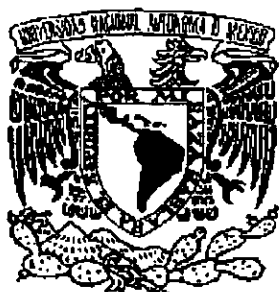


22

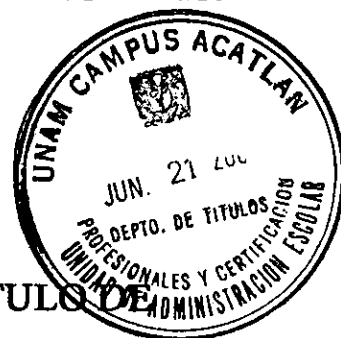


UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA DE ESTUDIOS  
PROFESIONALES "ACATLÁN"

DESARROLLO DE UN MODELO DEL  
COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO DEL VIH A  
TRAVÉS DE ECUACIONES DIFERENCIALES.

TESIS



QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y  
COMPUTACIÓN

PRESENTA

GISELA MONTIEL ESPINOSA

ASESOR: FIS. MANUEL VALADÉZ RODRÍGUEZ



280626

Julio 2000

Acatlán Estado de México.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dedicada a mi hijo André,  
quien estuvo conmigo en la  
elaboración de este trabajo  
desde antes de nacer.





Este trabajo es sólo uno de los muchos logros que he cosechado en mi vida. Pero esta cosecha no sólo se debe a mi esfuerzo y dedicación, también es producto del amor, del apoyo y la comprensión de la gente que me rodea. Es por esto que el presente trabajo está hecho en honor a las dos personas más maravillosas que he conocido: mi padre Carlos Montiel, quien me enseñó que el desempeño profesional es una labor que se realiza con amor y dedicación diaria, que nada es suficiente cuando se trata de aprender y que sólo basta querer para poder; y mi madre Rosa Isela que me ha enseñado el lado humano, bueno y malo, de las cosas que me rodean, que me ha guiado en la vida para ser hija, amiga, mujer profesionalista y ahora madre. A los dos, gracias por existir, por haberme amado desde el día en que me concibieron y por hacer de mi una mujer de provecho llena de ganas por vivir.



## Agradecimientos.

Quiero dar un agradecimiento especial a mi hermano Carlos por haber estado siempre a mi lado, por quererme y por haberme enseñado a luchar en contra de todo, persiguiendo ideales firmes con la meta de ser feliz.



Gracias a mis hermanos, de corazón, Marisol y Juan Carlos, por compartir mis lágrimas y mis risas, mis éxitos y mis fracasos, y sobretodo, gracias por estar a mi lado, y ahora al lado de mi hijo.



A mis amigos Liliana, Verónica, Martha, Arturo, Julio, Bertha, Susana, Lissethe, Miriam, Mariel, Alejandro, Roberto, Eduardo, Gerardo, Luis Ernesto, Pablo, Hilda, Patricia y Oscar, no tengo como pagarles su valiosa amistad y su comprensión durante tantos años. Gracias.



A la familia Montiel y a la familia Espinosa por apoyarme y quererme siempre.



Un agradecimiento especial al Profr. Manuel Valadez por dedicarme su tiempo en la elaboración de este trabajo.



Objetivos	2
Resumen	3
Capítulo 1. Modelos Matemáticos	5
1.1 Los modelos matemáticos	
1.2 Desarrollo de Modelos Matemáticos	
Capítulo 2. Modelar con Ecuaciones Diferenciales	13
2.1 Reseña Histórica de las Ecuaciones Diferenciales	
2.2 Definiciones y Conceptos Fundamentales	
2.3 Ecuaciones Diferenciales como Modelos Matemáticos	
Capítulo 3. Dinámicas Inmunológicas del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	32
3.1 Infección del VIH	
3.2 Tratamientos a la Infección del VIH	
Capítulo 4. Desarrollo del Modelo del Comportamiento Inmunológico del VIH.	40
4.1 Modelo Matemático	
4.2 Solución al Modelo	
4.3 Validación del Modelo	
Conclusiones	50
Anexo A	51
Anexo B	54
Anexo C	55
Glosario	56
Bibliografía	58

## Objetivos

---

- Interpretar un modelo del comportamiento inmunológico del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida.
- Obtener y validar su solución numérica.
- Hacer un puente de información entre el modelo matemático y el campo interesado en sus resultados, en este caso el campo de la medicina.

Desde que aparecieron los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el mundo, esta enfermedad ha ocupado la atención, de manera prioritaria, en diversas disciplinas relacionadas con la salud.

Pero no sólo los médicos y biólogos se han ocupado de aportar nuevas ideas en la lucha contra el SIDA, esto debido a las repercusiones que tiene dicha enfermedad en la sociedad. Médicamente, los estudios que se realizan sobre el tema tienen una gran diversidad, debido a que cuando el organismo humano se encuentra afectado por esta enfermedad queda expuesto al ataque de cualquier otro virus.

Los matemáticos no se han quedado atrás en esta lucha. Los trabajos que se han hecho en el tema se han dividido, principalmente, en dos grupos; el primero estudia la epidemiología del SIDA como enfermedad y el segundo, estudia la inmunología del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como patógeno. En el presente trabajo, estudiaremos el segundo caso.

Este trabajo se ha basado en el artículo de Denise Kirschner [9] "*Using Mathematics to understand HIV Immune Dynamics*", donde se propone un sistema de ecuaciones diferenciales como modelo representativo del fenómeno. Por lo tanto nuestro objetivo es el de interpretar el modelo, reproducir sus soluciones (por medio de métodos conocidos) y validarlas; además de ser la vía de comunicación entre el modelo matemático y el usuario de la solución, es decir, entre las matemáticas y el médico.

Dentro del desarrollo del trabajo se presenta la problemática de los tratamientos propuestos para detener al virus, ésta radica en decidir entre un tratamiento



temprano o un tratamiento tardío. Para tomar una buena decisión al respecto se compararán las soluciones para ambos casos.

Sin embargo, dado el esfuerzo operacional que requirió la solución del modelo se hizo uso de un software (Mathematica V. 3.0) que presentó la solución en forma visual (gráficas) y que nos ofreció la opción de obtener datos numéricos (i.e. una solución numérica).

Cabe mencionar que el artículo propone dos modelos para trabajar el fenómeno. El primer modelo propuesto consta de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer grado, mientras que el segundo modelo es un sistema de ecuaciones diferenciales que contiene ecuaciones ordinarias y parciales. Debido a las herramientas que se tenían para la solución de ecuaciones diferenciales, se optó por analizar el primer modelo propuesto.

# Capítulo 1

## Modelos Matemáticos

En este capítulo hablaremos sobre los modelos matemáticos, sus características y las distintas fases que conllevan su realización. En este capítulo y a lo largo del trabajo veremos como tener el conocimiento matemático no significa que hacer un modelo sea tarea sencilla, se deben investigar y conocer bien las leyes que determinan el comportamiento del fenómeno a modelar, siendo éste de cualquier ámbito científico.



# Modelos Matemáticos

## 1.1 Los Modelos Matemáticos

Cuando escuchamos el término modelo matemático comúnmente pensamos en ecuaciones complicadas y difíciles de entender. Sin embargo desde los cursos de primaria, los alumnos comenzamos a crear modelos matemáticos sencillos para describir situaciones reales. Pensemos en como podemos saber cuanto tapiz le pondremos a una pared; inmediatamente imaginamos la pared como un rectángulo y calculamos su área. Ya con el simple hecho de determinar que el área de la pared es la medida de su ancho multiplicada por la medida de su largo, estamos construyendo un modelo matemático representado por la simple fórmula  $\text{Area} = \text{Base} \times \text{Altura}$ .

