



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO

Unidad Académica de Matemáticas

Maestría en Matemáticas Aplicadas

**Análisis y estimación de
parámetros en modelos para
infecciones virales *in vitro***

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Maestro en Matemáticas Aplicadas

PRESENTA:

Lic. Celia Martínez Lázaro

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Marco Antonio Taneco Hernández

M. en C. Cruz Vargas de León

Mayo del 2017.

Índice general

Índice general	I
Índice de figuras	V
Índice de cuadros	XI
Resumen	XII
Asbtract	XIII
Introducción	1
Descripción de la tesis	5
1. Biología de los virus	9
1.1. Conceptos de virología	9
1.2. Ciclo replicativo de los retrovirus	10
1.3. La carga viral y su importancia en virología	11
2. Modelo básico de infecciones virales	13
2.1. Introducción	13
2.2. Análisis del modelo	17
2.2.1. Puntos de equilibrio	17
2.2.2. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección	19
2.2.3. Estabilidad del punto de equilibrio de la infección	20

2.2.4. Estabilidad global de los puntos de equilibrio del modelo básico de infecciones virales	21
3. Modelo de Infecciones virales <i>in vitro</i> sin dinámica vital	24
3.1. Introducción	24
3.2. Análisis del modelo de infecciones virales <i>in vitro</i> sin dinámica vital	26
3.2.1. Puntos de equilibrio	27
3.2.2. Primera integral asociada al sistema (3.1)	28
3.2.3. Reducción del sistema (3.1), utilizando la primera integral	30
3.2.4. Análisis del sistema reducido	32
3.2.4.1. Puntos de equilibrio y estabilidad	32
3.2.5. Estabilidad usando el Teorema Hartman-Grobman para puntos no hiperbólicos	33
3.2.6. Estabilidad global del modelo de infecciones virales <i>in vitro</i> sin dinámica vital	37
4. Modelo con mortalidad de células susceptibles	40
4.1. Introducción	40
4.2. Análisis del modelo con mortalidad de células susceptibles	41
4.2.1. Puntos de equilibrio	41
4.2.2. Estabilidad local del punto de equilibrio libre de infección	42
4.2.3. Estabilidad global del modelo con mortalidad de células susceptibles	42
5. Modelo de infecciones virales que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas	44
5.1. Introducción	44
5.2. Análisis del modelo que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas	46
5.2.1. Puntos de equilibrio	46
5.2.2. Estabilidad local	47
5.2.3. Estabilidad global	47
6. Estimación de parámetros	49
6.1. Introducción	49

6.2. Estrategia para realizar la estimación de parámetros	51
6.2.1. Pseudocódigo	52
6.3. Estimación de los parámetros y validación de los modelos	53
6.3.1. Modelo sin dinámica vital	55
6.3.2. Cantidad conservada	87
6.3.3. Modelo con muerte de células susceptibles	91
6.3.4. Modelo de infecciones viral que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas	104
7. Conclusiones	136
Apéndice	137
A. Rudimentos y teoremas principales de la teoría cualitativa de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias	138
A.1. Estabilidad puntos de equilibrio hiperbólicos	138
A.2. Estabilidad global	140
A.3. Primera integral	141
A.4. Teoría cualitativa para puntos no hiperbólicos	141
A.4.0.1. Variedad central	141
B. Método de Runge-Kutta	144
C. Método Nelder-Mead	146
C.1. Ventajas y desventajas del método Nelder-Mead	146
C.2. Algoritmo método Nelder-Mead	147
Referencias	150
Glosario	154

Índice de figuras

1.1. Ciclo replicativo de un retrovirus	11
2.1. Modelo básico de infecciones virales.	16
3.1. Modelo sin dinámica vital de células sanas con efecto de absorción.	25
4.1. Modelo con muerte de células susceptibles con efecto de absorción.	41
5.1. Modelo que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en ambas poblaciones.	45
6.1. Ejemplo de una dinámica viral en experimentos <i>in vitro</i>	50
6.2. Diagrama de flujo del Pseudocódigo	53
6.3. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n = 0$	59
6.4. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n = 0$	60
6.5. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n = 0$	61
6.6. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n > 0$	62
6.7. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n > 0$	63
6.8. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $p \times 10^4$ caso $n > 0$	64

6.9. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo sin absorción	65
6.10. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo sin absorción	66
6.11. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo sin absorción	67
6.12. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo con absorción	68
6.13. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo con absorción	69
6.14. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$ modelo con absorción	70
6.15. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando la condición inicial para el modelo sin absorción	71
6.16. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando la condición inicial para el modelo sin absorción	72
6.17. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando la condición inicial para el modelo sin absorción	73
6.18. Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando la condición inicial modelo con absorción	74
6.19. Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando la condición inicial modelo con absorción	75
6.20. Simulaciones de la solución numérica de los virus variando la condición inicial modelo con absorción	76
6.21. Solución numérica de la carga viral sin efecto de absorción, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles.	77
6.22. Solución numérica de la carga viral con efecto de absorción, para el modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles.	78
6.23. Solución numérica de las células susceptibles sin efecto de absorción	79
6.24. Solución numérica de células susceptibles con efecto de absorción	80
6.25. Solución numérica de células infectadas sin efecto de absorción	81

6.26. Solución numérica células infectadas con efecto de absorción	82
6.27. Células susceptibles contra infectadas sin efecto de absorción del modelo sin dinámica vital de células susceptibles	83
6.28. Células susceptibles contra infectadas con efecto de absorción del modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles	84
6.29. Células susceptibles, infectadas y carga viral sin efecto de absorción	85
6.30. Células susceptibles, infectadas y carga viral con efecto de absorción del modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles	86
6.31. Cantidad conservada sin efecto de absorción.	89
6.32. Cantidad conservada con efecto de abosrción.	90
6.33. Solución numérica de la carga viral sin efecto de absorción	94
6.34. Solución numérica de la carga viral con efecto de absorción	95
6.35. Solución numérica de las células susceptibles, sin efecto de absorción . . .	96
6.36. Solución numérica de las células susceptibles con efecto de absorción . . .	97
6.37. Solución numérica de las células infectadas sin efecto de absorción	98
6.38. Solución numérica de las células infectadas con efecto de absorción	99
6.39. Células susceptibles contra infectadas sin efecto de absorción	100
6.40. Células susceptibles contra infectadas con efecto de absorción	101
6.41. Células susceptibles, infectadas y carga viral sin efecto de absorción	102
6.42. Células susceptibles, infectadas y carga viral con efecto de absorción . . .	103
6.43. Solución numérica de la carga viral total, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	108
6.44. Solución numérica de la carga viral total, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	109
6.45. Solución numérica de la carga viral total, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	110
6.46. Solución numérica de la carga viral total, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	111

6.47. Solución numérica de células susceptibles, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	112
6.48. Solución numérica de células susceptibles, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	113
6.49. Solución numérica de células susceptibles, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	114
6.50. Solución numérica de células susceptibles, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	115
6.51. Solución numérica de células infecciosas, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	116
6.52. Solución numérica de células infecciosas, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	117
6.53. Solución numérica de células infecciosas, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	118
6.54. Solución numérica de células infecciosas, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	119
6.55. Solución numérica de virus infecciosos, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	120
6.56. Solución numérica de de virus infecciosos, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	121
6.57. Solución numérica de virus infecciosos, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	122

6.58. Solución numérica de virus infecciosos, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	123
6.59. Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción. . .	124
6.60. Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	125
6.61. Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	126
6.62. Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	127
6.63. Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	128
6.64. Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	129
6.65. Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	130
6.66. Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	131
6.67. Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.	132
6.68. Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.	133

6.69. Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.	134
6.70. Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.	135

Índice de cuadros

2.1. Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo básico de infecciones virales	23
3.1. Algunas diferencias entre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> importantes consideradas en las suposiciones para la construcción de modelos.	24
4.1. Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo que incluye muerte de células susceptibles	43
5.1. Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo que incluye muerte de células susceptibles	48
6.1. Datos que se utilizan en la estimación de parámetros	55
6.2. Estimación de parámetros del modelo sin dinámica vital de células susceptibles.	56
6.3. Cantidad conservada normalizada.	87
6.4. Estimación de parámetros del modelo que involucra muerte de células susceptibles.	91
6.5. Estimación de parámetros del modelo (6.5), los cuatro casos mencionados.	106
C.1. Ventajas y desventajas del método Nelder-Mead	146

Resumen

El modelo básico de infecciones virales se ha usado ampliamente en infecciones *in vivo*, como VIH, hepatitis B y hepatitis C. Para infecciones *in vitro* en líneas celulares se han propuesto algunos modelos que describen el ciclo replicativo del virus, pero se ha ignorado el efecto de absorción de las partículas virales. En este trabajo extendemos tres modelos de infecciones virales *in vitro* agregando el efecto de absorción:

- Modelo sin dinámica de crecimiento,
- Modelo con mortalidad de las células susceptibles y
- Modelo que incorpora partículas virales infecciosas y no infecciosas.

El mecanismo de absorción se lleva a cabo en la primera fase del ciclo replicativo del virus, se analiza el número reproductivo básico R_0 , que es el número umbral de una infección. El análisis de los modelos consiste en determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio que cumplen con la condición de tener todas las entradas positivas o cero para tener sentido biológico, también consideramos importante en el primer modelo la existencia de una primera integral o cantidad conservada, la cual se presenta en esta tesis.

Se estiman los parámetros de los modelos analizados a datos *in vitro* reales, se realiza una comparación entre los modelos con y sin el efecto de absorción usando como medida la suma de los cuadrados de los residuos de la solución numérica y la serie de tiempo de datos reales. Y se da una interpretación en el contexto de infecciones virales de los resultados obtenidos.

Asbtract

The basic model of viral infections has been widely used in infections *in vivo*, as HIV, hepatitis B and hepatitis C. For infections *in vitro* in cell lines some models have been proposed that describe the replicate cycle of the virus, but the absorption effect on viral particles has been ignored. In this work, we extend three models of viral infections *in vitro* with the effect of absorption:

- Model without dynamics of growth,
- Model with mortality of cell and
- A model that incorporates infectious and non-infectious viral particles.

The mechanism of absorption is carried out in the first phase of the replicative cycle of the virus. The basic reproductive number R_0 will be analyzed, which is the threshold number of infection.

The analysis of the models is done by finding the stability of the equilibrium points that satisfy the condition of having all the positive or zero coordinates to make a biological sense, we also consider important in the first model the existence of a first integral or conserved quantity that is presented in this thesis.

The parameters of the analyzed models will be estimated *in vitro* real data, a comparison is made between the models with and without the absorption effect using as a measure the sum of the squares of the residues of the numerical solution and the time series of real data. And an interpretation will be given in the context of viral infections to the results obtained.

Introducción

La biología matemática ha tenido grandes resultados en cuanto a la descripción de fenómenos biológicos mediante modelos matemáticos, por ejemplo: el modelo Lotka-Volterra “caza depredador” en especies competitivas; el modelo de crecimiento de poblaciones descrito por la “función logística”; el modelo “SIR” en la predicción de brotes epidémicos; el “modelo básico de infecciones virales” en infecciones virales a nivel celular, por mencionar algunos modelos. En esta tesis se analizan modelos de infecciones virales *in vitro*, los cuales predicen la trayectoria de una infección a nivel celular con tres poblaciones, células susceptibles, células infectadas y virus libres.

Es importante mencionar el origen del estudio de los modelos matemáticos en áreas de biología; la historia se remonta al *ensayo sobre poblaciones*, publicado por Robert Malthus en 1798, ampliamente utilizado en modelos económicos, el caso no incorpora el factor tecnología, razón por la cual este modelo fracasó, aun así es interesante el ejemplo debido a la extrapolación a microorganismos. Este modelo concluye que el crecimiento de una población está limitado, suponiendo que el crecimiento de la población es geométrico y sus recursos de subsistencia crecen de manera aritmética.

En modelos epidemiológicos los primeros estudios se remontan entre los años 459-377 A.C. con Hipócrates quien en su ensayo sobre Aires, aguas y lugares, escribió tres factores importantes para propiciar una enfermedad que son el temperamento de la persona, sus hábitos y el medio ambiente que lo rodea. El desarrollo de la bacteriología con las contribuciones de Pasteur (1822-1895), Koch (1843-1910) y otros, ayudaron a conocer los mecanismos físicos de transmisión de una infección y presentó un gran paso para modelación matemática.

En 1906 Hammer postuló uno de los conceptos más importantes en la epidemiología ma-

temática que es la “ley de acción de masas”, la cual nos dice que la tasa de infección es proporcional al número de individuos susceptibles por los infecciosos.

El modelo clásico más elaborado fue el de Kermack y McKendrick entre 1927 y 1939 conocido como el modelo SIR, en el cual se incluyen tasas variables de infección y recuperación. Resalta el teorema del umbral, el cual indica las condiciones para que exista un brote epidémico. Otros modelos propuestos en epidemias son el “SI” y el “SIS”.

Las enfermedades virales son por ahora un tema polémico y muy extenso debido a la falta de tratamientos para erradicar las infecciones de este tipo. Existe una gran variedad de enfermedades virales, las más conocidas son: gripe, mononucleosis infecciosa, neumonía viral, gastroenteritis viral, conjuntivitis viral, herpes labial, herpes genital, varicela, herpes zoster, rubéola, sarampión, paperas, viruela, la fiebre del dengue, fiebre amarilla, VIH, cáncer cérvicouterino, hepatitis viral, polio, la rabia humana, el ébola, la fiebre Chikungunya, gripe de la influenza, entre otras.

Aunque se piense que la ciencia y los avances tecnológicos están muy avanzados, en pleno siglo XXI se siguen descubriendo virus en diferentes partes del mundo, Desde el punto de vista evolutivo los mas recientes son: la gripe H7N9 en China, la cepa de coronavirus en Oriente Medio, fiebres tropicales y dengue en el sur de Europa, ébola en África o el Chikungunya en América. Las dos últimas fueron consideradas epidemias.

En los últimos años han sido de gran utilidad los datos de experimentos *in vitro*, en cuanto a tasas de replicación del virus en células o tejidos, uno de los resultados mas recientes de este tipo de experimentos fue conocer cómo afecta el virus del zika al volumen del cerebro al matar células precursoras de las neuronas.

Los modelos matemáticos han sido de gran utilidad para comparar, proponer o medir la respuesta de un medicamento, el tiempo que dura una infección, medidas de prevención para evitar contagios infecciosos y así poder evitar epidemias, entre otros.

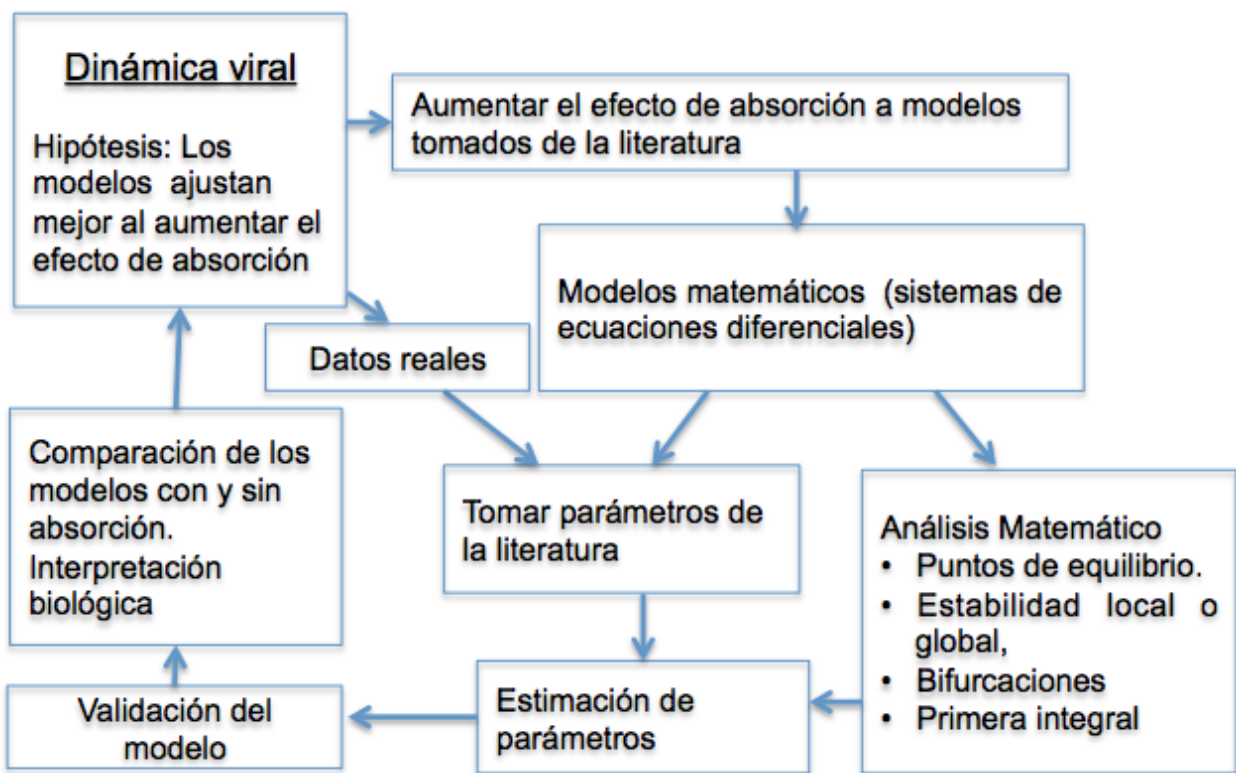
Estos modelos utilizan sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, mediante las cuales podemos relacionar estabilidad de puntos de equilibrio, en algunos casos ciclos límite, bifurcaciones, primeras integrales o cantidades conservadas, etc. A lo largo de esta tesis describiremos tres modelos de los cuales uno de ellos presenta una primera integral, tiene puntos de equilibrio no hiperbólicos, y fue el único modelo del que se pudo obtener el R_0 que es el número reproductivo básico los otros dos no contienen punto de equilibrio de

la infección, contienen puntos de equilibrio hiperbólicos. Al final de cada capítulo se concluye con una interpretación biológica de los resultados obtenidos de forma matemática. Para que un modelo matemático sea útil es necesaria su validación, en este caso ésta se realiza cotejando la solución de las ecuaciones que conforman el modelo junto con una adecuada estimación de los parámetros del mismo, con los datos experimentales del fenómeno que se está trabajando. A grosso modo y para la presente tesis, lo anterior significa lo siguiente. Encontramos la solución numérica con parámetros iniciales, lo cual se realiza debido a que los sistemas son no lineales. Después se estiman los parámetros de manera que se reduzca la suma de los cuadrados de los residuos entre la observación real del experimento *in vitro* y la solución numérica del sistema. Finalmente, se compara la solución numérica de los modelos con los parámetros estimados, con los datos reales del experimento *in vitro*.

En este trabajo se utiliza la carga viral como serie de tiempo de los datos reales, lo anterior en virtud de lo costoso que es un estudio de conteo de células susceptibles y de la carga viral, que es lo más común para un estudio clínico completo. Consideramos que si la carga viral explica la dinámica viral *in vitro*, esta puede ser utilizada como un primer diagnóstico.

A pesar de que solo se utiliza la carga viral en la presente tesis mostramos las soluciones numéricas de las demás ecuaciones que constituyen cada uno de los modelos analizados.

A continuación presentamos un diagrama que explica cómo se realizó la modelación matemática del fenómeno de infecciones virales *in vitro* estudiado en esta tesis



Descripción de la tesis

Capítulo 1

El hablar de matemáticas aplicadas nos lleva a pensar en cómo se puede usar la matemática en diferentes contextos. El presente trabajo se enfoca en un fenómeno de infecciones virales a nivel celular, en el cual es importante conocer la forma en cómo interactúan las células susceptibles con los *virus*, específicamente conocer más de cierta línea celular en experimentos *in vitro*.

En la sección 1.2 de este capítulo se define la *línea celular SHIV – #64* que se utilizó, se describe el ciclo replicativo del retrovirus del VIH, en la última sección de este capítulo damos una justificación de cómo y porqué se utiliza la carga viral en la estimación de parámetros y mencionamos la importancia clínica .

Capítulo 2

Como antecedentes del presente trabajo describiremos el modelo básico de infecciones virales *in vivo*, es tan importante que los modelos presentados en esta tesis son modificaciones no triviales de este modelo, no estudiados y son una ventana de investigación fructífera, los resultados del análisis de este modelo se encuentran en las siguientes referencias [1, 3, 12, 13].

Nosotros presentamos cada uno de los resultados con el fin de hacer autocontenido este trabajo, el análisis consiste en el estudio de la estabilidad local y global de los puntos de equilibrio y una interpretación en el marco de la epidemiología matemática.

Capítulo 3

Se presenta el primer modelo analizado en esta tesis que a diferencia del modelo básico de infecciones virales no contiene dinámica vital de células susceptibles. El análisis cualitativo del modelo permite establecer el tipo de puntos críticos del sistema, sin embargo, fue insuficiente el Teorema de Linealización por lo que se recurrió a otros resultados para su caracterización. Se analizó el tipo de estabilidad de los puntos críticos del sistema, es decir, en este modelo se obtuvo la estabilidad global para el punto de equilibrio en el origen usando el teorema de Lyapunov, y la estabilidad local y global para el punto de equilibrio fuera del origen en términos del número reproductivo básico R_0 . Además encontramos una primera integral (cantidad conservada) asociada al modelo; mostramos su existencia y describimos la interpretación de cada una de las partes que la constituyen. Cabe mencionar que esta primera integral fué útil para determinar la estabilidad local de dicho modelo.

Un modelo más simple al mostrado en la tesis, apareció en el 2008 [5], y se utilizó para describir el uso de un tratamiento para la influenza y hace una comparación del modelo con y sin efecto de absorción. El modelo está descrito por ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) con retardo; tiempo más tarde en el 2015 se presenta este mismo modelo sin retardo y sin efecto de absorción [20]. En nuestro caso el modelo corresponde a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinales sin retardo al cual le aumentamos el efecto de absorción y realizamos un análisis cualitativo del sistema.

Capítulo 4

El segundo modelo presentado en esta tesis, incorpora la muerte de células susceptibles. El análisis cualitativo del sistema de EDO permite establecer la estabilidad local y global mediante el Teorema de Hartman-Grobman y funciones de Lyapunov lineales respectivamente. Del mismo modo damos una interpretación de nuestros resultados en el contexto de infecciones virales.

El único registro conocido que tenemos de este modelo es que fue presentado en el evento “ Thematic program on the Mathematics of drug resistance in infectance in infectious diases ” en el 2010 y sólo se habla del modelo en las actas de sesión del evento.

Capítulo 5

El último modelo se mejora al incluir en la dinámica las partículas infecciosas y no infecciosas; y suprimiendo la tasa de *proliferación* de células susceptibles. Este sistema describe de manera más realista lo que pasa cuando un virus entra a la célula ya que, no todas las réplicas son infecciosas. En el análisis encontramos que dicho sistema tiene un sólo punto de equilibrio, el cual es local y globalmente estable, y lo determinamos usando el teorema de Hartman-Grobman y el teorema de estabilidad de Lyapunov respectivamente.

El caso sin absorción fue presentado en el 2012 [18] para medir la efectividad de un medicamento; en el presente trabajo se incorpora el efecto de absorción, se supone que aun cuando no actúe un medicamento las células producen virus infecciosos y no infeccioso.

Capítulo 6

Para validar los modelos presentados en esta tesis, en el contexto de infecciones virales se tomaron datos *in vitro*, de un experimento [20], los cuales pertenecen a un retrovirus del síndrome de inmunodeficiencia simio-humana específicamente de la sepa *SHIV* – #64. En este capítulo se estiman los parámetros de los tres modelos presentados en la tesis y se presentan las soluciones numéricas, junto con los puntos de la serie de datos del experimento para comparar los resultados agregando el efecto de absorción contra los resultados sin efecto de absorción. Una técnica más eficiente para comparar el ajuste de la solución numérica de los modelos con y sin efecto de absorción es el cálculo de la suma de los cuadrados de los residuos (SCR); además se comprueba la cantidad conservada encontrada y probada en el Capítulo 3, comparando también dicha cantidad, para los modelos con y sin efecto de absorción.

Capítulo 7

Finalmente en este capítulo se presentan las conclusiones y aportaciones de la presente tesis.

En la parte de los apéndices se encuentra los resultados teóricos necesarios para desarrollar las demostraciones de los Teoremas en esta tesis y la descripción de los métodos numéricos: Runge-Kutta y Nelder-Mead implementados en Matlab que permiten resolver numéricamente los sistemas de EDO de cada modelo y la estimación de los parámetros involucrados en la solución.

Para hacer mas amable y autocontenida la lectura de la presente tesis se ha incluido un glosario de términos, comúnmente usados en virología, al final del texto. Para indicar tales términos se cambio el tipo de letra.

Biología de los virus

1.1. Conceptos de virología

Los virus son parásitos que necesitan de una *célula hospedadora* para replicarse. La palabra virus proviene del latín, cuyo significado es veneno o toxina, que es lo que los bacteriólogos creían que era. En 1910, Peyton Rous descubrió por primera vez un *retrovirus* mientras laboraba en el Instituto de Rockefeller para investigaciones médicas en Nueva York. Los retrovirus poseen la *enzima transcriptasa inversa*, la cual utiliza al ácido ribonucleico (*ARN*) como plantilla para hacer una copia de ácido desoxiribonucleico (*ADN*), misma que se integra al cromosoma de la célula hospedera y, ya integrado, actúa como base para la replicación viral [8].

Características de los virus:

- Son pequeños y se miden en nanómetro ($1m \times 10^{-9}$), oscilan entre 20 a 150nm de diámetro.
- Para su replicación necesita células vivas, *célula eucariota* o *células procariotas*, algunos virus poseen enzimas propias, como ADN *polimerasa* dependiente de ARN o transcriptasa inversa.
- Poseen moléculas de *glicoproteínas* que le permite adherirse a la célula.

1.2. Ciclo replicativo de los retrovirus

Describiremos las fases del ciclo replicativo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ya que es un representante de los retrovirus. Además, que por su impacto social es el virus más estudiado, en la Figura 1.1 se muestra un esquema del ciclo replicativo de una partícula viral; la partícula viral del VIH tiene *tropismo* a los *linfocitos CD4* que son células que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria, al estimular otras células para combatir la infección. De aquí en adelante nos referimos a los linfocitos refiriéndonos a los CD4, por ser los únicos que ataca el virus del VIH.

Fases de replicación del virus de VIH:

- **Fase 1 Enlace ó fijación:** La *proteína CCR5* es un correceptor para algunas partículas infecciosas, en el caso del VIH funciona como receptor, es decir, es el puente de enlace entre la superficie del linfocito y el virus.
- **Fase 2 Fusión y absorción:** La envoltura del VIH y la membrana del linfocito se fusionan, lo que permite que el VIH sea absorbido por la célula.
- **Fase 3 Transcripción inversa:** Dentro del linfocito, el VIH libera y usa la transcriptasa inversa (una enzima del VIH) para convertir el ARN del VIH, su material genético, en ADN del VIH. La conversión del ARN a ADN le permite al VIH entrar al núcleo del linfocito y combinarse con el ADN de este. Esta es una característica que diferencia a los retrovirus de otros virus.
- **Fase 4 Integración:** Dentro del núcleo del linfocito, el VIH libera *integrasa* (una enzima del VIH). El VIH usa la integrasa para insertar (integrar) su ADN vírico dentro del ADN del linfocito.
- **Fase 5 Multiplicación:** Una vez que el VIH se integra dentro del ADN celular, usa la maquinaria metabólica para crear cadenas largas de proteínas del VIH. Estas cadenas de proteínas son elementos constitutivos de una copia de VIH.
- **Fase 6 Ensamblaje:** Las nuevas cadenas de ARN y las proteínas víricas se ensamblan formando un VIH inmaduro (no infeccioso).

- **Fase 7 Gemación:** El VIH inmaduro recién formado (no infeccioso) se impulsa hacia el exterior del linfocito hospedero. El nuevo VIH libera proteasa (otra enzima del VIH). La *proteasa* actúa para separar las cadenas largas de proteína que forma el virus inmaduro. Las proteínas víricas más pequeñas se combinan para formar el VIH maduro (infeccioso).

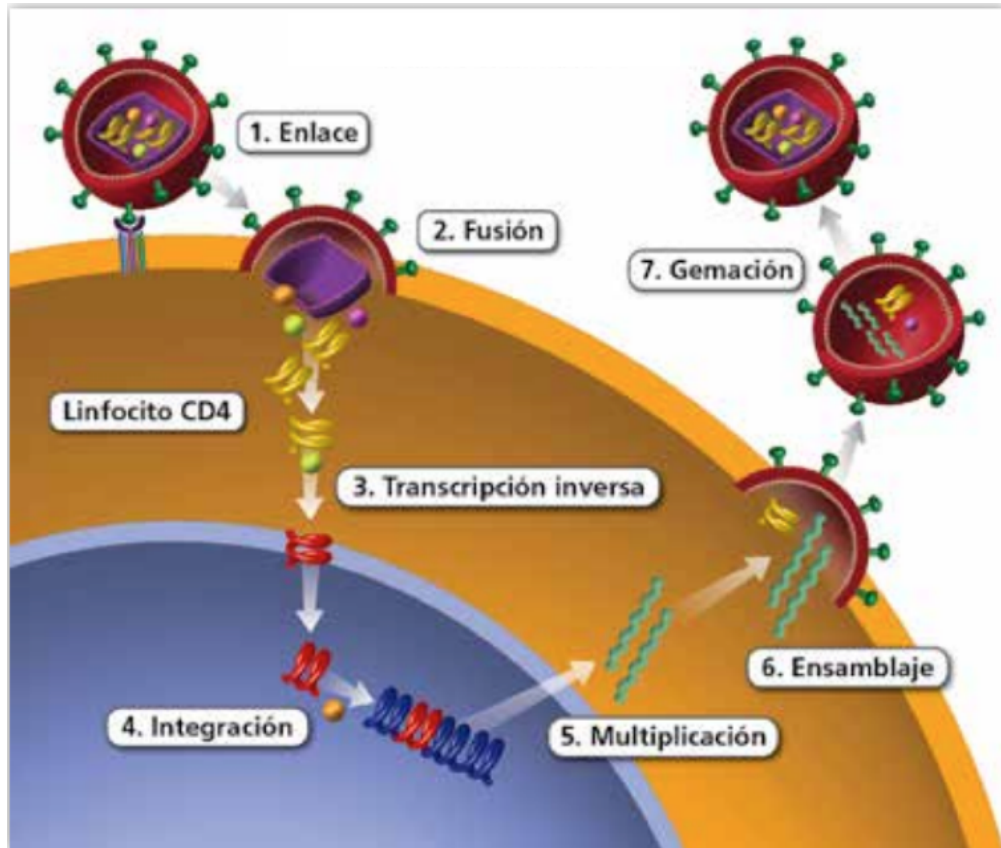


Figura 1.1: Ciclo replicativo de un retrovirus tomada de <https://infosida.nih.gov/>.

La línea celular de la cual tomamos los datos para validar los modelos presentes en esta tesis son de un retrovirus que infecta a simios, los datos son de la *cepa celular SHIV#64* los cuales se obtuvieron *in vitro*.

1.3. La carga viral y su importancia en virología

La carga viral es una estimación de la cantidad de virus en el tejido u órgano, la cual es cuantificada por el número de copias de genoma del virus. Se mide en copias de material genético por *ml* de plasma ($((\text{copias de ARN})/\text{ml})$).

Las enfermedades causadas por infecciones virales, se pueden cuantificar a través del término denominado carga viral pues:

- El monitoreo de una enfermedad infecciosa, permite hacer un seguimiento de sus efectos sobre un paciente.
 - Es un parámetro. Una cuantificación de la carga viral permite saber la etapa de infección en la que se encuentra un paciente,
 - Marcador de la replicación viral. Si se toma con frecuencia la carga viral podremos saber que tan infeccioso es el virus,
 - Respuesta hacia un medicamento. En el uso de un tratamiento se espera siempre que la carga viral baje o se mantenga.
- Pronóstico.
 - Una carga viral por arriba de los niveles establecidos es un punto determinante para iniciar el tratamiento y decidir oportunamente modificaciones del mismo independientemente del conteo de linfocitos.
 - La carga viral es un diagnóstico completo cuando se utiliza el conteo de células susceptibles.

Para mayores detalles se puede consultar las referencias [4, 13, 21].

Existe una relación entre la carga viral inicial y el riesgo de desarrollar (SIDA) y fallecer. El valor predictivo de la carga viral mejora cuando esta determinación se combina con el recuento de linfocitos *CD4* [11]. La carga viral es utilizada para el estudio de la evolución de la infección en pacientes bajo algún medicamento, en conjugación con el conteo de células *CD4* [9].

Dado que el monitoreo de una enfermedad infecciosa recae en la carga viral, los tres modelos se analizan bajo este concepto en el Capítulo 6 y la estimación de parámetros juega un rol fundamental en las estrategias de control a seguir y en la toma de decisiones.

Modelo básico de infecciones virales

2.1. Introducción

El modelo básico de infecciones virales ha sido fundamental para entender la dinámica de las infecciones producidas por el virus. A continuación mencionamos algunos estudios en donde se ha aplicado este modelo:

- En 1996 [12], se describió la dinámica *in vivo* de la infección viral por hepatitis B, y el uso de la *lamivudina*, inhibidor que actúa sobre la células infectadas para que el virus no se replique, y es utilizada para reducir la concentración de células infectadas, para que después la inmunoterapia erradique la infección. Hace una comparación del virus del VIH (Inmunodeficiencia Humana) con el de hepatitis B y obtienen que la carga viral promedio en plasma es mayor en pacientes con hepatitis B que con VIH, pero la vida media de las células infectadas es más corta en pacientes de VIH.
- En 1998 [3], se utilizó para describir la dinámica viral *in vivo* de la Hepatitis C y la eficacia de la terapia de interferon- α (nombre comercial Multiferon), obteniendo una dosis del medicamento que mejora la terapia.
- En 2001 [2], se describió un sistema dinámico viral e inmunológico con el fin de comprender mejor la dinámica de células susceptibles y los eventos de respuesta inmune ante un virus después de dar un fármaco *antirretroviral*, modificando el

sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, al aumentar una ecuación de la población de virus no infecciosos. La simulación numérica se realizó con datos de VIH usando un inhibidor de la proteasa (PI) tratamiento de segunda generación. Esta sustancia causa la producción de partículas virales no infecciosas; los resultados de investigación arrojaron una disminución de la carga de partículas virales infecciosas en algunos pacientes.

- En 2004 [1], se hizo el análisis cualitativo para establecer el comportamiento global del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, que queda completamente determinado por el número reproductivo básico R_0 . Utilizando el método de las funciones de Lyapunov que contiene funciones logarítmicas se obtuvieron las condiciones de estabilidad de los puntos de equilibrio infeccioso y no infeccioso.

En los modelos de infecciones virales se involucran tres poblaciones

- $x(t)$, es la concentración de células susceptibles (*células*)/*ml*,
- $y(t)$, es la concentración de células infectadas (*células*)/*ml*,
- $v(t)$, concentración de partículas virales libres (*copias de RNA*)/*ml*.

y considera las siguientes tasas

- λ , es la tasa de proliferación de células susceptibles (*células*)(*día*)/*ml*,
- μ , es la tasa de muerte de células susceptibles (*1/día*),
- β , es la tasa de infección viral (*ml*)(*día*)/(*copias de RNA*),
- δ , es la tasa de muerte de células infectadas (*1/día*),
- p , tasa de producción viral (*copias de RNA*)(*día*)/(*células*)
- c , tasa de declinación del virus (*1/día*).

Suposiciones para el modelo básico de infecciones virales

- La dinámica poblacional de las células susceptibles está dada por la ecuación diferencial

$$\dot{x}(t) = \lambda - \mu x(t), \text{ donde } \dot{x}(t) \equiv \frac{dx}{dt}(t)$$

en donde, λ es una tasa constante de proliferación celular, μ es la tasa de mortalidad per cápita de las células susceptibles; además, $\frac{1}{\mu}$ es el tiempo promedio de vida de una célula sana.

- La población de partículas virales es homogénea, es decir, no se considera *variabilidad antigénica*.
- El proceso de infección viral está regido por la ley de acción de masas usada comúnmente en reacciones químicas [10], traducida al modelo postula que las células susceptibles se transforman en células infectadas a una tasa proporcional al producto de las concentraciones de las partículas virales libres y las células susceptibles, con una constante de proporcionalidad β , esto es, $\beta x(t)v(t)$.
- La tasa de mortalidad per cápita de las células infectadas por *efecto citopático* viral es δ y el tiempo promedio de vida es $\frac{1}{\delta}$. Se cumple la desigualdad $\frac{1}{\delta} \leq \frac{1}{\mu}$, es decir, que el tiempo promedio de vida de una célula sana es mayor o igual al de una infectada, si $\mu = \delta$, se trata de una infección no citopática.
- El periodo de latencia es suficientemente pequeño, esto significa que el paso de célula susceptible a célula infectada es instantáneo al tener contacto con el virus.
- Las partículas virales crecen a una tasa p , que se produce cuando la célula se lisa (destrucción del linfocito por la infección viral) o cuando las partículas virales salen por *gemación* (es un tipo de liberación de virus de un linfocito).
- El agente viral declina a una tasa c , debido a la pérdida de efectividad viral o contagio a células susceptibles y/o factores externos.

En 1996 [12], se propone el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para modelar la dinámica viral

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \lambda - \mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\ \dot{v}(t) &= py(t) - cv(t). \end{aligned} \tag{2.1}$$

en donde, $\dot{x}(t) \equiv \frac{dx}{dt}(t)$, $\dot{y}(t) \equiv \frac{dy}{dt}(t)$ y $\dot{v}(t) \equiv \frac{dv}{dt}(t)$.

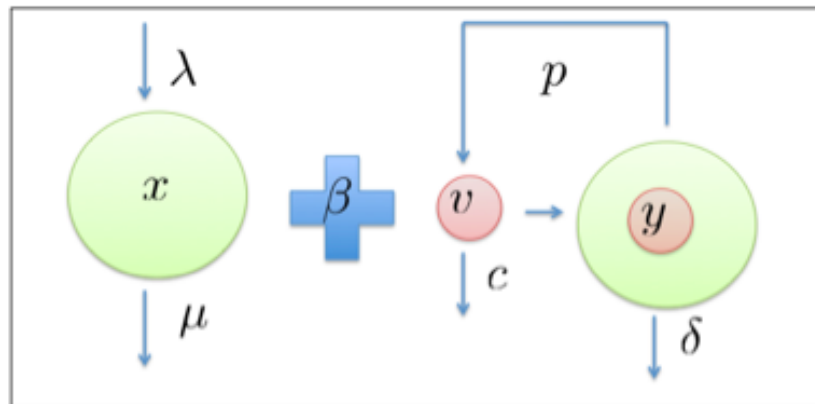


Figura 2.1: Modelo básico de infecciones virales.

Debido a que se está modelando poblaciones, el dominio de interés en biología se establece como

$$\Omega := \{(x, y, v) \in \mathfrak{R}^3 : x, y, v \geq 0\}. \tag{2.2}$$

En los modelos presentados en este trabajo las tasas son positivas debido a la interpretación que tiene en virología.

Las células sanas proliferan a una tasa λ , mueren a una tasa μ , por la ley de acción de masas pasan de ser sanas a infectadas a una tasa β , las células infectadas mueren a una tasa δ y a una tasa p las células infectadas replican los virus, y los virus declinan a una tasa c (ver Figura 2.1).

Antes de empezar con el análisis del modelo, es importante definir el R_0 , que es el número reproductivo básico de la infección, cuya interpretación biológica es el número de nuevas células infectadas producidas por una célula infectada en un medio celular totalmente susceptible [1]. Para el modelo (2.1) se define como

$$R_0 := \frac{p\beta\lambda}{\delta c\mu}. \quad (2.3)$$

Este número es el umbral que determina si progresa o no la infección viral, matemáticamente es un valor de bifurcación, en dinámica viral si el número reproductivo básico es menor que la unidad, entonces la infección no progresa de lo contrario la infección se establecerá.

2.2. Análisis del modelo

En esta sección, llevaremos acabo un estudio cualitativo del modelo básico de infecciones virales, presentando resultados de estabilidad local y global, en términos del número reproductivo básico. Cabe mencionar que estos resultados son conocidos en la literatura, pero reproducimos todos los detalles para hacer autocontenida la tesis.

2.2.1. Puntos de equilibrio

Las soluciones o puntos de equilibrio del modelo básico de infecciones virales están determinadas por la solución del sistema algebraico que se obtiene de igualar a cero la parte izquierda del sistema (2.1), es decir,

$$0 = \lambda - \mu x(t) - \beta x(t)v(t), \quad (2.4)$$

$$0 = \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \quad (2.5)$$

$$0 = py(t) - cv(t). \quad (2.6)$$

A continuación resolvamos el sistema no lineal anterior. De la ecuación (2.4) se tiene

$$x = \frac{\lambda}{\mu + \beta v}, \quad (2.7)$$

sustituyendo x en (2.5) tenemos

$$0 = \frac{\beta\lambda v}{\mu + \beta v} - \delta y. \quad (2.8)$$

De la ecuación (2.8) obtenemos

$$y = \frac{\beta\lambda v}{\delta(\mu + \beta v)}. \quad (2.9)$$

Ahora sustituyendo en (2.6) el valor de y da como resultado

$$0 = \left(\frac{\beta\lambda p}{\delta(\mu + \beta v)} - c \right) v,$$

de donde se observan dos soluciones: $v = 0$ y $\frac{\beta\lambda p}{\delta(\mu + \beta v)} - c = 0$.

Caso I ($v_1 = 0$). Sustituyendo el valor de v_1 en la ecuación (2.9) se tiene

$$y_1 = 0,$$

ahora sustituyendo v_1 en la ecuación (2.4) obtenemos que $x_1 = \frac{\lambda}{\mu}$. Así con $v_1 = 0$, tenemos que el primer punto de equilibrio que corresponde al estado sin infección viral es

$$p_1 := (x_1, y_1, v_1) = (\lambda/\mu, 0, 0).$$

Caso 2 ($v_2 = \frac{\beta p \lambda - c \delta \mu}{c \delta \beta}$). Sustituyendo v_2 en la ecuación (2.6) se tiene

$$y_2 = \frac{p\lambda\beta - c\mu\delta}{p\delta\beta},$$

por último reemplazando v_2 por su valor en la ecuación (2.7) obtenemos

$$x_2 = \frac{c\delta}{p\beta}.$$

Así el punto de equilibrio de la infección es

$$p_2 := (x_2, y_2, v_2) = \left(\frac{c\delta}{p\beta}, \frac{p\lambda\beta - c\mu\delta}{p\delta\beta}, \frac{\beta p \lambda - c \delta \mu}{c \delta \beta} \right).$$

Este punto se puede reescribir en términos del R_0 , (ver expresión (2.3))

$$\begin{aligned} x_2 &= \left(\frac{c\delta}{\beta p} \cdot \frac{\mu}{\lambda} \right) \frac{\lambda}{\mu} = \frac{c\delta\mu}{\beta p \lambda} \cdot \frac{\lambda}{\mu} = \frac{x_1}{R_0}, & \left(x_1 = \frac{\lambda}{\mu} \right), \\ y_2 &= \left(\frac{\lambda}{\delta} - \frac{c\mu}{p\beta} \right) = \left(\frac{\lambda p \beta}{\delta \mu c} - 1 \right) \left(\frac{\mu c}{\beta p} \right) = (R_0 - 1) \frac{\mu c}{\beta p}, \\ v_2 &= \left(\frac{p\lambda}{c\delta} - \frac{\mu}{\beta} \right) = \left(\frac{p\lambda\beta}{c\delta\mu} - 1 \right) \left(\frac{\mu}{\beta} \right) = (R_0 - 1) \frac{\mu}{\beta}, \end{aligned}$$

por lo que $p_2 = \left(\frac{x_1}{R_0}, (R_0 - 1) \frac{\mu c}{\beta p}, (R_0 - 1) \frac{\mu}{\beta} \right)$.

El punto p_1 se encuentra en el dominio de interés Ω descrito en (5.2), el punto p_2 se encuentra en Ω en función del valor R_0 . Para $R_0 = 1$ el punto de equilibrio p_2 se degenera en p_1 ; en caso de que $R_0 < 1$ las coordenadas y_2, v_2 son negativas, por lo tanto $p_2 \in \Omega$ sólo cuando $R_0 > 1$. De esta forma hemos probado la siguiente proposición.

Proposición 2.2.1. Si $R_0 \leq 1$, entonces existe sólo un punto de equilibrio del sistema (2.1) que pertenece a Ω y es p_1 ; si $R_0 > 1$ existen dos puntos de equilibrio en Ω y son p_1 y p_2 . ■

2.2.2. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección

Para determinar la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección p_1 , iniciaremos calculando la matriz jacobiana del sistema de ecuaciones (2.1), la cual esta dada por

$$J(p) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -\delta & \beta x \\ 0 & p & -c \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Teorema 2.2.2. El punto de equilibrio libre de infección p_1 es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$. Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio libre de infección es inestable.

Demostración. Evaluando el punto de equilibrio libre de infección $p_1 = \left(\frac{\lambda}{\mu}, 0, 0\right)$ en la matriz jacobiana (2.10) obtenemos

$$J(p_1) = J \begin{pmatrix} \frac{\lambda}{\mu} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\frac{\beta\lambda}{\mu} \\ 0 & -\delta & \frac{\beta\lambda}{\mu} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

Para este caso los eigenvalores asociados a la matriz $J(p_1)$ son $\rho_1 = -\mu$ y los otros dos los obtenemos al resolver la ecuación

$$g(\rho) = \rho^2 - (-\delta - c)\rho + \left(\delta c - \frac{p\beta\lambda}{\mu}\right) = 0,$$

la cual se puede reescribir en términos del número reproductivo básico R_0

$$\rho^2 + (\delta + c)\rho + \delta c(1 - R_0) = 0. \quad (2.12)$$

Las soluciones de (2.12) se escribe como

$$\rho_{2,3} = \frac{-(\delta + c) \pm \sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta c(1 - R_0)}}{2}.$$

Tenemos tres casos, $R_0 < 1$, $R_0 = 1$ y $R_0 > 1$, dado que 1 es el valor que hace cambiar de signo al discriminante.

Caso 1 ($R_0 < 1$)

Si $4\delta c(1 - R_0) > 0$, entonces $(\delta + c)^2 - 4(\delta c(1 - R_0)) < (\delta + c)^2$, esto implica que $\sqrt{(\delta + c)^2 - 4(\delta c(1 - R_0))} < \delta + c$, lo cual significa que las dos raíces son negativas.

Caso 2 ($R_0 = 1$)

$R_0 = 1$, entonces 0 y $-2(\delta + c)$ son las raíces del polinomio, es decir, una raíz es cero y la otra es negativa.

