



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Un Sistema Dinámico Asociado a un Modelo de Propagación y Control del VIH-SIDA

Ana María Pulecio Montoya

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Matemáticas y Estadística
Manizales, Colombia
2012

Un Sistema Dinámico Asociado a un Modelo de Propagación y Control del VIH-SIDA

Ana María Pulecio Montoya

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias-Matemática Aplicada

Director:

Dr. Aníbal Muñoz Loaiza

Codirector:

Dr. Gerard Olivar Tost

Línea de Investigación:

Biomatemática

Grupos de Investigación:

Grupo en Modelación Matemática en Epidemiología (GMME)
Universidad del Quindío

ABCDynamics, Percepción y Control Inteligente
Universidad Nacional de Colombia

Manizales, Colombia

2012

A Dynamic System Associated with a Propagation Model and Control of HIV-AIDS

Ana María Pulecio Montoya

Thesis for the degree of:
Master in Science-Applied Mathematics

Supervisors:
Dr. Aníbal Muñoz Loaiza
Dr. Gerard Olivar Tost

Líne of Research:
Mathematical Biology

Research Groups:
Grupo en Modelación Matemática en Epidemiología (GMME)
Universidad del Quindío

ABCDynamics, Percepción y Control Inteligente
Universidad Nacional de Colombia

Manizales, Colombia
2012

Dedicatoria

A mi madre quien vivirá por siempre en mi corazón y en mis más lindos recuerdos.

Agradecimientos

A Dios por fortalecerme y permitirme seguir adelante en los momentos difíciles.

Agradezco a mis directores, los profesores Aníbal Muñoz Loaiza y Gerard Olivar Tost por recibirme en sus grupos de investigación, guiarme y ayudarme a crecer como investigadora y como persona.

A la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y a la Dirección de Investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales por el apoyo económico para difundir los resultados de la investigación.

A toda mi familia y amigos por darme fuerzas para continuar, acompañarme y por aportarme de una manera u otra una ayuda para el adecuado desarrollo de la investigación.

Resumen

La siguiente investigación se enfoca en el planteamiento y estudio de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que representan la dinámica de propagación y control del VIH-SIDA. Se realiza un análisis de estabilidad del sistema y se plantean estrategias de control óptimo para el modelo planteado, teniendo en cuenta un funcional de costos y otro de beneficios. Finalmente, se realizan simulaciones numéricas mediante el software Matlab con el fin de ilustrar los resultados obtenidos.

Palabras clave: (VIH, SIDA, Control óptimo, Máximo de Pontryagin, Análisis de sensibilidad, Análisis de estabilidad, Sistemas dinámicos).

Abstract

This research is focused in the study on modeling and study of a system of nonlinear differential equations. They represent the propagation and control dynamics of HIV-AIDS. A stability analysis is performed and optimal control strategies are deduced for the model. Specially, costs functional and benefits are taken into account. Finally, numerical simulations with Matlab are computed in order to show the theoretical results obtained.

Keywords: (HIV, AIDS, Optimal control, Pontryagin maximum, Sensibility analysis, Stability analysis, Dynamical systems)

Contenido

Resumen	x
1. Introducción	2
2. Aspectos epidemiológicos	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. El SIDA	6
2.3. El VIH	6
2.4. Formas de transmisión	8
2.5. Diagnóstico por laboratorio	9
2.6. Control	10
2.6.1. Control preventivo	10
2.6.2. Tratamiento	10
2.6.3. Expectativas de una vacuna contra el VIH	11
3. Modelo de propagación y control constante del VIH-SIDA	12
3.1. Proceso de Poisson	15
3.2. Número Básico de Reproducción	16
3.3. Estrategias de control	17
3.4. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad	18
3.4.1. Análisis de estabilidad del equilibrio libre de la enfermedad	20
3.4.2. Análisis de estabilidad del equilibrio endémico	24
4. Análisis de sensibilidad	28
4.1. Análisis de sensibilidad para el R_0	28
4.2. Análisis de sensibilidad para el equilibrio endémico	31
5. Modelo de propagación y control óptimo del VIH-SIDA	34
5.1. Funcional de costos	35
5.2. Funcional de beneficios	39
6. Conclusiones y Recomendaciones	44
6.1. Conclusiones	44

Contenido	1
6.2. Trabajo a Futuro	45
Bibliografía	47

1 Introducción

El Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) se caracteriza por debilitar lentamente el sistema inmunológico de las personas hasta provocar una inmunodeficiencia, exponiéndola a enfermedades que pueden ocasionar la muerte y cuyos síntomas se conocen como la enfermedad del VIH que en su etapa final es llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA).

En la actualidad, esta enfermedad representa un problema de salud pública debido a su extensión a nivel mundial y porque hasta el momento no se conoce ningún tipo de cura o vacuna que la prevenga, de tal manera que los únicos controles posibles son la prevención (como el uso de preservativo) y el tratamiento de la enfermedad por mecanismos como la terapia antirretroviral que consiste en medicamentos que ayudan a defender el cuerpo de otras infecciones.

En este trabajo se plantea un modelo matemático que representa la dinámica de propagación del VIH-SIDA basado en el modelo propuesto originalmente por Gumel [6], diferenciándolo de éste por considerar un flujo de entrada constante a la población sexualmente activa y dos controles inicialmente constantes: uno por prevención y otro por tratamiento.

En el primer capítulo se muestran algunos aspectos epidemiológicos de la enfermedad y el virus causante. En el segundo capítulo se plantea el modelo y se realiza un análisis de estabilidad del mismo, mostrando también unas estrategias de control constantes. En el tercer capítulo se realiza un análisis de sensibilidad local de los parámetros involucrados en el Número Básico de Reproducción y de la solución de prevalencia del modelo. Por último, en el cuarto capítulo, se plantea y resuelve un problema de control óptimo.

Los resultados numéricos presentados en el documento se realizaron mediante algoritmos implementados en Matlab usando el integrador ODE45 y los valores de los parámetros fueron tomados, algunos de forma hipotética y otros de [14]. Es importante aclarar que los resultados obtenidos están en una escala de tiempo en años.

Estado del Arte

Debido al problema de salud pública que representa la propagación del VIH-SIDA, son muchos los modelos matemáticos que se han propuesto con el fin de ofrecer soluciones para la erradicación de la enfermedad, brindando una mejor comprensión de la manera en que este virus se disemina tanto a nivel celular como a nivel poblacional. Por ejemplo, en [3] se propone un modelo que simula la dinámica a nivel celular en individuos que presentan una reinfección con el virus del VIH, comprobando que estas personas no deben preocuparse por pasar más pronto al SIDA. En [19] se plantean modelos con el fin de determinar los costos de tratamiento para personas portadoras del virus, encontrando que el mayor porcentaje es generado por la compra de medicamentos. En [15] se estudia la dinámica de transmisión del VIH cuando se aplica un control preventivo por medio de educación sexual en adolescentes y adultos, concluyendo que la enfermedad puede ser erradicada mediante una buena orientación a estas dos poblaciones. En [23] se plantean modelos estocásticos teniendo en cuenta la movilidad de los infectados y de allí se derivan modelos deterministas a los que se les realiza un análisis de estabilidad mediante su número básico de reproducción. Igualmente, en [21] se plantea un modelo determinista en el que se tiene en cuenta que si bien las vacunas que se han generado no son eficaces en prevenir la infección del VIH, sí retrasan el paso al SIDA, incorporando así como controles la vacunación y la terapia antirretroviral altamente activa. Mediante el número básico de reproducción se realiza un estudio de dicho modelo y se concluye que esta vacuna es un buen mecanismo de control. Otros modelos en los que se estudia la propagación del virus a nivel celular son estudiados en: [25], [4], [24].

Por su parte [6], plantea un modelo en el que se consideran tres poblaciones: personas susceptibles, personas infectadas que no están en tratamiento e infectadas sometidas a tratamiento. Dicho modelo no considera la posibilidad de que algunas personas usen preservativo en sus relaciones sexuales. Fue basado en éste el planteamiento del modelo de estudio en esta tesis; sin embargo, se propone aquí otro control como lo es el uso del preservativo y se realiza un análisis que difiere al realizado en el artículo por el uso del número básico de reproducción como medio principal para análisis de estabilidad. Además de ello, en esta tesis se realiza un análisis de sensibilidad a los parámetros que influyen en el planteamiento del modelo y se plantea y resuelve un problema de control óptimo.

2 Aspectos epidemiológicos

La enfermedad del VIH se refiere a los síntomas presentados ante la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) que se caracteriza por debilitar lentamente el sistema inmunológico hasta provocar una inmunodeficiencia. Generalmente (como sucede en alrededor del 80 % de los infectados), la enfermedad del VIH pasa por tres etapas principales [21]:

- Una infección aguda que se caracteriza por síntomas parecidos a los de una *gripe* común que se presenta entre los seis días y las seis semanas después del contagio.
- Un período asintomático de varios años que siguen a la infección aguda.
- La presencia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que inicia cuando el recuento de células CD4 (células encargadas de organizar la repuesta inmunitaria) cae por debajo de 200 células/ mm^3 . Esta etapa se caracteriza por la pérdida de más del 10 % del peso corporal, fiebre, diarrea, aparición de tumores y enfermedades bacterianas o virales, etc. [21].

2.1. Antecedentes

Cinco informes publicados en 1981 indicaban la aparición de una nueva enfermedad que parecía atacar sólo a hombres homosexuales jóvenes [7]. Dicha enfermedad fue denominada SIDA por presentar síntomas como infecciones, tumores malignos e inmunodeficiencia. Ante tal acontecimiento, científicos de todo el mundo emprendieron la búsqueda del nuevo agente infeccioso, hasta que finalmente el descubrimiento del virus se le atribuyó al Dr. Robert Gallo del *National Center Institute* y al Dr. Luc Montagnier del Instituto Pasteur, después de varios conflictos llevados a cabo durante los años 1983 y 1994, a causa de las solicitudes de patentes encontradas de ambas partes [7].

El descubrimiento del virus, al que después se le nombró VIH, sirvió para demostrar que la epidemia estaba más extendida de lo que se creyó inicialmente y que habían muchas personas asintomáticas que estaban infectadas y podían transmitir el virus a gran escala [7].

Para el año de 1994, Estados Unidos contaba ya con más de 850 mil infectados por el VIH y esta cifra aumentaba en más de 40 mil cada año, motivo por el cual el SIDA se convirtió

en la principal causa de muerte de personas entre los 25 y los 44 años en este país, pasando a infectar también a personas heterosexuales. Así mismo, el SIDA ha sido la principal causa de muerte en el continente africano y se ha extendido con rapidez en China y la India en los últimos años [18].

De mediados del año 2002 a mediados del 2004, 10 millones de personas fueron infectadas por el VIH y cerca de 6 millones murieron a causa del SIDA. En la actualidad se calcula que cada 6 segundos ocurre una nueva infección y cada 5 minutos una persona en el mundo muere a causa de la enfermedad [18].

En Colombia, el primer caso de SIDA se presentó en 1983, ante el cual el Ministerio de Salud estableció un programa nacional de lucha contra el SIDA y se comprometió a controlar la expansión del VIH en el país. De este modo, en 1994, se dio la obligatoriedad de realizar las pruebas de detección del virus en todos los bancos de donación. Así mismo, con el fin de definir la prevalencia del VIH, la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud, sometió a prueba diferentes muestras de sangre de personas en alto riesgo de infección, mediante el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y en el caso de una positividad se remitía la muestra al Instituto Nacional de Salud para descartar falsos positivos mediante el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (EIFI) y el de *Western Blot* descrito por Gallo [22].

Según las estadísticas nacionales, de 1984 a 1987, se reportaron 178 casos de SIDA ante el Ministerio de Salud, de los cuales, el 57,3% se encontraban en Bogotá, Medellín y Cali. Además de ello, el registro indicaba que el 97% de los infectados eran hombres, mientras que las 5 mujeres infectadas (3% de los infectados) eran prostitutas. De igual manera, se detectó que en un grupo de 83 portadores del virus, la mayoría correspondía a sujetos entre los 20 y 39 años. No obstante, uno de los infectados era un lactante de 3 meses de edad, el cual contrajo el VIH mediante una transfusión sanguínea [22].

Desde 1985 hasta finales del año 2011 se han presentado un total de 75 620 casos de VIH-SIDA en Colombia [13], manifestando un crecimiento paulatino de la población infectada como se muestra en la **Figura 2-1**.

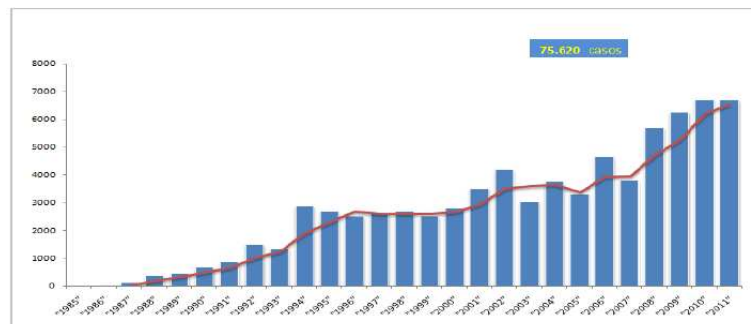


Figura 2-1: Casos notificados de VIH-SIDA en Colombia 1985-2011 [13]

2.2. EL SIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la enfermedad resultante de una lenta destrucción del sistema inmunitario causada por el VIH y corresponde a la última etapa del paciente infectado.

El período de incubación del SIDA varía en cada persona, pero es sabido que el 10% de los infectados con el virus presenta indicios de SIDA en el curso de los primeros 5 años después de ser contagiados, mientras que un 90% presenta la enfermedad durante el periodo de los 5 a los 17 años después [18].

Los principales síntomas que indican el inicio del síndrome son: fiebre, pérdida de más del 10% del peso corporal, fatiga y diarrea. En adelante se pueden presentar una variedad de enfermedades debido a la exposición del paciente a diferentes agentes infecciosos y a la incapacidad del sistema inmunológico de ofrecer resistencia. Entre estas enfermedades se encuentran:

- Cáncer cervicouterino.
- Recurrente infección por Salmonella del torrente sanguíneo.
- Enfermedades microbacterianas como la tuberculosis.
- Isosporiasis (enfermedad protozoaria del intestino) de más de un mes de duración.
- Ulceraciones que duran más de un mes causadas por el virus del herpes y comprometen el esófago, los bronquios y/o los pulmones.
- Neumosistosis (neumonía debida a *Pneumocystis carinii*),

entre otras [18].

2.3. EL VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humano o VIH es el causante de la enfermedad por VIH, la cual en su etapa final es conocida como SIDA. Aunque a veces es asintomático, los primeros síntomas que indican que una persona se ha infectado con VIH aparecen después de un período de incubación de seis días a seis semanas y en muchas oportunidades son confundidos con una *gripe* (fiebre, crecimiento de los ganglios linfáticos y dolor de cabeza, garganta y músculos). En algunos pacientes se presenta el Síndrome Retroviral Agudo (SRA) que se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso como cambios en el estado de ánimo, confusión y en oportunidades convulsiones y parálisis [18].