Observaremos que en todos los problemas de aplicación se va directamente a una situación real (no matemática): un fenómeno de la naturaleza, un proceso de producción, un comportamiento biológico, etc. Cuando se trata de un fenómeno que puede ser modelado matemáticamente la investigación comienza por estudiar a fondo el objeto o fenómeno real para poder formalizarlo, con la elaboración del correspondiente modelo matemático. Se destacan sus rasgos y propiedades esenciales, que se describen con ayuda de ecuaciones y, sólo después de construido el modelo podemos valernos de métodos matemáticos para estudiarlo.

Un modelo matemático nunca es idéntico al fenómeno o a la situación para los que fue creado, es decir, no reproduce todas sus propiedades y particularidades, sino que con base en la simplificación e idealización, es un reflejo aproximado de estos. Por eso los resultados obtenidos con base en análisis del modelo siempre

tienen un carácter de aproximación con respecto al fenómeno. Su exactitud se determina por el grado de correspondencia, de adecuación del modelo al fenómeno. El problema de la exactitud y la autenticidad de los resultados es uno de los más delicados en las matemáticas aplicadas.

El problema mencionado se resuelve de manera más simple cuando se conocen bien las leyes que determinan el comportamiento y las propiedades del fenómeno y cuando hay gran experiencia práctica. Por este motivo es conveniente que en la creación de un modelo matemático intervengan un experto en el objeto de estudio y un matemático que plasme los conocimientos del primero en el modelo.

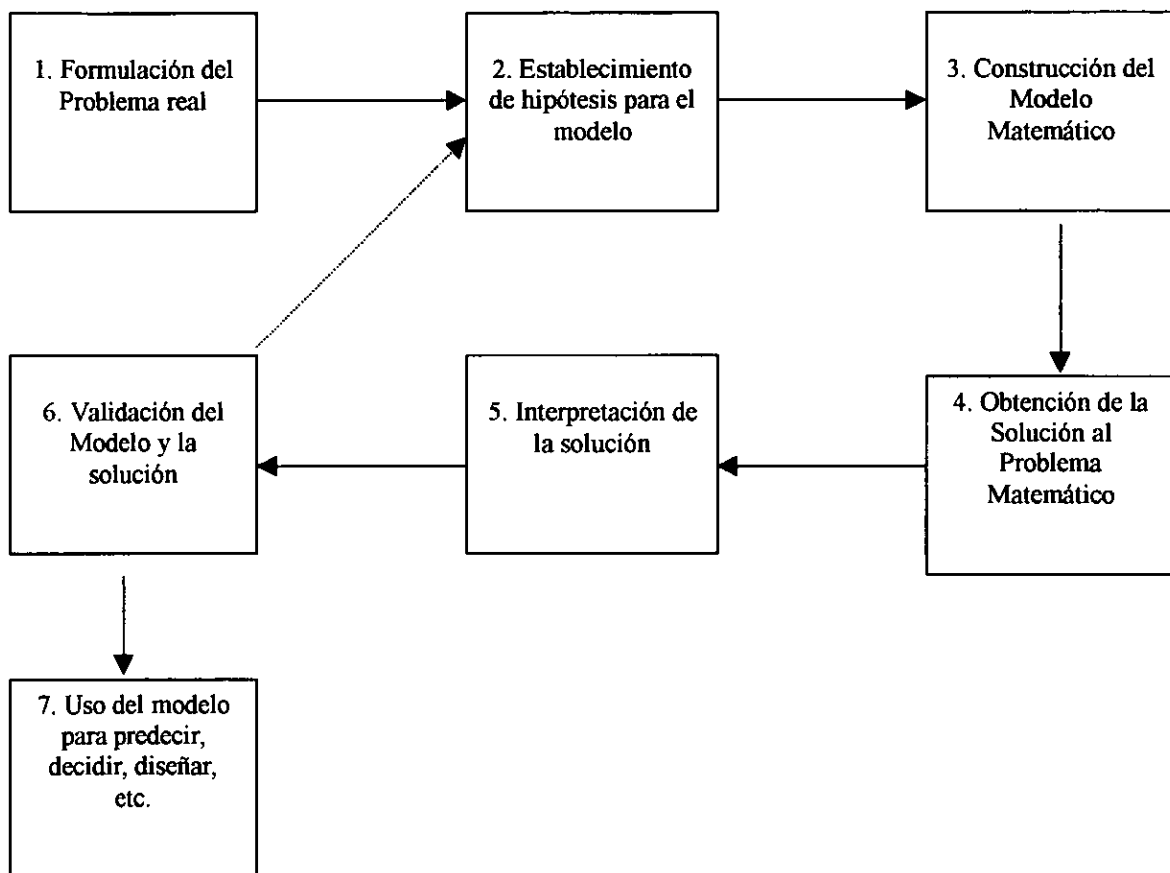
La investigación de los problemas de aplicación empieza generalmente por la construcción y análisis de un modelo matemático muy simple, aproximado, del objeto en consideración. Pero en lo sucesivo surge frecuentemente la necesidad de precisar el modelo, hacer que corresponda más completamente al objeto. Las causas pueden ser diversas: se exige una precisión más alta, se tiene nueva información sobre el objeto que debe ser reflejada en el modelo matemático, lo que puso el modelo inicial fuera de los límites de aplicabilidad.

Al construir el modelo es útil aprovechar al máximo la experiencia y los resultados obtenidos en la primera etapa. A menudo el proceso de desarrollo y precisión sucesivos del modelo se repite varias veces.

En general podemos decir que los modelos matemáticos permiten reducir la investigación de un objeto real (no matemático), a la resolución de un problema matemático, valerse de un apartado matemático universal para su estudio y, gracias a él, obtener información cuantitativa detallada sobre el objeto. En esto consisten las enormes posibilidades de las matemáticas como método de conocimiento de las leyes del universo real y su aplicación en la actividad práctica de la humanidad.

## 1.2 Desarrollo de Modelos Matemáticos

El proceso de desarrollo o elaboración de un modelo matemático tiene etapas específicas. El orden en el que se dan dichas etapas, muchas veces depende del criterio del investigador, pero por lo general siguen el orden plasmado en el siguiente diagrama



## **Formulación del Problema.**

La primera actividad que se debe realizar es el estudio del problema real que se está analizando, así como el desarrollo de un resumen detallado de las características más importantes de dicho problema. Esto incluye determinar los objetivos apropiados, las restricciones sobre lo que se puede hacer, las interrelaciones del área bajo estudio, los diferentes cursos de acción posibles, los límites de tiempo para tomar una decisión y, en general, todo lo que influya de manera importante en el problema.

El proceso de formulación del problema es crucial ya que influirá en forma significativa en la creación del modelo matemático y en su solución; consecuentemente, influirá también en las conclusiones del estudio. Por lo tanto esta fase debe ejecutarse con sumo cuidado y la formulación inicial debe revisarse constantemente a la luz de nueva información obtenida durante etapas posteriores.

