UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MATEMÁTICA

MODELO MATEMÁTICO PARA LA DINÁMICA CELULAR DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO VIH

TESIS PRESENTADA POR

BACH.MAT. DEYSI SALAZAR BAUTISTA

PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE

LICENCIADA EN MATEMATICAS

ASESOR: LIC.MAT. ROLANDO CÓRDOVA DESCALZI

COASESOR: DR.FERNANDO HUANCAS SUÁREZ

LAMBAYEQUE-PERÚ

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
ESCUELA PROFESIONAL DE MATEMATICA

Los firmantes, por la presente certifican que han leído y recomiendan a la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas la aceptación de la tesis titulada "Modelo matemático para la dinámica celular del virus de inmunodeficiencia humano VIH" Presentada por el Bach. Mat. Deysi Salazar Bautista, en el cumplimiento parcial de los requisitos necesarios para la obtención del Título Profesional de Licenciado en Matemática.

Dr. Leandro Agapito Aznarán Castillo
Presidente del Jurado

Mg. Alexander Alberto Calderón Torres
Secretario del Jurado

Mg. Marco Antonio Peralta Lui
Vocal del Jurado

Fecha de defensa: Martes 11 de febrero 2020

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

Título de la Tesis: Modelo Matemático para la Dinámica Celular del Virus de Inmunodeficiencia VIH.

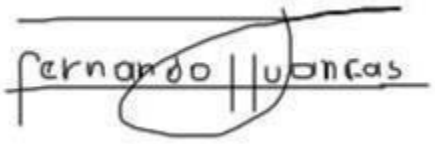
Escuela Profesional: Matemática.

Autor: Bach.Mat. Deysi Salazar Bautista.

Asesor: Lic. Mat. Rolando Córdova Descalzi,
Coasesor: Dr. Mat. Fernando Huancas Suárez.

Bach.Mat. Deysi Salazar Bautista
Autor

Lic. Mat. Rolando Córdova Descalzi
Asesor



Dr. Fernando Huancas Suárez
Coasesor

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS FISICAS Y MATEMATICAS
DECANATO
Ciudad Universitaria - Lambayeque

ACTA DE SUSTENTACIÓN N°015-2020-D/FACFyM

(Sustentación Autorizada por Resolución N°123-2020-D/FACFyM)

En la ciudad de Lambayeque, siendo las 07.00 a.m. del día Martes Once de Febrero del 2020 se reunieron en la Sala de Videoteca del Laboratorio de Física - FACFyM los miembros del Jurado designados mediante Resolución N° 1496-2019-D/FACFyM, los docentes:

Dr. Leandro Agapito Aznarán Castillo	Presidente
M.Sc. Alexander Alberto Calderón Torres	Secretario
M.Sc. Marco Antonio Martín Peralta Lui	Vocal

Para recibir la tesis titulada:
"Modelo Matemático para la Dinámica Celular del Virus de Inmunodeficiencia Humano VIH"

desarrollada por la Bachiller en Matemáticas, **Salazar Bautista Deysi.**

Después de escuchar la exposición y las respuestas a las preguntas formuladas por los miembros del Jurado, se acordó APROBAR el trabajo por UNANIMIDAD con el calificativo de BUENO

En consecuencia, la Bachiller en referencia queda apta para recibir el Título Profesional de **Licenciada en Matemáticas,** de acuerdo a la Ley Universitaria, el Estatuto y Reglamento de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo de Lambayeque.

Observaciones:
No hubo

Para constancia del hecho firman.

Dr. Leandro Agapito Aznarán Castillo
Presidente

M.Sc. Alexander Alberto Calderón Torres
Secretario

M.Sc. Marco Antonio Martín Peralta Lui
Vocal

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a: Dios por permitirme terminarla con éxito y salud, también a mi madre querida, por su apoyo y amor infinito, a pesar de nuestras diferencias de opiniones. Del mismo modo, para mi padre, aunque ausente físicamente, estoy segura que disfrutas este momento como lo hago yo. Asimismo, para mis amadas hijas y esposo, razón y motivo para realizar esta tesis y continuar mi superación personal y profesional.

Finalmente quiere dedicar esta tesis a dos grandes y excelentes amigos. En principio a mi estimado Armando Díaz Pinillos, quien a pesar que la muerte se ha llevado su cuerpo, nunca olvidaré a ése amigo que dio tanto de sí, aún recuerdo esos momentos cuando estaba a mi lado y aunque hay aflicción en mi corazón, mi alma siempre te recordará con gratitud, hasta el cielo mi querido “Manzana”; y desde luego a ti Fernando Huancas Suárez, por creer y confiar en mí, porque siempre estuviste allí para hacerme recordar quetodo en esta vida se puede, has sido mi maestro en esta tesis, te agradezco cada momento en clases, por desarrollar con excelencia tu labor, gracias una y otra vez porque ahora estoy a puertas de gritar que si se pudo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por haberme permitido disfrutar sus bendiciones durante mi etapa universitaria. Agradezco a mis padres por acompañarme hasta la culminación de mi carrera profesional y ser mi apoyo cuando las cosas se ponían difíciles. Del mismo modo, a mis hermanos, así como a mis suegros, por su invaluable apoyo.

En el plano familiar, agradezco a mis dos pequeñas hijas, Deyska Arelys y Leyllany Danahis, que más que el motor de mi vida son parte muy importante en la culminación de esta tesis, ya que ellas tuvieron que compartirme con mis largas horas, dedicadas al desarrollo de este trabajo y muchas veces se quedaron por largas horas sin mi compañía.

También agradecer a Dennis Karson Aguilar Salazar, mi esposo, mi amado compañero de vida, por demostrarme, durante esta travesía académica, su infinito amor, paciencia, fortaleza y sobre todo paciencia, cuando las cosas no me salían bien, gracias porque sé que envejeceremos juntos, como lo hemos pensado, gracias amor por ser mi todo.

Finalmente, pero no menos importante, agradezco a los profesores que tuve a lo largo tanto de la carrera como durante el desarrollo de este trabajo. Muchas gracias profesor Fernando Huancas Suárez, por su critica constructiva y esfuerzo en aclarar cada duda de este trabajo y sobre todo por su paciencia para escucharme no solo como alumna sino como persona, gracias por ser siempre consecuente con sus ideas tanto en lo publico como en lo privado.

RESUMEN

Este trabajo de tesis, trata sobre como modelar matemáticamente la dinámica de la transmisión intracelular (la que se produce entre células sanas y los viriones, así como la que se produce entre las células sanas y las células infectadas) del VIH (virus de inmunodeficiencia humano.)

El primer capítulo está dedicado al marco teórico, en el cual se incluyen: definiciones y resultados tanto bilógicos (sección 1.1) como matemáticos (sección 1.2)

El segundo capítulo está dedicado a los resultados principales del trabajo, en el cual se deducen ambos modelos matemáticos estudiado y además se establecen y prueban criterios, bajos los cuales se obtiene la existencia y unicidad de las soluciones para los sistemas que rigen ambos modelos.

ABSTRACT

This thesis work is about how to mathematically model the dynamics of intracellular transmission (that between healthy cells and virions, as well as that between healthy cells and infected cells) of HIV (human immunodeficiency virus).

The first chapter is devoted to the theoretical framework, which includes: definitions and results, both biological (section 1.1) and mathematical (section 1.2).

The second chapter is devoted to the main results of the work, in which both mathematical models studied are deduced and criteria are established and proved, under which the existence and uniqueness of the solutions for the systems governing both models are obtained.

INDICE GENERAL

Resumen……

1. Preliminares 9-34

1.1. Base teórica para el de modelamiento matemático ...9-28
1.1.1. Modelo Matemático…… 9-10
1.1.2. Modelo de Poblaciones……. 11-18
1.1.3. Virus de Inmunodeficiencia Humano VIH…… 19-22
1.1.4. Desarrollo de la población VH-1 sin tratamiento……. 23

1.2. Tópicos elementales básicos de Ecuaciones Diferenciales 24-28
1.2.1. Problema de valor inicial VIH 25-28

2. Modelamiento matemático de la dinámica intracelular del virus de inmunodeficiencia humano VIH……. 29-48

2.1. Un modelo matemático para la dinámica entre los viriones y las células TCD4 sanas 29-41
2.1.1. Análisis cualitativo del modelo matemático del contagio entre las células sanas TCD4 y los viriones….. 32-41
2.2. Un modelo matemático para el contagio entre las células sanas y las células infectadas TCD4…… 51-56
2.2.1. Existencia y unicidad para el modelo matemático para el contagio entre las células sanas y los viriones……. 44-48

Conclusiones..... 49
Bibliografía 50

MODEL0 MATEMÁTICO PARA LA DINÁMICA CELULAR DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA VIH

CAPITULO 1: PRELIMINARES

Este capítulo está dedicado a las definiciones y resultados básicos necesarios, de modo que la tesis sea, en lo posible, autocontenida.

1.1. BASE TEORICA PARA EL MODELAMIENTO MATEMÁTICO

La sección está dedicada a la base teórica que se necesita para una cabal comprensión de lo que se estudia en este trabajo.

1.1.1. MODELO MATEMÁTICO

Definición 1.1. Modelo: Es una representación simplificada sobre un sistema ya sea biológico, químico, físico, social o económico, mediante el cual se describen las características mas importantes que permitan estudiar su comportamiento bajo estímulos o condiciones predeterminados.

La simplificación, sin embargo, no debe ser ambigua ni artificial, ya que debe servir para reconstruir lo más cercanamente posible el fenómeno que lo originó.

Definición 1.2. Modelo Matemático*:* Es una representación teórica de un objeto o fenómeno (físico, bilógico, económico, social, etc.) mediante funciones, ecuaciones o fórmulas que representan la relación entre las distintas variables, parámetros y restricciones usadas en la descripción de dicho objeto o fenómeno.

Objetivos del Modelamiento Matemático:

- ✓ Comprender las relaciones entre los elementos del sistema (por ejemplo, los mecanismos con que se propagan los virus, bacterias, etc.)
- ✓ Comprender como se origina y evoluciona el fenómeno bajo estudio.
- ✓ Determinar cómo atenuar las consecuencias de la evolución del fenómeno bajo estudio.
- ✓ Proporcionar herramientas para la implementación numérica del fenómeno bajo estudio.
- ✓ Decidir las medidas a implementar para controlar el fenómeno bajo estudio.

- **Requisitos del Modelamiento Matemático:**

✓ Deber considerar las características más relevantes del fenómeno bajo estudio, previa evaluación del papel de cada uno de ellos.

✓ Debe tener sensibilidad a los parámetros importantes y carecer de ella para los parámetros insignificantes.

- **Clases de Modelos Matemáticos:**

Existen dos clases de modelos matemáticos.

✓ **Modelos de tipo Determinista:** No consideran el azar, durante el desarrollo de un proceso, por lo cual, bajo condiciones iniciales similares se obtienen resultados idénticos.

