

MODELO ESTOCÁSTICO PARA LA INFECCIÓN CON VIH DE LAS CÉLULAS T CD4⁺ DEL SISTEMA INMUNE

STOCHASTIC MODEL FOR THE HIV INFECTION OF T CD4⁺ CELLS IN IMMUNE SYSTEM

HERNÁN DARÍO TORO-ZAPATA* ENMANUEL ROA-VÁSQUEZ†
MÓNICA JHOANA MESA-MAZO‡

*Received: 21/Jul/2016; Revised: 18/Apr/2017;
Accepted: 28/Apr/2017*

Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones is licensed under a Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International License.
Creado a partir de la obra en <http://www.revistas.ucr.ac.cr/index.php/matematica>



*Licenciatura en Matemáticas, Universidad del Quindío, Armenia, Quindío, Colombia. E-Mail: hdtoro@uniquindio.edu.co

†Misma dirección que/Same address as: H.D. Toro.
E-Mail: enmanuelroavasquez@hotmail.com

‡Misma dirección que/Same address as: H.D. Toro. E-Mail: mjmesa@uniquindio.edu.co

Resumen

En este trabajo se estudia la dinámica de infección por VIH, a través de los procesos estocásticos de nacimiento y muerte y los sistemas de ecuaciones diferenciales que representan un sistema real. Para éste caso en específico, se describe un proceso estocástico que interpreta la dinámica de infección del VIH al interior del organismo de una persona en sus etapas iniciales de infección (post exposición o periodo de ventana); es decir, se considera que el momento mismo en que el virus ingresa en el organismo corresponde al tiempo inicial para el modelo, y a partir de entonces se tiene en cuenta el proceso de replicación y las incidencias que el virus genera cuando ataca las células T $CD4^+$, las cuales, son pieza fundamental en el sistema inmunológico del paciente. El proceso estocástico permite deducir a partir de primeros principios, un modelo básico para la infección por VIH, similar a los estudiados en la literatura; es decir, un sistema basado en ecuaciones diferenciales ordinarias de variable estocástica, donde las variables de estado corresponden a valores esperados (promedios) y en ese sentido se encuentran también ecuaciones diferenciales para la varianza de esas variables de estado, lo que proporcionará información adicional sobre el sistema. Finalmente se presenta el estudio analítico local del modelo completo y un estudio numérico de las soluciones del sistema usando valores de los parámetros obtenidos de fuentes secundarias, con el fin de ilustrar los resultados analíticos.

Palabras clave: procesos estocásticos; sistemas dinámicos; estabilidad Local; VIH; SIDA.

Abstract

In this paper we study the dynamics of HIV infection through the stochastic birth and death processes and ordinary differential equations representing a real system. For this specific case, a stochastic process is described to interpret the dynamics of HIV infection within a person's organism in the initial stages of infection (post exposure or window period); that is to say, the initial time for the model corresponds with the very moment the virus enters the organism, and from then on the process of replication is taken into account and the incidences that the virus generates when it attacks the $CD4^+$ T cells, which are integral parts of the patient's immune system. The stochastic process allows one to deduce from first principles and create a basic model for HIV infection. The model is similar to those studied in the literature. It is a system based on ordinary differential equations with stochastic states. The state variables correspond to expected values (averages). We also find differential equations for the variance of the stochastic state of the variables, which provides additional information about the system. Finally, we present the local analytical study of the complete model and a numerical study of the

system solutions using values of the parameters. The values of the parameters were obtained from secondary sources and were used to illustrate the analytical results.

Keywords: stochastic processes; dynamical system; local stability; HIV; AIDS.

Mathematics Subject Classification: 93C15, 92C50.

1 Introducción

La presencia del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se manifestó a mediados de los años ochenta. Una especulación sobre su origen consiste en que éste posee una estrecha relación genética con el Virus de Inmunodeficiencia Simia (VIS) portado por los chimpancés y que sufrió una mutación genética para llegar a los humanos [12, 18].

Las infecciones por parte del virus han ocurrido de una manera rápida y significativa, tanto que ONUSIDA presenta sus estadísticas sobre el VIH a nivel global, mostrando que aproximadamente 2 millones de personas contrajeron la infección y estimando así que aproximadamente 36,9 millones vivían con la enfermedad en todo el mundo a finales del 2014; en las personas portadoras 15,8 millones utilizan tratamiento antirretroviral y 1,2 millones murieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA. La propagación de la infección ha descendido en un 35%; tomando como relación los datos estadísticos entre el año 2000 y el año 2014, la mayor tasa de disminución se ve en los niños con un porcentaje de 58%, calculando así que solo 220.000 niños se infectaron con el VIH en el año 2014 en comparación a los 520.000 del año 2000. En el informe del 2015 de la OMS se destacan grandes avances en la lucha contra el VIH, mostrando claramente los beneficios del tratamiento antirretroviral en las personas infectadas, disminuyendo la mortalidad y haciendo así que se salven más de 7,8 millones de personas en relación con el año 2004, en el que más fallecimientos a causa del virus fueron registrados [19]. ONUSIDA muestra una comparación entre el año 2000 y el año 2015 donde se logran ver las cifras de nuevas infecciones por el VIH en adultos y niños, personas muertas por causas relacionadas con la enfermedad, los nuevos usuarios de antirretrovirales y el presupuesto en millones de dólares invertidos [21].

El mayor reto a superar es la sintetización de una vacuna, como sucede en otras enfermedades de tipo viral, pero éste proceso ha llevado a la ciencia médica a encontrarse con múltiples obstáculos, debido a que el virus afecta el sistema linfático y su principal objetivo son los linfocitos T vitales en el sistema inmunológico. Al no existir un camino contundente para la sintetización de una

vacuna, los modelos matemáticos y de simulación se constituyen en una guía sobre el comportamiento clínico de un paciente en etapas iniciales, intermedias o avanzadas de infección, fundamentalmente orientados a estudiar la dinámica de infección, las medidas de prevención y el tratamiento [24, 14, 31, 13, 32].

En particular, han sido múltiples los modelos estocásticos que se han planteado sobre el VIH y el SIDA, como por ejemplo [4, 6, 7, 8, 9, 11, 6, 27, 28, 29, 30, 36], y muchos de ellos permiten estudiar el fenómeno en etapas iniciales de la infección, toda vez que consideran la aleatoriedad propia del proceso de infección.

En este trabajo se analizará la dinámica de infección por VIH, a través de los procesos estocásticos de nacimiento y muerte [3] y los sistemas de ecuaciones diferenciales [25] que representan un sistema real. Para éste caso en específico, se deducirá y analizará un modelo estocástico que describe la dinámica de infección del VIH al interior del organismo de una persona en sus etapas iniciales de infección (post exposición o periodo de ventana); es decir, se considera que el momento mismo en que el virus ingresa en el organismo corresponde al tipo inicial para el modelo, y a partir de entonces se tiene en cuenta el proceso de replicación y las incidencias que el virus genera cuando ataca las células $T\ CD4^+$, las cuales, son pieza fundamental en el sistema inmunológico del paciente.

Como resultado preponderante se espera deducir a partir de primeros principios, un modelo para la infección por VIH similar a los estudiados (aunque con diferentes estrategias) en [4, 5, 24, 14, 16, 17, 23, 31, 13, 32, 35] y muchos otros, pero donde sea explícito que las variables de estado corresponden a valores esperados (promedios) y en ese sentido se espera encontrar también ecuaciones diferenciales para la varianza de esas variables de estado, lo que proporcionará información adicional sobre el sistema. Finalmente se hará el estudio analítico local del modelo completo y un estudio numérico de las soluciones del sistema usando valores de los parámetros obtenidos de fuentes secundarias, con el fin de ilustrar los resultados analíticos.

2 Formulación del modelo

De manera muy general, cuando el VIH ingresa al organismo, las células presentadoras de antígenos son las encargadas de llevar el virus hasta los ganglios linfáticos para presentarlo, en este lugar se encuentran grandes reservorios de células (linfocitos) $T\ CD4^+$. El virus tiene receptores especiales que le permite ingresar a la célula huésped y replicarse en ella, luego estas células infectadas liberan nuevas partículas virales que infectan a otras células [2, 10, 13].

La infección por VIH comienza cuando el virus ingresa al organismo y se encuentra con las células dendríticas o los macrófagos que están en las mucosas; ellos son presentadores de antígenos y fagocitan el virus para llevarlo hasta los ganglios donde se activan células especializadas en reconocer partículas virales que son las células T $CD4^+$. Los linfocitos son los encargados de estimular la respuesta inmune según el tipo de infección; esta respuesta puede ser respuesta *humoral* o respuesta *celular*. Las células T $CD4^+$ son células susceptibles al virus, por tanto la activación de la respuesta adecuada no funciona como corresponde, y entonces el virus no es controlado adecuadamente por el sistema inmunológico.