## **Hipótesis para el Modelo.**

La finalidad del estudio puede ser explicar datos observados, hacer predicciones o tomar una decisión. Para realizar esto, convertimos el problema real en uno matemático introduciendo una serie de hipótesis. Se deben identificar variables importantes y se debe postular la relación entre ellas. En realidad son las hipótesis y las relaciones lo que constituyen el modelo matemático. Así que, si al comprobar el modelo existe una buena correlación entre los datos reales y la solución del modelo, podemos usar éste para el fin determinado (predecir, decidir, diseñar, etc.). De otra manera, si dicha correlación no es adecuada debemos regresar a las hipótesis hechas en el modelo y decidir cual de ellas necesita modificarse, cual eliminarse o cual añadirse.

## **Construcción del Modelo Matemático.**

Los modelos matemáticos son invaluable, ya que extraen la esencia del problema real en estudio, muestran sus interrelaciones y facilitan el análisis. Los Modelos Matemáticos tienen muchas ventajas sobre una descripción verbal o un experimento físico del problema. Una ventaja obvia es que no necesitamos arriesgar los recursos (materiales o humanos) que intervienen en el problema real. Además el modelo matemático describe un problema en forma mucho más concisa, esto tiende a hacer que toda la estructura del problema sea más comprensible y ayude a revelar las relaciones más importantes entre causa y efecto. De esta manera, indica con más claridad qué datos adicionales son parte importante para el análisis. También facilita simultáneamente el manejo del problema en su totalidad y el estudio de todas sus interrelaciones.

Un modelo matemático satisfactorio ha de cumplir dos requerimientos aparentemente contradictorios: debe ser lo suficientemente detallado como para representar la situación del mundo real con relativa exactitud y a pesar de ello debe ser bastante sencillo para permitir un análisis práctico. Si el modelo es tan detallado que representa plenamente la situación real, puede resultar demasiado complicado para resolver. Si es demasiado simple, los resultados pueden ser inexactos o aún inútiles. Por lo tanto debe haber un compromiso inevitable entre lo que es físicamente realista y lo que es matemáticamente viable.

La construcción de un modelo que salve adecuadamente esta brecha entre realismo y factibilidad es, pues, el paso crucial y delicado en el desarrollo del modelo. Se deben encontrar caminos para simplificar el modelo matemático sin sacrificar rasgos esenciales de la situación real.

## **Obtención de la Solución.**

Ya que se ha formulado el modelo matemático para el problema real en estudio, la siguiente etapa es derivar una solución a partir de éste. El método matemático que el investigador utilice para la solución del modelo quedará a su criterio, dependiendo del problema y de la facilidad que ofrezca dicho método.

Puede pensarse que esto debe ser la parte principal del estudio pero, en realidad, en la mayor parte de los casos no lo es. De hecho, encontrar la solución es la "parte sencilla", mientras que el verdadero trabajo se encuentra en las etapas anteriores; ya que una mala interpretación del problema nos lleva a la construcción de un mal modelo y en consecuencia a soluciones erróneas.

Como el modelo es una idealización y no una representación exacta del problema real, no puede existir una garantía de que la solución que proporciona éste resulte ser la mejor posible que pueda llevarse a la práctica para el fenómeno real. La prueba de éxito de un modelo matemático debe ser el hecho de si proporciona o no una mejor guía en las decisiones, que la que se puede obtener por otros medios.

## **Interpretación de los resultados.**

Obviamente, los resultados del modelo están dados matemáticamente, y por lo general la gente que toma las decisiones concernientes al problema real desconoce los términos matemáticos resultantes. Por esto, el creador del modelo debe interpretar los resultados en términos de dicho problema.



## **Validación del Modelo y la Solución.**

El criterio apropiado para juzgar la validez de un modelo es su capacidad de predecir con suficiente exactitud para que permita tomar decisiones adecuadas.

Se tienen diversos enfoques para revisar la eficacia de un modelo. Podemos comenzar por verificar si no pasamos por alto información importante, si no olvidamos la interrelación de alguna o algunas variables, si se están usando las dimensiones adecuadas, etc.

Uno de los enfoques más eficientes para la prueba de un modelo es el empleo de una prueba retrospectiva. Cuando es aplicable, esta prueba hace uso de datos históricos y reconstruye el pasado para determinar si el modelo y la solución resultante hubieran tenido un buen desempeño de haberse usado. La comparación de la efectividad de este desempeño hipotético con lo que en realidad ocurrió, indica si el uso del modelo tiende a dar mejoras significativas sobre la práctica actual. Puede indicar también si el modelo tiene fallas y requiere modificaciones. Lo que es más, al emplear las alternativas de solución y determinar sus desempeños históricos hipotéticos, se pueden reunir evidencias en cuanto a lo bien que el modelo predice la realidad.

# Capítulo 2

## Modelar con Ecuaciones Diferenciales

En este capítulo se muestran los aspectos más importante, para efectos del trabajo, de las ecuaciones diferenciales. Comenzamos con una reseña histórica para resaltar el uso de las ecuaciones diferenciales en el modelado de situaciones reales a través de la historia. Posteriormente conoceremos las definiciones y conceptos fundamentales de las ecuaciones diferenciales con la finalidad de que cualquier lector no familiarizado con el tema pueda entender el capítulo final. Por último daremos tres ejemplos de modelos matemáticos hechos con ecuaciones diferenciales, dichos modelos tienen cierta semejanza con el modelo del presente trabajo.



## Modelar con Ecuaciones Diferenciales.

### 2.1 Reseña Histórica de las Ecuaciones Diferenciales.

La teoría de las ecuaciones diferenciales se origina en los principios del cálculo, con Isaac Newton (1642-1727) y Gottfried Wilhelm Leibnitz (1646-1716) en el siglo XVII. Es más, Ince establece:

Todos nuestros vagos conocimientos sobre el nacimiento y el desarrollo de la ciencia de las ecuaciones diferenciales se resumen en una fecha importante, el 11 de noviembre de 1675, cuando por primera vez Leibnitz asentó en un papel la ecuación

$$\int y \, dy = \frac{1}{2} y^2,$$

no resolviendo con esto una simple ecuación diferencial, lo que era en sí trivial o secundario, sino que constituyó un acto de gran trascendencia, pues creó un símbolo muy útil: el signo de integración.

Aún cuando Newton realizó, relativamente, poco trabajo en la teoría de las ecuaciones diferenciales *per se*, su desarrollo del cálculo y la aclaración de los principios básicos de la mecánica proporcionaron una base para el desarrollo de sus aplicaciones, en el siglo XVIII, con mayor alcance por parte de Euler. Newton clasificó las ecuaciones de primer orden de acuerdo con las formas:  $dy/dx = f(x)$ ,  $dy/dx = f(y)$ , y  $dy/dx = f(x, y)$ . Para la última, desarrolló un método de solución, usando series infinitas, cuando  $f(x, y)$  es un polinomio en  $x$  y  $y$ . Era muy sensible a

la crítica y, como consecuencia, tardó bastante en publicar muchos de sus descubrimientos.

Leibnitz llegó a los resultados fundamentales del cálculo independientemente, aunque un poco más tarde que Newton. Nuestra notación moderna para la derivada ( $dy/dx$ ) y el signo de la integral se deben a Leibnitz. Descubrió el método de separación de variables, así como procedimientos para resolver ecuaciones homogéneas de primer orden y las ecuaciones lineales de primer orden. Sostuvo una prolífica correspondencia con otros matemáticos, especialmente con los hermanos Bernoulli. En el curso de esta correspondencia se resolvieron muchos problemas en ecuaciones diferenciales, durante las últimas décadas del siglo XVII.