Figura 2-2: Paciente con SIDA [www.digitaltraduct.com]

Luego de la infección se presenta un período asintomático en el que la persona continúa siendo portadora del VIH y por lo tanto, infecciosa.

Existen dos tipos de VIH: El VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el causante del SIDA en la mayor parte del mundo, mientras que el VIH-2 se presenta mayormente en África Occidental y la India. El VIH-2 es un lentivirus (virus lento) de estructura similar al VIH-1, pero sus genomas difieren en más del 55 %. La transmisión del virus del tipo 2 es menos eficiente que la del tipo 1 y la evolución de la enfermedad es más lenta. Generalmente se habla de VIH para referirse al primer tipo de virus [18].

Como todos los virus, el VIH posee una capa protectora de proteína responsable de la adhesión a la célula huésped. Esta proteína es la glucoproteína gp120. Igualmente, posee la glucoproteína gp41 que atraviesa la envoltura viral y está estrechamente asociada a la superficie y desempeña una función en la entrada del virus en la célula huésped [7].

El VIH posee ARN de cadena sencilla, pertenece al genus *lentivirus* de la familia de los *retrovirus*, ataca varias células del sistema inmunitario, especialmente los linfocitos T cooperadores (T_H o CD4) y los macrófagos. Dentro de la célula huésped se crea una copia del ADN viral y se genera una cadena de ADN complementaria. El ADN de doble cadena resultante se copia al cromosoma de la célula por medio de la enzima integrasa viral (IN) convirtiéndose en un provirus que propicia la reproducción del VIH [18].

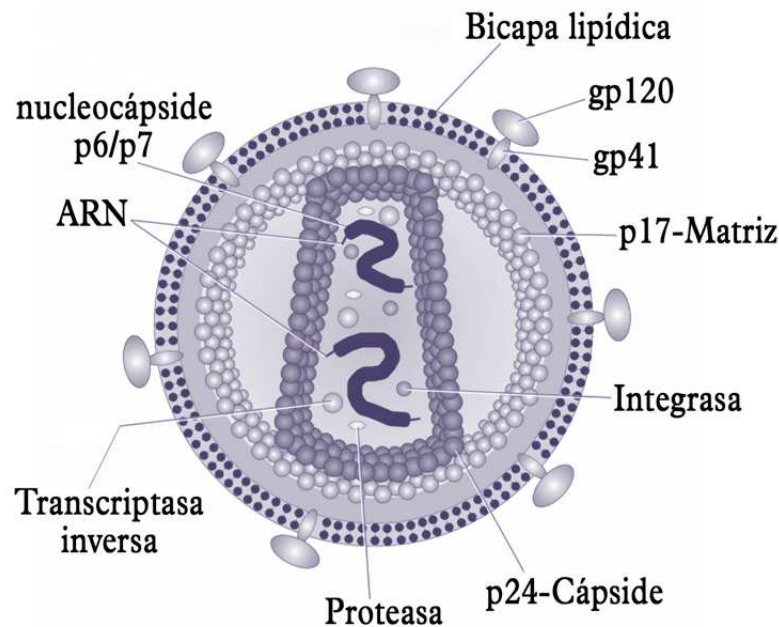


Figura 2-3: El Virus de Inmunodeficiencia Humana [es.wikipedia.org].

2.4. Formas de transmisión

La infección con VIH se da principalmente por medio de relaciones sexuales. Sin embargo, existen dos rutas más de transmisión: por transfusión de sangre o contacto con ella por medio de agujas hipodérmicas o instrumentos quirúrgicos no esterilizados; y de la madre al hijo en el embarazo o la lactancia.

Aunque inicialmente la transmisión sexual se atribuyó a hombres homosexuales, el contagio entre heterosexuales va en aumento siendo cada vez más las mujeres infectadas. Para 1998, el 60% de los casos nuevos de mujeres infectadas se dio por contacto heterosexual, mientras que a mediados de 1999 este porcentaje era del 70%, aumentando así año tras año [18].

Cuando se reportaron los primeros 640 mil casos de SIDA, se realizó un estudio que reveló que más del 33% de los pacientes se había contagiado por el abuso de drogas inyectadas, convirtiéndose así en la segunda forma de transmisión más importante. Ante esta situación las entidades gubernamentales de los Estados Unidos han creado programas de intercambio de jeringas con agujas hipodérmicas [18].

La tercera forma de transmisión se presenta de madre a hijo durante el embarazo o la lactancia. Según [18], estudios han revelado que de cada 10 mujeres embarazadas, una sufre un aborto y de los recién nacidos, del 15 al 40% desarrollan SIDA. Sin embargo, al analizar 219 recién nacidos infectados, se determinó que el 3% logró eliminar la infección. En cuanto

a la lactancia, el riesgo es mayor si la madre se encuentra en el período de infección aguda [18].

2.5. Diagnóstico por laboratorio

Existen dos pruebas básicas que identifican la presencia del VIH en el cuerpo: Análisis de Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) indirecto y el *Western Blot*. El examen de ELISA indirecto consiste en agregar un antígeno específico (molécula que reacciona específicamente con un anticuerpo) en un orificio de una placa de microtitulación para luego agregar en ella el suero a probar. Después de un período de incubación, se realiza un lavado y se agrega una enzima incolora a la placa para el análisis microscópico. El desarrollo de color indica una reacción positiva, es decir, los anticuerpos que se adhieren al antígeno sufren una coloración. Esta unión indica que el anticuerpo reconoce al antígeno por una posible exposición previa a él. Sin embargo, en el caso del VIH, la prueba puede dar falsos positivos, por lo que se recurre a una confirmación de la positividad mediante la prueba del *Western Blot*.

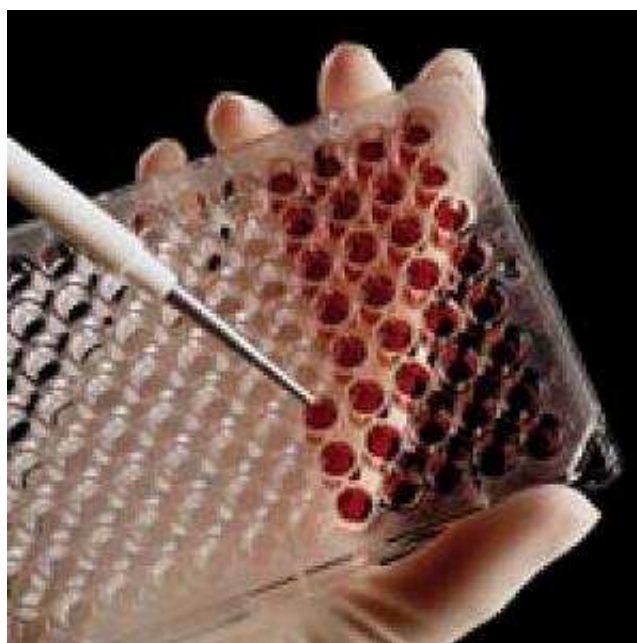


Figura 2-4: Pruebas de laboratorio para la detección del VIH [www.genoprice.com]

El *Western Blot* consiste en separar por tamaño las proteínas presentes en el VIH en una serie de bandas para luego ser puestas en un filtro de nailon que las inmoviliza antes de agregar los anticuerpos. Finalmente, después de la incubación, se realiza un lavado y se agrega una enzima incolora. Los colores en las bandas indican las proteínas específicas a las que se han adherido los anticuerpos y de esta manera se determina la exposición previa de

los anticuerpos al virus [18].

2.6. Control

2.6.1. Control preventivo

Dado que no existe aún una vacuna que prevenga la infección por VIH, el único control preventivo de la enfermedad es evitar la exposición al virus. De esta manera, el contagio puede evitarse con abstinencia sexual, o en su defecto, no tener relaciones sexuales con personas potencialmente infectadas (prostitutas y promiscuos, drogadictos o personas que en general hayan podido tener contacto con agujas hipodérmicas o instrumentos quirúrgicos no esterilizados). Así mismo, es recomendable mantener relaciones sexuales usando condones de látex o poliuretano, evitar el contacto con instrumentos posiblemente contaminados y posponer el embarazo si se sospecha de una infección.

Las instituciones gubernamentales juegan un papel importante en el control preventivo de la enfermedad. Por ejemplo, al exigir a los bancos de donación la realización de pruebas de detección del virus en los donantes, el riesgo de contraer VIH por transfusiones de sangre ha descendido a partir de 1985. En la actualidad se calcula que el riesgo de contraer el virus por transfusiones es de menos de 1 en 400 mil [18].

Además de ello, la educación a niños escolares sobre las formas de contagio del VIH, demuestran que reduce eficazmente la conducta sexual arriesgada en la adolescencia, lo cual disminuye significativamente la probabilidad de infección.

2.6.2. Tratamiento

Si bien la enfermedad por VIH no posee cura, existen medicamentos que pueden retardar la etapa asintomática de la enfermedad y alargar significativamente la vida cuando se presenta el SIDA.

El uso de medicamentos antivirales en *cocteles* se conoce como Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA). Un gran avance en esta forma de control ha sido la creación de una sola dosis que combina los medicamentos necesarios en el tratamiento, los cuales actúan en conjunto sobre cada una de las etapas de reproducción del virus, que si bien muta con gran facilidad, es poco probable que pueda resistirse a todos [21].

Por otra parte, se ha demostrado que el 66% de las mujeres embarazadas infectadas no logran transmitir el virus al recién nacido si se le administra zidovudina (AZT) a la madre durante la gestación y al bebé durante 12 semanas después del nacimiento [18].

2.6.3. Expectativas de una vacuna contra el VIH

A mediados de los 80, cuando recién se había descubierto el VIH, eran grandes las esperanzas de crear una vacuna para prevenir la infección por el virus.

Se ha estudiado la posibilidad de crear una vacuna contra el VIH considerando dos tipos: una vacuna preventiva que genere inmunidad en personas no infectadas o una terapéutica que impida el ingreso del VIH en otras células del sistema inmunológico cuando el paciente ya está infectado.

La mayoría de las vacunas para prevenir la infección provocada por un virus constan de virus muertos íntegros o virus atenuados incapaces de producir una infección grave. Su función es engañar al sistema inmunológico con el fin de producir anticuerpos que reconozcan y ataquen de manera eficaz el verdadero virus en caso de que logre entrar al cuerpo. Sin embargo, dado que en el VIH a diferencia de otros virus, puede copiar su ARN al ADN e integrarse a los cromosomas de la célula, se corre el riesgo que una vacuna con el virus pueda contagiar a la persona. Aun cuando se modificara lo suficiente para no producir la enfermedad, el virus podría ocasionar cambios en el ADN celular de tal manera que convierta la célula en una cancerosa [7].

En vista de los problemas anteriores, se optó por desarrollar una vacuna a partir de la proteína gp120 de la superficie viral, la cual pretendía estimular el sistema inmunológico sintetizando anticuerpos neutralizantes, es decir, anticuerpos capaces de bloquear la entrada del virus a la célula. Sin embargo, este tipo de vacuna estimulaba la vía del sistema inmunológico mediada por células, la cual talvés era necesaria para destruir una célula que fuera infectada. Además de ello, el VIH es capaz de mutar rápidamente generando cambios en su cubierta, lo que impide la detección de la proteína por los anticuerpos. Por último, se comprobó que los individuos infectados generaban por sí solos estos anticuerpos sin que modificaran el curso de la enfermedad [7].

A pesar de los inconvenientes, los investigadores a nivel mundial siguen con la esperanza de encontrar una vacuna. Los estudios en la actualidad se basan en personas que han sido expuestas al virus sin llegar a padecer SIDA [7].

3 Modelo de propagación y control constante del VIH-SIDA

En este capítulo se plantea un modelo de propagación del VIH-SIDA mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales integrando prevención y tratamiento con medicamentos de la enfermedad. Se realiza un análisis de estabilidad del modelo y se presentan simulaciones que ilustran los resultados obtenidos analíticamente basados en datos, algunos tomados de forma hipotética y otros de [14]. Es importante tener en cuenta que las unidades de tiempo se dan en años.

Para el planteamiento del modelo se tiene en cuenta que el principal medio de propagación del VIH se da por contacto sexual con un individuo infectado y que la terapia antiviral retrasa los efectos de la enfermedad en las personas infectadas. Por esta razón, en la población humana se distinguen dos grupos: susceptibles e infectados, siendo a su vez la población de infectados dividida en tratados y no tratados.

De esta manera, sea

$x(t)$: número promedio de personas sexualmente activas susceptibles en un tiempo t .

$y(t)$: número promedio de personas sexualmente activas infectadas en un tiempo t .

$z(t)$: número promedio de personas sexualmente activas infectadas que reciben terapia antiviral en un tiempo t .

Así, la población total sexualmente activa en un tiempo t está dada por

$$N(t) = x(t) + y(t) + z(t).$$

En adelante se escribirá x , y , z y N para referirse a las funciones $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ y $N(t)$ respectivamente.

Los parámetros que intervienen en el planteamiento del sistema son:

- Δ : flujo constante de personas que ingresan a la población susceptible.
- δ : número promedio de compañeros sexuales.
- β : probabilidad de transmisión por contacto sexual entre una persona susceptible y una persona infectada que no recibe tratamiento.

- σ : probabilidad de transmisión por contacto sexual entre una persona susceptible y una persona infectada que recibe tratamiento.
- μ : tasa de terminación de la vida sexual activa.
- f : fracción de personas susceptibles que toman medidas preventivas.
- α : tasa de muerte de las personas infectadas que no reciben tratamiento.
- ω : tasa de muerte de las personas infectadas que reciben tratamiento.
- $1 - g$: fracción de personas infectadas que reciben tratamiento.
- $\lambda(\frac{y}{N}) = \delta\beta\frac{y}{N}$, $\lambda(\frac{z}{N}) = \delta\sigma\frac{z}{N}$: fuerzas de la infección.
- $\lambda(\frac{y}{N})(1 - f)x$, $\lambda(\frac{z}{N})(1 - f)x$: incidencias estándar.

En la **Figura 3-1** se muestra el diagrama de compartimientos del proceso infeccioso en donde se relacionan las variables y parámetros considerados anteriormente:

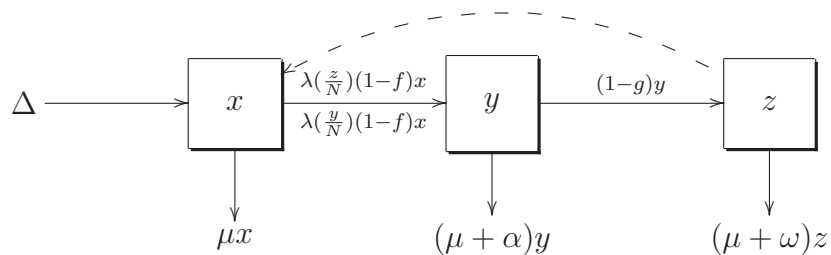


Figura 3-1: Dinámica del VIH con prevención y tratamiento por terapia antiviral.

