

Universidad Nacional de Ingeniería

Facultad de Ciencias  
Escuela Profesional de Matemática



Tesis para optar el Título Profesional  
Licenciado en Matemática

**SISTEMAS DINÁMICOS NO LINEALES PARA LA  
SIMULACIÓN DEL CONTROL DEL VIH Y VER SU  
COMPORTAMIENTO BAJO LA ACCIÓN DE  
ANTIRRETROVIRALES.**

Presentado por:  
Br. Juan Carlos Masgo Céspedes

Asesora:  
Dra. Irla Mantilla Núñez

**Digitalizado por:**

Lima - Perú  
2014

Consortio Digital del  
Conocimiento MebLatam,  
Hemisferio y Dalse

# Agradecimientos

Mi especial agradecimiento a la profesora Dra. Irla Mantilla Núñez por su generosa disposición en la asesoría del desarrollo de este trabajo y permitirme el uso de los equipos y las instalaciones del Laboratorio de Simulación e Investigación Numérica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería, donde he desarrollado este trabajo. Así también, quiero agradecer a todos mis profesores que contribuyeron en mi formación académica.

Dedico este trabajo a  
mi familia  
por su invalorable apoyo y comprensión...

## RESUMEN

El desarrollo de esta Tesis se centra en el análisis y la resolución de un Sistema Dinámico no Lineal que modela el comportamiento del tratamiento del VIH-1 utilizando antirretrovirales ([18],[19]).

Se considera el estudio de tres variables dependientes representadas por:  $x_1(t)$  ( linfocitos T "helpers"(CD4)),  $x_2(t)$  ( linfocitos T citotóxicos (CD8)) y  $x_3(t)$  (la carga viral del proceso de infección del VIH-1). Estas variables dependen de la variable  $t$  (tiempo de evaluación al paciente infectado).

El modelo matemático de este proceso de evaluación involucra el estudio de un Sistema Dinámico no lineal, el cual está asociado a un problema de valor inicial del tipo Cauchy.

El proceso de solución de este problema consiste en un análisis cualitativo y cuantitativo, los mismos que comprenden: el cualitativo (estabilidad cualitativa, metodología de linealización y diagrama de fase del Sistema no Lineal justificado por el Teorema de Grobman-Hartman; estudiaremos el comportamiento de las soluciones aún sin conocer explícitamente estas soluciones) y en el cuantitativo (probar la existencia de solución explícita y única de cada variable dependiente del sistema la cual es equivalente a la solución exacta, justificada por el método de Runge Kutta de 4to orden que garantiza la convergencia, consistencia y estabilidad).

**Palabras Claves:** VIH, tratamiento antirretroviral, modelamiento matemático, aproximaciones numéricas para una EDO.

## ABSTRACT

The development of this thesis focuses on the analysis and resolution of a Nonlinear Dynamic system that models the behavior of the treatment of HIV - 1 using antiretrovirals.

Study represented three dependent variables is considered by  $x_1(t)$  (lymphocytes T "helper" (CD4) ),  $x_2(t)$  (cytotoxic T lymphocytes (CD8) ) and  $x_3(t)$  (viral load infection process of HIV-1 ). These variables depend on the variable  $t$  (time of assessment the patient infected).

The mathematical model of this process of evaluation involves the study of a Nonlinear Dynamic System, which is associated to an initial value problem of Cauchy type.

The process of solving this problem is a qualitative and quantitative analysis comprising the same : the qualitative (qualitative stability, linearization method and phase diagram justified by the Hartman-Grobman Theorem; study the behavior of solutions still without explicitly knowing these solutions) and the quantitative (prove the existence of explicit and unique for each dependent variable system solution which is equivalent to the exact solution , justified by the Runge Kutta 4th order which guarantees the convergence and stability).

**Keywords:** HIV, antiretroviral therapy, mathematical modeling, numerical approximations to ODE.

# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>I</b>
<b>Introducción</b>	<b>XI</b>
<b>Notaciones</b>	<b>XIII</b>
<b>1. PRELIMINARES</b>	<b>1</b>
1.1. Conceptos generales sobre Sistemas Dinámicos no Lineales . . . . .	1
1.2. Aspectos biológicos del VIH . . . . .	13
1.2.1. Tratamiento de antirretrovirales en pacientes de VIH-1 en Perú y en otros países . . . . .	19
1.2.2. Datos estadísticos en el Perú . . . . .	22
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>26</b>
2.1. Modelamiento Matemático del VIH-1 . . . . .	26
2.1.1. Obtención del Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de la Dinámica VIH-1 . . . . .	28
<b>3. ANÁLISIS CUALITATIVO DE UN SISTEMA DINÁMICO NO LINEAL (Teorema de Grobman-Hartman)</b>	<b>31</b>
3.1. Sistema Bidimensional . . . . .	32
3.2. Sistema Tridimensional . . . . .	34
3.3. Atractores y Repulsores de Sistemas lineales . . . . .	39
3.4. Sistemas lineales Hiperbólicos . . . . .	40
3.5. Teorema de Grobman-Hartman . . . . .	40
3.6. Aplicación del Teorema de Grobman-Hartman al Problema del VIH-1. .	46
3.6.1. Sistema no lineal con $(u = 0)$ . . . . .	49
3.6.2. Sistema no lineal con $(u \neq 0)$ . . . . .	50

<b>4. APROXIMACIÓN NUMÉRICA</b>	<b>55</b>
4.1. Método de Runge Kutta de orden 4 para Sistemas Dinámicos no Lineales en tres dimensiones (3D) . . . . .	56
4.2. Algoritmo de Runge Kutta de orden 4 para Sistemas Dinámicos no Lineales en tres dimensiones (3D) . . . . .	57
<b>5. RESULTADOS NUMÉRICOS</b>	<b>60</b>
5.1. Construcción del diagrama de flujo de la Dinámica del VIH-1. . . . .	60
5.2. Simulación Numérica . . . . .	62
5.3. Gráficas de las soluciones del Sistema Dinámico no Lineal del VIH-1 cuando ( $u = 0$ ) . . . . .	65
5.4. Gráficas de las soluciones del Sistema Dinámico no Lineal del VIH-1 cuando ( $u = kx_3$ ) . . . . .	68
5.5. Tiempo de curación con el tratamiento . . . . .	70
5.6. Obtención de datos Experimentales. . . . .	76
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>78</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>82</b>

# Índice de figuras

1.1. Elaboración propia: Nulclinas, puntos de equilibrio y algunas soluciones . . . . .	12
1.2. Wikipedia 2003: La presentación de antígenos estimula a los linfocitos a convertirse ya sean citotóxicos (CD8+) o colaboradores (CD4+) . . . .	14
1.3. Salomón Chertorivski Woldenberg et al: Evolución típica de los individuos con infección del VIH-1 . . . . .	19
1.4. Tratamientos antirretrovirales . . . . .	20
1.5. Dr. Luis Enrique Soto et al: Fármacos antirretrovirales . . . . .	20
1.6. Dr. Luis Enrique Soto et al: Secuenciación de nucleósidos ante la falla del primer tratamiento antirretroviral . . . . .	21
1.7. Pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral . . . . .	21
1.8. Niveles de CD4, CD8 y carga viral en los tres años de estudio con respecto a la edad de los niños. . . . .	21
1.9. MINSA: Distribución por edad y sexo, Perú 1983-2012 . . . . .	22
1.10. MINSA: Casos de Sida según el año de diagnóstico, Perú 1983-2012 . . . . .	22
1.11. MINSA: Razón hombre/mujer, Perú 1983-2012 . . . . .	23
1.12. MINSA: Casos de Sida acumulados, Perú 1983-2012 . . . . .	23
1.13. MINSA: Notificación de casos de VIH/Sida en el Perú . . . . .	24
1.14. MINSA: Casos notificados e incidencia acumulada en el Perú . . . . .	25
3.1. Ed. Perko [4] : Un punto silla en el origen . . . . .	32
3.2. Ed. Perko [4] : Un nodo estable en el origen . . . . .	33
3.3. Ed. Perko [4] : Un foco estable en el origen . . . . .	33
3.4. Ed. Perko [4] :Un centro en el origen . . . . .	34
3.5. Ed. Perko [4] : Los autovalores son: 1, 1, -1 . . . . .	35
3.6. Ed. Perko [4] : Los autovalores son $\lambda = -2 \pm i, -3$ . . . . .	35
3.7. Elaboración propia: Los tres autovalores negativos(Atractor al origen) . . . . .	36

3.8. Elaboración propia: Los autovalores negativos y positivos . . . . .	36
3.9. Elaboración propia: Los autovalores positivo y complejo . . . . .	37
3.10. Elaboración propia: Los autovalores negativo y complejo . . . . .	37
3.11. Elaboración propia: Diagrama de fase para diversas condiciones iniciales	38
3.12. Elaboración propia: Diagrama de fase para el Sistema Dinámico Lineal	39
3.13. Elaboración propia: Otros diagramas de fase . . . . .	39
3.14. Ed. Perko [4] : Dos Sistemas Lineales Topológicamente Conjugadas . .	41
3.15. Elaboración propia: Diagrama de fase para el primer punto singular inestable. . . . .	50
3.16. Elaboración propia: Diagrama de fase para el segundo punto singular foco estable . . . . .	51
3.17. Elaboración propia: Diagrama de fase para el punto singular estable . .	52
3.18. Elaboración propia: Diagrama de fase para el caso particular del segun- do modelo de VIH . . . . .	54
5.1. Elaboración propia: Dinámica CD4/CD8 . . . . .	62
5.2. Elaboración propia: Dinámica CD4, CD8 y carga viral (no drogas ) . .	63
5.3. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ en el plano $t$ vs $x_1$ . . .	65
5.4. Elaboración propia: Solución numérica de $x_2(t)$ en el plano $t$ vs $x_2$ . . .	66
5.5. Elaboración propia: Solución numérica de $x_3(t)$ en el plano $t$ vs $x_3$ . . .	66
5.6. Elaboración propia: Solución numérica en 3D . . . . .	67
5.7. Elaboración propia: Intersección de la solución $x_1$ y $x_2$ . . . . .	67
5.8. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ en el plano $t$ vs $x_1(u \neq$ $0)$ . . . . .	68
5.9. Elaboración propia: Solución numérica de $x_2(t)$ en el plano $t$ vs $x_2(u \neq 0)$	69
5.10. Elaboración propia: Solución numérica de $x_3(t)$ en el plano $t$ vs $x_3(u \neq 0)$	69
5.11. Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal con $u \neq 0$ . . . . .	70
5.12. Elaboración propia: El CD4 y CD8 en condiciones normales (el pacien- te esta curado) . . . . .	70
5.13. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ al año de tratamiento .	71
5.14. Elaboración propia: Solución numérica de $x_2(t)$ al año de tratamiento . .	71
5.15. Elaboración propia: Solución numérica de $x_3(t)$ al año de tratamiento. .	72

5.16. Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal al año de tratamiento . . . . .	72
5.17. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ al año de tratamiento . .	73
5.18. Elaboración propia: Solución numérica de $x_2(t)$ al año de tratamiento . .	73
5.19. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ en 16 años de tratamiento . . . . .	74
5.20. Elaboración propia: Solución numérica de $x_2(t)$ en 16 años de tratamiento	74
5.21. Elaboración propia: Solución numérica de $x_3(t)$ en 16 años de tratamiento	75
5.22. Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal en 16 años de tratamiento . . . . .	75
5.23. Elaboración propia: Solución numérica de $x_1(t)$ y $x_2(t)$ en 16 años de tratamiento . . . . .	76

# Índice de cuadros

3.1. Punto de equilibrio y aproximaciones lineales cuando ( $u = 0$ ) . . . . .	51
3.2. Punto de equilibrio y aproximaciones lineales cuando ( $u \neq 0$ ) . . . . .	53
4.1. Tablero de Bucher para el método de Runge Kutta de orden $s$ . . . . .	55
5.1. Periodos de poblaciones de crecimiento y decrecimiento. . . . .	63
5.2. Tratamientos con Antirretrovirales en el Hospital Santa Rosa. . . . .	77
5.3. Tratamientos de Rescate en el Hospital Santa Rosa. . . . .	77

# Introducción

Los Sistemas Dinámicos son modelos Matemáticos que se aplican a distintas ramas de la Ciencia, Ingeniería , Biología, Medicina etc. En el presente trabajo analizamos un tipo de Sistemas Dinámicos: los Sistemas Dinámicos no Lineales Rígidos aplicado a un modelo Matemático del VIH-1, el desarrollo de estos tipos de sistemas usando un método numérico de Runge Kutta de cuarto orden en tres dimensiones, garantizaremos la existencia y unicidad del Sistema no Lineal, también linealizaremos el Sistema no lineal aplicando el Teorema de Grobman- Hartman que nos garantiza la existencia de un homeomorfismo entre campos definidos sobre conjuntos con singularidades hiperbólicas con la finalidad de preservar las orientaciones de las órbitas en su respectivo plano de fase, y una equivalencia topológica.

El contenido de esta Tesis esta conformado por el siguiente desarrollo: En el Primer Capítulo analizaremos las nociones preliminares de un Sistema Dinámico no lineal y definiremos en general un Problema de Valores Iniciales (P.V.I), teoremas y lemas previos a la demostración del Teorema de Existencia y Unicidad que se desarrollará en el capítulo 3, aspectos biológicos del VIH-1.

En el Segundo Capítulo modelaremos el estado del Sistema no Lineal, plantearemos el problema según la geometría del dominio del estudio, espacio de definición del problema y su condición inicial del (P.V.I).

En el Tercer Capítulo estudiaremos el análisis cualitativo de un Sistema Dinámico no Lineal que comprende: Sistemas Bidimensionales, Tridimensionales (para ver el comportamiento del diagrama de fase de la solución y generalizar a un Sistema de dimensión  $n$ ), Sistemas Hiperbólicos, el Teorema de Grobman-Hartman, una aplicación de dicho Teorema al modelo matemático del VIH-1 para el caso  $u = 0$ ,  $u \neq 0$  y también

aplicaremos este teorema a otro modelo matemático para el control de VIH.

En el Cuarto Capítulo analizaremos cuantitativamente la solución del Sistema no lineal empleando un método numérico para resolver el problema de Sistemas Dinámicos Rígidos No Lineales, este método es el método de Runge Kutta de cuarto orden en tres dimensiones, al igual que su algoritmo y la convergencia, estabilidad y consistencia.

En el Quinto Capítulo observaremos resultados numéricos, gráficos de las soluciones en cada componente y en las tres dimensiones para el caso  $u = 0$  y  $u \neq 0$ , también analizaremos el gráfico del CD4 y CD8 al año de realizar el tratamiento a los pacientes y cuando alcanzan el CD4 y CD8 de una persona sana y la carga viral es nula.

También tomaremos en cuenta datos experimentales en hospitales donde se realiza tratamientos con antirretrovirales .

Finalmente en el Capítulo 6 esbozaremos las conclusiones.

# Notaciones

Sea  $\Omega$  un conjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ .

- $C(\Omega)$  es el espacio de funciones continuas sobre  $\Omega$ .
- $C^k(\Omega)$  es el espacio de funciones  $k$  veces diferenciable continuamente sobre  $\Omega$  ( $k > 1$  es un entero).
- $C^\infty = \bigcap_k C^k(\Omega)$ .
- $\Omega_T = \Omega \times [0, T]$ .
- $F(\Omega)$ : Campo.
- $\Omega = (t, x_1, x_2, x_3)$ : Dominio estudio del campo.
- $W_0$ : Condición inicial del Sistema Dinámico del VIH-1.
- $W_{j+1}$ : Solución del Sistema Dinámico del VIH-1 luego de  $j + 1$  iteraciones.

# Capítulo 1

## PRELIMINARES

### 1.1. Conceptos generales sobre Sistemas Dinámicos no Lineales

Un Sistema Dinámico definido como campo vectorial, es un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias que dependen de una variable de estado. Si esta variable es el parametro  $t$  denominado tiempo,  $X(t)$  es el estado o respuesta del sistema en el tiempo  $t$ . Este Sistema Dinámico es denominado Autónomo cuando  $X'(t) = f(X(t))$  y No Autónomo es cuando  $X'(t) = f(t, X(t))$ , y en el caso que  $X(t)$  pertenezca a  $\mathbb{R}^n$  para  $n \geq 2$  suele llamarse a  $X(t)$  una trayectoria u órbita del sistema ([3],[7],[9]).

**Definición 1.1.1 (Sistema E.D.O)** Sea  $B \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ , un subconjunto abierto acotado. Sea  $f_k : B \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  donde  $(k = 1, 2, \dots, n)$  tales que :

$$\begin{cases} x'_1 = f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ x'_2 = f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ x'_n = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1.1)$$

Se define a (1.1) como un Sistema EDO No Lineal si por lo menos un  $f_k$  es No Lineal.

**Obsevación 1.1.1** Daremos una forma más facil de escribir el sistema EDO (1.1).

Sea  $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  donde  $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ , entonces su derivada  $X'$  está definida como:

$$X' = (x'_1, x'_2, \dots, x'_n). \quad (1.2)$$

Entonces de (1.1) y (1.2) tenemos que:

$$X' = (f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \dots, f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n))$$

Luego sea  $f : B \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que:

$$f(t, X) = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$f(t, x_1, x_2, \dots, x_n) = (f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \dots, f_k(t, x_1, x_2, \dots, x_n))$$

Entonces (1.2) se transforma en:

$$X' = f(t, X) \tag{1.3}$$

**Definición 1.1.2** Sea  $I = [0, T)$ ,  $T > 0$  y  $\phi_1(t), \phi_2(t), \dots, \phi_n(t)$  pertenecen al conjunto de las funciones de clase  $C^1$  y que tenga el dominio  $B$  en el cual esta definido cada  $f_k : B \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ . Una solución de (1.1) es un conjunto de funciones  $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$  definidas en un intervalo  $t \in I$ , tales que satisface (1.1) es decir :

$$\begin{cases} \phi_1' = f_1(t, \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n) \\ \phi_2' = f_2(t, \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n) \\ \vdots \\ \phi_n' = f_k(t, \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n) \end{cases} \tag{1.4}$$

**Definición 1.1.3** Sea  $f : U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  un abierto,  $\rightarrow \mathbb{R}^n$  función continua y  $X_0 \in \mathbb{R}^n$ .

1.-El problema de Valor Inicial (PVI) o Problema de Cauchy asociado a  $f$ , es dado por:

$$\begin{cases} X' = f(t, X) \\ X(t_0) = X_0 \end{cases} \tag{1.5}$$

2.-Una solución del P.V.I(1.5) es una función  $\varphi : J \rightarrow \mathbb{R}^n$  diferenciable en el intervalo  $J \subseteq \mathbb{R}$ , tal que

(a)  $t_0 \in J$

(b)  $(t, \varphi(t)) \in U, \forall t \in J$

(c)  $\varphi'(t) = f(t, \varphi(t)), \forall t \in J$

(d)  $\varphi(t_0) = x_0$

**Definición 1.1.4 (Condición de Linealidad)** *El PVI satisface la condición de linealidad si satisface:*

$$(aX + bY)' = f(t, aX + bY) = af(t, X) + bf(t, Y) \quad (1.6)$$

*En caso contrario se dice que el PVI es no lineal.*

**Obsevación 1.1.2** *Sea  $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$  función diferenciable con respecto a la segunda variable en  $U \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$ . Si  $f = (f_1, \dots, f_n)$  y si denotamos por  $t, x_1, \dots, x_n$  a las coordenadas del abierto  $U \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$ .*

$$\partial_2 f(t, x) = \frac{\partial(f_1, f_2, \dots, f_n)}{\partial(x_1, x_2, \dots, x_n)}(t, x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(t, x) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(t, x) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(t, x) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(t, x) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(t, x) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(t, x) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(t, x) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(t, x) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(t, x) \end{pmatrix}$$

**Teorema 1.1.1 (Desigualdad del Valor Medio)** *Sea  $V \subseteq \mathbb{R}^n$  abierto,  $f : V \rightarrow \mathbb{R}^m$  función diferenciable en  $V$ ,  $a \in V$  y  $h \in \mathbb{R}^n$  tal que  $[a, a + h] \subseteq V$ . Si existe una constante  $M > 0$  tal que  $|f'| \leq M, \forall x \in ]a, a + h[$  entonces*

$$|f(a + h) - f(a)| \leq M|h|$$

**Demostración:**

Sea  $\lambda : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^m$  definido por  $\lambda(t) = f(a + th)$  es continua y diferenciable en un intervalo abierto  $\langle 0, 1 \rangle$  con  $\lambda(0) = f(a)$ ,  $\lambda(1) = f(a + h)$  y por la regla de la cadena  $\lambda'(t) = f'(a + th).h$  donde  $|\lambda'(t)| \leq |f'(a + th)||h| \leq M|h|$  para todo  $t \in [0, 1]$  luego por el Teorema Valor Medio por caminos que  $|\lambda(1) - \lambda(0)| \leq M|h||1 - 0|$  es decir  $|f(a + h) - f(a)| \leq M|h|$ .

**Definición 1.1.5** *Sea:  $F : B \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función continua, tal que se satisface:*

$$|F(t, X_1) - F(t, X_2)| \leq K|x_1 - x_2|$$

*Para alguna constante  $K$  y  $\forall (t, X_1), (t, X_2) \in B$ . En ese caso diremos que  $f$  es una*

función lipschiziana en el conjunto  $B$  y que  $K = \text{Lip}(F, B)$

**Proposición 1.1.1** Sea:  $U \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$  abierto y  $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función de clase  $C^1$  en  $U$  con respecto a la segunda variable. Entonces  $f$  es localmente lipschiziana con respecto a la segunda variable en  $U$ .

**Demostración:**

Dado  $(t_0, x_0) \in U$  existe un  $r > 0$  suficientemente pequeño tal que  $I_a[t_0] \times B_b[x_0] \subseteq U$ . Como  $\partial_2 f$  es continua en  $I_r[t_0] \times B_r[x_0]$  se sigue que existe una constante  $M > 0$  tal que

$$|\partial_2 f(t, x)| \leq M, \forall (t, x) \in I_r[t_0] \times B_r[x_0].$$

Afirmamos que  $f|_{I_r(t_0) \times B_r(x_0)}$  es Lipschitz con respecto a la segunda variable en  $I_r[t_0] \times B_r(x_0)$ . En efecto, dado  $t \in I_r(t_0)$ , tenemos que la derivada de  $f_t : B_r(x_0) \rightarrow \mathbb{R}^n$  satisface

$$|f'_t(x)| = |\partial_2 f(t, x)| \leq M, \forall x \in B_r(x_0)$$

Por el Teorema 1.1.1 y Definición 1.1.5, se sigue que  $f_t$  es Lipschitz y  $|f(t, x) - f(t, y)| = |f_t(x) - f_t(y)| \leq M|x - y|, \forall x, y \in B_r(x_0)$ , lo cual prueba la afirmación.

**Proposición 1.1.2 (Desigualdad de Gronwall)** Sea  $u : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  una función continua que satisface las dos condiciones siguientes:

i)  $u(t) \geq 0, \forall t \in [a, b]$

ii) Si existe constantes  $C \geq 0$  y  $K \geq 0$  tales que  $u(t) \leq C + K \int_a^t u(s) ds \forall t \in [a, b]$ .

Entonces  $u(t) \leq Ce^{k(t-a)}, \forall t \in [a, b]$ .

**Demostración:**

Primeramente haremos la demostración para  $C > 0$  definimos:

$$U : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$$

$$t \rightarrow U(t) \leq C + K \int_a^t u(s) ds$$

Observe que  $U'(t) \geq C \geq 0$  y por la hipótesis (ii):  $u(t) \leq U(t), \forall t \in [a, b]$ .

Además  $U'(t) = Ku(t)$ , luego:

$$\frac{U'(t)}{U(t)} = K \frac{u(t)}{U(t)} \leq K, \forall t \in [a, b],$$

integrando de  $a$  a  $t$  la desigualdad anterior

$$\int_a^t \frac{dU(t)}{U(t)} \leq \int_a^t K ds$$

y como  $u(t) \geq 0$  tenemos  $\ln U(t) - \ln U(a) \leq K(t - a)$  de aqui

$$\ln U(t) \leq \ln U(a) + K(t - a), \forall t \in [a, b]$$

$$U(t) \leq U(a)e^{k(t-a)}, \forall t \in [a, b].$$

Por lo tanto  $u(t) \leq Ce^{k(t-a)}, \forall t \in [a, b]$ .

Finalmente ,si  $C = 0$ , para  $n \in \mathbb{N}$  tenemos

$$u(t) \leq K \int_a^t u(s) ds < \frac{1}{n} + K \int_a^t u(s) ds$$

Por la parte anterior tenemos

$$0 \leq u(t) \leq \frac{1}{n} e^{k(t-a)} \leq \frac{1}{n} e^{k(t-a)}, \forall n \in \mathbb{N}$$

Haciendo  $n \rightarrow \infty$  tenemos que  $u(t) = 0, \forall t \in [a, b]$ .

**Lema 1.1.1** *El problema de valores iniciales, con  $U \subseteq \mathbb{R}^n$  abierto,  $f(t, X)$  continua,  $X_0 \in U$  y  $t_0 \in \mathbb{R}$ .*

$$\begin{cases} X' = f(t, X), x \in \mathbb{R}^n \\ X(t_0) = X_0 \end{cases}$$

*Es equivalente a la ecuación integral:*

$$X(t) = X_0 + \int_{t_0}^t f(s, X(s)) ds \tag{1.7}$$

**Demostración:**

( $\Rightarrow$ )

Sea  $X=X(t)$  una solución del problema de valores iniciales (PVI), entonces se satisface:

1.  $X(t_0) = X_0$

$$2. \frac{\partial X(t)}{\partial t} = f(t, X(t))$$

Ahora si integramos desde  $t_0$  hasta  $t$  la igualdad (2) tenemos:

$$\int_{t_0}^t \frac{\partial X(s)}{\partial s} ds = \int_{t_0}^t f(s, X(s)) ds$$

$$X(t) - X(t_0) = \int_{t_0}^t f(s, X(s)) ds$$

$$X(t) = X(t_0) + \int_{t_0}^t f(s, X(s)) ds$$

Lo que prueba que  $X=X(t)$  satisface la ecuación integral 1.4.

( $\Leftarrow$ )

Sea entonces  $\hat{X} = \hat{X}(t)$  una solución de la ecuación integral(1.4). Entonces tenemos que:

$$\hat{X} = X_0 + \int_{t_0}^t f(s, \hat{X}(s)) ds$$

Luego vemos que:

1.  $\hat{X}(t_0) = X_0$ , esto se ve reemplazando  $t = t_0$  en la anterior ecuación (1.7)
2. Como la función  $f(t,X)$  es una función continua entonces la función  $\int_{t_0}^t f(s, X(s)) ds$  es una función diferenciable, luego tenemos que:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \frac{d}{dt} (X_0 + \int_{t_0}^t f(s, \hat{X}(s)) ds)$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \frac{d}{dt} (\int_{t_0}^t f(s, \hat{X}(s)) ds)$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = f(t, \hat{X}(t))$$

$$\text{Esto es } \frac{\partial X}{\partial t} = f(t, \hat{X}(t))$$

De el ítem anterior se puede ver que  $\frac{d\hat{X}}{dt} = f(t, \hat{X}(t))$  lo que implica que  $X = \hat{X}(t)$  es solución de el problema de valores iniciales (PVI).