A Newton y Leibnitz, siguieron los hermanos Bernoulli: Jakob (1654-1705) y Johann (1667-1748) y, el hijo de Johann, Daniel (1700-1782). Justamente, éstos son tres de los ocho miembros de la familia Bernoulli quienes, en su tiempo, fueron prominentes matemáticos y hombres de ciencia. Con ayuda del cálculo, formularon y resolvieron las ecuaciones diferenciales correspondientes a muchos problemas de mecánica. Un problema (1696-1697) al cual contribuyeron ambos hermanos y que provocó problemas entre ellos fue el de la *braquistócrona* –la determinación de la curva de descenso más rápido.-

A finales del siglo XVII, muchos de los métodos elementales de solución para ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden se conocían y la atención se dirigió hacia las ecuaciones diferenciales ordinarias de orden superior y hacia las ecuaciones diferenciales parciales. Jacob Riccati (1676-1754), matemático italiano, consideró ecuaciones de la forma  $f(y, y', y'') = 0$ . También consideró una importante ecuación no lineal, conocida como la ecuación de Riccati,  $dy/dx = a_0(x) + a_1(x)y + a_2(x)y^2$ , aunque no en forma tan general.

Leonard Euler, uno de los más grandes matemáticos de todos los tiempos, también vivió en el siglo XVII; sus trabajos reunidos llenan más de setenta

volúmenes. Aunque quedó ciego, durante los últimos diecisiete años de su vida, su trabajo no disminuyó. De particular interés es su trabajo sobre el planteamiento de problemas de la mecánica y su desarrollo de métodos de solución para estos problemas matemáticos. Refiriéndose al trabajo de Euler en la mecánica, Lagrange dijo que era "el primer gran trabajo en el que se aplica el análisis a la ciencia del movimiento". Euler también consideró la posibilidad de reducir ecuaciones de segundo orden a ecuaciones de primer orden, mediante un cambio adecuado de variables; creó el concepto de factor integrante, en 1739 dio un tratamiento general de las ecuaciones diferenciales lineales ordinarias con coeficientes constantes, contribuyó al método de las soluciones en series de potencias y dio un procedimiento numérico para resolver ecuaciones diferenciales. También hizo contribuciones importantes a la teoría de las series de Fourier y creó la primera discusión sistemática del cálculo de variaciones.

Posteriormente, en el siglo XVIII, los grandes matemáticos franceses Joseph - Louis Lagrange (1736-1813) y Pierre - Simon Laplace (1749-1827) hicieron importante aportaciones a la teoría de las ecuaciones diferenciales ordinarias y, además, dieron por primera vez un tratamiento sistemático a las ecuaciones diferenciales parciales. Posiblemente sea la ecuación de Laplace, o ecuación de potencial, la ecuación diferencial parcial más conocida en la física matemática. La ecuación del potencial se establece, para el caso bidimensional, como  $u_{xx}+u_{yy}=0$ , donde los subíndices indican derivadas parciales. El trabajo fundamental de Laplace, *Mecanique analytique*, contiene las ecuaciones generales del movimiento de un sistema dinámico, conocidas actualmente como *ecuaciones de Lagrange*. El trabajo de cinco volúmenes de Laplace, *Traité de mécanique celeste*, le ganó el título "Newton de Francia". Los últimos volúmenes se publicaron en el período de 1789-1825 e incluyeron toda la mecánica de esa época. Las posturas de Lagrange y Laplace compendiaron dos filosofías de las matemáticas. Para Laplace la naturaleza era esencial y las matemáticas eran su herramienta en el aprendizaje de sus secretos; para Lagrange las matemáticas eran un arte que justificaban su

propio ser. Sin embargo, ambos hombres realizaron avances de gran alcance, tanto en la teoría como en las aplicaciones de las matemáticas.

## 2.2 Definiciones y Conceptos Fundamentales.

Una **Ecuación Diferencial** es una expresión que contiene derivadas de una o más variables dependientes, con respecto a una o más variables independientes.

Las ecuaciones diferenciales son clasificadas por *tipo*, *orden* y *linealidad*.

**Clasificación por tipo.** Si una ecuación contiene sólo derivadas ordinarias de una variable dependiente con respecto a una sola variable independiente, se dice que la ecuación es una **ecuación diferencial ordinaria**. Por ejemplo, las expresiones

$$\frac{dy}{dx} = 2x + y \quad y \quad \frac{d^2y}{dx^2} - \frac{dy}{dx} + 6y = 0,$$

son ecuaciones diferenciales ordinarias. Una ecuación que involucra derivadas parciales de una o más variables dependientes de dos o más variables independientes se llama **ecuación diferencial parcial**. Por ejemplo, las igualdades

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + 2 \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = V \quad y \quad \frac{\partial u}{\partial y} = - \frac{\partial v}{\partial x},$$

representan ecuaciones diferenciales parciales.

**Clasificación por orden.** El **orden** de una ecuación diferencial (ordinaria o parcial) es el orden de la derivada más grande en la ecuación. Por ejemplo, la igualdad

$$\frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + 5 \left( \frac{\partial y}{\partial x} \right)^3 - 4y = e^x,$$

representa una ecuación diferencial ordinaria de segundo orden.

Una ecuación diferencial ordinaria de orden  $n$  frecuentemente se representa por el simbolismo

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

**Clasificación como lineal o no lineal.** Una ecuación diferencial ordinaria de orden  $n$ ,  $y^{(n)} = F(x, y, y', \dots, y^{(n-1)}) = 0$  se dice que es **lineal**, si la función  $F$  es lineal en las variables  $y, y', \dots, y^{(n-1)}$ . Esto significa que una ecuación es lineal si se puede escribir en la forma

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x) y = g(x)$$

En esta última igualdad podemos observar dos propiedades características de las ecuaciones diferenciales lineales:

- I. La variable dependiente  $y$  y todas sus derivadas son de primer grado; esto es, la potencia de cada término que involucra la variable  $y$  o alguna de sus derivadas es 1.
- II. Cada coeficiente depende sólo de la variable independiente  $x$ .

Las funciones de  $y$  como  $\sin y$ ,  $e^y$  o derivadas de  $y$  no pueden aparecer en una ecuación lineal. Una ecuación diferencial que no es lineal se llama **no lineal**. Las ecuaciones

$$y'' - 2y' + y = 0, \quad x^3 \frac{d^3 y}{dx^3} - 4x \frac{dy}{dx} + 6y = e^x,$$

son ecuaciones diferenciales lineales de segundo y tercer orden respectivamente.

Por otro lado, las expresiones

$$(1 + y)y' + 2y = e^x, \quad \frac{d^2 y}{dx^2} + \operatorname{sen} y = 0, \quad \frac{d^4 y}{dx^4} + y^2 = 0,$$

son ecuaciones diferenciales no lineales de primer, segundo y cuarto orden, respectivamente.

**Soluciones.** El objetivo principal del estudio de ecuaciones diferenciales es resolverlas, o encontrar sus soluciones.

Cuando una función  $\phi$  definida en un intervalo  $I$  se sustituye en una ecuación diferencial, y ésta se reduce a una identidad, se dice que  $\phi$  es una **solución** de la ecuación en el intervalo. En otras palabras, la solución de la ecuación diferencial ordinaria (1) es una función  $\phi$  que posee al menos  $n$  derivadas y que satisface

$$F(x, \phi(x), \phi'(x), \dots, \phi^{(n)}(x)) = 0 \quad \text{para toda } x \text{ en } I.$$

El intervalo  $I$  puede ser un intervalo abierto  $(a, b)$  o un intervalo cerrado  $[a, b]$  o un intervalo semiabierto  $[a, b)$   $(a, b]$ .