De esta manera, se plantea el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que representa la dinámica de la enfermedad:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - f)x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - f)x - \mu x \\
 \frac{dy}{dt} &= \delta\beta\frac{y}{N}(1 - f)x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - f)x - (\mu + \alpha)y - (1 - g)y \\
 \frac{dz}{dt} &= (1 - g)y - (\mu + \omega)z
 \end{aligned} \tag{3-1}$$

donde, $\Delta, \delta > 0$; $0 < f, g, \mu, \alpha, \omega, \beta, \sigma < 1$ y condiciones iniciales $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$, $z(0) = z_0$.

Ahora, dado que $N = x + y + z$, entonces

$$\begin{aligned}
 \frac{dN}{dt} &= \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} + \frac{dz}{dt} \\
 &= \Delta - \mu N - \alpha y - \omega z.
 \end{aligned} \tag{3-2}$$

Por lo tanto,

$$\frac{dN}{dt} + \mu N = \Delta - \alpha y - \omega z. \quad (3-3)$$

En ausencia de la enfermedad, es decir, suponiendo una población enteramente susceptible (N_0), la ecuación (3-3) se transforma en:

$$\frac{dN}{dt} + \mu N = \Delta \quad \text{con } N(0) = N_0,$$

cuya solución analítica es:

$$N = \frac{\Delta}{\mu} + \left(N_0 - \frac{\Delta}{\mu} \right) e^{-\mu t}.$$

De donde, si $t \rightarrow \infty$, la población N se aproximará a $\frac{\Delta}{\mu}$.

Por lo tanto, la región de sentido epidemiológico es:

$$\Omega = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{R}^3 : x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0 \text{ y } 0 \leq N = x + y + z \leq \frac{\Delta}{\mu} \right\}.$$

Teorema 3.0.1. Ω es una región positivamente invariante para el sistema (3-1).

Demostración. Para demostrar que Ω es positivamente invariante es necesario y suficiente probar que para todo $t > 0$, toda solución de (3-1) se mantiene en Ω . En efecto, de (3-2) se tiene que:

$$\frac{dN}{dt} \leq \Delta - \mu N. \quad (3-4)$$

Por lo tanto aplicando el principio de comparación de desigualdades diferenciales [1], se tiene que

$$0 \leq N \leq \frac{\Delta}{\mu} + \left(N_0 - \frac{\Delta}{\mu} \right) e^{-\mu t}.$$

Así, cuando $t \rightarrow \infty$, $0 \leq N \leq \frac{\Delta}{\mu}$ y por lo tanto, Ω es una región positivamente invariante para el sistema (3-1)

□

Con el teorema se tiene que la población total, dada por la suma de las soluciones del sistema ($N = x + y + z$), tiene sentido epidemiológico, ya que a medida que transcurre el tiempo será positiva o cero, sin que su número exceda en algún momento la cantidad de personas que habrían en caso de no existir personas infectadas.

3.1. Proceso de Poisson

El proceso de Poisson es un método estadístico de suma importancia en epidemiología, ya que ayuda a determinar el tiempo que puede tardar una persona en estado infeccioso o tratado. En el modelo presentado, nótese que la salida de una persona de la población infectada no tratada con terapia antiviral se debe a tres causas: el paso a la población tratada o la terminación de la vida sexual por causas naturales o debido a la enfermedad. De esta manera, la tasa de salida de la población y está dada por $\gamma = \mu + \alpha + 1 - g$.

Así, si t es el tiempo transcurrido después de que una persona ha sido infectada, la probabilidad de que salga de la población infectada no tratada entre un tiempo t y $t + \Delta t$ es por definición [16]:

$$Y(\text{Transición entre } t \text{ y } t + \Delta t) = \gamma \Delta t,$$

por lo que la probabilidad de no salir de la población y entre un tiempo t y $t + \Delta t$ es $1 - \gamma \Delta t$.

Ahora, si la probabilidad de que una persona continúe en esta población en un tiempo t es $P(t)$, la probabilidad de que siga allí en un tiempo $t + \Delta t$ es:

$$P(t + \Delta t) = P(t) [1 - \gamma \Delta t],$$

ya que continuar en el estado infeccioso no tratado en un tiempo t y no salir de allí entre el tiempo t y $t + \Delta t$ son dos hechos mutuamente excluyentes.

Así, en un intervalo de tiempo muy corto ($\Delta t \rightarrow 0$), se tiene que

$$\frac{1}{P(t)} P'(t) = -\gamma,$$

de donde, la probabilidad de que una persona continúe en el compartimiento y en un tiempo t es:

$$P(t) = e^{-\gamma t}$$

y la distribución de probabilidad está dada por

$$H(t) = P(t_1 \leq t) = 1 - P(t < t_1).$$

Pero la probabilidad de que una persona esté en y para un tiempo t menor que t_1 es $e^{-\gamma t}$, de donde

$$H(t) = 1 - e^{-\gamma t}$$

Además, según [9], se tiene que la función de densidad $h(t)$ está dada por

$$H'(t) = h(t) = \gamma e^{-\gamma t}.$$

Según [8], la esperanza o expectativa de permanecer en y está dada por

$$E[y] = \int_0^{\infty} t \gamma e^{-\gamma t} dt = \frac{1}{\gamma} = \frac{1}{\mu + \alpha + (1 - g)} \quad (3-5)$$

De manera análoga, se tiene que la expectativa de permanecer en el compartimiento z es:

$$E[z] = \frac{1}{\theta} = \frac{1}{\mu + \omega} \quad (3-6)$$

3.2. Número Básico de Reproducción

En epidemiología, el número básico de reproducción R_0 representa el número de infecciones secundarias producidas al introducir un individuo infectado en una población susceptible. Además, si $R_0 < 1$ la enfermedad desaparece del medio y si $R_0 > 1$ persistirá en la población convirtiéndose en epidemia [11].

Matemáticamente el R_0 puede ser obtenido a partir del radio espectral de la matriz de la siguiente generación [16], esto es:

$$R_0 = \rho(GA^{-1}) = \text{máx}(\lambda_i), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

donde GA^{-1} es la matriz de la siguiente generación y λ_i representa su i -ésimo valor propio.

En nuestro caso se tiene que:

$$G = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \kappa_1 & \kappa_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad A^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu} & -\frac{\kappa_2(1-g)}{\mu\gamma\theta} & -\frac{\kappa_1}{\mu\gamma} & -\frac{\kappa_2}{\mu\theta} \\ 0 & \frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1-g}{\gamma\theta} & \frac{1}{\theta} & 0 \end{pmatrix}$$

donde,

$$\begin{aligned} \theta &= \mu + \omega & \gamma &= \mu + \alpha + (1 - g) \\ \kappa_1 &= \delta\beta(1 - f) & \kappa_2 &= \delta\sigma(1 - f). \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$GA^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\kappa_1}{\gamma} + \frac{\kappa_2(1-g)}{\gamma\theta} & \frac{\kappa_2}{\theta} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y así,

$$R_0 = \frac{\kappa_1}{\gamma} + \frac{\kappa_2(1-g)}{\gamma\theta}, \quad (3-7)$$

es decir,

$$R_0 = \tilde{R}_0 + \bar{R}_0$$

donde,

$$\tilde{R}_0 = \frac{\delta\beta(1-f)}{\mu + \alpha + 1 - g} \quad \text{y} \quad \bar{R}_0 = \frac{\delta\sigma(1-f)(1-g)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + 1 - g)}.$$

Basados en(3-5) y dado que $\delta\beta(1 - f)$ es el número de nuevos infectados que genera una persona no tratada que no toma medidas preventivas, entonces \tilde{R}_0 representa el número de personas infectadas que genera un individuo de la población y durante su estadía en este compartimiento.

De la misma forma, \bar{R}_0 representa el número de personas infectadas que genera un individuo de la población z durante su estadía en este compartimiento y teniendo en cuenta su paso por la población y .

3.3. Estrategias de control

Cuando $R_0 > 1$, es muy importante establecer qué valores de f y $1 - g$ reducen este número hasta hacerlo menor que 1, lo cual se logra expresando R_0 en función de f y $1 - g$. De esta manera tenemos que

$$R_0(f, 1 - g) = \frac{\delta\beta(1 - f)}{\mu + \alpha + 1 - g} + \frac{\delta\sigma(1 - f)(1 - g)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + 1 - g)}.$$

Suponiendo que no hay personas que reciben tratamiento con terapia antiviral y que se usará sólo el control preventivo (uso de preservativo), para hacer $R_0(f, 0) < 1$ es necesario que

$$f > 1 - \frac{\mu + \alpha}{\delta\beta}.$$

Pero, dado que

$$R_0(0, 0) = \frac{\delta\beta}{\mu + \alpha},$$

representa el número básico de reproducción en el caso en el que no hay ningún tipo de control, entonces

$$f > \frac{R_0(0, 0) - 1}{R_0(0, 0)}$$

es la fracción de protección necesaria para controlar una epidemia sin hacer uso del tratamiento en los infectados.

Así mismo, haciendo sólo uso del control por tratamiento ($R_0(0, 1 - g)$), se tiene que para $\frac{\delta\sigma}{\mu + \omega} < 1$,

$$1 - g > \frac{(\mu + \omega)(\mu + \alpha)(R_0(0, 0) - 1)}{\mu + \omega - \delta\sigma}$$

es la fracción de personas necesarias para controlar una epidemia haciendo sólo uso del tratamiento en los infectados. Nótese que en algunos casos puede suceder que $\mu + \omega - \delta\sigma < 0$ o incluso que $1 - g > 1$, lo cual significa que no es suficiente aplicar sólo el tratamiento para controlar la enfermedad.

La **Figura 3-2** muestra las soluciones del modelo sin control ($f = 0$ y $1 - g = 0$) y control constante ($f = 0,3$ y $1 - g = 0,5$). En ella se observa que la influencia de los controles logra aumentar significativamente la población de personas susceptibles y disminuye eficazmente la población de personas infectadas.

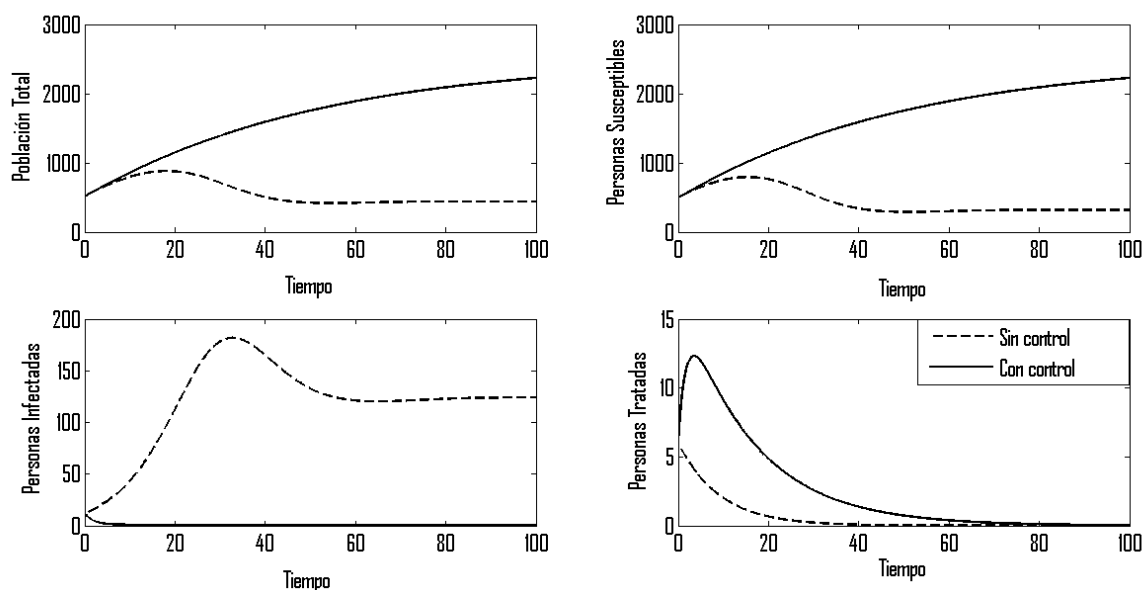


Figura 3-2: Soluciones del modelo con $\Delta = 50$; $\delta = 3$; $\beta = 0,1637$; $\sigma = 0,02$; $\mu = 0,02$; $\alpha = 0,333$; $\omega = 0,09$; $x_0 = 500$; $y_0 = 12$; $z_0 = 6$.

3.4. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad

En adelante, para simplificar los cálculos, se llamará:

$$\begin{aligned} \theta &= \mu + \omega & \gamma &= \mu + \alpha + (1 - g) \\ \kappa_1 &= \delta\beta(1 - f) & \kappa_2 &= \delta\sigma(1 - f). \end{aligned}$$

De esta manera, el sistema (3-1) queda escrito como:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \Delta - \frac{\kappa_1 y + \kappa_2 z}{x + y + z} x - \mu x \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{\kappa_1 y + \kappa_2 z}{x + y + z} x - \gamma y \\ \frac{dz}{dt} &= (1 - g)y - \theta z. \end{aligned} \tag{3-8}$$

Los puntos de equilibrio del sistema (3-8) están dados por las soluciones del sistema homogéneo:

$$\Delta - \frac{\kappa_1 y + \kappa_2 z}{x + y + z} x - \mu x = 0 \quad (3-9)$$

$$\frac{\kappa_1 y + \kappa_2 z}{x + y + z} x - \gamma y = 0 \quad (3-10)$$

$$(1 - g)y - \theta z = 0. \quad (3-11)$$

Sumando (3-9) y (3-10) tenemos

$$x = \frac{\Delta - (\mu + \alpha + (1 - g))y}{\mu}.$$

Despejando y de (3-11) y reemplazándolo en x , se obtiene

$$x = \frac{\Delta(1 - g) - \theta\gamma z}{\mu(1 - g)}.$$

Reemplazando los valores de x y y en (3-10), se obtiene

$$z_1 = 0$$

$$z_2 = \frac{\Delta(1 - g) [\kappa_1\theta + \kappa_2(1 - g) - \theta\gamma]}{\theta\gamma [(1 - g)(\kappa_2 + \mu) + \theta(\kappa_1 + \mu - \gamma)]}.$$

Finalmente, reemplazando z_1 y z_2 en x y y , se obtiene que $x_1 = \frac{\Delta}{\mu}$, $y_1 = 0$ y:

$$x_2 = \frac{\Delta}{\mu} - \frac{\Delta [\kappa_1\theta + \kappa_2(1 - g) - \theta\gamma]}{\mu [(1 - g)(\kappa_2 + \mu) + \theta(\kappa_1 + \mu - \gamma)]}$$

$$y_2 = \frac{\Delta [\kappa_1\theta + \kappa_2(1 - g) - \theta\gamma]}{\gamma [(1 - g)(\kappa_2 + \mu) + \theta(\kappa_1 + \mu - \gamma)]}.$$

