



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
GUERRERO**

Unidad Académica de Matemáticas

---

**Maestría en Matemáticas Aplicadas**

**Modelación y análisis de la dinámica del  
Virus del Papiloma Humano en células  
epiteliales**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**Maestría en Matemáticas Aplicadas**

PRESENTA:

**Juan Carlos Sierra Rojas**

DIRECTORES DE TESIS:

M. en C. Cruz Vargas de León  
Dra. María Guzmán Martínez

Chilpancingo de los Bravo, Gro., México  
Octubre de 2020

# Resumen

En este trabajo se desarrolla un modelo matemático de dinámica celular y viral basado en tres y siete ecuaciones diferenciales ordinarias, respectivamente. El modelo de dinámica celular describe la diferenciación de las células del epitelio estratificado del cervix, mientras que el modelo de dinámica viral describe la infección por el virus del papiloma humano durante la diferenciación de los queratinocitos. Se determina la existencia y estabilidad del punto de equilibrio libre de infección del modelo de dinámica celular, además, se demuestra la no existencia de órbitas periódicas para un subsistema de este modelo. Se calcula el número reproductivo básico del modelo de dinámica viral. Se demuestra que el punto de equilibrio libre de infección es local asintóticamente estable si el número reproductivo básico es menor a la unidad. Se muestra la existencia del punto de equilibrio infectado cuando el número reproductivo básico es mayor a la unidad y se estudia numéricamente las soluciones usando valores de los parámetros reportados en la literatura. El modelo de dinámica viral reproduce infecciones de tipo transitorias, agudas, latentes y crónicas que han sido reportadas en estudios de la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano.

# Abstract

In this work, a mathematical model for cell and viral dynamics is developed based on three and seven non-linear ordinary differential equations, respectively. The cell dynamics model describes the differentiation of the cells of the stratified epithelium of the cervix, while the viral dynamics model describes human papillomavirus infection during the keratinocytes differentiation. The existence and stability of the infection-free equilibrium of the cell dynamics model is determined, in addition, the non-existence of periodic orbits for a subsystem of this model is proved. We calculated the basic reproductive number of the viral dynamics model. We proved that the infection-free equilibrium is locally asymptotically stable if the basic reproductive number is less than unity. We showed the existence of the infected equilibrium when the basic reproductive number is greater than unity, and the solutions are studied numerically using values of the parameters reported in the literature. The viral dynamics model reproduces transient, acute, latent and chronic infections that have been reported in studies of the natural history of the infection for human papillomavirus.

# *Agradecimientos*

A Dios, por prestarme la vida, darme salud, fortaleza, sabiduría y estar conmigo en todo momento.

A mis padres, pese a que solo esté mi madre con vida, siempre he sentido su apoyo incondicional.

Al M. en C. Cruz Vargas de León, por permitirme hacer parte de este proyecto, su tiempo destinado a la lectura y orientación de esta investigación. Además, por sus enseñanzas y formación durante la maestría.

Al Dr. Raúl Peralta Rodríguez y la Dra. María Guzmán Martínez, por su tiempo y dedicación en este trabajo.

Al Dr. Marco Antonio Taneco y al Dr. Jorge Fernando Camacho, por la lectura y revisión en este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo económico recibido para realizar mis estudios, con Número de Convenio: 2018-000068-02NACF-05860.

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>II</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>VI</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>VIII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Biología del Virus del Papiloma Humano . . . . .	1
1.1.1. Clasificación del VPH . . . . .	3
1.1.2. Dinámica viral generada por la infección de VPH . . . . .	4
1.1.3. Sistema inmune vs VPH . . . . .	7
1.2. Revisión de la literatura . . . . .	8
1.3. Objetivos . . . . .	13
1.3.1. Objetivo general . . . . .	13
1.3.2. Objetivos específicos . . . . .	13
1.4. Esquema de la tesis . . . . .	13
<b>2. Preliminares matemáticos</b>	<b>15</b>
2.1. Teoría sobre modelación matemática . . . . .	15
2.2. Equilibrio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomas . . . . .	17
2.2.1. Linealización de sistemas EDO . . . . .	18
2.2.2. Teorema de Hartman-Grobman . . . . .	19
2.3. Teoría de estabilidad . . . . .	20
2.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz . . . . .	21
2.4. Criterios de no existencia de órbitas periódicas . . . . .	23
2.5. Método directo de Lyapunov . . . . .	23
2.5.1. Estabilidad de sistemas al límite . . . . .	24
2.6. Métodos de diferenciación numérica . . . . .	25
2.6.1. Fórmula de diferenciación hacia atrás . . . . .	25
2.6.2. Fórmula de diferenciación numérica . . . . .	26
<b>3. Modelación y análisis de la dinámica de células epiteliales</b>	<b>28</b>
3.1. Introducción . . . . .	28
3.2. Formulación del modelo . . . . .	29
3.2.1. Células del estrato basal sano, $B_S(t)$ . . . . .	29
3.2.2. Células del estrato espinoso sano, $E_S(t)$ . . . . .	30

3.2.3.	Células del estrato córneo sano, $C_S(t)$ . . . . .	30
3.3.	Propiedades básicas . . . . .	31
3.4.	No existencia de órbitas periódicas . . . . .	32
3.5.	Análisis de la dinámica de las células epiteliales . . . . .	32
3.5.1.	Cálculo de los puntos de equilibrio . . . . .	33
3.5.2.	Estabilidad local de los puntos de equilibrio . . . . .	34
3.5.3.	Estabilidad global del punto de libre de infección . . . . .	35
<b>4.</b>	<b>Modelación y análisis de la dinámica viral del VPH</b>	<b>39</b>
4.1.	Introducción . . . . .	39
4.2.	Formulación del modelo . . . . .	40
4.2.1.	Células del estrato basal infectado, $B_I(t)$ . . . . .	40
4.2.2.	Células del estrato espinoso infectado, $E_I(t)$ . . . . .	40
4.2.3.	Células del estrato córneo infectado, $C_I(t)$ . . . . .	41
4.2.4.	Partículas virales, $V(t)$ . . . . .	41
4.3.	Propiedades básicas . . . . .	43
4.4.	Análisis de la dinámica viral del VPH . . . . .	44
4.4.1.	Cálculo de los puntos de equilibrio . . . . .	44
4.4.2.	Existencia del punto de equilibrio infectado . . . . .	47
4.4.3.	Análisis de la estabilidad del modelo de dinámica viral . . . . .	51
<b>5.</b>	<b>Simulaciones numéricas</b>	<b>61</b>
5.1.	Valores de referencia de los parámetros . . . . .	61
5.2.	Regiones de estabilidad . . . . .	65
5.3.	Simulación numérica de tipos de infección por VPH . . . . .	69
5.3.1.	Simulaciones numéricas de infecciones transitorias . . . . .	69
5.3.2.	Simulaciones numéricas de infecciones agudas . . . . .	72
5.3.3.	Simulaciones numéricas de infecciones latentes . . . . .	75
5.3.4.	Simulaciones numéricas de infecciones crónicas . . . . .	78
5.4.	Discusión . . . . .	82
5.5.	Conclusiones . . . . .	84
<b>Referencias</b>		<b>85</b>

# Índice de figuras

1.1. Etapas del ADN del VPH. . . . .	2
1.2. Queratinización epidérmica . . . . .	4
1.3. Zona de transformación epitelial y metaplasia escamosa . . . . .	5
1.4. Proceso de infección del VPH en el cuello uterino . . . . .	6
1.5. Representación esquemática de la infección por VPH en el moco cervical y sus posibles lesiones intraepiteliales escamosas . . . . .	7
1.6. Ciclo infeccioso del VPH en el tejido epitelial . . . . .	8
1.7. Cinética de la carga del virus VPH en diferentes infecciones genitales . . . . .	9
1.8. Categorización de la infección por VPH según la división celular basal infectada . .	10
1.9. Casos representativos que muestran los diferentes patrones de carga viral en latencia, regresión y progresión . . . . .	11
3.1. Diagrama de la unidad proliferativa epidérmica . . . . .	29
3.2. Diagrama de la dinámica de las células epiteliales. . . . .	30
4.1. Infección por VPH al epitelio del cérvix uterino . . . . .	39
4.2. Diagrama de la dinámica viral cuando ocurre una infección por VPH. . . . .	41
5.1. Diagrama de flujo del script para $(\sigma, \beta)$ asociados a el punto de equilibrio libre de infección $E_1^2$ . . . . .	65
5.2. Diagrama de flujo del script para $(\sigma, \beta)$ asociados a el punto de equilibrio infectado $E_2^2$ . . . . .	66
5.3. Regiones de estabilidad del punto de equilibrio libre de infección asociados a los parámetros $\sigma$ y $\beta$ . . . . .	67
5.4. Regiones de estabilidad del punto de equilibrio infectado asociados a los parámetros $\sigma$ y $\beta$ . . . . .	68
5.5a. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales, $R_0 < 1$ , $\sigma = 40$ y $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ . . . . .	70
5.5b. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales, $R_0 < 1$ , $\sigma = 40$ y $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ . . . . .	71
5.5c. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales, $R_0 < 1$ , $\sigma = 40$ y $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ . . . . .	71
5.6a. Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 10 partículas virales, siendo $R_0 < 1$ , $\sigma = 1000$ y $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ . . . . .	73
5.6b. Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 50 partículas virales, siendo $R_0 < 1$ , $\sigma = 1000$ y $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ . . . . .	74
5.6c. Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 100 partículas virales, siendo $R_0 < 1$ , $\sigma = 1000$ y $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ . . . . .	75

5.7a. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 140$ y $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ . . . . .	76
5.7b. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 140$ y $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ . . . . .	77
5.7c. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 140$ y $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ . . . . .	78
5.8a. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 48$ y $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ . . . . .	79
5.8b. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 48$ y $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ . . . . .	80
5.8c. Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales, $R_0 > 1$ , $\sigma = 48$ y $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ . . . . .	81



# Índice de tablas

1.1. Funciones de los genes del VPH. . . . .	3
1.2. Clasificación de los genotipos del VPH. . . . .	4
4.1. Notación y descripción de parámetros del modelo (4.1). . . . .	42
5.1. Media y desviación estándar (SD) de las dimensiones celulares. . . . .	62
5.2. Dimensiones promedio del tamaño celular considerando dos desviaciones estándar. . . . .	62
5.3. Estimación de la capacidad de carga en tejido normal. . . . .	63
5.4. Valores de referencia y rangos de los parámetros del modelo (4.1). . . . .	64
5.5. Condiciones de la Suposición 4.1 en las simulaciones numéricas . . . . .	82

# Capítulo 1

## Introducción

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son una gran familia de pequeños virus ADN de doble cadena, que son la causa de proliferación de células anómalas que se convierten desde verrugas epiteliales hasta neoplasias intraepiteliales de alto grado y carcinoma invasivo. Es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y el principal agente causal del Cáncer Cérvico-Uterino (CCU), que se evidencia en el 99.7% de los casos [1]. Los genotipos del VPH pueden ser de bajo y alto riesgo oncogénico, y sobre este último, inciden los *hallmarks* del cáncer, es decir, procesos celulares que en su conjunto tienen como consecuencia el desarrollo del cáncer.

Los *hallmark* o sellos distintivos del cáncer son al menos seis capacidades biológicas adquiridas que se evidencian durante progreso de tumores humanos, que incluyen mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, inducir la angiogénesis, activar la invasión y la metástasis, permitir la inmortalidad replicativa y resistir la muerte celular [2]. Sobre las últimas dos capacidades biológicas, cuando ocurre una infección por VPH de alto riesgo oncogénico, existe una mayor probabilidad de progresión a las altas tasas de proliferación celular y falta de apoptosis que comienzan a generar inestabilidad genómica de la célula hospedera lo que conlleva al desarrollo de cáncer [3].

A nivel celular, la comprensión de la biología del VPH es vital para explicar la dinámica de invasión del virus a una célula huésped. A pesar de la extensa investigación sobre la biología, modelación y análisis de la dinámica del VPH a nivel poblacional, son pocos los trabajos que modelan y analizan, desde un enfoque matemático, a nivel celular y molecular. Por tal motivo, esta investigación se centra en la modelación y análisis del VPH a nivel celular.

### 1.1. Biología del Virus del Papiloma Humano

Los VPH se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 *nm* a 55 *nm* de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su contenido genético posee un ADN circular de doble hebra con 7.900 pares de bases, que se encuentra asociado con histonas formando un

complejo similar a la cromatina. El genoma de VPH contiene en promedio ocho *open reading frame* (conocido como *Marco Abierto de Lectura* u ORF por sus siglas en inglés) importantes que son expresados a través de ARNm policistrónicos, transcritos de una sola hebra de ADN.

Todos los genotipos, es decir, variaciones genéticas de VPH están formados por genes tempranos (*Early* o E por su sigla en inglés) cuya función principal es garantizar que el material genético del VPH (episoma) se replique de manera independiente sin estar integrado en el genoma de la célula, y genes tardíos (*Late* o L por su sigla en inglés), que codifican las proteínas de la cápside.

En la Figura 1.1 se ve que hay tres secciones donde el ADN completa el ciclo de replicación viral: una región de control (*long control region* o LCR por su sigla en inglés), una región temprana E y una región tardía L. La región LCR contiene centros promotores que permite potenciar o silenciar secuencias que regulan la replicación del ADN mediante el control de la transcripción de los ORF. Las proteínas E1 y E2 transcritas a partir de la región temprana son responsables de la replicación viral y expresión génica. La región tardía codifica las proteínas estructurales L1 y L2, necesarias para el ensamblaje de la partícula viral. Las proteínas E6 y E7, productos de la región temprana, son las encargadas de inmortalizar la célula hospedera y del proceso carcinogénico [4].

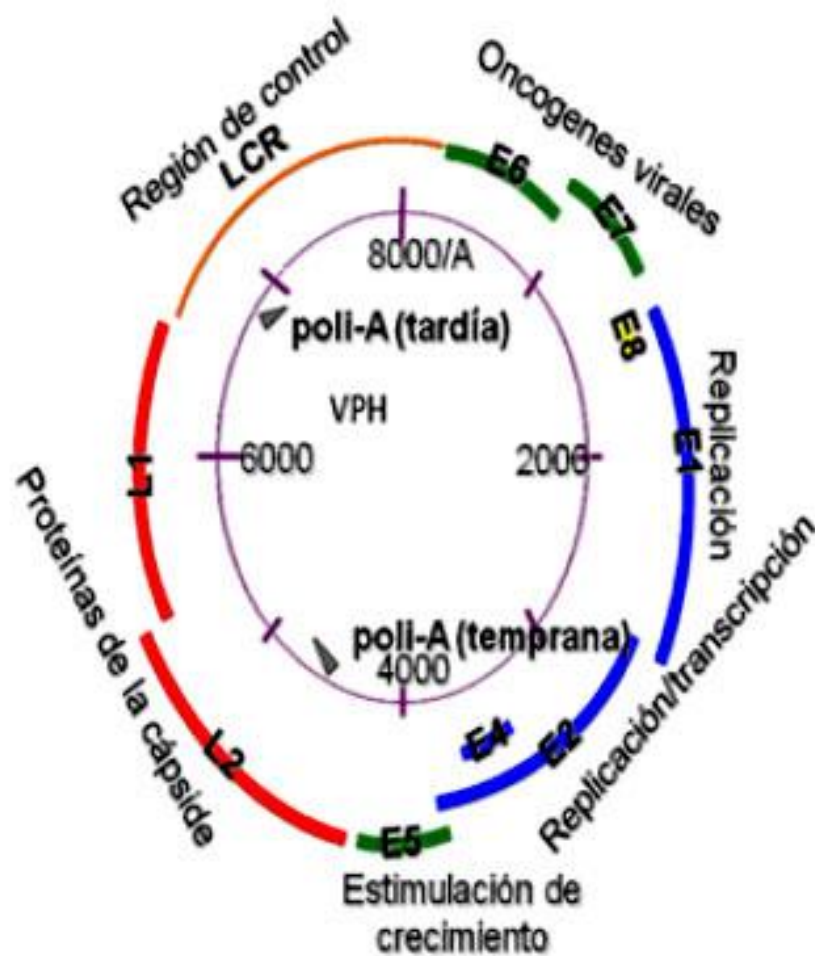


Figura 1.1: Etapas del ADN del VPH. Fuente: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262012000400014](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000400014)

Lo anterior se sintetiza en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1: Funciones de los genes del VPH.

<b>Tipos de proteínas</b>	<b>Genes</b>	<b>Funciones principales</b>
No estructurales	E1	Cumple funciones replicativas del ADN.
	E2	Regulación de la transcripción viral.
	E3	Aún se desconoce su función.
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones.
	E5	Ligada a la actividad transformante celular de E6 y E7.
	E6	Degrada la proteína supresora de tumores p53 ligada a la proliferación y transformación celular.
	E7	Degrada la proteína supresora de tumores pRb, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.
	E8	Aún se desconoce su función.
Estructurales	L1	Ensamblaje de la proteína principal de la cápside.
	L2	Ensamblaje de la proteína secundaria de la cápside.

Fuente: Santos *et al.* [5]

El desarrollo de cáncer asociado con los genotipos del VPH de alto riesgo, tiene que ver con la inactivación viral de las proteínas supresoras de tumores celulares p53 y la proteína de retinoblastoma (pRb) y la posterior acumulación de daños en el ADN. Las proteínas más importantes son las que codifican las E6 y E7, ya que se ha comprobado que son proteínas oncogénicas que controlan la proliferación y transformación y se expresan en la mayoría de los procesos malignos asociados al VPH. Este conocimiento de la genética viral es de suma importancia porque nos ayuda a conocer mejor la replicación del virus [6].

### 1.1.1. Clasificación del VPH

Los genotipos de VPH son enumerados secuencialmente y se clasifican sobre la base de la secuencia del ADN. Desde 1907 hasta el 2015, se han identificado más de 200 genotipos diferentes [7], los cuales tienen tropismo por epitelios escamosos estratificados, infectando piel, mucosa oral y/o del tracto ano-genital. Los tipos de VPH cutáneos, entre ellos los tipos 1, 2, 3, 7 y 10, tienen como blanco principalmente manos y pies, formando verrugas típicas de la infección. Los VPH que tienen preferencia por tejidos mucosos, infectan las células epiteliales basales de la boca, garganta tracto respiratorio o epitelio ano-genital y, en cualquiera de ellos, los VPH podría dar origen a un proceso carcinogénico [3].

Los genotipos del VPH se clasifican en dos tipos: los **de bajo riesgo** (BR), son los causantes de verrugas y lesiones a nivel cutáneo que no representan peligro para el individuo (lesiones benignas); y los **de alto riesgo** (AR), son capaces de provocar infecciones malignas asociadas con cánceres en zonas intraepiteliales. Algunos de los genotipos del VPH más frecuentes se visualizan en la

Tabla 1.2.

Tabla 1.2: Clasificación de los genotipos del VPH.

Clasificación de riesgo	Genotipos
Bajo Riesgo (BR)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81
Alto Riesgo (AR)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82

Fuente: Santos et al. [5]

### 1.1.2. Dinámica viral generada por la infección de VPH

Una infección viral se puede considerar cuando un organismo es invadido por un virus o partícula viral (entidad biológica), y éstos pueden adherirse a células susceptibles. Las células huésped susceptibles a una infección por genotipos del VPH, se conocen como queratinocitos. Estas células conforman entre 80 al 95 % de la epidermis [8–10], cuya función de crear una barrera entre los órganos y su entorno.

La Figura 1.2 ilustra los queratinocitos en sus diferentes estratos, desde el basal hasta el córneo. A medida que se van diferenciando las células desde el estrato basal hacia el estrato córneo, inciden moléculas de queratina, que culminan con la sustitución de la membrana plasmática por un envoltura de células cornificadas [11].

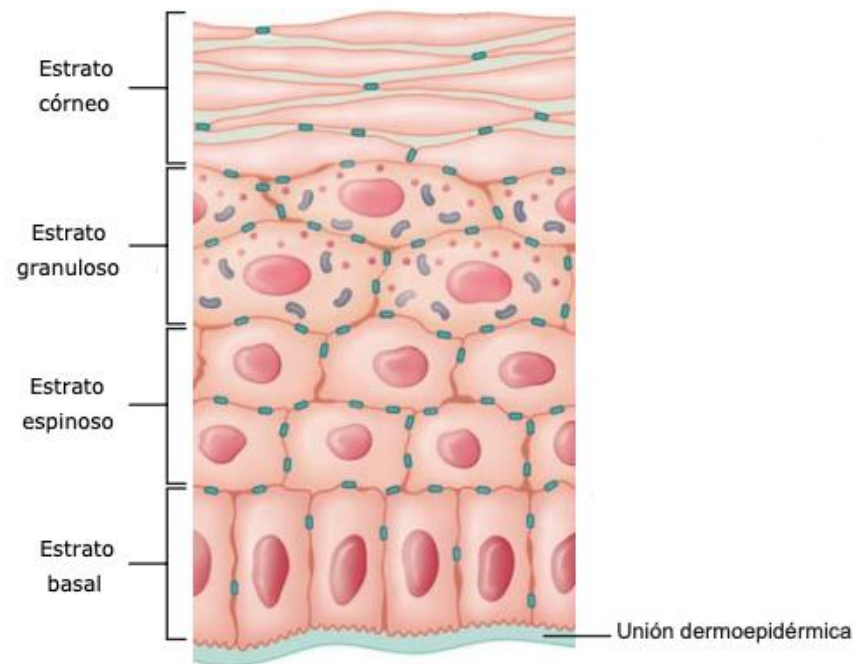


Figura 1.2: Queratinización epidérmica. Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762827X08706953>

El cérvix o cuello uterino es la porción fibromuscular inferior del útero que comunica a éste con la vagina. Está compuesto por el endocérvix, que es la parte interna del cuello uterino que lleva hasta el útero, y el exocérvix, que es la parte externa del cérvix. El primero está constituido por células glandulares y está recubierto por una sola capa epitelial cilíndrica, mientras que el segundo se constituye por células escamosas y está recubierto por múltiples capas que conforman el epitelio escamoso estratificado.

La Figura 1.3 ilustra la unión escamo-columnar, localizada entre la zona de transformación del epitelio cilíndrico (o columnar) al escamoso. En la zona de transformación ocurre la metaplasia, que es el reemplazo de un tipo de células diferenciadas (cilíndricas) por otro (escamosas). La metaplasia se clasifica como inmadura y madura, siendo esta última la que se asemeja al epitelio escamoso nativo. En la unión escamo-columnar, existe la transición de metaplasia inmadura a madura, donde es más probable que ocurra una infección por VPH. La infección por este virus, tiende a causar cáncer en zonas de transformación y el área del epitelio cervical en que transcurre la metaplasia escamosa es relevante para la carcinogénesis [12, 13].

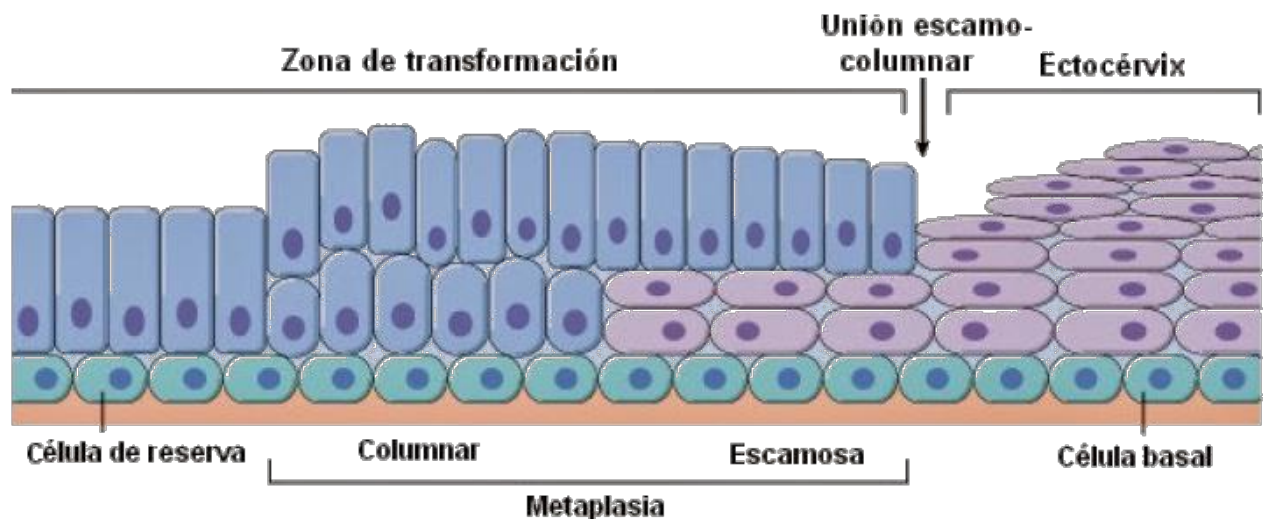


Figura 1.3: Zona de transformación epitelial y metaplasia escamosa. Fuente: <https://www.slideshare.net/SurajDhara2/pathology-of-the-cervix>

También, en investigaciones sobre las infecciones por VPH de AR, se ha evidenciado que durante el acto sexual, se genera microtraumas en el epitelio genital, lo que conlleva a una transformación de la zona del epitelio cervical cuando una partícula viral infecta a las células del estrato basal y estas comienzan a proliferar con material genético viral. Las partículas virales contienen unas espículas dadas por la proteína L1 en la capsida, lo que facilita la unión con las células del estrato basal, debido a que estas células tienen un receptor que ha sido asociado estructuralmente con Heparán Sulfato para los tipos virales 16 – 33 y con Alfa-6-Integrina para VPH 6 [14, 15].

De acuerdo con lo anterior y tomando en cuenta las figuras 1.3 y 1.4, la infección viral ocurre por una alteración de la barrera epitelial (por ejemplo, metaplasia escamosa o microtraumas), que infecta solo a las células del estrato basal.

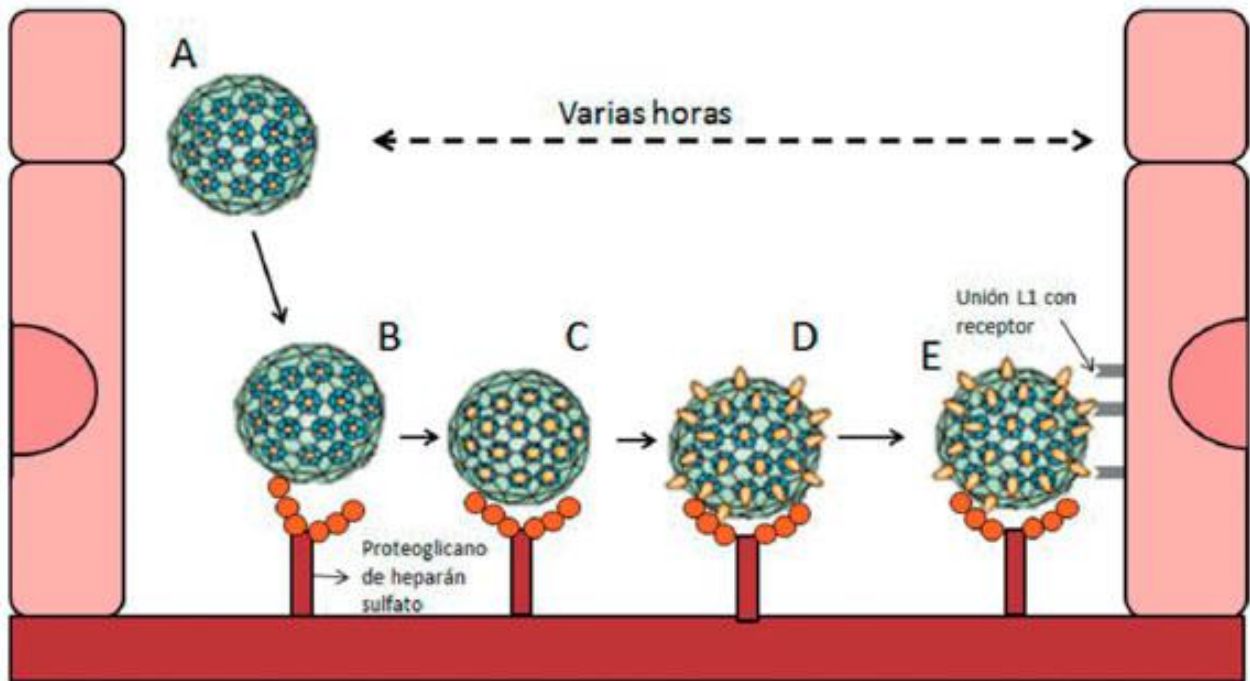


Figura 1.4: Proceso de infección del VPH en el cuello uterino. A) Entrada del virión a la zona basal del epitelio. B) Unión del virión con los proteoglicanos de heparán sulfato disponibles en la membrana basal. C) y D) Cambio conformacional de las proteínas L1 (esículas amarillas) para facilitar su unión al receptor. E) Unión del virión con el queratinocito basal. Fuente: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072017000300478](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072017000300478)

En términos generales, cuando existe infección viral por VPH (ver Figura 1.6), su ciclo de replicación puede durar de 6 a 12 semanas para crear partículas virales maduras, y en el caso de los genotipos de AR, pueden formar tejido con células anormales que son las causantes de diversos cánceres en zonas intraepiteliales. Cabe resaltar que al completarse el ciclo de replicación del VPH, la ampliación del genoma viral puede generar más de 1000 nuevas partículas virales que son liberadas cuando se produzca la descamación (desprendimiento de la célula del estrato córneo del epitelio) o ruptura de la membrana celular.

Los VPH de AR han evolucionado de tal forma, que son capaces de eludir la inmunidad del huésped, lo cual se traduce en una persistencia viral y progresión a enfermedades de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de diferentes grados [16]. La Figura 1.5 ilustra anomalías de las células epiteliales generadas por una NIC, por ejemplo la displasia leve o NIC de grado 1 (NIC I), la displasia moderada o NIC de grado 2 (NIC II), y la displasia severa o NIC de grado 3 (NIC III). Por un lado, la NIC I es considerado de grado bajo, debido a que la mayoría de los pacientes que muestran esta etapa, presentan una regresión espontánea de la lesión, mientras un 20 % persiste como NIC I y solo el 10 % progresa a un NIC de grado alto; por otro lado, la NIC III tiene un 15 % de progresar a un cáncer *in situ*, y un 36 % si no se lleva a cabo ninguna clase de tratamiento [17].

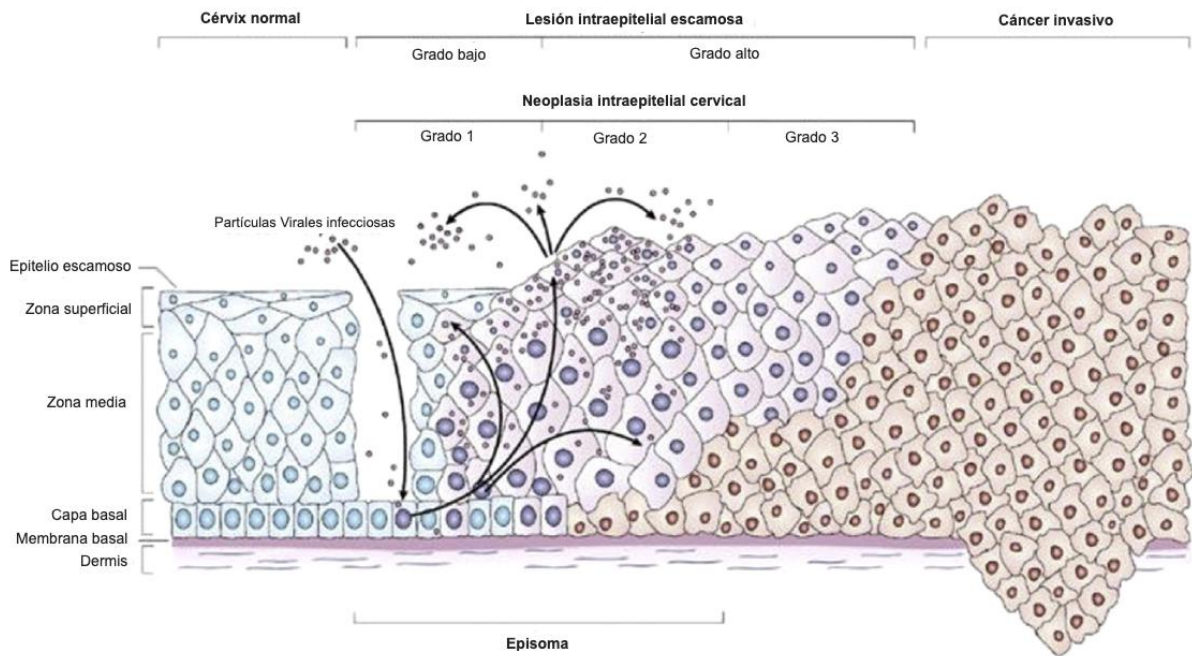


Figura 1.5: Representación esquemática de la infección por VPH en el moco cervical y sus posibles lesiones intraepiteliales escamosas. Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693417301335?via%3Dihub>

### 1.1.3. Sistema inmune vs VPH

Aunque el propósito de esta investigación no es modelar y analizar la dinámica del sistema inmune en presencia de infección por VPH, es necesario brindar un panorama sobre lo que ocurre cuando ambos se encuentran en términos generales, debido a que en la biología celular está incluida la acción y reacción del sistema inmune.

El sistema inmune es el mecanismo de defensa que presenta un individuo cuando es invadido por un virus. El sistema inmune se divide en dos ramas funcionales: la inmunidad innata, o inespecífica, que es un sistema de defensas que protege contra todos los antígenos, la cual consiste en barreras que impiden que los materiales dañinos ingresen en el cuerpo; y la inmunidad adaptativa se compone de células y procesos sistémicos altamente especializados que eliminan o evitan las amenazas de patógenos. Ambas tienen diferencias, por ejemplo, la primera es inespecífica y su respuesta es inmediata; mientras que la segunda genera memoria y su respuesta es lenta.

Cuando se produce infección por un genotipo de AR que no presenta fase virémica, la replicación es no lítica y mantiene a la baja los niveles de expresión génica viral en el epitelio basal, todo esto hace que la respuesta inmune innata sea limitada y la adaptativa sea retardada, lo que favorece el establecimiento de la infección viral [18–20].

También, el VPH ha desarrollado mecanismos de evasión de la respuesta inmune del huésped. Al tener un ciclo de replicación no lítico, muestran una actividad viral casi imperceptible; además,



las proteínas E6 y E7 de su ciclo replicativo, hacen que los mecanismos inhibidan la síntesis de interferón y las vías de señalización intracelular, por ejemplo, las del interferón tipo I, que este produce cuando el cuerpo reconoce que un virus lo ha invadido. Por lo anterior, la célula infectada parece tener poca o ninguna liberación de citocinas proinflamatorias, que se traduce en la falta de activación de las células presentadoras de antígenos (CPA) y no se active el reconocimiento y la respuesta inmunitaria hacia un antígeno, por parte de un linfocito T (Ver Figura 1.6).