**Teorema 1.1.2 (Teorema del Punto Fijo para Contracciones)** *Sea  $(M,d)$  un espacio métrico completo y  $F : M \rightarrow M$  una contracción. Entonces existe un único punto*

$x_0 \in M$  tal que:

1.-  $F(x_0) = x_0$  (es decir,  $x_0$  es punto fijo de  $F$ ).

2.-  $\lim_{n \rightarrow \infty} F^n(x) = x_0, \forall x \in M$  (es decir,  $x_0$  es un atractor de  $F$ ).

### **Demostración:**

En Primer lugar, vamos a probar la existencia del punto fijo.

Dado cualquier punto  $x_1 \in M$ , definimos  $x_2 = F(x_1)$ . Si  $x_2 = x_1$  nuestra tarea habría acabado, puesto que  $x_1$  sería el punto fijo buscado. Consideremos el caso  $x_1 \neq x_2$  y consideremos la sucesión  $(x_n) \subseteq M$  definida recursivamente por:

$$x_{n+1} = F(x_n) \tag{1.8}$$

Observe que si  $K < 1$  es la constante de Lipschitz de  $F$ , se tiene

$$d(x_3, x_2) = d(F(x_2), F(x_1)) \leq Kd(x_2, x_1)$$

$$d(x_4, x_3) = d(F(x_3), F(x_2)) \leq Kd(x_3, x_2) \leq K^2d(x_2, x_1)$$

En general  $d(x_{n+1}, x_n) \leq K^{n-1}d(x_2, x_1), \forall n \geq 1$

Para  $m, n \in \mathbb{Z}^+$  con  $m > n$  tenemos

$$\begin{aligned} d(x_m, x_n) &\leq d(x_m, x_{m-1}) + d(x_{m-1}, x_{m-2}) + \dots + d(x_{n+1}, x_n) \\ &\leq K^{m-2}d(x_2, x_1) + K^{m-3}d(x_2, x_1) + \dots + K^{n-1}d(x_2, x_1) \\ &= [1 + K + \dots + K^{m-n-1}]K^{n-1}d(x_2, x_1) \\ &\leq \frac{K^{n-1}}{1-K}d(x_2, x_1) \end{aligned}$$

Como  $\lim_{n \rightarrow \infty} K^n = 0$  entonces dado  $\epsilon > 0$ , existe un  $n_0 \in \mathbb{Z}^+$  tal que  $n \geq n_0$  implica que  $K^{n-1} < \frac{1-K}{d(x_2, x_1)}\epsilon$ . De la desigualdad anterior se sigue que si  $m, n \geq n_0$  entonces  $d(x_m, x_n) < \epsilon$ , de esta manera  $(x_n) \subseteq M$  es una sucesión de Cauchy y como  $M$  es un espacio métrico completo, se sigue que la sucesión  $(x_n)$  es convergente, es decir existe un  $x_0 \in M$  tal que  $\lim_{n \rightarrow \infty} x_n = x_0$ . Tomando límite cuando  $n \rightarrow \infty$  en ambos lados de (1.8) y teniendo en cuenta la continuidad de  $F$  se llega a

$$x_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} x_{n+1} = \lim_{n \rightarrow \infty} F(x_n) = F(\lim_{n \rightarrow \infty} x_n) = F(x_0)$$

es decir  $x_0 \in M$  es un punto fijo de  $F$ . Para probar la unicidad, supongamos que existe  $x' \in M$  con  $F(x') = x'$ , se tiene que

$$d(x', x_0) = d(F(x'), F(x_0)) \leq K d(x', x_0).$$

De la desigualdad anterior se sigue inmediatamente que  $x = x_0$ .

Finalmente, dado cualquier  $x \in M$  se cumple

$$\begin{aligned} d(F^n(x), x_0) &= d(F^n(x), F^n(x_0)) \leq K d(F^{n-1}(x), F^{n-1}(x_0)) \\ &\leq K^2 d(F^{n-2}(x), F^{n-2}(x_0)) \\ &\quad \vdots \\ &\leq K^n d(x, x_0) \end{aligned}$$

se sigue que  $\lim_{n \rightarrow \infty} F^n(x) = x_0$ , para cualquier  $x \in M$ .

**Corolario 1.1.1** *Sea  $(M, d)$  un espacio métrico completo. Si  $F : M \rightarrow M$  es continua y existe un  $m_0 \in \mathbb{Z}^+$  tal que  $F^{m_0}$  es una contracción, entonces existe un único punto  $x_0 \in M$  tal que  $x_0$  es un punto fijo atractor de  $F$ .*

**Demostración:**

Por el Teorema del Punto Fijo, existe un único  $x_0 \in M$  tal que  $F^{m_0}(x_0) = x_0$  y  $\lim_{k \rightarrow \infty} (F^{m_0})^k(x) = x_0, \forall x \in M$ . Dado  $x \in M$ , para un  $r \in \{0, 1, \dots, m_0 - 1\}$  fijo, tenemos que  $\lim_{k \rightarrow \infty} (F^{m_0})^k(F^r(x)) = x_0$ .

Sea  $n \in \mathbb{Z}^+$ , por el Algoritmo Euclideo de la División, existe un  $k \in \mathbb{Z}^+$  y existe un  $r_0 \in \{0, 1, \dots, m_0 - 1\}$  tal que  $n = m_0 k + r_0$ , luego

$$\lim_{n \rightarrow \infty} F^n(x) = \lim_{k \rightarrow \infty} F^{m_0 k + r_0}(x) = \lim_{k \rightarrow \infty} (F^{m_0})^k(F^{r_0}(x)) = x_0.$$

Por otro lado, usando la continuidad de  $F$  tenemos

$$x_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} F^{n+1}(x_0) = \lim_{n \rightarrow \infty} F(F^n(x_0)) = F(\lim_{n \rightarrow \infty} F^n(x_0)) = F(x_0),$$

luego  $x_0$  es punto fijo atractor de  $F$ .

Finalmente, para probar la unicidad, supongamos que existe  $x_1 \in M$  tal que  $F(x_1) = x_1$ , entonces  $F^2(x_1) = x_1, \dots, F^m(x_1) = x_1$ . Se sigue que  $x_1 = x_0$ .

**Teorema 1.1.3 (Teorema de Picard)** Sea  $f : \Omega = I_a[t_0] \times B_b[x_0] \subseteq \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$  es una función continua y lipchiziana en, donde  $I_a[t_0] = \{t/|t - t_0| \leq a\}$ ,  $B_b[x_0] = \{X/\|X - X_0\| \leq b\}$ , existe una única solución de :

$$\begin{cases} x' = f(t, x), x \in \mathbb{R}^n \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.9)$$

la cual está definida en el intervalo  $I_\alpha[t_0]$ , en donde  $\alpha = \min\{a, \frac{b}{N}\}$  y  $N \geq \max\{\|f(t, x)\|; (t, x) \in \Omega\}$ .

**Demostración:**

Sabemos que resolver el P.V.I.(1.9) es equivalente a resolver la ecuación integral

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x(s)) ds \quad (1.10)$$

Consideramos el conjunto  $M = C(I_\alpha[t_0], B_b[x_0])$  con la métrica del máximo, es decir

$$\begin{aligned} d : M \times M &\rightarrow \mathbb{R} \\ (\phi, \psi) &\mapsto d(\phi, \psi) = \max\{|\phi(t) - \psi(t)|; t \in I_\alpha[t_0]\} \end{aligned}$$

$(M, d)$  espacio métrico completo. Dado  $\phi \in M$ , definimos el camino

$$\begin{aligned} F_\phi : I_\alpha[t_0] &\rightarrow \mathbb{R}^n \\ t &\mapsto F_\phi(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, \phi(s)) ds \end{aligned}$$

Claramente  $F_\phi$  es un camino continuo, además

$$\begin{aligned} |F_\phi(t) - x_0| &= \left| \int_{t_0}^t f(s, \phi(s)) ds \right| \leq \int_{t_0}^t |f(s, \phi(s))| ds \\ &\leq N |t - t_0| \leq N\alpha < b, \forall t \in I_\alpha[t_0] \end{aligned}$$

es decir  $F_\phi(t) \in B_b[x_0], \forall t \in I_\alpha[t_0]$ . Concluimos que

$$F_\phi \in M = C(I_\alpha[t_0], B_b[x_0]), \forall \phi \in M$$

De esta manera, podemos definir la función

$$\begin{aligned} F : M &\rightarrow M \\ \phi &\mapsto F(\phi) = F_\phi \end{aligned}$$

Vamos a probar que  $F$  es continua y existe un  $m \in \mathbb{Z}^+$  tal que  $F^m$  es una contracción. Para ello es suficiente demostrar que para cualquier  $t \in I_\alpha[t_0]$  y cualquier par de funciones  $\phi_1, \phi_2 \in M$ , se cumple

$$|F^k(\phi_1)(t) - F^k(\phi_2)(t)| \leq \frac{Lip_2(f)^k |t - t_0|^k}{k!} d(\phi_1, \phi_2); \forall k \geq 0 \quad (1.11)$$

En efecto, para  $k = 0$  (1.11) se cumple trivialmente. Supongamos que (1.11) es verdad para  $n = k \in \mathbb{Z}^+$ , luego:

$$\begin{aligned} |F^{k+1}(\phi_1)(t) - F^{k+1}(\phi_2)(t)| &= |F(F^k(\phi_1))(t) - F(F^k(\phi_2))(t)| \\ &\leq \int_{t_0}^t |f(s, F^k(\phi_1)(s)) - f(s, F^k(\phi_2)(s))| ds \\ &\leq Lip_2(f) \int_{t_0}^t |F^k(\phi_1)(s) - F^k(\phi_2)(s)| ds \\ &\leq Lip_2(f) \int_{t_0}^t \frac{Lip_2(f)^k |s - t_0|^k}{k!} d(\phi_1, \phi_2) ds \\ &= \frac{Lip_2(f)^{k+1}}{k!} d(\phi_1, \phi_2) \int_{t_0}^t |s - t_0|^k ds \\ &= \frac{Lip_2(f)^{k+1}}{(k+1)!} |t - t_0|^{k+1} d(\phi_1, \phi_2), \end{aligned}$$

lo cual prueba (1.11). Luego

$$\text{máx}\{|F^k(\phi_1)(t) - F^k(\phi_2)(t)|; t \in I_\alpha[t_0]\} \leq \frac{Lip_2(f)^k}{k!} \alpha^k d(\phi_1, \phi_2)$$

$$d(F^k(\phi_1)(t) - F^k(\phi_2)(t)) \leq \frac{Lip_2(f)^k}{k!} \alpha^k d(\phi_1, \phi_2); \forall k \geq 0.$$

Haciendo  $k = 1$  en (1.11),

$$d(F^k(\phi_1)(t) - F^k(\phi_2)(t)) \leq Lip_2(f) \alpha d(\phi_1, \phi_2), \forall \phi_1, \phi_2 \in M$$

es decir  $F : M \rightarrow M$  es Lipschitz, se sigue que  $F$  es continua. Por otro lado, sabemos que  $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{[Lip_2(f)\alpha]^k}{k!} = 0$ , luego existe un  $k_0 \in \mathbb{Z}^+$  tal que  $\frac{[Lip_2(f)\alpha]^{k_0}}{k_0!} < 1$ . Haciendo

$k = k_0$  en (1.11), se deduce que  $F^{k_0}$  es una contracción. Por el corolario al Teorema del punto fijo(1.1.2), existe un único  $\phi_0 \in M$  tal que  $F(\phi_0) = \phi_0$ , luego

$$\phi_0(t) = F(\phi_0) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, \phi_0(s))ds.$$

Así,  $\phi_0 : I_\alpha[t_0] \rightarrow B_b[x_0]$  es la solución de (1.10).

Finalmente probemos la unicidad. Sea  $\psi : I_\alpha[t_0] \rightarrow B_r[x_0]$  otra solución de (1.10), para  $t \in I_\alpha[t_0]$  se cumple

$$|\Psi(t) - \Phi(t)| \leq \int_{t_0}^t |f(s, \Psi(s)) - f(s, \phi(s))|ds \leq kLip_2(f) \int_{t_0}^t |\Psi(s) - \phi(s)|ds$$

Por Gronwall concluimos que  $\Psi = \phi$ .

**Teorema 1.1.4 (Teorema de Existencia y Unicidad)** Sea  $U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  abierto y  $f : U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  función continua y de clase  $C^1$  en  $U$  con respecto a la segunda variable. Entonces para cualquier  $(t_0, x_0) \in U$ , el P.V.I.

$$\begin{cases} x' = f(t, x), x \in \mathbb{R}^n \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

admite solución única la cual esta definida en una vecindad de  $t_0$ .

Este Teorema es demostrado en el Capítulo 3.

**Definición 1.1.6 (Puntos de equilibrio y solución de Equilibrio)** Sea un Sistema Dinámico no Lineal

$$X' = f(t, X)$$

Un vector  $x_0$  es un punto de equilibrio si es una solución constante del sistema de ecuaciones algebraicas  $f(t, X) = 0$  es decir si  $f(t, x_0) = 0$  y si  $x_0 = (x_1^0, x_2^0, \dots, x_k^0)$  es un punto de equilibrio entonces la función vectorial  $x(t) = x_0$  (o si se quiere escribir en función de sus componentes  $x_1(t) = x_1^0, x_2(t) = x_2^0, \dots, x_k(t) = x_k^0$ ) es una solución del sistema y se dice que es una solución de equilibrio.

**Definición 1.1.7** Sea  $A, B \in \mathbb{R}^{n \times n}$  y consideremos sus flujos asociados  $\varphi_A$  y  $\varphi_B$ . Decimos que las matrices  $A$  y  $B$  (o sus respectivas EDO's asociadas  $x' = Ax$  y  $x' = Bx$ ) son topológicamente conjugadas, lo que denotaremos  $A \equiv_{top} B$  si y sólo si existe un

homeomorfismo  $h : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  llamado conjugación topológica tal que

$$h(\varphi_A(t, x)) = \varphi_B(t, h(x)), \forall t \in \mathbb{R}, \forall x \in \mathbb{R}^n$$

**Definición 1.1.8 (Nullclines)** Sea el sistema de ecuaciones de primer orden (dadas por  $\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ ) que satisfacen  $f_j(x_1, \dots, x_n) = 0$  entonces los  $x_j$  es el conjunto de puntos que se llaman nullclines, también llamadas isóclinas de crecimiento cero y por lo tanto representan una familia de curvas que representa a dicho sistema. Los puntos fijos del sistema  $X' = F(X)$  son aquellos en los que  $F(a) = a$ , es el punto solución del sistema y donde todos los nullclines se cruzan. En un sistema lineal de dos dimensiones, los nullclines pueden ser representados por dos líneas que se cruzan, y en un sistema de 3 dimensiones, los nullclines pueden ser representados por tres líneas que se cruzan y si es no lineal estos nullclines no son rectas.

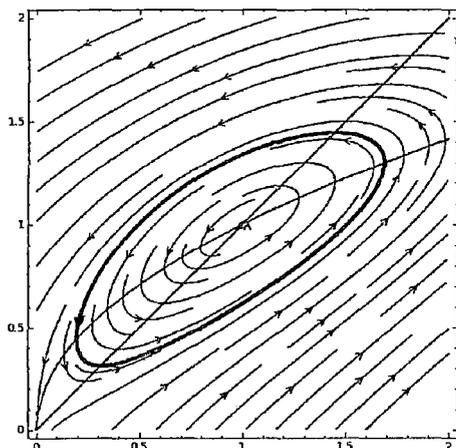


Figura 1.1: Elaboración propia: Nullclinas, puntos de equilibrio y algunas soluciones

Hemos dado los preliminares de un Sistema Dinámico no Lineal que se necesitará en el capítulo 3, ahora en esta siguiente sección daremos los Aspectos Biológicos del VIH para luego plantear un modelo matemático en el capítulo siguiente.

## 1.2. Aspectos biológicos del VIH

**Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)** ([13],[18],[19],[23]).

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus de la familia Retroviridae, causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Su característica principal consiste en un período de incubación prolongada que desemboca en enfermedad después de varios años.

Existen dos tipos del VIH, llamados VIH-1 y VIH-2. El primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente, es más virulento e infeccioso que el VIH-2 y es el causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. El VIH-2 es menos contagioso y por ello se encuentra confinado casi exclusivamente a los países de África occidental. El virus ha sido aislado en la saliva, las lágrimas, la orina, el semen, el líquido preseminal, los fluidos vaginales, el líquido amniótico, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, entre otros fluidos corporales humanos.

Este lentivirus (VIH) cuyo genoma se basa en ARN, se replica a través de la formación de un ADN provicional. El VIH infecta a los seres humanos por una enzima que esta codificada y utilizada por los virus de Transcripción inversa de los virus del ARN llamado retrovirus según el ganador del premio novel de fisiología David Baltimore (1970) y Renato Dulbecco (1975) mencionan que la transcriptasa inversa es un virus de inmunodeficiencia humana.

Las características principales de la infección por el VIH-1 son:

- Un curso crónico de la enfermedad.
- Un periodo largo de latencia clínica.
- Replicación viral persistente.
- Interacción del sistema nervioso central.

Las partículas virales (viriones) del VIH-1 tienen un diámetro de 100 nm y están rodeadas por una membrana lipoproteica. Cada partícula viral contiene 72 glicoproteínas complejas contenidas en esta membrana lipídica.

El proceso de infección VIH-1 avanza según el nivel de defensas del organismo caracterizados por los linfocitos helpers (CD4) y linfocitos citotóxicos (CD8) que se detallan a continuación:

## Linfocitos T CD4+ ([15], [16])

Los linfocitos T conocidos  $T_h$  ( reguladores de las células Herlpers ), son un tipo de leucocito que tienen un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmunitario. Estos linfocitos son colaboradores en la eliminación de la células del VIH. Son esenciales en el proceso de conmutación para la posterior formación de anticuerpos, así también colaboran en la activación y crecimiento de los linfocitos T citotóxicos y en el aumento de la actividad bactericida de fagocitos tales como los macrófagos.

En la etapa de madurez de los linfocitos  $T_h$  producen proteínas que conservan las células del tipo CD4 ubicadas en la superficie de la membrana, razón por la cual se denominan linfocitos T CD4+.

La importancia de los linfocitos T CD4+ puede observarse durante el proceso de infección por VIH ( virus que infecta principalmente las células a las CD4+) durante el proceso de infección por VIH el número de linfocitos T CD4 decrece, lo que conduce a un estado sintomático de la infección en su fase crítica, el cual es conocido como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

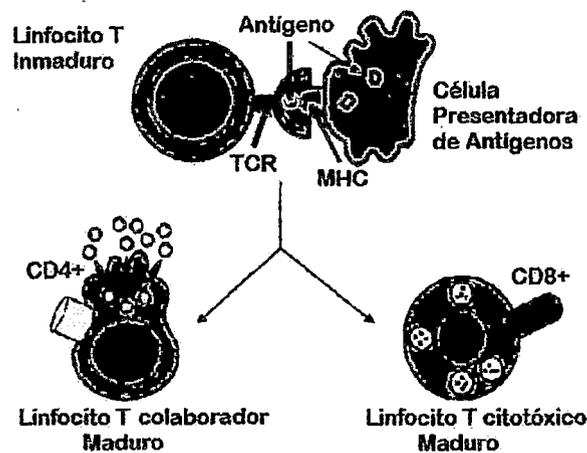


Figura 1.2: Wikipedia 2003: La presentación de antígenos estimula a los linfocitos a convertirse ya sean citotóxicos (CD8+) o colaboradores (CD4+)

### **Linfocitos citotóxicos T CD8+ ([15],[16])**

Los linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés Cytolytic T Lymphocyte) pertenecen a la línea de los linfocitos T encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular. Neutralizan células infectadas por microorganismos intracelulares, mediante un ataque directo a las células infectadas, inyectando enzimas tóxicas que provocan su destrucción. Se les llama comúnmente CD8+, por la presencia del receptor de membrana CD8.

Las CTL son células que provocan la muerte celular programada al ser estimuladas por los antígenos intracelulares presentados por el MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad). Son tan específicas en sus funciones letales que son capaces de destruir a la célula blanca sin afectar a las células vecinas no infectadas.

### **Carga viral (CV).**

Carga viral es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral por mililitros de sangre.

La carga viral se usa para control terapéutico de virosis crónicas y control de pacientes inmunosuprimidos como los que han recibido trasplante (medicina) de órganos o de células madre hematopoyéticas o de médula ósea. Las mediciones de carga viral más frecuentes en la actualidad son para casos de infección por VIH, citomegalovirus y de hepatitis viral C y B.

### **Carga viral de VIH [24]**

En el diagnóstico y tratamiento del sida la carga viral es la cuantificación de VIH-1 que se encuentra en el plasma o cuantificación del RNA vírico que existe en una determinada muestra. El método empleado consiste en técnicas de biología molecular o de diagnóstico genético, usando la reacción en cadena de la polimerasa.

La carga viral resulta un marcador de la actividad del VIH-1 y junto con la determinación de CD4 miden la competencia del sistema inmune del paciente.

La determinación de la carga viral plasmática (CV) del VIH es el marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral más sensible, rápido y fiable. La CV se correlaciona directamente con el pronóstico clínico, el riesgo de transmisión viral y el recuento de CD4.

Es una herramienta básica en el manejo clínico del paciente seropositivo ya que permite:

- Detectar el fracaso terapéutico con rapidez.

- Ayuda a modificar el plan terapéutico antes de que se desarrollen complicaciones clínicas.

-Permite sospechar interacciones medicamentosas, alteraciones farmacocinéticas o una adhesión terapéutica insuficiente.

La inhibición de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral retrasa la progresión de la enfermedad, prolonga la esperanza de vida, mejora la calidad de vida y disminuye los efectos adversos de la medicación.

El VIH puede transmitirse por las relaciones sexuales vaginales, anales u orales con una persona infectada (acto sexual sin protección); a través de la sangre y los hemoderivados en individuos que comparten agujas y jeringas contaminadas para inyectarse drogas y en quienes reciben transfusiones de sangre o derivados igualmente contaminados; existe un riesgo laboral pequeño entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y posiblemente otras personas que manipulan muestras sanguíneas o fluidos de personas con VIH, estudios realizados indican que el riesgo de transmisión después de una punción cutánea con una aguja o un instrumento cortante contaminados con la sangre de una persona con VIH es de aproximadamente 0,3 por ciento. Asimismo, puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia. Actualmente en países desarrollados la transmisión vertical del VIH está totalmente controlada (siempre que la madre sepa que es portadora del virus).

La infección por VIH se presenta en diversas etapas, identificadas por un conjunto de síntomas e indicadores clínicos. En ausencia de un tratamiento adecuado, la fase de la infección aguda por VIH inicia en el momento del contagio, el virus se replica constantemente e infecta los linfocitos T-CD4, que constituyen una parte esencial del sistema inmunológico en los seres humanos. Por su parte, el sistema inmunológico del portador del VIH reacciona ante la presencia del virus y genera una respuesta que puede mantener la infección bajo control al menos por un tiempo, mediante la reposición de células defensivas. Al término de un periodo que se puede prolongar por varios años, el VIH se vuelve resistente a las defensas naturales del cuerpo y destruye el sistema inmune del portador. De esta manera, la persona seropositiva queda expuesta a diversas enfermedades oportunistas desarrollando la etapa del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

### **Fase aguda**

Un porcentaje importante de personas que contraen el virus no presenta síntomas de la infección en su fase aguda, es decir, son pacientes asintomáticos. Sin embargo, se calcula que entre el 40 y 90 por ciento de los casos con infección por VIH-1 presentan ma-

nifestaciones clínicas. El cuadro de la infección aguda es similar al de una mononucleosis infecciosa: fiebre, malestares musculares, inflamación de los ganglios, sudoración nocturna, diarrea, náuseas y vómito. La gran mayoría de los seropositivos no reciben diagnóstico del cuadro agudo de la infección por VIH, pues son síntomas compartidos por varias enfermedades. El cuadro de la infección aguda por VIH aparece entre dos y seis semanas después de la exposición al virus, y desaparece unos pocos días después. Durante la fase aguda de la infección, las pruebas tradicionales siempre darán negativo porque no detectan directamente el VIH, sino los anticuerpos producidos como respuesta por el sistema inmune, lo que ocurre alrededor de la 12va semana después de la exposición. En contraste, las pruebas de carga viral, que contabilizan el número de copias del ARN del virus en la sangre, arrojarán como resultado una elevada cantidad de copias del VIH durante la fase aguda de la infección.

### **Fase crónica**

La fase crónica de la infección por VIH se suele llamar también de latencia clínica porque el portador es asintomático, es decir, no presenta síntomas que puedan asociarse con la infección. Esto no quiere decir que el virus se encuentre inactivo. Por el contrario, durante la fase crónica el VIH se multiplica incesantemente. Se calcula que, en un sujeto infectado, diariamente se producen entre mil y diez mil millones de nuevas partículas virales y son destruidos alrededor de cien millones de linfocitos T CD4. Los pacientes son asintomáticos gracias a que el sistema inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus, pero pueden presentar adenopatías y la disminución del conteo de plaquetas en la sangre.

La reacción ante la presencia del virus termina por desgastar al sistema inmunológico. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un plazo de 5 a 10 años.

### **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**

El SIDA constituye la etapa crítica de la infección por VIH. En esta fase de la infección, el portador del VIH posee un sistema inmunológico que probablemente sea incapaz de reponer los linfocitos T CD4+ que pierde bajo el ataque del VIH. De esta manera, el portador del virus es presa potencial de numerosas infecciones oportunistas que le pueden conducir a la muerte. La neumonía por *P. jiroveci*, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis, la candidiasis y la infección por citomegalovirus son algunas de las infec-

ciones más frecuentes que atacan a los seropositivos que han desarrollado SIDA.