✓ **Modelos de tipo Estocásticos:** Consideran el azar, durante el desarrollo de un proceso, por lo cual, bajo condiciones iniciales similares es posible obtener resultados diferentes.

1.1.2. MODELOS DE POBLACIONES

Definición 1.3. Población: Es un conjunto formado por individuos o por objetos que ocupan un espacio común, compartiendo alimentos o características comunes.

Por ejemplo, para un modelo biológico, la población puede estar conformada por los organismos que habitan un lugar determinado, en el cual interactúan, se alimentan y reproducen. Mientras para un modelo social, la población está constituida por personas o animales, cuyas relaciones se quieren estudiar, con el objetivo, por ejemplo, de controlar la deforestación del lugar donde ellos se establecen.

Las principales características de una población arbitraria son las siguientes:

- ✓ Se puede delimitar su ubicación por lo cual es fácil decidir cuando un elemento pertenece o no pertenece a dicha población.
- ✓ Está conformada por elementos con las mismas características.

A pesar que una población este constituida por un número finito de integrantes, es casi imposible y claramente poco aconsejable incluir los datos de todos ellos, a excepción que el tamaño de la población sea pequeño, por lo que en la práctica se utilizan indicadores globales para dicha población, tales como las tasas de natalidad, crecimiento y mortalidad.

Hay que señalar que, cuando en una población, los nacimientos superan a los fallecidos origina el crecimiento de la población, mientras que cuando los fallecimientos superan a los nacimientos causa el decrecimiento de la población. Cuando se produce que los nacimientos y los fallecimientos son iguales, se dice que el crecimiento de la población es nulo.

En teoría, bajo condiciones favorables, el crecimiento de una población es de tipo exponencial. Sin embargo, esto es atenuado tanto por las migraciones e inmigraciones, como otros factores, por ejemplo, limitado alimento para toda la población, plagas, enfermedades, guerras, etc., o que hace que la población se mantenga estable, durante un periodo largo de tiempo.

Definición 1.4. Densidad: Expresa el número de elementos de una población que se distribuyen sobre un espacio o sobre el volumen que ocupan. La densidad se expresa, por ejemplo, cuando decimos hay 1000 personas por m^2 en la ciudad de Lima.

En general la regulación de la densidad de una población es importante, ya que una densidad alta atrae a sus regulares naturales, es decir a los depredadores, la ausencia de los depredadores origina una plaga de la población, por ejemplo, ante la ausencia de los depredadores de los zancudos se origina una plaga de los mismos, lo que es probable origina una epidemia de dengue.

Una alta densidad de una población dentro de un espacio reducido acarrea problemas de toda índole, por ejemplo, en la mayoría de nuestras ciudades costeñas la alta densidad hace que los servicios básicos sean insuficientes para satisfacer la demanda de sus poblaciones

Definición 1.5. Natalidad, expresa cuantitativamente los nacimientos producidos dentro de una población, durante un periodo de tiempo determinado. Esta medición se realiza calculando la llamada tasa bruta de natalidad, la cual se define como el cociente entre el número de nacidos vivos durante un año y la población total durante ese mismo año, generalmente se expresa en tanto por mil.

Definición 1.6. Mortalidad, expresa cuantitativamente las muertes ocurridas dentro de una población, durante un periodo determinado. Esta medición se realiza calculando la llamada tasa bruta de mortalidad, la cual se define como el cociente entre el número de fallecidos durante un año y la población total durante ese mismo año, generalmente se expresa en tanto por mil.

En lo que sigue definimos algunos términos biológicos que nos serán de utilidad más adelante

Definición 1.7. ADN: Es el responsable de transmitir genética hereditaria, al ser un acido nucleico en el que se deposita la información genética necesaria para el desarrollo y funcionamiento tanto en los organismos vivos como en los virus.

Definición 1.8. ARN: Es el responsable de trasladar la información genética, que posee el ADN, para sintetizar las proteínas, según funciones y características señaladas. Su presencia se puede observar en el citoplasma tanto de las células procariotas como en las células eucariotas.

Definición 1.9. Enzima: Es una molécula producida por células vivas, conformada mayormente por proteínas, su principal función es actuar como regulador y catalizador en los procesos químicos del organismo, por ejemplo, catalizando las reacciones bioquímicas del metabolismo.

Definición 1.10. Proteína: Es una molécula que está compuesta por carbono y formada por aminoácidos, cuyo orden y disposición depende del código genético del individuo. Los aminoácidos están unidos mediante los llamados enlaces peptídicos.

Definición 1.11. LINFOCITOS: Se trata de una clase de glóbulo blanco, elaborado en la medula ósea, que se encuentra en el tejido linfático y en la sangre. Siendo de dos clases: Linfocitos T, los cuales se encargan del control de la respuesta inmunológica, así como de la destrucción de las células cancerígenas, y los Linfocitos B, encargados de elaborar los anticuerpos del organismo.

Definición 1.12. CÉLULAS T CD4+: También es una clase de linfocito que coordina la respuesta inmunológica, mediante la estimulación a los linfocitos TCD8, B y a los macrófagos para que ataquen la infección. Además, ayudan a eliminar las células del cáncer.

Definición 1.13. Virus, son microorganismos, compuestos de material genético (por una o varias moléculas de ARN o ADN, pero nunca ambos a la vez), protegidos por una envoltura proteica y cápside. El ácido nucleico puede ser mono o bica ternaria, circular o lineal.

Definición 1.14. Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH): Existen dos clases (VIH-1 y VIH-2), ambos se transmiten por contacto con individuos infectados por el VIH, mediante el contacto con fluidos corporales (semen, sangre, fluidos vaginales, leche materna), siendo este virus el causante del SIDA.

Definición 1.15. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Se trata de una infección del sistema inmune causada por el virus VIH, quien ataca y daña a las células $\mathrm{CD}_4 + \mathrm{T}$, dejando al organismo indefenso a toda clase de cáncer e infecciones mortales, siendo esta condición la principal causa de muerte de los infectados por VIH. Si el recuento de las células $\mathrm{CD}_4 + \mathrm{T}$, en una persona, está por debajo de $200/mm^3$ se le diagnostica con SIDA.

Definición 1.16. Linfocitos $\boldsymbol{T\ CD_8}$: Son aquellos que identifican y extinguen a aquellas células que han sido infectadas por virus o bacterias.

Definición 1.17. Transcriptasa Inversa del $\mathbf{VIH}$: Se trata de una enzima, cuya función consiste en sintetizar, usando como molde el ARN monocatenario, el ADN de doble cadena en una sola cadena. Además, participa en la creación de una doble hélice de ADN, después que el ARN ha sufrido una transcripción inversa en una sola cadena cDNA.

Definición 1.18. $\mathbf{ADN\ y\ ARN\ viral\ del\ VHI}$: Siendo el virus VIH un retrovirus, emplea la enzima transcriptasa inversa para transformar el ARN en ADN, es decir es un tipo de virus que utiliza como material genético el ARN.

Definición 1.19. La Integrasa del $\mathbf{VIH}$: Se trata de una enzima, inicialmente alojada dentro del VIH y que este virus utiliza para colocar su ADN viral dentro de la célula huésped CD4

Definición1.20. $\mathbf{VIH\ -1}$**:** Generalmente es el que se usa cuando se hace referencia al VIH, siendo el causante de los contagios VIH en todo el mundo.

Definición 1.21. $\mathbf{VIH - 2}$: Se trata de la otra clase de virus VIH, que ataca a un paciente que padece de esta enfermedad.

Definición 1.22. Virión: Es un virus expulsado fuera de una célula destruida, siendo capaz de ir a infectar nuevas células, pero sólo cuando se encuentre en su interior ya que no tiene metabolismo propio.

La vida media del virus: Es el tiempo transcurrido, denotada por $t_1/_2$, para que población V de viriones por mm^3 se reduzca a la mitad(V/2) viriones por mm^3.

Definición 1.23. Timo: Se trata de un órgano glandular linfoide primario especializado perteneciente al sistema inmunológico, sus células son estomacales tímicos y aquellas obtenidas de células de hematopoyéticas que se originan en la medula ósea.

Definición 1.24. Proteína GP_{120}: Se trata de una glucoproteína integrante de la cubierta del VIH, al cual le sirve para fusionarse con la célula huésped, mediante su unión, por ejemplo, con la célula TCD4, iniciando con ello el proceso de ingreso del virus VIH a la célula huésped.

Definición1.25. Zidovudina, **Azidotimidina** o **AZT:** Se trata de un fármaco de la categoría de los antirretrovirales, cuya misión es retardar o suprimir la replicación del virus, no cura la enfermedad, pero disminuye la transmisión del VIH.

1.1.2.1. TIPOS DE MODELO DE POBLACIÓN

Modelo Tipo Exponencial:

Nuestro objetivo es estudiar el crecimiento de una población P, considerando como factores de crecimiento únicamente los nacimientos y muertes de sus integrantes, los otros factores como migración, inmigración, etc. no se consideran en ese modelo.

Para construir el modelo, se considera la cuantificación de los individuos en dos instantes: t y T=t+Δt, ahora usando la ley de la conservación de la materia, se tiene que "el número de individuos en el instante es igual al número de individuos en el instante t más los nacidos y fallecidos em el instante t+Δt".

Si se denota por P(t) y P(t+Δt) al número de individuos en los instantes t y t+Δt respectivamente, y por m, n las tasas de natalidad y mortalidad, entonces la ley de conservación de la materia se traduce en la siguiente ecuación.

$$\mathrm{P}\,(\mathrm{t}\,+\,\Delta\mathrm{t})\,=\,\mathrm{P}\,(\mathrm{t})\,+\,\mathrm{m}\,*\,\mathrm{P}\,(\mathrm{t})*\Delta\mathrm{t}-\,\mathrm{n}\,*\,\mathrm{P}(\mathrm{t})*\,\Delta\mathrm{t}. \qquad (1.1)$$

Notemos que de (1.1) se obtiene

$$P(t+\Delta t)-P(t)=mP(t)\Delta t-nP(t)\Delta t$$

Dividiendo por Δt se obtiene

$$\frac{P(t+\Delta t)-P(t)}{\Delta t}=mP(t)-nP(t)$$

Si se hace tender Δt hacia cero, obtenemos:

$$\lim_{\Delta t\longrightarrow 0}\frac{P(t+\Delta t)-P(t)}{\Delta t}=mP(t)-nP(t) \qquad (1.2)$$

Ahora, usando la definición de derivada:

$$P'(t)=(m-n)P(t) \qquad (1.3)$$

Por lo que para hallar el número de individuos de la población P en el instante t se debe resolver la ecuación diferencial de variables separables dada por la ecuación (1.3)

Puesto que siempre se conoce la población cuando se inicia el estudio, a ese instante se le