Caso 3 ($R_0 > 1$)

Si $4(\delta c(1 - R_0)) < 0$, entonces $(\delta + c)^2 - 4(\delta c(1 - R_0)) > (\delta + c)^2$ lo cual implica $\sqrt{(\delta + c)^2 - 4(\delta c(1 - R_0))} > \delta + c$, lo cual significa que una raíz es negativa y la otra es positiva Usando el teorema de Hartman-Grobman (Apéndice A.1, Teorema A.1.5) para puntos hiperbólicos, se tienen

- Si $R_0 < 1$, entonces las raíces del polinomio (2.12) son negativas, luego todos los eigenvalores de (2.11) son negativos, lo que nos lleva a concluir que p_1 es local asintóticamente estable.
- Si $R_0 = 1$, entonces las raíces del polinomio (2.12) tiene una raíz nula y no podemos concluir nada sobre la estabilidad.
- Si $R_0 > 1$, entonces las raíces del polinomio (2.12) tiene dos raíces negativas y una positiva, por el teorema antes mencionado el punto de equilibrio p_1 es inestable.

■

2.2.3. Estabilidad del punto de equilibrio de la infección

A continuación enunciaremos y probaremos bajo qué condición se establece la infección en el modelo básico de infecciones virales.

Teorema 2.2.3. Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio de la infección $p_2 = \left(\frac{x_1}{R_0}, (R_0 - 1) \frac{\mu c}{\beta p}, (R_0 - 1) \frac{\mu}{\beta} \right)$ es asintóticamente estable dentro de Ω .

Demostración. Evaluando el punto p_2 en la matriz jacobina (2.10) obtenemos

$$J(p_2) = J \begin{pmatrix} \frac{x_1}{R_0} \\ (R_0 - 1) \frac{\mu c}{\beta p} \\ (R_0 - 1) \frac{\mu}{\beta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu R_0 & 0 & -\frac{\beta x_1}{R_0} \\ (R_0 - 1)\mu & -\delta & \frac{\beta x_1}{R_0} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix}.$$

cuyo polinomio característico es

$$g(\rho) = - \left(\rho^3 + (c + \mu R_0 + \delta) \rho^2 + \left(\mu R_0 c + c\delta + \frac{p\beta x_1}{R_0} \right) \rho - \mu\delta c(1 - R_0) \right),$$

luego sus raíces proporcionan los eigenvalores asociados a $J(p_2)$ y se obtienen al resolver la ecuación

$$\rho^3 + (c + \mu R_0 + \delta)\rho^2 + \left(\mu R_0 c + c\delta + \frac{p\beta x_1}{R_0} \right) \rho - \mu\delta c(1 - R_0) = 0,$$

la cual es un polinomio mónico completo de grado 3. Usando el criterio de Routh-Hurwitz [10] para polinomios de tercer grado, el cual nos dice que las raíces del polinomio tienen parte real negativa si se cumple que $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, $a_1 a_2 > a_3$ para el polinomio

$$x^3 + a_1 x^2 + a_2 x + a_3;$$

tenemos, en nuestro caso

- 1.- $a_1 = (c + \mu R_0 + \delta) > 0$, ya que que todas las constantes son positivas.
- 2.- $a_3 = -\mu\delta c(1 - R_0) > 0$, se cumple si $R_0 > 1$.
- 3.- $a_2 = \mu R_0 c + c\delta + \frac{p\beta x_1}{R_0}$. Probemos que $a_1 a_2 - a_3 > 0$. En efecto,

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= (c + \mu R_0 + \delta) \left(\mu R_0 c + c\delta + \frac{p\beta x_1}{R_0} \right) + \mu\delta c(1 - R_0), \\ &= c\delta(c + \mu R_0 + \delta) + \left(\mu R_0 + \frac{p\beta x_1}{R_0} \right) (c + \mu R_0 + \delta) + \mu\delta c(1 - R_0), \\ &= c\delta(c + \delta) + \left(\mu R_0 + \frac{p\beta x_1}{R_0} \right) (c + \mu R_0 + \delta) + \mu\delta c > 0, \end{aligned}$$

por lo tanto, se cumple las condiciones del criterio de Routh-Hurwitz y p_2 es un punto de equilibrio local asintóticamente estable cuando $R_0 > 1$. ■

2.2.4. Estabilidad global de los puntos de equilibrio del modelo básico de infecciones virales

En esta sección establecemos resultados de estabilidad global para los puntos de equilibrio p_1 y p_2 del sistema (2.1). Las demostraciones se basan en el teorema de Lyapunov.

Teorema 2.2.4. *El punto p_1 es global asintóticamente estable en Ω .*

Demostración. Definimos la función de Lyapunov

$$L(x, y, v) = x - \frac{\lambda}{\mu} - \frac{\lambda}{\mu} \ln \left(\frac{x}{\lambda/\mu} \right) + y + \frac{\delta}{p}v.$$

Usando el Lema A.2.4 con $z^* = \lambda/\mu$ obtenemos que

$$x - \frac{\lambda}{\mu} - \frac{\lambda}{\mu} \ln \left(\frac{x}{\lambda/\mu} \right) > 0$$

y es cero sólo si $x = \frac{\lambda}{\mu}$; además $y, v \in \Omega$, por lo tanto, son ambas positivas. Luego $L(x, y, v)$ es definida positiva.

El siguiente paso es mostrar que $\dot{L}(x, y, v) < 0$, en Ω . Usando las ecuaciones diferenciales del sistema (2.1) y después de algunos cálculos obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{L} &= \left(1 - \frac{x^*}{x}\right)\dot{x} + \dot{y} + \frac{\delta}{p}\dot{v} \\ &= \left(\frac{x - x^*}{x}\right) (\mu(x^* - x) - \beta xv) + \beta xv - \delta y + \delta y - \frac{c\delta}{p}v \\ &= -\mu \frac{(x - x^*)^2}{x} - \left(\beta x^* - \frac{c\delta}{p}\right)v \\ &= -\mu \frac{(x - x^*)^2}{x} - \frac{c\delta}{p}(R_0 - 1)v, \end{aligned}$$

por lo tanto, para $R_0 < 1$, $\dot{L} < 0$ y p_1 es global asintóticamente estable en Ω , en virtud del Teorema A.2.3. ■

Teorema 2.2.5. *El punto de equilibrio p_2 es global asintóticamente estable en Ω .*

Demostración. Sea $p_2 = \left(\frac{c\delta}{p\beta}, \frac{p\lambda\beta - c\mu\delta}{p\delta\beta}, \frac{\beta p\lambda - c\delta\mu}{c\delta\beta}\right) = (x^*, y^*, v^*)$, sustituyendo los puntos de equilibrio en las ecuaciones (2.4)-(2.6), se tienen las identidades $\lambda = \mu x^* + \beta x^* v^*$, $\delta = \beta x^* v^* / y^*$ y $c = p y^* / v^*$.

Definimos la función de Lyapunov

$$L(x, y, v) = x - x^* - x^* \ln(x/x^*) + y - y^* - y^* \ln(y/y^*) + k(v - v^* - v^* \ln(v/v^*)),$$

con $k = \frac{\beta x^* v^*}{p y^*}$. Usando el Lema A.2.4 la expresión

$$x - x^* - x^* \ln(x/x^*) > 0$$

y es cero sólo si $x = x^*$. De la misma forma la expresión

$$y - y^* - y^* \ln(y/y^*) > 0$$

y es cero sólo si $y = y^*$. Y finalmente la expresión

$$v - v^* - v^* \ln(v/v^*) > 0$$

y es cero sólo si $v = v^*$. Con todo lo anterior obtenemos que

$$L(x, y, v) > 0 \quad \text{y} \quad L(x^*, y^*, v^*) = 0,$$

es decir, la función L es definida positiva. Por último probemos que $\dot{L}(x, y, v) < 0$. Derivando $L(x, y, v)$ y usando las ecuaciones diferenciales del sistema (2.1) obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{L} = & \mu x^* \left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x} \right) + \beta x^* v^* \left(1 - \frac{xv}{x^* v^*} - \frac{x^*}{x} + \frac{v}{v^*} \right) + \beta x^* v^* \left(\frac{xv}{x^* v^*} - \frac{y}{y^*} - \frac{xy^* v}{x^* y v} + 1 \right) \\ & + k p y^* \left(\frac{y}{y^*} - \frac{v}{v^*} - \frac{y v^*}{v y^*} + 1 \right). \end{aligned}$$

Sustituyendo $k = \frac{\beta x^* v^*}{p y^*}$ en \dot{L} , tenemos

$$\dot{L} = \mu x^* \left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x} \right) + \beta x^* v^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{y v^*}{v y^*} - \frac{x v x^*}{x^* y v^*} \right).$$

Para probar que esta última expresión es negativa, recordemos que, si x_1, x_2, \dots, x_n son números positivos, entonces se cumple

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \geq \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}. \quad (2.13)$$

En nuestro caso la desigualdad (2.13) implica que

$$\frac{x}{x^*} + \frac{x^*}{x} \geq 2, \quad (2.14)$$

$$\frac{x^*}{x} + \frac{y v^*}{v y^*} + \frac{x v x^*}{x^* y v^*} \geq 3. \quad (2.15)$$

De esta forma por las desigualdades (2.14) y (2.15), obtenemos que $\dot{L}(x, y, v) < 0$. Por lo tanto, el punto p_2 es global asintóticamente estable, en virtud del Teorema A.2.3 ■

Los Teoremas 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4 y 2.2.5 se resumen en el siguiente cuadro

Estabilidad	Punto de equilibrio libre de infección	Punto de equilibrio de la infección
	$p_1 = (\lambda/\mu, 0, 0)$	$p_2 = \left(\frac{x_1}{R_0}, (R_0 - 1) \frac{c\mu}{p\beta}, (R_0 - 1) \frac{\mu}{\beta} \right)$
Local	$R_0 < 1$	$R_0 > 1$
Global	$R_0 < 1$	$R_0 > 1$

Cuadro 2.1: Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo básico de infecciones virales

Modelo de Infecciones virales *in vitro* sin dinámica vital

3.1. Introducción

A diferencia del modelo del capítulo anterior en el presente sistema la dinámica poblacional de las células susceptibles esta ausente, es decir, $\lambda = 0$ y $\mu = 0$ (ver sistema (2.1)). Es importante mencionar la diferencia entre los datos *in vitro* e *in vivo* debido a esto cambian las suposiciones de los modelos, algunas se presentan en el siguiente cuadro

<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
<ul style="list-style-type: none">• se encuentra fuera del organismo en un ambiente controlado	<ul style="list-style-type: none">• se encuentra dentro de un organismo vivo
<ul style="list-style-type: none">• al ser un ambiente controlado, simplifica la complejidad	<ul style="list-style-type: none">• no se pueden controlar las condiciones, aumenta la complejidad
<ul style="list-style-type: none">• el tiempo de observación es limitado	<ul style="list-style-type: none">• el tiempo de observación es el tiempo real de una infección en un órgano o tejido, el cual varia de individuo a individuo.
<ul style="list-style-type: none">• se utiliza para estudiar el efecto de terapias antivirales	<ul style="list-style-type: none">• después de obtener resultados <i>in vitro</i> se puede llevar a un mejor estudio <i>in vivo</i>

Cuadro 3.1: Algunas diferencias entre *in vitro* e *in vivo* importantes consideradas en las suposiciones para la construcción de modelos.

En este contexto tiene sentido que $\lambda = \mu x$, además en este trabajo se incluye el efecto de absorción $n\beta xv$ en la población de virus, el cual forma parte de una fase del ciclo replicativo del virus (ver Capítulo 1).

Por lo tanto, el sistema que se usa para modelar la infección viral *in vitro* se describe mediante las ecuaciones diferenciales siguientes

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= -\beta x(t)v(t), \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\ \dot{v}(t) &= py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \end{aligned} \tag{3.1}$$

Con dominio biológico

$$\Omega := \{(x, y, v) \in \mathbb{R}^3 : x, y, v \geq 0\}. \tag{3.2}$$

La diferencia entre el modelo (3.1) y (2.1), se aprecia en Figura 3.1, la concentración de células susceptibles depende sólo de la infección, y la población de virus disminuye con el efecto de absorción.

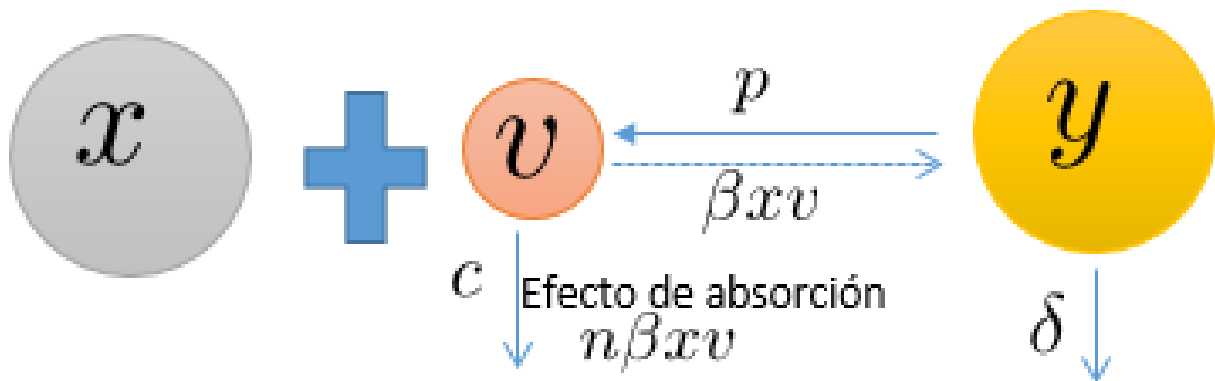


Figura 3.1: Modelo sin dinámica vital de células sanas con efecto de absorción.

A lo largo de este capítulo se analiza el modelo (3.1), se hace un análisis cualitativo del sistema y se determina el tipo de estabilidad que presenta, y encontramos una primera integral asociada al mismo sistema. En la estabilidad local se utilizan dos métodos para su análisis, ya que este modelo contiene puntos de equilibrio no hiperbólicos. Cabe mencionar que en el Capítulo 6 realizamos una comparación entre los modelos con y sin el efecto de absorción ($n > 0$ y $n = 0$) no solo de la solución numérica del sistema de ecuaciones diferenciales si no también de la cantidad conservada asociada a ambos sistemas.

Y además veremos que modelo, con o sin absorción, se ajusta mejor a los datos reales que se consideran en esta tesis.

El modelo (3.1) es más general, el caso particular $n = 0$ se analizó [20], dicho estudio habla de una cantidad conservada. Las cantidades conservadas no son comunes en biología, sin embargo, dicho artículo no solo la encuentran de manera matemática sino que también la comprueban con datos que fueron obtenidos de experimentos *in vitro*. El experimento se hizo de dos cepas de la familia del virus del VIH, concretamente con el virus de inmunodeficiencia Simio Humana *SHIV – KS661* y *SHIV – #64*.

En el 2008 se estudio un modelo similar al sistema (3.1) con retardo y que describe la dinámica de la influenza usando un ajuste a datos *in vitro* [5]. En el se presenta una comparación entre los modelos sin y con efecto de absorción donde se observa una mejora en la solución numérica del sistema de ecuaciones diferenciales.

En este contexto, como mencionamos anteriormente, en el Capítulo 6, usamos los datos del experimento antes mencionado para reproducir la cantidad conservada asociada al modelo (3.1), la cual mostramos que también existe para $n > 0$. Tomando en cuenta los dos casos, $n = 0$ y $n > 0$, estimaremos los parámetros respectivos y comprobaremos las cantidades conservadas asociadas a ambos sistemas.

3.2. Análisis del modelo de infecciones virales *in vitro* sin dinámica vital

En esta sección llevaremos acabo un estudio cualitativo del modelo sin dinámica vital de células susceptibles con absorción, siguiendo dos metodologías que, en principio, permiten determinar la estabilidad de puntos de equilibrio no hiperbólicos. La idea del primer método es reducir el sistema original (3.1) a un sistema de tamaño 2×2 vía la primera integral (siguiendo las ideas de [20]), la cual encontramos; luego obtenemos condiciones de estabilidad que involucran el número reproductivo básico asociado al sistema (3.1) para el punto de equilibrio $(x^*, 0, 0)$, usando el criterio de Hurwitz. El segundo método consiste en emplear el teorema de Hartman-Grobman para puntos de equilibrio no hiperbólicos; si bien los resultados obtenidos no son concluyentes, los escribimos por ser

ilustrativos. Para probar la estabilidad global de los puntos de equilibrio se utilizan funciones de Lyapunov para el punto de equilibrio en el origen y el punto $(x^*, 0, 0)$ con $x^* > 0$, cabe mencionar que nuestras funciones de Lyapunov son lineales, lo cual no es muy común en la literatura.

3.2.1. Puntos de equilibrio

Igualando el sistema (3.1) a cero obtenemos

$$0 = -\beta x(t)v(t), \quad (3.3)$$

$$0 = \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \quad (3.4)$$

$$0 = py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \quad (3.5)$$

La ecuación (3.3) implica que $x = 0$ o $v = 0$. Si $x = 0$, entonces la ecuación (3.4) implica $y = 0$. Ahora la ecuación (3.3), $y = 0$ y la ecuación (3.5), implica que $v = 0$. De esta forma $p_0 := (x_0, y_0, v_0) = (0, 0, 0)$ representa un punto de equilibrio del sistema (3.1). Si $v = 0$, entonces la ecuación (3.5) implica que $y = 0$. Lo anterior nos conduce a que las ecuaciones (3.3) y (3.4) se satisfacen para $v = 0$, $y = 0$ y cualquier $x = x^* > 0$. Por lo tanto, $p_1 := (x_1, y_1, v_1) = (x^*, 0, 0)$ representa otro punto de equilibrio del sistema (3.1).

Usando las ecuaciones (3.4) y (3.5), se puede encontrar un valor específico para x^* , el cual denotaremos como \tilde{x} y veremos que es importante para la estabilidad (ver subsección 3.2.6) Multiplicando (3.4) por n y sumándola a (3.5), obtenemos

$$v = \frac{p - n\delta}{c}y,$$

luego sustituyendo lo anterior en (3.4) resulta

$$0 = \left(\frac{(p - n\delta)\beta}{\delta c}x - 1 \right) \delta y,$$

por lo tanto $\tilde{x} = \frac{\delta c}{(p - n\delta)\beta}$, siempre que $p - n\delta > 0$. Notemos que dicho valor esta expresado a través de los parámetros del modelo.

De esta manera tenemos que los puntos de equilibrio son $p_0 = (0, 0, 0)$ y $p_1 = (x^*, 0, 0)$ con $x^* > 0$. A continuación describiremos dos formas de estudiar la estabilidad local de los puntos de equilibrio recién encontrados.

Proposición 3.2.1. *Los puntos de equilibrio $p_{0,1} = (x^*, 0, 0)$ con $x^* \geq 0$ son no hiperbólicos.*

Demostración. Probemos que la linealización tienen al menos un eigenvalor cero. La jacobiana asociada al sistema (3.1) esta dada por

$$J(x, y, v) = \begin{pmatrix} -\beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -\delta & \beta x \\ -n\beta v & p & -c - n\beta x \end{pmatrix}.$$

Evaluando el punto de equilibrio $p_{0,1}$ obtenemos la matriz

$$J(x^*, 0, 0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta x^* \\ 0 & -\delta & \beta x^* \\ 0 & p & -c - n\beta x^* \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$p(\rho) = -\rho(-\delta - \rho)(-c - n\beta x^* - \rho), \quad x^* \geq 0$$

y claramente posee una raíz nula. ■

La idea consiste en calcular la primera integral asociada a el sistema (3.1) para reducirlo a un sistema de dos ecuaciones que conserven la misma dinámica.

3.2.2. Primera integral asociada al sistema (3.1)

Proposición 3.2.2. *El sistema (3.1) posee la siguiente primera integral*

$$H(x, y, v)(t) = \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t), \quad (3.6)$$

en donde, $L(t) = -\beta \int_0^t v(\tau) d\tau$.

Demostración. La manera de obtener $H(x, y, v)(t)$ se detalla a continuación. Por comodidad volveremos a escribir el sistema (3.1)

$$\dot{x}(t) = -\beta x(t)v(t), \quad (3.7)$$

$$\dot{y}(t) = \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \quad (3.8)$$

$$\dot{v}(t) = py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \quad (3.9)$$

Multiplicando la ecuación (3.9) por $\frac{\delta}{p}$, y multiplicando la ecuación (3.7) por $(1 - \frac{n\delta}{p})$, luego sumando los resultados obtenemos

$$\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \dot{x}(t) + \dot{y}(t) + \frac{\delta}{p} \dot{v}(t) = -\frac{c\delta}{p} v(t). \quad (3.10)$$

Observemos que (3.7) implica $v(t) = -\frac{1}{\beta} \frac{\dot{x}(t)}{x(t)}$, luego definiendo $\dot{L}(t) := \frac{\dot{x}(t)}{x(t)} = -\beta v(t)$, se tiene que $L(t) = \ln(x(t)/N)$. Ahora sustituyendo $\dot{L}(t)$ en la ecuación (3.10), tenemos

$$\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \dot{x}(t) + \dot{y}(t) + \frac{\delta}{p} \dot{v}(t) - \frac{c\delta}{p\beta} \dot{L}(t). \quad (3.11)$$

Finalmente integrando la ecuación (3.11) de cero a t nos resulta la primera integral

$$H(x, y, v)(t) := \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t).$$

Usando las ecuaciones (3.7)-(3.9) claramente se ve que

$$\dot{H}(x, y, v)(t) = \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \dot{x}(t) + \dot{y}(t) + \frac{\delta}{p} \dot{v}(t) - \frac{c\delta}{p\beta} \dot{L}(t) = 0,$$

por lo tanto, en virtud de la definición A.3.1 del Apéndice A.3 $H(x, y, v)(t)$ es una primera integral o cantidad conservada del modelo (3.1). ■

Como $H(t) := H(x, y, v)(t)$ se conserva para todo tiempo t , entonces se preserva para $t = 0$, es decir

$$\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t) = \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(0) + y(0) + \frac{\delta}{p} v(0) - \frac{c\delta}{p\beta} L(0),$$

Ahora como en $t = 0$ aun no empieza la infección, entonces $y(0) = 0$. Además puesto que $L(t) = \ln(x(t)/N)$ y $x(0) = N$, en donde N es el total de células susceptibles en el tiempo cero, entonces $L(0) = 0$ y la expresión anterior se convierte en

$$\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t) = \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(0) + \frac{\delta}{p} v(0),$$

de donde, obtenemos

$$\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(0) = \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t) - \frac{\delta}{p} v(0). \quad (3.12)$$

Corolario 3.2.3. *El sistema (3.1) posee la siguiente primera integral normalizada.*

$$Q(x, y, v)(t) = \frac{p}{(p - n\delta)x(0)} \left(\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x(t) + y(t) + \frac{\delta}{p} v(t) - \frac{c\delta}{p\beta} L(t) - \frac{\delta}{p} v(0) \right).$$

Demostración. Mostremos únicamente que $\dot{Q}(x, y, v)(t) = 0$. Usando las ecuaciones (3.7)-(3.9) y dado que $H(x, y, v)(x)$ es una primera integral del sistema (3.1) se obtiene fácilmente

$$\begin{aligned}\dot{Q}(x, y, v)(t) &= \frac{p}{(p - n\delta)x(0)} \left(\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \dot{x}(t) + \dot{y}(t) + \frac{\delta}{p} \dot{v}(t) - \frac{c\delta}{p\beta} \dot{L}(t) \right), \\ &= \frac{p}{(p - n\delta)x(0)} (\dot{H}(x, y, v)(t)) = 0.\end{aligned}$$

notemos que a partir de (3.12) $Q(x, y, v)(t) = 1$ y se llama cantidad conservada normalizada asociado al sistema (3.1) ■

Observación 3.2.4. Cabe destacar que dentro de la primera integral o cantidad conservada están definidas las siguientes cantidades

- p/δ , promedio de partículas virales producidas por una célula infectada;
- $v(t) - v(0)$, replicación de las partículas virales del tiempo cero al tiempo t ;
- $\int_0^t v(\tau) d\tau$, total de virus durante la infección del tiempo cero al tiempo t ;
- $x(t) = x(0) \exp(-\beta \int_0^t v(\tau) d\tau)$, número de células susceptibles del tiempo cero al tiempo t .

Estas cantidades son importantes ya que tienen una interpretación biológica y nos dan información de la dinámica viral. A partir de los parámetros estimados, la serie de tiempo de la carga viral y una condición inicial $(x(0), y(0), v(0))$ se puede obtener el número de células susceptibles en cualquier tiempo.

La presencia de las cantidades $H(t)$ o $Q(t)$ se pueden interpretar de la siguiente manera

“El total de moléculas se conserva del tiempo cero al tiempo t ”.

3.2.3. Reducción del sistema (3.1), utilizando la primera integral

Proposición 3.2.5. El sistema (3.1) es equivalente al sistema

$$\begin{aligned}\dot{x} &= z, \\ \dot{z} &= \frac{z^2}{x} - \beta p x H - (\delta + c) z + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x^2 - n\beta x z - c\delta x \ln\left(\frac{x}{N}\right),\end{aligned}\tag{3.13}$$

en donde, H es la primera integral del sistema (3.1) y N es la cantidad de células susceptibles en el tiempo $t = 0$.

Demostración. Derivando la primera ecuación del sistema (3.1), se obtiene

$$\ddot{x} = -\beta\dot{x}v - \beta x\dot{v},$$

sustituyendo $v = -\frac{\dot{x}}{\beta x}$ y la tercera ecuación del sistema (3.1) en la expresión anterior se obtiene

$$\ddot{x} = -\beta x \left(-\frac{\dot{x}}{\beta x} \right) - \beta x \dot{v} = \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta x (py - cv - n\beta xv) = \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta pxy + \beta cxv + n\beta^2 x^2 v.$$

Ahora despejando y de $H(t)$ y sustituyendolo en la ecuación anterior se tiene

$$\begin{aligned} \ddot{x} &= \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta pxy + \beta cxv + n\beta^2 x^2 v, \\ &= \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta px \left(H - \frac{\delta}{p}v - \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) x + \frac{c\delta}{p\beta} \ln \left(\frac{x}{N} \right) \right) + \beta cxv + n\beta^2 x^2 v, \\ &= \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta pxH - \beta \delta xv + \beta p \left(1 - \frac{n\delta n}{p} \right) x^2 - c\delta x \ln \left(\frac{x}{N} \right) + \beta cxv + n\beta^2 x^2 v. \end{aligned}$$

Nuevamente sustituyendo $v = -\frac{\dot{x}}{\beta x}$ en la última igualdad obtenemos

$$\begin{aligned} \ddot{x} &= \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta pxH - \delta \dot{x} + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) x^2 - c\delta x \ln \left(\frac{x}{N} \right) - c\dot{x} - n\beta x\dot{x}, \\ &= \frac{\dot{x}^2}{x} - \beta pxH - (\delta + c) \dot{x} + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) x^2 - n\beta x\dot{x} - c\delta x \ln \left(\frac{x}{N} \right). \end{aligned}$$

Sea $\dot{x} = z$, entonces $\ddot{x} = \dot{z}$, luego la última expresión se transforma en

$$\dot{z} = \frac{z^2}{x} - \beta pxH - (\delta + c) z + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) x^2 - n\beta xz - c\delta x \ln \left(\frac{x}{N} \right).$$

De esta forma hemos reducido el sistema (3.1) a un sistema de dos ecuaciones diferenciales. Notemos que en todo lo anterior no hemos usado la segunda ecuación del sistema (3.1). Se mostrará que aun cuando no se utilizó dicha ecuación, el sistema es consistente, en otras palabras, contiene la dinámica de las tres ecuaciones del sistema (3.1). En efecto, despejando y de la primera integral H , se tiene $y = H - \frac{\delta}{p}v - \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) x + \frac{c\delta}{p\beta} \ln \left(\frac{x}{N} \right)$, luego derivandola con respecto al tiempo obtenemos

$$\dot{y} = -\frac{\delta}{p}\dot{v} - \left(1 - \frac{n\delta}{p} \right) \dot{x} + \frac{c\delta}{p\beta} \frac{\dot{x}}{x}.$$

Sustituyendo la primera y la tercera ecuación del sistema (3.1) en la expresión anterior

obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{y} &= -\frac{\delta}{p}(py - cv - n\beta xv) - \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right)(-\beta xv) + \frac{c\delta}{p\beta} \left(\frac{-\beta xv}{x}\right), \\ &= -\delta y + \frac{\delta c}{p}v + \frac{\delta n\beta}{p}xv + \beta xv - \frac{n\beta\delta}{p}vx - \frac{c\delta}{p}v, \\ &= -\delta y + \beta xv. \end{aligned}$$

lo cual muestra que la segunda ecuación del sistema (3.1) esta incluida en el sistema de (3.13), en conclusión el sistema (3.1) es equivalente al sistema (3.13). ■

3.2.4. Análisis del sistema reducido

En este subapartado estudiaremos cualitativamente el sistema (3.13), lo cual nos permitirá dar conclusiones de los puntos de equilibrio del sistema original ya que poseen la misma dinámica. En virtud de la Proposición 3.2.5.

3.2.4.1. Puntos de equilibrio y estabilidad

Los puntos de equilibrio del sistema (3.13), se traduce en igualar a cero las ecuaciones

$$0 = z, \quad (3.14)$$

$$0 = \frac{z^2}{x} - \beta pxH - (\delta + c)z + \beta p\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right)x^2 - n\beta xz - c\delta x \ln\left(\frac{x}{N}\right). \quad (3.15)$$

Al ser $z = 0$, obtenemos a partir de (3.15),

$$0 = x \left(-\beta pH + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) x - c\delta \ln\left(\frac{x}{N}\right) \right). \quad (3.16)$$

Sea \hat{x} mayor a cero que cumpla la condición de hacer la ecuación anterior cero, entonces el punto de equilibrio del sistema (3.13) es $\hat{p}_1 = (x, z) = (\hat{x}, 0)$.

Proposición 3.2.6. *El punto de equilibrio del sistema (3.13) $\hat{p} = (\hat{x}, 0)$ es local asintóticamente estable si $R_0 := \frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta}\hat{x} < 1$ para todo $\hat{x} > 0$ que satisfaga la ecuación (3.16).*

Demostración. Calculando la matriz jacobiana del sistema (3.13), obtenemos

$$J(p) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{z^2}{x^2} - \beta pH + 2\beta p\left(1 - \frac{n\delta}{p}\right)x - n\beta z - c\delta - c\delta \ln\left(\frac{x}{N}\right) & z - n\beta x. \end{pmatrix}.$$

Evaluando en \hat{p}_1 se tiene la siguiente matriz

$$J(\hat{p}_1) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\beta p H + 2\beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \hat{x} - c\delta - c\delta \ln\left(\frac{\hat{x}}{N}\right) & -n\beta \hat{x} \end{pmatrix}$$

pero $0 = \left(-\beta p H + \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \hat{x} - c\delta \ln\left(\frac{\hat{x}}{N}\right)\right)$, ya que \hat{x} satisface (3.16), luego la matriz anterior se reduce a

$$J(\hat{p}_1) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ \beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \hat{x} - c\delta & -n\beta \hat{x} \end{pmatrix}.$$

Ahora el polinomio característico asociado a $J(\hat{p}_1)$ esta dado por

$$p(\rho) = \rho^2 + n\beta \hat{x} \rho - \left(\beta p \left(1 - \frac{n\delta}{p}\right) \hat{x} - c\delta\right).$$

Utilizando el teorema de Hurwitz [10], las raíces son todas negativas, si los coeficientes del polinomio anterior son todos positivos, lo cual se cumple cuando $R_0 := \frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta} \hat{x} < 1$, para toda $\hat{x} > 0$. Por lo tanto, \hat{p}_1 es asintóticamente estable en virtud del Teorema A.1.5. ■

Observación 3.2.7. *Con el método presentado anteriormente obtenemos la estabilidad local del punto de equilibrio $(\hat{x}, 0, 0)$ del sistema (3.13), el cual es local asintóticamente estable cuando $R_0 < 1$, en donde R_0 es el número reproductivo básico asociado al sistema (3.13), en otras palabras cuando $R_0 < 1$ el punto de equilibrio $(\hat{x}, 0, 0)$, $\hat{x} \geq 0$ se mantiene libre de infección. Cabe mencionar que aquí \hat{x} , es una raíz de la ecuación (3.16) tal que \hat{x} sea mayor que cero.*

3.2.5. Estabilidad usando el Teorema Hartman-Grobman para puntos no hiperbólicos

Los teoremas de la variedad central y de Hartman-Grobman permiten abordar el estudio de los puntos de equilibrio no hiperbólicos con un enfoque diferente. Con base en estos resultados resulta posible establecerse un método mediante el cual, en principio, puede determinarse la estabilidad de este tipo de puntos. La idea consiste en reescribir, mediante una transformación lineal, el sistema (3.1) en la forma (A.6). Esto permite identificar claramente sus subespacios estable y central. A continuación, por medio del teorema de la variedad central, puede calcularse una variedad central local del sistema dado.

Finalmente, el teorema de Hartman-Grobman para puntos de equilibrio no hiperbólicos establece que la forma (A.6) es completamente equivalente, desde el punto de vista topológico, con la (A.7). Con el propósito de llevar a cabo el procedimiento señalado con anterioridad, consideremos un sistema que incorpora el término $-\mu x$ en la primera ecuación del sistema (3.1) con un punto de equilibrio en el origen, esto con el fin de poder diagonalizar la matriz jacobina del sistema (3.1); el sistema se escribe de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\beta xv - \mu x, \\ \dot{y} &= \beta xv - \delta y, \\ \dot{v} &= cy - pv - n\beta xv. \end{aligned} \quad (3.17)$$

La jacobiana asociada a (3.17) esta dada por

$$J(p) = \begin{pmatrix} -\beta v - \mu & 0 & -\beta x \\ \beta x & -\delta & \beta x \\ -n\beta v & c & -p - n\beta x \end{pmatrix}. \quad (3.18)$$

Evaluando en el punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ obtenemos la matriz

$$J(p_0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & c & -p \end{pmatrix}, \quad (3.19)$$

cuyos eigenvalores son $\rho_1 = -\mu$, $\rho_2 = -\delta$ y $\rho_3 = -c$, y sus eigenvectores correspondientes son $v_{-\mu} = (1, 0, 0)$, $v_{-\delta} = (0, \frac{-\delta+c}{p}, 1)$ y $v_{-c} = (0, 0, 1)$. Para hallar la transformación lineal que permite reescribir el sistema (3.1) en la forma (A.6), construyamos la matriz

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\delta+c}{p} & 0 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad (3.20)$$

cuyas columnas son los eigenvectores del sistema (3.17) recién calculados. La inversa de esta matriz es

$$M^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{p}{-\delta+c} & 0 \\ 0 & \frac{-p}{-\delta+c} & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.21)$$

La transformación buscada (ver [16]), tiene la propiedad de diagonalizar la parte lineal del sistema (3.17), es decir,

$$M^{-1}J(p_0)M = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & -c \end{pmatrix}. \quad (3.22)$$

Para el caso particular donde $\mu = 0$ la matriz anterior se transforma en

$$M^{-1}J(p_0)M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & -c \end{pmatrix}, \quad (3.23)$$

la cual es justamente la matriz de coeficientes, no hiperbólica, de la parte lineal del sistema (3.27) transformado. Estrictamente, de acuerdo con el álgebra lineal, reciben el nombre de subespacios estable y central.

Con base en lo anterior, proponemos la transformación lineal

$$\vec{\xi} = M^{-1}\vec{x} \quad \text{o} \quad \vec{x} = M\vec{\xi}, \quad (3.24)$$

con $\vec{\xi} = (\xi, \eta, \tau)$ y $\vec{x} = (x, y, v)$. Explícitamente, esta regla de transformación es

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\delta+c}{p} & 0 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \tau \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \xi \\ \frac{-\delta+c}{p}\eta \\ \eta + \tau \end{pmatrix}, \quad (3.25)$$

de donde,

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \dot{\xi} \\ \frac{-\delta+c}{p}\dot{\eta} \\ \dot{\eta} + \dot{\tau} \end{pmatrix}. \quad (3.26)$$

De esta manera, al reescribir el sistema (3.17) en términos de las nuevas variables $(\dot{\xi}, \dot{\eta}, \dot{\tau})$ y al considerar $\mu = 0$, se obtiene

$$\begin{cases} \dot{\xi} = -\beta(\eta + \tau)(\xi), \\ \dot{\eta} = -\delta\eta + \frac{p\beta}{c-\delta}(\eta + \tau)(\xi), \\ \dot{\tau} = -c\tau - \left(\frac{p\beta}{c-\delta} + n\beta\right)(\eta + \tau)(\xi). \end{cases} \quad (3.27)$$

Del sistema (3.27) se sigue. Este sistema posee un término lineal con una matriz de coeficientes diagonalizada. Dado que ésta cuenta con dos eigenvalores negativos y uno cero, presenta un subespacio estable de dimensión dos y otro central de dimensión uno. De acuerdo con [6], la variedad central del punto de equilibrio $\vec{0}$ del sistema (3.27) está dada como

$$W_{loc}^c(\vec{0}) = \{\xi, \vec{g}(\xi)\}, \quad (3.28)$$

en donde $\vec{g}(\xi) : E^c \rightarrow E^s$ ($\vec{g}(\xi) : \mathfrak{R} \rightarrow \mathfrak{R}^2$), siendo $\vec{g}(\xi) = (\eta, \tau)$ con $\eta = g_1(\xi)$ y $\tau = g_2(\xi)$. Al comparar el sistema (A.6) (del Apéndice A) con (3.27), puede identificarse a \vec{x} con ξ , y escribirse $\vec{y} = (\eta, \tau)$; en consecuencia, dado que no existe un subespacio inestable, se tienen las submatrices de coeficientes de los términos lineales

$$C(\vec{x}) = C(\xi) = 0, \quad S(\vec{y}) = S(\eta, \tau) = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ 0 & -c \end{pmatrix}$$

y el correspondiente término no lineal

$$F(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z}) = F(\xi, \eta, \tau) = -\beta(\eta + \tau)\xi.$$

El teorema de Hartman-Grobman para puntos no hiperbólicos (Teorema A.4.5), establece que el sistema (3.27) es topológicamente equivalente al sistema

$$\begin{cases} \dot{\xi} = -\beta(\eta + \tau)(\xi), \\ \dot{\eta} = -\delta\eta, \\ \dot{\tau} = -c\tau. \end{cases} \quad (3.29)$$

El resultado anterior indica que la dinámica del sistema (3.27) queda determinada, en principio, por la primera ecuación del sistema (3.29). Dicho de otro modo, al “proyectarse” el sistema (3.27) sobre su variedad central local $W_{loc}^c(\vec{0})$, su evolución queda determinada, en principio, por ésta.

Por consiguiente, de acuerdo con lo anterior, requerimos calcular la variedad central local $W_{loc}^c(\vec{0})$ del sistema (3.27). Para ello se proponen las funciones

$$g_1(\xi) = \alpha_0 + \alpha_1\xi + \alpha_2\xi^2 + \alpha_3\xi^3 + \alpha_4\xi^4 + \dots \quad (3.30)$$

$$g_2(\xi) = \beta_0 + \beta_1\xi + \beta_2\xi^2 + \beta_3\xi^3 + \beta_4\xi^4 + \dots \quad (3.31)$$

Dado que la variedad central local debe pasar por el origen y además ser tangente en dicho punto a su correspondiente subespacio central, deben cumplirse las condiciones, $g_1(0) = g_2(0) = 0$ y $\dot{g}_1(0) = \dot{g}_2(0) = 0$, las cuales implican que $\alpha_0 = \alpha_1 = \beta_0 = \beta_1 = 0$. De esta forma

$$\begin{aligned}\frac{dg_1(\xi)}{d\xi} &= 2\alpha_2\xi + 3\alpha_3\xi^2 + 4\alpha_4\xi^3 + \dots, \\ \frac{dg_2(\xi)}{d\xi} &= 2\beta_2\xi + 3\beta_3\xi^2 + 4\beta_4\xi^3 + \dots,\end{aligned}$$

luego sustituyendo lo anterior en (3.27) se tiene

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= -\beta((\beta_2 + \alpha_2)\xi^2 + (\beta_3 + \alpha_3)\xi^3 + (\beta_4 + \alpha_4)\xi^4 + \dots)(\xi) \\ (2\alpha_2\xi + 3\alpha_3\xi^2 + 4\alpha_4\xi^3 + \dots)\dot{\xi} &= -\delta(\alpha_2\xi^2 + \alpha_3\xi^3 + \alpha_4\xi^4 + \dots) \\ &\quad + \frac{p\beta}{c - \delta}((\beta_2 + \alpha_2)\xi^2 + (\beta_3 + \alpha_3)\xi^3 + (\beta_4 + \alpha_4)\xi^4 + \dots)(\xi) \\ (2\beta_2\xi + 3\beta_3\xi^2 + 4\beta_4\xi^3 + \dots)\dot{\xi} &= -c(\beta_2\xi^2 + \beta_3\xi^3 + \beta_4\xi^4 + \dots) - \left(\frac{p\beta}{c - \delta} + n\beta\right)((\beta_2 + \alpha_2)\xi^2 \\ &\quad + (\beta_3 + \alpha_3)\xi^3 + (\beta_4 + \alpha_4)\xi^4 + \dots)(\xi)\end{aligned}$$

Finalmente igualando los coeficientes con la misma potencia, a partir de las igualdades anteriores, obtenemos que $\alpha_i = \beta_i = 0$ para toda $i > 1$.

Por lo tanto, $\dot{\xi} = 0$, el cual un sistema de una sola ecuación escalar con un punto de equilibrio no hiperbólico en el origen; regresamos así al problema inicial de tener un eigenvalor cero. Por consiguiente, el análisis realizado basado en los teoremas de la variedad central y de Hartman-Grobman no nos permiten concluir nada sobre el tipo de estabilidad del sistema (3.1).

No obstante, la utilización de estos métodos permiten enriquecer este trabajo de investigación, al dar lugar a resultados que son consistentes con las metodologías previamente utilizadas en el estudio del modelo de infecciones virales *in vitro* sin dinámica vital.

3.2.6. Estabilidad global del modelo de infecciones virales *in vitro* sin dinámica vital

A continuación enunciaremos y probaremos bajo qué condiciones se tiene estabilidad global para los puntos p_0 y p_1 asociados al sistema (3.1); para p_1 la estabilidad global dependerá del R_0 para dicho sistema. La técnica de la prueba se basa en el teorema

de Lyapunov, cabe mencionar que nosotros propusimos funciones de Lyapunov lineales para el punto p_0 lo cual no es muy común en la literatura.

Teorema 3.2.8. *El punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ asociado al sistema (3.1) es global asintóticamente estable.*

Demostración. Definamos la función de Lyapunov

$$W(x, y, v) = 3x(t) + 2y(t) + \frac{\delta}{p}v(t).$$

Evaluando en el punto de equilibrio, claramente $W(0, 0, 0) = 0$. La función W es definida positiva ya que $x, y, z \in \Omega$. Mostremos que $\dot{W}(x, y, v) < 0$ en Ω . Usando las ecuaciones del sistema (6.28) obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{W}(x, y, v) &= 3\dot{x}(t) + 2\dot{y}(t) + \frac{\delta}{p}\dot{v}(t) \\ &= -3\beta x(t)v(t) + 2(\beta x(t)v(t) - \delta y(t)) + \frac{\delta}{p}(py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t)) \\ &= -\left(\beta x(t)v(t) + \delta y(t) + \frac{c\delta}{p}v(t) + \frac{n\delta\beta}{p}x(t)v(t)\right) < 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto, usando el Teorema A.2.3, el punto p_0 es global asintóticamente estable, este punto solo existe si la condición inicial de células susceptibles es cero. ■

Teorema 3.2.9. *El punto de equilibrio $p_1 = (\tilde{x}, 0, 0)$, con $0 < \tilde{x} < \tilde{x}$ del sistema (3.1) es global asintóticamente estable, si se cumple que $R_0 = \frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta}\tilde{x} < 1$ y $p > n\delta$.*

Demostración. Definamos la función de Lyapunov

$$L(x, y, v) = x - \tilde{x} - \tilde{x} \ln\left(\frac{x}{\tilde{x}}\right) + \frac{p\beta}{c\delta}\tilde{x}y + \frac{\beta}{c}\tilde{x}v.$$

evaluando en el punto de equilibrio, obtenemos que $L(\tilde{x}, 0, 0) = 0$. Por otro lado, la función L es definida positiva ya que $x, y, z \in \Omega$ y $x - \tilde{x} - \tilde{x} \ln\left(\frac{x}{\tilde{x}}\right)$ es positiva por el Lema A.2.4. Finalmente mostremos que $\dot{L}(x, y, v) < 0$ en Ω . Usando las ecuaciones del sistema (6.28) y después de algunos cálculos se tiene que

$$\begin{aligned} \dot{L}(x, y, v) &= \dot{x}(t) - \frac{\tilde{x}\dot{x}(t)}{x(t)} + \frac{p\beta}{c\delta}\tilde{x}\dot{y}(t) + \frac{\beta}{c}\tilde{x}\dot{v}(t), \\ &= -\left(1 - \frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta}\tilde{x}\right)\beta x(t)v(t). \end{aligned}$$

$\dot{L}(x, y, v) < 0$ se cumple cuando $R_0 = \frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta}\tilde{x} < 1$ y $p > n\delta$; bajo las condiciones mencionadas el punto de equilibrio $p_1 = (\tilde{x}, 0, 0)$, $0 < \tilde{x} < \hat{x}$ es globalmente asintóticamente estable. ■

Como se mostró en el Teorema 3.2.8 el punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ es globalmente estable, en otras palabras, las poblaciones tienden a extinguirse. La población de virus infecta a todas las células susceptibles.

El Teorema 3.2.9 mostró que el punto de equilibrio $p_1 = (\tilde{x}, 0, 0)$ es globalmente estable cuando $R_0 < 1$, aunque en la Proposición 3.2.6 se mostraron condiciones de estabilidad local para el punto de equilibrio $(\hat{x}, 0)$ del sistema reducido, es más general la estabilidad global. El Teorema 3.2.9 nos dice que existe un número \tilde{x} que se encuentra entre cero y x^* que es globalmente estable, se extinguirán las poblaciones de virus y las células infectadas, solo quedará un número de células susceptibles, el cual es $\tilde{x} = x(0)$ si $R_0 < 1$ cuando no existe infección y $\tilde{x} = x(0) \exp(-\beta \int_0^{t^*} v(\tau) d\tau)$ si $R_0 > 1$, donde t^* cumple $v(t^*) = 0$.