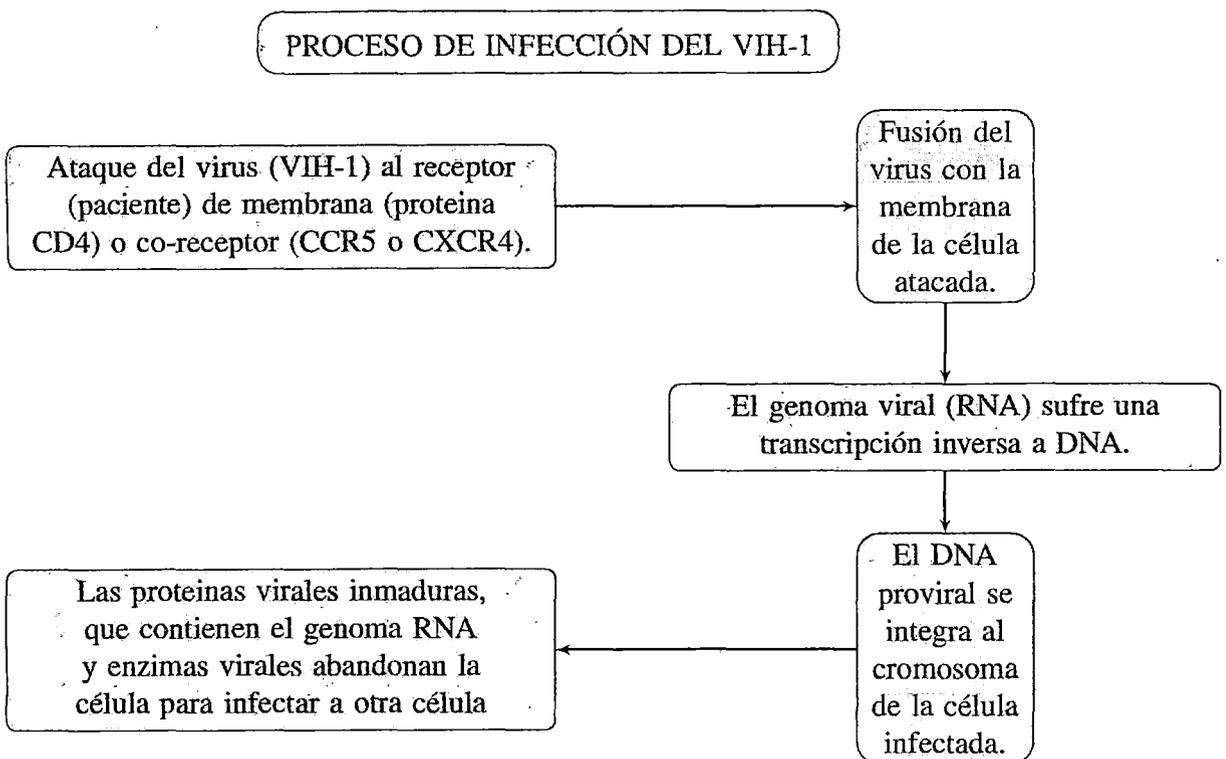
La mayoría de los pacientes que han desarrollado SIDA no sobreviven más de tres años sin recibir tratamiento antirretroviral. Sin embargo, incluso en esta fase crítica pueden ser controlados mediante la terapia antirretroviral. Los antirretrovirales pueden brindar una mejor calidad de vida a un portador del VIH y aumentan sus posibilidades de supervivencia.

A pesar de los avances científicos y de los buenos resultados obtenidos con las distintas medidas terapéuticas implementadas la infección por VIH-SIDA continúa siendo un grave problema de salud a nivel mundial y es considerado como un tema prioritario dentro de los Programas de Salud Pública.

Para disminuir la morbilidad y mortalidad derivada de la infección por el VIH y mejorar la calidad de vida de los pacientes, y disminuir la incidencia de los casos, es de esencial importancia homogenizar los criterios y procedimientos para la vigilancia epidemiológica de este padecimiento.

En este contexto la vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA es un elemento fundamental en la lucha contra la enfermedad.

El ciclo de vida celular del VIH-1 se muestra en el diagrama siguiente en el cual se caracterizan 5 estados:



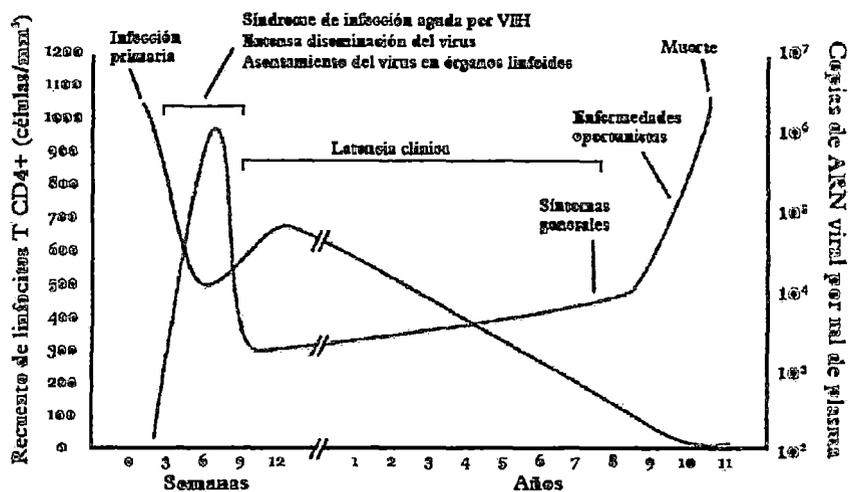


Figura 1.3: Salomón Chertorivski Woldenberg et al: Evolución típica de los individuos con infección del VIH-1

### 1.2.1. Tratamiento de antirretrovirales en pacientes de VIH-1 en Perú y en otros países

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) es el régimen utilizado en los pacientes con VIH/SIDA, con el que se logra reducir la carga viral a niveles indetectables por el mayor tiempo posible de manera que sus niveles de linfocitos T CD4 y CD8 regresen a sus valores normales y de esta manera prolongar la vida y mejorar la calidad de vida del paciente con sida.

El proceso biológico de los fármacos es interferir los puntos claves de la replicación viral, bloquea la entrada de la célula hospedadora por inhibición de la transcriptasa reversa por inhibidores nucleotídicos o por inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleotídicos, que forma parte del tratamiento antirretroviral. La acción de la integrasa puede ser bloqueada. Los inhibidores de la proteasa forman parte también de la terapia antiviral. Cada paso en el bloqueo de la replicación del virus es un paso a un mayor control en la enfermedad del VIH.

Este régimen consta de por lo menos tres drogas antirretrovirales. En las siguientes tablas se indican los fármacos que adquieren los pacientes con VIH-1. También veremos las tablas de fármacos ante la falla del tratamiento o ante el abandono del tratamiento.

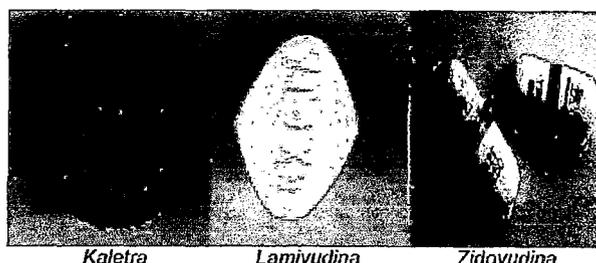


Figura 1.4: Tratamientos antirretrovirales

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLÓGIA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA	Categoría durante el embarazo**
Abacavir (ABC)	Ziagenavir Tabs 300 mg	300 mg c/12 hr VO	2	C
Didanosina EC (ddI EC) (capa entérica)	Videx EC Tabs 250 y 400 mg	>60 kg 400 mg c/24 hr VO	1	B
		<60 kg 250 mg c/24 hr VO	1	
Didanosina Tabletas (ddI)	Tabletas masticables 100 mg	>60 kg 200 mg c/12 hr VO <60 kg 125 mg c/12 hr VO	4 2.5	
Emtricitabina (FTC)	Emtriva Caps 200 mg	200 mg c/24 hr VO	1	B
Lamivudina (3TC)	3TC Tabs 150 mg	150 mg c/12 hr VO	2	C
Estavudina* (d4T)	Zerit Caps 15 y 40 mg	>60 kg 40 mg c/12 hr VO	2	C
		<60 kg 30 mg c/12 hr VO	4	
Tenofovir (TDF) <sup>Δ</sup>	Viread Tabs 300 mg	300 mg VO c/24 hs	1	B
Zidovudina (ZDV)*	Retrovir Cap 100 y 250 mg	200 mg c/ 8 hr VO ó 250-300 mg c/12 hr VO	2-6	C
<b>Combinaciones en tableta única</b>				
ZDV + 3TC	Combivir	300 mg/150 mg c/12 hr VO	2	C
ABC + 3TC	Kivexa	600/300 mg c/24 hr VO	1	C
TDF + FTC	Truvada	300/200 mg c/24 hr VO	1	B
ZDV+3TC+ABC	Trizivir	300/150/300 mg c/12 hr VO	2	C

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLÓGIA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA	Categoría durante el embarazo ****
Efavirenz	Stocrin Tab 600 mg	600 mg c/24 hr VO	1-3	D
Nevirapina	Viramune Tab 200 mg	200 mg c/12 hr VO*	2	B
Etravirina	Tab 100 mg	200 mg c 12 hr VO	4	B

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLÓGIA	NÚMERO DE TABLETAS**	Categoría durante el embarazo ****
Atazanavir	Reyataz Cap 150 y 300 mg	300 mg + 100 mg de ritonavir c/24 hr VO	2-3	B
Darunavir	Prezista Tab 300 mg	600 mg/100 mg de ritonavir c/12 hr VO	6	B
Fosamprenavir	Telzer Tab 700 mg	700mg VO + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	4	C
Indinavir	Crixivan Cap 400 mg	800 mg c/12 hr + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	6	C
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra Tabs 200/50 mg	400 mg/100 mg c/12 hr VO	4	C
Ritonavir	Norvir Cap 100 mg	Solo usado como reforzamiento de otros IP a razón de 100-400 mg VO (dosis dependiente del IP que acompaña)	1-4	B
Saquinavir***	Invirase Tab 500 mg	1,000 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	6	B
Tipranavir	Aptivus Cap 250 mg	500 mg + 200 mg ritonavir c/12 hr VO	8	C

Figura 1.5: Dr. Luis Enrique Soto et al: Fármacos antirretrovirales

ESQUEMA ACTUAL (EN FALLA)	1ª OPCIÓN	OTRAS OPCIONES (EN ORDEN DE PREFERENCIA)
ZDV + 3TC o FTC	ZDV*-ABC	ZDV-ddI, ddI-ABC**
ZDV-3TC o FTC	TDF-ABC**	TDF-ddI***
ABC-3TC o FTC	TDF-ZDV*/**	ZDV-ddI
ddI-3TC o FTC	TDF-ZDV*/**	TDF-ABC**
ZDV-ddI	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC
En los usuarios con falla que están recibiendo una combinación de ITRAN, no recomendadas actualmente, se sugiere rescate con las siguientes alternativas:		
ZDV-ABC	TDF-3TC o FTC	ddI-3TC o FTC
ZDV-ddC	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC
ddC-3TC	TDF-ZDV*/**	TDF-ABC**
d4T-ddC	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC,
d4T-ABC	TDF-3TC o FTC	TDF-ddI***
d4T-3TC o FTC	TDF-ABC**	ABC-ddI
d4T-ddI	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC

ESQUEMA INICIAL	PRIMER RESCATE
<b>Esquema inicial con 2 ITRAN Y 1 ITRNN</b>	
2 ITRAN + EFV o NVP	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r o f-APV/r o LPV/r^ o SQV/r
<b>Esquema inicial con 2 ITRAN Y 1 IP o IP/r &amp;</b>	
2 ITRAN + APV/r o f-APV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r
2 ITRAN + ATZ/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
2 ITRAN LPV/r	2 nuevos ITRAN* con DRV/r o TPV/r
2 ITRAN + NFV	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^ o DRV/r o TPV/r de preferencia con genotipo
<b>Esquema inicial con triple nucleósido</b>	
ZDV- 3TC- ABC	TDF/ddI + ATZ/r o f-APV/r o LPV/r o SQV/r +/- EFV&
Otras combinaciones de 3 ITRAN	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r o LPV/r o SQV/r +/- EFV&

Figura 1.6: Dr. Luis Enrique Soto et al: Secuenciación de nucleósidos ante la falla del primer tratamiento antirretroviral

### Tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos

Número de pacientes	Tratamiento antirretroviral
9	AZI+3TC+nelfinavir
8	AZI+nevirapina+nelfinavir
8	3TC+abacavir+nelfinavir
8	3TC+nevirapina+lopinavir/ritonavir
9	dT4+nevirapina+lopinavir/ritonavir
8	dT4+abacavir+lopinavir/ritonavir

Figura 1.7: Pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral

Año	Edad (Años)	CD4 (cel/ml) Promedio±DS	CD8 (cel/ml) Promedio±DS	CD4/CD8 Promedio±DS	Carga viral (Copias ARN/ml) Promedio±DS
1	1-6	936±662	1216±918	0,86±0,4	94200±91663
	7-12	560±397	976±641	0,62±0,3	66122±102249
2	1-6	1244±1320	1723±1608	1,01±1,4	42466±41244
	7-12	852±751	1183±779	0,76±0,4	35575±27461
3	1-6	1301±1231	1571±1381	0,85±0,33	23050±12789
	7-12	874±501	1183±401	0,69±0,34	4617±9741

(cel/ml): células/mililitros; DS: Desviación Estándar.

Figura 1.8: Niveles de CD4, CD8 y carga viral en los tres años de estudio con respecto a la edad de los niños.

## 1.2.2. Datos estadísticos en el Perú

A continuación tendremos cuadros estadísticos en el Perú obtenidos del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) en los cuales podemos ver la problemática que aqueja a nuestro país en el tema de salud y con este trabajo podemos contribuir al conocimiento de esta enfermedad para luego poder controlar y eliminar.

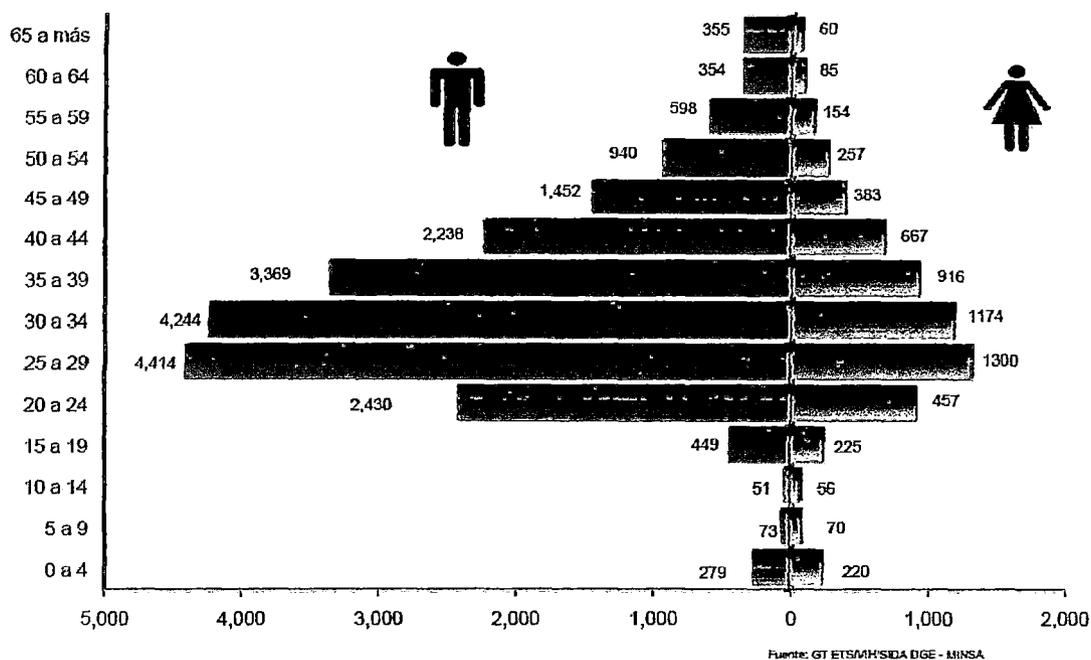


Figura 1.9: MINSA: Distribución por edad y sexo, Perú 1983-2012

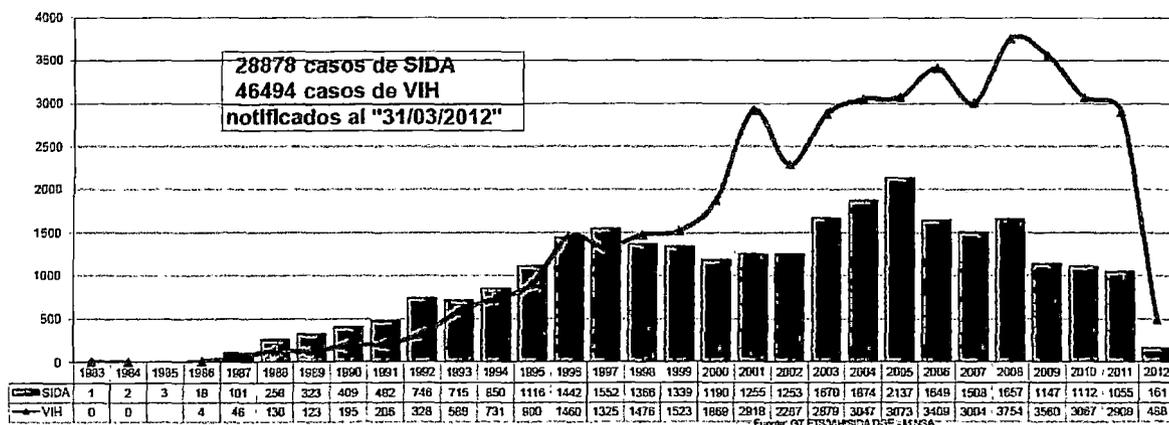
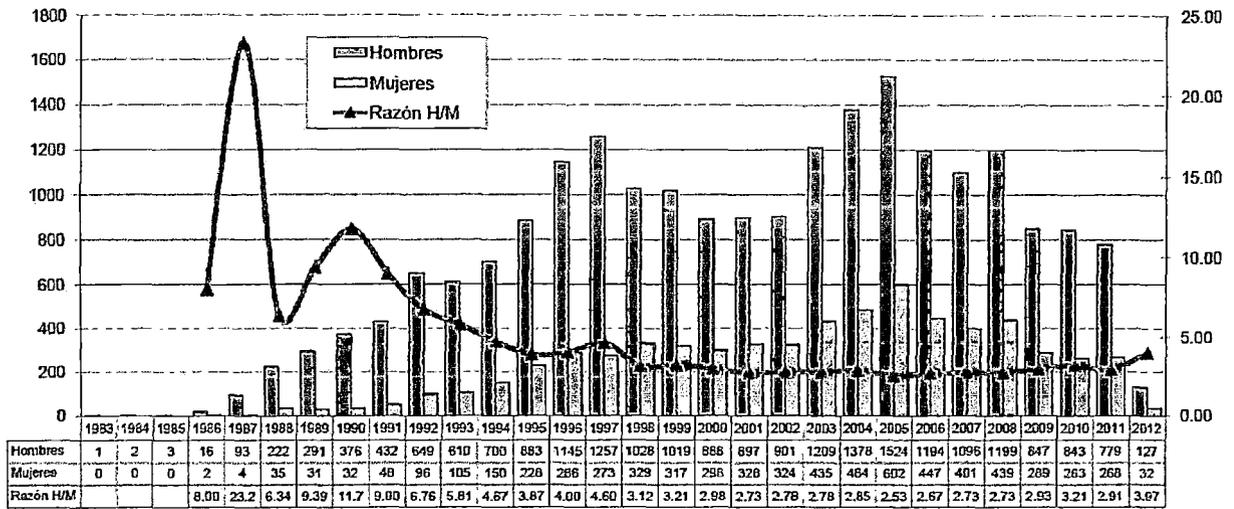
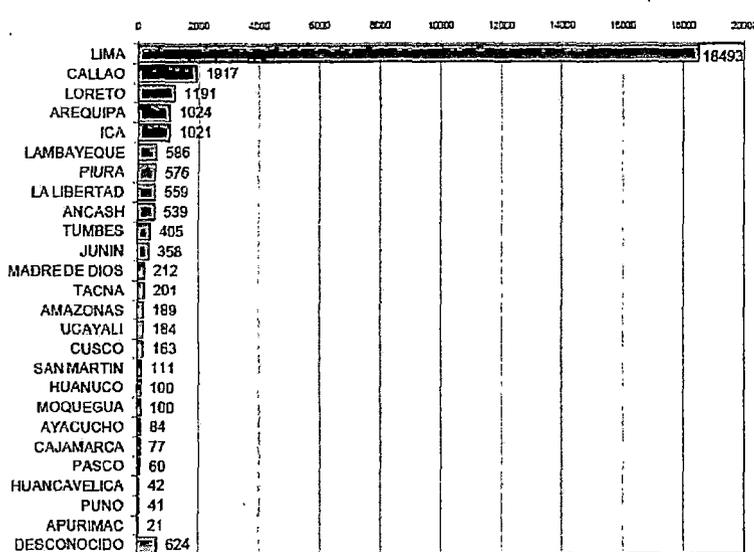


Figura 1.10: MINSA: Casos de Sida según el año de diagnóstico, Perú 1983-2012



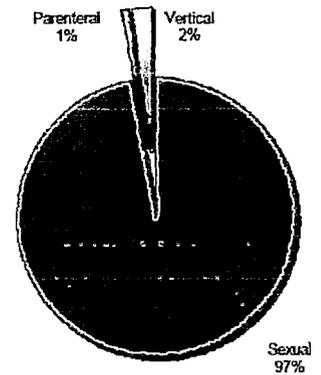
Fuente: GT ETS/VIH/SIDA DGE - MINSA

Figura 1.11: MINSA: Razón hombre/mujer, Perú 1983-2012



Fuente: GT ETS/VIH/SIDA DGE - MINSA

### SIDA: VÍA DE TRANSMISIÓN



Fuente: GT ETS/VIH/SIDA DGE - MINSA

Figura 1.12: MINSA: Casos de Sida acumulados, Perú 1983-2012

Departamento	1983-1990		1991-2000		2001-2011		2012	
	VIH	SIDA	VIH	SIDA	VIH	SIDA	VIH	SIDA
AMAZONAS	0	1	22	25	139	115	2	3
ANCASH	0	1	176	255	683	278	21	2
APURIMAC	0	0	5	10	25	11	0	0
AREQUIPA	6	31	293	302	919	685	1	1
AYACUCHO	0	2	19	54	136	27	1	1
CAJAMARCA	0	1	33	37	104	38	1	0
CALLAO	38	108	821	786	2300	976	30	13
CUSCO	2	4	32	66	226	91	8	1
HUANCAVELICA	0	0	1	13	45	27	4	1
HUANUCO	0	1	56	55	344	44	5	0
ICA	1	6	143	324	776	678	5	3
JUNIN	0	2	116	152	744	201	20	0
LA LIBERTAD	3	15	219	216	1269	320	20	2
LAMBAYEQUE	0	12	267	191	1200	359	20	6
LIMA	420	834	6837	7198	17052	10192	265	94
LORETO	1	13	248	302	2602	837	19	16
MADRE DE DIOS	0	0	8	24	220	182	4	5
MOQUEGUA	0	3	44	53	186	42	2	0
PASCO	0	0	45	32	198	26	2	0
PIURA	1	0	263	257	1085	309	14	5
PUNO	1	1	16	18	31	20	1	0
SAN MARTIN	0	1	101	49	1044	52	14	1
TACNA	2	2	53	98	197	79	0	0
TUMBES	0	1	170	112	454	203	4	2
UCAYALI	0	0	193	52	903	130	20	0
DESCONOCIDO	23	76	225	117	1024	395	5	5
PERU	498	1115	10406	10798	33906	16317	488	161

Fuente: GT ETS/VIH/SIDA DGE - MINSA

Figura 1.13: MINSA: Notificación de casos de VIH/Sida en el Perú

Departamento	1983 - 2011			2012		
	CASOS	%	IA*	CASOS	%	IA**
AMAZONAS	141	0.50	38.24	3	1.86	0.71
ANCASH	534	1.89	53.26	2	1.24	0.18
APURIMAC	21	0.07	5.19	0	0.00	0.00
AREQUIPA	1018	3.61	104.15	1	0.62	0.08
AYACUCHO	83	0.29	16.28	1	0.62	0.15
CAJAMARCA	76	0.27	5.68	0	0.00	0.00
CALLAO	1870	6.62	274.10	13	8.07	1.50
CUSCO	161	0.57	14.58	1	0.62	0.08
HUANCAVELICA	40	0.14	9.87	1	0.62	0.21
HUANUCO	100	0.35	13.85	0	0.00	0.00
ICA	1008	3.57	167.21	3	1.86	0.42
JUNIN	355	1.26	31.48	0	0.00	0.00
LA LIBERTAD	551	1.95	43.47	2	1.24	0.12
LAMBAYEQUE	562	1.99	56.10	6	3.73	0.52
LIMA	18224	64.56	270.50	94	58.39	1.12
LORETO	1152	4.08	143.43	16	9.94	1.63
MADRE DE DIOS	206	0.73	198.83	5	3.11	4.51
MOQUEGUA	98	0.35	72.74	0	0.00	0.00
PASCO	58	0.21	24.12	0	0.00	0.00
PIURA	566	2.00	38.98	5	3.11	0.29
PUNO	39	0.14	3.42	0	0.00	0.00
SAN MARTIN	102	0.36	16.30	1	0.62	0.14
TACNA	179	0.63	75.36	0	0.00	0.00
TUMBES	316	1.12	188.47	2	1.24	0.94
UCAYALI	182	0.64	50.32	0	0.00	0.00
DESCONOCIDO	588	2.08		5	3.11	
<b>PERU</b>	<b>28230</b>	<b>100.00</b>	<b>120.03</b>	<b>161</b>	<b>100</b>	<b>0.57</b>

\* Para su cálculo se tomó como referencia la población de 1994 (tasa por 100000hab)

Fuente: GT ETSN/IH/SIDA DGE - MINSA

\*\* Para su cálculo se tomó como referencia la población de 2009 (tasa por 100000hab)

Figura 1.14: MINSA: Casos notificados e incidencia acumulada en el Perú

Hemos visto definiciones, teoremas, proposiciones, lemas de Sistemas Dinámicos no lineales y aspectos generales biológicos del VIH para luego en el siguiente capítulo plantearmos y modelaremos un Sistema Dinámico no Lineal del VIH.

## Capítulo 2

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este capítulo plantaremos el problema del VIH-1, modelaremos el Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias No Lineales con condición inicial, indicaremos el dominio de estudio del Sistema, daremos el espacio de definición del problema ([18][19]).

Nuestro objetivo es hallar la solución del PVI, es decir encontrar  $X \in \mathbb{R}^n$  de modo explícito tal que  $X$  sea de clase  $C^1$  y que satisfaga el PVI. Pero previamente a ello ya hemos dado las condiciones de existencia y unicidad de la solución, para luego predecir el comportamiento en un cierto dominio dado.

Es decir:

Sea  $F : B \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  donde  $B$  es abierto y acotado, y  $X_0 \in \mathbb{R}^n$  donde  $F$  es no lineal tales que satisfagan el siguiente problema:

$$(PVI) \begin{cases} X' = F(t, X), X \in \mathbb{R}^n \\ X(t_0) = X_0 \end{cases}$$

Cuya forma particular para el proceso de Infección y tratamiento del VIH, se especificará en la formulación del siguiente modelo matemático.

### 2.1. Modelamiento Matemático del VIH-1

El dominio de estudio es el tiempo  $t \in [0, T)$ ,  $T > 0$ , las variables de estado  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  y  $x_3(t)$  son el comportamiento de las variables de estado en un Sistema Dinámico

no Lineal.

$x_1(t)$ : La concentración de linfocitos T "helpers"(CD4)(células/ $mm^3$ ) en cualquier instante  $t$ .

$x_2(t)$ : La concentración de linfocitos T citotóxicos (CD8)(células/ $mm^3$ ) en cualquier instante  $t$ .

$x_3(t)$ : La carga viral en cualquier instante  $t$  ( $\times 10^7$  copias/ml o  $\times 10^3$  copias/ $mm^3$ ).

$x_1^0 = 1000$  células/ $mm^3$  la concentración normal de CD4.

$x_2^0 = 550$  células/ $mm^3$  la concentración normal de CD8.

$x_3(t) = 0$ : En ausencia de la infección del VIH-1.

$\alpha_1$ : Mortalidad natural de los linfocitos T CD4(0,25/año).