Haciendo $\psi = (1 - g)(\kappa_2 + \mu) + \theta(\kappa_1 + \mu - \gamma)$ para reducir los cálculos y reescribiendo las coordenadas en términos del número básico de reproducción, se obtienen los puntos de equilibrio:

$$E_1 = \left(\frac{\Delta}{\mu}, 0, 0 \right); \quad E_2 = (x_2, y_2, z_2)$$

donde,

$$x_2 = \frac{\Delta}{\mu} - \frac{\Delta\theta\gamma(R_0 - 1)}{\mu\psi} \quad y_2 = \frac{\Delta\theta(R_0 - 1)}{\psi} \quad z_2 = \frac{\Delta(1 - g)(R_0 - 1)}{\psi}.$$

E_1 es llamado equilibrio libre de infección y E_2 equilibrio endémico de la enfermedad. Nótese que si $R_0 = 1$, $E_2 = E_1$ y además, dado que las coordenadas de E_2 pueden ser escritas de la forma:

$$\begin{aligned} x_2 &= \frac{\Delta}{\mu} \left(1 - \frac{R_0 - 1}{R_0 - 1 + \frac{\mu}{\gamma} \left(\frac{1-g}{\theta} + 1 \right)} \right) \\ y_2 &= \frac{\Delta(R_0 - 1)}{\gamma \left(R_0 - 1 + \frac{\mu}{\gamma} \left(\frac{1-g}{\theta} + 1 \right) \right)} \\ z_2 &= \frac{\Delta(1 - g)(R_0 - 1)}{\theta\gamma \left(R_0 - 1 + \frac{\mu}{\gamma} \left(\frac{1-g}{\theta} + 1 \right) \right)} \end{aligned}$$

entonces, $E_2 \notin \Omega$ cuando

$$1 - \frac{\mu}{\gamma} \left(\frac{1-g}{\theta} + 1 \right) < R_0 < 1.$$

Ahora, la matriz Jacobiana asociada a la linealización del sistema (3-8) en el punto de equilibrio genérico $E = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ es:

$$J(E) = \begin{pmatrix} \frac{p}{N^2}\bar{x} - \frac{p}{N} - \mu & \frac{-\kappa_1\bar{N}+p}{N^2}\bar{x} & \frac{-\kappa_2\bar{N}+p}{N^2}\bar{x} \\ -\frac{p}{N^2}\bar{x} + \frac{p}{N} & \frac{\kappa_1\bar{N}-p}{N^2}\bar{x} - \gamma & \frac{\kappa_2\bar{N}-p}{N^2}\bar{x} \\ 0 & 1 - g & -\theta \end{pmatrix}$$

donde

$$p = \kappa_1\bar{y} + \kappa_2\bar{z} \quad y \quad \bar{N} = \bar{x} + \bar{y} + \bar{z}.$$

3.4.1. Análisis de estabilidad del equilibrio libre de la enfermedad

Los siguientes teoremas son resultado del análisis de estabilidad local y global del equilibrio E_1 del sistema (3-8).

Teorema 3.4.1. *Estabilidad local del equilibrio E_1 para el sistema (3-8).*

- Si $R_0 < 1$, el punto de equilibrio E_1 es local y asintóticamente estable.
- Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio E_1 es inestable.
- Si $R_0 = 1$, el punto de equilibrio E_1 es un punto no Hiperbólico, es decir, se debe recurrir a otro criterio para definir la estabilidad de este punto.

Demostración. La matriz Jacobiana asociada a la linealización de (3-8) evaluada en E_1 está dada por

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\mu & -\kappa_1 & -\kappa_2 \\ 0 & \kappa_1 - \gamma & \kappa_2 \\ 0 & (1 - g) & -\theta \end{pmatrix}.$$

Así, el polinomio característico de $J(E_1)$ es:

$$P(\lambda) = (\lambda + \mu)P_2(\lambda) \tag{3-12}$$

donde $P_2(\lambda) = \lambda^2 + a\lambda + b$ con:

$$a = \theta + \gamma(1 - \tilde{R}_0) \quad \text{y} \quad b = \theta\gamma(1 - R_0).$$

Luego, como $\mu > 0$, entonces $\lambda_1 = -\mu < 0$ y,

- Si $R_0 < 1$, entonces $b > 0$ y además,

$$0 < \bar{R}_0 < 1 - \frac{\kappa_1}{\gamma};$$

por lo tanto $a > 0$ y, por el criterio de Routh-Hurwitz [11], las dos raíces de $P_2(\lambda)$ tienen parte real negativa. Luego, el punto de equilibrio E_1 es local y asintóticamente estable.

- Si $R_0 > 1$, $b < 0$ y por el criterio de Routh-Hurwitz se tiene que $P_2(\lambda)$ posee al menos una raíz con parte real positiva, lo que hace de E_1 un punto de equilibrio inestable.
- Si $R_0 = 1$, entonces

$$P(\lambda) = \lambda(\lambda + \mu) \left(\lambda + \theta + \gamma(1 - \tilde{R}_0) \right).$$

Así, $P(\lambda)$ posee una raíz igual a cero. Se concluye que el punto de equilibrio E_1 es un punto *no Hiperbólico*.

□

En la **Figura 3-3** se muestran las soluciones del sistema cuando $R_0 < 1$. En ella se observa que la población susceptible se aproxima a la población total, mientras que las poblaciones infectadas (tratadas y no tratadas) tienden a ser cero, lo que indica la desaparición de la enfermedad.

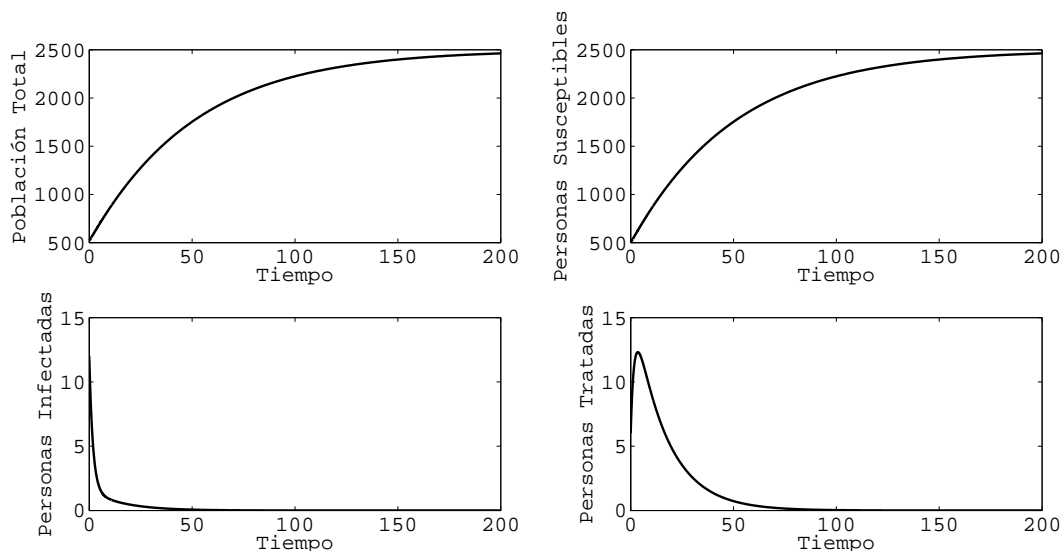


Figura 3-3: Soluciones del sistema con $R_0 = 0,6268$: $\Delta = 50$, $\delta = 3$, $\beta = 0,1637$, $f = 0,3$, $\sigma = 0,02$, $\mu = 0,02$, $\alpha = 0,333$, $\omega = 0,09$ y $1 - g = 0,5$; $x_0 = 500$, $y_0 = 12$ y $z_0 = 6$

Teorema 3.4.2. *Función de Lyapunov para E_1 del sistema (3-8).*

Si $R_0 \leq 1$, la función vectorial $V(x, y, z) = \frac{1}{\gamma}y + \frac{\kappa_2}{\gamma\theta}z$ es una función de Lyapunov para E_1 del sistema (3-8).

Demostración. Sea $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$ una función de clase $C^1(\Omega)$ tal que

$$V(x, y, z) = c_0x + c_1y + c_2z.$$

Se debe hallar c_0 , c_1 y c_2 que satisfagan las condiciones de Lyapunov:

- $V(E_1) = 0$. De esta forma obtenemos que $c_0 = 0$.
- Para que $V(x, y, z) \geq 0$ para todo $(x, y, z) \in \Omega$, debe suceder que $c_1 > 0$ y $c_2 > 0$.
- Como $\frac{dV}{dt} = c_1 \frac{dy}{dt} + c_2 \frac{dz}{dt}$, entonces:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= c_1 \left(\frac{\kappa_1 y}{N} x + \frac{\kappa_2 z}{N} x - \gamma y \right) + c_2 ((1-g)y - \theta z) \\
&= c_1 \left(\frac{\kappa_1 y}{N} (N - y - z) + \frac{\kappa_2 z}{N} (N - y - z) - \gamma y \right) + c_2 ((1-g)y - \theta z) \\
&= y (c_1 \kappa_1 - c_1 \gamma + c_2 (1-g)) + z (c_1 \kappa_2 - c_2 \theta) - c_1 \frac{y+z}{N} (\kappa_1 y + \kappa_2 z) \\
&= y \left(c_1 \gamma \tilde{R}_0 - c_1 \gamma + c_2 (1-g) \right) + z \left(c_1 \frac{\gamma \theta}{1-g} \bar{R}_0 - c_2 \theta \right) - c_1 \frac{y+z}{N} (\kappa_1 y + \kappa_2 z) \\
&= y c_1 \gamma \left(\tilde{R}_0 - 1 + \frac{c_2 (1-g)}{c_1 \gamma} \right) + z c_1 \frac{\gamma \theta}{1-g} \left(\bar{R}_0 - \frac{c_2 (1-g)}{c_1 \gamma} \right) \\
&\quad - c_1 \frac{y+z}{N} (\kappa_1 y + \kappa_2 z).
\end{aligned}$$

Así, para obtener $\frac{dV}{dt} \leq 0$, hacemos $c_1 = \frac{1}{\gamma}$ y $c_2 = \frac{\kappa_2}{\gamma \theta}$, y en efecto, cuando $R_0 \leq 1$:

$$\frac{dV}{dt} = y(R_0 - 1) - \frac{y+z}{N} \left(\tilde{R}_0 y + \frac{\bar{R}_0 \theta}{1-g} z \right) \leq 0.$$

Por lo tanto, $V(x, y, z) = \frac{1}{\gamma} y + \frac{\kappa_2}{\gamma \theta} z$ es una función de Lyapunov para E_1 del sistema (3-8). □

Teorema 3.4.3. *Estabilidad global del equilibrio E_1 para el sistema (3-8).*

Si $R_0 \leq 1$ el equilibrio E_1 es globalmente estable.

Demostración. Sea:

$$S = \{(x, y, z) \neq E_1 \in \Omega : V(x, y, z) = 0\} = \left\{ (x, y, z) \in \Omega : x \neq \frac{\Delta}{\mu}, y = z = 0 \right\}$$

el conjunto donde se anula la función $V(x, y, z)$. Sea $S_0 \in S$. La solución del sistema (3-8) con condición inicial S_0 satisface la ecuación:

$$\frac{dx}{dt} = \Delta - \mu x$$

cuya solución es

$$x(t) = \frac{\Delta}{\mu} + \left(x_0 - \frac{\Delta}{\mu} \right) e^{-\mu t},$$

la cual se aproxima a $\frac{\Delta}{\mu}$ cuando $t \rightarrow +\infty$. Por lo tanto, toda solución del sistema (3-8) que entre a S se aproximará asintóticamente al equilibrio E_1 .

Ahora, si $(x, y, z) \in \Omega - S$, tomemos:

$$V(x, y, z) = \frac{1}{\gamma}y + \frac{\kappa_2}{\gamma\theta}z \quad (3-13)$$

Luego,

- $V(E_1) = 0$,
- $V(x, y, z) > 0$ para todo $(x, y, z) \neq E_1$
- Derivando V respecto a t obtenemos:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{dy}{dt} + \frac{\kappa_2}{\gamma\theta} \frac{dz}{dt}.$$

Sustituyendo $\frac{dy}{dt}$ y $\frac{dz}{dt}$,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{\kappa_1 y}{N}x + \frac{\kappa_2 z}{N}x - \gamma y \right) + \frac{\kappa_2}{\gamma\theta} ((1-g)y + \theta z).$$

De donde, al simplificar resulta:

$$\frac{dV}{dt} = y(R_0 - 1) - \frac{y+z}{N} \left(\tilde{R}_0 y + \frac{\bar{R}_0 \theta}{1-g} z \right).$$

Por lo tanto, en la región $\Omega - S$ se tiene que $\frac{dV}{dt} < 0$ para $R_0 \leq 1$.

De esta manera, (3-13) es una función de Lyapunov para el equilibrio E_1 en $\Omega - S$ según [10].

Por lo tanto, E_1 es global y asintóticamente estable. □

3.4.2. Análisis de estabilidad del equilibrio endémico

El siguiente teorema es resultado del análisis de estabilidad local del equilibrio E_2 del sistema (3-8).

Teorema 3.4.4. *Estabilidad local del equilibrio E_2 del sistema (3-8)*

- Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio E_2 es local y asintóticamente estable.
- Si $R_0 < 1$, el punto de equilibrio E_2 es inestable.

Demostración. La matriz Jacobiana asociada a la linealización del sistema (3-8) en el equilibrio E_2 está dada por:

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} \\ -\mu - J_{11} & -\gamma - J_{12} & -J_{13} \\ 0 & (1-g) & -\theta \end{pmatrix},$$

donde,

$$\begin{aligned} J_{11} &= -\mu - \frac{\theta\gamma(R_0 - 1)}{R_0(\theta + 1 - g)} \\ J_{12} &= \gamma \left[\frac{\theta(R_0 - 1)}{R_0(\theta + 1 - g)} - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right] \\ J_{13} &= \theta\gamma \left[\frac{R_0 - 1}{R_0(\theta + 1 - g)} - \frac{\bar{R}_0}{R_0(1 - g)} \right]. \end{aligned}$$

Así, el polinomio característico de $J(E_2)$ es de la forma,

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0$$

donde,

$$\begin{aligned} a_2 &= -Tr(J(E_2)) \\ a_1 &= -(\theta + \gamma)J_{11} + (\theta + \mu)J_{12} + (1 - g)J_{13} + \theta\gamma \\ a_0 &= -det(J(E_2)). \end{aligned}$$

Es decir,

$$\begin{aligned} a_0 &= \frac{\theta\gamma(R_0 - 1)}{R_0} \left(\mu + \frac{\theta\gamma}{\theta + 1 - g} \right) \\ a_1 &= \mu\theta + \frac{\theta\gamma(R_0 - 1)}{R_0(\theta + 1 - g)}(\mu + \gamma + \theta) + \gamma\mu \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) + \frac{\theta\gamma(R_0 - 1)}{R_0} \\ a_2 &= \mu + \frac{2\theta\gamma(R_0 - 1)}{R_0(\theta + 1 - g)} + \gamma \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) + \theta. \end{aligned}$$

De esta manera se tiene que:

- Si $R_0 > 1$, entonces $a_2 > 0$, $a_0 > 0$ y

$$\begin{aligned}
a_2 a_1 - a_0 = & \frac{\theta \gamma (R_0 - 1)}{R_0 (\theta + 1 - g)} \left[\mu \left(\mu + \gamma + 4\theta + 3\gamma \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) \right) \right. \\
& + \frac{2\theta \gamma (R_0 - 1)}{R_0} \left(1 + \frac{\mu + \gamma + \theta}{\theta + 1 - g} \right) + \gamma \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) (\gamma + \theta) + \theta^2 \left. \right] \\
& + \mu \left[\theta(\mu + \theta) + \gamma \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) \left(\mu + 2\theta + \gamma \left(1 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) \right) \right] \\
& + \frac{\theta \gamma (R_0 - 1)}{R_0} \left[\gamma \left(2 - \frac{\tilde{R}_0}{R_0} \right) + \theta \right]
\end{aligned}$$

Por lo tanto $a_2 a_1 - a_0 > 0$ y por el criterio de Routh-Hurwitz se tiene que todas las raíces de $P(\lambda)$ son negativas. Así, E_2 es un punto de equilibrio local y asintóticamente estable.