Modelo con mortalidad de células susceptibles

4.1. Introducción

En este capítulo abordaremos el caso en el que la dinámica vital de células susceptibles queda determinada por la muerte de estas, es decir, $\mu > 0$. El sistema de ecuaciones diferenciales para el modelo con mortalidad de células susceptibles es de la forma siguiente

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\ \dot{y} &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\ \dot{v} &= py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t),\end{aligned}\tag{4.1}$$

cuyo dominio biológico es

$$\Omega := \{(x, y, v) \in \mathfrak{R}^3 : x, y, v \geq 0\}.\tag{4.2}$$

Este modelo a diferencia del descrito por (3.1), supone la muerte de células susceptibles lo cual se representa con el término $-\mu x$ en el sistema (4.1). En el diagrama de la Figura 4.1 se observa que al morir las células susceptibles salen de la dinámica viral.

Este modelo contiene puntos de equilibrio hiperbólicos los cuales se analizan con el teorema de linealización, además se encuentra una función de Lyapunov que describe la estabilidad global del punto de equilibrio libre de infección.

De igual forma que en el modelo sin dinámica vital de células susceptibles mostraremos

en el Capítulo 6 evidencia de que existe un mejor ajuste de la solución numérica del sistema (4.1) cuando $n > 0$, con los datos del experimento considerado.

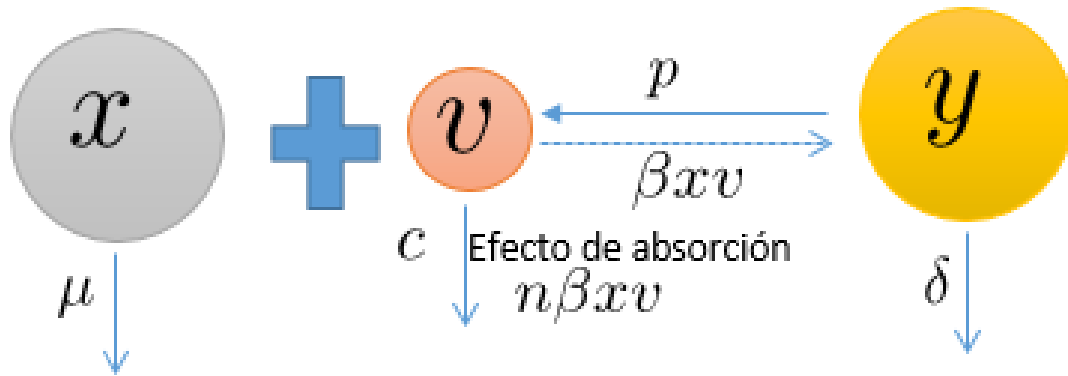


Figura 4.1: Modelo con muerte de células susceptibles con efecto de absorción.

El modelo (4.1) con $n = 0$ fue presentado en el verano 2010 en el evento “Thematic program on the Mathematics of drug resistance in infectious diseases” con el tema “Estimate on viral productivity and infectivity *in vitro*” por S. Iwamia, Y. Takeuchi, T. Igaraschic y T. Miurac; cabe mencionar que en el resumen de las memorias de dicho evento sólo se muestra el modelo.

4.2. Análisis del modelo con mortalidad de células susceptibles

En esta sección se prueba la estabilidad local y global, mediante el teorema de linealización y el de Lyapunov, respectivamente del único punto en Ω .

4.2.1. Puntos de equilibrio

Igualando la parte izquierda del sistema (4.1) obtenemos

$$0 = -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \quad (4.3)$$

$$0 = \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \quad (4.4)$$

$$0 = py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \quad (4.5)$$

La ecuación (4.3) implica

$$x(-\mu - \beta v) = 0,$$

de donde se tienen dos casos.

Caso I ($x = 0$). Con $x = 0$ y la ecuación (4.4), se tiene $y = 0$. Para $x = 0$, $y = 0$ y la ecuación (4.4), se tiene que $v = 0$.

Caso II ($-\mu - \beta v = 0$). La ecuación anterior, implica $v = -\mu/\beta$, y se puede ver que este valor no se encuentra en el dominio de interés biológico, por lo tanto, no se analiza en este trabajo.

4.2.2. Estabilidad local del punto de equilibrio libre de infección

Teorema 4.2.1. *El punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ del sistema (4.1), es local asintóticamente estable.*

Demostración. Es un sistema no lineal con puntos de equilibrio hiperbólicos. Linealizando el sistema (4.1) a través de la jacobina asociada tenemos

$$J(x, y, v) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -\delta & \beta x \\ -\beta nv & p & -\beta x - c \end{pmatrix},$$

evaluando en el punto $p_0 = (0, 0, 0)$, se tiene

$$J(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & p & -c \end{pmatrix}.$$

Notemos que es una matriz triangular inferior, por lo tanto, sus eigenvalores son los correspondientes a la diagonal principal $\lambda_{1,2,3} = -\mu, -\delta, -c$ y todos los eigenvalores son negativos, luego en virtud del teorema de Hartman Grodman el punto de equilibrio p_0 es local asintóticamente estable estable. ■

4.2.3. Estabilidad global del modelo con mortalidad de células susceptibles

A través del teorema de Lyapunov mostraremos que p_0 es globalmente estable, cabe mencionar que lo anterior se realiza proponiendo una función de Lyapunov lineal lo cual

no es muy común en la literatura.

Teorema 4.2.2. *El punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ del sistema (4.1), es global asintóticamente estable.*

Demostración. Definimos la función de Lyapunov

$$W(x, y, v) := 3x(t) + 2y(t) + \frac{\delta}{p}v(t).$$

Evaluando en el punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$, obtenemos que $W(0, 0, 0) = 0$. Por otro lado, la función W es definida positiva ya que $x, y, z \in \Omega$. Finalmente, mostremos que $\dot{W}(x, y, v) < 0$ en Ω . Usando las ecuaciones del sistema (4.1) obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{W}(x, y, v) &= 3\dot{x}(t) + 2\dot{y}(t) + \frac{\delta}{p}\dot{v}(t), \\ &= 3(-3\beta x(t)v(t) - \mu x(t)) + 2(\beta x(t)v(t) - \delta y(t)) + \frac{\delta}{p}(py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t)), \\ &= -\left(3\mu x(t) + \beta x(t)v(t) + \delta y(t) + \frac{c\delta}{p}v(t) + \frac{n\delta\beta}{p}x(t)v(t)\right) < 0, \end{aligned}$$

por lo tanto, en virtud del Teorema A.2.3, el punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0)$ es global asintóticamente estable. ■

En resumen los resultados de los Teoremas 4.2.1 y 4.2.2 se concentran en el siguiente cuadro

Estabilidad	Punto de equilibrio libre de infección $p_0 = (0, 0, 0)$
Local	siempre
Global	siempre

Cuadro 4.1: Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo que incluye muerte de células susceptibles

En este modelo, que incluye la muerte de células susceptible, la dinámica viral tiende a extinguir la población de células y partículas virales. Al no existir proliferación de células susceptibles habiendo únicamente muerte e infección esta población tiende a cero. Cuando la población de células susceptibles sea cero la población de células infectadas deja de aumentar y disminuye hasta extinguirse.

Modelo de infecciones virales que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas

5.1. Introducción

Para el modelo que describiremos en este capítulo se consideraran los siguientes supuestos:

- No todas las copias de los virus son infecciosas,
- Los virus infecciosos y los no infecciosos tienen la misma tasa de declinación,
- Se considera el efecto de absorción en ambas poblaciones de virus.

Además introducimos las siguientes tasas:

- p , tasa de producción viral total (*copias de RNA*)(*día*)/(*células*);
- sp , tasa de producción viral de virus infecciosos (*copias de RNA*)(*día*)/(*células*);
- $p(1-s)$, tasa de producción viral de virus no infecciosos (*copias de RNA*)(*día*)/(*células*);
- q , tasa de infeccioso a no infeccioso (*1/día*);
- c_{ARN} , tasa de declinación del virus (*1/día*).

Los supuestos y las tasas de cambio conducen al modelo de infecciones virales *in vitro* que incluye partículas infecciosas y no infecciosas

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\
 \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\
 \dot{v}(t) &= spy(t) - qv(t) - c_{ARN}v(t) - n\beta x(t)v(t), \\
 \dot{v}_{NI}(t) &= (1-s)py(t) + qv(t) - c_{ARN}v_{NI}(t) - m\beta x(t)v(t),
 \end{aligned}
 \tag{5.1}$$

el dominio biológico esta dado por

$$\Omega := \{(x, y, v, v_{NI}) \in \mathbb{R}^4 : x, y, v, v_{NI} \geq 0\};
 \tag{5.2}$$

en donde m y n es el efecto de absorción de la población de virus no infecciosos e infeccioso, respectivamente.

En la Figura 5.1 se presenta un diagrama donde se muestra el efecto de absorción en las dos poblaciones de virus. Se esta suponiendo que el efecto de absorción afecta de forma distinta a cada población de virus; en los virus no infecciosos afecta a una proporción m de la infección total βxv y en los virus infecciosos afecta a una proporción n de la infección total βxv . Las células infectadas producen virus infecciosos y no infecciosos a una tasa p , en donde $(1-s)p$ son no infecciosos y ps son infecciosos.

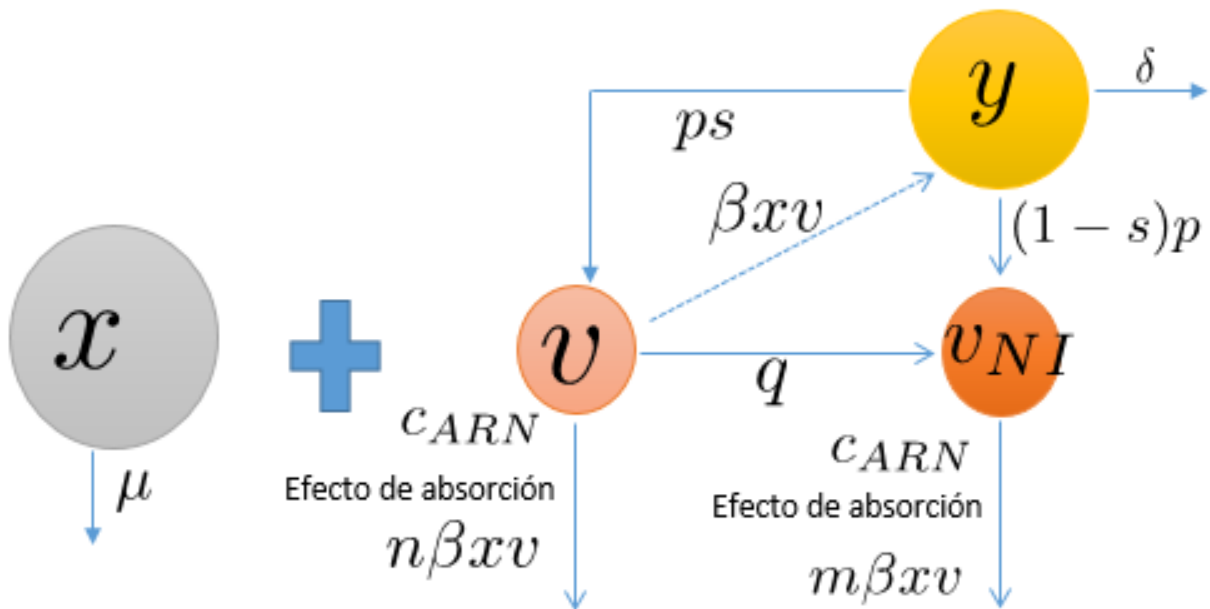


Figura 5.1: Modelo que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en ambas poblaciones.

El modelo con $n = m = 0$, fue presentado en el 2012 y en el se estimaron los parámetros usando datos *in vitro* de una infección de *VIHS – KS661* que es un virus de inmunodeficiencia simio-humana, conociendo que algunos medicamentos actúan sobre el virus desactivando su infectividad. Este modelo describe mejor el caso del uso de medicamento [18]. En la presente tesis, en el Capítulo 6, usaremos los mismos datos para estimar los parámetros, validar y hacer una comparación entre los modelos presentados en este trabajo y los modelos que no presentan el efecto de absorción.

A lo largo de este capítulo se analiza la estabilidad local y global del modelo (5.1) usando el Teorema de Hartman-Grobman para puntos hiperbólicos y el Teorema de Lyapunov.

5.2. Análisis del modelo que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas

A continuación, se analiza la estabilidad de los puntos de equilibrio biológicamente relevantes de manera local y en forma global.

5.2.1. Puntos de equilibrio

Igualando la parte izquierda del sistema (5.1) a cero tenemos

$$0 = -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \quad (5.3)$$

$$0 = \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \quad (5.4)$$

$$0 = spy(t) - qv(t) - c_{ARN}v(t) - n\beta x(t)v(t), \quad (5.5)$$

$$0 = (1 - s)py(t) + qv(t) - c_{ARN}v_{NI}(t) - m\beta x(t)v(t). \quad (5.6)$$

Resolviendo el sistema, la ecuación (5.3) implica

$$(-\mu - \beta v(t))x = 0,$$

de donde se tienen dos casos $x = 0$ y $v = -\frac{\mu}{\beta}$ este último no pertenece al dominio Ω . De esta forma sustituyendo $x = 0$ en la ecuación (5.4), obtenemos que $y = 0$. Ahora que $x = 0$ y $y = 0$ en la ecuación (5.5), se tiene que $v = 0$. Análogamente sustituyendo $x = 0$ y $y = 0$ en la ecuación (5.6), obtenemos que $v_{NI} = 0$. Por lo tanto, el único punto de equilibrio del sistema (5.1) que pertenece al dominio Ω es $p_0 := (x, y, v, v_{NI}) = (0, 0, 0, 0)$.

5.2.2. Estabilidad local

Teorema 5.2.1. *El punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0, 0)$ del sistema (5.1), es local asintóticamente estable en Ω .*

Demostración. para estudiar la estabilidad calculemos la matriz jacobiana asociada al sistema (5.1)

$$J(x, y, v, v_{NI}) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta v & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & -\delta & \beta x & 0 \\ -\beta n v & s p & -c_{ARN} - q - \beta n x & 0 \\ 0 & p(1 - s) & q & -c_{ARN} \end{pmatrix}.$$

Evaluando en el punto $p_0 = (0, 0, 0, 0)$ obtenemos

$$J(p_0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 & 0 \\ 0 & s p & -c_{ARN} - q & 0 \\ 0 & p(1 - s) & q & -c_{ARN} \end{pmatrix}.$$

Notemos que $J(p_0)$ es una matriz triangular inferior, por lo tanto, sus eigenvalores son los que se encuentran sobre la diagonal principal los cuales son negativos. De esta forma por el Teorema Hartman Grobman A.1.5 el punto p_0 es local asintóticamente estable. ■

5.2.3. Estabilidad global

Teorema 5.2.2. *El punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0, 0)$ del sistema (5.1), es global asintóticamente estable en Ω .*

Demostración. Definimos la función de Lyapunov

$$W(x, y, v, v_{NI}) := 3\frac{p}{\delta}x(t) + 2\frac{p}{\delta}y(t) + v(t) + v_{NI}(t).$$

Esta función es positiva en el dominio Ω , además evaluando en el punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0, 0)$, obtenemos que $W(0, 0, 0, 0) = 0$.

Ahora para $(x, y, v, v_{NI}) \in \Omega$ y usando las ecuaciones diferenciales del sistema (5.1) se

tiene que

$$\begin{aligned}
\dot{W}(x, y, v, v_{NI}) &= 3\frac{p}{\delta}\dot{x}(t) + 2\frac{p}{\delta}\dot{y}(t) + \dot{v}(t) + \dot{v}_{NI}(t) \\
&= 3\frac{p}{\delta}(-\mu x(t) - \beta x(t)v(t)) + 2\frac{p}{\delta}(\beta x(t)v(t) - \delta y(t)) + spy(t) - qv(t) - c_{ARN}v(t) \\
&\quad - n\beta x(t)v(t) + (1-s)py(t) + qv(t) - c_{ARN}v_{NI}(t) - m\beta x(t)v(t) \\
&= -\frac{3p\mu}{\delta}x(t) - \frac{p\beta}{\delta}x(t)v(t) - 2py(t) - qv(t) \\
&\quad - c_{ARN}v - n\beta x(t)v(t) - c_{ARN}v_{NI} - m\beta x(t)v(t) < 0,
\end{aligned}$$

por lo tanto, en virtud del Teorema A.2.3, p_0 es globalmente asintóticamente estable. ■

Los resultados de los Teoremas 5.2.1 y 5.2.2, se sintetizan en el siguiente cuadro

Estabilidad	Punto de equilibrio libre de infección $p_0 = (0, 0, 0, 0)$
Local	siempre
Global	siempre

Cuadro 5.1: Estabilidad de los puntos del equilibrio del modelo que incluye muerte de células susceptibles

En este modelo con población de virus infecciosos y no infecciosos sólo existe un punto de equilibrio $p_0 = (0, 0, 0, 0)$ que es localmente y globalmente estable, es decir, cuando el tiempo tiende a infinito las cuatro poblaciones tienden a cero.

Estimación de parámetros

6.1. Introducción

Uno de los objetivos de la modelación matemática es estimar los parámetros de los modelos a estudiar, estas tasas son características de las poblaciones involucradas en dichos modelos; en nuestros sistemas representan razones de cambio que describen la dinámica viral. En este capítulo se estimarán los parámetros con la carga viral de datos obtenidos de una dinámica viral *in vitro*, se construye la solución numérica y se coteja con los datos reales; es la parte culminante de la tesis, es la validación de los modelos usando datos reales; es describir los resultados que se obtuvieron en los análisis de los capítulos anteriores en el contexto de infecciones virales.

Realizaremos una comparación de los modelos *in vitro* presentados en esta tesis con y sin el efecto de absorción de los modelos (3.1), (4.1) y (5.1). Veremos que existe un mejor ajuste de la solución numérica de los sistemas que incluyen el efecto de absorción en la población de virus con los datos reales. En otras palabras, disminuye la suma de los cuadrados de los residuos (SCR).

Estimaremos algunos parámetros, dejando fijos algunos otros, (tomados de la literatura). En algunos casos fue posible variar el parámetro hasta llegar al valor que disminuye la SCR.

Debido a que usaremos datos de un experimento *in vitro* para estimar los parámetros y

validar nuestros modelos es pertinente mencionar cómo se recolecta información en un experimento de este tipo. El experimento *in vitro* se diseña de la siguiente manera: Para diez unidades experimentales se coloca el mismo número de células y carga viral inicial. Para cuantificar la dinámica cada día se destruye la unidad experimental, y así sucesivamente hasta el día 9.

En la Figura 6.1 presentamos de color verde las células susceptibles, de color negro los virus y de color naranja las células infectadas, como un ejemplo de como ocurre la dinámica viral.

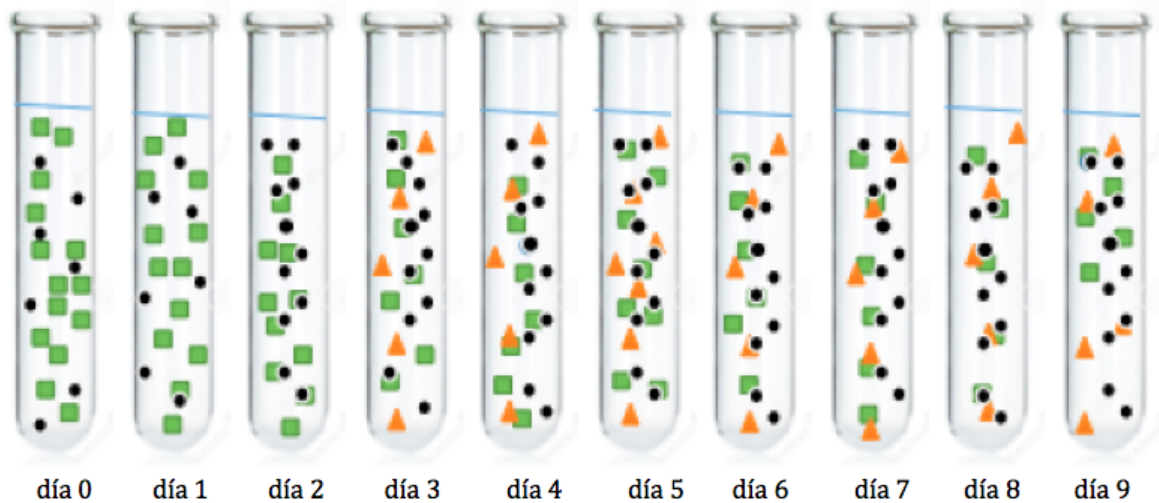


Figura 6.1: Ejemplo de una dinámica viral en experimentos *in vitro*.

Es muy común en áreas de biología hacer réplicas del experimento, aunque en casos como desastres naturales y epidemias no se puede replicar el experimento. En los casos donde se puede, resulta ser un requisito de validación, por tal motivo en algunos experimentos se toman dos unidades experimentales por cada día.

El uso de métodos numéricos en áreas de biología es muy común, debido al gran número de procesos modelados con sistemas de ecuaciones diferenciales que sólo tiene solución numérica.

Pero no sólo se utilizan cuando los sistemas no tienen solución exacta, sino también cuando el número de ecuaciones es muy grande, la herramienta de cómputo va de la mano con los métodos numéricos.

Existen varios métodos, en el Apéndice B y C se describen los dos métodos que se utilizaron para hallar la solución numérica de los sistemas de ecuaciones y la estimación de parámetros que minimizan la suma de los cuadrados de los residuos de la solución numérica con los datos reales.

6.2. Estrategia para realizar la estimación de parámetros

En esta sección explicaremos cómo se llevó a cabo la estimación de los parámetros y tomaremos como ejemplo al modelo (3.1). Para los restantes sistemas hacemos exactamente lo mismo, salvo que se eligen los parámetros a estimar y los fijos de forma diferente. Para el sistema (3.1) estimaremos los parámetros β , p , y n , para dos casos: $n = 0$ y $n > 0$, dejando fijos los parámetros c y δ , los cuales fueron tomados de [20]. Esto en virtud de que sólo se utilizó la carga viral en la estimación. Nos dimos a la tarea de buscar ¿cuántos parámetros se pueden estimar y cuáles en base a minimizar la SCR?. En las simulaciones con los datos se obtuvo que se pueden estimar tres y se deben fijar dos. Para tal fin usaremos el método de Runge-Kutta y el método de Nelder-Mead (descritos en el Apéndice B y C) de la siguiente manera:

- ▶ Se resuelve el sistema de ecuaciones (3.1) numéricamente con el método de Runge-Kutta de orden 4 implementado en Matlab versión 2008, dando valores iniciales de los parámetros a estimar y una condición inicial. La función de Matlab que realiza este método es **ODE45**.
- ▶ Para minimizar la SCR de la solución numérica con respecto a los datos reales de la carga viral del experimento *in vitro* del virus de la sepa *SHIV – #64* [20], se utiliza el método de Nelder-Mead. Este método encuentra el mínimo, minimizando la distancia entre el valor puntual de la solución numérica y los datos reales de la carga viral del experimento haciendo variar los parámetros a estimar. La función de Matlab que hace esto es **fminsearch**.
- ▶ Con los valores estimados de los parámetros en los dos primeros pasos, volvemos a repetir la estrategia, una y otra vez hasta que converjan a un valor (no se observe variación en el parámetro o parámetros a estimar).

- ▶ Se calcula la SCR entre la solución aproximada de la carga viral y los datos reales del experimento.
- ▶ Se gráfica la solución aproximada con los valores de los parámetros estimados y la serie de tiempo de los datos reales del experimento de las tres poblaciones.

6.2.1. Pseudocódigo

Esta parte esta dedicada a una sencilla explicación del procedimiento para la estimación de los parámetros usando el progama de Matlab versión 2008.

- Escribe un archivo .txt donde en la primera columna va el tiempo y en la segunda van las observaciones de la carga viral del experimento.
- Se define la coordenada t de los datos.
- Se define la coordenada $v_{dato}(t)$ de las observaciones de la carga viral.
- Se define el intervalo del tiempo para la solución del sistema de ecuaciones diferenciales.
- Se proponen los valores iniciales de los parámetros a estimar, en este caso se puede utilizar un valor que exista en la literatura.
- Se propone la condición inicial en nuestro caso como tenemos datos la condición inicial es la concentración de cada población en el día cero.
- Se define el sistema de ecuaciones diferenciales.
- Se resuelve numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales, usando la función de Matlab (ODE45) de la versión 2008.
- Se minimiza la distancia entre la observación y el valor puntual de la solución de la ecuación diferencial a través del suma de los cuadrados de los residuos. Obteniéndose los valores de los parámetros a estimar usando la función (fminsearch), implementada en Matlab, versión 2008.

- En la misma figura se gráfica la serie de tiempo de los datos del experimento y la solución aproximada del sistema de ecuaciones diferenciales con los parámetros estimados.

En la Figura 6.2 presentamos el diagrama de flujo.

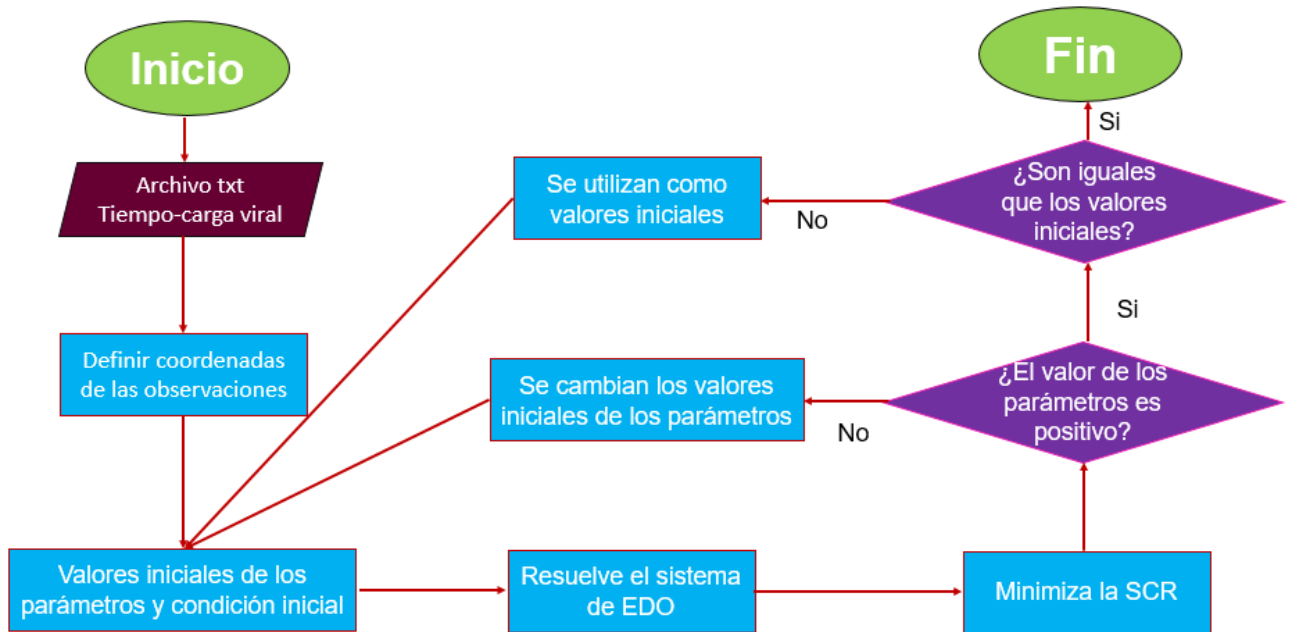


Figura 6.2: Diagrama de flujo del Pseudocódigo

6.3. Estimación de los parámetros y validación de los modelos

Los modelos matemáticos que presentamos en esta tesis son una abstracción de la dinámica viral, las preguntas que se plantean en la verificación son

- ¿Los sistemas (3.1), (4.1) y (5.1), explican una dinámica viral?;
- ¿Es una buena representación de la dinámica viral? y
- ¿Los sistemas (3.1), (4.1) y (5.1), con absorción ajustan mejor a la carga viral?

A continuación describimos a grosso modo la estrategia para validar y contestar las preguntas a)-c), para tal fin debemos estimar los parámetros de los modelos estudiados en

esta tesis.

Con los parámetros estimados realizamos lo siguiente

- ★ Comparar la suma de los cuadrados de los residuos entre los datos reales de la carga viral y la solución numérica de la ecuación diferencial de la carga viral para los modelos (3.1) y (4.1)
 - i) sin efecto de absorción, $n = 0$ y
 - ii) con efecto de absorción, $n > 0$.
- ★ Corroborar si la cantidad $Q(x, y, v)(t)$ asociada al modelo (3.1) demostrada de manera matemática en el Corolario 3.2.3 se conserva para los casos $n = 0$ y $n > 0$.
- ★ Comparar la SCR entre los datos reales de la carga viral y la solución numérica de la ecuación diferencial de la carga viral total en el modelo (5.1) para los siguientes casos
 - i) sin efecto de absorción ($n = 0, m = 0$);
 - ii) con efecto de absorción en carga viral total ($n > 0, m = 0$);
 - iii) con efecto de absorción en virus infecciosos ($n = 0, m > 0$) y
 - iv) con efecto de absorción en virus infecciosos y carga vital total ($n > 0, m > 0$).
- ★ Comparar las soluciones numéricas con los datos reales de las células susceptibles e infectadas para $n = 0$ y $n > 0$ en los modelos (3.1) y (4.1). Mientras que en el modelo (5.1) se comparan todos los casos i)-iv).
- ★ Comparar las soluciones numéricas para $n = 0$ y $n > 0$ para las tres poblaciones en los modelos (3.1) y (4.1). En el modelo (5.1) se comparan las cuatro poblaciones para los casos ($n = 0, m = 0$), ($n = 0, m > 0$), ($n > 0, m = 0$) y ($n > 0, m > 0$).

Los datos del experimento *in vitro* de la cepa (*cepa celular*) SHIV-#64 extraídos de [20], se obtuvieron en la forma explicada en la parte final de la Introducción de este capítulo y se muestra en el siguiente cuadro

Tiempo días	Células susceptibles (células susceptibles) /ml	Células infectadas (células infectadas) /ml	Carga viral (copias de ARN)/ml
0	6235000	0	3240000
1	6764000	0	65100000
2	6210000	0	29600000
3	6328000	13400	159000000
4	5010000	116000	146000000
5	3648000	832000	7380000000
6	881000	1598000	17700000000
7	291000	423000	10600000000
8	84500	111000	2620000000
9	47400	11800	917000000

Cuadro 6.1: Datos que se utilizan en la estimación de parámetros [Yusuke Kakiso et al 2014].

6.3.1. Modelo sin dinámica vital

Las unidades de medida de las variables y los parámetros son las siguientes:

- $x(t)$, es la concentración de células susceptibles (*células*)/*ml*,
- $y(t)$, es la concentración de células infectadas (*células*)/*ml*,
- $v(t)$, concentración de virus (*copias de RNA*)/*ml*,
- β , es la tasa de infección viral (*ml*)(*día*)/(*copias de RNA*),
- δ , es la tasa de muerte de células infectadas (*1/día*),
- p , tasa de producción viral (*copias de RNA*)(*día*)/(*células*)
- c , tasa de declinación del virus (*1/día*) y
- n , efecto de absorción en la población de virus *copias de RNA/células*

Recordemos, el modelo sin dinámica vital de células susceptibles que incorpora el efecto de absorción esta dado por el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\beta x(t)v(t) \\ \dot{y} &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t) \\ \dot{v} &= py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \end{aligned} \tag{6.1}$$

Para la estimación de parámetros se fijó la condición inicial (6240000.0, 0.0, 3240000.0) y los parámetros $\delta = 2.00$ y $c = 2.09$, (los cuales se extrajeron de [20]). En el Cuadro 6.2 se muestran los resultados, aplicando la estrategia explicada en la sección 6.2,

Modelo sin absorción	Modelo con absorción
$\beta = 7.722258058115960 \times 10^{-11}$	$\beta = 13.498448102006325 \times 10^{-11}$
$p = 3.073915787073985 \times 10^4$	$p = 3.847456718591207 \times 10^4$
$n = 0$	$n = 5.4528602 \times 10^3$
Carga viral total = $4.3445860473108109 \times 10^{10}$	Carga viral total = $4.05740374139503 \times 10^{10}$
Carga viral máxima el día 6	Carga viral máxima el día 6
$R_0 = 3.543599109325841$	5.555334276818932
$SCR = 6.629769342543426 \times 10^{18}$	$SCR = 2.377260182350162 \times 10^{17}$

Cuadro 6.2: Estimación de parámetros del modelo sin dinámica vital de células susceptibles.

Las gráficas de las Figuras 6.21 y 6.22 presenta la solución numérica de la carga viral del sistema (6.1) con los parámetros estimados presentados en el Cuadro 6.2 y los puntos de los datos *in vitro* de la carga viral sin y con el efecto de absorción, respectivamente. Se observa un mejor ajuste a los datos reales del experimento con el efecto de absorción $n > 0$.

Observación 6.3.1. *Existe infección en ambos modelos con y sin efecto de absorción ya que el R_0 estimado (ver Cuadro (6.2)) en ambos modelos es mayor que uno (lo cual esta acorde con el Teorema 3.2.9 del Capítulo 3).*

A modo de ejemplo si tomamos la condición inicial $(\tilde{x}, 0, 0)$, con $\tilde{x} = 6240000$ (células sanas/ml), fijando todos los parámetros excepto p y despejando p de la desigualdad $R_0 < 1$, en donde R_0 es el número reproductivo básico presentado en el Teorema 3.2.9, se tiene

- ◆ si $n = 0$ y $p < 8674.558527188445$, el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción tiene como punto de equilibrio globalmente estable a el punto $(6240000, 0, 0)$; dicho de otra forma no existe infección, las Figuras 6.3, 6.4 y 6.5, son simulaciones de este efecto considerando valores para p antes y después de este valor.
- ◆ si hacemos lo mismo para el modelo que considera el efecto de absorció el punto de equilibrio $(6240000, 0, 0)$ es globalmente estable si $p < 15868.30586472953$, en las simulaciones presentadas en lad Figuras 6.6, 6.7 y 6.8 se aprecia la dinámica de estabilidad.

Lo anterior nos sugiere una menor producción viral por célula infectada para que no exista infección.

Similarmente tomando el mismo punto de equilibrio y fijando los demás parámetros excepto β , se tiene

- ◆ para el modelo sin efecto de absorción cuando $\beta < 2.179213229225892 \times 10^{-11}$ no existe infección de células susceptibles; las simulaciones se pueden observar en las Figuras 6.9, 6.10 y 6.11.
- ◆ en el caso del modelo que incluye el efecto de absorción, si $\beta < 2.429816609202674 \times 10^{-11}$, el punto de equilibrio $(6240000, 0, 0)$ es globamente asintóticamente estable como se aprecia en las Figuras 6.12, 6.13 y 6.14.

En otras palabras, la infección depende del contacto directo virus-célula susceptible, entre menos infeccioso sea el virus implica menos producción viral.

En otra simulación se utilizó el punto de equilibrio $(x^*, 0, 0)$, con $x^* = \frac{\delta c}{(p-n\delta)\beta}$ y considerando este mismo punto como condición inicial del sistema. Obtenemos lo siguiente

En el modelo sin efecto de absorción con $x^* = 1760921.539792107$, se observó que si se toma un número menor que x^* no existe infección, en caso contrario existe infección. Esto significa biológicamente que bajar el número de Linfocitos CD4 por mililitro es bajar las defensas, lo cual no es recomendable; las Figuras 6.15, 6.16 y 6.17 muestran estos resultados.

En el modelo con efecto de absorción $x^* = 1123244.739031819$, al simular los valores antes y después de este valor se obtuvo estabilidad global en el punto de equilibrio $(\tilde{x}, 0, 0)$

cuando $\tilde{x} < x^*$, es decir, se mantiene libre de infección. En las Figuras 6.18, 6.19 y 6.20 se muestra como se comporta la dinámica del sistema cuando varía $x(0)$ mateniendo fijos los parámetros, y las condiciones iniciales $v(0)$ y $y(0)$.

En las Figuras 6.23 y 6.24 se muestran las soluciones numéricas para las células susceptibles $x(t)$ del modelo sin y con efecto de absorción respectivamente, las cuales no varían en su forma; eso significa que describen de la misma manera el fenómeno, la diferencia es que el efecto de absorción hace que decrezca más rápido esta población. Es una población que tiende a extinguirse después del cuarto día.

En las Figuras 6.25 y 6.26 se muestran las soluciones numéricas de las células infectadas $y(t)$ sin y con efecto de absorción respectivamente, las cuales son muy similares solo que el efecto de absorción hace que el máximo sea mayor que sin la absorción, aun así se tienen que entre más células susceptibles haya es más fácil para un virus infectar la población $x(t)$. Esta población decrece al día 6, que es el día en que las células susceptibles han disminuido considerablemente.

Si comparamos la densidad de las células susceptibles contra la de las infecciosas, lo cual se puede apreciar en las Figuras 6.27 y 6.28 para los modelos sin y con efecto de absorción respectivamente, notamos que a medida que las células infectadas alcanzan el máximo, las células susceptibles disminuyen de manera gradual, siendo el día 6 crucial para la infección, que es cuando esta declina.

En las Figuras 6.29 y 6.30 se presentan las soluciones numéricas de las tres poblaciones $x(t)$, $y(t)$ y $v(t)$ del modelo (6.1) sin absorción y con absorción respectivamente; se observa que las células infectadas $y(t)$ alcanzan un máximo y después lo hace la población de virus $v(t)$, esto resulta después de que la infección llegó a un máximo, ya que las células infectadas $y(t)$ aumentan la replicación viral dando pie a un máximo de carga viral.

Algo importante que vale la pena mencionar es la cantidad p/δ , que representa el promedio de la carga viral producida por una célula infectada y que para el modelo sin absorción tiene un valor de $15369(\text{copias de RNA})/(\text{células})$, mientras que para el modelo que contempla la absorción es de $19237(\text{copias de RNA})/(\text{células})$.