2.1 Probabilidades de transición infinitesimal

Se propone un modelo estocástico que describe la infección por VIH en una población de células T $CD4^+$ de una persona expuesta al virus. La idea es deducir el sistema de ecuaciones diferenciales con variables estocásticas haciendo uso de las funciones generadoras de probabilidad, de momentos y de cumulantes. Para la descripción del proceso se definen las variables aleatorias $X = X(t)$ como concentración de células T $CD4^+$ no infectadas en un tiempo t (células susceptibles), $Y = Y(t)$ la concentración de células T $CD4^+$ infectadas en un tiempo t y $Z = Z(t)$ la carga viral infecciosa en un tiempo t . Adicionalmente se consideran los parámetros σ , μ , δ , β , η y c todos positivos para describir los siguientes supuestos:

- σ : tasa constante de liberación de células T $CD4^+$ en el organismo.
- μ : tasa de eliminación natural de las células T $CD4^+$ no infectadas.
- β : tasa constante de infección del virus (viremia). Dado que el modelo parte de una persona susceptible (sana) que es expuesta al virus, se entiende que el valor del parámetro β resume una serie de características inmunológicas y del virus que determinan finalmente esta tasa constante de infección [2, 15].
- δ : tasa de muerte de las células T $CD4^+$ infectadas, en este caso se considera muerte por causas relacionadas con la infección; por ejemplo, la acelerada replicación viral que conduce a lisis celular [2, 15].
- η : número promedio de viriones producidos por una célula infectada.
- c : tasa de eliminación natural del virus.

Las probabilidades de transición infinitesimal f_{jkl} representan el aumento o disminución en una unidad en las poblaciones j , k ó l que hacen parte del modelo; es decir, un incremento [disminución] en j implica un incremento [disminución] en la concentración de la variable aleatoria X , del mismo se interpreta la relación de k con la variable aleatoria Y y de l con la variable aleatoria Z . A continuación se describen cada uno de los eventos considerados en este modelo y la probabilidad de transición infinitesimal correspondiente:

- Aumento en la concentración de células T $CD4^+$ ($j = +1$): $f_{100} = \sigma$.
- Eliminación natural de las células T $CD4^+$ ($j = -1$): $f_{-100} = \mu X$.
- Aumento en la concentración de células infectadas, ocurrido cuando una célula no infectada entra en contacto con una partícula viral. En este proceso de contagio se asume que se cumple el principio de acción de masas, el cual establece que la concentración de células que se infectan es proporcional al producto de las células sanas con las partículas virales infecciosas ($j = -1$ y $k = 1$): $f_{-110} = \beta XZ$.
- Eliminación de las células infectadas por efecto del virus ($k = -1$): $f_{0-10} = \delta Y$.
- Aumento en la población viral, está relacionado con la carga viral η que es liberada por las células infectadas que mueren por efecto del virus ($l = +1$): $f_{001} = \eta \delta Y$.
- Eliminación natural de partículas virales ($l = -1$): $f_{00-1} = cZ$.

2.2 Sistema dinámico de variables estocásticas

El objetivo de esta sección es aprovechar las relaciones que se presentan entre la función generadora de probabilidades P , de momentos M y de cumulantes K (ver Anexo) para, a partir de ésta última, obtener un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuyas variables de estado sean las esperanzas matemáticas $E[X]$, $E[Y]$ y $E[Z]$ y las varianzas respectivas, sistema que estará en condiciones de aportar información sobre la dinámica de infección en el tiempo.

En vista que no se conocen de manera explícita las funciones generadoras, se puede acudir a la forma de la Ecuación Diferencial Parcial para la Función Generadora de Probabilidad, descrita en el anexo y definida en [3] para un proceso bivariado, con el fin de extenderla a un proceso en tres variables, con lo que se tiene,

$$P_t(x, y, z, t) = \sum (x^j y^k z^l - 1) f_{jkl} \left(x \frac{\partial}{\partial x}, y \frac{\partial}{\partial y}, z \frac{\partial}{\partial z} \right) P(x, y, z, t). \quad (1)$$

Se tiene en cuenta que el operador $\left(x \frac{\partial}{\partial x}, y \frac{\partial}{\partial y}, z \frac{\partial}{\partial z}\right)$ se usa cuando las variables aleatorias aparecen en las transiciones f_{jkl} , por ejemplo para la transición f_{100} se observa que sólo está presente el parámetro σ por lo que el operador derivada no se utiliza, en la transición f_{-100} aparece el parámetro μ multiplicando a la variable aleatoria X y por tanto se debe hacer uso del operador derivada, con lo que se obtiene el termino $(x^{-1} - 1)x \frac{\partial P}{\partial x}$.

Haciendo las respectivas sustituciones de los índices j, k , y l correspondientes a cada probabilidad de transición infinitesimal en (1), y omitiendo por simplicidad la dependencia explícita de P de las variables x, y y z , se obtiene de forma explícita:

$$P_t = \sigma(x - 1)P + \mu(x^{-1} - 1) \left(x \frac{\partial}{\partial x}\right) P + \beta(x^{-1}y - 1) \left(x \frac{\partial}{\partial x}, z \frac{\partial}{\partial z}\right) P \\ + \delta(y^{-1} - 1) \left(y \frac{\partial}{\partial y}\right) P + \eta\delta(z - 1) \left(y \frac{\partial}{\partial y}\right) P + c(z^{-1} - 1) \left(z \frac{\partial}{\partial z}\right) P.$$

Con lo que se puede llegar a la *Ecuación Diferencial Parcial para la Función Generadora de Probabilidad*:

$$P_t = \sigma(x - 1)P + \mu(1 - x)P_x + \beta z(y - x)P_{xz} + \delta(1 - y)P_y \\ + \eta\delta y(z - 1)P_y + c(1 - z)P_z \quad (2)$$

donde se ha adoptado la notación de subíndice para denotar las derivadas parciales; es decir, P_x denota la derivada parcial de P respecto a x . Una importante relación es que la Función Generadora de Momentos es igual a la Función Generadora de Probabilidad con las sustituciones: $x = e^\theta, y = e^\phi$ y $z = e^\rho$ (ver Anexo), por lo tanto se puede obtener la *Ecuación Diferencial Parcial para la Función Generadora de Momentos*:

$$M_t = \sigma(e^\theta - 1)M + \mu(e^{-\theta} - 1)M_\theta + \beta e^{-\theta}(e^\phi - e^\theta)M_{\theta\rho} \\ + \delta(e^{-\phi} - 1)M_\phi + \eta\delta(e^\rho - 1)M_\phi + c(e^{-\rho} - 1)M_\rho. \quad (3)$$

En [3] se prueba que la Función Generadora de Cumulantes y la de Momentos están relacionadas mediante la expresión $K = \ln M$, con lo que es posible obtener la *Ecuación Diferencial Parcial para la Función Generadora de Cumulantes*:

$$K_t = \sigma(e^\theta - 1) + \mu(e^{-\theta} - 1)K_\theta + \beta e^{-\theta}(e^\phi - e^\theta)(K_\rho K_\theta + K_{\theta\rho}) \\ + \delta(e^{-\phi} - 1)K_\phi + \eta\delta(e^\rho - 1)K_\phi + c(e^{-\rho} - 1)K_\rho. \quad (4)$$

Por definición, la Función Generadora de Cumulantes está dada por la serie:

$$K(\theta, \phi, \rho, t) = \sum \frac{\theta^x \phi^y \rho^z}{x!y!z!} k_{xyz}(t), \quad (5)$$

donde k denota los cumulantes correspondientes, y no debe confundirse con el subíndice k utilizado en la sección 2 para describir las probabilidades de transición infinitesimal. Al hacer la expansión de la serie dada en (5), se obtiene la expresión,

$$K = \theta k_{100} + \phi k_{010} + \rho k_{001} + \frac{\theta^2}{2} k_{200} + \frac{\phi^2}{2} k_{020} + \frac{\rho^2}{2} k_{002} + \dots \quad (6)$$

Como no se conoce explícitamente la función K , se debe acudir a la ecuación (4), para lo cual se deriva (6) parcialmente con respecto a t , obteniéndose:

$$K_t = \theta \dot{k}_{100} + \phi \dot{k}_{010} + \rho \dot{k}_{001} + \frac{\theta^2}{2} \dot{k}_{200} + \frac{\phi^2}{2} \dot{k}_{020} + \frac{\rho^2}{2} \dot{k}_{002} + \dots \quad (7)$$

donde el primer término se obtiene al reemplazar a x por uno, y a y y a z por cero, el segundo termino se halla al reemplazar x por cero, y por 1 y z por cero y así sucesivamente se obtienen los demás términos.