$\beta_1$  : efectividad de la infección viral ( $50ml/10^7$  copias.año).

$\alpha_2$ : Mortalidad natural de los linfocitos T CD8(0,25l/año).

$\beta_2$  : Producción de linfocitos T CD8 en base el proceso de infección ( $10ml/10^7$  copias.año).

$\alpha_3$ : Producción de viriones basado en linfocitos TCD4 ( $0,01mm^3/células.año$ ).

$\beta_4$  : Mortalidad de viriones debido a linfocitos T CD8( $0,0045mm^3/células.año$ ).

$u$  : La entrada de control define la terapia de agentes antirretrovirales preescrita al paciente. Notar que esta entrada se interpreta como una tasa de eliminación viral provista por los fármacos  $\times 10^7$  copias/ml.día.

Los CD4( $x_1$ ) y las poblaciones de CD8( $x_2$ ) en un ser humano tienen un rango típico de valores de equilibrio, se tiene entre 500-1500 células/ $mm^3$  para el CD4 y 300-1000 células/ $mm^3$  para el CD8. La relación de  $CD4/CD8$  debe mantenerse entre 1, 2 y 2, 2. Lo que se sabe acerca de la interacción de VIH-1, el CD4 y el CD8 es lo siguiente:

- 1) El VIH-1 utiliza las células CD4 para replicarse.
- 2) Cuanto más grande sea la población VIH-1, mayor será la tasa de crecimiento de la población CD8.
- 3) La células CD8 atacan al VIH-1, destruyéndolo.
- 4) Potentes medicamentos antirretrovirales modernos disminuyen la tasa de crecimiento de la población de la epidemia del VIH-1. Partiendo de estas premisas, el siguiente modelo dinámico que se propone es:

- La tasa de crecimiento de las células CD4 disminuye cuando la población VIH-1 crece.
- La tasa de crecimiento del VIH-1 aumenta con el aumento de la población de VIH-1 y CD4 .
- La tasa de crecimiento de VIH-1 disminuye con la disminución de la población de VIH-1 y CD8.

### 2.1.1. Obtención del Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de la Dinámica VIH-1

En esta sección obtendremos el Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de la Dinámica VIH-1 ([18],[19]). El cuerpo humano tiene que regular la homeostasis de niveles normales de CD4 y CD8. Estos niveles normales son  $x_1^0$  y  $x_2^0$  respectivamente, en ausencia de infección del VIH-1 ( $x_3 = 0$ ).

Cuando una copia del VIH-1 individual se encuentra con una célula CD4, la célula será destruida; por lo tanto estos encuentros afectan negativamente a la tasa de crecimiento de las células CD4. El número de estos encuentros será proporcional para el producto de las poblaciones de VIH-1 y CD4. La probabilidad de un encuentro depende de este producto. La constante de proporcionalidad es el parámetro  $\beta_1$  como veremos en la siguiente ecuación:

$$x_1' = \alpha_1(x_1^0 - x_1) - \beta_1 x_1 x_3 \quad (2.1)$$

Cuando una célula CD8 se encuentra con una copia de un individuo VIH-1, este encuentro generará un mecanismo que aumenta la producción de las células CD8. Esto significa que la tasa de crecimiento de los combatientes del VIH-1 se incrementará. El número de los encuentros será proporcional al producto de las poblaciones de CD8 y VIH-1. La constante de proporcionalidad es el parámetro  $\beta_2$  como veremos en la siguiente ecuación:

$$x_2' = \alpha_2(x_2^0 - x_2) + \beta_2 x_2 x_3 \quad (2.2)$$

El VIH-1 se alimenta de las células CD4 y se destruye por las células CD8. La alimentación depende de los encuentros con las células CD4 y la destrucción depende de los

encuentros con las células CD8. La destrucción también dependerá de los encuentros con un tratamiento farmacológico. Los parámetros relacionados con la tasa de crecimiento de la población VIH-1 con la alimentación (replicación mediante CD4 como materia prima) y la destrucción de CD8 son respectivamente  $\beta_3$  y  $\beta_4$ . El uso de un medicamento, representada por  $u$ , intensificará el proceso de destrucción del VIH-1 como veremos en la siguiente ecuación:

$$x_3' = \beta_3 x_1 x_3 - \beta_4 x_2 x_3 - u \quad (2.3)$$

Además los estados solamente pueden tomar valores mayores o iguales a cero para poder ser interpretados de manera física (sistema positivo). Los parámetros del modelo tienen un significado clínico.

Al resolver la ecuación, se puede estudiar lo que ocurre con los CD4, CD8 y las poblaciones del VIH-1 de una persona infectada por el virus, con y sin el uso de la droga. Existen datos sobre un individuo, recogido en los momentos adecuados, es posible inferir los parámetros en el modelo. El punto central aquí estará en el aspecto cualitativo de la solución y la naturaleza de la interacción dinámica, pero una simulación se presenta con los valores que se asemejen a un caso real.

### **El Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias y su condición inicial**

Las ecuaciones (2.1), (2.2) y (2.3) ahora las expresamos como un Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.

$$\begin{aligned} x_1' &= \alpha_1(x_1^0 - x_1) - \beta_1 x_1 x_3 \\ x_2' &= \alpha_2(x_2^0 - x_2) + \beta_2 x_2 x_3 \\ x_3' &= \beta_3 x_1 x_3 - \beta_4 x_2 x_3 - u \end{aligned} \quad (2.4)$$

Condición inicial de estudio:

$$(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) = (x_1^0, x_2^0, 0) = (1000, 550, 0)$$

### **Geometría del dominio de estudio del campo y espacios de definición del problema de VIH-1.**

Para nuestros fines  $f$ : Es el Campo que se considerará sobre un dominio espacial  $\Omega$ , determinado sobre el sistema de coordenadas cartesianas  $x_1, x_2, x_3$ ;  $\Omega = (t, x_1, x_2, x_3)$  donde  $t, x_1, x_2$  y  $x_3$  son el tiempo, la concentración de linfocitos(CD4), la concentra-

ción de linfocitos citotóxicos (CD8) y la carga viral (V) respectivamente,  $\Omega \subseteq [0, N] \times [0, N]^3 \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3$ . Tal que  $(t, x_1, x_2, x_3)$  se conoce como: Flujo, Trayectoria, Orbita y Solución del Sistema Dinámico.

Sea  $f$ : Aplicación de clase  $C^1$  denominado Campo,  $f(t, x_1, x_2, x_3) = (x'_1, x'_2, x'_3) \subseteq [0, N]^3 \subset \mathbb{R}^3$  donde  $x'_1, x'_2, x'_3$  son los componentes en las direcciones  $(x_1, x_2, x_3)$ , estas magnitudes caracterizan el modelo matemático del VIH-1.

### Otro modelo para el VIH

Tenemos otro modelo matemático para el control del VIH-1 dicho modelo es planteado por Mario Santoro en su Tesis Doctoral [17], que desarrollaremos el comportamiento cualitativo de las soluciones para un caso particular en el capítulo 3.

$$\begin{aligned}x' &= \Lambda - x(u_x + \alpha z) \\y' &= \alpha z x - u_y y \\z' &= ky - u_z z\end{aligned}\tag{2.5}$$

Donde  $x, y, z, \Lambda, \alpha$  y  $k$  son los parámetros del modelo el cual se detalla a continuación:

$x$ : población de células no infectadas.

$y$ : población de células infectadas.

$z$ : viriones (carga total en un huesped).

$\Lambda$  : tasa de producción de células inmunes.

$\alpha$  : tasa de infección (cambiando las células sanas de las infectadas).

$k$ : tasa de producción de viriones por células infectadas.

## Capítulo 3

# ANÁLISIS CUALITATIVO DE UN SISTEMA DINÁMICO NO LINEAL (Teorema de Grobman-Hartman)

En este capítulo estudiaremos las propiedades cualitativas de las soluciones de un Sistema Dinámico no lineal aún sin conocer explícitamente estas soluciones, a partir de las definiciones de puntos y soluciones de equilibrio estudiados en el capítulo 1 lo cual esta basado en el estudio analítico de los Sistemas Lineales de coeficientes constantes. Algunos de los resultados obtenidos en esta sección serán generalizadas a los Sistemas no Lineales en  $\mathbb{R}^n$  y también veremos el Teorema de Existencia y Unicidad, el Teorema de Grobman-Harman y aplicaciones al modelo matemático ([3],[4],[7]).

**Teorema 3.0.1 (Teorema de Existencia y Unicidad)** *Sea  $U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  abierto y  $f : U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  función continua y de clase  $C^1$  en  $U$  con respecto a la segunda variable. Entonces para cualquier  $(t_0, x_0) \in U$ , el P.V.I.*

$$\begin{cases} x' = f(t, x), x \in \mathbb{R}^n \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (3.1)$$

*admite solución única la cual esta definida en una vecindad de  $t_0$ .*

**Demostración:** Por la Proposición 1.1.1  $f$  es localmente Lipschitz con respecto a la segunda variable en  $U$ , luego existen  $a, b > 0$  suficientemente pequeños tales que  $I_a[t_0] \times B_b[x_0] \subseteq U$  y  $f$  es lipschitz con respecto a la segunda variable . Por el Teorema de Picard, existe una única  $\phi = \phi(t_0, x_0) : I_a[t_0] \rightarrow B_b[x_0]$  que resuelve el P.V.I.(3.1).

### 3.1. Sistema Bidimensional

En esta parte veremos el flujo generado por las matrices cuadradas de orden 2, para estudiar el comportamiento cualitativo de la E.D.O  $x' = Ax$  basta ver la forma canónica de Jordan  $J_A = P^{-1}AP$  que nos describirá el diagrama de fase que será equivalente a dicho sistema. Ahora si denotamos a  $\lambda$  y  $\mu$  los autovalores de A, entonces se darán los siguientes casos:

#### Caso I.

$J_A = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix}$  con  $\lambda < 0 < \mu$  Si  $\lambda < 0 < \mu$  entonces el retrato de fase es una silla en

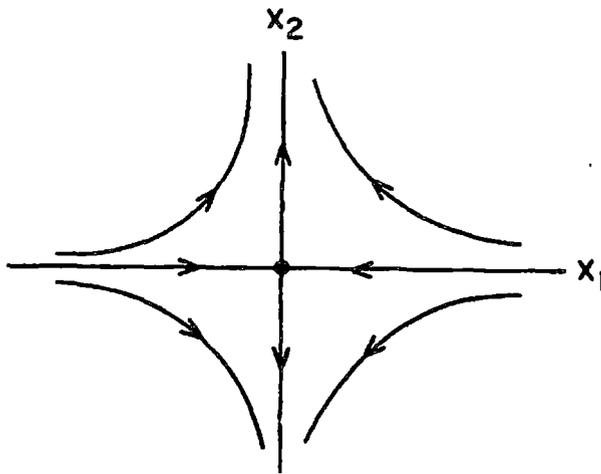


Figura 3.1: Ed. Perko [4] : Un punto silla en el origen

el origen. El diagrama de fase para este sistema lineal asociado a  $J_A$  es equivalente al diagrama de fase del sistema  $x' = Ax$ . Si  $\mu < 0 < \lambda$  las flechas en La figura (3.1) se invierten, para este caso el punto silla es inestable.

#### Caso II.

$J_A = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix}$  con  $\lambda < \mu < 0$  o  $J_A = \begin{bmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$  con  $\lambda < 0$  Los diagramas de fase para el sistema  $y' = J_A$  se ve en la figura (3.2). El origen se conoce como un nodo estable en cada uno de estos casos. Se llama un nodo apropiado en el primer caso con  $\lambda = \mu$  y un nodo inadecuado en los otros dos casos. Si  $0 < \mu < \lambda$  las flechas en la figura (3.2) se invierte y el origen se conoce como un nodo inestable. Siempre que  $A$  tiene dos valores propios negativos  $\lambda < \mu < 0$  el diagrama de fase para el sistema asociado a la matriz A es equivalente a uno de los diagramas de fase mostrados en la figura (3.2). La estabilidad del nodo se determina por el signo de los valores propios: estable si  $\lambda < \mu < 0$  e inestable si  $0 < \mu < \lambda$ . Tenga en cuenta que cada trayectoria en la figura(3.2) se acerca al punto de equilibrio en el origen a lo largo de una recta tangente, determinada por un

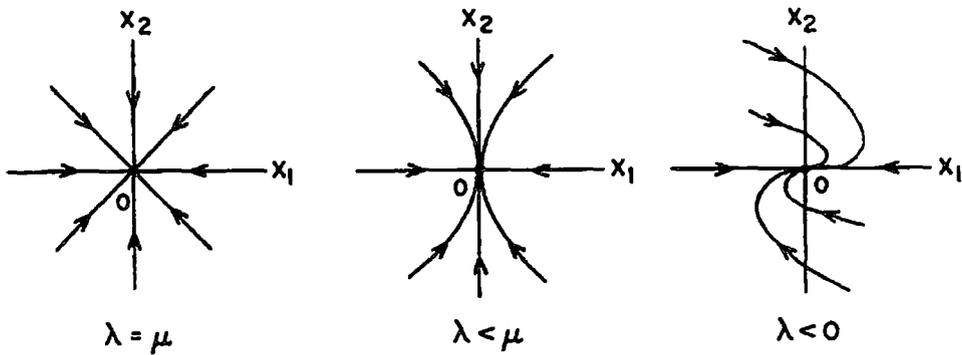


Figura 3.2: Ed. Perko [4] : Un nodo estable en el origen

vector propio de  $A$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

**Caso III.**

$$J_A = \begin{bmatrix} a & -b \\ b & a \end{bmatrix} \text{ con } a < 0$$

El diagrama de fase para el sistema lineal  $y' = J_A y$  se ve en la figura (3.3). El origen

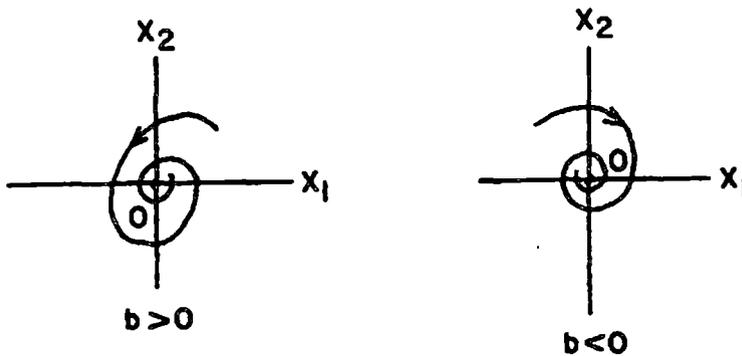


Figura 3.3: Ed. Perko [4] : Un foco estable en el origen

se conoce como un foco estable en estos casos. Si  $a > 0$ , las trayectorias en espirales se alejan del origen con el aumento de  $t$  y el origen se denomina foco inestable. Siempre que  $A$  tiene un par de valores propios complejos conjugados con parte real diferente de cero,  $a \pm ib$  con  $a < 0$  el diagrama de fase es equivalente a uno de los diagramas de fases para el sistema asociado a la matriz  $J_A$ . Tenga en cuenta que las trayectorias no se acerca al origen a lo largo de las líneas tangentes, es decir, el ángulo  $\Theta(t)$  que el vector  $x(t)$  hace con el eje  $x_1$  no se acerca a una constante  $\Theta_0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , sino más bien  $|\Theta(t)| \rightarrow \infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$  y  $|x(t)| \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

**Caso IV.**

$$J_A = \begin{bmatrix} 0 & -b \\ b & 0 \end{bmatrix}$$

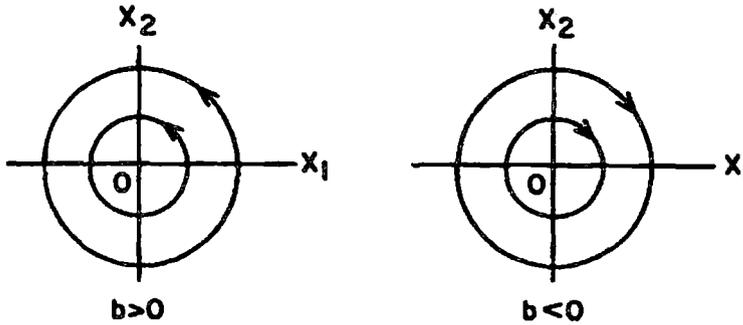


Figura 3.4: Ed. Perko [4] :Un centro en el origen

El diagrama de fase para el sistema lineal en  $y' = J_A y$  se ve en la figura (3.4), dicho sistema tiene un centro en el origen . Siempre que  $A$  tiene un par de valores propios imaginarios puros complejos conjugados  $\pm ib$  el diagrama de fase es equivalente a uno de los diagramas de fase del sistema lineal asociado a la matriz  $J_A$ . Tenga en cuenta que las trayectorias o curvas soluciones se encuentran en círculos  $|x(t)| = \text{constante}$ . En general, las trayectorias del sistema  $x' = Ax$  se encuentran en elipses y la solución  $x(t)$  satisface  $m < |x(t)| < M$  para todo  $t \in \mathbf{R}$ . El ángulo de  $\Theta(t)$  también satisface  $|\Theta(t)| \rightarrow \infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

## 3.2. Sistema Tridimensional

En esta sección veremos el gráfico de un sistema 3D calculando los autovalores de la matriz  $3 \times 3$  cuando son negativos, positivos y complejos , estas gráficas tendrán similitudes a los atractores, repulsores, silla y centro del sistema bidimensional según sea el caso.

### Sistemas Dinámicos asociado a una matriz

La gráfica de la solución de un sistema  $3 \times 3$  asociado a una matriz  $A$  lo observamos en la figura (3.5) al igual para la matriz  $B$  en la figura (3.6)

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

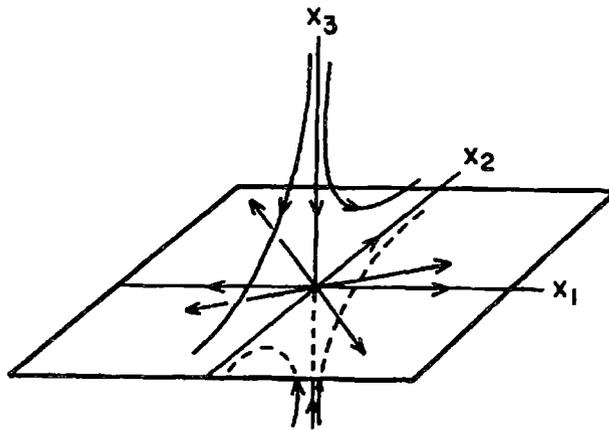


Figura 3.5: Ed. Perko [4] : Los autovalores son: 1, 1 ,-1

$$B = \begin{pmatrix} -2 & -1 & 0 \\ 1 & -2 & 0 \\ 0 & 0 & -3 \end{pmatrix}$$

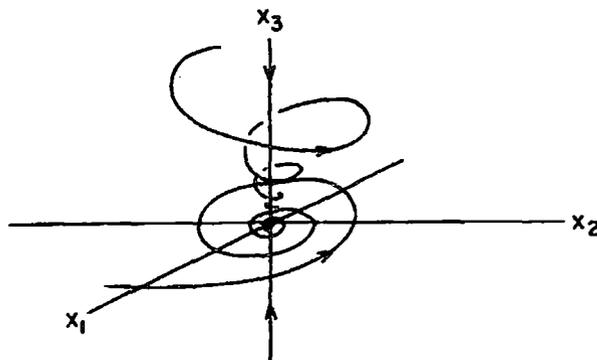


Figura 3.6: Ed. Perko [4] : Los autovalores son  $\lambda = -2 \pm i, -3$

## Diagrama de solución de Sistema Dinámico Lineal usando Matlab

### Caso 1:Atractores y Repulsores

Para este caso los autovalores son todos negativos o todos positivos. El gráfico para un atractor(autovalores negativos) que se observa en la figura(3.7), la linea es entrante al origen y parten de la condicion inicial y llegan al origen. El gráfico para un repulsor(autovalores positivos) es similar la linea es salientes y parten de la condicion inicial

y se van al infinito.

Cuya matriz asociada es de la forma:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 0 \\ 0 & 0 & -3 \end{pmatrix}$$

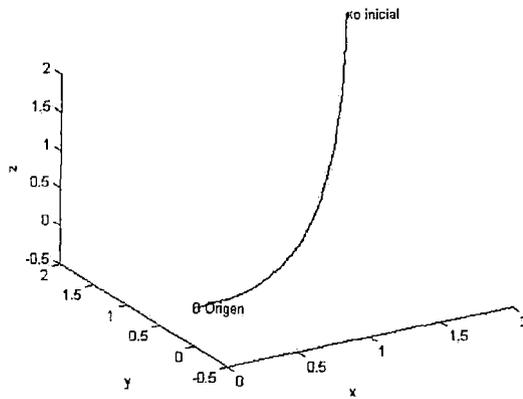


Figura 3.7: Elaboración propia: Los tres autovalores negativos(Atractor al origen)

### Caso 2: Autovalores positivos y negativos

Cuya matriz asociada es de la forma:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -3 & 0 \\ 0 & 0 & -2 \end{pmatrix}$$

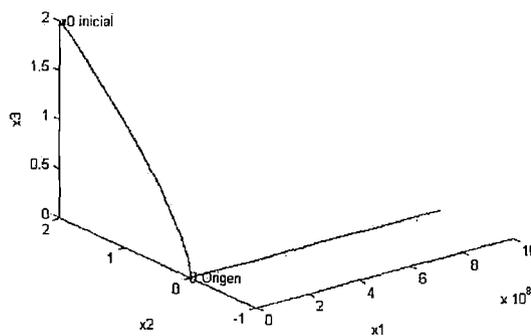


Figura 3.8: Elaboración propia: Los autovalores negativos y positivos

### Caso 3: Autovalores positivo y complejos

Cuya matriz asociada es de la forma:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 \\ 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

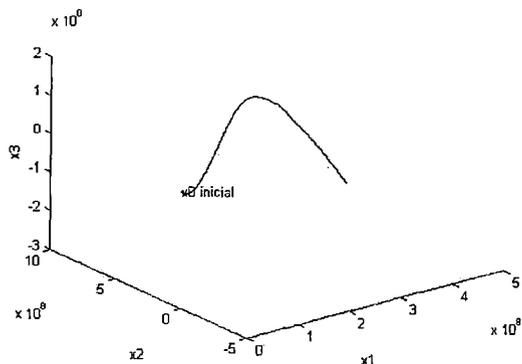


Figura 3.9: Elaboración propia: Los autovalores positivo y complejo

### Caso 4: Autovalores negativo y complejos

Cuya matriz asociada es de la forma:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

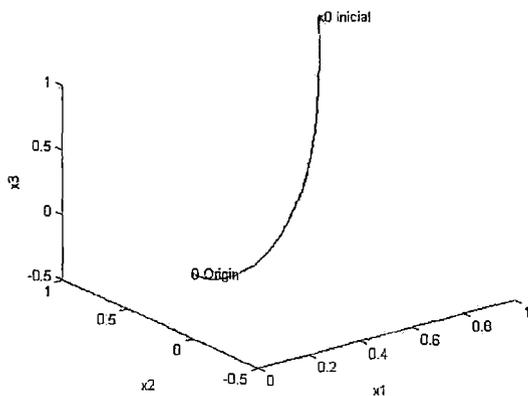


Figura 3.10: Elaboración propia: Los autovalores negativo y complejo

### Diagramas de fase de sistemas Lineales Usando el dfase3

El dfase3 es un programa de matlab que permite ver la gráfica de un Sistema Dinámico no lineal para diversas condiciones iniciales en el espacio tridimensional.

Para el siguiente sistema:

$$x_1' = -2x_1 - x_2$$

$$x_2' = x_1 - 2x_2$$

$$x_3' = -3x_3$$

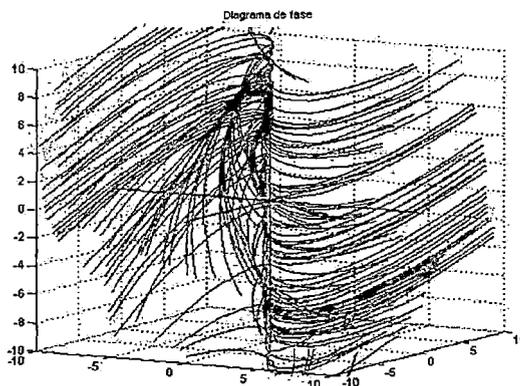


Figura 3.11: Elaboración propia: Diagrama de fase para diversas condiciones iniciales

Para el siguiente sistema:

$$x_1' = x_2$$

$$x_2' = x_3$$

$$x_3' = x_1 - x_2 - x_3$$

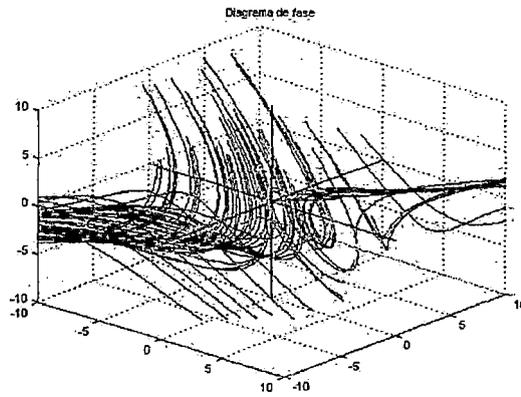


Figura 3.12: Elaboración propia: Diagrama de fase para el Sistema Dinámico Lineal

Para el siguiente sistema:

$$x_1' = x_2$$

$$x_2' = x_3$$

$$x_3' = -5x_1 - 15x_2 - x_3$$

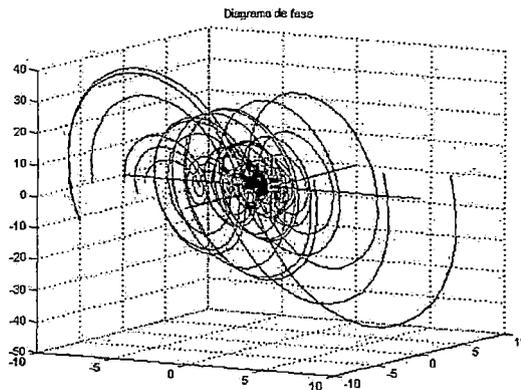


Figura 3.13: Elaboración propia: Otros diagramas de fase

### 3.3. Atractores y Repulsores de Sistemas lineales

Anteriormente hemos observado algunos comportamientos geométricos comunes para las órbitas asociadas a matrices  $2 \times 2$  y  $3 \times 3$  (repulsor y atractor). En esta parte

vamos a caracterizarlos y generalizarlos a dimensión cualquiera.

**Definición 3.3.1** Sea  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , y consideremos su flujo asociado  $\varphi_A$ .

i) Decimos que  $0 \in \mathbb{R}^n$  es un atractor (o pozo) de  $A$  si y sólo si

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \varphi_A(t, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}^n.$$

Sea  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , y consideremos su flujo asociado  $\varphi_A$ .

ii) Decimos que  $0 \in \mathbb{R}^n$  es un repulsor (o fuente) de  $A$  si y sólo si

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} |\varphi_A(t, x)| = \infty, \forall x \in \mathbb{R}^n - \{0\}.$$

**Obsevación 3.3.1** De la definición se sigue directamente que  $0 \in \mathbb{R}^n$  es un atractor de  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  si y sólo si  $0$  es un repulsor de  $-A$ .

