Universidad Nacional de La Matanza

Escuela de Formación Continua

Trabajo Final de Grado

Título: Modelado matemático y simulación numérica en el estudio del VIH-SIDA

Alumna: Patricia Acosta

Profesores: Doctor Osvaldo Galardo

Licenciado Jorge Barreto

Año de presentación: 2014

Carrera: Licenciatura en Matemática Aplicada

Modelado matemático y simulación numérica en el estudio del VIH- SIDA

A la memoria de mi padre

Agradecimientos

- *A mi madre porque sin su impulso ni siquiera lo hubiese intentado.*
- *Al Doctor Federico Biafore por su generosidad e inestimable asesoramiento.*
- *A Matías Daniel Girardi por sus valiosas sugerencias que contribuyeron a mejorar este trabajo.*
- *Al Licenciado Gabriel Pocovi por sus enseñanzas en el área computacional.*

Índice General

Resumen …… ….. …… 8

Introducción ……... 9

1 Modelos epidemiológicos y VIH- SIDA

1.1 Epidemiología …….. 10

1.2 Modelos epidemiológicos …… 11

1.2.1 Clasificación de modelos epidemiológicos ……..... 13

1.3 Número reproductivo básico…… 13

1.4 Principales modelos de las enfermedades infecciosas …… 13

1.5 Tiempo de infección …… 19

1.6 Virus de la inmunodeficiencia humana …… . 20

1.6.1 Ciclo de vida y estructura ……. 21

1.6.2 Las defensas …….. 23

1.6.3 Fases ……. 24

1.6.4 Fármacos …… 25

2 Modelos matemáticos del VIH – SIDA

2.1 Modelo matemático de la propagación del SIDA ……. 27

2.1.1 Simulación numérica y algunos resultados …… 31

2.2 Modelo epidemiológico de la dinámica de la propagación del VIH …… 31

2.3 Modelo matemático sobre el comportamiento del VIH

y su dinámica poblacional …… 32

2.3.1 Modelo simple ……... 32

2.3.2 Modelo con incorporación de producción viral ……. 32

2.3.3 Modelo de terapia con drogas …… 33

2.3.4 Dinámica poblacional del VIH …….. 35

2.4 Un modelo matemático del SIDA ……. 37

2.5 Modelo mediante la búsqueda activa de contactos ……38

2.6 Modelo SI …….. 39

2.7 Modelo de VIH en relación a la producción de células…… ……. 41

2.7.1 Modelo en relación al contagio entre células sanas y viriones ……. 42

2.7.2 Modelo en relación al contagio entre células sanas y células infectadas …….. 43

2.8 Modelo SIR …….. 43

2.8.1 Simulación numérica y algunos resultados ……..... 45

2.9 Modelo con incorporación de linfocitos T CD8+ …… 45

2.10 Modelo de Perelson, Kirschner y De Boer …… 46

2.10.1 Algunos resultados …….....47

2.11 Modelo de Kirschner y Webb …… 48

2.12 Estimación de parámetros …… 49

3 Modelos y simulación numérica

3.1 Metodología aplicada ……51

3.2 Modelo I ……52

3.2.1 Simulación en Excel …… 56

3.2.2 Representación de la dinámica del VIH – SIDA……62

3.3 Modelo II …… 65

3.3.1 Simulación en Excel …….. 69

4

4.1 Resultados y conclusiones ……. …….. 90

4.2 Referencias ……... 92

4.3 Anexos …….. 96

4.3.1 Medidas en epidemiología……. 96

4.3.2 Ecuación diferencial …… 96

4.3.3 Sistemas de ecuaciones diferenciales ……. 97

4.3.4 Sistemas lineales y no lineales …… 97

4.3.5 Análisis cualitativo ……. 98

4.3.6 Sistema dinámico …… 98

4.3.7 Modelo Presa – Depredador …… 101

4.3.8 Análisis numérico…… 103

4.3.9 Método de Runge Kutta de orden 4 …… 104

4.3.10 Solución numérica de un modelo Presa – Depredador ……..... 110

4.3.11 Glosario …….. 124

Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana causa un problema que a la fecha no ha tenido solución. Si bien el progreso de las terapias antirretrovirales han logrado mejorar la calidad de vida de las personas infectadas, el virus no ha podido ser eliminado. En este trabajo se muestra cómo por medio de modelos matemáticos representados por sistemas de ecuaciones diferenciales del tipo presa – depredador se logra describir la evolución del virus y cuál es su interacción con las células sanas. Si bien las investigaciones realizadas en esta dirección han logrado realizar las simulaciones numéricas que representan las soluciones del sistema empleando software potentes como Matlab o el lenguaje IDL , aquí se ensayan posibles soluciones empleando una simple planilla de Excel que intenta aproximar las soluciones ya probadas en una etapa temprana de la infección.

Palabras claves: Sistema de ecuaciones diferenciales, parámetros ,modelo presa – depredador, simulación numérica , método de Runge – Kutta de orden 4.

Introducción

Los modelos matemáticos proporcionan un medio riguroso de análisis que describe un fenómeno. En este trabajo se describe la dinámica del sistema inmune y sus interacciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por medio de la presentación de distintos modelos descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias.

En términos generales el motivo de este trabajo es mostrar la importante influencia que ejerce la Matemática Aplicada en temas tan trascendentes como el de las enfermedades infecciosas.

Con una exposición sencilla no se ha pretendido profundizar en temas teóricos sino poner en relevancia el empleo del Análisis Numérico y Computacional cuando el recurso que permite obtener una solución analítica se agota.

En el Capítulo 1 se exponen teorías generales relacionadas con modelos epidemiológicos y se describe la estructura del virus de la inmunodeficiencia humana VIH.

En el Capítulo 2 se presentan diferentes modelos matemáticos que se han construido entorno al estudio del VIH – SIDA.

En el Capítulo 3 se analizan dos modelos específicos cuyos parámetros se han determinados clínicamente. En ellos se exponen resultados obtenidos de sus respectivas simulaciones realizadas en investigaciones anteriores por medio de software potentes como Matlab y el lenguaje IDL. Asimismo se presenta una simulación “aproximada” utilizando una planilla de Excel.

En el capítulo 4 se describen las conclusiones y resultados del trabajo , las referencias bibliográficas y los anexos.

Capítulo 1

Modelos epidemiológicos y VIH-SIDA

En el presente capítulo se expondrán algunas de las teorías generales referidas a modelos epidemiológicos y se presentarán características generales del virus de inmuno deficiencia humana (VIH).

1.1 Epidemiología

Es una disciplina que se encarga del estudio de las enfermedades que afectan a humanos y a animales.

La epidemiología matemática es una de las muchas áreas de la biología y surgió por la necesidad de desarrollar un enfoque multidisciplinario en la búsqueda de soluciones en las investigaciones de problemas biológicos y se fundamenta en modelos que describen la evolución de sistemas dinámicos en función de parámetros de índole biológico o social.

En el transcurso de la historia el ser humano se ha enfrentado a epidemias que devastaron a gran parte de la población, provocando grandes cambios demográficos como ha sucedido con el cólera o la peste. En nuestros días estas cuestiones no han perdido vigencia, como se observa con la aparición del SIDA y la gripe A, la malaria , el cólera y el tifus.

La epidemiología tiene por objetivo el estudio de una epidemia a lo largo del tiempo con la finalidad de poder predecir su comportamiento para poder desarrollar planes de prevención.

En el siglo XVIII , D´Alembert describió por primera vez la propagación de enfermedades infecciosas por medio de un modelo matemático, sin embargo, uno de los primeros trabajos publicados fue realizado por Daniel Bernoulli quien en el año 1760 desarrolló un modelo matemático de la viruela, no obstante, recién en el siglo XX se comenzó a desarrollar modelos más elaborados en epidemiología. Un segundo avance lo desarrolló el matemático Ronald Ross al explicar el ciclo completo de la malaria humana. Luego se destacó el trabajo matemático de Kermack y McKendrick entre 1927 y 1939, resultado de éste es el Teorema umbral que afirma que el ingreso de individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles puede originar una epidemia sólo si la densidad de susceptibles excede un cierto valor crítico o umbral . De modo que al sobrepasar dicho umbral , sobreviene el brote , en caso contrario, desaparece. Luego de la Segunda Guerra Mundial comenzaron a aplicarse métodos probabilísticos , dando lugar a los procesos llamados estocásticos. A finales de la década de 1990 , los físicos comenzaron a trabajar en el estudio de redes complejas al observar que era necesario considerar una perspectiva reticular para comprender la dinámica de enfermedades como el VIH-SIDA. Estos trabajos permitieron explicar la rápida transmisión de enfermedades infecciosas, como es el caso del síndrome respiratorio agudo grave ocurrido en el año 2003 en Hong Kong.

- Resumen:

- 1760. Bernoulli planteó modelos matemáticos empleando ecuaciones diferenciales para modelar algunas enfermedades infecciosas.
- 1760 – 1902 D'Alembert describió la propagación de enfermedades infecciosas utilizando modelos matemáticos.
- 1902. Ronal Ross describió el ciclo completo de la malaria.
- 1927 – 1939 Kermack y Mckendrick estudiaron las enfermedades endémicas y plantearon el teorema umbral.
- 1990 Comenzó el interés por comprender la dinámica del VIH-SIDA.

1.2 Modelos epidemiológicos

En años recientes, las enfermedades infecciosas como malaria, tuberculosis , VIH-SIDA junto con la eventual posibilidad del bioterrorismo han ocasionado un impacto económico y sanitario considerable. De aquí surge la importancia de emplear métodos cuantitativos basados en modelos matemáticos.

Por lo general un modelo epidemiológico se emplea para describir brotes de enfermedades que se dan en un período corto de tiempo, mientras que un modelo endémico se utiliza para caracterizar una enfermedad que persiste a través del tiempo.

Un modelo matemático se basa en una idealización o simplificación no idéntica de un objeto de estudio y resulta una descripción aproximada que permite predecir cómo se conducirá el objeto en diversas condiciones, es decir que pronostica resultados de futuras observaciones. Su objetivo principal es describir , explicar y predecir fenómenos y procesos.

Construir un modelo matemático constituye una de las herramientas más empleadas en biología, medicina , bioquímica , epidemiología , entre otras disciplinas.

Observaciones:

- La complejidad de un modelo depende de la complejidad del objeto a estudiar.
- Se debe precisar claramente el objeto real no matemático sobre el cual se pretende realizar la investigación.
- La investigación se inicia con la formalización del objeto, es decir con la construcción del modelo matemático considerando sus rasgos y propiedades más importantes representadas por medio de relaciones matemáticas.
- Para un mismo objeto a estudiar se pueden seleccionar distintos modelos siguiendo requisitos de precisión. Al aumentar la precisión aumenta la complejidad del modelo.
- La experiencia muestra que en muchos casos la elección correcta del modelo significa resolver más de la mitad del problema. La dificultad que se presenta en esta etapa es que se requiere conocimientos matemáticos y especiales, por tal motivo en la construcción de un modelo matemático colaboran usualmente matemáticos y especialistas pertenecientes al ámbito al cual pertenece el objeto a estudiar.

- La complicación que surge naturalmente es observar que nuestro conocimiento sobre el objeto es insuficiente.
- La investigación de los problemas aplicados comienza en general con la elaboración y análisis de un modelo sencillo que se aproxima al objeto real. En una siguiente etapa se presenta la necesidad de especificar el modelo para que su correspondencia con el objeto sea lo más aproximada posible. Estas aproximaciones se va ajustando según la aparición de nuevas informaciones que permiten el empleo de nuevos parámetros descriptivos. Con frecuencia este proceso de desarrollo y especificación del modelo se repite múltiples veces.

Los siguientes ítems reflejan la importancia de la construcción de modelos matemáticos aplicados a las enfermedades infecciosas:

- Muestra relaciones que a simple vista no son evidentes.
- Permite relacionar elementos que de otra manera no podría lograrse.
- En problemas relacionados con enfermedades infecciosas en muchos casos no es posible experimentar con la realidad, pues puede ser muy costoso, peligroso, poco ético y hasta imposible.
- Difícilmente un problema complejo es comprensible sin una mínima modelación, sin embargo no toda situación real es susceptible de ser modelada.
- Codifica el fenómeno en términos de ecuaciones mediante las cuales se pueden realizar predicciones que dependen de la obtención de datos experimentales.
- Puede ser utilizado para probar hipótesis que son evaluadas por medio del empleo de información cuantitativa.

En consecuencia, la construcción de un modelo que describa adecuadamente las características básicas de una epidemia se utiliza para predecir resultados al introducir variantes específicas, siendo una de las funciones primordiales posibilitar el entendimiento de cómo una enfermedad infecciosa se dispersa en una población.

Es importante destacar que al modificar los parámetros que caracterizan a un modelo se pueden representar o identificar situaciones imposibles de reproducir experimentalmente.

Un modelo matemático es susceptible de alcanzar mayor nivel de sofisticación al adicionarle elementos que exigen una mayor cantidad de parámetros y mayor número de supuestos. Sin embargo, muchas veces no se dispone de la información confiable necesaria que permita realizar las cuantificaciones de los parámetros por lo que en muchas ocasiones las predicciones o cálculos presentan mucho margen de error. Por tal motivo se sugiere tomar algunos resultados con mucha cautela. Sin embargo, si bien se cuenta con predicciones poco precisas por la falta de datos, muchos modelos matemáticos son de gran utilidad para seleccionar medidas de control ante una epidemia que pueda emerger.

Los estudios matemáticos son indispensables para identificar procesos de propagación y permiten realizar proyecciones de la incidencia y distribución de la enfermedad en tiempo y espacio. De este modo, los modelos matemáticos proveen un mecanismo para cuantificar variables que afectan a la dinámica de la transmisión de la enfermedad.

Asimismo, debemos tener en cuenta que si bien el empleo de modelos ha ofrecido grandes avances , no debemos olvidarnos de que estamos en presencia de procesos biológicos muy complejos por lo que un modelo presentará una explicación simplificada del fenómeno que se estudia.

Por último, cabe mencionar que vivimos en un mundo cada vez más interrelacionado, donde las amenazas de brotes de epidemias son más significativas por lo que es muy importante implementar políticas de vigilancia epidemiológica para prevenir y combatir la aparición de enfermedades infecciosas.

1.2.1 Clasificación de modelos epidemiológicos:

- Modelo determinístico: Es un modelo matemático donde los mismos datos de entrada producirán exactamente las mismas salidas, no se considera la posibilidad del azar. Estos modelos sólo se adecúan a sistemas deterministas, pues en sistemas azarosos y caóticos estos modelos no pueden predecir adecuadamente la mayor parte de sus características. Es decir, en esta clase de modelos se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio de un fenómeno o proceso del cual se puede predecir exactamente sus resultados.
- Modelo estocástico: Este tipo de modelo está asociados a sistemas cuyo comportamiento es no determinista. Un proceso se denomina estocástico cuando su comportamiento es no determinista y no es posible controlar los factores involucrados en el estudio del fenómeno o proceso y en consecuencia no brinda simples resultados únicos. Cada resultado posible está asociado a una función de probabilidad donde a cada suceso se le corresponde un valor de probabilidad.

1.3 Número reproductivo básico

El número reproductivo básico es el parámetro R_0 empleado en epidemiología y se define como el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando éste ingresa a una población de susceptibles a ser infectados.

Hernández – Suárez propone otra definición: “ R_0 es el número esperado de contactos que un individuo infeccioso tiene durante su período completo de infección, definiendo como un contacto cualquier actividad que pueda causar la infección de un susceptible”.

1.4 Principales modelos de las enfermedades infecciosas

(i) Tipos de estados: Clases disjuntas.

- **S** : Clase de individuos sanos y susceptibles de ser infectados
- **E** : Clase de individuos infectados en fase latente (individuos infectados que no pueden contagiar a los demás)
- **I** : Clase de individuos infectados que pueden contagiar a los otros

- **R** : Clase de individuos resistentes a la enfermedad (tras recuperarse de la enfermedad o tras ser vacunados son inmunes permanentemente , removidos de la clase de infectados o se han recuperado de la enfermedad) , es la clase de recuperados , removidos de las clases susceptibles – infecciosos.
- **M** : Clase de individuos con inmunidad temporal a la enfermedad.

Durante el proceso de infección los individuos de la población son transferidos a los estados mencionados.

N : Tamaño de la población (número total de individuos de la población) →

$$\rightarrow \quad S + E + I + R + M = N$$

En los modelos epidemiológicos estándar se parte del supuesto de que los individuos se encuentran en uno de varios estados posibles. Por lo tanto, en base a dichos estados, la población puede incluirse en alguna categoría.

ii) Modelo centrado en estados

Generalmente este tipo de modelos es determinístico y en él se considera a los individuos que pertenecen a un estado específico como un conjunto, en lugar de ser considerado individualmente.

iii) Modelo centrado en individuos

Suele ser un modelo estocástico en el que se estudia el comportamiento de cada individuo. Es frecuente aplicar en ellos simulaciones numéricas.

iv) Modelo híbrido

Es aquel que combina al modelo estocástico con el determinista.

El acrónimo de un modelo indica los distintos estados por los que pasa un individuo. Por ejemplo el modelo SIR representa que los individuos pueden pasar de susceptible a infeccioso y luego a resistente. El modelo SIS, por ejemplo, es cíclico pues los individuos pasan de susceptibles a infecciosos y de ahí a susceptibles nuevamente.

El modelo que se emplee dependerá de los agentes infecciosos mediante los cuales se transmita la enfermedad y estos agentes varían de una enfermedad a otra.

Los modelos más importantes son los modelos SI , SIS y SIR . Ellos pueden modelarse en forma determinística o estocástica asumiendo en todos ellos que la interacción entre los individuos es aleatoria.

Ejemplo: La mejor manera de modelar una enfermedad infantil es mediante un modelo SIR puesto que la infección lleva a una inmunidad vitalicia.

Si el agente infeccioso es un virus , y los individuos que logran recuperarse de la enfermedad pasan a un estado de resistencia en el cual ya no pueden ser infectados, en tal caso ,podrán ser estudiados mediante modelos SIR , SEIR , MSIR o MSEIR, dependiendo de la complejidad del modelo.

En los modelos centrados en estados es importante tener en cuenta la variación de cada estado y esta cuestión está representada por la derivada de los mismos. Asimismo, puede apreciarse que muchas son las combinaciones que pueden generarse a partir de esta clase de modelos.

- Flujo de nuevos infectados

Representa el número de contactos entre ambas poblaciones: la sana y la infectada.

De este modo, el flujo de contagios entre individuos sanos e infectados por unidad de tiempo está dado por la expresión:

βSI , donde $\beta>0$ es la tasa de contactos por unidad de tiempo. Aquí se establece la ley de acción de masas que afirma : la tasa de contactos es proporcional al producto del número de infecciosos y sanos (β es la constante de proporcionalidad).

Además, los individuos infectados permanecerán en ese estado por un tiempo determinado para luego pasar el estado de resistencia. Por lo tanto , el flujo del paso del estado infeccioso al resistente será

αI (tasa de recuperación) donde $\alpha>0$ es la tasa de individuos infectados que pasan al estado resistente por unidad de tiempo.

Si I(t) es el número de infectados en el tiempo t , se obtiene

$$\frac{dI}{dt} = -\alpha I \Rightarrow \int \frac{dI}{I} = \int -\alpha dt \Rightarrow \ln I = -\alpha t + c \Rightarrow e^{-\alpha t + c} = I$$

$$\Rightarrow e^{-\alpha t}.c = I \Rightarrow I(0) = e^{0}.c = c \Rightarrow e^{-\alpha t}.I(0) = I(t) \qquad (1.1)$$

Por lo tanto $I(t) = e^{-\alpha t}.I(0)$ es el número de individuos que quedan en el estado I después de t unidades de tiempo con una población I(0).

v) **Modelo SI (Susceptibles – Infectados)**

En su versión determinista, consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \dfrac{ds}{dt} = -\beta.I(t).S(t)/N \\ \\ \dfrac{dI}{dt} = \beta.I(t)S(t)/N \end{cases}$$

N es el tamaño de la población donde N = S + I

S , I son dos variables dependientes donde puede observarse que debido a la infección, el número de susceptibles disminuye y el número de infectados aumenta, entonces se asume el crecimiento I y el decrecimiento S es proporcional al producto del número de infectados y susceptibles y β es la tasa de contactos por unidad de tiempo.

La solución de este modelo muestra que el número de individuos infectados que puede transmitir la infección es bajo en las primeras etapas del proceso, mientras que el número de individuos susceptibles es bajo en las últimas etapas. En consecuencia, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia del proceso.

Observación: En el occidente la transmisión del virus VIH puede describirse adecuadamente mediante el modelo SI.

vi) **Modelo SIS (Susceptibles – Infectados – Susceptibles)** No hay inmunidad después de la infección.

Un modelo SIS señala que los individuos pasan del estado susceptible a infeccioso y luego a susceptible nuevamente.

Este modelo puede describirse como un sistema de dos ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\beta.I(t)S(t)/N + \gamma.I(t) \\ \\ \dfrac{dI}{dt} = \beta.I(t).S(t)/N - \gamma.I(t) \end{cases}$$

donde β , γ son constantes

Las ecuaciones para el modelo SIS difiere de la del modelo SI pues aparece el término γ. I(t) que representa el ritmo al que los individuos se convierten en susceptibles o se recuperan de la enfermedad.

vii) **Modelo SIR (Susceptibles – Infectados – Resistentes)**

Se recuerda que estos modelos se encuentran centrados en los estados por los que pueden pasar los individuos y se los considera en un período muy corto de tiempo por lo que no se incluyen las muertes y nacimientos o bien se asume que la tasa de natalidad y de mortalidad son iguales.

En este modelo los individuos pasan de susceptibles a infecciosos y de ahí a resistentes. En su forma más simple puede formularse como un sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\beta.(I(t).S(t))/N \\ \\ \dfrac{dI}{dt} = \beta.(I(t).S(t))/N - \gamma.I(t) \\ \\ \dfrac{dR}{dt} = \gamma.I(t) \end{cases}$$

Donde N= S+I+R

Además $\beta \dfrac{I(t)}{N}$ representa el número de contactos que una persona tiene con un individuo infectado y si S(t) es el número de susceptibles en una población en el tiempo t entonces $\beta \dfrac{I(t)}{N} S(t)$ es el número de nuevos casos de la infección por unidad de tiempo debido a los individuos susceptibles.

Además se observa que el número de contactos no varía a través del tiempo , aunque este parámetro puede cambiar de acuerdo a la estación del año, como ocurre en las enfermedades infantiles en las que la tasa de contactos disminuye en vacaciones y aumenta durante el ciclo lectivo.

A continuación, se analiza la construcción de la tercera ecuación:

En este caso es necesario tener en cuenta la expresión $\dfrac{1}{\gamma}$ que representa el período promedio de la infección, por lo tanto γ. I(t) es la tasa a la cual las personas infectadas salen de su estado.

Este modelo asume que un individuo una vez infectado adquiere inmunidad permanente después de haber sido infectado , por lo tanto los individuos que salen del estado R no volverán a ser susceptibles , luego la ecuación resulta: $\dfrac{dR}{dt} = \gamma.I(t)$

La solución de este modelo describe una gráfica en forma de S y muestra una tendencia a prolongarse en cero infectados a través del tiempo.

El modelo SIR es muy utilizado para describir el comportamiento de enfermedades infantiles pues luego de la infección el niño adquiere inmunidad permanente.

Estos tres modelos admiten sus versiones estocásticas y pueden adaptarse a las características de las distintas enfermedades, además ellos pueden mostrar a nuevos individuos que entran en la población por nacimientos o individuos que abandonan la población por muerte o migración.

Es importante tener en cuenta que cada enfermedad tendrá propiedades epidemiológicas diferentes que describirán el tiempo en que cada individuo permanezca en cada estado.

Estos modelos también poseen limitaciones , pues asumen la existencia de una población homogénea , es decir, con los mismos hábitos socioeconómicos y sin distribuciones según edades.

Las ecuaciones correspondientes también pueden plantearse como

$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$; $\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$; $\frac{dR}{dt} = \gamma I$ en donde:

- Los individuos susceptibles son infectados al entrar en contacto con individuos enfermos a una tasa βSI
- Una vez infectados se recuperan de la enfermedad a una tasa γI .
- La tasa β es el número de contactos que un individuo tiene por unidad de tiempo o más precisamente definido, β es la tasa de infección y es el producto de dos constantes , ϕ la probabilidad de infección por contacto infeccioso, y **c** es el número de contactos per cápita por unidad de tiempo, es decir $\beta = \phi.\mathbf{c}$ **.**
- γ es la tasa de curación o adquisición de inmunidad.
- Los parámetros son estimaciones a partir de los datos disponibles.

Se observa que éste es un ejemplo simple en comparación con la complejidad que posee un proceso epidemiológico y resulta una “fotografía” simplificada de la realidad que resalta un pequeño conjunto de procesos que ocurre cuando un agente infeccioso invade a una población.

Observaciones:

- Que un modelo sea sencillo no implica un descuido en la definición de sus parámetros.
- Los modelos determinísticos SIR suelen ser los más adecuados para enfermedades cuyos agentes infecciosos son virus.

Generalmente β , la tasa de infección , es difícil de estimar, sin embargo γ y el parámetro R_0 (número reproductivo básico) son más sencillos de estimar.

1.5 Tiempo de infección

Supongamos que un agente infeccioso invade una población en el tiempo $t = 0$ y que todos los individuos infecciosos suman una cantidad I_0. Si la dinámica de la epidemia está regida por

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \dfrac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \dfrac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

Además, la población de enfermos aislada está descrita por la ecuación $\dfrac{dI(t)}{dt} = -\gamma I$ con $I(0) = I_0$

de donde resulta que $$I(t) = I_0 e^{-\gamma t}$$ según el resultado (1.1)

De aquí $\dfrac{I(0)}{I(t)}$ representa la fracción de la población infectada original que permanece infecciosa t unidades de tiempo después de que la transmisión fue detenida (inicio del aislamiento). Esta fracción puede tomarse como un estimador de la probabilidad de permanecer infectado t unidades de tiempo después de haber sido aislado.

Se define a continuación la función diferenciable :

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

que representa un complemento , es decir, la fracción de la población que ha dejado de ser infecciosa en el tiempo t. Suponiendo que esta fracción estima la probabilidad de haber dejado de ser infeccioso en el tiempo t , entonces F(t) es una función de distribución cuya función de densidad se obtiene derivando a F(t) :

$$\frac{dF}{dt} = \gamma e^{-\gamma t}$$

De este modo , es posible estimar el tiempo promedio que un individuo permanece en el estado infeccioso mediante la integral:

$$\int_0^{\infty} \gamma.e^{-\gamma t}.tdt$$

Solución:

$$\int_0^{\infty} \gamma.e^{-\gamma t}.tdt = \lim_{p\to\infty} \int_0^{p} \gamma.e^{-\gamma t}.tdt = \lim_{p\to\infty} \gamma.\left[t.\left(\frac{-1}{\gamma}\right).e^{-\gamma t} - \int \frac{-1}{\gamma}.e^{-\gamma t} dt \right]_0^p = \lim_{p\to\infty} \left[\left(-t - \frac{1}{\gamma} \right).e^{-\gamma t} \right]_0^p \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \lim_{p\to\infty} \left[\left(-p - \frac{1}{\gamma} \right).e^{-\gamma p} - \left(\frac{-1}{\gamma} \right) \right] = \frac{1}{\gamma}$$

Por lo tanto $\frac{1}{\gamma}$ es el tiempo promedio de duración de la enfermedad (tiempo de infección).

El parámetro R_0 (número reproductivo básico) es laborioso de estimar y se recuerda que es el promedio de infecciones secundarias que ocurren cuando un individuo infectado se introduce en una población totalmente susceptible. R_0 es el umbral que determina si la infección se transformará en epidemia o no.

Si $R_0 > 1$ significa que en promedio cada individuo infeccioso, en el inicio del proceso de contagio, infecta a más de un nuevo individuo de donde se producirá un brote epidémico.

Si $R_0 < 1$ cada individuo infectará en promedio a menos de una persona y en consecuencia no habrá brote epidémico y el virus desaparecerá de la población.

Para finalizar este apartado, que muestra la composición de los modelos epidemiológicos más usuales, cabe destacar que dada la compleja naturaleza de la dinámica de transmisión de ciertas enfermedades infecciosas, también existen otros modelos. Por ejemplo, en los últimos años se han empleado modelos SIR basados en el método Montecarlo, modelos de cadenas de Markov , los modelos espaciales aplicando inferencia bayesiana, teoría de redes de transmisión, modelos de urnas, modelos ARIMA (Autorregresive Integrated movingb Average) ,entre otros.

1.6 Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus, esto significa que su período de incubación es muy largo caracterizándose por este motivo por la demora con que aparecen los síntomas de las infecciones que produce. Es decir , se caracteriza por un largo período

asintomático. Luego de un tiempo de destrucción celular, genera el desarrollo tardío de la enfermedad.

