo H de un conjunto abierto U hacia un conjunto abierto V , tal que para todo x_0 existe un intervalo abierto $I_0 \in \mathbf{R}$ que contiene al cero, y para todo $x \in U$ y $t \in I_0$ se tiene

$$H \circ \phi(x) = e^{At} H(x).$$

y las soluciones de la ecuación $g(\lambda) = 0$ donde

$$g(\lambda) = (\lambda + \kappa + r)(\lambda + \alpha + r)(\lambda + \eta + r) - \beta\kappa[p(\lambda + \eta + r) + (1 - p)\delta(\lambda + \alpha + r)]. \quad (4.3)$$

Observe que la función g satisface las siguientes propiedades

$$\begin{aligned} \lim_{\lambda \rightarrow \infty} g(\lambda) &= \infty \\ \lim_{\lambda \rightarrow -\infty} g(\lambda) &= -\infty \\ g(0) &= q(1 - R_0) \\ g(-(\eta + r)) &= -\beta\kappa(1 - p)\delta(\alpha - \eta) \\ g(-(\alpha + r)) &= -\beta\kappa p(\eta - \alpha). \end{aligned} \quad (4.4)$$

Por otro lado, el polinomio $g(\lambda)$ definido en (4.3) se reescribe como

$$g(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (4.5)$$

donde

$$\begin{aligned} a_2 &= \kappa + \eta + \alpha + 3r \\ a_1 &= (\kappa + r)(\eta + \alpha + 2r) + (\eta + r)(\alpha + r) - \beta\kappa[p + \delta(1 - p)] \\ a_0 &= q(1 - \mathcal{R}_0) \end{aligned}$$

Dado que $a_2 > 0$ y $a_0 > 0$ si y solo si $\mathcal{R}_0 < 1$, y aplicando criterio de los signos de Descartes se concluye que si $\mathcal{R}_0 < 1$ entonces se tienen las siguientes opciones para la existencia de las raíces de $g(\lambda)$:

1. El polinomio tiene cero o dos raíces reales positivas
2. El polinomio tiene una o tres raíces reales negativas.

Por otro lado, a partir de (4.4) se verifica que si $\eta = \alpha$, entonces $\lambda_1 = -(\eta + r)$ y $\lambda_2 = -(\alpha + r)$ son dos raíces negativas. Por consiguiente el polinomio $g(\lambda)$ tiene tres raíces negativas.

Por otro lado, si $\eta \neq \alpha$ entonces $g(-(\eta + r))$ y $g(-(\alpha + r))$ tienen signos opuestos lo cual implica la existencia de dos raíces reales negativas, el resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 4.2. *Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces el equilibrio libre de infección E_0 es localmente asintóticamente estable.*

Una demostración alternativa para mostrar la estabilidad del equilibrio libre de infección se obtiene cuando el equilibrio endémico se reduce al equilibrio trivial haciendo $\kappa = 0$, para ello se considera

$$I\lambda - J(E_1) = \begin{pmatrix} \lambda + \frac{\beta(I + \delta A)}{K} + (\varphi + r) & \varphi & \frac{\beta S}{K} + \varphi & \frac{\beta \delta S}{K} + \varphi \\ \frac{-\beta(I + \delta A)}{K} & \lambda + (\kappa + r) & \frac{-\beta S}{K} & \frac{-\beta \delta S}{K} \\ 0 & -p\kappa & \lambda + (\alpha + r) & 0 \\ 0 & -(1 - p)\kappa & 0 & \lambda + (\eta + r) \end{pmatrix}$$

A partir de (4.1) se verifica que para $\kappa = 0$ los valores propios de $J(E_1)$ son $\lambda_1 = -(\alpha + r)$, $\lambda_2 = -(\eta + r)$ y las raíces de la siguiente ecuación cuadrática.

$$\lambda^2 + \left(\frac{\beta(I + \delta A)}{K} + \phi + k + 2r \right) \lambda + \left\{ \frac{\beta(I + \delta A)}{K} (k + \varphi + r) + (\varphi + r)(k + r) \right\} = 0 \quad (4.6)$$

La estabilidad del PVI está relacionada con el signo de la parte real de los valores propios de la ecuación característica del sistema (2.13) para esto se hace uso del criterio de Routh- Hurwitz el cual establece que la parte real de los valores propios de un polinomio característico de grado 2 son menores que cero, si $a_1 > 0$ y $a_2 > 0$.