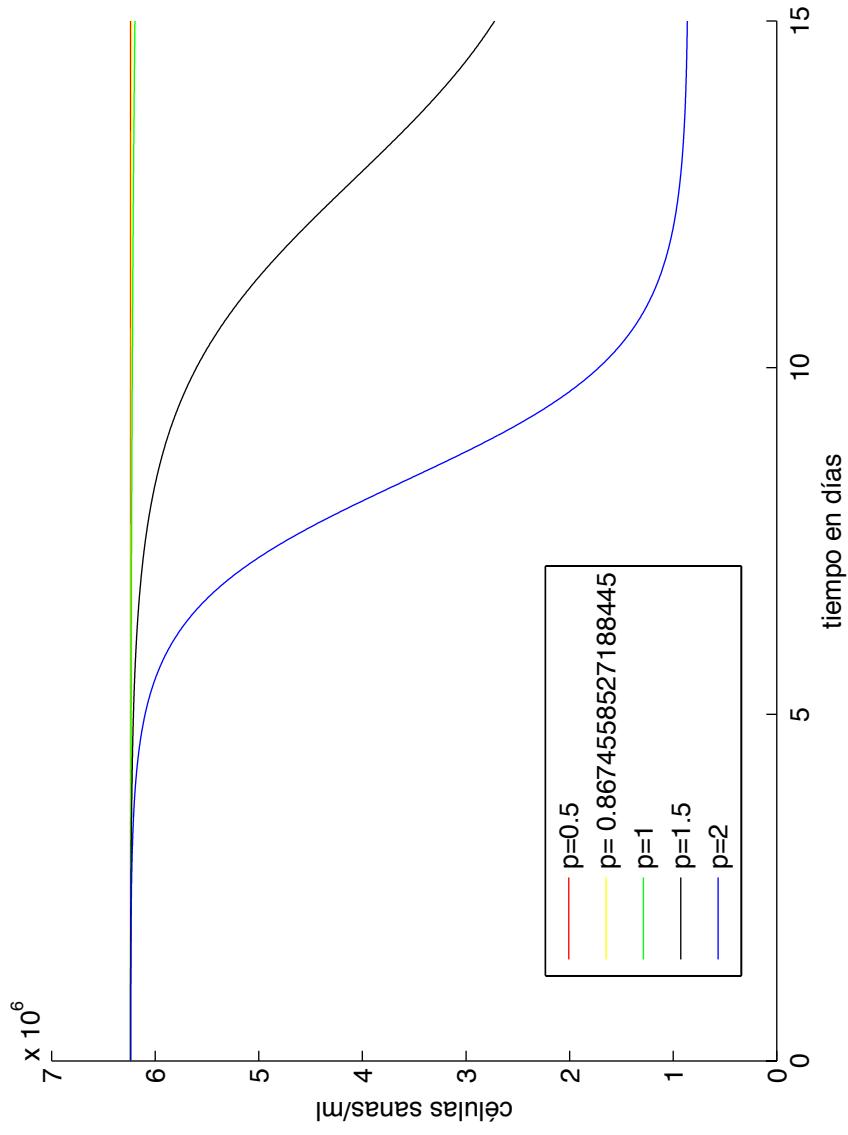


Figura 6.3: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

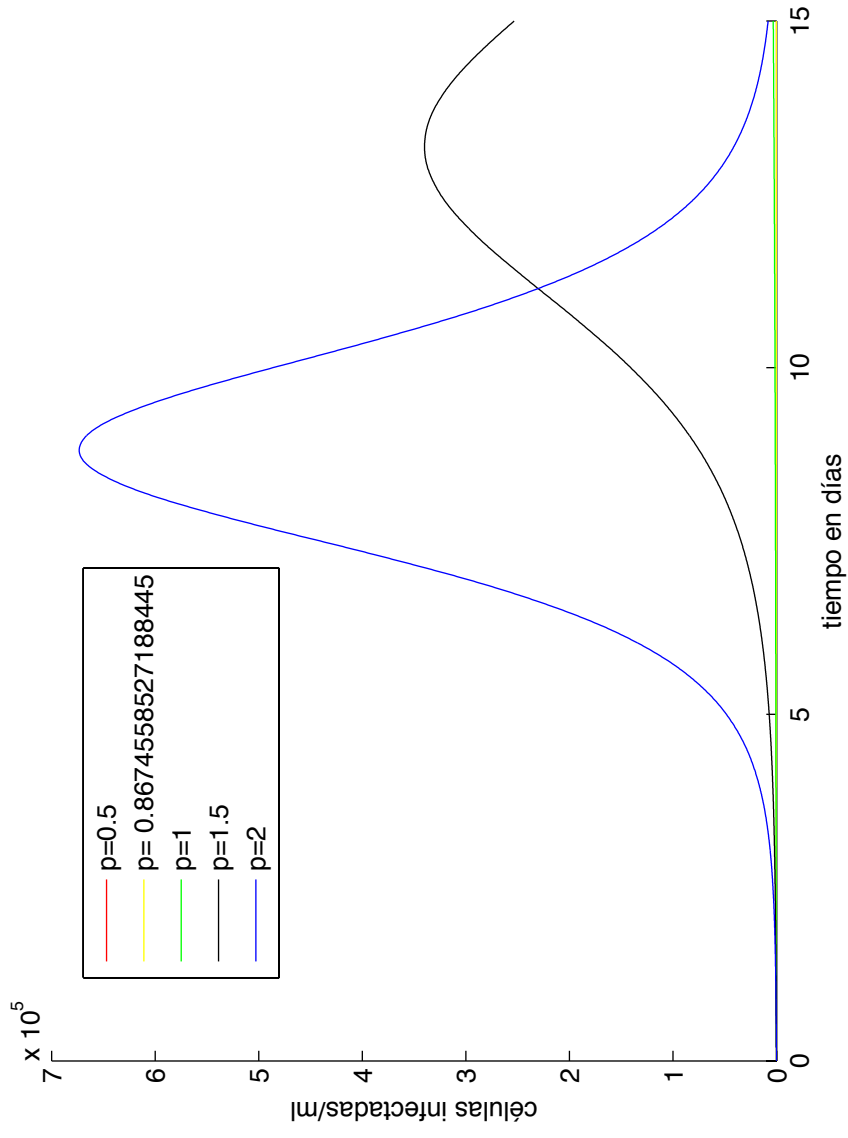


Figura 6.4: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

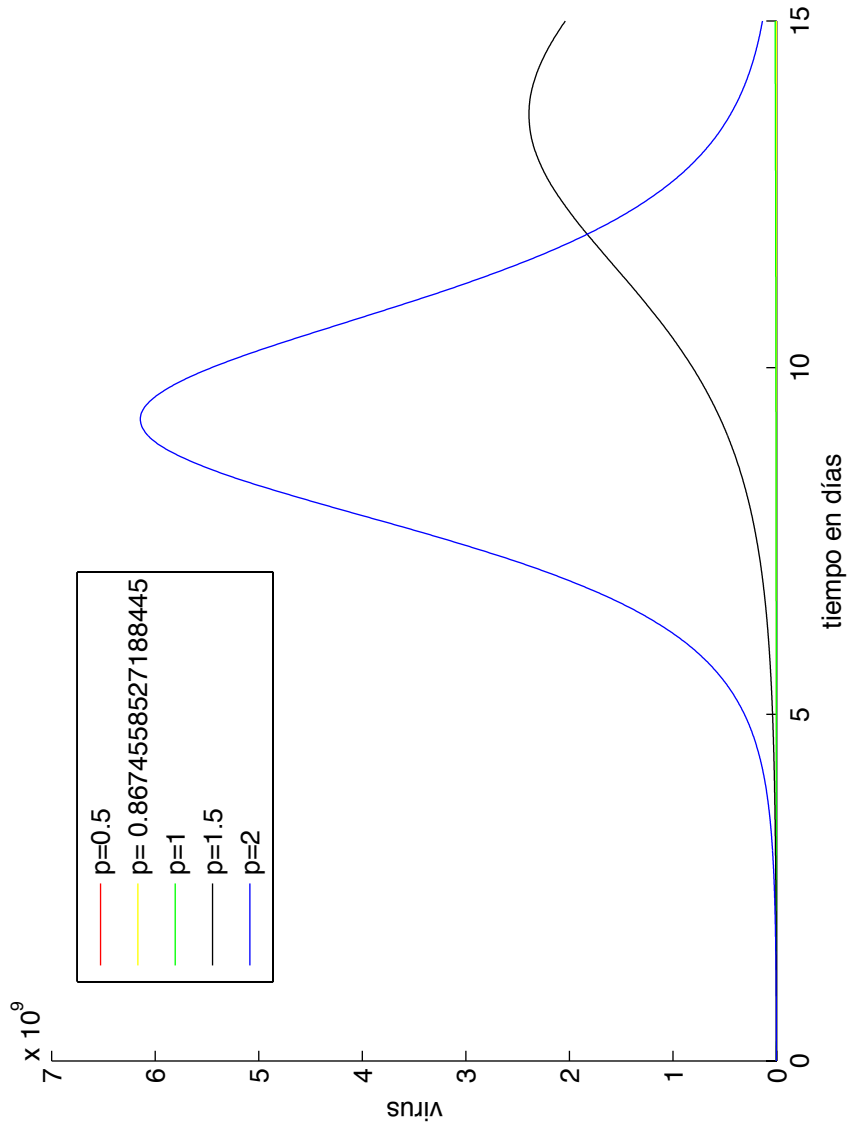


Figura 6.5: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

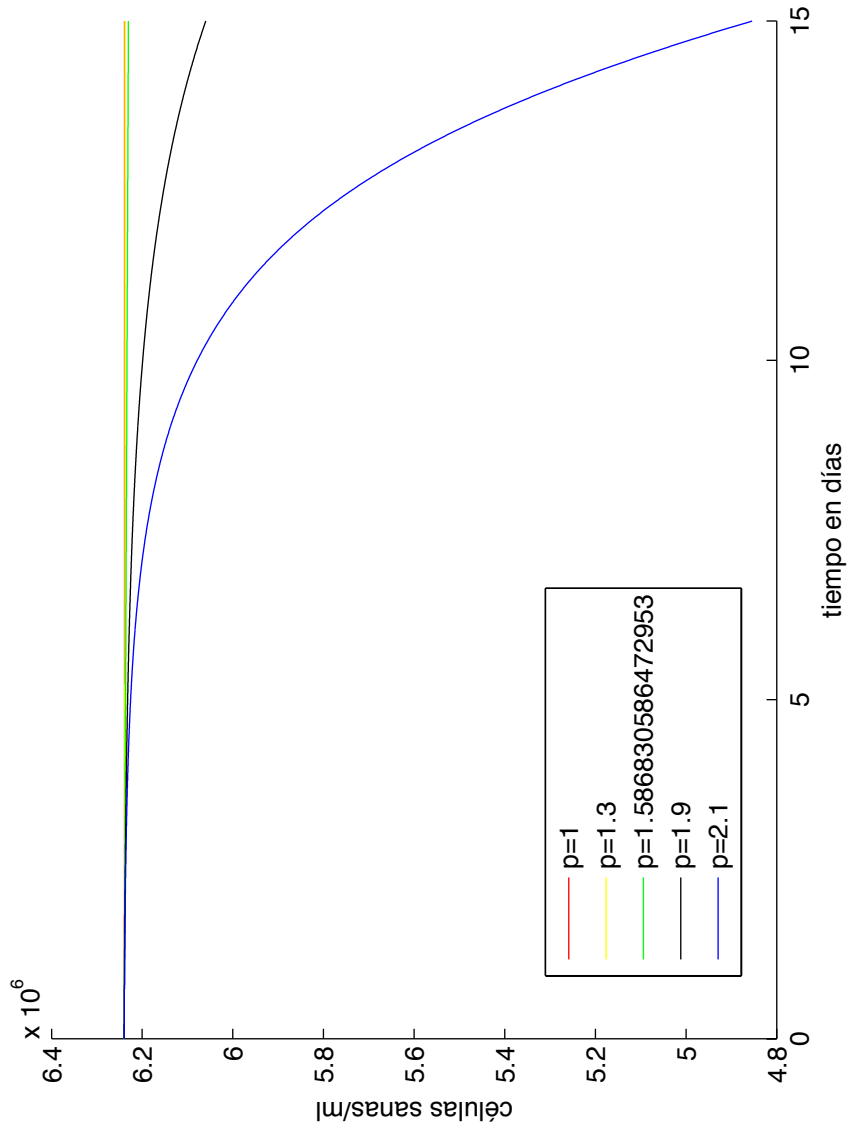


Figura 6.6: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

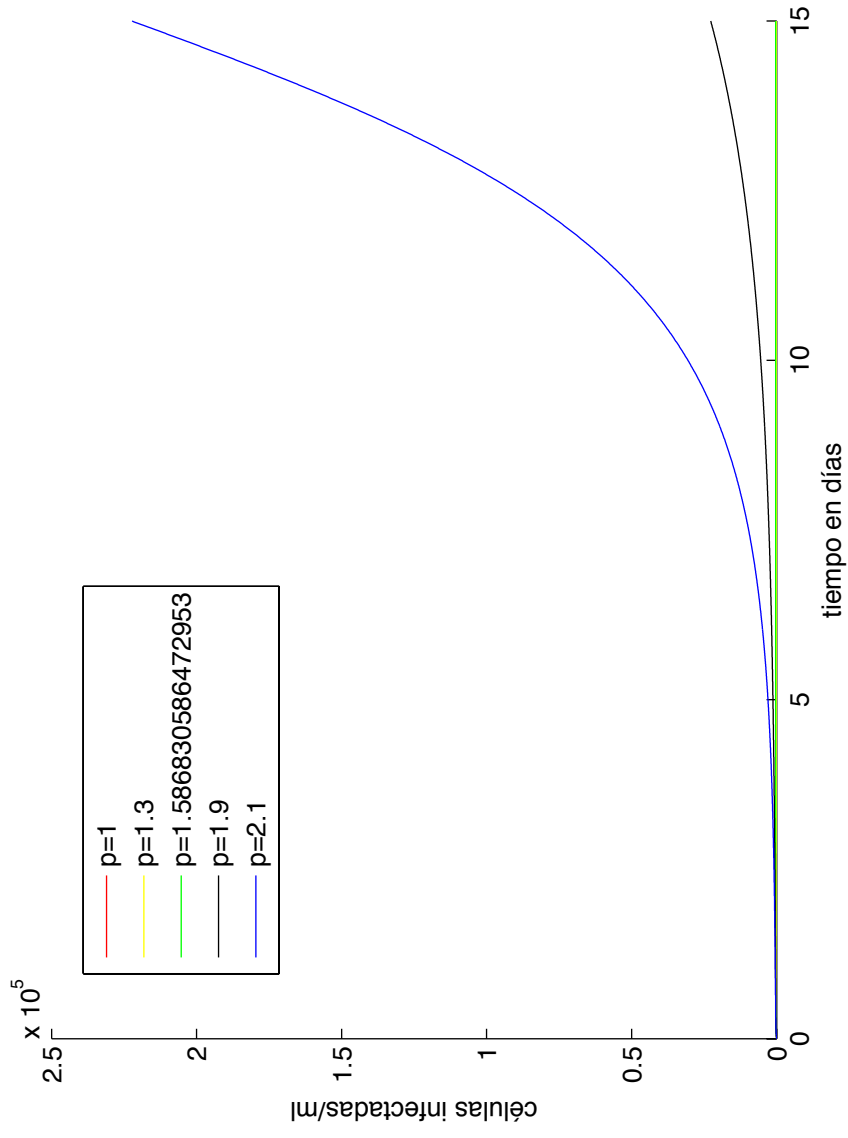


Figura 6.7: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

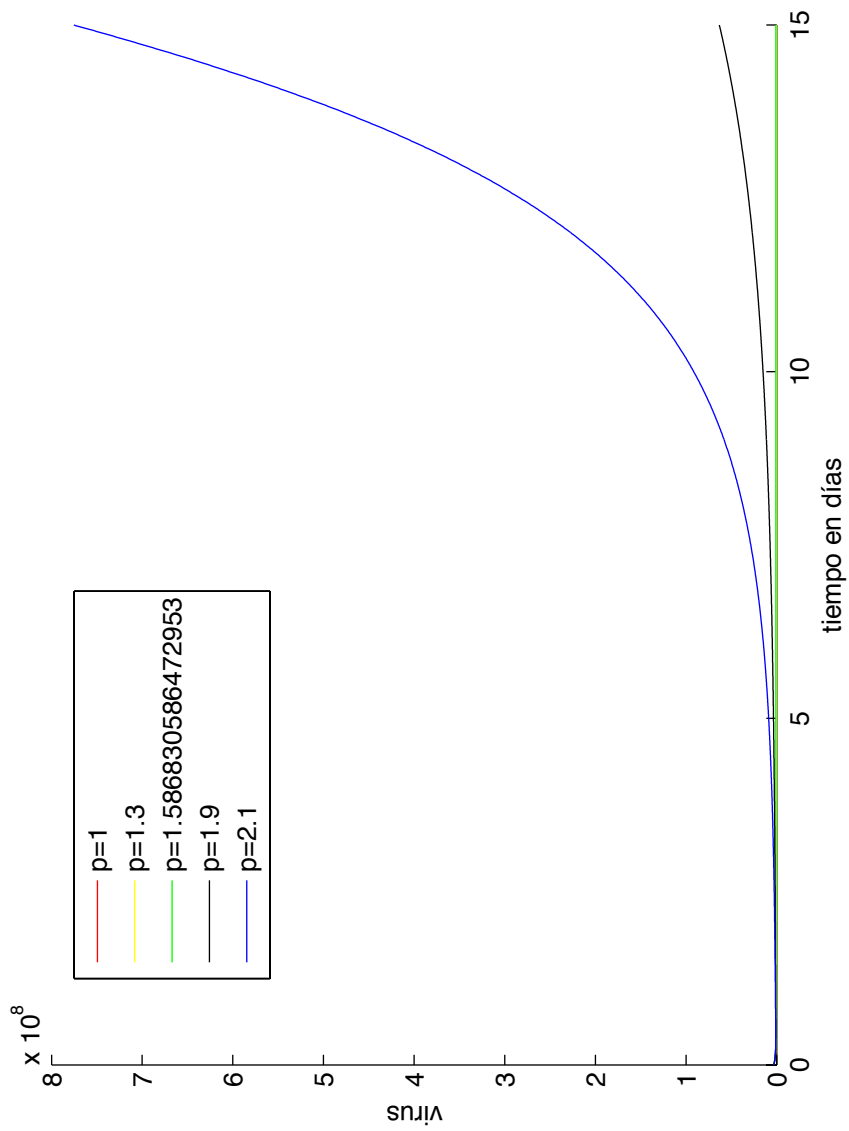


Figura 6.8: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $p \times 10^4$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

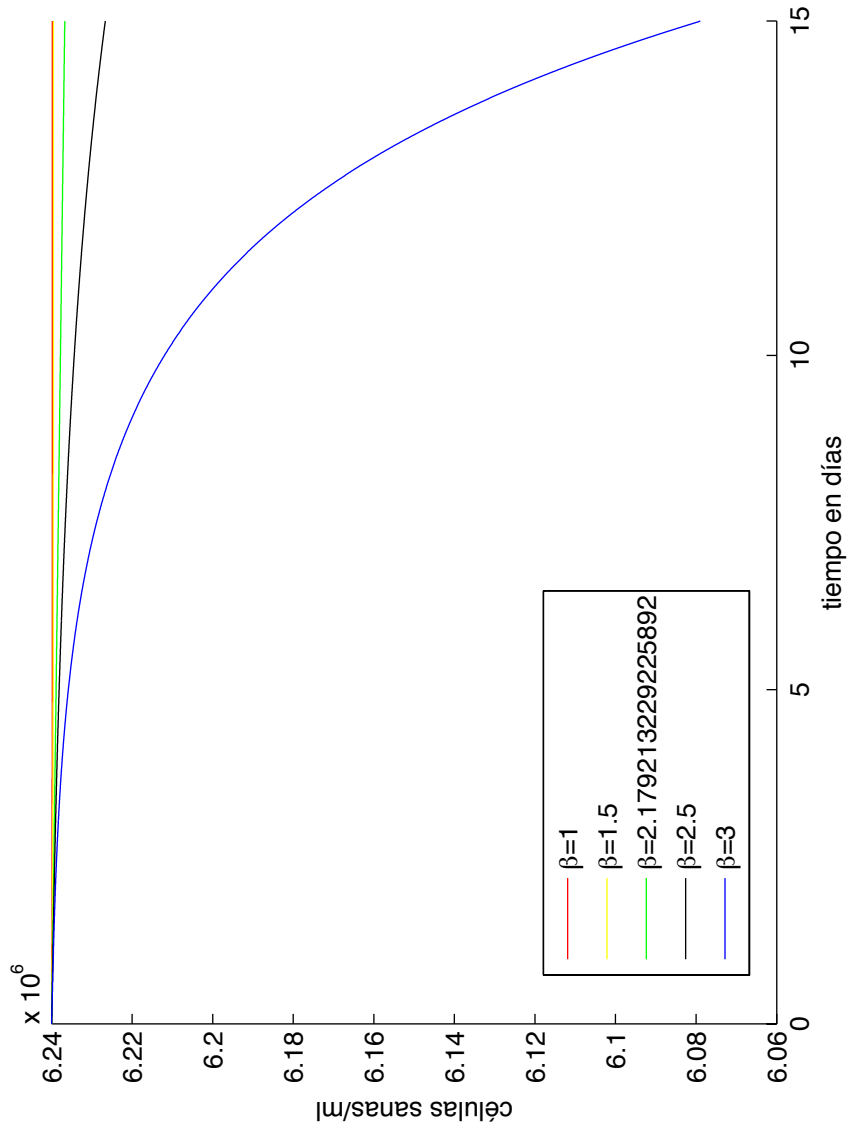


Figura 6.9: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

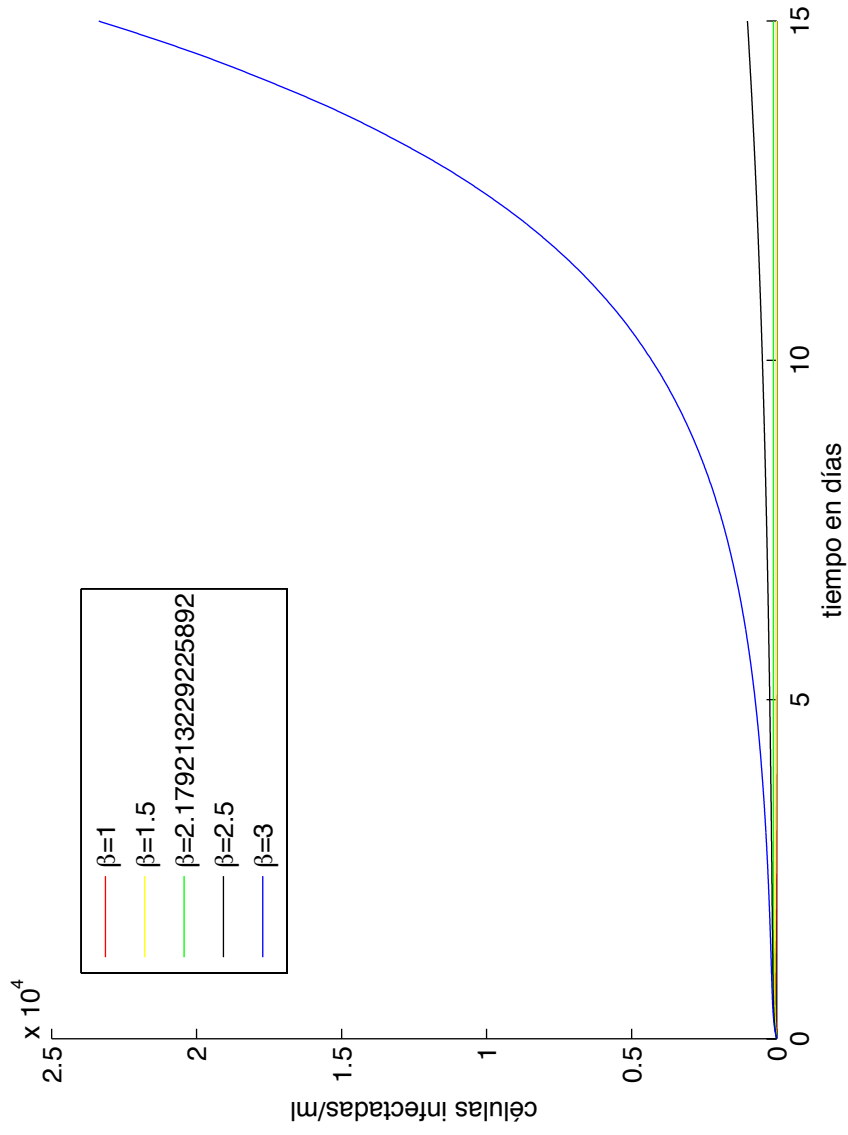


Figura 6.10: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

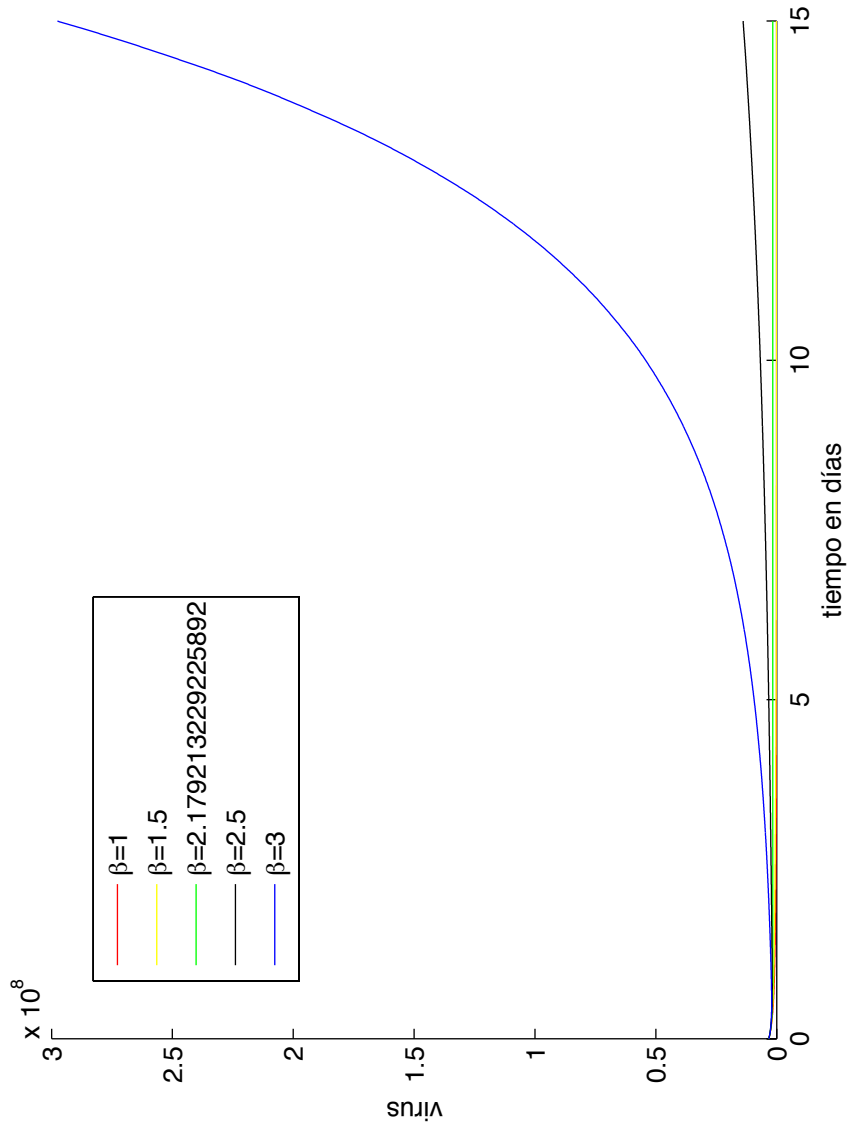


Figura 6.11: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

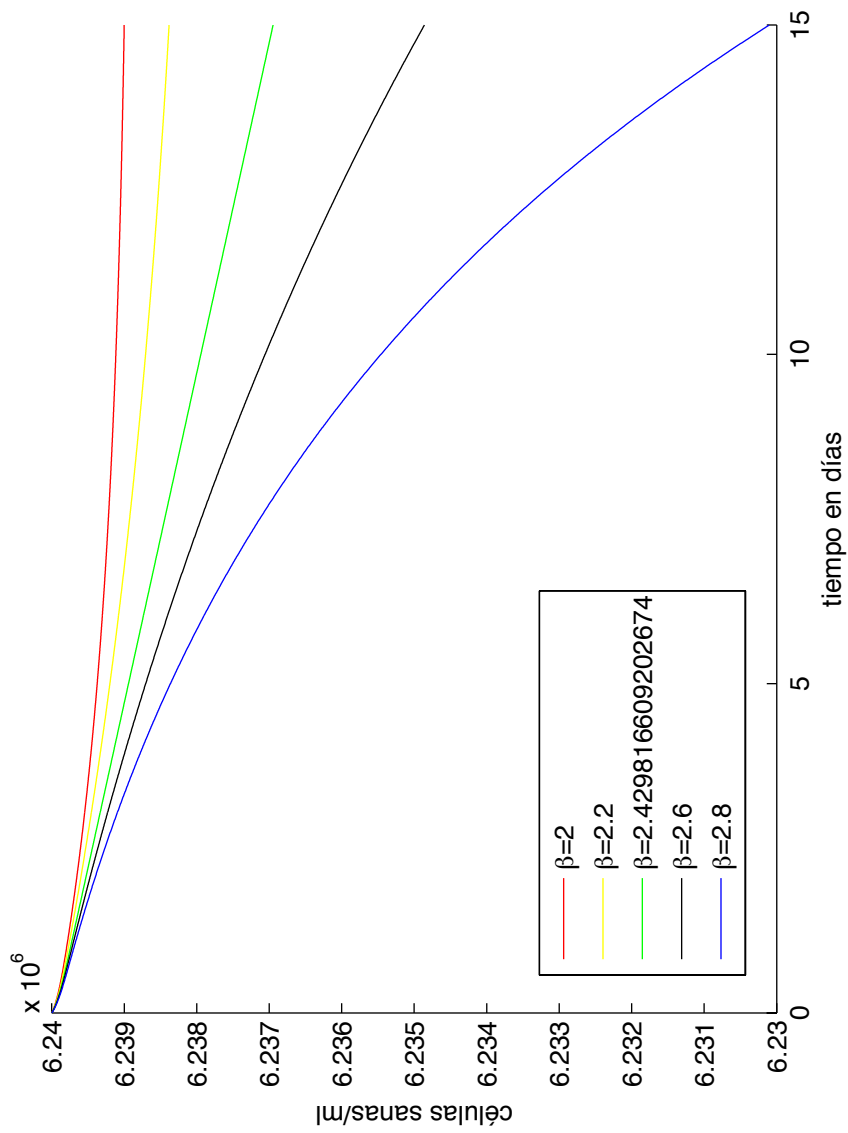


Figura 6.12: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

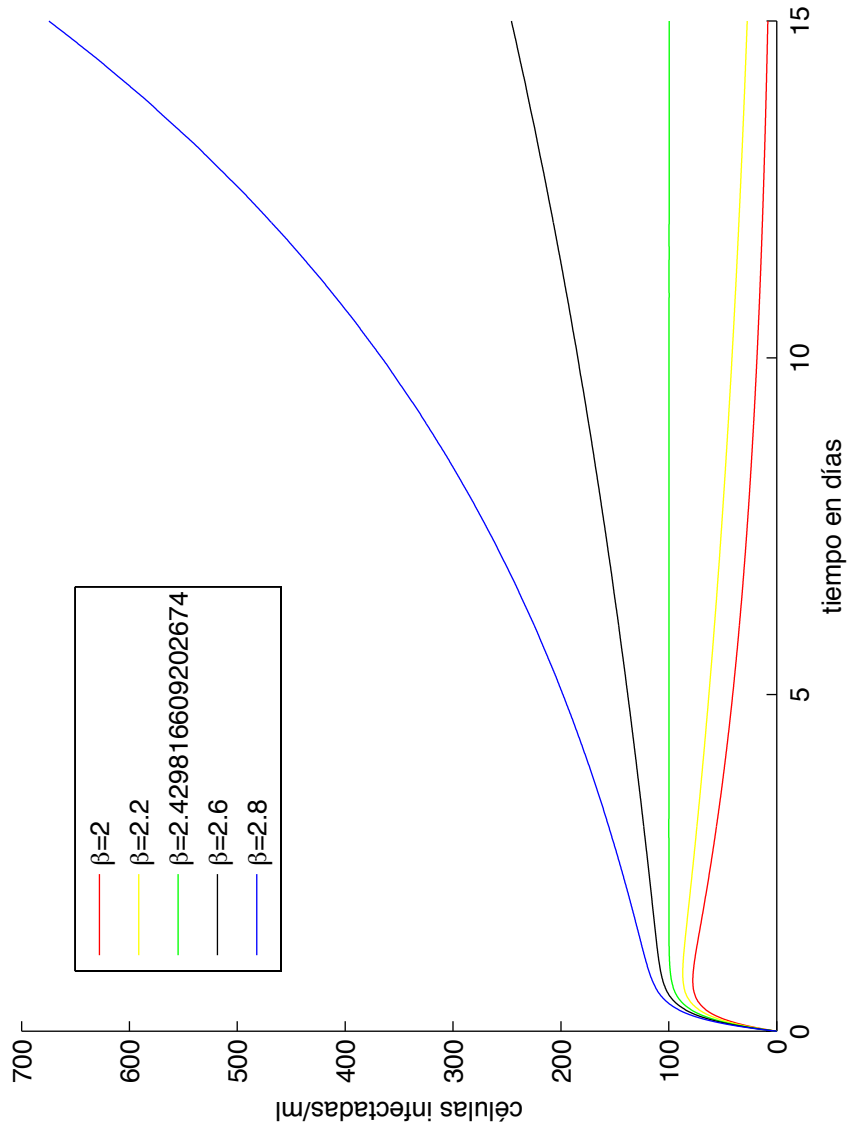


Figura 6.13: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

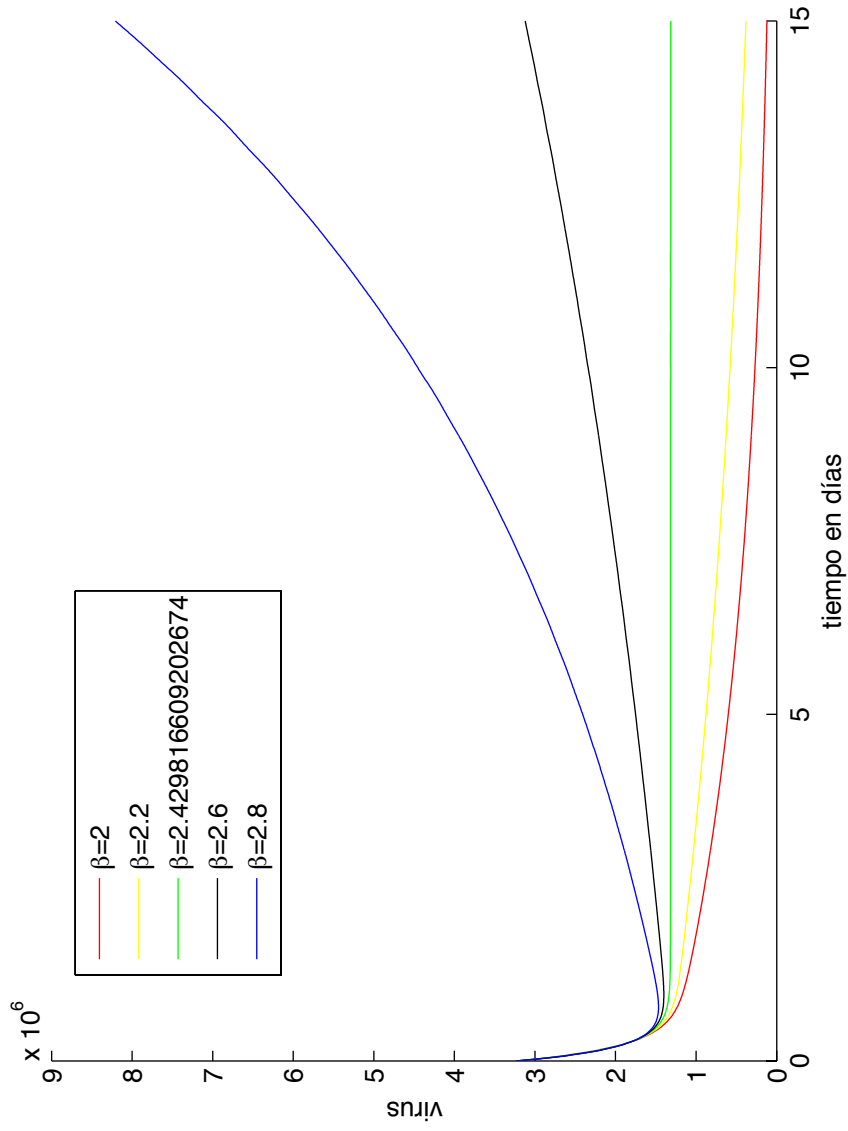


Figura 6.14: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando el valor de $\beta \times 10^{-11}$, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

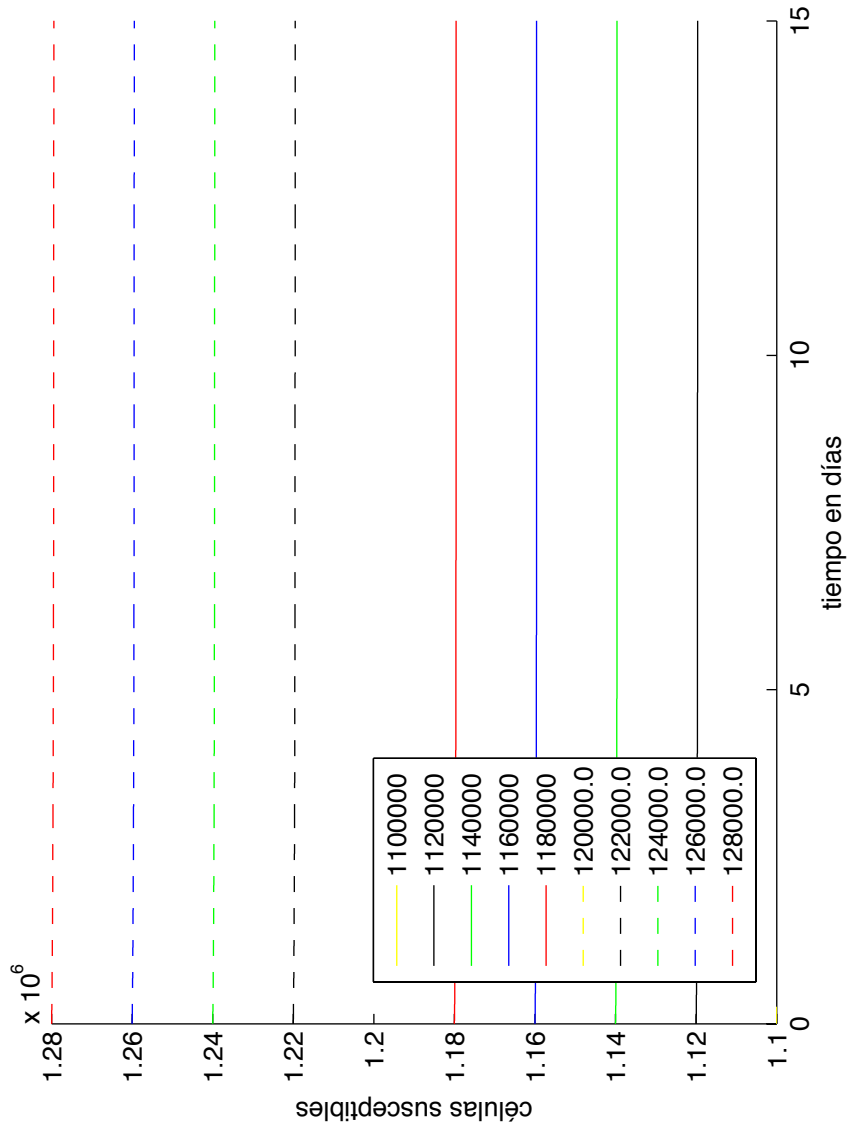


Figura 6.15: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

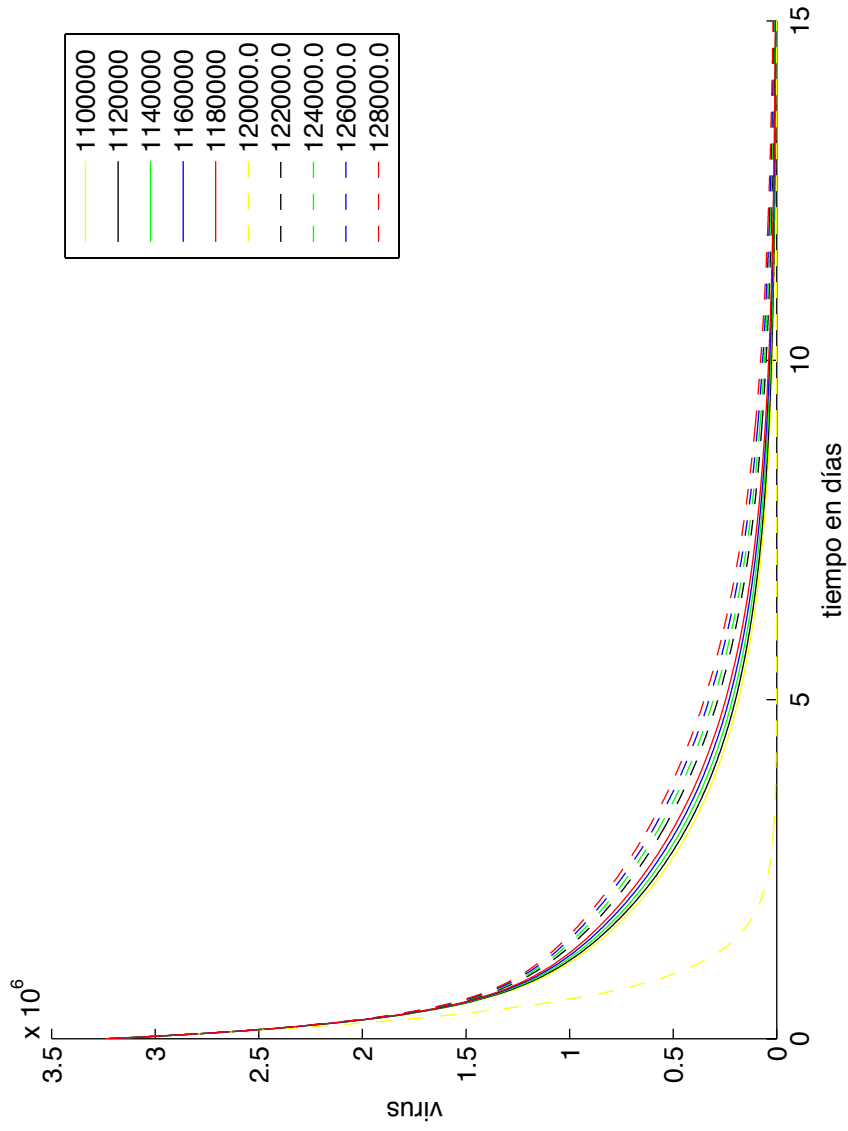


Figura 6.16: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

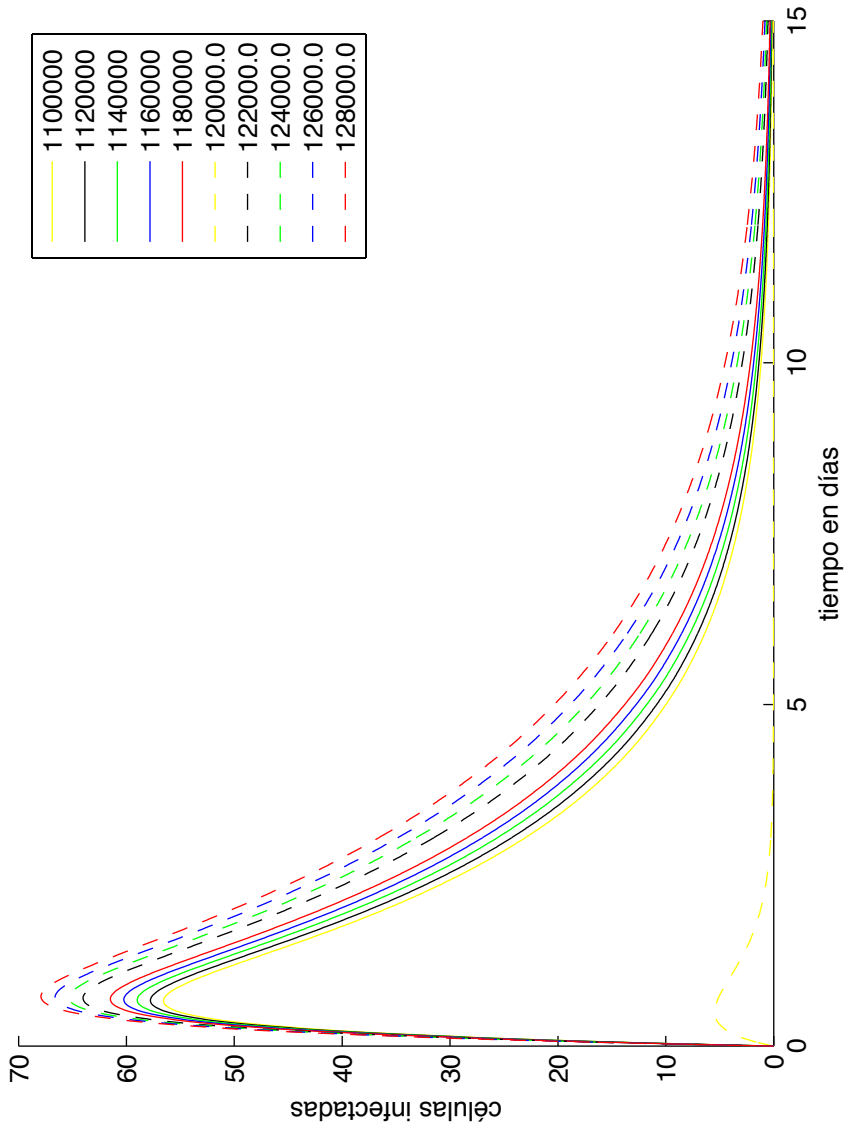


Figura 6.17: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles sin efecto de absorción.

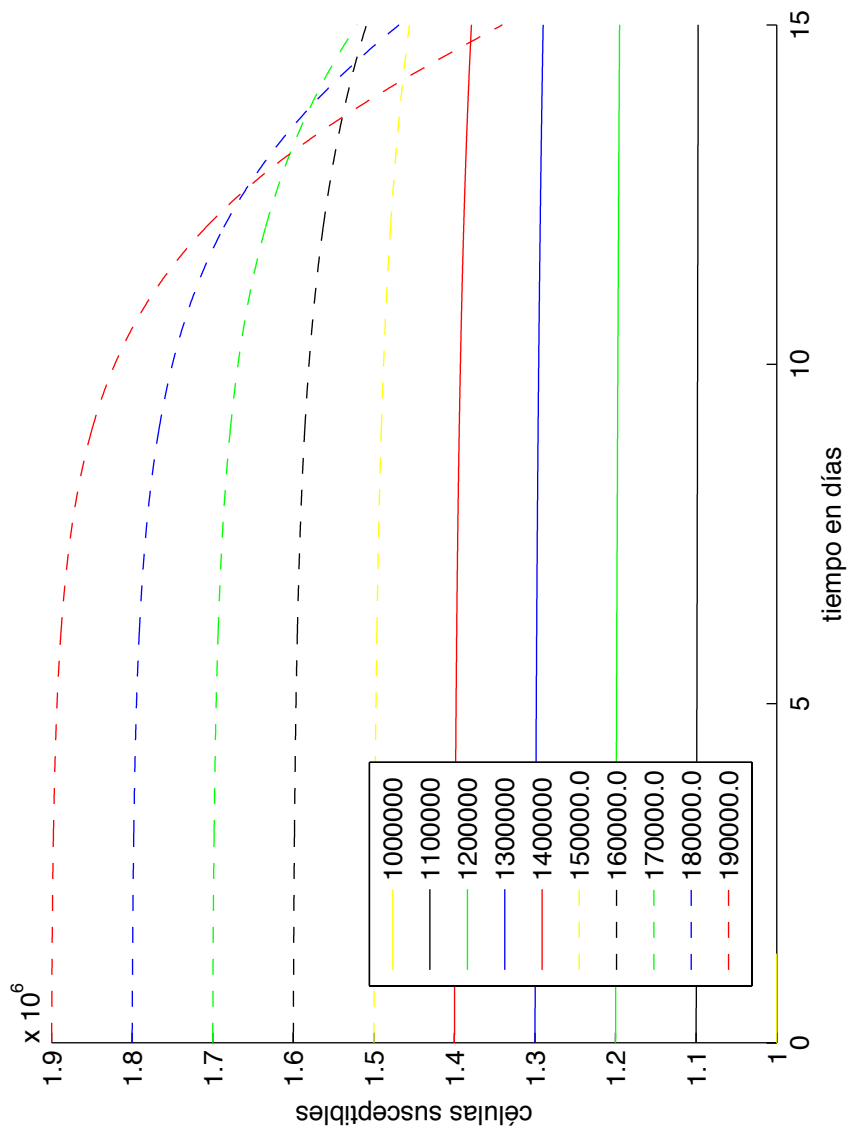


Figura 6.18: Simulaciones de la solución numérica de las células susceptibles variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

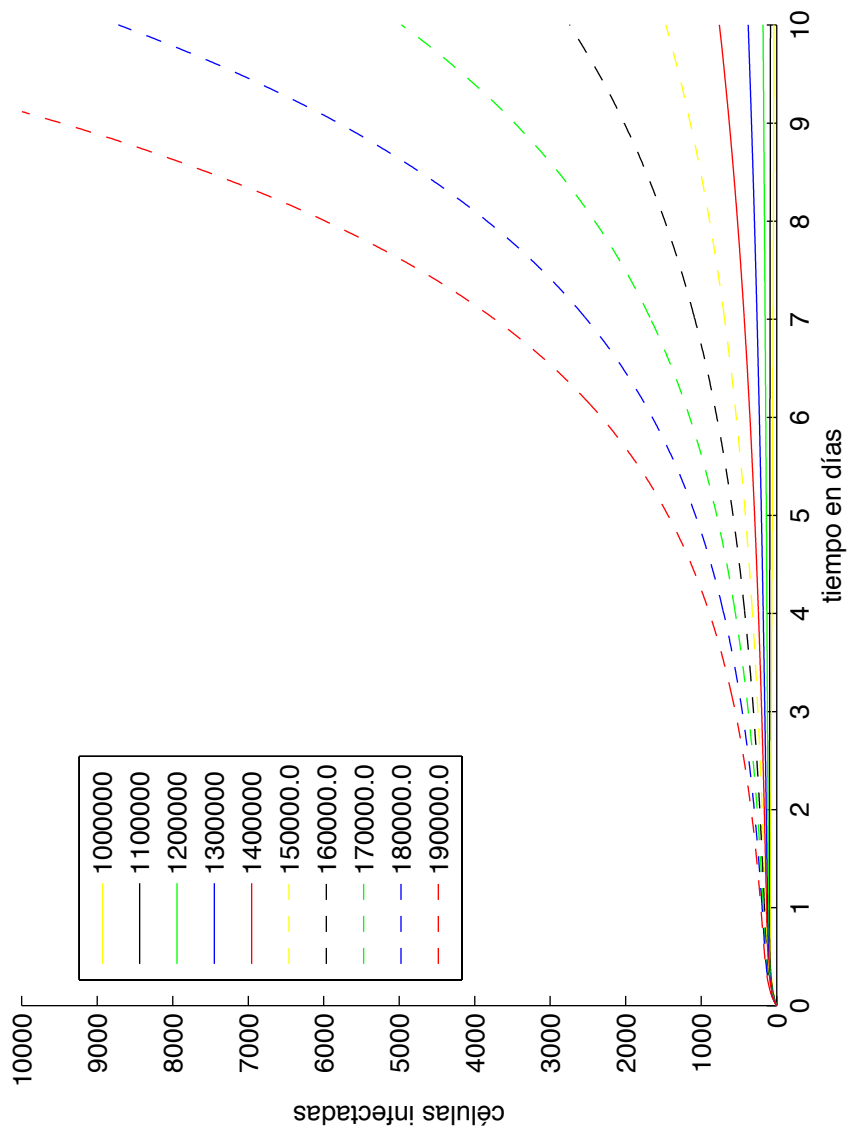


Figura 6.19: Simulaciones de la solución numérica de las células infectadas variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

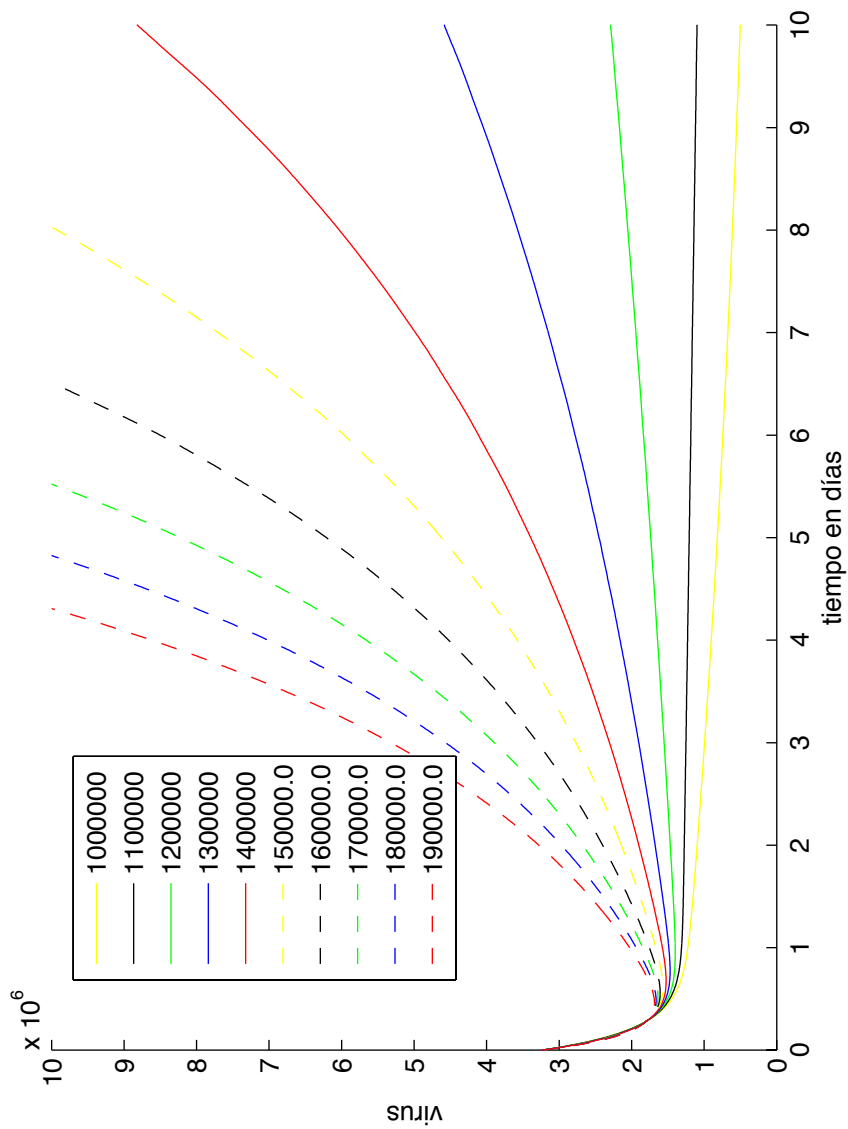


Figura 6.20: Simulaciones de la solución numérica de los virus variando la condición inicial, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles con efecto de absorción.