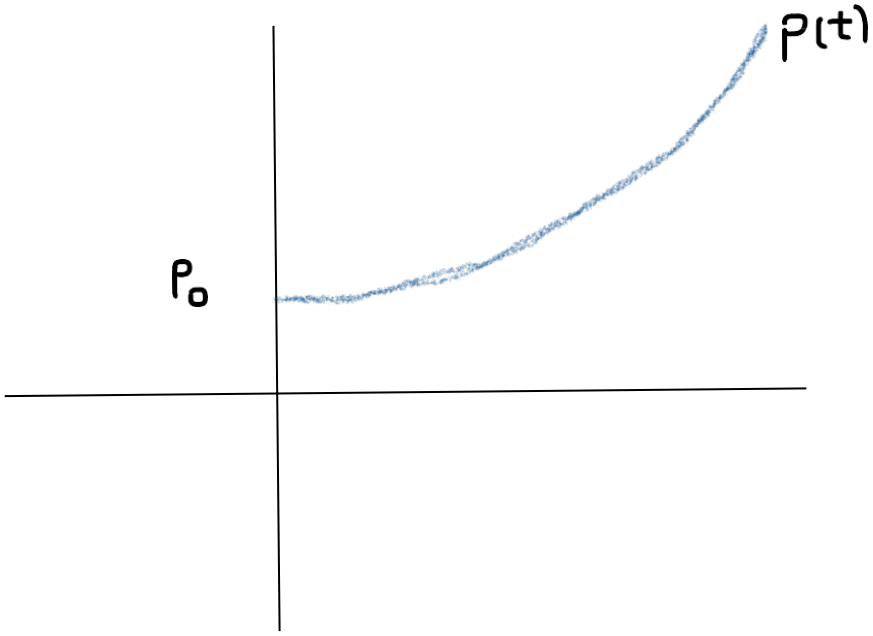
denota por t=0 y al número de individuos se le denota por Po, por lo que el modelo matemático viene dado por el siguiente problema de valor inicial (llamado problema de Cauchy)

$$M(1)\begin{cases} P'(t) = (m-n)P(t) \\ P(0) = Po \end{cases} \qquad (1.4)$$

Cuya solución es de la forma

$$P(t) = Poe^{(m-n)t}$$

Razón por la cual el modelo se llama modelo de tipo exponencial.



Grafica del modelo EXponencial

Modelo de tipo logístico:

El modelo exponencial tiene la debilidad que no considera la densidad de la población, ante cuya presencia los individuos desarrollan competencias intraespecíficas ya que deben competir tanto por su alimento como el espacio que ocupan. Eso obliga a buscar otro modelo en el cual se considera esta realidad.

Si se define a la diferencia de la natalidad y la mortalidad como la tasa intrínseca de crecimiento de una población P, denotada por r.

Para construir el modelo, se considera la cuantificación de los individuos en dos instantes: t y T=t+Δt, ahora usando la ley de la conservación de la materia, se obtiene:

$$P(t+\Delta t) = P(t) + rP(t)\Delta t$$

Diremos que la capacidad de carga de la población P, denotada por K, es el número de individuos de la población P cuando su crecimiento es cero. Si consideramos que a medida que transcurre el tiempo cada individuo obtiene del recurso disponible lo necesario para su subsistencia, entonces se obtiene

$$P(t+\Delta t) = P(t) + rP(t)\Delta t - \frac{rP(t)\Delta t}{K}$$

De la ecuación anterior se observa que, si la población P está muy cerca de K, la variación de la población, es decir su crecimiento es casi cero.

Para deducir el modelo logístico, se procede como sigue:

$$P(t+\Delta t) - P(t) = rP(t)\Delta t - \frac{rP(t)\Delta t}{K}$$

Dividiendo la ecuación anterior por Δt se obtiene:

$$\frac{P(t+\Delta t) - P(t)}{\Delta t} = rP(t)\Delta t - \frac{rP(t)\Delta t}{K}$$

$$\Rightarrow \frac{P(t+\Delta t) - P(t)}{\Delta t} = rP(t)\left[1 - \frac{P(t)}{K}\right] \quad (1.5)$$

Si se hace tender Δt hacia cero, obtenemos:

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t+\Delta t) - P(t)}{\Delta t} = rP(t)\left[1 - \frac{P(t)}{K}\right] \qquad (1.6)$$

Ahora, usando la definición de derivada:

$$P'(t) = rP(t)\left[1 - \frac{P(t)}{K}\right]$$

El cuál es el modelo matemático para el crecimiento de una población en la que se tiene en cuanta la densidad. Como siempre es posible conocer la población inicial en estudio, es decir P (0) =Po es conocido, el modelo de tipo logístico adopta la forma siguiente:

$$(M2)\begin{cases} P'(t) = rP(t)\left[1 - \frac{P(t)}{K}\right] \\ P(O) = Po \end{cases}$$

1.1.3. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Desde la década de 1980 se ha realizado un enorme esfuerzo en la modelación del virus inmunodeficiencia humana (VIH), el cual causa el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La investigación se da en dos direcciones: en la epidemiologia del SIDA como una enfermedad y la inmunología del VIH como un patógeno (una sustancia perjudicial para el cuerpo), la cual estudiamos en este trabajo a la inmunología del VIH. Nuestro objetivo es pues, entender mejor la interacción del VIH y el sistema inmunológicohumano con el fin de probar estrategias de tratamiento, que se describe a continuación.

Cuando se introduce una sustancia extraña, llamada antígeno, en el cuerpo, se produce una respuesta inmune en un intento de eliminar el objeto del cuerpo lo más rápido posible. Esta respuesta se caracteriza de dos maneras: una respuesta inmune celular y unarespuesta inmune humoral. El antígeno se encuentra primero en los macrófagos, células que eliminan, envuelven y examinan partículas extrañas, y luego presentan sus hallazgos alos linfocitos T positivos para CD_4 (células T CD_4).

El CD_4 denota un marcador de proteína en la superficie de la célula T (esta letra se refiere al timo), el órgano responsable de la maduración de estas células después de que emigran de la médula ósea (en donde se fabrican). Estas células, más comúnmente conocidas como células auxiliares T (que normalmente tienen un promedio de 1,000 por mm cúbico de sangre), sirven como centro de comando para el sistema inmunológico.

Sin que consideren una respuesta inmune necesaria, se emite una respuesta inmune primaria. En primer lugar, las células T auxiliares reproducen a acumular fuerzas de comando, que pueden causar respuestas humorales y celulares. Además de esta acumulación activa un segundo tipo de célula T, los linfocitos $T\ CD_8$ positivos (CD_8^+células T asesinas, una vez dado un objetivo, que buscan y destruyen las células infectadas con estos patógenos.

En la respuesta inmune humoral, (más comúnmente conocida como la respuesta de anticuerpos) las células auxiliares T señalan un tercer conjunto de células, llamadas linfocitos B (células B), estas son las células de la sangre que producen las armas químicas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos se han diseñado específicamente para destruir el patógeno en cuestión y por lo tanto la ayuda como dispositivos de muerte directa de antígenos.

Una vez que la respuesta inmune tiene éxito, las células de cada tipo conservan conocimiento de dicho ataque.

Denominadas células memoria. Si se conoce este mismo patógeno (o un primo cercano), en el cuerpo de nuevo, una campaña mucho más rápida y mucho más agresivo puede ser lanzado y el antígeno se erradica con mucha más precisión y a un ritmomucho más rápido. Si la persona se infecta con el patógeno más agresivo, la respuesta es inmediata.

Infección por VIH

Como la mayoría de los virus, el VIH es una criatura muy simple. Los virus no tienen la capacidad de reproducirse en forma dependiente, Por lo tanto, deben confiar en un huésped para la reproducción. La mayoría de los virus llevan copias de su ADN (el plano de sí mismo), que introducen en el ADN de su célula huésped. Entonces, si la célula huésped T es estimulada para reproducirse (a menudo a través de la presencia del mismo patógeno), se reproduce copias del virus. Cuando el VIH infecta el cuerpo, su objetivo es atacar a T CD_4.

Una proteína (GP_{120}) en la superficie del virus tiene una alta afinidad con la proteína CD_4 en la superficie de la célula T. La unión tiene lugar, y el contenido del VIH se inyecta en la célula huésped. VIH difiere de la mayoría de los virus en que se trata de un retrovirus: lleva una copia de su ARN, que primero debe ser transcrito en ADN (utilizando una enzima llamada transcriptasa inversa). Uno de los misterios para la comunidad médica es la razón por esta clase de virus ha evolucionado para incluir este paso adicional.

Después de que el ADN del virus ha sido duplicado por la célula huésped, se vuelve a ensamblar y los nuevos gránulos de virus brotan de la corteza de su célula hospedadora. Esta brotación puede tener lugar lentamente, evitando la célula huésped; o rápidamente, reventando y matando a la célula huésped.

El camino de la infección con el VIH no está claro. Los expertos aún están discutiendo sobre qué causa el colapso final del sistema inmunológico, que conlleva a la muerte del enfermo. Sin embargo, lo que se acepta ampliamente es que hay cuatro etapas principales de la progresión de la enfermedad.

La 1ra, es cuando se introduce el virus en el cuerpo, la 2da etapa es cuando tanto la población de células T y población de virus están en gran flujo, que es un período relativamente corto de tiempo inicial. A esto le sigue la tercera etapa, la latencia clínica: un período de tiempo en el que hay un número extremadamente grande de virus y células

T que experimentan una dinámica increíble, cuyo resultado general es una aparición de la latencia (estado estable de la enfermedad).

Finalmente, la última etapa, ocurre cuando ya existe el SIDA, que se caracteriza porque las células T disminuyen a números muy bajos (o cero) y el virus crece sin límite, lo que provoca la muerte. Las transiciones entre estas cuatro etapas no se entienden bien, y actualmente existe controversia sobre si el virus mata directamente a todas las células Ten esta etapa final o si hay algún otro mecanismo en funcionamiento.

Protocolo para contagiados con VIH

Hay cuatro fármacos que se usan en el protocolo para contagiados por VIH: AZT (Zidovudina). DDC, DDI, y $\mathrm{D4T}$. Todos estos medicamentos realizan el trabajo como inhibidores de la transcriptasa inversa. El papel de estos inhibidores de la transcriptasa inversa es interferir con la transcripción del ARN a ADN, la infección celular de la detención y la propagación viral. Por desgracia, estosfármacos no son la cura para la infección, sino que sirven sólo como un programa de mantenimiento para evitar temporalmente un mayor progreso del virus.

A pesar de este inconveniente, hay mucha evidencia clínica para apoyar el uso de estas quimioterapias en individuos infectados por el VIH. Aparte de la posibilidad de prolongar la vida de un individuo $\mathrm{VIH}-\mathrm{positivo}$. Existe controversia entre los médicos, la forma de la historia, en cuanto a quien debe ser tratado, cuando deberían ser tratados, y que esquema de tratamiento se debe de utilizar. Hay mucha información disponible sobre el tratamiento, muchos laboratorios y clínicas mantienen la idea de cerrar cuentas de cursos de tratamientos del paciente con respecto a la eficacia y los resultados. Estasproporcionan pruebas contradictorias como a la que se tienen en un comienzo del tratamiento (definido como CD_4+ recuentos de células T entre $200-500mm^3$ de la sangre) o tratamiento en una etapa posterior (por debajo de $200\ mm^3$).