Este virus es el causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que fue descubierto por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, reportó que las pruebas tempranas de la infección fueron halladas en un ser humano en Zaire (África Central) en el año 1959, aunque desde 1981 se detectaron los casos más importantes. Desde su aparición, se ha convertido en una de las epidemias más peligrosas que amenaza a la humanidad de nuestros días. Entre 1981 y 2007 , el SIDA causó la muerte de aproximadamente 25 millones de personas en todo el mundo y ese mismo año, 33 millones aproximadamente estaban contagiadas con VIH. La zona más afectada por la pandemia es África , región que presenta los índices más altos de mortalidad por SIDA concentrando el mayor número de nuevos contagios.

En cuanto su origen, existen varias teorías. Una de ellas hace referencia a un estudio realizado en un laboratorio de un hospital de Oxford, Inglaterra, en el cual pudo originarse involuntariamente al realizarse investigaciones sobre la malaria a comienzos del año 1900, otros autores sostienen que esta teoría es poco confiable pues en esa época probablemente no se podrían realizar manipulaciones genéticas.

El VIH es muy parecido a un virus que ataca a los primates del cual se conocen distintas cepas, por lo que algunas teorías apuntaron en este sentido a suponer que la transmisión pudo haberse originado a través de ellos.

1.6.1 Ciclo de vida y estructura

Un virus es un agente infeccioso microscópico acelular que se multiplica dentro de las células de otros organismos, a diferencia de una bacteria que es un microorganismo unicelular.

Existen diversas familias de virus , las principales son ADN virus , ARN virus y retrovirus. El ADN (Ácido Desoxirribonucleico) es un ácido nucleico. Los ácidos nucleicos almacenan la información genética de los organismos vivos siendo dos los más importantes: el ADN y el ARN (Ácido Ribonucleico). La función primordial del ADN es almacenar información a largo plazo.

Los virus poseen una gran variedad de estructuras y su material puede constar de tres a varios cientos de genes constituidos por el Ácido Desoxirribonucleico ADN.

La familia de los retrovirus tiene la característica de almacenar su información genética en una forma particular de ARN no compatible con la estructura genética celular, por tal motivo , debe transcribir dicha información a otra molécula capaz de ser leída por la célula invadida.

Este proceso se logra por medio de una enzima viral que cataliza o aumenta la velocidad de la reacción química y transcribe la información viral con formato ARN a otro con formato ADN, conocida con el nombre de transcriptasa reversa por convertir ARN en ADN. Es decir que los

retrovirus insertan su información genética en la célula huésped por medio de la acción de la transcriptasa reversa.

Desde su ingreso a la célula huésped se liga a un receptor llamado CD4 y a uno de los co-receptores T CD4 y la cadena simple de Ácido Ribonucleico (ARN) viral se transforma en una doble cadena de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) por la acción de la enzima transcriptasa reversa que forma parte del virus, es decir, después de la fusión, el virus libera ARN, su material genético, dentro de la célula huésped y por medio de la enzima transcriptasa reversa se convierte la cadena simple de ARN vírico en una cadena doble de ADN vírico. La integrasa y otros factores actúan para que el ADN del virus se fusione con el ADN de la célula huésped. La integrasa es una proteína que se encuentra en el virus y por medio de ella el ADN vírico se ubica dentro del ADN de la célula. El ADN del virus integrado se llama provirus y puede permanecer inactivo por varios años sin generar nuevas copias o generar muy pocas. La doble cadena se divide y forma el nuevo ARN que contiene información para la producción de las partículas que constituirán los nuevos virus. Estas partículas son seccionadas para dar origen a otras partes de los nuevos virus , la enzima que realiza este proceso es la proteasa. Luego ocurre, en varios pasos, la integración . En uno de ellos la integrasa reconoce el nuevo ADN y se adhiere a él , lo obtenido se transporta al núcleo de la célula donde esta estructura se desintegra y esto da lugar al siguiente proceso: la transferencia del ADN. Los extremos del ADN viral se unen al ADN de la célula quedando integrado en el ADN celular. En una última etapa el nuevo virus toma parte de la envoltura exterior de la célula. A esta envoltura le nacen combinaciones de proteína y azúcar que son necesarias para que el virus se una al CD4 y a los co- receptores, así se generan nuevas copias que pueden pasar a infectar otras células.

En la actualidad se conocen dos variedades de VIH : VIH 1 y VIH 2. El VIH 1 es más virulento que el VIH 2 y es el causante de la mayoría de la infecciones por VIH. El VIH 2 es menos contagioso y se encuentra en países de África. Sin embargo el VIH es un virus de mutación rápida que ha desarrollado varias cepas . Hay tantas cepas que los científicos no han intentado contarlas. De aquí la peligrosidad de las reinfecciones pues un mismo individuo puede alojar más de una cepa , complejidad que se suma al momento de suministrar una terapia adecuada para estos casos.

El virión contiene información genética bajo la forma de ARN y está protegido por una membrana.

Un virión de VIH tiene forma aproximadamente esférica con un diámetro de 80 a 100 nm , 1 nm = 1 nanómetro = 10^{-9} m . En el exterior posee una bicapa lipífica . Tiene además, 72 prolongaciones formadas por glicoproteínas que actúan en la unión del virus con la célula huésped. Posee una capa intermedia constituida por la nucleocápside icosaédrica. Una capa interior con forma de cono truncado está constituida por el ARN viral y por la nucleoproteína . Cada gen del ARN codifica las diversas proteínas que necesita el virus para reproducirse.

La retrotranscripción es un proceso propenso a errores que provocan la aparición de numerosas mutaciones con las cuales se generan a lo largo de una infección con un retrovirus , numerosas cepas del mismo.

- Resumen: El virus del SIDA posee un código genético que está cifrado con ARN y utiliza la maquinaria genética de la célula que infecta para producir copias de sí mismo. El VIH es una cápsula de proteína que posee en su interior su cadena de ARN y otras proteínas que

utiliza para replicarse una vez dentro de la célula huésped. Como las células humanas tienen su código genético escrito con ADN ,el virus debe traducir la información de su ARN para que el ADN de la célula infectada lo comprenda. En este proceso intervienen distintas enzimas por lo que las terapias para su control están dirigidas a inhibirlas para que el virus no pueda replicarse, dichas enzimas son la transcriptasa reversa y la proteasa.

El VIH no es una célula ni puede reproducirse fuera de ella, su información genética está en dos cadenas idénticas de ARN y emplea el aparato reproductor de la célula que invade a fin de producir copias exactas de ARN transcribiéndolo a ADN. El ADN viral , de doble cadena, emigra al núcleo de la célula invadida y se intercala en su genoma con ayuda de otra enzima viral, la integrasa. Así se integran el ADN viral y el ADN celular. De este modo , cuando la célula invadida recibe un estímulo para reproducirse, el ADN proviral se transcribe y forma ARN viral y se sintetizan nuevas partículas virales.

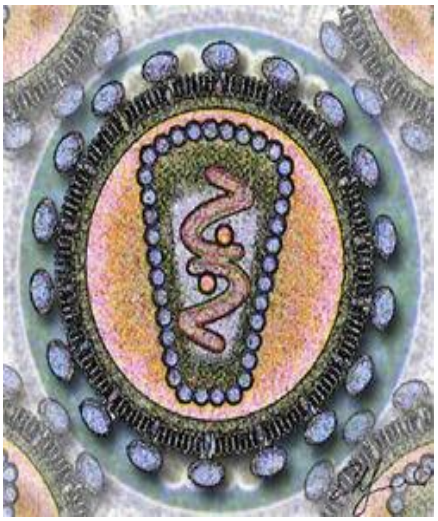


Fig. 1(*) Corte del virus VIH

(*) Extraído de Wikipedia, La enciclopedia libre. Fecha de consulta : enero 20, 2014 de http: //es.wikipedia.org/wiki/virus_de_la_inmunodeficiencia.

1.6.2 Las defensas

Si un virus invade a una célula huésped , puede alterar sus funciones o puede permanecer en forma latente por un largo período. Además, cada vez que una célula huésped infectada se divide produce copias virales las cuales tienen la capacidad de infectar a otras.

Existen varias líneas de defensas contra los virus. Una de ellas está formada por los fagocitos que son células de la sangre con la facultad de captar microorganismos y fagocitarlos con el fin de eliminarlos. Otra línea de defensa está formada por los linfocitos. Un linfocito es una célula linfática que se originan por medio de células linfoides presentes en la médula ósea y que luego se trasladan a órganos linfoides como el timo, ganglios linfáticos y bazo. Existen dos clases de linfocitos : T y B. Los linfocitos T colaboradores son muy importantes para maximizar la capacidad de defensa del sistema inmunológico, sin embargo no pueden por sí solos eliminar la infección, por lo que sin la ayuda de otras células inmunitarias no podría combatirla. Los linfocitos T dan señal a los linfocitos B para producir proteínas llamados anticuerpos, adhiriéndose al agente infeccioso para neutralizarlo. Un subgrupo de linfocitos T son los CD4 (Cúmulo de diferenciación 4). Las células CD4 regulan la actividad de las células asesinas naturales (natural killer cell) que destruyen a las células infectadas o cancerosas, sin embargo también pueden destruir a células sanas. Estas células también regulan a otro subgrupo de linfocitos : CD8 que poseen una función similar a las células CD4. También existe otro tipo de célula CD8, son los llamados supresores, encargados de inhibir la respuesta inmune cuando ya no es necesario el trabajo de defensa.

El VIH destruye estas células al replicarse a gran escala. Aunque hay una producción de anticuerpos éstos no parecen neutralizarlos debido a que tiene la capacidad de ocultarse dentro de las células que infecta . Otro inconveniente importante que presenta es que puede modificar su estructura, es decir, puede mutar.

1.6.3 Fases

La infección por VIH, sin tratamiento adecuado, se presenta en distintas fases:

- Fase aguda: Se inicia en el momento del contagio a través de fluidos corporales. De modo que el virus infecta las células expuestas y a los ganglios linfáticos. El tejido linfoide asociado a los intestinos constituye el principal lugar donde se produce su replicación por la existencia de un alto porcentaje de linfocitos T CD4. Un gran porcentaje de personas no presentan síntomas pero entre un 40 % y 80 % sí presentan síntomas cuyo cuadro clínico es similar al de una mononucleosis. La infección aguda puede aparecer entre dos y seis semanas luego de la exposición al virus.
- Fase crónica: Es el período asintomático en el cual el virus se replica activamente. Resulta asintomático porque el sistema inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus. Sin tratamiento el sistema inmune se desgasta en un plazo aproximado de 5 a 10 años pues el virus continúa replicándose de manera constante, aumentando la carga viral del portador y disminuyendo la capacidad de recuperación del sistema inmune.

- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): Sin tratamiento la mayoría de los portadores desarrollan este síndrome luego de un plazo asintomático de entre 5 a 10 años , aproximadamente . De esta manera , el portador , es víctima de enfermedades oportunistas que lo conducen a su muerte. El criterio para diagnosticar la progresión al SIDA es un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 células/mm^3 (en un adulto sano el recuento de linfocitos T CD4+ es de 1000 células/mm^3). La presencia de tuberculosis, varicela de Zóster, sarcoma de Kaposi son también considerados indicadores válidos de la progresión.
  Observación: Existe un pequeño porcentaje de personas que son inmunes al VIH en forma natural.

1.6.4 Fármacos

Los medicamentos antivirales constituyen los llamados fármacos antirretrovirales para el tratamiento de infecciones por retrovirus. El conjunto de varias combinaciones de tres o cuatro fármacos se conoce con el nombre de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).

Algunas mutaciones del virus original son superiores al virus base y puede ocasionar que el virus resista al tratamiento antirretroviral, por lo que es conveniente lograr la supresión máxima del virus pues si se reduce la cantidad de copias se reduce también la tasa de mutación.

El primer antirretroviral aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U,S, Food and Drug Administration , FDA) , el 19 de marzo de 1987, fue zidovudina , su sigla es AZT. Este medicamento actúa directamente bloqueando la transcriptasa reversa, enzima sin la cual el virus no puede replicarse.

Para evitar el ciclo replicativo del virus , los fármacos antirretrovirales actúan inhibiendo principalmente la trancriptasa reversa y la proteasa evitando la formación de las proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de partículas virales. Es decir, la acción de los medicamentos sobre estas enzimas es de fundamental importancia para evitar la replicación viral. En resumen, hay dos etapas críticas fundamentales en el desarrollo de los antirretrovirales, una se refiere a las enzimas que posibilitan que el virus pueda traducir su información de ARN a ADN, proceso de traducción realizado fundamentalmente por la transcriptasa reversa. Sin embargo , antes de que los virus producidos por la célula puedan ser infecciosos, capaces de infectar otras células una vez liberados en el plasma, es necesario que ciertas proteínas se incorporen a la cápsula de proteínas que contiene su ARN, para ello es necesario la intervención de las proteasas. En conclusión, los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa reversa evitan la infección de nuevas células y eliminan el virus, mientras que los inhibidores de proteasa producen virus, pero son incapaces de infectar nuevas células.

En el proceso de mutación, los viriones de cepas resistentes a los fármacos empleados, eventualmente aparecen y proliferan hasta ser más numerosos que los viriones de la cepa original por lo que las cepas resistentes dominan el organismo aumentando la carga viral ,de este modo, el

tratamiento fracasa (tratamiento sin adherencia). Por lo tanto, la principal dificultad a la que se enfrentan los tratamientos antirretrovirales es la alta variabilidad del VIH.

Si aparece una cepa resistente a una de las drogas que se utiliza, no es sólo resistente a ella, sino también a drogas con funcionamiento similar. Esto origina un fallo virológico que conduce a la inmunodeficiencia. Habitualmente, frente a un fallo virológico , se indica otra combinación de drogas para la cuales no se haya desarrollado resistencia, hasta el punto en que no hay más combinaciones disponibles que eviten la progresión a la inmunodeficiencia.

Estudios clínicos han revelado que la implementación de la terapia antirretroviral a pacientes infectados provoca una rápida disminución exponencial inicial del virus en plasma , seguida de una disminución más lenta también exponencial que conduce a niveles indetectables del virus .

En resumen, los modelos matemáticos tienen por objetivo predecir, explicar y describir fenómenos. Gran parte de ellos se expresan mediante un sistema de ecuaciones diferenciales que involucra el problema de tratar de resolverlo. En general, estos sistemas no tienen solución analítica , por tal motivo se utilizan métodos que pertenecen al ámbito del análisis numérico. El más empleado es el de Runge Kutta de orden 4.

El presente trabajo tiene por objetivo describir el comportamiento de las variables que explican la evolución del virus de inmunodeficiencia humana por medio de la modelización matemática y el análisis numérico.

Capítulo 2

Modelos matemáticos del VIH-SIDA

En el presente capítulo se presentarán trabajos publicados relacionados con el tema de estudio propuesto: modelado matemático en el estudio del VIH-SIDA.

Desde la década de 1980 se han construido modelos matemáticos del virus de la inmunodeficiencia humana. Existen diferentes enfoques matemáticos para modelizar el comportamiento de este virus teniendo en cuenta los diferentes aspectos que lo describen. En un principio la Estadística era la herramienta más importante utilizada para comprender la dinámica de la enfermedad, aunque esta disciplina aún desempeña un papel muy importante , la aparición de otros enfoques, como las versiones estocásticas de modelos de VIH o los modelos determinísticos han desplegado estudios que exploran otras áreas de la matemática, como las ecuaciones diferenciales ordinarias o las ecuaciones diferenciales en derivadas parciales. Estos modelos dependen de una serie de parámetros que se estiman a partir de datos experimentales y pueden ser ajustados para obtener resultados compatibles con los datos clínicos.

2.1 Modelo matemático de la propagación del SIDA

El objetivo de esta sección es presentar un modelo determinístico que describe el comportamiento de la enfermedad en una población de alto riesgo (población homosexual). En este modelo intervienen diferentes parámetros que pueden modificarse.

Se considera una población variable $N(t)$,siendo t el tiempo ($t \geq 0$) y cuatro clases disjuntas $S(t)$, $I(t)$, $A(t)$ y $Z(t)$.

La densidad o número promedio de habitantes está dado por:

- $S(t)$: Número de susceptibles en un tiempo t (homosexuales no portadores del virus).
- $I(t)$: Número de infectados después del un tiempo t (homosexuales VIH positivos o seropositivos).
- $A(t)$: Número de pacientes con SIDA.
- $Z(t)$: Número de seropositivos que no desarrollan sida.

Además: $N(t) = S(t)+ I(t) + A(t) + Z(t)$ donde $S \simeq N$ para $t=0$.

A continuación se definen los parámetros:

- μ : tasa de mortalidad (cualquier individuo de la población puede morir por causas naturales, independientes del SIDA).
- B : tasa de inmigración constante en la cual ingresan susceptibles en la población homosexual.
- d : tasa de mortalidad por causa del SIDA.

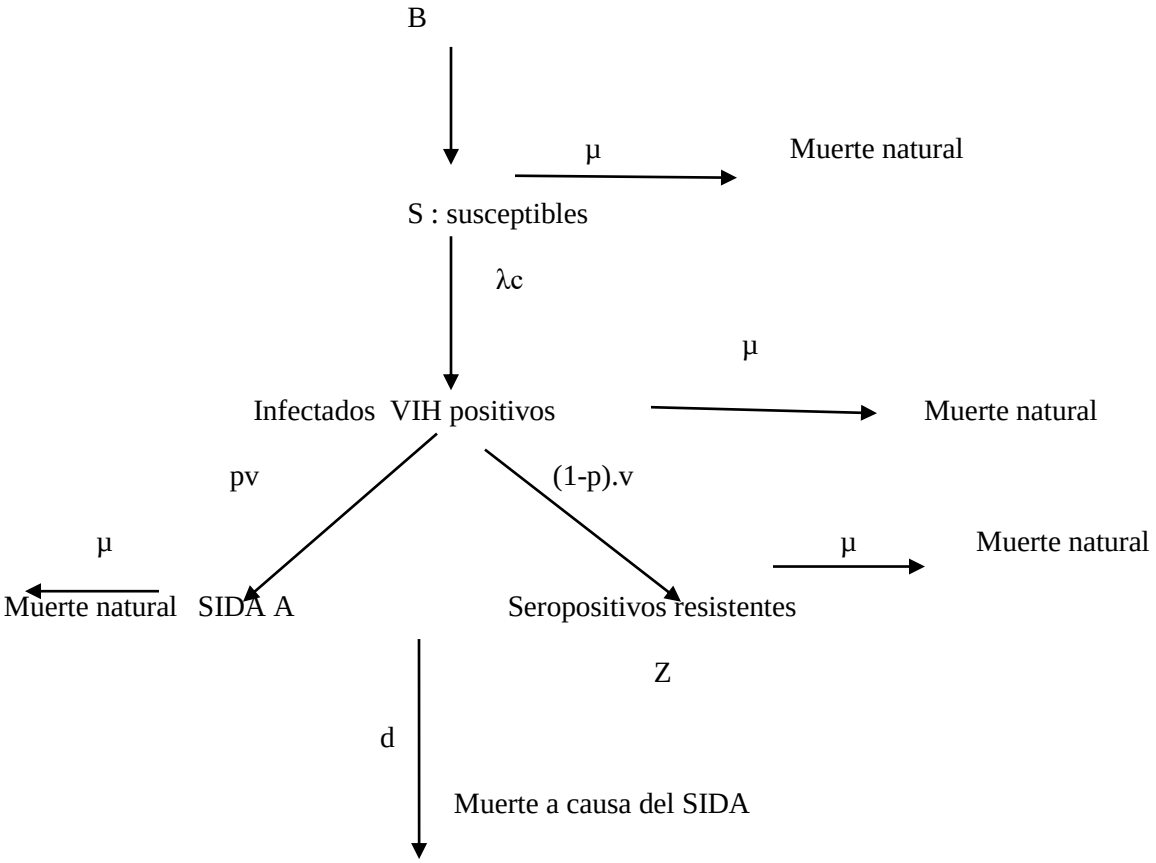
- λ: es la probabilidad de adquirir la infección en un sólo contacto. (λ es proporcional a la razón entre número de infectados y el número total de individuos dentro de la población : $\lambda = \frac{\beta I}{N}$)
- p : indica la proporción de seropositivos que desarrollan el SIDA.
- v : es la cantidad de individuos de la clase de infectados se convierten en enfermos de SIDA.

Observaciones:

(1) Se supone que los infectados y los susceptibles interactúan homogéneamente. Además, la probabilidad de adquirir la infección aumenta al aumentar el número de parejas sexuales, llamado c.

(2) Se supone también que se aísla la población correspondiente a la clase A.

Diagrama del modelo Anderson:



Este diagrama queda representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{ds}{dt} = B - \mu S - \lambda cS & \lambda = \dfrac{\beta I}{N} \\ \dfrac{dI}{dt} = \lambda cS - (\mu + v)I \\ \dfrac{dA}{dt} = pvI - (d + \mu)A \\ \dfrac{dz}{dt} = (1 - p)vI - \mu Z & \text{N(t) = S(t)+I(t)+A(t)+Z(t) , t}\geq 0 \end{cases} \qquad \textbf{(1)}$$

Además:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dA}{dt} + \frac{dZ}{dt} = B - \mu S - \lambda cS + \lambda cS - \mu I - vI + pvI - dA - \mu A + vI - pvI - \mu Z = B - \mu N - dA$$

$\rightarrow \dfrac{dN}{dt} = B - \mu N - dA$ por lo tanto la población N no es constante.

Si se considera la segunda ecuación del modelo, se tiene:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta cIS}{N} - (\mu + v)I \approx (\beta c - \mu - V)I \qquad \text{cuando} \quad t \rightarrow 0$$

además, si se tiene en cuenta que el período de latencia es corto con respecto al período de vida natural ($\frac{1}{v}$ pequeño en comparación a $\frac{1}{\mu}$) se puede escribir:

$$\frac{dI}{dt} \approx (\beta c - v)I$$

(1) Estrada Hernán, Mantilla Ignacio, Estudio de un modelo matemático para la propagación del SIDA, Santafé de Bogotá, Colombia , Revista Académica Colombiana Científica , Vol, XIX , Número 72, 1994.

Solución:

$$\int \frac{dI}{I} = \int (\beta c - v)dt \Rightarrow \ln I = (\beta c - v)t + c \Rightarrow e^{(\beta c - v)t + c} = I(t) = e^{(\beta c - v)t}.e^{c} = e^{(\beta c - v)t}.c \Rightarrow I(0) = c \Rightarrow$$

$$I(t) = I(0).e^{(\beta c - v)t}$$

Por lo tanto, si $R = \frac{\beta c}{v} > 1$ la epidemia se extiende (el número inicial de infectados crece), R es el número reproductivo básico.

Para el sistema de ecuaciones diferenciales dado , se pueden obtener las soluciones N^*, S^*, I^* , A^* y Z^* , para las cuales se estabiliza el sistema , es decir la densidad de población es constante para cada clase. Por lo tanto , igualando a cero las derivadas, se obtiene:

$$\frac{dI}{dt} = 0 \Rightarrow \lambda cS - (\mu + v)I = 0 \Rightarrow \frac{\beta I}{N} cS - (\mu + v)I = 0 \Rightarrow S = \frac{(\mu + v)IN}{\beta Ic} = \frac{(\mu + v)N}{\beta c} \Rightarrow S^* = \frac{(\mu + v)N^*}{\beta c}$$

$$\frac{dA}{dt} = 0 \Rightarrow pvI - (d + \mu)A = 0 \Rightarrow I = \frac{(d + \mu)A}{pv} \Rightarrow I^* = \frac{(d + \mu)A^*}{pv}$$

$$\frac{dZ}{dt} = 0 \Rightarrow (1 - p)vI - \mu Z = 0 \Rightarrow Z = \frac{(1 - p)vI}{\mu} \Rightarrow Z^* = \frac{(1 - p)vI^*}{\mu}$$

Además, el equilibrio del sistema se obtiene por $A^* = \frac{B - \mu N^*}{d}$

Por lo tanto, la población total en equilibrio , resulta : $N^* = S^* + I^* + A^* + Z^*$ que describe el comportamiento de cada clase transcurrido un período considerable de tiempo.

Aquí se supone que los parámetros que intervienen no se modifican y una vez estimados pueden obtenerse estas cantidades N^*, A^* , S^* , I^* y Z^* que estabilizan el sistema a largo plazo.

Observación: Comprender la dinámica del virus VIH (la dinámica alude a la evolución de la infección y su relación con el sistema inmunológico) es complejo pues existen una gran cantidad de variables y parámetros asociados a la enfermedad.

2.1.1 Simulación numérica y algunos resultados

Es posible resolver este modelo constituido por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden, empleando el método de Runge- Kutta de orden 4 . Método que se detalla en la sección de Anexos.

En este trabajo , para lograr la solución numérica del sistema, se consideró una población homosexual de 100000 individuos (N(0)=100000) , S(0)= 99999 (un único individuo seropositivo para t=0) , I(0)= 1 , A(0)= Z(0) = 0, B = 1000 (constante). Con estos valores iniciales se obtuvieron las diferentes curvas N(t), I(t), Z(t) , A(t), S(t) en un período de 60 años , que se generaron a partir de una variación de parámetros. Por ejemplo, con los parámetros antes mencionados , se pudo mostrar que la población susceptible presenta un decrecimiento pronunciado en los primeros 20 años y luego tiende a estabilizarse . En los primeros 25 años el número de individuos que no adquieren SIDA es creciente pero luego de este lapso presenta un decrecimiento lento; mientras que la población total se manifiesta en un continuo decrecimiento a través de los años.

2.2 Modelo epidemiológico de la dinámica de propagación del VIH

En esta investigación se describe la dinámica de propagación del VIH en términos de un modelo determnístico representado por ecuaciones diferenciales.

Las funciones determinísticas en función del tiempo son:

- S(t) : número de susceptibles a la enfermedad en el tiempo t
- I(t) : número de infectados en el tiempo t

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \\ \dfrac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I \end{cases} \qquad \textbf{(2)}$$

Donde β es la probabilidad de infección por contacto sexual con un individuo infectado y α es la razón a la que un individuo infectado desarrolla VIH avanzado.

Para resolver este sistema de ecuaciones diferenciales, pese a ser un modelo muy sencillo, hay que utilizar métodos numéricos , donde las ecuaciones se adecúan a condiciones iniciales referidas al número inicial de personas susceptibles a la infección : S(0) y al número inicial de personas infectadas: I(0).

(2) Ponciano Juan, Modelos Matemáticos epidemiológicos para Guatemala, caso VIH , Guatemala, Universidad Rafael Landívar, 2011.

2.3 Modelos matemáticos sobre el comportamiento del VIH y su dinámica poblacional

En este estudio se plantean diferentes modelos matemáticos ya formulados en experiencias anteriores.

Descripción de variables :

- V(t): es la concentración del virus VIH – 1 . Valor inicial: V(0) = V_0 es la concentración de VIH – 1 en el momento de iniciarse la terapia.
- P(t) : es una función que representa la razón de producción del virus.
- T(t) : es la población de células conductoras no infectadas (células CD4 que luego de ser infectadas pueden producir nuevos virones)
- $T^*(t)$: es la población de células infectadas

2.3.1 Modelo simple

El siguiente modelo se ha obtenido a partir de datos sobre pacientes con un período corto de tratamiento con medicamentos antirretrovirales , donde la función V(t) cae exponencialmente.

$$\frac{dV}{dt} = P - cV$$

donde el parámetro c es la tasa de eliminación del virus (constante) , P es la tasa de producción viral y V , la carga viral en partículas de virus por milímetro cúbico.

Este es un modelo muy simple debido a que posee muchas restricciones.

Solución:

$$\frac{dV}{dt} = P - cV \Rightarrow \int \frac{dv}{P - cv} = \int dt \Rightarrow \frac{-1}{c}\ln\left(P - cV\right) = t + k \Rightarrow e^{-ct}.k = P - cV \Rightarrow V(t) = \frac{1}{c}\left(P - k.e^{-ct}\right)$$

2.3.2 Modelo con incorporación de producción viral

Para mejorar el modelo anterior se debe incorporar la producción viral por lo que se necesita modelar la interacción entre las células atacadas por el virus por medio de las cuales el virus se puede reproducir. En este proceso puede reconocerse dos tipos diferentes de células T: las no infectadas (T) y las infectadas que producen virus (T^*).Aquí se considera la población de células no infectadas . Este modelo está dado por la siguiente ecuación:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT\left(1 - \frac{T}{T_{máx}}\right) - d_T T$$

donde

- s : es la tasa de producción de células T
- p : es la tasa máxima de producción de células T
- $T_{máx}$: es la densidad de población de células T a la cual tiende la función de producción de células T
- d_T : es la tasa de mortalidad de las células T

$T_{máx}$ puede decrecer si la población T alcanza este valor, por lo tanto se impone la restricción

$$d_T \,.\, T_{máx} > s$$

El estado estable de esta ecuación está dado por

$$T = \frac{T_{máx}}{2p}\left[p - d_T + \sqrt{(p - d_T)^2} + \frac{4sp}{T_{máx}} \right]$$

2.3.3 Modelo de terapia con drogas

Los medicamentos que reducen la carga viral , inhiben la enzima transcriptasa reversa empleada por el virus para integrar su material genético a la célula huésped y son también inhibidores de la enzima proteasa que permite desarrollar la proteína que el virus necesita para poder replicarse.