De este modo, debe ocurrir que los lados derechos de (4) y (7) sean iguales. Para hacer una igualación de ambas expresiones, considere las expansiones en series de Taylor de las funciones exponenciales $e^\theta = 1 + \theta + \frac{\theta^2}{2} + \dots$, $e^\phi = 1 + \phi + \frac{\phi^2}{2} + \dots$ y $e^\rho = 1 + \rho + \frac{\rho^2}{2} + \dots$ y tenga en cuenta las derivadas parciales K_θ , K_ϕ y K_ρ que se obtienen de (6), tras sustituirlas en (4) se obtiene,

$$\begin{aligned} K_t = & \sigma\theta + \frac{\theta^2}{2}\sigma - \theta\mu k_{100} - \theta^2\mu k_{200} + \frac{\theta^2}{2}\mu k_{100} + \frac{\theta^3}{2}\mu k_{200} \\ & + \phi\beta k_{100}k_{001} + \theta\phi\beta k_{001}k_{200} + \phi\rho\beta k_{002}k_{100} + \theta\phi\rho\beta k_{002}k_{200} \\ & + \frac{\phi^2}{2}\beta k_{100}k_{001} + \theta\frac{\phi^2}{2}\beta k_{001}k_{200} + \frac{\phi^2}{2}\rho\beta k_{002}k_{100} + \theta\frac{\phi^2}{2}\rho\beta k_{002}k_{200} \\ & + \theta\beta k_{100}k_{001} - \theta^2\beta k_{001}k_{200} - \theta\phi\beta k_{002}k_{100} - \theta^2\rho\beta k_{002}k_{200} \\ & - \theta\phi\beta k_{100}k_{001} - \theta^2\phi\beta k_{001}k_{200} - \theta\phi\rho\beta k_{002}k_{100} + \theta^2\phi\rho\beta k_{002}k_{200} \\ & - \theta\frac{\phi^2}{2}\beta k_{100}k_{001} - \frac{\theta^2\phi^2}{2}\beta k_{001}k_{200} - \theta\frac{\phi^2}{2}\rho\beta k_{002}k_{100} \\ & - \theta^2\frac{\phi^2}{2}\rho\beta k_{002}k_{200} + \frac{\theta^2}{2}\beta k_{001}k_{100} + \frac{\theta^3}{2}\beta k_{001}k_{200} + \frac{\theta^2}{2}\rho\beta k_{002}k_{100} \\ & + \frac{\theta^3}{2}\rho\beta k_{002}k_{200} + \frac{\theta^2}{2}\phi\beta k_{001}k_{100} + \frac{\theta^3}{2}\phi\beta k_{001}k_{200} + \frac{\theta^2}{2}\phi\rho\beta k_{002}k_{100} \\ & + \frac{\theta^3}{2}\phi\rho\beta k_{002}k_{200} + \frac{\theta^2\phi^2}{4}\beta k_{001}k_{100} + \frac{\theta^3\phi^2}{4}\beta k_{001}k_{200} \\ & + \frac{\theta^2\phi^2}{4}\rho\beta k_{002}k_{100} + \frac{\theta^3\phi^2}{4}\rho\beta k_{002}k_{200} - \phi\delta k_{010} + \frac{\phi^2}{2}\delta k_{010} \\ & + \rho\eta\delta k_{010} + \frac{\phi^2}{2}\eta\delta k_{010} - \phi^2\delta k_{020} + \frac{\phi^3}{2}\delta k_{020} + \phi\rho\eta\delta k_{020} \\ & + \phi\frac{\rho^2}{2}\eta\delta k_{020} - \rho\phi k_{001} - \rho^2\phi k_{002} + \frac{\rho^2}{2}\phi k_{001} + \frac{\rho^3}{2}\phi k_{002}. \end{aligned}$$

Entre la expresión anterior y (7) se igualan los coeficientes de $\theta, \phi, \rho, \theta^2, \phi^2$ y ρ^2 lo que permite obtener el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en términos de cumulantes:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dk_{100}}{dt} = \sigma - \beta k_{100}k_{001} - \mu k_{100} \\ \frac{dk_{010}}{dt} = \beta k_{100}k_{001} - \delta k_{010} \\ \frac{dk_{001}}{dt} = \eta \delta k_{010} - c k_{001} \\ \frac{dk_{200}}{dt} = \sigma - 2\mu k_{200} + \beta k_{100}k_{001} - 2\beta k_{001}k_{200} \\ \frac{dk_{020}}{dt} = 2\beta k_{100}k_{001} + \delta k_{010} - 2\delta k_{020} \\ \frac{dk_{002}}{dt} = \eta \delta k_{010} - 2c k_{002} + c k_{001} \end{array} \right. \quad (8)$$

Teniendo en cuenta que $k_{100} = E[X]$ es la esperanza de X , $k_{010} = E[Y]$ es la esperanza de Y , $k_{001} = E[Z]$ es la esperanza de Z , $k_{200} = V[X]$ es la varianza de X , $k_{020} = V[Y]$ es la varianza de Y , $k_{002} = V[Z]$ es la varianza de Z , el sistema se puede expresar equivalentemente como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dE[X]}{dt} = \sigma - \beta E[X]E[Z] - \mu E[X] \\ \frac{dE[Y]}{dt} = \beta E[X]E[Z] - \delta E[Y] \\ \frac{dE[Z]}{dt} = \eta \delta E[Y] - c E[Z] \\ \frac{dV[X]}{dt} = \sigma - 2\mu V[X] + \beta E[X]E[Z] - 2\beta E[X]V[X] \\ \frac{dV[Y]}{dt} = 2\beta E[X]E[Z] + \delta E[Y] - 2\delta V[Y] \\ \frac{dV[Z]}{dt} = \eta \delta E[Y] - 2c V[Z] + c E[X] \end{array} \right. \quad (9)$$

que corresponde al sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con variables estocásticas que se pretendía deducir. El sistema (9) se considera sujeto a las condiciones iniciales $E[X](0) = E[X]_0$, $E[Y](0) = E[Y]_0$, $E[Z](0) = E[Z]_0$, $V[X](0) = V[X]_0$, $V[Y](0) = V[Y]_0$, $V[Z](0) = V[Z]_0$.

Nótese que el procedimiento descrito permite hacer una derivación de primeros principios de los modelos de infección por VIH como los descritos en [4, 5, 16, 17, 23] y muchos otros, con la diferencia que en nuestro modelo, las variables de estado corresponden a valores esperados y no a cantidades netas o proporciones; razón por la cual, la información que brinda la varianza de cada una de estas variables de estado es relevante, en la medida que el proceso es de varianzas finitas. En efecto, es de destacar que el modelo obtenido es razonable, en el sentido que ninguna variable se hace negativa ni crece indefinidamente, lo cual se muestra en el siguiente resultado.

Teorema 2.1 *El sistema (9) está definido en la región positivamente invariante de $\mathbb{R}^6$: $\Omega = \{0 < E[X] + E[Y] \leq \frac{\sigma}{\epsilon}, 0 \leq E[Z] \leq M_1, 0 \leq V[X] \leq M_2, 0 \leq V[Y] \leq M_3, 0 \leq V[Z] \leq M_4\}$, donde se tiene $M_1 = \frac{\sigma\eta\delta}{\epsilon c}$, $M_2 = \frac{\sigma}{2\mu} \left(1 + \frac{\beta\sigma\eta\delta}{\epsilon^2 c}\right)$, $M_3 = \frac{\sigma}{2\epsilon} \left(\frac{2\beta\sigma\eta}{\epsilon c} + 1\right)$ y $M_4 = \frac{\sigma}{2c\epsilon}(\eta\delta + c)$.*

Demostración. Se inicia la prueba mostrando que en cada hiperplano acotando el ortante no negativo de $\mathbb{R}^6$, el campo de vectores definido por (9) apunta hacia el interior de $\mathbb{R}^6$. A partir de las ecuaciones en (9), se encuentra precisamente que,

$$\begin{aligned} \left. \frac{dE[X]}{dt} \right|_{E[X]=0} &= \sigma > 0; & \left. \frac{dE[Y]}{dt} \right|_{E[Y]=0} &= \beta E[X]E[Z] \geq 0 \\ \left. \frac{dE[Z]}{dt} \right|_{E[Z]=0} &= \eta\delta E[Y] \geq 0; & \left. \frac{dV[X]}{dt} \right|_{V[X]=0} &= \sigma + \beta E[X]E[Z] \geq 0 \\ \left. \frac{dV[Y]}{dt} \right|_{V[Y]=0} &= 2\beta E[X]E[Z] \geq 0; & \left. \frac{dV[Z]}{dt} \right|_{V[Z]=0} &= \eta\delta E[Y] + cE[X] \geq 0. \end{aligned}$$