Una de las preguntas en quimioterapia es qué tratamiento es “mejor”, entendiéndose como “mejor”, cuando los efectos secundarios son menores y la retención o aumento dela T $\mathrm{CD_4}$ de células aumenta sustantivamente mejora. Otras interrogantes se refieren a la dosis suministrada y a su periodicidad en cada paciente, a la duración del tratamiento, etc.

EVOLUCION DEL VIH-SIDA EN EL PERÚ HASTA OCTUBRE 2018

De acuerdo con el boletín oficial del Ministerio de Salud del Perú (mes octubre 2018), la evolución del VIH (Hasta el 31 de octubre de 2018) es como sigue:

- Se han diagnosticado 119042 infectados por VIH y de ese total hay 42436 pacientes con SIDA.
- Entre los infectados por VIH hay 3.7 hombres por cada mujer y entre los pacientes con SIDA hay 4.7 hombres por cada mujer.
- Los individuos con VIH se infectaron en un 97,6% directamente a través de contacto sexual, el 1,9% por transmisión madre-hijo y el 0,4% mediante el uso de inyecciones contaminadas.
- Entre los años 2013-2018 la transmisión del VIH por contacto sexual fue de 98,9% mientras que la transmisión madre-hijo fue de 0.7%
- La infección por VIH en los niños disminuyó entre los años 2014-2018

Para mayores detalles visitar www.dge.gob.pe

1.1.4. DESARROLLO DE LA POBLACIÓN $\mathrm{VIH}-1$ SIN TRATAMIENTO

En esta situación, el crecimiento de la población no está relacionado con el número de sus integrantes, más bien depende de los integrantes de otra población con distintas características, por lo que la **destrucción natural** y la **producción del virus** son factores importantes para el crecimiento de esta población.

La tasa de mortalidad equivale a lo que se llama **destrucción natural**, la que se denota por d, se define como sigue:

$d = \frac{Ln\,2}{t_{1/2}}$, donde $t_{1/2}$ representa la vida media del virus

En cuanto a la **producción del virus,** denotada por L es de 50 viriones célula al día aproximadamente, es decir es una constante dependiente del número de células infectadas TCD4 que posee el individuo por metro cubico.

Es decir

$$L = 50(Número\ de\ células\ TCD4)$$

De acuerdo con lo anterior la variación de la población P, entre el instante t y $t + \Delta t$, viene dada por la siguiente relación:

$$P(t + \Delta t) = P(t) + L\Delta t - dP(t)\Delta t$$

De donde se sigue que el modelo viene dado por:

$$(M3)\begin{cases} P'(t) = L - dP(t) \\ P(0) = Po \end{cases}$$

1.2. TÓPICOS ELEMENTALES DE ECUACIONES DIFERENCIALES

En la siguiente sección se dan las definiciones y resultados que serán de utilidad para determinar el modelo de la interacción celular de células sanas y viriones, así como también entre las células sanas y las células infectadas.

Definición 1.28. Ecuaciones Diferenciales: Es una ecuación en la cual las incógnitas son funciones.

Son de dos tipos:

- **Ordinarias**, se llama así cuando la función, que hace el papel de incógnita en la ecuación, depende de una variable.
- **Parciales,** se llama así cuando la función, que hace el papel de incógnita en la ecuación, depende de dos o más variables.

En ambas definiciones, a la mayor derivada o derivada parcial que aparece en la ecuación de le llama **orden**, mientras que a l exponente al cual está elevado esta derivada o derivada parcial se le **grado** de la respectiva ecuación diferencial.

Ejemplo 1.2.1: Una ecuación diferencial ordinaria de primer orden y de primer grado es la siguiente

$$\frac{dy}{dx} = sen(x)$$

Ejemplo 1.2.2: Una ecuación diferencial ordinaria de segundo orden y de primer grado es la siguiente

$$\frac{d^2y}{dx^2} = y$$

Ejemplo 1.2.3: Una ecuación diferencial parcial de primer orden y de primer grado es la siguiente

$$\frac{\partial y}{\partial t} = sen(t)$$

Ejemplo 1.2.4: Una ecuación diferencial parcial de segundo orden y de primer grado es la siguiente

$$\frac{\partial^2 y}{\partial t^2} - 2\frac{\partial y}{\partial t} = sen(t)$$

Definición 1.29. Solución de Ecuación Diferencial

Una función que satisface a la ecuación diferencial (ordinaria o parcial) dada se le llama solución de la ecuación diferencial.

Ejemplo 1.2.5.: La función $\boldsymbol{f(x) = -\cos(x)}$ es solución de la ecuación diferencial

$$\boldsymbol{\frac{dy}{dx} = sen(x)}$$

Puesto que si derivamos $f(x) = -\cos(x)$, con respecto a la variable x obtenemos

$$\frac{dy}{dx} = sen(x)$$

1.2.1. PROBLEMA DE VALOR INICIAL

Llamado también Problema de Cauchy, consiste en lo siguiente

$$\text{Dados } h:R^2 \longrightarrow R; y_0 \in R. \text{ Hallar una función y tal que: } y' = f(t, y), y(0) = y_0 \quad (\mathbf{2})$$

Definición 1.30. Solución del problema de Cauchy: A una función F que satisface la ecuación (2), se le llama solución del problema de Cauchy.

Definición 1.31. Sistema de ecuaciones diferenciales: Es un sistema formado por ecuaciones diferenciales.

- Si los elementos del sistema son ecuaciones diferenciales ordinarias, se llama sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.
- Si los elementos del sistema son ecuaciones diferenciales parciales, se le llama sistema de ecuaciones diferenciales parciales.

Definición 1.32. Solución de un sistema de ecuaciones diferenciales: Al conjunto de funciones $y_1, y_2, \cdots, y_n$ que satisfacen el sistema de ecuaciones diferenciales, se le llama solución del sistema de ecuaciones diferenciales.

Para probar tanto la existencia como la unicidad del problema de Cauchy (2), se necesita del siguiente resultado.

TEOREMA 1.4. Sea D un subconjunto cerrado y acotado de $\mathbb{R}^2$ y F: $D \subset \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ una función continua sobre D, entonces existe por lo menos una solución de la ecuación (2), definida en el intervalo $J = [-A, A]$, donde $0 < A = \text{Min}\{a, {}^{b}/_{N}\}$,

Con $N > C \geq \text{Max}\{|F(x,t)|: (x,t) \in D\}$

Demostración, Por el Teorema de Stone-Weierstrass se garantiza la existencia de una sucesión de funciones polinomiales $(F_m)_{m\in\mathbb{N}}$ tal que $F_m \to F$ uniformemente en D; es decir: $\forall \mathcal{E} > 0\ \exists K_0 > 0$ tal que:$\forall m \geq K_0$

$$|F_m(x,t) - F(x,t)| < \mathcal{E}, \forall\ (x,t) \in D \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

De donde se sigue que

$$|F_m(x,t)| < \mathcal{E} + N, \forall\ (x,t) \in D, \forall m \geq K_0 \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

Eligiendo $L > C \to \exists \mathcal{E}_1 > 0\ \ tal\ que\ \ L > \mathcal{E}_1 + C$

Sea $\mathcal{E} = \mathcal{E}_1$, de (2) se tiene que:

$$|F_m(x,t)| < \mathcal{E}_1 + C < L, \forall\ (x,t) \in D, \forall m \geq K_0$$

Definamos el Problema de valor inicial o de Cauchy

$$\left\{ \begin{matrix} U'(t) = F_m(x,t), & (x,t)\ en\ \mathbb{R}^2 \\ U(0) = U_0 & \end{matrix} \right\} \ldots\ldots\ldots ((2)')$$

Puesto que $\forall m \geq K_0$ las hipótesis del teorema de Picard son satisfechas, se sigue que $((2)')$ tiene una única solución dada por:

$$\psi_m: [-A, A] \to [x_0 - b, x_0 + b]$$

Que forma una secuencia $(\psi_m)_{m\geq K_0} \subseteq C[-A, A]$ tal que:

$$\psi_m(t) = U_0 + \int_0^t F_m(\psi_m(s), s)ds$$

A continuación, se muestra que la familia: $M = (\psi_m)_{m\geq K_0}$ es acotada

Dado $t \in [-\alpha, \alpha]$ se tiene:

$$|\psi_m(t)| = |u_0 + \int_0^t F_m(\psi_m(s), s)ds| \leq |U_0| + \int_0^t |F_m(\psi_m(s), s)|\, ds$$

$$\Rightarrow |\psi_m(\mathrm{t})| \leq |U_0| + L|\mathrm{t}| \leq |\mathrm{u}_0| + \mathrm{LA} \leq |U_0| + \mathrm{b}$$

$$\Rightarrow |\psi_m(t)| \leq |U_0| + b, \forall\, t \in [-A, A], \forall m \geq K_0$$

$$\Rightarrow \|\psi_m\|_{C[-\alpha.\alpha]} \leq |U_0| + b, \forall m \geq K_0$$

DE donde se obtiene que $M = (\psi_m)_{m \geq K_0}$ **es ACOTADA.**

Ahora se prueba que $M = (\psi_m)_{m \geq K_0}$ es equicontinua:

En efecto, para $t_0, t \in [-\alpha, \alpha]$ se tiene:

$$|\psi_m(t) - \psi_m(t_0)| = |\int_0^t F_m(\psi_m(s), s)ds - \int_0^{t_0} F_m(\psi_m(s), s)ds| = |\int_{t_0}^t F_m(\psi_m(s), s)ds|$$

De donde:

$$\Rightarrow |\psi_m(t) - \psi_m(t_0)| \leq \mathrm{L}|t - t_0|$$

Por lo que dado $\mathcal{E} > 0$ es suficiente escoger: $\delta = {}^{\mathcal{E}}/_{\mathrm{L}} > 0$ tal que si: $t_0, t \in [-A, A]$ y $|t - t_0| < \delta$ entonces se tiene que: $|\psi_m(t) - \psi_m(t_0)| < \mathcal{E}, \forall \psi_m \in M$

De modo que se ha probado que M **es equicontinua.**

Puesto que M es **equicontinua** y **acotada**, se sigue del teorema de Arzela-Ascoli que existe $una\ subsucesion\ (\psi_{k_m})_{k_m \in \mathbb{N}}$ De $(\psi_{k_m})_{m \geq K_0}$ convergente en $C[-A, A]$, es decir $\exists \psi \in C[-\alpha, \alpha]$ tal que $\psi_{k_m} \to \psi$ uniformemente en $[-\alpha, \alpha]$

Nótese que $f_{k_m} \to f$ uniformemente en $[x_0 - b, x_0 + b] \times [-A, A]$

$\Rightarrow F_{k_m} \circ (\psi_{k_m}, Id) \to F \circ (\psi, Id)$ uniformemente en $[-A, A]$

Por otra parte:

$$\psi_{k_m}(t) = u_0 + \int_0^t F_{k_m}(\psi_{k_m}(s), s)ds\ \forall m \geq K_0, \forall t \in [-A, A]$$

Si $m \to +\infty$ deducimos

$$\psi(t) = u_0 + \int_0^t F(\psi(s), s)\, ds\ \forall t \in [-A, A]$$

Por lo tanto φ es la solución buscada■

TEOREMA 1.5. Supongamos que se cumplen las hipótesis del Teorema 1.4. Entonces el problema (2) tiene solución única.