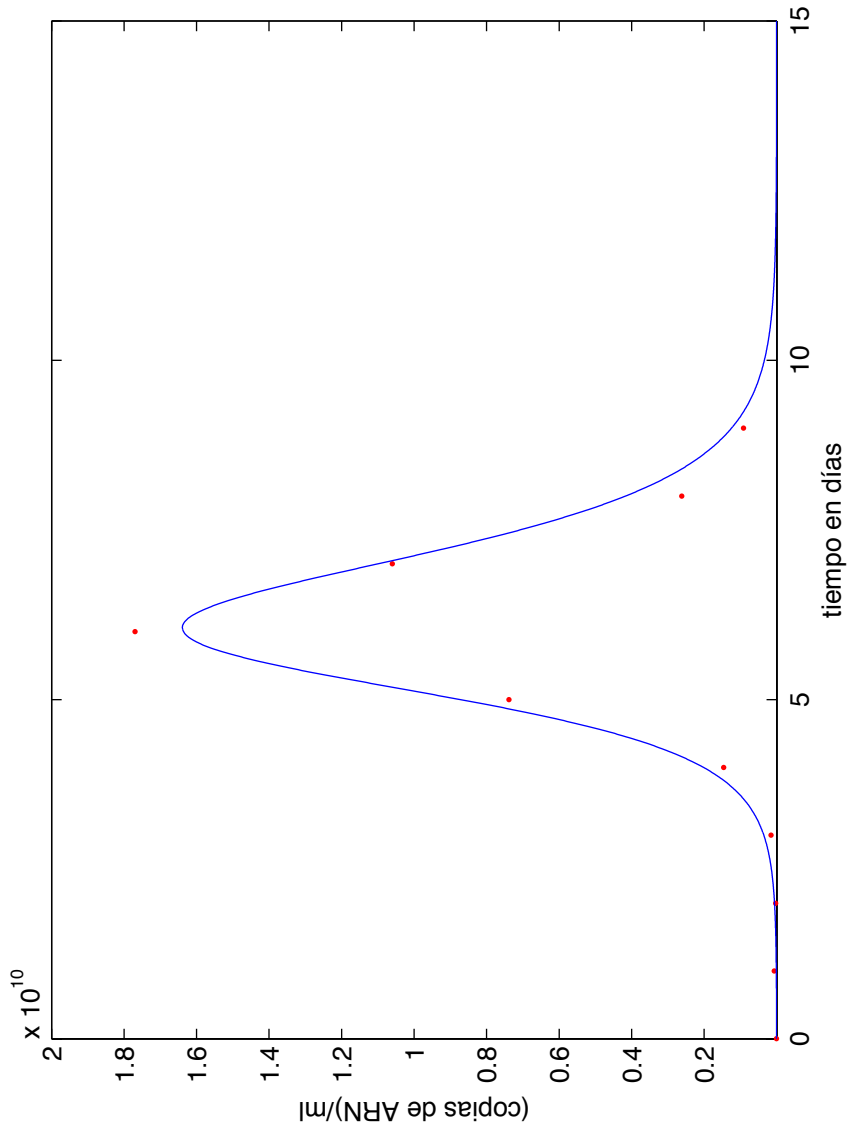


Figura 6.21 : Solución numérica de la carga viral sin efecto de absorción, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles.

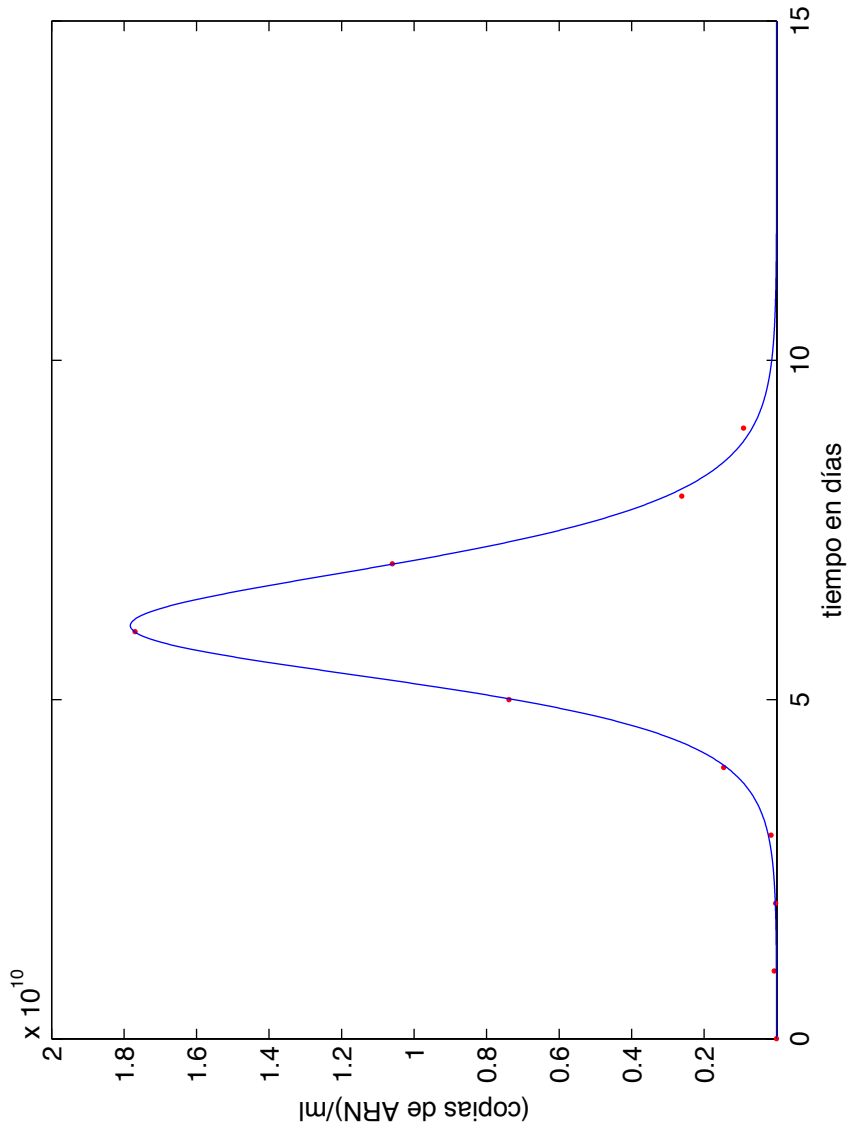


Figura 6.22: Solución numérica de la carga viral con efecto de absorción, para el modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles.

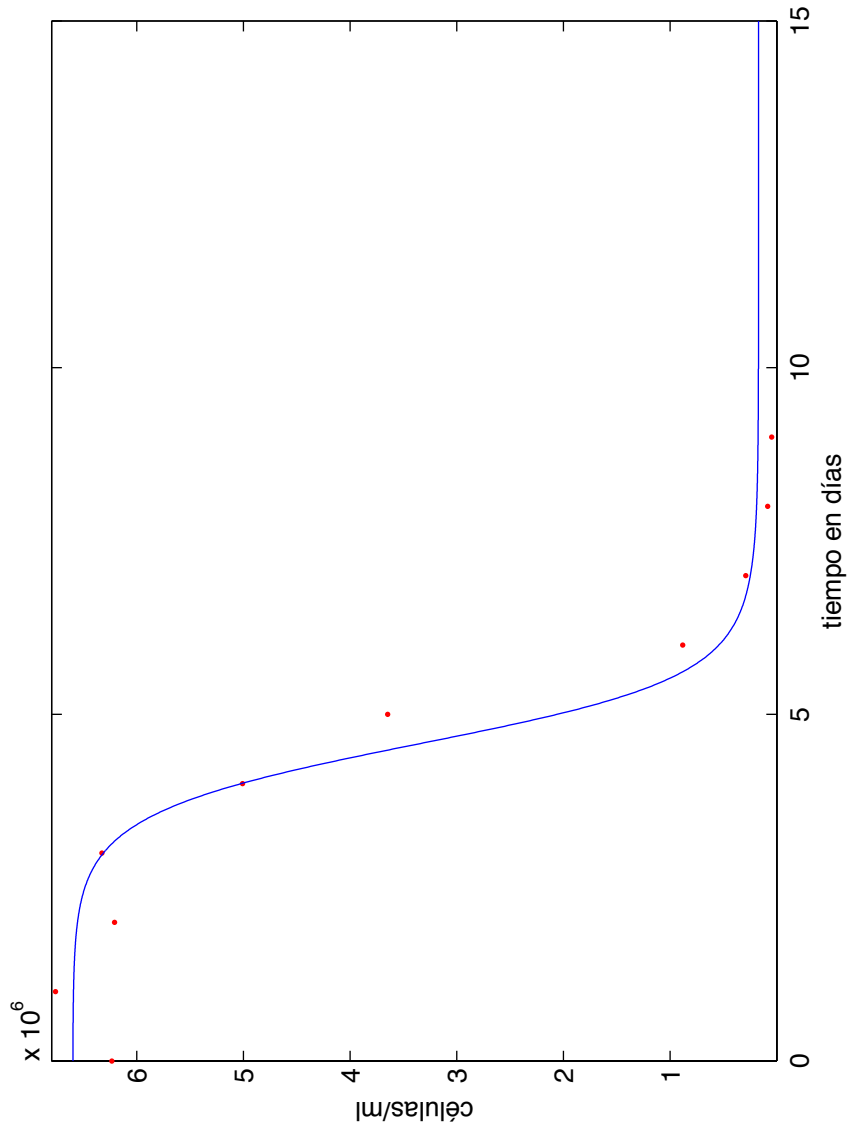


Figura 6.23: Solución numérica de las células susceptibles sin efecto de absorción, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles.

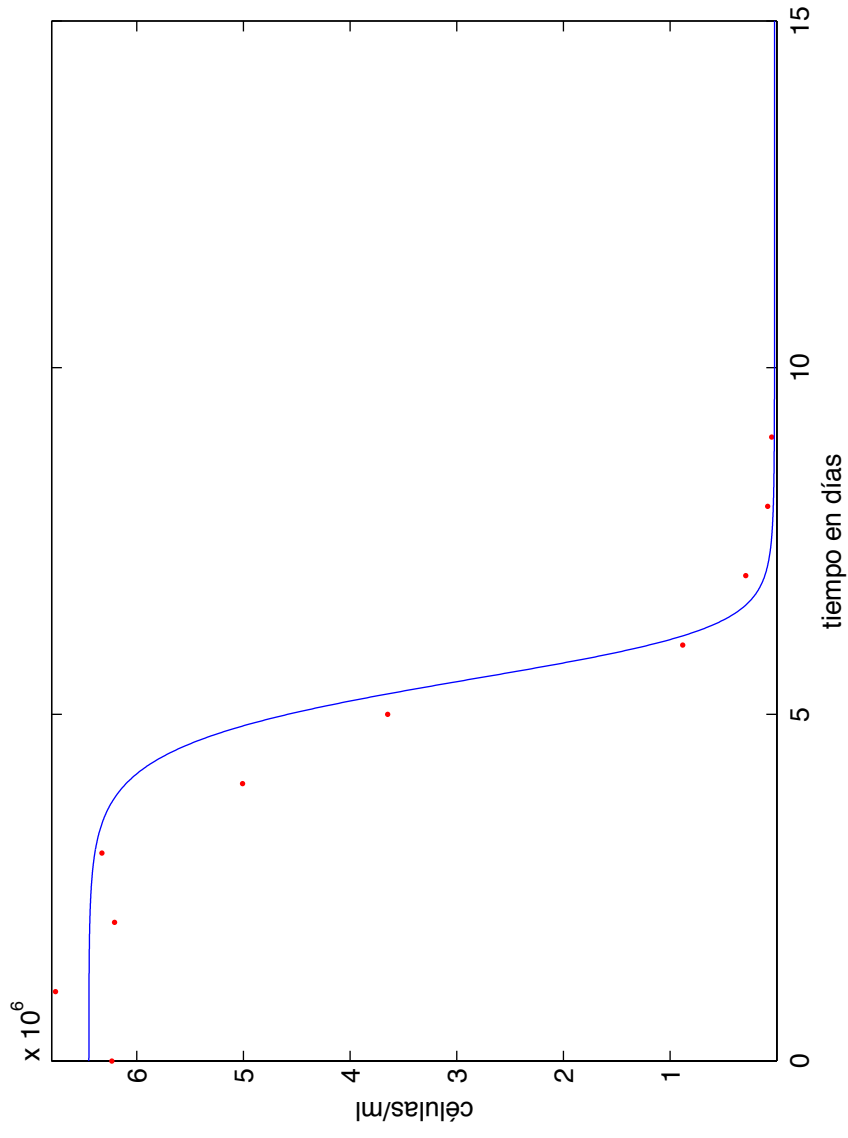


Figura 6.24: Solución numérica de células susceptibles con efecto de absorción, para el modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles.

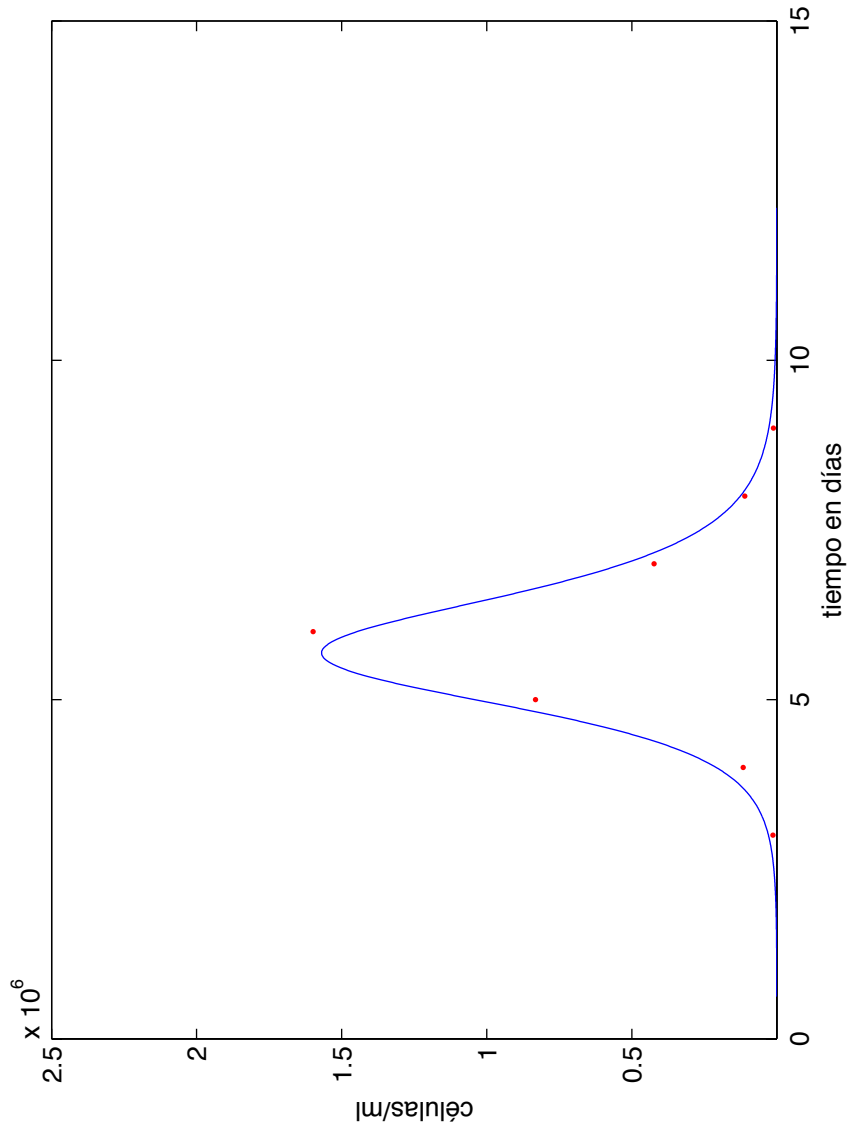


Figura 6.25: Solución numérica de células infectadas sin efecto de absorción, para el modelo sin dinámica vital de células susceptibles.

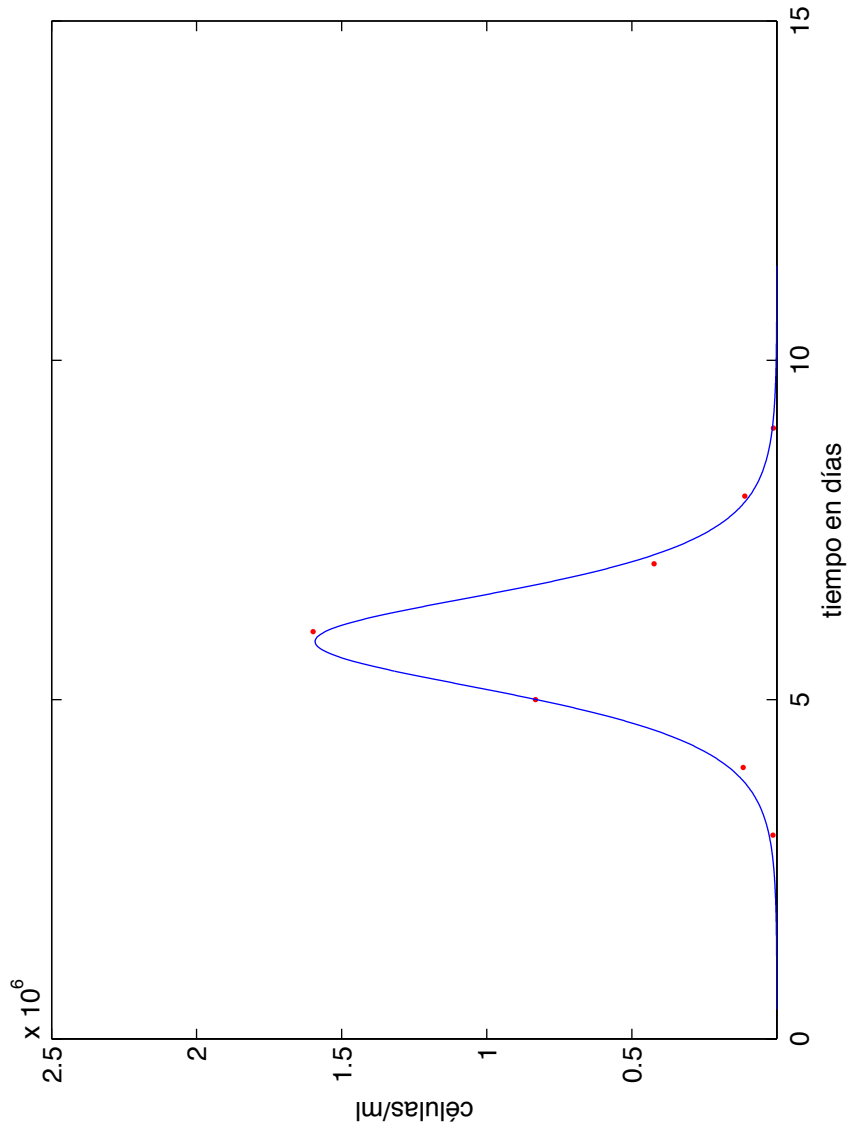


Figura 6.26: Solución numérica células infectadas con efecto de absorción, para el modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles.

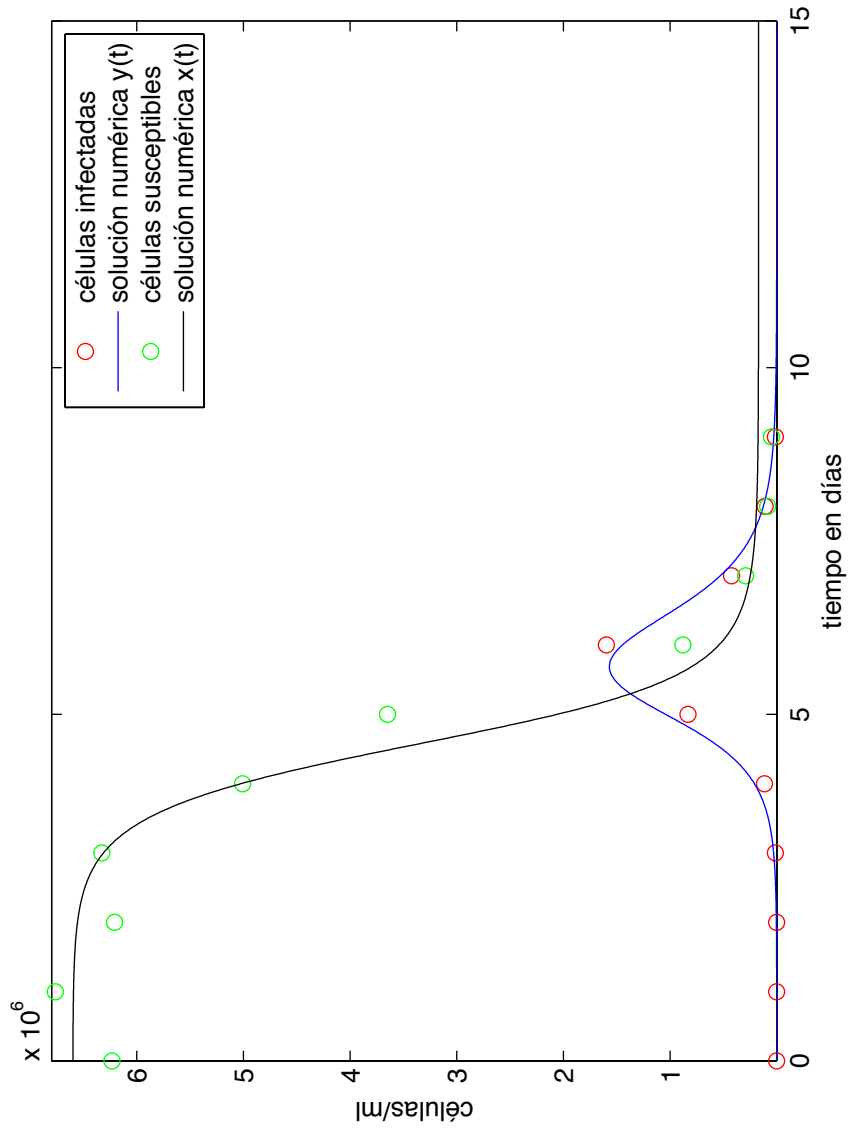


Figura 6.27: Células susceptibles contra infectadas sin efecto de absorción del modelo sin dinámica vital de células susceptibles

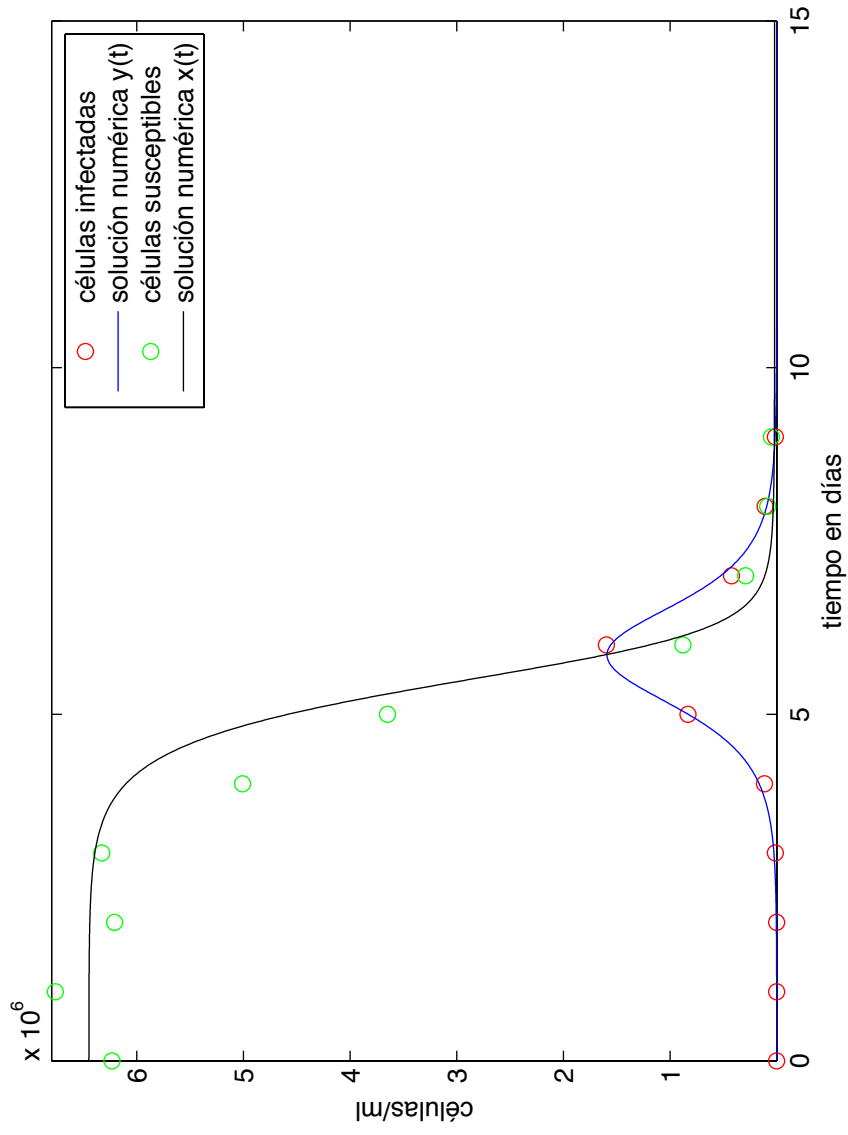


Figura 6.28: Células susceptibles contra infectadas con efecto de absorción del modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles

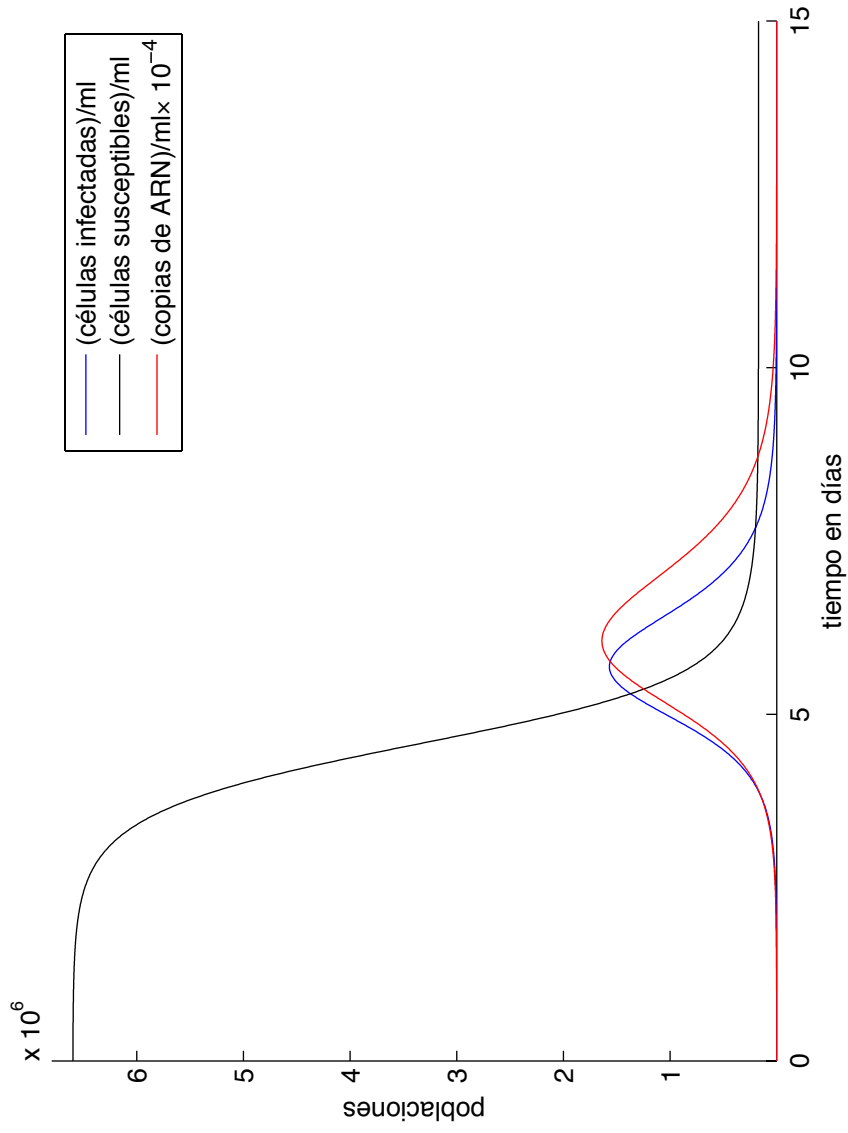


Figura 6.29: Células susceptibles, infectadas y carga viral sin efecto de absorción del modelo sin dinámica vital de células susceptibles

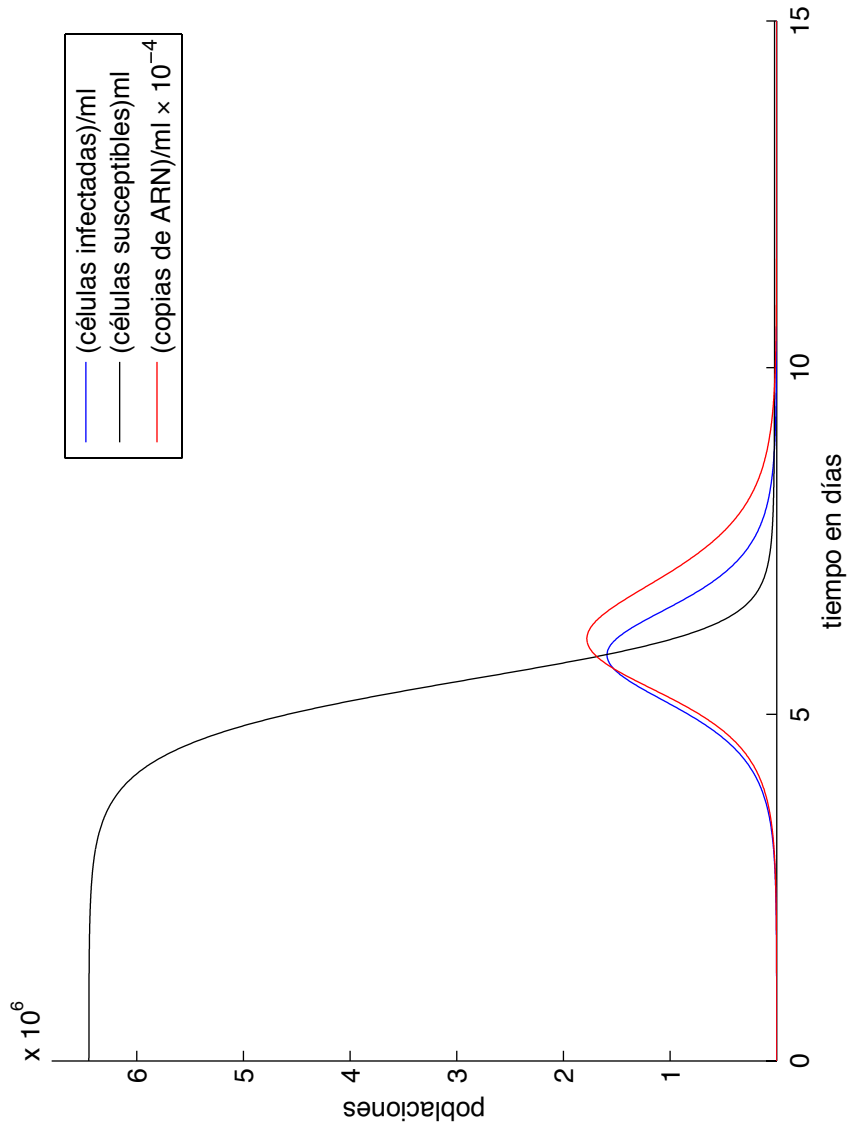


Figura 6.30: Células susceptibles, infectadas y carga viral con efecto de absorción del modelo (6.1) sin dinámica vital de células susceptibles

6.3.2. Cantidad conservada

En esta subsección se prueba la cantidad conservada Q , usando los datos reales de la carga viral del Cuadro 6.1. Para la estimación de la cantidad conservada Q se utilizó la carga viral real, los parámetros estimados en el Cuadro 6.2, y $x(t)$ y $y(t)$ de la solución numérica del sistema (6.1). Recordemos Q está dada por

$$Q(x, y, v) = 1$$

$$= \frac{p}{x(t_0)(p - n\delta)} \left[x(t) + y(t) + \frac{v(t) - v(t_0)}{p/\delta} - c \int_0^t \frac{v(s)ds}{p/\delta} \right]$$

Tiempo en días	Modelo sin absorción Q	Modelo con absorción Q
0	1.0000	1.0000
1	1.0005	1.0006
2	1.0002	1.0003
3	1.0013	1.0016
4	1.0121	1.0152
5	1.0615	1.0759
6	1.1474	1.1845
7	1.0883	1.1105
8	1.0218	1.0273
9	1.0076	1.0095

Cuadro 6.3: Cantidad conservada normalizada.

Como se puede apreciar en la tabla anterior los cálculos de Q del día cero al día 9 del experimento *in vitro* se mantiene muy cercano a uno, recordemos que la cantidad conservada normalizada $Q = 1$ matemáticamente (ver Corolario 3.2.3). Además, se puede observar que Q está mas cercano a uno en el modelo donde se contempla la absorción.

Observación 6.3.2. *La cantidad conservada Q puede servir como una medida valiosa del grado de error experimental y podría ser utilizada como una herramienta de validación de datos, para identificar mediciones erróneas.*

En las Figuras 6.31 y 6.32 se muestran las gráficas de las cantidades conservadas normalizadas de los modelos con y sin efecto de absorción, mostrando a Q con 'o'. La línea en verde indica el valor máximo que tomó Q , sin efecto de absorción $Q_{\text{máx-sin absorción}} = 1.1474$ y con efecto de absorción $Q_{\text{máx-con absorción}} = 1.1845$; estos valores se encuentran en el Cuadro 6.3 de color rojo.

De esta forma podemos evidenciar que en el modelo con efecto de absorción existe una cantidad conservada dentro de la dinámica viral *in vitro*. La utilidad de esta cantidad Q permite identificar mediciones erróneas, en caso de que Q varíe demasiado. Lo cual nos llevaría a pensar que el experimento presentó algunas alteraciones, por ejemplo, un mal manejo de cultivo, una contaminación de este que ha afectando su dinámica, u otras causas que habrían afectado la dinámica del experimento *in vitro*.

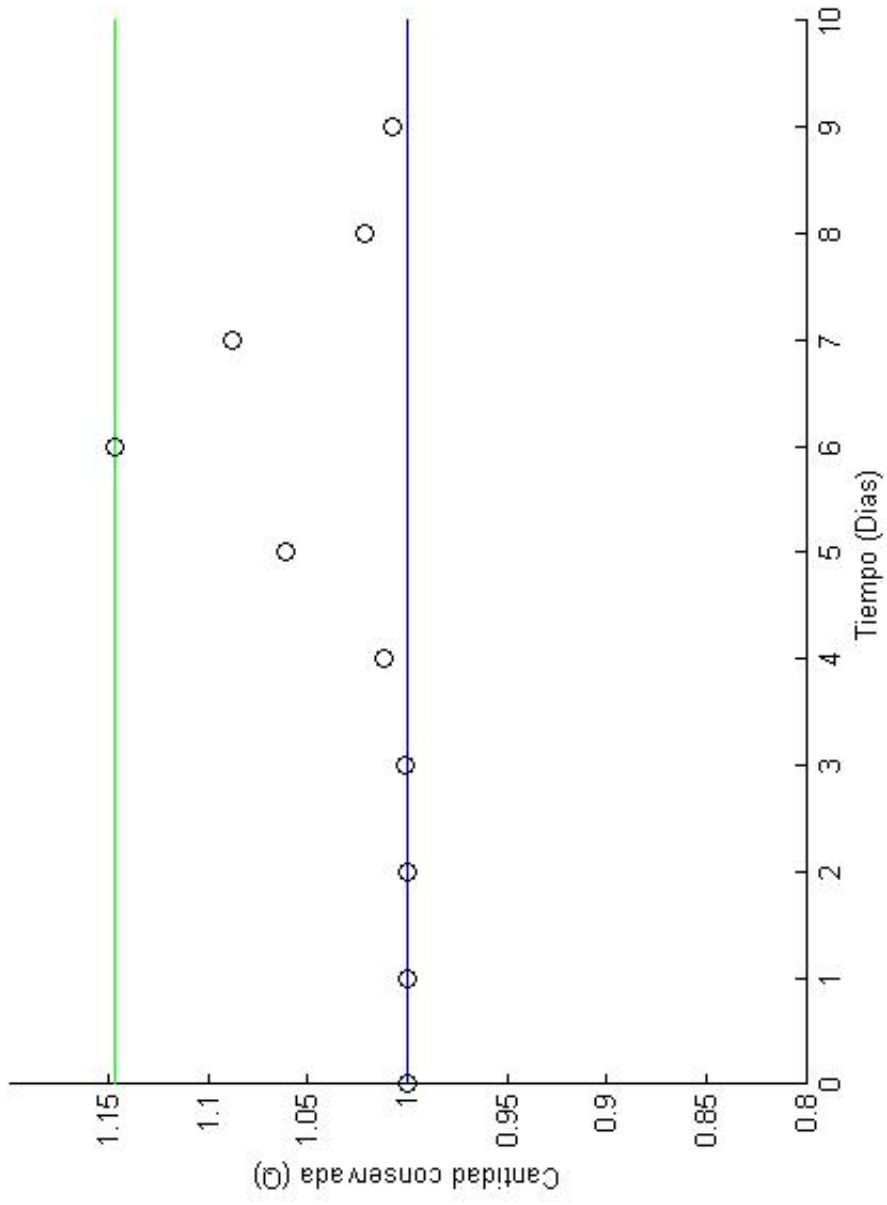


Figura 6.31: Cantidad conservada sin efecto de absorción.

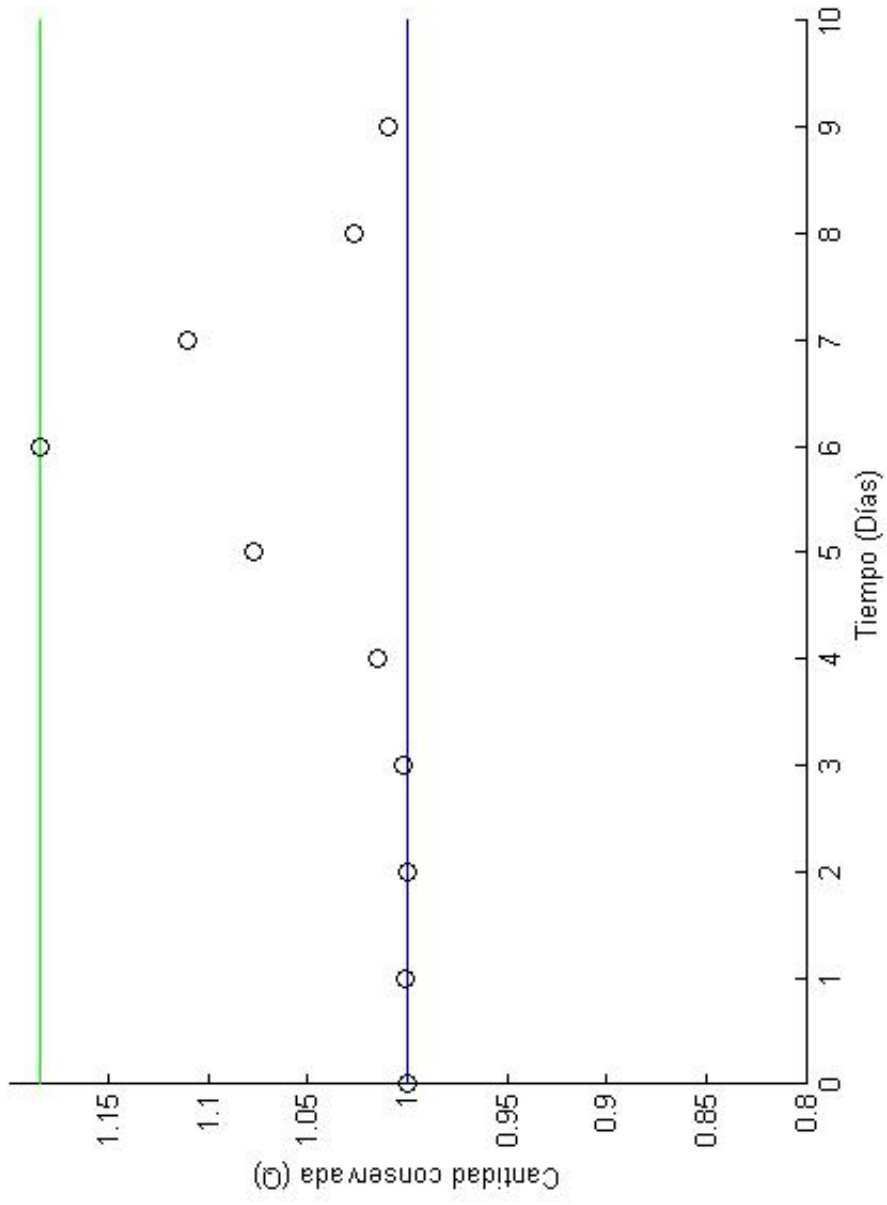


Figura 6.32: Cantidad conservada con efecto de aborción.

6.3.3. Modelo con muerte de células susceptibles

Recordemos, el modelo que incluye la muerte de células susceptibles esta dado por el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\ \dot{y} &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\ \dot{v} &= py(t) - cv(t) - n\beta x(t)v(t). \end{aligned} \tag{6.2}$$

Consideremos la condición inicial (6240000.0, 0.0, 3240000.0). Fijando los parámetros $\delta = 2.00$, $c = 2.09$ y $\mu = 0.17$ (μ se tomó de [18], y usamos el valor que disminuye la SCR). Y usando la estrategia de la sección 6.2, los parámetros estimados para el modelo (6.2) se presentan en la tabla siguiente:

Modelo sin absorción	Modelo con absorción
$\beta = 3.582507080428598 \times 10^{-11}$	$\beta = 13.382556640274974 \times 10^{-11}$
$p = 9.830945956635979 \times 10^4$	$p = 10.458068790447253 \times 10^4$
$n = 0$	$n = 2.02978040 \times 10^4$
Carga viral total = $4.640298399136768 \times 10^{10}$	Carga viral total = $6.345847292529852 \times 10^{10}$
Carga viral máxima el día 6	Carga viral máxima el día 6
$SCR = 3.595191588501367 \times 10^{19}$	$SCR = 2.125468641602171 \times 10^{17}$

Cuadro 6.4: Estimación de parámetros del modelo que involucra muerte de células susceptibles.

Como se supone la muerte de células susceptibles sin proliferación, en determinado tiempo todas mueren, las susceptibles y las infectadas, al no haber material genético para interactuar con los virus; además de existir una tasa de declinación del virus, las tres poblaciones tienden a cero.

En este modelo no se tiene punto de equilibrio de la infección, no existen condiciones para permanecer en dicho punto. Sin embargo, en el tiempo que se observó el experimento se obtuvo una carga viral total, y se observa un máximo de la carga viral. También se puede obtener el tiempo significativo de declinación del virus en el experimento *in vitro*.

Aun cuando se utilizó sólo la carga viral, se muestran las soluciones de las células susceptibles $x(t)$ y células infectadas $y(t)$, las cuales muestran comportamientos similares. Este modelo es el que menos se ajusta a los datos, pero el efecto de absorción ayuda a mejorar el ajuste de la solución numérica a los datos *in vitro* con la estimación de los parámetros, calculada por nosotros.

En las Figuras 6.33 y 6.34, se muestra la solución numérica de la carga viral $v(t)$ antes y después de la absorción, respectivamente, la cual mejora considerablemente después de incluirla.

En las Figuras 6.35 y 6.36 se muestran las soluciones numéricas de las células susceptibles $x(t)$ sin y con efecto de absorción respectivamente, a comparación de las Figuras 6.23 y 6.24 del modelo (6.1) decrecen más rápido al aumentar la muerte. Sigue siendo un buen ajuste para experimentos *in vitro*.

En las Figuras 6.37 y 6.38 se muestran las soluciones numéricas de las células infectadas $y(t)$ sin y con efecto de absorción respectivamente, las cuales quedan muy abajo del valor máximo de los datos reales. Con el efecto de absorción se observa que el máximo en la solución numérica es mayor que sin el efecto de absorción. En este caso el ajuste fue poco favorable, pero sigue describiendo el comportamiento de las células infectadas en una dinámica viral, teniendo que en el día 6 la carga viral decrece y tiende a cero.

Cuando las células infectadas alcanzan el máximo la densidad de células susceptibles ha disminuido considerablemente haciendo menos probable el encuentro con una partícula viral, lo cual implica la disminución de células infectadas a partir del día 6, esto puede apreciarse en las Figuras 6.39 y 6.40, las cuales muestran la solución numérica de células susceptibles $x(t)$ y células infectadas $y(t)$ sin y con efecto de absorción respectivamente.

En las Figuras 6.41 y 6.42 se presenta la solución numérica de las tres poblaciones $x(t)$, $y(t)$ y $v(t)$ del modelo (6.2) sin absorción y con absorción respectivamente; se observa que para pasar del máximo de células infectadas al máximo de la carga viral el tiempo es casi inmediato en el modelo sin absorción. En el modelo con absorción cuando la carga viral llega a su máximo valor la población de células susceptibles es cero mientras que en el modelo sin absorción empieza a decrecer lentamente.

El promedio de la carga viral producida por una célula infectada esta dada por la expresión p/δ en el modelo sin absorción es de $49155(\text{copias de RNA})/(\text{células})$ y en el modelo

con absorción es de 52290(*copias de RNA*)/(*células*).