Un modelo que se ajusta a los tratamientos con drogas es el siguiente:

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = s + pT.\left(1 - \dfrac{T}{T_{máx}}\right) - d_T.T \\[2ex] \dfrac{dT^*}{dt} = -\partial T^* \\[2ex] \dfrac{dV}{dt} = N\partial T^* - cV \end{cases} \qquad \textbf{(3)}$$

(3) Lopez Cruz, Roxana, Modelos matemáticos sobre el comportamiento del virus HIV, Perú ,Notas del Instituto en Ciencias Matemátcas , 2000

- s : es la tasa de producción de células T
- p : es la tasa de máxima producción de células T
- $T_{máx}$: es la densidad de población de las células
- d_T: es la tasa de mortalidad de las células T
- N: número de viriones producidos en promedio por una célula infectada
- δ : tasa de mortalidad de las células T^* infectadas
- c : tasa de eliminación del virus

Observación: Si k es la tasa de infección, cuando k= 0 el inhibidor detiene la infección .

Al analizar este modelo se puede observar que la población T^* decaerá exponencialmente y que la concentración del virus también decrece , entonces

$$T^*(t) = T_0^{\,*} e^{-\partial t}$$

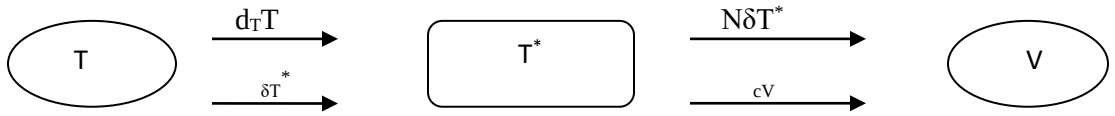
desarrollando se obtiene $$V(t) = V_0 . e^{-ct} + \frac{N\partial T_0^{\,*}}{c-\partial}\left(e^{-\partial t} - e^{-ct}\right)$$

Un modelo más fidedigno a la acción de inhibidores de transcriptasa reversa es el siguiente

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = s + pT\left(1 - \dfrac{T}{T_{máx}}\right) - d_T T - (1 - n_{RT})kVT \\[2ex] \dfrac{dT^*}{dt} = (1 - n_{RT})kVT - \delta T^* \\[2ex] \dfrac{dV}{dt} = N\partial T^* - cV \end{cases} \qquad \textbf{(4)}$$

siendo n_{RT} la efectividad del inhibidor transcriptasa reversa (RT).

Diagrama del comportamiento de la dinámica del virus VIH - 1



(4) Lopez Cruz, Roxana, Modelos matemáticos sobre el comportamiento del virus HIV, Perú, Notas del Instituto en Ciencias Matemátcas , 2000.

2.3.4 Dinámica poblacional del VIH

Llamando P a la tasa de producción viral , V a la carga viral en partículas de virus por mm^3 y c a la tasa de eliminación del virus se tiene el primer modelo básico como se vio anteriormente:

$$\frac{dV}{dT} = P - cV(t) = \text{ tasa de producción – tasa de pérdida}$$

La tasa de producción está relacionada con la infección de linfocitos pues los nuevos virus se liberan cuando matan a la célula infectada. Por ello, se supone que P es proporcional a δT^* , siendo T^* la concentración de linfocitos T CD4 + infectados. Si además se supone que cada célula infectada produce a su muerte N virus , la tasa de producción del virus resulta $N\delta T^*$, por lo tanto la ecuación resulta:

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV$$

La concentración de linfocitos T en una persona sana está dada por

$$\frac{dT}{dt} = s + pT(1 - \frac{T}{T_{máx}}) - d_T T = \text{producción – muerte}$$

Aplicando la ley de acción de masas (la ley de acción de masas establece que la tasa a la que una reacción química ocurre es proporcional al producto de las concentraciones de las substancias relativas) se supone que la tasa a la que el VIH infecta células T es proporcional al número de encuentros entre partículas virales y linfocitos , por lo tanto , la tasa de infección resulta kVT.

De este modo la dinámica de la población de linfocitos infectados T^* resulta

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* = \text{Producción – muerte}$$

donde se supone que la tasa de mortalidad de los linfocitos infectados es δ.

Entonces el modelo completo que representa la dinámica de la interacción de la respuesta inmune y el virus, resulta:

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = s + pT\left(1 - \dfrac{T}{T_{máx}}\right) - d_T T \\ \dfrac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \\ \dfrac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases}$$

- Modelo empleando inhibidores de proteasa

Si se supone que el VIH infecta a las células T a una tasa constante k y que nuevas células infectadas con virus T* se producen por contacto entre células T no infectadas y el virus, se tiene que antes de aplicar el tratamiento la dinámica de la infección celular está dada por el modelo descrito anteriormente, donde V es la concentración de partículas en plasma, δ es la tasa de pérdida de células infectadas productoras del virus, N es el número de nuevos viriones producidos por células infectadas y c es la tasa constante de pérdida de viriones.

Luego de aplicar el fármaco , el sistema resulta:

$$\begin{cases} \dfrac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \\ \dfrac{dV_1}{dt} = -cV_1 \\ \dfrac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^* - cV_{NI} \end{cases}$$

donde V_1 es la concentración de viriones en el plasma producidos antes de que el medicamento hiciera efecto y V_{NI} es la concentración de viriones producidos después de que el fármaco hiciera efecto.

Luego de estimar los parámetros a partir de datos experimentales, estos modelos arrojaron los siguientes resultados:

- Los linfocitos T infectados productores de virus tienen una esperanza de vida de aproximadamente 2,2 días
- Con las estimaciones y el modelo se pudo calcular la tasa total estimada de producción de virus : 10,3 x 10^9 virus por día
- En un año se producen en un individuo con SIDA aproximadamente 170 generaciones de virus
- Cada año una sola línea generacional de virus puede generar aproximadamente 60 cepas distintas del virus

2.4 Un modelo matemático del SIDA

Bajo algunas suposiciones referidas a la manera en que interactúan las poblaciones de células , se ha generado el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dT(t)}{dt} = s(t) - \mu_T T(t) + \dfrac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - k_V T(t)V(t) \\[2ex] \dfrac{dT^*(t)}{dt} = k_v T(t)V(t) - \mu_T T^*(t) - r\dfrac{T^*(t)V(t)}{C+V(t)} \\[2ex] \dfrac{dV(t)}{dt} = N_r \dfrac{T^*(t)V(t)}{C+V(t)} - k_T T(t)V(t) + \dfrac{g_V V(t)}{b+V(t)} \end{cases} \qquad \textbf{(5)}$$

Condiciones iniciales: $T(0) = T_0$, $T^*(0) = 0$, $V(0) = 0$

Incógnitas:

- T(t) : cantidad de células no infectadas
- $T^*(t)$: población de células infectadas
- V(t): cantidad de virus

Cuando se inicia tratamiento con alguna droga este modelo se modifica y se contrasta con datos clínicos.

Aquí , como en los modelos precedentes, aparecen una serie de parámetros que se estiman por medio de datos clínicos y herramientas matemáticas .Éstos son también sometidos a pruebas de contraste relacionados con argumentos como teoremas de existencia y control óptimo.

(5) Méndez Pérez, José , La investigación en Matemática, ¿para qué? , España, Curso Universitario Interdisciplinar, 2003.

2.5 Modelo mediante la búsqueda activa de contactos

Mediante el Programa de Notificación de Parejas o búsqueda activa por contactos sexuales, desarrollado en Cuba desde 1986, si un individuo es detectado como portador del virus se le sugiere declarar sus contactos sexuales y se procede a una búsqueda activa de ellos para posteriormente realizarles una prueba de VIH. Esta estrategia tiene por objetivo detectar portadores asintomáticos que pueden transmitir la infección por desconocerse seropositivos. Estos modelos simulan la dinámica de la epidemia por medio de la búsqueda activa de contactos (Contact Tracing) y no tienen como propósito mostrar cómo se generan nuevas infecciones por VIH, sino cómo se detectan las personas infectadas. A continuación se detalla uno de estos modelos que describe la dinámica antes mencionada mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO_s)

$$\begin{cases} \dfrac{\partial X}{\partial t} = \lambda X + \lambda^*(Y_1 + Y_2) - (k_1 + \mu + \beta)X - q(k_2, X, Y_1, Y_2) \\ \dfrac{\partial Y_1}{\partial t} = k_1 X - \left(\mu + \beta^*\right)Y_1 \\ \dfrac{\partial Y_2}{\partial t} = q(k_2, X, .Y_1, Y_2) - (\mu + \beta^*)Y_2 \\ \dfrac{\partial Z}{\partial t} = \beta X + \beta^*(Y_1 + Y_2) - \mu^* Z \end{cases} \qquad \textbf{(6)}$$

con $X \geq 0, Y_1 \geq 0, Y_2 \geq 0, Z \geq 0$

(6) Ginart, jorge ; Severo Aymeé; Romañach, Marta ; Rodriguez, Héctor, Estimación de parámetros en modelos epidemiológicos de VIH/SIDA, Cuba, Revista de Matemática, 2010.

Variables de estado:

- $X(t)$: número de personas infectadas con VIH que no conocen que están infectadas en el instante t
- $Y_1(t)$: número de personas infectadas con VIH que conocen que lo están en el instante t y que han sido detectadas en forma aleatoria (pruebas de embarazo, análisis de rutina, etc)
- $Y_2(t)$: número de personas infectadas con VIH que conocen que lo están en el instante t y que han sido detectados por medio de la búsqueda por contactos.
- $Z(t)$: número de personas enfermas con SIDA en el instante t

Parámetros:

- λ : Tasa de contagios provocados por individuos seropositivos no detectados
- λ^* : Tasa contagios provocados por individuos seropositivos detectados
- k_1 : Tasa con que una persona desconocida e infectada con VIH es detectada aleatoriamente por el sistema
- k_2 : Tasa con que una persona desconocida e infectada con VIH es detectada por medio del sistema de búsqueda de contactos
- β : Tasa con que personas infectadas con VIH , no detectadas , desarrollan SIDA
- β^* : Tasa con que personas infectadas con VIH , detectadas, desarrollan SIDA
- μ : Tasa de mortalidad de la población sexualmente activa
- μ^* : Tasa de mortalidad de la población con SIDA

Valores iniciales pertenecientes al año 1986 en que se comienza la implementación del Programa de Notificación de Parejas:

$X(0) = 230$, $Y_1(0) = 68$, $Y_2(0) = 26$, $Z(0) = 3$

Los parámetros β , β^* , μ , μ^* se han estimado empleando técnicas estadísticas como intervalos de confianza.

2.6 Modelo SI

Aquí se describe la dinámica de la transmisión del VIH-SIDA dividiendo a la población en susceptibles (individuos que pueden ser infectados) e infectados (individuos portadores del VIH-SIDA).

Este modelo se basa en la suposición en la cual los individuos infectados no se recuperan ,es decir mueren a causa de la enfermedad y que la transmisión está dada únicamente por contacto sexual entre parejas heterosexuales. Por lo tanto resulta : $N = S + I$

Definición de variables:

- Individuos susceptibles : Hombres susceptibles X_h . Mujeres susceptibles X_m
- Individuos infectados: Hombres infectados Y_h . Mujeres infectadas Y_m

Parámetros:

- σ :proporción de individuos que ingresan a la población sexualmente activa
- σ_h : proporción de hombres que ingresan a la población sexualmente activa
- σ_m : proporción de mujeres que ingresan a la población sexualmente activa
- μ : tasa de mortalidad de individuos susceptibles
- α : tasa de mortalidad de VIH-SIDA para hombres
- ε : tasa de mortalidad de VIH- SIDA para mujeres
- β_m : tasa de infección de mujeres por contagio con hombres infectados
- β_h : tasa de infección de hombres por contagio con mujeres infectadas

Observación: No se considera la posibilidad de mortalidad natural para individuos infectados.

Además:

$\sigma_h . N$: cantidad de hombres de la población que pasan a ser sexualmente activos

σ_m, N : cantidad de mujeres de la población que pasan a ser sexualmente activas

- $\mu.X_h$: cantidad de hombres que mueren de forma natural

-$\mu. X_m$: cantidad de mujeres que mueren de forma natural

-$\alpha.Y_h$: cantidad de hombres que mueren por la enfermedad

-$\varepsilon.Y_m$: cantidad de mujeres que mueren por la enfermedad

$\frac{Y_m}{M}$: fracción de mujeres que infectan a los hombres por contacto sexual

$\frac{Y_h}{H}$: fracción de hombres que infectan a las mujeres por contacto sexual

$\frac{dX_h}{dt}; \frac{dX_m}{dt}$ es el cambio de la población de hombres y mujeres susceptibles respectivamente, con respecto al tiempo

$\frac{dY_h}{dt}; \frac{dY_m}{dt}$ es el cambio de la población de hombres y mujeres infectados, respectivamente, con respecto al tiempo

Por lo tanto el modelo SI que describe la dinámica del VIH-SIDA, resulta

$$
\begin{cases}
\dfrac{dX_h}{dt} = \sigma_h N - \beta_m \dfrac{Y_m}{M} X_h - \mu X_h \\[2ex]
\dfrac{dY_h}{dt} = \beta_m \dfrac{Y_m}{M} X_h - \alpha Y_h \\[2ex]
\dfrac{dX_m}{dt} = \sigma_m N - \beta_h \dfrac{Y_h}{H} X_m - \mu X_m \\[2ex]
\dfrac{dY_m}{dt} = \beta_h \dfrac{Y_h}{H} X_m - \varepsilon Y_m
\end{cases}
\qquad \textbf{(7)}
$$

2.7 Modelo de VIH en relación a la producción de células

Este modelo simula el comportamiento de la población del virus en relación a la variación de la población de las células que los generan.

Definición de variables:

- X(t) : población de células CD4 +T
- Y(t): población de células CD4+T infectadas por el virus
- V(t): población de virus VIH-1

(7) Mesa, Mónica ; Vergaño, Juan ; Sánchez, Claudia ; Muñoz, Aníbal , Modelo matemático para la dinámica de transmisión del VIH/SIDA en una población sexualmente activa, Colombia , Revista de Salud Pública, 2010.

Parámetros:

- P = 50 viriones por células/día
- c : tasa de mortalidad , su valor depende de cada paciente
- λ = 2 células por mm^3 al día , producción constante de las células de tipo T CD4+
- d = 0,01 por día, tasa de mortalidad de las células de tipo T CD4+
- β = 0,004 mm^3 por virión /día o por célula infectada/ día , tasa de contagio entre células sanas e infectadas o entre células sanas y viriones
- α = 0,33 por día , tasa de mortalidad de una célula infectada

2.7.1 Modelo en relación al contagio entre células sanas y viriones

$$\begin{cases} \dfrac{dX}{dt} = \lambda - d.X(t) - \beta.X(t).V(t) \\[2ex] \dfrac{dY}{dt} = \beta.X(t).V(t) - \alpha.Y(t) \\[2ex] \dfrac{dV}{dt} = P.Y(t) - c.V(t) \qquad X(0) = X_0 \;;\; Y(0) = Y_0 \;;\; V(0) = V_0 \end{cases} \qquad \textbf{(8)}$$

(8) Gómez Mármol, M , Métodos matemáticos para las Ciencias de la Salud, España, Curso 2007/08.

2.7.2 Modelo en relación al contagio entre células sanas y células infectadas

$$\begin{cases} \dfrac{dX}{dt} = \lambda - d.X(t) - \beta.X(t).Y(t) \\[2ex] \dfrac{dY}{dt} = \beta.X(t).Y(t) - \alpha.Y(t) \\[2ex] \dfrac{dV}{dt} = P.Y(t) - c.V(t) \qquad X(0) = X_0 \quad Y(0)=Y_0 \;,\; V(0) = V_0 \end{cases} \qquad \textbf{(9)}$$

Observaciones:

- Hay que tener en cuenta que los modelos relacionados con el VIH-SIDA se refieren a una dinámica relacionada con una población específica y por lo tanto las conclusiones que de ellos se extraen se refieren exclusivamente a la población en estudio.
- De acuerdo a los modelos que se presentan en este capítulo, puede distinguirse dos grandes grupos de modelos, un grupo describe la dinámica de la trasmisión de la enfermedad entre individuos y otro se refiere a la dinámica de propagación del virus a nivel celular.

2.8 Modelo SIR

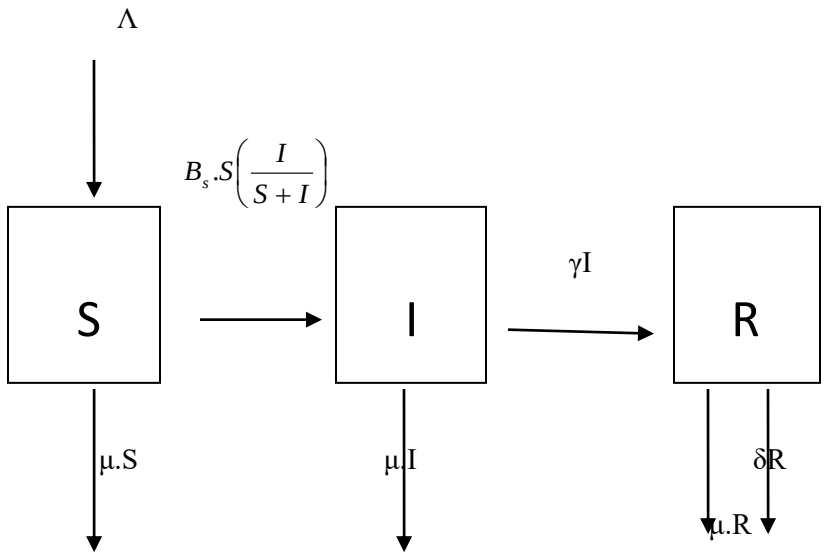
Este es un modelo clásico que permite analizar la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas.

- Λ : número de individuos por año que entran al sistema
- $1/\mu$: esperanza de vida de los individuos
- $1/\lambda$: período de infección de la enfermedad

(9) Gómez Mármol, M , Métodos matemáticos para las Ciencias de la Salud, España, Curso 2007/08.

- δ : tasa de mortalidad debida a la enfermedad
- B_s : probabilidad de contagio cuando hay contacto entre susceptible y un infectado

Diagrama:



$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = \Lambda - B_s.S.\left(\dfrac{I}{S+I}\right) - \mu S \\ \dfrac{dI}{dt} = B_s S\left(\dfrac{I}{S+I}\right) - (\mu+\gamma).I \\ \dfrac{dR}{dt} = \gamma I - (\mu+\delta)R \end{cases} \qquad \textbf{(10)}$$

Variables:

- S : susceptibles sexualmente activos que pueden contagiarse de la enfermedad
- I : infectados , portadores asintomáticos del VIH
- R: removidos, individuos que han desarrollado la enfermedad o enfermos de SIDA

(10) Salguero,Beatriz ; Sepúlveda , Lilian ; Cardona, Daiver, Dinámica del VIH-SIDA en Cali, Colombia ,2011.

Este modelo se basa en la suposición de que el único modo de contagio es por transmisión sexual y que los enfermos no se recuperan y mueren.

2.8.1 Simulación numérica y algunos resultados

El modelo anterior fue aplicado en la ciudad de Cali, Colombia donde los parámetros y el número reproductivo básico fueron estimados a través de los censos de 1985, 1993 y 2005 del Departamento Administrativo Nacional de Estadística y por el método de mínimos cuadrados utilizando información de la Secretaría Municipal de Cali desde el año 1987 al 2008. Luego de realizar simulaciones numéricas que describen las tendencias futuras de las poblaciones de infectados se obtuvo una tendencia creciente con un aplanamiento (estabilidad del sistema) después de 100 años.

2.9 Modelo con incorporación de linfocitos T CD8+

Los linfocitos T citotóxicos pertenecen al grupo de los linfocitos T relacionados con la inmunidad celular , ellos neutralizan células infectadas por microorganismos intracelulares , mediante un ataque directo a las células infectadas, produciendo enzimas tóxicas que provocan su destrucción. Existe evidencia que los linfocitos T CD8+ tienen una función primordial en la respuesta inmune contra el VIH.

Modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \lambda - \delta x - \beta xy \\ \dfrac{dy}{dt} = \beta xy - \alpha y - \rho yz \\ \dfrac{dz}{dt} = \gamma + dzy - bz \end{cases} \qquad \textbf{(11)}$$

(11) F.L.Biafore, C.E.D·Attellis, Análisis de la Respuesta Inmune contra el VIH-1 como un Proceso Óptimo, Escuela de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de San Martín y Departamento de Matemática de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina, 2007.

Este modelo considera los siguientes aspectos :

- Los linfocitos T CD8+ citotóxicos tienen la capacidad de reconocer y eliminar las células infectadas.
- El virus VIH-1 infecta a los linfocitos T CD4+
- Los linfocitos T CD4+ infectados producen nuevas copias virales

Variables de estado:

- x(t) : poblaciones de linfocitos T CD4+ no infectados en el instante t
- y(t) : poblaciones de linfocitos T CD4 + infectados en el instante t
- z(t) : población de linfocitos T CD8 + citotóxicos que poseen la capacidad de destruir a las células infectadas

Parámetros:

- λ y γ son las tasas de producción de linfocitos T CD4+ y T CD8+, respectivamente
- β es la tasa de infección de linfocitos T CD4 + por el virus
- δ es la tasa de muerte de la población celular no infectada
- ρ es la tasa de eliminación de las células infectadas por los linfocitos TCD8+
- α es la tasa de eliminación por causas no vinculadas con la respuesta inmune
- d es la tasa de producción de los linfocitos citotóxicos
- b es la tasa de muerte de los linfocitos citotóxicos

2.10 Modelo de Perelson, Kirschner y De Boer

Este trabajo presentado en 1993 describe la evolución global de la infección por VIH empleando conceptos de sistemas dinámicos (un sistema dinámico es un sistema físico cuyo estado evoluciona con el tiempo) y modela la fracción de linfocitos infectados en el período dado entre la infección y el desarrollo del SIDA.

Modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = s - \mu_T T + rT\left(1 - \dfrac{T + T^* + T^{**}}{T_{máx}}\right) - k_1 VT \\ \dfrac{dT^*}{dt} = k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^* \\ \dfrac{dT^{**}}{dt} = k_2 T^* - \mu_b T^{**} \\ \dfrac{dV}{dt} = N\mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_V V \end{cases}$$

Variables:

- T: concentración de linfocitos T CD4+ sin infectar
- T^* concentración de linfocitos T CD4+ infectados que no producen viriones
- T^{**} concentración de linfocitos T CD4+ infectados que producen viriones
- V : concentración de viriones libres

Parámetros:

- S : tasa de producción de nuevos linfocitos T a partir del timo y de la médula ósea
- μ_T: tasa de muerte de linfocitos T CD4+ sin infectar y latentemente infectados (no producen viriones)
- r : tasa de crecimiento temprana para la población de células T CD4+
- $T_{máx}$: población máxima posible de linfocitos T CD4+
- k_1: tasa de infección de linfocitos T CD4+ por viriones libres
- k_2: tasa de conversión de linfocitos T CD4+ latentes a infectados
- μ_b : tasa de muerte de los linfocitos T CD4+ activamente infectados
- μ_V tasa de muerte de los virus libres
- N: número promedio de viriones liberados por cada linfocito T CD4+ infectado

Aquí el conjunto de valores iniciales para las variables y constantes están basados en pruebas clínicas y también son resultados de estimaciones.

2.10.1 Algunos resultados

Se pude observar que en ausencia de tratamiento y al variar N , usando los valores 1000,1200 y 1400 , en el período comprendido entre 2 y 6 años, el sistema evoluciona con una población de viriones estable entre 100 y 1000 , la de linfocitos T latentemente infectados entre 100 y 1000 y la de linfocitos T activamente infectados entre 1 y 10. Sin embargo se percibe una variación de los linfocitos T sanos. Por otro lado, para modelar los resultados de la terapia con AZT , se hizo variar N donde N= 1400 representa el no aplicar terapia, N= 1250 representa una terapia poco efectiva y N= 350 indica una terapia muy efectiva. De ello se observó que con N= 350 la infección desaparece tras cuatro años; mientras que con los otros dos valores la infección se estabiliza tras cuatro años, con valores entre 1 y 10 viriones , entre 500 y 750 para los linfocitos sanos , entre 1 y 0,1 para los linfocitos latentemente infectados y entre 0,1 y 0,01 para los linfocitos activamente infectados.

Las simulaciones de este modelo progresan a un estado estable sin infección si N permanece por debajo del umbral $N_{crit} = \dfrac{k_3(\mu_V + k_1 T_0)}{k_2 k_1 T_0}$; con $k_3 = k_2 + \mu_T$ pues en ausencia de viriones resulta V= 0 y se obtiene el estado estacionario de “no infectado” anulando la derivada de V respecto del tiempo.

2.11 Modelo de Kirschner y Webb

En este trabajo del año 1997, se introduce la posibilidad de la aparición de una cepa resistente al tratamiento con antirretrovirales.

Modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = s + pT - \mu_T T - P_1 K_s T V_s - k_r T V_r \\ \dfrac{dT^S}{dt} = k_s T V_s - \mu_i^s T^s - p_i^s T \\ \dfrac{dT^r}{dt} = k_r T V_r - \mu_{T_i^r} T^r - p_i^r T^r \\ \dfrac{dV_s}{dt} = qNp_n^s T^S + (1-q) Np_n^r T^r - k_T V_s + P_2 g_s \\ \dfrac{dV_r}{dt} = qNp_n^r T^r + (1-q) Np_n^s T^s - k_T V_r + g_r \end{cases}$$

Variables:

- T: concentración de linfocitos T CD4+ sin infectar
- T^s: concentración de linfocitos T CD4+ infectados por una cepa sensible
- T^r: concentración de linfocitos T CD4+ infectados por una cepa resistente
- V^s: concentración de viriones sensibles
- V^r : concentración de viriones resistentes

Parámetros:

- s: tasa de generación de nuevos linfocitos T a partir del timo y de la médula ósea
- μ_T: tasa de muerte natural de linfocitos T CD4+
- μ_T^s: tasa de muerte natural de linfocitos T CD4+ infectados por viriones de cepa sensible
- μ_T^r: tasa de muerte natural de linfocitos T CD4+ infectados por viriones de cepa resistente
- k_s: tasa de infección de linfocitos T CD4+ para viriones de cepa sensible
- k_r: tasa de infección de linfocitos T CD4+ para viriones de cepa resistente
- k_T: tasa de eliminación viral
- p: tasa de proliferación de los linfocitos T CD4+
- p_i^s: tasa de despeje de células T CD4+ infectadas por cepa sensible
- p_i^r: tasa de despeje de células T CD4+ infectadas por cepa resistente
- g_s: tasa de ingreso de viriones sensibles
- g_r: tasa de ingreso de viriones resistentes

- q: 1-q es la probabilidad de mutación
- p_n^s: coeficiente de producción de viriones en plasma (sensibles)
- p_n^r: coeficiente de producción de viriones en plasma (resistentes)
- P_1: porcentaje de efectividad del tratamiento con inhibidores de transcriptasa reversa
- P_2: porcentaje de efectividad del tratamiento con inhibidores de proteasa
- N: número promedio de viriones liberados por cada linfocito T C4+ infectado

Observación: El conjunto de valores iniciales para las variables y constantes del modelo se basan en pruebas clínicas y en los propuestos en el trabajo de Perelson.

La conclusión de este trabajo es que el momento óptimo para la aplicación del AZT es entre T= 300 y T=400 observándose que una aplicación más temprana no brinda efectos a largo plazo y una aplicación tardía no tiene efectos de importancia.

2.12 Estimación de parámetros

La estimación de parámetros es muy importante en la solución de problemas prácticos donde se disponen datos reales y el modelo apropiado que describe el comportamiento de un sistema dinámico.

Para estimar parámetros de un modelo matemático suele aplicarse el concepto de minimización de la distancia entre los valores que surgen del modelo teórico y los valores obtenidos experimentalmente (métodos de mínimos cuadrados), empleando como estrategia de solución diferentes métodos numéricos sujetos a técnicas de ajuste.

Este proceso retroalimenta la construcción del modelo pues cualquier resultado que se obtenga en el proceso de estimación de parámetros , puede no ser el definitivo. De aquí se concluye que todo modelo es perfectible en la búsqueda de describir con mayor precisión la situación real en estudio.

Los parámetros empleados como tasa de infección de células sanas, tasa de muerte de células, tasa de copias virales, etc , representan fenómenos biológicos muy complejos y hay evidencia que algunos de ellos no permanecen constantes durante el transcurso de la infección. Además, en el proceso de modelización es necesario abordar el problema de propagación de errores, pues al incluir cálculos que implican múltiples iteraciones, pequeños errores en los datos de entrada pueden producir importantes errores al ejecutar el modelo.