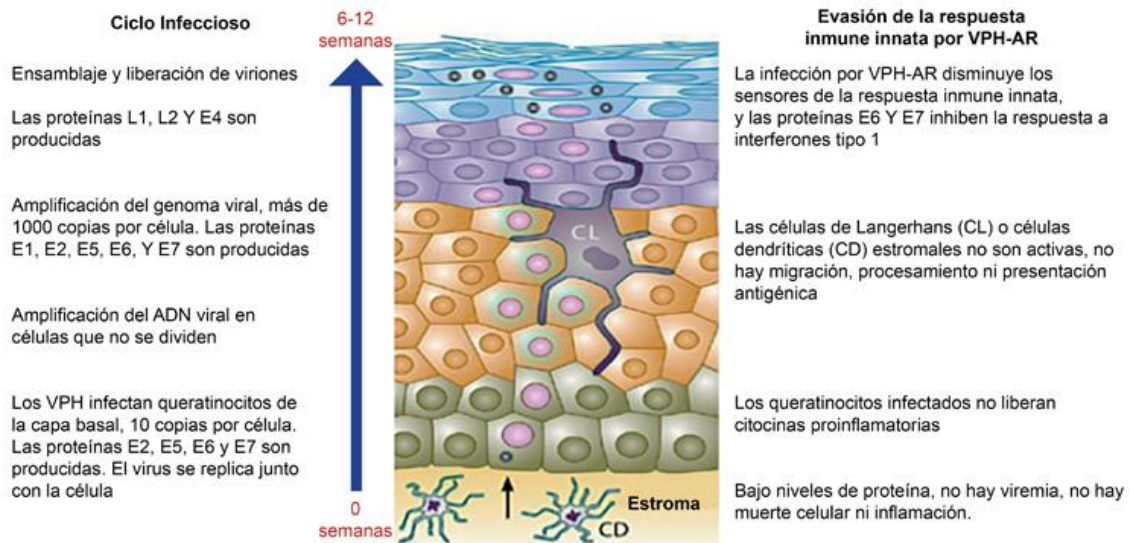


Figura 1.6: Ciclo infeccioso del VPH en el tejido epitelial. Fuente: [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/view/190/534](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/190/534)

En resumen,

- Como este no es un virus citolítico, no hay viremia ni inicio de inflamación y la posterior activación del sistema inmune.
- Las oncoproteínas E6 y E7 de VPH interfieren con los niveles de activación del interferón tipo I que impiden el inicio de respuestas antivirales intracelulares.
- La ausencia de liberación de citoquinas inflamatorias de los queratinocitos infectados limita la activación de las células de Langerhans de la piel residente que son necesarias para la inducción de la inmunidad adaptativa.

## 1.2. Revisión de la literatura

Para la presente investigación, hay dos grandes intereses sobre el Virus del Papiloma Humano: la cinética viral que ha sido registrada del virus y los diversos modelos matemáticos en relación a los contextos biológicos en que puede ser estudiado este fenómeno.

Por un lado, la cinética viral es de gran importancia, debido a que es la base para comparar con soluciones numéricas que arroja un modelo matemático. *Alizon et al.* [21], indican que si existe infección provocada por una célula infectada a una susceptible, se pueden presentar al menos cuatro tipos de infecciones: transitorias, agudas, latentes y crónicas; además, sostienen que estudiar las infecciones agudas por VPH es necesario, debido a que las interacciones tempranas ayudan a explicar por qué ciertas infecciones se eliminan, mientras que otras se vuelven crónicas o latentes.

Una infección se denomina transitoria, si un huésped (susceptible) al tener contacto con otro (infectado) presenta material genético viral, en un corto periodo de tiempo, en ausencia de infección. Si el material genético viral establece una infección, existe producción de partículas virales, y tanto las células infectadas como las partículas virales son eliminadas, entonces se denomina infección aguda. Al transcurrir una infección aguda, puede darse el caso que haya eliminación parcial de las células infectadas, las que sobrevivan no tengan actividad detectable y, a medida que avanza el tiempo, vuelvan a manifestar una infección aguda con una nueva eliminación parcial de la carga viral y se repita este proceso, a este hecho se le denomina infección latente. Por último, si una infección aguda no se elimina y la dinámica viral se conserva con el paso del tiempo, se define como una infección crónica. Lo descrito se ilustra en la Figura 1.7.

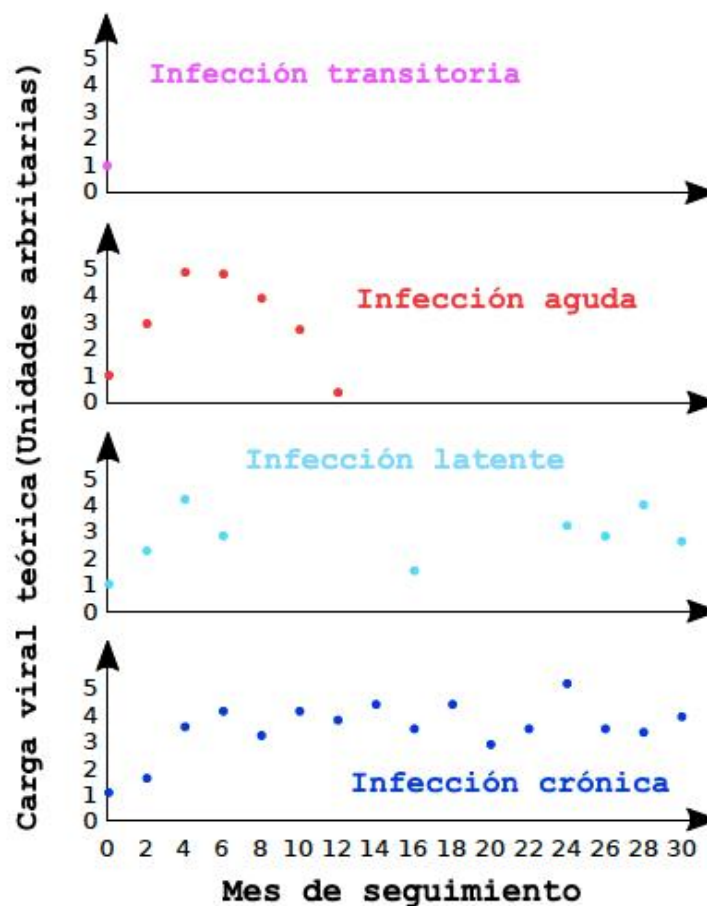


Figura 1.7: Cinética de la carga del virus VPH en diferentes infecciones genitales. Fuente: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/10/293>

Otro trabajo sobre cinética viral, lo exponen *Depuydt et al.* [22], quienes investigaron si las mediciones de carga viral en serie pueden diferenciar entre las lesiones de regresión (entendiéndose como infecciones latentes que se convierten en agudas) y las infecciones transitorias que producen viriones en serie en mujeres con infecciones persistentes por VPH de tipo específico.

Los autores afirmaron que hay al menos tres tipos de cinética viral, teniendo una célula basal infectada (Ver Figura 1.8): tipo A, dada la división de una célula basal, la producción de dos células parabasales (células epidérmicas que están por encima del estrato basal); tipo B, dada la división de una célula basal, la producción de una célula basal y otra parabasal; tipo C, dada la división de una célula basal, la producción de dos células basales. Lo anterior tiene una interpretación biológica similar a la expuesta por *Alizon et al.* [21], las tipo A muestran un crecimiento exponencial de la carga viral (infección transitoria o aguda), por lo general con ciclo lítico de la infección, que se elimina generalmente de 6 a 18 meses [23]; las tipo B, modelo propuesto por los autores (denominado modelo de reemplazo asimétrico), es similar al tipo A, pero se presenta en más de una ocasión (infección latente que puede pasar a una aguda en serie o crónica); y las tipo C, que presentan un crecimiento de la carga viral, por lo general con ciclo lisogénico de la infección, en los que ocurre una regresión de las neoplasias intraepitelias cervicales (NIC) o una progresión lineal de la lesión hasta desarrollar un cáncer.

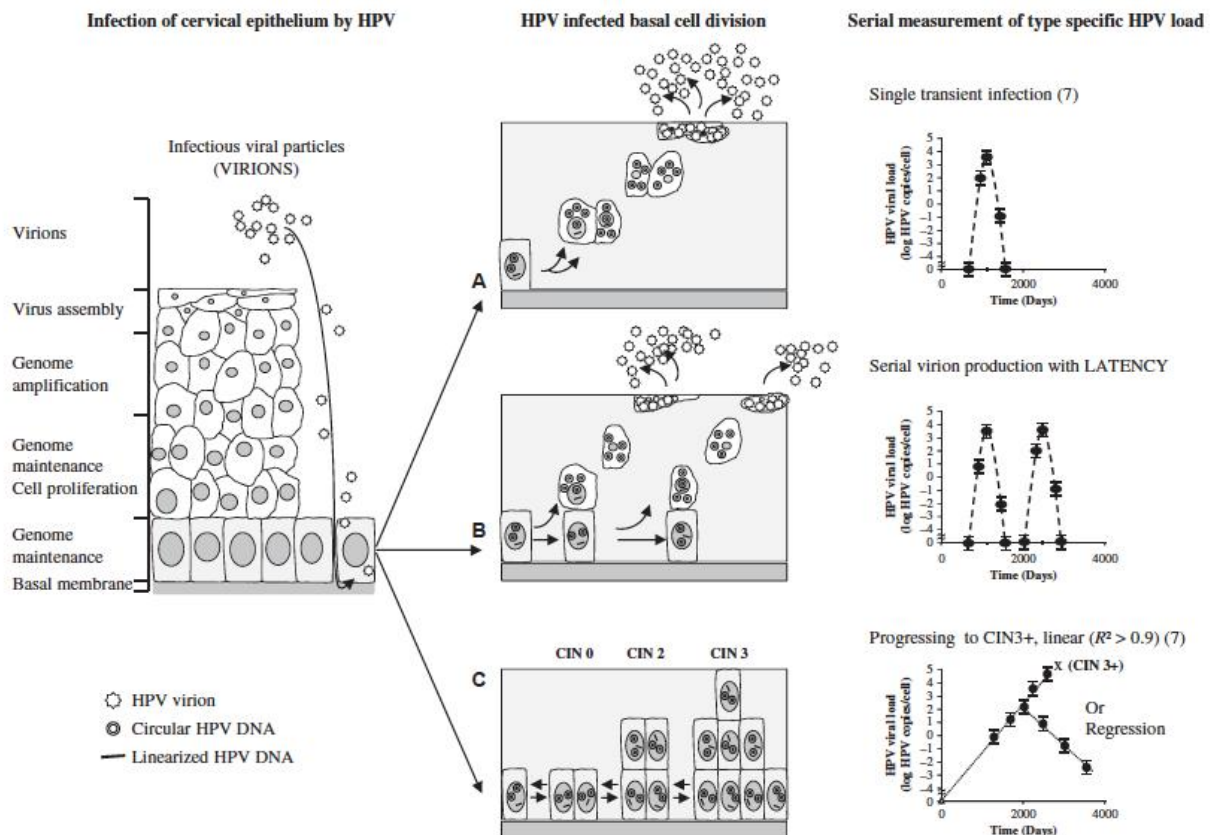


Figura 1.8: Categorización de la infección por VPH según la división celular basal infectada. Fuente: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.473>

El trabajo de *Depuydt et al.* [22] tiene gran importancia para esta investigación, debido a que

es un estudio que usó datos reales de 261 mujeres no tratadas, que presentaban 270 infecciones (algunas infectadas por más de un genotipo) por diferentes genotipos del VPH (de bajo y alto riesgo). La Figura 1.9 describe gráficamente los resultados obtenidos.

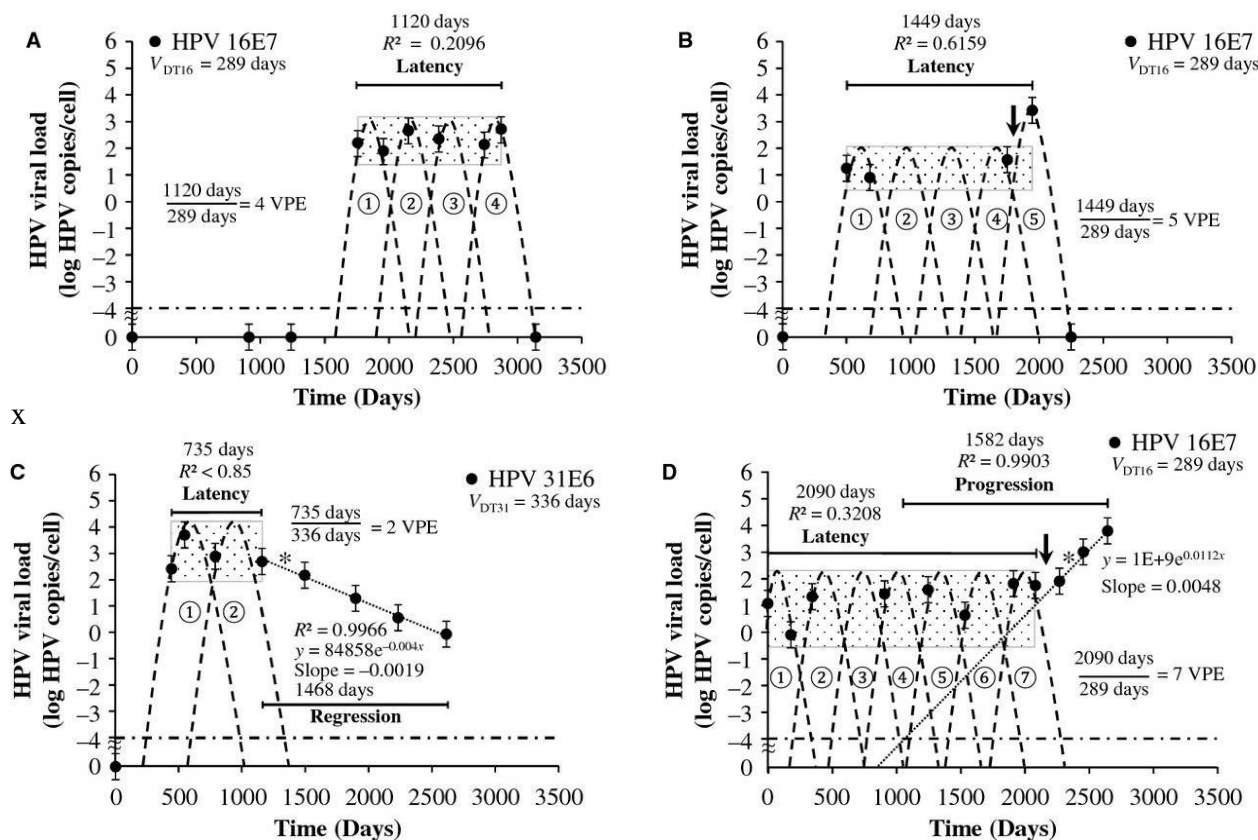


Figura 1.9: Casos representativos que muestran los diferentes patrones de carga viral en latencia, regresión y progresión. Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559041/>

La Figura 1.9 muestra diferentes escenarios de los resultados de mediciones de carga viral, provocados por las proteínas E6 y E7 de un genotipo del VPH. Estas mediciones representadas por •, fueron calculadas por un modelo de regresión lineal simple  $y = bx + a$ , donde  $y$  es el  $\log_{10}$  predicho de la carga viral,  $a$  es la intersección,  $x$  es el intervalo de tiempo y  $b$  es la pendiente (cambio en  $\log_{10}$  de carga viral por unidad de tiempo). Calcularon el coeficiente de determinación  $R^2$  y establecieron que, para los casos de infección con latencia, si  $R^2 < 0.85$  entonces había una reducción de la población viral (Figura 1.9: A–C), mientras que si  $R^2 \geq 0.85$ , había un aumento de la población viral (Figura 1.9: D). Las mediciones presentaban Episodios de Producción de Viriones en Serie (VPEs por sus siglas en inglés) que eran calculadas del cociente entre el número de días en que se detectó un genotipo del VPH y el Tiempo de Duplicación Viral ( $V_{DT}$  por sus siglas en inglés) del genotipo específico.

La cinética de carga viral, que ilustra la Figura 1.9 cuando existe infección latente o con latencia, exponen casos donde se evidencia regresión de la infección que puede clasificarse dentro de las NIC hasta la eliminación total o parcial de la carga viral (Figura 1.9: A–C), y aumento progresivo de la carga viral hasta desarrollar una NIC III o precáncer. (Figura 1.9: D).

Los trabajos de investigación, antes mencionados, brindan un panorama sobre los escenarios de cinética viral para realizar comparaciones de estas con las soluciones numéricas del modelo de dinámica viral del VPH.

Por otro lado, existen diversos trabajos sobre modelación de la dinámica del VPH que se enmarcan en tres tipos de contextos biológicos: poblacional, celular y molecular. A nivel poblacional, hay modelos matemáticos y estadísticos que analizan la dinámica de infección viral en presencia de población susceptible [24–28]; a nivel celular, hay modelos matemáticos que analizan la evolución de la dinámica viral del VPH en contacto con células susceptibles [29–32]; y a nivel molecular, hay un modelo matemático que analiza las proteínas presentes en el ciclo del VPH [33]. A continuación se describen brevemente algunas de estas investigaciones.

A nivel poblacional, *Lee et al.* [24], construyeron un modelo matemático de VPH que brindó una visión cuantitativa de la prevención y mitigación actuales contra el cáncer de cuello uterino en mujeres afroamericanas en los Estados Unidos. *Barnabas et al.* [25], propusieron un modelo determinista con la finalidad de cuantificar los efectos de la vacunación de hombres y mujeres, teniendo en cuenta el antes y después de la primera relación sexual, para explorar el impacto de la vacuna contra el VPH-16. *Sado* [26], desarrolló un modelo matemático del cáncer cervical con transmisión del VPH sin y con vacunación, con el objetivo de mostrar el papel que juega la vacuna en la propagación, reducción y el control de la infección.

También, *Ziyadi* [27], realizó el análisis de modelos matemáticos de la epidemia del VPH (con y sin vacunación) para mujeres afroamericanas y hombres afroamericanos con datos demográficos logísticos “ajustados”, con la finalidad de exponer resultados sobre la dinámica viral del VPH. Y *Riesen et al.* [28], desarrollaron un modelo matemático basado en la población que describe la transmisión del VPH-16 entre adultos jóvenes heterosexuales, con la finalidad de medir el impacto de vacunación del VPH-16 en Suiza.

A nivel celular, *Asih et al.* [29] modelaron a través de un sistema de ecuaciones diferenciales, la dinámica de las células infectadas por VPH por medio del avance de células cervicales normales a las tipo precancerosas y cancerosas. *Verma et al.* [30] construyeron un modelo que captura características inmunológicas y moleculares, en relación a infecciones por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el VPH, con el fin de investigar por qué la prevalencia de la infección oral por VPH aumenta en las personas infectadas por el VIH.

*Murall et al.* [31] propusieron un modelo que considera la infección epitelial por clamidia y VPH (de bajo y alto riesgo), para investigar cómo la estructura epitelial afecta la dinámica de la infección. Por último, *Chakraborty et al.* [32] desarrollaron un modelo de infección por VPH agregando respuesta autoinmune y de anticuerpos p53 y pRb sobre el VPH, del cual investigaron el efecto de varios parámetros sobre el riesgo de desarrollar cáncer cervical.

Finalmente, a nivel molecular, *Miller et al.* [33] propusieron un modelo que predice con alta afinidad de unión a la proteína supresora de tumores de retinoblastoma (RB) y la concentración de E7 que aceleran la transición de fase G1 a S y debilitan la dependencia del factor de crecimiento, con la intención de cuantificar las diferencias entre las infecciones por VPH de BR y AR para desentrañar cómo estas diferencias pueden conducir a lesiones malignas o benignas centrándose en la proteína E7.

## 1.3. Objetivos

La importancia de realizar un estudio a nivel celular, es debido a que el evento de mayor relevancia con el rompimiento de E2, es la integración del ADN viral a la secuencia del huésped. Una vez integrada, comienza la transcripción de E6 y E7, lo cual favorece su producción sin un elemento regulatorio, provocando la inmortalización de la célula. Lo anterior implica que las altas tasas de proliferación celular y falta de apoptosis comienzan a generar inestabilidad genómica de la célula hospedera, lo que resulta en el desarrollo de cáncer por genotipos de AR [4].

En la sección anterior, se evidencia el interés de diversos autores de modelar la dinámica viral del VPH. El trabajo de *Murall et al.* [31] modela la estratificación del epitelio en presencia de infección, no obstante, el modelo se centra en la dinámica del epitelio infectado y de las partículas virales, excluyendo la dinámica del epitelio sano. En la actualidad, no existe un modelo que describa la dinámica celular y viral en el epitelio escamoso estratificado, y arroje soluciones de cinética viral comparables a las de la Figura 1.7 y la Figura 1.9, por ende, se propone lo siguiente.

### 1.3.1. Objetivo general

Modelar y analizar la dinámica del Virus del Papiloma Humano en los estratos epiteliales.

### 1.3.2. Objetivos específicos

1. Desarrollar un modelo matemático de dinámica celular y viral que incluya los estratos de las células epiteliales y la infección por VPH.
2. Calcular los puntos de equilibrio del modelo y el número reproductivo básico asociado al modelo.
3. Determinar la estabilidad de los puntos de equilibrios de los modelos.
4. Reproducir la cinética viral reportada en la literatura a través de soluciones numéricas.

## 1.4. Esquema de la tesis

Esta tesis se organiza como se sigue. El Capítulo 1, abarca aspectos generales sobre la biología del VPH, como la dinámica celular y viral por infección del VPH. Los conceptos matemáticos básicos relevantes para la tesis se exponen en el Capítulo 2. Se propone un modelo de dinámica celular en el Capítulo 3, que contempla los diversos estratos del epitelio sano, y se analiza por medio de la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias. En el Capítulo 4, se propone un modelo de dinámica viral basado en el modelo de dinámica celular del capítulo anterior, y se realiza

un estudio cualitativo del mismo. Finalmente, el Capítulo 5 muestra resultados de simulaciones numéricas para realizar una discusión entre la información que arroja la literatura, el análisis teórico y el numérico.

# Capítulo 2

## Preliminares matemáticos

Este capítulo ilustra algunas definiciones, conceptos, teoremas y sus derivados de la teoría de las ecuaciones diferenciales que son relevantes para la tesis. La finalidad es contextualizar en términos matemáticos al lector para brindar rigurosidad y veracidad, por medio de herramientas matemáticas. También, es para dar soporte a los resultados del análisis cualitativo del modelo de dinámica celular y viral de los capítulos posteriores.

### 2.1. Teoría sobre modelación matemática

**Definición 2.1.** *Un modelo matemático es una descripción, en lenguaje matemático, de un objeto que existe en un universo no-matemático.*

Esta definición tiene tal grado de utilidad que cumple con el primer objetivo específico del trabajo de investigación que se quiere realizar. Existen dos tipos de modelos matemáticos: determinísticos y estocásticos. En un modelo determinístico se controlan los aspectos que intervienen en un fenómeno, lo que permite predecir con exactitud sus resultados. En un modelo estocástico no es posible controlar los aspectos que intervienen en un fenómeno, lo que puede producir posibles resultados en función de probabilidades [34].

Para representar un fenómeno biológico en un lenguaje matemático, existen diversos objetos matemáticos que cumplen con esta función, desde ecuaciones lineales hasta sistemas de ecuaciones diferenciales parciales. Las *ecuaciones diferenciales ordinarias* permiten modelar la propagación de enfermedades infecciosas, debido a que describen la tasa de cambio respecto a las variables que inciden en el fenómeno descrito en un modelo matemático en el tiempo. También, hay objetos matemáticos que pueden arrojar información más precisa, al analizar las tasas de cambio de las variables del fenómeno respecto al tiempo y el espacio como las *ecuaciones diferenciales parciales*; o dada la información del fenómeno se puede construir el modelo por medio de *ecuaciones estocásticas*. Debido a que el modelo de dinámica celular y viral se describe en ecuaciones diferenciales ordinarias, se presenta la siguiente definición.



**Definición 2.2.** [35] Una *ecuación diferencial ordinaria* (EDO) de orden  $n$  es una ecuación de la forma

$$\frac{d^n x}{dt^n} = F \left( t, x, \frac{dx}{dt}, \frac{d^2 x}{dt^2}, \dots, \frac{d^{n-1} x}{dt^{n-1}} \right), \quad (2.1)$$

donde  $F$  es una función diferenciable (de clase  $C^r$ ,  $r \geq 1$ ) definida en un dominio  $U$  de un espacio de dimensión  $n + 1$  (el tiempo  $t$  y las derivadas de la función desconocida de órdenes desde 0 hasta  $n - 1$  inclusive).

Note que  $F$  se dice que es de clase  $C^r$  en el dominio  $U$  (conjunto abierto, conexo y no vacío), si todas sus derivadas hasta el orden  $r$  existen y son continuas.

**Teorema 2.1.** [35] La ecuación de orden  $n$  (2.1) es equivalente a un sistema de  $n$  ecuaciones diferenciales de primer orden

$$x'_1 = x_2, \dots, x'_{n-1} = x_n, \quad x'_n = F(t, x_1, \dots, x_{n-1}), \quad (2.2)$$

en el sentido de que si  $\varphi$  es una solución de la ecuación (2.1), entonces el vector formado de las derivadas  $(\varphi, \varphi', \dots, \varphi^{(n-1)})$  es una solución del sistema (2.2), y si  $(\varphi_1, \dots, \varphi_n)$  es una solución del sistema (2.2), entonces  $\varphi_1$  es una solución de la ecuación (2.1).

El teorema anterior indica que una ecuación diferencial ordinaria de orden  $n$  se puede reescribir como un sistema de  $n$  ecuaciones diferenciales de primer orden. Note que  $\frac{dx}{dt} = x'$  y  $x^{(n-1)}$  es la derivada de orden  $n - 1$ .

**Definición 2.3.** [35] Un *sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias* es un sistema de ecuaciones de la forma

$$\frac{d^{n_i} x_i}{dt^{n_i}} = f_i(t, x, \dots), \quad i = 1, \dots, n, \quad (2.3)$$

que involucra  $n$  funciones desconocidas  $x_i$ , donde los argumentos de cada función  $f_i$  incluyen la variable independiente  $t$ , las funciones desconocidas  $x_j$  y sus derivadas de  $x_j$  de orden menor que  $n_j$  ( $j = 1, \dots, n$ ).

De aquí en adelante, se asume que  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  es un conjunto abierto y la notación  $\frac{dx}{dt} = \mathbf{x}' = \left( \frac{dx_1}{dt}, \dots, \frac{dx_n}{dt} \right)^T \in \mathbb{R}^n$ .

**Teorema 2.2.** [35] El sistema (2.3) es equivalente a un sistema de

$$N = \sum_{i=1}^n n_i,$$

ecuaciones de primer orden. En otras palabras, la dimensión del espacio fase del sistema (2.3) es igual a  $N$ .

Un sistema EDO de la forma (2.3) con una condición inicial puede que tenga o no solución, y si existe, puede que sea única o haya múltiples de estas. Por lo tanto, es necesario establecer condiciones que garanticen la existencia y unicidad de una solución, por lo que se presentan las siguientes definiciones.

**Definición 2.4.** [36] La función  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  se dice que es **diferenciable** en  $\hat{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$  si existe una transformación lineal  $Df(\hat{\mathbf{x}}) \in L(\mathbb{R}^n)$  que satisface

$$\lim_{\|\mathbf{h}\| \rightarrow 0} \frac{\|f(\hat{\mathbf{x}} + \mathbf{h}) - f(\hat{\mathbf{x}}) - Df(\hat{\mathbf{x}})\mathbf{h}\|}{\|\mathbf{h}\|} = 0,$$

donde  $\|\cdot\|$  denota la norma euclidiana en  $\mathbb{R}^n$  y  $L(\mathbb{R}^n)$  es el espacio de transformaciones lineales de  $\mathbb{R}^n$  en  $\mathbb{R}^n$ . La transformación lineal  $Df(\hat{\mathbf{x}})$  es denominado la **derivada** de  $f$  en  $\hat{\mathbf{x}}$ .

**Definición 2.5.** [36] Una función  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  se dice que satisface una **condición tipo Lipschitz** en  $\Omega$  si existe una constante positiva  $K$  tal que para todo  $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \Omega$

$$|f(\mathbf{x}) - f(\mathbf{y})| \leq K|\mathbf{x} - \mathbf{y}|.$$

La función  $f$  se dice **localmente lipschitz** en  $\Omega$  si para punto  $\mathbf{x}_0 \in \Omega$  existe una  $\varepsilon$ -vecindad de  $\mathbf{x}_0$ ,  $N_\varepsilon(\mathbf{x}_0) \subset \Omega$  y una constante  $K_0 > 0$  tal que para todo  $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in N_\varepsilon(\mathbf{x}_0)$

$$|f(\mathbf{x}) - f(\mathbf{y})| \leq K_0|\mathbf{x} - \mathbf{y}|.$$

Por una  $\varepsilon$ -vecindad de  $\mathbf{x}_0$  de un punto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ , se entiende por una bola abierta de radio positivo

$$N_\varepsilon(\mathbf{x}_0) = \{\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n \mid |\mathbf{x} - \mathbf{x}_0| < \varepsilon\}.$$

**Lema 2.1.** Sea  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Entonces si  $f \in C^1(\Omega)$ ,  $f$  es localmente Lipschitz en  $\Omega$ .

**Teorema 2.3.** [36](Teorema fundamental de existencia y unicidad) Sea  $\mathbf{x}_0 \in \Omega$  y asuma que  $f \in C^1(\Omega)$ . Entonces existe  $0 < a \in \mathbb{R}$  tal que el problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \mathbf{x}' &= f(\mathbf{x}), \\ \mathbf{x}(\mathbf{0}) &= \mathbf{x}_0 \end{aligned} \tag{2.4}$$

tiene una única solución  $\mathbf{x}(t)$  en el intervalo  $[-a, a]$ .

La demostración puede verse en [36].

## 2.2. Equilibrio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomas

En este trabajo de investigación, se considera un sistema de ecuaciones diferenciales autónomas no lineales, es decir, un sistema de la forma

$$\mathbf{x}' = f(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad (2.5)$$

donde  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ . En esta sección se muestran algunos resultados de la teoría de sistemas de ecuaciones no lineales que demuestran la equivalencia topológica del comportamiento local de un sistema no lineal cerca de un punto de equilibrio, con el comportamiento de un sistema lineal cerca del origen.

**Definición 2.6.** [36] *El sistema diferencial (2.5) donde  $(f_1(x_1), \dots, f_n(x_n)) = f(\mathbf{x}) \in C^1$  con  $\Omega$  subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ , se dice **autónomo** si la función  $f(\mathbf{x})$  no depende explícitamente del tiempo  $t$ . El sistema es **no autónomo** si  $f(\mathbf{x})$  depende explícitamente del tiempo  $t$ .*

**Definición 2.7.** *Un punto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$  es llamado **punto de equilibrio** de (2.5) si  $f(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}$ .*

### 2.2.1. Linealización de sistemas EDO

En general, no es posible resolver de manera analítica el sistema no lineal (2.5); sin embargo, existen resultados que establecen la equivalencia topológica del comportamiento cualitativo de las soluciones del sistema no lineal con las del sistema lineal cerca de un punto de equilibrio. En otras palabras, analizar el sistema lineal ayuda a resolver el problema no lineal, por lo tanto, se presentan algunas definiciones sobre linealización y sistemas linealizados.

**Definición 2.8.** [36] *Sea  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función diferenciable, entonces la derivada  $Df(\mathbf{x}^*)$ , donde  $\mathbf{x}^*$  es un punto de equilibrio, es dada por la matriz Jacobiana de tamaño  $n \times n$ ,*

$$J(\mathbf{x}^*) = Df(\mathbf{x}^*) = \left[ \frac{\partial f_i(\mathbf{x}^*)}{\partial x_j} \right] = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\mathbf{x}^*) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\mathbf{x}^*) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\mathbf{x}^*) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\mathbf{x}^*) \end{pmatrix}.$$

**Definición 2.9.** [36] *Considere el sistema no lineal (2.5). Se define el sistema*

$$\mathbf{x}' = A\mathbf{x}, \quad (2.6)$$

*como la linealización de (2.5), con la matriz  $A = Df(\mathbf{x}^*)$  y  $\mathbf{x}^*$  es un punto de equilibrio.*

**Teorema 2.4.** [36] *Si  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es diferenciable en  $\mathbf{x}^*$ , entonces las derivadas parciales  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ ,  $i, j = 1, \dots, n$ , existen en  $\mathbf{x}^*$  y para todo  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ,*

$$Df(\mathbf{x}^*) \mathbf{e}_j = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_j}(\mathbf{x}^*) \mathbf{e}_i \quad (1 \leq j \leq n),$$

*donde  $\{e_1, \dots, e_n\}$  es la base estándar de  $\mathbb{R}^n$ .*

La función lineal  $A\mathbf{x} = Df(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$  es llamada la *parte lineal* de  $f$  (2.5) en  $\mathbf{x}^*$ .

**Definición 2.10.** [36] Un punto de equilibrio  $\mathbf{x}^*$  es llamado **hiperbólico** de (2.5) si ninguno de los valores propios de la matriz  $Df(\mathbf{x}^*)$  tienen parte real cero.  $\mathbf{x}^*$  es un punto de equilibrio **no hiperbólico** si no es un punto hiperbólico.

**Definición 2.11.** [36] Dada la solución  $\mathbf{x}(t) = e^{At}\mathbf{x}_0$  al problema de valor inicial

$$\begin{aligned}\mathbf{x}' &= A\mathbf{x}, \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0.\end{aligned}\tag{2.7}$$

El conjunto de mapeos  $e^{At} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  se denomina **flujo** del sistema lineal (2.6).

**Definición 2.12.** [36] Si todos los valores propios de la matriz  $A$  de tamaño  $n \times n$  tiene parte real no cero, entonces el flujo  $e^{At} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es llamado **flujo hiperbólico** y (2.7) es llamado un **sistema lineal hiperbólico**.

**Definición 2.13.** [36] Sea  $f \in C^1(\Omega)$ . Para  $\mathbf{x}_0 \in \Omega$ , sea  $\Phi(t, \mathbf{x}_0)$  la solución del problema de valor inicial (2.4) definida en su intervalo maximal de existencia  $I(\mathbf{x}_0)$ . Entonces para  $t \in I(\mathbf{x}_0)$ , el conjunto mapeos  $\Phi_t$  definido como  $\Phi_t(\mathbf{x}_0) = \Phi(t, \mathbf{x}_0)$  se denomina **flujo** de la ecuación diferencial (2.5).

Un sistema dinámico es una función  $\Phi(t, \mathbf{x})$ , definida para todo  $t \in \mathbb{R}$ , que describe como los puntos  $\mathbf{x} \in \Omega$  se desplazan con respecto al tiempo. Por lo tanto, se presenta la siguiente definición.

**Definición 2.14.** [36] Un **sistema dinámico** en  $\Omega$  es un mapeo de clase  $C^1$

$$\Phi : \mathbb{R} \times \Omega \rightarrow \Omega.$$

Si  $\Phi_t(\mathbf{x}) = \Phi(t, \mathbf{x})$ , entonces  $\Phi_t$  satisface

1.  $\Phi_0(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$  para todo  $\mathbf{x} \in \Omega$ ,
2.  $(\Phi_t \circ \Phi_s)(\mathbf{x}) = \Phi_{t+s}(\mathbf{x})$  para todo  $s, t \in \mathbb{R}$  y  $\mathbf{x} \in \Omega$ .

## 2.2.2. Teorema de Hartman-Grobman

El teorema de Hartman-Grobman es un resultado de la teoría cualitativa de los sistemas EDO que es de utilidad en esta investigación. El teorema muestra que cerca de un punto de equilibrio hiperbólico, el flujo del sistema no lineal (2.5) tiene la misma estructura cualitativa que el flujo del sistema lineal (2.6).