Por otro lado, se sigue de la primera ecuación de (9) que si $E[X](0) \leq \frac{\sigma}{\mu}$, entonces $E[X](t) \leq \frac{\sigma}{\mu}$ para toda $t > 0$. Por otro lado, a partir de las dos primeras ecuaciones de (9) se tiene,

$$\frac{dE[X]}{dt} + \frac{dE[Y]}{dt} \leq \sigma - \mu E[X] - \delta E[Y] \leq \sigma - \epsilon(E[X] + E[Y])$$

donde $\epsilon = \min\{\mu, \delta\}$, y por lo tanto $E[X] + E[Y] \leq \frac{\sigma}{\epsilon}$, en particular se tiene que $E[X] \leq \frac{\sigma}{\epsilon}$ y que $E[Y] \leq \frac{\sigma}{\epsilon}$. A partir de la tercera ecuación de (9) se observa que

$$\frac{dE[Z]}{dt} = \eta\delta E[Y] - cE[Z] \leq \eta\delta \frac{\sigma}{\epsilon} - cE[Z]$$

y por lo tanto $E[Z] \leq \frac{\sigma\eta\delta}{\epsilon c}$. Hasta ahora se ha mostrado que las variables de estado están acotadas superiormente. Para probar que las varianzas son finitas, basta observar que:

$$\begin{aligned} \frac{dV[X]}{dt} &= \sigma - 2\mu V[X] + \beta E[X]E[Z] - 2\beta E[X]V[X] \\ &\leq \sigma + \beta E[X]E[Z] - 2\mu V[X] \\ &\leq \sigma + \beta \frac{\sigma}{\epsilon} \frac{\sigma\eta\delta}{\epsilon c} - 2\mu V[X] \end{aligned}$$

y por lo tanto $V[X] \leq \frac{\sigma}{2\mu} \left(1 + \frac{\beta\sigma\eta\delta}{\epsilon^2 c}\right)$. Del mismo modo se deduce que $V[Y] \leq \frac{\sigma}{2\epsilon} \left(\frac{2\beta\sigma\eta}{\epsilon c} + 1\right)$ y que $V[Z] \leq \frac{\sigma}{2c\epsilon}(\eta\delta + c)$. ■

La prueba anterior está basada en procedimientos usuales en este tipo de sistemas; en particular, para el contexto de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que modelan la infección por VIH, se recomienda al lector revisar [23, 34].

3 Análisis del sistema de ecuaciones

3.1 Número básico de reproducción

El número básico de reproducción, denotado R_0 , corresponde al número de células secundarias que son infectadas en una población susceptible, por una célula infectada por cierta carga viral inicial. Para determinar el R_0 se utiliza el método descrito en [26] que establece que el R_0 es el radio espectral de la *matriz de la siguiente generación*. Defina los vectores f y b de las ecuaciones correspondientes a poblaciones responsables de la infección; esto es,

$$f = \begin{pmatrix} \beta E[X]E[Z] \\ 0 \end{pmatrix}, \quad b = \begin{pmatrix} -\delta E[Y] \\ \eta \delta E[Y] - cE[Z] \end{pmatrix}.$$

Luego, calcule las matrices de 2×2 correspondientes a las matrices Jacobianas de f y b respecto de las variables $E[Y]$ y $E[Z]$; así, $F = Df$ y $B = Db$, las cuales deben ser evaluadas en el punto de equilibrio trivial $P_1 = (\overline{E[X]}_0, 0, 0)$, donde $\overline{E[X]}_0$ representa el valor esperado de células T $CD4^+$ susceptibles en ausencia de infección (debe tenerse en cuenta que el P_1 , se obtuvo al desacoplar las primeras tres ecuaciones del sistema (9)). De este modo, las matrices F y B son,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta \overline{E[X]}_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ \eta \delta & -c \end{pmatrix}.$$

La matriz de la siguiente generación está definida por $\mathcal{M} = -FB^{-1}$, por lo tanto es necesario calcular la matriz inversa de B dada por:

$$B^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\delta} & 0 \\ -\frac{\eta}{c} & -\frac{1}{c} \end{pmatrix}.$$

Para obtener,

$$\mathcal{M} = \begin{pmatrix} \frac{\beta \eta}{c} \overline{E[X]}_0 & \frac{\beta}{c} \overline{E[X]}_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

cuyos valores propios son: $\lambda_1 = \frac{\beta\eta}{c}$ y $\lambda_2 = 0$, por lo tanto, se define entonces,

$$R_0 = \frac{\beta\eta}{c} \overline{E[X]}_0, \quad (10)$$

donde, β es la tasa constante de infección del virus, $\overline{E[X]}_0$, es el valor esperado de células T $CD4^+$ sanas en ausencia de infección y η es la concentración de partículas virales producidas durante el periodo infeccioso $\frac{1}{c}$ de una partícula viral.

3.2 Puntos de equilibrio y estabilidad local

Para obtener los puntos de equilibrio del sistema (9), se debe igualar a cero cada una de las ecuaciones que lo componen y resolver el sistema algebraico resultante, con lo que se obtiene el punto de equilibrio trivial $P_1 = \left(\frac{\sigma}{\mu}, 0, 0, \frac{\sigma}{2\mu}, 0, 0\right)$ y el punto de equilibrio no trivial

$$P_2 = \left(\overline{E[X]}_1, \overline{E[Y]}_1, \overline{E[Z]}_1, \overline{V[X]}_1, \overline{V[Y]}_1, \overline{V[Z]}_1\right)$$

donde,

$$\begin{aligned} \overline{E[X]}_1 &= \frac{c}{\beta\eta}, & \overline{E[Y]}_1 &= \frac{\mu c}{\beta\eta\delta} (R_0 - 1), & \overline{E[Z]}_1 &= \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1) \\ \overline{V[X]}_1 &= \frac{\mu c^2}{\beta^2 \eta^2 \sigma} (R_0 - \frac{1}{2}), & \overline{V[Y]}_1 &= \frac{3}{2} \frac{\mu c}{\beta\eta\delta} (R_0 - 1), & \overline{V[Z]}_1 &= \frac{\mu}{\beta} (R_0 + 1) \end{aligned}$$

donde, $R_0 = \frac{\beta\eta\sigma}{\mu c}$. Desde el punto de vista inmunológico, P_1 representa los niveles esperados de la población de células en ausencia de infección y el punto de equilibrio P_2 representa el estado del sistema en presencia de la infección.

Debido a que el sistema de variables estocásticas (9) es no lineal, se hace necesario linealizar el sistema, para poder realizar el análisis de estabilidad local. La *Matriz Jacobiana* del sistema (9) es:

$$J = \begin{pmatrix} -\mu - \beta E[Z] & 0 & -\beta E[X] & 0 & 0 & 0 \\ \beta E[Z] & -\delta & \beta E[X] & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \eta\delta & -c & 0 & 0 & 0 \\ \beta E[Z] & 0 & \beta E[X] - 2\beta V[X] & -2\beta E[Z] - 2\mu & 0 & 0 \\ 2\beta E[Z] & \delta & 2\beta E[X] & 0 & -2\delta & 0 \\ 0 & \eta\delta & c & 0 & 0 & -2c \end{pmatrix}$$

3.2.1 Análisis de estabilidad del punto de equilibrio trivial

Teorema 3.1 *El punto de equilibrio libre de infección P_1 del sistema (9) es local y asintóticamente estable si y solo si $R_0 < 1$.*

Demostración. Evaluando la matriz J en el punto de equilibrio trivial P_1 , se tiene

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta \frac{\sigma}{\mu} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & \beta \frac{\sigma}{\mu} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \eta\delta & -c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -2\mu & 0 & 0 \\ 0 & \delta & 2\beta \frac{\sigma}{\mu} & 0 & -2\delta & 0 \\ 0 & \eta\delta & c & 0 & 0 & -2c \end{pmatrix}$$

La respectiva ecuación característica es:

$$(\lambda + \mu)(\lambda + 2\mu)(\lambda + 2\delta)(\lambda + 2c) (\lambda^2\mu + \lambda(\mu c + \mu\delta) + \delta\mu c(1 - R_0)) = 0, \quad (11)$$

de donde cuatro valores propios son reales negativos: $\lambda_1 = -\mu$, $\lambda_2 = -2\mu$, $\lambda_3 = -2\delta$ y $\lambda_4 = -2c$ y del polinomio de grado 2 es posible hallar los dos valores propios restantes cuyo análisis se realiza a continuación:

Se tiene el polinomio $p(\lambda) = \mu\lambda^2 + \mu(c + \delta)\lambda + \delta\mu c(1 - R_0)$. Para utilizar el criterio de Routh Hurwitz para $n = 2$ se debe cumplir que $a_1 > 0$ y $a_2 > 0$, donde $a_1 = \mu(c + \delta)$ expresión positiva debido a la naturaleza de los parámetros y $a_2 = \delta\mu c(1 - R_0)$, cantidad positiva siempre que $R_0 < 1$. Lo anterior permite afirmar que los dos valores propios tienen parte real negativa. Así, se concluye que el punto de equilibrio trivial P_1 del sistema (9) es local y asintóticamente estable si y solo si $R_0 < 1$. ■

3.2.2 Análisis de estabilidad del punto de equilibrio no trivial

Teorema 3.2 *Si $R_0 > 1$ y los coeficientes de la ecuación característica (12) cumplen con la condición de Hurwitz $S > N$, donde*

$$S = (\eta\delta(c + \mu + \delta) + \mu c(R_0 - 1))(\mu c^2(R_0 - 1) + \delta\mu\eta(c + \delta) + \mu\delta c(R_0 - 1))$$

$$N = \mu c^2\delta(R_0 - 1).$$

El punto de equilibrio P_2 del sistema (9) es local y asintóticamente estable.

Demostración. Evaluando la matriz J en el punto de equilibrio no trivial P_2 se obtiene,

$$J_{P_2} = \begin{pmatrix} -\mu - \frac{\mu c(R_0-1)}{\eta\delta} & 0 & -\frac{c}{\eta} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu c(R_0-1)}{\eta\delta} & -\delta & \frac{c}{\eta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \eta\delta & -c & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu c(R_0-1)}{\eta\delta} & 0 & \frac{c}{\eta} + \frac{\mu c^2}{\beta^2 \eta^2 \sigma}(R_0-1) & -\frac{2\mu c(R_0-1)}{\eta\delta} - 2\mu & 0 & 0 \\ \frac{2\mu c(R_0-1)}{\eta\delta} & \delta & \frac{2c}{\eta} & 0 & -2\delta & 0 \\ 0 & \eta\delta & c & 0 & 0 & -2c \end{pmatrix}.$$

La respectiva ecuación característica es:

$$(\lambda + 2\delta)(\lambda + 2c)(\lambda\eta\delta + 2(\mu c(R_0 - 1) + \mu\eta\delta)) [\lambda^3\eta\delta + \lambda^2[\eta\delta(c + \mu + \delta) + \mu c(R_0 - 1)] + \lambda[\mu c^2(R_0 - 1) + \delta\mu\eta(c + \delta) + \mu\delta c(R_0 - 1)] + \mu c^2\delta(R_0 - 1)] = 0. \quad (12)$$

De la ecuación (12) y provisto $R_0 > 1$, se obtienen de manera directa tres valores propios negativos: $\lambda_1 = -2\delta$, $\lambda_2 = -2c$ y $\lambda_3 = -\frac{2\mu c(R_0-1) + \frac{\eta\delta}{c}}{\eta\delta}$. El polinomio de grado tres presente en la ecuación característica, obliga a analizar la estabilidad del punto de equilibrio por medio del *Criterio de Routh-Hurwitz*, que establece que para que las tres raíces tengan parte real negativa deben cumplirse las desigualdades:

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_1 a_2 > a_3$$

donde,

$$\begin{aligned} a_1 &= \eta\delta(c + \mu + \delta) + \mu c(R_0 - 1) \\ a_2 &= \mu c^2(R_0 - 1) + \delta\mu\eta(c + \delta) + \mu\delta c(R_0 - 1) \\ a_3 &= \mu c^2\delta(R_0 - 1). \end{aligned}$$

Así, $a_1 > 0$ y $a_3 > 0$ ya que $R_0 > 1$. Por lo tanto, para que el punto de equilibrio no trivial sea local y asintóticamente estable, los valores de los parámetros deben satisfacer la desigualdad $a_1 a_2 > a_3$, que en términos de los parámetros del modelo es:

$$(\eta\delta(c + \mu + \delta) + \mu c(R_0 - 1))(\mu c^2(R_0 - 1) + \delta\mu\eta(c + \delta) + \mu\delta c(R_0 - 1)) > \mu c^2\delta(R_0 - 1).$$

■

Par.	Descripción	Valor	Ref.
σ	Tasa de creación de células T $CD4^+$	$10\text{mm}^3\text{d}^{-1}$	[5, 22]
β	Tasa de infección del virus	$2.5\text{e}^{-5}\text{mm}^3\text{d}^{-1}$	[22]
μ	Tasa de eliminación de células T $CD4^+$ no infectadas.	$1\text{e}^{-2}\text{d}^{-1}$	[5]
δ	Tasa de eliminación de células T $CD4^+$ infectadas	0.26d^{-1}	[5, 22]
η	Número de viriones producidos por una célula infectada	500	[5]
c	Tasa de eliminación natural del virus	2.4d^{-1}	[22]

Tabla 1: Valores considerados para los parámetros y las variables del sistema (9) usados para las simulaciones.

3.3 Simulaciones

Las simulaciones del modelo se hacen para ilustrar los resultados analíticos descritos y utilizando valores de los parámetros obtenidos de fuentes secundarias, como se describe en la Tabla 1; adicionalmente, se informa que fue utilizado el paquete de simulación Matlab 2016a y las subrutinas que proporciona. Las Figuras 1 y 2 que se muestran a continuación, se componen de seis gráficas que describen el comportamiento del sistema (9). En las tres gráficas superiores se muestran las soluciones numéricas correspondientes a las esperanzas de cada una de las variables aleatorias que componen el sistema: valor esperado de células no infectadas $E[X]$, valor esperado de células infectadas $E[Y]$ y valor esperado de la carga viral $E[Z]$, representadas por la curva negra sólida, las otras dos curvas discontinuas (a rayas), corresponden a ese valor esperado más una desviación estándar; es decir, en el cuadro superior izquierdo, las líneas a rayas corresponden a la curva de $E[X] \pm \sigma[X]$ donde $\sigma[X] = \sqrt{V[X]}$, respectivamente, se encuentra la misma información en la gráfica superior central para $E[Y]$ y en la superior derecha para $E[Z]$. Para mayor claridad, las tres gráficas inferiores muestra la curva correspondiente a las desviaciones estándar que se han sumado/restado de cada una de las variables de estado, y se representan con la línea sólida negra.

Las figuras que se van a presentar se obtuvieron al variar los parámetros β (Figuras 1 y 2) y η (Figura 3) del sistema (9), los cuales son parámetros que están directamente relacionados con el nivel de viremia y cuyo valor podría afectarse aplicando algún esquema de control basado en terapia antiviral; por lo tanto, comprender como influyen en la dinámica puede ser de utilidad en trabajos posteriores.

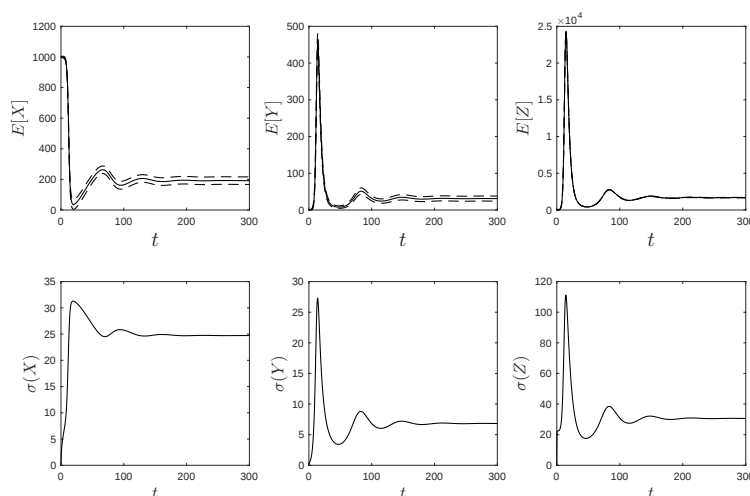


Figura 1: Comportamiento de las variables del sistema (9) para $\beta = 2.5 \times 10^{-5}$, con los valores de la Tabla 1 se obtiene $R_0 = 5.2083 > 1$.