Dado que los coeficientes de (4.6) son positivos, entonces a partir de este criterio se concluye que sus raíces tienen parte real negativa, en consecuencia E_1 es localmente asintóticamente estable.

Para $\kappa \neq 0$ se obtiene el equilibrio endémico y el comportamiento de las soluciones de (2.13) se verifica mediante simulaciones numéricas.

5. Discusión

Los virus de influenza que circulan a nivel mundial, nacional y regional con mayor frecuencia son los de tipo A, particularmente los subtipos AH1N1, AH3N2 y algunos virus de influenza A sin subtipificar (no son variaciones de los dos primeros y su incidencia es mínima), y dos de tipo B cuya incidencia es menor. Mientras que las variaciones de los virus de influenza AH1N1 y AH3N2 no causen problemas graves en la salud, no se las cuantifica ni se las subtipifica, ya que este proceso es algo complejo. Luego aludir a estos dos subtipos es una forma genérica para hablar de sus variaciones que causan síntomas leves.

Para esta investigación, se alude a la influenza A para hablar de los subtipos que mayor incidencia tiene en el ser humano, es decir las cepas AH1N1, AH3N2 y algunos virus de influenza A sin subtipificar. Aunque no se cuenta con una literatura detallada sobre la propagación de la influenza A en el municipio de San Juan Pasto, se puede establecer que por el clima frío y la capacidad autolimitada del virus, esta enfermedad persiste y permanece todos los meses del año, por lo cual es interesante determinar su comportamiento epidemiológico haciendo uso de la modelación matemática.

Referencias

- [1] De Pereda Sebastián D., Ramos M., y Ivorr B., (2010). Modelización matemática de la difusión de una epidemia de peste porcina entre granjas. Tesis de Maester. Universidad Complutense de Madrid. [19](#), [21](#)
- [2] Reynolds J., Torremorell M., y Craft M E., (2014). Mathematical modeling of influenza A virus dynamics within swine farms and the effects of vaccination. *PloS one*, 9(8), 1-12, e106177. [19](#), [21](#)
- [3] Montesinos O., y Hernández C., (2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 49(3), 218-226. [19](#), [20](#), [21](#)
- [4] Blasius B., rgen Kurths J., y Stone L., (2007). *Complex Population Dynamics: Nonlinear Modeling in Ecology, Epidemiology, and Genetics* (Vol. 7). World Scientific. [19](#)
- [5] Murray P., Rosenthal KS., y Pfaller MA., (2015). *Microbiología médica*. Elsevier Brasil. [19](#)
- [6] World Health Organization.(2014).Influenza virus infections in humans (February 2014).*Accessed April*, 24. Recuperado de: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf [19](#)
- [7] OMS: Organización Mundial de la Salud.(2015).Influenza update - 289. Recuperado de: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2017_05_15_update_GIP_surveillance/en/ [19](#)