### 3.4. Sistemas lineales Hiperbólicos

**Definición 3.4.1** Sea  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$

i) Decimos que la matriz  $A$  (o su sistema asociado  $x' = Ax$ ) es hiperbólico si y sólo si todos los autovalores de  $A$  tienen parte real distinta de cero.

ii) Si  $A$  es una matriz hiperbólica, El índice de estabilidad de  $A$ , denotado por  $i(A)$  es el número de autovalores de  $A$  con parte real negativa.

**Definición 3.4.2** Sea  $A \in \text{Hip}(\mathbb{R}^n)$

i) El subespacio estable de  $A$ , denotado por  $E^s(A)$ , es el subespacio vectorial de  $\mathbb{R}^n$  que es generado por los autovalores correspondientes a los autovalores con parte real negativa.

ii) El subespacio inestable de  $A$ , denotado por  $E^u(A)$ , es el subespacio vectorial de  $\mathbb{R}^n$  que es generado por los autovalores correspondientes a los autovalores con parte real positiva.

### 3.5. Teorema de Grobman-Hartman

El teorema de Grobman-Hartman es un otro resultado importante en la teoría local cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias. El teorema muestra que cerca a un

punto de equilibrio hiperbolico  $x_0$ , el sistema:

$$x' = f(x) \tag{3.2}$$

tiene la misma estructura cualitativa igual al sistema:

$$x' = Ax \tag{3.3}$$

con  $A = Df(x_0)$  (matriz Jacobiana de orden  $n \times n$ ) en esta sección asumiremos que el punto de equilibrio  $x_0$  esta trasladado al origen[25].

**Definición 3.5.1** *Dos sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos dado en (3.2) y (3.3) se dice topológicamente equivalente en una vecindad del origen o para tener la misma estructura cualitativa cerca al origen si hay un homeomorfismo  $H$  asigna un conjunto abierto  $U$  contenido el origen en un conjunto abierto  $V$  contenido el origen de las trayectorias de (3.2) en  $U$  en las trayectorias de (3.3) en  $V$  y preserva sus orientaciones con el tiempo es decir que si una trayectoria es direccionada de  $x_1$  hacia  $x_2$  en  $U$ , luego estas imagenes es direccionadas de  $H(x_1)$  hacia  $H(x_2)$  en  $V$ . Si el homeomorfismo  $H$  preserva la parametrización con el tiempo, luego los sistemas (3.2) y (3.3) decimos que son topológicamente conjugados en una vecindad del origen.*

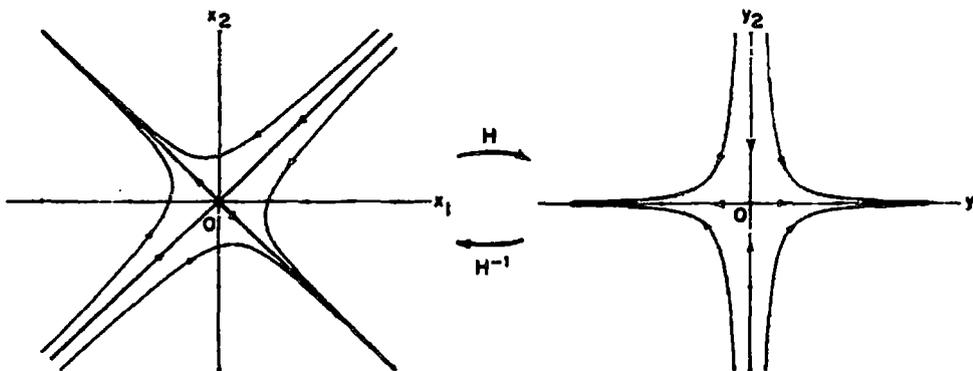


Figura 3.14: Ed. Perko [4] : Dos Sistemas Lineales Topológicamente Conjugadas

**Teorema 3.5.1 (Teorema de Grobman-Hartman)** *Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene el origen, sea  $f \in C^1(E)$ , y sea  $\phi_t$  el flujo del sistema no lineal(3.2). Supóngase que  $f(0) = 0$  y que la matriz  $A = Df(0)$  no tiene valor propio con parte*

real cero. Entonces existe un homeomorfismo  $H$  de un conjunto abierto  $U \subset \mathbb{R}^n$  que contiene el origen en un conjunto abierto  $V \subset \mathbb{R}^n$  que contiene el origen de tal manera que para cada  $x_0 \in U$ , hay un intervalo abierto  $I_0 \subset \mathbb{R}$  que contiene el cero tal que para todo  $x_0 \in U$  y  $t \in I_0$

$$H \circ \phi_t(x_0) = e^{At}H(x_0);$$

es decir,  $H$  hace corresponder la trayectorias de (3.2) cerca del origen en las trayectorias de (3.3), cerca del origen y preserva la parametrización con el tiempo.

**Demostración:**

Consideremos el sistema no lineal de (3.2) con  $f \in C^1(E)$ ,  $f(0) = 0$  y  $A = Df(0)$ .

Supongamos que la matriz  $A$  se escribe de la forma:

$$A = \begin{bmatrix} P & 0 \\ 0 & Q \end{bmatrix}$$

donde los autovalores de  $P$  tienen parte real negativa y los autovalores de  $Q$  tienen parte real positiva.

Sea  $\phi_t$  es flujo de un sistema no lineal (3.2) y escribimos la solución

$$x(t, x_0) = \phi_t(x_0) = \begin{bmatrix} y(t, y_0, z_0) \\ z(t, y_0, z_0) \end{bmatrix}$$

donde

$$x_0 = \begin{bmatrix} y_0 \\ z_0 \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n$$

$y_0 \in E^s$ , el subespacio estable de  $A$  y  $z_0 \in E^u$ , el subespacio inestable de  $A$ .

Definimos las funciones

$$\tilde{Y}(y_0, z_0) = y(1, y_0, z_0) - e^P y_0$$

y

$$\tilde{Z}(y_0, z_0) = z(1, y_0, z_0) - e^Q z_0$$

Entonces  $\tilde{Y}(0)=\tilde{Z}(0)=D\tilde{Y}(0)=D\tilde{Z}(0)=0$ . Y desde  $f \in C^1(E)$ ,  $\tilde{Y}(y_0, z_0)$  y  $\tilde{Z}(y_0, z_0)$  son continuas y diferenciables. Así,

$$\| D\tilde{Y}(y_0, z_0) \| \leq a$$

y

$$\| D\tilde{Z}(y_0, z_0) \| \leq a$$

Sobre el conjunto compacto  $|y_0|^2 + |z_0|^2 \leq s_0^2$ . La constante  $a$  se puede tomar tan pequeña como queramos elegir  $s_0$  suficientemente pequeño. Dejamos que  $Y(y_0, z_0)$  y  $Z(y_0, z_0)$  sean funciones suaves que son iguales a  $\tilde{Y}(y_0, z_0)$  y  $\tilde{Z}(y_0, z_0)$  para  $|y_0|^2 + |z_0|^2 \leq (s_0/2)^2$  y cero para  $|y_0|^2 + |z_0|^2 \geq s_0^2$ . Entonces por el teorema de valor medio

$$|Y(y_0, z_0)| \leq a\sqrt{|y_0|^2 + |z_0|^2} \leq a(|y_0| + |z_0|)$$

y

$$|Z(y_0, z_0)| \leq a\sqrt{|y_0|^2 + |z_0|^2} \leq a(|y_0| + |z_0|)$$

para todo  $(y_0, z_0) \in \mathbb{R}^n$  normalizando  $B = e^P$  y  $C = e^Q$  tenemos  $b = \|B\| < 1$  y  $c = \|C^{-1}\| < 1$ .

Para

$$x = \begin{bmatrix} y \\ z \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n$$

definimos la transformación

$$L(y, z) = \begin{bmatrix} By \\ Cz \end{bmatrix}$$

y

$$T(y, z) = \begin{bmatrix} By + Y(y, z) \\ Cz + Z(y, z) \end{bmatrix}$$

Es decir  $L(x) = e^A x$  y localmente  $T(x) = \phi_1(x)$ .

**Lema 3.5.1** *Existe un homeomorfismo  $H$  de un subconjunto abierto  $U$  contenido el origen sobre un subconjunto abierto  $V$  contenido el origen de tal manera que*

$$H \circ T = L \circ H.$$

**Demostración:**

Sea  $H(x) = \begin{bmatrix} \Phi(y, z) \\ \Psi(y, z) \end{bmatrix}$  para  $x \in \mathbb{R}^n$  entonces  $H \circ T = L \circ H$  es equivalente al par de ecuaciones:

$$\begin{aligned} B\Phi(y, z) &= \Phi(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z)) \\ C\Phi(y, z) &= \Phi(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z)). \end{aligned} \tag{3.4}$$

Ante todo, definimos la aproximación sucesiva para la segunda ecuación por:

$$\begin{aligned}\Phi_0(y, z) &= z \\ \Phi_{k+1}(y, z) &= C^{-1}\Phi_k(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z)).\end{aligned}\tag{3.5}$$

Entonces por un facil argumento de inducción para  $k=0,1,2,\dots$ , las  $\Psi_k(y, z)$  son continuas y satisfacen  $\Psi_k(y, z) = z$  para  $|y| + |z| \geq 2s_0$ . Nuestra próxima demostración por inducción que para  $j=1,2,\dots$ ,

$$|\Psi_j(y, z) - \Psi_{j-1}(y, z)| \leq Mr^j(|y| + |z|)^\delta\tag{3.6}$$

donde  $r = c[2\max(a, b, c)]^\delta$  con  $\delta \in (0, 1)$  elegimos suficientemente pequeño de modo que  $r < 1$  (que es posible desde  $c < 1$ ) y  $M = ac(2s_0)^{1-\delta}/r$ . Primero de todo para  $j = 1$

$$\begin{aligned}|\Psi_1(y, z) - \Psi_0(y, z)| &= |C^{-1}\Phi_0(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z)) - z| \\ &= |C^{-1}(Cz + Z(y, z)) - z| \\ &= |C^{-1}Z(y, z)| \leq \|C^{-1}\| |Z(y, z)| \\ &\leq ca(|y| + |z|) \leq Mr(|y| + |z|)^\delta\end{aligned}$$

Desde  $Z(y, z) = 0$  para  $|y| + |z| \geq 2s_0$  y luego asumimos que la inducción de la hipotesis vale para  $j = 1, \dots, K$  tenemos

$$\begin{aligned}|\Psi_{k+1}(y, z) - \Psi_k(y, z)| &= \\ |C^{-1}\Psi_k(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z)) - C^{-1}\Psi_{k-1}(By + Y(y, z), Cz + Z(y, z))| \\ &\leq \|C^{-1}\| |\Psi_k(y'', z'') - \Psi_{k-1}(y'', z'')| \\ &\leq cMr^k[|By + Y(y, z)| + |Cz + Z(y, z)|]^\delta \\ &\leq cMr^k[b|y| + 2a(|y| + |z|) + c|z|]^\delta \\ &\leq cMr^k[2\max(a, b, c)]^\delta(|y| + |z|)^\delta \\ &= Mr^{k+1}(|y| + |z|)^\delta\end{aligned}$$

Por lo tanto así como la prueba del teorema de existencia y unicidad  $\Psi_k(y, z)$  es una secuencia de Cauchy de funciones continuas la cual converge uniformemente cuando  $k \rightarrow \infty$  a una función continua  $\Psi(y, z)$ . También  $\Psi(y, z) = z$  para  $|y| + |z| \geq 2s_0$ , tomando límites en (3.5) mostramos que  $\Psi(y, z)$  es una solución de la segunda ecuación en (3.4). La primera ecuación en (3.4) podemos escribir como:

$$B^{-1}\Phi(y, z) = \Phi(B^{-1}y + Y_1(y, z), C^{-1}z + Z_1(y, z)) \quad (3.7)$$

Donde la función  $Y_1$  y  $Z_1$  son definidos por la inversa de T (la cual existen si la constante  $a$  es suficientemente pequeño, es decir si  $s_0$  es suficientemente pequeño) como sigue:

$$T^{-1}(y, z) = \begin{bmatrix} B^{-1}y + Y_1(y, z) \\ C^{-1}z + Z_1(y, z) \end{bmatrix}$$

Entonces la ecuación (3.7) puede ser resuelto para  $\Phi(y, z)$  por el método de aproximaciones sucesivas exactamente como anteriormente con  $\Phi_0(y, z) = y$ ,  $b = \|B\| < 1$ . Por lo tanto se obtiene la función continua:

$$H(y, z) = \begin{bmatrix} \Phi(y, z) \\ \Psi(y, z) \end{bmatrix}$$

Se sigue que H es homeomorfismo de  $\mathbb{R}^n$  sobre  $\mathbb{R}^n$ . Sea  $H_0$  homeomorfismo definido en el lema anterior y  $L^t$  y  $T^t$  son familias con un solo parametro de transformaciones definidas por

$$L^t(x_0) = e^{At}x_0 \text{ y } T^t(x_0) = \phi_t(x_0)$$

Definimos

$$H = \int_0^1 L^{-s} H_0 T^s ds.$$

De esto se deduce usando el lema anterior que existe una vecindad del origen para el cual

$$\begin{aligned}
L^t H &= \int_0^1 L^{t-s} H_0 T^{s-t} ds T^t \\
&= \int_{-t}^{1-t} L^{-s} H_0 T^s ds T^t \\
&= \left[ \int_{-t}^0 L^{-s} H_0 T^s ds + \int_0^{1-t} L^{-s} H_0 T^s ds \right] T^t \\
&= \int_0^1 L^{-s} H_0 T^s ds T^t = H T^t
\end{aligned}$$

Ya que por lema  $H_0 = L^{-1} H_0 T$  lo que implica :

$$\int_0^{-t} L^{-s} H_0 T^s ds = \int_{-t}^0 L^{-s-1} H_0 T^{s+1} ds = \int_{1-t}^1 L^{-s} H_0 T^s ds$$

Así  $H \circ T^t = L^t H$  o equivalentemente  $H \circ \phi_t(x_0) = e^{At} H(x_0)$ ,  $H$  es homeomorfismo sobre  $\mathbb{R}^n$  esto completa la demostración del Teorema de Grobman-Hartman.

### 3.6. Aplicación del Teorema de Grobman-Hartman al Problema del VIH-1.

Para aplicar el Teorema de Grobman-Hartman al Problema del VIH-1 seguiremos los siguientes pasos:

- i.- Podemos ver que  $F$  (campo) es de clase  $C^1$ .
- ii.- Encontraremos los puntos de equilibrio  $x_0$ .
- iii.- Calcularemos la matriz Jacobiana evaluadas en estos puntos de equilibrio ( $Df(x_0)$ ).
- iv.- El  $x_0$  es una singularidad hiperbólica del Sistema Dinámico asociado a la matriz ( $Df(x_0)$ ).
- iii.- Luego entonces existe un homeomorfismo  $H$  entre  $\phi$  (Solución del Sistema Dinámico no Lineal) y la solución del Sistema Dinámico lineal asociado a la matriz  $Df(x_0)$ .

#### Puntos de equilibrio.

Supongamos que  $u = 0$ , es decir, el individuo no está siendo tratado. El punto de equilibrio de un sistema dinámico es un punto en que todas las tasas de crecimiento siguen siendo nulas. El sistema tiene dos puntos de equilibrio. La primera corresponde a  $x_1^* = x_1^0, x_2^* = x_2^0, x_3^* = 0$ . Si  $\beta_3 x_1^0 > \beta_4 x_2^0$ , luego cualquier condición inicial

$x_3(0) > 0$  (es decir, para cualquier carga viral inicial correspondiente para el instante de la infección). El punto representativo del sistema (es decir las tres poblaciones implicadas) se moverán lejos de este punto de equilibrio, el cual es inestable, como se puede demostrar fácilmente en este caso, la tasa de crecimiento de  $x_3$  es decir  $x_3'(t)$  será positiva, y por lo que la población VIH-1 comenzará a crecer. Esto afectará a su vez las tasas de crecimiento de CD4 y CD8, y su no infección (normal), valores de equilibrio,  $x_1^0$  y  $x_2^0$ , respectivamente.

El segundo punto de equilibrio corresponde para el caso en el que  $x_3^* > 0$ , donde  $x_3^*$  es el valor de equilibrio de la carga viral. En este caso, los nuevos valores de equilibrio para CD4 y CD8 serán:

$$x_1^* = \frac{\alpha_1 x_1^0}{\alpha_1 + \beta_1 x_3^*} \quad (3.8)$$

$$x_2^* = \frac{\alpha_2 x_2^0}{\alpha_2 - \beta_2 x_3^*} \quad (3.9)$$

Tenga en cuenta que a medida que aumenta  $x_3^*$ , disminuye  $x_1^*$  y  $x_2^*$  aumenta. Así, para  $x_3^* > 0$ ,  $x_1^* < x_1^0$ , y  $x_2^* > x_2^0$ , desde  $x_2^* > 0$  y  $x_3^* > 0$ , debe ser cierto que  $\alpha_2 - \beta_2 x_3^* > 0$ . En términos de los parámetros del sistema, el punto de equilibrio ahora será:

$$x_1^* = \frac{\beta_2 \beta_3 \alpha_1 x_1^0 + \beta_1 \beta_4 \alpha_2 x_2^0}{\beta_3 (\beta_1 \alpha_2 + \beta_2 \alpha_1)} \quad (3.10)$$

$$x_2^* = \frac{\beta_2 \beta_3 \alpha_1 x_1^0 + \beta_1 \beta_4 \alpha_2 x_2^0}{\beta_4 (\beta_1 \alpha_2 + \beta_2 \alpha_1)} \quad (3.11)$$

$$x_3^* = \frac{\alpha_1 \alpha_2 (\beta_3 x_1^0 - \beta_4 x_2^0)}{\beta_2 \beta_3 \alpha_1 x_1^0 + \beta_1 \beta_4 \alpha_2 x_2^0} \quad (3.12)$$

Para que el equilibrio de la carga viral sea positiva, es necesario que  $\beta_3 x_1^0 - \beta_4 x_2^0 > 0$ . Si  $\beta_3 x_1^0 - \beta_4 x_2^0 < 0$ , entonces  $x_3$  iría automáticamente a cero sin la necesidad de medicamentos. Este caso correspondería a un individuo con un sistema muy eficaz de células CD8, en cuanto a la lucha del VIH-1 se refiere. Este individuo tendría un gran valor para  $\beta_4$  en comparación con  $\beta_3$ . Este no es un caso típico. Por otro lado, tengamos en cuenta que si  $\beta_4 = 0$ , entonces el virus destruiría todas las células CD4 y no teniendo medios para seguir replicando, su población entonces también desaparecería.

Cabe señalar también que, en el equilibrio la relación entre los CD4 y CD8 será la siguiente:

$$\frac{x_1^*}{x_2^*} = \frac{\beta_4}{\beta_3} \quad (3.13)$$

Una observación mas cercana a la expresión del punto de equilibrio permitirá que una obtenga una idea de la dinámica de este sistema. Al fijar todos los parámetros y dejar que  $\alpha_1$  sea muy grande ( $\alpha_1 \rightarrow \infty$ ), se obtendrá  $x_1^* \rightarrow x_1^0$ ,  $x_2^* \rightarrow x_1^0(\beta_3/\beta_4)$  y  $x_3^* \rightarrow (1 - \frac{\beta_4 x_2^0}{\beta_3 x_1^0}) \frac{\alpha_2}{\beta_2}$ .

Este sería entonces el resultado de aumentar en gran medida la homeostasis de  $x_1$ . Si además, el valor de  $\alpha_2$  se hace muy pequeño en comparación con  $\beta_2$ , a continuación, el equilibrio de la carga viral sería muy pequeña, aunque estrictamente positiva; es decir  $x_3$  no desaparecería.

Debemos tomar en cuenta estos parámetros de variaciones como las acciones o estrategias de control que podríamos obtener a través de nuevos medicamentos o tratamientos. Cuanto más intenso sea el tratamiento, será más pequeña la población de VIH-1 en equilibrio, pero aún así no será cero. Para controlar la tasa de crecimiento de la carga viral, uno debe disminuir  $\beta_3$  y aumentar  $\beta_4$ . Para eliminar la población del VIH-1, la condición  $\beta_3 x_1^0 - \beta_4 x_2^0 < 0$  debe obtenerse. Si se puede poner en práctica un procedimiento de remoción del virus, esto sería equivalente a introducir un control  $u = kx_3$ .

Si  $\beta_1$  es demasiado grande entonces  $x_3^*$  será más pequeño. Por lo tanto, si el VIH-1 fuera inteligente, se debería mantener  $\beta_1$  hacia un  $\alpha_1$  mínimo, con el fin de llegar a una máxima población de equilibrio. Por otro lado, si el VIH-1 actuara muy desapersibido, se debería otorgar el mayor valor posible para  $\beta_1$ , si  $\beta_1$  es muy grande, el equilibrio del CD4 será  $x_1^* = x_2^0(\beta_4/\beta_3)$ . Entonces si  $\beta_4 < \beta_3$ , que se produce finalmente, en la mayoría de los casos, el paciente morirá, especialmente si  $\beta_4 \ll \beta_3$ . Sería una gran victoria para el virus.

Con el fin de acelerar su crecimiento, el virus siempre tratará de tener una  $\beta_3$  tan grande como sea posible, a menos que quiera eliminarse. Cuando  $\beta_3$  es muy grande, uno tendrá  $x_3^* \rightarrow (\alpha_2/\beta_2)$ . Por lo tanto, el equilibrio de la carga viral está limitada por los parámetros de la dinámica interna del CD8.

Al desarrollar las ecuaciones ( 3.10) y (3.11) para las poblaciones de equilibrio de CD4 y CD8, respectivamente, se concluye que:

$$x_1^* + x_2^* = \frac{\frac{\beta_4}{\beta_3} + 1}{\frac{\alpha_1 \beta_2}{\beta_1 \alpha_2} + 1} x_2^0 + \frac{1 + \frac{\beta_3}{\beta_4}}{1 + \frac{\alpha_2 \beta_1}{\beta_2 \alpha_1}} x_1^0$$

Por lo tanto, si  $\beta_3 \alpha_1 \beta_2 < \beta_4 \beta_1 \alpha_2$  entonces  $x_1^* + x_2^* < x_1^0 + x_2^0$ ; esto quiere decir, el total ( $x_1 + x_2$ ) de población de linfocitos de equilibrio será menor de su valor normal. Desde que  $\beta_1$  y  $\beta_3$  están bajo el control del virus, se debe tratar de ajustar mediante

tratamiento los parámetros  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$  y  $\beta_4$  a fin de conseguir  $\beta_3\alpha_1\beta_2 = \beta_4\beta_1\alpha_2$ , con el fin de mantener la población total de linfocitos.

### 3.6.1. Sistema no lineal con ( $u = 0$ )

Encontramos 2 puntos de equilibrio:

A) NO INFECCIÓN: Concentración normal de linfocitos T

$$x_1^* = x_1^0 = 1000, x_2^* = x_2^0 = 550, x_3^* = 0,$$

B) INFECCIÓN: Disminuye la concentración de linfocitos TCD4 y aumenta la de CD8.

$$x_1^* = \frac{\beta_2\beta_3\alpha_1x_1^0 + \beta_1\beta_4\alpha_2x_2^0}{\beta_3(\beta_1\alpha_2 + \beta_2\alpha_1)} = 372,92$$

$$x_2^* = \frac{\beta_2\beta_3\alpha_1x_1^0 + \beta_1\beta_4\alpha_2x_2^0}{\beta_4(\beta_1\alpha_2 + \beta_2\alpha_1)} = 828,7$$

$$x_3^* = \frac{\alpha_1\alpha_2(\beta_3x_1^0 - \beta_4x_2^0)}{\beta_2\beta_3\alpha_1x_1^0 + \beta_1\beta_4\alpha_2x_2^0} = 8,4 \times 10^4$$

Así el Jacobiano está dado por

$$A = \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{x=x^*} = \begin{bmatrix} -\alpha_1 - \beta_1x_3^* & 0 & -\beta_1x_1^* \\ 0 & -\alpha_2 + \beta_2x_3^* & \beta_2x_2^* \\ \beta_3x_3^* & -\beta_4x_3^* & \beta_3x_1^* - \beta_4x_2^* \end{bmatrix}$$

$$A = \begin{pmatrix} -a_{11} & 0 & -a_{13} \\ 0 & -a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & -a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

Los valores propios de A se obtienen, entonces, a partir de las raíces de la ecuación característica  $|\lambda I - A| = 0$ , es decir,

$$(\lambda + a_{22})[(\lambda + a_{11})(\lambda - a_{33}) + a_{13}a_{31}] + a_{23}a_{32}(\lambda + a_{11}) = 0 \quad (3.15)$$

Al evaluar y obtener las raíces de (3.15) se obtiene las siguientes conclusiones:

A) NO INFECCIÓN en (1000, 550, 0) se tienen los siguientes autovalores  $(-0,25, -0,25, 7,525) \implies$  PUNTO SILLA(INESTABLE).

B) INFECCIÓN en  $(372,92, 828,7, 8,4 \times 10^4)$  se tienen los siguientes autovalores  $(-0,255, -0,29 - 1,33j, -0,29 + 1,33j) \implies$  NODO-FOCO ESTABLE.

La solución del sistema no lineal es topológicamente conjugada al sistema lineal cuya matriz asociada es  $A = Df(x_1^*, x_2^*, x_3^*)$  es decir, que el diagrama de fase de las soluciones del sistema no lineal en una vecindad de estos puntos singulares hiperbólicos, será topológicamente equivalente al diagrama de fase del sistema lineal asociado a la

matriz A.

La matriz asociada para el primer punto singular (1000, 550, 0) es:

$$A = \begin{pmatrix} -0,25 & 0 & -50000 \\ 0 & -0,25 & 5500 \\ 0 & 0 & 7,525 \end{pmatrix}$$

El diagrama de fase en una vecindad de este punto singular usando el dfase3 (programa en matlab) se observa en la figura (3.15 ).

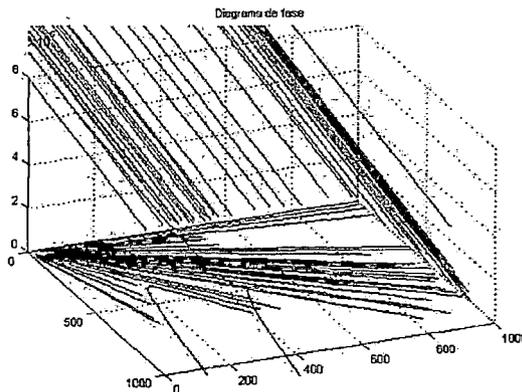


Figura 3.15: Elaboración propia: Diagrama de fase para el primer punto singular inestable.

La matriz asociada para el segundo punto singular  $(372,92, 828,7, 8,4 \times 10^4)$  es:

$$A = \begin{pmatrix} -0,67 & 0 & -18646 \\ 0 & -0,166 & 8287 \\ 8,4 \times 10^{-5} & -3,8 \times 10^{-5} & 5 \times 10^{-5} \end{pmatrix}$$

El diagrama de fase en una vecindad del segundo punto singular se observa en la figura (3.16 ).

### 3.6.2. Sistema no lineal con $(u \neq 0)$

Encontramos dos puntos de equilibrio.