En la Figura 1, con $\beta = 2.5 \times 10^{-5}$ se simula por un periodo de 300 días, tiempo suficiente para ilustrar el transitorio del sistema. En las gráficas superiores se observa que aproximadamente 200 días son suficientes para que el sistema alcance valores cercanos al equilibrio, después de transitar por un alto pico de viremia entre los 50 y 100 días. Puede notarse también en las gráficas inferiores que, a pesar de que las desviaciones estándar presentan oscilaciones, estas oscilaciones se corresponden con las que presentan las esperanzas y también a los 200 días, aproximadamente, empiezan a estabilizarse, lo que indica que la descripción que las esperanzas hacen del comportamiento de las poblaciones celulares es confiable.

La Figura 1 permite concluir que el valor esperado de células se encuentra en valores muy bajos los primeros días después de la exposición al virus, y pese a que luego ocurre un ascenso, no es significativo como para que el paciente se recupere; en efecto, la concentración final de células sanas ronda las 200 cel/mm^3 , nivel que implicaría que el paciente debería iniciar terapia antiviral.

Teniendo en cuenta el Teorema 3.2 y que $R_0 = 5.2083 > 1$, $S = 1293.7146$ y $N = 0.0628$ entonces el equilibrio P_2 es local y asintóticamente estable para estos valores de los parámetros.

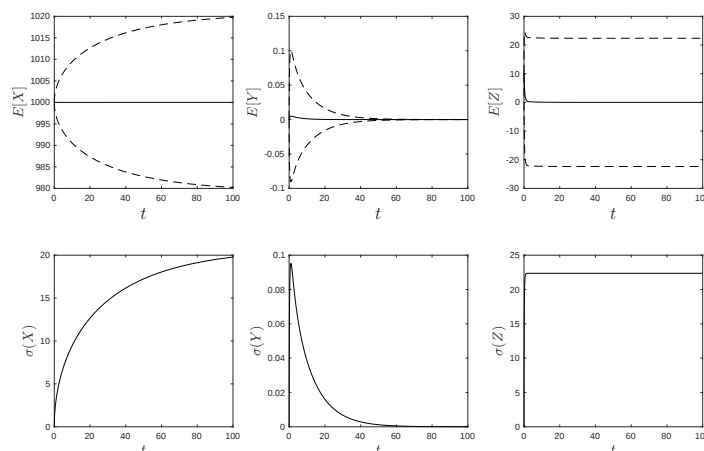


Figura 2: Comportamiento de las variables del sistema (9) para $\beta = 1.5 \times 10^{-6}$, y los demás valores mostrados en la Tabla 1, se obtiene $R_0 = 0.3125 < 1$.

Para la Figura 2 el valor del parámetro β se estableció en 1.5×10^{-6} ; una reducción significativa de este parámetro podría obtenerse como resultado de la aplicación de terapia antiviral. La simulación se hace por un periodo de 100 días, tiempo suficiente para ilustrar el transitorio del sistema. En la gráfica superior izquierda, el valor esperado de células libres de infección no desciende como en el escenario anterior, por el contrario, se mantiene en el valor inicial durante el periodo simulado. La gráfica superior central de la misma Figura muestra que el valor esperado de la población de células $CD4^+$ infectadas se mantiene en valores muy cercanos a cero durante todo el periodo infeccioso, mientras que el valor esperado de la carga viral presenta una concentración promedio máximo de 10 copias/ml iniciando el periodo infeccioso (la condición inicial), pero presenta un descenso rápido que termina en un valor cercano a cero.

Se observa que las desviaciones estándar, mostradas en las gráficas inferiores de la Figura 2, se estabilizan en valores aproximados a 20 cel/mm³, 0 cel/mm³ y 22 copias/ml, respectivamente para las células $T CD4^+$ susceptibles, infectadas y la carga viral. Lo que indica que el valor esperado de estas poblaciones se encuentra en rangos muy pequeños de variación.

De la Figura 2, se puede deducir que una persona expuesta al virus, pero con la condición inmunológica que describen los parámetros usados en este caso, no adquiere la infección como consecuencia de la exposición; en efecto, el valor esperado de células libres de infección se mantiene en el valor inicial a lo largo del

periodo de simulación; del mismo modo, que el valor esperado de la población de células infectadas y de la carga viral se encuentran en valores cercanos a cero durante el transcurso del periodo infeccioso. Este resultado se corresponde con lo obtenido analíticamente, en efecto, teniendo en cuenta que $R_0 = 0.3125 < 1$, se concluye que P_1 es local y asintóticamente estable, como se afirmó en el Teorema 3.1. En este caso, las primeras tres coordenadas del punto de equilibrio trivial son $E[X] = 1000$, $E[Y] = 0$, $E[Z] = 0$, que indica ausencia de infección.

En la Figura 3 se varía el parámetro η , que corresponde a la producción viral; es decir, se ilustra el impacto que tiene el número promedio de viriones producidos por célula infectada en la dinámica de infección. Se han considerado los valores $\eta = (300, 350, 800, 1200)$ y con $\beta = 7.5 \times 10^{-6}$, con los que se obtiene $R_0 = (0.9375, 1.0938, 2.5000, 3.7500)$ respectivamente; el tipo de línea usada es: sólida, punteada, a rayas y raya-punto, respectivamente. Observe que para $\eta = 300$ el valor de R_0 (obtenido a partir de la expresión (10)) es menor que 1 y por lo tanto la infección no se establece en el individuo expuesto, como se deduce del Teorema 3.1; esta situación se ilustra con la curva sólida en la Figura 3. Para los demás valores de η se obtienen escenarios con infección. Se observa que a medida que aumenta el valor de η ; es decir, aumenta la producción viral, entonces (i) el sistema alcanza valores de equilibrio cada vez más pequeños para el promedio de células no infectadas, y más elevados de células infectadas y carga viral, y (ii) el transitorio del sistema transcurre más rápido, lo que implica que para valores más grandes de η , el sistema alcanza el equilibrio más rápidamente. En la Figura 3 no se ilustran las desviaciones estándar para facilitar la interpretación de las gráficas, pero su comportamiento es análogo al presentado en las Figuras 1 y 2. Finalmente, esta simulación se ha hecho por un periodo de 600 días, que abarca de manera satisfactoria el transitorio de los diferentes escenarios.

Es posible deducir que la reducción del parámetro η debe ser considerada como un objetivo a alcanzar si se pretende formular algún esquema de control mediante terapia antiviral, como efectivamente hacen los inhibidores de proteasa, pero ese tipo de cuestiones se proponen para trabajos futuros.

4 Conclusiones y resultados

El modelo estocástico para la infección por VIH que se ha presentado, permite describir la fase inicial de la infección, que podríamos llamar fase de post infección o periodo de ventana (previo al diagnóstico) y brinda la información correspondiente a la esperanza, varianza y desviación estándar de cada variable

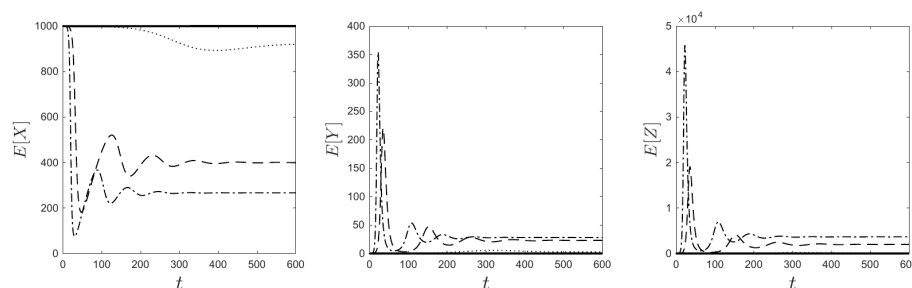


Figura 3: Comportamiento de las variables del sistema estocástico (9) para $\eta = (100, 300, 500, 700, 900, 1100)$, $R_0 = 3.9063 > 1$.

aleatoria, lo que establece en qué rango varía el conteo de células o de partículas virales durante el periodo de simulación.

Al reducirse el valor del parámetro β es posible encontrar situaciones en que $R_0 < 1$, lo que según el Teorema 3.1 permite obtener un escenario libre de infección, en el cual el paciente presente una mejor respuesta inmune, un conteo de células T $CD4^+$ alto y por tanto reducir las posibilidades de presentar síntomas de enfermedad (por lo menos teóricamente); esto hecho sirve de argumento para los modelos que tienen en cuenta problemas de control basados en terapia antiviral de la infección por medio de Inhibidores de Transcriptasa Inversa (ITI).

Del mismo modo, los inhibidores de proteasa son formulados, principalmente, para reducir la producción de partículas virales por parte de las células infectadas, por esta razón reflejan una reducción en el valor de η , lo cual, según este estudio, permitiría alcanzar escenarios libres de infección, que en la práctica corresponderían a niveles no detectables del virus.