**Soluciones Explícitas e Implícitas.** Una solución en la cual la variable dependiente está expresada únicamente en términos de la variable independiente y constantes se dice que es una **solución explícita**. Si la solución explícita de una ecuación diferencial es igual a cero en un intervalo  $I$  se dice que es una **solución trivial**. Se dice que la relación  $G(x, y) = 0$  es una **solución implícita** de una ecuación diferencial ordinaria (1) sobre un intervalo  $I$  siempre que exista al menos una



función  $\phi$  que satisfaga la relación tan bien como la ecuación diferencial en  $I$ . En otras palabras,  $G(x, y) = 0$  define la función  $\phi$  implícitamente.

El estudio de las ecuaciones diferenciales es similar al del cálculo integral. Algunas veces la solución es la integral de la ecuación, y su gráfica se denomina **curva integral** o **curva solución**. Cuando evaluamos una antiderivada o una integral indefinida en cálculo, usamos una constante  $c$  de integración. Análogamente, cuando resolvemos una ecuación diferencial de primer orden  $F(x, y, y') = 0$ , usualmente obtenemos una solución que contiene una constante arbitraria o parámetro  $c$ . Una solución que contiene una constante arbitraria representa un conjunto de soluciones  $G(x, y, c) = 0$ , llamado **familia de soluciones de un parámetro**. Cuando resolvemos una ecuación diferencial de orden  $n$   $F(x, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0$ , buscamos una **familia de soluciones de  $n$  parámetros**  $G(x, y, c_1, c_2, \dots, c_n) = 0$ , lo que simplemente significa que una ecuación diferencial puede tener un número infinito de soluciones, correspondientes a una infinidad de valores de los parámetros. Una solución libre de parámetros arbitrarios se llama **solución particular** de una ecuación diferencial.

**Solución General.** Si cada solución de la ecuación de orden  $n$   $F(x, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0$  en el intervalo  $I$  se puede obtener de la familia  $n$  paramétrica  $G(x, y, c_1, c_2, \dots, c_n) = 0$ , con los valores apropiados de los parámetros  $c_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , decimos entonces que la familia es la **solución general** de la ecuación diferencial.

**Sistemas de Ecuaciones Diferenciales.** Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias es un conjunto de dos o más ecuaciones que contienen las mismas variables que contienen derivadas de dos o más funciones desconocidas de una sola variable independiente. Por ejemplo, si  $x$  y  $y$  denotan las variables dependientes y  $t$  la variable independiente, el siguiente es un sistema de dos ecuaciones diferenciales de primer orden

$$\frac{dx}{dt} = 3x - 4y,$$
$$\frac{dy}{dt} = x + y.$$

La solución de un sistema de ecuaciones como el anterior es un par de funciones diferenciables  $x = \phi_1(t)$  y  $y = \phi_2(t)$  que satisfacen simultáneamente cada una de las ecuaciones del sistema en algún intervalo  $I$  en común.

### 2.3 Ecuaciones Diferenciales como Modelos Matemáticos.

Las leyes del universo están, en gran parte, escritas en el lenguaje de las Matemáticas. El Álgebra es suficiente para resolver muchos problemas estáticos, pero los fenómenos naturales más interesantes implican cambios y se describen mejor mediante ecuaciones que relacionan cantidades variables.

Si al momento de analizar las características del fenómeno bajo estudio detectamos una tasa de cambio para una o más de las variables que intervienen en él, la construcción matemática del modelo que lo describe quedará en términos de una o más ecuaciones que contengan derivadas; en otras palabras, el modelo matemático es una ecuación diferencial o un sistema de ecuaciones diferenciales. Por ejemplo, frecuentemente el modelo matemático de un sistema físico involucra la variable tiempo  $t$ , entonces, una solución de éste nos ofrecerá la descripción del **estado del sistema** cuando transcurre el tiempo; en otras palabras, para distintos valores de  $t$  los valores de la(s) variable(s) dependientes describirán el sistema en el pasado, presente y futuro.

Los modelos con ecuaciones diferenciales se han empleado en una cantidad muy diversa de áreas, comenzando por sus orígenes en la mecánica. A continuación describiremos algunos de los que, en cierta forma, tienen relación con este trabajo.

**1. Modelo de Población.** Si  $P = P(t)$  denota la población total de un país en un tiempo  $t$ , entonces en un pequeño intervalo de tiempo  $\delta t$ , se asume que los nacimientos y las muertes son proporcionales al tamaño de la población y al intervalo de tiempo, es decir

$$\begin{aligned} \text{nacimientos} &= \alpha P \delta t, \\ \text{muertes} &= \beta P \delta t \quad (\alpha \text{ y } \beta \text{ constantes}). \end{aligned}$$

Así que el incremento  $\delta P$ , en la población total en el intervalo  $\delta t$  está dado por

$$\delta P = \alpha P \delta t - \beta P \delta t = (\alpha - \beta)P \delta t = \gamma P \delta t,$$

donde  $\gamma = (\alpha - \beta)$ . Dividiendo entre  $\delta t$  y tomando el límite cuando  $\delta t \rightarrow 0$ , obtenemos la ecuación diferencial

$$\frac{dP}{dt} = \gamma P. \quad (2.1)$$

Esta es una ecuación diferencial de primer orden, que se resuelve de la siguiente manera

$$\frac{1}{P} \frac{dP}{dt} = \gamma.$$

Integrando respecto a  $t$  ambos lados,

$$\int \frac{1}{P} \frac{dP}{dt} dt = \int \gamma dt ,$$

$$\int \frac{1}{P} dP = \gamma t + A ,$$

$$\ln P = \gamma t + A .$$

donde  $A$  es la constante de integración. Suponiendo que  $P = P_0$  en  $t = t_0$  tenemos que

$$\ln P_0 = \gamma t_0 + A .$$

con lo que obtenemos el valor de  $A$ . Restamos miembro a miembro las dos últimas ecuaciones. Obteniendo

$$\ln P - \ln P_0 = \gamma t - \gamma t_0 ,$$

$$\ln \frac{P}{P_0} = \gamma (t - t_0) ,$$

$$\frac{P}{P_0} = e^{\gamma(t-t_0)} ,$$

$$P(t) = P_0 e^{\gamma(t-t_0)} . \quad (2.2)$$

La ecuación diferencial (2.1), modelo matemático de crecimiento de población, sirve para describir una considerable gama de fenómenos naturales, todos los que tengan una cantidad cuya tasa de cambio sea proporcional a su valor en curso. Uno de dichos fenómenos es la eliminación de medicamentos en el organismo.

**2. Modelo de Eliminación de medicamentos.** El estudio de cómo se pierde la concentración de medicamentos en la sangre es fundamental en la farmacología. La relación entre la dosis y la respuesta juega un papel fundamental para determinar la dosis requerida y el intervalo de tiempo entre dosis para un medicamento en particular. Suponiendo que  $y = y(t)$  representa la cantidad de medicamento en la corriente sanguínea en un tiempo transcurrido  $t$ , la manera más simple de modelar el comportamiento de dicha cantidad es suponiendo que su tasa de cambio es proporcional a la concentración en la corriente sanguínea. Su representación matemática tiene la forma de la ecuación (2.1), es decir,

$$\frac{dy}{dt} = -k y, \quad (2.3)$$

donde  $k$  es la constante de eliminación de la droga, es positiva y se determina experimentalmente (dependiendo de la droga bajo estudio).