- [8] OPS y OMS: Organización Panamericana de la salud y Organización Mundial de la Salud. Reportes de influenza por año. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3352&Itemid=2469&lang=es
- [9] Kim J., Kwon H., y Lee J., (2016). Constrained optimal control applied to vaccination for influenza. *Computers and Mathematics with Applications*, 71(11), 2313-2329. 19, 21
- [10] Kuri P., Galván F., Cravioto P., Rosas L., y Tapia R., (2006). Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud pública de México*, 48(5), 379-384. 19
- [11] Longini I., Ackerman E., y Elveback L., (1978). An optimization model for influenza A epidemics. *Mathematical Biosciences*, 38(1-2), 141-157. 19, 21
- [12] Brauer F., y Castillo C., (2012). *Mathematical models for communicable diseases*. Society for Industrial and Applied Mathematics. SIAM, Philadelphia. 19, 21, 22, 25
- [13] Salgado P., (2011). Modelado matemático de la transmisión de la gripe AH1N1. *Matemáticas*, 8(1), 1-10. 19, 21
- [14] CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. (2017). Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/season/flu-season-2016-2017.htm> 19
- [15] CLIMA: Pasto. Disponible en: <https://es.climate-data.org/location/3811/> 20
- [16] Montesinos-López OA., y Hernández-Suárez CM., (2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud pública de México*, 49(3), 218-226. 20
- [17] De la Cruz M, (2017), *La vacunación como estrategia para controlar la incidencia de la influenza A en el municipio de San Juan de Pasto*. Tesis de pregrado, Universidad de Nariño. 20
- [18] Díaz Moncayo M, Ascuntar Rojas D, (2017), *El aislamiento como medida de control ante la prevalencia del virus de la influenza Tipo A en San Juan de Pasto*. Tesis de pregrado, Universidad de Nariño. 20
- [19] Esteva L., Ibargüen-Mondragón E. (2018), Modeling basic aspects of bacterial resistance of Mycobacterium tuberculosis to antibiotics. *Recherche di Matematica*, 67(1), 69-88. 20
- [20] Gómez Hernández EA, Ibargüen-Mondragón E., (2018) Modeling the Dynamics of the Mosquito Anopheles calderoni Transmitters of Malaria. *Contemporary Engineering Sciences*, 11(2), 871 - 879. 20
- [21] Gómez-Hernández EA., González-Santacruz EC., Ibargüen-Mondragón E., (2014) Elementos para la modelación matemática de la epidemiología de la neumonía. *Universidad y Salud*, 16(2), 219-227. 20
- [22] Hidalgo-Bonilla SP. et al., (2018). Mathematical modeling on bacterial isolates for different concentrations of hexavalent chromium. *Biomath Communications Supplement*, 5(1), 1-2. 20
- [23] Ibargüen-Mondragón E., Esteva L., (2014). On the interactions of sensitive and resistant Mycobacterium tuberculosis to antibiotics. *Mathematical biosciences*, 246(1), 84-93. 20
- [24] Ibargüen-Mondragón E. et al., (2014). Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations. *Biosystems*, 117, 60-57. 20