- Si $R_0 < 1$ se tiene que $a_0 < 0$ y por el criterio de Routh-Hurwitz, $P(\lambda)$ posee al menos una raíz con parte real positiva. Luego E_2 es un punto de equilibrio inestable.

□

En la **Figura 3-4** se muestran las soluciones del sistema cuando $R_0 > 1$. En ella se observa que la población susceptible es menor que la población total, mientras que las personas infectadas (tratadas y no tratadas) aumentan hasta alcanzar su estado de equilibrio.

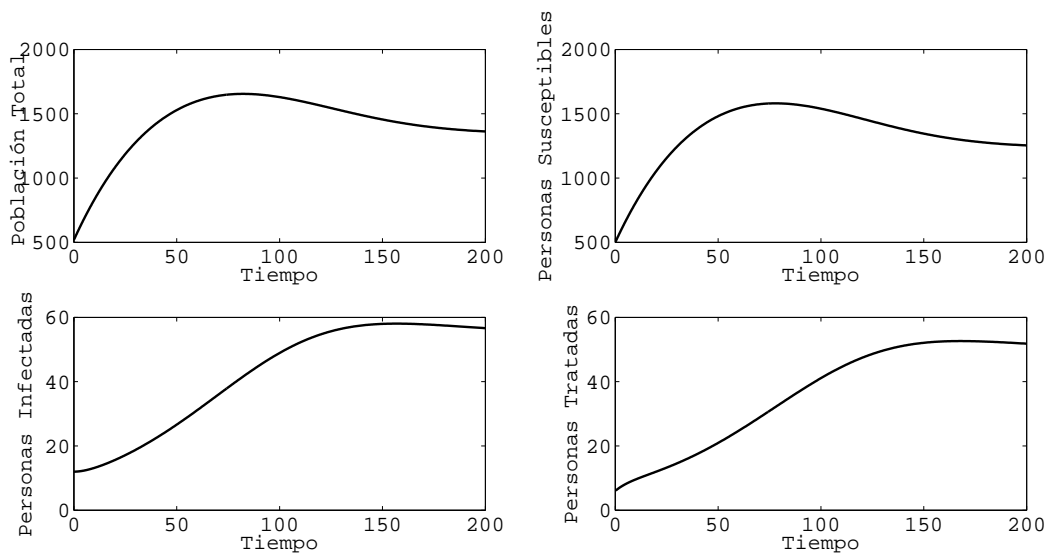


Figura 3-4: Soluciones del sistema con $R_0 = 1,0841$: $\Delta = 50$, $\delta = 3$, $\beta = 0,1637$, $f = 0,1$, $\sigma = 0,02$, $\mu = 0,02$, $\alpha = 0,333$, $\omega = 0,09$ y $1 - g = 0,1$; $x_0 = 500$, $y_0 = 12$ y $z_0 = 6$, lo cual genera el punto de equilibrio $E_2 \approx (1251, 55, 50)$

4 Análisis de sensibilidad

En este capítulo se realiza un análisis de sensibilidad para el Número Básico de Reproducción y el equilibrio endémico. Este análisis nos ayuda a determinar cuánto influye la variación de un parámetro en el Número Básico de Reproducción y en el equilibrio endémico para el modelo planteado. De esta manera, cuando se realizan pequeñas variaciones en el parámetro con mayor índice de sensibilidad, habrán grandes cambios en la dinámica del modelo (ver [2]).

Según [2], si un parámetro P depende explícitamente de otro p , su índice de sensibilidad está dado por:

$$I_p^P = \frac{p}{P} \frac{\partial P}{\partial p}.$$

4.1. Análisis de sensibilidad para el R_0

Dado que el Número Básico de Reproducción está en términos de \tilde{R}_0 y \bar{R}_0 , se determinan también los índices de sensibilidad para estos dos números.

Así, los índices de sensibilidad de \tilde{R}_0 están dados por

$$\begin{aligned} I_{\delta}^{\tilde{R}_0} &= 1, & I_{\beta}^{\tilde{R}_0} &= 1, & I_f^{\tilde{R}_0} &= 1 - \frac{1}{1-f}, \\ I_{\mu}^{\tilde{R}_0} &= -\frac{\mu}{\gamma}, & I_{\alpha}^{\tilde{R}_0} &= -\frac{\alpha}{\gamma}, & I_{1-g}^{\tilde{R}_0} &= -\frac{1-g}{\gamma}. \end{aligned}$$

Igualmente, los índices de sensibilidad de \bar{R}_0 están dados por

$$\begin{aligned} I_{\delta}^{\bar{R}_0} &= 1, & I_{\sigma}^{\bar{R}_0} &= 1, & I_f^{\bar{R}_0} &= 1 - \frac{1}{1-f}, & I_{\omega}^{\bar{R}_0} &= -\frac{\omega}{\theta}, \\ I_{\mu}^{\bar{R}_0} &= -\frac{\mu(\theta + \gamma)}{\gamma\theta}, & I_{\alpha}^{\bar{R}_0} &= -\frac{\alpha}{\gamma}, & I_{1-g}^{\bar{R}_0} &= \frac{\mu + \alpha}{\gamma}. \end{aligned}$$

Finalmente, los índices de sensibilidad de R_0 son:

$$I_{\delta}^{R_0} = 1, \quad I_{\beta}^{R_0} = \frac{\kappa_1 \theta}{\kappa_1 \theta + \kappa_2 (1-g)}, \quad I_{\sigma}^{R_0} = \frac{\kappa_2 (1-g)}{\kappa_1 \theta + \kappa_2 (1-g)},$$

$$I_f^{R_0} = 1 - \frac{1}{1-f}, \quad I_\mu^{R_0} = -\frac{\mu(\kappa_1\theta^2 + \kappa_2(1-g)(\theta + \gamma))}{\gamma\theta(\kappa_1\theta + \kappa_2(1-g))},$$

$$I_\alpha^{R_0} = -\frac{\alpha}{\gamma}, \quad I_{1-g}^{R_0} = \frac{(1-g)(\kappa_2(\mu + \alpha) - \kappa_1\theta)}{\gamma(\kappa_1\theta + \kappa_2(1-g))}, \quad I_\omega^{R_0} = -\frac{\kappa_2(1-g)\omega}{\theta(\kappa_1\theta + \kappa_2(1-g))}.$$

Además, tomando $\delta = 3$, $\beta = 0,1637$, $f = 0,3$, $\sigma = 0,02$, $\mu = 0,02$, $\alpha = 0,333$, $\omega = 0,09$ y $1 - g = 0,5$ se obtienen los índices de sensibilidad presentados en la **Tabla 4-1**.

Tabla 4-1: Índices de sensibilidad para \tilde{R}_0 , \bar{R}_0 y R_0 .

Parámetro	δ	β	f	σ	μ	α	ω	$1 - g$
\tilde{R}_0	1	1	-0,43	0	-0,02	-0,39	0	-0,59
\bar{R}_0	1	0	-0,43	1	-0,21	-0,39	-0,82	0,41
R_0	1	0,64	-0,43	0,36	-0,09	-0,39	-0,29	-0,23

De esta manera, dado que los mayores valores de sensibilidad se obtienen de δ , podemos concluir que para nuestro modelo, pequeños cambios en el promedio de compañeros sexuales involucran grandes cambios en el Número Básico de Reproducción, es decir, en el número de contagios que se generan al introducir una persona infectada con el virus en una población enteramente susceptible. Es importante aclarar que los valores negativos en estos índices indican proporcionalidad inversa. Por ejemplo, tenemos que el parámetro inversamente proporcional que más influye en R_0 es f , lo cual nos indica que un pequeño aumento en la fracción de personas que usan el preservativo durante sus relaciones sexuales, conlleva a una gran disminución en el número básico de reproducción.

La **Figura 4-1** muestra a \tilde{R}_0 en función de cada uno de los parámetros de los cuales depende. En ella se observa que los parámetros δ y β son directamente proporcionales a él, mientras que los demás son inversamente proporcionales. Por lo tanto, si se busca disminuir este número básico de reproducción, es recomendable disminuir el número de compañeros sexuales, aumentar la fracción de personas que hacen uso de los controles por preservativo y tratamiento y lograr que las personas infectadas salgan de la población sexualmente activa.

La **Figura 4-2** muestra a \bar{R}_0 en función de cada uno de los parámetros de los cuales depende. En ella se observa que los parámetros δ , σ y $1 - g$ son directamente proporcionales a él, mientras que los demás son inversamente proporcionales. Por lo tanto, si se busca disminuir este número básico de reproducción, es recomendable disminuir el número de compañeros sexuales, aumentar la fracción de personas que hacen uso del control por preservativo y lograr que las personas infectadas salgan de la población sexualmente activa.

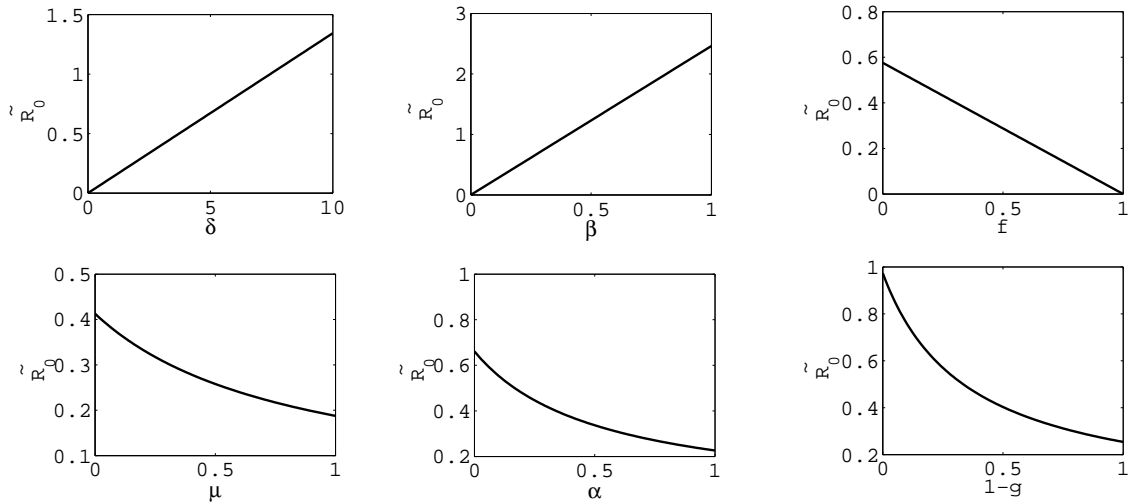


Figura 4-1: Sensibilidad de \tilde{R}_0 .

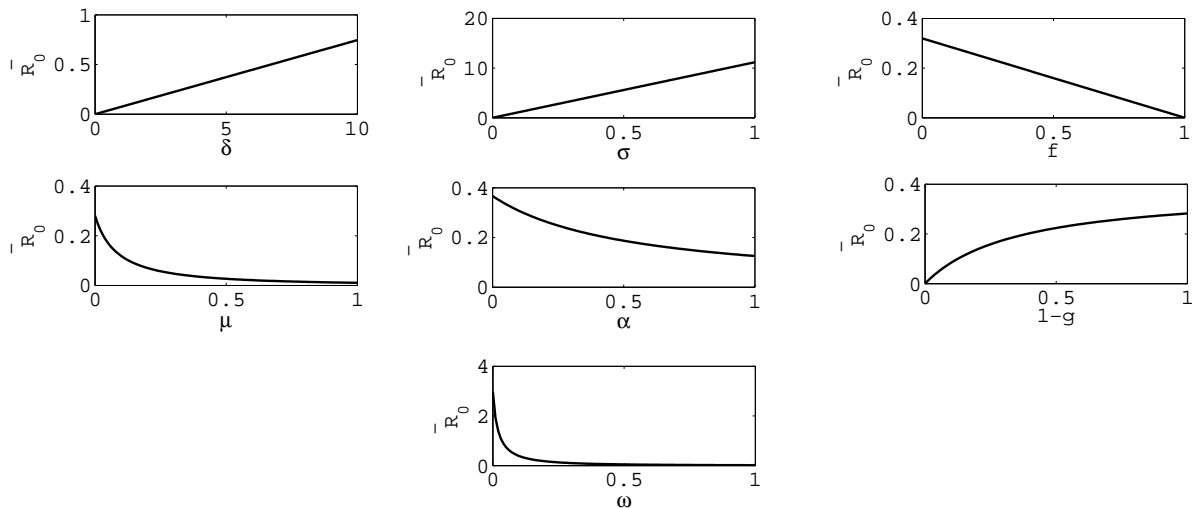


Figura 4-2: Sensibilidad de \bar{R}_0 .

La **Figura 4-3** muestra a R_0 en función de cada uno de los parámetros de los cuales depende. En ella se observa que los parámetros δ , β y σ son directamente proporcionales a él, mientras que los demás son inversamente proporcionales. Se concluye que para disminuir el número de infecciones secundarias que se generan al introducir una persona infectada a la población sexualmente activa, es recomendable disminuir el número de compañeros sexuales, aumentar la fracción de personas que hacen uso del control por preservativo y tratamiento y lograr que las personas infectadas salgan de la población sexualmente activa.