A) NO INFECCIÓN: Concentración normal de linfocitos T

$$x_1^* = x_1^0 = 1000, x_2^* = x_2^0 = 550, x_3^* = 0,$$

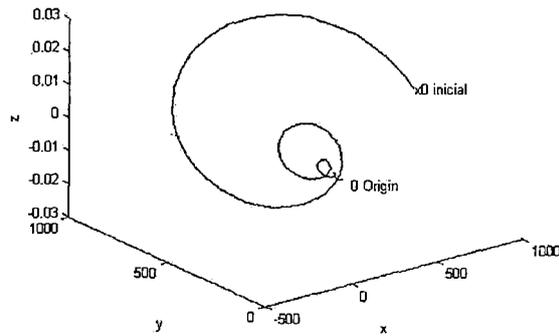


Figura 3.16: Elaboración propia: Diagrama de fase para el segundo punto singular foco estable

Cuadro 3.1: Punto de equilibrio y aproximaciones lineales cuando ( $u = 0$ )

CONDICIÓN	PUNTO DE EQUILIBRIO	APROXIMACIÓN LINEAL (AUTOVALORES)
NO INFECCIÓN	1000, 550, 0	-0,25, -0,25, 7,525
INFECCIÓN	372,92, 828,7, 8,4 × 10 <sup>4</sup>	-0,255, -0,29 ± 1,33j

B) NO INFECCIÓN:  $x_1^* = 549$   $x_2^* = 1007$   $x_3^* = 0$  Así el Jacobiano está dado por:

$$B = \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{x=x^*} = \begin{bmatrix} -\alpha_1 - \beta_1 x_3^* & 0 & -\beta_1 x_1^* \\ 0 & -\alpha_2 + \beta_2 x_3^* & \beta_2 x_2^* \\ \beta_3 x_3^* & -\beta_4 x_3^* & \beta_3 x_1^* - \beta_4 x_2^* - k_p \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{pmatrix} -b_{11} & 0 & -b_{13} \\ 0 & -b_{22} & b_{23} \\ b_{31} & -b_{32} & b_{33} \end{pmatrix} \quad (3.16)$$

Los valores propios de B se obtienen, entonces a partir de las raíces de la ecuación característica  $|\lambda I - B| = 0$ , es decir,

$$(\lambda + b_{22})[(\lambda + b_{11})(\lambda - b_{33}) + b_{13}b_{31}] + b_{23}b_{32}(\lambda + b_{11}) = 0 \quad (3.17)$$

Al evaluar y obtener las raíces de (3.17) se obtienen las siguientes conclusiones:

A) NO INFECCIÓN en (1000, 550, 0) se tienen los siguientes autovalores (-0,25, -0,25, -0,075)  $\implies$  PUNTO ATRACTOR (ESTABLE).

B) NO INFECCIÓN en  $(1007, 549, 0)$  se tienen los siguientes autovalores  $(-0,255, -0,25, -5 \times 10^{-4}) \Rightarrow$  ATRACTOR(ESTABLE)

La matriz asociada para el primer punto singular  $(1000, 550, 0)$  es:

$$B = \begin{pmatrix} -0,25 & 0 & -50000 \\ 0 & -0,25 & 5500 \\ 0 & 0 & -0,075 \end{pmatrix}$$

La matriz asociada para el segundo punto singular  $(1007, 549, -3, 55 \times 10^{-5})$  es:

$$B = \begin{pmatrix} -0,25 & 0 & 50350 \\ 0 & -0,25 & 5490 \\ 0 & 0 & -5 \times 10^{-4} \end{pmatrix}$$

El diagrama de fase para estos puntos singulares son similares, ya que los dos puntos son estables y tienen los autovalores aproximados, este diagrama se observa en la figura (3.17).

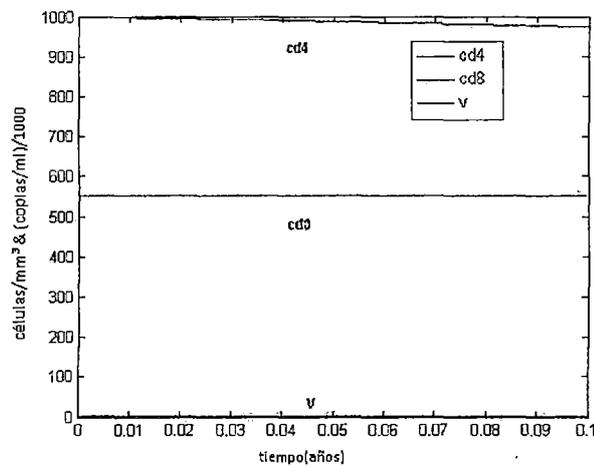


Figura 3.17: Elaboración propia: Diagrama de fase para el punto singular estable

Cuadro 3.2: Punto de equilibrio y aproximaciones lineales cuando ( $u \neq 0$ )

CONDICIÓN	PUNTO DE EQUILIBRIO	APROXIMACIÓN LINEAL (AUTOVALORES)
NO INFECCIÓN	1000, 550, 0	-0,25, -0,25, -0,075
NO INFECCIÓN	1007, 549, 0	-025, -0, 25, $-5 \times 10^{-4}$

### Aplicación del Teorema Grobman-Hartman para otro modelo matemático de VIH

Veamos un caso particular del modelo mencionado en el capítulo 2, consideraremos:

$$\Lambda = \alpha = k = u_x = u_y = 1, u_z = 2,$$

$$x' = \Lambda - x(u_x + \alpha z)$$

$$y' = \alpha z x - u_y y$$

$$z' = ky - u_z z$$

Obtenemos el siguiente sistema:

$$x' = 1 - x(1 + z)$$

$$y' = xz - y$$

$$z' = y - 2z$$

Calculemos los puntos de equilibrio:

$$1 - x(1 + z) = 0$$

$$xz - y = 0$$

$$ky - u_z z = 0$$

Un punto singular  $(x_1^*, x_2^*, x_3^*) = (2, -1, -2)$

El Jacobiano será:

$$J = \begin{pmatrix} -1 - z & 0 & -x \\ z & -1 & x \\ 0 & 1 & -2 \end{pmatrix}$$

Evaluamos la matriz en el punto equilibrio.

$$J|_{(2,-1,-2)} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -2 \\ -2 & -1 & 2 \\ 0 & 1 & -2 \end{pmatrix}$$

Luego, el comportamiento de la solución del sistema no lineal es topológicamente equivalente al sistema lineal asociado a la matriz  $J|_{(2,-1,-2)}$  en torno al punto singular hiperbólico.

El diagrama de fase para este sistema asociado a la matriz  $J$  en torno al punto singular se observa en la figura (3.18).

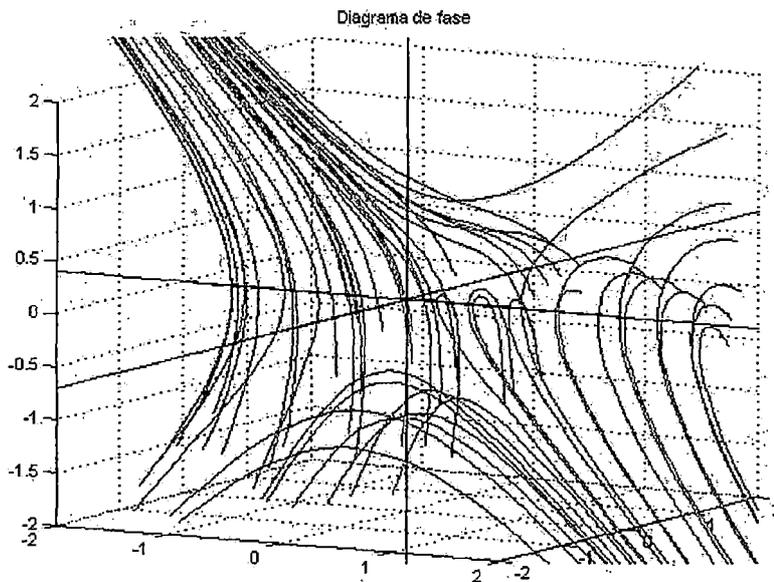


Figura 3.18: Elaboración propia: Diagrama de fase para el caso particular del segundo modelo de VIH

En el presente capítulo hemos visto el comportamiento de la solución del Sistema Dinámico no Lineal, luego en el siguiente capítulo estudiaremos la solución cuantitativa usando el método de Runge Kutta de orden 4 en 3 dimensiones.

# Capítulo 4

## APROXIMACIÓN NUMÉRICA

Generalmente el método de Runge Kutta se utiliza para ecuaciones no lineales, en esta Tesis se extiende su aplicación a Sistemas Dinámicos no Lineales definidas en  $\mathbb{R}^3$  ([1],[2],[10],[26]).

**Definición 4.0.1** Se define un método Runge Kutta de  $s$  etapas (o de orden  $s$ ) por:

$$\begin{cases} y_{n+1} = y_n + h_n(\sum_{i=1}^s b_i K_i), i = 1, 2, \dots, s, \\ K_i = F(x_n + c_i h_n, y_n + h_n \sum_{j=1}^s a_{ij} K_j) \end{cases} \quad (4.1)$$

Donde cada  $K_i$  es una etapa.

En particular para  $s=4$  tenemos el método de Runge Kutta de 4to orden (o de 4 etapas).

El método (4.1) se representa por medio de su tablero de Butcher.

$$\begin{array}{c|cccc} c_1 & a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1s} \\ c_2 & a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2s} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ c_s & a_{s1} & a_{s2} & \dots & a_{ss} \\ \hline & b_1 & b_2 & \dots & b_s \end{array}$$

Cuadro 4.1: Tablero de Bucher para el método de Runge Kutta de orden  $s$

Si escribimos

$c = (c_1, c_2, \dots, c_s)^T$ ,  $b = (b_1, b_2, \dots, b_s)^T$ ,  $A = (a_{ij})$ , donde  $c_i$ ,  $b_i$  y  $a_{ij}$  son los coeficientes definidos en (4.1).

## 4.1. Método de Runge Kutta de orden 4 para Sistemas Dinámicos no Lineales en tres dimensiones (3D)

Sea el sistema dinámico no Lineal en 3D:

$$\left\{ \begin{array}{l} x'_1 = F_1(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \\ x'_2 = F_2(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \\ x'_3 = F_3(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \\ x_1(t_0) = x_1^0 \\ x_2(t_0) = x_2^0 \\ x_3(t_0) = x_3^0 \end{array} \right. \quad (4.2)$$

Nuestro objetivo es resolver el sistema (4.2) , mediante el método de Runge Kutta de cuarto orden y es el de mayor uso, la forma del Sistema lineal no lineal se da por el siguiente método:

$$\vec{x}(t_0) = \begin{pmatrix} x_1^0 \\ x_2^0 \\ x_3^0 \end{pmatrix}$$

$$(k_1^1, k_2^1, k_3^1) = h \begin{pmatrix} F_1(t_n, x_1(t_n), x_2(t_n), x_3(t_n)) \\ F_2(t_n, x_1(t_n), x_2(t_n), x_3(t_n)) \\ F_3(t_n, x_1(t_n), x_2(t_n), x_3(t_n)) \end{pmatrix}$$

$$(k_1^2, k_2^2, k_3^2) = h \begin{pmatrix} F_1(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^1/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^1/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^1/2) \\ F_2(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^1/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^1/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^1/2) \\ F_3(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^1/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^1/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^1/2) \end{pmatrix}$$

$$(k_1^3, k_2^3, k_3^3) = h \begin{pmatrix} F_1(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^2/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^2/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^2/2) \\ F_2(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^2/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^2/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^2/2) \\ F_3(t_{n+1/2}, x_1(t_{n+1/2}) + k_1^2/2, x_2(t_{n+1/2}) + k_2^2/2, x_3(t_{n+1/2}) + k_3^2/2) \end{pmatrix}$$

$$(k_1^4, k_2^4, k_3^4) = h \begin{pmatrix} F_1(t_{n+1}, x_1(t_{n+1}) + k_1^3, x_2(t_{n+1}) + k_2^3, x_3(t_{n+1}) + k_3^3) \\ F_2(t_{n+1}, x_1(t_{n+1}) + k_1^3, x_2(t_{n+1}) + k_2^3, x_3(t_{n+1}) + k_3^3) \\ F_3(t_{n+1}, x_1(t_{n+1}) + k_1^3, x_2(t_{n+1}) + k_2^3, x_3(t_{n+1}) + k_3^3) \end{pmatrix}$$

$$(x_1, x_2, x_3)(t_{n+1}) = (x_1, x_2, x_3)(t_n) + 1/6 \begin{pmatrix} k_1^1 + 2k_1^2 + 2k_1^3 + k_1^4 \\ k_2^1 + 2k_2^2 + 2k_2^3 + k_2^4 \\ k_3^1 + 2k_3^2 + 2k_3^3 + k_3^4 \end{pmatrix}$$

$$(x_1, x_2, x_3)(t_{n+1}) = (x_1, x_2, x_3)(t_n) + 1/6(k_1^1, k_2^1, k_3^1) + 1/3(k_1^2, k_2^2, k_3^2) + 1/3(k_1^3, k_2^3, k_3^3) + 1/6(k_1^4, k_2^4, k_3^4).$$

Podemos generalizar Runge Kutta de cuarto orden en  $\mathbb{R}^n$ . Sea el Sistema no lineal en  $\mathbb{R}^n$ ,  $X(t) \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ , A matrix de  $n \times n$ ,  $S \subset \mathbb{R}^n$  y  $X' \subset \mathbb{R}^n$  tal que:

$$X'(t) = AX(t) + S \tag{4.3}$$

Si  $K_1, K_2, K_3$  y  $K_4 \in \mathbb{R}^n$  entonces tendremos

$$K_1 = h[AX(t_{n+1/2}) + S]$$

$$K_2 = h[A(X(t_{n+1/2}) + k_1/2) + S]$$

$$K_3 = h[A(X(t_{n+1/2}) + k_2/2) + S]$$

$$K_4 = h[A(X(t_{n+1}) + k_3) + S]$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + 1/6[K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4]$$

## 4.2. Algoritmo de Runge Kutta de orden 4 para Sistemas Dinámicos no Lineales en tres dimensiones (3D)

- Inicio:  $t_0, t_n, w_0$  donde  $w_0 = (x_1^0, x_2^0, x_3^0)$
- Paso 1: Calculando  $h = \frac{t_n - t_0}{n}$  y sabiendo que  $w(t_0) = w_0$
- Paso 2: Desde  $j = 0, 1, \dots, n$  hacer
- Paso 3:  $t_j = t_0 + jh$
- Paso 4:  $K_1 = F(w_j(t_j))$
- Paso 5:  $K_2 = F(w_j(t_j + \frac{h}{2}) + \frac{h}{2} + K_1)$

- Paso 6:  $K_3 = F(w_j(t_j + \frac{h}{2}) + \frac{h}{2} + K_2)$
- Paso 7:  $K_4 = F(w_j(t_j + h) + h + K_3)$
- Paso 8:  $w_{j+1} = w_j(t_j) + \frac{h}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4)$ , Donde  $w_j = (x_1^j, x_2^j, x_3^j)$
- Paso 9:  $j = j + 1$

Donde:  $K_1 = (K_1^1, K_2^1, K_3^1)$ ,  $K_2 = (K_1^2, K_2^2, K_3^2)$ ,  $K_3 = (K_1^3, K_2^3, K_3^3)$ ,  $K_4 = (K_1^4, K_2^4, K_3^4)$ .

### Convergencia y Consistencia del Metodo de Runge-Kutta de orden s.

Los métodos de Runge-Kutta son métodos de un paso con función de incremento

$$\phi(x_n, y_n; h_n) = \sum_{i=1}^s b_i k_i.$$

Si hacemos  $h_n = 0$ , entonces  $k_i = f(x_n, y_n)$  para todo  $i = 1, 2, \dots, s$ . Así,

$$\phi(x, y; 0) = (\sum_{i=1}^s b_i) f(x, y).$$

Por tanto, un método de Runge-Kutta de orden s es consistente si y solo si:

$$\sum_{i=1}^s b_i = 1 \tag{4.4}$$

Por otra parte, puesto que las etapas  $k_i$  son evaluaciones de la función  $f$ ,  $\phi$  satisface una condición de lipschitz con respecto a su segunda variable si  $f$  satisface una condición de lipschitz en  $y$ . Así pues, la condición de consistencia (4.4) es suficiente para garantizar la convergencia. Veamos que también es necesaria el siguiente Teorema.

**Teorema 4.2.1** *Un método de Runge-Kutta es convergente si y sólo si es consistente.*

**Prueba.** Si es convergente, en particular lo es para el problema:  $y'(x) = x, y(0) = 0$ , cuya solución es  $y(x) = x$ . El método, aplicado a este problema con paso fijo  $h$ , se reduce a

$$y_{n+1} = y_n + h \sum_{i=1}^s b_i.$$

Tomando como valor inicial  $y_0 = 0$  tenemos que la solución numérica viene dada por

$$y_n = nh \sum_{i=1}^s b_i = x_n \sum_{i=1}^s b_i.$$

por lo tanto

$$y(x_n) - y_n = x_n(1 - \sum_{i=1}^s b_i),$$

y la solución numérica converge a la teórica si y sólo si se cumple la condición de consistencia (4.4).

En este capítulo hemos visto un estudio cuantitativo de las soluciones usando el método de Runge Kutta para luego en el siguiente capítulo veremos los resultados gráficos de las soluciones del Problema de Valores Iniciales(P.V.I).

# Capítulo 5

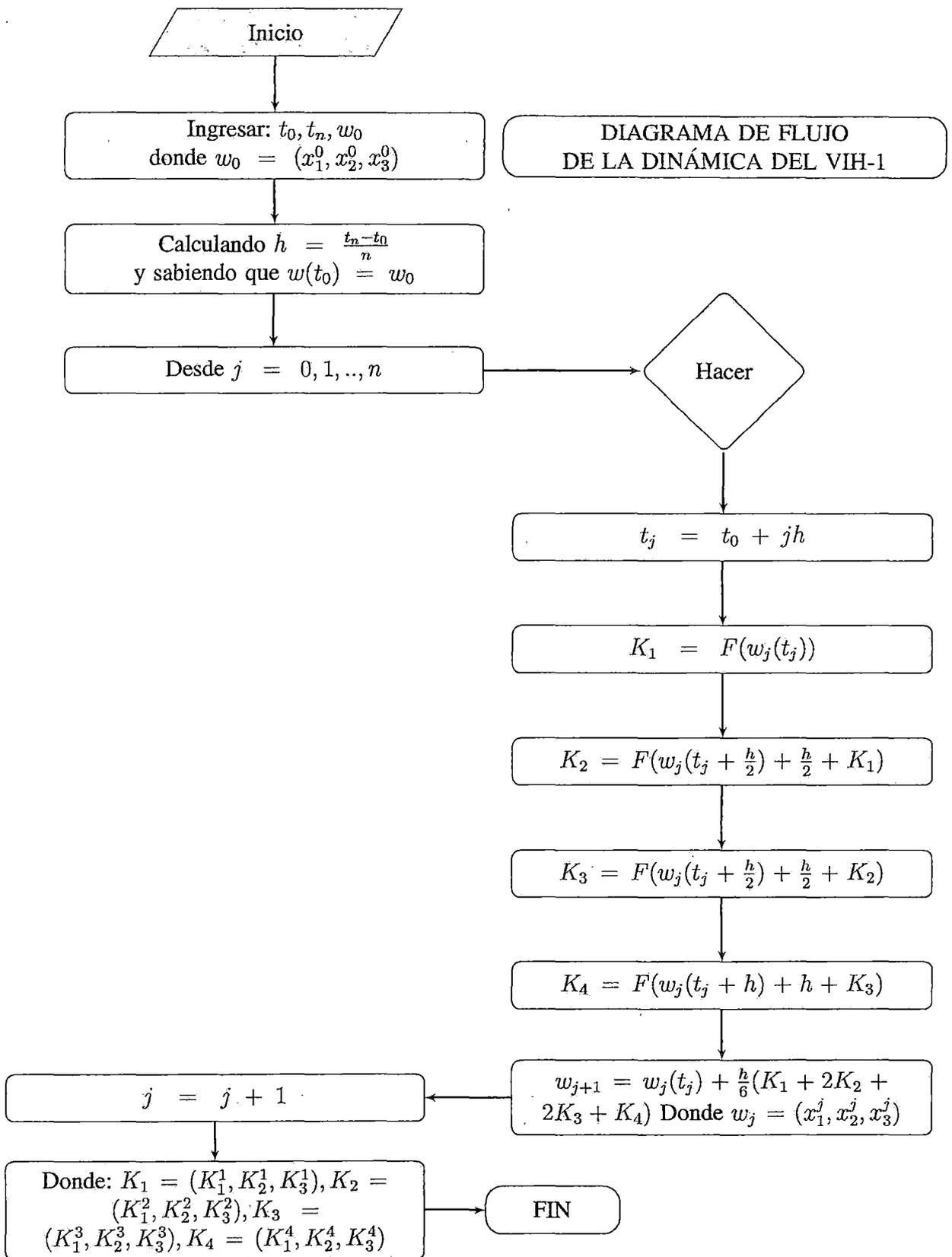
## RESULTADOS NUMÉRICOS

En este capítulo se presentarán resultados de las simulaciones numéricas del Sistema Dinámico no lineal (2.4), para estas simulaciones se utilizó MATLAB. Los resultados para  $u = 0$  corresponden al avance de la enfermedad sin medicación y  $u \neq 0$  cuando el paciente está en tratamiento antirretroviral.

### 5.1. Construcción del diagrama de flujo de la Dinámica del VIH-1.

En esta sección se construye un resumen de la resolución numérica descrita en el capítulo anterior, mediante un diagrama de flujo para evaluar la dinámica del VIH-1 (2.4). Se usará la siguiente notación:

- $F(\Omega)$ : Campo.
- $\Omega = (t, x_1, x_2, x_3)$ : Dominio estudio del campo.
- $[0, T]$ : Intervalo de tiempo.
- $W_0$ : Condición inicial del Sistema Dinámico del VIH-1.
- $W_{j+1}$ : Solución del Sistema Dinámico del VIH-1 luego de  $j + 1$  iteraciones.



## 5.2. Simulación Numérica

El sistema fue simulado usando los siguientes valores:  $x_1^0 = 1000$  células/ $mm^3$ ,  $x_1^0 = 550$  células/ $mm^3$ ,  $\alpha_1 = 0,25$ ,  $\beta_1 = 50$ ,  $\alpha_2 = 0,25$ ,  $\beta_2 = 10$ ,  $\beta_3 = 0,01$  y  $\beta_4 = 0,0045$ . Las condiciones iniciales para las variables son:  $x_1^0 = 1000$  células/ $mm^3$ ,  $x_2^0 = 550$  células /  $mm^3$ , y  $x_3^0 = 0,00003$  (correspondiente a 1000 copias /ml ). Los resultados se muestran en la figura 5.2. La característica importante en este caso es la naturaleza oscilatoria amortiguado de las poblaciones CD4 y CD8; con esencialmente fases opuesta. El  $x_3$  también tiene un comportamiento cíclico, pero de una naturaleza distinta, éste tiene una forma de impulso. El primer pulso corresponde a alto nivel de la carga viral (758566,70 copias/ml). El punto equilibrio para este caso es:  $x_1^* = 372,9$  células/ $mm^3$ ,  $x_2^* = 828,7$  células/ $mm^3$  y  $x_3^* = 0,00840782$  (correspondiente a 84 078.2 copias/ml). La población total de linfocitos cae desde 1550 células/ $mm^3$  a 1202 células/ $mm^3$ . La escala de tiempo se puede ajustar multiplicando todos los parámetros por la misma constante.

Durante cualquier período de tiempo determinado, los recuentos de CD4 y CD8 y la carga viral están ya sea aumentando o disminuyendo. En determinado período de tiempo, si la variable es creciente se denota por 1, y si está disminuyendo se denota por -1. El patrón obtenido para la dinámica pueden por lo tanto verse en El cuadro 5.1 (ver también Fig.5.2 ) [2][18][19].

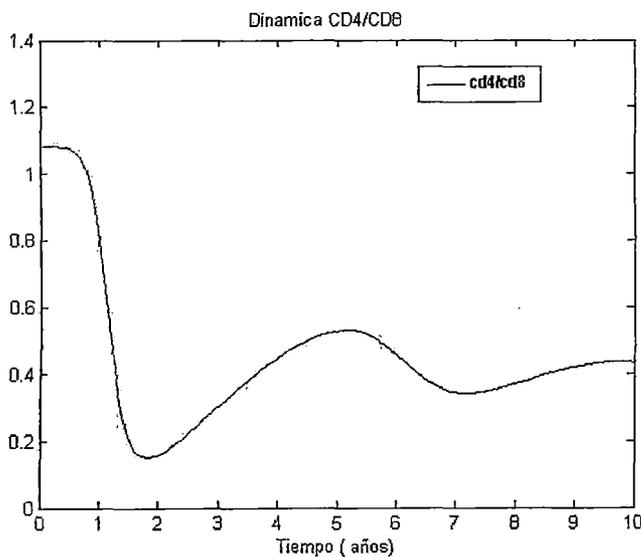


Figura 5.1: Elaboración propia: Dinámica CD4/CD8

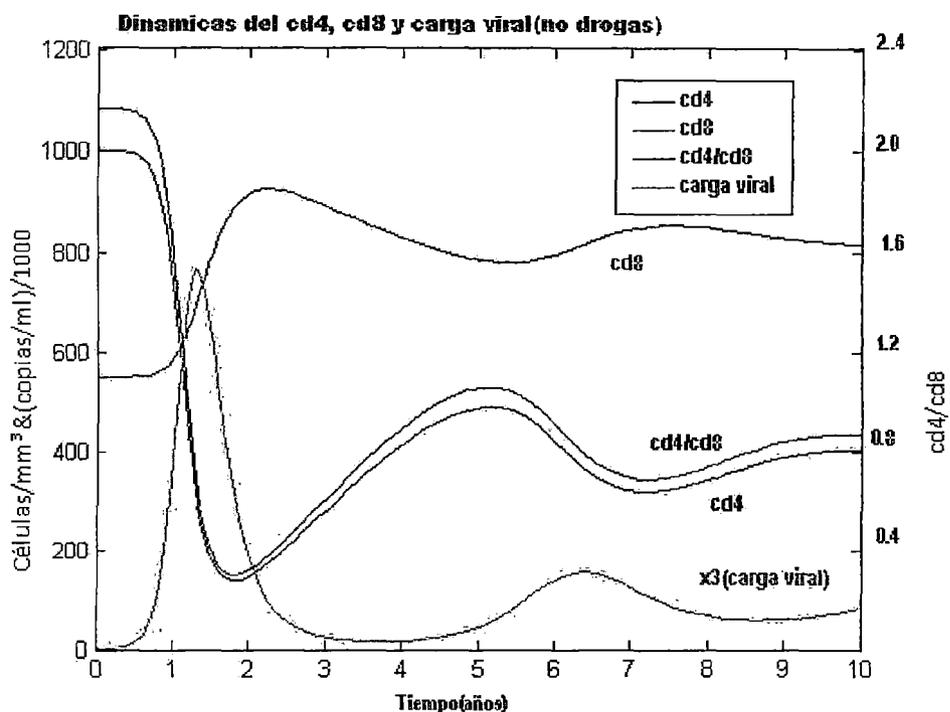


Figura 5.2: Elaboración propia: Dinámica CD4, CD8 y carga viral (no drogas )

Cuadro 5.1: Periodos de poblaciones de crecimiento y decrecimiento.