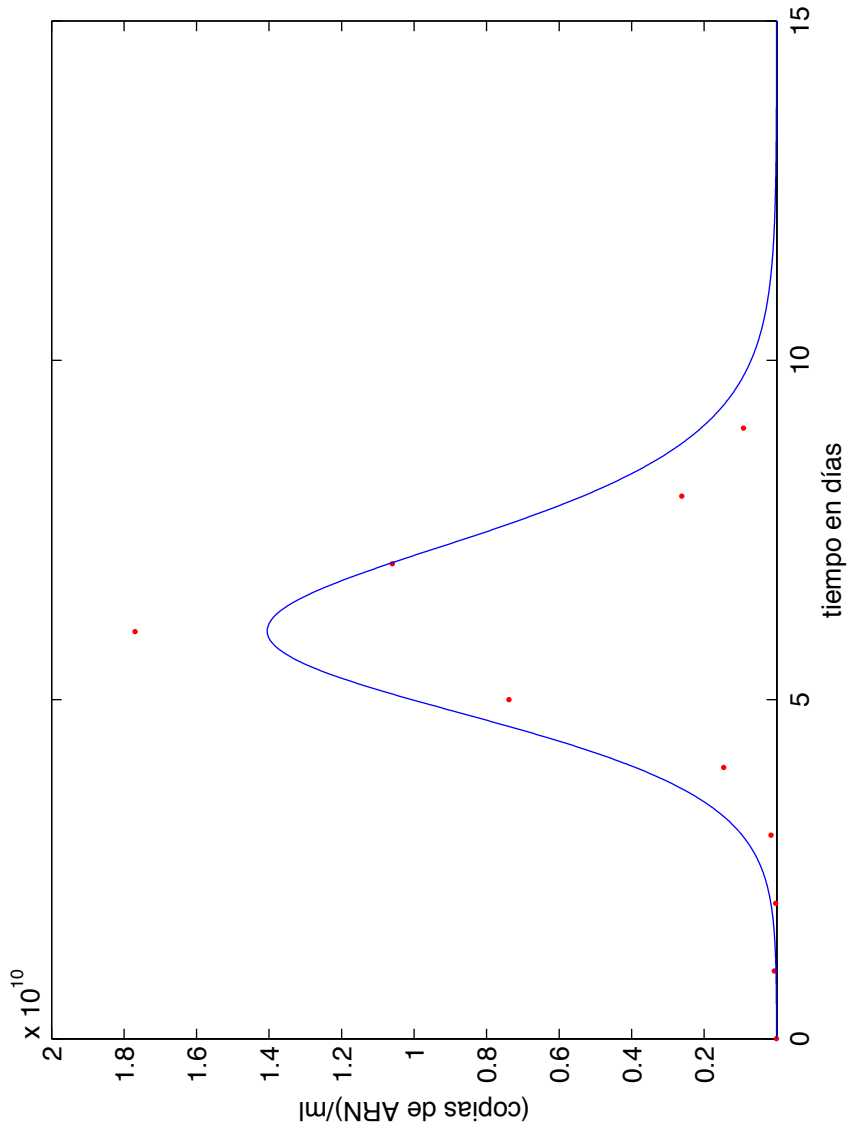


Figura 6.33: Solución numérica de la carga viral sin efecto de absorción, para el modelo con mortalidad de células susceptibles.

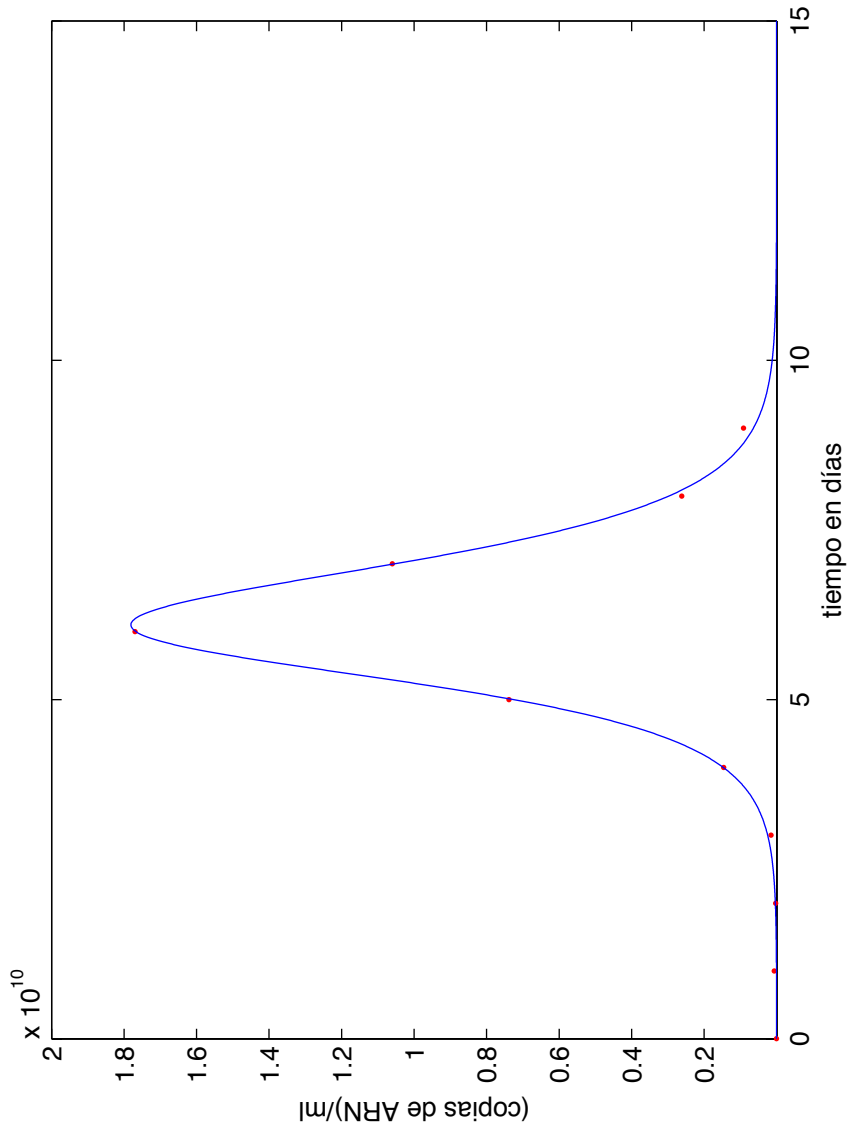


Figura 6.34: Solución numérica de la carga viral con efecto de absorción, para el modelo (6.2) con mortalidad de células susceptibles..

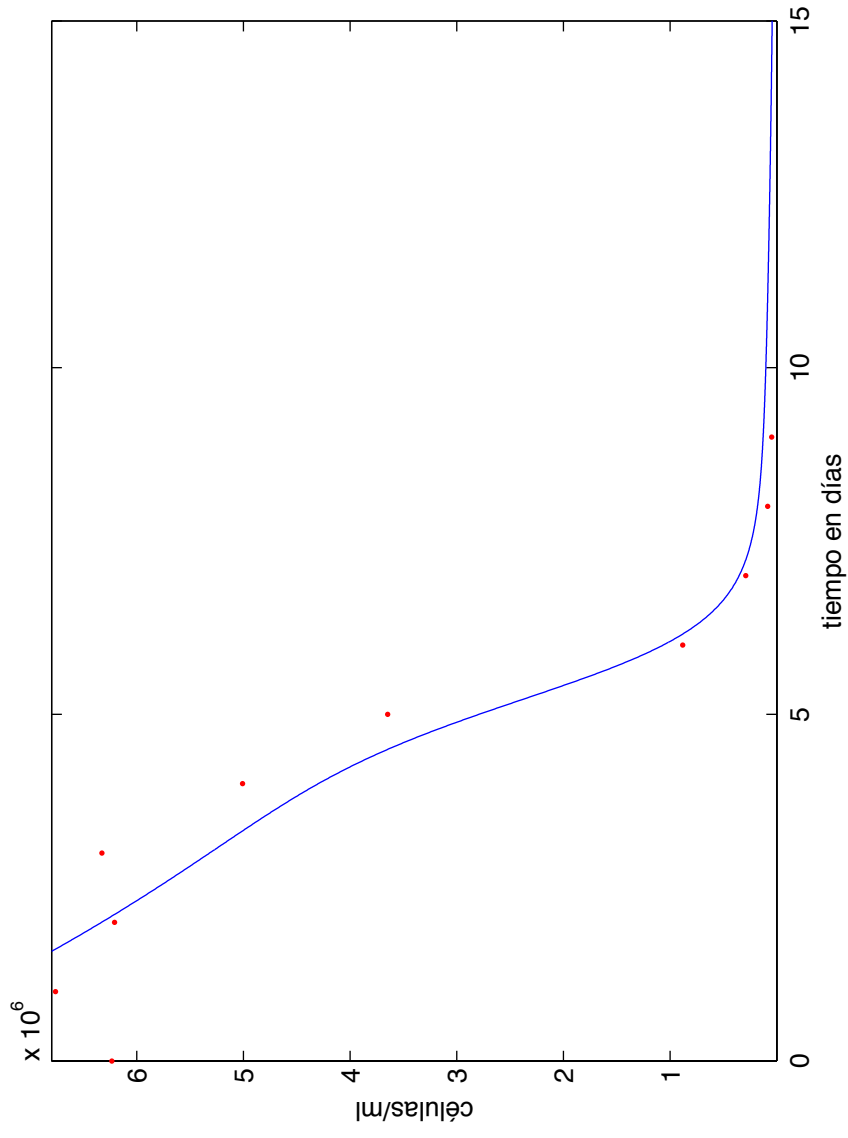


Figura 6.35: Solución numérica de las células susceptibles, sin efecto de absorción, para el modelo con mortalidad de células susceptibles.

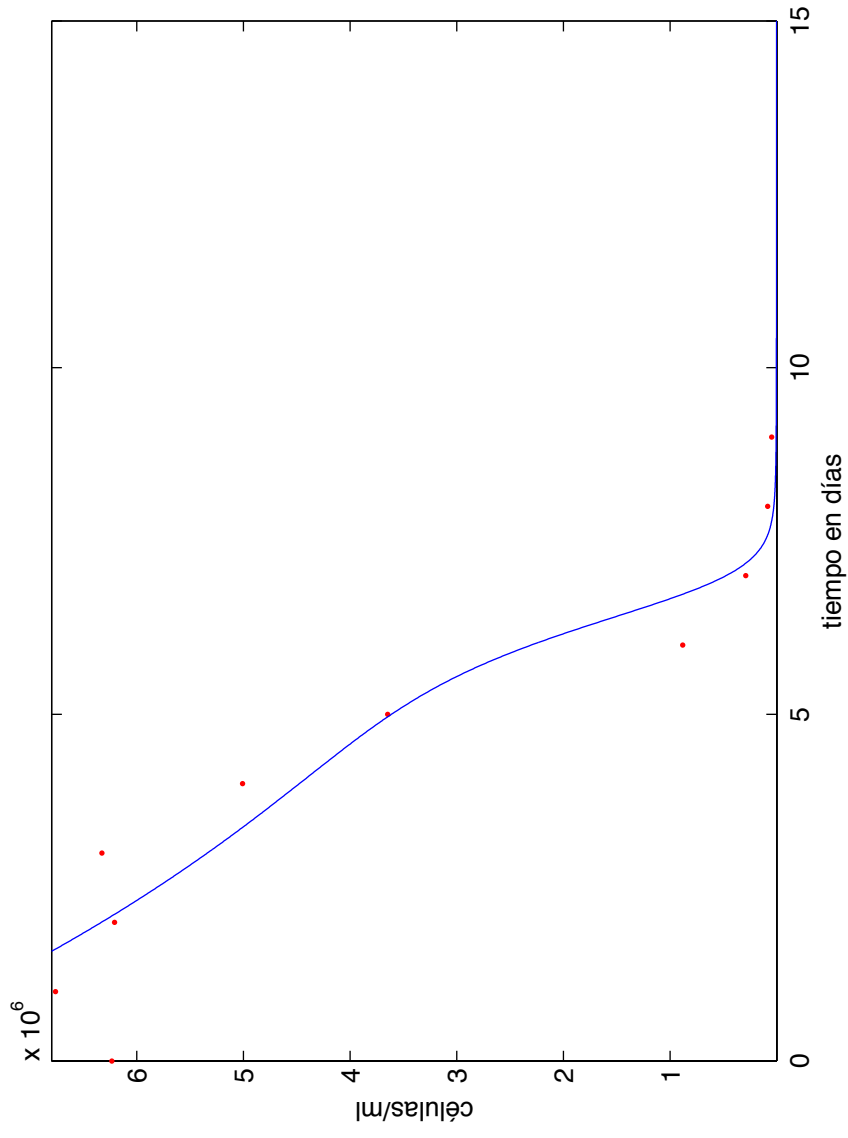


Figura 6.36: Solución numérica de las células susceptibles con efecto de absorción, para el modelo (6.2) con mortalidad de células susceptibles.

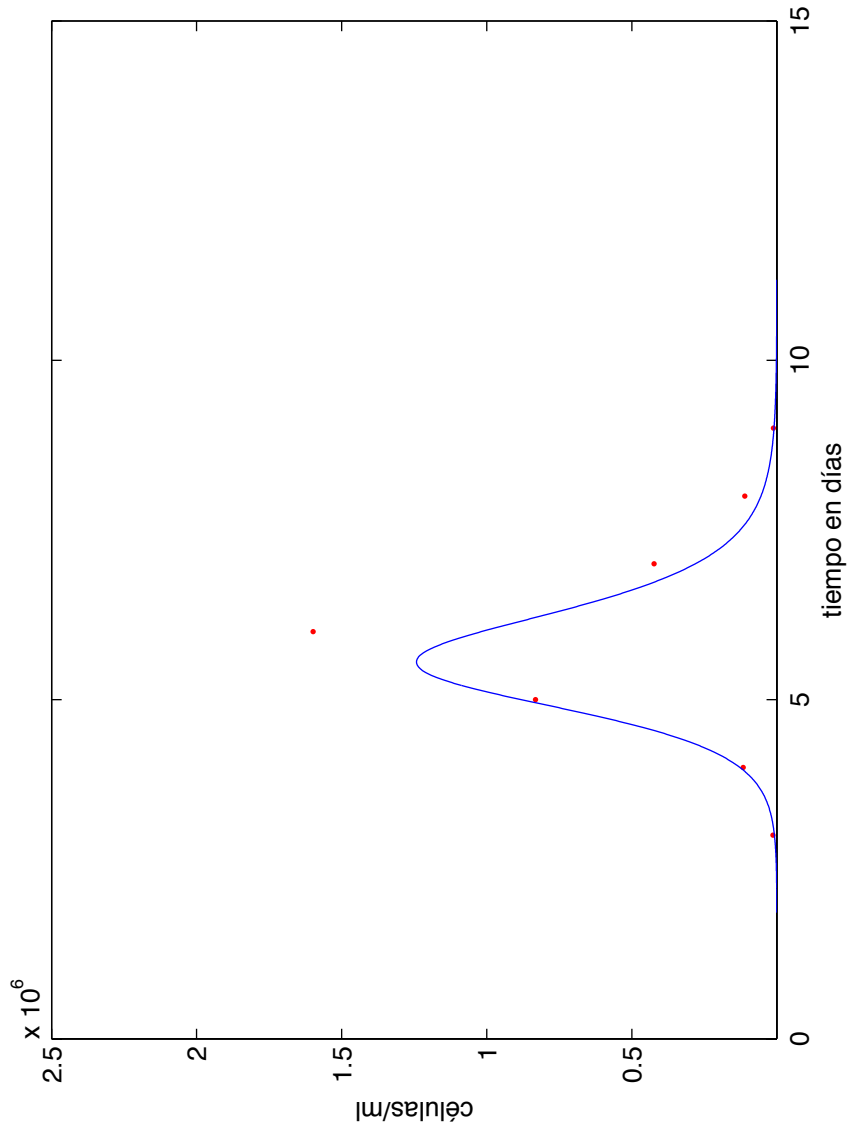


Figura 6.37: Solución numérica de las células infectadas sin efecto de absorción, para el modelo con mortalidad de células susceptibles.

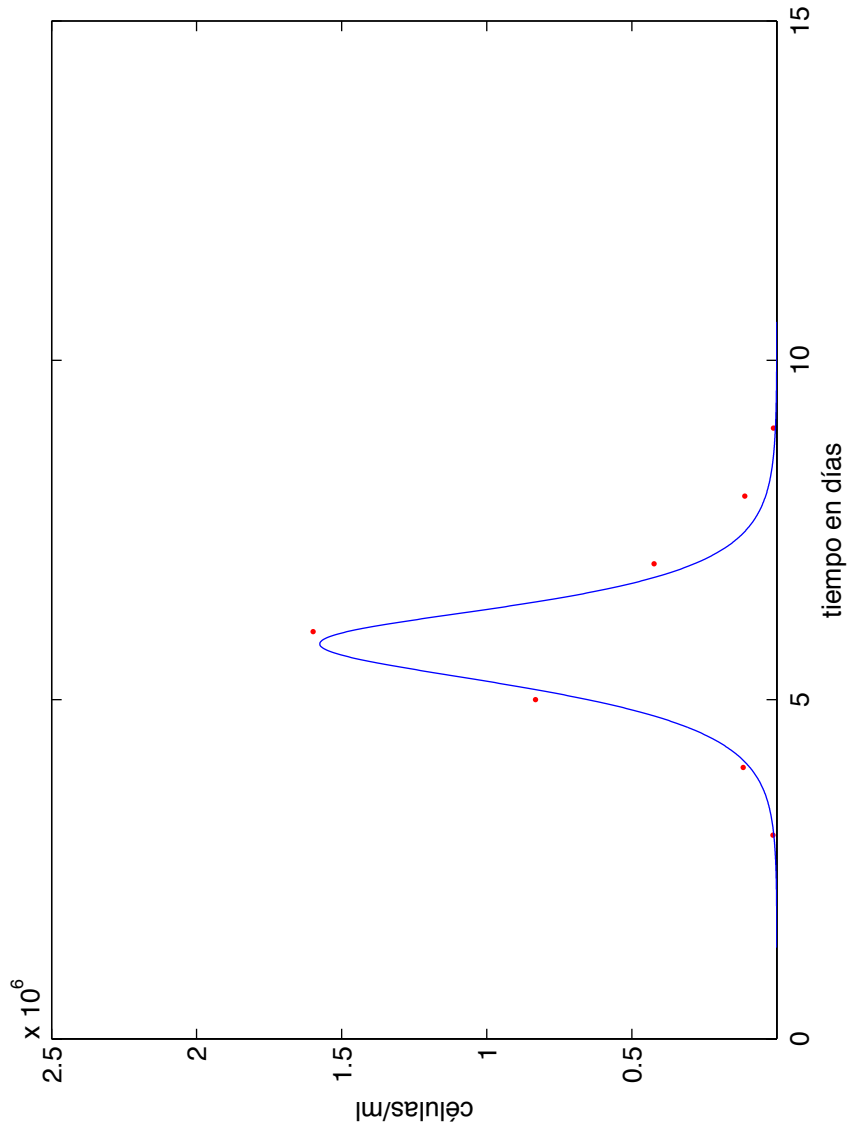


Figura 6.38: Solución numérica de las células infectadas con efecto de absorción, para el modelo (6.2) con mortalidad de células susceptibles.

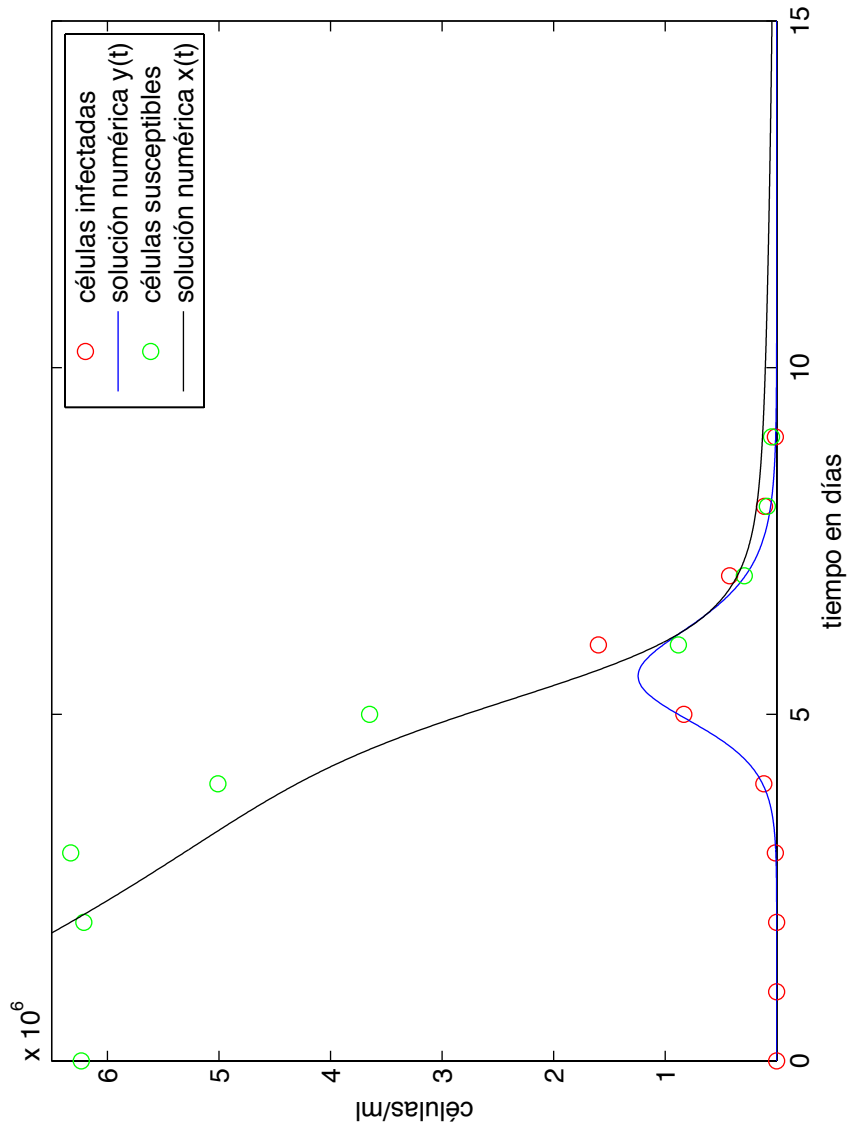


Figura 6.39: Células susceptibles contra infectadas sin efecto de absorción del modelo con mortalidad de células susceptibles.

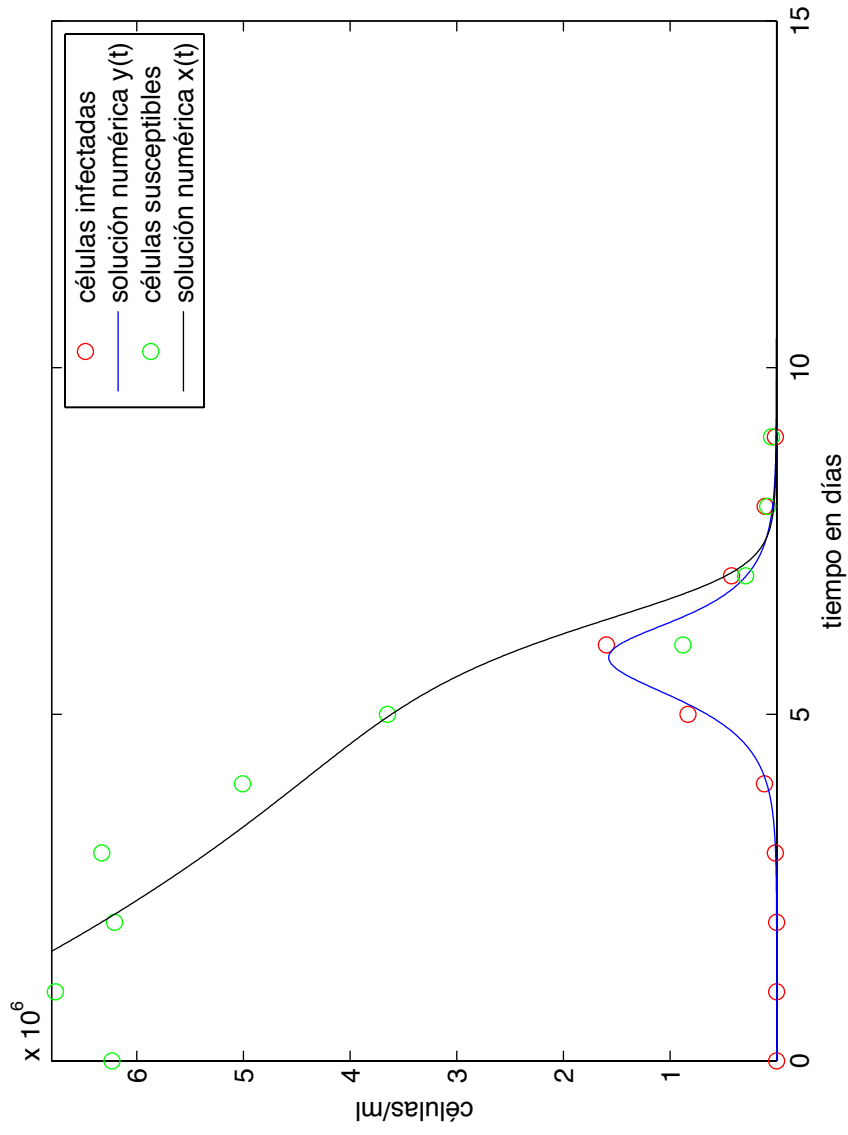


Figura 6.40: Células susceptibles contra infectadas con efecto de absorción del modelo (6.2) con mortalidad de células susceptibles.

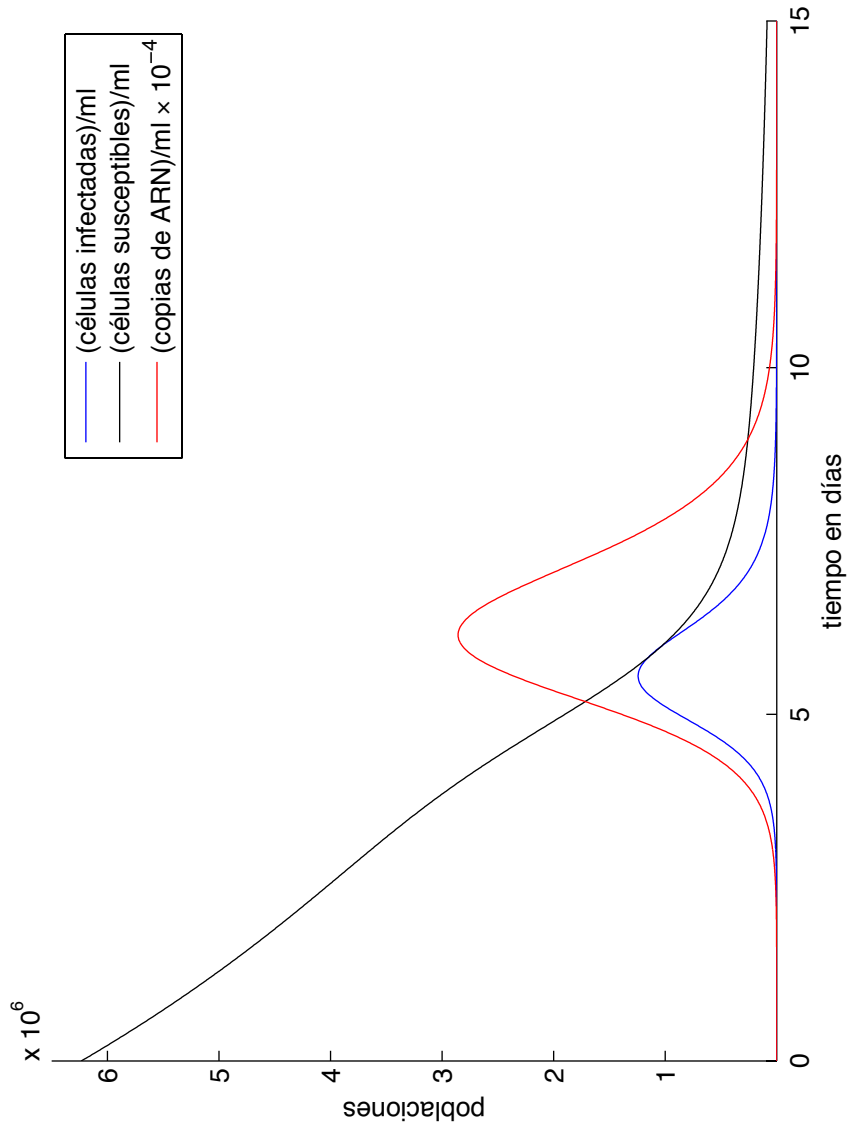


Figura 6.41: Células susceptibles, infectadas y carga viral sin efecto de absorción del modelo sin dinámica vital de células susceptibles

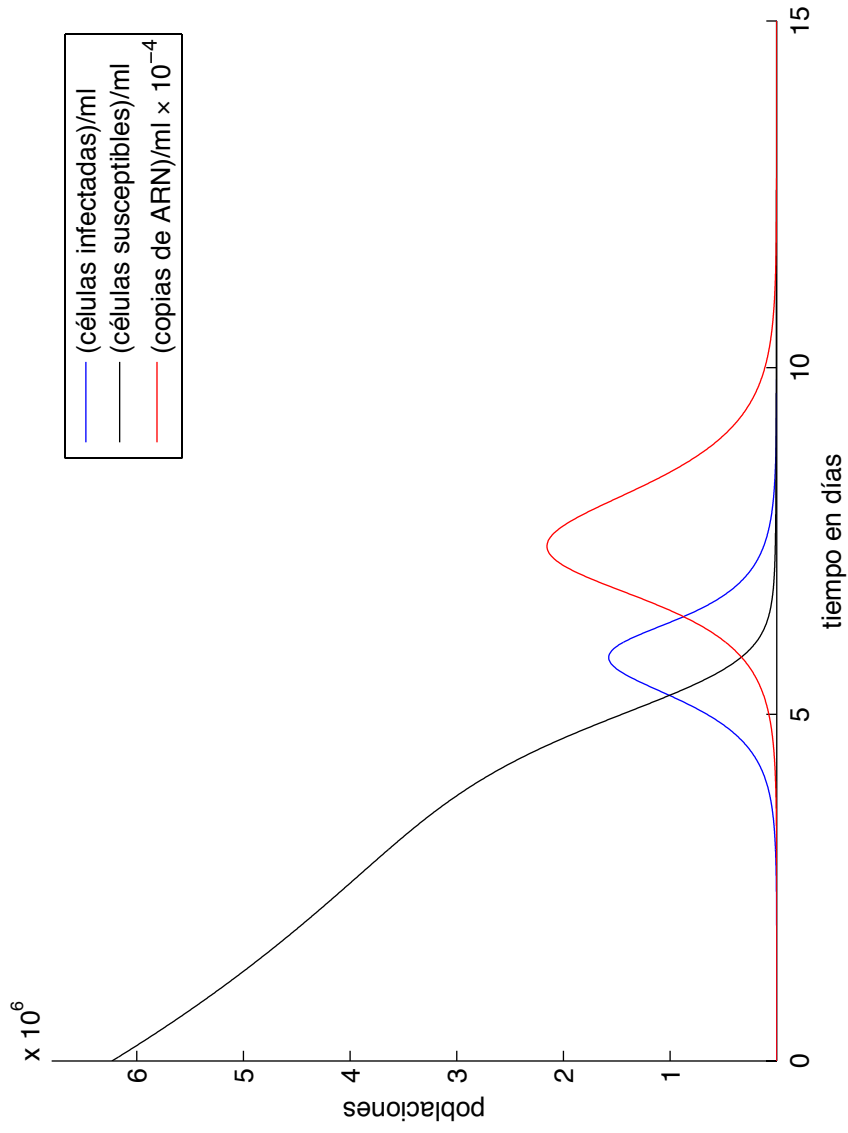


Figura 6.42: Células susceptibles, infectadas y carga viral con efecto de absorción del modelo (6.2) sin dinámica vital de células susceptibles

6.3.4. Modelo de infecciones viral que incorpora partículas infecciosas y no infecciosas

En este último modelo se incremento un poco la complejidad, en el sentido de adecuarlo para estimar los parámetros. Es un sistema que va a involucrar partículas infecciosas en la carga viral de virus infecciosos y en la carga total de virus. De esta manera existen otros parámetros los cuales describimos a continuación.

- q , tasa de virus infeccioso que se vuelven no infecciosos (*copias de RNA*)(día)/(células),
- c_{ARN} , tasa de declinación viral (*copias de RNA*)(día)/(células),
- sp , tasa de producción viral infeccioso (*copias de RNA*)(día)/(células),
- $(1 - s)p$, tasa de producción viral no infeccioso (*copias de RNA*)(día)/(células).

El modelo que incluye partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción esta dado por el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t) \\
 \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t) \\
 \dot{v}(t) &= spy(t) - qv(t) - c_{ARN}v(t) \\
 \dot{v}_{NI}(t) &= (1 - s)py(t) + qv(t) - c_{ARN}v_{NI}(t).
 \end{aligned}
 \tag{6.3}$$

Debido a que sólo se tiene como datos la serie de tiempo de la carga viral total no se puede utilizar directamente el modelo (6.3). Esto nos conduce a pensar en un modelo adecuado a los datos para estimar los parámetros.

Observación 6.3.3. *Es difícil encontrar datos de experimentos que involucren células susceptibles, infecciosas y virus, siendo aun mas difícil encontrar experimentos donde involucren la carga viral de virus infecciosos y no infecciosos (ver [18], [20]).*

Para adecuar el modelo (6.3) a los datos se modificó el sistema, quitando la ecuación de partículas no infecciosas y sumando las ecuaciones de las partículas infecciosas y no infecciosas, obtenemos una ecuación de la carga viral total y por consiguiente obtenemos

el siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\
 \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\
 \dot{v}(t) &= spy(t) - (q + c_{ARN})v(t), \\
 \dot{v}_T(t) &= py(t) - c_{ARN}v_T(t).
 \end{aligned} \tag{6.4}$$

La cuarta ecuación del sistema (6.4) tiene mucho que ver con los modelos (3.1) y (4.1), dice que la carga viral total depende de la tasa de partículas virales p producidas por una célula infectada $y(t)$, menos la tasa de declinación c_{ARN} de virus. Para describir la validación del último modelo (6.4) consideramos los siguientes cuatro casos;

- i) sin absorción $m = n = 0$;
- ii) con absorción en la carga viral total $m > 0$ y sin absorción en la carga de virus infecciosos $n = 0$;
- iii) con absorción en la carga de virus infecciosos $n > 0$ y sin absorción en la carga de virus no infecciosos $m > 0$ y
- iv) carga viral en las dos poblaciones de virus $m > 0$ y $n > 0$.

De esta manera el modelo (6.4) modificado, de acuerdo a la explicación previa y que involucra los efectos de absorción esta dado por

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= -\mu x(t) - \beta x(t)v(t), \\
 \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - \delta y(t), \\
 \dot{v}(t) &= spy(t) - (q + c_{ARN})v(t) - n\beta x(t)v(t), \\
 \dot{v}_T(t) &= py(t) - c_{ARN}v_T(t) - m\beta x(t)v_T(t).
 \end{aligned} \tag{6.5}$$

En este estudio se tomaron los datos de la carga viral para ajustar la ecuación de la carga viral total. Dejando fijos los parámetros $\delta = 2$; $c = 2.09$; $q = 0.93$; $\mu = 0.21$, (tomados de [20] y [18]) y $s = 0.6$, el cual se estimó y se fijo ya que se mantenía aproximadamente constante en todos los casos obtuvimos, para la condición inicial $(x(0), y(0), v(0), v_T(0)) = (6240000.0, 0.015, 0.25, 1940000)$, utilizando la estrategia de la sección 6.2 los resultados que se muestran en el Cuadro 6.5.

A partir del Cuadro 6.5 observamos una diferencia de la SCR en los cuadro casos. La carga viral total del día cero al día nueve es casi la misma en los cuatro casos lo cual es relativamente bueno e indica que la replicación viral en nueve días es aproximadamente 4×10^{10} , en otras palabras al incubar 6240000.0 células susceptibles y 1940000 virus se obtiene un total de 4×10^{10} (copias de RNA)(día)/(células) en nueve días.

Lo mejor de este modelo es que los parámetros β y p no variaron demasiado entre los cuatro casos que se contemplan en esta subsección, en donde, si recordamos lo que significa cada uno de estos parámetros, β es el número de encuentros efectivos célula-virus y p es la producción de virus por célula infectada.

Modelo sin absorción	Modelo con absorción $m > 0$
$\beta = 18.87633 \times 10^{-11}$	$\beta = 18.87632 \times 10^{-11}$
$p = 86903.05357227114$	$p = 86903.09899235350$
$n = 0$	$n = 0$
$m = 0$	$m = 0.00000010594$
Carga viral total = $3.980526699989668 \times 10^{10}$	Carga viral total = $3.980528423209685 \times 10^{10}$
Carga viral máxima el día 6	Carga viral máxima el día 6
$SCR = 9.240592317972082 \times 10^{17}$	$SCR = 9.240592312560964 \times 10^{17}$

Modelo con absorción $n > 0$	Modelo con absorción $m > 0$ y $n > 0$
$\beta = 18.87632 \times 10^{-11}$	$\beta = 18.87632 \times 10^{-11}$
$p = 86903.10068162457$	$p = 86903.09627942039$
$n = 0.0000103702$	$n = 0.00001049585$
$m = 0$	$m = 0.00000010363$
Carga viral total = $3.980528478049553 \times 10^{10}$	Carga viral total = $3.980528589579915 \times 10^{10}$
Carga viral máxima el día 6	Carga viral máxima el día 6
$SCR = 9.240592316113376 \times 10^{19}$	$SCR = 9.240592312683928 \times 10^{17}$

Cuadro 6.5: Estimación de parámetros del modelo (6.5), los cuatro casos mencionados.

De los datos del Cuadro 6.5 y la expresión p/δ se tiene que en promedio cada célula infectada produce 43452 virus en los cuatro casos contemplados.

En las Figuras 6.43, 6.44, 6.45 y 6.46, se muestran las soluciones numéricas de la carga viral total $v_T(t)$, en las cuales no se percibe diferencia sustancial con respecto a los datos observados. Se percibe un punto máximo en el día 6 y después del día 10 han declinado ya casi todos los virus.

La solución numérica para las células susceptibles $x(t)$ no fue del todo satisfactoria como se muestra en las Figuras 6.47, 6.48, 6.49 y 6.50, se ajustaron mejor después del día 6, obteniendo que después de que ha disminuido considerablemente la densidad de células susceptibles es más difícil que se infecten teniendo así un decrecimiento de su densidad después del día 9.

Se mejoró la solución numérica de las células infectadas $y(t)$ aunque no se observa diferencia entre los cuatro casos presentados en las gráficas de las Figuras 6.51, 6.52, 6.53 y 6.54; se observa que en el día 10 la densidad de su población es cero.

Como el experimento del cual se obtuvieron los datos no contempla la carga viral infecciosa, no podemos dar una comparación de qué tanto se acerca o describe a los datos reales, lo que se puede decir es que la carga viral tiene un máximo en el día seis y después los virus infecciosos declinan, esto se puede apreciar en las gráficas de las Figuras 6.55, 6.56, 6.57 y 6.58.

En las Figuras 6.59, 6.60, 6.61 y 6.62, se muestra una comparación entre la densidad de células susceptibles e infecciosas; cuando la densidad de células infectadas a llegado a su máximo ha infectado a más de la mitad de células susceptibles.

En las Figuras 6.63, 6.64, 6.65 y 6.66 se muestra una comparación entre la solución numérica de la carga viral total e infecciosa, se puede observar que las dos poblaciones se comportan de manera similar, tienen un valor máximo en el día 6, pero la carga viral infecciosa en el punto máximo es menos de la mitad que la carga viral total.

Por último en las Figuras 6.67, 6.68, 6.69 y 6.70 mostramos la solución numérica de las cuatro poblaciones $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$ y $v_T(t)$. Cabe mencionar que se tomó una escala adecuada en las cargas virales para poder observar las tres poblaciones, el máximo de la carga viral total e infecciosa se obtiene tiempo después de que células infecciosas tocaron su máximo y la densidad de células susceptibles a disminuido a mas de la mitad de su densidad.