Las ecuaciones de un modelo involucran una complejidad que genera un alto grado de incertidumbre al estimar los valores de los parámetros. El grado de imprecisión se estima empleando técnicas llamadas análisis de incertidumbre y sensibilidad.

El análisis de incertidumbre explora la mayor parte del rango parametral, es decir que prueba el mayor número de valores para cada parámetro. Existen diferentes causas de incertidumbre, como por ejemplo , los juicios a priori de un investigador al evaluar un modelo pueden ser diferentes a los de otro investigador , falta de información confiable en cantidad y calidad o evidencias

contradictorias donde los resultados de un modelo pueden aparecer en contradicción con resultados previos.

El objetivo del análisis de sensibilidad es medir cuanto pueden llegar a influir a los resultados de un modelo pequeñas variaciones en los valores de los parámetros y determinar cuanta de esa variación es explicada por dichos parámetros.

En este capítulo se ha presentado un enfoque determinístico de modelado en el cual no se introducen en sí mismo factores de incertidumbre característicos de fenómenos poblacionales, sin embargo , empleando el análisis de sensibilidad , es posible controlarlos en un escenario tan complejo como el de la transmisión del VIH-SIDA.

"Los modelos que existen tratan de sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales del tipo predador – presa. Existen modelos de 3 variables y 6 parámetros y modelos de 20 variables con 30 o 40 parámetros. La mayoría de estos se resuelve empleando métodos numéricos como el método de Runge Kutta de orden 4 bajo Matlab.

Los modelos más sencillos de 3 o 4 variables pueden describir aceptablemente las etapas características de la infección o dinámica libre pues en ella no intervienen fármacos.

Algunos de los parámetros se obtienen de individuos que no están bajo terapia antirretroviral , otros parámetros se ajustan para que el modelo represente las etapas de la infección de manera coherente con lo observado clínicamente. Muchos modelos tienen como variables células del sistema inmune que se miden en la práctica clínica y la estimación de sus parámetros suele ser compleja.

La disponibilidad de datos en nuestro país es muy escasa, difícil de obtener. En caso de obtenerlos , los análisis de sangre de los pacientes infectados se realizan cada 3 o 4 meses, y resulta un muestreo escaso para poder estimar parámetros, habría que obtener datos de varios años de cada paciente para tener una cantidad de puntos experimentales aceptable.

En general, en nuestro país a un individuo infectado se le mide cada 3 meses la carga viral y el conteo total de CD4 (sanos + infectados) sin discriminar.

Por otro lado la dinámica de un individuo bajo control farmacológico es interesante de medir si se tienen datos tomados de manera frecuente. Cuando un individuo comienza su terapia , la carga viral se reduce de manera exponencial, pudiendo estimarse dicha curva siempre y cuando se tomen datos de manera "casi diaria" desde el comienzo del tratamiento. Esto es algo que se ha hecho muy pocas veces, por eso fueron pioneros los trabajos de Perelson y otros. Ellos trabajaban con individuos internados que eran sometidos a terapias experimentales a principio de la década de los 90 y podían analizar su sangre diariamente. De esta manera ellos pudieron estimar muchos parámetros" [(12)].

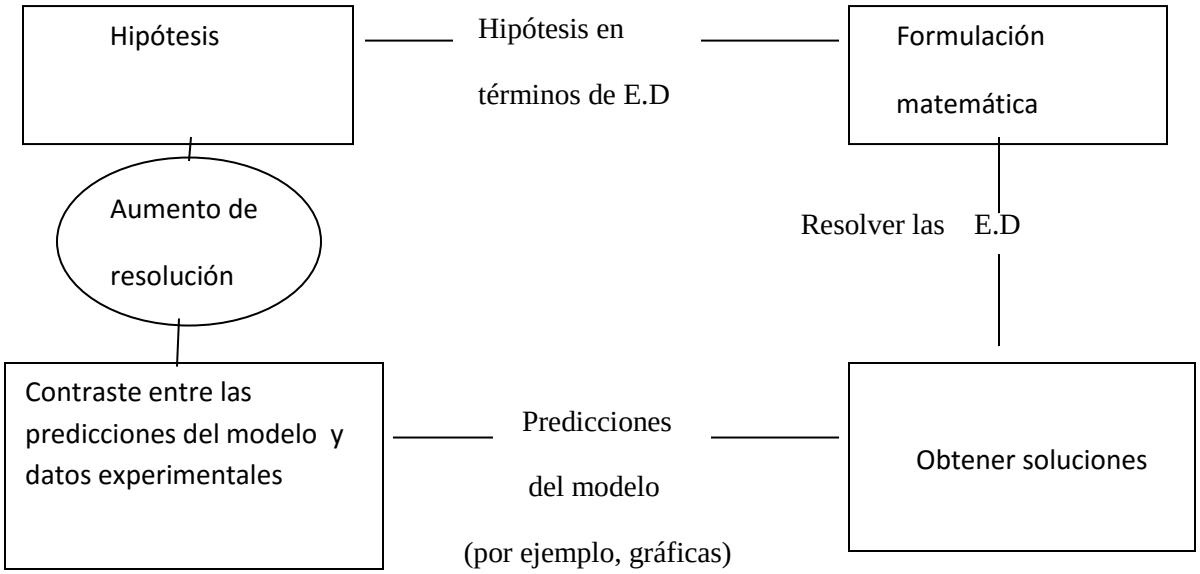
(12) Federico Biafore, Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, Buenos Aires, Argentina, 2014.

Capítulo 3

Modelos y simulación numérica

3.1 Metodología aplicada

Una vez formulado un modelo matemático se presenta la dificultad de resolverlo. Si se puede resolver es necesario analizar si es consistente en relación con los datos experimentales, si no lo es , se puede aumentar el nivel de resolución del modelo formulando nuevas hipótesis . Al aumentar la resolución también aumenta la complejidad del modelo matemático y la probabilidad de que no pueda obtenerse una solución explícita.



En el presente capítulo se simulan dos sistemas de ecuaciones diferenciales basados en el modelo presa – depredador de Lotka – Volterra que describen la dinámica del VIH – 1 empleando métodos numéricos. Las simulaciones se basan en el método de Runge – Kutta de orden 4 y de orden 5 , teniendo en cuenta que si los parámetros se mantienen constantes en el tiempo, ellas pueden reproducir distintos comportamientos de la infección sin el uso de drogas antirretrovirales.

3.2 Modelo I

Este modelo no lineal describe la interacción del VIH -1 , de los linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ citotóxicos que pueden reconocer y eliminar a las células infectadas. Su descripción está dada mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = a.(x_0 - x) - bxz \\ \dfrac{dy}{dt} = c.(y_0 - y) + dyz \\ \dfrac{dz}{dt} = z.(ex - fy) \end{cases} \qquad \textbf{(12)}$$

Donde

$x = u_1$ = población de linfocitos CD4

$x_0 = u_1(0)$ = recuento normal imperturbable de CD4

$y = u_2$ = población de linfocitos CD8

$y_0 = u_2(0)$ = recuento normal imperturbable de CD8

$z = u_3$ = carga viral VIH -1

Desde "a" hasta "f" son parámetros.

Con respecto a la interacción del VIH – 1 con los linfocitos CD4 y CD8 se conocen los siguientes resultados:

- El VIH-1 utiliza células CD4 para replicarse a sí mismo y sus tasas de crecimiento son inversamente proporcionales.
- La tasa de crecimiento de las células CD8 aumenta en respuesta al aumento de la carga viral del VIH-1 pues los CD8 atacan al virus.

Los parámetros "b" y "e" son controlados por el VIH-1 y los parámetros "a", "c", "d" y "f" son susceptibles de manipulación para procurar reducir la carga viral.

(12) Brandt, M. , Chen, G. (2001) Feedback Control of a Biodynamical Model of HIV – 1, 48(7) 754 755.

Este sistema tiene dos puntos de equilibrio.

- El primero corresponde al punto de equilibrio inestable:

$x^* = x_0 = u_1(0)$

$y^* = y_0 = u_2(0)$

$z^* = 0 = u_3(0)$

- El segundo punto de equilibrio puede determinarse del siguiente modo:

$$\frac{dx}{dt} = 0; \frac{dy}{dt} = 0; \frac{dz}{dt} = 0 \Rightarrow \quad \begin{cases} a.(x_0 - x) - bxz = 0 \\ c.(y_0 - y) + dyz = 0 \\ z.(ex - fy) = 0 \end{cases}$$

$$\Rightarrow a.(x_0 - x^*) - bx^* z^* = 0 \Rightarrow ax_0 - ax^* - bx^* z^* = 0 \Rightarrow ax_0 - x^*.(a + bz^*) = 0 \Rightarrow ax_0 = x^*.(a + bz^*) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow x^* = \frac{ax_0}{a + bz^*}$$

$$c.(y_0 - y^*) + d.y^* z^* = 0 \Rightarrow c.y_0 - cy^* + dy^* z^* = 0 \Rightarrow cy_0 - y^*.(c - dz^*) = 0 \Rightarrow cy_0 = y^*.(c - dz^*) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow y^* = \frac{cy_0}{c - dz^*}$$

Por lo tanto, resulta:

$$\begin{cases} x^* = \dfrac{ax_0}{a + bz^*} \\ y^* = \dfrac{cy_0}{c - dz^*} \\ 0 = z^*.(ex^* - fy^*) \end{cases}$$

Con $z^* \neq 0$

$$z^*.\left(e.\frac{ax_0}{a+bz^*}-f.\frac{cy_0}{c-dz^*}\right)=0 \qquad \text{con} \quad z^* = |0$$

$$\Rightarrow \frac{eax_0}{a+bz^*}-\frac{fcy_0}{c-dz^*}=0 \Rightarrow \frac{eax_0.(c-dz^*)-fcy_0(a+bz^*)}{(a+bz^*).(c-dz^*)}=0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow eax_0c-eax_0dz^*-fcy_0a-fcy_0bz^*=0 \Rightarrow eax_0c-fcy_0a=eax_0dz^*+fcy_0bz^* \Rightarrow$$

$$\Rightarrow ac.(ex_0-fy_0)=z^*(eax_0d+bcfy_0) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow z^*=\frac{ac(ex_0-fy_0)}{eax_0d+bcfy_0}$$

A partir de estas relaciones, se observa que la dinámica de z^* está determinada en gran medida por los parámetros "e" y "f".

El modelo se simuló en el lenguaje IDL (Interactive Data Language) empleando Runge Kutta de orden 5 con paso adaptativo de 1 semana.

En la Fig. 2 se muestra una simulación tomando los siguientes valores iniciales:

$x_0 = u_1(0) = 1000$ (células/mm^3)

$y_0 = u_2(0) = 550$ (células/mm^3)

$z_0 = u_3(0) = 300$ (copias del virus /ml) al momento de infección inicial $t = 0$

con los parámetros $a = 0{,}25$; $b = 50$; $c = 0{,}25$; $d = 10$; $e = 0{,}01$; $f = 0{,}006$

- Primer puntos de equilibrio inestable: $x^* = 1000$; $y^* = 550$; $z^* = 0$

- Segundo punto de equilibrio:

$$z^*=\frac{ac.(ex_0-fy_0)}{adex_0+bcfy_0}=\frac{0{,}25.0{,}25.(0{,}01.1000-0{,}006.550)}{0{,}25.10.0{,}01.1000+50.0{,}25.0{,}006.550}\cong 0{,}00632x10^7\, copias/ml$$

$$x^*=\frac{ax_0}{a+bz^*}=\frac{0{,}25.1000}{0{,}25+50.0{,}00632}\cong 441{,}66$$

$$y^* = \frac{cy_0}{c - dz^*} = \frac{0{,}25.550}{0{,}25 - 10.0{,}00632} \cong 736{,}081$$

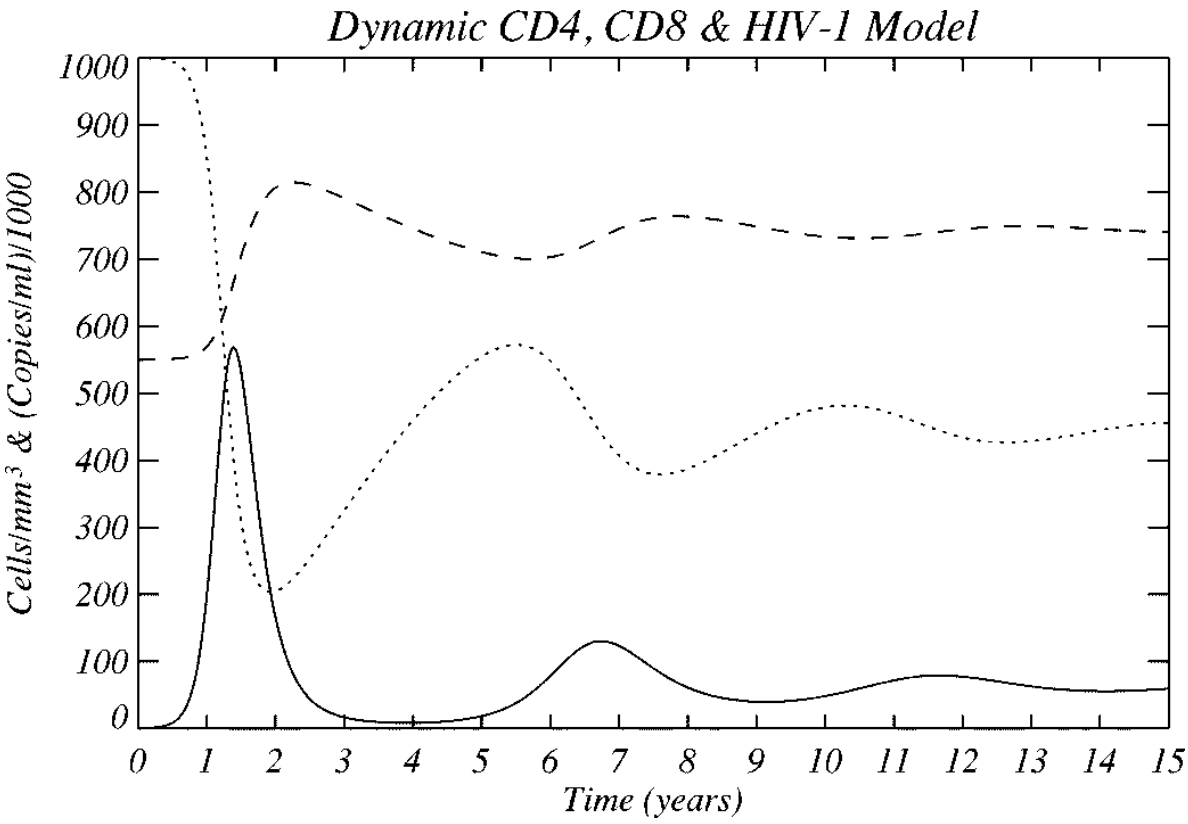


Fig. 2(*) Representación del Modelo I

En la Fig. 2 se representa :

- En línea continua: VIH – 1
- En línea de puntos: CD4
- En línea de rayas: CD8

(*) Extraído de Brandt, M. , Chen, G. (2001) . Feedback Control of a Biodynamical Model of HIV – 1, 48(7) 754 755

Aquí se observa que durante la infección primaria un gran número de células en el cuerpo se ven afectadas rápidamente por la acción de altas concentraciones de viriones infecciosos medidos en plasma sanguíneo.

Luego de la infección primaria , el número de partículas virales infecciosas en plasma caen a niveles casi indetectables. A pesar de esta caída abrupta del virus en la sangre, se sabe que la replicación del VIH continúa dentro del sistema linfático sin el suministro de drogas antirretrovirales.

Otra característica importante que puede observarse respecto de la evolución en el tiempo de las variables es la naturaleza oscilatoria de las poblaciones de linfocitos con fases opuestas. Asimismo se muestra un rápido aumento inicial de la carga viral seguido de un comportamiento oscilatorio menos pronunciado con el paso de los años.

3.2.1 Simulación en Excel

A continuación se presenta una simulación aproximada del Modelo I empleando una planilla de Excel.

x'=u1	u'1=0,25*(1000-u1)-50*u1*u3	Modelo:	x'=a*(x0-x)-b*x*z
y'=u2	u'2=0,25*(550-u2)+10*u2*u3	I	y'=c*(y0-y)+d*y*z
z'=u3	u'3=u3*(0,01*u1-0,006*u2)		z'= z*(e*x-f*y)

Desarrollando:

u'1=250-0,25*u1-50*u1*u3
u'2=137,5-0,25*u2+10*u2*u3
u'3=0,01*u1*u3-0,006*u2*u3

u1: linfocitos CD4 u2: linfocitos CD8 u3 : carga viral VIH 1

Condiciones iniciales x0=u1= 1000 y0=u2= 550 z0= u3 = 300
Parámetros a=0,25 b=50 c= 0,25 d=10 e = 0,01 f = 0,006

ti : nodos El intervalo queda dividido en n+1 nodos

<u>Algoritmo</u>:

K11 → =A$13*(250-0,25*O11-50*O11*Q11)

K12 → =A$13*(137,5-0,25*P11+10*P11*Q11

K13 → =A$13*(0,01*O11*Q11-0,006*P11*Q11)

K21 →=A$13*(250-0,25*(O11+C11/2)-50*(O11+C11/2)*(Q11+E11/2))

K22 →=A$13*(137,5-0,25*(P11+D11/2)+10*(P11+D11/2)*(Q11+E11/2))

K23 →=A$13*(0,01*(O11+C11/2)*(Q11+E11/2)-0,006*(P11+D11/2)*(Q11+E11/2))

K31 →=A$13*(250-0,25*(O11+F11/2)-50*(O11+F11/2)*(Q11+H11/2))

K32 → =A$13*(137,5-0,25*(P11+G11/2)+10*(P11+G11/2)*(Q11+H11/2))

K33 →=A$13*(0,01*(O11+F11/2)*(Q11+H11/2)-0,006*(P11+G11/2)*(Q11+H11/2))

K41 →=A$13*(250-0,25*(O11+I11)-50*(O11+I11)*(Q11+K11))

K42 → =A$13*(137,5-0,25*(P11+J11)+10*(P11+J11)*(Q11+K11))

K43 →=A$13*(0,01*(O11+I11)*(Q11+K11)-0,006*(P11+J11)*(Q11+K11))

0	ti	k11
1	0	-150,000000000000000
10000	0,000010000000000	-129,113031402858000
0,000010000000000	0,000020000000000	-111,132077668923000
	0,000030000000000	-95,653517558187900
	0,000040000000000	-82,329601884261800
	0,000050000000000	-70,860768883367500
	0,000060000000000	-60,989003524196100
	0,000070000000000	-52,492102354945000
	0,000080000000000	-45,178722929204000
	0,000090000000000	-38,884112343203300
	0,000100000000000	-33,466423103025600
	0,000110000000000	-28,803536581915800

k12	k13	k21
16,500000000000000	0,020100000000000	-138,754460625000000
17,003482387935300	0,015620561369678	-119,431926890952000
17,522111001109200	0,011713227511488	-102,798166265009000
18,056359670183300	0,008296991205552	-88,479617547099400
18,606714596369700	0,005302012032167	-76,154460318430100
19,173674915560200	0,002668079133073	-65,545490699250800
19,757753256176200	0,000343282761095	-56,413966973544400
20,359476292903900	-0,001717133063416	-48,554295953945400

20,979385298295300	-0,003551760981740	-41,789447383104600
21,618036694050300	-0,005193884905804	-35,966998209106900
22,276002603644100	-0,006672217163982	-30,955721389715600
22,953871407824900	-0,008011534132316	-26,642645135432200

k22	k23
16,748040416250000	0,017702093000250
17,258977798102300	0,013531062746842
17,785295465031000	0,009888549193788
18,327473271946900	0,006699553413386
18,886003730237300	0,003899416866044
19,461392567965300	0,001432396239743
20,054159284942200	-0,000749567737359
20,664837704738400	-0,002687913337298
21,293976525527800	-0,004418375267158
21,942139871496200	-0,005971776131591
22,609907846407100	-0,007374708992698
23,297877090779700	-0,008650125845905

k31	k32
-139,597360502754000	16,751693890635000
-120,157665419650000	17,262750124378400
-103,422983239491000	17,789189300677000
-89,017513735599300	18,331491455680800
-76,617503026132600	18,890149275949900
-65,944078452612600	19,465668659688500
-56,757058577839200	20,058569272758000
-48,849608559602900	20,669385101542700
-42,043627635879800	21,298665004570000
-36,185770054640100	21,946973264624400
-31,144013652487200	22,614890142953700
-26,804701592159800	23,303012437029400

k33	k41
0,017868477893755	-129,067733973958000
0,013673944444919	-111,093074365619000
0,010011174006431	-95,619936741511100
0,006804719744036	-82,300691857244300
0,003989536326905	-70,835881586263300
0,001509546590773	-60,967580393880500
-0,000683596775254	-52,473662075032800

-0,002631580467722	-45,162850828262800
-0,004370353387290	-38,870451226847500
-0,005930922770717	-33,454665331514500
-0,007340040796176	-28,793417228152400
-0,008620796560537	-24,781615829743000

k42	k43
17,003521636495700	0,015611478484034
17,522151054097500	0,011705402947240
18,056400594783300	0,008290250597509
18,606756456960500	0,005296205004817
19,173717774157500	0,002663076039422
19,757797172831800	0,000338971854349
20,359521326065700	-0,001720848079996
20,979431505133300	-0,003554963075363
21,618084130750900	-0,005196645547868
22,276051325677100	-0,006674597914693
22,953921470184800	-0,008013588009209
23,652299761806900	-0,009234996847308

CD4
u1
1000,000000000000000
860,704770628423000
740,807222230142000
637,608169993570000
548,783424663432000
472,331856303490000
406,530608373328000
349,896488922995000
301,152695221278000
259,200141188941000
223,092755488572000
192,016203752642000

CD8
u2
550,000000000000000
566,750498375044000
584,012013256210000
601,799926777428000

620,130101041161000
639,018890771645000
658,483156528928000
678,540278478535000
699,208170713635000
720,505296128509000
742,450681843837000
765,063935185928000

Carga Viral VIH- 1
u3
300,000000000000000
300,017808770045000
300,031431433162000
300,041398587247000
300,048165544335000
300,052122710077000
300,053604532852000
300,052897217128000
300,050245369837000

Simulación aproximada de la evolución de los linfocitos CD4 y de los linfocitos CD8 :

	CD4	CD8
Iteración	u1	u2
0	1000,000000000000000	550,000000000000000
0,000010000000000	860,704770628423000	566,750498375044000
0,000020000000000	740,807222230142000	584,012013256210000
0,000030000000000	637,608169993570000	601,799926777428000
0,000040000000000	548,783424663432000	620,130101041161000
0,000050000000000	472,331856303490000	639,018890771645000
0,000060000000000	406,530608373328000	658,483156528928000
0,000070000000000	349,896488922995000	678,540278478535000
0,000080000000000	301,152695221278000	699,208170713635000
0,000090000000000	259,200141188941000	720,505296128509000
0,000100000000000	223,092755488572000	742,450681843837000
0,000110000000000	192,016203752642000	765,063935185928000

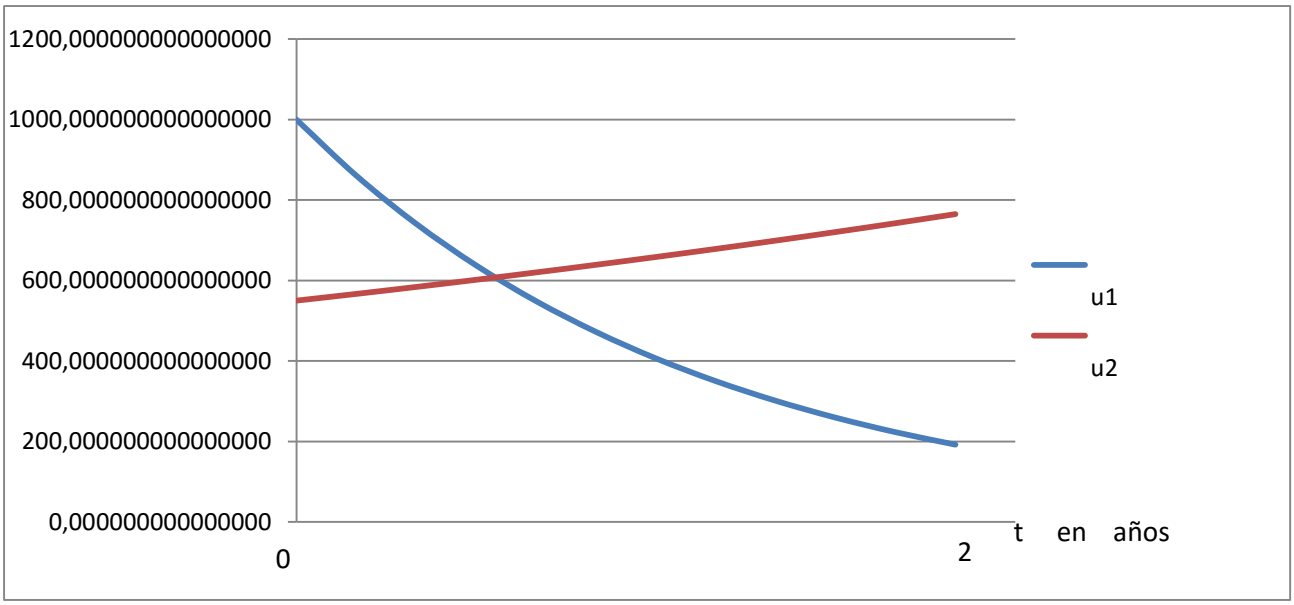


Fig.3 Evolución aproximada de las células CD4 y CD8

3.2.2 Representación de la dinámica del VIH – SIDA

A continuación se muestran simulaciones de la dinámica del VIH – SIDA realizadas bajo MATLAB / SIMULINK sin la aplicación de tratamientos antirretrovirales:

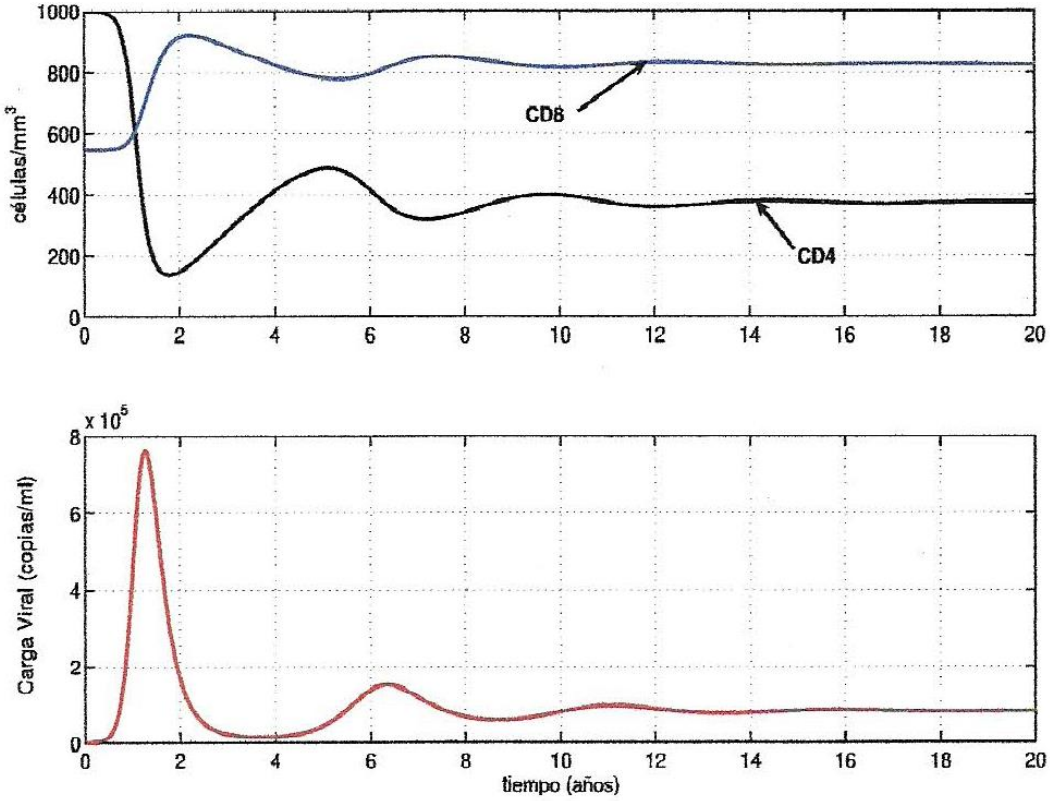


Fig. 4(*) Evolución de las células CD4 , CD8 y de la carga viral

(*) Extraído de Campos, D. ,Palacios, E. (2005) . Análisis y Control de la Dinámica del VIH – 1, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