<i>Periodos de poblaciones de crecimiento y decrecimiento.</i>										
Periodos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1
CD4	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1
CD8	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1

Tenga en cuenta que hay periodos ( 2 y 8 ) en que la carga viral está disminuyendo y el recuento de CD4 también decrece. En estos dos periodos de tiempos, el recuento de CD8 va en aumento. En el quinto período, la carga viral está aumentando y el recuento de CD4 también es cada vez mayor, pero el recuento de CD8 está disminuyendo. Así dependiendo en que las mediciones se realizan; las correlaciones entre CD4, CD8, y la carga viral puede ser a veces positiva y a veces negativa. Con el fin de dar sentido a las mediciones, la dinámica del sistema necesita ser tenido en cuenta.

El uso de un medicamento que disminuye la tasa de crecimiento de la población de virus puede ser considerado como un control de retroalimentación que intenta llevar la

población VIH-1 a cero. Cuando  $u = kx_3$  (2.3) se convierte en:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x_3}{\partial t} &= \beta_3 x_1 - \beta_4 x_2 - u \\ &= (\beta_3 x_1 - \beta_4 x_2) - kx_3 \\ &= (\beta_3 x_1 - \beta_4 x_2 - k)x_3\end{aligned}$$

$$-k\beta_1\beta_2x_3^{*2} + ((k - \beta_3x_1^0)\alpha_1\beta_2 - (\beta_4x_2^0 + k)\beta_1\alpha_2)x_3^* - \alpha_1\alpha_2(\beta_4x_2^0 + k - \beta_3x_1^0) = 0$$

y el nuevo equilibrio de la población de virus  $x_3^*$ , viene dada por:

$$x_3^* = \frac{-x + \sqrt{x^2 + y}}{2k\beta_1\beta_2} \quad (5.1)$$

donde  $x = (k - \beta_3x_1^0)\alpha_1\beta_2 - (\beta_4x_2^0 + k)\beta_1\alpha_2$  y  $y = 4\alpha_1\beta_1\alpha_2\beta_2(\beta_4x_2^0 + k - \beta_3x_1^0)k$  (la población de equilibrio de  $x_3$  no puede ser negativa, entonces, sólo el signo más de la raíz cuadrada de la ecuación (5.1) debe ser considerado). En este caso,  $x_3^*$  será cero cuando  $\beta_4x_2^0 + k - \beta_3x_1^0 = 0$ , es decir, cuando  $k = \beta_3x_1^0 - \beta_4x_2^0$  (7,525 para los parámetros utilizados en esta simulación). Tenga en cuenta que si un individuo tiene parámetros  $\beta_3$  y  $\beta_4$  tal que  $\beta_4x_2^0 + k - \beta_3x_1^0 \leq 0$ , entonces esa persona será naturalmente inmune al ataque del VIH-1. Es decir, esta inmunidad se producirá cuando:

$$\beta_3/\beta_4 < x_2^0/x_1^0 \quad (5.2)$$

Si un medicamento podría ser desarrollado para aumentar  $\beta_4$  de tal manera que esta condición podría lograrse, entonces también, pareciese ocurrir una liberación de la población VIH-1 en el cuerpo. Un aumento en el valor de  $\beta_2$  haría disminuir la proporción de  $x_3$ , pero no la extinción de la población de VIH - 1.

De la ecuación (3.8), se puede ver que si  $\beta_1$  y  $\beta_3$  son muy grandes, entonces la población de equilibrio del CD4( $x_1^*$ ) será muy pequeña. Si  $x_1^*$  desciende por debajo de un determinado nivel crítico, se sabe que la salud del individuo se vería seriamente afectada.

Así en principio se puede controlar los parámetros de  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_4$  y  $k$ . Como se señaló anteriormente  $k$  representa el control de retroalimentación. Las otras acciones de la alteración de los valores de los parámetros, representarían un control paramétrico del sistema dinámico. Los parámetros  $\beta_1$  y  $\beta_3$  son controlados por el VIH-1.

### 5.3. Gráficas de las soluciones del Sistema Dinámico no Lineal del VIH-1 cuando ( $u = 0$ )

En el Sistema Dinámico no lineal del problema de VIH-1 en 3D del sistema (2.4) si  $u = 0$ , con condiciones iniciales  $(100, 550, 0)$ , para  $t_0 \in [0, 20]$  se aprecian las siguientes gráficas en las figuras (5.3), (5.4), (5.5) y (5.6), en las cuales se puede observar que parten de un punto de no infección (inestable) que es punto de condición inicial, que también es el primer punto de equilibrio y que se dirige a un punto de infección (estable) que es el segundo punto de equilibrio indicado en el cuadro (3.1). En la figura (5.7) se observa la intersección de  $x_1$  y  $x_2$  esta indica que las concentraciones de CD4 y CD8 son decreciente y creciente respectivamente hasta llegar a una estabilidad que empieza al 8vo año.

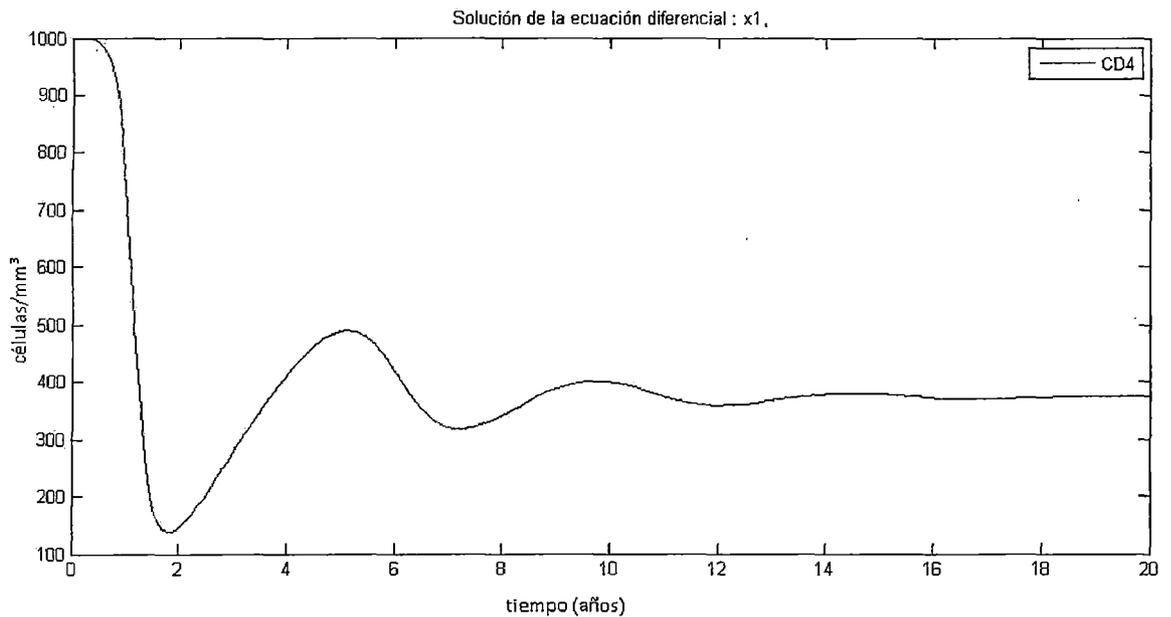


Figura 5.3: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_1$

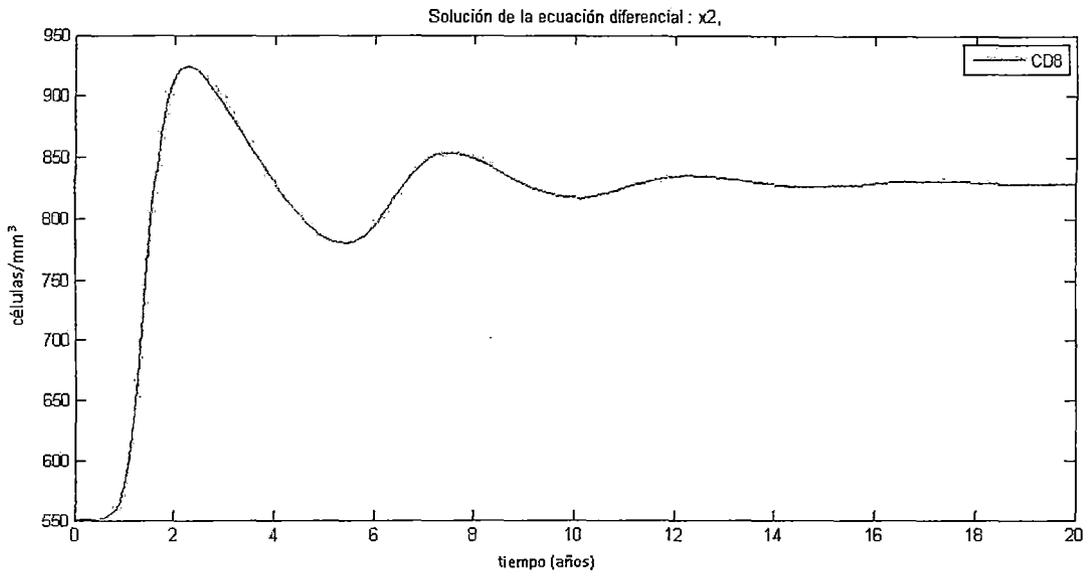


Figura 5.4: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_2(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_2$

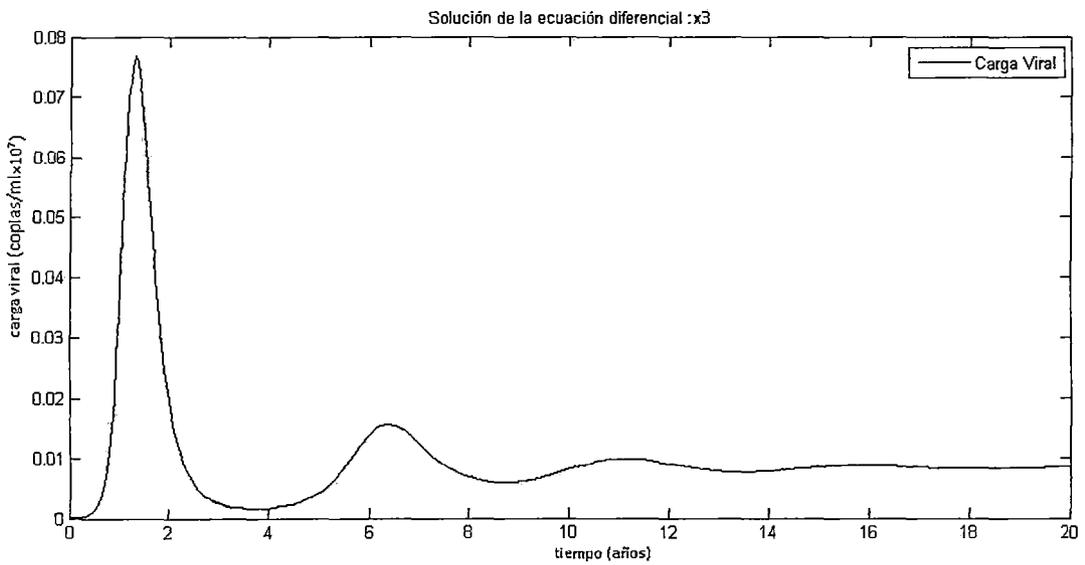


Figura 5.5: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_3(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_3$

## La Solución en 3D

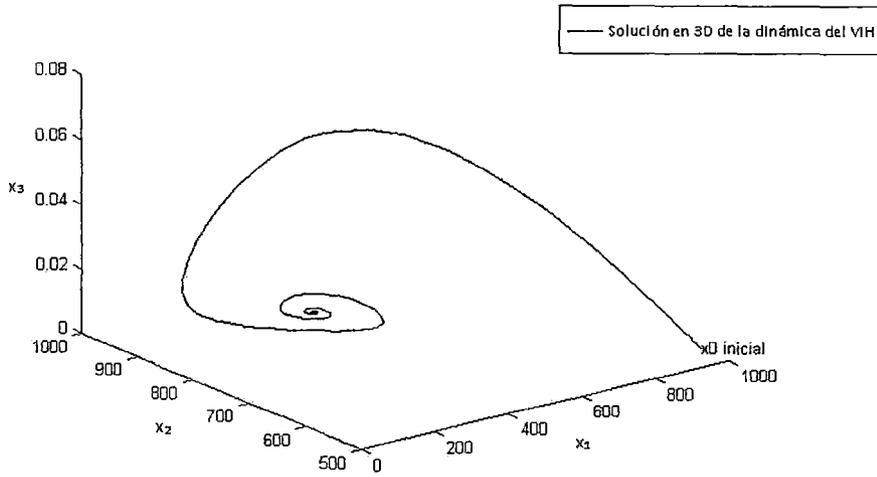


Figura 5.6: Elaboración propia: Solución numérica en 3D

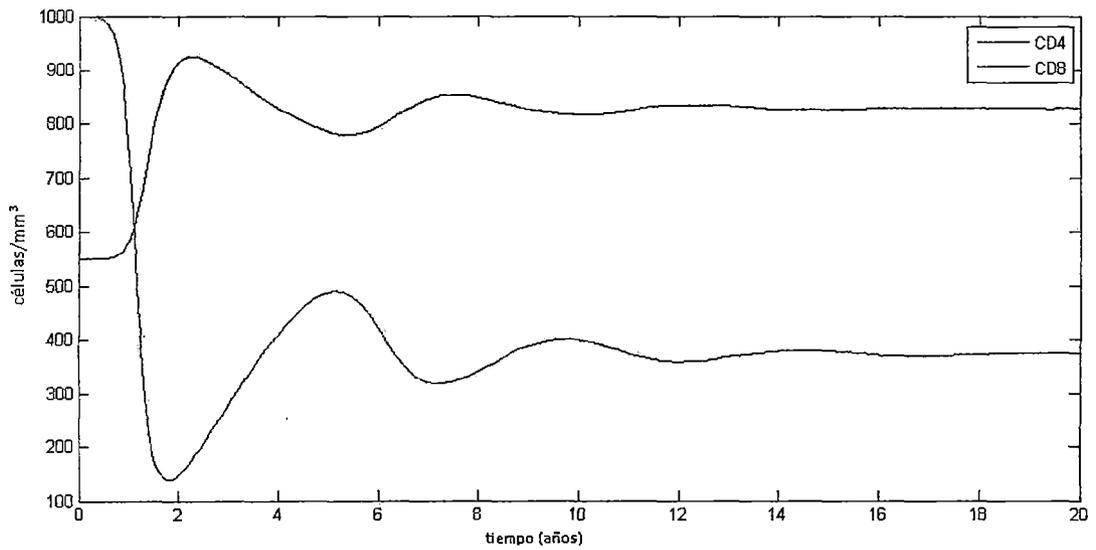


Figura 5.7: Elaboración propia: Intersección de la solución  $x_1$  y  $x_2$

## 5.4. Gráficas de las soluciones del Sistema Dinámico no Lineal del VIH-1 cuando ( $u = kx_3$ )

En el Sistema Dinámico no lineal del problema VIH-1 en 3D del sistema (2.4) si  $U = kx_3$ , con condiciones iniciales  $(100, 550, 0)$ , para  $t_0 \in [0, 20]$  se aprecian en las figuras (5.8), (5.9), (5.10) y (5.11) en las cuales se puede observar que parten de un punto de no infección estable (primer punto de equilibrio) a un punto de no infección estable (segundo punto de equilibrio). En la figura (5.12) se observa que las concentraciones de CD4 y CD8 se mantienen estables es decir estos valores permanecen iguales a las condiciones iniciales durante el tratamiento antirretroviral.

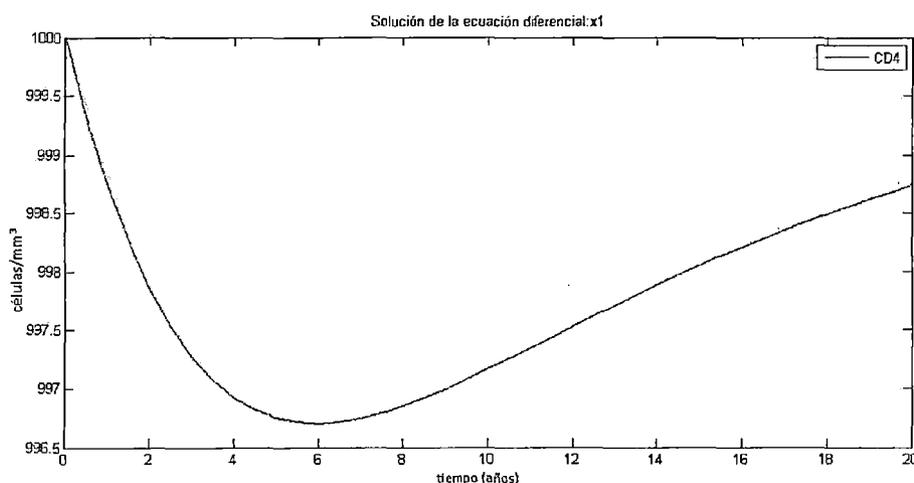


Figura 5.8: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_1(u \neq 0)$

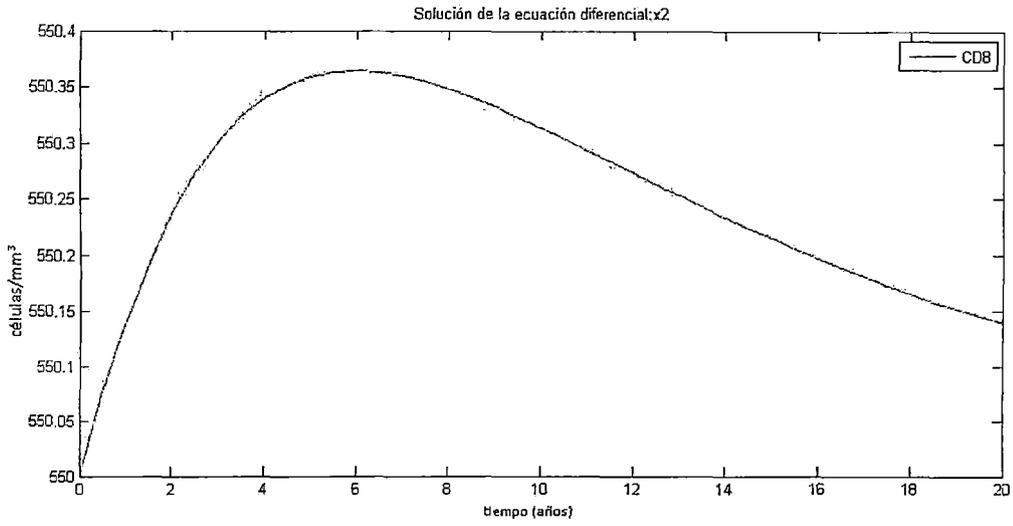


Figura 5.9: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_2(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_2(u \neq 0)$

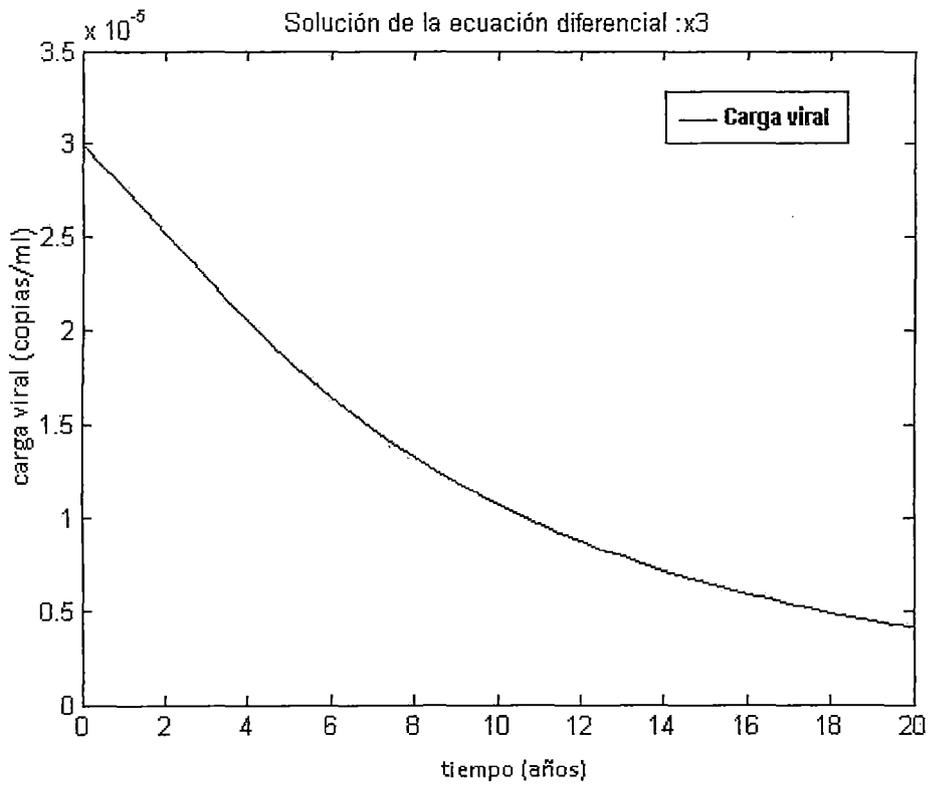


Figura 5.10: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_3(t)$  en el plano  $t$  vs  $x_3(u \neq 0)$

## La Solución en 3D

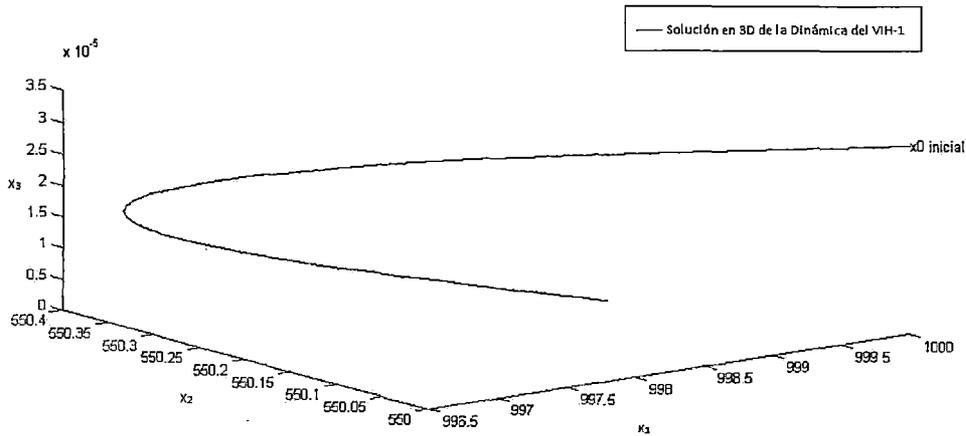


Figura 5.11: Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal con  $u \neq 0$

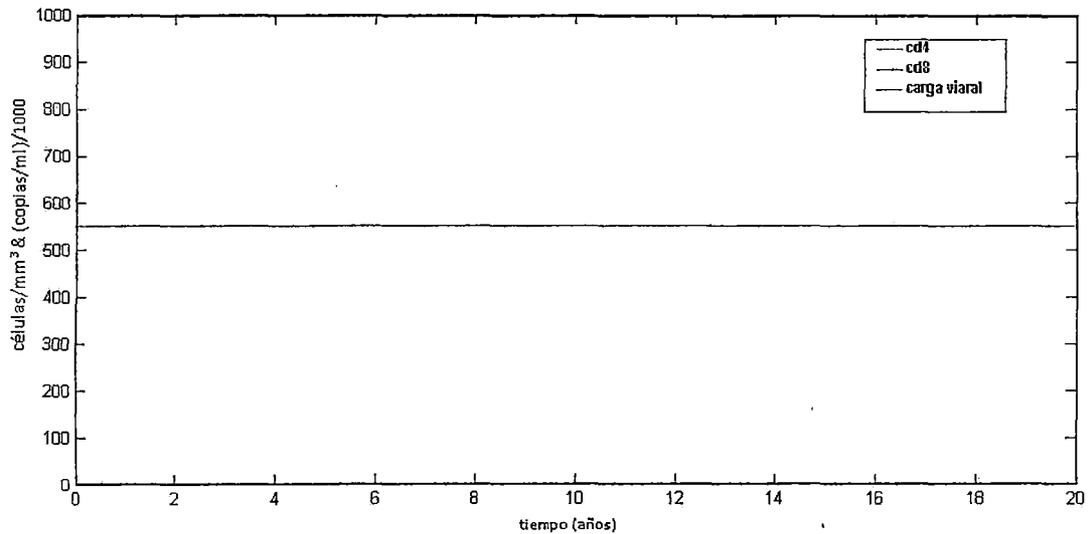


Figura 5.12: Elaboración propia: El CD4 y CD8 en condiciones normales (el paciente esta curado)

## 5.5. Tiempo de curación con el tratamiento

Generalmente en el VIH-1, a partir de entre los 5 y 10 años se puede ver los síntomas de la persona infectada y con el tratamiento antirretroviral luego de un año se controla la

enfermedad, siempre y cuando no se interrumpa el tratamiento. En las siguientes figuras (5.13), (5.14), (5.15) y (5.16) observaremos al paciente apartir del 8avo año de iniciado el tratamiento antirretroviral (consideraremos  $t_0$  como tiempo inicio de tratamiento, por ejemplo el 23 de diciembre del 2013); y apartir del 9no año el paciente se encuentra ya recuperado debido a que estos medicamentos le brindarán mejor calidad de vida, prolongarán la vida del paciente ya que se recuperará la cantidad de CD4, CD8 y la carga viral será indetectable.