Suponiendo que al paciente se le da una dosis inicial  $y_0$ , asumiendo que se absorbe instantáneamente en la sangre en el tiempo  $t=0$ , resulta una cantidad de medicamento  $y = y_0$  en la sangre. El tiempo actual para absorción usualmente se compara con el tiempo entre dosis.

La solución, encontrada por medio de separación de variables, es

$$y = y_0 e^{-kt}.$$

Debido al signo negativo del exponente, la concentración de droga decae exponencialmente. Justo antes de la dosis en el tiempo transcurrido  $t = t_1$ , la cantidad de sustancia en la sangre está dada por

$$y(t) = y_0 e^{-kt}$$

Justo en el momento de la dosis  $y_0$  en el tiempo  $t=t_1$ , la cantidad de sustancia en la sangre está dada por

$$\begin{aligned} y(t_1) &= y_0 + y_0 e^{-kt_1}, \\ &= y_0 (1 + e^{-kt_1}) \end{aligned}$$

Esta nueva cantidad decae de acuerdo a la ecuación (2.3), hasta antes de la siguiente dosis,

$$y(t) = y_0 (1 + e^{-kt_1}) e^{-kt} \quad \text{en } t_1 < t < t_2,$$

Justo en el momento de la próxima dosis  $y_0$  en el tiempo  $t=t_2$ , la cantidad de sustancia en la sangre está dada por

$$\begin{aligned} y(t_2) &= y_0 + y_0 (1 + e^{-kt_1}) e^{-kt_2} \\ &= y_0 (1 + e^{-kt_2} + e^{-k(t_1+t_2)}). \end{aligned}$$

De nuevo, esta cantidad decae de acuerdo a la ecuación (2.3), hasta antes de la siguiente dosis,

$$y(t) = y_0 (1 + e^{-kt_2} + e^{-k(t_2+t_1)}) e^{-kt} \quad \text{en } t_2 < t < t_3.$$

Si de nuevo se le da otra dosis  $y_0$  al paciente en el tiempo  $t=t_3$ , la cantidad de sustancia en la sangre sería,

$$\begin{aligned}
 y(t_3) &= y_0 + y_0(1 + e^{-k t_2} + e^{-k(t_1+t_2)})e^{-k t_3} \\
 &= y_0(1 + e^{-k t_3} + e^{-k(t_3+t_2)} + e^{-k(t_3+t_2+t_1)}).
 \end{aligned}$$

y si continuamos así

$$y(t_n) = y_0 (1 + e^{-k t_n} + e^{-k(t_n+t_{n-1})} + \dots + e^{-k(t_n+\dots+t_1)}).$$

para  $n = 1, 2, \dots$

Si los tiempos entre dosis son iguales, es decir  $t_1=t_2=\dots=t_n=T$

$$y(T) = y_0 (1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT}). \quad (2.4)$$

Dado que (2.4) es una progresión geométrica la cantidad de droga en la sangre, conforme el número de dosis se incrementa, es

$$y(nT_+) = y_0 \frac{(1 - e^{-(n+1)kT})}{(1 - e^{-kT})}. \quad (2.5)$$

Si el número  $n$  de dosis es grande, es decir  $n$  tiende a infinito,  $e^{-(n+1)kT} \rightarrow 0$ , resulta

$$y(T) = \frac{y_0}{(1 - e^{-kT})}.$$

Dado que esta última ecuación es independiente de  $n$ , el modelo predice que la cantidad de droga tiende a un nivel de saturación  $y_s$ , donde

$$y_s = \frac{y_0}{(1 - e^{-kT})} \quad (2.6)$$

Este modelo se puede usar para determinar:

- I. El intervalo de tiempo  $T$  requerido entre dosis para una dosis inicial, dada  $y_0$  y un nivel final prescrito  $y_s$ ;
- II. El nivel de dosis  $y_0$  requerido para obtener un nivel final  $y_s$ , con un intervalo prescrito  $T$  entre dosis.

**3. Modelo de Epidemias.** Para modelar enfermedades infecciosas en una población cerrada, asumimos que cualquier individuo que se ha recuperado de la enfermedad tiene inmunidad permanente y que la enfermedad tiene un periodo corto de incubación. Dividimos la población en tres clases,

- I. Infectados,  $I$ , quienes transmiten la enfermedad;
- II. Susceptibles,  $S$ , quienes están expuestos a contraer la enfermedad;
- III. Aislados,  $R$ , quienes tuvieron la enfermedad, y están muertos o recuperados e inmunes.

Si  $N$  es el total de la población, tenemos que

$$I + S + R = N, \text{ constante} \quad (2.7)$$

Entonces, podemos escribir el modelo en términos de ecuaciones diferenciales



$$\frac{dS}{dt} = -r SI \quad (2.8)$$

$$\frac{dl}{dt} = r SI - \gamma l \quad (2.9)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma l. \quad (2.10)$$

Donde  $r$ , la tasa de infección, y  $\gamma$ , la tasa de aislamiento, son constantes positivas. Dado que (2.8) y (2.9) no dependen de  $R$ , se consideran inicialmente estas dos ecuaciones para  $S$  y para  $l$ . Entonces (2.10) se puede usar para determinar  $R$ , o en su defecto (2.7) nos da el valor de  $R$  directamente. Nótese que (2.7) es una consecuencia de sumar (2.8), (2.9) y (2.10), lo que nos da,

$$\frac{d(S+l+R)}{dt} = 0.$$

Podemos combinar (2.8) y (2.9) para obtener

$$\frac{dl}{dS} = \frac{r SI - \gamma l}{-r SI} = -1 + \frac{\gamma l}{r S} = -1 + \frac{\rho}{S}, \quad (2.11)$$

donde  $\rho = \gamma/r$ , de manera que al integrar resulta

$$l = -S + \rho \log S + K,$$

y si en  $t=0$ ,  $l = l_0$  y  $S = S_0$  ( $R_0 = 0$ ), entonces  $N = l_0 + S_0$  y

$$\begin{aligned} K &= l_0 + S_0 - \rho \log S_0 \\ &= N - \rho \log S_0, \end{aligned}$$

y por lo tanto

$$\begin{aligned} I &= -S + \rho \log S + N - \rho \log S \\ &= N - S + \rho \log (S / S_0). \end{aligned} \quad (2.12)$$

La obtención de la solución de éstos tres modelos es relativamente sencilla. Pero no siempre obtener una solución analítica es tarea fácil, y quizá sea imposible. Lo curioso es que esto sucede para la mayoría de las ecuaciones que describen fenómenos reales. Para tales casos existen los métodos numéricos, específicos para las ecuaciones diferenciales.

Un procedimiento numérico para resolver el problema

$$y' = f(x, y) \quad (1)$$

con condición inicial

$$y(x_0) = y_0 \quad (2)$$

es un procedimiento para obtener valores aproximados  $y_0, y_1, y_2, \dots, y_n, \dots$  de la solución  $\phi$  en los puntos  $x_0 < x_1 < x_2 < \dots < x_n < \dots$ . Este procedimiento numérico es un método de variable discreta.

El objetivo es determinar  $y_1$ , conociendo  $y_0$ , a partir de las condiciones iniciales, y  $\phi'(x_0) = f(x_0, y_0)$  a partir de la ecuación diferencial (1). Entonces, conociendo  $y_1$  determinamos  $y_2$  y así sucesivamente.