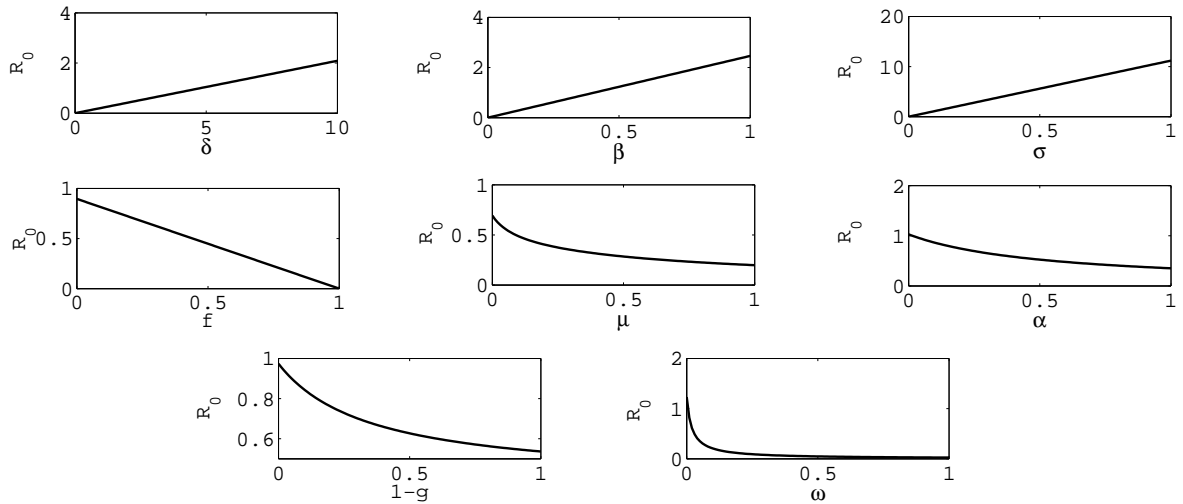


Figura 4-3: Sensibilidad de R_0 .

4.2. Análisis de sensibilidad para el equilibrio endémico

Debido a que los cálculos son muy extensos, el análisis de sensibilidad del equilibrio endémico se realizó en el programa Maple con los valores de los parámetros dados en la **Figura 3-4**, obteniendo los índices presentados en la **Tabla 4-2**. En ella se observa que el índice más alto directamente proporcional para x_2 es α . Esto nos indica que la población susceptible aumentará significativamente si se realizan pequeños cambios subiendo la tasa de terminación de la vida sexual de las personas infectadas. Y, dado que el índice de sensibilidad inversamente proporcional más bajo para x_2 es δ , un leve aumento en este parámetro disminuirá considerablemente la población susceptible.

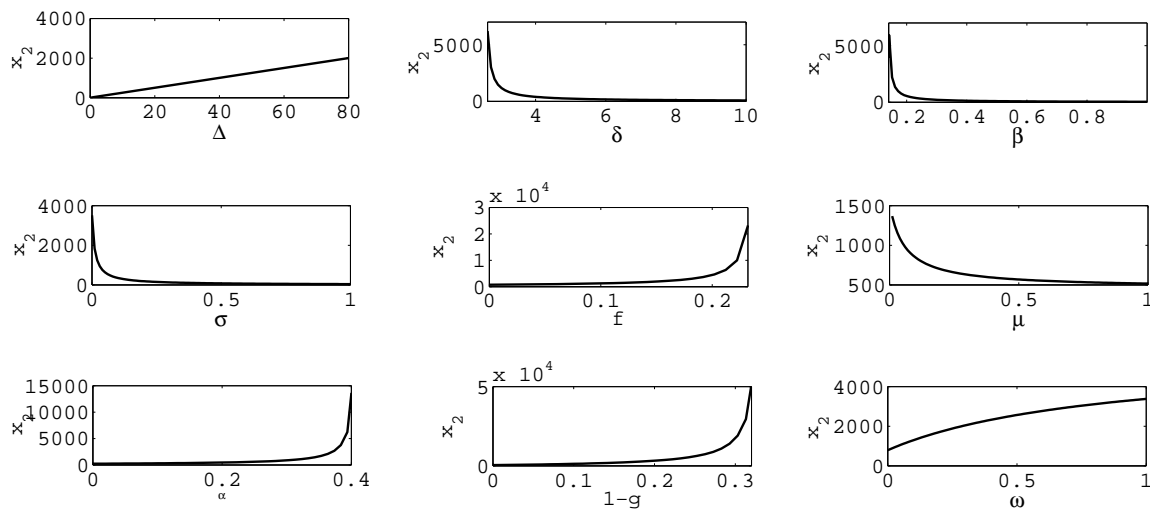
Igualmente, dado que el índice de mayor magnitud en y_2 y z_2 es δ , cuando se realicen pequeños aumentos en él, aumentará significativamente la población de infectados. Además, el índice de sensibilidad inversamente proporcional de mayor magnitud en y_2 y z_2 es α , lo cual indica que se disminuye considerablemente la población infectada (tanto tratada como no tratada) si se aumenta un poco la tasa de terminación de la vida sexual en las personas ya contagiadas.

Además, en la **Figura 4-4** se observa que los parámetros directamente proporcionales a x_2 son Δ , f , α , $1-g$ y ω , ya que a medida que estos parámetros aumentan, x_2 también aumenta. Así, para aumentar la población susceptible es recomendable aumentar la fracción de personas que hagan uso del preservativo y aumentar las tasas de salida de las poblaciones infectadas. Por su parte, la **Figura 4-5** nos muestra que los parámetros inversamente proporcionales a y_2 son f , μ , α , $1-g$ y ω , al igual que z_2 , como lo muestra la **Figura**

Tabla 4-2: Índices de sensibilidad para las coordenadas del equilibrio endémico.

	Δ	δ	β	f	σ	μ	α	ω	$1 - g$
x_2	1	-6,43	-5,79	0,71	-0,16	-0,94	4,36	0,33	0,9
y_2	1	6,45	5,81	-0,71	0,65	-0,88	-5,11	-0,33	-1,13
z_2	1	6,46	5,81	-0,72	0,65	-1,06	-5,11	-1,15	-0,13

4-6, exceptuando el parámetro $1 - g$, el cual inicialmente es directa y luego inversamente proporcional. Así, las estrategias usadas para aumentar las personas susceptibles funcionan lógicamente para disminuir la población de infectados. Es necesario aclarar que en estas figuras se ha restringido el dominio hasta cuando R_0 pasa de ser mayor a menor que 1.

Figura 4-4: Sensibilidad de x_2 .

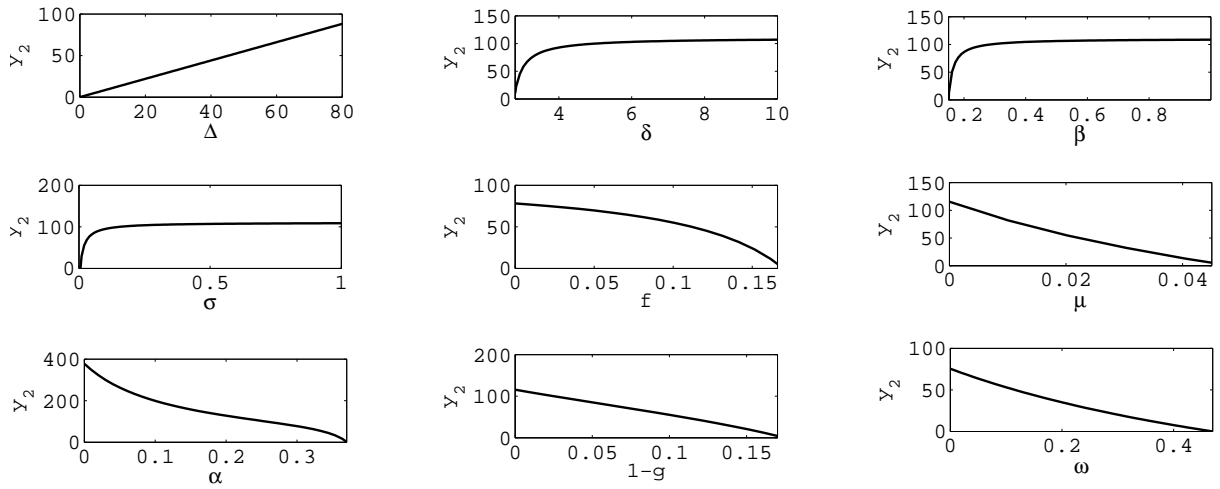


Figura 4-5: Sensibilidad de y_2 .

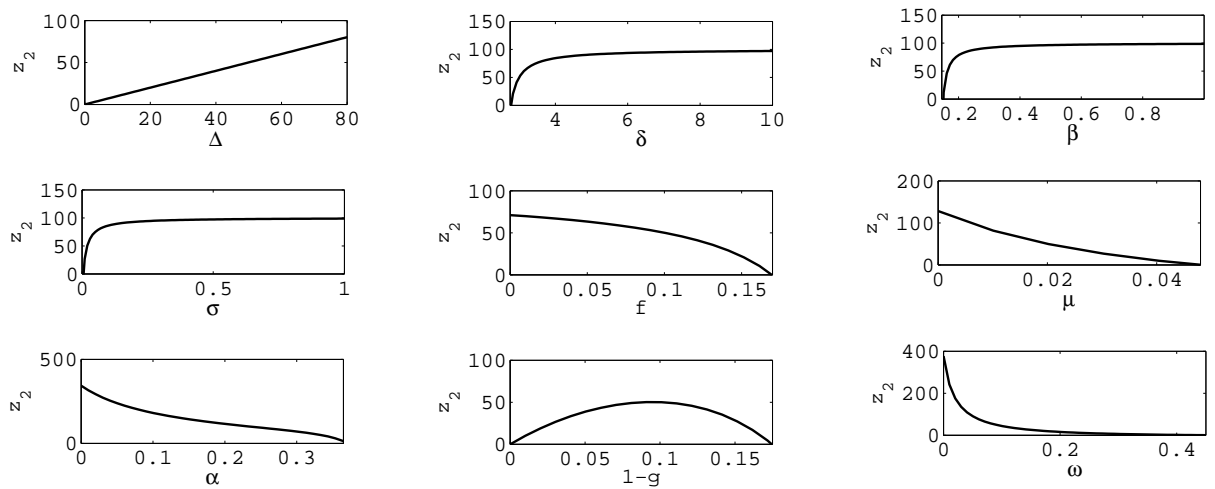


Figura 4-6: Sensibilidad de z_2 .

5 Modelo de propagación y control óptimo del VIH-SIDA

En este capítulo se plantea el problema de control óptimo para un modelo de propagación y controles variables por prevención y tratamiento del VIH-SIDA. Se tienen en cuenta dos tipos de funcionales: uno que determina los costos que genera la aplicación de dichos controles y otro los beneficios de su aplicación. Este problema se analiza haciendo uso del Principio del Máximo de Pontryagin que consiste en optimizar el funcional objetivo planteado, integrado a un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales para las variables de estado del proceso epidémico. Finalmente, se resuelve el problema de contorno usando el integrador ODE45 para el problema de valor inicial y el integrador bvp4c para el problema de valor en la frontera, incorporados en Matlab y se establecen las mejores estrategias de control para el modelo planteado.

Para el planteamiento del modelo se tienen en cuenta las hipótesis, variables y parámetros del sistema (3-1), pero considerando ahora que los controles preventivo y por tratamiento dependerán del tiempo. De esta manera, sea:

$u_1(t)$: Parámetro de control dependiente del tiempo. Consiste de la fracción de personas susceptibles en un tiempo t que usan preservativo para evitar el contagio por actividad sexual.

$u_2(t)$: Parámetro de control dependiente del tiempo. Consiste de la fracción de personas infectadas en un tiempo t que pasan a recibir tratamiento.

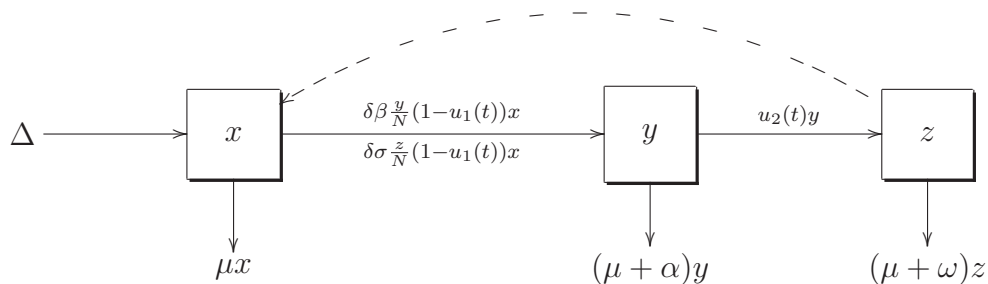


Figura 5-1: Dinámica del VIH con prevención y tratamiento dependiente del tiempo

En la **Figura 5-1** se muestra el diagrama de compartimientos del proceso infeccioso en

donde se relacionan las variables y parámetros considerados, teniendo en cuenta que x, y, z y N dependen también del tiempo.

De esta manera, se plantea el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que representa la dinámica de la enfermedad:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - \mu x \\ \frac{dy}{dt} &= \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - (\mu + \alpha)y - u_2(t)y \\ \frac{dz}{dt} &= u_2(t)y - (\mu + \omega)z\end{aligned}\quad (5-1)$$

donde, $\Delta, \delta > 0$; $0 < \mu, \alpha, \omega, \beta, \sigma < 1$, $0 \leq u_1(t), u_2(t) \leq 1$ y condiciones iniciales $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$, $z(0) = z_0$.

5.1. Funcional de costos

Este funcional busca minimizar los costos que implican la aplicación de los controles al sistema (5-1) y está dado por:

$$\begin{aligned}J(X(t), u(t)) &= \int_0^T \{L(X(t), u(t))\} dt \\ &= \int_0^T \left\{ y + z + \frac{\eta_1}{2}u_1^2(t) + \frac{\eta_2}{2}u_2^2(t) \right\} dt\end{aligned}$$

donde $X(t)$ es el vector de las variables (poblaciones), $u(t) = (u_1(t), u_2(t))$ es el vector de los controles, T es un tiempo fijo, η_1, η_2 son los costos directos y unitarios (en miles o millones de pesos) de la aplicación de estos controles y L es una función llamada Lagrangiano.

De esta manera, se pretende minimizar los costos indirectos de los controles aplicados a la población infectada (los dos primeros términos del Lagrangiano), y los costos directos que implican la aplicación de los controles (los dos segundos términos). Es decir, se trata de hallar $\tilde{u}(t) = (\tilde{u}_1(t), \tilde{u}_2(t))$ tal que:

$$J(X(t), \tilde{u}(t)) = \min_{\Theta} J(X(t), u(t))$$

donde,

$$\Theta = \{(u_1, u_2) : u_1(t), u_2(t) \text{ son medibles en } (0, T) \text{ y } 0 \leq u_1, u_2 \leq 1\}$$

Ahora, si hacemos

$$F(X, u) = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - \mu x \\ \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - (\mu + \alpha)y - u_2(t)y \\ u_2(t)y - (\mu + \omega)z \end{pmatrix},$$

por el teorema 4.1 [5] (p. 68-69), dado el problema de control óptimo:

$$\begin{cases} J(\mathbf{X}(t), \mathbf{u}(t)) = \int_0^T L(\mathbf{X}(t), \mathbf{u}(t)) dt \\ \frac{d\mathbf{X}(t)}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}(t), \mathbf{u}(t)), \quad \forall t \geq 0, \quad \forall \mathbf{u} \in \Theta \\ \mathbf{X}(0) = \mathbf{X}_0 \end{cases}$$

existe $\tilde{u}(t) = (\tilde{u}_1(t), \tilde{u}_2(t))$ tal que:

$$J(X(t), \tilde{u}(t)) = \min_{\Theta} J(X(t), u(t))$$

.