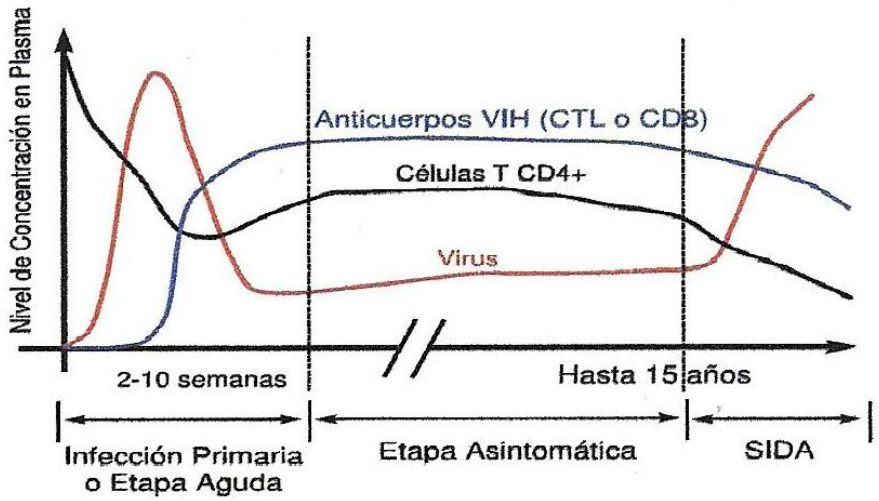


Fig. 5(*) Evolución de la dinámica del VIH –SIDA

(*) Extraído de Campos, D. ,Palacios, E. (2005) . Análisis y Control de la Dinámica del VIH – 1, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

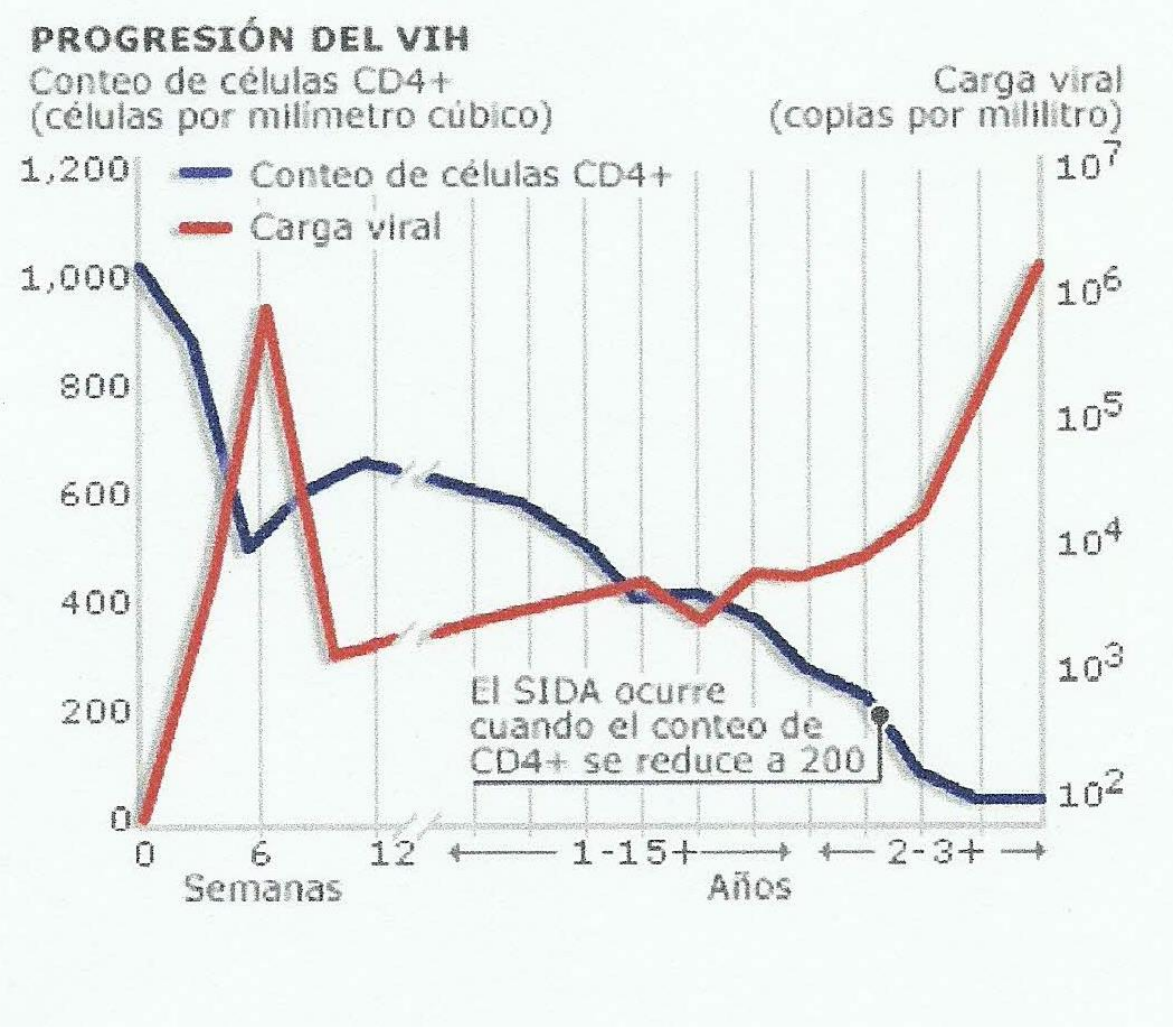


Fig. 6 (*) Evolución natural del VIH

(*) Extraído de < http://www.bbc.co.uk/spanish/specials/121_biologia> [Consulta 24 Mayo 2014]

3.3 Modelo II

Este modelo también es de tres estados que coexisten en la sangre y está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \lambda - \delta.x - \beta.x.z \\ \dfrac{dy}{dt} = \beta.x.z - \mu.y \\ \dfrac{dz}{dt} = \kappa.y - \gamma.z \end{cases} \qquad \textbf{(13)}$$

donde las variables que se analizan son:

x : células sanas T CD4+

y: células infectadas T CD4+

z : copias libres de virus o viriones

Observación: Esta dinámica se basa en la ley de acción de masas donde el índice de producción de células infectadas es proporcional al producto de la densidad de viriones por la densidad de las células sanas.

Descripción:

$\lambda \rightarrow índice.de.producción.constante.de.las.célulasTCD4 + no.infectadas$

$\beta \rightarrow tasa.de.producción.constante.de.la.infección.$

$\beta xz \rightarrow tér\min o.presa.depredador(crecimiento.de.la.infección)$

$\delta x \rightarrow índice.de.mortalidad.de.las.células.TCD4 + sanas$

$\mu y \rightarrow índice.de.mortalidad.de.la.variable.y$

$\kappa \rightarrow cada,célula.infectada.produce.\kappa.copias.virales.por.unidad.de.tiempo$

$\gamma z \rightarrow índice.de.mortalidad.de.los.viriones$

(13) Rivadeneira Paz, P.S. (2010). Nuevos resultados teóricos y aplicaciones a control óptimo de procesos.(Tesis doctoral).Facultad de Ingeniería Química. Universidad Nacional del Litoral.

Puntos de equilibrio:

$$\begin{cases} \lambda - \delta x - \beta xz = 0 \\ \beta xz - \mu y = 0 \\ \kappa y - \gamma z = 0 \end{cases}$$

- Si y = 0 ; z = 0 $\Rightarrow \lambda - \delta x = 0 \Rightarrow \lambda = \delta x \Rightarrow x = \dfrac{\lambda}{\delta}$

Luego el punto de equilibrio inestable resulta $\left(\dfrac{\lambda}{\delta},0,0\right)$

- Segundo punto de equilibrio:

$$\kappa y - \gamma z = 0 \Rightarrow \kappa y = \gamma z \Rightarrow y = \frac{\gamma z}{\kappa}; \kappa \neq 0$$

$$luego \rightarrow \beta xz - \frac{\mu\gamma}{\kappa} z = 0 \Rightarrow \beta xz = \frac{\mu\gamma}{\kappa} z \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \beta x = \frac{\mu\gamma}{\kappa} \Rightarrow x = \frac{\mu\gamma}{\beta\kappa}; \beta \neq 0; \kappa \neq 0$$

Además:

$$\lambda - \delta x - \beta xz = 0 \Rightarrow \lambda - \delta x = \beta xz$$

$$\beta xz - \mu y = 0 \Rightarrow \beta xz = \mu y \Rightarrow \lambda - \delta x = \mu y \Rightarrow y = \frac{\lambda - \delta x}{\mu}; \mu \neq 0$$

$$\kappa y - \gamma z = 0 \Rightarrow \kappa y = \gamma z \Rightarrow z = \frac{\kappa y}{\gamma}; \gamma \neq 0$$

Por lo tanto , este sistema posee dos puntos de equilibrio: un punto de equilibrio inestable libre de infección $\left(\dfrac{\lambda}{\delta},0,0\right)$ y un punto de equilibrio estable endémico que está dado por

$$\left(\frac{\mu\gamma}{\beta\kappa}, \frac{\lambda - \delta x^*}{\mu}, \frac{\kappa y^*}{\gamma}\right) = \left(x^*, y^*, z^*\right)$$

Para simular este modelo se consideran los siguientes parámetros:

$$\lambda = 9.células.mm^{-3}.día^{-1}$$
$$\delta = 0{,}009.día^{-1}$$
$$\beta = 4.10^{-6}\, ml.copias^{-1}día^{-1}$$
$$\mu = 0{,}3.día^{-1}$$
$$\kappa = 80.copias.mm^{3}.ml^{-1}células^{-1}día^{-1} = 8.10^{-2}\, copias.células^{-1}.día^{-1}$$
$$\gamma = 0{,}6.día^{-1}$$

Las unidades expresan tasas de infección ,de producción de copias virales , etc. Por ejemplo, el parámetro λ representa la tasa de producción de linfocitos CD4 por parte del timo expresada en número de células por día y por mm^3 de plasma sanguíneo.

El modelo se ajusta para que los valores de las variables representen cantidades compatibles como las que se pueden observar en un análisis de sangre donde los resultados se expresan por mililitro o mm^3 de sangre.

Equilibrio inestable $\left(\frac{\lambda}{\delta},0,0\right) = \left(\frac{9}{0{,}009},0,0\right) = (1000,0,0)$

Equilibrio estable :

$$(x^*; y^*; z^*) = (\frac{\mu\gamma}{\beta\kappa}; \frac{\lambda - \delta x^*}{\mu}; \frac{\kappa y^*}{\gamma}) = (\frac{0{,}3.0{,}6}{0{,}000004.80}; \frac{9 - 0{,}009.562{,}5}{0{,}3.}; \frac{80.13{,}125}{0{,}6}) =$$

(562,5 ; 13,125 ; 1750)

Observaciones:

- El uso de terapias antirretrovirales generan sistemas denominados de control donde se procura controlar la presencia del virus a niveles muy bajos.
- En general, en nuestro país las simulaciones se realizan con el algoritmo RK de paso adaptativo que posee Matlab. El paso de integración es pequeño en el comienzo pues la dinámica es rápida y luego en proximidades del punto de equilibrio estable se resuelve con un paso de integración más grande.

En la siguiente figura se muestran las trayectorias en el espacio de fase 3D:

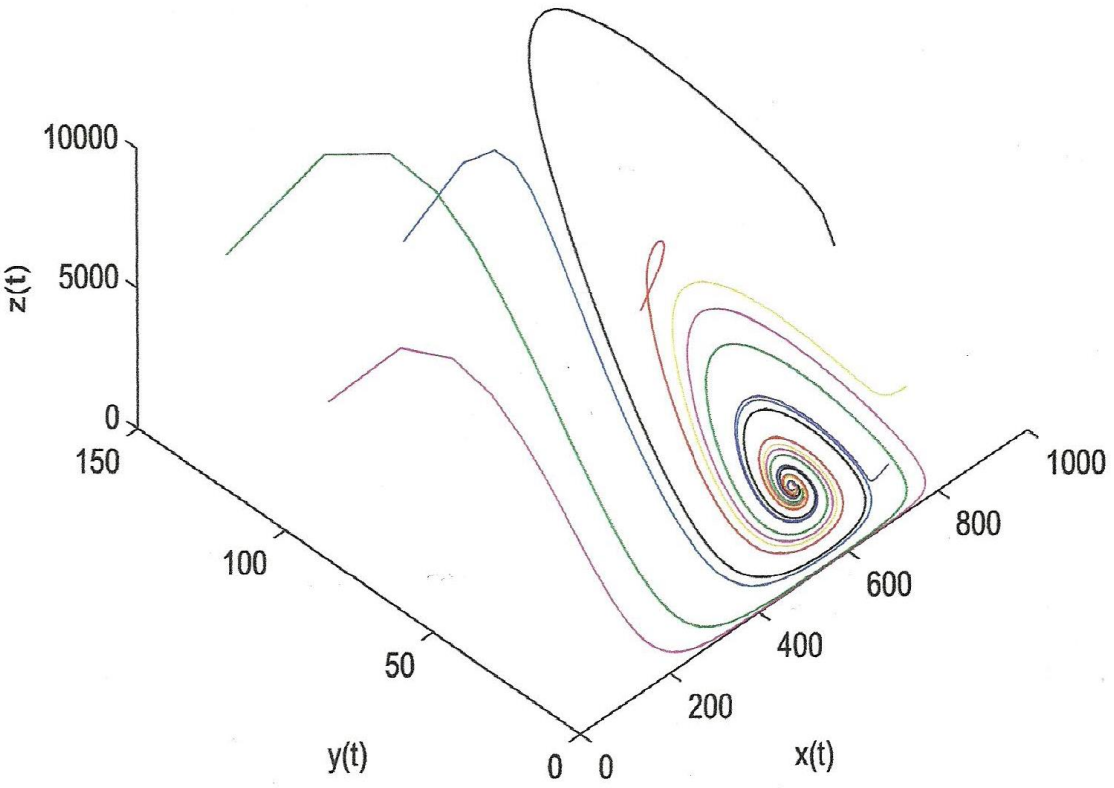


Fig. 7(*) Trayectorias en el espacio de fase de tres dimensiones

(*) Extraído de Rivadeneira Paz, P.S. (2010). Nuevos resultados teóricos y aplicaciones a control óptimo de procesos. (Tesis doctoral). Facultad de Ingeniería Química. Universidad Nacional del Litoral, pág. 133.

3.3.1 Simulación en Excel

En esta sección se muestra una simulación aproximada del Modelo II empleando una planilla de Excel.

x'=u'1	u'1 = 9 - 0,009*u1 - 0,000004*u1*u3
y'=u'2	u'2 = 0,000004*u1*u3-0,3*u2
z'=u'3	u'3= 80 * u2 - 0,6* u3

u1 : CD4 + sanas
u2 : CD4 + infectadas
u3 : viriones

Modelo II
$$\begin{cases} x' = \lambda - \delta * x - \beta * x * z \\ y' = \beta * x * z - \mu * y \\ z' = k * y - \gamma * z \end{cases}$$

Parámetros: $\lambda = 9$; $\delta = 0{,}009$; $\beta = 0{,}000004$
$\mu = 0{,}3$; $k = 80$
$\gamma = 0{,}6$

<u>Algoritmo:</u>

K11 →=A$13*(9-0,009*O11-0,000004*O11*Q11)

K12→=A$13*(0,000004*O11*Q11-0,3*P11)

K13→=A$13*(80*P11-0,6*Q11)

K21→=A$13*(9-0,009*(O11+C11/2)-0,000004*(O11+C11/2)*(Q11+E11/2))

K22→=A$13*(0,000004*(O11+C11/2)*(Q11+E11/2)-0,3*(P11+D11/2))

K23→=A$13*(80*(P11+D11/2)-0,6*(Q11+E11/2))

K31→=A$13*(9-0,009*(O11+F11/2)-0,000004*(O11+F11/2)*(Q11+H11/2))

K32→=A$13*(0,000004*(O11+F11/2)*(Q11+H11/2)-0,3*(P11+G11/2))

K33→=A$13*(80*(P11+G11/2)-0,6*(Q11+H11/2))

K41→=A$13*(9-0,009*(O11+I11)-0,000004*(O11+I11)*(Q11+K11))

K42→=A$13*(0,000004*(O11+I11)*(Q11+K11)-0,3*(P11+J11))

K43→=A$13*(80*(P11+J11)-0,6*(Q11+K11))

CD4 (sanas)	CD4 (infectadas)
u1	u2
1000	50
999,582592732727000	50,104619909719800
999,163710538371000	50,210136464706000
998,743362664500000	50,316535134603000
998,321558144655000	50,423801691233100
997,898305803247000	50,531922201877100
997,473614260340000	50,640883022699900
997,047491936336000	50,750670792317000
996,619947056564000	50,861272425500600
996,190987655768000	50,972675107021100
995,760621582494000	51,084866285620600
995,328856503396000	51,197833668117800
994,895699907439000	51,311565213639200
994,461159110021000	51,426049127974600
994,025241256997000	51,541273858055200
993,587953328628000	51,657228086550000
993,149302143442000	51,773900726579600
992,709294362010000	51,891280916543300
992,267936490644000	52,009358015059100
991,825234885017000	52,128121596011200
991,381195753705000	52,247561443706400
990,935825161655000	52,367667548133600
990,489129033577000	52,488430100326600
990,041113157263000	52,609839487826700
989,591783186843000	52,731886290243000
989,141144645960000	52,854561274909800
988,689202930889000	52,977855392636200
988,235963313580000	53,101759773549000
987,781430944646000	53,226265723024800
987,325610856277000	53,351364717709800
986,868507965101000	53,477048401626100
986,410127074983000	53,603308582362200
985,950472879757000	53,730137227345200
985,489549965908000	53,857526460194300
985,027362815198000	53,985468557153200
984,563915807229000	54,113955943598800
984,099213221957000	54,242981190626100
983,633259242152000	54,372537011707100
983,166057955806000	54,502616259421200
982,697613358490000	54,633211922257100
982,227929355657000	54,764317121483300

981,757009764904000	54,895925108086700
981,284858318184000	55,028029259777100
980,811478663962000	55,160623078056600
980,336874369341000	55,293700185352800
979,861048922129000	55,427254322213100
979,384005732875000	55,561279344560600
978,905748136849000	55,695769221008800
978,426279395991000	55,830718030235000
977,945602700813000	55,966119958409600
977,463721172266000	56,101969296682000
976,980637863558000	56,238260438720100
976,496355761948000	56,374987878303800
976,010877790490000	56,512146206969900
975,524206809746000	56,649730111708200
975,036345619463000	56,787734372707600
974,547296960211000	56,926153861151000
974,057063514995000	57,064983537057500
973,565647910820000	57,204218447171700
973,073052720240000	57,343853722898900
972,579280462857000	57,483884578284000
972,084333606804000	57,624306308035500
971,588214570187000	57,765114285591100
971,090925722501000	57,906303961226000
970,592469386014000	58,047870860201400
970,092847837126000	58,189810580954000
969,592063307697000	58,332118793323700
969,090117986347000	58,474791236820800
968,587014019732000	58,617823718929200
968,082753513786000	58,761212113448100
967,577338534949000	58,904952358868200
967,070771111358000	59,049040456783900
966,563053234023000	59,193472470339200
966,054186857968000	59,338244522708200
965,544173903360000	59,483352795607700
965,033016256604000	59,628793527842300
964,520715771424000	59,774563013881000
964,007274269918000	59,920657602464800
963,492693543588000	60,067073695244300
962,976975354355000	60,213807745446700
962,460121435548000	60,360856256572400
961,942133492877000	60,508215781118700
961,423013205381000	60,655882919332100
960,902762226363000	60,803854317987600

960,381382184298000	60,952126669193900
959,858874683730000	61,100696709224800
959,335241306142000	61,249561217376700
958,810483610822000	61,398717014849300
958,284603135692000	61,548160963652300
957,757601398139000	61,697889965534600
957,229479895817000	61,847900960937500
956,700240107438000	61,998190927970100
956,169883493543000	62,148756881407600
955,638411497260000	62,299595871710500
955,105825545049000	62,450704984066000
954,572127047427000	62,602081337449900
954,037317399679000	62,753722083708700
953,501397982557000	62,905624406661900
952,964370162967000	63,057785521223600
952,426235294633000	63,210202672544100
951,886994718759000	63,362873135168800
951,346649764666000	63,515794212216600
950,805201750430000	63,668963234575500
950,262651983493000	63,822377560116400
949,719001761270000	63,976034572923400
949,174252371745000	64,129931682541300
948,628405094047000	64,284066323239700
948,081461199024000	64,438435953292500
947,533421949796000	64,593038054273900
946,984288602306000	64,747870130369400
946,434062405857000	64,902929707702200
945,882744603630000	65,058214333673800
945,330336433208000	65,213721576319900
944,776839127072000	65,369449023679600
944,222253913101000	65,525394283179100
943,666582015056000	65,681554981028400
943,109824653051000	65,837928761631800
942,551983044024000	65,994513287011000
941,993058402188000	66,151306236241100
941,433051939482000	66,308305304899200
940,871964866008000	66,465508204524300
940,309798390461000	66,622912662090800
939,746553720549000	66,780516419491700
939,182232063408000	66,938317233035000
938,616834626004000	67,096312872950000
938,050362615532000	67,254501122905200
937,482817239806000	67,412879779536600

936,914199707635000	67,571446651987300
936,344511229204000	67,730199561455800
935,773753016435000	67,889136340756100
935,201926283346000	68,048254833886400
934,629032246409000	68,207552895608200
934,055072124888000	68,367028391034400
933,480047141183000	68,526679195226900
932,903958521160000	68,686503192803100
932,326807494473000	68,846498277551400
931,748595294889000	69,006662352055400
931,169323160598000	69,166993327326400
930,588992334518000	69,327489122444200
930,007604064597000	69,488147664206900
929,425159604108000	69,648966886787200
928,841660211940000	69,809944731397800
928,257107152876000	69,971079145964200
927,671501697876000	70,132368084804100
927,084845124346000	70,293809508315700

VIRIONES
u3
5000
5020,790362186130000
5041,496489725140000
5062,120902003620000
5082,666063297030000
5103,134383949150000
5123,528221525990000
5143,849881944470000
5164,101620576620000
5184,285643329700000
5204,404107702890000
5224,459123820870000
5244,452755445000000
5264,387020962420000
5284,263894353680000
5304,085306139250000
5323,853144305430000
5343,569255210110000
5363,235444468810000
5382,853477821390000
5402,425081979940000

5421,951945458120000
5441,435719382510000
5460,878018286230000
5480,280420885290000
5499,644470838040000
5518,971677488020000
5538,263516590690000
5557,521431024250000
5576,746831484990000
5595,941097167530000
5615,105576430160000
5634,241587445720000
5653,350418838260000
5672,433330305830000
5691,491553229700000
5710,526291270260000
5729,538720949970000
5748,529992223560000
5767,501229035760000
5786,453529866970000
5805,387968266900000
5824,305593376640000
5843,207430439310000
5862,094481299590000
5880,967724892340000
5899,828117720490000
5918,676594322630000
5937,514067730240000
5956,341429915090000
5975,159552226730000
5993,969285820510000
6012,771462076260000
6031,566893007750000
6050,356371663300000
6069,140672517560000
6087,920551854790000
6106,696748143720000
6125,469982404240000
6144,240958566110000
6163,010363819730000
6181,778868959390000
6200,547128718870000
6219,315782099790000

6238,085452692800000
6256,856748991630000
6275,630264700450000
6294,406579034320000
6313,186257013200000
6331,969849749500000
6350,757894729290000
6369,550916087430000
6388,349424876620000
6407,153919330610000
6425,964885121600000
6444,782795612070000
6463,608112101030000
6482,441284064920000
6501,282749393250000
6520,132934619030000
6538,992255144190000
6557,861115460060000
6576,739909363040000
6595,629020165480000
6614,528820902020000
6633,439674531340000
6652,361934133590000
6671,295943103350000
6690,242035338470000
6709,200535424780000
6728,171758816650000
6747,156012013710000
6766,153592733590000
6785,164790080980000
6804,189884712880000
6823,229149000300000
6842,282847186400000
6861,351235541130000
6880,434562512510000
6899,533068874550000
6918,646987872040000
6937,776545361980000
6956,921959952090000
6976,083443136150000
6995,261199426460000
7014,455426483310000
7033,666315241700000

7052,894050035210000
7072,138808717160000
7091,400762779190000
7110,680077467090000
7129,976911894230000
7149,291419152460000
7168,623746420480000
7187,974035070010000
7207,342420769480000
7226,729033585470000
7246,133998082050000
7265,557433417730000
7284,999453440470000
7304,460166780510000
7323,939676941180000
7343,438082387700000
7362,955476634120000
7382,491948328230000
7402,047581334670000
7421,622454816250000
7441,216643313410000
7460,830216822020000
7480,463240869390000
7500,115776588690000
7519,787880791710000
7539,479606040000000
7559,191000714510000
7578,922109083630000
7598,672971369830000
7618,443623814760000
7638,234098742990000
7658,044424624300000
7677,874626134670000
7697,724724215860000
7717,594736133790000
7737,484675535540000
7757,394552505180000
7777,324373618350000

t	u1 (CD4 sanas)
0	1000
0,020833333	999,5825927
0,041666667	999,1637105
0,0625	998,7433627
0,083333333	998,3215581
0,104166667	997,8983058
0,125	997,4736143
0,145833333	997,0474919
0,166666667	996,6199471
0,1875	996,1909877
0,208333333	995,7606216
0,229166667	995,3288565
0,25	994,8956999
0,270833333	994,4611591
0,291666667	994,0252413
0,3125	993,5879533
0,333333333	993,1493021
0,354166667	992,7092944
0,375	992,2679365
0,395833333	991,8252349
0,416666667	991,3811958
0,4375	990,9358252
0,458333333	990,489129
0,479166667	990,0411132
0,5	989,5917832
0,520833333	989,1411446
0,541666667	988,6892029
0,5625	988,2359633
0,583333333	987,7814309
0,604166667	987,3256109
0,625	986,868508
0,645833333	986,4101271
0,666666667	985,9504729
0,6875	985,48955
0,708333333	985,0273628
0,729166667	984,5639158
0,75	984,0992132
0,770833333	983,6332592
0,791666667	983,166058
0,8125	982,6976134
0,833333333	982,2279294
0,854166667	981,7570098

0,875	981,2848583
0,895833333	980,8114787
0,916666667	980,3368744
0,9375	979,8610489
0,958333333	979,3840057
0,979166667	978,9057481
1	978,4262794
1,020833333	977,9456027
1,041666667	977,4637212
1,0625	976,9806379
1,083333333	976,4963558
1,104166667	976,0108778
1,125	975,5242068
1,145833333	975,0363456
1,166666667	974,547297
1,1875	974,0570635
1,208333333	973,5656479
1,229166667	973,0730527
1,25	972,5792805
1,270833333	972,0843336
1,291666667	971,5882146
1,3125	971,0909257
1,333333333	970,5924694
1,354166667	970,0928478
1,375	969,5920633
1,395833333	969,090118
1,416666667	968,587014
1,4375	968,0827535
1,458333333	967,5773385
1,479166667	967,0707711
1,5	966,5630532
1,520833333	966,0541869
1,541666667	965,5441739
1,5625	965,0330163
1,583333333	964,5207158
1,604166667	964,0072743
1,625	963,4926935
1,645833333	962,9769754
1,666666667	962,4601214
1,6875	961,9421335
1,708333333	961,4230132
1,729166667	960,9027622
1,75	960,3813822

1,770833333	959,8588747
1,791666667	959,3352413
1,8125	958,8104836
1,833333333	958,2846031
1,854166667	957,7576014
1,875	957,2294799
1,895833333	956,7002401
1,916666667	956,1698835
1,9375	955,6384115
1,958333333	955,1058255
1,979166667	954,572127
2	954,0373174
2,020833333	953,501398
2,041666667	952,9643702
2,0625	952,4262353
2,083333333	951,8869947
2,104166667	951,3466498
2,125	950,8052018
2,145833333	950,262652
2,166666667	949,7190018
2,1875	949,1742524
2,208333333	948,6284051
2,229166667	948,0814612
2,25	947,5334219
2,270833333	946,9842886
2,291666667	946,4340624
2,3125	945,8827446
2,333333333	945,3303364
2,354166667	944,7768391
2,375	944,2222539
2,395833333	943,666582
2,416666667	943,1098247
2,4375	942,551983
2,458333333	941,9930584
2,479166667	941,4330519
2,5	940,8719649
2,520833333	940,3097984
2,541666667	939,7465537
2,5625	939,1822321
2,583333333	938,6168346
2,604166667	938,0503626
2,625	937,4828172
2,645833333	936,9141997

2,666666667	936,3445112
2,6875	935,773753
2,708333333	935,2019263
2,729166667	934,6290322
2,75	934,0550721
2,770833333	933,4800471
2,791666667	932,9039585
2,8125	932,3268075
2,833333333	931,7485953
2,854166667	931,1693232
2,875	930,5889923
2,895833333	930,0076041
2,916666667	929,4251596
2,9375	928,8416602
2,958333333	928,2571072
2,979166667	927,6715017
3	927,0848451