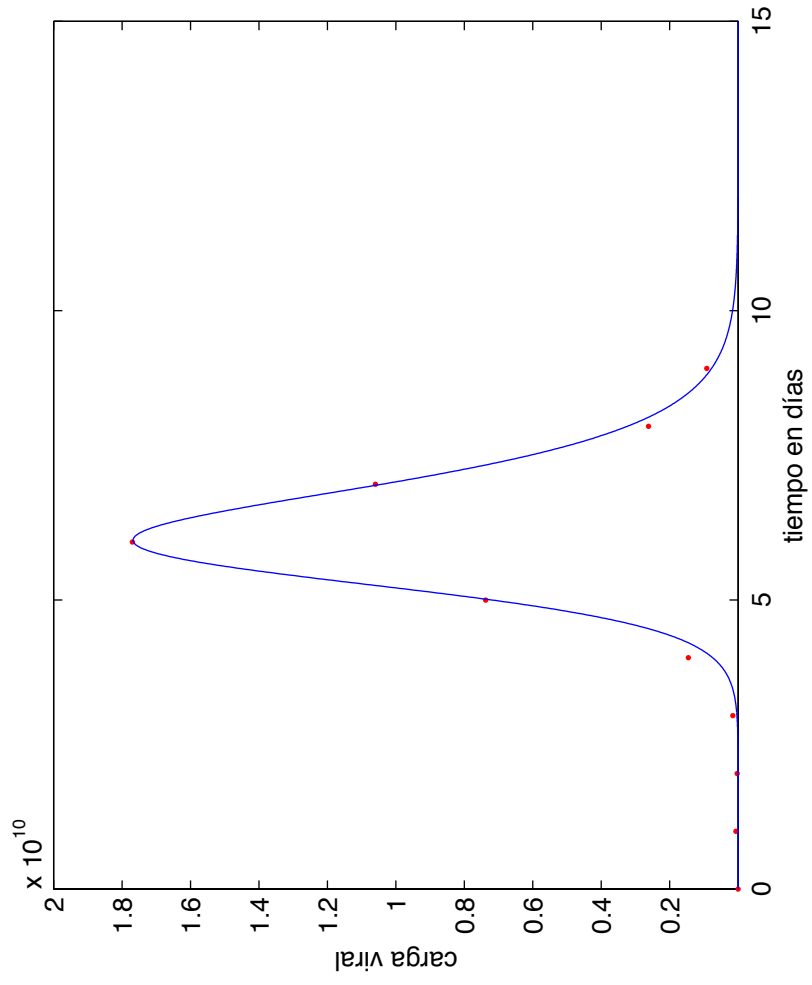


Figura 6.43: Solución numérica de la carga viral total, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

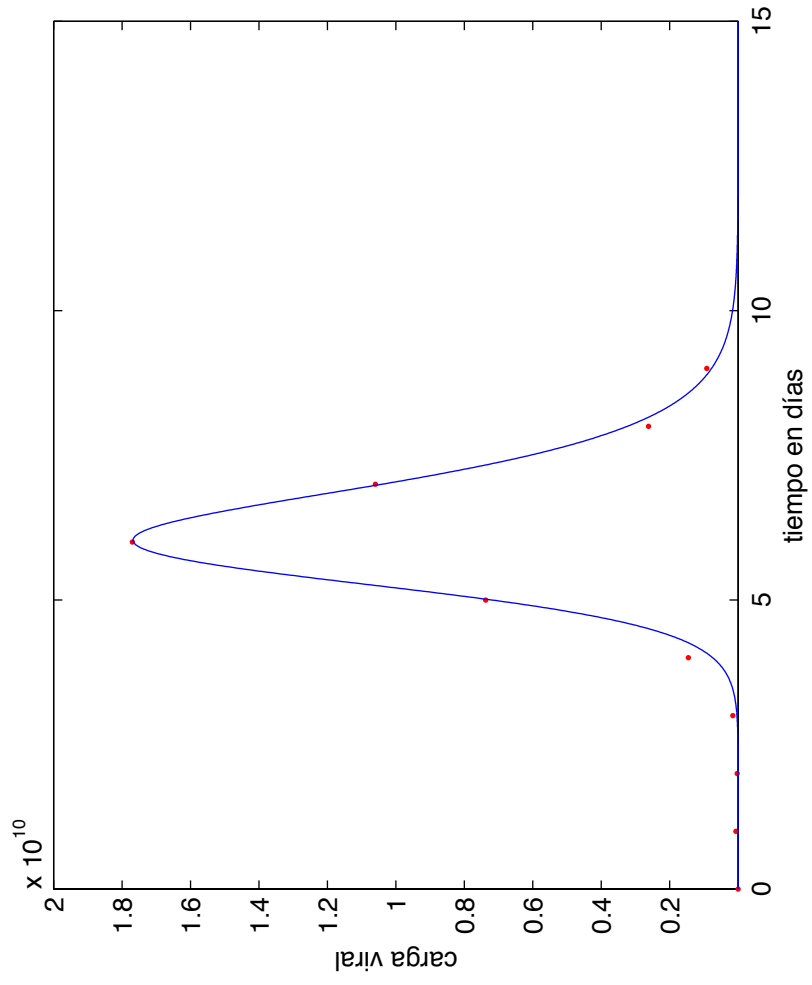


Figura 6.44: Solución numérica de la carga viral total, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

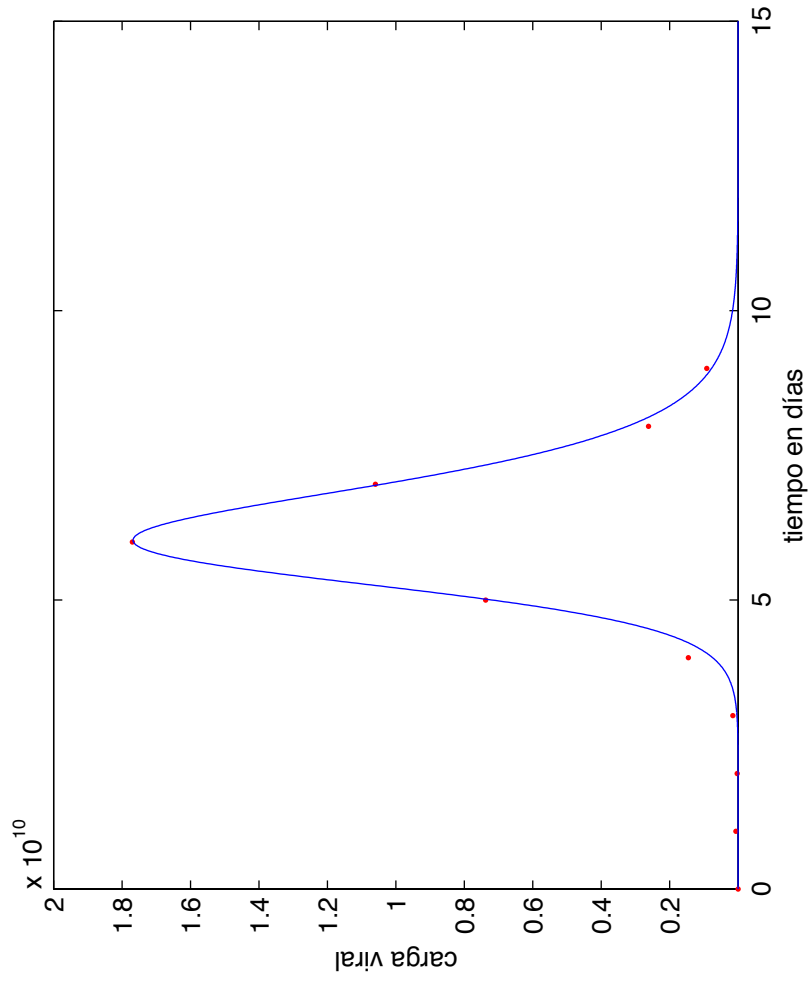


Figura 6.45: Solución numérica de la carga viral total, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

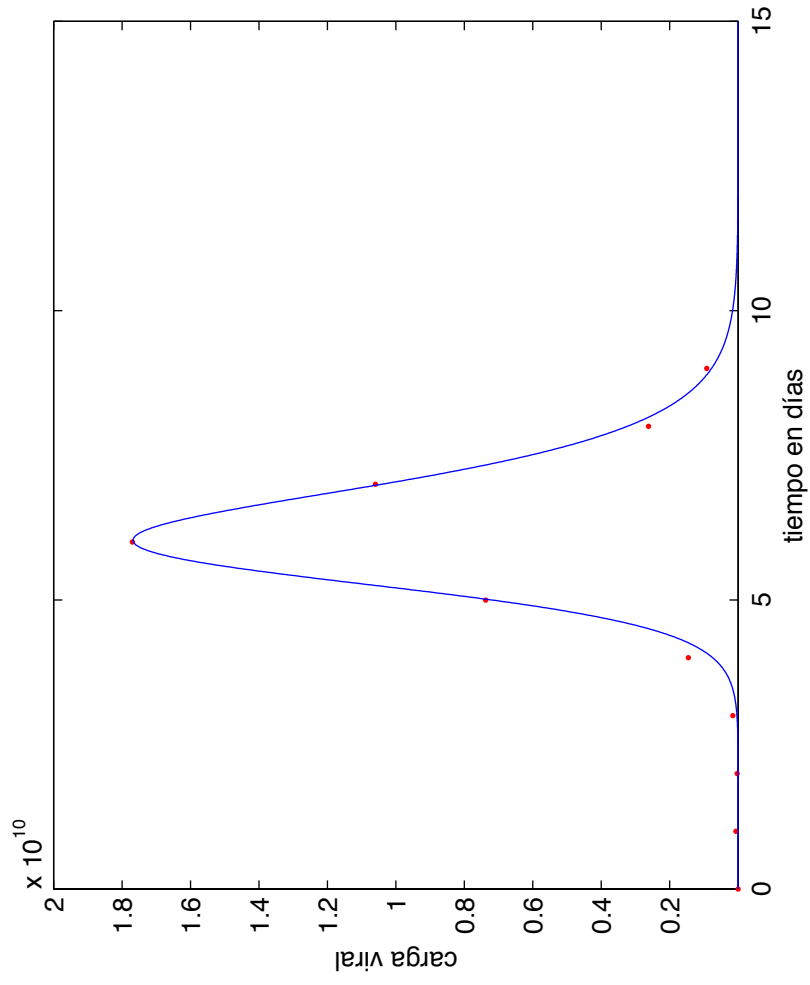


Figura 6.46: Solución numérica de la carga viral total, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

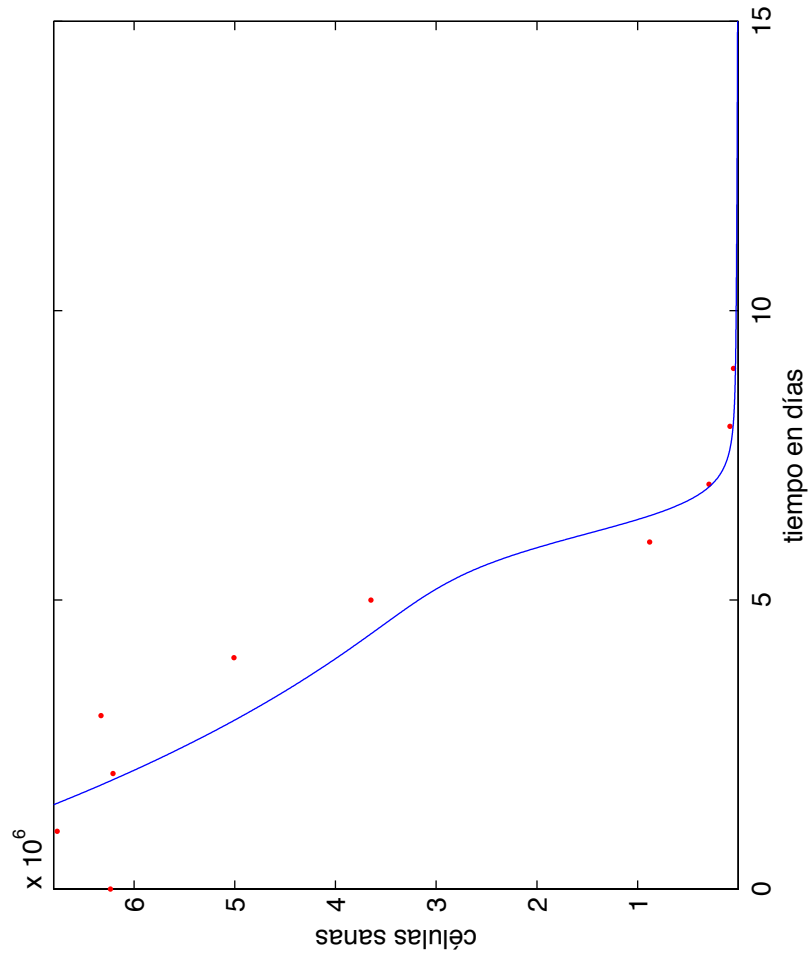


Figura 6.47: Solución numérica de células susceptibles, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

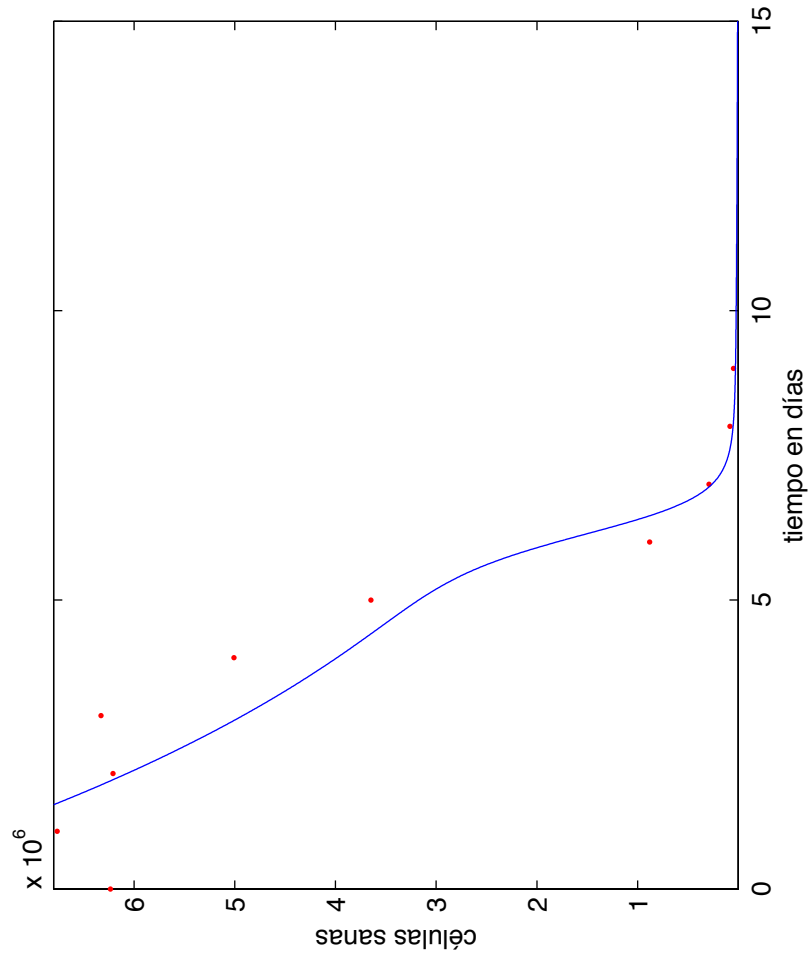


Figura 6.48: Solución numérica de células susceptibles, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

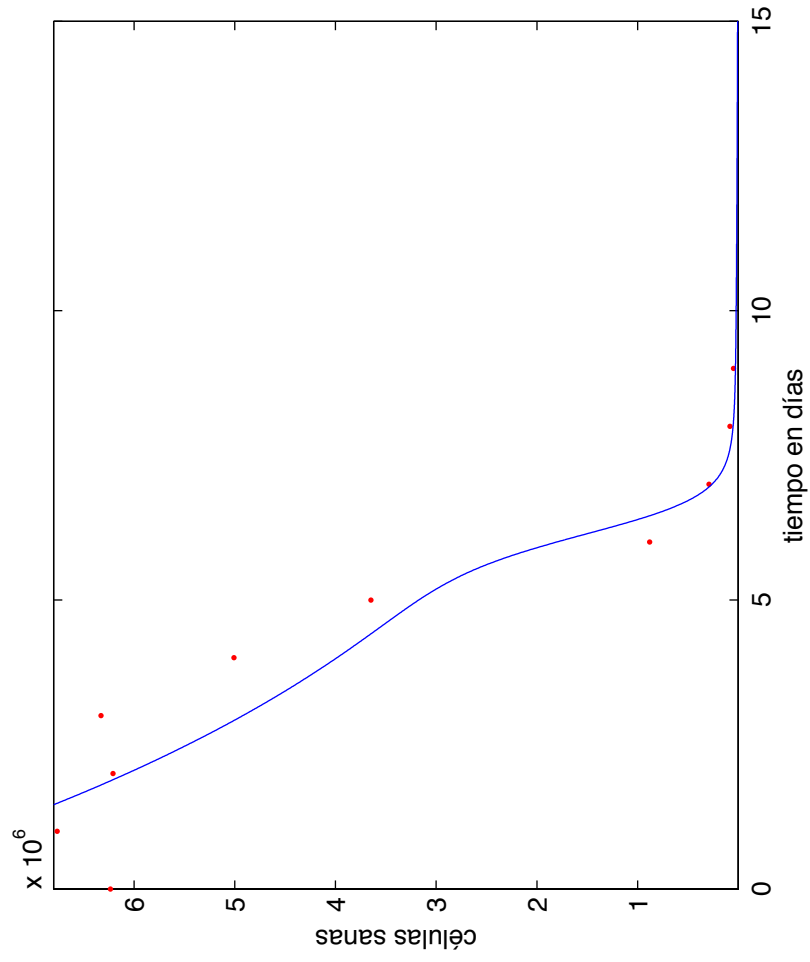


Figura 6.49: Solución numérica de células susceptibles, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

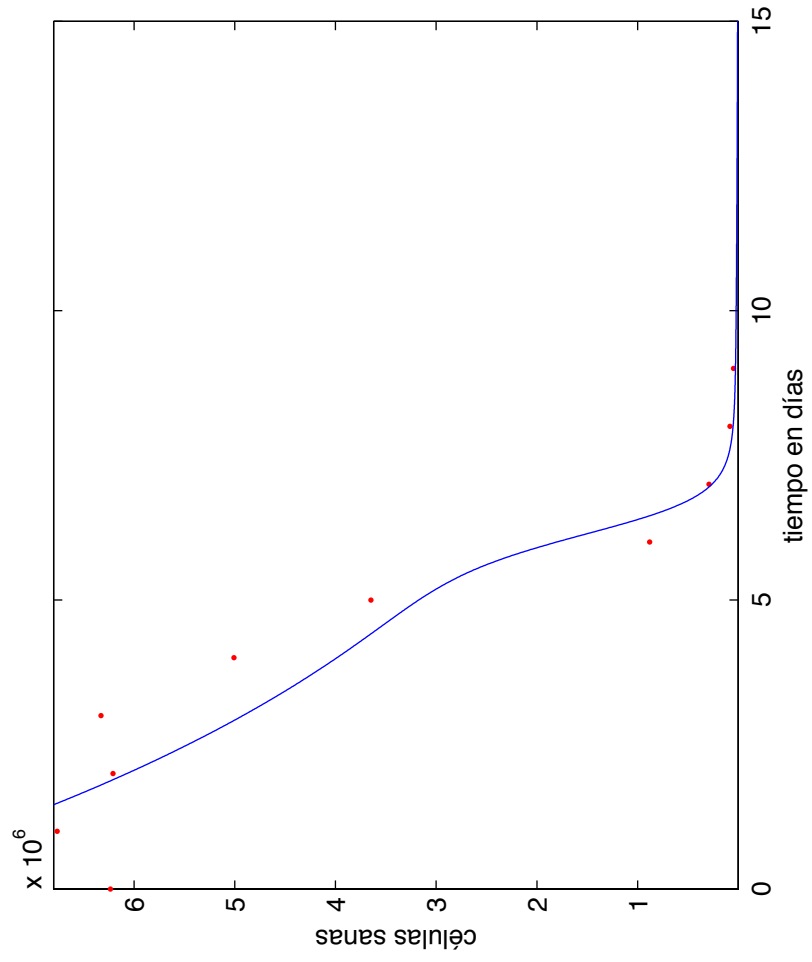


Figura 6.50: Solución numérica de células susceptibles, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

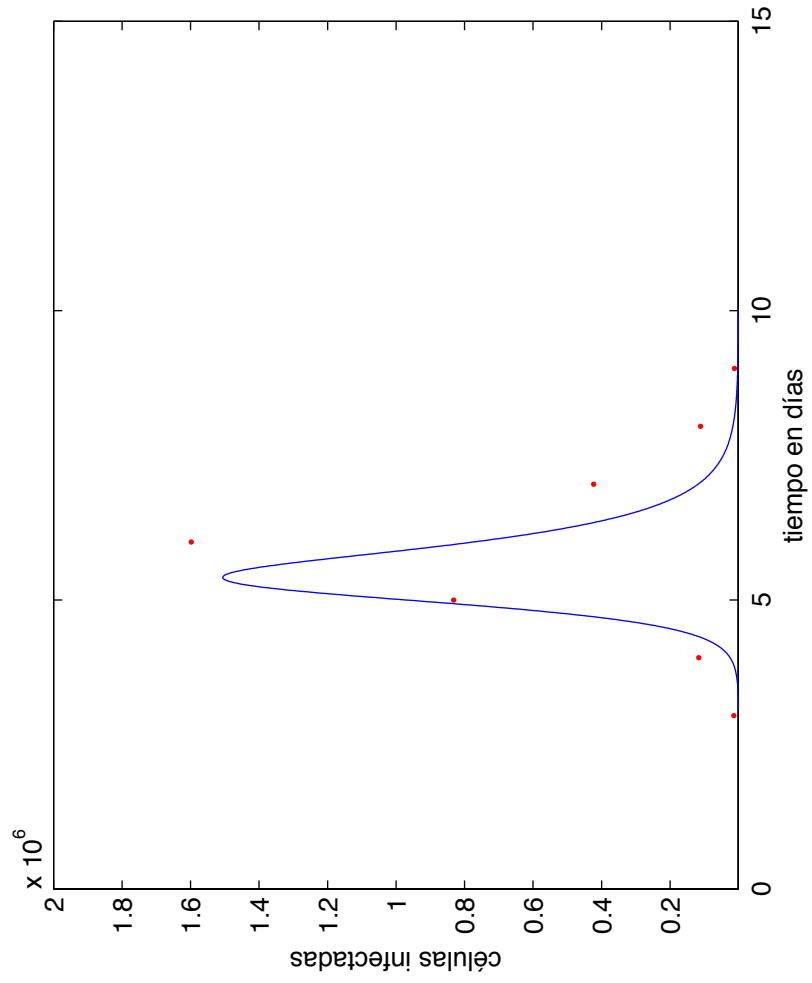


Figura 6.51: Solución numérica de células infecciosas, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

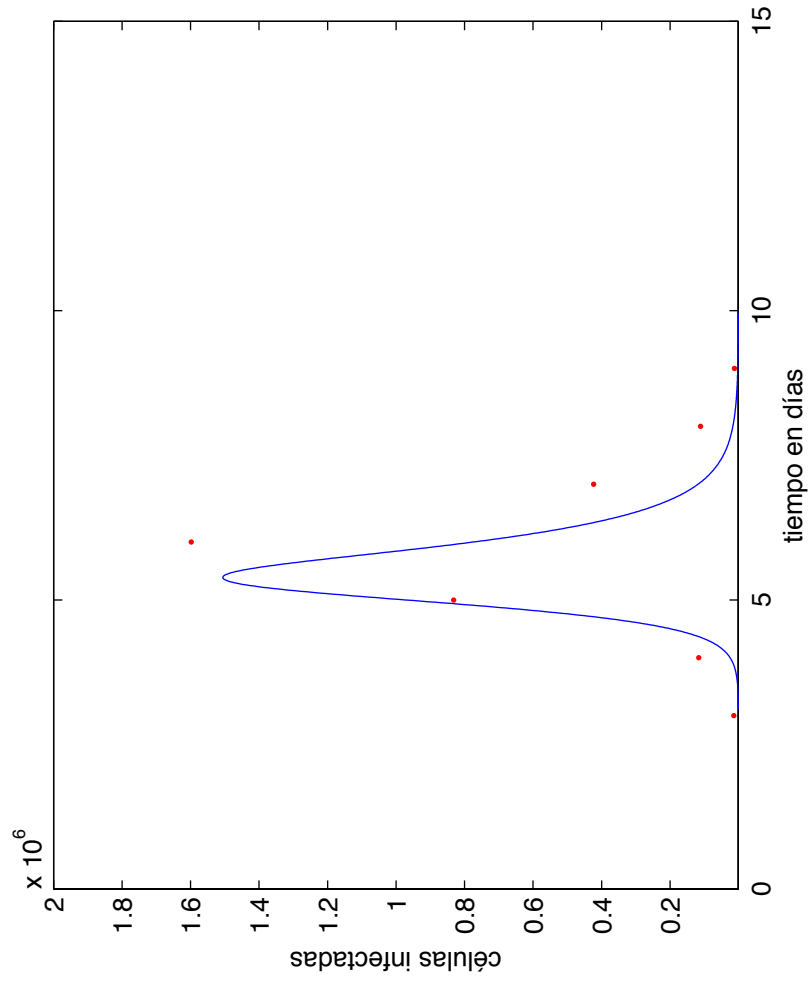


Figura 6.52: Solución numérica de células infecciosas, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

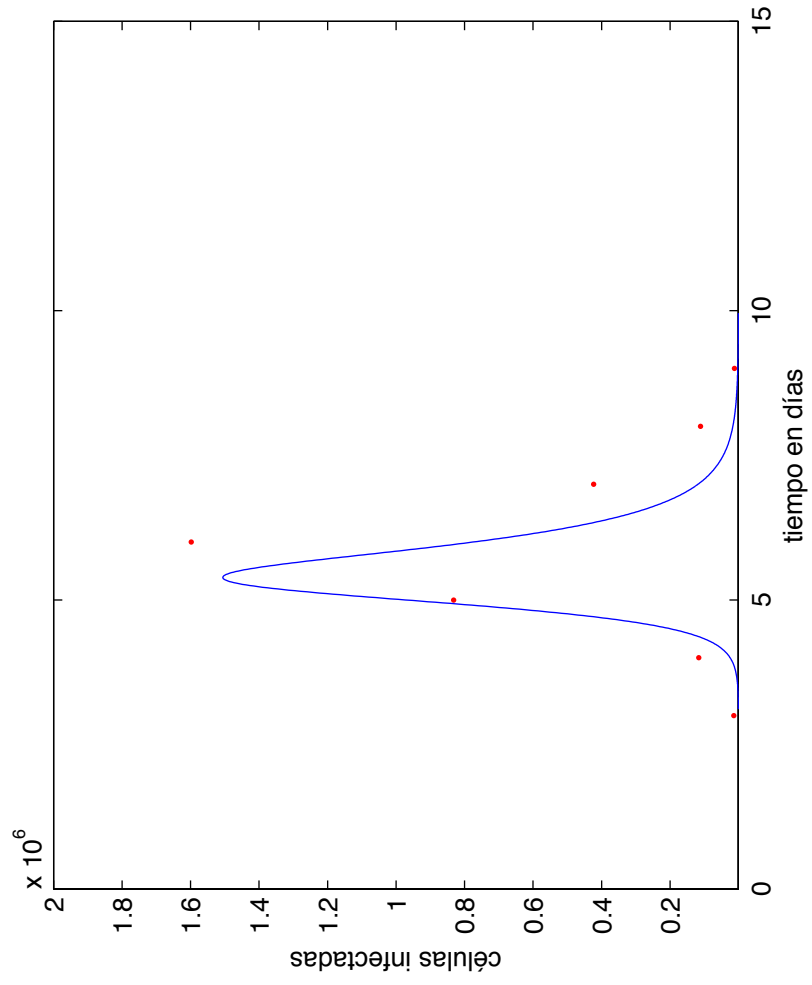


Figura 6.53: Solución numérica de células infecciosas, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

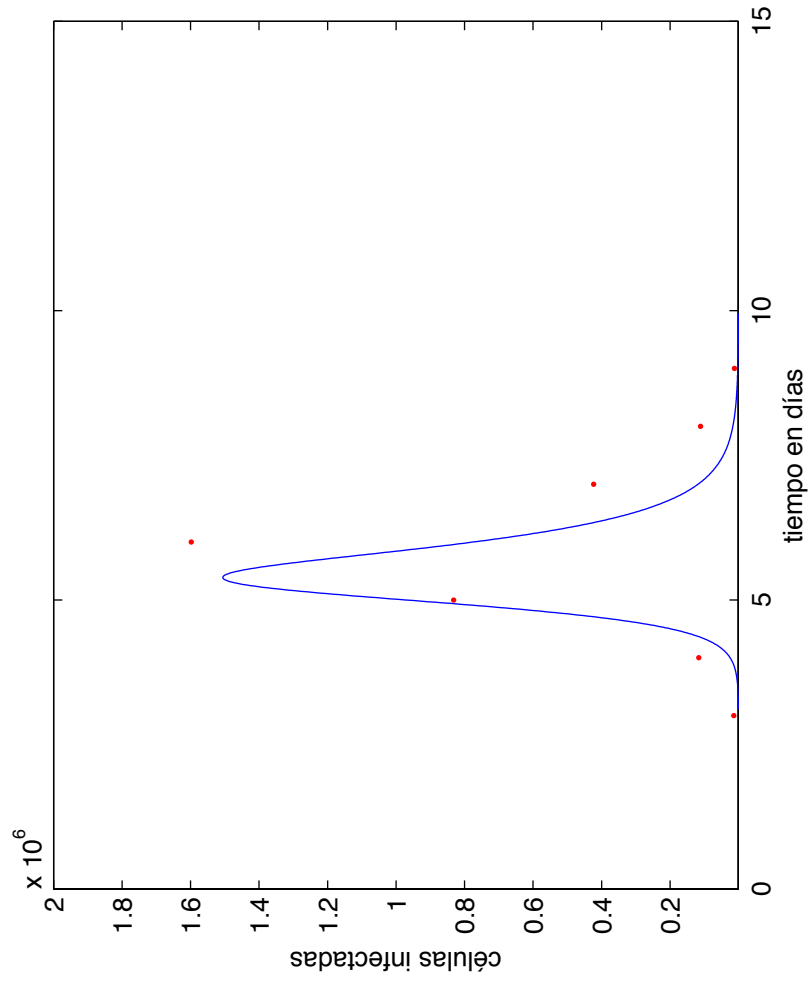


Figura 6.54: Solución numérica de células infecciosas, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

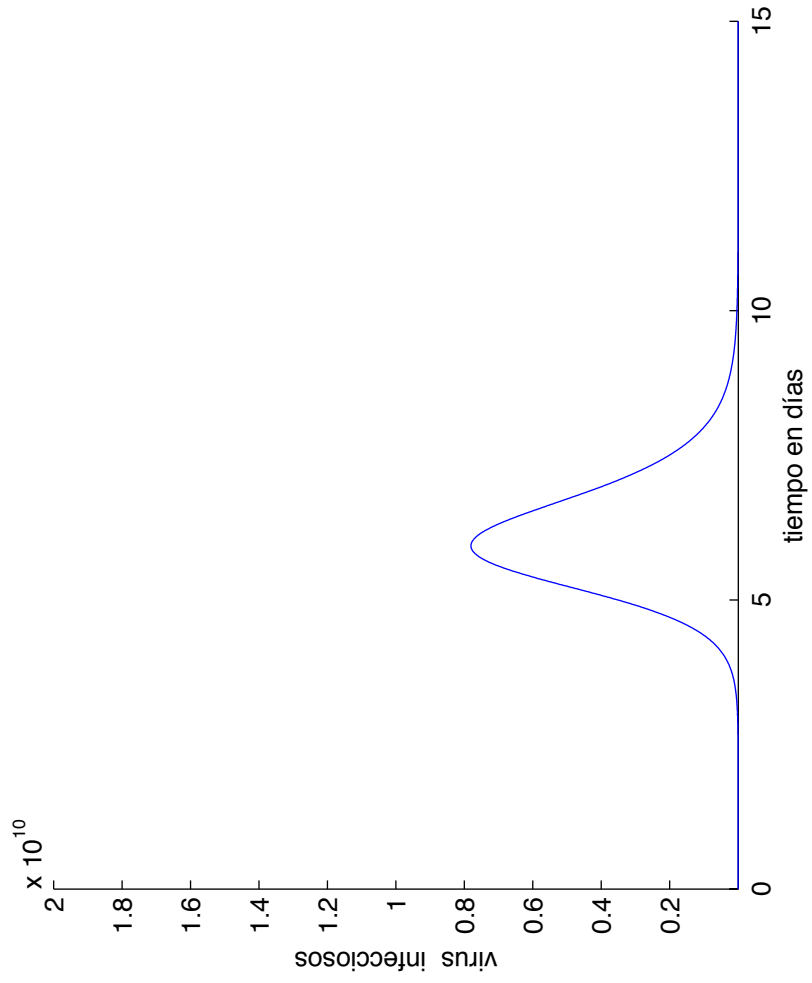


Figura 6.55: Solución numérica de virus infecciosos, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

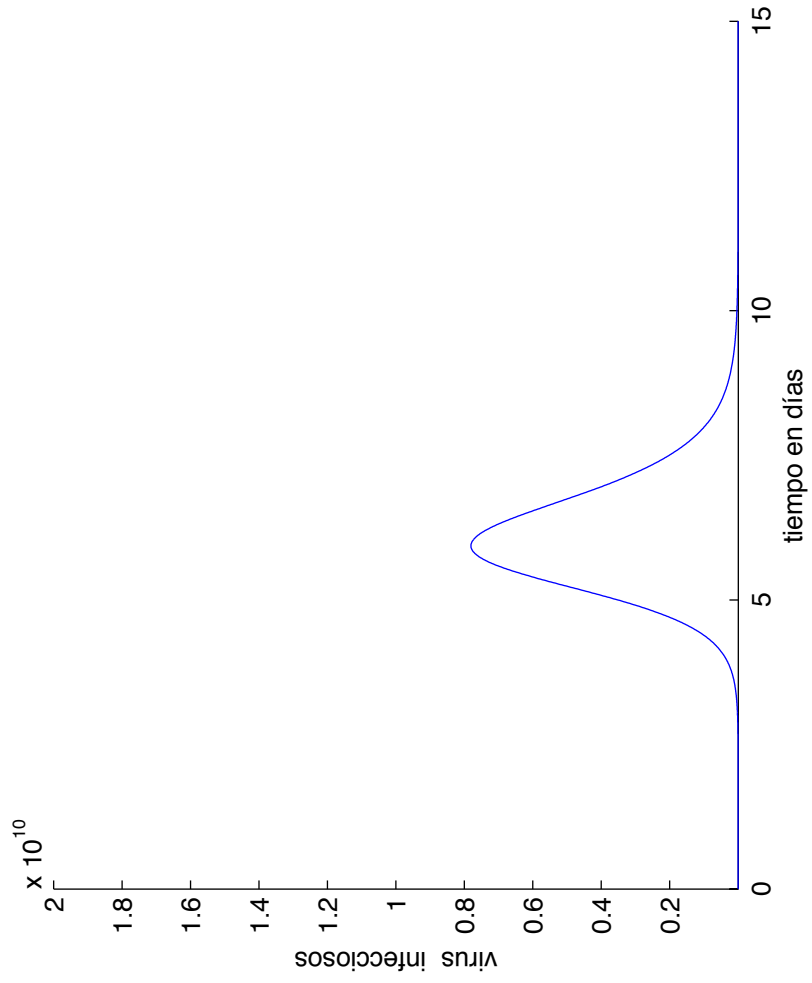


Figura 6.56: Solución numérica de de virus infecciosos, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

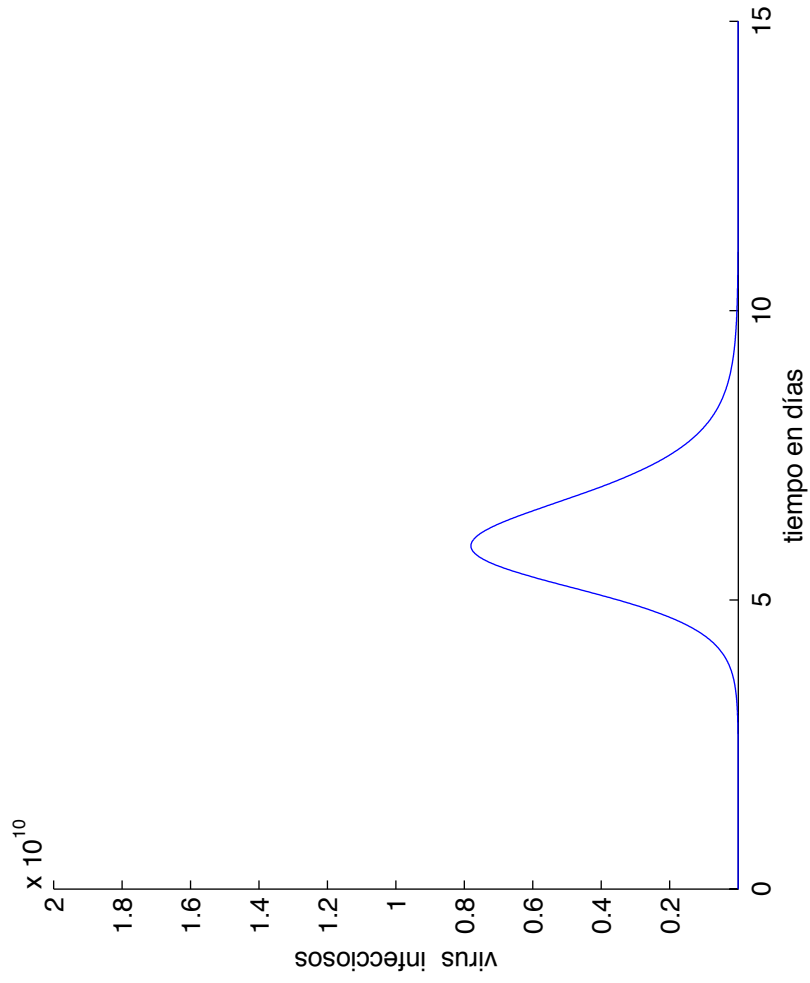


Figura 6.57: Solución numérica de virus infecciosos, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

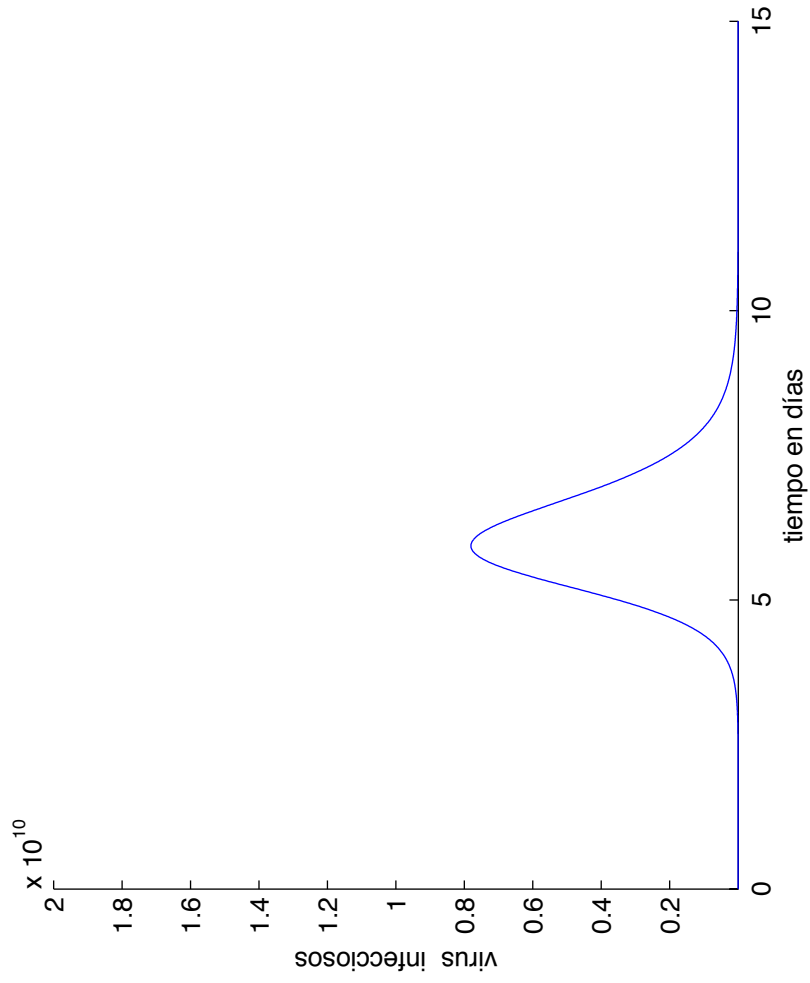


Figura 6.58: Solución numérica de virus infecciosos, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

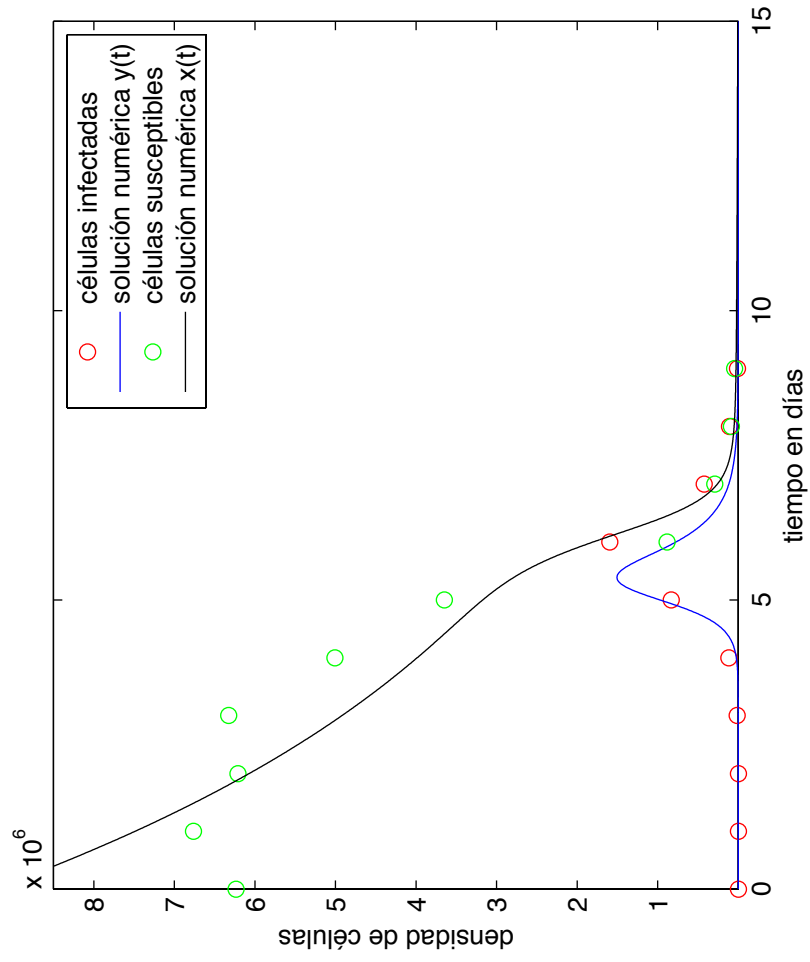


Figura 6.59: Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

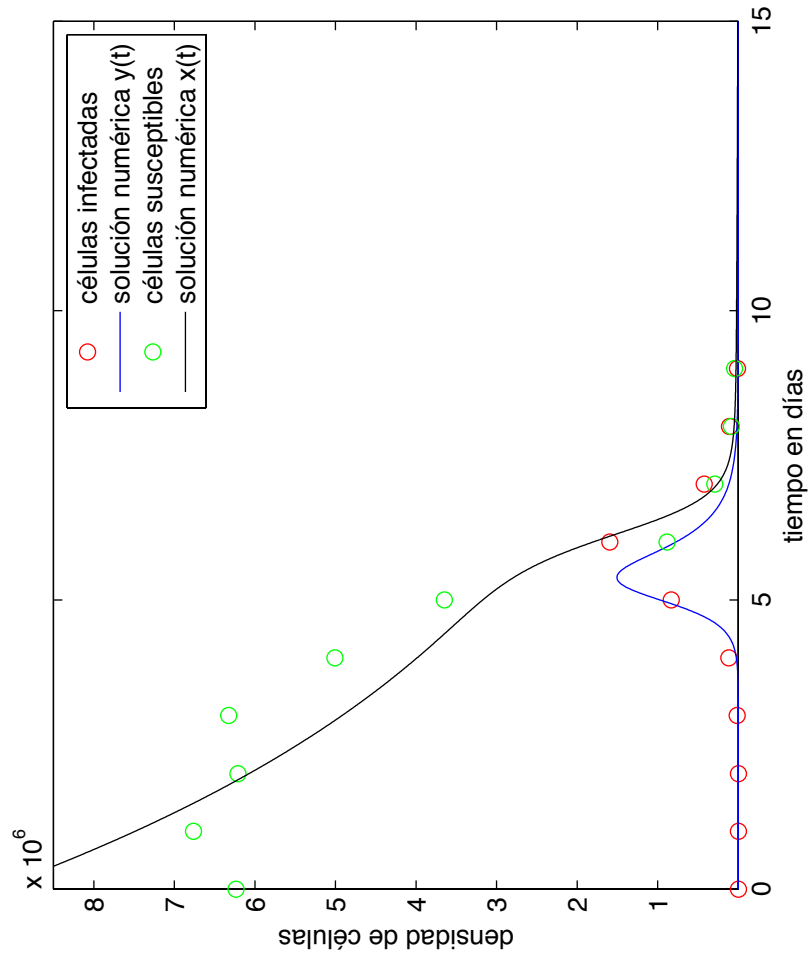


Figura 6.60: Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

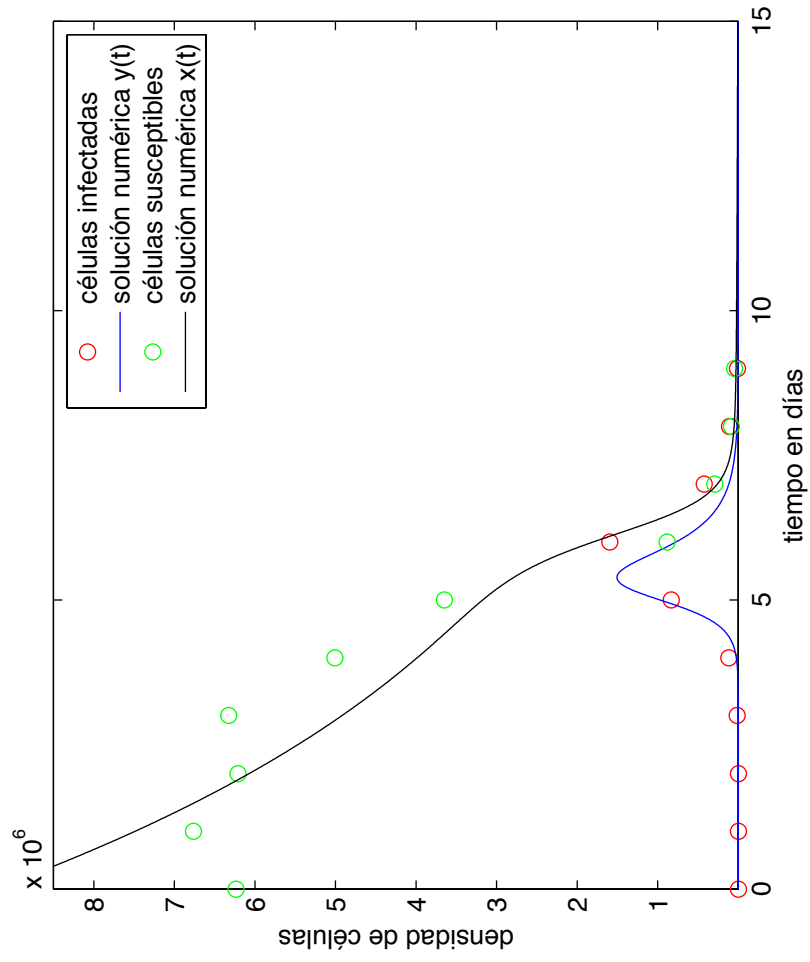


Figura 6.61: Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

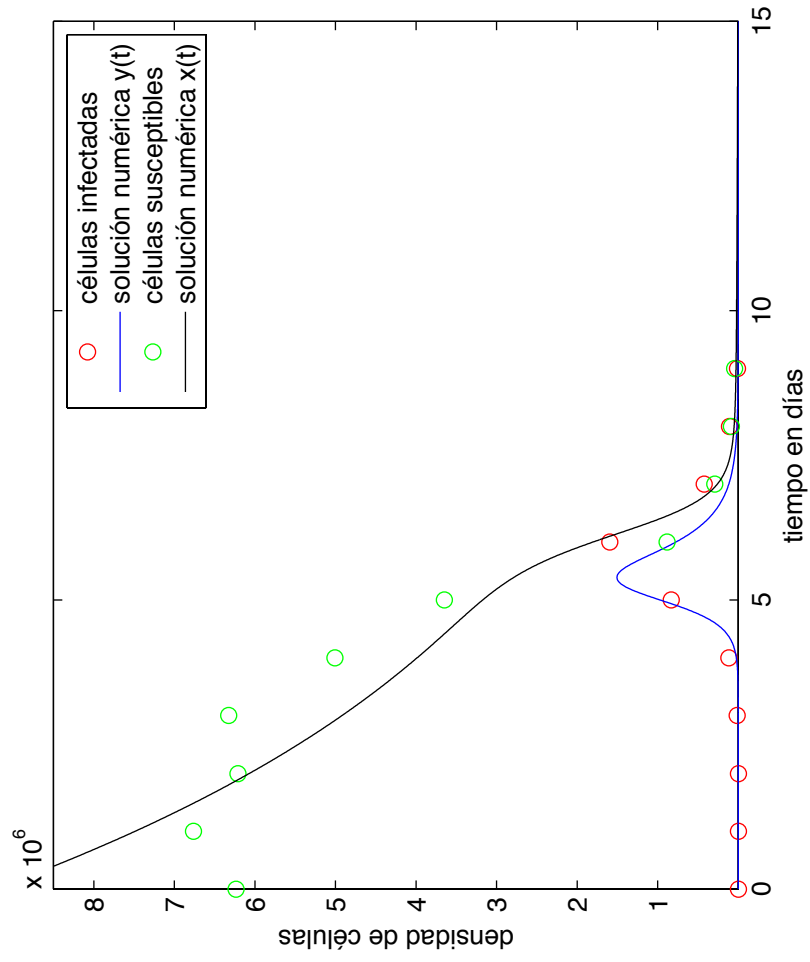


Figura 6.62: Solución numérica de células susceptibles e infecciosas, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