Para obtener los controles óptimos del sistema (5-1) se utiliza el Principio del Máximo de Pontryagin presentado en [20]. La función Hamiltoniana o función de Pontryagin está definida por:

$$H(X(t), u(t), \lambda(t)) = L(X(t), u(t)) + \sum_{i=1}^2 \lambda_i(t) f_i$$

donde $\lambda(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t))$ es llamado el vector de variables adjuntas o conjugadas que satisfacen:

$$\frac{d\lambda(t)}{dt} = -H_X(X, \lambda, u). \quad (5-2)$$

En lo que sigue del texto, se obviará t de las variables que dependen del tiempo. Así,

$$\begin{aligned} H(X, u, \lambda) = & y + z + \frac{\eta_1}{2} u_1^2 + \frac{\eta_2}{2} u_2^2 \\ & + \lambda_1 \left(\Delta - \delta\beta \frac{y}{N} (1 - u_1)x - \delta\sigma \frac{z}{N} (1 - u_1)x - \mu x \right) \\ & + \lambda_2 \left(\delta\beta \frac{y}{N} (1 - u_1)x + \delta\sigma \frac{z}{N} (1 - u_1)x - (\mu + \alpha)y - u_2 y \right) \\ & + \lambda_3 (u_2 y - (\mu + \omega)z) \\ & + v_1 u_1 + v_2 (1 - u_1) + v_3 u_2 + v_4 (1 - u_2) \end{aligned}$$

donde v_i , $i = 1, \dots, 4$ son llamados multiplicadores de penalización que satisfacen:

$$v_1 u_1 = 0, \quad v_2 (1 - u_1) = 0, \quad v_3 u_2 = 0, \quad v_4 (1 - u_2) = 0 \quad (5-3)$$

Teorema 5.1.1. *Controles óptimos*

Dada la solución $X(t)$ de (5-1), existen variables adjuntas λ_1, λ_2 y λ_3 al sistema (5-1) que satisfacen:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{(y + z)(\delta\beta y(1 - u_1) + \delta\sigma z(1 - u_1))}{N^2} \right) + \lambda_1 \mu \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2)(x + z) \frac{\delta\beta(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_2(\mu + \alpha + u_2) - \lambda_3 u_2 - 1 \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2)(x + y) \frac{\delta\sigma(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_3(\mu + \omega) - 1 \end{aligned} \quad (5-4)$$

con las condiciones de transversalidad $\lambda_1(T) = 0$, $\lambda_2(T) = 0$ y $\lambda_3(T) = 0$.

Además, los controles óptimos para el sistema (5-1) están dados por:

$$\tilde{u}_1 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right) \right), 1 \right)$$

$$\tilde{u}_2 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2}y \right), 1 \right)$$

Demostración. Por la condición dada en (5-2) de las variables adjuntas, se tiene que:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} = (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{(y+z)(\delta\beta y(1-u_1) + \delta\sigma z(1-u_1))}{N^2} \right) + \lambda_1\mu \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial y} = (\lambda_1 - \lambda_2)(x+z) \frac{\delta\beta(1-u_1)}{N^2}x + \lambda_2(\mu + \alpha + u_2) - \lambda_3u_2 - 1 \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial z} = (\lambda_1 - \lambda_2)(x+y) \frac{\delta\sigma(1-u_1)}{N^2}x + \lambda_3(\mu + \omega) - 1 \end{aligned}$$

con $\lambda_1(T) = 0$, $\lambda_2(T) = 0$ y $\lambda_3(T) = 0$.

Ahora, para obtener el mínimo de $J(X, u)$, se optimiza la función Hamiltoniana haciendo

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0 \quad \text{y} \quad \frac{\partial H}{\partial u_2} = 0.$$

Por tanto,

$$u_1 = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right) + \frac{v_2 - v_1}{\eta_1}. \quad (5-5)$$

$$u_2 = \frac{(\lambda_2 - \lambda_3)}{\eta_2}y + \frac{v_4 - v_3}{\eta_2}. \quad (5-6)$$

Así, aplicando las condiciones dadas en (5-3), se obtiene que:

- Si $0 < u_1 < 1$, de (5-3) se sigue que $v_1 = 0$ y $v_2 = 0$. De donde, de (5-5) tenemos:

$$u_1 = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right).$$

- Si $u_1 = 0$, de (5-3) se sigue que $v_2 = 0$ y $v_1 \geq 0$. Sustituyendo esto en (5-5), obtenemos:

$$v_1 = (\lambda_2 - \lambda_1) \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right)$$

- Si $u_1 = 1$, de (5-3) se sigue que $v_1 = 0$ y $v_2 \geq 0$. Sustituyendo esto en (5-5), obtenemos:

$$v_2 = \eta_1 + (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right).$$

Luego, de lo anterior tenemos que:

$$\tilde{u}_1(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \leq 0 \\ \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) & \text{si } 0 < \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) < 1 \\ 1 & \text{si } \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \geq 1. \end{cases}$$

Escrito de otra forma,

$$\tilde{u}_1 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \right), 1 \right).$$

De manera análoga, se obtiene que

$$\tilde{u}_2(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y \leq 0 \\ \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y & \text{si } 0 < \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y < 1 \\ 1 & \text{si } \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y \geq 1 \end{cases}$$

es decir,

$$\tilde{u}_2 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y \right), 1 \right)$$

□

El problema de contorno que se desea resolver está formado por el sistema (5-1) con sus respectivas condiciones iniciales, el sistema conjugado o sistema adjunto (5-4) con las condiciones de transversalidad y los controles óptimos. Esto es:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(X, \tilde{u}, \lambda) \\ \frac{d\lambda}{dt} = G(X, \tilde{u}, \lambda) \\ x(0) = x_0, \quad \lambda(T) = 0 \\ \tilde{u}_1 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \right), 1 \right) \\ \tilde{u}_2 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y \right), 1 \right). \end{cases}$$

La **Figura 5-2** muestra la solución numérica al problema de contorno. Allí se observa que con el fin de minimizar los costos es recomendable aplicar un control preventivo a toda la población durante los primeros cinco años y medio. En adelante, se recomienda disminuir progresivamente el control preventivo y empezar a tratar con medicamentos algunos de los infectados.

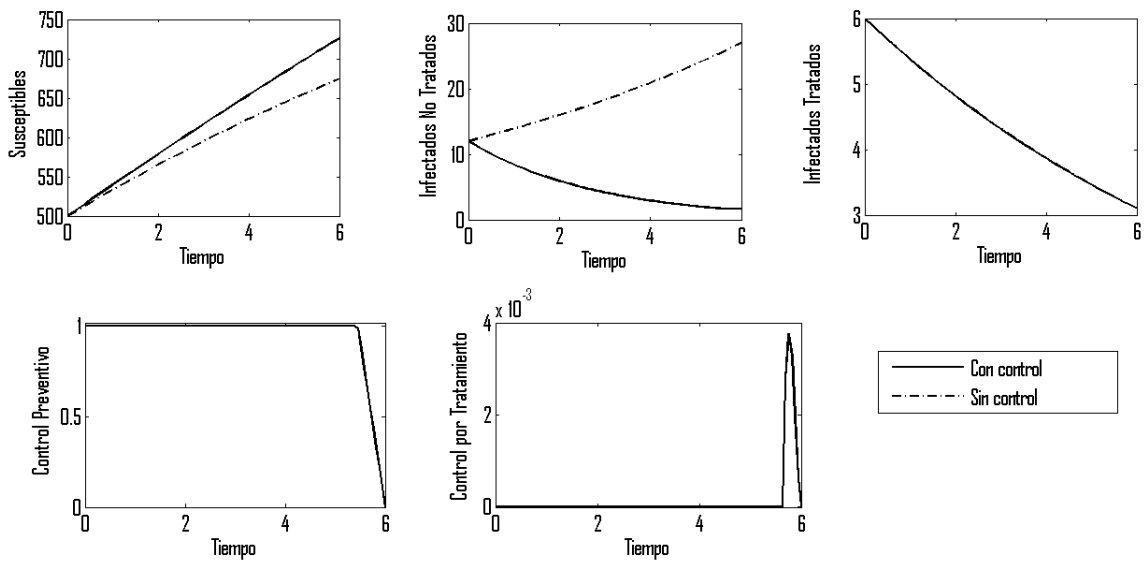


Figura 5-2: Solución al problema de contorno con $\Delta = 50$, $\delta = 3$, $\beta = 0,1637$, $\sigma = 0,02$, $\mu = 0,02$, $\alpha = 0,333$, $\omega = 0,09$, $\eta_1 = 0,55$, $\eta_2 = 0,75$; $x_0 = 500$, $y_0 = 12$ y $z_0 = 6$.

5.2. Funcional de beneficios

Este funcional busca maximizar las ganancias de las entidades gubernamentales al aplicar los controles por prevención y tratamiento. De esta manera consideremos ahora el funcional:

$$J(X(t), u(t)) = \int_0^T e^{-rt} \left\{ V_0 N - \left(A(y + z) + \frac{\eta_1}{2} u_1^2(t) + \frac{\eta_2}{2} u_2^2(t) \right) \right\} dt$$

donde V_0 representa las utilidades que se obtienen por cada persona y A son los costos en miles o millones de pesos que se generan por persona infectada. Estos costos pueden estar asociados a las incapacidades laborales que genera la enfermedad. Además, e^{-rt} representa el factor de descuento que puede ser interpretado como el valor que representará los beneficios actuales en un tiempo futuro t conociendo una tasa de descuento r (ver [17]).

De esta manera, se pretende maximizar los beneficios obtenidos, es decir, se busca $\tilde{u}(t) =$

$(\tilde{u}_1(t), \tilde{u}_2(t))$ tal que:

$$J(X(t), \tilde{u}(t)) = \max_{\Theta} J(X(t), u(t))$$

donde,

$$\Theta = \{(u_1, u_2) : u_1(t), u_2(t) \text{ son medibles en } (0, T) \text{ y } 0 \leq u_1, u_2 \leq 1\}$$

.

Ahora, si hacemos

$$F(X, u) = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - \mu x \\ \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t))x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t))x - (\mu + \alpha)y - u_2(t)y \\ u_2(t)y - (\mu + \omega)z \end{pmatrix},$$

la función Hamiltoniana está definida por:

$$\begin{aligned} \bar{H}(X, u, \lambda) = & e^{-rt} \left(V_0 N - \left(A(y + z) + \frac{\eta_1}{2} u_1^2 + \frac{\eta_2}{2} u_2^2 \right) \right) \\ & + \bar{\lambda}_1 \left(\Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1)x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1)x - \mu x \right) \\ & + \bar{\lambda}_2 \left(\delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1)x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1)x - (\mu + \alpha)y - u_2 y \right) \\ & + \bar{\lambda}_3 (u_2 y - (\mu + \omega)z) \end{aligned}$$

y según [12], la función Hamiltoniana en tiempo corriente se define como:

$$H(X, \lambda, u) = e^{rt} \bar{H}(X, \bar{\lambda}, u) \quad (5-7)$$

donde $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ es el vector de variables adjuntas en tiempo corriente definido como:

$$\lambda = e^{rt} \bar{\lambda} \quad (5-8)$$

y dichas variables satisfacen:

$$\frac{d\lambda}{dt} = -H_X(X, \lambda, u) + r\lambda. \quad (5-9)$$

De esta manera, se tiene que

$$\begin{aligned}
H(X, u, \lambda) = & V_0 N - \left(A(y + z) + \frac{\eta_1}{2} u_1^2 + \frac{\eta_2}{2} u_2^2 \right) \\
& + \lambda_1 \left(\Delta - \delta \beta \frac{y}{N} (1 - u_1) x - \delta \sigma \frac{z}{N} (1 - u_1) x - \mu x \right) \\
& + \lambda_2 \left(\delta \beta \frac{y}{N} (1 - u_1) x + \delta \sigma \frac{z}{N} (1 - u_1) x - (\mu + \alpha) y - u_2 y \right) \\
& + \lambda_3 (u_2 y - (\mu + \omega) z).
\end{aligned}$$

Teorema 5.2.1. *Controles óptimos*

Dada la solución $X(t)$ de (5-1), existen variables adjuntas en tiempo corriente λ_1, λ_2 y λ_3 al sistema (5-1) que satisfacen:

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -V_0 + (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{(y + z)(\delta \beta y(1 - u_1) + \delta \sigma z(1 - u_1))}{N^2} \right) + \lambda_1(\mu + r) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -V_0 + A + (\lambda_1 - \lambda_2)(x + z) \frac{\delta \beta(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_2(\mu + \alpha + u_2 + r) - \lambda_3 u_2 \quad (5-10) \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -V_0 + A + (\lambda_1 - \lambda_2)(x + y) \frac{\delta \sigma(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_3(\mu + \omega + r)
\end{aligned}$$

con las condiciones de transversalidad $\lambda_1(T) = 0$, $\lambda_2(T) = 0$ y $\lambda_3(T) = 0$.

Además, los controles óptimos para el sistema (5-1) están dados por:

$$\begin{aligned}
\tilde{u}_1 &= \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} \left(\delta \beta \frac{y}{N} x + \delta \sigma \frac{z}{N} x \right) \right), 1 \right) \\
\tilde{u}_2 &= \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y \right), 1 \right)
\end{aligned}$$

Demostración. Por la condición dada en (5-9) de las variables adjuntas en tiempo corriente, se tiene que:

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} + r\lambda_1 = -V_0 + (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{(y + z)(\delta \beta y(1 - u_1) + \delta \sigma z(1 - u_1))}{N^2} \right) + \lambda_1(\mu + r) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial y} + r\lambda_2 = -V_0 + A(\lambda_1 - \lambda_2)(x + z) \frac{\delta \beta(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_2(\mu + \alpha + u_2 + r) - \lambda_3 u_2 \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial z} + r\lambda_3 = -V_0 + A + (\lambda_1 - \lambda_2)(x + y) \frac{\delta \sigma(1 - u_1)}{N^2} x + \lambda_3(\mu + \omega + r)
\end{aligned}$$

con las condiciones de transversalidad $e^{-rT} \lambda_1(T) = 0$, $e^{-rT} \lambda_2(T) = 0$ y $e^{-rT} \lambda_3(T) = 0$, las cuales son equivalentes a $\lambda_1(T) = 0$, $\lambda_2(T) = 0$ y $\lambda_3(T) = 0$.