**Definición 2.15.** [36] Dos sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos tales como (2.5) y (2.6), se dicen **topológicamente equivalentes** en una vecindad del origen o que tienen la misma estructura cualitativa cerca del origen, si existe un homeomorfismo  $H$  que mapea un conjunto abierto  $U$  que contiene el origen en un conjunto abierto  $V$  que contiene el origen, el cual mapea las trayectorias de (2.5) en  $U$ , en las trayectorias de (2.6) en  $V$  y conserva su orientación en el tiempo, en el sentido de que si una trayectoria se dirige de  $\mathbf{x}_1$  a  $\mathbf{x}_2$  en  $U$ , entonces su imagen se

dirige de  $H(\mathbf{x}_1)$  a  $H(\mathbf{x}_2)$  en  $V$ . Si el homeomorfismo  $H$  preserva la parametrización en el tiempo, entonces se dice que los sistemas (2.5) y (2.6) son topológicamente conjugados en una vecindad del origen.

**Teorema 2.5.** [36](Teorema Hartman-Grobman) Sea  $\Omega$  subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene el origen, sea  $f \in C^1(\Omega)$ , y sea  $\phi_t$  el flujo del sistema no lineal (2.5). Suponga que  $f(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$  y la matriz  $A = Df(\mathbf{0})$  tiene valores propios con parte real no cero. Entonces hay un homeomorfismo  $H$  de un conjunto abierto  $U$  que contiene el origen en un conjunto abierto  $V$  que contiene el origen tal que para cada  $\mathbf{x}_0 \in U$ , hay un intervalo abierto  $I_0 \subset \mathbb{R}$  que contiene el cero tal que para cada  $\mathbf{x}_0 \in U$  y  $t \in I_0$

$$H \circ \phi_t(\mathbf{x}_0) = e^{At}H(\mathbf{x}_0);$$

es decir,  $H$  asigna trayectorias de (2.5) cerca del origen en trayectorias de (2.6) cerca del origen y preserva la parametrización en el tiempo.

La demostración puede verse en [36].

## 2.3. Teoría de estabilidad

Sea  $\hat{\mathbf{x}}$  cualquier solución del sistema (2.5). Wiggins [37] afirma que, en términos coloquiales,  $\hat{\mathbf{x}}$  es estable si soluciones que inician “cerca” a  $\hat{\mathbf{x}}$  en un tiempo dado, permanecen cerca a esta solución para todo tiempo posterior.  $\hat{\mathbf{x}}$  es asintóticamente estable si soluciones cercanas no solo permanecen cerca sino que convergen a  $\hat{\mathbf{x}}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Estos conceptos se formalizan a continuación.  $x$

**Definición 2.16.** [37] Sea  $\hat{\mathbf{x}}(t) \in \Omega$  una solución del sistema (2.5). Se dice **estable** si dado  $\varepsilon > 0$ , existe un  $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$  tal que para cualquier otra solución  $\mathbf{y}(t)$  de (2.5) que satisfice  $\|\hat{\mathbf{x}}(t_0) - \mathbf{y}(t_0)\| < \delta$  entonces  $\|\hat{\mathbf{x}}(t) - \mathbf{y}(t)\| < \varepsilon$  para  $t > t_0$ ,  $t_0 \in \mathbb{R}$ .

La anterior definición se conoce como estabilidad en el sentido Lyapunov.

**Definición 2.17.** [37]  $\hat{\mathbf{x}}(t)$  se dice **asintóticamente estable** si es estable en el sentido Lyapunov y para cualquier otra solución  $\mathbf{y}(t)$  de (2.5), existe una constante  $b > 0$  tal que si  $\|\hat{\mathbf{x}}(t_0) - \mathbf{y}(t_0)\| < b$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\hat{\mathbf{x}}(t) - \mathbf{y}(t)\| = 0$ .

**Definición 2.18.** [37]  $\hat{\mathbf{x}}(t)$  se dice **inestable** para el sistema (2.5) si no es estable.

**Teorema 2.6.** [37] Suponga que todos los valores propios de  $Df(\mathbf{x}^*)$  tienen parte real negativa. Entonces, el equilibrio  $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$  del sistema autónomo (2.5) es asintóticamente estable.

**Teorema 2.7.** [37] Suponga que al menos un valor propio de  $Df(\mathbf{x}^*)$  tienen parte real positiva. Entonces, el equilibrio  $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$  del sistema autónomo (2.5) es inestable.

### 2.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz

Según el Teorema 2.6, para determinar que un equilibrio del sistema (2.5) linealizado sea estable, se necesita verificar que el signo de todas las partes reales de los valores propios asociados a  $A = Df$  sean negativas, lo que se convierte en un problema difícil de tratar. Esencialmente, la solución de este problema sin requerir una evaluación directa de todas las raíces de la ecuación característica es de gran interés. Para esto se presentan las siguientes definiciones.

**Definición 2.19.** [38] Sea  $V$  un espacio vectorial sobre el campo  $F$  y sea  $T$  un operador lineal sobre  $V$ . Un **valor propio** de  $T$  es un escalar  $\lambda$  de  $F$  tal que existe un vector no nulo  $\alpha$  con  $T\alpha = \lambda\alpha$ . Si  $\lambda$  es un valor propio de  $T$ , entonces

- cualquier  $\alpha$  tal que  $T\alpha = \lambda\alpha$  se llama un **vector propio** de  $T$  asociado al valor propio  $\lambda$ ;
- la colección de todos los  $\alpha$  tales que  $T\alpha = \lambda\alpha$  se llama **espacio propio asociado a  $\lambda$** .

**Definición 2.20.** [38] Si  $A$  es una matriz  $n \times n$  sobre un campo  $F$ , un valor propio de  $A$  en  $F$  es un escalar  $\lambda$  de  $F$  tal que la matriz  $(A - \lambda I)$  es singular (no invertible).

Al no ser invertible la matriz  $(A - \lambda I)$ , se obtiene a partir del álgebra lineal que  $\det(A - \lambda I) = 0$ , esto último conduce a una ecuación algebraica cuya variable es  $\lambda$ , es decir,  $f(\lambda) = \det(A - \lambda I) = \det(\lambda I - A) = 0$ . Las raíces o ceros de  $f$  representan los valores propios de  $A$  en el campo  $F$  y  $f$  se le llama **polinomio característico** de  $A$ , como se aprecia a continuación.

$$f(\lambda) = \begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (2.8)$$

Desarrollar el determinante (2.8) equivale a obtener la ecuación característica o polinomio característico de grado  $n$ -ésimo

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0. \quad (2.9)$$

Se puede asumir que  $a_0 > 0$ , debido a que en el cálculo del determinante (2.8) se tiene que  $a_0 = (-1)^n$ ; para  $n$  impar, se puede multiplicar toda la ecuación por  $-1$  para que  $a_0$  sea igual a  $+1$ .

El problema de determinar el signo de la parte real de todos los valores propios fue formulado por primera vez en 1868 por Maxwell, quien obtuvo una solución para  $n = 3$ . En 1877, Routh pudo resolver condiciones más generales para  $n = 4$  y  $n = 5$ . Hurwitz obtuvo la solución analítica adecuada en 1895. El algoritmo de Routh y el criterio de Hurwitz son equivalentes, aunque su forma es diferente. A continuación se explica la idea principal.

Se construye la siguiente matriz a partir de los coeficientes  $a_0, a_1, \dots, a_n$  del polinomio (2.9) como se sigue

$$\begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \cdots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \cdots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Esta matriz se construye de la siguiente manera: comenzando con  $a_1$ , la primera fila es una matriz secuencial de los coeficientes con índices impares en la ecuación (2.9). Los elementos de cada fila posterior se forman de tal manera que para  $0 < 2j - i \leq n$ , el elemento general,  $a_{ij} = a_{2j-i}$ , de lo contrario  $a_{ij} = 0$ . Como resultado de tal construcción, los coeficientes  $a_1, \dots, a_n$  están en la diagonal principal de la matriz, y todos los elementos de la última columna son iguales a cero, excepto el último elemento. Se consideran los menores principales de la diagonal de la matriz (2.10) de la siguiente forma

$$\Delta_1 = a_1, \quad \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix}, \quad \dots, \quad \Delta_n = a_n \Delta_{n-1}. \quad (2.11)$$

La última expresión se hace evidente si se observa que en la última columna de la matriz (2.10) todos los elementos, excepto uno, son iguales a cero.

**Teorema 2.8.** [39] *En la ecuación algebraica (2.9), con coeficientes reales y un coeficiente positivo para el término principal, para que todas las raíces tengan partes reales negativas, la condición necesaria y suficiente es que todos los menores principales en (2.11) sean positivos, es decir*

$$\Delta_1 > 0, \quad \Delta_2 > 0, \quad \dots, \quad \Delta_{n-1} > 0, \quad \Delta_n > 0.$$

Lo expuesto en esta subsección puede ser consultado en [39]. Particularmente, para polinomios de grado  $n = 2, 3, 4, 5$  el Teorema 2.8, se resume a continuación.

1. Si  $n = 2$ , entonces  $a_1 > 0$  y  $a_2 > 0$ .
2. Si  $n = 3$ , entonces  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ , y  $a_1 a_2 > a_3$ .
3. Si  $n = 4$ , entonces  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ ,  $a_4 > 0$  y  $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$ .
4. Si  $n = 5$ , entonces  $a_i > 0$  para  $i = 1, 2, 3, 4, 5$ ,  $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$  y  $(a_1 a_4 - a_5)(a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4) > a_5(a_1 a_2 - a_3)^2 + a_1 a_5^2$ .

## 2.4. Criterios de no existencia de órbitas periódicas

Existen algunos criterios que permiten identificar regiones donde no existen órbitas periódicas en sistemas bidimensionales. El criterio de Bendixson (o criterio negativo de bendixson) hace uso de la divergencia para medir el flujo saliente y entrante del campo vectorial bidimensional. El criterio de Dulac generaliza el criterio anterior por medio de funciones llamadas multiplicadores de Dulac. A continuación se formalizan estas ideas.

**Teorema 2.9.** [40](Criterio negativo de Bendixson) *Considere el sistema dinámico (2.5) dos dimensional. Sea  $f_1(x_1, x_2)$  y  $f_2(x_1, x_2)$  funciones continuamente diferenciables en algún dominio simplemente conexo  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ . Si*

$$\operatorname{div}(f_1, f_2) = \nabla \cdot (f_1, f_2) = \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2}$$

*es de un signo en  $\Omega$ , no puede haber una órbita cerrada contenida en  $\Omega$ .*

**Teorema 2.10.** [40](Criterio de Dulac) *Considere el sistema dinámico (2.5) dos dimensional. Sea  $\Phi(x_1, x_2)$  una función suave en algún dominio simplemente conexo  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ . Si*

$$\operatorname{div}(\Phi f_1, \Phi f_2) = \nabla \cdot (\Phi f_1, \Phi f_2) = \frac{\partial(\Phi f_1)}{\partial x_1} + \frac{\partial(\Phi f_2)}{\partial x_2}$$

*tiene un único signo en  $\Omega$ , no puede haber una órbita cerrada contenida en  $\Omega$ .*

Cabe resaltar que el criterio de Dulac es una generalización del criterio de Bendixson, cuando el multiplicador de Dulac  $\Phi(x_1, x_2) = 1$ . Para más información, ver [40].

## 2.5. Método directo de Lyapunov

La sección anterior muestra resultados que permiten clasificar la estabilidad local de un punto de equilibrio, en el sentido de Lyapunov, en estable, asintóticamente estable o inestable. Para los sistemas lineales es bien sabido que si la solución de un sistema es asintóticamente estable respecto a un punto de equilibrio, la estabilidad asintótica se mantiene para cualquier condición inicial. Desafortunadamente, para los sistemas no lineales esto no es suficiente, y es aquí cuando surge la noción de estabilidad asintótica global.

Intuitivamente, un equilibrio es global asintóticamente estable si es estable en el sentido Lyapunov y satisface que el límite cuando  $t$  tiende a infinito, para cualquier condición inicial, tiende hacia el punto. Establecer cuándo un equilibrio es global asintóticamente estable no es una tarea fácil, sin embargo, Lyapunov propuso un método a través de funciones escalares, para comprobar la estabilidad global de este tipo de puntos. A continuación se muestran algunos resultados.



**Definición 2.21.** [41] Sea  $V(\mathbf{x})$  una función escalar continua definida en  $\Omega$ , es decir,  $V \in C(\Omega, \mathbb{R})$  y  $V(\mathbf{0}) = 0$ , se dice **definida positiva** si y sólo si  $V(\mathbf{x}) > 0$  para  $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ ,  $\mathbf{x} \in \Omega$ .

**Definición 2.22.** [41]  $V(\mathbf{x})$  se dice **semidefinida positiva** en  $\Omega$  si  $V(\mathbf{x}) \geq 0$  (con igualdad solo en ciertos puntos) para todo  $\mathbf{x} \in \Omega$ .

**Definición 2.23.** [41]  $V(\mathbf{x})$  se dice **definida negativa (semidefinida negativa)** en  $\Omega$  si y sólo si  $-V(\mathbf{x})$  es definida positiva (semidefinida positiva) en  $\Omega$ .

**Teorema 2.11.** [41](Estabilidad de Lyapunov) Si existe una función escalar definida positiva  $V(\mathbf{x}) \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^+)$  (llamada una función de Lyapunov) tal que  $V'(\mathbf{x}) \leq 0$  en  $\Omega$ , entonces la solución trivial del sistema diferencial (2.5) es **estable**. Si  $V(\mathbf{x}) \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^+)$  es definida positiva, además  $V'(\mathbf{x})$  es definida negativa, entonces el sistema diferencial (2.5) es **asintóticamente estable**. Aquí  $V'(\mathbf{x})$  se escribe como se sigue

$$\frac{dV(\mathbf{x})}{dt} = V'(\mathbf{x}) = \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial x_1} \frac{dx_1}{dt} + \dots + \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial x_n} \frac{dx_n}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial x_i} f_i(\mathbf{x}).$$

### 2.5.1. Estabilidad de sistemas al límite

Los sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos pueden reescribirse como sistemas asintóticamente autónomos reducidos con un sistema al límite que es relativamente más fácil de analizar respecto al original [42]. Esto con la finalidad de mostrar que el comportamiento a largo plazo de las soluciones de los sistemas asintóticamente autónomos es similar a el comportamiento a largo plazo de las soluciones de sus sistemas al límite. A continuación, se presentan la siguientes definiciones.

**Definición 2.24.** [43] Un punto  $\hat{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$  es llamado un **punto  $\omega$ -límite** de  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ , denotado por  $\omega(\mathbf{x})$  si existe una sucesión  $\{t_i\}$  tal que

$$\phi(t_i, \mathbf{x}) \rightarrow \hat{\mathbf{x}} \text{ cuando } t_i \rightarrow +\infty.$$

**Definición 2.25.** [43] Un punto  $\hat{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$  es llamado un **punto  $\alpha$ -límite** de  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ , denotado por  $\alpha(\mathbf{x})$  si existe una sucesión  $\{t_i\}$  tal que

$$\phi(t_i, \mathbf{x}) \rightarrow \hat{\mathbf{x}} \text{ cuando } t_i \rightarrow -\infty.$$

**Definición 2.26.** [43] El conjunto de todos los puntos  $\omega$ -límite de un flujo es llamado **conjunto  $\omega$ -límite**. Similarmente, el conjunto de todos los puntos  $\alpha$ -límite de un flujo es llamada **conjunto  $\alpha$ -límite**.

**Definición 2.27.** [42] Considere los sistemas

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = f(t, \mathbf{x}), \tag{2.12}$$

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = g(\mathbf{y}), \tag{2.13}$$

en  $\mathbb{R}^n$ . La ecuación (2.12) se llama **sistema asintóticamente autónomo**, con una ecuación al límite (2.13), si

$$f(t, \mathbf{x}) \rightarrow g(\mathbf{x}), \quad t \rightarrow \infty, \quad \text{es localmente uniforme en } \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad (2.14)$$

es decir, para  $\mathbf{x}$  en cualquier subconjunto compacto de  $\mathbb{R}^n$ .

**Lema 2.2.** [44] Considere los sistemas (2.12) y (2.13), donde  $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ ,  $f$  y  $g$  son funciones continuas que satisfacen una condición local tipo Lipschitz en cualquier conjunto compacto  $X \subset \mathbb{R}^n$  y se satisface la condición (2.14). Además, sean  $\Phi(t, t_0, \mathbf{x}_0)$  y  $\varphi(t, t_0, \mathbf{y}_0)$  soluciones de estos sistemas, respectivamente. Suponga que  $\mathbf{e} \in X$  es un equilibrio local asintóticamente estable del sistema al límite y su región atractiva es

$$W(\mathbf{e}) = \{\mathbf{y} \in X \mid \varphi(t, t_0, \mathbf{y}) \rightarrow \mathbf{e}, t \rightarrow +\infty\}.$$

Sea  $W_\Phi$  el conjunto  $\omega$ -límite de  $\Phi(t, t_0, \mathbf{x}_0)$ . Si  $W_\Phi \cap W(\mathbf{e}) \neq \emptyset$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \Phi(t, t_0, \mathbf{x}_0) = \mathbf{e}$ .

## 2.6. Métodos de diferenciación numérica

Los métodos de diferenciación numérica han sido tradicionalmente usados para simular soluciones aproximadas a problemas de análisis matemático. Una fórmula que produce una aproximación a la derivada de una función dada en un punto, mediante una combinación lineal de valores de la función, se denomina *fórmula de diferenciación numérica* [45]. Esta fórmula fue abordada por Klopfenstein y Reiher para resolver problemas que implicaran baja estabilidad en el método de *fórmula de diferenciación hacia atrás* (BDF por sus siglas en inglés) de orden  $k$ . De aquí en adelante, se detalla acerca de los métodos mencionados, que son de interés para la investigación. Se asume que  $y \in \mathbb{R}^n$  y se omite la notación en negrita.

### 2.6.1. Fórmula de diferenciación hacia atrás

Uno de los métodos más implementados para resolver problemas rígidos (tipo stiff) es el BDF. Una aproximación a una solución local de  $y' = f(t, y)$  en  $t_n$ , definida en un intervalo  $a \leq t \leq b$  con  $y(a) = y_0 \in \mathbb{R}^n$  satisface lo siguiente

$$u' = F(t, u), \quad u(t_n) = y_n, \quad (2.15)$$

al integrar (2.15), se obtiene

$$u(t_n + h) = y_n + \int_{t_n}^{t_n+h} F(x, u(x)) dx. \quad (2.16)$$

Interpolando  $s$  valores de  $F_{n,j} = F(t_{n,j}, y_{n,j})$ , en el segundo término del lado derecho de la ecuación (2.16), con un polinomio  $P(x)$  y calculando la integral se tiene la fórmula

$$y_{n+1} = y_n + h \sum_{j=1}^s c_j F(t_{n,j}, y_{n,j}),$$

donde

$$c_j = \int_a^b L_j(x) dx \text{ y } L_j(x) = L_{n,j}(x) = \frac{(x - x_1) \cdots (x - x_{j-1})(x - x_{j+1}) \cdots (x - x_n)}{(x_j - x_0) \cdots (x_j - x_{j-1})(x_j - x_{j+1}) \cdots (x_j - x_n)},$$

para cada  $j = 1, \dots, s$ . Para los métodos de un paso se requiere que los puntos  $t_{n,j} \in [t_n, t_n + h]$ . Al llegar a  $t_n$ , la *fórmula de diferenciación hacia atrás de orden  $k$*  (BDFk) aproxima a la solución  $y(t)$  mediante el polinomio  $P(t)$  que interpola  $y_{n+1}$ , y las aproximaciones previamente calculadas  $y_n, y_{n-1}, \dots, y_{n+1-k}$ . El polinomio es para satisfacer (2.15) en  $t_{n+1}$ . Este requerimiento equivale a una ecuación algebraica para  $y_{n+1}$

$$P'(t_{n+1}) = F(t_{n+1}, P(t_{n+1})) = F(t_{n+1}, y_{n+1}).$$

Cuando el tamaño del paso es una constante  $h$ , las fórmulas Adams y BDF son miembros de una clase de fórmulas llamadas *métodos lineales multipaso* (LMMs por sus siglas en inglés) [46]. Estas fórmulas tienen la forma

$$\sum_{i=0}^k \alpha_i y_{n+1-i} = h \sum_{i=0}^k \beta_i F(t_{n+1-i}, y_{n+1-i}). \quad (2.17)$$

## 2.6.2. Fórmula de diferenciación numérica

Una forma equivalente de reescribir la ecuación (2.17), está dada por

$$\sum_{m=1}^k \frac{1}{m} \nabla^m y_{n+1} - h F(t_{n+1}, y_{n+1}) = 0. \quad (2.18)$$

Esta ecuación implícita para  $y_{n+1}$  se resuelve normalmente con un método simplificado de Newton. La iteración inicia con un valor predicho mediante la simple fórmula

$$y_{n+1}^{(0)} = \sum_{m=0}^k \nabla^m y_n. \quad (2.19)$$

Note que la expresión (2.19) (predictor estándar) emplea un valor más del pasado que el usado para el método BDFk (2.18), Klopfenstein y Reihner consideraron como este valor extra pudiera ser usado para mejorar la estabilidad de la BDFk. Klopfenstein, estudió métodos de la forma

$$\sum_{m=1}^k \frac{1}{m} \nabla^m y_{n+1} - hF(t_{n+1}, y_{n+1}) - \kappa \gamma_k (y_{n+1} - y_{n+1}^{(0)}) = 0, \quad (2.20)$$

que denominó *fórmulas de diferenciación numérica* (NDF's por sus siglas en inglés). Aquí  $\kappa$  es un parámetro escalar y los coeficientes  $\gamma_k$  están dados por

$$\gamma_k = \sum_{j=1}^k \frac{1}{j},$$

si  $\kappa = 0$ , la NDF descrita en la expresión (2.20) se reduce a la BDF descrita en la expresión (2.18). El error de truncamiento de la NDF está dado por la expresión

$$\left( \kappa \gamma_k + \frac{1}{k+1} \right) h^{k+1} y^{(k+1)}.$$

Para más información ver [47].

# Capítulo 3

## Modelación y análisis de la dinámica de células epiteliales

### 3.1. Introducción

Los queratinocitos son las células que más abundan en la epidermis y están ligadas a los sucesivos estadios de diferenciación terminal. Los cambios morfológicos y bioquímicos que tienen estas células, conforman al menos cuatro estratos del tejido epitelial, clasificados en capas: profunda, intermedia o superficial. Las células de la capa profunda son las del estrato basal, que constituyen el compartimiento germinativo del epitelio. Estas células proliferan mediante una mitosis cíclica hasta ir formando la capa intermedia, conformada por el estrato espinoso y el granuloso. Finalmente, las células de la capa superficial son el resultado de la diferenciación terminal del queratinocito (corneocito), conformada por el estrato córneo.

Para esta investigación, la dinámica celular se contempla en la clasificación por capa profunda, intermedia y superficial, no obstante, el modelo se plantea haciendo uso de los términos estrato basal, espinoso y córneo. La capa intermedia incluye al estrato espinoso y al granuloso, pero este último se considera similar al espinoso y se describen en una sola variable.

La diferenciación de los queratinocitos se produce en la capa profunda e intermedia, debido a que estas células aún conservan el núcleo, mientras que los corneocitos son células anucleadas. La diferenciación puede ser de tipo lateral y suprabasal. La diferenciación lateral es aquella que produce otras células del mismo estrato. La diferenciación suprabasal es aquella que produce otras células que cambian de estrato. De aquí en adelante se entiende por diferenciación lateral como proliferación celular y por diferenciación suprabasal simplemente como diferenciación celular. También se considera el término susceptible y sano similar.

La Figura 3.1 ilustra la proliferación y diferenciación celular descrita antes. Una célula madre epidérmica podría comprender del 2 al 7% de las células del estrato basal, que puede crear células amplificadoras transitorias (células diferenciadas que pertenecen a un mismo estrato) por medio de proliferación celular, o pueden crear células que pasan a otro estrato por diferenciación celular [48].

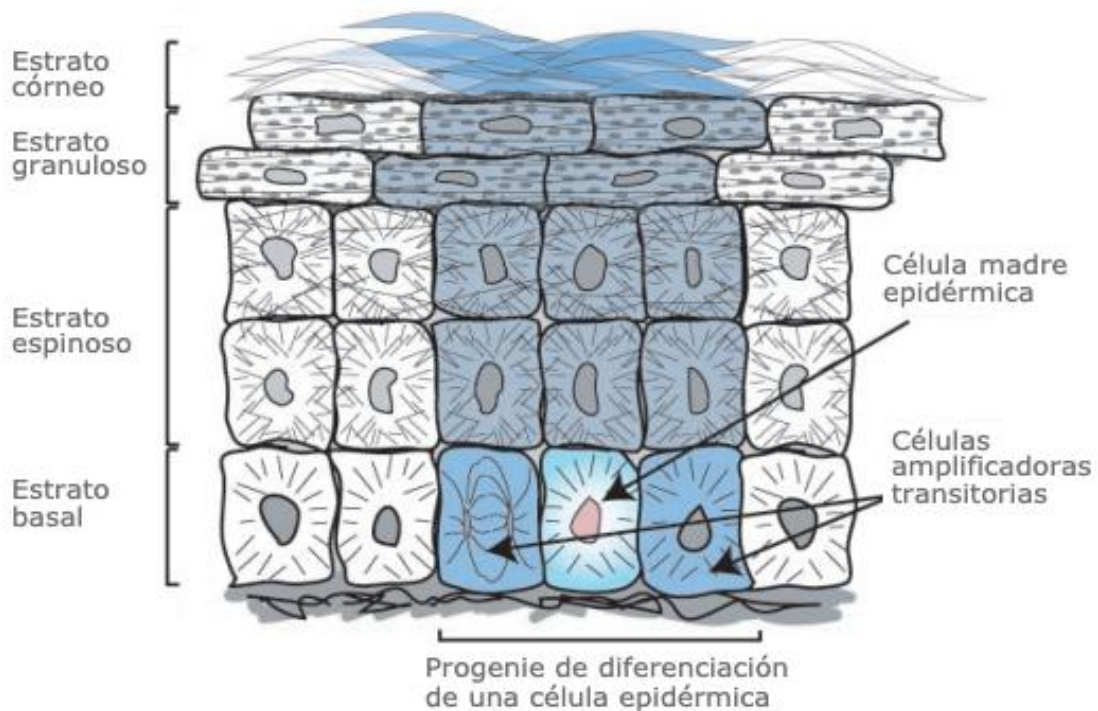


Figura 3.1: Diagrama de la unidad proliferativa epidérmica. Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913119/>

Algunos elementos expuestos en el Capítulo 1 y lo mencionado en esta sección, proporcionan información para formular un modelo de dinámica celular en la siguiente sección. Los objetivos de este capítulo son: formular un modelo que describa la dinámica de las células epiteliales, probar la positividad de las soluciones y la no existencia de órbitas periódicas del modelo, y finalmente, determinar la forma analítica, además de probar la estabilidad local y global del punto de equilibrio libre de infección.

## 3.2. Formulación del modelo

El modelo de dinámica celular se compone en tres tipos de población celular: células del estrato basal, espinoso y córneo, descritas por las variables  $B_S(t)$ ,  $E_S(t)$  y  $C_S(t)$ , respectivamente, para todo  $t > 0$ . Se asume que las células del estrato espinoso y granuloso tienen dinámica celular similar.

### 3.2.1. Células del estrato basal sano, $B_S(t)$

Las células del estrato basal aumentan por proliferación celular (asumidas sanas), considerando un crecimiento logístico (a una tasa  $r_B$ ) hasta completar la capacidad de carga del estrato (a una tasa

$K_B$ ). La población celular es disminuída por diferenciación celular (a una tasa  $\delta_B$ ) y por muerte natural (a una tasa  $\mu_B$ ). Lo anterior se describe matemáticamente como

$$\frac{dB_S}{dt} = r_B B_S \left(1 - \frac{B_S}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S.$$

### 3.2.2. Células del estrato espinoso sano, $E_S(t)$

Esta población celular es generada por las células que fueron diferenciadas (a una tasa  $\delta_B$ ) y aumentan por proliferación celular de estas células procedentes del estrato basal, regidas por un crecimiento logístico (a una tasa  $r_E$ ) hasta completar la capacidad de carga del estrato (a una tasa  $K_E$ ). Esta población disminuye por diferenciación celular (a una tasa  $\delta_E$ ) y se asume que no se produce muerte natural. Matemáticamente se obtiene

$$\frac{dE_S}{dt} = \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S}{K_E}\right) - \delta_E E_S.$$

### 3.2.3. Células del estrato córneo sano, $C_S(t)$

Esta población se genera por diferenciación de células del estrato anterior (a una tasa  $\delta_E$ ). No se considera proliferación celular. La población disminuye por descamación (a una tasa  $\mu_C$ ). Esto da la siguiente relación

$$\frac{dC_S}{dt} = \delta_E E_S - \mu_C C_S.$$

La dinámica de las células epiteliales susceptibles se visualiza en el siguiente diagrama compartamental.

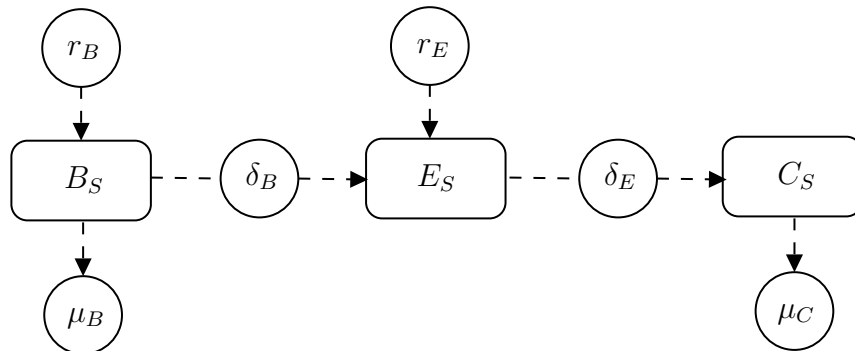


Figura 3.2: Diagrama de la dinámica de las células epiteliales.

Lo descrito en las subsecciones anteriores y en la Figura 3.2, se resume en el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

$$\begin{aligned}\frac{dB_S}{dt} &= r_B B_S \left(1 - \frac{B_S}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S, \\ \frac{dE_S}{dt} &= \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S}{K_E}\right) - \delta_E E_S, \\ \frac{dC_S}{dt} &= \delta_E E_S - \mu_C C_S.\end{aligned}\tag{3.1}$$

Sea  $\Omega_P$  el conjunto tal que  $\Omega_P = \{(B_S, E_S, C_S) \in \mathbb{R}_+^3 : B_S \geq 0, E_S \geq 0, C_S \geq 0\} \subset \mathbb{R}^3$  y  $\Phi_1 \in \mathcal{C}^1(\Omega_P) : \mathbb{R} \times \Omega_P \rightarrow \Omega_P$ , una función que representa el lado derecho de (3.1).

### 3.3. Propiedades básicas

**Teorema 3.1.** *Sea la condición inicial del modelo de dinámica celular infectado (3.1) como se sigue  $B_S(0) > 0, E_S(0) > 0, C_S(0) > 0$ . Entonces, las soluciones*

$$(B_S(t), E_S(t), C_S(t))$$

*seguirán siendo positivas para todo tiempo  $t > 0$ .*

**Demostración:** Positividad  $B_S(t)$ : Sea  $B_S(t)$  la solución que satisface la condición inicial  $B_S(0) > 0$ . Suponga que la solución no siempre es positiva, es decir, existe  $t'_0 \in \mathbb{R}_+$  tal que  $B_S(t'_0) < 0$ . Por el teorema de Bolzano existe  $t_1 \in (0, t'_0)$  tal que  $B_S(t_1) = 0$ . Sea  $t_0 \in \mathbb{R}_+$  el primer tiempo tal que  $B_S(t_0) = 0$ , entonces  $\frac{dB_S(t_0)}{dt} = 0$ . Note que si para algún  $t \geq 0$ ,  $B_S(t) = 0$  entonces  $\frac{dB_S(t)}{dt} = 0$ . Luego para cualquier solución con  $B_S(0) = 0$ , se tendría que  $B_S(t) = 0 \forall t > 0$ . Por unicidad de las soluciones, si  $B_S(0) > 0$  entonces  $B_S(t)$  seguirá siendo positiva  $\forall t > 0$ . Por lo tanto,  $B_S(t_0) = 0$  conduce a una contradicción y  $B_S$  es no negativo  $\forall t > 0$ .

Positividad  $E_S(t)$ : Suponga que  $E_S(t)$  no siempre es positiva, es decir, existe  $t'_0 \in \mathbb{R}_+$  tal que  $E_S(t'_0) < 0$ . Por el teorema de Bolzano, existe  $t_1 \in (0, t'_0)$  tal que  $E_S(t_1) = 0$ . Sea  $t_0 = \min\{t_i \mid E_S(t_i) = 0\}$ . Si  $E_S(t_0) = 0$ , entonces de la segunda ecuación del sistema (3.1) queda  $\frac{dE_S(t_0)}{dt} = \delta_B B_S > 0$  lo cual implica que  $E_S$  es creciente en  $t = t_0$ . Por lo tanto,  $E_S(t)$  sería negativa para valores de  $t < t_0$  cercanos a  $t_0$ , lo que contradice lo supuesto.

Positividad  $C_S$ : La tercera ecuación del modelo (3.1) puede ser expresada, sin pérdida de generalidad eliminando el término  $\delta_E E_S$ , por la desigualdad  $\frac{dC_S}{dt} \geq -\mu_C C_S$ . Usando el método de variables separables e integrando, la solución obtenida es  $C_S \geq e^{-\mu t}$ . La función exponencial es siempre no negativa, independientemente del signo del exponente, por lo tanto,  $C_S \geq e^{-\mu t} \geq 0$ .  $\square$



### 3.4. No existencia de órbitas periódicas

En esta sección se demuestra la no existencia de órbitas periódicas del subsistema (3.2). Para esto, se toman las primeras dos ecuaciones del modelo (3.1)

$$\begin{aligned}\frac{dB_S}{dt} &= r_B B_S \left(1 - \frac{B_S}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S, \\ \frac{dE_S}{dt} &= \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S}{K_E}\right) - \delta_E E_S,\end{aligned}\tag{3.2}$$

**Teorema 3.2.** *El subsistema (3.2) no tiene órbitas periódicas en el interior de  $\Omega_P$ .*

**Demostración:** Considere el subsistema (3.2) para  $B_S > 0$  y  $E_S > 0$ . Denote el lado derecho de (3.2) por  $(P(B_S, E_S), Q(B_S, E_S))$ , respectivamente. Se elige la siguiente función de Dulac

$$\Phi(B_S, E_S) = \frac{1}{B_S E_S}, B_S > 0, E_S > 0.$$

Multiplicando las funciones  $P$  y  $Q$  por  $\Phi$

$$\begin{aligned}\Phi(B_S, E_S)P(B_S, E_S) &= r_B \frac{1}{E_S} \left(1 - \frac{B_S}{K_B}\right) - \delta_B \frac{1}{E_S} - \mu_B \frac{1}{E_S}, \\ \Phi(B_S, E_S)Q(B_S, E_S) &= \delta_B \frac{1}{E_S} + r_E \frac{1}{B_S} \left(1 - \frac{E_S}{K_E}\right) - \delta_E \frac{1}{B_S},\end{aligned}$$

entonces, la  $div(\Phi P, \Phi Q)$  es

$$\frac{\partial(\Phi P)}{\partial B_S} + \frac{\partial(\Phi Q)}{\partial E_S} = - \left( \frac{r_B}{K_B E_S} + \frac{\delta_B}{E_S^2} + \frac{r_E}{K_E B_S} \right).$$

Claramente la  $div(\Phi P, \Phi Q) < 0$  es de un solo signo para todo  $t$ , por lo tanto, por el Criterio de Dulac 2.10, no existen órbitas periódicas en el interior de  $\Omega_P$ .  $\square$

### 3.5. Análisis de la dinámica de las células epiteliales

El sistema (3.1), como se explicó en la Sección 3.2 del presente capítulo, describe la dinámica del epitelio estratificado, que encaja bien con la dinámica epitelial del cérvix. En esta sección, se encuentra la forma analítica de los puntos de equilibrio del sistema (3.1) de interés biológico y se demuestra la estabilidad local de estos.