Demostración consideremos que f y g son dos soluciones del problema (2), entonces se cumple:

$$f(t) = U_0 + \int_0^t F(f(s), s)\, ds \;\; \text{y} \;\; g^0(t) = U_0 + \int_0^t F(g(s), s)\, ds$$

$$\Rightarrow |(f(s), s) - (f(0), 0)| \leq C \; y \; |(g(s), s) - (g(0), 0)| \leq C$$

Eligiendo $\delta > C$ se deduce

$$|(\varphi(s), s) - (\varphi(0), 0)| < \delta \; y \;\; |(\psi(s), s) - (\psi(0), 0)| < \delta \ldots\ldots\ldots (a)$$

Ahora como $f(0) = U_0 = g(0)$ podemos escribir

$$F(f(s), s) - F(f(s), s) = F(f(s), s) - F(f(0), 0) + F(g(0), 0) - F(g(s), s)$$

$$\Rightarrow \int_0^t |F(f(s), s) - F(g(s), s)|\, ds$$

$$\leq \int_0^t |F(f(s), s) - F(f(0), 0)|\, ds + \int_0^t |F(g(s), s) - F(g(0), 0)|\, ds$$

$$\Rightarrow \int_0^t |F(f(s), s) - F(g(s), s)|\, ds \leq 2|t|\epsilon \qquad (b)$$

De otro lado, sea $B = |f(t) - g(t)|$ de (b) se obtiene:

$$B = |\int_0^t F(f(s), s) - F(f(0), 0)\, ds - \int_0^t F(g(s), s) - F(g(0), 0)\, ds| =$$

$$|\int_0^t F(f(s), s) - F(g(s), s)|\, ds \leq 2N\epsilon\ )$$

Así obtenemos que

$$0 \leq |f(t) - g(t)| \leq 2C\epsilon, \forall \varepsilon > 0$$

$$\Rightarrow \|f - g\|_{C[-A,A]} = 0 \rightarrow f(t) - g(t) = 0, \forall t \in [-A, A]$$

$$\Rightarrow f(t) = g(t), \forall t \in [-A, A]$$

Concluimos que la solución del problema (2) es única■

CAPÍTULO 2:
MODELAMIENTO MATEMATICO PARA LA DINÁMICA INTRACELULAR DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO VIH.

2.1. UN MODELO MATEMÁTICO PARA LA DINÁMICA ENTRE LOS VIRIONES Y LAS CÉLULAS $T\ CD_4$ SANAS

El capítulo trata sobre la deducción y el estudio de un modelo matemático para el contagio entre las células sanas $\mathrm{T\ CD_4}$ y los viriones, por lo que en la siguiente sección revisamos el modelo matemático con producción constante.

Iniciamos definiendo dos leyes (una química y la otra física), que nos ayudaran en la deducción de nuestros modelos matemáticos

Definición 2.1. Ley de acción de masas, es una ley química, la cual establece que: Dada una reacción química reversible. que está en equilibrio y sometida a una temperatura constante. Entonces existe, entre las concentraciones de los productos y de los reactivos, una relación constante

Definición 2.2. Ley de conservación de la energía: Es un principio físico, el cual indica que, en cualquier sistema aislado, que no interactúa con otro sistema, la cantidad total de su energía permanece sin variación en el tiempo, aunque si puede cambiar de forma.

MODELO DE LA DINAMICA, SIN TERAPIA DEL VIRUS $\mathrm{VH-1}$, CON PRODUCCIÓN CONSTANTE

- **Hipótesis del modelo**

- La cantidad de integrantes de la población no influye en su reproducción
- La reproducción de la población está influenciada por los integrantes, con características distintas, de otra población.
- La concentración del virus por metro cubico de plasma no influye en la producción.
- La vida media del virus presente en cada paciente, sin ninguna terapia, permite calcular la destrucción natural.

Cuando no hay terapia, la dinámica de la población de virus $\mathrm{VIH-1}$, como ya hemos dicho, está relacionada con la destrucción natural y la producción del virus.

De acuerdo con las hipótesis anteriores se tiene que, entre los instantes t y $\mathrm{t}+\Delta\mathrm{t}$, la población N satisface la siguiente ecuación:

$$P(t+\Delta t) = P(t) + L\Delta t - dP(t)\Delta t$$

De donde se sigue que el modelo viene dado por:

$$(M3)\begin{cases} P'(t) = L - dP(t) \\ P(0) = Po \end{cases}$$

MODELO DE LA DINAMICA, SIN TRATAMIENTO DEL VIH, COSIDERANDO PRODUCCIÓN DE CÉLULAS

A diferencia del modelo anterior, en este nuevo modelo queremos incluir la variación de las células que reproducen al virus, es decir las células TCD4 varían con el tiempo.

Consideremos las siguientes poblaciones

- $x(t)$ células sanas $T\ CD_4$,
- $y(t)$ células infectadas $T\ CD_4$
- $V(t)$ virus $\mathrm{VIH}-1$

Debemos considerar que la población $y(t)$ varia, cada paciente tiene su propia tasa de mortalidad, que denotamos por c, producción de células TCD4 es de dos células por metro cubico al día y la tasa de mortalidad natural diaria para estas células es igual d=0,01. El contacto tanto con las células infectadas como con los viriones produce el contagio de las células sanas TCD4, este contagio se da a una tasa constante denotada por β y que es igual 0,004 metros cúbicos por virión por día. Mientras que las células infectadas mueren a una tasa $\alpha = 0{,}33$ por día

HIPÓTESIS DEL MODELO

- La población de células $y(t)$ en el instante t varia,
- La producción de viriones por parte de las células infectadas es de cincuenta por día.
- Cada paciente tiene su propia tasa de mortalidad para el virus $\mathrm{VIH}-1$
- La tasa de mortalidad de las células $T\mathrm{CD4}$ es constante, y se denota por d,
- La tasa de mortalidad de la célula infectada es constante, y se denota por a,
- El contagio del virus $\mathrm{VIH}-1$ se produce entre células sanas y viriones, con la tasa de contagio constante, denotada por β.

Ahora usando la ley de masas, se tiene que las densidades de las tres poblaciones entre el instante t y $t + \Delta t$, viene dado por las ecuaciones siguientes:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + (tasa\ de\ producción) * \Delta t - (tasa\ de\ muerte)x(t) * \Delta t - (tasa\ de\ contacto\ entre\ x\ y\ v)\Delta t$$

$$y(t + \Delta t) = y(t) - (tasa\ de\ muerte)y(t) * \Delta t + (tasa\ de\ contacto\ entre\ x\ y\ v)\Delta t$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) + (tasa\ de\ producción)y(t) * \Delta t - (tasa\ de\ muerte)v(t) * \Delta t$$

Luego usando la ley de masas se tiene que $\beta x(t)v(t)$ denota la tasa de contacto entre la célula sana y el virus y denotando por λ; P las tasas de reproducción para las células susceptibles e infectadas respectivamente, se obtiene que las ecuaciones anteriores se escriben como sigue:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + \lambda * \Delta t - d * x(t) * \Delta t - \beta * x(t) * v(t) * \Delta t,$$

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \beta * x(t) * v(t) * \Delta t - a * y(t) * \Delta t,$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) + P * y(t) * \Delta t - c * v(t) * \Delta t.$$

Luego, dividiendo por Δt

$$\frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} = \lambda - d * x(t) * \Delta - \beta * x(t)v(t)$$

$$\frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t} = \beta * x(t)v(t) - d * x(t)$$

$$\frac{v(t + \Delta t) - v(t)}{\Delta t} = Pv(t) - c * x(t)$$

Si se hace tender Δt hacia cero, se obtiene

$$\begin{cases} x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t), \\ y'(t) = \beta x(t)v(t) - ay(t), \\ v'(t) = Py(t) - cv(t) \end{cases}$$

Si se consideran las condiciones iniciales

$x(0) = x_0$; $y(0) = y_0$; $v(0) = v_0$

Se obtiene que el modelo se escribe como sigue:

$$(\mathrm{M4})\quad \begin{cases} x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t), \\ y'(t) = \beta x(t)v(t) - ay(t), \\ v'(t) = Py(t) - cv(t), \\ x(0) = x_0, \\ y(0) = y_0 \\ v(0) = v_0 \end{cases}$$

2.1.1. ANALISIS CUALITATIVO DEL MODELO MATEMÁTICO DEL CONTAGIO ENTRE LAS CÉLULAS SANAS $T\ CD_4$ Y LOS VIRIONES

En esta sección se estudia bajo qué condiciones se garantiza la existencia y la unicidad para la solución del sistema $(\mathrm{M4})$.

Definición 2.4. Cuando en un espacio normado E se tiene que toda sucesión de Cauchy converge en el mismo espacio a tal espacio se le llama completo.

Definición 2.5. Sea $(x_n)_{n\in\mathbb{N}}$ una sucesión en espacio normado E, esta se dice que es deCauchy, si dado $\varepsilon > 0, \exists\ n_0 \in \mathbb{N}$ tal que, para todo $m, n \in \mathbb{N}$ se cumple $\|x_m - x_n\| < \varepsilon$

Definición 2.6. Sea E un espacio normado, se dice que $F: E \to E$ es Lipschitziana, si existe una constante positiva k tal que $\|F(x) - F(y)\| \leq k\|x - y\|, \forall\ x, y \in E$.

Definición 2.7. Sea E un espacio normado, se dice que $F: E \to E$ es una contracción, si existe una constante $0 < k < 1$ tal que $\|F(x) - F(y)\| \leq k\|x - y\|, \forall\ x, y \in E$.

Definición 2.8. Sea E un espacio normado, se dice que $F: E \to E$, se dice que $x \in E$ es un punto fijo de F si se cumple que $F(x) = x$

Teorema 2.1. Considérese un espacio de Banach E y sea $F: E \to E$ una contracción en E. Entonces la ecuación $F(x) = x$ tiene una única solución.