Nótese que, si bien, el modelo está concebido para ilustrar la dinámica de infección por VIH en etapas iniciales, los resultados que se ilustran en la Figura 1 muestran un paciente infectado que podría ser diagnosticado con SIDA dados los niveles celulares (un valor esperado de 200 cel/mm³ no infectadas en equilibrio, aproximadamente), lo que lleva a considerar la importancia que tiene involucrar en este tipo de estudios la respuesta inmune (citotóxica y humoral) que el organismo despliega de manera natural para enfrentar la infección, situación que ha sido parcialmente abordada por los autores en trabajos como [24, 31, 13], así como el diagnóstico de las personas infectadas como un mecanismo importante en el control de la enfermedad [14, 33].

Es necesario recordar al lector que este tipo de modelos no consideran muchas variables y factores importantes de la dinámica a fin de que el modelo sea sencillo y tratable analíticamente. Por lo tanto, su uso para predecir el comportamiento

de pacientes reales, debe ser muy racional y siempre acompañado del buen juicio de un médico tratante. Sin embargo, el uso de parámetros reales, debería poder brindar información valiosa sobre el comportamiento de la infección en etapas iniciales.

En este sentido, Adams *et. al.* en [1] establecen que *es precisamente en tal ambiente que se deben llevar a cabo sofisticados esfuerzos de modelización cuantitativa. El desarrollo de ideas matemáticas, estadísticas y computacionales avanzadas para este esfuerzo ofrece áreas fértiles, aunque desafiantes, de investigación científica para el futuro previsible y debe ser visto como una fuente de grandes oportunidades intelectuales.* Al igual que ellos, los autores compartimos la esperanza de que este tipo de trabajos ayude a estimular y promover tal desarrollo con entusiasmo.

5 Anexo: Funciones generadoras

La teoría que se presenta aquí de manera concisa, puede ser ampliada en [3]. De manera general, un proceso estocástico es una colección de variables aleatorias, cada una de las cuales se define en el mismo espacio de probabilidad y toma valores en el mismo codominio D (frecuentemente los reales). Un caso importante son los procesos discretos

$$f_i : \Omega \rightarrow D,$$

donde i toma valores sobre un conjunto discreto I . En un proceso estocástico continuo el conjunto I es continuo, usualmente dado por espacio o tiempo, con lo que se obtiene un conjunto infinito de variables aleatorias.

Una función generadora es una serie de potencias que no siempre converge y cuyos coeficientes se encuentran indexados por los números naturales. Éstas se expresan frecuentemente como funciones formales con un argumento x que indica que toma valores específicos y que no necesariamente convergerán para todos los valores de x . Suponga una sucesión de números reales:

$$\{a_i\}_{i=0}^{\infty} = \{a_0, a_1, a_2, \dots\}.$$

Introduciendo la variable x podemos definir la función,

$$G(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} a_i x^i.$$

Si la serie converge en algún intervalo $-x_0 < x < x_0$, la función $G(x)$ es la función generadora de $\{a_i\}_{i=0}^{\infty}$. Una función generadora puede ser generalizada

a sucesiones con múltiples índices, por ejemplo, la función generadora de la secuencia $\{a_{ij}\}_{i,j=0}^{\infty}$ (donde $i, j \in \mathbb{Z}$) está dada por:

$$G(x, y) = \sum_{i,j=0}^{\infty} a_{ij} x^i y^j.$$

5.1 Función generadora de probabilidad

Un caso de particular interés en las funciones generadoras es cuando las a_i son probabilidades, en este caso se introducen las restricciones:

$$a_i \geq 0 \text{ y } \sum_{i=0}^{\infty} a_i = 1.$$

La correspondiente función $G(x)$ es una función generadora de probabilidades. Sea $p_X(t)$ la distribución de probabilidad de la variable aleatoria $X(t)$ que toma valores n con probabilidades p_n . Se tiene la función generadora de probabilidad $P(x, t)$, definida en [3] como:

$$P(x, t) = \sum_{n=0}^{\infty} x^n p_n(t). \quad (13)$$

La expresión anterior permite generar la probabilidad de la variable aleatoria X en un tiempo t . Al tener en cuenta el incremento de dicha variable en el tiempo $t + \Delta t$, representado por $\Delta x(t)$, la derivada parcial con respecto al tiempo de la ecuación (13) (ver [3]) está dada por la expresión,

$$P_t(x, t) = \sum_{j \neq 0} (x^j - 1) f_j \left(x \frac{\partial}{\partial x} \right) P(x, t), \quad (14)$$

donde f_j se denominan las transiciones aleatorias o *probabilidades de transición infinitesimal*, éstas son, en la mayoría de los casos, lineales en los operadores diferenciales y j con frecuencia toma los valores $+1$ ó -1 . Una deducción detallada de la expresión anterior, así como de su similar para la función generadora de momentos, puede ser encontrada por el lector en [3] capítulo 7.

Para un caso bivariado con variables aleatorias $X(t)$ e $Y(t)$, que toman valores m y n , y con probabilidades conjuntas p_{mn} , la función generadora de probabilidad está definida como:

$$P(x, y, t) = \sum_{m,n} x^m y^n p_{mn}(t), \quad (15)$$

cuya derivada parcial con respecto a t toma la forma:

$$P_t(x, y, t) = \sum_{j,k} (x^j y^k - 1) f_{jk} \left(x \frac{\partial}{\partial x}, y \frac{\partial}{\partial y} \right) P(x, y, t) \quad (16)$$

donde j y k no son ambas cero simultáneamente.

5.1.1 Función generadora de momentos

Dada $X(t)$ una variable aleatoria, se define la función generadora de momentos mediante la expresión:

$$M(\theta, t) = E \left[e^{\theta X(t)} \right].$$

Si $X(t)$ es una variable aleatoria discreta y toma valores j con probabilidades p_j , se tiene:

$$M(\theta, t) = \sum_{j=0}^{\infty} e^{\theta j} p_j(t). \quad (17)$$

Como se demuestra en [3], para $x = e^\theta$, la derivada parcial con respecto a t viene dada por,

$$M_t(\theta, t) = \sum_j (e^{\theta j} - 1) f_j \left(x \frac{\partial}{\partial x} \right) M(\theta, t). \quad (18)$$

Para un caso bivariado con $x = e^\theta$ e $y = e^\phi$ la función generadora de momentos está definida como:

$$M(\theta, \phi, t) = \sum_{j,k} e^{\theta j + \phi k} p_{jk}(t), \quad (19)$$

cuya derivada parcial con respecto a t es:

$$M_t(\theta, \phi, t) = \sum_{j,k} (e^{j\theta + k\phi} - 1) f_{jk} \left(\frac{\partial}{\partial \theta}, \frac{\partial}{\partial \phi} \right) M(\theta, \phi, t). \quad (20)$$

Una relación importante entre la función generadora de momentos y la función generadora de probabilidad se tiene haciendo $x = e^\theta$ con lo que se puede demostrar que:

$$M(\theta, t) = \sum_j x^j p_j(t) = P(x, t). \quad (21)$$

Que es la función generadora de probabilidad, es decir, la función generadora de momentos es igual a la función generadora de probabilidad con $x = e^\theta$. Derivando con respecto a θ en (17) se tiene:

$$M_\theta(\theta, t) = \sum_j j e^{\theta j} p_j(t)$$

de donde:

$$M_\theta(0, t) = \sum_j j p_j(t) = E[X(t)] = \mu(t). \quad (22)$$

Es decir que la primera derivada parcial de M con respecto a θ evaluada en $\theta = 0$ corresponde a la esperanza de la variable aleatoria. Derivando nuevamente con respecto a θ , se tiene:

$$M_{\theta\theta}(\theta, t) = \sum_j j^2 e^{\theta j} p_j(t),$$

de donde,

$$M_{\theta\theta}(0, t) = \sum_j j^2 p_j(t) = m'_2(t).$$

Es decir que la segunda derivada parcial de M con respecto a θ evaluada en $\theta = 0$ menos la media centrada en cero corresponde a la varianza de la variable aleatoria $X(t)$.