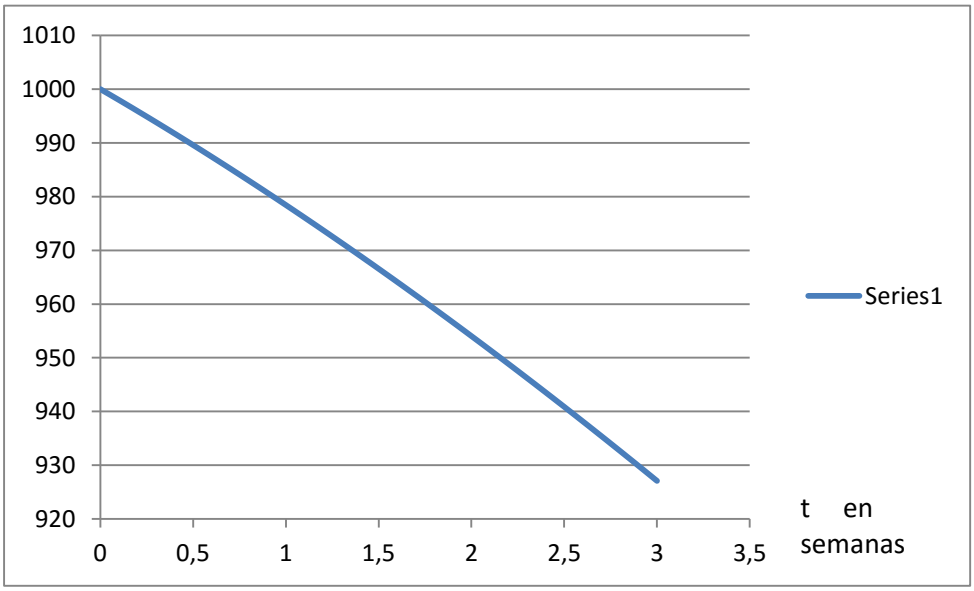


Fig. 8 Evolución aproximada de las células CD4 sanas

t	u2 (CD4 infectadas)
0	50
0,020833333	50,10461991
0,041666667	50,21013646
0,0625	50,31653513
0,083333333	50,42380169
0,104166667	50,5319222
0,125	50,64088302
0,145833333	50,75067079
0,166666667	50,86127243
0,1875	50,97267511
0,208333333	51,08486629
0,229166667	51,19783367
0,25	51,31156521
0,270833333	51,42604913
0,291666667	51,54127386
0,3125	51,65722809
0,333333333	51,77390073
0,354166667	51,89128092
0,375	52,00935802
0,395833333	52,1281216
0,416666667	52,24756144
0,4375	52,36766755
0,458333333	52,4884301
0,479166667	52,60983949
0,5	52,73188629
0,520833333	52,85456127
0,541666667	52,97785539
0,5625	53,10175977
0,583333333	53,22626572
0,604166667	53,35136472
0,625	53,4770484
0,645833333	53,60330858
0,666666667	53,73013723
0,6875	53,85752646
0,708333333	53,98546856
0,729166667	54,11395594
0,75	54,24298119
0,770833333	54,37253701
0,791666667	54,50261626
0,8125	54,63321192
0,833333333	54,76431712

0,854166667	54,89592511
0,875	55,02802926
0,895833333	55,16062308
0,916666667	55,29370019
0,9375	55,42725432
0,958333333	55,56127934
0,979166667	55,69576922
1	55,83071803
1,020833333	55,96611996
1,041666667	56,1019693
1,0625	56,23826044
1,083333333	56,37498788
1,104166667	56,51214621
1,125	56,64973011
1,145833333	56,78773437
1,166666667	56,92615386
1,1875	57,06498354
1,208333333	57,20421845
1,229166667	57,34385372
1,25	57,48388458
1,270833333	57,62430631
1,291666667	57,76511429
1,3125	57,90630396
1,333333333	58,04787086
1,354166667	58,18981058
1,375	58,33211879
1,395833333	58,47479124
1,416666667	58,61782372
1,4375	58,76121211
1,458333333	58,90495236
1,479166667	59,04904046
1,5	59,19347247
1,520833333	59,33824452
1,541666667	59,4833528
1,5625	59,62879353
1,583333333	59,77456301
1,604166667	59,9206576
1,625	60,0670737
1,645833333	60,21380775
1,666666667	60,36085626
1,6875	60,50821578
1,708333333	60,65588292
1,729166667	60,80385432

1,75	60,95212667
1,770833333	61,10069671
1,791666667	61,24956122
1,8125	61,39871701
1,833333333	61,54816096
1,854166667	61,69788997
1,875	61,84790096
1,895833333	61,99819093
1,916666667	62,14875688
1,9375	62,29959587
1,958333333	62,45070498
1,979166667	62,60208134
2	62,75372208
2,020833333	62,90562441
2,041666667	63,05778552
2,0625	63,21020267
2,083333333	63,36287314
2,104166667	63,51579421
2,125	63,66896323
2,145833333	63,82237756
2,166666667	63,97603457
2,1875	64,12993168
2,208333333	64,28406632
2,229166667	64,43843595
2,25	64,59303805
2,270833333	64,74787013
2,291666667	64,90292971
2,3125	65,05821433
2,333333333	65,21372158
2,354166667	65,36944902
2,375	65,52539428
2,395833333	65,68155498
2,416666667	65,83792876
2,4375	65,99451329
2,458333333	66,15130624
2,479166667	66,3083053
2,5	66,4655082
2,520833333	66,62291266
2,541666667	66,78051642
2,5625	66,93831723
2,583333333	67,09631287
2,604166667	67,25450112
2,625	67,41287978

2,645833333	67,57144665
2,666666667	67,73019956
2,6875	67,88913634
2,708333333	68,04825483
2,729166667	68,2075529
2,75	68,36702839
2,770833333	68,5266792
2,791666667	68,68650319
2,8125	68,84649828
2,833333333	69,00666235
2,854166667	69,16699333
2,875	69,32748912
2,895833333	69,48814766
2,916666667	69,64896689
2,9375	69,80994473
2,958333333	69,97107915
2,979166667	70,13236808
3	69,7456795

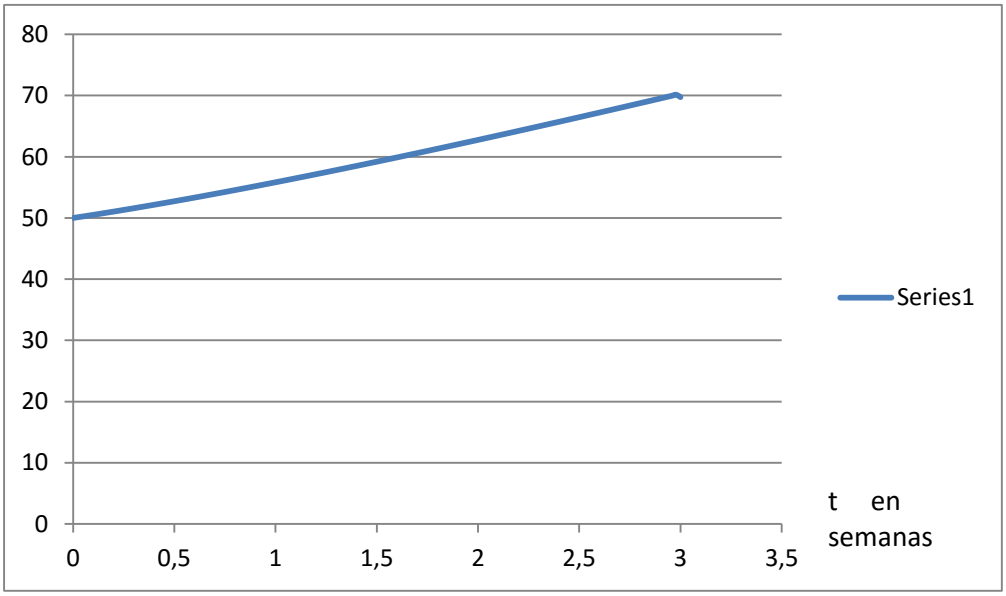


Fig. 9 Evolución aproximada de las células CD4 infectadas

t	U3 (viriones)
0	5000
0,020833333	5020,790362
0,041666667	5041,49649
0,0625	5062,120902
0,083333333	5082,666063
0,104166667	5103,134384
0,125	5123,528222
0,145833333	5143,849882
0,166666667	5164,101621
0,1875	5184,285643
0,208333333	5204,404108
0,229166667	5224,459124
0,25	5244,452755
0,270833333	5264,387021
0,291666667	5284,263894
0,3125	5304,085306
0,333333333	5323,853144
0,354166667	5343,569255
0,375	5363,235444
0,395833333	5382,853478
0,416666667	5402,425082
0,4375	5421,951945
0,458333333	5441,435719
0,479166667	5460,878018
0,5	5480,280421
0,520833333	5499,644471
0,541666667	5518,971677
0,5625	5538,263517
0,583333333	5557,521431
0,604166667	5576,746831
0,625	5595,941097
0,645833333	5615,105576
0,666666667	5634,241587
0,6875	5653,350419
0,708333333	5672,43333
0,729166667	5691,491553
0,75	5710,526291
0,770833333	5729,538721
0,791666667	5748,529992

0,8125	5767,501229
0,833333333	5786,45353
0,854166667	5805,387968
0,875	5824,305593
0,895833333	5843,20743
0,916666667	5862,094481
0,9375	5880,967725
0,958333333	5899,828118
0,979166667	5918,676594
1	5937,514068
1,020833333	5956,34143
1,041666667	5975,159552
1,0625	5993,969286
1,083333333	6012,771462
1,104166667	6031,566893
1,125	6050,356372
1,145833333	6069,140673
1,166666667	6087,920552
1,1875	6106,696748
1,208333333	6125,469982
1,229166667	6144,240959
1,25	6163,010364
1,270833333	6181,778869
1,291666667	6200,547129
1,3125	6219,315782
1,333333333	6238,085453
1,354166667	6256,856749
1,375	6275,630265
1,395833333	6294,406579
1,416666667	6313,186257
1,4375	6331,96985
1,458333333	6350,757895
1,479166667	6369,550916
1,5	6388,349425
1,520833333	6407,153919
1,541666667	6425,964885
1,5625	6444,782796
1,583333333	6463,608112
1,604166667	6482,441284
1,625	6501,282749
1,645833333	6520,132935
1,666666667	6538,992255
1,6875	6557,861115

1,708333333	6576,739909
1,729166667	6595,62902
1,75	6614,528821
1,770833333	6633,439675
1,791666667	6652,361934
1,8125	6671,295943
1,833333333	6690,242035
1,854166667	6709,200535
1,875	6728,171759
1,895833333	6747,156012
1,916666667	6766,153593
1,9375	6785,16479
1,958333333	6804,189885
1,979166667	6823,229149
2	6842,282847
2,020833333	6861,351236
2,041666667	6880,434563
2,0625	6899,533069
2,083333333	6918,646988
2,104166667	6937,776545
2,125	6956,92196
2,145833333	6976,083443
2,166666667	6995,261199
2,1875	7014,455426
2,208333333	7033,666315
2,229166667	7052,89405
2,25	7072,138809
2,270833333	7091,400763
2,291666667	7110,680077
2,3125	7129,976912
2,333333333	7149,291419
2,354166667	7168,623746
2,375	7187,974035
2,395833333	7207,342421
2,416666667	7226,729034
2,4375	7246,133998
2,458333333	7265,557433
2,479166667	7284,999453
2,5	7304,460167
2,520833333	7323,939677
2,541666667	7343,438082
2,5625	7362,955477
2,583333333	7382,491948

2,604166667	7402,047581
2,625	7421,622455
2,645833333	7441,216643
2,666666667	7460,830217
2,6875	7480,463241
2,708333333	7500,115777
2,729166667	7519,787881
2,75	7539,479606
2,770833333	7559,191001
2,791666667	7578,922109
2,8125	7598,672971
2,833333333	7618,443624
2,854166667	7638,234099
2,875	7658,044425
2,895833333	7677,874626
2,916666667	7697,724724
2,9375	7717,594736
2,958333333	7737,484676
2,979166667	7757,394553
3	7777,324374

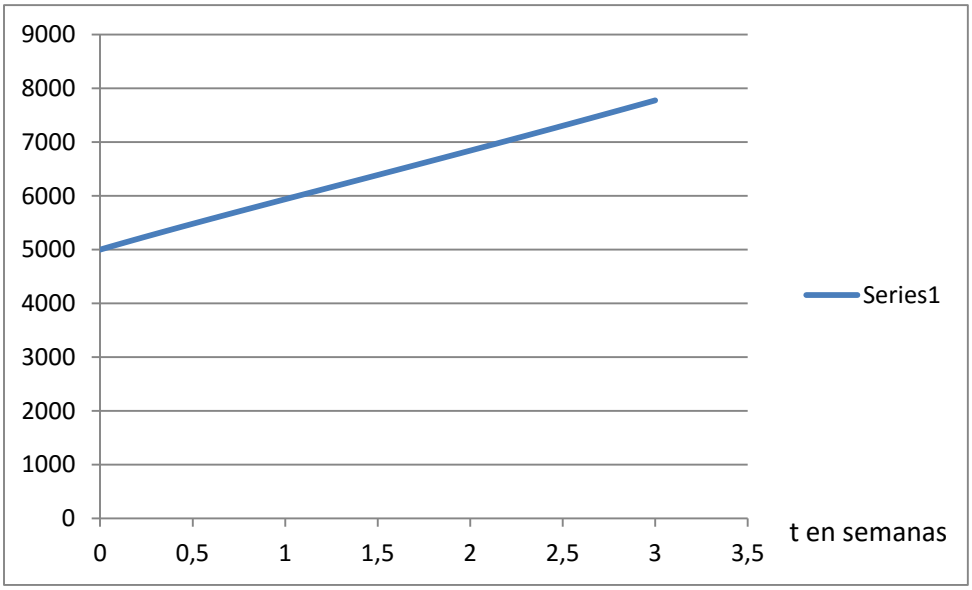


Fig. 10 Evolución aproximada de la carga viral

Observaciones:

- Según las técnicas de laboratorio utilizadas en nuestro país la carga viral menor a 50 copias/ml de plasma , resulta indetectable. Rango dinámico : 50 – 500000 copias/ml.
- Los resultados obtenidos al realizar la simulación en Excel constituyen una aproximación de los resultados que arrojan otros programas computacionales más potentes que mejor se adaptan a la simulación de la dinámica del VIH.

Capítulo 4

4.1 Resultados y conclusiones

La elaboración de modelos matemáticos determinísticos han permitido describir el comportamiento de las variables que explican la interacción del virus VIH-1 y el sistema inmune y han demostrado ser una valiosa herramienta de estudio de una dinámica tan compleja como la de esta infección.

En este trabajo se exponen varios modelos y se analizan dos de ellos formulándose distintas estrategias de solución basadas en la utilización de programas computacionales. Asimismo, se logra simular aproximadamente la progresión de la enfermedad en una etapa temprana de la infección empleando una planilla de Excel donde las variables cambian muy poco respecto de los valores iniciales. En este punto, cabe mencionar, la importancia que ejerce el análisis numérico como instrumento de la Matemática Aplicada cuando se necesita dar solución al modelo que expresa una representación simplificada del fenómeno que se estudia.

Del análisis de la simulación del Modelo I surge que la condición de no – infección es inestable y la de infección es estable. Este modelo reproduce las etapas de infección temprana y asintomática de la evolución del virus. En la etapa inicial disminuye la concentración de linfocitos T CD4+ pudiendo llegar a 200 células /mm^3 durante los primeros dos años , con un aumento de linfocitos T CD8+ citotóxicos llegando a casi 800 células/ mm^3 durante este período. Durante la infección primaria, un gran número de células sanas se ven afectadas rápidamente, esto provoca altas concentraciones de viriones infecciosos en plasma sanguíneo, pudiendo llegar a niveles tan altos como 10^7 copias/ml de plasma. Luego de la infección aguda, el número de partículas virales caen a niveles casi indetectables. Sin embargo, el conteo de células CD4 no se recupera del todo tal como sucede con los datos clínicos. A pesar de esta caída del virus en sangre, la replicación del VIH continúa dentro del sistema linfático y posiblemente en otros tejidos. La segunda fase de la infección es más lenta y la simulación muestra el comportamiento oscilatorio de las variables donde las poblaciones de linfocitos tienen fases opuestas.

Los linfocitos T CD4 + infectados se unen a otros linfocitos T CD4 + sanos e infectados y los linfocitos T CD8 + al no poder reconocerlos destruyen todas las células sanas e infectadas. Por lo tanto, es la acción de los CD8 + que al destruir los linfocitos sanos contribuye a la replicación sin control del virus que sufre también reiteradas mutaciones generando una enorme diversidad de poblaciones víricas.

El VIH ocasiona la alteración de la función para la cual las células CD4 están programadas convirtiéndolas en productoras de nuevos viriones.

Al simular los Modelos I y II se obtienen las dos primeras etapas de la infección, la aguda con el pico viral, caída de CD4 y aumento de CD8 y el período asintomático donde los valores tienden a recuperarse alcanzando el equilibrio estable del sistema.

Estos modelos no simulan la etapa del SIDA que se caracteriza por el colapso del sistema inmune, sin embargo pueden representarla considerando que uno o varios de los parámetros estén expresados en función del tiempo, por ejemplo que la tasa de muerte de los linfocitos CD4 aumente linealmente con el tiempo. En este caso, al agregar un parámetro dependiente del tiempo, se genera un sistema no autónomo.

La formulación de cada modelo es evidentemente mejorable. Cualquier solución es susceptible de perfeccionarse con la intención de lograr resultados que sean lo más cercano posible a la realidad. Al incorporar al modelo diferentes parámetros que son estimados clínicamente surgen errores que se suman a errores por redondeo originados al efectuarse los cálculos matemáticos implícitos en la ejecución del algoritmo computacional.

En resumen, estos sistemas presa – depredador describen la interacción entre el virus y el sistema inmune según una serie de vaivenes que no ocurren indefinidamente pues la población viral crece a tal punto que finalmente logra destruirlo.

4.2 Referencias

[1] Azcón Bieto, J. , Talón, M. (2000). Fundamentos de Fisiología Vegetal. España: Mc

Graw Hill Interamericana.

[2] Brandt, M. , Chen , G. (2001). Feedback Control of a Biodynamical Model of HIV – 1, 48 (7), 754 759.

[3] Bravo, L. (2005). Manual de farmacoterapia. Madrid: Elsevier.

[4] Bronson, R. (1979) . Ecuaciones diferenciales modernas. Estados Unidos: Serie de compendios Schaum, McGraw-Hill.

[5] Burden R., Faires D. (2011). Análisis numérico (9ª ed.). Estados Unidos: Cengage Learning.

[6] Chauca Edwards E. (2004). Historia Natural de la infección por el VIH. Perú: Colegio Odontológico de Perú. Recuperado el 6 de diciembre de 2014 de: http://www.bvsde.paho.org/texcom/cd050854/chaucahi.pdf

[7] Coutin, M. (2007) . Utilización de modelos ARIMA para la vigilancia de enfermedades transmisibles. Cuba : Revista cubana de Salud Pública. Recuperado el 24 de enero de 2014 de: http:/scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864_34662007000200012

[8] Cruz, G. (2010). Modelización matemática de la epidemia.[Versión electrónica] México: Universidad Autónoma de México. Recuperado el 11 de enero de 2014 de: http://www.fenomec.unam.mx/publicaciones/invest//panos/EpidemiaN09.pdf

[9] Daudel, R. , Montagner , L. (2002). El SIDA. México: Siglo XXI.

[10] Dilernia, D. , Mónaco, D. , Krolewiecki, A. , César, C. , Cahn, P. ,Salomón, H. (2010). La importancia del diagnóstico temprano en la supervivencia de los pacientes VIH positivos, 70 (5) .

[11] Edwards, H. , Penney , D. (2009). Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera (4ª edición). Estados Unidos : Pearson Educación.

[12] Fresán, J. (2010). Un modelo SIR probabilístico.[Versión electrónica]. México: Universidad Autónoma Metropolitana.Recuperado el 16 de enero de 2014 de: http://scma.cua.uam.mx/book/fresansirmodel.pdf

[13] Garrido, A. , Olmo,R. ,Aznar, C. (2001). Bioquímica metabólica. Madrid: Tebar.

[14] Ginart, J. , Marrero Severo, A. ; Díaz Romañach, M. , Arazoza Rodriguez, H. (2010) . Estimación de parámetros en modelos epidemiológicos de VIH/SIDA. Revista Matemática, 17, (2) , 145 161.

[15] Henry, R. (2008) . Ecuaciones diferenciales: una introducción moderna. Estados Unidos: Editorial Reverté.

[16] Hernandez, G. (1999) El manantial escondido. México: Fondo de Cultura Económica.

[17] Isea, R. (2013). Modelos matemáticos requeridos en la predicción de brotes de enfermedades. Venezuela: Revista electrónica. Recuperado el 20 de enero de 2014 de: http://www.medicinasaludysociedad.com/site/images/stories/3_2/01.pdf

[18] Kostomarov, D. (1984). Conferencias de introducción a la Matemática Aplicada. Moscú: Mir.

[19] Lacomba, E. (2000). Los sistemas dinámicos , ¿Qué son y para qué sirven? Miscelánea Matemática, 32 , 39 50.

[20] Lopez Cruz, R. (2000). Modelos matemáticos sobre el comportamiento del virus VIH. Perú: Notas del Instituto de Investigación en Ciencias Matemáticas.Recuperado el 14 de diciembre de 2014 de: http://sisbib.unmsm.pe/bibvirtualdata/libros/Matematicas/Notas_instituto/Modelo_matematico.-

[21] Male, D. (2007). Inmunología. Madrid: Elsevier España.

[22] Mandell, G. ,Benett J. , Dolin, R. (2010). Enfermedades infecciosas.Principios y Práctica (7ª edición). Madrid : Elsevier España.

[23] Mantilla,L. , Estrada, H. (1994). Estudio de un modelo matemático para la propagación del SIDA, Revista Académica Colombiana de Ciencias, 19 (72)108 116. Recuperado el 5 de enero de 2014 de: http://www.accefyn.org.co/revista/Vol_19/72/107-116.pdf

[24] Mesa Mazo, M. , Vergaño Salazar , J. , Sánchez Botero, C. , Muñoz Loaiza, A. (2010). Revista de Salud Pública, 12 (2) , 308 316. Recuperado el 18 de enero de 2014 de: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42217805014

[25] Mhawej , M. , Moog, C. , Biafore, F. (2009). Control of the HIV and drug dosage. Elsevier.

[26] Montesinos, O. , Hernández, C. (2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. México :Artículo de Revisión, 49 (3) 218 226. Recuperado el 22 de diciembre de 2013 de : http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=001978

[27] Moreno Altamirano , A. López Moreno, S. Corcho Berdugo, A. (2000). Principales medidas en epidemiología. Revista de Salud Pública, 42 (4) 339 340. Recuperado el 20 de febrero de 2014 de: http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/bibliotecav/epibasica%20spm.pdf

[28] Oliveros Patiño, G. (2009). Simulación y estimación de parámetros de modelos de enfermedades infecciosas. Colombia :Universidad Industrial de Santander. Escuela de Ingeniería Química.

[29] Pereda, D. (2009). Modelización matemática de la difusión de una epidemia de peste porcina en granjas. España : Facultad de Ciencias Matemáticas. Universidad Complutense de Madrid.

Recuperado el 7 de enero de 2014 de: http://www.mat.ucm.es/~ivorra/papers/Diego-Epidemiologia.pdf

[30] Perelson, A. (2002). Modelling viral and immune system dynamics, (2) 28 36.

[31] Piskunov, N.(1993). Cálculo diferencial e integral. (3ª ed.). México : Grupo Noriega Editores.

[32] Ramos, L. , Oliva, P. (2012). VISI: Simulador Extensible de la Infección por VIH. Argentina: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Matemática , Astronomía y Física. Recuperado el 25 de enero de 2014 de: http://fudepan.org.ar/media/publications/presentacionFamaf._Visi1.pdf

[33] Rang, H. (2003). Farmacología. Edinburgh: Churchill Livingstone.

[34] Reyes Tarinas, A. , Tápanes Peraza, R. , Pérez Ávila , L. (2000) Terapia antiviral para VIH-SIDA, 34 (3).

[35] Rivadeneira Paz, P.S. (2010). Nuevos resultados teóricos y aplicaciones a control óptimo de procesos. (Tesis doctoral). Facultad de Ingeniería Química. Universidad Nacional del Litoral.

[36] Rodríguez, C. , Barrientos Bárcenas, H. (2009). VIH/SIDA y salud pública. Manual para personal de salud. (2ª ed.). México: CENSIDA.

[37] Ruiz, I., Paredes R, Clotet B. (2000) Carga viral: utilidad clínica y pronóstica para el seguimiento del paciente VIH + (6ª ed.) Barcelona: Masson.

[38] Salguero Rivera, B. , Sepúlveda Salcedo, L. , Cardona Salgado, D. (2011). Dinámica del VIH-SIDA en Cali, 13 (5) , 772 777.

[39] Salinas , J. (2001) . Modelos matemáticos del SIDA. Tesis de Grado. México: Universidad Autónoma de Nueva León.. Recuperado el 6 de diciembre de 2014 de: http://eprints.uanl.mx/3106/1/1020145486.PDF

[40] Sanchez Romero, L. (2009) . Modelación y simulación de la dinámica de un fármaco usado para la infección del VIH. Tesis de Grado. México : Instituto Politécnico Nacional .Recuperado el 23 de enero de 2014 de: http://tesis.ipn.mx:8080/xmlui/handle/123456789/9027

[41] Scheid, F. (1972) . Análisis numérico . Estados Unidos. Serie de compendios Schaum, McGraw –Hill.

[42] Siorda, L. (2012). Modelación de enfermedades infecciosas con Información geográfica. México: Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. Recuperado el 2 de febrero de 2014 de : http://mcmai.izt.uam.mx/documentos/tesis/Gen.08-O/Zarate-SLA-Tesis.pdf

[43] Spiegel, M (1983). Ecuaciones diferenciales aplicadas. México: Prentice- Hall Hispanoamericana.

[44] Tarinas Reyes, A. , Tápanes Peraza , R.. , Pérez Ávila , L. , Terapia antiviral para VIH- SIDA. Cuba: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado el 12de enero de 2014 de: http://bvs.sld.cu/revistas/far/voI34_3_00/far08300.pdf

[45] Velasco Hernández, J. (1999). Sobre enfermedades infecciosas. Miscelánea Matemática , 29, 51 72. Recuperado el 30 de noviembre de 2013 de: http://www.miscelaneamatematica.org/Misc29/velasco.pdf

[46] Velasco Hernández , J .(2007) .Modelos matemáticos en epidemiolgía: enfoques y alcances. México. Instituto Mexicano del Petróleo, 44 , 11 27. Recuperado el 11 de enero de 2014 de: http://miscelaneamatematica.org/Misc44/Velazco_j.pdf

[47] Velez, A. (2005). Manual de VIH/SIDA y otras infecciones de transmisión sexual. Bogotá: Corporación para investigaciones Biológicas.

[48] Ward Ch. , Kincaid D. (2011) .Métodos numéricos y computación (6ª ed.). Estados Unidos: Cengage Learning.

[49] Zill , D. (2009). Ecuaciones Diferenciales con aplicaciones de modelado (9ª ed.). Estados Unidos: Cengage Learning.

[50] http://es.wikipedia.org/wiki/virus_de_la_inmunodeficiencia. (Consulta :20/01/2014).

4.3 Anexos

4.3.1 Medidas en epidemiología

Proporción: Es una medida que expresa la frecuencia con la que ocurre un evento en relación con la población total. Se obtiene dividiendo el número de eventos ocurridos entre la población total en la que han ocurrido. Este valor está comprendido entre 0 y 1 y suele expresarse como un porcentaje al multiplicarlo por 100.

Tasa: Representa la dinámica de un suceso en una población a lo largo del tiempo. Puede definirse como la magnitud de cambio de una variable por unidad de cambio de otra que generalmente es el tiempo y puede interpretarse como la medida de la frecuencia con la que ocurre un fenómeno. El empleo de tasas es fundamental para la comparación de poblaciones en diferentes momentos , lugares o diferentes grupos dentro de la misma población.

4.3.2 Ecuación diferencial

Es una ecuación en la cual la incógnita es una función que involucra no sólo la función incógnita, sino también sus derivadas hasta un cierto orden.

Una ecuación diferencial se llama ordinaria si la incógnita es una función de una sola variable donde las derivadas que aparecen son derivadas ordinarias en contraposición a las derivadas parciales correspondientes a funciones de varias variables.

En general, una ecuación diferencial tiene infinitas soluciones que constituyen una familia de soluciones dependientes de una constante arbitraria que se llama solución general. Si se especifica el valor de la constante arbitraria se obtiene una solución llamada solución particular.

En una aplicación interesa encontrar una solución particular que verifique alguna condición inicial mediante la cual el problema se transforma en un problema de valor inicial (PVI).

Las ecuaciones diferenciales se clasifican según su orden : una ecuación diferencial ordinaria es de orden n , si la derivada de mayor orden de la función desconocida en la ecuación es la derivada enésma.