Demostración**Existencia**

Para $x_0 \in E$, defínase la sucesión

$$y_0 = x_0; y_n = F^n(x_0), n \geq 1$$

Usando el hecho que F es una contracción en E, se tiene:

$$\|y_2 - y_1\| = \|F(F(x_0)) - F(x_0)\| \leq k\|F(x_0) - x_0\|$$

En forma similar se obtiene

$$\|y_3 - y_2\| = \|F(F^2(x_0)) - F(F(x_0))\| \leq k\|F^2(x_0) - F(x_0)\| = k\|y_2 - y_1\|$$

$$\|y_3 - y_2\| \leq k^2\|F(x_0) - x_0\|$$

De donde se deduce que $m; n \in \mathbb{N}$ para tal que $m \geq n$

$$\|y_m - y_n\| \leq k^n \|F(x_0) - x_0\|$$

Puesto que $0 < k < 1$

$$\lim_{k \to +\infty} k^n = 0$$

De donde se sigue que la sucesión $(y_n)_{n \in \mathbb{N}}$ una sucesión de Cauchy en E, y como es Banach entonces existe $x \in E$ tal que $\lim_{n \to +\infty} y_n = x$

Puesto que

$$x = \lim_{n \to +\infty} y_n = \lim_{n \to +\infty} F^n(x_0) = \lim_{n \to +\infty} F(F^{n-1}(x_0)) = F\left(\lim_{n \to +\infty} F^{n-1}(x_0)\right) = F(x)$$

De donde se sigue que existe $x \in E$ tal que $F(x) = x$

Unicidad

Supongamos que existe $x, y \in E$ tal que $F(x) = x; F(y) = y$, entonces por ser F una contracción se tiene que:

$$\|F(x) - F(y)\| \leq k\|x - y\| < \|x - y\|$$

De donde se sigue que

$$\|x - y\| = \|F(x) - F(y)\| < \|x - y\|$$

Entonces

$$\|x - y\| < \|x - y\|$$

Lo cual es una contradicción. Por lo tanto $x = y$.

En lo que sigue $x_1(t) = x(t); x_2(t) = y(t); x_3(s) = v(t)$

EL ESPACIO VECTORIAL $K_{n \times m}(\mathbb{R})$

De la teoría elemental de algebra lineal, se sabe que el conjunto de matrices $M_{n \times m}(\mathbb{R})$ con las operaciones usuales de suma y producto escalar es un espacio vectorial de dimensión $n \times m$.

Lema 1: El espacio vectorial de las matrices de orden $n \times m$ sobre $\mathbb{R}$, denotado por $M_{n \times m}(\mathbb{R})$ es homeomorfo a $\mathbb{R}^{n \times m}$.

Prueba

En efecto, sea $A = [a_{i,j}] \in M_{n\times m}(\mathbb{R}); 1 \leq i \leq n; 1 \leq j \leq m$. Defínase G como sigue:

$$G: M_{n\times m}(\mathbb{R}) \to \mathbb{R}^{n\times m}$$

$$G(A) = (A_{1,1}, \dots, A_{1,m}, A_{2,1}, \dots, A_{2,m}, \dots, A_{n,1}, \dots, A_{n,m})$$

Probaremos que f es un isomorfismo

En efecto, sea $A, B \in M_{n\times m}(\mathbb{R})$:

$$A = \begin{bmatrix} A_{1,1} & \cdots & A_{1,m} \\ A_{2,1} & \cdots & A_{2,m} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ A_{n,1} & \dots & A_{n,m} \end{bmatrix}; B = \begin{bmatrix} B_{1,1} & \cdots & B_{1,m} \\ B_{2,1} & \cdots & B_{2,m} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ B_{n,1} & \cdots & B_{n,m} \end{bmatrix}$$

1. Supóngase que $G(A) = G(B)$ entonces por definición de G se tiene

$$(A_{1,1}, \dots, A_{1,m}, A, \dots, A_{2,m}, \dots, A_{n,1}, \dots, A_{n,m}) = (B_{1,1}, \dots, B_{1,m}, b_{2,1}, \dots, B_{2,m}, \dots, B_{n,1}, \dots, B_{n,m})$$
$$\Rightarrow A_{1,k} = B_{1,j}; A_{2,k} = B_{2,k}; \dots; A_{n,k} = B_{n,k}; 1 \leq k \leq m$$

Así

$$A = B$$

Entonces G es inyectiva.

2. Considere $x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^{n\times m}$

Puesto que $\mathbb{R}^{n\times m} = \mathbb{R}^n \times \underbrace{(m - veces)} \times \mathbb{R}^n$

Entonces x se puede reescribir en la forma siguiente

$x = (x_{1,1}, \dots, x_{1,m}, x_{2,1}, \dots, x_{2,m}, \dots, x_{n,1}, \dots, x_{n,m})$

Si se define la matriz A como

$$A = \begin{bmatrix} A_{1,1} & \cdots & A_{1,m} \\ A_{2,1} & \cdots & A_{2,m} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ A_{n,1} & \dots & A_{n,m} \end{bmatrix}$$

Es claro que $G(A) = x$, de donde se sigue que G es sobreyectiva.

3. Puesto por definición se suma de matrices se tiene que

$$A+B=\begin{bmatrix} A_{1,1}+B_{1,1} & \cdots & A_{1,m}+B_{1,m} \\ A_{2,1}+B_{2,1} & \cdots & A_{2,m}+B_{2,m} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ A_{n,1}+B_{n,1} & \cdots & A_{n,m}+B_{n,m} \end{bmatrix}$$

Entonces, por definición de la función G se tiene que

$$G(A+B)=(A_{1,1}+B_{1,1},\dots,A_{1,m}+B,A_{2,1}+B_{2,1},\dots,A_{2,m}+B_{2,m},\dots,A_{n,1}+B_{n,1},\dots,A_{n,m}+B_{n.m})$$

Luego

$$G(A+B)=(A_{1,1},\dots,A_{1,m},A_{2,1},\dots,A_{2,m},\dots,A_{n,1},\dots,A_{n,m})+(B_{1,1},\dots,B_{1,m},B_{2,1},\dots,B_{2,m},\dots,B_{n,1},\dots,B_{n,m})$$

Por lo tanto

$$G(A+B)=G(A)+G(B)$$

4. Sea $\lambda\in\mathbb{R}$, entonces

$$\Rightarrow \lambda.A=\begin{bmatrix} \lambda A_{1,1} & \cdots & \lambda A_{1,m} \\ \lambda A_{2,1} & \cdots & \lambda A_{2,m} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ \lambda A_{n,1} & \cdots & \lambda A_{n,m} \end{bmatrix}$$

Luego usando la definición de la función G se obtiene

$$G(\lambda.A)=(\lambda A_{1,1},\dots,\lambda A_{1,m},\lambda A_{2,1},\dots,\lambda A_{2,m},\dots,\lambda A_{n,1},\dots,\lambda A_{n,m})$$

$$\Rightarrow G(\lambda.A)=\lambda(A_{1,1},\dots,A_{1,m},A_{2,1},\dots,A_{2,m},\dots,A_{n,1},\dots,A_{n,m})$$

$$\Rightarrow G(\lambda.A)=\lambda G(A)$$

De donde se sigue que G es un isomorfismo lineal y como la inversa de una transformación lineal es también lineal se sigue por definición G es un homeomorfismo.

Por lo tanto $M_{n\times m}(\mathbb{R})\approx\mathbb{R}^{n\times m}$.

Considérese sobre $M_{n\times m}(\mathbb{R})$ la norma de la suma. Es decir

$$\|A\|=\sum_{j=1}^{m}\sum_{i=1}^{n}|a_{i,j}|$$

Usando el lema anterior, junto con el hecho que $\mathbb{R}^{n\times m}$ es un espacio de Banach, se deduce que $M_{n\times m}(\mathbb{R})$ la norma de la suma es también un espacio de Banach.■

El siguiente procedimiento servirá para poder aplicar el Teorema 2.2 punto fijo al sistema (M6).

REFORMULACION DE (M4) COMO UNA ECUACIÓN MATRICIAL

Definamos: $X = \begin{matrix} x(t) \\ [y(t)] \\ v(t) \end{matrix}; \Lambda = \begin{matrix} \lambda \\ [0] \\ 0 \end{matrix}; A(t) = \begin{matrix} d & 0 & -\beta x(t) \\ [\beta v(t) & -a & 0 \\ 0 & P & -c \end{matrix}]$

De donde se tiene: $X' = \begin{matrix} x'(t) \\ [y'(t)] \\ v'(t) \end{matrix}$

Entonces el sistema (M4) es equivalente a la siguiente ecuación matricial:

$$X'(t) = \Lambda + A(t)X(t) \ldots\ldots (M4')$$

Por lo que un candidato a solución $(M4')$, viene dada por:

$$X(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, T]$$

Dados T, t_0, tal que $T > t_0$, defínase para $t \in [t_0, T]$

$$E = \{X \in M_{3\times1}(\mathbb{R}): X(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, L]; X(t_0) = 0\} \ldots (*)$$

Considérese sobre $M_{3\times1}(\mathbb{R})$ la norma de la suma. Es decir si $A(t) = \begin{matrix} a_1(t) \\ [a_2(t)] \\ a_3(t) \end{matrix}$ se tiene que su norma viene es $\|A(t)\| = \sum_{i=1}^{3} |a_i(t)|$

Lema 2: E con la norma de la suma es un conjunto cerrado en $M_{3\times1}(\mathbb{R})$.

Prueba

Sea $X \in \bar{E}$, entonces existe $(X_n(t))_{n\in\mathbb{N}} \in E$ tal que $\lim_{n\to\infty} X_n(t) = X(t)$

Puesto que $(X_n(t))_{n\in\mathbb{N}} \in E$, entonces para cada $n \in \mathbb{N}$ se tiene

$$X_n(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X_n(s)]ds, t \in [t_0, T]$$

Por otra parte como para cada $t \in [t_0, T]$: $(X_n(t))_{n\in\mathbb{N}}$ son sucesiones de Cauchy en $\mathbb{R}$, el cual es un espacio de Banach, de donde se sigue que estas sucesiones convergen para cada $t \in [t_0, T]$. Es decir:

$$\lim_{n\to\infty} X_n(t) = X(t), \forall t \in [t_0, T]$$

Nos resta probar que $X(t) \in E$

En efecto, puesto $[t_0, T]$ es un conjunto compacto, esta convergencia es uniforme para cada $t \in [t_0, T]$, de donde se sigue que:

$$\lim_{n\to\infty} X_n(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s) \lim_{n\to\infty} X_n(s)]\, ds,$$

$$X(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(t)]ds \ldots . (i)$$

Puesto que $X(t_0) = \int_{t_0}^{t_0} [\Lambda + A(s)X(t)]ds = 0 \ldots . (ii)$

De (i) y (ii) se sigue que $X(t) \in E$

Por lo tanto E es un conjunto cerrado en $M_{3\times1}(\mathbb{R})$ y por lo tanto E así definido es un espacio de Banach.

En lo que sigue definimos un operador para el cual usando el teorema del punto fijo garantizamos la existencia de un punto fijo, que será la solución del sistema (M4).