### 3.5.1. Cálculo de los puntos de equilibrio

Haciendo uso de la Definición 2.7 en el sistema (3.1), queda

$$\begin{aligned} 0 &= r_B B_S \left(1 - \frac{B_S}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S, \\ 0 &= \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S}{K_E}\right) - \delta_E E_S, \\ 0 &= \delta_E E_S - \mu_C C_S. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Es fácil ver, que los puntos de equilibrio que satisface el sistema no lineal (3.1) son  $E_0^1 = (0, 0, 0)$  y  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$ , siendo  $E_0^1$  el **punto de equilibrio trivial** del modelo (3.1) y  $E_1^1$  el **punto de libre de infección** del modelo (3.1).

La forma analítica del punto de equilibrio libre de infección  $E_1^1$  es como sigue. La solución no trivial de la primera ecuación del sistema (3.1), es

$$B_S^* = K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}\right). \quad (3.2)$$

Aquí se debe garantizar que  $r_B > \delta_B + \mu_B$  para que  $B_S^*$  no sea negativa. Al evaluar  $B_S^*$  en la segunda ecuación del sistema (3.1) y simplificando términos, se obtiene

$$E_S^* = \frac{r_E - \delta_E \pm \sqrt{(\delta_E - r_E)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \left(\delta_B K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}\right)\right)}}{2 \frac{r_E}{K_E}}.$$

Descartando la solución negativa, se tiene

$$E_S^* = \frac{K_E}{2r_E} \left[ r_E - \delta_E + \sqrt{(\delta_E - r_E)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \left(\delta_B K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}\right)\right)} \right]. \quad (3.3)$$

Por último, despejando y evaluando  $E_S^*$  en la tercera ecuación del sistema (3.1), se tiene

$$C_S^* = \frac{\delta_E K_E}{2r_E \mu_C} \left[ r_E - \delta_E + \sqrt{(\delta_E - r_E)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \left(\delta_B K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}\right)\right)} \right].$$

Por ende, el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^1$  es de la forma

$$E_1^1 = \left( K_B \left[ 1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} \right], E_S^*, \frac{\delta_E}{\mu_C} E_S^* \right). \quad (3.4)$$

**Teorema 3.3.** *El punto de equilibrio trivial siempre existe. Si  $r_B > \delta_B + \mu_B$  entonces existe un único punto de equilibrio libre de la infección en  $\Omega_P$ .*

### 3.5.2. Estabilidad local de los puntos de equilibrio

En esta sección se presenta una prueba de la estabilidad local de los puntos de equilibrio trivial  $E_0^1 = (0, 0, 0)$  y libre de infección  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$ . Aplicando la teoría de la Subsección 2.2.1 al modelo (3.1), se tiene la siguiente matriz jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} r_B \left( 1 - \frac{2B_S}{K_B} \right) - \delta_B - \mu_B & 0 & 0 \\ \delta_B & r_E - \frac{2r_E E_S}{K_E} - \delta_E & 0 \\ 0 & \delta_E & -\mu_C \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Evaluando el punto de equilibrio trivial  $E_0^1$  en la matriz jacobiana (3.5), se obtiene

$$J(E_0^1) = \begin{pmatrix} r_B - \delta_B - \mu_B & 0 & 0 \\ \delta_B & r_E - \delta_E & 0 \\ 0 & \delta_E & -\mu_C \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

El polinomio característico de la matriz jacobiana (3.6) asociado al punto de equilibrio trivial, es

$$P(\lambda_0^1) = (\lambda_0^1 - (r_B - \delta_B - \mu_B)) (\lambda_0^1 - (r_E - \delta_E)) (\lambda_0^1 - (-\mu_C)).$$

Las raíces del  $P(\lambda_0^1)$  son  $\lambda_{0,1}^1 = r_B - \delta_B - \mu_B$ ,  $\lambda_{0,2}^1 = r_E - \delta_E$  y  $\lambda_{0,3}^1 = -\mu_C$ . Se logra evidenciar que  $0 < \lambda_{0,1}^1$ , sin embargo  $0 > \lambda_{0,3}^1$ , por ende, el punto de equilibrio trivial  $E_0^1$  es inestable.

Ahora, evaluando el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^1$  en la matriz jacobiana (3.5), da lo siguiente

$$J(E_1^1) = \begin{pmatrix} r_B \left( 1 - \frac{2B_S}{K_B} \right) - \delta_B - \mu_B & 0 & 0 \\ \delta_B & r_E - \frac{2r_E E_S}{K_E} - \delta_E & 0 \\ 0 & \delta_E & -\mu_C \end{pmatrix}.$$

La matriz anterior se puede escribir en forma equivalente, teniendo en cuenta el sistema (3.1), como

$$J(E_1^1) = \begin{pmatrix} -\frac{B_S^*}{K_B} & 0 & 0 \\ \delta_B & -\frac{\delta_B B_S^*}{E_S^*} - \frac{r_E E_S^*}{K_E} & 0 \\ 0 & \delta_E & -\mu_C \end{pmatrix}. \quad (3.7)$$

El polinomio característico de la matriz jacobiana (3.7) asociado al punto de equilibrio libre de infección, es

$$P(\lambda_1^1) = \left( \lambda_1^1 - \left( -\frac{B_S^*}{K_B} \right) \right) \left( \lambda_1^1 - \left( -\frac{\delta_B B_S^*}{E_S^*} - \frac{r_E E_S^*}{K_E} \right) \right) (\lambda_1^1 - (-\mu_C)).$$

Las raíces del  $P(\lambda_1^1)$  son  $\lambda_{1,1}^1 = -\frac{B_S^*}{K_B}$ ,  $\lambda_{1,2}^1 = -\frac{\delta_B B_S^*}{E_S^*} - \frac{r_E E_S^*}{K_E}$  y  $\lambda_{1,3}^1 = -\mu_C$ . Claramente se observa que  $\lambda_{1,i}^1 < 0$ , con  $i = 1, 2, 3$ . Finalmente, por el Teorema 2.6, el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^1$  es local asintóticamente estable. De esta forma se ha probado el siguiente resultado.

**Teorema 3.4.** *Si  $r_B > \delta_B + \mu_B$  entonces el punto de equilibrio trivial es inestable y el punto de equilibrio libre de infección es local asintóticamente estable.*

### 3.5.3. Estabilidad global del punto de libre de infección

En esta sección se presenta una demostración de la estabilidad global del punto de libre de infección  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$  por medio de una aplicación del Lema 2.2 y haciendo uso del Teorema 2.11.

Sean  $\mathbf{x}, \mathbf{y}$  puntos que pertenecen al interior de  $\Omega_P$  y  $f(t, \mathbf{x})$  una función que representa el lado derecho de (3.1).  $f$  es de  $C^1$  en el interior de  $\Omega_P$ , entonces por el Lema 2.1,  $f$  es localmente Lipschitz; y sea  $\Phi(t_j, \mathbf{x})$  una solución del sistema (3.1) tal que  $\mathbf{x}$  pertenece a una  $\varepsilon$ -vecindad de  $E_1^1$ . Por el Teorema 3.4,  $E_1^1$  es local asintóticamente estable, entonces existe un conjunto  $\omega$ -límite denotado por  $W_\Phi$ , tal que  $E_1^1 \in W_\Phi$ . Ahora se construirá una función  $g(\mathbf{y})$  tal que  $f(t, \mathbf{x}) \rightarrow g(\mathbf{x})$  cuando  $t \rightarrow \infty$  y que  $W(E_1^1) = \{\mathbf{y} \in \Omega_P \mid \psi(t, \mathbf{y}) \rightarrow E_1^1, t \rightarrow +\infty\} \cap W_\Phi \neq \emptyset$ , siendo  $\psi(t, \mathbf{y})$  solución del sistema  $g(\mathbf{y})$ .

Primero, se construye la siguiente función de Lyapunov para el subsistema (3.2), lo cual se puede escribir como

$$U(t) = U_1(B_S) + cU_2(E_S), \quad (3.8)$$

donde

$$U_1(B_S) = \int_{B_S^*}^{B_S} \left(1 - \frac{B_S^*}{\eta}\right) d\eta + \int_{B_S^*}^{B_S} \frac{1}{\eta} \left(1 - \frac{B_S^*}{\eta}\right) d\eta, \quad (3.9)$$

$$U_2(E_S) = \int_{E_S^*}^{E_S} \left(1 - \frac{E_S^*}{\eta}\right) d\eta, \quad (3.10)$$

son funciones definidas positivas, porque al derivar  $U_1$  respecto a  $B_S$  y  $U_2$  respecto a  $E_S$ , se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dB_S} &= \left(1 - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \left(1 + \frac{1}{B_S}\right), \\ \frac{dU_2}{dE_S} &= \left(1 - \frac{E_S^*}{E_S}\right), \end{aligned}$$

cuyos puntos críticos son  $B_S = B_S^*$  y  $E_S = E_S^*$ . Aplicando el criterio de la segunda derivada respecto a sus puntos críticos, se tiene

$$\begin{aligned} \frac{d^2 U_1}{dB_S^2}(B_S^*) &= \frac{1}{B_S^*} + \frac{1}{B_S^{*2}} > 0, \\ \frac{d^2 U_2}{dE_S^2}(E_S^*) &= \frac{1}{E_S^*} > 0, \end{aligned}$$

lo que indica que el punto  $(B_S^*, E_S^*)$  es un mínimo global del subsistema (3.2). Por lo anterior, las funciones  $U_1$  y  $U_2$  son funciones definidas positivas si  $c > 0$ , por lo tanto,  $U(t)$  también es definida positiva; además, si se evalúa  $(B_S^*, E_S^*)$  en la función  $U$ , esta será igual a cero. Ahora, evaluando el punto de libre de infección  $E_1^1$  en el sistema (3.1), se obtiene las siguientes identidades

$$1 = \frac{B_S^*}{K_B} + \frac{(\delta_B + \mu_B)}{r_B}, \quad (3.11)$$

$$1 = \frac{\delta_E}{r_E} - \frac{\delta_B}{r_E} \frac{B_S^*}{E_S^*} + \frac{E_S^*}{K_E}. \quad (3.12)$$

Se sustituyen las ecuaciones (3.11) y (3.12) en el subsistema (3.2) y queda

$$\begin{aligned} \frac{dB_S}{dt} &= r_B B_S \left( \frac{B_S^*}{K_B} + \frac{(\delta_B + \mu_B)}{r_B} - \frac{B_S}{K_B} \right) - (\delta_B + \mu_B) B_S, \\ \frac{dE_S}{dt} &= \delta_B B_S + r_E E_S \left( \frac{\delta_E}{r_E} - \frac{\delta_B}{r_E} \frac{B_S^*}{E_S^*} + \frac{E_S^*}{K_E} - \frac{E_S}{K_E} \right) - \delta_E E_S. \end{aligned}$$

Ordenando términos

$$\frac{dB_S}{dt} = r_B \frac{B_S^*}{K_B} B_S \left(1 - \frac{B_S}{B_S^*}\right), \quad (3.13)$$

$$\frac{dE_S}{dt} = \delta_B B_S^* \left(\frac{B_S}{B_S^*} - \frac{E_S}{E_S^*}\right) + r_E E_S \frac{E_S^*}{K_E} \left(1 - \frac{E_S}{E_S^*}\right). \quad (3.14)$$

Se calcula la derivada total de  $U(t)$ , haciendo uso de las expresiones (3.8), (3.9) y (3.10)

$$\frac{dU(t)}{dt} = \left(1 - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \frac{dB_S}{dt} + \frac{1}{B_S} \left(1 - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \frac{dB_S}{dt} + c \left(1 - \frac{E_S^*}{E_S}\right) \frac{dE_S}{dt}, \quad (3.15)$$

luego, sustituyendo las ecuaciones (3.13), (3.14) en la ecuación (3.15) da lo siguiente

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \left[ r_B \frac{B_S^*}{K_B} B_S \left(1 - \frac{B_S}{B_S^*}\right) \right] \\ &+ \frac{1}{B_S} \left(1 - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \left[ r_B \frac{B_S^*}{K_B} B_S \left(1 - \frac{B_S}{B_S^*}\right) \right] \\ &+ c \left(1 - \frac{E_S^*}{E_S}\right) \left[ \delta_B B_S^* \left(\frac{B_S}{B_S^*} - \frac{E_S}{E_S^*}\right) + r_E E_S \frac{E_S^*}{K_E} \left(1 - \frac{E_S}{E_S^*}\right) \right], \end{aligned}$$

o de forma equivalente

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= r_B B_S \frac{B_S^*}{K_B} \left(2 - \frac{B_S}{B_S^*} - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \\ &+ r_B \frac{B_S^*}{K_B} \left(2 - \frac{B_S}{B_S^*} - \frac{B_S^*}{B_S}\right) \\ &+ c \delta_B B_S^* \left(\frac{B_S}{B_S^*} - \frac{E_S}{E_S^*} - \frac{B_S E_S^*}{B_S^* E_S} + 1\right) + c r_E E_S \frac{E_S^*}{K_E} \left(2 - \frac{E_S}{E_S^*} - \frac{E_S^*}{E_S}\right). \end{aligned}$$

Se elige el valor de  $c = \frac{r_B}{\delta_B K_B}$ , se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= r_B B_S \frac{B_S^*}{K_B} \left(2 - \frac{B_S}{B_S^*} - \frac{B_S^*}{B_S}\right) + c r_E E_S \frac{E_S^*}{K_E} \left(2 - \frac{E_S}{E_S^*} - \frac{E_S^*}{E_S}\right) \\ &+ r_B \frac{B_S^*}{K_B} \left(3 - \frac{B_S^*}{B_S} - \frac{E_S}{E_S^*} - \frac{B_S E_S^*}{B_S^* E_S}\right). \end{aligned}$$

La función tipo Volterra  $V(X) = X - 1 - \ln X$  es una función definida positiva bien conocida. Luego, se reescribe la última expresión en la forma de una función tipo Volterra

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} = & -r_B B_S \frac{B_S^*}{K_B} \left[ \left( \frac{B_S}{B_S^*} - 1 - \ln \frac{B_S}{B_S^*} \right) + \left( \frac{B_S^*}{B_S} - 1 - \ln \frac{B_S^*}{B_S} \right) \right] \\ & - cr_E E_S \frac{E_S^*}{K_E} \left[ \left( \frac{E_S}{E_S^*} - 1 - \ln \frac{E_S}{E_S^*} \right) + \left( \frac{E_S^*}{E_S} - 1 - \ln \frac{E_S^*}{E_S} \right) \right] \\ & - r_B \frac{B_S^*}{K_B} \left[ \left( \frac{B_S^*}{B_S} - 1 - \ln \frac{B_S^*}{B_S} \right) + \left( \frac{E_S}{E_S^*} - 1 - \ln \frac{E_S}{E_S^*} \right) + \left( \frac{B_S E_S^*}{B_S^* E_S} - 1 - \ln \frac{B_S E_S^*}{B_S^* E_S} \right) \right]. \end{aligned}$$

Es claro que la  $\frac{dU(t)}{dt}$  es definida negativa, por lo tanto, usando el Teorema de Estabilidad de Lyapunov 2.11, el punto de equilibrio  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*)$  es global asintóticamente estable en  $\mathbb{R}_+^2$ . Una consecuencia de este resultado es que el  $\lim_{t \rightarrow \infty} B_S(t) = B_S^*$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} E_S(t) = E_S^*$ .

A partir de la tercera ecuación del sistema (3.2), se puede resolver formalmente para obtener

$$C_S(t) = \frac{C_S(0) + \int_{t_0}^t \delta_E E_S(\tau) e^{\mu_C(\tau-t_0)} d\tau}{e^{\mu_C(t-t_0)}},$$

donde el límite de  $C_S(t)$  cuando  $t$  tiende a infinito resulta en una indeterminación de tipo  $\frac{\infty}{\infty}$  y por la regla de L'Hôpital, se obtiene que  $\lim_{t \rightarrow \infty} C_S(t) = \frac{\delta_E E_S}{\mu_C} = \frac{\delta_E E_S^*}{\mu_C} = C_S^*$ .

Las componentes del punto de equilibrio  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$ , son asintóticamente estables cuando  $t \rightarrow +\infty$ , entonces se define la función  $g(\mathbf{y})$  que denota el lado derecho del sistema (3.1) evaluado en  $E_1^1$ , lo que implica que  $W_\Phi \cap W(E_1^1) \neq \emptyset$ . Finalmente, una aplicación del Lema 2.2 muestra que el punto de libre de infección  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$  es global asintóticamente estable en el interior de  $\Omega_P$ . De esta forma se ha probado el siguiente resultado.

**Teorema 3.5.** *Si  $r_B > \delta_B + \mu_B$ , entonces el punto de libre de infección  $E_1^1 = (B_S^*, E_S^*, C_S^*)$  del sistema (3.2) es global asintóticamente estable en el interior de  $\Omega_P$ .*

# Capítulo 4

## Modelación y análisis de la dinámica viral del VPH

### 4.1. Introducción

Las infecciones por VPH se producen en los queratinocitos del estrato basal por microtraumas en el epitelio o por metaplasia. El virus contiene espículas en la cápside (Ver Figura 1.4) que se unen a receptores que solo tienen las células del estrato basal. El VPH inicia su ciclo replicativo viral en las células infectadas de la capa profunda (estrato basal), se desarrolla en la capa intermedia conformada por las células del estrato espinoso y granuloso, y termina en la capa superficial comprendida por las células del estrato córneo. Cuando el ciclo viral se completa y se generan partículas virales, son liberadas por la ruptura de la membrana basal o descamación de los corneocitos. La Figura 4.1 ilustra al epitelio estratificado con un microtrauma que permite el contacto de partícula viral del VPH y células del estrato basal; a medida que pasa el tiempo, el ciclo replicativo se completa, hay producción de partículas virales y se liberan por ruptura del corneocito o descamación del mismo.

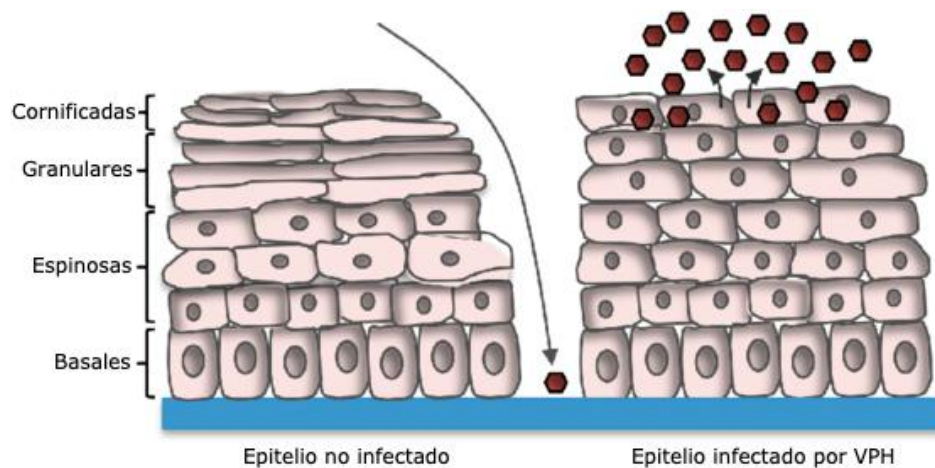


Figura 4.1: Infección por VPH al epitelio del cérvix uterino. Fuente: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/9/261>



La dinámica de las células infectadas es similar a la dinámica de las células sanas que se explica en la Sección 3.1. Algunos elementos expuestos en el Capítulo 1 y lo descrito en esta sección, proporcionan información para formular un modelo de dinámica viral. Los objetivos de este capítulo son: formular un modelo que describa la dinámica viral del epitelio por infección del VPH, probar la positividad de las soluciones, determinar la forma analítica de los puntos de equilibrio (libre de infección e infectado), determinar el número reproductivo básico  $R_0$ , probar la existencia del punto de equilibrio infectado, y finalmente, probar la estabilidad local de los puntos de equilibrio.

## 4.2. Formulación del modelo

El modelo de dinámica viral incluye la dinámica de las células sanas (vista en el capítulo anterior), infectadas y partículas virales. La población de las células infectadas del estrato basal, espinoso y córneo, se denota por las variables  $B_I(t)$ ,  $E_I(t)$ ,  $C_I(t)$ , respectivamente; y la población viral se denota por  $V(t)$ , para todo  $t > 0$ .

### 4.2.1. Células del estrato basal infectado, $B_I(t)$

Estas células resultan del contacto entre queratinocitos basales sanos y partículas virales del VPH (a una tasa  $\beta$ ). Esta población aumenta por proliferación celular, regida por un crecimiento logístico (a una tasa  $r_B^*$ ) hasta completar la capacidad de carga del estrato (a una tasa  $K_B$ ). Disminuye por diferenciación celular (a una tasa  $\delta_B^*$ ) y muerte de forma natural (a una tasa  $\mu_B^*$ ). Esto se traduce matemáticamente en la ecuación

$$\frac{dB_I}{dt} = \beta B_S V + r_B^* B_I \left( 1 - \frac{B_S + B_I}{K_B} \right) - \delta_B^* B_I - \mu_B^* B_I.$$

### 4.2.2. Células del estrato espinoso infectado, $E_I(t)$

Estas células se generan por queratinocitos diferenciados provenientes del estrato basal infectado (a una tasa  $\delta_B^*$ ). Esta población incrementa por proliferación celular, regida por un crecimiento logístico (a una tasa  $r_E^*$ ) hasta completar la capacidad del carga del estrato (a una tasa  $K_E$ ). Disminuye por diferenciación celular (a una tasa  $\delta_E^*$ ) y se asume que no existe muerte natural. Matemáticamente se obtiene

$$\frac{dE_I}{dt} = \delta_B^* B_I + r_E^* E_I \left( 1 - \frac{E_S + E_I}{K_E} \right) - \delta_E^* E_I.$$

### 4.2.3. Células del estrato córneo infectado, $C_I(t)$

Es generada por la diferenciación de las células del estrato espinoso infectado (a una tasa  $\delta_E^*$ ). No hay un aumento poblacional de las células por proliferación celular. Esta población disminuye por descamación celular (a una tasa  $\mu_C^*$ ). Esto se traduce matemáticamente como

$$\frac{dC_I}{dt} = \delta_E^* E_I - \mu_C^* C_I.$$

### 4.2.4. Partículas virales, $V(t)$

El aumento de nuevas partículas virales es dada por la ruptura de la membrana celular de los corneocitos infectados (a una tasa  $\sigma$ ) y disminuyen por declinación viral (a una tasa  $\gamma$ ). Esto da

$$\frac{dV}{dt} = \sigma C_I - \gamma V.$$

La dinámica viral del VPH se visualiza en el siguiente diagrama compartamental.

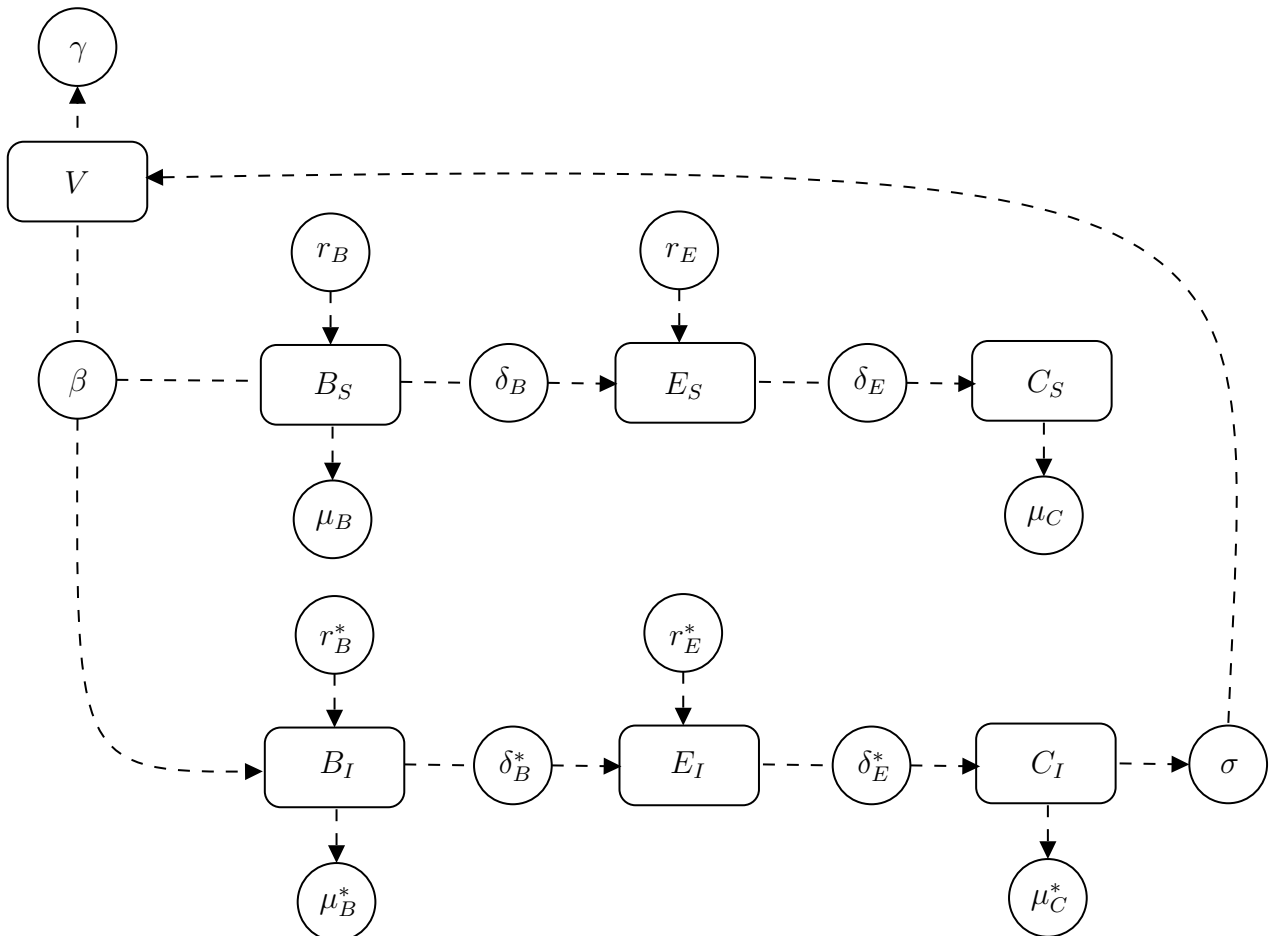


Figura 4.2: Diagrama de la dinámica viral cuando ocurre una infección por VPH.

Finalmente, el modelo de dinámica viral del VPH descrito en la Figura 1.5 y las subsecciones anteriores, se resume en el siguiente sistema de EDO no lineales,

$$\begin{aligned}
\frac{dB_S}{dt} &= r_B B_S \left(1 - \frac{B_S + B_I}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S - \beta B_S V, \\
\frac{dB_I}{dt} &= \beta B_S V + r_B^* B_I \left(1 - \frac{B_S + B_I}{K_B}\right) - \delta_B^* B_I - \mu_B^* B_I, \\
\frac{dE_S}{dt} &= \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S + E_I}{K_E}\right) - \delta_E E_S, \\
\frac{dE_I}{dt} &= \delta_B^* B_I + r_E^* E_I \left(1 - \frac{E_S + E_I}{K_E}\right) - \delta_E^* E_I, \\
\frac{dC_S}{dt} &= \delta_E E_S - \mu_C C_S, \\
\frac{dC_I}{dt} &= \delta_E^* E_I - \mu_C^* C_I, \\
\frac{dV}{dt} &= \sigma C_I - \gamma V,
\end{aligned} \tag{4.1}$$

donde  $\Omega_G$  es el conjunto tal que  $\Omega_G = \{(B_S, B_I, E_S, E_I, C_S, C_I, V) \in \mathbb{R}_+^7 : B_S \geq 0, B_I \geq 0, E_S \geq 0, E_I \geq 0, C_S \geq 0, C_I \geq 0, V \geq 0\} \subset \mathbb{R}^7$  y  $\Phi_2 \in \mathcal{C}^1(\Omega_G) : \mathbb{R} \times \Omega_G \rightarrow \Omega_G$ , una función que representa el lado derecho de (4.1). La descripción de los parámetros se muestra en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Notación y descripción de parámetros del modelo (4.1).

Parámetros	Descripción
$r_B$	Tasa de proliferación de las células del estrato basal sano.
$r_B^*$	Tasa de proliferación de las células del estrato basal infectado.
$r_E$	Tasa de proliferación de las células del estrato espinoso sano.
$r_E^*$	Tasa de proliferación de las células del estrato espinoso infectado.
$\delta_B$	Tasa de diferenciación de las células del estrato basal sano al espinoso sano.
$\delta_B^*$	Tasa de diferenciación de las células del estrato basal infectado al espinoso infectado.
$\delta_E$	Tasa de diferenciación de las células del estrato espinoso sano al córneo sano.
$\delta_E^*$	Tasa de diferenciación de las células del estrato espinoso infectado al córneo infectado.
$\mu_B$	Tasa de muerte natural de las células del estrato basal sano.
$\mu_B^*$	Tasa de muerte natural de las células del estrato basal infectado.
$\mu_C$	Tasa de descamación de las células del estrato córneo sano.
$\mu_C^*$	Tasa de descamación de las células del estrato córneo infectado.
$K_B$	Tasa de capacidad de carga de las células del estrato basal.
$K_E$	Tasa de capacidad de carga de las células del estrato espinoso.
$\beta$	Tasa de infección entre partícula viral y célula basal sana.
$\sigma$	Tasa de producción de viriones (carga viral) por ruptura de la membrana celular de las células del estrato córneo infectado.
$\gamma$	Tasa de declinación viral (virus no maduros).

### 4.3. Propiedades básicas

**Teorema 4.1.** *Sea la condición inicial del modelo de dinámica celular infectado (4.1) como se sigue  $B_S(0) > 0, B_I(0) > 0, E_S(0) > 0, E_I(0) > 0, C_S(0) > 0, C_I(0) > 0, V(0) > 0$ . Entonces, las soluciones*

$$(B_S(t), B_I(t), E_S(t), E_I(t), C_S(t), C_I(t), V(t))$$

*siguen siendo positivas para todo tiempo  $t > 0$ .*

**Demostración:** Inicialmente se demuestra la positividad de  $C_S$ .

Positividad  $C_S$ : La quinta ecuación del modelo (4.1) dada por  $\frac{dC_S}{dt} = \delta_E E_S - \mu_C C_S$ , puede ser expresada, sin pérdida de generalidad eliminando el término  $\delta_E E_S$ , por la desigualdad  $\frac{dC_S}{dt} \geq -\mu_C C_S$ . Usando variables separables e integrando, la solución de la desigualdad anterior puede ser obtenida como  $C_S \geq e^{-\mu t}$ . La función exponencial es siempre no negativa, independientemente del signo del exponente, por lo tanto,  $C_S \geq e^{-\mu t} \geq 0$ .

La positividad de  $C_I$  y  $V$  se prueba de forma similar.

Positividad  $B_S(t)$ : Sea  $B_S(t)$  la solución que satisface la condición inicial  $B_S(0) > 0$ . Se asume que la solución no siempre es positiva, es decir, existe  $t'_0 \in \mathbb{R}_+$  tal que  $B_S(t'_0) < 0$ . Por el teorema de Bolzano existe  $t_1 \in (0, t'_0)$  tal que  $B_S(t_1) = 0$ . Sea  $t_0 \in \mathbb{R}_+$  el primer tiempo tal que  $B_S(t_0) = 0$ , entonces  $\frac{dB_S(t_0)}{dt} = 0$ . Note que si para algún  $t \geq 0$ ,  $B_S(t) = 0$  entonces  $\frac{dB_S(t)}{dt} = 0$ . Luego para cualquier solución con  $B_S(0) = 0$ , se tendría que  $B_S(t) = 0 \forall t > 0$ . Por unicidad de las soluciones, si  $B_S(0) > 0$  entonces  $B_S(t)$  seguirá siendo positiva  $\forall t > 0$ . Por lo tanto,  $B_S(t_0) = 0$  conduce a una contradicción y  $B_S$  es no negativo  $\forall t > 0$ .

Positividad  $B_I(t)$ : Suponga que  $B_I(t)$  no siempre es positiva, es decir, existe  $t'_0 \in \mathbb{R}_+$  tal que  $B_I(t'_0) < 0$ . Por el teorema de Bolzano, existe  $t_1 \in (0, t'_0)$  tal que  $B_I(t_1) = 0$ . Sea  $t_0 = \min\{t_i \mid B_I(t_i) = 0\}$ . Si  $B_I(t_0) = 0$ , entonces  $\frac{dB_I(t_0)}{dt} = \beta B_S V > 0$  lo cual implica que  $B_I$  es creciente en  $t = t_0$ . Por lo tanto,  $B_I(t)$  sería negativa para valores de  $t < t_0$  cercanos a  $t_0$ , lo que contradice lo supuesto.

La positividad de  $E_S$  y  $E_I$  se demuestra de forma similar a la de  $B_I$ . Esto completa la demostración.  $\square$

Los siguientes supuestos tienen fines exclusivamente matemáticos, para garantizar la existencia y permanencia del punto de equilibrio infectado en el ortante positivo de  $\mathbb{R}^7$ .

**Suposición 4.1.** *Las siguientes condiciones sobre el punto de equilibrio infectado del modelo (4.1), se satisfacen:*

$$\bullet \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \leq 1, \quad (4.2a)$$

$$\bullet B_I^{**} \leq K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}\right), \quad (4.2b)$$

$$\bullet \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \leq \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*}, \quad (4.2c)$$

$$\bullet V^{**} \leq \left(\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*}\right) \frac{r_B}{\beta} - \frac{\delta_B + \mu_B}{\beta}. \quad (4.2d)$$

**Suposición 4.2.** *La tasa de proliferación de las células basales infectadas es siempre menor que las basales sanas, es decir,  $r_B^* < r_B$ .*

## 4.4. Análisis de la dinámica viral del VPH

En esta sección se encuentra la forma analítica los puntos de equilibrio del modelo (4.1), que son de interés biológico. Se dan condiciones de existencia del punto de equilibrio infectado. Se determina el Número Reproductivo Básico  $R_0$ . Y finalmente, se demuestra que el punto de equilibrio trivial es inestable y el punto de equilibrio libre de infección es local asintóticamente estable cuando  $R_0 < 1$ ; además, se dan condiciones para que el punto de equilibrio libre de infección sea inestable y el punto de equilibrio infectado sea local asintóticamente estable o inestable cuando  $R_0 > 1$ .