- [25] Ibagñen-Mondragón E., Esteva L., Chávez-Galán L., (2011), A mathematical model for cellular immunology of tuberculosis. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(4), 973-986. [20](#)
- [26] Ibagñen-Mondragón E., et al., (2016). Mathematical modeling of bacterial resistance to antibiotics by mutations and plasmids. *Journal of Biological Systems*, 24(01), 129-146. [20](#)
- [27] Ibagñen-Mondragón E., Esteva L., (2014). On CTL Response against Mycobacterium tuberculosis. *Applied Mathematical Sciences*, 8(48), 2383-2389. [20](#)
- [28] Ibagñen Mondragón E., Esteva L., Burbano-Rosero EM. (2018). Mathematical model for the growth of Mycobacterium tuberculosis in the granuloma. *Mathematical biosciences and engineering*, 15(2), 407-428. [20](#)
- [29] Ibagñen Mondragón E., Esteva L., (2012), Un modelo matemático sobre la dinámica del Mycobacterium tuberculosis en el granuloma. *Revista Colombiana de Matemáticas*, 46(1), 39-65. [20](#)
- [30] Ibagñen-Mondragón E., Esteva L., Chávez-Galán L., (2010). Estabilidad global para un modelo matemático sobre la respuesta inmune innata de macrófagos contra el Micobacterium tuberculosis. *Revista Sigma*, 10(1), 1-17. [20](#)
- [31] Ibagñen-Mondragón, Galeano LA., Gómez-Hernández EA., (2017). Qualitative analysis of a mathematical model for kinetic mechanisms of complete mineralization of Phenol by Fe. *Applied Mathematical Sciences*, 11(26), 1261-1269. [20](#)
- [32] Ibagñen Mondragón E., Esteva L., (2016). Simple mathematical models on macrophages and CTL responses against Mycobacterium tuberculosis. *Revista Sigma*, 10(2), 31-43. [20](#)
- [33] Ibagñen Mondragón E., Ortega Bejarano DA., Gómez-Hernández EA. (2018), A stability test for non linear systems of ordinary differential equations based on the gershgorin circles. *Contemporary Engineering Sciences*, 11 (91), 4541 - 4548. [20](#)
- [34] Ibagñen-Mondragón E., (2102), Modelos matemáticos sobre la interacción de macrófagos, células T y el Mycobacterium tuberculosis. *Ecomatemático*, 3(1), 11-13. [20](#)
- [35] Ibagñen-Mondragón E., Romero-Leiton JP., Esteva L., Cerón M., Hidalgo-Bonilla SP., (2019), Stability and periodic solutions for a model of bacterial resistance to antibiotics caused by mutations and plasmids. *Applied Mathematical Modelling*, 76, 238-251. [20](#)
- [36] Ibagñen Mondragón E., Cerón M., Romero Leitón JP., A simple test for asymptotic stability in some dynamical systems. *Revista de Ciencias*, 18(1), 21-32. [20](#)
- [37] Montoya Aguilar JM., Romero-Leiton JP., Ibagñen Mondragón E., (2018) Qualitative analysis of a mathematical model applied to malaria disease transmission in Tumaco (Colombia). *Applied Mathematical Sciences*, 12(5), 205-217. [20](#)
- [38] Romero Leitón J.,Ibagñen-Mondragon E., Esteva L., Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, 2011, 19(2), 55-73. [20](#)
- [39] Romero Leitón J.,Ibagñen-Mondragon E., Sobre la resistencia bacteriana hacia antibióticos de acción bactericida y bacteriostática. *Revista Integración*, 2014, 32(1), 101-116. [20](#)

- [40] Romero Leiton J., Montoya Aguilar J., Villaroel M., Ibargüen-Mondragon E., Influencia de la Fuerza de Infección y La Transmisión Vertical en la Malaria: Modelado Matemático. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, 2017, 13(1), 4-18. [20](#)
- [41] Romero-Leiton JP., Montoya Aguilar JM., Ibargüen-Mondragón E. (2018). An optimal control problem applied to malaria disease in Colombia. *Applied Mathematical Sciences*, 12(6), 279-292. [20](#)
- [42] Romero JP, Ibargüen Mondragón E., Pulgarín A., Cordero D., Castaño IP. (2016). Análisis de un modelo planta-herbívoro aplicado a la interacción gramínea-bovino. *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones*, 23(2), 489-506. [20](#)
- [43] Romero-Leiton JP, Ibargüen-Mondragón E., Stability analysis and optimal control intervention strategies of a malaria mathematical model. *Applied Sciences*, 21(1), 184-218. [20](#)
- [44] Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo Sy Nakamura K. (1998). Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *Journal of clinical microbiology*, 40(2), 422-429. [20](#)
- [45] Pliego, E.(2011). *Modelos Epidemiológicos de Enfermedades Virales Infecciosas*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla. [20](#), [21](#), [22](#)
- [46] Brauer F., Castillo C., De La Pava E., Barley K., Castillo C., Chowell D., y Moreno V., (2014). Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas, *Ithaca NY*, Universidad Autónoma de Cali, Cali. [20](#), [21](#)
- [47] Casals M., Guzmán K., y Caylà J., (2009). Modelos matemáticos utilizados en el estudio de las enfermedades transmisibles. *Revista Española de Salud Pública*, 83(5), 689-695. [20](#)
- [48] Fresnadillo M., García E., García E., del Rey A., y García J., (2013). Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Revista Española de Quimioterapia*, 26(2), 81-91. [21](#)
- [49] Prieto-Moreno KE., (2009). *Control óptimo de una epidemia*. Tesis de maestría, Facultad de ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. [21](#)
- [50] González G., Villanueva R., y Segovia L., (2012). Dinámica del virus pandémico AH1N1/09 en la población de Venezuela. *Interciencia*, 37(4), 305-311. [21](#)
- [51] Ríos R., Song B., y Castillo C., (2011). Epidemic spread of influenza viruses: The impact of transient populations on disease dynamics. *Math Biosci Eng*, 8(1), 199-222. [21](#)
- [52] Breban R., Drake J., Stallknecht D., y Rohani P., (2009). The role of environmental transmission in recurrent avian influenza epidemics. *PLoS computational biology*, 5(4), 1-11, e1000346. [21](#)
- [53] Roche B., Lebarbenchon C., Gauthier M., Chang C., Thomas F., Renaud F., y Guégan JF., (2009). Water-borne transmission drives avian influenza dynamics in wild birds: the case of the 20052006 epidemics in the Camargue area. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(5), 800-805. [21](#)
- [54] Patyk K., Helm J., Martin M., Forde K., Olea F., Hokanson, J., y Reeves A., (2013). An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. *Preventive veterinary medicine*, 110(3), 510-524. [21](#)