Ahora, según [12], para obtener el máximo de $J(X, u)$, se optimiza la función Hamiltoniana en tiempo corriente haciendo

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0 \quad \text{y} \quad \frac{\partial H}{\partial u_2} = 0$$

y por tanto,

$$u_1 = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right) \quad (5-11)$$

$$u_2 = \frac{(\lambda_3 - \lambda_2)}{\eta_2} y. \quad (5-12)$$

Luego, mediante un proceso análogo al realizado con el funcional de costos, se tiene que:

$$\tilde{u}_1(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \leq 0 \\ \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) & \text{si } 0 < \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) < 1 \\ 1 & \text{si } \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \geq 1. \end{cases}$$

Escrito de otra forma,

$$\tilde{u}_1 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} \left(\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x \right) \right), 1 \right)$$

y

$$\tilde{u}_2(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y \leq 0 \\ \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y & \text{si } 0 < \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\eta_2} y < 1 \\ 1 & \text{si } \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y \geq 1, \end{cases}$$

es decir,

$$\tilde{u}_2 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y \right), 1 \right).$$

□

El problema de contorno que se desea resolver está formado por el sistema (5-1) con sus respectivas condiciones iniciales, el sistema conjugado o sistema adjunto (5-10) con las condiciones de transversalidad, y los controles óptimos. Esto es:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(X, \tilde{u}, \lambda) \\ \frac{d\lambda}{dt} = G(X, \tilde{u}, \lambda) \\ x(0) = x_0, \quad \lambda(T) = 0 \\ \tilde{u}_1 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\eta_1} (\delta\beta \frac{y}{N}x + \delta\sigma \frac{z}{N}x) \right), 1 \right) \\ \tilde{u}_2 = \min \left(\max \left(0, \frac{\lambda_3 - \lambda_2}{\eta_2} y \right), 1 \right) \end{cases}$$

La **Figura 5-3** muestra la solución numérica al problema de contorno. Allí se observa que con el fin de maximizar los beneficios, es recomendable aplicar un control preventivo a toda la población durante los primeros cuatro años y someter toda la población infectada a tratamiento durante el primer año. Después de estos tiempos, se recomienda disminuir los controles progresivamente.

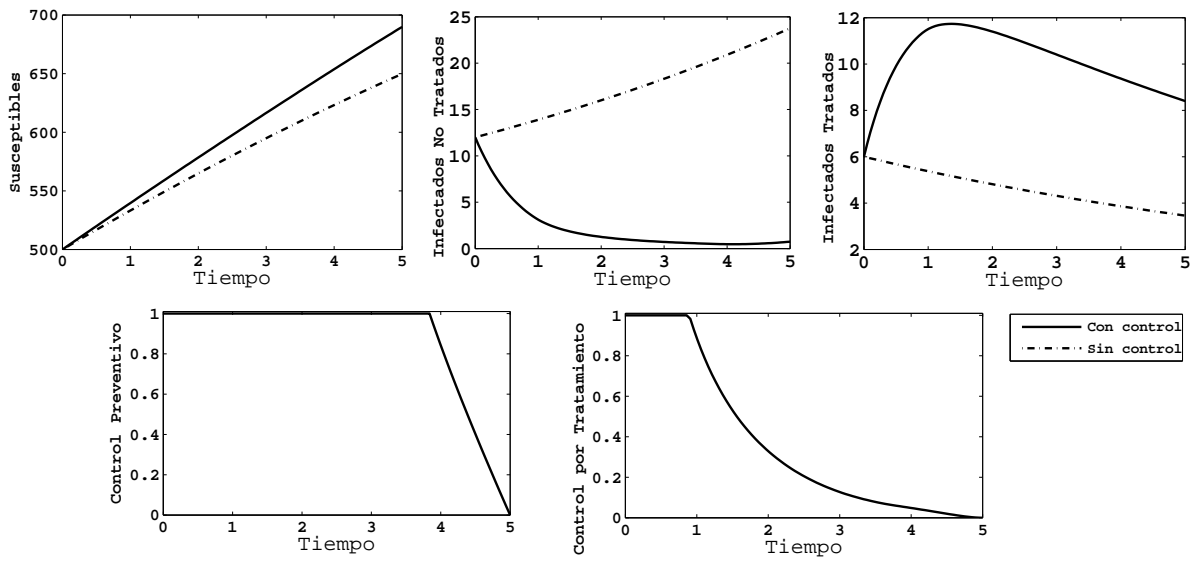


Figura 5-3: Solución al problema de contorno con $\Delta = 50$, $\delta = 3$, $\beta = 0,1637$, $\sigma = 0,02$, $\mu = 0,02$, $\alpha = 0,333$, $\omega = 0,09$, $\eta_1 = 0,55$, $\eta_2 = 0,75$, $V_0 = 0,8$, $A = 0,5$, $r = 0,1$; $x_0 = 500$, $y_0 = 12$ y $z_0 = 6$.

6 Conclusiones y Recomendaciones

6.1. Conclusiones

El planteamiento de un modelo y su trascendencia radica en la similitud del modelo con la realidad. Es por esta razón que podemos afirmar que la importancia de este trabajo se centra en la diferencia de los modelos presentados en esta tesis con los ya conocidos, pues reúne supuestos considerados por separado en modelos anteriores, acercándonos más a la realidad. Entre dichos supuestos podemos encontrar el hecho de considerar que en la actualidad los únicos controles de la enfermedad existentes son la prevención y el tratamiento de los infectados, además de considerar no tasas de muerte natural, sino tasas de salida de la vida sexual activa y tener en cuenta que las tasas de salida de los infectados serán diferentes dependiendo de si el individuo se somete o no a tratamiento.

El modelo de propagación y control constante nos muestra que existen dos puntos de equilibrio del sistema: un punto donde no hay enfermedad y otro donde la enfermedad persiste en el medio. La estabilidad de estos dos puntos depende si el valor del Número Básico de Reproducción está por encima o debajo de 1, esto es, si al introducir una persona infectada con el VIH en una población enteramente susceptible se produce menos de una o una infección secundaria, entonces la enfermedad desaparecerá del medio, de lo contrario persistirá. Además, se estableció que bajo las circunstancias hipotéticas del modelo, siempre es posible desaparecer la enfermedad haciendo que la fracción de personas que usen preservativo durante sus relaciones sexuales sea mayor a $\frac{R_0(0,0)-1}{R_0(0,0)}$; sin embargo, haciendo sólo uso del tratamiento, esto no siempre es posible.

El análisis de sensibilidad nos establece que la mejor forma de controlar la enfermedad es disminuyendo el promedio de compañeros sexuales que puede tener una persona en un año y reduciendo el flujo de entrada y aumentando el flujo de salida de la población sexualmente activa. Esto se lograría, por ejemplo, si las personas iniciaran más tarde su vida sexual activa y la terminaran lo más pronto posible en caso de infección.

Por su parte, haciendo uso del control por prevención y tratamiento, bajo las condiciones iniciales y los valores de los parámetros dados en la **Figura 5-2**, la forma de desaparecer la enfermedad al costo más bajo, es logrando que toda la población use preservativo durante (aproximadamente) los primeros cinco años y medio, para luego, aplicar tratamiento a una

pequeña fracción de los infectados durante medio año más. En un caso más general, si lo que se pretende es aumentar los beneficios de las entidades gubernamentales, bajo las condiciones iniciales y los valores de los parámetros de la **Figura 5-3**, lo recomendable es aplicar los dos controles simultáneamente (en su totalidad) durante el primer año, y debido a que el tratamiento resulta más costoso, disminuirlo paulatinamente y continuar con el control preventivo a toda la población durante los siguientes tres años, para luego, disminuir los controles hasta desaparecer la enfermedad del medio.

6.2. Trabajo a Futuro

Se proponen en continuidad a esta línea de investigación los siguientes dos problemas:

Modelo de propagación y control óptimo del VIH-SIDA con retardo en el control

Se propone la formulación y análisis de un problema de control óptimo con retardo en el control para un proceso de propagación del VIH-SIDA. Este problema se analiza haciendo uso del Principio del Máximo de Pontryagin que consiste en optimizar el funcional objetivo planteado, integrado a un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales para las variables de estado del proceso epidémico. Finalmente, se resuelve el problema de contorno mediante Matlab y se establecen las mejores estrategias de control para el modelo planteado.

Para el planteamiento del modelo se tienen en cuenta las hipótesis, variables y parámetros del sistema estudiado en esta investigación, pero considerando ahora que los controles preventivo y por tratamiento dependerán del tiempo menos un tiempo de retardo constante en aplicar los controles. De esta manera, sea:

$u_1(t - \tau_1)$: parámetro de control dependiente del tiempo menos un tiempo τ_1 de retardo constante en la aplicación de dicho control. Consiste de la fracción de personas susceptibles en un tiempo $t - \tau_1$ que inician el uso de preservativo para evitar el contagio por actividad sexual.

$u_2(t - \tau_2)$: parámetro de control dependiente del tiempo menos un tiempo τ_2 de retardo constante en la aplicación de dicho control. Consiste de la fracción de personas infectadas en un tiempo $t - \tau_2$ que pasan a recibir tratamiento.

De esta manera, se plantea el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que representa la dinámica de la enfermedad:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \Delta - \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t - \tau_1))x - \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t - \tau_1))x - \mu x \\
\frac{dy}{dt} &= \delta\beta\frac{y}{N}(1 - u_1(t - \tau_1))x + \delta\sigma\frac{z}{N}(1 - u_1(t - \tau_1))x - (\mu + \alpha)y - u_2(t - \tau_2)y \quad (6-1) \\
\frac{dz}{dt} &= u_2(t - \tau_2)y - (\mu + \omega)z
\end{aligned}$$

integrado al funcional de costos:

$$\begin{aligned}
J(X(t), u(t - \tau)) &= \int_0^T \{L(X(t), u(t - \tau))\} dt \\
&= \int_0^T \left\{ y + z + \frac{\eta_1}{2}u_1^2(t - \tau_1) + \frac{\eta_2}{2}u_2^2(t - \tau_2) \right\} dt
\end{aligned}$$

donde $X(t)$ es el vector de las variables (poblaciones), $u(t - \tau) = (u_1(t - \tau_1), u_2(t - \tau_2))$ es el vector de los controles, T es un tiempo fijo, η_1, η_2 son los costos directos y unitarios (en miles o millones de pesos) de la aplicación de estos controles y L es una función llamada Lagrangiano.

Modelo SI con redes libres de escala y estructura modular para el VIH-SIDA

Se propone formular y analizar un modelo para la propagación del VIH-SIDA tipo SI con redes libres de escala y estructura modular, utilizando la teoría de los sistemas complejos, en particular las propiedades dinámicas y estructurales de dichas redes.

Se ajusta la fuerza de la infección de propagación del VIH-SIDA utilizando un modelo SI con población variable y con la función de la fuerza de infección se determina la densidad relativa de nodos (personas infecciosas) usando una ecuación de campo medio.

Bibliografía

- [1] BIRKHOFF G., Rota G. ; WILEY, Jhon (Ed.) ; SONS (Ed.): *Ordinary Differential Equations*. New York, 1989
- [2] CHITNIS N, Cushing J.: Determining Important Parameters in the Spread of Malaria Through the Sensitivity Analysis of Mathematical Model. En: *Society for Mathematical Biology* 70 (2008), p. 1272–1296
- [3] CHUN-HAI ISAAC, et a.: Superinfection with a heterologous HIV strain per se does not lead to faster progression. En: *ELSEVIER* 224 (2010), p. 1–9
- [4] CIUPE M.S, et a.: Estimating kinetic parameters from HIV primary infection data through the eyes of three different mathematical models. En: *ELSEVIER* 200 (2006), p. 1–27
- [5] FLEMING W, Raymond R. ; SPRINGER (Ed.): *Deterministic and stochastic optimal control*. New York, 1975
- [6] GUMEL A., et. a.: Numerical and Bifurcation Analyses for a Population Model of HIV Chemoterapy. En: *Math. and Comp. in Simulation* 54 (2000), p. 169
- [7] KARP, Gerard ; HILL, Mc G. (Ed.): *Biología Celular y Molecular*. México, 1998
- [8] KENNEDY J., Neville A. ; HARLA (Ed.): *Estadística para Ciencias e Ingeniería*. México, 1982
- [9] KREYSZIG, E. ; LIMUSA (Ed.): *Introducción a la Estadística Matemática, Principios y Métodos*. México, 1983
- [10] KUZNETSOV, Y ; SPRINGER-VERLAG (Ed.): *Elements of Applied Bifurcation Theory*. New York, 1998
- [11] LEAH, Edelstein-Keshet ; SPRINGER (Ed.): *Mathematical Models in Biology*. Society for Industrial and Applied Mathematics SIAM, 2005
- [12] LOMELÍ H., Rumbos B. ; DE MÉXICO, Instituto Tecnológico A. (Ed.): *Métodos Dinámicos en Economía. Otra Búsqueda del Tiempo Perdido*. México, 2001
- [13] LONDOÑO B., et. a. *Informe Mundial de Avances en la Lucha contra el SIDA. Colombia 2012*. 2012

-
- [14] MUKANDAVIRE Z., Garira W.: Effects of public health educational campaigns and the role of sex workers on the spread of HIV/AIDS among heterosexuals. En: *Theoretical Population Biology* 72 (2007), p. 346–365
- [15] MUKANDAVIRE Z., Tchuenche J.: Modelling effects of public health educational campaigns on HIV/AIDS transmission dynamics. En: *ELSEVIER* 33 (2009), p. 2084–2095
- [16] MUÑOZ, Aníbal: *Modelado Matemático del Dengue Clásico*, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Tesis Doctoral, Mayo 2007
- [17] NAVARRO E., et. a. ; BOSCH, Antoni (Ed.): *Fundamentos de Matemáticas Financieras*. País Vasco, 2001
- [18] NESTER E, et. a. ; S.A., El Manual M. (Ed.): *Microbiología Humana*. México, 2007
- [19] OLIVA JUAN, et a.: Determinants of health care costs of HIV-positive patients in the Canary Islands, Spain. En: *Springer-Verlag* 11 (2010), p. 405–412
- [20] PONTRYAGIN L, Gamkrelidze R, Mishchenko E.: The mathematical theory of optimal processes. En: *Gordon and Breach Science* 4 (1986)
- [21] RIDA W, Sandberg S.: Modeling the Population Level Effects of an HIV-1 Vaccine in an Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. En: *Mathematical Biology* 17 (2009), p. 648–680
- [22] DE LA SALUD (OPS), Organización P.: SIDA: Perfil de una Epidemia. En: *Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud* (1989)
- [23] SANI A., Pollett P.: Stochastic models for the spread of HIV in a mobile heterosexual population. En: *ELSEVIER* 208 (2007), p. 98–124
- [24] WANG LIANCHENG, Li Michael Y.: Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+ T cells. En: *ELSEVIER* 200 (2006), p. 44–57
- [25] WANG YANG, et a.: Oscillatory viral dynamics in a delayed HIV pathogenesis model. En: *ELSEVIER* 219 (2009), p. 104–112