### 4.4.1. Cálculo de los puntos de equilibrio

Haciendo uso de la Definición 2.7 en el modelo (4.1), queda el sistema

$$\begin{aligned} 0 &= r_B B_S \left(1 - \frac{B_S + B_I}{K_B}\right) - \delta_B B_S - \mu_B B_S - \beta B_S V, \\ 0 &= \beta B_S V + r_B^* B_I \left(1 - \frac{B_S + B_I}{K_B}\right) - \delta_B^* B_I - \mu_B^* B_I, \\ 0 &= \delta_B B_S + r_E E_S \left(1 - \frac{E_S + E_I}{K_E}\right) - \delta_E E_S, \\ 0 &= \delta_B^* B_I + r_E^* E_I \left(1 - \frac{E_S + E_I}{K_E}\right) - \delta_E^* E_I, \\ 0 &= \delta_E E_S - \mu_C C_S, \\ 0 &= \delta_E^* E_I - \mu_C^* C_I, \\ 0 &= \sigma C_I - \gamma V. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Es fácil ver que un punto de equilibrio del modelo (4.1) es el trivial, es decir,  $E_0^2 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ .

Otros puntos de equilibrio de interés biológico están conformados por el **libre de infección**,  $E_1^2 = (B_S^*, 0, E_S^*, 0, C_S^*, 0, 0)$ , y el **infectado**,  $E_2^2 = (B_S^{**}, B_I^{**}, E_S^{**}, E_I^{**}, C_S^{**}, C_I^{**}, V^{**})$ .

Por un lado, se inicia el cálculo, para expresar de forma analítica, el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^2$ . Evaluando  $E_1^2$  en el modelo (4.1) se obtiene el sistema

$$\begin{aligned} 0 &= r_B B_S^* \left(1 - \frac{B_S^*}{K_B}\right) - \delta_B B_S^* - \mu_B B_S^*, \\ 0 &= \delta_B B_S^* + r_E E_S^* \left(1 - \frac{E_S^*}{K_E}\right) - \delta_E E_S^*, \\ 0 &= \delta_E E_S^* - \mu_C C_S^*. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Debido a que el sistema anterior es equivalente al sistema (3.1), entonces, se deduce que el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^2$  tiene la forma

$$E_1^2 = \left( K_B \left[1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}\right], 0, E_S^*, 0, \frac{\delta_E}{\mu_C} E_S^*, 0, 0 \right). \quad (4.5)$$

Por otro lado, se evalúa el punto de equilibrio infectado  $E_2^2$  en el sistema (4.3). Despejando  $C_S$ ,  $E_I$  y  $C_I$  de la quinta, sexta y séptima ecuación del sistema (4.3), respectivamente, se tiene

$$\begin{aligned} C_S^{**} &= \frac{\delta_E E_S^{**}}{\mu_C}, \\ E_I^{**} &= \frac{\mu_C^* \gamma V^{**}}{\delta_E^* \sigma}, \\ C_I^{**} &= \frac{\gamma V^{**}}{\sigma}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Simplificando en la primera ecuación del sistema (4.3) asociado a  $E_2^2$ , se obtiene

$$0 = r_B \left(1 - \frac{B_I^{**}}{K_B}\right) - r_B \frac{B_S^{**}}{K_B} - \delta_B - \mu_B - \beta V^{**}.$$

Despejando  $B_S^{**}$  de la ecuación anterior, resulta

$$B_S^{**} = K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}\right) - B_I^{**}. \quad (4.7)$$

Para garantizar que  $B_S^{**} \geq 0$  se hace uso de los supuestos (4.2a) y (4.2b). Reemplazando la ecuación (4.7) en los dos primeros términos de la segunda ecuación del sistema (4.3) asociado a  $E_2^2$  se tiene, por un lado que

$$\begin{aligned}
\beta B_S^{**} V^{**} &= \beta V^{**} \frac{K_B}{r_B} \left[ r_B \left( 1 - \frac{B_I^{**}}{K_B} \right) - \delta_B - \mu_B - \beta V^{**} \right] \\
&= \beta V^{**} K_B - \beta V^{**} B_I^{**} - \beta V^{**} \frac{K_B}{r_B} (\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}). \tag{4.8}
\end{aligned}$$

Y por otro lado que

$$\begin{aligned}
r_B^* B_I^{**} \left( 1 - \frac{B_S^{**} + B_I^{**}}{K_B} \right) &= r_B^* B_I^{**} - \frac{r_B^* B_I^{**} K_B}{K_B r_B} \left[ r_B \left( 1 - \frac{B_I^{**}}{K_B} \right) - (\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}) \right] \\
&\quad - \frac{r_B^* B_I^{**2}}{K_B} \\
&= r_B^* B_I^{**} - \left( r_B^* B_I^{**} - \frac{r_B^* B_I^{**2}}{K_B} - \frac{r_B^* B_I^{**}}{r_B} (\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}) \right) \tag{4.9} \\
&\quad - \frac{r_B^* B_I^{**2}}{K_B} \\
&= \frac{r_B^* B_I^{**}}{r_B} (\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}).
\end{aligned}$$

Sustituyendo los resultados de las ecuaciones (4.8) y (4.9) en la segunda ecuación de (4.3) asociado a  $E_2^2$ , se tiene

$$0 = \beta B_S^{**} V^{**} + r_B^* B_I^{**} \left( 1 - \frac{B_S^{**} + B_I^{**}}{K_B} \right) - \delta_B^* B_I^{**} - \mu_B^* B_I^{**}.$$

Despejando  $B_I^{**}$  de la ecuación anterior, se obtiene

$$B_I^{**} = \frac{\frac{\beta V^{**} K_B}{r_B^*} \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}}. \tag{4.10}$$

Para garantizar que  $B_I^{**} \geq 0$  se hace uso del supuesto (4.2c). Sustituyendo  $B_I^{**}$  en la ecuación (4.7) y reduciendo términos, queda

$$B_S^{**} = K_B \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \left[ 1 - \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right]. \tag{4.11}$$

Ahora, si se hace uso de los supuestos (4.2a) y (4.2d),  $B_S^{**} \geq 0$  debido a que

$$\begin{aligned}
V^{**} &\leq \left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} \right) \frac{r_B}{\beta} - \frac{\delta_B + \mu_B}{\beta} \rightarrow 0 \leq \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \\
0 &\leq \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \rightarrow \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \leq 1.
\end{aligned}$$

Sustituyendo la segunda ecuación de (4.6), en la tercera ecuación de (4.3) asociado a  $E_2^2$  y simplificando términos, se obtiene

$$0 = \frac{r_E}{K_E} (E_S^{**})^2 - \left( r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right) E_S^{**} - \delta_B B_S^{**}.$$

Despejando  $E_S^{**}$  en términos de  $V^{**}$ , resulta en

$$E_S^{**} = \frac{K_E}{2r_E} \left[ r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \pm \sqrt{\left( r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \delta_B B_S^{**}} \right].$$

Debido a que  $E_S^{**} > 0$  y  $r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E < \sqrt{\left( r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \delta_B B_S^{**}}$ , la solución de  $E_S^{**}$  es

$$E_S^{**} = \frac{K_E}{2r_E} \left[ r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E + \sqrt{\left( r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \delta_B B_S^{**}} \right].$$

Reemplazando la ecuación (4.11) en la ecuación anterior, se tiene

$$\begin{aligned}
E_S^{**} &= \frac{K_E}{2r_E} \left[ r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right. \\
&\quad \left. + \sqrt{\left( r_E - \frac{r_E \mu_C^* \gamma V^{**}}{K_E \delta_E^* \sigma} - \delta_E \right)^2 + 4 \frac{r_E}{K_E} \delta_B K_B \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \left[ 1 - \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right]} \right]. \quad (4.12)
\end{aligned}$$

Finalmente, se puede apreciar que  $C_S^{**} = \frac{\delta_E}{\mu_C} E_S^{**}$  y por la ecuación (4.12), se afirma que  $C_S^{**}$  depende de  $V^{**}$ . Por lo tanto, el punto de equilibrio infectado  $E_2^2$  depende de  $V^{**}$ .

#### 4.4.2. Existencia del punto de equilibrio infectado

En teoría, la existencia del punto de equilibrio infectado depende de la variable  $V$  cuando es mayor a cero, sin embargo, en la subsección anterior se muestra la forma analítica de las variables



respecto a las células sanas e infectadas en términos de  $V$ , haciendo uso de todas las ecuaciones del modelo (4.1) exceptuando la cuarta ecuación del sistema. Para comprobar la existencia del punto de equilibrio infectado es necesario hacer uso de toda la información del modelo.

De la cuarta ecuación del modelo (4.3) evaluado  $E_2^2$  se tiene

$$0 = \delta_B^* B_I^{**} + r_E^* E_I^{**} \left(1 - \frac{E_S^{**} + E_I^{**}}{K_E}\right) - \delta_E^* E_I^{**}.$$

Reemplazando  $B_I^{**}$  y  $E_I^{**}$  de la ecuación (4.10) y de la segunda ecuación (4.6) en términos de  $V^{**}$  respectivamente, en la ecuación anterior, se obtiene

$$0 = \delta_B^* \left[ \frac{\frac{\beta V^{**} K_B}{r_B^*} \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}\right)}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] + r_E^* \frac{\mu_C^* \gamma V^{**}}{\delta_E^* \sigma} \left[1 - \frac{f(V^{**}) + E_I^{**}}{K_E}\right] - \delta_E^* \frac{\mu_C^* \gamma V^{**}}{\delta_E^* \sigma},$$

donde  $E_S^{**}$  es denotado por la función  $f(V^{**})$ . Realizando algunos cálculos sobre la ecuación anterior, da el siguiente resultado

$$1 = \frac{\sigma \delta_B^* \beta}{\mu_C^* \gamma r_B^*} \left[ \frac{K_B \left(1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}\right)}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] + \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left[1 - \frac{f(V^{**}) + E_I^{**}}{K_E}\right]. \quad (4.13)$$

Ahora, sean  $G(V^{**})$  y  $F(V^{**})$  funciones que denotan el lado izquierdo y derecho de la ecuación (4.13), respectivamente. Si  $V^{**} = 0$ , entonces la ecuación (4.13) se reescribe en términos de  $B_S^*$  y  $f(0) = E_S^*$  (ver ecuaciones (3.2) y (3.3)), lo cual se tiene

$$1 = \frac{\sigma \delta_B^* \beta}{\mu_C^* \gamma r_B^*} \left[ \frac{B_S^*}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}} \right] + \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left[1 - \frac{E_S^*}{K_E}\right].$$

Note que la ecuación anterior solo depende de los parámetros del modelo y las operaciones entre estos es igual a la unidad, por lo tanto,  $F(0) = R_0$  y este es un parámetro denominado **Número Reproductivo Básico**. En este contexto, el parámetro representa el número promedio de infecciones secundarias que una célula infecciosa produce en una población celular susceptible, entendiendo secundarias como el número de células infectadas producidas por una célula infectada durante su vida. Por lo anterior, se propone el siguiente lema

**Lema 4.1.** *El Número Reproductivo Básico del modelo (4.1) es*

$$R_0 = \frac{\sigma \delta_B^* \beta}{\mu_C^* \gamma r_B^*} \left[ \frac{B_S^*}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}} \right] + \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left[1 - \frac{E_S^*}{K_E}\right]. \quad (4.14)$$

Geoméricamente, la existencia del punto de equilibrio infectado es dada por las intersecciones entre las funciones  $F(V^{**})$  y  $G(V^{**})$  cuando  $V^{**} > 0$ ; cabe aclarar que si ocurre esto último,  $R_0 > 1$ . Si  $V^{**}$  es mayor a cero, la función  $F(V^{**})$  va a estar por encima de  $G(V^{**})$  y para que se produzca intersección entre ambas funciones, el signo de la derivada de  $F(V^{**})$  debe ser negativo.

Derivando a  $F(V^{**})$  respecto de  $V^{**}$  se tiene

$$\begin{aligned}
F'(V^{**}) &= \frac{d}{dV^{**}} \left[ \frac{\delta_B^* \sigma}{\mu_C^* \gamma} \left[ \frac{\frac{\beta K_B}{r_B^*} \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] + \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left[ 1 - \frac{f(V^{**}) + E_I^{**}}{K_E} \right] \right] \\
&= \frac{\delta_B^* \sigma}{\mu_C^* \gamma} \left[ \frac{-\beta^2 K_B}{r_B^* r_B} \left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) - \frac{\beta^2 K_B}{r_B^*} \left( \frac{1}{r_B^*} - \frac{1}{r_B} \right) \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \right] \\
&\quad - \frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E} - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \\
&= \frac{\delta_B^* \sigma}{\mu_C^* \gamma} \left[ \frac{-\beta^2 K_B}{r_B^* r_B} \left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) - \frac{\beta^2 K_B}{r_B^*} \left( \frac{r_B - r_B^*}{r_B r_B^*} \right) \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \right] \\
&\quad - \frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E} - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \\
&= \frac{-\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) + \left( \frac{r_B}{r_B^*} - 1 \right) \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right] - \frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E} \\
&\quad - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \\
&= \frac{-\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{1}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] + \frac{\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{\left( \frac{r_B}{r_B^*} - 1 \right) \left( -1 + \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right] \\
&\quad - \frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E} - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \\
&= \frac{-\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{1}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] - \frac{\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{\left( \frac{r_B}{r_B^*} - 1 \right) \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right] \\
&\quad - \frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E} - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E}. \tag{4.15}
\end{aligned}$$

Sea  $F'(V^{**}) = N + Q + S + T$ , donde

$$N = \frac{-\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{1}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)} \right],$$

$$Q = -\frac{\beta^2 K_B \delta_B^* \sigma}{r_B^* r_B \mu_C^* \gamma} \left[ \frac{\left( \frac{r_B}{r_B^*} - 1 \right) \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right], S = -\frac{r_E^* f'(V^{**})}{\delta_E^* K_E}, T = -\frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E}.$$

Note a que  $N < 0$  y  $T = -\frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E}$ , donde  $E_I^{**'} = \frac{\mu_C^* \gamma}{\delta_E^* \sigma} > 0$ , entonces  $T < 0$ . El signo de  $F'(V^{**})$  depende de los signos de  $Q$  y  $S$ . Por la condición (4.2a) de la Suposición 4.1 y la Suposición 4.2,  $Q < 0$ . Solo resta determinar el signo de  $S$  que depende de  $f'(V^{**})$ . Para comprobar el signo de  $S$  se hace uso de la tercera ecuación del sistema (4.3) evaluado en  $E_2^2$  y reescribiendo todo en términos de  $f(V^{**})$  se obtiene

$$0 = \frac{\delta_B B_S^{**}}{f(V^{**})} + r_E - \frac{r_E f(V^{**})}{K_E} - \frac{r_E E_I^{**}}{K_E} - \delta_E.$$

Se deriva implícitamente la ecuación anterior y se tiene lo siguiente

$$0 = \frac{\delta_B B_S^{**'} f(V^{**})}{f^2(V^{**})} - \frac{\delta_B B_S^{**} f'(V^{**})}{f^2(V^{**})} - \frac{r_E f'(V^{**})}{K_E} - \frac{r_E E_I^{**'}}{K_E},$$

y despejando  $f'(V^{**})$  se obtiene

$$f'(V^{**}) = \frac{\delta_B B_S^{**'} f(V^{**}) K_E - r_E E_I^{**'} f^2(V^{**})}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})}. \quad (4.16)$$

Ahora se determina el signo de  $B_S^{**'}$ . Nuevamente, derivando  $B_S^{**}$  con respecto de  $V^{**}$  queda

$$\begin{aligned} B_S^{**'} &= \frac{dF}{dV^{**}} \left[ K_B \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \left[ 1 - \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] \right] \\ &= -\frac{K_B \beta}{r_B} \left[ 1 - \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] \\ &\quad - K_B \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \left[ \frac{\frac{\beta}{r_B^*} \left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) - \frac{\beta V^{**}}{r_B^*} \left( \frac{\beta}{r_B^*} - \frac{\beta}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right] \\ &= -\frac{K_B \beta}{r_B} \left[ 1 - \frac{\frac{\beta V^{**}}{r_B^*}}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B}} \right] \\ &\quad - K_B \left( 1 - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right) \left[ \frac{\frac{\beta}{r_B^*} \left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} \right)}{\left( \frac{\delta_B^* + \mu_B^* + \beta V^{**}}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B + \beta V^{**}}{r_B} \right)^2} \right]. \end{aligned}$$

Dadas las condiciones (4.2a) y (4.2d),  $B_S^{**'} < 0$ . Lo anterior afirma que

$$f'(V^{**}) = \frac{\delta_B B_S^{**'} f(V^{**}) K_E - r_E E_I' f^2(V^{**})}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} < 0.$$

Reemplazando  $f'(V^{**})$  en (4.15), se tiene

$$\begin{aligned} F'(V^{**}) &= N + Q - \frac{r_E^*}{\delta_E^* K_E} \left( \frac{\delta_B B_S^{**'} f(V^{**}) K_E}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} + \frac{r_E E_I^{**'} f^2(V^{**})}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} \right) - \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \\ &= N + Q - \frac{r_E^* B_S^{**'}}{\delta_E^* K_E} \left( \frac{\delta_B f(V^{**}) K_E}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} \right) + \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \left( \frac{r_E f^2(V^{**})}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} - 1 \right). \end{aligned}$$

Sea  $S_1 = -\frac{r_E^* B_S^{**'}}{\delta_E^* K_E} \left( \frac{\delta_B f(V^{**}) K_E}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} \right)$  y  $S_2 = \frac{r_E^* E_I^{**'}}{\delta_E^* K_E} \left( \frac{r_E f^2(V^{**})}{\delta_B B_S^{**} K_E + r_E f^2(V^{**})} - 1 \right)$ . Debido a que  $S_2 < 0$ , si a partir de cierto valor de  $V^{**} > 0$  se cumple que  $S_1 < N + Q + S_2$  entonces  $F'(V^{**}) < 0$ . Si  $R_0 > 1$ , entonces  $F(0) > 1$ , lo que significa que la función  $F(V^{**})$  se interseca con la función constante  $G(V^{**})$ . Lo anterior garantiza la existencia del punto de equilibrio infectado  $E_2^2$  y de esta manera se tiene el siguiente resultado.

**Teorema 4.2.** *El punto de equilibrio trivial siempre existe. Si  $r_B > \delta_B + \mu_B$  entonces existe un punto de equilibrio libre de la infección en  $\Omega_G$ . Si  $R_0 > 1$ , entonces existe un punto de equilibrio de la infección en el interior de  $\Omega_G$ .*

#### 4.4.3. Análisis de la estabilidad del modelo de dinámica viral

El análisis de estabilidad del modelo es aplicado a los tres puntos de equilibrio de interés biológico asociados al sistema (4.1), el punto de equilibrio trivial  $E_0^2$ , libre de infección  $E_1^2$  e infectado  $E_2^2$ . Como afirma el Teorema 4.2, si  $R_0 < 1$ , existen dos puntos de equilibrio, el trivial y el libre de infección; mientras que si  $R_0 > 1$ , existe el punto de equilibrio infectado. Ahora, se muestra el análisis de la estabilidad local de cada uno de los puntos de equilibrio mencionados.

Para tal fin, se emplea la teoría de la Subsección 2.2.1. Linealizando el modelo (4.1), se obtiene la matriz jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} U & -\frac{r_B B_S}{K_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta B_S \\ \beta V - \frac{r_B^* B_I}{K_B} & W & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta B_S \\ \delta_B & 0 & X & -\frac{r_E E_S}{K_E} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_B^* & -\frac{r_E^* E_I}{K_E} & Y & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_E & 0 & -\mu_C & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_E^* & 0 & -\mu_C^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (4.17)$$

donde

$$\begin{aligned}
 U &= r_B - \frac{2r_B B_S}{K_B} - \frac{r_B B_I}{K_B} - \delta_B - \mu_B - \beta V, \\
 W &= r_B^* - \frac{r_B^* B_S}{K_B} - \frac{2r_B^* B_I}{K_B} - \delta_B^* - \mu_B^*, \\
 X &= r_E - \frac{2r_E E_S}{K_E} - \frac{r_E E_I}{K_E} - \delta_E, \\
 Y &= r_E^* - \frac{r_E^* E_S}{K_E} - \frac{2r_E^* E_I}{K_E} - \delta_E^*.
 \end{aligned}$$

## Estabilidad del punto de equilibrio trivial

Se inicia el estudio de la estabilidad del punto de equilibrio trivial  $E_0^2$ . Evaluando  $E_0^2$  en la matriz (4.17), se obtiene

$$J(E_0^2) = \begin{pmatrix} r_B - \delta_B - \mu_B & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r_B^* - \delta_B^* - \mu_B^* & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \delta_B & 0 & r_E - \delta_E & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_B^* & 0 & r_E^* - \delta_E^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_B & 0 & -\mu_C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_B^* & 0 & -\mu_C^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}. \quad (4.18)$$

Como la matriz (4.18) es triangular inferior, el determinante es el producto de la diagonal principal de  $J(E_0^2)$ . Entonces el polinomio característico de (4.17) es como sigue

$$\begin{aligned}
 P(\lambda_0^2) &= (\lambda_0^2 - (r_B - \delta_B - \mu_B)) (\lambda_0^2 - (r_B^* - \delta_B^* - \mu_B^*)) (\lambda_0^2 - (r_E - \delta_E)) \\
 &\quad (\lambda_0^2 - (r_E^* - \delta_E^*)) (\lambda_0^2 - (-\mu_C)) (\lambda_0^2 - (-\mu_C^*)) (\lambda_0^2 - (-\gamma)).
 \end{aligned}$$

Luego los valores propios de la matriz (4.18) son

$$\begin{aligned}
 \lambda_{0,1}^2 &= r_B - \delta_B - \mu_B, \\
 \lambda_{0,2}^2 &= r_B^* - \delta_B^* - \mu_B^*, \\
 \lambda_{0,3}^2 &= r_E - \delta_E, \\
 \lambda_{0,4}^2 &= r_E^* - \delta_E^*, \\
 \lambda_{0,5}^2 &= -\mu_C, \\
 \lambda_{0,6}^2 &= -\mu_C^*, \\
 \lambda_{0,7}^2 &= -\gamma,
 \end{aligned}$$

donde  $\lambda_{0,i}^2$  con  $i = 1, \dots, 7$  denota los valores propios asociados a  $E_0^2$ . Debido a que  $r_B > \delta_B + \mu_B$ , se traduce en que  $\lambda_{0,1}^2$  tiene parte real positiva y por el Teorema (2.7), entonces  $E_0^2$  es un punto de equilibrio inestable.

## Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección

Evaluando el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^2$  en la matriz (4.17) se obtiene

$$J(E_1^2) = \begin{pmatrix} U^* & -\frac{r_B B_S^*}{K_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta B_S^* \\ 0 & W^* & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta B_S^* \\ \delta_B & 0 & X^* & -\frac{r_E E_S^*}{K_E} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_B^* & 0 & Y^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_E & 0 & -\mu_C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_E^* & 0 & -\mu_C^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (4.19)$$

donde

$$\begin{aligned} U^* &= r_B - \frac{2r_B B_S^*}{K_B} - \delta_B - \mu_B, & W^* &= r_B^* - \frac{r_B^* B_S^*}{K_B} - \delta_B^* - \mu_B^*, \\ X^* &= r_E - \frac{2r_E E_S^*}{K_E} - \delta_E, & Y^* &= r_E^* - \frac{r_E^* E_S^*}{K_E} - \delta_E^*. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Realizando algunos cálculos en las ecuaciones del sistema (4.4), las ecuaciones (4.20) se cumplen lo siguiente

$$\begin{aligned} U^* &= -\frac{r_B B_S^*}{K_B} < 0, & W^* &= r_B^* \left[ \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} - \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} \right] < 0, \\ X^* &= -\left[ \frac{\delta_B B_S^*}{E_S^*} + \frac{r_E E_S^*}{K_E} \right] < 0, & Y^* &= \delta_E^* \left[ \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left( 1 - \frac{E_S^*}{K_E} \right) - 1 \right] < 0, \end{aligned} \quad (4.21)$$

En efecto  $W^* < 0$ , debido a que  $\frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} > \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*}$ . Dado que  $\beta > 0$ , entonces por la expresión (5.1) del Capítulo 5,  $Y^* < 0$ . Reescribiendo  $Y^*$  en términos de  $R_0$ , da lo siguiente

$$\begin{aligned} Y^* &= \delta_E^* \left[ \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left( 1 - \frac{E_S^*}{K_E} \right) - 1 + R_0 - R_0 \right] \\ &= \delta_E^* \left[ \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left( 1 - \frac{E_S^*}{K_E} \right) - \frac{\sigma \delta_B^* \beta}{\mu_C^* \gamma r_B^*} \left[ \frac{B_S^*}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}} \right] - \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left( 1 - \frac{E_S^*}{K_E} \right) + (R_0 - 1) \right] \end{aligned}$$

$$= -\frac{\sigma\delta_B^*\delta_E^*\beta}{\mu_C^*\gamma r_B^*} \left[ \frac{B_S^*}{\frac{\delta_B^*+\mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B^*+\mu_B^*}{r_B}} \right] + \delta_E^* (R_0 - 1).$$

A pesar de que  $R_0$  no hace que  $Y^*$  cambie de signo, se reescribe en término del parámetro  $R_0$  para facilitar la prueba de estabilidad local cuando  $R_0$  es menor a la unidad. Sustituyendo de las ecuaciones (4.21) en la matriz jacobiana (4.19) y calculando su polinomio característico, se tiene

$$P(\lambda_1^2) = (\lambda_1^2 - U^*) (\lambda_1^2 - X^*) (\lambda_1^2 - (-\mu_C)) [(\lambda_1^2 - (-\mu_C^*)) (\lambda_1^2 - (-\gamma)) (\lambda_1^2 - W^*) (\lambda_1^2 - Y^*) + \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^*].$$

Haciendo uso de las ecuaciones (4.21), en el polinomio anterior es

$$P(\lambda_1^2) = \left( \lambda_1^2 + \frac{r_B B_S^*}{K_B} \right) \left( \lambda_1^2 + \frac{\delta_B B_S^*}{E_S^*} + \frac{r_E E_S^*}{K_E} \right) (\lambda_1^2 + \mu_C) [(\lambda_1^2 + \mu_C^*) (\lambda_1^2 + \gamma) (\lambda_1^2 - W^*) (\lambda_1^2 - Y^*) + \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^*].$$

Es fácil ver que los tres primeros factores de  $P(\lambda_1^2)$  tienen parte real negativa. Ahora, se define a  $Q(\lambda_1^2)$  como el polinomio formado por

$$\begin{aligned} Q(\lambda_1^2) &= (\lambda_1^2 + \mu_C) (\lambda_1^2 + \gamma) (\lambda_1^2 - W^*) (\lambda_1^2 - Y^*) + \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^*. \\ &= (\lambda_1^2)^4 + [\mu_C^* + \gamma - (W^* + Y^*)] (\lambda_1^2)^3 + [W^*Y^* - (\mu_C^* + \gamma)(W^* + Y^*) + \mu_C^*\gamma] (\lambda_1^2)^2 \\ &\quad + [(\mu_C^* + \gamma)W^*Y^* - (W^* + Y^*)\mu_C^*\gamma] \lambda_1^2 + \mu_C^*\gamma W^*Y^* + \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^*. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Para determinar el signo de las raíces del polinomio  $Q(\lambda_1^2)$ , se reescribe como  $Q(\lambda_1^2) = (\lambda_1^2)^4 + a_1(\lambda_1^2)^3 + a_2(\lambda_1^2)^2 + a_3\lambda_1^2 + a_4$ , donde

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_C^* + \gamma - (W^* + Y^*), \\ a_2 &= W^*Y^* - (\mu_C^* + \gamma)(W^* + Y^*) + \mu_C^*\gamma, \\ a_3 &= (\mu_C^* + \gamma)W^*Y^* - (W^* + Y^*)\mu_C^*\gamma, \\ a_4 &= \mu_C^*\gamma W^*Y^* + \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^*. \end{aligned}$$

Para que el punto de equilibrio libre de infección sea local asintóticamente estable, se debe comprobar que la condición (4.24) del criterio de Routh-Hurwitz se satisfaga. Para ello es conveniente adoptar la siguiente notación:  $A = \mu_C^* + \gamma > 0$ ,  $B = -(W^* + Y^*) > 0$ ,  $C = \mu_C^*\gamma > 0$ ,  $D = W^*Y^* > 0$  y  $E = \sigma\delta_E^*\delta_B^*\beta B_S^* > 0$ . Sustituyendo, se obtiene

$$\begin{aligned}
a_1 &= A + B > 0, \\
a_2 &= D + AB + C > 0, \\
a_3 &= AD + BC > 0, \\
a_4 &= CD + E > 0.
\end{aligned} \tag{4.23}$$

Por el criterio anteriormente mencionado,  $E_1^2$  es local asintóticamente estable si se muestra que  $a_1, a_2, a_3, a_4 > 0$  y

$$\Delta_3 = \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & a_4 & a_3 \end{bmatrix} = (a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 > 0. \tag{4.24}$$

Para tal fin, se tienen los dos casos siguientes.

1. Cuando el número reproductivo básico,  $R_0$ , es menor a la unidad.
2. Cuando el número reproductivo básico,  $R_0$ , es mayor a la unidad.

1<sup>er</sup> caso: Prueba de que  $E_1^2$  es local asintóticamente estable cuando  $R_0 < 1$ . Aplicando el cambio de notación (4.23) a la condición (4.24) da lo siguiente

$$\begin{aligned}
(a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 &= [(A + B)(D + AB + C) - AD - BC](AD + BC) \\
&\quad - (A + B)^2 (CD + E) \\
&= [A^2 B + AC + BD + AB^2](AD + BC) \\
&\quad - [A^2 + 2AB + B^2](CD + E) \\
&= A^3 BD + A^2 B^2 C + A^2 CD + ABC^2 + ABD^2 + B^2 CD + A^2 B^2 D \\
&\quad + AB^3 C - A^2 CD - A^2 E - 2ABCD - 2ABE - B^2 CD - B^2 E \\
&= A^3 BD + A^2 B^2 C + ABC^2 + ABD^2 + A^2 B^2 D + AB^3 C - A^2 E \\
&\quad - 2ABCD - 2ABE - B^2 E.
\end{aligned} \tag{4.25}$$

Se reescribe  $D = W^* Y^*$ , en términos de  $C, E$  y  $R_0$  como se muestra a continuación

$$\begin{aligned}
D &= \left[ -\frac{\sigma \delta_B^* \delta_E^* \beta}{\mu_C^* \gamma r_B^*} \left[ \frac{B_S^*}{\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}} \right] + \delta_E^* (R_0 - 1) \right] r_B^* \left[ \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} - \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} \right] \\
&= \frac{\sigma \delta_B^* \delta_E^* \beta B_S^*}{\mu_C^* \gamma} + \delta_E^* (R_0 - 1) r_B^* \left[ \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B} - \frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} \right] \\
&= \frac{E}{C} + \delta_E^* (R_0 - 1) W^*.
\end{aligned}$$



Definiendo  $F = \delta_E^* (R_0 - 1) W^* > 0$ , la ecuación anterior es equivalente a

$$E = CD - F. \quad (4.26)$$

Sustituyendo (4.26) en (4.25) y simplificando términos, se obtiene

$$\begin{aligned} (a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 &= A^3 BD + A^2 B^2 C + AB(C - D)^2 + A^2 B^2 D + AB^3 C - (CD - F)(A + B)^2 \\ &= A^3 BD + A^2 B^2 C + AB(C - D)^2 + A^2 B^2 D + AB^3 C + F(A + B)^2 \\ &\quad - CD(A + B)^2. \end{aligned} \quad (4.27)$$

Solo resta comprobar que

$$A^3 BD + A^2 B^2 C + AB(C - D)^2 + A^2 B^2 D + AB^3 C + F(A + B)^2 > CD(A + B)^2. \quad (4.28)$$

Para que se cumpla la expresión (4.28), basta con probar que  $A^3 BD + A^2 B^2 C + A^2 B^2 D - CD(A + B)^2 > 0$ , donde  $A^3 BD > 0$ ,  $A^2 B^2 C > 0$  y  $A^2 B^2 D > 0$ . Del segundo término del lado izquierdo de (4.28), después de varias simplificaciones, se tiene

$$\begin{aligned} A^2 B^2 C &= \mu_C^* \gamma W^{*2} + 2\mu_C^* \gamma W^* Y^* + \mu_C^* \gamma Y^{*2} + 2(\mu_C^* \gamma W^*)^2 + 4(\mu_C^* \gamma)^2 W^* Y^* + 2(\mu_C^* \gamma) Y^{*2} \\ &\quad + \mu_C^* \gamma^3 W^{*2} + 2\mu_C^* \gamma^3 W^* Y^* + \mu_C^* \gamma^3 Y^{*2}, \end{aligned}$$

donde solo se consideran los términos

$$2\mu_C^* \gamma W^* Y^* > 0, \quad 4(\mu_C^* \gamma)^2 W^* Y^* > 0 \quad \text{y} \quad 2\mu_C^* \gamma^3 W^* Y^* > 0. \quad (4.29)$$

Del primer término del lado izquierdo de la desigualdad (4.28) se tiene como resultado

$$\begin{aligned} A^3 BD &= -\mu_C^* \gamma^3 W^{*2} Y^* - \mu_C^* \gamma^3 W^* Y^{*2} - 3(\mu_C^* W^*)^2 \gamma Y^* - 3(\mu_C^* Y^*)^2 \gamma W^* - 3(\gamma W^*)^2 \mu_C^* Y^* \\ &\quad - 3(\gamma Y^*)^2 \mu_C^* W^* - \gamma^3 W^{*2} Y^* - \gamma^3 W^* Y^{*2}, \end{aligned}$$

donde solo se consideran los términos

$$-3(\mu_C^* W^*)^2 \gamma Y^* > 0, \quad -3(\mu_C^* Y^*)^2 \gamma W^* > 0, \quad -3(\gamma W^*)^2 \mu_C^* Y^* > 0 \quad \text{y} \quad -3(\gamma Y^*)^2 \mu_C^* W^* > 0. \quad (4.30)$$

Del tercer término del lado izquierdo de la desigualdad (4.28) da

$$A^2B^2D = \mu_C^*{}^2W^{*3}Y^* + 2(\mu_C^*W^*Y^*)^2 + \mu_C^*{}^2W^*Y^{*3} + 2\mu_C^*\gamma W^{*3}Y^* + 4\mu_C^*\gamma(W^*Y^*)^2 \\ + 2\mu_C^*\gamma W^*Y^{*3} + \gamma^2W^{*3}Y^* + 2\gamma^2(W^*Y^*)^2 + \gamma^2W^*Y^{*3},$$

donde solo es necesario considerar a

$$2\mu_C^*\gamma W^{*3}Y^* > 0, \quad 4\mu_C^*\gamma(W^*Y^*)^2 > 0 \quad \text{y} \quad 2\mu_C^*\gamma W^*Y^{*3} > 0. \quad (4.31)$$

Por último, el término del lado derecho de la desigualdad (4.28) es

$$-CD(A+B)^2 = -\mu_C^*{}^3\gamma W^*Y^* - 2(\mu_C^*\gamma)^2W^*Y^* - \mu_C^*\gamma^3W^*Y^* + 2(\mu_C^*W^*)^2\gamma Y^* + 2(\mu_C^*Y^*)^2\gamma W^* \\ + 2(\gamma W^*)^2\mu_C^*Y^* + 2(\gamma Y^*)^2\mu_C^*W^* - \mu_C^*\gamma W^{*3}Y^* - 2\mu_C^*\gamma(W^*Y^*)^2 - \mu_C^*\gamma W^*Y^{*3}.$$

Sumando los términos de (4.29) al (4.31) con la expresión anterior se obtiene

$$A^3BD + A^2B^2C + A^2B^2D - CD(A+B)^2 > \mu_C^*{}^3\gamma W^*Y^* + 2(\mu_C^*\gamma)^2W^*Y^* + \mu_C^*\gamma^3W^*Y^* \\ - (\mu_C^*W^*)^2\gamma Y^* - (\mu_C^*Y^*)^2\gamma W^* - (\gamma W^*)^2\mu_C^*Y^* \\ - (\gamma Y^*)^2\mu_C^*W^* + \mu_C^*\gamma W^{*3}Y^* + 2\mu_C^*\gamma(W^*Y^*)^2 \\ + \mu_C^*\gamma W^*Y^{*3} > 0,$$

lo cual satisface la condición (4.28) y, por lo tanto, la condición (4.24) se cumple. Lo anterior implica que se ha demostrado el siguiente teorema.