- [55] Arino J., Brauer F., Van Den Driessche P., Watmough J., y Wu J.(2008). A model for influenza with vaccination and antiviral treatment. *Journal of theoretical biology*, 253(1), 118-130. [21](#), [22](#)
- [56] Qiu Z., y Feng Z.(2010). Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment. *Bulletin of mathematical biology*, 72(1), 1-33. [21](#), [22](#)
- [57] Lee S., Chowell G., y Castillo-Chavez C.(2010). Optimal control for pandemic influenza: the role of limited antiviral treatment and isolation. *Journal of Theoretical Biology*, 265(2), 136-150. [21](#), [22](#)
- [58] Eveler A., Grahel T., Kenyon A., y Richardson J.(2015). Optimizing the allocation of vaccines in the presence of multiple strains of the influenza virus. *Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal*, 16(1), 123-142. [21](#)
- [59] Wu J., Wein L., y Perelson A.(2005). Optimization of influenza vaccine selection. *Operations Research*, 53(3), 456-476. [21](#)
- [60] Medlock J., y Galvani A.(2009). Optimizing influenza vaccine distribution. *Science*, 325(5948), 1705-1708. [21](#)
- [61] Chowell G., Viboud C., Wang X., Bertozzi S., y Miller M.,(2009). Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study. *PLoS One*, 4(12),1-9, e8164. [21](#)
- [62] Rodrigues H.(2014). Optimal control and numerical optimization applied to epidemiological models. *arXiv preprint arXiv:1401.7390*.
- [63] Tuite A., Fisman D., Kwong J., y Greer A., (2010). Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PloS one*, 5(5),1-17, e10520. [21](#)
- [64] Saleewong T., Suwanlertlum S., y Kruekaew H., Arunpermporn D., (2015). Optimizing Influenza Vaccine Allocation in Thailand. *Congress on Electrical Engineering and Computer Systems and Science (EECSS 2015)*. Congreso llevado a cabo en Barcelona, Spain. [21](#)
- [65] Lee J., Kim J., y Kwon HD., (2013). Optimal control of an influenza model with seasonal forcing and age structure. *Journal of Theoretical Biology*, 317, 310-320, e20. [21](#), [22](#)
- [66] Mylius S., Hagenaars T., Lugnér A., y Wallinga J., (2008). Optimal allocation of pandemic influenza vaccine depends on age, risk and timing. *Vaccine*, 26(29), 3742-3749. [21](#)