Probablemente, uno de los procedimientos numéricos más populares así como uno de los más exactos es el Método de Cuarto orden de Runge – Kutta. Este método se define por la fórmula:

$$y_{n+1} = y_n + ak_1 + bk_2 + ck_3 + dk_4,$$

donde

$$k_1 = hf(x_n, y_n)$$

$$k_2 = hf(x_n + \alpha_1 h, y_n + \beta_1 k_1)$$

$$k_3 = hf(x_n + \alpha_2 h, y_n + \beta_2 k_1 + \beta_3 k_2)$$

$$k_4 = hf(x_n + \alpha_3 h, y_n + \beta_4 k_1 + \beta_5 k_2 + \beta_6 k_3).$$

Existen valores para las constantes que se usan comúnmente, quedando la fórmula

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

$$k_1 = hf(x_n, y_n)$$

$$k_2 = hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1)$$

$$k_3 = hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2)$$

$$k_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3).$$

Dado que los valores que se obtienen son aproximados, se produce un error local de truncamiento en cada paso, que es igual a

$$y^{(5)}(c) \frac{h^5}{5!} \quad \text{donde} \quad x_n < c < x_{n+1}.$$

La exactitud de la aproximación depende fuertemente, como es claro, del tamaño del incremento  $h$ , y por lo regular se escoge de tamaño razonablemente pequeño.

Este método se puede utilizar también en sistemas de ecuaciones diferenciales. Por ejemplo, aplicando este método a un sistema de la forma

$$x' = f(t, x, y)$$

$$y' = g(t, x, y)$$

$$x(t_0) = x_0, y(t_0) = y_0$$

obtenemos

$$x_{n+1} = x_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4)$$

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

donde

$$m_1 = h f(t_n, x_n, y_n)$$

$$k_1 = h g(t_n, x_n, y_n)$$

$$m_2 = h f\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}m_1, y_n + \frac{1}{2}k_1\right)$$

$$k_2 = h g\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}m_1, y_n + \frac{1}{2}k_1\right)$$

$$m_3 = h f\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}m_2, y_n + \frac{1}{2}k_2\right)$$

$$k_3 = h g\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}m_2, y_n + \frac{1}{2}k_2\right)$$

$$m_4 = h f(t_n + h, x_n + m_3, y_n + k_3).$$

$$k_4 = h g(t_n + h, x_n + m_3, y_n + k_3).$$

Como se puede observar, para obtener una aproximación muy precisa y que nos describa ampliamente el comportamiento de la solución, el paso  $h$  debe ser pequeño y hay que realizar muchas iteraciones, lo cual conlleva mucho esfuerzo operacional. Hoy en día no es necesario hacer este proceso manualmente, de hecho ni siquiera se necesita programarlo, debido a que existen paquetes que ya lo hacen. Tal es el caso de Mathematica y Maple.

## **Capítulo 3**

# **Dinámicas Inmunológicas del Virus de Inmunodeficiencia Humana**

En este capítulo nos introducimos al tema del comportamiento inmunológico del VIH, hablando de las características del virus, como infecta el cuerpo y como se puede detener su propagación por medio de los tratamientos llamados antivirales. En su compleja evolución el virus puede detenerse, pero no eliminarse por completo del organismo. En este capítulo conoceremos las razones del por que el sida es una enfermedad hasta la fecha incurable y su tratamiento solo prolonga la vida.



## Dinámicas Inmunológicas del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Es importante, a manera de introducción, esbozar el concepto del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), cuyos aspectos inmunológicos se analizarán con mayor amplitud a lo largo de este capítulo.

El sida es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); es incurable, mortal y contagiosa. El principal mecanismo de contagio es el contacto sexual con una persona infectada, pero también se puede adquirir por contacto con sangre contaminada, ya sea a través de transfusión de sangre o sus derivados o por medio de lesiones con objetos contaminados o salpicaduras de sangre contaminada sobre piel no intacta o sobre mucosas; y finalmente, por transmisión perinatal; esto es, que el hijo de una mujer con sida puede nacer infectado.

El VIH destruye los mecanismos de defensa del organismo ante la infección en una forma muy lenta, pero implacable e irreversible, ya que este virus nunca puede ser eliminado del organismo. Por ello, el enfermo de sida queda expuesto a desarrollar infecciones muy graves, incluso por microbios muy débiles llamados *oportunistas*, así como a desarrollar cierto tipo de tumores malignos.

### 3.1 Infección del VIH

Para entender el comportamiento del VIH, comenzaremos con la definición del concepto de virus. Estos son partículas vivas muy simples, constituidas únicamente por una envoltura, dentro de la cual se encuentran los genes, que son los que le permiten reproducirse para dar origen a nuevos virus y así perpetuar su especie. Sin embargo, en esta sencillez radica el problema, ya que sólo pueden vivir si se introducen en una célula más grande que los proteja, y a la que roban sus propias proteínas para formar nuevos virus, lo que termina en la destrucción de la célula parasitada y en la salida de nuevas partículas virales. Éstas buscan de inmediato nuevas células que invadir y donde reproducir el mismo ciclo, ya que fuera de la protección de una célula los virus son muy frágiles. En muchas de las infecciones por virus este ciclo es muy rápido, y además el organismo tiene, a través de su sistema de defensa o sistema inmunológico, la capacidad de producir sustancias como, por ejemplo, el llamado *interferón*, que impiden la entrada de los virus en la célula así protegida. De esta manera, los virus no pueden reproducirse y el organismo se recupera de la infección. Sin embargo, no sucede lo mismo con el VIH.

Para los virus, a diferencia de otros microbios como las bacterias, no hay medicamentos que puedan destruirlos, ya que al estar dentro de una célula éstos se encuentran protegidos y para destruirlos habría que destruir también las células que los protegen; en pocas palabras: habría que dar medicamentos tan tóxicos que producirían la muerte del enfermo.

Una característica del VIH es que actúa muy lentamente, por espacio de años, de aquí que se le clasifique como un *lentivirus*, lo que explica por qué el individuo infectado tarda años en desarrollar la enfermedad, a pesar de tener el VIH dentro de su organismo. Por otra parte, este virus elige para su ataque precisamente las

células encargadas de la defensa del organismo, a las que va destruyendo lenta, pero inexorablemente hasta que dicho organismo queda sin defensas; es decir, en situación de *inmunodeficiencia*, en este caso adquirida a consecuencia de un virus.

Otro aspecto biológico peculiar del VIH es que sus genes, gracias a los cuales se reproduce y transmite sus características a su descendencia, están hechos de *ácido ribonucleico* o RNA fig. 1, por lo que se le clasifica como un *retrovirus*. Este dato es importante ya que prácticamente en todos los seres vivos, incluidos otros virus, los genes están hechos de *ácido desoxirribonucleico* o DNA, lo cual es válido también para las células humanas. Así, para poder invadir una célula el VIH tiene que disfrazarse de DNA para no ser rechazado y poder parasitar libremente una célula humana. Esto lo logra gracias a una sustancia o enzima llamada *transcriptasa inversa*, cuya función es la de cambiar el mensaje genético de RNA a DNA. Lo grave de esta cualidad es que el virus es aceptado como parte de la célula invadida, en la que permanece por tiempo indefinido hasta el fin de su vida.