**Teorema 4.3.** *Si  $R_0 < 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $E_1^2$  es local asintóticamente estable.*

2<sup>do</sup> caso: Condiciones para que  $E_1^2$  sea inestable cuando  $R_0 > 1$ . Debido a que  $R_0$  es mayor a la unidad, entonces  $F < 0$ . La condición (4.23) siempre se satisface, luego para probar que  $E_1^2$  sea inestable por el criterio de Routh-Hurwitz, la condición (4.24) debe ser menor a cero. Esto se logra al comprobar la siguiente condición

$$CD(A+B)^2 - F(A+B)^2 > A^3BD + A^2B^2C + AB(C-D)^2 + A^2B^2D + AB^3C, \quad (4.32)$$

entonces, se puede proponer el siguiente teorema.

**Teorema 4.4.** *Si se cumple la condición (4.32) y  $R_0 > 1$ , por el criterio de Routh-Hurwitz, el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^2$  es inestable.*

## Estabilidad del punto de equilibrio infectado

Finalmente, se muestran condiciones para que el punto  $E_2^2$  sea local asintóticamente estable. Evaluando el punto de equilibrio infectado  $E_2^2$  en la matriz (4.17), se obtiene

$$J(E_2^2) = \begin{pmatrix} U^{**} & -\frac{r_B B_S^{**}}{K_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta B_S^{**} \\ \beta V - \frac{r_B^* B_I^{**}}{K_B} & W^{**} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta B_S^{**} \\ \delta_B & 0 & X^{**} & -\frac{r_E E_S^{**}}{K_E} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_B^* & -\frac{r_E^* E_I^{**}}{K_E} & Y^{**} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_E & 0 & -\mu_C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_E^* & 0 & -\mu_C^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (4.33)$$

donde

$$\begin{aligned} U^{**} &= r_B - \frac{2r_B B_S^{**}}{K_B} - \frac{r_B B_I^{**}}{K_B} - \delta_B - \mu_B - \beta V^{**}, \\ W^{**} &= r_B^* - \frac{r_B^* B_S^{**}}{K_B} - \frac{2r_B^* B_I^{**}}{K_B} - \delta_B^* - \mu_B^*, \\ X^{**} &= r_E - \frac{2r_E E_S^{**}}{K_E} - \frac{r_E E_I^{**}}{K_E} - \delta_E, \\ Y^{**} &= r_E^* - \frac{r_E^* E_S^{**}}{K_E} - \frac{2r_E^* E_I^{**}}{K_E} - \delta_E^*. \end{aligned} \quad (4.34)$$

Usando las ecuaciones de (4.3), se puede reescribir en las ecuaciones de (4.34), como se sigue

$$\begin{aligned} U^{**} &= -\frac{r_B B_S^{**}}{K_B}, \\ W^{**} &= -\left( \frac{\beta B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}} + \frac{r_B^* B_I^{**}}{K_B} \right), \\ X^{**} &= -\left( \frac{\delta_B B_S^{**}}{E_S^{**}} + \frac{r_E E_S^{**}}{K_E} \right), \\ Y^{**} &= -\left( \frac{\delta_B^* B_I^{**}}{E_I^{**}} + \frac{r_E^* E_I^{**}}{K_E} \right). \end{aligned}$$

Empleando las ecuaciones anteriores, la matriz (4.33) se reescribe de la forma

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{r_B B_S^{**}}{K_B} & -\frac{r_B B_S^{**}}{K_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta B_S^{**} \\ \beta V - \frac{r_B B_I^{**}}{K_B} & -\frac{\beta B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}} - \frac{r_B B_I^{**}}{K_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta B_S^{**} \\ \delta_B & 0 & -\frac{\delta_B B_S^{**}}{E_S} - \frac{r_E E_S^{**}}{K_E} & -\frac{r_E E_S^{**}}{K_E} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_B^* & -\frac{r_E E_I^{**}}{K_E} & -\frac{\delta_B^* B_I^{**}}{E_I^{**}} - \frac{r_E E_I^{**}}{K_E} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_E & 0 & -\mu_C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_E^* & 0 & -\mu_C^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}. \quad (4.35)$$

A continuación, se calcula el polinomio característico de (4.35). Al aplicar la Definición 2.20 y realizando cálculos, el polinomio característico es

$$P(\lambda_2^2) = c_0 (\lambda_2^2)^7 + c_1 (\lambda_2^2)^6 + c_2 (\lambda_2^2)^5 + c_3 (\lambda_2^2)^4 + c_4 (\lambda_2^2)^3 + c_5 (\lambda_2^2)^2 + c_6 (\lambda_2^2)^1 + c_7, \quad (4.36)$$

donde  $c_0 = 1$  y los coeficientes  $c_i$  con  $i = 1, 2, \dots, 7$  son

$$\begin{aligned} c_1 &= b_9 + \mu_C + \gamma - \mu_C^*, \\ c_2 &= b_{10} + \gamma \mu_C^* + (\gamma - \mu_C^*) b_9 + (b_9 + \gamma - \mu_C^*) \mu_C, \\ c_3 &= b_{11} + (\gamma \mu_C^* + (\gamma - \mu_C^*) \mu_C) b_9 + (\mu_C + \gamma - \mu_C^*) b_{10} + \gamma \mu_C \mu_C^*, \\ c_4 &= \gamma \mu_C \mu_C^* b_9 + (\gamma \mu_C^* + (\gamma - \mu_C^*) \mu_C) b_{10} + (\mu_C + \gamma - \mu_C^*) b_{11} + b_{12} - \beta \sigma \delta_E^* B_S^{**}, \\ c_5 &= -\delta_E^* \sigma b_7 + \gamma \mu_C \mu_C^* b_{10} + (\gamma \mu_C^* + (\gamma - \mu_C^*) \mu_C) b_{11} + (\mu_C + \gamma - \mu_C^*) b_{12} \\ &\quad - \left( \mu_C + \frac{r_E^* \delta_B E_I^{**}}{K_E} \right) \beta \sigma \delta_E^* B_S^{**}, \\ c_6 &= -\delta_E^* \sigma (b_6 + \mu_C b_7 + b_8) + \gamma \mu_C \mu_C^* b_{11} + (\gamma \mu_C^* + \gamma - \mu_C^*) b_{12} - \frac{\mu_C \delta_E^* \sigma r_E^* \delta_B \beta B_S^{**} E_I^{**}}{K_E}, \\ c_7 &= \gamma \mu_C \mu_C^* b_{12} - \mu_C \delta_E^* \sigma (b_6 + b_8). \end{aligned}$$

Los términos  $b_j$  con  $j = 1, 2, \dots, 12$  son

$$\begin{aligned} b_1 &= \frac{\delta_B B_I^{**}}{E_I^{**}} + \frac{r_E^* E_I^{**}}{K_E} + \frac{\delta_B B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}} + \frac{r_B^* B_I^{**}}{K_B}, \\ b_2 &= \left( \frac{\delta_B B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}} + \frac{r_B^* B_I^{**}}{K_B} \right) \left( \frac{\delta_B B_I^{**}}{E_I^{**}} + \frac{r_E^* E_I^{**}}{K_E} \right) - \frac{r_E r_E^* E_S^{**} E_I^{**}}{K_E^2}, \\ b_3 &= b_1 + \frac{\beta B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}}, \\ b_4 &= b_2 + \frac{b_1 \beta B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}}, \\ b_5 &= \frac{b_2 r_B^* B_I^{**}}{K_B} + \frac{b_2 \beta B_S^{**} V^{**}}{B_I^{**}}, \\ b_6 &= \frac{r_B r_E^* \beta \delta_B (B_S^{**})^2 E_I^{**}}{K_E} + \frac{r_E^* \delta_B (\beta B_S^{**})^2 E_I^{**} V^{**}}{K_B K_E} + \frac{r_B^* r_E^* \delta_B \beta B_S^{**} B_I^{**} E_I^{**}}{K_B K_E}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_7 &= \beta^2 B_S^{**} V^{**} - \left( \frac{r_B \beta (B_S^{**})^2}{K_B} + \frac{r_B^* \beta B_S^{**} B_I^{**}}{K_B} + \frac{r_E \beta B_S^{**} E_S^{**}}{K_E} + \frac{\delta_B \beta (B_S^{**})^2}{E_S^{**}} \right), \\
b_8 &= \left( \frac{\delta_B B_S^{**}}{E_S^{**}} + \frac{r_E E_S^{**}}{K_E} \right) \left( \beta^2 B_S^{**} V^{**} - \left( \frac{r_B \beta (B_S^{**})^2}{K_B} + \frac{r_B^* \beta B_S^{**} B_I^{**}}{K_B} \right) \right), \\
b_9 &= b_3 + \frac{r_B B_S^{**}}{K_B} + \frac{r_B^* B_I^{**}}{K_B}, \\
b_{10} &= b_4 + \frac{b_1 r_B^* B_I^{**}}{K_B} + \frac{b_3 r_B B_S^{**}}{K_B} + \frac{r_B \beta B_S^{**} V^{**}}{K_B}, \\
b_{11} &= b_5 + \frac{b_4 r_B B_S^{**}}{K_B} + \frac{b_1 r_B \beta B_S^{**} V^{**}}{K_B}, \\
b_{12} &= \frac{b_2 r_B \beta B_S^{**} V^{**}}{K_B} \left( 1 + \frac{B_S^{**}}{B_I^{**}} \right).
\end{aligned}$$

La matriz de Hurwitz que resulta de (4.36) es

$$H(P(\lambda_2^2)) = \begin{pmatrix} c_1 & c_3 & c_5 & c_7 & 0 & 0 & 0 \\ c_0 & c_2 & c_4 & c_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c_1 & c_3 & c_5 & c_7 & 0 & 0 \\ 0 & c_0 & c_2 & c_4 & c_6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c_1 & c_3 & c_5 & c_7 & 0 \\ 0 & 0 & c_0 & c_2 & c_4 & c_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_1 & c_3 & c_5 & c_7 \end{pmatrix}. \quad (4.37)$$

Si se puede demostrar que los menores principales de la matriz (4.37)  $\Delta_i > 0$ , con  $i = 1, 2, \dots, 7$ , entonces por el criterio de Routh-Hurwitz, todas las raíces de (4.36) tienen parte real negativa, lo que garantiza que  $E_2^2$  sea local asintóticamente estable; de lo contrario es inestable.

# Capítulo 5

## Simulaciones numéricas

En este capítulo se abordan algunos ejemplos numéricos para dar peso a los resultados analíticos del sistema (4.1) expuestos en la Sección 4.4 del capítulo anterior, con ayuda de MATLAB. Para tal fin, inicialmente se exponen valores de referencia de los parámetros del modelo (4.1), que se reporta en la literatura. Seguido, se muestran las regiones de estabilidad de los puntos de equilibrio libre de infección e infectado, variando dos parámetros del modelo (4.1). También, se realizan simulaciones numéricas del modelo para los puntos de equilibrio de interés. Y finalmente, se realiza una discusión con los aspectos más relevantes de los resultados analíticos y numéricos del modelo, en relación con la información registrada en la literatura, para finalmente dar las conclusiones de esta investigación.

### 5.1. Valores de referencia de los parámetros

Por un lado, para mostrar condiciones cercanas a la realidad, se hizo una estimación simple sobre la capacidad de carga del epitelio estratificado, es decir, la cantidad de células (sanas e infectadas), basados en la Figura 2a y suposiciones similares a las expuestas en la investigación de *Walker et al.* [49]:

1. El área de las subdivisiones o estratos del epitelio se consideran iguales.
2. El epitelio, la estratificación y las células del tejido epitelial se consideran de forma rectangular.
3. Los datos de los estratos espinoso y granuloso, se trabajan de forma individual y, al final, los resultados son expuestos en un único estrato (espinoso).

Estas consideraciones se denominan supuestos de estimación celular. Para estimar los parámetros  $K_B$  y  $K_E$ , se hace uso del primer supuesto de estimación celular. Sea el área del tejido epitelial de longitud  $7282.5 \mu m$  y de altura  $355 \mu m$ , cuya área total es de  $2585288 \mu m^2$ . Dado que el área se

divide en cuatro partes iguales, el área del estrato basal es de  $646322 \mu m^2$ , al igual que del estrato espinoso, granuloso y córneo. El tamaño celular se considera la siguiente tabla:

Tabla 5.1: Media y desviación estándar (SD) de las dimensiones celulares.

Estrato	Estado del tejido	Longitud en $\mu m$		Altura en $\mu m$	
		Media	SD	Media	SD
Córneo	Normal	66	9.2	14	4.8
Granuloso	Normal	52	10	14	4.7
Espinoso	Normal	31	6	17	5.1
Basal	Normal	16	3.2	15	5
Córneo	NIC I	46	10	14	1.3
Granuloso	NIC I	41	9.4	14	2.4
Espinoso	NIC I	25	5	16	3.8
Basal	NIC I	12	4.2	13	2.2
Córneo	NIC II	38	7.1	15	2.3
Granuloso	NIC II	25	7.1	17	4.1
Espinoso	NIC II	18	5	15	2.5
Basal	NIC II	12	1.6	13	1.7
Córneo	NIC III	20	5.5	13	3.2
Granuloso	NIC III	18	5.9	16	1.8
Espinoso	NIC III	15	3.6	16	1.5
Basal	NIC III	13	2.3	14	2.4

Fuente: *Walker et al.* [49]

Haciendo uso del segundo supuesto de estimación celular y la información de la Tabla 5.1, se puede calcular el área celular en sus diferentes estratos y estados del tejido.

Tabla 5.2: Dimensiones promedio del tamaño celular considerando dos desviaciones estándar.

Estrato	Estado del tejido	Tam. Mín. en $\mu m^2$	Tam. Prom. en $\mu m^2$	Tam. Máx. en $\mu m^2$
Córneo	Normal	209	924	1992
Granuloso	Normal	147	728	1685
Espinoso	Normal	129	527	1170
Basal	Normal	48	240	448
Córneo	NIC I	296	644	1096
Granuloso	NIC I	204	574	1124
Espinoso	NIC I	126	400	826
Basal	NIC I	31	156	355
Córneo	NIC II	248	570	1023
Granuloso	NIC II	95	425	998
Espinoso	NIC II	80	270	560
Basal	NIC II	85	156	249
Córneo	NIC III	59	260	601
Granuloso	NIC III	77	288	584
Espinoso	NIC III	101	240	422
Basal	NIC III	77	182	331

Fuente: *Walker et al.* [49]

Sea  $K_G$  y  $K_C$  las capacidades de carga de las células del estrato granuloso y córneo, respectiva-

mente. Las capacidades de carga se obtienen por el cociente entre el área total del estrato y el área celular del mismo. La Tabla 5.3 da información sobre los valores de estos parámetros.

Tabla 5.3: Estimación de la capacidad de carga en tejido normal.

Parámetros	Descripción	# de células / Tam. Min.	# de células / Tam. Prom.	# de células / Tam. Max.
$K_C$	Capacidad de carga de células córneas.	3092	700	325
$K_G$	Capacidad de carga de células granulosas.	4397	888	384
$K_E$	Capacidad de carga de células espinosas.	5010	1226	553
$K_B$	Capacidad de carga de células basales.	13465	2693	1443

La estimación se realiza bajo el estado de tejido normal, debido a que en los intereses de esta investigación, referente a la condición inicial del modelo, es dado por el contacto entre partícula viral y célula susceptible en tejido sano. También se tuvo en consideración dos desviaciones estándar para abarcar el 95 % de los datos. Por lo tanto, los parámetros  $K_B$  y  $K_E$ , son tomados de la cantidad de células de tamaño promedio en la Tabla 5.3. Haciendo uso del tercer supuesto de estimación celular,  $K_E$  es la suma del número de células de tamaño promedio del estrato espinoso y granuloso.

Por otro lado, es necesario ampliar la información sobre dos parámetros, que son relevantes en la siguiente sección. Los parámetros  $\sigma$  y  $\beta$  describen la tasa de infección entre célula basal susceptible y partícula viral, y la tasa de producción de viriones por ruptura o descamación de la célula infectada, respectivamente. Al ser estos parámetros los que dan el inicio y el fin del ciclo de replicación del VPH, serán objeto de estudio mediante la variación de sus valores.

Para finalizar, muchos de los parámetros fueron encontrados luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura. Otros, se fijaron teniendo en cuenta las condiciones (4.2a) al (4.2d), y la Suposición 4.2. Todo lo anterior se resume en la Tabla 5.4.



Tabla 5.4: Valores de referencia y rangos de los parámetros del modelo (4.1).

Parámetros	Descripción	Valores de referencia	Rangos	Fuente
$r_B$	Tasa de proliferación de las células del estrato basal sano.	0.07 día <sup>-1</sup>	[0.03; 0.07]	[31]
$r_B^*$	Tasa de proliferación de las células del estrato basal infectado.	0.048 día <sup>-1</sup>	[-; -]	Fijado
$r_E$	Tasa de proliferación de las células del estrato espinoso sano.	0.039 día <sup>-1</sup>	[0.02; 1]	[31]
$r_E^*$	Tasa de proliferación de las células del estrato espinoso infectadas.	0.04 día <sup>-1</sup>	[-; -]	Fijado
$\delta_B$	Tasa de diferenciación de las células del estrato basal sano al espinoso sano.	0.044 día <sup>-1</sup>	[-; -]	[50]
$\delta_B^*$	Tasa de diferenciación de las células del estrato basal infectado al espinoso infectado.	0.05 día <sup>-1</sup>	[-; -]	Fijado
$\delta_E$	Tasa de diferenciación de las células del estrato espinoso sano al córneo sano.	0.099 día <sup>-1</sup>	[0.02; 1]	[31]
$\delta_E^*$	Tasa de diferenciación de las células del estrato espinoso infectado al córneo infectado.	0.118 día <sup>-1</sup>	[0; 5]	[31]
$\mu_B$	Tasa de muerte natural de las células del estrato basal sano.	0	[-; -]	[51]
$\mu_B^*$	Tasa de muerte natural de las células del estrato basal infectado.	0	[-; -]	[51]
$\mu_C$	Tasa de descamación de las células del estrato córneo sano.	0.27 célula <sup>-1</sup> · día <sup>-1</sup>	[0.2; 1]	[31]
$\mu_C^*$	Tasa de descamación de las células del estrato córneo infectado.	0.27 célula <sup>-1</sup> · día <sup>-1</sup>	[-; -]	Fijado
$K_B$	Tasa de capacidad de carga de las células del estrato basal.	2693 células	[1443; 13465]	[49]
$K_E$	Tasa de capacidad de carga de las células del estrato espinoso.	2114 células	[553; 5010]	[49]
$\beta$	Tasa de infección entre partícula viral y célula basal sana.	Varía respecto a $R_0$	$[10^{-15}; 10^{-5}]$	[31]
$\sigma$	Tasa de producción de viriones (carga viral) por ruptura de la membrana celular de las células del estrato córneo infectado.	Varía respecto a $R_0$	$[10; 10^3]$	[20]
$\gamma$	Tasa de declinación viral (virus no maduros).	1.18 célula <sup>-1</sup> · virión <sup>-1</sup> · día <sup>-1</sup>	[0.2; 3]	[31]

[-; -] denota rangos de valores de referencia no registrados en la literatura.

## 5.2. Regiones de estabilidad

En esta sección se muestran las regiones de estabilidad de los puntos de equilibrio libre de infección e infectado, mediante la variación de los parámetros  $\sigma$  y  $\beta$ .

Teóricamente, por un lado, se propusieron pares ordenados  $(\sigma, \beta)$  que forman la curva que hace a  $R_0 = 1$  en el plano  $\sigma\beta$ , seguido de proponer pares ordenados que estuvieran por encima y debajo de esta curva; por otro lado, se analizaron los signos de las partes reales de los valores propios del polinomio característico obtenido de la matriz jacobiana del modelo (4.1), aplicados a los puntos de equilibrio libre de infección e infectado.

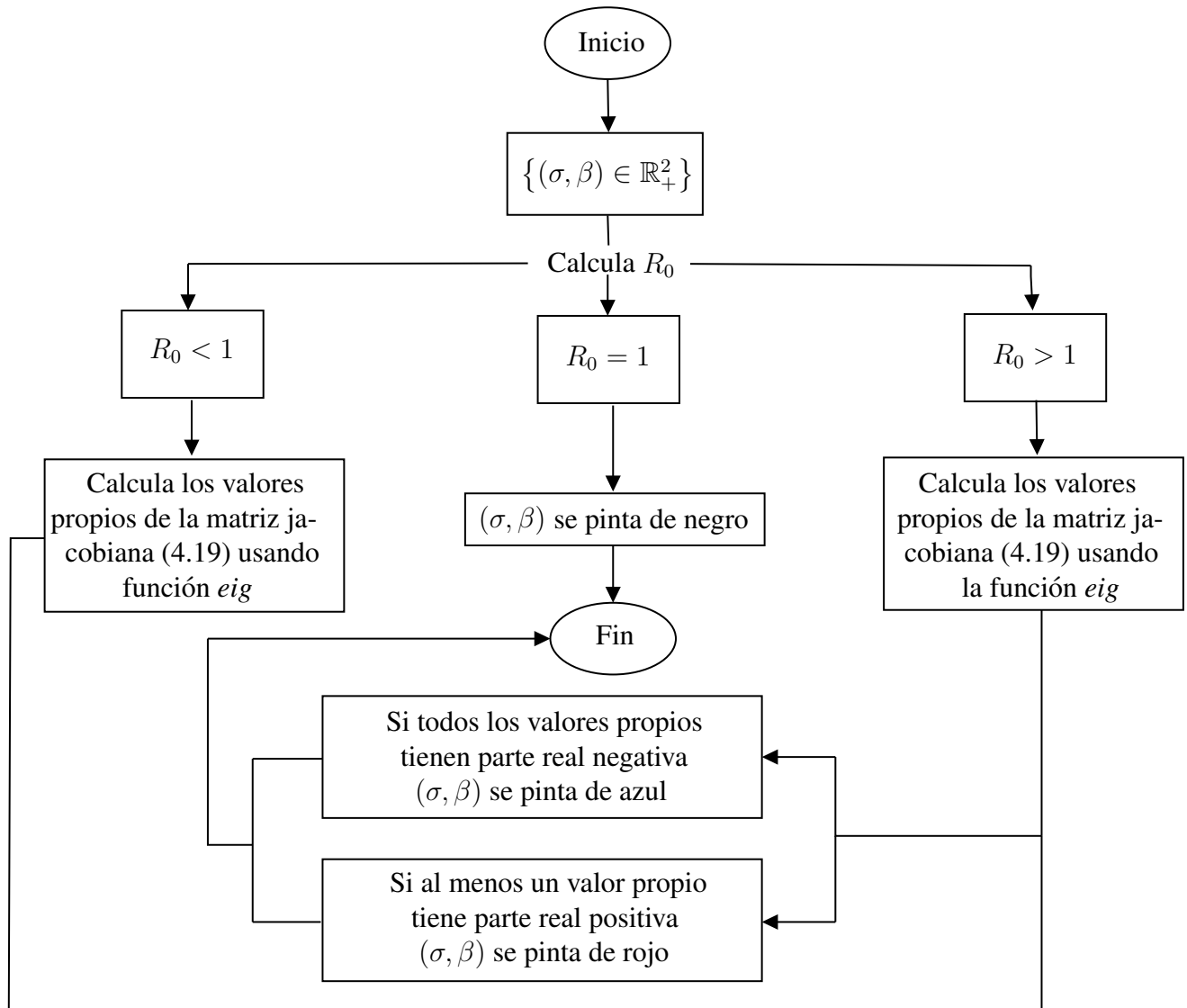


Figura 5.1: Diagrama de flujo del script para  $(\sigma, \beta)$  asociados a el punto de equilibrio libre de infección  $E_1^2$ .

Para el punto de equilibrio infectado, se calculó el valor de  $V$ , haciendo uso del método de bisección.

ción en (4.13) y (4.16), los parámetros en la Tabla 5.4 y los valores  $\sigma$  y  $\beta$ . Dado  $V$ , se determinaron el valor de las variables restantes  $B_S$ ,  $B_I$ ,  $E_S$ ,  $E_I$ ,  $C_S$  y  $C_I$ . Finalmente, se identificaron los signos de las partes reales de los valores propios de cada polinomio característico asociado a cada  $(\sigma, \beta)$ .

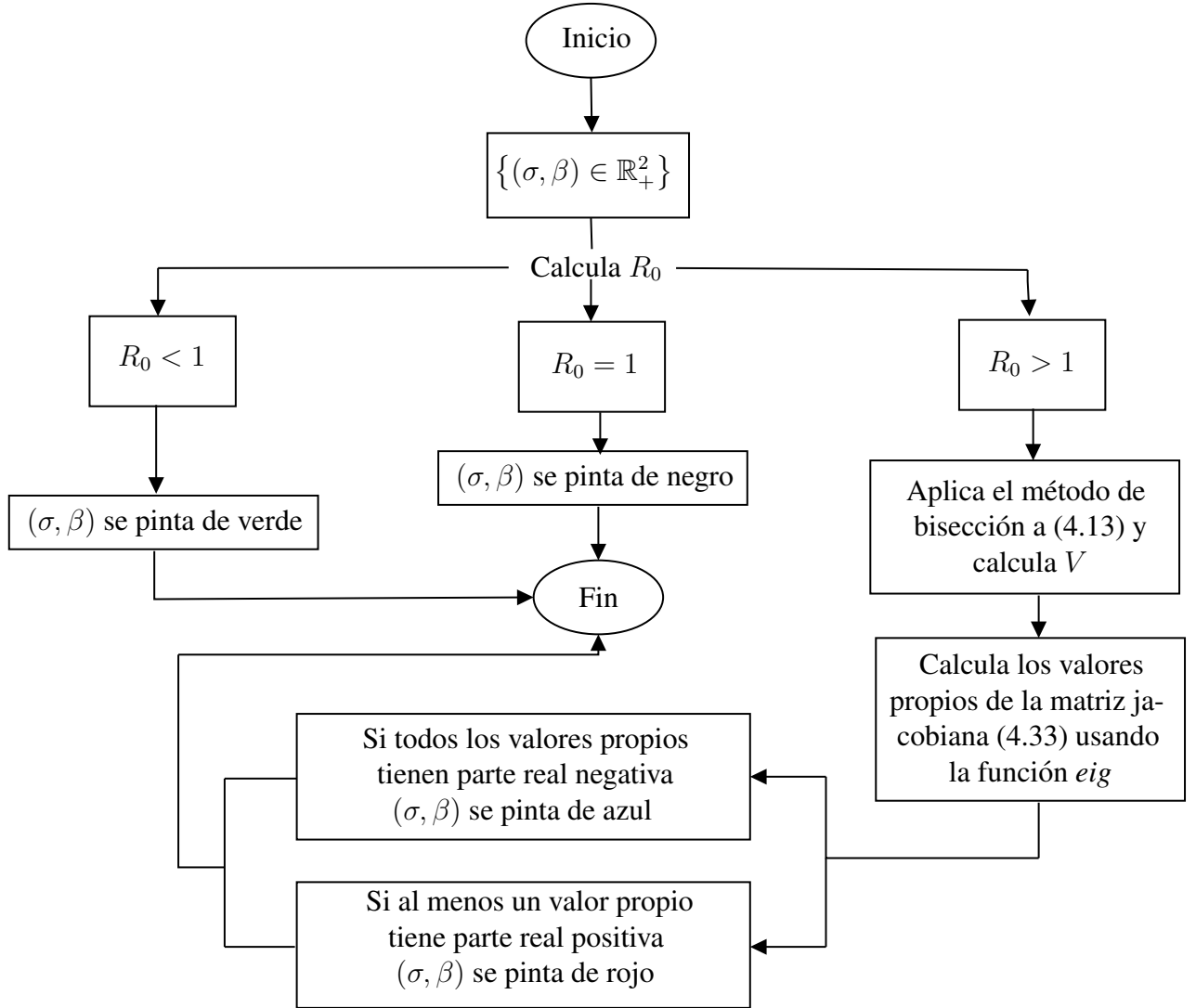


Figura 5.2: Diagrama de flujo del script para  $(\sigma, \beta)$  asociados a el punto de equilibrio infectado  $E_2^2$ .

Numéricamente, se elaboraron dos scripts, uno para el punto de equilibrio libre de infección y otro para el infectado. Se construyó un mallado de puntos  $(\sigma, \beta)$  de más de 20000 pares ordenados, donde  $(\sigma, \beta) \in \mathbb{R}_+^2$ . Los esquemas de las Figuras 5.1 y 5.2, sintetizan el funcionamiento de los scripts para cada  $(\sigma, \beta)$  asociados a los puntos de equilibrio libre de infección e infectado. Se calcularon los parámetros  $(\sigma, \beta)$  por medio de la expresión (4.14) cuando  $R_0 = 1$  y se obtuvo la ecuación:

$$\beta = \frac{\mu_C^* \gamma r_B^*}{\sigma \delta_B^* K_B} \left[ 1 - \frac{r_E^*}{\delta_E^*} \left( 1 - \frac{E_S^*}{K_E} \right) \right] \left[ \frac{\frac{\delta_B^* + \mu_B^*}{r_B^*} - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}}{1 - \frac{\delta_B + \mu_B}{r_B}} \right], \quad (5.1)$$

donde  $\beta$  está en función de  $\sigma$ , y este último está dentro de los valores de referencia expuestos en la Tabla 5.4. Encontrada la curva  $R_0 = 1$ , los pares ordenados se dividieron en dos regiones:  $\{(\sigma, \beta) \in \mathbb{R}_+^2 : R_0 < 1\}$  y  $\{(\sigma, \beta) \in \mathbb{R}_+^2 : R_0 > 1\}$ .

En la Figura 5.3, se muestran todos los pares ordenados clasificados según el valor  $R_0$  del punto de equilibrio libre de infección. Se comprobó que todos los valores propios del polinomio característico de la matriz jacobiana asociada a este punto de equilibrio, para cada par  $(\sigma, \beta)$  que pertenece a la región  $R_0 < 1$ , tienen parte real con signo negativo; lo que evidencia que el Teorema 4.3 se satisface y que el punto de equilibrio libre de infección al que se le asocia cada par ordenado dentro de esta región es local asintóticamente estable.

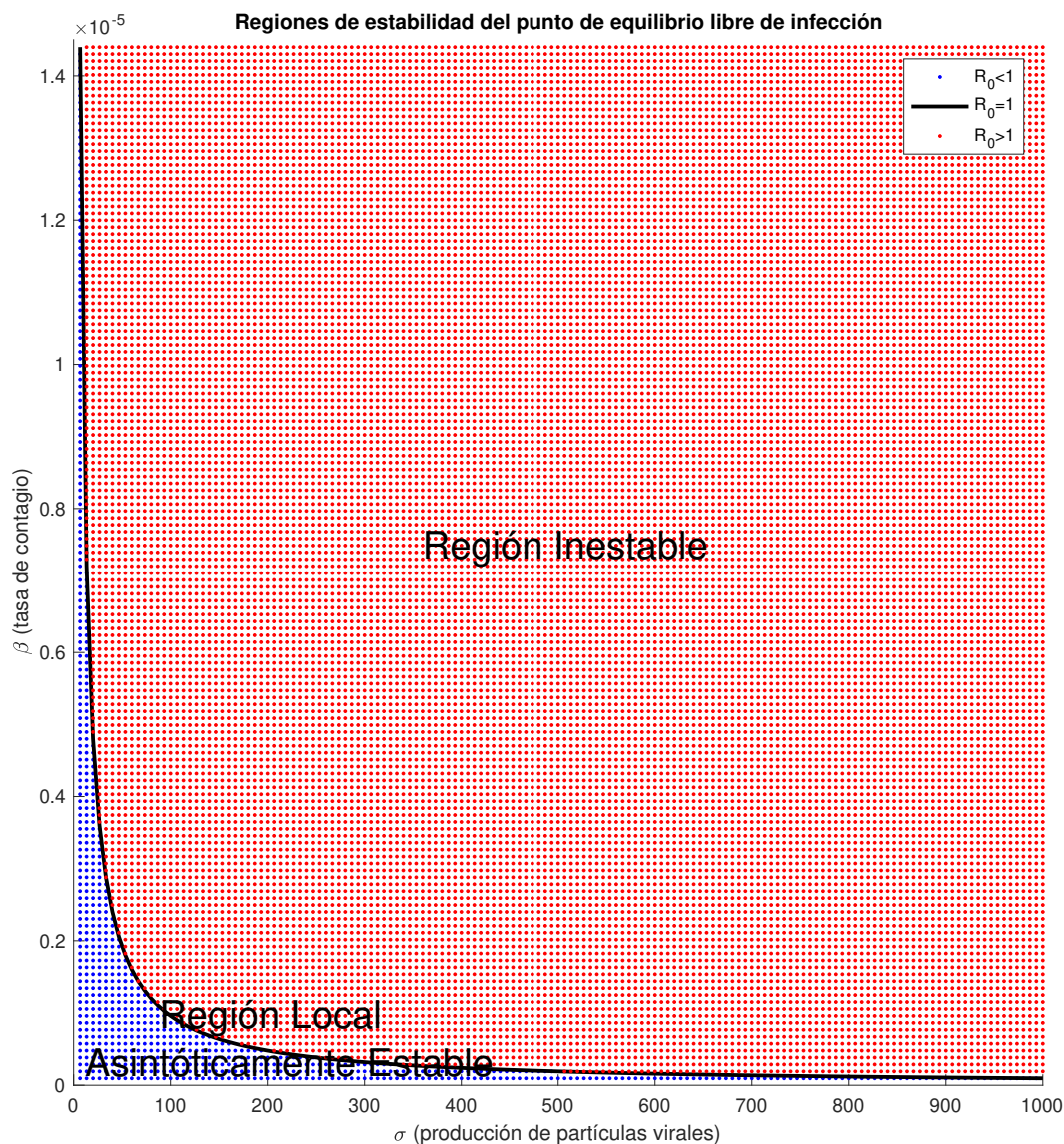


Figura 5.3: Regiones de estabilidad del punto de equilibrio libre de infección asociados a los parámetros  $\sigma$  y  $\beta$ .