DEFINICION DEL OPERADOR T SOBRE EL ESPACIO DE BANACH E

Sean A, X, Λ y E como antes. Defínase el operador $T: E \to E$ del modo siguiente:

$$T(X(t)) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, L] \ldots\ldots (*_1)$$

Lema 3: El operador T está bien definido

Prueba

En efecto:

$$\int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds$$
$$= \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s) \int_{t_0}^{s} [\Lambda + A(r)X(r)dr]] \, ds$$

Puesto que $X(t) \in E \Rightarrow X'(r) = \Lambda + A(r)X(r)$

$$\Rightarrow \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + \int_{t_0}^{s} X'(r)dr] \, ds$$

$$\Rightarrow \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)[X(s) - X(t_0)]]ds$$

Puesto que $X \in E \Rightarrow X(t_0) = 0$, entonces:

$$\int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds$$

$$\Rightarrow \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds = T(X(t))$$

$$\Rightarrow T(X(t)) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)T(X(s))]ds$$

$$\Rightarrow TX(t) \in E$$

Por lo tanto, T está bien definido. ■

Construcción de un subconjunto cerrado en E

$$\text{Sea } X(t) \in E \Rightarrow X(t) = \begin{matrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)v(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)v(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{matrix}$$

$$\Rightarrow \|X(t)\| = |\int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)v(r)]\, dr| + |\int_{t_0}^{t} [\beta x(r)v(r) - ay(r)]\, dr| + |\int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]\, dr|$$

Definiendo:

$$M = \max_{t\in[t_0;L]} \{|x(t)|; |y(t)|; |v(t)|\}; R = [\lambda + (a + d + P + c)M + 2\beta M^2]L \ldots . (*_2)$$

E integrado sobre $[t_0; t]$ se obtiene: $\|X(t)\| \leq [\lambda + (a + d + P + c)M + 2\beta M^2]|t - t_0|$

Luego de la definición de R se sigue que $\|X(t)\| \leq R$

De donde se puede definir el subconjunto cerrado en E, llamada bola cerrada de radio R, denotada por B, como sigue:

$$B = \{A(t) \in E: \|A(t)\| \leq R\} \subset E$$

La cual es también un espacio de Banach. ■

El siguiente resultado muestra que la restricción del operador T sobre la bola cerrada B contenida en E es una contracción

Lema 4: Sea T el operador definido en $(*_1)$. Supóngase que para todo $r \in [t_0; t]$ se cumple:

$$C1: |\gamma_2(r) - \gamma_1(r)| \leq |\gamma_2(t) - \gamma_1(t)|; \gamma_1 \in \{x_1, y_1, v_1\}; \gamma_2 \in \{x_2, y_2, v_2\}$$

Y además también se cumple:

C2: $0 < \gamma = Máx\{L[d + 2\beta M]; L[a + P]; L[c + 2\beta M]\} < 1;$

Con $M = \max_{t\in[t_0;L]} \{|x(t)|; |y(t)|; |v(t)|\}$. Entonces el operador T es una contracción.

Prueba

En efecto, sean $X(t); Y(t) \in B$, entonces

$$T(X(t)) - T(Y(t)) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx_1(r) - \beta x_1(r)v_1(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x_1(r)v_1(r) - ay_1(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py_1(r) - cv_1(r)]dr \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx_2(r) - \beta x_2(r)v_2(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x_2(r)v_2(r) - ay_2(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py_2(r) - cv_2(r)]dr \end{bmatrix}$$

De donde:

$$T(X(t)) - T(Y(t)) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} \{d[x_2(r) - x_1(r)] + \beta[x_2(r)v_2(r) - x_1(r)v_1(r)]\}dr \\ \int_{t_0}^{t} \{\beta[x_1(r)v_1(r) - x_2(r)v_2(r)] + a[y_2(r) - y_1(r)]\}dr \\ \int_{t_0}^{t} \{P[y_1(r) - y_2(r)] + c[v_2(r) - v_1(r)]\}ds \end{bmatrix}$$

Luego usando definición de norma y propiedades de la integral se obtiene:

$$\begin{aligned} \|T(X(t)) - T(Y(t))\| &\leq d\int_{t_0}^{t} |x_2(r) - x_1(r)|\, dr + 2\beta \int_{t_0}^{t} |x_2(r)v_2(r) - x_1(r)v_1(r)|\, dr \\ &+ (a + P)\int_{t_0}^{t} |[y_2(r) - y_1(r)|\, dr + c\int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)|\, dr \end{aligned}$$

Nótese que:

$$x_2(r)y_2(r) - x_1(r)y_1(r) = x_2(r)[[v_2(r) - v_1(r)] + y_1(r)[x_2(r) - x_1(r)]$$

De donde se sigue que:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq d\int_{t_0}^{t} |x_2(r) - x_1(r)|\, dr + 2\beta \int_{t_0}^{t} |x_2(r)||v_2(r) - v_1(r)|\, dr +$$

$$2\beta \int_{t_0}^{t} |v_1(r)||x_2(r) - x_1(r)|\, dr + (a + P)\int_{t_0}^{t} |[y_2(r) - y_1(r)|\, dr + c\int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)|\, dr$$

Usando C1, junto con la definición de M se obtiene:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq [d + 2\beta M] \int_{t_0}^{t} |x_2(r) - x_1(r)|\, dr +$$

$$[a + P] \int_{t_0}^{t} |y_2(r) - y_1(r)|\, dr + [c + 2\beta M] \int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)|\, dr$$

Luego usando C2 e integrando, se obtiene

$$\begin{aligned}\|T(X(t)) - T(Y(t))\| &\\ &\leq u|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| + 2\beta M|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0| \\ &+ 2\beta M|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| + (u + v)|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0|\end{aligned}$$

$$\Rightarrow \|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq [d + 2\beta M]|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| +$$

$$+[a + P]|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0| + [c + 2\beta M]|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0|$$

Puesto que $|t - t_0| \leq L$, se sigue:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq L[d + 2\beta M]|x_2(t) - x_1(t)| + L[a + P]|y_2(t) - y_1(t)|$$

$$+L[c + 2\beta M]|v_2(t) - v_1(t)|$$

Sea $\gamma = Máx\{L[d + 2\beta M]; L[a + P]; L[c + 2\beta M]\}$ entonces

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq \gamma\{|x_2(t) - x_1(t)| + |y_2(t) - y_1(t)| + |v_2(t) - v_1(t)|\}$$

$$\Rightarrow \|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq \gamma\|X(t) - Y(t)\|$$

Y como por hipótesis se tiene que $0 < \gamma < 1$ se concluye que T es una contracción. ■

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA SOLUCIÓN DEL SISTEMA (M4)

Para el estudio cualitativo (existencia y unicidad) de la solución del sistema (M4) se prueba el siguiente resultado.

Teorema 1: Sean E y T (definido sobre la bola cerrada B) como en $(*)$ y en $(*_1)$, respectivamente, con $B = \{A(t) \in E: \|A(t)\| \leq R\} \subset E$. Además, sean M, L, R y γ las constantes definidas previamente. Si $0 < \gamma < 1$ y se cumple C1 y C2 del lema 4. Entonces el sistema (M4) tiene una única solución.

Prueba

Como se cumplen las hipótesis del lema 4, se sigue del Teorema 2.1. que hay un único $X(t) \in E$, tal que:

$$T(X(t)) = X(t)$$

De donde se sigue:

$$\Rightarrow X(t) = T(X(t)) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)v(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)v(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{bmatrix}$$

$$\Rightarrow X(t) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)v(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)v(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{bmatrix}$$

$\Rightarrow X$ satisface la ecuación matricial (M4'). Entonces existe una única solución para el sistema (M4').

Por lo tanto, existe una única solución para el sistema (M4).■

2.2. UN MODELO MATEMÁTICO PARA EL CONTAGIO ENTRE LAS CÉLULAS SANAS Y LAS CÉLULAS INFECTADAS $T\ CD_4$

- **Hipótesis del modelo**

- La población de células $y(t)$ en el instante t varia,
- La producción de viriones por parte de las células infectadas es de cincuenta por día.
- Cada paciente tiene su propia tasa de mortalidad para el virus $\mathrm{VIH}-1$
- La tasa de mortalidad de las células $T\mathrm{CD4}$ es constante, y se denota por d,
- La tasa de mortalidad de la célula infectada es constante, y se denota por a,
- El contagio del virus $\mathrm{VIH}-1$ se produce entre células sanas y viriones, con la tasa de contagio constante, denotada por β.

Ahora usando la ley de masas, se tiene que las densidades de las tres poblaciones entre el instante t y $t+\Delta t$, viene dado por las ecuaciones siguientes:

$$x(t+\Delta t) = x(t) + (tasa\ de\ producción) * \Delta t - (tasa\ de\ muerte)x(t) * \Delta t$$

$$-(tasa\ de\ contacto\ entre\ x\ e\ y)\Delta t$$

$$y(t+\Delta t) = y(t) + (tasa\ de\ contacto\ entre\ x\ e\ y)\Delta t - (tasa\ de\ muerte)y(t) * \Delta t$$

$$v(t+\Delta t) = v(t) + (tasa\ de\ producción)y(t) * \Delta t - (tasa\ de\ muerte)v(t) * \Delta t$$

Luego usando la ley de masas, donde $\beta x(t)y(t)$, representa el contacto entre una célula sana y una célula infectada y denotando por λ; P las tasas de reproducción para las células susceptibles e infectadas respectivamente, se obtiene que las ecuaciones anteriores se escriben como sigue:

$$x(t+\Delta t) = x(t) + \lambda * \Delta t - d * x(t) * \Delta t - \beta * x(t) * y(t) * \Delta t,$$

$$y(t+\Delta t) = y(t) + \beta * x(t) * y(t) * \Delta t - a * y(t) * \Delta t,$$

$$v(t+\Delta t) = v(t) + P * y(t) * \Delta t - c * v(t) * \Delta t.$$

Luego, dividiendo por Δt

$$\frac{x(t+\Delta t) - x(t)}{\Delta t} = \lambda - d * x(t) * \Delta - \beta * x(t)y(t)$$

$$\frac{y(t+\Delta t) - y(t)}{\Delta t} = \beta * x(t)y(t) - d * x(t)$$

$$\frac{v(t+\Delta t) - v(t)}{\Delta t} = Pv(t) - c * x(t)$$

Si se hace tender Δt hacia cero, se obtiene

$$\begin{cases} x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t), \\ v'(t) = Py(t) - cv(t) \end{cases}$$

Por lo que el modelo obtenido, viene dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineal:

$$(M8)\ \begin{cases} x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t), \\ v'(t) = Py(t) - cv(t), \\ x(0) = x_0, \\ y(0) = y_0 \\ V(0) = V_0 \end{cases}$$

2.1.1. EXISTENCIA Y UNICIDAD PARA LA SOLUCIÓN MODELO MATEMÁTICO PARA EL CONTAGIO ENTRE LAS CÉLULAS SANAS Y LAS CÉLULAS INFECTADAS $T\ CD_4$ Y LOS VIRIONES

REFORMULACION DE (M8) COMO UNA ECUACIÓN MATRICIAL

Definamos: $X = \begin{matrix} x(t) \\ [y(t)] \\ v(t) \end{matrix}; \Lambda = \begin{matrix} \lambda \\ [0] \\ 0 \end{matrix}; A(t) = \begin{matrix} d & -\beta x(t) & 0 \\ [\beta y(t) & -a & 0\ ] \\ 0 & P & -c \end{matrix}$

De donde se tiene: $X' = \begin{matrix} x'(t) \\ [y'(t)] \\ v'(t) \end{matrix}$

Entonces el sistema (M8) es equivalente a la siguiente ecuación matricial:

$$X'(t) = \Lambda + A(t)X(t) \dots \dots . (M8')$$

Por lo que un candidato a solución $(M8')$, viene dada por:

$$X(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, T]$$

Dados T, t_0, tal que $T > t_0$, defínase para $t \in [t_0, T]$

$$E = \{X \in M_{3\times1}(\mathbb{R}): X(t) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, L]; X(t_0) = 0\} \dots . (**)$$

Considérese sobre $M_{3\times1}(\mathbb{R})$ la norma de la suma. Es decir si $A(t) = \begin{matrix} a_1(t) \\ [a_2(t)] \\ a_3(t) \end{matrix}$ se tiene que su norma viene es $\|A(t)\| = \sum_{i=1}^{3} |a_i(t)|$

Lema 5: E con la norma de la suma es un conjunto cerrado en $M_{3\times1}(\mathbb{R})$.