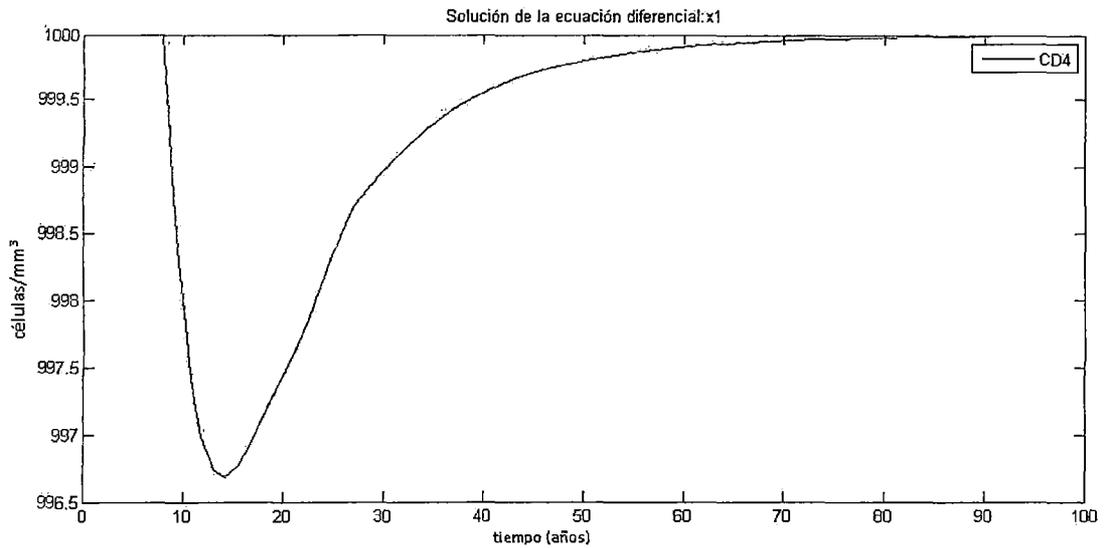


Figura 5.13: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  al año de tratamiento

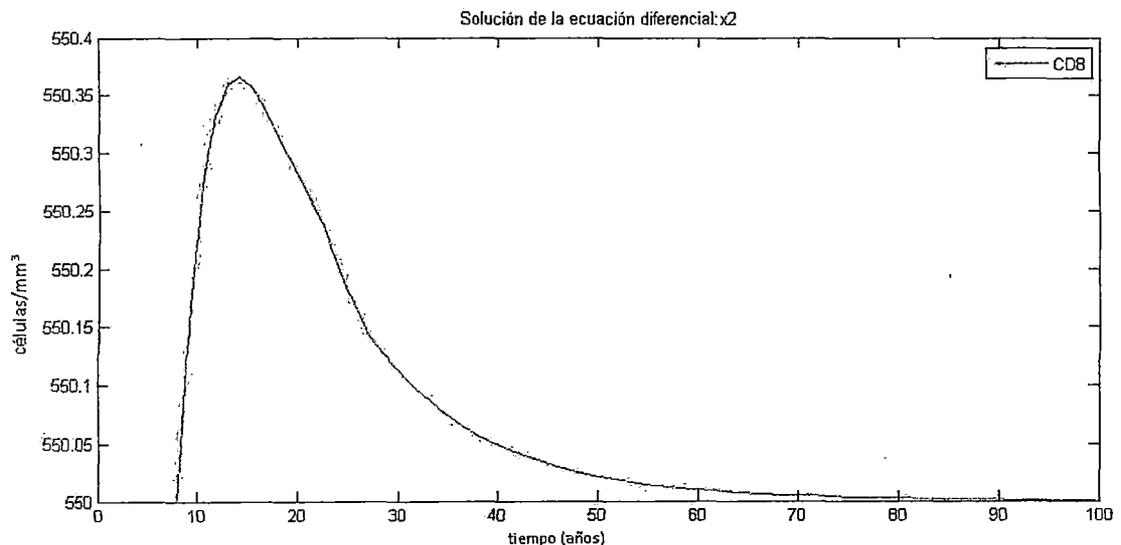


Figura 5.14: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_2(t)$  al año de tratamiento

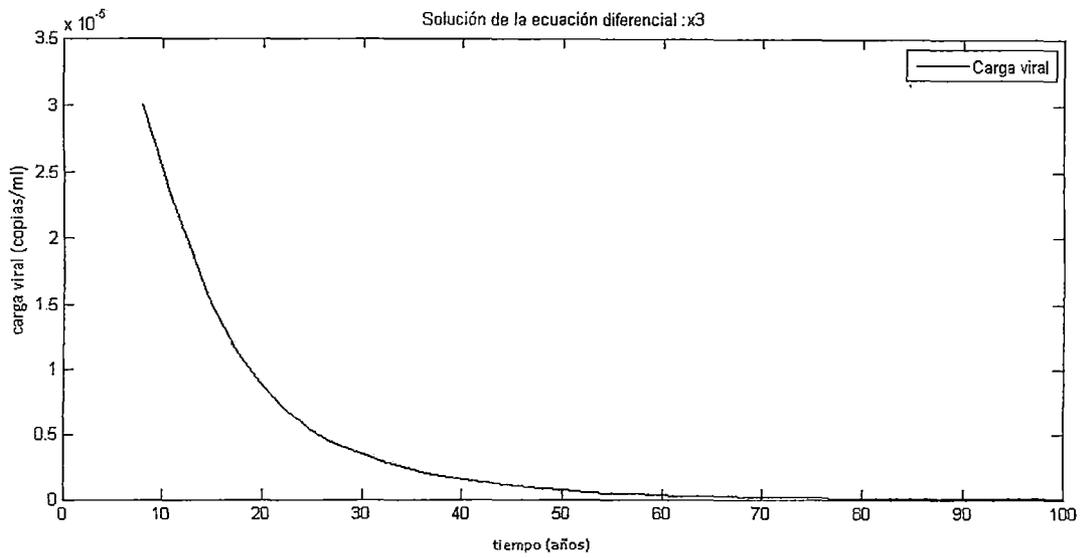


Figura 5.15: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_3(t)$  al año de tratamiento.

### Elaboración propia: La Solución en 3D

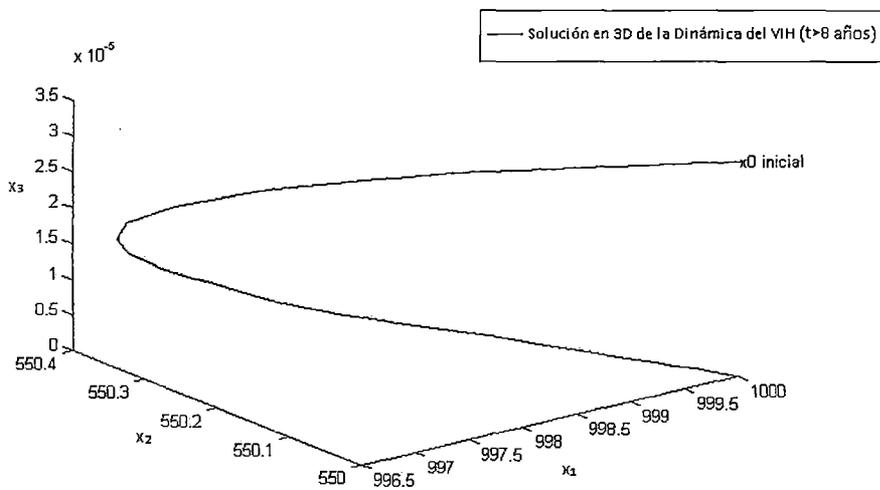


Figura 5.16: Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal al año de tratamiento

**Gráficas para un paciente con 372.92 células/mm<sup>3</sup>, 828.7 células/mm<sup>3</sup> y 0.1 copias/ml en un período de un año de tratamiento.**

Podemos observar en las gráficas siguientes que apartir del segundo mes aproximadamente el CD4 empieza a aumentar y el CD8 va disminuyendo.

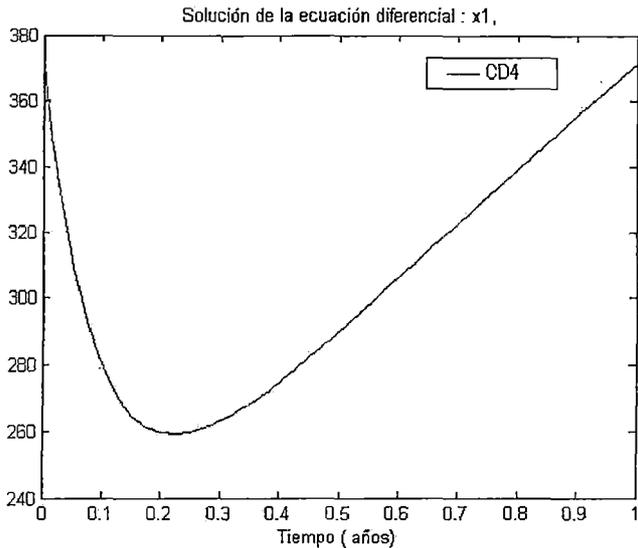


Figura 5.17: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  al año de tratamiento

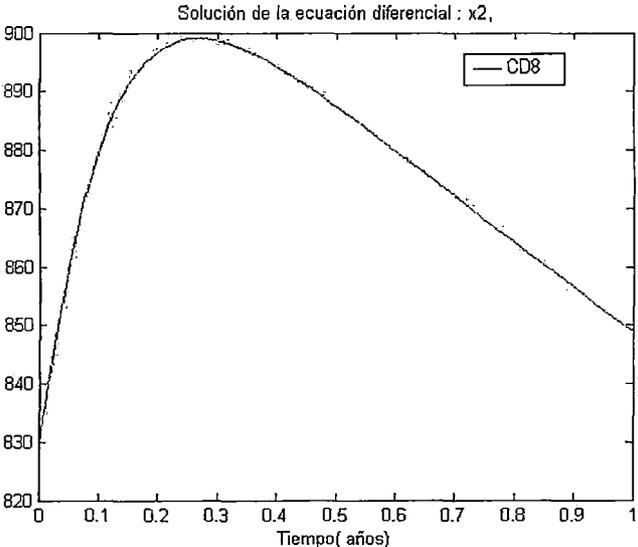


Figura 5.18: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_2(t)$  al año de tratamiento

**Gráficas para un paciente con 372.92 células/mm<sup>3</sup>, 828.7 células/mm<sup>3</sup> y 0.1 copias/ml en un período de 16 años**

Podemos observar en las siguientes gráficas que el CD4 y CD8 va incrementando y disminuyendo respectivamente hasta aproximarse a sus valores normales, y la carga viral es casi indetectable.

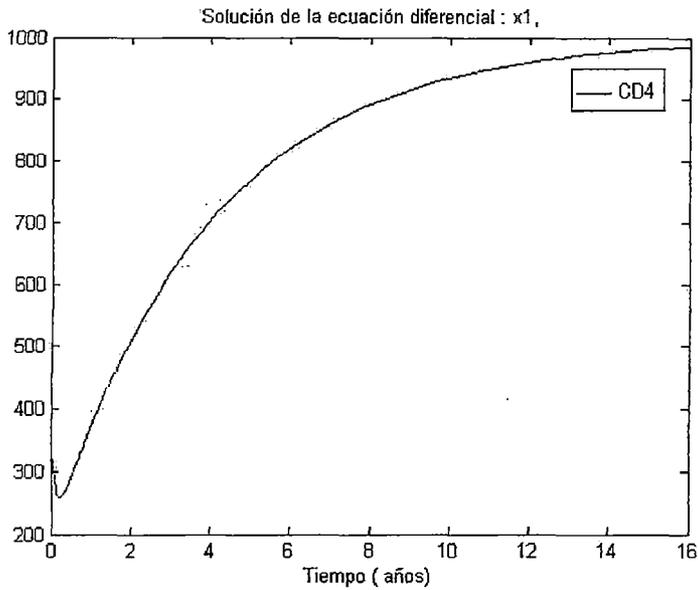


Figura 5.19: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  en 16 años de tratamiento

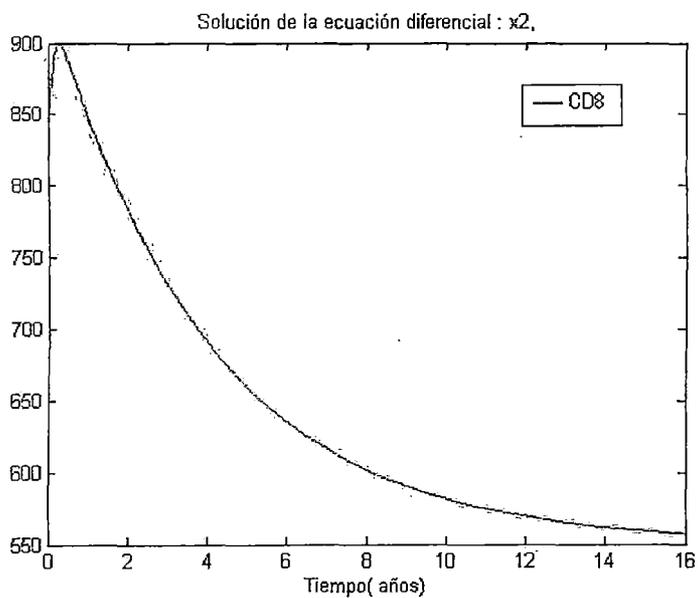


Figura 5.20: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_2(t)$  en 16 años de tratamiento

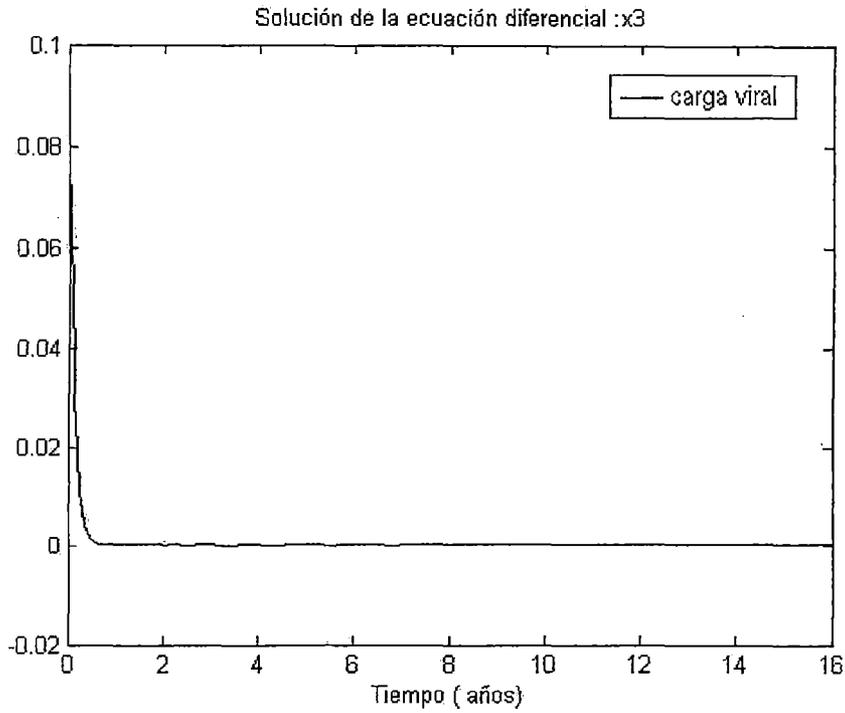


Figura 5.21: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_3(t)$  en 16 años de tratamiento

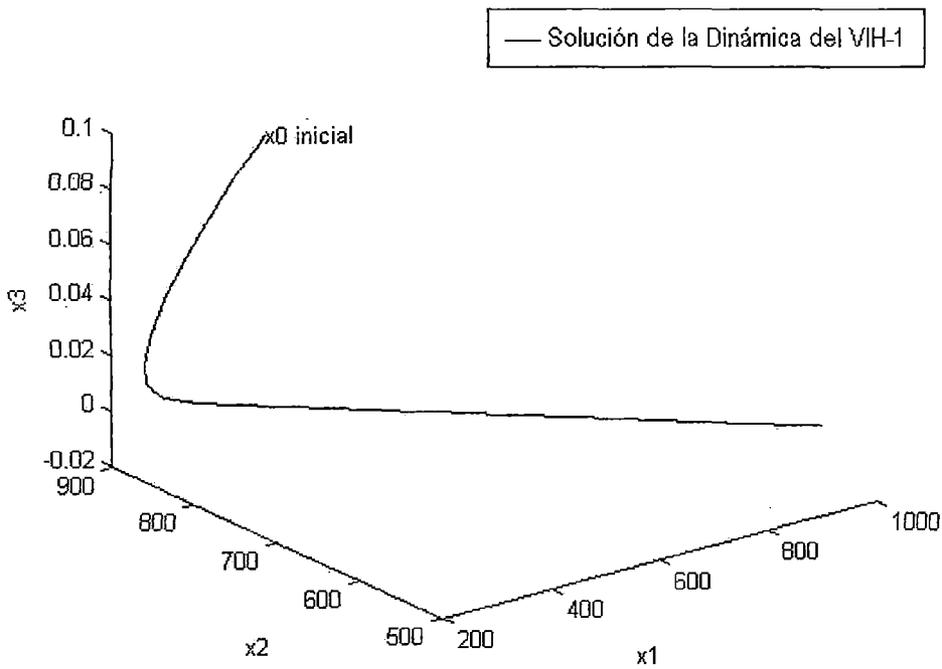


Figura 5.22: Elaboración propia: Solución numérica en 3D del Sistema no Lineal en 16 años de tratamiento

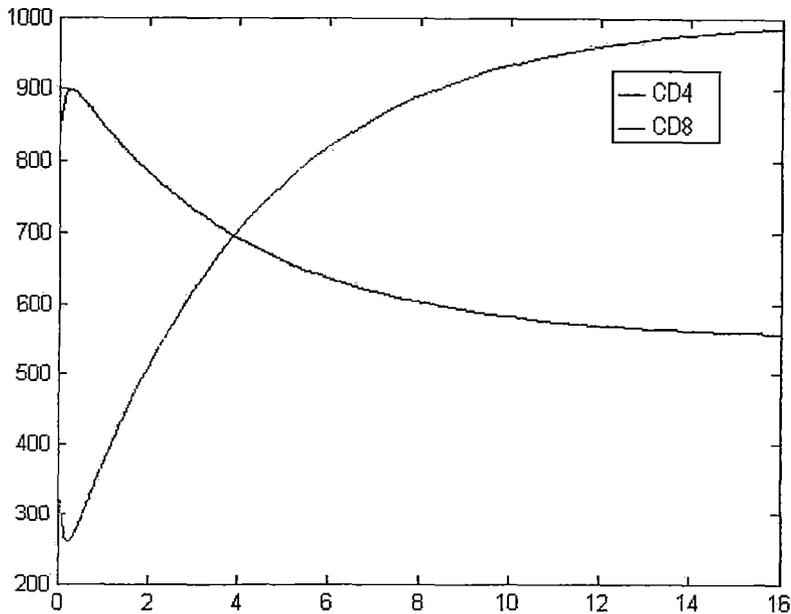


Figura 5.23: Elaboración propia: Solución numérica de  $x_1(t)$  y  $x_2(t)$  en 16 años de tratamiento

## 5.6. Obtención de datos Experimentales.

En esta sección trabajaremos con datos tomados en el Hospital Santa Rosa que realizan tratamientos antirretrovirales. En dicho Hospital existen 438 pacientes, de los cuales 81 son mujeres, no hay pacientes de VIH-1 nacidos (transmisión vertical), también hay un caso de un paciente de VIH-1 que inició su tratamiento en julio del 2009 cuando la cantidad de CD4 es 129 células/ $mm^3$  y la carga viral fue de 1 175000 copias/ml, luego del tratamiento antirretroviral el valor de CD4 se incrementó a 764 células/ $mm^3$  y la carga viral fue indetectable. Teóricamente estos pacientes se curan con el tratamiento antirretroviral en un año, recuperan su linfocitos (CD4) y pierden los linfocitos citotóxicos (CD8) si es que toman los medicamentos estrictamente, pero hay pacientes que recaen porque dejan de tomar los medicamentos y no se recuperan, ya sea por problemas económicos o diferentes motivos, a estos pacientes se le da un tratamiento similar llamado "Tratamiento de rescate". En los cuadros mostrados a continuación veremos los tratamientos antirretrovirales y tratamientos de rescate.

Cuadro 5.2: Tratamientos con Antirretrovirales en el Hospital Santa Rosa.

<i>TRATAMIENTOS CON ANTIRRETROVIRALES</i>					
<i>Tratamiento 1(N<sub>avier1</sub>)</i>		<i>Tratamiento2 (N<sub>avier1Especial</sub>)</i>		<i>Tratamiento 3(N<sub>avier2</sub>)</i>	
Zidovidina(AZT)	1c/12h	Zidovidina(AZT)	1c/12h	Zidovidina(AZT)	1c/12h
Lamividina(3TZ)	1c/12h	Lamividina(3ZT)	1c/12h	Lamividina(3ZT)	1c/12h
Nevirapina(NVP)	1c/12h	Efavirenz(EFV)	1c/24h	Nevirapina(NVP)	1c/12h

Cuadro 5.3: Tratamientos de Rescate en el Hospital Santa Rosa.

<i>TRATAMIENTOS DE RESCATE</i>
<i>Abacavir(ABC)=Tenofovir(TDF)</i>
<i>Didanosina(DDI)=Raltegravis(TDF)</i>
<i>Rinolonavir+Liponavir = Kaletra</i>
<i>Atazanavir(ATV)</i>
<i>Quioprolaxis (Cotrinoxazol + Isonalida)</i>

# Capítulo 6

## CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se ha realizado el estudio existencial de las soluciones del Problema de Valor Inicial del VIH-1, el cual esta asociado a un Sistema Dinámico no Lineal.
- El estudio realizado comprende desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. En el cualitativo se ha considerado la aplicación del Teorema de Grobman-Hartman para garantizar que las soluciones del caso lineal y no lineal son cualitativamente y topológicamente equivalentes asi como observar el comportamiento de las soluciones aún sin conocerlas explícitamente. Desde un punto de vista cuantitativo se ha resuelto el problema explícitamente con el Método Numérico de Runge Kutta de 4to orden para un sistema de tres Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (E.D.O) y se ha analizado su convergencia usando los criterios de estabilidad y consistencia.
- Se detalla el análisis de un modelo matemático para la dinámica del VIH-1, se caracterizan los puntos de equilibrio y se estudia la dinámica del sistema alrededor de estos puntos.
- En el plano cualitativo, concluimos en las figuras (3.15) y (3.16) cuando  $u=0$  que existen dos puntos de equilibrio: el primero inestable (estado de no infección) correspondiente para el punto de condición inicial, y el segundo punto estable

(estado de infección).

- En las gráficas del Sistema Dinámico no Lineal para el caso  $u = 0$  se observa que parten de un estado de no infección (primer punto de equilibrio  $t=0$ ) que es inestable, hasta el segundo punto de equilibrio (para  $t=8$  aprox.) que sería estable, a este punto le corresponde la cantidad de CD4 que es 372 células/ $mm^3$ , cantidad de CD8 que es 828 células/ $mm^3$  y la carga viral  $8,4 \times 10^4$  copias/ml que corresponde a un punto crítico de la enfermedad, mediante esto verificamos que la metodología construida es eficaz porque nos permitió encontrar dicho punto que corresponde para  $t = 8$  años aprox., donde se sugiere empezar el tratamiento antirretroviral.
- En las gráficas del Sistema Dinámico no Lineal cuando se adiciona  $u = kx_3$  (uso de antirretrovirales), se puede observar que al cabo de un año con una estricta dosis de medicación el paciente recupera la cantidad de CD4, CD8 de una persona sana y la carga viral es indetectable durante el mayor tiempo posible.
- Luego en gráficos (5.13), (5.14), (5.15) y (5.16) se observa que iniciado el tratamiento de la enfermedad, en el 8vo año (se considera como  $t_0$  la fecha de inicio del tratamiento de la enfermedad por ejemplo el 23 de diciembre de 2013) que a partir de esa fecha se observará la recuperación progresiva en menos de un año, con esto se logra prolongar la vida y mejorar la calidad de vida del paciente.
- En las gráficas (5.17) y (5.18) para un paciente con 372.92 células/ $mm^3$ , 828.7 células/ $mm^3$  y 0.1 copias/ml, se observan que a partir del segundo mes aproximadamente de tratamiento el CD4 empieza a aumentar y el CD8 va disminuyendo. Estos valores van acercándose a 1000 células/ $mm^3$ , 550 células/ $mm^3$  y 0 copias/ml respectivamente en un período de 16 años, estos se observan en las gráficas (5.19), (5.20), (5.21) y (5.23).
- Se puede observar que la metodología obtenida es eficaz ya que se hizo las predicciones de comportamiento de los gráficos en el capítulo 3 sin conocer la solución

explícita y estas fueron acertadas. En cuanto a los puntos singulares hiperbólicos estable  $(100,550,0)$  e inestable  $(372.9,828.7,8.4 \times 10^4)$  del Sistema Dinámico Lineal asociados a la matriz Jacobiana evaluados en dichos puntos, estos son topológicamente equivalentes al Sistema Dinámico no Lineal y se verifica la existencia de un homeomorfismo por el Teorema de Grobman- Hartman.

# Bibliografía

- [1] Richard L. Burden, J. Douglas Faires . Análisis Numérico 2001.
- [2] Shoichiro Nakamura,1997. Análisis numérico y visualización grafica con MATLAB.
- [3] Benazic Renato.2007.Tópicos de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.
- [4] Perko 1999. Differential Equations Ordinary.
- [5] Tejada Zaballa , Ion . Apuntes de Ecuaciones Diferenciales 2007.
- [6] Lyshevski , Sergey E. Engineering and Scientific Computations Using MATLAB 2003.
- [7] Sotomayor , Jorge . Lecciones de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias 1979.
- [8] Hairer Stiff, Ernest. Differential equations Tomo II 2010.
- [9] Elon Lages lima. Curso de análisis Matemático II 1991.
- [10] [www.uam.es/personal-pdi/ciencias/fquiros/Numerico2-03-04/capitulo2.pdf](http://www.uam.es/personal-pdi/ciencias/fquiros/Numerico2-03-04/capitulo2.pdf)
- [11] Freeman, Scott. Biological Science. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2002.
- [12] Pickering, W R Complete Biology (2000) Oxford University Press <http://www4.oup.co.uk> ISBN:0199147396.
- [13] Harvey Lodish (2003) Molecular Cell Biology. Freeman y Co. 5th Edition.
- [14] James E. Bailey (1986) Biochemical Engineering Fundamentals, McGraw- Hill Science/Engineering/Math, 2nd Edition.
- [15] Michael Madigan and John Martinko (2005) Brock Biology of Microorganisms. Benjamin Cummings 11th Edition.

- [16] D.M.Knipe, P.M.Howley, D.E.Griffin, Lamb, M.A.Martin, B.Roizman, and S.E.Straus. *Fields Virology* 4th ed, Lippincott, Williams and Wilkins,2001.
- [17] Tesi di Dottorato in Matematica .*Mathematical Modelling of HIV-1 dynamics in vivo*. Mario Santoro, Universita degli Studi di Roma Tor Vergata, 2009.
- [18] Campos, S.S Ge, Z. Tian y T.H. lee, "Nonlinear Control of a Dynamic Model of HIV-1", *IEEE transactions*, Vol. 52, No. 3, pp. 353-361, Marzo 2005.
- [19] F.M. Campello de Sousa, "Modeling the Dynamics of HIV-1 and CD4 and CD8 Lymphocytes", *IEEE Engineerring in Medicine and Biology*,pp.21-24, January/February 1999.
- [20] Dirección General de epidemiológica situación del VIH/SIDA en el Perú. *Boletín Epidemiológico mensual* Marzo 2012.
- [21] Dr. Luis Enrique Soto Ramírez et al. *Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH*. cuarta edición. México 2009.
- [22] [www.aidsmap.com/Treating-everyone-diagnosed-woud-not-end-Hiv-in-US-gay-men-Los-Angeles-based-model-find/page/2627614/](http://www.aidsmap.com/Treating-everyone-diagnosed-woud-not-end-Hiv-in-US-gay-men-Los-Angeles-based-model-find/page/2627614/)
- [23] Salomón Chertorivski Woldenberg et al. *Manual de procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epideomológica del VIH-SIDA*. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología. México 2009.
- [24] *Genome Glossary*. Información sobre proyecto de genoma humano 2003.
- [25] Irla Mantilla, J. C. Masgo. *Teorema de Grobman-Hartman en Espacios de Banach*. Monografía presentada en el Seminario de Matemática Pura y Aplicada I, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería (2012).
- [26] Irla Mantilla, J. C. Masgo. *Comportamiento de Especies en Competencia: Un modelo Matemático*. Monografía presentada en el Seminario de Matemática Pura y Aplicada II, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería (2012).