5.1.2 Función generadora de cumulantes

Dada $X(t)$ una variable aleatoria, se define la función generadora de cumulantes mediante la expresión:

$$K(\theta, t) = \sum_x \frac{\theta^x}{x!} k_x(t),$$

donde $k_x(t)$ es el x -ésimo cumulante y $k_0(t) \equiv 0$. Puede probarse, como de hecho se hace en [3], que

$$K(\theta, t) = \ln M(\theta, t). \quad (23)$$

Para un caso bivariado, sean $X(t)$ e $Y(t)$ variables aleatorias. La función generadora de cumulantes está definida como:

$$K(\theta, \rho, t) = \sum_{x=0}^{\infty} \frac{\theta^x \rho^y}{x! y!} k_{xy}(t) \quad (24)$$

donde $k_{00}(t) \equiv 0$ y de manera equivalente puede probarse que

$$K(\theta, \rho, t) = \ln M(\theta, \rho, t)$$

Su importancia radica en que,

$$k_1(t) = E[X(t)], \quad k_2(t) = V[X(t)]$$

donde, E y V denotan los operadores de la esperanza matemática y de la varianza, respectivamente, de la variable aleatoria $X(t)$. Para un caso bivariado se tiene,

$$k_{10}(t) = E[X(t)], \quad k_{20}(t) = V[X(t)],$$

$$k_{01}(t) = E[Y(t)], \quad k_{02}(t) = V[Y(t)]$$

donde, E y V denotan los operadores de la esperanza matemática y de la varianza, respectivamente, de las variables aleatorias $X(t)$ e $Y(t)$.

La función generadora de probabilidad y la función generadora de cumulantes satisfacen la siguiente relación

$$K(\theta, t) = \ln P(x, t)$$

con $x = e^\theta$. Para comprobarlo basta tener en cuenta las expresiones (21) y (23).

Referencias

- [1] Adams, B.; Banks, H.T.; Davidian, M.; Kwon, H.-D.; Tran, H.T.; Wynne, S.N.; Rosenberg, E.S. (2005) “HIV dynamics: Modeling, data analysis, and optimal treatment protocols”, *Journal of Computational and Applied Mathematics* **184**(1): 10–49.
- [2] Alcamí, J. (2004) “Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH”, *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica* **22**(8): 486–496.
- [3] Bailey, N.T. (1990) *The Elements of Stochastic Processes with Applications to the Natural Sciences*. John Wiley & Sons, New York.
- [4] Chao, D.L.; Davenport, M.P.; Forrest, S.; Perelson, A.S. (2004) “A stochastic model of cytotoxic T cell responses”, *Journal of Theoretical Biology* **228**(2): 227–240.
- [5] Culshaw, R.; Shigui, R.; Raymond, J. (2004) “Optimal HIV treatment by maximising immune response”, *Mathematical Biology* **48**(5): 545–562.

- [6] Dalal, N.; Greenhalgh, D.; Mao, X. (2008) “A stochastic model for internal HIV dynamics”, *Journal of Mathematical Analysis and Applications* **341**(2): 1084–1101.
- [7] Gray, R.H.; Li, X.; Wawer, M.J.; Gange, S.J.; Serwadda, D.; Sewankambo, N.K.; Moore, R.; Wabwire-Mangen, F.; Lutalo, T.; Quinn, T.C. (2003) “Stochastic simulation of the impact of antiretroviral therapy and HIV vaccines on HIV transmission; Rakai, Uganda”, *AIDS* **17**(13): 1941–1951.
- [8] Jiang, D.; Liu, Q.; Shi, N.; Hayat, T.; Alsaedi, A.; Xia, P. (2017) “Dynamics of a stochastic HIV-1 infection model with logistic growth”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **469**(C): 706–717.
- [9] Kamina, A.; Makuch, R.W.; Zhao, H. (2001) “A stochastic modeling of early HIV-1 population dynamics”, *Mathematical Biosciences* **170**(2): 187–198.
- [10] Kirschner, D. (1996) “Using mathematics to understand HIV immune dynamics”, *AMS notices* **43**(2): 191–202.
- [11] Kouyos, R.; Althaus, C.; Bonhoeffer, S. (2006) “Stochastic or deterministic: What is the effective population size of HIV-1?”, *Trends in Microbiology* **14**(12): 507–511.
- [12] Lewis, F.; Greenhalgh, D. (2001) “Three stage AIDS incubation period: A worst case scenario using addict-needle interaction assumptions”, *Mathematical Biosciences* **169**(1): 53–87.
- [13] Londoño, C.A.; Toro, H.D.; Trujillo-Salazar, C.A. (2014) “Modelo de simulación para la infección por VIH y su interacción con la respuesta inmune citotóxica”, *Revista de Salud Pública (Journal of Public Health)* **16**(1): 114–127.
- [14] Mesa, M.J.; Toro H.D.; Prieto, D.A. (2014) “Modelo de simulación para la transmisión del VIH y estrategias de control basadas en diagnóstico”, *Revista de Salud Pública (Journal of Public Health)* **16**(1): 139–152.
- [15] Montoya-Guarín, C.J.; Moreno-Fernández, E.M.; Rugeles-López, M.T. (2006) “Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1”, *Infectio* **10**(4): 250–265.
- [16] Nelson, P.W.; Murray, J.D.; Perelson, A.S. (2000) “A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay”, *Mathematical Biosciences* **163**(2): 201–215.

- [17] Nelson, P.W.; Perelson, A.S. (2002) “Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection”, *Mathematical Biosciences* **179**(1): 73–94.
- [18] Nucamendi, J.P. (2005) *El VIH/SIDA, pandemia del nuevo siglo*. México D.F.
- [19] OMS (2016) “Preguntas y respuestas sobre el VIH/SIDA”, en: www.who.int/features/qa/71/es/
- [20] ONUSIDA (2010) “Objetivo de Desarrollo del Milenio 6: Seis cosas que debes saber acerca de de respuesta al SIDA actual”, en: www.unaids.org
- [21] ONUSIDA (2015) “Hoja informativa 2015: estadísticas globales”, en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_es.pdf
- [22] Orellana, J.M. (2011) “Optimal drug scheduling for HIV therapy efficiency improvement”, *Biomedical Signal Processing and Control* **6**(4): 379–386.
- [23] Perelson, A.S.; Kirschner, D.E.; De Boer, R. (1993) “Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells”, *Mathematical Biosciences* **114**(1): 81–125.
- [24] Pérez-Ibarra, J.L.; Toro, H.D. (2014) “Modeling the cytotoxic immune response effects on human immunodeficiency virus”, *Visión Electrónica* **8**(1): 54–62.
- [25] Perko, L. (2001) *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3rd Ed. Texts in Applied Mathematics 7, Springer, New York.
- [26] Ramírez, C.; Muñoz, A.; García, M. (2008) *Modelos Biomatemáticos II*. Ediciones Uniquindio, Colombia.
- [27] Ribeiro, R.M.; Bonhoeffer, S. (1999) “A stochastic model for primary HIV infection: Optimal timing of therapy”, *AIDS* **13**(3): 351–357.
- [28] Schmitz, S.F.H. (2000) “Effects of treatment or/and vaccination on HIV transmission in homosexuals with genetic heterogeneity”, *Mathematical Biosciences* **167**(1): 1–18.
- [29] Tan, W.Y.; Byers, R.H. (1993) “A stochastic model of the HIV epidemic and the HIV infection distribution in a homosexual population”, *Mathematical Biosciences* **113**(1): 115–143.

- [30] Taylor, J.; Cumberland, W.G.; Sy, J. (1994) “A stochastic model for analysis of longitudinal AIDS data”, *Journal of the American Statistical Association* **89**(427): 727–736.
- [31] Toro, H.D.; Caicedo, A.G.; Bichara, D.; Lee, S. (2014) “Role of active and inactive cytotoxic immune response in human immunodeficiency virus dynamics”, *Osong Public Health and Research Perspectives* **5**(1): 3–8.
- [32] Trujillo, C.A.; Toro, H.D. (2014) “Análisis teórico de la transmisión y el control del VIH en un centro de reclusión”, *Mat. Serie A: Conferencias, Seminarios y Trabajos de Matematica* **19**: 19–26.
- [33] Trujillo, C.A.; Toro, H.D. (2015) “Simulation model for AIDS dynamics and optimal control through antiviral treatment”, in: Tost, G.O., & Vasilieva, O. (Eds.) *Analysis, Modelling, Optimization, and Numerical Techniques*, (Vol. 121). Springer, New York.
- [34] Wang, L. (2011) “Global mathematical analysis of an HIV-1 infection model with holling type-II incidence”, *Communications in Applied Analysis* **15**(1): 47–56.
- [35] Wang, J.; Guo, M.; Liu, X.; Zhao, Z. (2016) “Threshold dynamics of HIV-1 virus model with cell-to-cell transmission, cell-mediated immune responses and distributed delay”, *Applied Mathematics and Computation* **291**(C): 149–161.
- [36] Wick, D.; Self, S.G. (2000) “Early HIV infection in vivo: branching-process model for studying timing of immune responses and drug therapy”, *Mathematical Biosciences* **165**(2): 115–134.