Prueba, se procede de manera similar al lema 2.

DEFINICION DEL OPERADOR T SOBRE EL ESPACIO DE BANACH E

Sean A, X, Λ y E como antes. Defínase el operador $T: E \to E$ del modo siguiente:

$$T(X(t)) = \int_{t_0}^{t} [\Lambda + A(s)X(s)]ds, t \in [t_0, L] \ldots\ldots (**_1)$$

Lema 6: El operador T está bien definido

Prueba, se procede de manera similar al lema 3

Construcción de un subconjunto cerrado en E

$$\text{Sea } X(t) \in E \Rightarrow X(t) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)y(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)y(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{bmatrix}_1$$

$$\Rightarrow \|X(t)\| = |\int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)y(r)]\, dr| + |\int_{t_0}^{t} [\beta x(r)y(r) - ay(r)]\, dr| + |\int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]\, dr|$$

Definiendo:

$$M = \max_{t\in[t_0;L]} \{|x(t)|; |y(t)|; |v(t)|\}; R = [\lambda + (a + d + P + c)M + 2\beta M^2]L \ldots. (**_2)$$

E integrado sobre $[t_0; t]$ se obtiene: $\|X(t)\| \leq [\lambda + (a + d + P + c)M + 2\beta M^2]|t - t_0|$

Luego de la definición de R se sigue que $\|X(t)\| \leq R$

De donde se puede definir el subconjunto cerrado en E, llamada bola cerrada de radio R, denotada por B, como sigue:

$$B = \{A(t) \in E: \|A(t)\| \leq R\} \subset E$$

La cual es también un espacio de Banach.

El siguiente resultado muestra que la restricción del operador T sobre la bola cerrada B contenida en E es una contracción.

Lema 7: Sea T el operador definido en $(**_1)$. Supóngase que para todo $r \in [t_0; t]$ se cumple:

$$C1: |\gamma_2(r) - \gamma_1(r)| \leq |\gamma_2(t) - \gamma_1(t)|; \gamma_1 \in \{x_1, y_1, v_1\}; \gamma_2 \in \{x_2, y_2, v_2\}$$

Y además también se cumple:

C2: $0 < \gamma = Máx\{L[d + 2\beta M]; L[a + P + 2\beta M]; Lc\} < 1;$

Con $M = \max_{t\in[t_0;L]} \{|x(t)|; |y(t)|; |v(t)|\}$. Entonces el operador T es una contracción.

Prueba

En efecto, sean $X(t); Y(t) \in B$, entonces

$$T(X(t)) - T(Y(t))$$
$$= \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx_1(r) - \beta x_1(r) y_1(r)] dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x_1(r) y_1(r) - a y_1(r)] dr \\ \int_{t_0}^{t} [P y_1 - c v_1(r)] dr \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx_2(r) - \beta x_2(r) y_2(r)] dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x_2(r) y_2(r) - a y_2(r)] dr \\ \int_{t_0}^{t} [P y_2(r) - c v_2(r)] dr \end{bmatrix}$$

De donde:

$$T(X(t)) - T(Y(t)) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} \{d[x_2(r) - x_1(r)] + \beta[x_2(r) y_2(r) - x_1(r) y_1(r)]\} dr \\ \int_{t_0}^{t} \{\beta[x_1(r) y_1(r) - x_2(s) y_2(r)] + a[y_2(r) - y_1(r)]\} dr \\ \int_{t_0}^{t} \{P[y_1(r) - y_2(r)] + c[v_2(r) - v_1(r)]\} dr \end{bmatrix}$$

Luego usando definición de norma y propiedades de la integral se obtiene:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\|$$
$$\leq d \int_{t_0}^{t} |x_2(r) - x_1(r)| \, dr + 2\beta \int_{t_0}^{t} |x_2(r) y_2(r) - x_1(v) y_1(r)| \, dr$$
$$+ (a + P) \int_{t_0}^{t} |[y_2(r) - y_1(r)| \, dr + c \int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)| \, dr$$

Nótese que:

$$x_2(r) y_2(r) - x_1(r) y_1(r) = x_2(r)[[y_2(r) - y_1(r)] + y_1(r)[x_2(r) - x_1(r)]$$

De donde se sigue que:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq d \int_{t_0} |x_2(r) - x_1(r)|\, dr + 2\beta \int_{t_0} |x_2(r)||y_2(r) - y_1(r)|\, dr +$$

$$2\beta \int_{t_0}^{t} |y_1(r)||x_2(r) - x_1(r)|\, dr + (a + P) \int_{t_0}^{t} |[y_2(r) - y_1(r)|\, dr + c \int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)|\, dr$$

Usando C1, junto con la definición de M se obtiene:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq [d + 2\beta M] \int_{t_0}^{t} |x_2(r) - x_1(r)|\, dr +$$

$$[a + P + 2\beta M] \int_{t_0}^{t} |y_2(r) - y_1(r)|\, dr + c \int_{t_0}^{t} |v_2(r) - v_1(r)|\, dr$$

Luego usando C4 e integrando, se obtiene

$$\begin{aligned} &\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \\ &\qquad \leq u|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| + 2\beta M|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0| \\ &\qquad + 2\beta M|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| + (u + v)|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0| \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq [d + 2\beta M]|x_2(t) - x_1(t)||t - t_0| +$$

$$+[a + P + 2\beta M]|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0| + c|y_2(t) - y_1(t)||t - t_0|$$

Puesto que $|t - t_0| \leq L$, se sigue:

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq L[d + 2\beta M]|x_2(t) - x_1(t)| + L[a + P + 2\beta M]|y_2(t) - y_1(t)|$$

$$+Lc|v_2(t) - v_1(t)|$$

Sea $\gamma = Máx\{L[d + 2\beta M]; L[a + P + 2\beta M]; Lc\}$ entonces

$$\|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq \gamma\{|x_2(t) - x_1(t)| + |y_2(t) - y_1(t)| + |v_2(t) - v_1(t)|\}$$

$$\Rightarrow \|T(X(t)) - T(Y(t))\| \leq \gamma\|X(t) - Y(t)\|$$

Y como por hipótesis se tiene que $0 < \gamma < 1$ se concluye que T es una contracción. ■

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA SOLUCIÓN DEL SISTEMA $(\mathbf{M8})$

Para el estudio cualitativo (existencia y unicidad) de la solución del sistema (M4) se prueba el siguiente resultado.

Teorema 1: Sean E y T (definido sobre la bola cerrada B) como en $(* *)$ y en $(**_1)$, respectivamente, con $B = \{A(t) \in E: \|A(t)\| \leq R\} \subset E$. Además, sean M, L, R y γ las constantes definidas previamente. Si $0 < \gamma < 1$ y se cumple C1 y C2 del lema 7. Entonces el sistema (M4) tiene una única solución.

Prueba

Como se cumplen las hipótesis del lema 4, se sigue del Teorema 2.1. que hay un único $X(t) \in E$, tal que:

$$T(X(t)) = X(t)$$

De donde se sigue:

$$\Rightarrow X(t) = T(X(t)) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)y(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)y(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{bmatrix}$$

$$\Rightarrow X(t) = \begin{bmatrix} \int_{t_0}^{t} [\lambda - dx(r) - \beta x(r)y(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [\beta x(r)y(r) - ay(r)]dr \\ \int_{t_0}^{t} [Py(r) - cv(r)]dr \end{bmatrix}$$

$\Rightarrow X(t)$ Satisface la ecuación matricial (M8'). Entonces existe una única solución para el sistema (M8').

Por lo tanto, existe una única solución para el sistema (M8).■

CONCLUSIONES

1) Si la tasa de contacto entre las células sanas y los viriones (β) , las tasas de mortalidad de: las células sanas, infectadas y los viriones, denotadas por d, $a\ y\ c$, respectivamente, son constantes entonces es posible deducir un sistema no lineal, dado por $(M4)$, el cual rige la dinámica de la interacción intracelular entre las células sanas y los viriones.

2) Si además de la conclusión (1) se cumplen las hipótesis del teorema 1 entonces el sistema $(M4)$ admite una única solución.

3) Si la tasa de contacto entre las células sanas y los viriones (β) , las tasas de mortalidad de: las células sanas, infectadas y los viriones, denotadas por d, $a\ y\ c$, respectivamente, son constantes entonces es posible deducir un sistema no lineal, dado por $(M8)$, el cual rige la dinámica de la interacción intracelular entre las células sanas y las células infectadas.

4) Si además de la conclusión (3), las hipótesis del teorema 2 se cumplen. Entonces, el sistema $(M8)$ admite una única solución.

5) De acuerdo con los sistemas $(M4)$ y $(M8)$ es posible implementar tratamientos adecuados para cada paciente VIH.

Bibliografía

[1] Di Toro Dominic M.; Thomann Robert V.; Winfield Richard P.; O'Connor Donald J.: Mathematical modeling of Phytoplankton in Lake Ontario.EPA-660/3-75-005:1-177, 1975.
[2] Garduño, Carvajal: fundamentos de la Modelación Matemática en Biología, México, 1985.
[3] Kirschner, D.: Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics, Notices of the AMS, 1996.
[4] Miller, Irvin: Estadística Matemática con Aplicaciones, 6ta Edición, Pearson Educación, México, 2000.
[5] O'Neil P. Advanced Engineering Mathematics, Wadsworth, California, 1991.
[6] Pedersen, S. Tesis de Licenciatura en Matemáticas, Universidad de Buenos Aires, 2015.
[7] Perelson, A y Nelson, P: Mathematical Analysis of HIV-I: Dynamics in Vivo, SIAM Review, Vol.41, N°1, 1999, pag.3-44.
[8] Pino, N. Tesis de Licenciatura en matemáticas, Universidad Nacional Mayor de San Marco, Lima, 2013.
[9] Royden, H.L., Real Analysis, the MacMillan Company, New York 19