Forma general de una ecuación diferencial ordinaria:

$$F(x , y , y', y'', y''' , \dots , y^{n-1} , y^{n}) = 0$$

4.3.3 Sistemas de ecuaciones diferenciales

Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias tiene dos o más ecuaciones que involucran derivadas de dos o más funciones incógnitas de una sola variable independiente. Se puede representar de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = f_1(t, x_1, x_2, \ldots, x_n) \\ \dfrac{dx_2}{dt} = f_2(t, x_1, x_2, \ldots, x_n) \\ . \\ . \\ . \\ \dfrac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, x_2, \ldots, x_n) \end{cases}$$

donde x_1 , x_2 , … , x_n son las funciones desconocidas y t es una variable independiente.

Una solución de este sistema es el conjunto $x_1 = \phi_1$; $x_2 = \phi_2$, … , $x_n = \phi_n$, definidas en un intervalo I , que satisface cada ecuación del sistema en dicho intervalo.

Las soluciones de la mayoría de los sistemas de ecuaciones diferenciales no son expresables por medio de funciones elementales, por lo tanto para hallarlas se emplean técnicas de aproximación como el método de Euler o el método de Runge –Kutta , entre otros.

4.3.4 Sistemas lineales y no lineales

Una ecuación diferencial puede servir como modelo matemático para una sola población en un medio ambiente, pero si dos o más especies interactúan viviendo en el mismo medio ambiente entonces un modelo para sus poblaciones x(t) y y(t) podría ser un sistema de dos ecuaciones diferenciales de primer orden como

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = g_1(t, x, y) \\ \dfrac{dy}{dt} = g_2(t, x, y) \end{cases}$$

cuando g_1 y g_2 son lineales en las variables x , y , es decir que g_1 y g_2 tienen la forma

$$g_1(t, x, y) = c_1 x + c_2 y + f_1(t) \qquad g_2(t, x, y) = c_3 x + c_4 y + f_2(t)$$

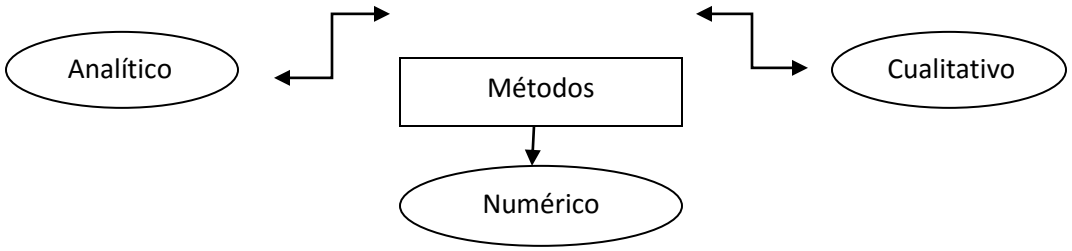
entonces se dice que el sistema dado es lineal.

Un sistema de ecuaciones diferenciales que no es lineal se llama no lineal.

4.3.5 Análisis cualitativo

La teoría cualitativa se dedica a investigar la cualidad, es decir, las propiedades de las soluciones de una ecuación diferencial, desconociendo las soluciones. Este estudio evolucionó a partir de las contribuciones de Poincaré (1854-1912) y Lyapunov (1857 – 1918) entre otros . La importancia de conocer el comportamiento de las soluciones de un sistema de ecuaciones diferenciales puede observarse en diversos campos de la ciencia como la física , la epidemiología, la ecología, etc.

La solución explícita de una ecuación diferencial es , en muchos casos, muy difícil y hasta imposible de obtener , pero una ecuación diferencial en sí misma resulta una importante fuente de información. El método que procura encontrar si una ecuación diferencial tiene solución , que investiga su unicidad , las propiedades de las soluciones desconocidas o estudia la geometría de las curvas de solución se denomina método cualitativo. Sin embargo, si se quiere encontrar el modo de aproximarnos a los valores de una solución desconocida , el método en cuestión será el método de análisis numérico. Por lo tanto , tres son los métodos que se emplean para el estudio de las ecuaciones diferenciales : el analítico , que encuentra la solución exacta, el cualitativo y el numérico.



De este modo es importante, en muchos casos, obtener información cualitativa respecto de las propiedades generales de las soluciones, determinando , por ejemplo si toda solución crece sin límites , si se aproxima a un límite finito o si es una función periódica de la variable tiempo.

4.3.6 Sistema dinámico

Un sistema dinámico consiste en un conjunto de variables dependientes del tiempo llamadas variables de estado junto con una regla que describe el sistema. Los sistemas dinámicos continuos en el tiempo poseen una regla o modelo matemático que es una ecuación diferencial o un sistema de ecuaciones diferenciales.

Poincaré visualizaba un sistema dinámico como un campo de vectores donde una solución es una curva suave tangente en cada uno de sus puntos al vector en dicho punto. Su principal objetivo era la descripción global de todas las soluciones (espacio fase) y el efecto que produce pequeñas perturbaciones en las condiciones iniciales (estabilidad).

Se denomina estado del sistema al tiempo t al valor de las variables de estado en ese instante.

- Ejemplo: Un sistema de ecuaciones diferenciales como $\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = f_1(t,x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = f_2(t,x,y) \end{cases}$

puede describir las poblaciones de dos especies que luchan por la supervivencia en un determinado hábitat donde para cada t, x(t) , y(t) representa la cantidad de individuos de cada especie. Sus soluciones son pares de funciones que verifican lo establecido por cada una de las ecuaciones del sistema.

- Sistema autónomo: Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en la que la variable independiente no aparece explícitamente se llama autónomo.

Por lo tanto, un sistema de ecuaciones diferenciales autónomo tiene la forma: $\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = f_1(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = f_2(x,y) \end{cases}$

En general se asume que f_1 y f_2 son continuas y derivables en una región R del plano xy. Por lo tanto, de acuerdo con los teoremas de existencia y unicidad, dado t_0 y cualquier punto (x_0 , y_0) de R, existe una solución única x = x(t) , y = y(t) definida en algún intervalo abierto que contiene a t_0 y que satisface las condiciones iniciales $x(t_0) = x_0$ y $y(t_0) = y_0$.

El plano formado por los pares de valores (x;y) suele llamarse plano de fase (ilustra fases o estados del sistema), es decir, cada solución del sistema es un par de funciones x(t) e y(t) que definen una curva C≡ [x(t) , y(t)] en el plano XY o plano de fases. Así , cada punto de la curva C indica el estado del sistema en un instante t que corresponde a unas condiciones iniciales dadas y muestra cómo están relacionados entre sí los valores de x e y a medida que t crece. Este tipo de curvas se llaman trayectorias u órbitas. Para cada punto (x;y) de una trayectoria , el vector $(f_1(x;y) , f_2(x,y))$ es un vector tangente a dicha órbita, por tal motivo el conjunto de vectores $(f_1(x;y) , f_2(x,y))$ constituyen el campo direccional del sistema. La dirección del campo indica la forma de una familia de curvas solución de la ecuación diferencial dada que permite a simple vista observar aspectos cualitativos de la solución. De este modo, una curva solución que pasa por un campo direccional debe seguir el patrón de flujo del campo. En general, se consideran n – uplas con n funciones que representan tantas como especies interactúan entre sí definidas en el espacio de fase.

Si el sistema diferencial fuera no autónomo, los puntos críticos, trayectorias y vectores de dirección , en general, cambian con el tiempo y no podría lograrse una visualización concreta del plano fase fijo.

Las propiedades cualitativas de las trayectorias permiten obtener información sobre el comportamiento de las soluciones, por ejemplo, las trayectorias cerradas del plano de fases corresponden a soluciones periódicas pues a medida que t crece, la trayectoria del punto (x, y) recorre la misma curva cerrada una y otra vez , por lo tanto las soluciones del sistema serán

periódicas. Además, cabe mencionar, que dos curvas solución en el espacio fase para un sistema autónomo no pueden coincidir en ningún punto , es decir, que dos trayectorias carecen de puntos comunes.

Observación: En muchas ocasiones no es necesario encontrar las soluciones explícitas del sistema en cada instante t , sino que se necesita determinar la relación existente entre las variables dependientes del sistema.

- Soluciones de equilibrio: Representan soluciones de referencia que permiten averiguar el comportamiento de las demás soluciones de la ecuación diferencial. Existe una propiedad básica de las soluciones de equilibrio que afirma lo siguiente:

Si , inicialmente, el sistema está en un estado de equilibrio, permanecerá en dicho estado en todos los instantes posteriores , a menos que una fuerza externa lo perturbe.

Sea el sistema autónomo $\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = f(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = g(x,y) \end{cases}$, si se supone que f(x,y) y g(x,y) tienen derivadas parciales continuas en el plano, los puntos en que f(x,y) = 0 y g(x,y) = 0 constituyen los puntos de equilibrio.

$(x_0 ; y_0)$ es un punto de equilibrio si $f(x_0,y_0) = g(x_0, y_0) = 0 \rightarrow x = x_0 , y = y_0$ es una solución del sistema que es constante y por lo tanto una posición de equilibrio.

Es decir, cualquier solución constante del sistema de ecuaciones diferenciales es un punto de equilibrio.

- Ejemplo: Sea el sistema de ecuaciones diferenciales autónomo: $\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = 1 - y \\ \dfrac{dy}{dt} = x^3 + y \end{cases}$

Los puntos de equilibrio (x , y) son aquellos que verifican 1-y = 0 , $x^3 + y = 0$ → existe un único punto crítico que es (-1 , 1) = (x(t) , y(t)) , siendo la única solución que permanece constante en el tiempo.

Estas soluciones son de gran importancia en algunas situaciones prácticas: si se supone que x(t) y y(t) son dos poblaciones de animales que conviven en el mismo medio ambiente y que compiten por el mismo alimento, un punto crítico (x_0 , y_0) representa una población constante x_0 y una población constante y_0, que pueden coexistir en el mismo medio . En cambio si (x_0 , y_0) no es un punto de equilibrio , las dos poblaciones no pueden coexistir y por lo tanto, uno o las dos cambiarán con el tiempo.

Si el punto de equilibrio posee todas sus componentes nulas (sin individuos en ninguna población) el estado se denomina trivial. Si alguna componente es nula (no todas) el estado se llama semitrivial y si las componentes son todas positivas el estado es de coexistencia.

- Estabilidad de soluciones de equilibrio: El concepto de estabilidad surge al preguntar si las soluciones que surgen en una vecindad de una solución de equilibrio en un tiempo t_0 permanecerán en tal vecindad para $t > t_0$. Una solución de equilibrio es estable si luego de una pequeña perturbación vuelve a su valor y si no lo hace , es inestable. Una solución de equilibrio es asintóticamente estable si cualquier solución que comienza en proximidades del punto de equilibrio se aproxima a dicho punto con el paso del tiempo.

Equilibrio inestable y estable

En equilibrio inestable cualquier perturbación por pequeña que sea , alejará a la "canica" de su posición de equilibrio, en cambio en equilibrio estable, se mantendrá oscilando alrededor de esta posición.

- Definición:

Un punto crítico $(x_*;y_*)$ de un sistema autónomo es estable si el punto inicial (x_0,y_0) está lo suficientemente próximo a (x_*, y_*) entonces $(x(t),y(t))$ permanece cercano a (x_*, y_*) para $t > 0$.

4.3.7. Modelo Presa – Depredador

El matemático italiano Vito Volterra (1860-1940) desarrolló el modelo clásico presa – depredador para estudiar el comportamiento cíclico de las poblaciones de peces y tiburones del mar Adriático.

En general , para construir este tipo de modelos se supone que dos especies de animales interactúan entre sí dentro del mismo medio ambiente y además se considera que la primera especie se alimenta sólo de vegetación y la segunda sólo se alimenta de la primera especie, es decir, una es un depredador y la otra es una presa.

Esta situación puede modelarse por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales.

Por ejemplo, si los depredadores son zorros y las presas conejos, sea x(t) , y(t) las poblaciones de zorros y conejos, respectivamente, en el tiempo t.

Si no hubiera conejos, entonces los zorros sin suministro de alimento , disminuyen en número según:

$$\frac{dx}{dt} = -ax \qquad \text{con} \quad a > 0$$

sin embargo, si hay conejos, es razonable que el número de encuentros o interacciones entre estas dos especies por unidad de tiempo sea conjuntamente proporcional a sus poblaciones x , y, es decir, proporcional al producto xy. Entonces cuando hay conejos, al haber suministro de alimento, los zorros se agregan al sistema en una proporción bxy , b > 0.

Así se obtiene un modelo para la población de zorros:

$$\frac{dx}{dt} = -ax + bxy$$

Además, si no hay zorros, entonces la población de conejos, con una suposición adicional de suministro sin límites de alimento, crecerá con una razón proporcional al número de conejos presentes en el tiempo t :

$$\frac{dy}{dt} = dy \qquad d > 0$$

Luego si están presentes los zorros, un modelo para la población de conejos es la ecuación anterior disminuida por cxy , c > 0 , que representa la razón a la que los conejos son comidos durante sus encuentros con los zorros:

$$\frac{dy}{dt} = dy - cxy$$

Resulta entonces el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -ax + bxy \\ \dfrac{dy}{dt} = dy - cxy \end{cases}$$

con a > 0 , b > 0 , c > 0 y d > 0.

Este sistema de ecuaciones diferenciales no lineal se conoce con el nombre de modelo presa – depredador de Lotka – Volterra (1926).

Observación: El estado trivial es siempre uno de los puntos de equilibrio de cualquier sistema de Lotka – Volterra.

Puntos de equilibrio:

$$\begin{cases} x.(-a + by) = 0 \\ y.(d - cx) = 0 \end{cases} \longrightarrow \quad x = \frac{d}{c} \quad ; \quad y = \frac{a}{b}$$

El sistema presa – depredador tiene dos puntos de equilibrio (0;0) y $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$

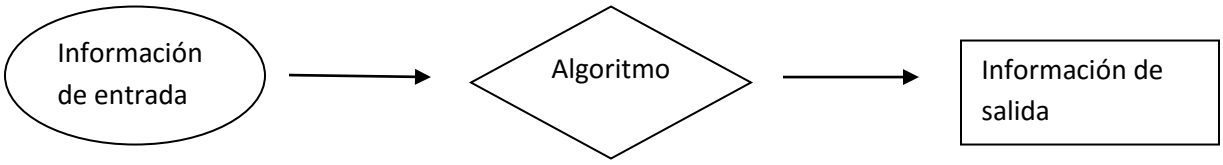
donde (0 , 0) es el caso donde no hay presas ni depredadores.

El punto de equilibrio (0 , 0) es el caso donde no hay presas ni depredadores , en cambio el punto $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$ representa un estado de equilibrio en el cual estos valores no cambian pues es una solución del sistema independiente del tiempo.

4.3.8 Análisis numérico

El análisis numérico involucra el desarrollo y evaluación de métodos que permiten calcular resultados numéricos requeridos a partir de datos numéricos. Los datos representan la información de entrada ; los resultados requeridos constituyen la información de salida y el método de cálculo se denomina algoritmo.

Los problemas de análisis numérico pueden ilustrarse con el siguiente diagrama:



Existen diferentes algoritmos disponibles que generan una determinada información de salida. El criterio de selección se basa en elegir aquel algoritmo que proporcione mayor rapidez y exactitud. La exactitud implica la existencia de error, que generalmente comienza con la inexactitud de la información de entrada pues normalmente proviene de un proceso de medida. Asimismo , el algoritmo de cálculo también introduce error, por lo tanto , la información de salida posee errores provenientes de ambas fuentes.

4.3.9 Método de Runge Kutta de orden 4 (RK4)

Los métodos de Runge – Kutta se implementaron para evitar el cálculo de derivadas de orden superior que se desarrollan en el método de Taylor.

Este método es uno de los procedimientos más populares y más precisos que permite obtener soluciones aproximadas para un problema con valores iniciales y es nombrado en honor a Carl Runge (1856 – 1927) y Wilhelm Kutta (1867 – 1944). Está diseñado para imitar el método de la serie de Taylor sin requerir derivación analítica de la ecuación diferencial original.

Sea el sistema de m ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{du_1}{dt} = u'_1 = f_1(t, u_1, u_2, ..., u_m) \\ \dfrac{du}{dt} = u'_2 = f_2(t, u_1, u_2, ..., u_m) \\ . \\ . \\ . \\ \dfrac{du_m}{dt} = u_m' = f_m(t, u_1, u_2, ..., u_m) \end{cases}$$

Además $a <= t <= b$ con valores iniciales $u_1(a) = \alpha_1$; $u_2(a) = \alpha_2$; … ; $u_m(a) = \alpha_m$

El objetivo es encontrar $u_1(t)$, $u_2(t)$, … , $u_m(t)$ que verifican el sistema y cumplen con las condiciones iniciales.

Dado un n , se obtiene el paso : $h = \dfrac{b-a}{n}$ y el intervalo queda dividido en n+1 nodos siendo $t_j = a + h.j$ con $j = 0, 1, \ldots, n$

Luego se calcula el valor de cada función en cada uno de los nodos:

$u_1(t_0)$, $u_1(t_1)$, $u_1(t_2)$ … $u_1(t_n)$

$u_2(t_0)$, $u_2(t_1)$, $u_2(t_2)$ …. $u_2(t_n)$, … en general $u_i(t_j) = u_{ij}$ es el valor de la función i – ésima en el nodo j-ésimo ; con $i = 1, 2, \ldots, n$; $j = 0, 1, \ldots, n$

Las fórmulas del algoritmo son las siguientes:

$$\begin{cases} k_{1i} = h.f_i(t_j;u_{1j};u_{2j};...;u_{mj}) \\ k_{2i} = h.f_i(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + \frac{k_{11}}{2};u_{2j} + \frac{k_{12}}{2};u_{3j} + \frac{k_{13}}{2};...;u_{mj} + \frac{k_{1m}}{2}) \\ k_{31} = h.f_i(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + \frac{k_{21}}{2};u_{2j} + \frac{k_{22}}{2};u_{3j} + \frac{k_{23}}{2},...,u_{mj} + \frac{k_{2m}}{2}) \\ k_{4i} = h.f_i(t_j + h;u_{1j} + k_{31};u_{2j} + k_{32};u_{3j} + k_{33};...;u_{mj} + k_{3m}) \\ u_{ij+1} = u_{ij} + \frac{1}{6}.(k_{1i} + 2k_{2i} + 2k_{3i} + k_{4i}) \end{cases}$$

La demostración de estas fórmulas se describe con detalle en los libros de Henrici (1962) y Ralston (1965). También existen fórmulas de Runge- Kutta de orden más alto cuyas deducciones son aún más extensas.

Generalmente para desarrollar estas fórmulas se emplean paquetes de software de manejo simbólico como Mathematica o Matlab.

A continuación se muestra un ejemplo en el que se resuelve el sistema

$$\begin{cases} u'_1 = -4\,u_1 + 3\,u_2 + 6 = f_1(t\,;u_1\,;u_2) \\ u'_2 = -2{,}4\,u_1 + 1{,}6\,u_2 + 3{,}6 = f_2(t\,,u_1\,,u_2) \end{cases}$$

con $0 <= t <= 2$; $n= 20$,

$u_{1,0} =0$; $u_{2,0} = 0$ como valores iniciales en una planilla de Excel y su comparación con su solución exacta $u_1 = -3{,}375.e^{-2t} + 1{,}875.e^{-0,4t} + 1{,}5$; $u_2 = -2{,}25.e^{-2t} + 2{,}25.e^{-0,4t}$

$$k_{11} = h.f_1(t_j;u_{1j};u_{2j})$$
$$k_{12} = h.f(t_j;u_{1j};u_{2j})$$
$$k_{21} = h.f_1(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + \frac{k_{11}}{2};u_{2j} + \frac{k_{12}}{2})$$
$$k_{22} = h.f_2(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + \frac{k_{11}}{2};u_{2j} + \frac{k_{12}}{2})$$
$$k_{31} = h.f_1(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + \frac{k_{21}}{2};u_{2j} + \frac{k_{22}}{2})$$
$$k_{32} = h.f_2(t_j + \frac{h}{2};u_{ij} + \frac{k_{21}}{2};u_{2j} + \frac{k_{22}}{2})$$
$$k_{41} = h.f_1(t_j + \frac{h}{2};u_{1j} + k_{31};u_{2j} + k_{32})$$
$$k_{42} = h.f_2(t_j + h;u_{1j} + k_{31};u_{2j} + k_{32})$$
$$u_{1j+1} = u_{1j} + \frac{1}{6}.(k_{11} + 2.k_{21} + 2.k_{31} + k_{41})$$
$$u_{2j+1} = u_{2j} + \frac{1}{6}.(k_{12} + 2.k_{22} + 2.k_{32} + k_{42})$$

Observación: La convergencia a la solución exacta de la ecuación diferencial es el objetivo de cualquier método. Es decir, si se emplean más y más términos de una serie, o intervalos h , cada vez más pequeños la sucesión de soluciones aproximadas debe converger a la solución exacta, sin embargo, al reducir el tamaño del paso, el error por truncamiento aumenta pues la computadora emplea solamente una cantidad finita de dígitos.

a	0	Valores iniciales	t	k11	k12	k21
b	2	0	0	0,6	0,36	0,534
n	20	0	0,1	0,48058579	0,28195895	0,42676248
h	0,1		0,2	0,38323516	0,21856545	0,33937294
			0,3	0,30393232	0,16714473	0,26821757
			0,4	0,23939009	0,12550764	0,21033822
			0,5	0,18691773	0,09186259	0,16331357
			0,6	0,14431285	0,06474345	0,1251618
			0,7	0,10977284	0,04295054	0,09426086
			0,8	0,08182241	0,02550231	0,06928327
			0,9	0,05925419	0,01159574	0,04914271
			1	0,04108019	0,00057399	0,03295025
			1,1	0,02649199	-0,00810013	0,01997857
			1,2	0,01482818	-0,01486588	0,00963266
			1,3	0,00554768	-0,02008237	0,00142579
			1,4	-0,00179208	-0,02404308	-0,00504012
			1,5	-0,00755301	-0,02698781	-0,01009058
			1,6	-0,01203106	-0,0291124	-0,01399171
			1,7	-0,01546811	-0,03057675	-0,016961
			1,8	-0,01806186	-0,03151133	-0,01917619
			1,9	-0,01997381	-0,03202253	-0,02078243
			2	-0,02133584	-0,03219705	-0,02189823

k22	k31	k32	k41	k42
0,3168	0,54072	0,321264	0,4800912	0,28162944
0,24684537	0,4322601	0,25049508	0,38283028	0,21829574
0,19006247	0,34386994	0,19304569	0,30360089	0,16692398
0,14404443	0,27189547	0,14648218	0,23911879	0,12532697
0,10682144	0,21334566	0,10881277	0,18669566	0,09171473
0,07678147	0,16577223	0,07840748	0,14413108	0,06462245
0,05260538	0,1271713	0,05393247	0,10962407	0,04285153
0,03321385	0,09590275	0,03429635	0,08170065	0,0254213
0,01772381	0,07062432	0,01860622	0,05915454	0,01152947
0,0054129	0,05023758	0,00613165	0,04099865	0,00051978
-0,00430971	0,03384368	-0,00372482	0,02642527	-0,00814446
-0,01192718	0,0207072	-0,01145173	0,01477359	-0,01490213
-0,01783454	0,01022647	-0,01744857	0,00550302	-0,02011201
-0,02235468	0,00190932	-0,02204184	-0,0018286	-0,0240673
-0,02575148	-0,00464677	-0,02549838	-0,00758288	-0,0270076
-0,02824047	-0,00977097	-0,02803618	-0,01205548	-0,02912856
-0,02999767	-0,01373237	-0,02983321	-0,01548807	-0,03058995
-0,03116672	-0,01675092	-0,03103477	-0,01807817	-0,0315221
-0,03186481	-0,01900635	-0,03175937	-0,01998713	-0,03203131
-0,03218747	-0,02064544	-0,03210364	-0,02134672	-0,0322042
-0,03221251	-0,02178807	-0,03214626	-0,02226449	-0,03211132

u1	u2	Valor real 1	Valor real 2	Error 1	Error 2
0	0	0	0	0	0
0,5382552	0,31962624	0,53826391	0,31963204	0,001617566	0,001815734
0,96849874	0,56878217	0,96851299	0,56879168	0,001472007	0,001670692
1,31071904	0,76073313	1,31073655	0,7607448	0,001335724	0,001533962
1,58126524	0,90632062	1,58128435	0,90633336	0,001208603	0,001405439
1,79350749	1,01440242	1,79352705	1,01441545	0,001090474	0,001284978
1,95837756	1,09221291	1,95839677	1,09222571	0,000981114	0,001172399
2,08481141	1,14565802	2,08482976	1,14567025	0,000880253	0,001067484
2,18011153	1,17955673	2,1801287	1,17956817	0,000787578	0,00096999
2,25024355	1,1978387	2,25025936	1,19784924	0,000702741	0,000879643
2,30007912	1,20370613	2,30009351	1,20371572	0,000625363	0,00079615
2,33359468	1,19976621	2,33360763	1,19977484	0,000555043	0,000719199
2,3540342	1,18813953	2,35404577	1,18814724	0,000491362	0,000648464
2,36404244	1,17054885	2,3640527	1,17055568	0,000433893	0,000583611
2,36577399	1,14839173	2,36578303	1,14839775	0,000382206	0,000524301
2,36098253	1,1228	2,36099046	1,12280528	0,000335872	0,000470192
2,35109393	1,09468839	2,35110086	1,094693	0,000294468	0,000420944
2,33726605	1,06479437	2,33727207	1,06479838	0,000257584	0,000376223
2,3204377	1,03371073	2,32044292	1,0337142	0,000224824	0,000335704
2,30136869	1,00191223	2,3013732	1,00191522	0,000195813	0,000299069
2,28067264	0,9697774	2,28067653	0,96977998	0,000170191	0,000266013

Error relativo = (ABS(real-aprox)/real)*100

Esta medida se puede emplear para comparar las bondades de la aproximación por Runge – Kutta.

Al iterar un algoritmo se obtiene una sucesión de valores que en general no coincidirán con la solución exacta pues el algoritmo sólo proporcionará una aproximación mediante el polinomio de Taylor que para Runge – Kutta de cuarto orden será de orden 4.