Mientras que, para cada  $(\sigma, \beta)$  que pertenece a la región  $R_0 > 1$ , se comprobó que al menos un valor propio del polinomio característico de la matriz jacobiana asociada a este punto de equilibrio, tienen parte real con signo positivo, lo que muestra que el punto de equilibrio libre de infección al que se le asocia cada par ordenado dentro de esta región es inestable.

En la Figura 5.4, se muestran todos los pares ordenados clasificados por región según el valor de  $R_0$  para el punto de equilibrio infectado. Se comprobó que en la región  $R_0 > 1$  hubo pares ordenados a los que se les asocia este punto de equilibrio, los cuales tienen todos sus valores propios con signo negativo ( $(\sigma, \beta)$  de color azul), lo que implica que el punto de equilibrio es local asintóticamente estable.

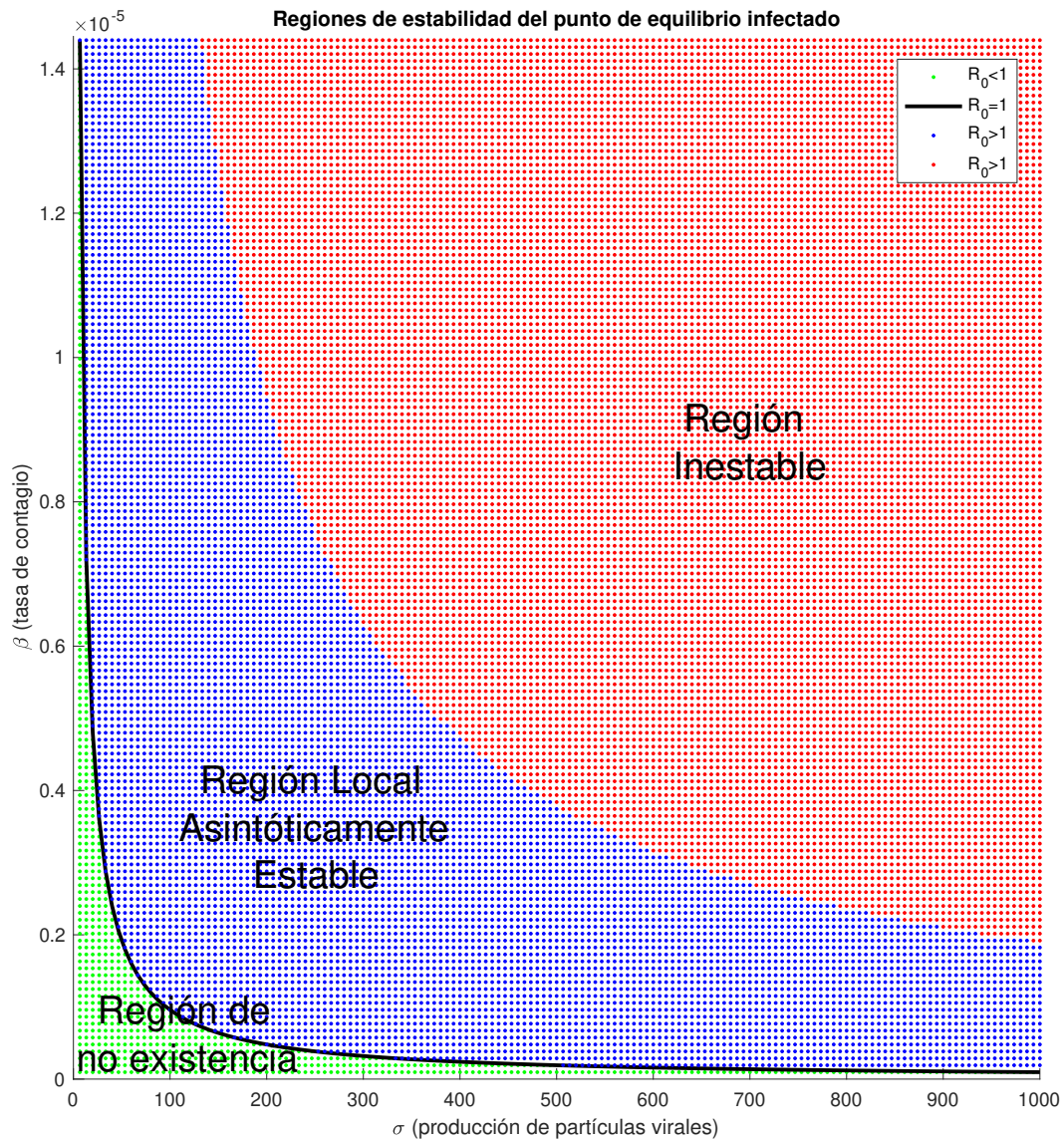


Figura 5.4: Regiones de estabilidad del punto de equilibrio infectado asociados a los parámetros  $\sigma$  y  $\beta$ .

Los pares ordenados restantes asociados al punto de equilibrio, tienen al menos un valor propio con signo positivo ( $(\sigma, \beta)$  de color rojo), indicando que el punto de equilibrio infectado asociados a estos pares ordenados tienen cambio de estabilidad.

### 5.3. Simulación numérica de tipos de infección por VPH

En esta sección se muestran escenarios numéricos de la dinámica del modelo (4.1), cuando se presenta infección por VPH. Para clasificar estos escenarios, se tienen en cuenta los tipos de infección documentadas por *Alizon et al.* [21] y *Depuydt et al.* [22].

Respecto al solucionador que calcula numéricamente las soluciones del sistema (4.1), se empleó inicialmente *ode45* de MATLAB, pero se observó una leve inestabilidad en las soluciones, por lo tanto, se asumió que el sistema es tipo stiff. Por tal motivo, se reconsideró el solucionador escogido, y se hizo la búsqueda de otro algoritmo que resolviera problemas tipo stiff. Como afirma *Shampine y Reichelt* [47], *ode15s* de MATLAB es una implementación de tamaño de paso cuasi constante en términos de diferenciación hacia atrás, BDF, de la familia NDF de Klopfenstein-Shampine, de orden variable, que resuelve problemas de este tipo (Ver Sección 2.6). Cabe resaltar que de los solucionadores tipo stiff que propone MATLAB para sistemas EDOs, *ode15s* manifiesta exactitud baja a media en comparación con otros que manifiestan exactitud baja. Por lo tanto, el solucionador escogido es *ode15s*.

La condición inicial del modelo es dada por la interacción entre una célula infectada y otra susceptible, como ya se hizo mención, y para tal fin se hace uso de la expresión (4.5). También se consideran escenarios de diferentes cargas virales durante la infección, con la finalidad de ver la importancia del aumento de las partículas virales en la progresión de la infección.

Las soluciones son simuladas en el plano, cuyo eje de abcisas es el tiempo medido en días y eje de ordenadas es el número de células sanas, infectadas o partículas virales. *Stoler* [52] afirma que el tiempo promedio para que una NIC I o NIC II se convierta en una NIC III o carcinoma *in situ*, es de al menos 6 a 20 años; mientras que *Steenbergen et al.* [53] afirman que la mayoría de pacientes después de contraer la infección por un genotipo de alto riesgo, pueden desarrollar una NIC II y NIC III dentro de los 3 a 5 y carcinoma invasivo entre 20 a 30 años.

El objetivo principal es observar la dinámica del modelo (4.1) en relación a  $R_0$  cuando es menor o mayor a la unidad, haciendo uso de la información arrojada en las Figuras 5.3 y 5.4.

#### 5.3.1. Simulaciones numéricas de infecciones transitorias

Se consideran tres escenarios: infección por 100, 1000 y 10000 partículas virales. Debido a que se analiza este caso cuando  $R_0 < 1$ , entonces no se produce infección. En las Figuras 5.5a, 5.5b y 5.5c se ilustran las simulaciones de la dinámica de las células epiteliales sanas, infectadas y las partículas virales. En las tres figuras, la dinámica de células epiteliales sanas es constante por homeóstasis,

la dinámica de las infectadas crece de forma exponencial en un corto periodo de tiempo y luego decrece hasta desaparecer a medida que transcurre el tiempo, y la carga viral decrece en un lapso de tres a siete días.

Los resultados numéricos, ilustrados en la Figura 5.3, muestran que  $(\sigma, \beta)$  se encuentra en la región de estabilidad local del punto de equilibrio libre de infección. Analizando las soluciones de la dinámica de las células infectadas, este comportamiento puede estar asociado, al menos, a dos situaciones: que no haya infección o que las células infectadas fue una cantidad casi despreciable.

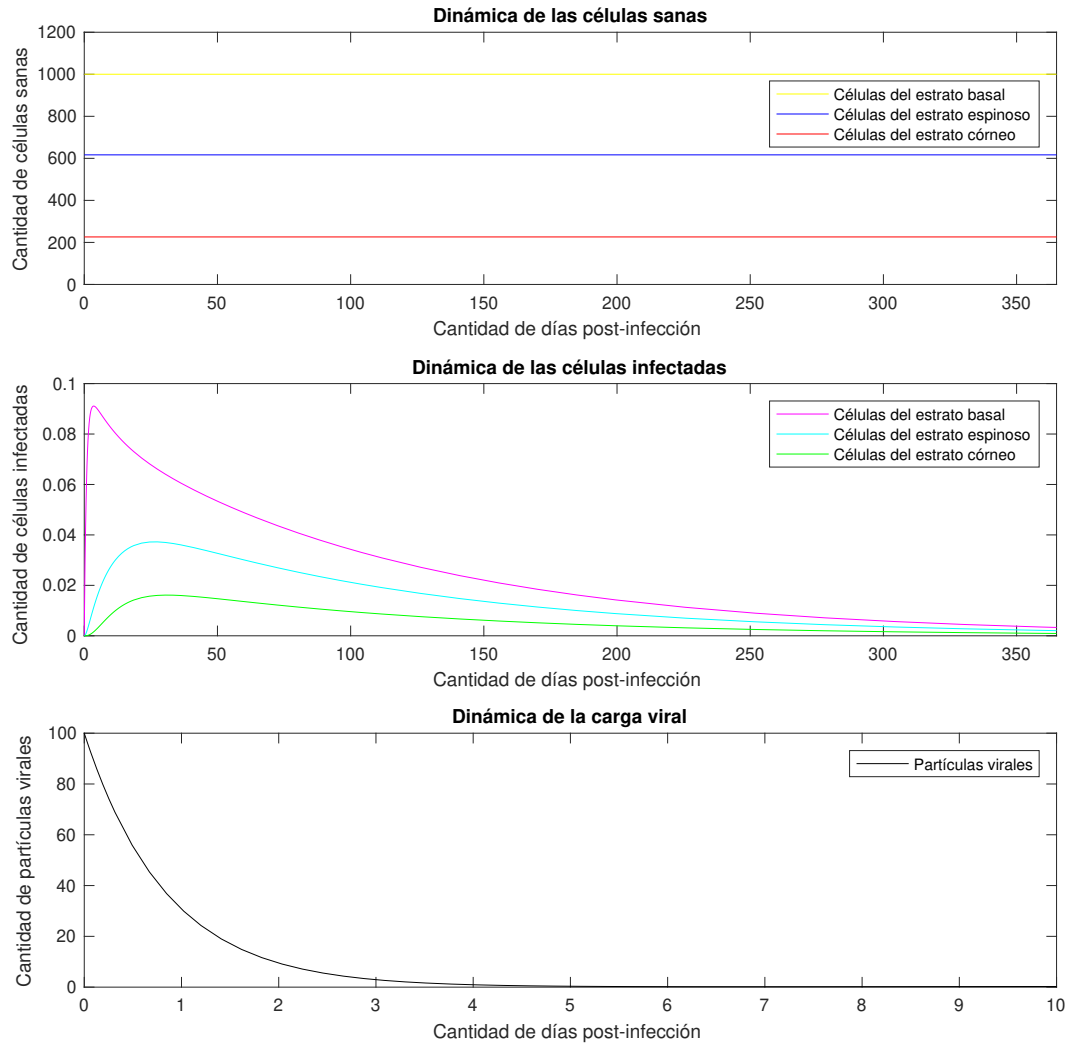


Figura 5.5a: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales,  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 40$  y  $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ .

En las Figuras 5.5a y 5.5b, las células infectadas no logran llegar a la unidad, por tal motivo, en una situación real, podría inferirse que no hubo infección. En la Figura 5.5c se percibe un crecimiento de las células de los tres estratos por encima de la unidad, lo que podría indicar existencia

de infección para una baja cantidad de células susceptible que no genera aumento de carga viral a medida que avanza el tiempo.

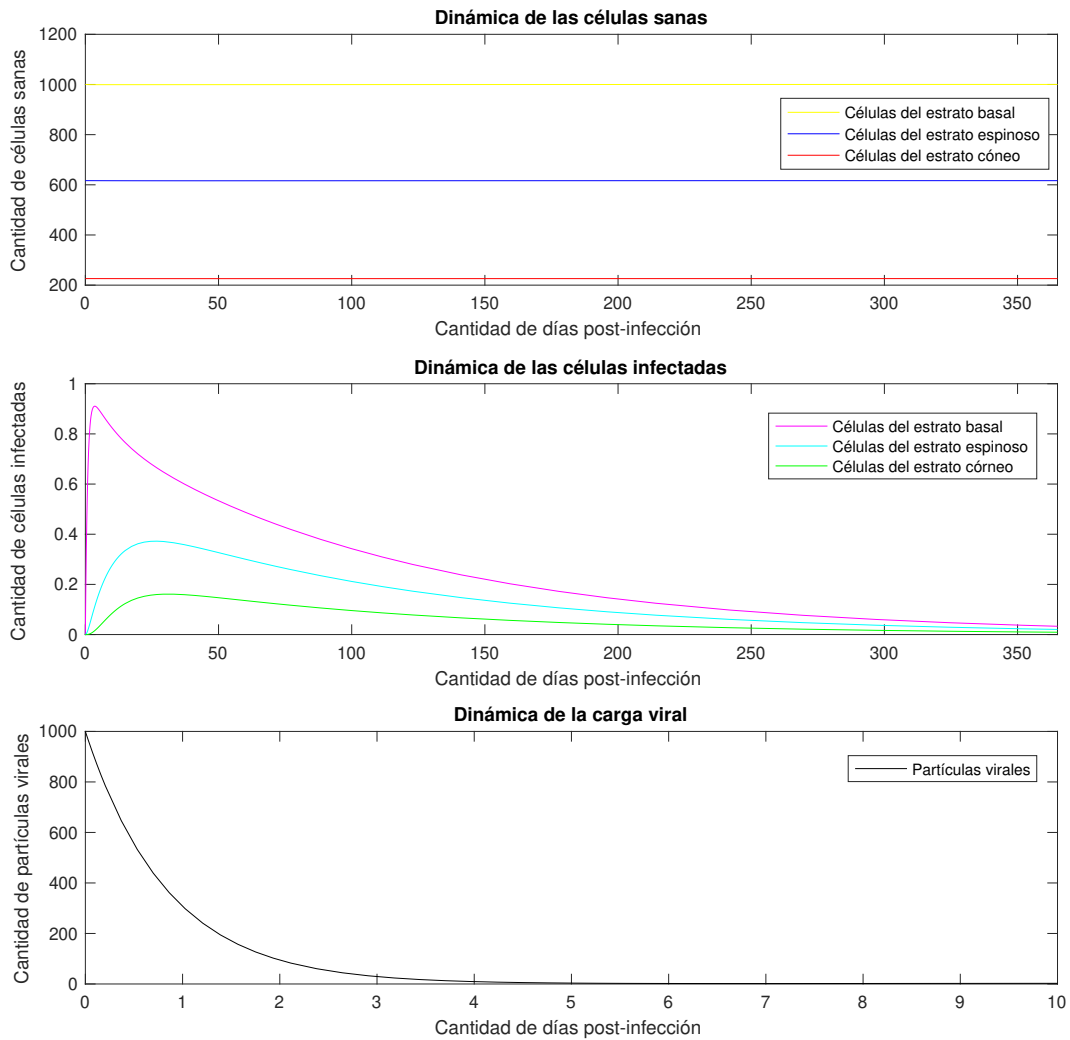


Figura 5.5b: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales,  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 40$  y  $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ .

Respecto a la dinámica de las células infectadas y la carga viral, ilustradas en las Figuras 5.5a, 5.5b y 5.5c, se observa que a mayor cantidad de partículas virales que ingresan a un huésped, mayor será la cantidad de células infectadas.

Figura 5.5c: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales,  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 40$  y  $\beta = 1.152 \times 10^{-06}$ .

Aunque en la Figura 5.5c hay crecimiento de células infectadas por encima de la unidad, en



ninguna de las figuras mencionadas hasta aquí, se observa crecimiento de la carga viral a pesar de existir infección, por tal motivo se afirma que las Figuras 5.5a, 5.5b y 5.5c, describen la cinética viral de infecciones transitorias.

### **5.3.2. Simulaciones numéricas de infecciones agudas**

Para este caso, se resalta que el único mecanismo de reducción de la carga viral cuando se produce una infección es a través de la declinación viral, por lo tanto, no se puede simular (de forma natural) una infección cuando  $R_0 > 1$  y que la carga viral sea eliminada. Para simular este tipo de casos, es necesario contemplar la dinámica del sistema inmune dentro del modelo (4.1). Entonces, para ilustrar soluciones similares a una infección aguda, la condición inicial es empleada cuando hay presencia de una célula basal infectada. Únicamente para este escenario  $r_B^* = 0.07$ ,  $\delta_B^* = 0.09$  y  $\mu_B^* = 0.67$ , además, la infección es producida por 10, 50 y 100 partículas virales.

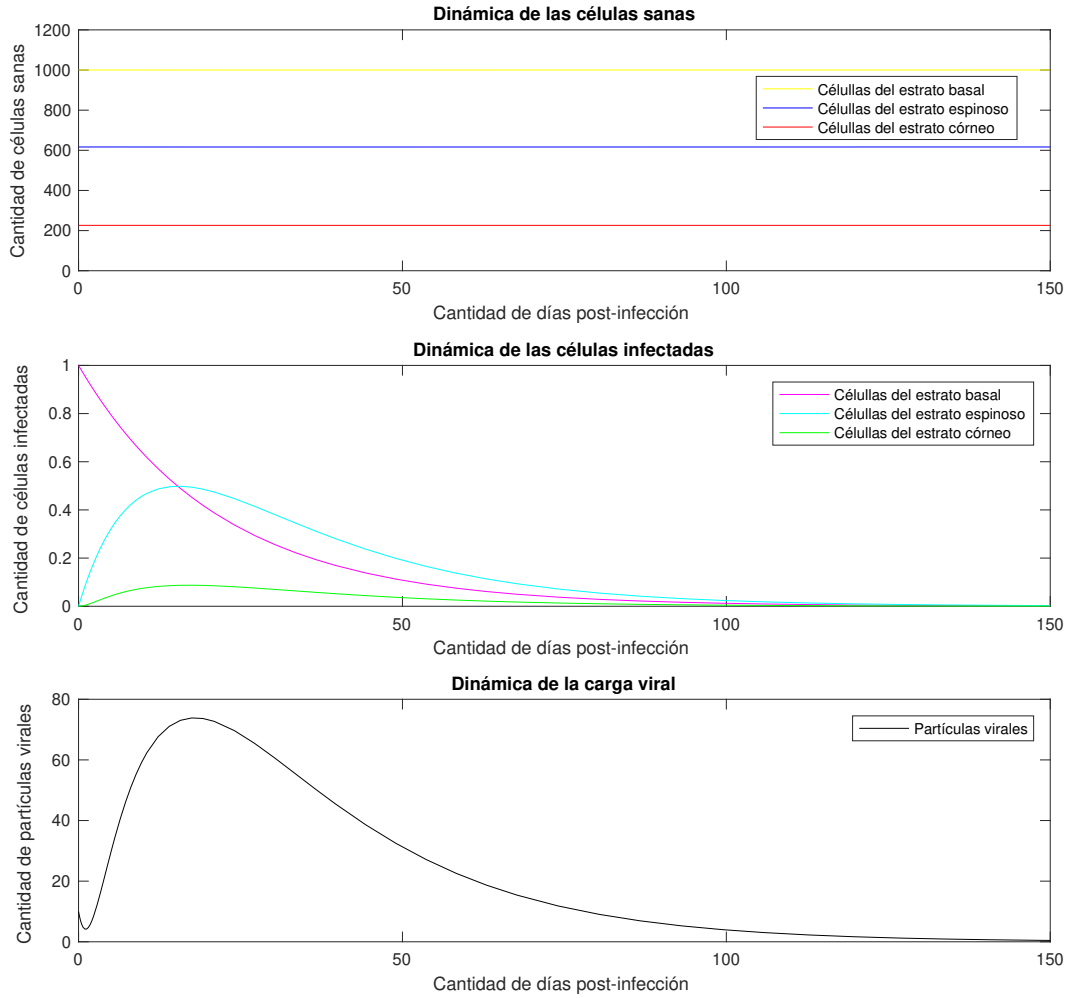


Figura 5.6a: Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 10 partículas virales, siendo  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 1000$  y  $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ .

Las evidencias numéricas, ilustradas en la Figura 5.4, muestran que  $(\sigma, \beta)$  se encuentra en la región de no existencia del punto de equilibrio infectado.

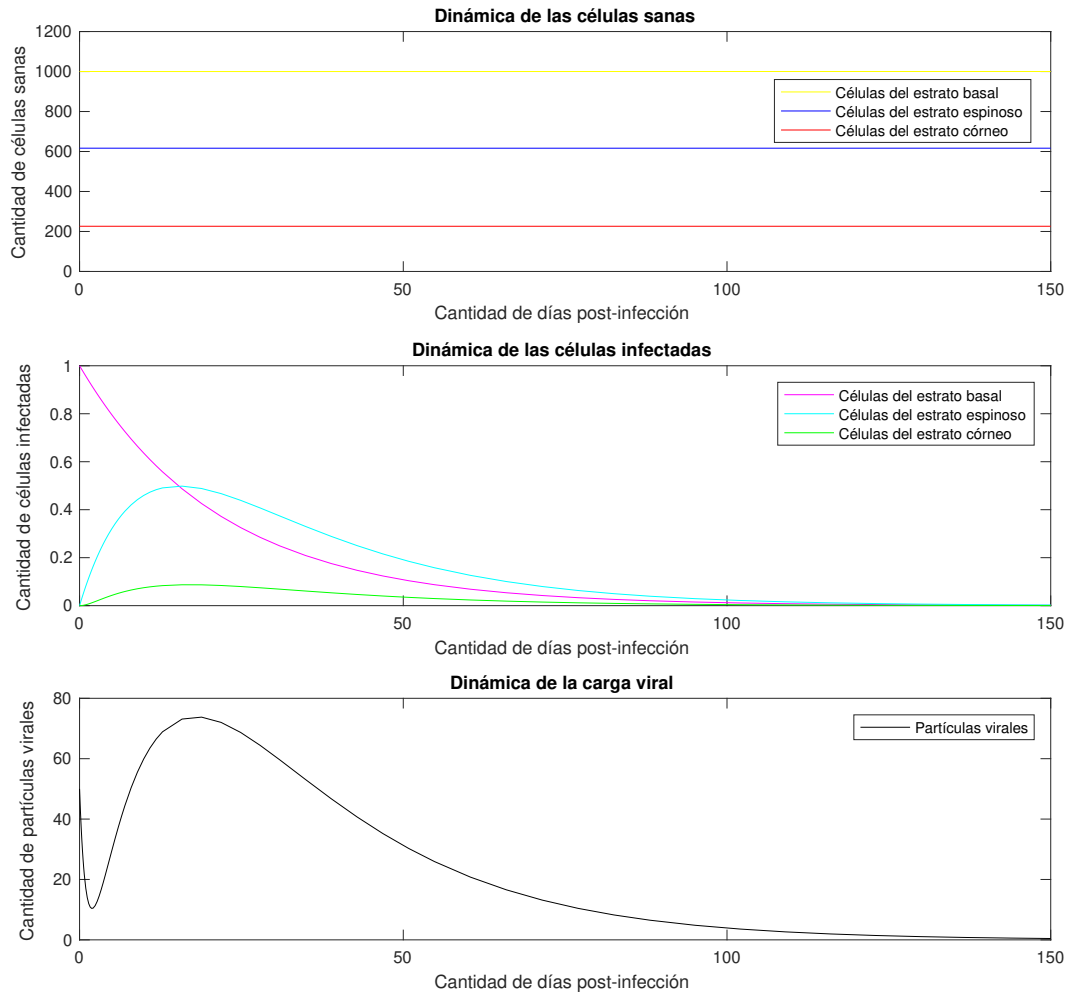


Figura 5.6b: Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 50 partículas virales, siendo  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 1000$  y  $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ .

En las Figuras 5.6a, 5.6b y 5.6c se muestra que a pesar de existir infección, esta no se propaga, por lo tanto, la dinámica del epitelio sano se mantiene estable y la del infectado tiende a desaparecer. Respecto a la dinámica de la carga viral, se aprecia que las partículas virales dadas en la condición inicial se reducen en un corto periodo de tiempo, seguido de un crecimiento hasta alcanzar su máximo, para luego decrecer hasta su eliminación. Este crecimiento es debido a la producción de partículas virales de la célula del estrato basal infectado propuesto en la condición inicial.

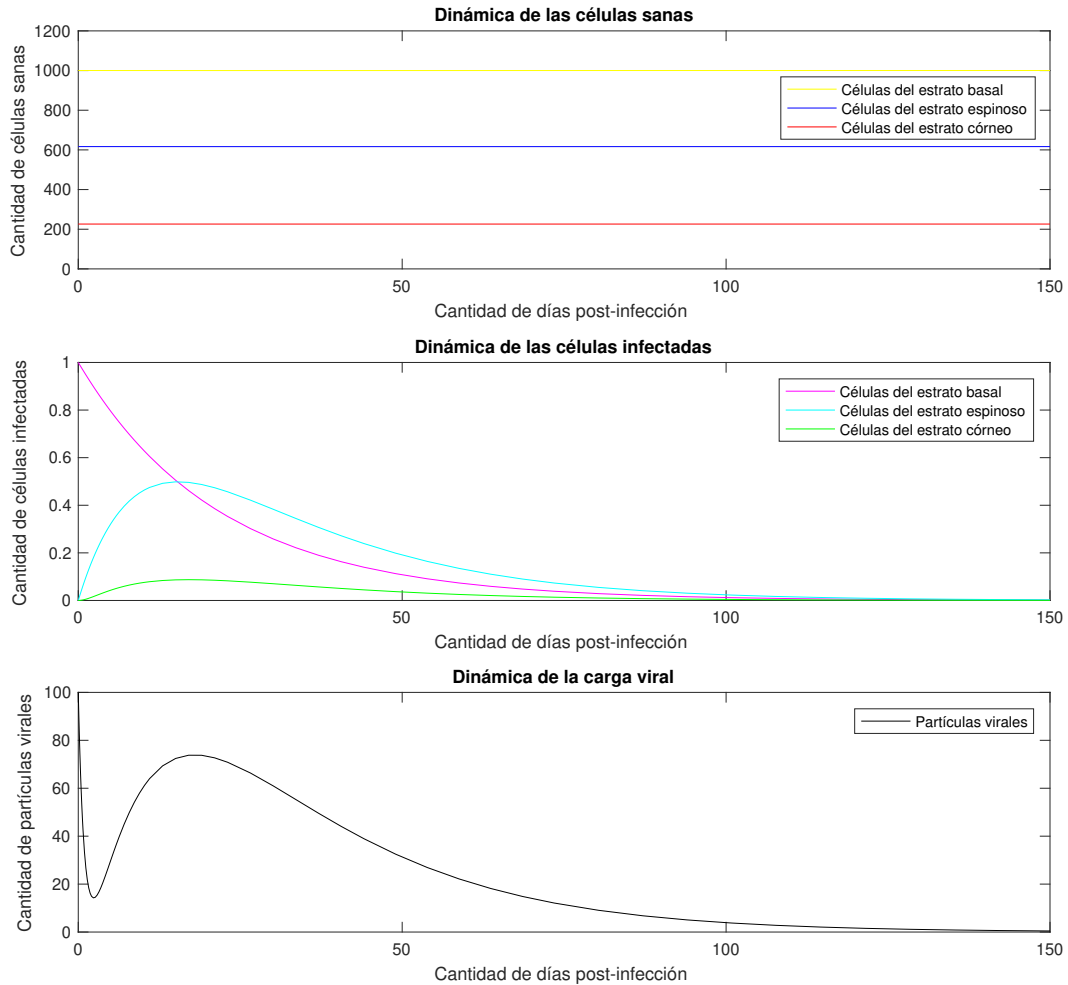


Figura 5.6c: Dinámica del modelo (4.1) cuando hay infección generada por 100 partículas virales, siendo  $R_0 < 1$ ,  $\sigma = 1000$  y  $\beta = 0.783 \times 10^{-08}$ .

Dado que la cinética viral describe un crecimiento y decremento de la carga viral hasta tender a cero, se afirma que las Figuras 5.6a, 5.6b y 5.6c describen la cinética viral infecciones agudas.

### 5.3.3. Simulaciones numéricas de infecciones latentes

Entre los escenarios descritos sobre las infecciones latentes están: los que se terminan convirtiendo en agudos o los que se hacen crónicos. Como el modelo (4.1) no incluye un mecanismo que disminuya la carga viral una vez que exista la infección (por ejemplo, dinámica del sistema inmune), es difícil que se presente el caso latente-aguda, por mencionarlo de esta forma. Por tal motivo se exponen soluciones que describan casos latentes-crónicas.

Los resultados numéricos, ilustrados en la Figura 5.4, muestran que  $(\sigma, \beta)$  se encuentra en la

región de inestabilidad del punto de equilibrio infectado. Se exponen tres escenarios de infección: por 100, 1000 y 10000 partículas virales.

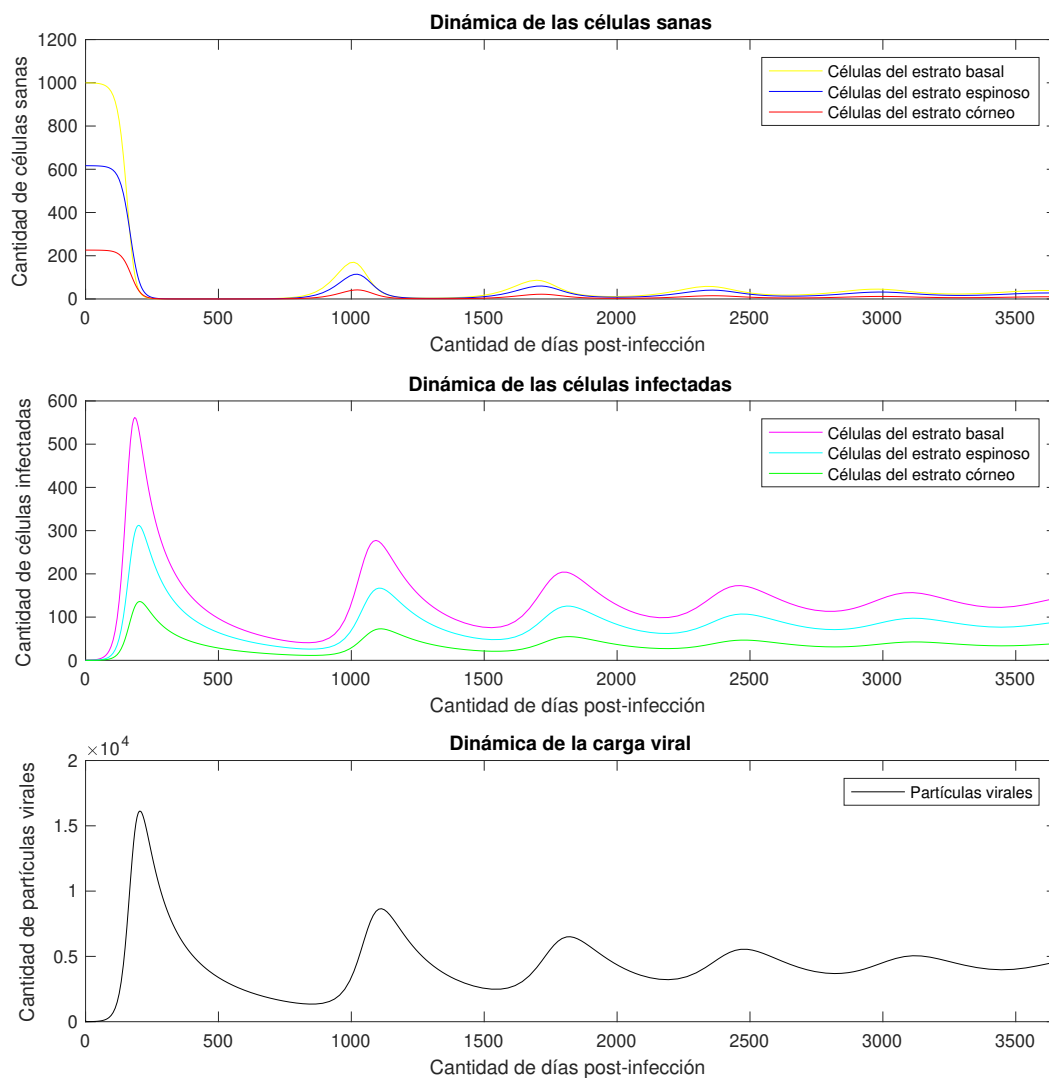


Figura 5.7a: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 140$  y  $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ .

En las Figuras 5.7a, 5.7b y 5.7c se describen soluciones de tipo amortiguadas. La dinámica de las células epiteliales sanas muestran como decrecen las células de los tres estratos a medida que avanza el tiempo cuando ocurre la infección, hasta estabilizar el decremento hacia un valor cercano a cero.

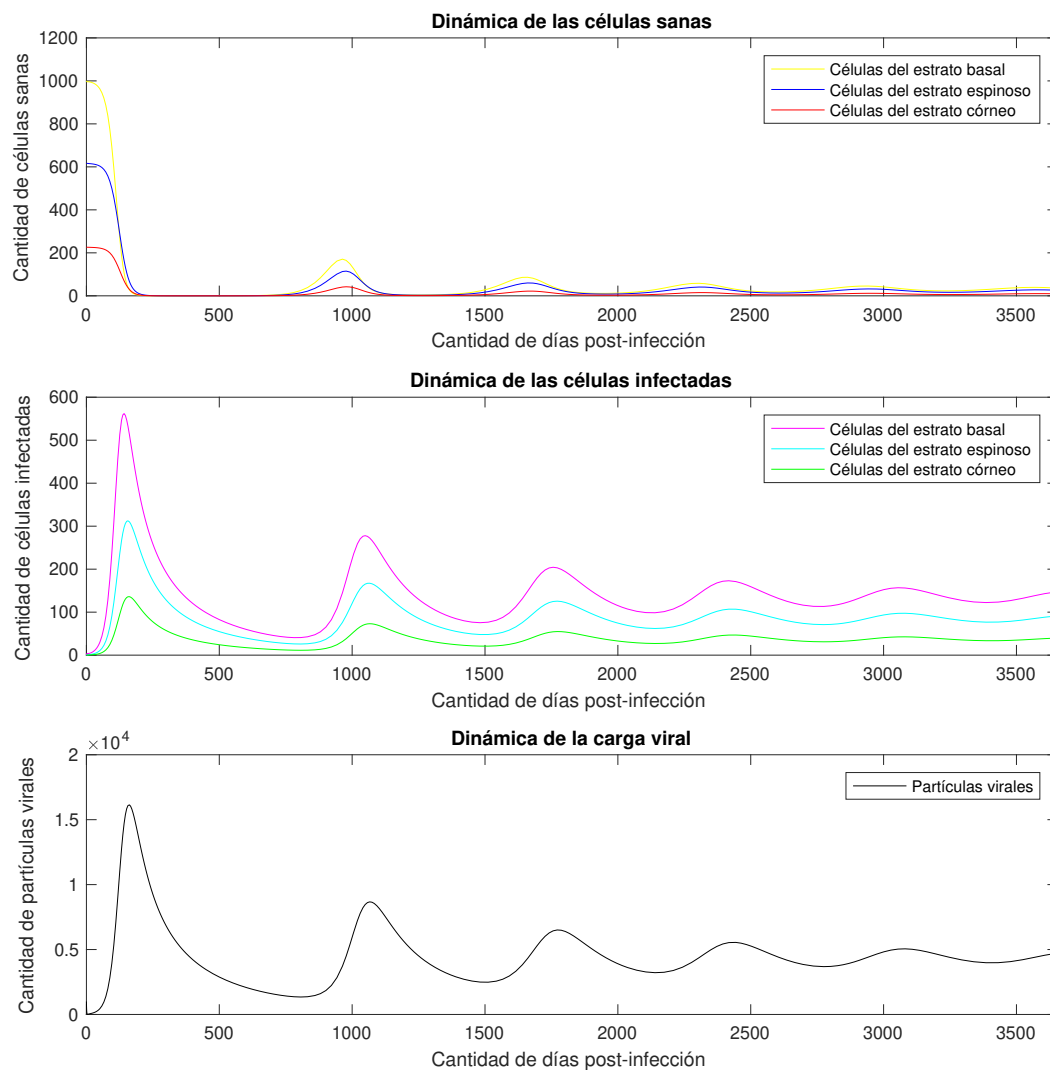


Figura 5.7b: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 140$  y  $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ .

La reducción de la población de células sanas es por el aumento de las partículas virales provenientes de las células del epitelio infectado. Las soluciones de las células infectadas y las partículas virales describen una dinámica similar, estas tienden a crecer hasta estabilizarse.

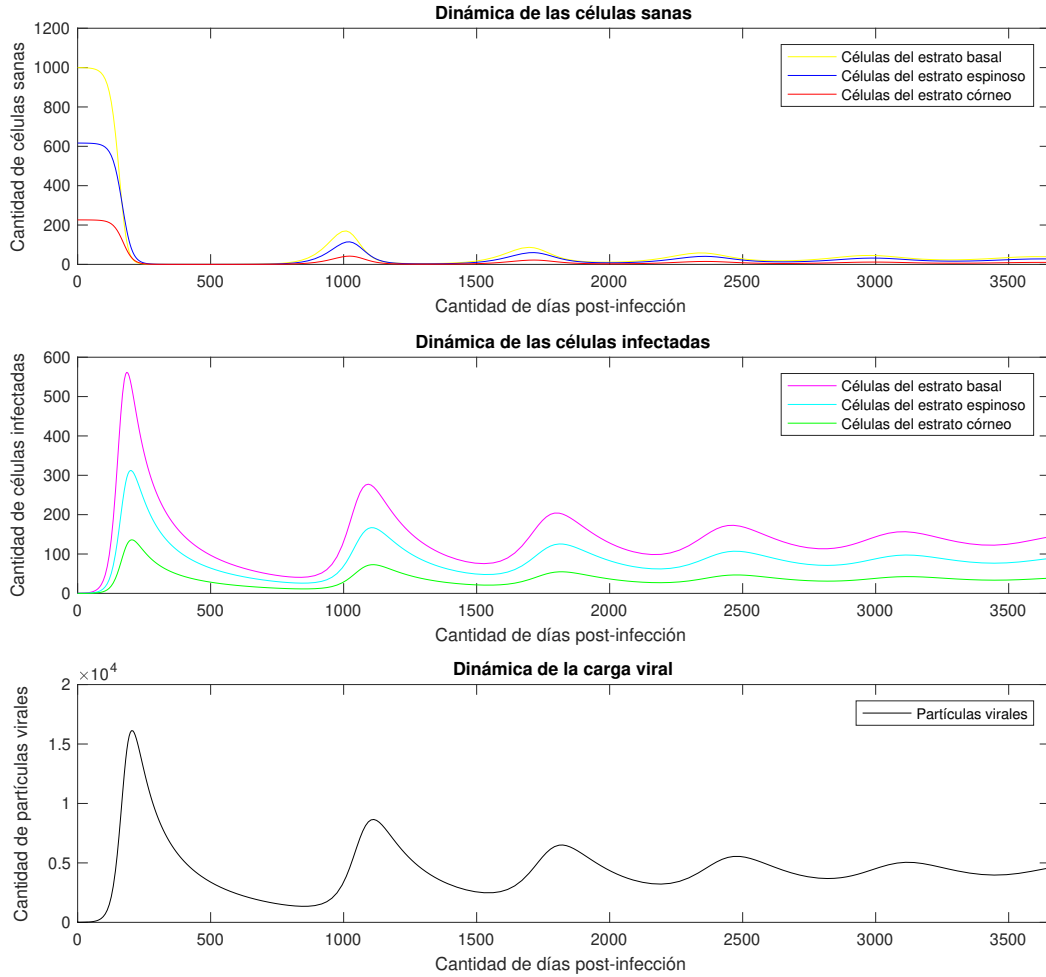


Figura 5.7c: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 140$  y  $\beta = 4.895 \times 10^{-06}$ .

Dependiendo de la carga viral que ingresa en un individuo susceptible, incide en la progresión de la infección, es decir, las tres figuras muestran que si mayor es la carga viral que ingresa al cuerpo, menor va a ser el tiempo en desarrollar una infección, esto según lo observado en la cantidad de días post-infección. Las células del epitelio sano tienden a estar por debajo de las 100 células por estrato, mientras que las del epitelio infectado tienden a estar por encima de esta cantidad, además, la carga viral converge a valores cercanos a las 5000 partículas virales. Por lo anterior, se puede considerar que es una infección latente que se convertirá en una crónica.

### 5.3.4. Simulaciones numéricas de infecciones crónicas

Este último caso, muestra las simulaciones donde la infección progresa de forma controlada, a medida que avanza el tiempo. Aquí también se muestran escenarios de infección por 100, 1000 y

10000 partículas virales.

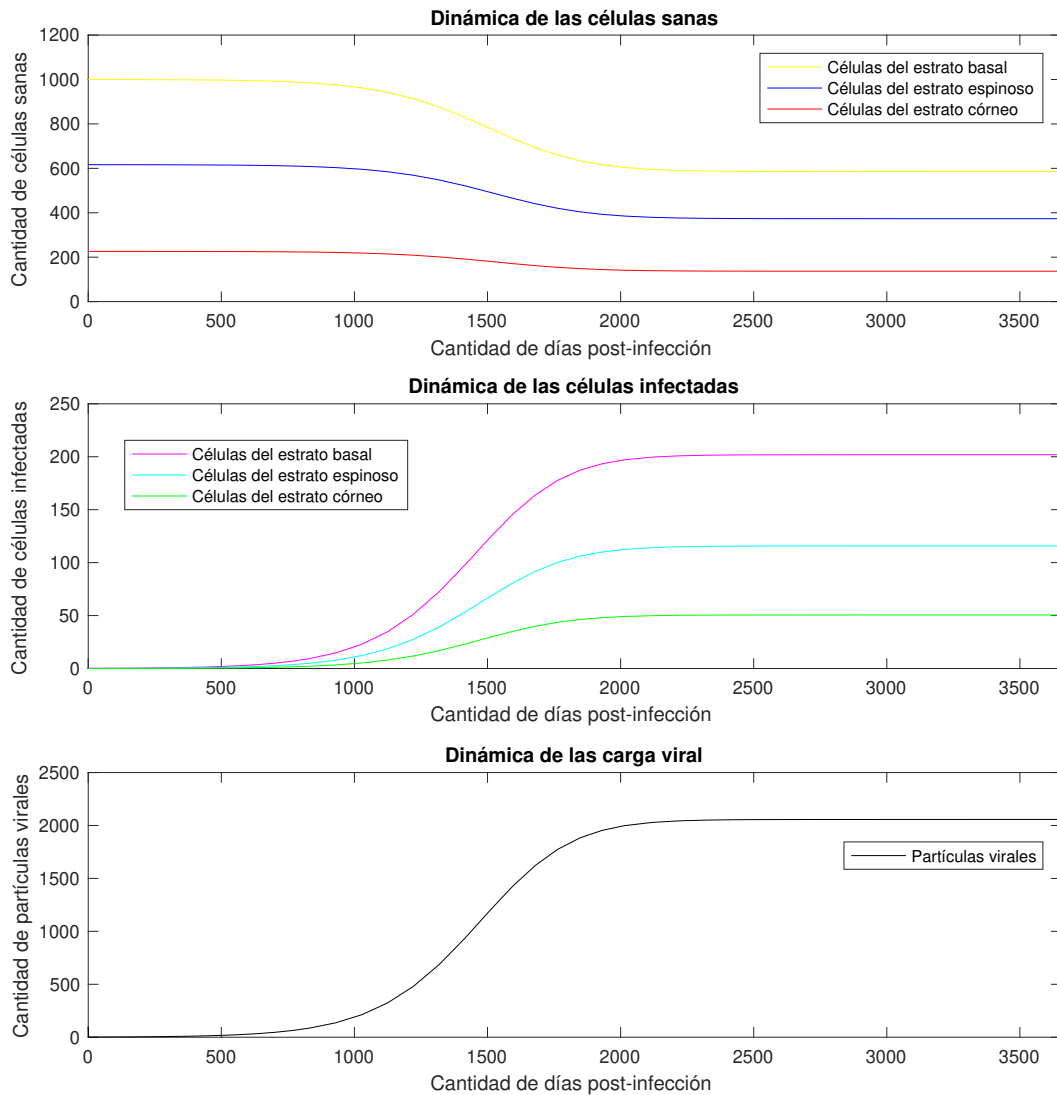


Figura 5.8a: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 100 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 48$  y  $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ .

Las evidencias numéricas, ilustradas en la Figura 5.4, muestran que  $(\sigma, \beta)$  se encuentra en la región de estabilidad local del punto de equilibrio infectado.



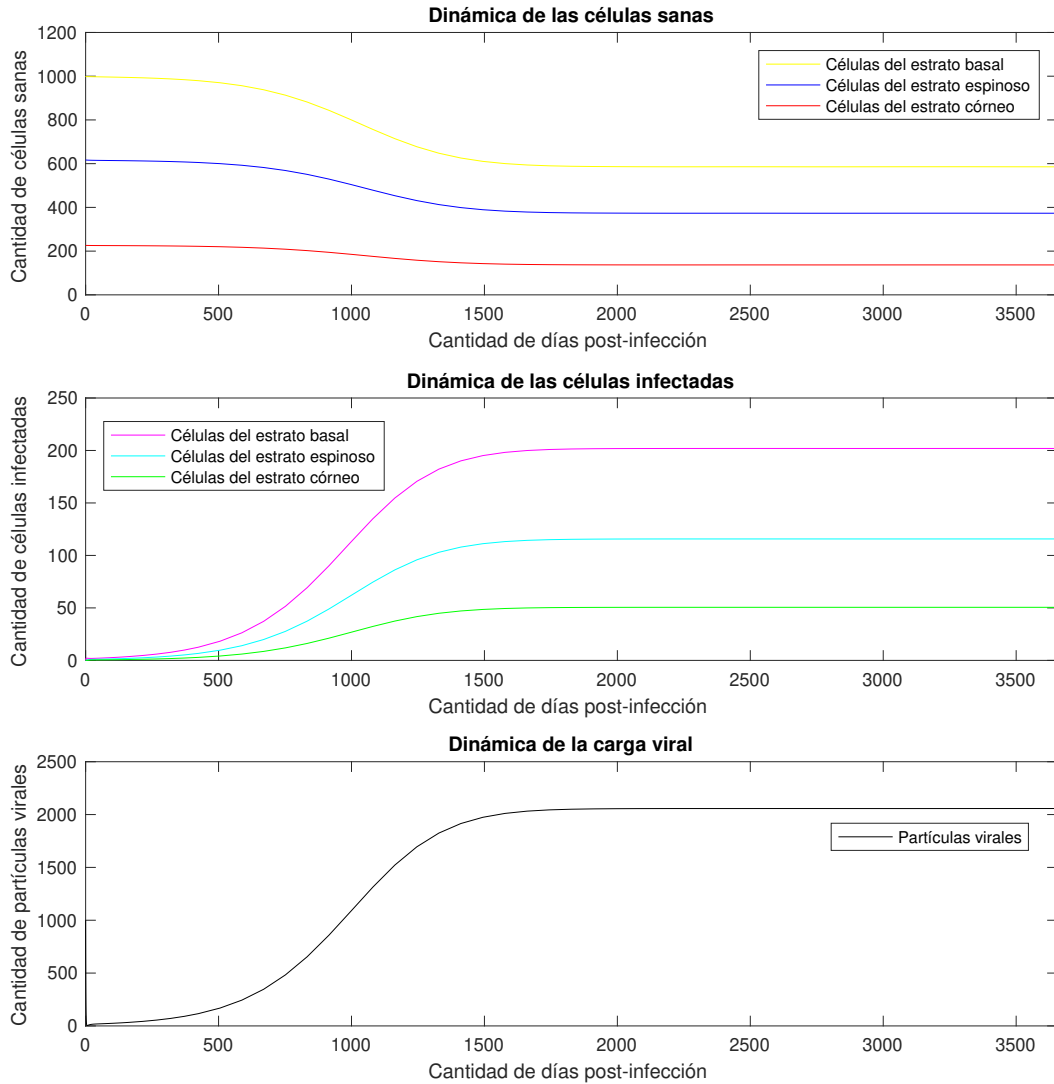


Figura 5.8b: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 1000 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 48$  y  $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ .

En las Figuras 5.8a, 5.8b y 5.8c, se observa que la dinámica de las células del epitelio sano tienden a disminuir con el avance del tiempo, y con ello se evidencia el aumento de las células del epitelio infectado en relación a su capacidad de carga, lo que se traduce en una dinámica viral de aumento progresivo, descrito por una función tipo logística.

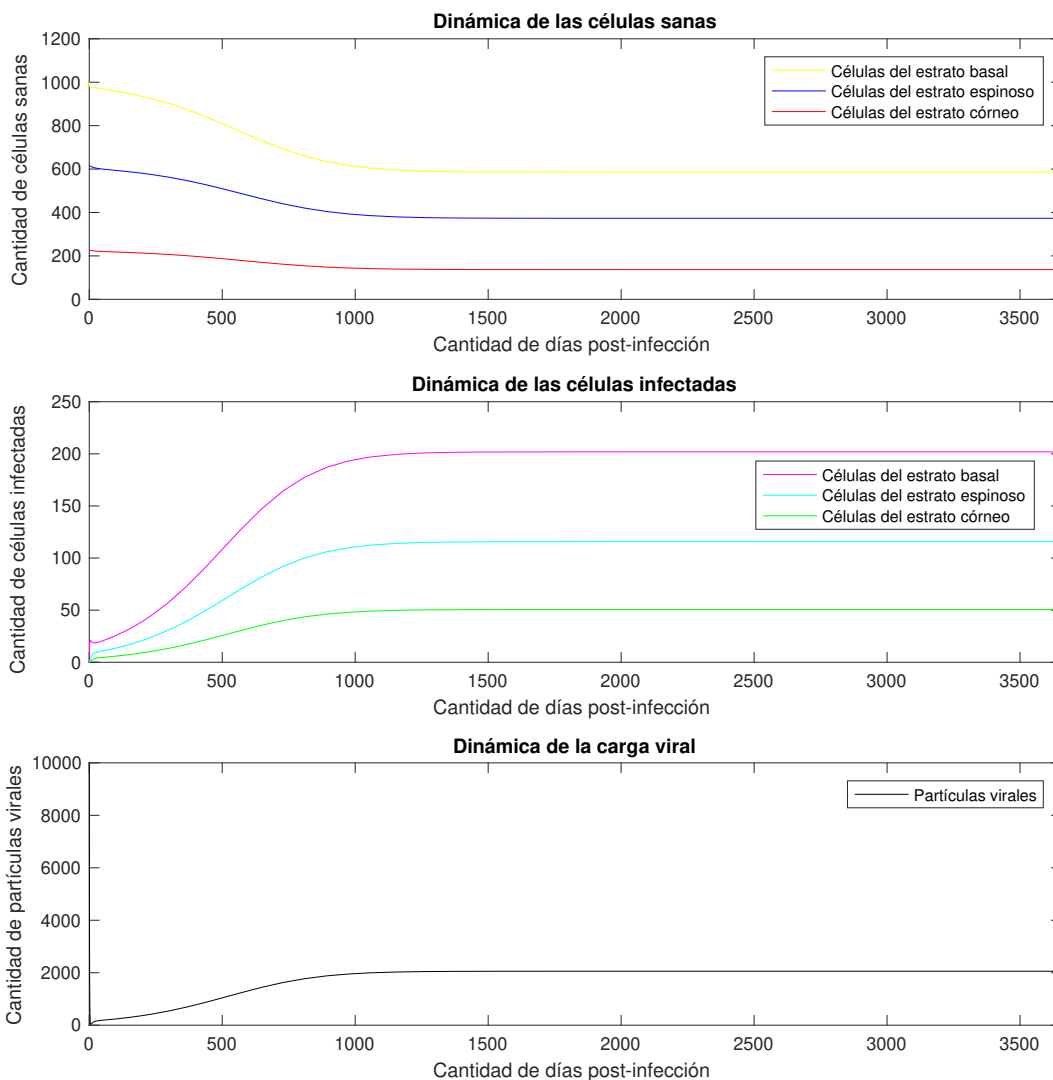


Figura 5.8c: Dinámica del modelo (4.1) por infección de 10000 partículas virales,  $R_0 > 1$ ,  $\sigma = 48$  y  $\beta = 2.688 \times 10^{-06}$ .

Existe notoria incidencia de la carga viral que ingresa al individuo susceptible y número de días post-infección, es decir, si mayor es la cantidad de partículas virales que ingresan al huésped, menor es el número días en el que la carga viral llega a su capacidad de carga. Por el tipo de dinámica viral que se describen en las tres figuras, se puede asegurar que es un tipo de infección crónica.

Las simulaciones ilustradas en la Sección 5.3 fueron realizadas teniendo en consideración las condiciones dadas en la Suposición 4.1. A continuación se expone una tabla donde se muestran los valores  $\sigma$ ,  $\beta$  y  $V^{**}$ . Este último se calculó al resolver la ecuación (4.13) por el método de la bisección cuando  $R_0 > 1$ .

Tabla 5.5: Condiciones de la Suposición 4.1 en las simulaciones numéricas

Simulaciones	$\sigma$	Parámetros		Condiciones			
		$\beta$	$V^{**}$	(4.2a)	(4.2b)	(4.2c)	(4.2d)
Figuras 5.5a, 5.5b y 5.5c	40	$1.152 \times 10^{-6}$	0	$0.629 < 1$ (CS)	$0 < 1000$ (CS)	$0.629 < 1.042$ (CS)	$0 < 2.713 \times 10^3$ (CS)
Figuras 5.6a, 5.6b y 5.6c	1000	$0.783 \times 10^{-8}$	0	$0.629 < 1$ (CS)	$0 < 1000$ (CS)	$0.629 < 0.714$ (CS)	$0 < 1.86 \times 10^4$ (CS)
Figuras 5.7a, 5.7b y 5.7c	140	$4.895 \times 10^{-6}$	$4.420 \times 10^3$	$0.938 < 1$ (CS)	$136.4 < 165.9$ (CS)	$0.938 < 1.492$ (CS)	$4.420 \times 10^3 < 1.49 \times 10^4$ (CS)
Figuras 5.8a, 5.8b y 5.8c	48	$2.688 \times 10^{-6}$	$2.057 \times 10^3$	$0.708 < 1$ (CS)	$201.9 < 787.5$ (CS)	$0.708 < 1.157$ (CS)	$2.057 \times 10^3 < 2.713 \times 10^3$ (CS)

CS: Cumple el supuesto.

La Tabla 5.5 muestra el cumplimiento de las condiciones de la Suposición 4.1 referente al valor de los parámetros  $\sigma$ ,  $\beta$  y la variable  $V$ . El valor de  $V = 0$  en las simulaciones numéricas de las infecciones transitorias y agudas se debe a que  $R_0 < 1$ . Se aclara que estos resultados fueron calculados con los valores de los parámetros de la Tabla 5.4, y en el caso de las simulaciones agudas  $r_B^* = 0.07$ ,  $\delta_B^* = 0.09$  y  $\mu_B^* = 0.67$ .

## 5.4. Discusión

La biomatemática es un área de investigación que está en gran crecimiento, tanto en temas para abordar como en investigadores que buscan describir nuevos conocimiento. Cada día existe mayor inclinación por formular modelos que permitan predecir características totales o parciales de un fenómeno de interés. Pocas investigaciones se han centrado en la modelación y análisis del VPH, a nivel celular, cuando avanza la infección en el epitelio estratificado y que intenten describir la cinética viral por infecciones transitorias, agudas, latentes y crónicas.

El Capítulo 3 y 4 hacen uso de la teoría cualitativa de las EDO, para proponer sistemas que modelen la dinámica celular y viral del VPH en células epiteliales de tres estratos. Los modelos (3.1) y (4.1) tienen puntos de equilibrio tipo hiperbólicos que se exponen de forma analítica. Para ambos modelos, se realiza el análisis de estabilidad local de los puntos de equilibrio trivial y libre de infección, que son los de interpretación biológica, y se demuestran que son local asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ .

A el modelo (3.1) se le realiza el estudio de la no existencia de órbitas periódicas para el sub-sistema (3.2). Se muestra la forma analítica del punto de equilibrio libre de infección, además de

demostrar que este es local asintóticamente estable y globalmente estable si  $R_0 < 1$ .

El modelo (4.1) permite deducir el Número Reproductivo Básico  $R_0$  de interés para simular la dinámica viral del VPH. Se muestra la forma analítica del punto de equilibrio infectado, en términos de  $V$ . Resolviendo la expresión (4.13), se puede determinar el valor de  $V$  y se brindan condiciones para la existencia del punto de equilibrio infectado. Además, se muestran condiciones para probar que si  $R_0 > 1$ , entonces el punto de equilibrio libre de infección del modelo (4.1) es inestable y el punto de equilibrio infectado puede ser local asintóticamente estable o inestable.

Este capítulo, simula numéricamente los casos documentados por *Alizon et al.* [21] y *Depuydt et al.* [22]. A lo largo del capítulo se muestra como, realizando variaciones a los parámetros  $\sigma$  y  $\beta$ , y conservando condiciones para el punto de equilibrio libre de infección cuando  $R_0$  es menor y mayor a la unidad, se pueden simular los tipos de infección registrados por los autores.

Un aspecto importante encontrado, fueron las regiones de estabilidad para los puntos de equilibrio libre de infección e infectado, variando  $\sigma$  y  $\beta$ . Estas regiones fueron útiles para la selección de estos parámetros, con la finalidad de simular tipos de infecciones por VPH.

Las infecciones transitorias de las Figuras 5.5a, 5.5b y 5.5c, cumplen con la definición dada por *Alizon et al.* [21] porque no hay aumento de la carga viral. Al parecer, la presencia de carga viral en grandes cantidades, simula una infección a un número bajo de células susceptibles, no obstante, la carga viral desaparece en un lapso de menos de 10 días. Las simulaciones, concuerdan con la dinámica de las infecciones transitorias de la Figura 1.7.

*Depuydt et al.* [22] afirman que las infecciones agudas son consideradas no “persistentes”, es decir, no conllevan al desarrollo de cáncer en zonas intraepiteliales, que son eliminadas en un lapso de 6 a 18 meses. Lo anterior es consistente con lo que exponen las Figuras 5.6a, 5.6b y 5.6c, debido a que las simulaciones sobre la carga viral alcanza un máximo no mayor a 80 partículas virales y se eliminan totalmente en aproximadamente 150 días, equivalente aproximadamente a 5 meses. La dinámica de las células infectadas está por debajo de la unidad, esto debido a que  $R_0 < 1$ , lo cual no se desarrolla una propagación de la infección.

Las infecciones latentes todavía están poco caracterizadas y comprendidas. *Alizon et al.* [21] afirman que la dinámica viral del VPH puede entrar directamente en la latencia sin pasar por una fase aguda, o pueden surgir después de una fase productiva sin una eliminación satisfactoria. Las Figuras 5.7a, 5.7b y 5.7c simulan este segundo caso, donde se observa crecimiento de carga viral en diferentes intervalos de tiempo, sin eliminación total de las partículas virales o células infectadas, que podría deducirse como una infección latente que se convierte en una infección crónica en el transcurso de 3650 días después de la infección, equivalente a 10 años. Las figuras mencionadas describen una dinámica similar a la Figura 1.9D.

Y sobre las infecciones crónicas que simula el modelo (4.1) en las Figuras 5.8a, 5.8b y 5.8c, satisfacen la definición de infección crónica, aunque no haya una reducción que tienda a cero la dinámica de las células del epitelio sano, las figuras muestran un aumento de carga viral hasta alcanzar su capacidad de carga.

Las infecciones por VPH concurren con un entorno antiinflamatorio local y que, aunque la res-

puesta inmune adaptativa es muy eficaz para eliminar la infección, su activación es variable y, a veces, insuficiente para prevenir futuras reinfecciones [54]. Dado que el modelo (4.1) no contempla respuesta inmune, no puede simular escenarios de infección latente que se conviertan en una infección aguda en condiciones naturales, o que haya una regresión de una infección que tiende a ser crónica. Por lo anterior, el modelo no simula escenarios de infección latente A, B y C ilustrados en Figura 1.9.

## 5.5. Conclusiones

La comprensión de la dinámica del VPH en el epitelio estratificado es fundamental para establecer estrategias de prevención y control en lesiones neoplásicas de bajo y alto grado. Para tal fin, la evidencia reportada en la literatura sobre la biología del virus es vital, debido a que es la base para realizar la traducción de esta información a un modelo matemático que se ajuste bien a datos obtenidos o promover predicciones en infecciones por VPH de bajo o alto riesgo oncogénico.

El modelo (3.1) describe etapas de diferenciación de los queratinocitos, por ejemplo, los indiferenciados (células basales), medianamente diferenciados (células espinosas y granulosas) y completamente diferenciados (corneocitos); siendo esta dinámica la principal función del epitelio estratificado. El modelo (4.1), además de incluir la dinámica anterior en células sanas, describe la infección por VPH en contacto con células basales y la dinámica de células infectadas, causantes de fomentar el ciclo replicativo del VPH y la liberación de nuevas partículas.

Realizar el análisis de estabilidad a los puntos de equilibrio de interés biológico es necesario para brindar interpretaciones sobre escenarios de infecciones por VPH de bajo o alto riesgo oncogénico. Cuando existe infección, la estabilidad de los puntos de equilibrio libre de infección e infectado está determinada por el valor de  $R_0$ , parámetro que da condiciones de estabilidad y es útil para entender la propagación de la infección. Si  $R_0 < 1$ , el punto de equilibrio libre de infección es local asintóticamente estable, es decir, la infección por VPH tiende a desaparecer y puede interpretarse como lesión neoplásica de bajo grado. Si  $R_0 > 1$ , el punto de equilibrio libre de infección es inestable y el punto de equilibrio infectado es local asintóticamente estable bajo ciertas condiciones, es decir, la infección se propaga por todo el epitelio estratificado y puede interpretarse como lesión neoplásica de alto grado, que produce carcinoma *in situ*.

Las simulaciones numéricas sobre los resultados del análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo (4.1), ilustran tipos de infecciones por VPH que se evidencian en investigaciones de la cinética viral en la literatura, a nivel celular y en el epitelio estratificado, con alto grado de precisión. Aunque el modelo requiere la inclusión de la dinámica del sistema inmune para simular infecciones agudas (de forma natural) e infecciones latentes que se convierten en agudas, es un gran recurso matemático que puede ser mejorado para brindar mayor precisión frente a los tipos de infección del VPH.

# Referencias

- [1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999; 189 (1): p.12–19.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011; 144 (5): p.646–674.
- [3] Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Mikrobiol Rev*. 16: 1—17; 2003.
- [4] Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Revista chilena de infectología*. 2013; 30 (2): p.186–192.
- [5] Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015; 53 (S2): p.166–171.
- [6] Cabello RR. *Microbiología y parasitología humana/Microbiology and Human Parasitology: Bases etiologicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias/Etiological Basis of Infectious and Parasitic Diseases*. Ed. Médica Panamericana; 2007.
- [7] Erazo-Luna EV, Velásquez-Lopera MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. *Dermatología Revista Mexicana*. 2019; 63 (1): p.40–59.
- [8] Le Bitoux MA, Haftek M. *Fisiología cutánea: queratinización epidérmica*. EMC-Podología. 2008; 10 (3): p.1–10.
- [9] Kangesu T, Navsaria H, Manek S, Fryer P, Leigh I, Green C. Kerato-dermal grafts: the importance of dermis for their *in vivo* growth of cultured keratinocytes. *British journal of plastic surgery*. 1993; 46 (5): p.401–409.
- [10] Papini S, Cecchetti D, Campani D, Fitzgerald W, Grivel JC, Chen S, et al. Isolation and clonal analysis of human epidermal keratinocyte stem cells in long-term culture. *Stem Cells*. 2003; 21 (4): p.481–494.
- [11] Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. Elsevier Health Sciences; 2018.
- [12] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24: p.S42–S51.
- [13] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010; 117 (2): p.S5–S10.

- [14] Rivera R, Delgado J, Painel V, Barrero R, Larraín A. Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2006; 71 (2): p.135–140.
- [15] Rincón D, Morales L, Orozco BR. Modernas metodologías diagnosticas para la detección del Virus del Papiloma Humano y prevención del cáncer de cuello uterino. *Revista Salud UIS*. 2017; 49 (3): p.478–488.
- [16] de Sanjose S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018; 47: p.2–13.
- [17] Serrano RO, Pérez CJU, Martínez LAD, Romero YRD. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de obstetricia y ginecología*. 2004; 55 (2): p.146–160.
- [18] Molano M. La guerra entre el sistema inmune y la infección por el VPH. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2009; 13 (2): p.67–68.
- [19] Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *The Lancet infectious diseases*. 2009; 9 (6): p.347–356.
- [20] Mora-García ML, Monroy-García A. Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015; 53 (S2): p.206–211.
- [21] Alizon S, Murall CL, Bravo IG. Why human papillomavirus acute infections matter. *Viruses*. 2017; 9 (10): p.293.
- [22] Depuydt CE, Jonckheere J, Berth M, Salembier GM, Vereecken AJ, Bogers JJ. Serial type-specific human papillomavirus (HPV) load measurement allows differentiation between regressing cervical lesions and serial virion productive transient infections. *Cancer medicine*. 2015; 4 (8): p.1294–1302.
- [23] Depuydt CE, Criel AM, Benoy IH, Arbyn M, Vereecken AJ, Bogers JJ. Changes in type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012; 16 (12): p.3096–3104.
- [24] Lee SL, Tameru AM. A mathematical model of human papillomavirus (HPV) in the United States and its impact on cervical cancer. *Journal of Cancer*. 2012; 3: p.262.
- [25] Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS medicine*. 2006; 3 (5): p.e138.
- [26] Sado AE. Mathematical Modeling of Cervical Cancer with HPV Transmission and Vaccination. *cancer*. 2019; 4: p.14.
- [27] Ziyadi N. A male-female mathematical model of human papillomavirus (HPV) in African American population. *Mathematical Biosciences & Engineering*. 2016; 14 (1): p.339.

- [28] Riesen M, Garcia V, Low N, Althaus CL. Modeling the consequences of regional heterogeneity in human papillomavirus (HPV) vaccination uptake on transmission in Switzerland. *Vaccine*. 2017; 35 (52): p.7312–7321.
- [29] Asih TSN, Lenhart S, Wise S, Aryati L, Adi-Kusumo F, Hardianti MS, et al. The dynamics of HPV infection and cervical cancer cells. *Bulletin of mathematical biology*. 2016; 78 (1): p.4–20.
- [30] Verma M, Erwin S, Abedi V, Hontecillas R, Hoops S, Leber A, et al. Modeling the mechanisms by which HIV-associated immunosuppression influences HPV persistence at the oral mucosa. *PloS one*. 2017; 12 (1).
- [31] Murall CL, Jackson R, Zehbe I, Boulle N, Segondy M, Alizon S. Epithelial stratification shapes infection dynamics. *PLoS computational biology*. 2019; 15 (1): p.e1006646.
- [32] Chakraborty S, Cao X, Bhattacharya S, Roy P. The Role of HPV on Cervical Cancer with Several Functional Response: a Control Based Comparative Study. *Computational Mathematics and Modeling*. 2019; 30 (4): p.439–453.
- [33] Miller AK, Munger K, Adler FR. A Mathematical Model of Cell Cycle Dysregulation Due to Human Papillomavirus Infection. *Bulletin of mathematical biology*. 2017; 79 (7): p.1564–1585.
- [34] Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud pública de México*. 2007; 49: p.218–226.
- [35] Arnold VI. *Ordinary Differential Equations*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1992.
- [36] Perko L. *Differential equations and dynamical systems*. vol. 7. Springer Science & Business Media; 2013.
- [37] Wiggins S. *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*. vol. 2. Springer Science & Business Media; 2003.
- [38] Hoffman K, Kunze R, Finsterbusch HE. *Álgebra lineal*. Prentice-Hall Hispanoamericana; 1973.
- [39] Merkin DR. *Introduction to the Theory of Stability*. vol. 24. Springer Science & Business Media; 2012.
- [40] Osuna O, Vargas-De-León C. Construction of Dulac functions for mathematical models in population biology. *International Journal of Biomathematics*. 2015; 8 (03): p.1550035.
- [41] Agarwal RP, O'Regan D. *An introduction to ordinary differential equations*. Springer Science & Business Media; 2008.
- [42] Castillo-Chavez C, Thieme H, et al. *Asymptotically autonomous epidemic models*. 1994; .
- [43] Hale JK. *Ordinary Differential Equations*. 1969; .
- [44] Hethcote H, Zhien M, Shengbing L. Effects of quarantine in six endemic models for infectious diseases. *Mathematical biosciences*. 2002; 180 (1-2): p.141–160.



- [45] Klopfenstein R. Numerical differentiation formulas for stiff systems of ordinary differential equations. *RCA Review*. 1971; 32 (3): p.447–462.
- [46] Shampine LF, Gladwell I, Shampine L, Thompson S. *Solving ODEs with matlab*. Cambridge university press; 2003.
- [47] Shampine LF, Reichelt MW. The matlab ode suite. *SIAM journal on scientific computing*. 1997; 18 (1): p.1–22.
- [48] Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100 (suppl 1): p.11830–11835.
- [49] Walker D, Brown B, Blackett A, Tidy J, Smallwood R. A study of the morphological parameters of cervical squamous epithelium. *Physiological measurement*. 2003; 24 (1): p.121.
- [50] Clayton E, Doupé DP, Klein AM, Winton DJ, Simons BD, Jones PH. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature*. 2007; 446 (7132): p.185–189.
- [51] Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2003.
- [52] Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Modern pathology*. 2000; vol. 13 (3): p.275–284.
- [53] Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi) genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nature Reviews Cancer*. 2014; 14 (6): p.395–405.
- [54] Castellsagué X, Naud P, Chow SN, Wheeler CM, Germar MJV, Lehtinen M, et al. Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 210 (4): p.517–534.