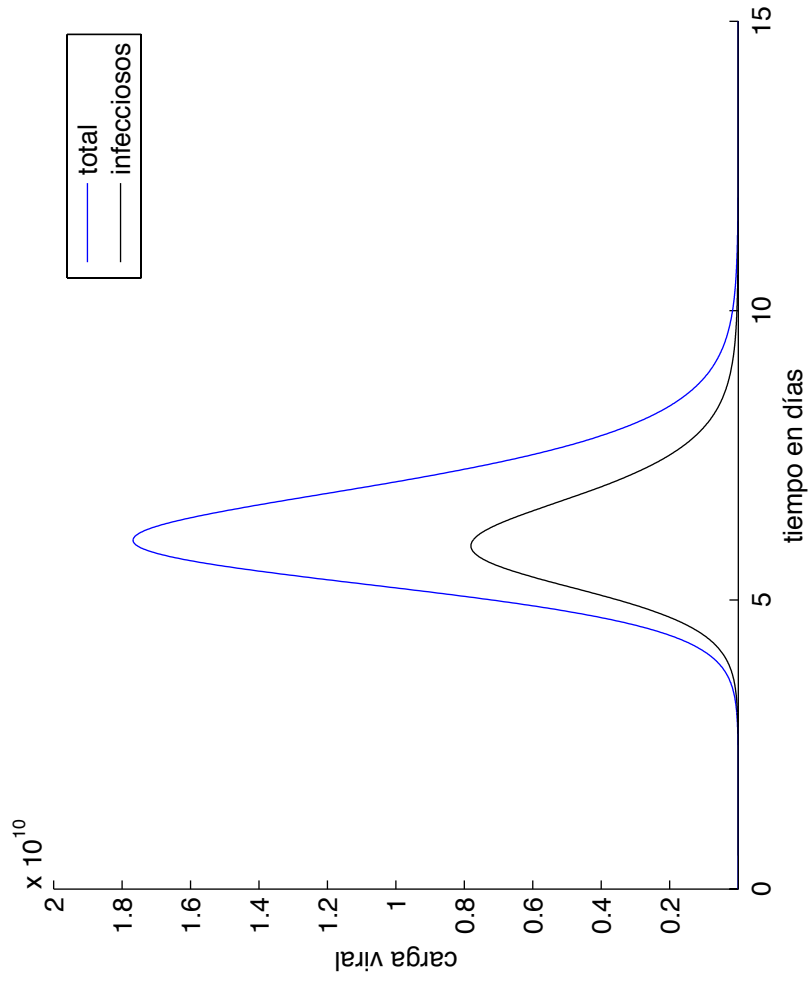


Figura 6.63: Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

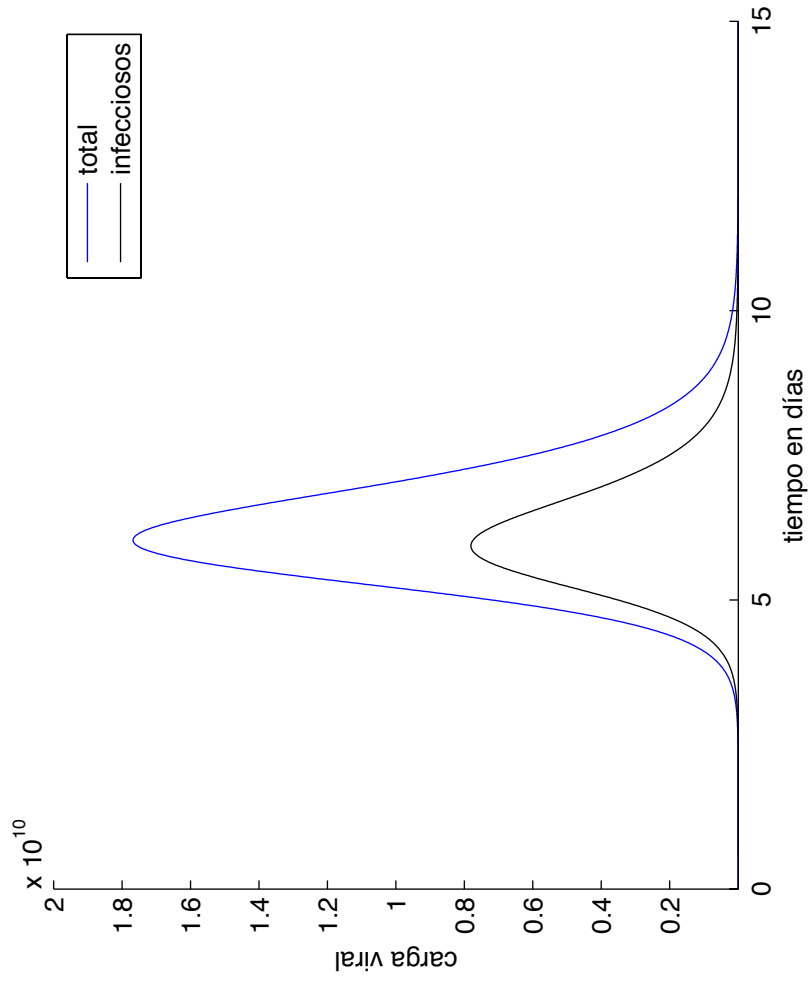


Figura 6.64: Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

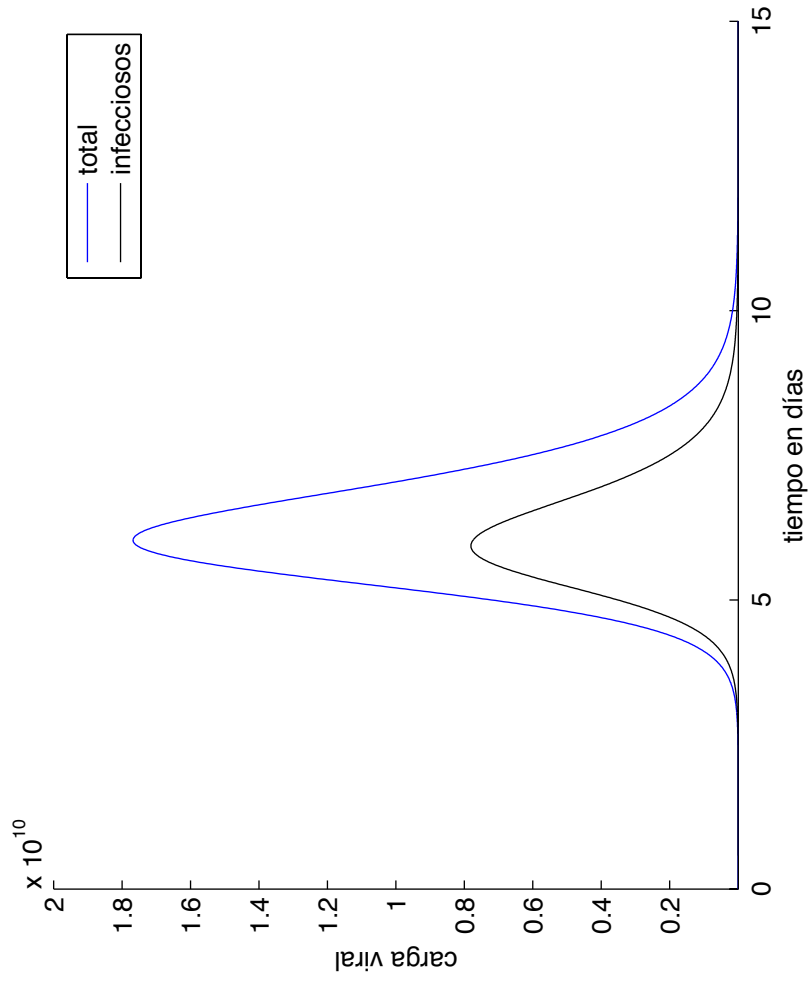


Figura 6.65: Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

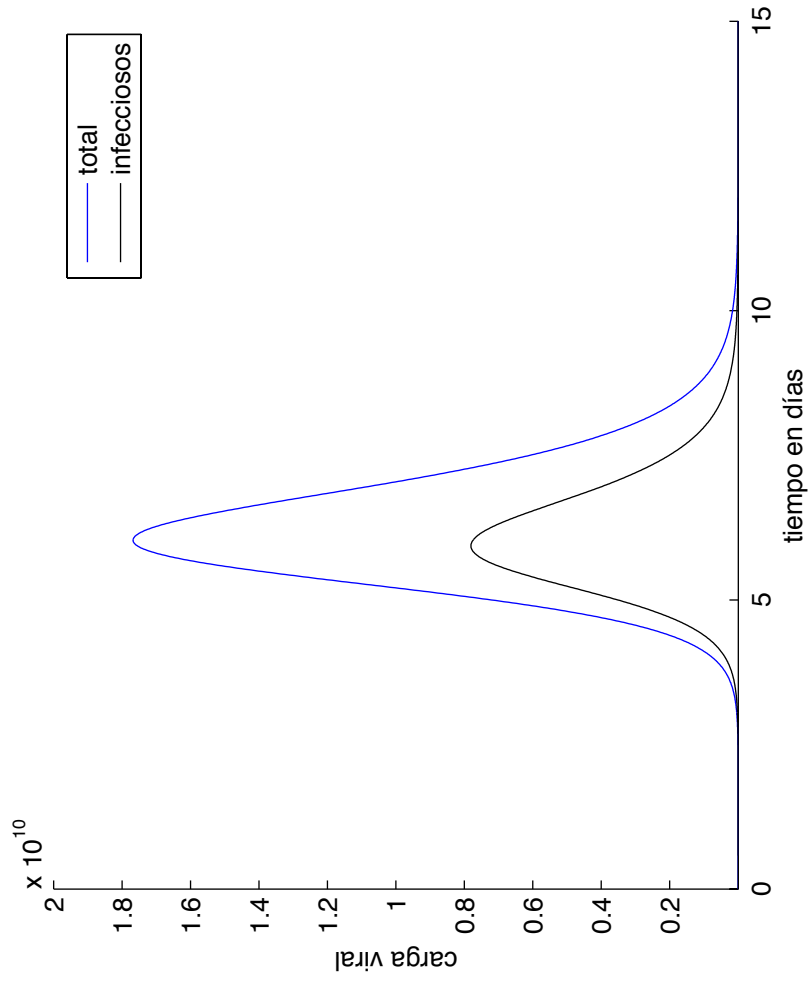


Figura 6.66: Solución numérica de carga viral total e infecciosa, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

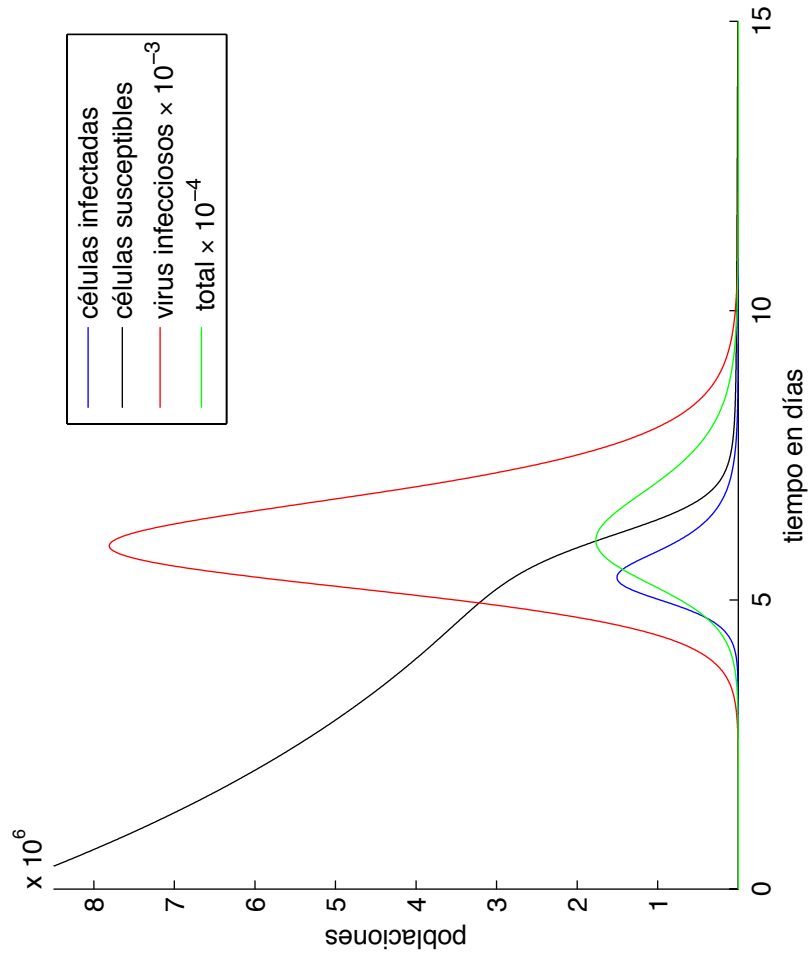


Figura 6.67: Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m = n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas sin efecto de absorción.

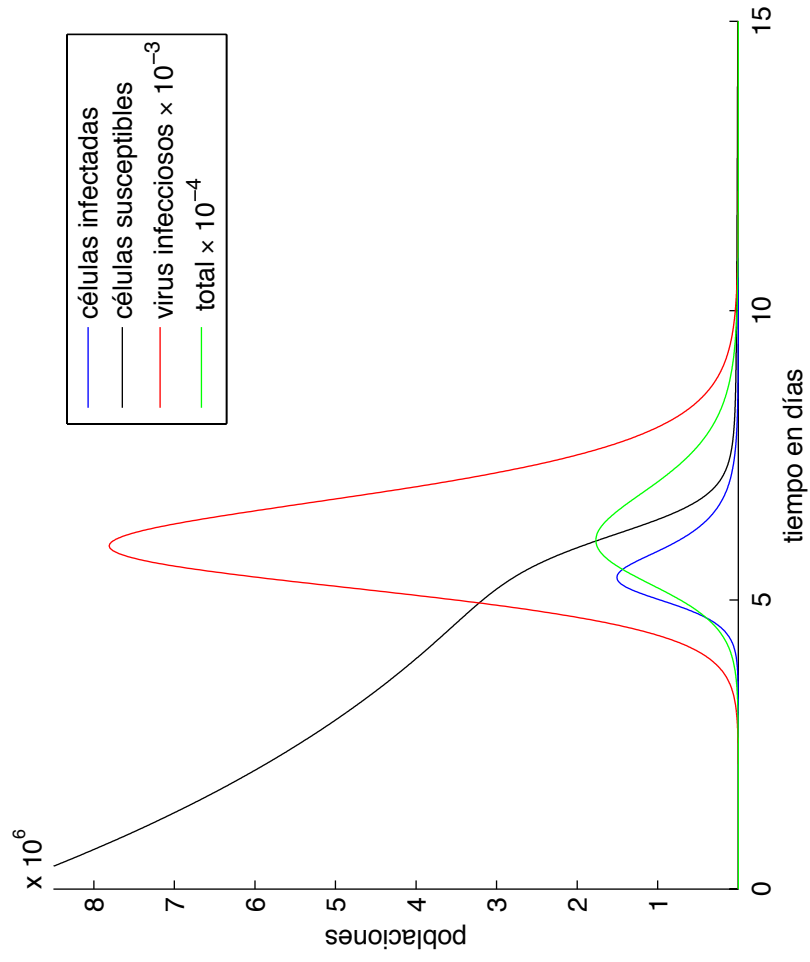


Figura 6.68: Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m > 0$ y $n = 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral total.

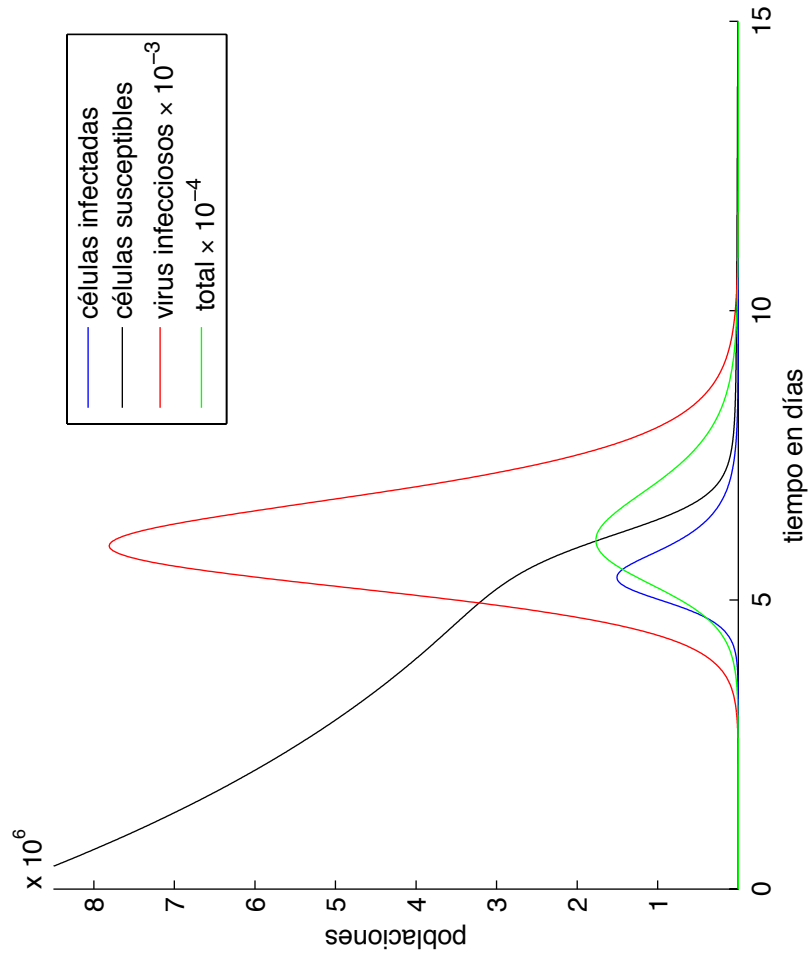


Figura 6.69: Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m = 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en la carga viral de partículas infecciosas.

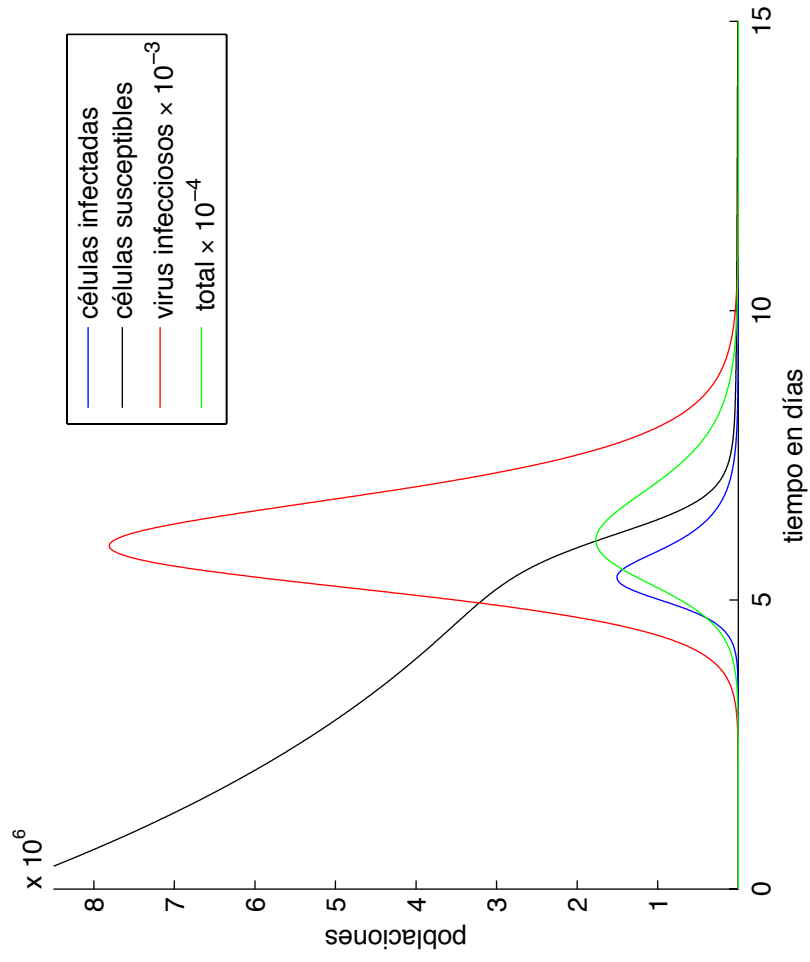


Figura 6.70: Solución numérica de células susceptibles, células infecciosas, de carga viral total, carga viral infecciosa, $m > 0$ y $n > 0$, modelo con partículas infecciosas y no infecciosas con efecto de absorción en carga viral total e infecciosa.

Conclusiones

La biología matemática es un área en crecimiento, cada vez son más los investigadores que se inclinan por formular modelos que expliquen la dinámica de procesos biológicos con el fin de predecir su comportamiento temporal, en el caso de infecciones virales simular la dinámica de la epidemia a fin de establecer estrategias de prevención y control; en nuestro caso estudiar la prevalencia o ausencia de una infección viral a nivel celular.

El análisis cualitativo de los modelos en esta tesis mediante la Teoría de EDO define la dinámica de los sistemas y algunas expresiones algebraicas se simplifican en términos del número reproductivo básico, en epidemiología matemática es fundamental este valor.

En esta tesis se propusieron tres modelos a los cuales se les hizo la modificación de agregar el efecto de absorción en la población de virus, además se validaron los tres modelos al usarlos para corroborar los datos experimentales realizados en un laboratorio de una dinámica viral *in vitro* de la sepa SHIV – #64. En tal verificación se llevo a cabo una estimación concisa de los parámetros involucrados en cada modelo considerado.

En el modelo 3.1 del Capítulo 3 sin dinámica vital de células susceptibles el resultado principal es la obtención de una primera integral que explica la existencia de una cantidad conservada en experimentos *in vitro*. Al realizar una comparación de la solución en forma analítica y los resultados obtenidos vía laboratorio se concluye que son los mismos y por tanto el modelo es confiable.

Es importante mencionar que fue el único modelo del que se obtuvo la expresión $\frac{\beta(p-n\delta)}{c\delta} \tilde{x}$

que corresponde al R_0 y biológicamente representa las condiciones que dan cava a una infección. Tal valor se interpreta de la siguiente manera, si $R_0 < 1$ no existe infección y la población de células susceptibles se conserva mientras que la de células infecciosas siempre es cero y los virus declinan, en otro caso existe infección y al final de la infección solo queda una fracción del total de células susceptibles iniciales.

Los modelos (4.1) y (5.1) de los respectivos Capítulos 4 y 5 tienen puntos de equilibrio del tipo hiperbólicos en forma analítica y solo uno se pueden interpretar biológicamente lo que provoca que se descarten algunos. En el modelo (3.1) se obtiene explícitamente el valor del número reproductivo mientras que en los modelos (4.1) y (5.1) no es posible debido a que solo poseen un punto de equilibrio en el dominio de interés. Al calcular los errores se observó en los tres modelos una disminución de la SCR (suma de los cuadrados de los residuos) cuando se contempla el efecto de absorción, en otras palabras se tienen una mejor aproximación numérica con el efecto de absorción, con respecto a los datos reales del experimento, lo cual es un resultado positivo ya que es evidencia de su importancia.

Rudimentos y teoremas principales de la teoría cualitativa de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias

En este apéndice se enuncia la teoría que se utilizó en esta tesis para las demostraciones de los teoremas enunciados a lo largo de ella.

A.1. Estabilidad puntos de equilibrio hiperbólicos

A continuación enunciamos la teoría necesaria para el análisis de la estabilidad de los puntos de equilibrio hiperbólicos.

Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias se escribe a través de la expresión

$$\dot{x} = f(x). \tag{A.1}$$

en donde, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathfrak{R}^n$, $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x))$, con $x_i, f_i(x) \in \mathfrak{R}$.

Definición A.1.1. *Una trayectoria del sistema o línea de flujo es una solución del sistema (A.1), es decir, es una función vectorial $x(t) = x$, que satisface la igualdad (A.1).*

Si cada una de las funciones f_1, f_2, \dots, f_n que componen a la función vectorial del lado derecho de (A.1), es una función lineal de las variables dependientes x_1, x_2, \dots, x_n , entonces se dice que el sistema es lineal, en otro caso, se dice que el sistema es no lineal. Si el

vector x^* es un punto de equilibrio, entonces se satisface que $f(x^*) = 0$, así los puntos de equilibrio se pueden encontrar resolviendo la ecuación algebraica $f(x) = 0$ [19].

Para el estudio de sistemas no lineales es muy común utilizar el Teoremas de Hartman-Grobman.

Denotaremos con el símbolo $C^1(E, \mathbb{R}^m)$ al conjunto de todas las funciones $f : E \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ continuas con derivadas parciales continuas.

Definición A.1.2. Si $f \in C^1(E, \mathbb{R}^m)$, entonces la linealización de $\dot{x} = f(x)$ en el punto de equilibrio $x^* \in E$ está representada por la ecuación diferencial

$$\dot{y} = Df(x^*)y. \quad (\text{A.2})$$

en donde, $Df(x)$ representa la matriz jacobiana de la función f .

La estabilidad de los puntos de equilibrio de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias lineales son clasificados por sus eigenespacios generalizados según el signo de la parte real de los eigenvalores, resultando la descomposición $E = E^u \oplus E^s \oplus E^c$, es decir, el espacio E se descompone en es la suma directa de eigenespacios inestables (la parte real de los eigenvalores con signo positivo), estables (la parte real de los eigenvalores con signo negativo) y centrales (la parte real de los eigenvalores escero).

Definición A.1.3. Un punto de equilibrio x^* del sistema (A.1) es hiperbólico si la parte real de los eigenvalores asociados a (A.2) son distintos de cero.

La siguiente definición es necesaria para enunciar el Teorema de Hartman-Grobman, la cual se utiliza en el estudio de la estabilidad de los puntos hiperbólicos de sistemas no lineales.

Definición A.1.4 (Conjugación topológica). Dos flujos $\varphi : A \rightarrow A$ y $\psi : B \rightarrow B$ son topologicamente conjugados si existe un homeomorfismo $h : A \rightarrow B$ tal que para cada $x \in A$ y $t \in \mathbb{R}$

$$h(\varphi_t(x)) = \psi_t(h(x)). \quad (\text{A.3})$$

Teorema A.1.5 (Hartman-Grobman). [6] Sea x^* un punto de equilibrio hiperbólico de un campo vectorial $f(x)$ de clase C^1 con flujo $\phi_t(x)$. Entonces, existe una vecindad N de x^* tal que ϕ es topológicamente conjugado a su linealización en N .

A.2. Estabilidad global

Definición A.2.1. [6][Función débil de Lyapunov] Una función continua $L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ es una función de Lyapunov para el punto de equilibrio x^* de un flujo $\phi_t \in \mathbb{R}^n$ si hay una vecindad U de x^* tal que $L(x^*) = 0$, $L > 0$ para $x \neq x^*$, y

$$L(\phi_t(x)) < L(x) \quad \forall x \in U \setminus \{x^*\} \text{ y } t > 0. \quad (\text{A.4})$$

Observación A.2.2 (Función fuerte de Lyapunov). Aumentar a la definición anterior $\frac{\partial L}{\partial t} < 0$, para toda $x \in \mathbb{R}^n$.

Teorema A.2.3. [Lyapunov]. Sea x^* un punto de equilibrio de un flujo $\phi_t(x)$. Si L es una función débil de Lyapunov en una vecindad U de x^* , entonces x^* es estable. Si L es un función fuerte de Lyapunov, entonces x^* es asintóticamente estable.

Para la demostración de estos resultados importantísimos en la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales consultar [6, 15, 16].

A continuación enunciaremos un Lema que utilizaremos para demostrar la estabilidad global de los modelos estudiados en esta presente tesis.

Lema A.2.4. La función

$$W(z) = z - z^* - z^* \ln\left(\frac{z}{z^*}\right)$$

es definida positiva con $z^* > 0$.

Demostración. Probemos que tiene un punto crítico en $z = z^*$

$$\frac{d}{dz}W(z) = 1 - \frac{z^*}{z},$$

lo cual es cero sólo si $z = z^*$.

El valor $z = z^*$ es un mínimo de la función W . En efecto, usando el criterio de la segunda derivada

$$\frac{d^2W(z)}{dz^2} = \frac{z^*}{z^2} > 0,$$

por lo tanto, $z = z^*$ es el valor mínimo de W y claramente se cumple que

$$W(z^*) = 0.$$

De esta forma como el valor mínimo de $W(z)$ es $z = z^*$, se concluye que W es una función definida positiva. ■

A.3. Primera integral

Definición A.3.1. [16] Una función real C^1 , $H(x, y, v)$, se dice una primera integral para un sistema de ecuaciones diferenciales, si H es constante a lo largo de todas las curvas solución del sistema. En otras palabras

$$\dot{H}(x, y, v)t = 0.$$

A.4. Teoría cualitativa para puntos no hiperbólicos

La teoría de este apéndice fue tomada de [6], y resulta necesario para poder justificar lo expuesto en la sección 3.2.5.

A.4.0.1. Variedad central

Los sistemas lineales se clasifican de acuerdo con sus eigenspacios generalizados, E^s es el subespacio de eigenvalores con parte real negativa y describe el espacio estable asociado al sistema de ecuaciones diferenciales, E^u es el subespacio de eigenvalores con parte real positiva y describe a el espacio inestable y E^c es el subespacio de eigenvalores con parte real cero y describe al espacio central. Si $S \in E^s$, S es el vector de eigenvalores con parte real negativa, $U \in E^u$, U es el vector de eigenvalores con parte real positiva y $C \in E^c$, C es el vector de eigenvalores con parte real cero. Los espacios antes mencionados están determinados de la siguiente manera

- $E^s = \{(S, U, C) \in \mathbb{R}^n | U = 0 \text{ y } C = 0\}$,
- $E^u = \{(S, U, C) \in \mathbb{R}^n | S = 0 \text{ y } C = 0\}$,
- $E^c = \{(S, U, C) \in \mathbb{R}^n | U = 0 \text{ y } S = 0\}$.

Sea el sistema no lineal

$$\dot{y} = f(y), \tag{A.5}$$

tal que $y \in \mathbb{R}^n$, con punto de equilibrio no hiperbólicos $p \in \mathbb{R}^n$ y flujo $\phi_t(y)$, se definen las variedades

Definición A.4.1. *La variedad estable W^s en el punto de equilibrio p del espacio fase cumple las siguientes dos propiedades*

- para $y \in W^s$, $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(y) = p$,
- W^s es tangente en E^s a p .

Definición A.4.2. *La variedad inestable W^u en el punto de equilibrio p del espacio fase cumple las siguientes dos propiedades*

- para $y \in W^u$, $\lim_{t \rightarrow -\infty} \phi_t(y) = p$,
- W^u es tangente en E^u a p .

Definición A.4.3. *La variedad central W^c en el punto de equilibrio p es una variedad invariante de la ecuación (A.5) con la propiedad de que la variedad es tangente a E^c en p*

A las variedades estable e inestable se les conoce como variedades invariantes. La dinámica de un sistema no hiperbólico se puede reducir a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con la misma dimensión que la variedad central del sistema lineal basándose en el siguiente Teorema.

Teorema A.4.4. *(Variedad central). Supongamos que F es un campo vectorial C^k , $k \geq 1$, con un punto de equilibrio en el origen. Sean los eigenespacios de $\partial F(0) = A$ escritos como $E^u \oplus E^c \oplus E^s$. Entonces existe una vecindad en el origen donde existen variedades invariantes C^k : la variedad estable local $W_{loc}^s(0)$ tangente a E^s , sobre la cual el flujo $|\phi(t)| \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0$; la variedad inestable local $W_{loc}^u(0)$ tangente a E^u , sobre la cual $|\phi(t)| \xrightarrow[t \rightarrow -\infty]{} 0$; y la variedad central local $W_{loc}^c(0)$ tangente a E^c .*

Teorema A.4.5. *(Hartman-Grobman para puntos no hiperbólicos). Sea el siguiente sistema*

$$\begin{cases} \dot{\vec{x}} = C(\vec{x}) + F(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z}), \\ \dot{\vec{y}} = S(\vec{y}) + G(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z}), \\ \dot{\vec{z}} = U(\vec{z}) + H(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z}). \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

de clase C^1 , con un punto de equilibrio en el origen, supongamos que todos los eigenvalores de la matriz C tienen parte real nula, que S es una matriz con eigenvalores con parte

real negativa y U contiene eigenvalores con parte real positiva, y que $F, G, H = o(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$.
 Entonces, existe una vecindad N del origen tal que $W_{loc}^c(\vec{0}) = \{(\vec{x}, h(\vec{x}), g(\vec{x})) | \vec{x} \in E^c\} \cap N$,
 y la dinámica de N es topológicamente equivalente al sistema

$$\begin{cases} \dot{\vec{x}} = C(\vec{x}) + F(\vec{x}, h(\vec{x}), g(\vec{x})), \\ \dot{\vec{y}} = S(\vec{y}), \\ \dot{\vec{z}} = U(\vec{z}). \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

en donde, $h(\vec{x})$ y $g(\vec{x})$, son funciones que dependen de \vec{x} y describen la variedad inestable y estable, respectivamente.

Método de Runge-Kutta

Runge-Kutta es un método numérico iterativo usado para encontrar aproximaciones de soluciones de ecuaciones diferenciales, lineales y no lineales. Runge-Kutta es una mejora del método de Euler donde la ecuación iterativa es

$$y_1 = y_0 - \tau f \left(y_0 + \frac{\tau}{2} f(y_0) \right).$$

A diferencia del método de Euler el método de Runge-Kutta contiene una estructura explícita, el paso s de Runge-Kutta

$$k_i = f \left(y_0 + \tau \sum_{j=1}^{i-1} a_{ij} k_j \right), \quad i = 1, \dots, s,$$
$$y_1 = y_0 + \tau \sum_{i=1}^s b_i k_i.$$

El método se caracteriza por los coeficientes b_i ; a_{ij} , las cuales son las componentes del vector b y de la matriz triangular A respectivamente. El vector b es de tamaño $s \times 1$, mientras que la matriz A es de tamaño $s \times s$ y posee entradas nulas en la diagonal principal. La estructura recursiva del método de Runge-Kutta de orden 4 es la siguiente [14]

$$k_1 = f(y_0)$$

$$k_2 = f\left(y_0 + \frac{\tau}{2}k_1\right)$$

$$k_3 = f\left(y_0 + \frac{\tau}{2}k_2\right)$$

$$k_4 = f(y_0 + \tau k_3)$$

$$y_1 = y_0 + \tau \left(\frac{1}{6}k_1 + \frac{1}{3}k_2 + \frac{1}{3}k_3 + \frac{1}{6}k_4 \right).$$

Este método es el que utiliza Matlab con la función ODE45.

Método Nelder-Mead

La función *fminsearch* que contiene Matlab encuentra el mínimo de una función vectorial de varias variables ($f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$), se utilizó en esta tesis para disminuir la suma de los cuadrados de los residuos que es la función objetivo al estimar los parámetros, utiliza el algoritmo Nelder-Mead simplex propuesto por John Nelder y Roger Mead en 1965. Algunas ventajas se enuncian en la siguiente tabla:

C.1. Ventajas y desventajas del método Nelder-Mead

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">• No requiere el uso de derivada de la función objetivo• Evita caer en mínimos locales fácilmente• Tiene una alta eficacia• Optimiza funciones objetivo sin restricciones	<ul style="list-style-type: none">• Converge lentamente• Requiere de varias iteraciones

Cuadro C.1: Ventajas y desventajas del método Nelder-Mead

Definición C.1.1. [17] *Un simplex n -dimensional es una figura geométrica de dimensión n de volumen no nulo, que es la envolvente convexa de $n + 1$ puntos. Esto es, dados los*

puntos a_1, a_2, \dots, a_{n+1} , el simplex se escribe como

$$\Delta = \left\{ x \in \mathbb{R}^n \mid x = \sum_{i=1}^{n+1} \lambda_i a_i; 0 \leq i \leq n+1; 0 \leq \lambda \leq 1; \sum_{i=1}^{n+1} \lambda_i = 1 \right\}. \quad (\text{C.1})$$

C.2. Algoritmo método Nelder-Mead

Consideremos el caso n -dimensional. El algoritmo se basa en la construcción de sucesiones simplex para aproximarse al punto óptimo. A continuación definimos los siguientes parámetros que se usan en el algoritmo:

ρ = Coeficiente de reflexión;

χ = Coeficiente de expansión;

γ = Coeficiente de contracción;

σ = Coeficiente de encogimiento o reducción.

Estos parámetros satisfacen: $\rho > 0$; $\chi > 1$; $0 < \gamma < 1$; $0 < \sigma < 1$.

En la primera iteración el simplex no degenerado Δ , esta dado por $n + 1$ vértices, en donde cada uno es un punto en \mathbb{R}^n .

1. Sea $x(i)$ que denote la lista de puntos que forman el simplex actual, $i = 1, \dots, n + 1$.
2. Ordenar los puntos en el simplex de menor valor de la función $f(x(1))$ a el más alto $f(x(n + 1))$. En cada paso en la iteración, el algoritmo descarta el punto actual peor $x(n + 1)$, y acepta otro punto en el simplex.

Cada iteración genera $(n + 1)$ vértices que definen un nuevo simplex diferente al de la primera iteración, esto es $\Delta_n \neq \Delta_{n+1}$.

3. Generar la reflexión de x_r dado por

$$x_r = (1 + \rho)\bar{x} - \rho x_{n+1},$$

en donde \bar{x} es el promedio de las x_i y es el centroide de los n mejores puntos del símplex de la iteración actual. Si al evaluar $f_r = f(x_r)$ se cumple $f_1 \leq f_r < f_n$, se acepta x_r y se termina la iteración.

4. Si $f_r < f_1$, calcular el punto de expansión c

$$x_c = \bar{x} + \chi(x_r - \bar{x}) = \bar{x} + \rho\chi(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 + \rho\chi)\bar{x} - \rho\chi x_{n+1}$$

y calcular $f_c = f(x_c)$

- a) Si $f_c < f_r$, aceptar x_c y terminar la iteración. (Expandir)
- b) De lo contrario, aceptar la iteración r y terminar la iteración. (Reflejar)

5. Si $f_r \geq f_n$, realiza una contracción entre \bar{x} y lo mejor entre x_r y x_{r+1} . Las dos formas de contraerse son:

- Hacia afuera: Cuando se cumple que $f_n \geq f_r < f_{n+1}$ (es decir, $x_r < x_{n+1}$).
Calcula

$$x_c = \bar{x} + \chi(x_r - \bar{x}) = \bar{x} + \rho\chi(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 + \rho\chi)\bar{x} - \rho\chi x_{n+1}$$

y calcular $f_c = f(x_c)$

- a) Si $f_c \geq f_r$, aceptar x_c y terminar la iteración.
- b) De lo contrario, usamos 6.

- Hacia dentro: Cuando se cumple que $f_r \geq f_{n+1}$. Calcula

$$x_{cc} = \bar{x} - \gamma(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 - \gamma)\bar{x} + \gamma x_{n+1}$$

y calcular $f_{cc} = f(x_{cc})$

- a) Si $f_{cc} < f_{n+1}$, aceptar x_{cc} y terminar la iteración.
- b) De lo contrario, usamos 6.

6. Calcular los puntos para $i = 2, \dots, n + 1$, de la siguiente forma

$$y_i = x_1 + \sigma(x_i - x_1).$$

El simplex en la próxima iteración es x_1, y_2, \dots, y_{n+1} .

Para mayores referencias consultar el manuscrito original [7].

Referencias

- [1] Korobeinikov A. Global properties of basic virus dynamics models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 66:879–883, 2004.
- [2] Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics. *Reviews*, 2:28–36, 2001.
- [3] Neumann A. U., Lam N. P., Dahari H., Gretch D. R., Wiley T. E., Layden T. J., and Perelson A. S. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *science*, 282:103–107, 1998.
- [4] Varios Autores. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH, 2015. <http://gtt-vih.org>.
- [5] Beauchemin C. AA., McSharry J. J., Drusano G. L., Nguyen J. T., Went G.T., Ribeiro R. M., and Perelson Alan S. Modeling amantadine treatment of influenza A virus *in vitro*. *Journal of Theoretical Biology*, 254:439–451, 2008.
- [6] Meiss J. *Differential Dynamical Systems*. Board, New York, USA, 2007.
- [7] Nelder J. A. and Mead R. A simplex method function minimization. *Computer Journal*, 7:308–313, 1965.
- [8] Collier L. and Oxford J. *Virología Humana*. McGraw-Hill, México, D. F., 2008.
- [9] Porto L. E., Moronta R., Cuadra C. S., Callejas D. V., Costa L. L., Monsalve F. C., Bernardon C., and Estévez. J. Viral loads in pediatric HIV patients with antiretroviral treatment. *Revista médica de Chile*, 136:1021–1026, 2008.
- [10] Edelstein-Keshet Leah. *Mathematical Models in Biology*. Copyright, New York, USA, 1988.

- [11] Vall M. HIV viral preventive charge in primary care. *Journal of Theoretical Biology*, 20:399–400, 1997.
- [12] Nowak M. A., Bonhoeffer S., Hillt A. M., Boehmet R., Howard C., T, and McDadet H. Dynamics in hepatittis B virus infecction. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:4398–4402, 1996.
- [13] De Leenheer P. and Smith H. L. Virus dynamics: a global analysis. *SIAMJ.Appl.Math*, 63:1313–1326, 2003.
- [14] Deuflhard P. and Roblitz S. *A guide to numerical modelling in systems biology*. Springer, Berlin, Germani, 2015.
- [15] Ravi P. and O'Regan D. *An Introduction to Ordinary Differential Equations*. First Edition, Springer, 2008.
- [16] Lawrence Perko. *Differential equations and dynamical systems*. Springer, New York, USA, 2001.
- [17] Anant R.Shastri. *Basic algebra topogy*. CRC Prees, Mahaeatra, India, 2014.
- [18] Iwami S., Holder B. P., Beauchemin C. AA., Morita S., Tada T., Sato K., Igarashi T., and Miura T. Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunode ciency virus based on an in vitro experiment and a mathematical model. *Retrovirology*, 9:2–12, 2012.
- [19] Murray R. S. *Ecuaciones diferenciales aplicadas*. Copyright, Hartford Graduate Center, 1983.
- [20] Kakizoe Y., Morita S., Nakaoka S., Takeuchi Y., Sato K., Miura T., Beauchemins C.A.A., and Iwami S. A conservation law for virus infection kinetics in vitro. *Journal of Theoretical Biology*, 376:39–47, 2015.
- [21] Beltrán Ó. G., Rosas M., and Garzón M. Hepatitis B: Diagnóstico y manejo. *Gastroenterol*, 20:12–134, 2005.

Glosario

ADN El ADN o Ácido Desoxirribonucleico es el responsable de contener toda la información genética de un individuo o ser vivo, información que es única e irrepetible en cada ser ya que la combinación de elementos se construye de manera única. Este ácido contiene, además, los datos genéticos que serán hereditarios, o sea que se transmitirán de una persona a otra, de generación en generación. 9

ARN El ARN o Ácido Ribonucleico es una molécula que cumple una importante función al permitir copiar la información contenida en el ADN, trasportarla a las estructuras celulares encargadas de elaborar las distintas proteínas y formar además parte de la maquinaria en la que se lleva a cabo la producción de estas últimas. 9

antirretroviral Capacidad de inhibir la replicación del virus.

En el VIH por ejemplo los antirretrovirales, básicamente, lo que hacen es bloquear la actividad de las enzimas del VIH interponiéndose entre ellas y las partes de la célula infectada sobre las que actúan. De este modo, estas enzimas no pueden cumplir con su función y el proceso de replicación del VIH se ralentiza, se detiene o bien da como fruto partículas virales que no son infecciosas . 13

célula eucariota El nombre de célula eucariota es aquel que se aplica a todas las células de un organismo vivo que poseen una membrana que las recubre y protege del ambiente exterior, pero especialmente por tener un núcleo celular definido y delimitado también dentro de la célula por una capa protectora o membrana nuclear. 9

célula hospedadora Es donde el virus se hospeda y se replica utilizando su maquinaria.

9

células procariotas Se conoce como células procariotas a aquellas células que no poseen en su composición un núcleo celular diferenciado y su ADN se halla desperdigado por el citoplasma, que es aquella parte de las células que alberga a los orgánulos celulares y facilita el movimiento de los mismos. 9

cepa celular Es seleccionar uno de los linajes celulares por clonado o por separación celular física o por cualquier otra técnica de selección, para tener ciertas propiedades específicas que han sido identificadas en la masa de células del cultivo, esta línea celular se transforma en lo que se conoce como (o cell strain). 11, 54

efecto citopático Daño celular causado por la infección de un virus. Efecto de la infección viral sobre el cultivo celular, visible al microscopio o por examinación visual directa. 15

enzima transcriptasa inversa Enzima encontrada en el VIH (y en otros retrovirus). El VIH emplea la transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN vírico, proceso llamado transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) impiden que el VIH se multiplique al bloquear la transcriptasa inversa. 9

gemación Inducen a la membrana celular a formar pequeñas vesículas en las que se introducen, y que acaban separándose de la célula. Este procedimiento lo utilizan los virus envueltos, en los que la envoltura membranosa es parte de la membrana de la célula en la que se reprodujeron. 15

glicoproteínas Como su nombre indica, las glicoproteínas son proteínas (principalmente las proteínas intrínsecas de membrana y de secreción) que son modificadas después de la traducción para unir covalentemente una parte oligosacárida. Puesto que hay una gran cantidad de azúcares, los cuales contienen una gran cantidad de grupos funcionales dispuestos en conformaciones diversas que pueden servir como potenciales sitios de unión, la estructura de los oligosacáridos unidos a las proteínas es enormemente variado y complejo y por tanto, muy rico en información. 9

integrasa Es una enzima que se encuentra en el VIH (y en otros retrovirus). El VIH emplea la integrasa para insertar (integrar) su ADN vírico en el ADN del linfocito (de la

célula) CD4 huésped. La integración es un paso definitivo en el ciclo de repliactivo del VIH y es el objetivo del empleo de una clase de medicamentos antirretrovirales (ARV) contra el VIH llamados inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa. 10

línea celular Cultivo celular que tiene alta capacidad de multiplicarse *in vitro*, establecido a partir del primer subcultivo de un cultivo primario y que tiene las mismas características que el tejido de origen.

Este término implica la presencia de varios linajes celulares de fenotipos similares o distintos. 5

lamivudina La lamivudina es un medicamento recetado y aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, FDA) para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos y niños de por lo menos 3 meses de edad. Se usa siempre en combinación con otros medicamentos contra el VIH.

La lamivudina pertenece a una clase (un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleosidos [ITIN]).

13

linfocitos CD4 Los linfocitos son las células encargadas de las respuestas inmunitarias a elementos patógenos en el organismo humano, se componen de dos grandes grupos, linfocitos B y linfocitos T.

Los linfocitos B producen los anticuerpos. Los linfocitos T son los encargados de las ofrecer respuestas inmunológicas auspiciadas por células. Los linfocitos CD4 son uno de los principales tipos de células T o células luchadoras del sistema inmunológico (las defensas) que se encarga de determinados virus . 10

polimerasa El ADN polimerasa es un conjunto de enzimas que participan en la replicación del ADN, es decir, en la copia de los cromosomas. Por lo tanto, en el momento que se forma una cadena de ADN, el ADN polimerasa actúa produciendo dos moléculas idénticas a la molécula de origen. Es, pues, el ADN polimerasa es la responsable de la síntesis de nuevas moléculas de ADN. 9

proliferación Desde el punto de vista biológico, el concepto de proliferación se utiliza para remitir a la reproducción de las células. El concepto de proliferación celular remite al mecanismo a través del que una célula da lugar al surgimiento de otras nuevas a partir de la división celular. 7

proteína CCR5 El CCR5 es una proteína de la superficie de las células CD4, componentes del sistema inmunológico que suele atacar el VIH. Además del receptor principal, el virus necesita el correceptor CCR5 para fijarse a la célula e iniciar el proceso de infección. Tal correceptor puede o no encontrarse en la superficie de la célula; su presencia depende de un gen hereditario. Si el gen es defectuoso, la proteína en cuestión no aparece. Paradójicamente, este defecto es lo que “protege” a la célula de la infección. 10

proteasa Tipo de enzima que descompone las proteínas en proteínas más pequeñas o unidades proteínicas más pequeñas, como péptidos o aminoácidos. La proteasa del VIH divide las proteínas precursoras de gran tamaño en proteínas más pequeñas. Estas últimas se unen al material genético del VIH para formar un nuevo virus maduro de esa misma clase . 11

retrovirus El retrovirus es un género de virus que pertenece a la familia de los *retroviridae*. Un retrovirus emplea el ARN como su material genético. Después de infectar una célula, un retrovirus emplea una enzima llamada transcriptasa inversa para convertir el ARN en ADN. Luego, el retrovirus integra su ADN en el ADN de la célula huésped, que le permite multiplicarse. 9

tropismo Tendencia de un organismo a reaccionar de una manera definida a los estímulos exteriores . 10

variabilidad antigénica Existe sólo una cepa de partículas antigénicas. 15

virus Es un partícula infecciosa que se reproduce al apoderarse de una célula hospedera y utilizar su maquinaria para crear más virus. 5