4.3.10 Solución numérica de un modelo Presa- Depredador

En el siguiente ejemplo se muestra un modelo clásico de Lotka – Volterra no lineal

Modelo: $$\begin{cases} u'_1 = -0{,}16.u_1 + 0{,}08u_1.u_2 \\ u'_2 = -0{,}9.u_1.u_2 + 4{,}5.u_2 \end{cases}$$

Condiciones iniciales: $u_1(0) = 4$; $u_2(0) = 4$

u_1 : depredadores ; u_2 : presas

Solución mediante Excel:

a	0	Valores iniciales	t	k11	k12
b	25	4	0	0,320000000000000	1,800000000000000
n	50	4	0,5	0,663199968448199	1,306387597359840
h	0,5		1	0,853352043432501	-0,751842900732536
			1,5	0,592147838737133	-2,071683732513190
			2	0,136409826629011	-1,590626772296600
			2,5	-0,166028020822386	-0,827090964640229
			3	-0,301650512621200	-0,386591168034704
			3,5	-0,347641236137587	-0,177238859789211
			4	-0,352664355809232	-0,074452743921492
			4,5	-0,338760956284794	-0,013675449282582
			5	-0,314763065964577	0,037108015154760
			5,5	-0,283071096691032	0,100090035166812
			6	-0,241791967997777	0,201882926807404
			6,5	-0,184070331421545	0,386019423039387
			7	-0,094892674269087	0,720375733999806
			7,5	0,054129506898901	1,255421027865020
			8	0,302699577984014	1,782257612269850
			8,5	0,643760464437418	1,376573637847910
			9	0,852131565507569	-0,626615999600718
			9,5	0,615257524559375	-2,051087795579310
			10	0,159012522374915	-1,634537863011090

			10,5	-0,153987647035535	-0,860921522757209
			11	-0,296704000949274	-0,403646514382599
			11,5	-0,346128430772835	-0,185370937602438
			12	-0,352727726603901	-0,078725000210466
			12,5	-0,339595874029167	-0,016526086162072
			13	-0,316061998215296	0,034336578694005
			13,5	-0,284794049220690	0,096214844579409
			14	-0,244124259923878	0,195191095838047
			14,5	-0,187515786758521	0,373576094003275
			15	-0,100512768471174	0,698002305771493
			15,5	0,044420353796513	1,222641018346000
			16	0,286809428507441	1,763156432121760
			16,5	0,625253605380287	1,436558326459220
			17	0,849490898357991	-0,507766373063831
			17,5	0,636146299545951	-2,025400958325650
			18	0,180658612486852	-1,674739006346980
			18,5	-0,142188844513686	-0,893576086446049
			19	-0,291781421484424	-0,420309801033558
			19,5	-0,344569005848045	-0,193317432346758
			20	-0,352714360087050	-0,082867105066102
			20,5	-0,340335691815786	-0,019241322385298
			21	-0,317247437624332	0,031759020851765
			21,5	-0,286375083876779	0,092673877038134
			22	-0,246261174864183	0,189124303049318
			22,5	-0,190659508021549	0,362309191558885
			23	-0,105621299257533	0,677645498702081
			23,5	0,035599311705374	1,192266151954720
			24	0,272262077735397	1,743323419621590
			24,5	0,607768687478016	1,487456901877110
			25	0,845732953519514	-0,396041559767310

k21	k22	k31
0,482560000000000	1,852200000000000	0,496416376320000
0,838157264600077	0,509364076879340	0,775110466742724
0,836600035174463	-1,793214490698330	0,716763917989012
0,358936971521074	-2,045172202841590	0,355619201953203
-0,067757094054061	-1,144588455428770	-0,009937859460829
-0,267756718703958	-0,538407839322726	-0,229619217712053
-0,340361766079556	-0,250261899987704	-0,323037488599991
-0,357110482953164	-0,113664994114920	-0,349675144119285
-0,349060824304200	-0,040052850150631	-0,345559686922122
-0,328834736376836	0,011712126638144	-0,326665223326670
-0,300944305589555	0,065036857668927	-0,298819372911683
-0,265443328625508	0,141760927503287	-0,262375437432086
-0,218362173772840	0,274222420034194	-0,213070845478751
-0,149762895929479	0,517164273812641	-0,140166519973099
-0,039049121656938	0,945260171284003	-0,022143636756046
0,150986897701170	1,553765759583140	0,176105369390057
0,461613762411502	1,863298041171380	0,477314504056428
0,821787077037663	0,632727379677220	0,764711480142300
0,850686619870751	-1,698762565215720	0,729326723853337
0,388115320582230	-2,080077656914870	0,377535153354093
-0,050337089116354	-1,189765464690520	0,007051540338111
-0,260494887729244	-0,561957336888852	-0,220977126021242
-0,337852544467102	-0,261310928060277	-0,319709643550935
-0,356703856011323	-0,119181914624409	-0,348917142799060
-0,349638315177453	-0,043319027023022	-0,346000976443231
-0,329940916481038	0,009081937802277	-0,327731480697390
-0,302438807329636	0,061932231457969	-0,300329775821542
-0,267394925076405	0,136873720257350	-0,264397821879877
-0,221079713717460	0,265385850799388	-0,215942055719720
-0,153960530276903	0,500734668380093	-0,144655785225374
-0,046176198666912	0,917199235278503	-0,029736005121680
0,138488702080232	1,519854086584970	0,163270466882759
0,442237625135323	1,869075963366720	0,459471242496713
0,805510489508324	0,743432374864291	0,753941484177671
0,862108308204479	-1,603220307794730	0,740032933022377
0,415574166687590	-2,108806376581130	0,397982997089900
-0,033303242677753	-1,233045893504610	0,023408046628201
-0,253291696874201	-0,584957114610898	-0,212483376920828
-0,335313444302281	-0,272121430827430	-0,316372822172385

-0,356230339409666	-0,124553488537001	-0,348097508380740
-0,350128747528804	-0,046459277506561	-0,346356161931505
-0,330944019220308	0,006606934549218	-0,328693333935995
-0,303809553064045	0,059073064937719	-0,301712594679489
-0,269186447926672	0,132428622011886	-0,266252236984436
-0,223565872418735	0,257384520157398	-0,218566673199311
-0,157782975461816	0,485842819375324	-0,148742734373081
-0,052645550830758	0,891549099606600	-0,036633583883034
0,127128399872332	1,487843640758080	0,151567403396966
0,424388688141408	1,870619964647310	0,442890549014526
0,789566322253701	0,842126615897278	0,743031015456220
0,871162118058625	-1,508246244654310	0,749038311671197

k32	k41	k42
1,681888766400000	0,662212197801184	1,287587760448680
0,243258308965654	0,828919281214872	-0,708222896160958
-1,609062807357420	0,583533129670999	-1,981858963659940
-1,873076934075250	0,148337750377448	-1,613300621893950
-1,201386623818950	-0,170655537765803	-0,830317252932828
-0,596908295452763	-0,306497443327583	-0,383196330284628
-0,274369531023679	-0,349337568914011	-0,176709489803873
-0,121530796045464	-0,353089063567400	-0,074687462598746
-0,042362354384051	-0,338878463436272	-0,013855612251500
0,011399328776016	-0,314849483808020	0,036967676093752
0,066332870702542	-0,283170607101527	0,099879247646686
0,146194409826343	-0,241864540540757	0,201591594274367
0,285533499204607	-0,183990074252921	0,385825756319016
0,541304655451854	-0,094343696107556	0,720680118499466
0,982938859418224	0,055846098003385	1,256106252705950
1,563234950405020	0,306202482994028	1,778383852755080
1,706323797187810	0,643480646988993	1,358116075985620
0,357888828637918	0,828986902929373	-0,590214262879334
-1,538978395800140	0,604173401881123	-1,956182100821530
-1,891450377811110	0,171570588752604	-1,655154755846810
-1,240811272771530	-0,158065104654620	-0,865586308969071
-0,622269188689801	-0,301718465412873	-0,400176077145097
-0,286774184171522	-0,347939095136852	-0,184754939962426
-0,127560846054770	-0,353186338021535	-0,078955956158643

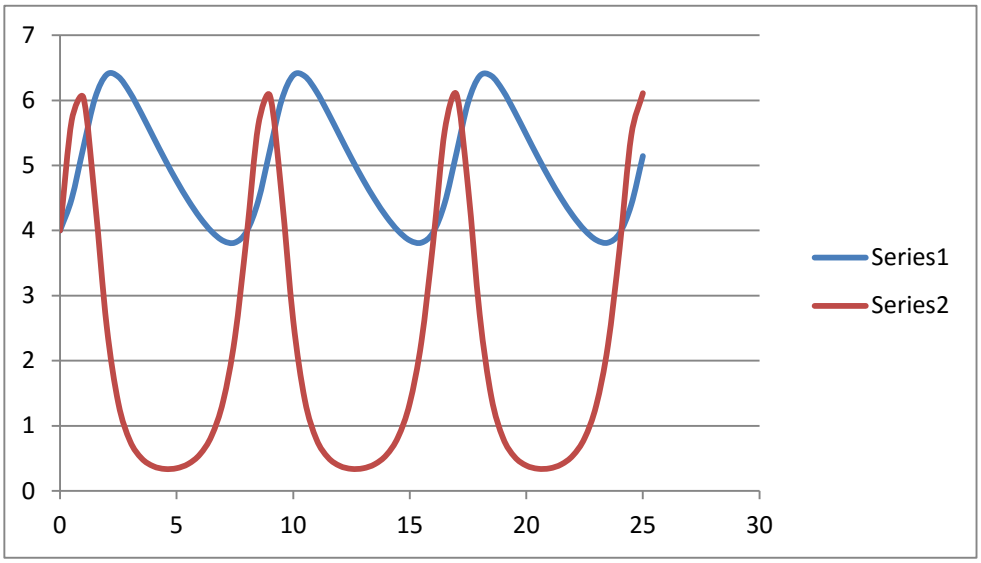
-0,045797603089046	-0,339719376582835	-0,016712666098902
0,008690081299466	-0,316148024155244	0,034196618307745
0,063120300452822	-0,284893501932456	0,096008469770297
0,141067938569171	-0,244200658980468	0,194900105849445
0,276186251863433	-0,187449357440638	0,373365359742073
0,524009817307581	-0,100002308346525	0,698261757513215
0,954392147178114	0,046048764157871	1,223329799455010
1,533093177597720	0,290231727031443	1,759779298853410
1,724414552219110	0,625564008621685	1,418576030082470
0,462701391432224	0,827648248580692	-0,477850614582733
-1,467935847999260	0,622823727367211	-1,926645997136030
-1,905479354358270	0,193646958712245	-1,692796618633470
-1,277860311424850	-0,145678856019043	-0,899695428326952
-0,646858087209569	-0,296941910395519	-0,416799752268214
-0,298902103038834	-0,346491478443289	-0,192615852128561
-0,133440800723719	-0,353207081667916	-0,083093123458909
-0,049105585122897	-0,340465462447119	-0,019434224303491
0,006139761484067	-0,317333193437008	0,031619034734998
0,060163534656032	-0,286474393122243	0,092471558390874
0,136407950829649	-0,246340885504706	0,188834048005018
0,267723387085010	-0,190605325151562	0,362083620602982
0,508320998768670	-0,105145188717929	0,677863807558440
0,928216935670235	0,037147943231173	1,192949851456900
1,504241436334600	0,275601878812525	1,740369840694850
1,737225668295970	0,608568836059537	1,470028648027860
0,557843309992576	0,825169112550670	-0,371878346617564
-1,397026817336230	0,639571385514634	-1,894168739223000

t	u1	u2
0	4	4
0,5	4,49002749	5,69262755
1	5,27646994	6,04319579
1,5	6,03373879	4,45348638
2	6,39533845	2,53323928
2,5	6,36373251	1,34775692
3	6,11918629	0,76760365
3,5	5,78955519	0,49884307
4	5,4371716	0,37845675

4,5	5,09037429	0,33626696
5	4,76293923	0,34785281
5,5	4,46336239	0,41447393
6	4,19993353	0,56073932
6,5	3,98515885	0,84527607
7	3,84211337	1,38254897
7,5	3,81520802	2,35469565
8	3,98429411	3,89933003
8,5	4,4549669	5,61259959
9	5,22925765	6,07386489
9,5	5,99864626	4,56415155
10	6,3850011	2,62260178
10,5	6,37073049	1,39572217
11	6,1342888	0,79079706
11,5	5,80766089	0,51003512
12	5,45590143	0,38373305
12,5	5,10861381	0,33812123
13	4,78009903	0,34699032
13,5	4,47901692	0,41039868
14	4,21358689	0,55156505
14,5	3,99598403	0,8268485
15	3,84852557	1,34706963
15,5	3,81414417	2,29115545
16	3,97050591	3,80587459
16,5	4,42313777	5,5339935
17	5,1851054	6,09582271
17,5	5,96453825	4,6663686
18	6,37402285	2,70857376
18,5	6,37655441	1,44253262
19	6,1481076	0,81353157
19,5	5,82450002	0,52103612
20	5,47342806	0,3889696
20,5	5,12573645	0,34006442
21	4,79624585	0,34637627
21,5	4,49378483	0,4068269
22	4,22651928	0,54335708
22,5	4,00633068	0,81026104
23	3,85485466	1,31501114
23,5	3,81368272	2,23336571
24	3,95844819	3,71950007
24,5	4,39434642	5,45767396

25	5,14403516	6,11026036

Fig. 11
Solución del modelo Presa- Depredador No lineal



Serie 1 : u_1 (depredadores)

Serie 2: u_2 (presas)

En el gráfico puede observarse el comportamiento cíclico de las dos poblaciones, sin llegar a la extinción de ninguna de las dos especies. Esta periodicidad en el tiempo se interpreta intuitivamente, pues si decrece el número de presas, también lo hace la población de depredadores al tener menor suministro de alimento, pero al decrecer el número de depredadores se incrementa el número de presas que ocasiona un aumento en el número de depredadores que generan, a su vez, una disminución en el número de presas.

No debe esperarse que los puntos de máxima presa coincidan con los puntos de mínimos depredadores, pues se estima que existe un tiempo de demora o diferencia de fase entre ellos. Asimismo, las curvas reales pueden ser asimétricas pues en la práctica existen diversos factores a tener en cuenta como el clima.

x	y
4	4
4,49002749	5,69262755
5,27646994	6,04319579
6,03373879	4,45348638
6,39533845	2,53323928
6,36373251	1,34775692
6,11918629	0,76760365
5,78955519	0,49884307
5,4371716	0,37845675
5,09037429	0,33626696
4,76293923	0,34785281
4,46336239	0,41447393
4,19993353	0,56073932
3,98515885	0,84527607
3,84211337	1,38254897
3,81520802	2,35469565
3,98429411	3,89933003
4,4549669	5,61259959
5,22925765	6,07386489
5,99864626	4,56415155
6,3850011	2,62260178
6,37073049	1,39572217

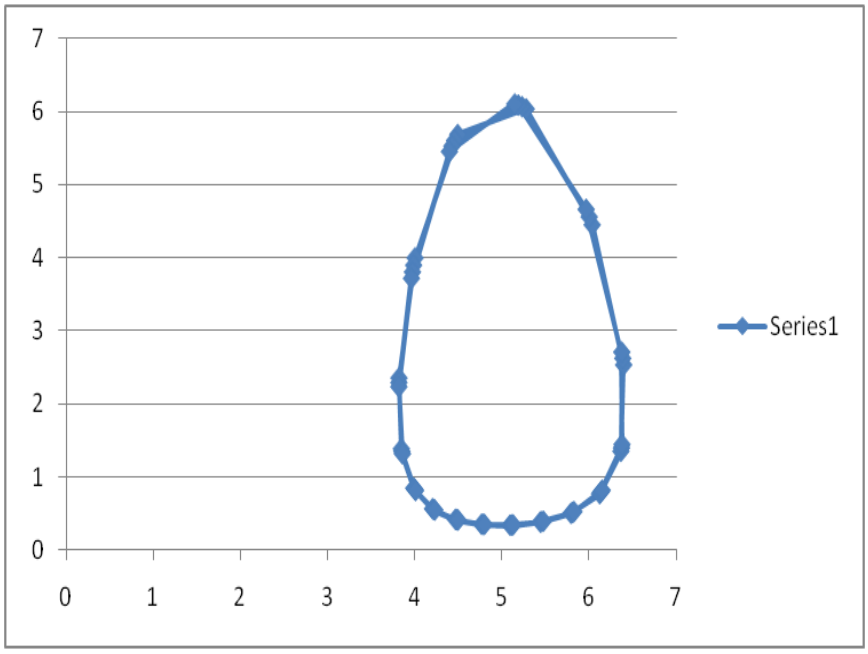


Fig 12 . Trayectoria del Plano Fase.

Punto de equilibrio:

$$\begin{cases} -0{,}16 + 0{,}08\,y = 0 \\ -0{,}9x + 4{,}5 = 0 \end{cases} \rightarrow x = 5 \;;\quad y = 2$$

Solución mediante Matlab:

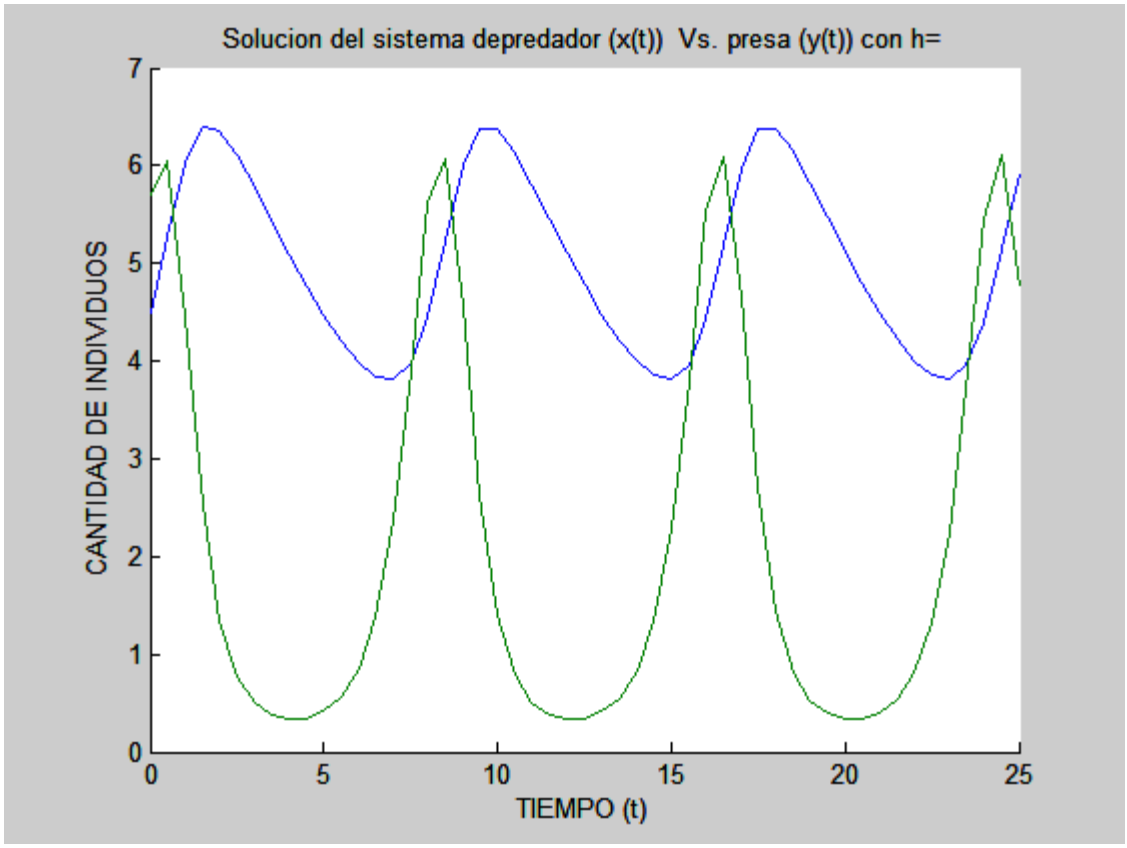


Fig. 13 Solución del sistema presa – depredador en Matlab

Código:

```
function q = rrkk(xx,yy,x,y,t,h)

u1=h*eval('xx(t,x,y)');

v1=h*eval('yy(t,x,y)');

u2=h*eval('xx(t+h/2,x+u1/2,y+v1/2)');

v2=h*eval('yy(t+h/2,x+u1/2,y+v1/2)');

u3=h*eval('xx(t+h/2,x+u2/2,y+v2/2)');

v3=h*eval('yy(t+h/2,x+u2/2,y+v2/2)');

u4=h*eval('xx(t+h,x+u3,y+v3)');
```

```
v4=h*eval('yy(t+h,x+u3,y+v3)');

xx1=x+(1/6)*(u1+2*u2+2*u3+u4);

yy1=y+(1/6)*(v1+2*v2+2*v3+v4);

q = [xx1,yy1];

clear

clc

disp('        SISTEMA DE 2 EDOs DESARROLLADO PARA EL MODELO LOTKA-VOLTERRA')

disp(' ')

r=inline('-0.16*x+0.08*x*y','t','x','y'); %función para la especie depredadora

s=inline('-0.9*x*y+4.5*y','t','x','y'); %función para la especie presa

t0=input('Ingrese el valor del tiempo inicial,t0:');

tf=input('Ingrese el valor del tiempo final en décadas, tf:') %el tiempo

h=input('Ingrese el valor del paso h:');

t = t0;

x0=input('Ingrese la cantidad de individuos depredadores al inicio, X(0):');

y0=input('Ingrese la cantidad de individuos presa al inicio, y(0):');

 a=rrkk(r,s,x0,y0,t,h);

tab = [t,a];

g = a;

while(t<tf)

x0 = a(1); %valor de x en t=0

y0 = a(2); %valor de y en t=0

t=t+h

tab=[tab;t,x0,y0]; %concatenación para formar la matriz de salida

a = rrkk(r,s,x0,y0,t,h);

g=[g;a]; %concatenación para formar un vector a graficar
```

```
end
u=0:h:tf; %dominio para graficación%
hold on
plot(u',g) %grafica de ambas especies para el modelo RK4
disp('Resultados del cálculo con el método de Runge-Kutta 4°orden:')
disp('columna 1:t          columna 2: x(t)       columna 3: y(t)')
tab
title(['Solución del sistema depredador (x(t))  Vs. presa (y(t)) con h='])
xlabel('TIEMPO (t)')
ylabel('CANTIDAD DE INDIVIDUOS')
```

SISTEMA DE 2 EDOs DESARROLLADO PARA EL MODELO LOTKA-VOLTERRA

Ingrese el valor del tiempo inicial,t0:0

Ingrese el valor del tiempo final en decadas,tf:25

tf =

25

Ingrese el valor del paso h:0.5

Ingrese la cantidad de individuos depredadores al inicio, X(0):4

Ingrese la cantidad de individuos presa al inicio, y(0):4

Resultados del cálculo con el método de Runge-Kutta 4°orden:

columna 1:t columna 2: x(t) columna 3: y(t)

tab =

t	x	y
0	4.4900	5.6926
0.5000	4.4900	5.6926
1.0000	5.2765	6.0432
1.5000	6.0337	4.4535
2.0000	6.3953	2.5332
2.5000	6.3637	1.3478
3.0000	6.1192	0.7676
3.5000	5.7896	0.4988
4.0000	5.4372	0.3785
4.5000	5.0904	0.3363
5.0000	4.7629	0.3479
5.5000	4.4634	0.4145
6.0000	4.1999	0.5607
6.5000	3.9852	0.8453
7.0000	3.8421	1.3825
7.5000	3.8152	2.3547
8.0000	3.9843	3.8993
8.5000	4.4550	5.6126
9.0000	5.2293	6.0739
9.5000	5.9986	4.5642
10.0000	6.3850	2.6226
10.5000	6.3707	1.3957
11.0000	6.1343	0.7908
11.5000	5.8077	0.5100
12.0000	5.4559	0.3837

12.5000	5.1086	0.3381
13.0000	4.7801	0.3470
13.5000	4.4790	0.4104
14.0000	4.2136	0.5516
14.5000	3.9960	0.8268
15.0000	3.8485	1.3471
15.5000	3.8141	2.2912
16.0000	3.9705	3.8059
16.5000	4.4231	5.5340
17.0000	5.1851	6.0958
17.5000	5.9645	4.6664
18.0000	6.3740	2.7086
18.5000	6.3766	1.4425
19.0000	6.1481	0.8135
19.5000	5.8245	0.5210
20.0000	5.4734	0.3890
20.5000	5.1257	0.3401
21.0000	4.7962	0.3464
21.5000	4.4938	0.4068
22.0000	4.2265	0.5434
22.5000	4.0063	0.8103
23.0000	3.8549	1.3150
23.5000	3.8137	2.2334
24.0000	3.9584	3.7195
24.5000	4.3943	5.4577
25.0000	5.1440	6.1103

>>

Observaciones:

- La gráfica del plano fase proporciona una dificultad, no proporciona una referencia sobre la velocidad a la que se recorre cada trayectoria.
- Cualquier condición inicial positiva generará una trayectoria similar a la representada.
- Una curva cerrada en el plano fase que no se cruza a sí misma en ningún punto se denomina curva cerrada simple e indica una periodicidad en la solución del sistema.
- Puede demostrarse que en este tipo de modelo , las trayectorias del plano fase son curvas cerradas y las soluciones son periódicas.

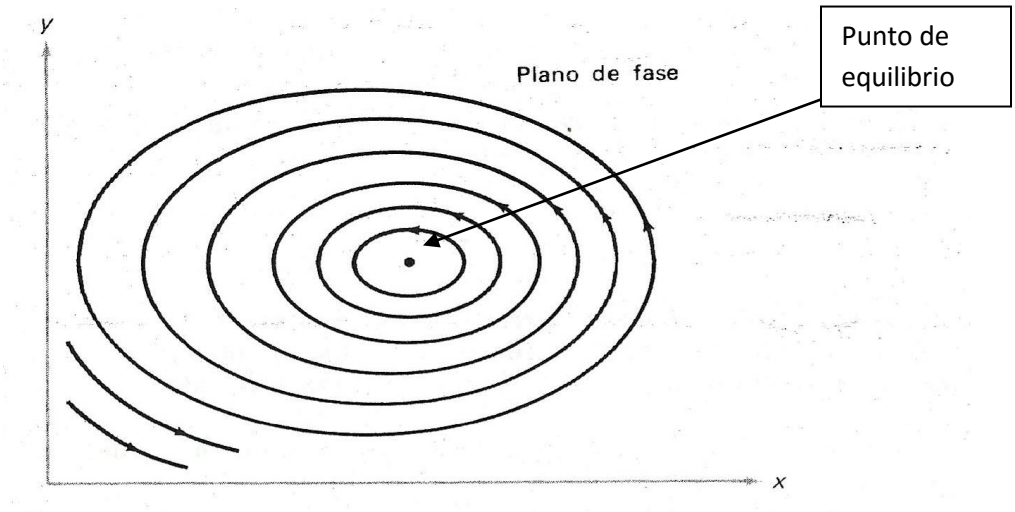


Fig. 14 (*) Trayectorias del Plano de fase

(*) Extraído de "Ecuaciones diferenciales aplicadas", Murray Spiegel, pág. 496.

4.3.11 Glosario

Acelular: Sin células.

Ácido nucleico : Son grandes polímeros formados por la repetición de manómeros denominados nucleótidos, formando así, largas cadenas con millones de nucleótidos encadenados. Su función es almacenar, transmitir y expresar la información genética de los organismos. Los ácidos nucleótidos más importantes son el ADN y el ARN.

ADN (Ácido Desoxirribonucleico): Es el material genético de las células del cuerpo humano , se encuentra en el núcleo de las células.

Aminoácidos: Son moléculas compuestas por un grupo amino NH2 mas un grupo carboxilo COOH.

ARN (Ácido Ribonucleico): Es el material genético de ciertos virus y en los organismos celulares, es una molécula. En los virus ARN , esta molécula controla dos procesos: producción de proteínas que forman la cápsula del virus y replicación mediante el cual el ARN forma una copia de sí mismo .

Cápside: Es una cubierta proteica que recubre los virus y protege su ácido nucleico.

Célula: Es una unidad morfológica y funcional de todo ser vivo.

Cepa: Es un conjunto de virus, bacterias u hongos que tienen el mismo código genético.

Enzimas: Son moléculas de naturaleza proteica compuestas por cadenas de aminoácidos.

Ganglio linfático: Es una masa de tejido linfático que almacena los glóbulos blancos.

Gen: Es una unidad de información dentro de un genoma contenido en los cromosomas.

Glicoproteínas: Son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos.

Glóbulo blanco: Conocido con el nombre de leucocito, constituyen el sistema inmunitario y son producidos por la médula ósea.

Glóbulo rojo: También llamado eritrocito o hematíe constituye una estructura de la sangre cuya función principal es la de transportar el oxígeno que reciben los pulmones y distribuirlo por todo el organismo.

Glúcidos: Son biomoléculas compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno.

Icosaedro: Es un poliedro de 20 caras.

IDL (Interactive Data Language): Es un lenguaje denominado interpretado, es decir que requiere de un programa intérprete que procesa el código escrito en este lenguaje. Posee numerosas rutinas de análisis numérico.

Integrasa: Enzima del VIH que pone el ADN vírico dentro del ADN de la célula.

Linfocito: Es un tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula espinal. Existen dos tipos de linfocitos: linfocitos T y linfocitos B. Los linfocitos B se encargan de la secreción de anticuerpos y los linfocitos T actúan en el proceso de inmunidad celular. Existen distintas clases de linfocitos T , por ejemplo los linfocitos T Cluster of Differentiation 4 (CD4+) y los linfocitos T Cluster of Differentiation 8 (CD8+).

Lentivirus: Es una subfamilia de los retrovirus con períodos de incubación extensos que retrasan la aparición de síntomas varios años después de la exposición.

Linfocito T CD8+ : Pertenecen a la línea de linfocitos T encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular neutralizando a las células infectadas por microorganismos.

Lípidos: Son un conjunto de moléculas orgánicas compuestas por carbono e hidrógeno y en menor proporción por oxígeno , aunque también puede contener fósforo, azufre y nitrógeno.

Macromolécula: Son moléculas que tienen una masa molecular elevada.

Molécula: Conjunto de al menos dos átomos que forman un sistema estable.

Nucleocápside: Es una estructura proteica formada por una serie de manómeros.

Nucleoproteína: Es una proteína que está asociada con un ácido nucleico.

Nucleótidos: Son moléculas compuestas por una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos y un grupo fosfato.

Plasma: Es el componente líquido de la sangre en el cual los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas se encuentran suspendidos.

Población: Es un grupo de organismos de la misma especie que habitan un lugar determinado , en el cual emplean recursos y se reproducen.

Polímero: Son macromoléculas formada por la unión de moléculas más pequeñas llamados manómeros.

Proteasa: Enzima que divide las cadenas largas de proteínas del VIH en pequeñas proteínas individuales.

Proteína: Es una molécula compuesta de aminoácidos.

Retrovirus: Es una clase de virus que contiene ARN en lugar de ADN como material genético.

Simulación: Se refiere a la provisión de imitaciones aritméticas de fenómenos reales, en sentido amplio, describe la idea general de la Matemática Aplicada.

Sistema linfático: Está constituido por tejido y órganos que producen glóbulos blancos que combaten las infecciones. Este sistema consta de la médula ósea, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos.

Timo: Es un órgano del sistema linfático que ejerce una importante influencia en la respuesta inmunitaria defensiva del organismo.

Trancriptasa reversa: Es una enzima que convierte la cadena simple de ARN vírico en cadena doble de ADN vírico.

Variable: Representa aquel atributo del objeto de estudio que puede tomar distintos valores.

Virión: Nombre que reciben los virus cuando están en una etapa temprana recién reproducidos y libres en el torrente sanguíneo.