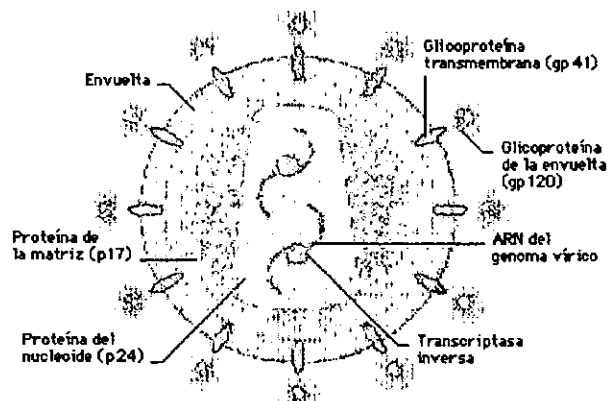


Fig. 1.



Una vez que se ha alcanzado el núcleo de una célula invadida, puede iniciar la producción de nuevos virus o permanecer latente por un tiempo indefinido, de aquí que el individuo infectado sea un portador del virus. A este estado latente del virus también se le denomina *provirus*.

Una de las preguntas que más se han planteado es por qué el VIH ataca y destruye justamente las células de defensa del organismo. La respuesta es que el VIH, para poder invadir una célula necesita un receptor especial llamado CD-4, el cual posee precisamente una de las principales células de la defensa del organismo: *los linfocitos T-4 o colaboradores*. Aunque el virus es capaz de infectar muchos tipos celulares como *monocitos, macrófagos, células dendríticas, células Langerhans y células de la glía*, tiene en las células T CD4 su principal receptor en las superficies celulares.

Estudios basados en la población muestran que el promedio de células T CD4 antes de la infección es de 1000 células en un  $\text{mm}^3$  de sangre; esta cantidad disminuye a un promedio de 780 células por  $\text{mm}^3$  seis meses después de la infección y a 670 células por  $\text{mm}^3$  al año.

Una última característica biológica del VIH que merece ser señalada es su capacidad de mutación, de la que aún no se conoce la causa. Esto significa que el virus tiene gran capacidad de cambiar las características de su envoltura, contra la cual se dirigen los anticuerpos que elaboran las células de defensa del organismo y que pretenden eliminarlo. Cabe señalar que los anticuerpos sólo atacan estructuras contra las que fueron específicamente elaborados, de manera que en cuanto el VIH cambia de estructura, los anticuerpos formados inicialmente son incapaces de atacar esa nueva estructura, por lo que el organismo tendrá que elaborar nuevos anticuerpos contra la nueva estructura. Ésta al sentirse agredida, cambiará (mutará) nuevamente, los nuevos anticuerpos resultarán también inservibles, y así indefinidamente, en una espiral en la que el VIH siempre llevará la delantera. De este modo, el virus es capaz de multiplicarse sin que el organismo

esté en capacidad de detenerlo, y peor aún: destruyendo lentamente las células que se encargarían de bloquear su avance.

Una de las respuestas inmunológicas más importantes es la de las células T CD8, las cuales pueden tener una intervención fundamental en la supresión de células infectadas por el virus. Sin embargo, la capacidad de mutación del virus es el principal problema para elaborar una vacuna.

### 3.2 Tratamientos a la infección del VIH.

El desarrollo de los medicamentos en el tratamiento anti VIH se basa en el conocimiento del ciclo de replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (fig. 2).

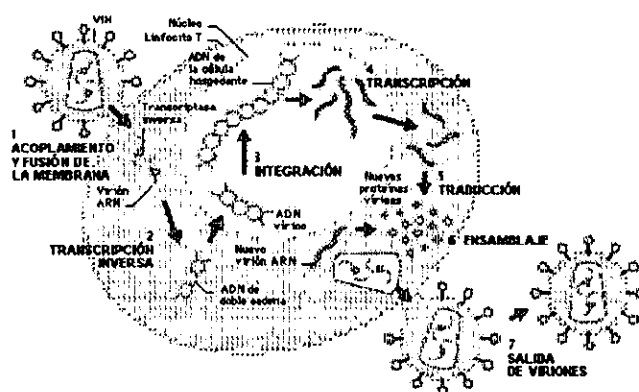


Fig. 2

La infección por VIH se inicia con la fijación de la proteína de envoltura **gp120** al receptor de la célula CD4. El núcleo del virus entra a las células, una vez allí, el genoma del RNA del virus se convierte en una copia de DNA a través de la transcriptasa inversa. Se sintetiza una copia de DNA de tira complementaria a partir de RNA genómico viral y luego a otra copia de DNA de una sola tira. Este

provirus lineal de doble tira se integra a los cromosomas de la célula huésped y se transcribe al RNA mensajero. Después éste último se descifra para sintetizar proteínas precursoras que sufren desdoblamiento específicos y forman partículas virales maduras que se vuelven a unir con el RNA del genoma del virus para formar nuevas partículas virales infecciosas. Por consiguiente, la réplica de VIH se inicia con la fijación a las células y con la integración del DNA de la célula receptor. Finalmente tiene lugar la transcripción del RNA mensajero del VIH con la producción de viriones infecciosos. Los agentes que bloquean las fases iniciales de la replicación viral evitan la infección de nuevas células pero no afectan a las que tienen infección crónica. Los agentes que bloquean las fases tardías de la replicación viral bloquean la infección crónica de células pero no evitan que se infecten las no infectadas.

Hay una serie de compuestos que se valoran o desarrollan y que interfieren con la replicación del VIH, son llamados antivirales. Debe destacarse que son dos tipos de antivirales los que se manejan en pacientes con SIDA: aquellos que inhiben al propio VIH y los que se emplean para el tratamiento de infecciones virales contaminantes. Entre los primeros existe un número grande de derivados químicos, que inhiben in vitro la replicación del VIH, a concentraciones que no son tóxicas a las células huésped. La mayoría de estos agentes actúan por: a) inhibir enzimas como la transcriptasa inversa, b) lesión de la expresión de genes, o c) inhibición del proceso viral de formación de células gigantes o la unión a la célula blanco.

Actualmente existen diversos antivirales utilizados con el fin de inhibir a la transcriptasa inversa. Entre las más empleadas se encuentran la AZT (zidovudina), el DDC, el DDI y la D4TT. Existe mucha información disponible de la AZT, aprobada para el tratamiento de la infección de VIH en 1987. Sin embargo una de las interrogantes más comunes es ¿cuál es en momento más adecuado para dar el tratamiento?. El tratamiento temprano es cuando la cantidad de células T CD4 fluctúa entre las 200 y las 500 por milímetro cúbico de sangre, y el

tratamiento tardío es cuando dicha cantidad esta por debajo de las 200 células por milímetro cúbico.

Otras de las preguntas más frecuentes son: la dosis ¿debe ser grande o pequeña?, ¿con que periodicidad se debe dar ésta? y ¿cuanto debe durar el tratamiento?.

Estas preguntas se han respondido con la evidencia que otorgan los resultados en los pacientes. En este trabajo intentaremos dar respuesta a la primer pregunta que se plantea: ¿cuál es el momento más adecuado para dar el tratamiento?.

## **Capítulo 4**

# **Desarrollo del Modelo del Comportamiento Inmunológico del VIH**

En este último capítulo desarrollaremos el modelo matemático que describe el comportamiento inmunológico del VIH con y sin presencia del tratamiento antiviral. Validaremos el modelo utilizando los datos clínicos obtenidos en la investigación y concluiremos según lo observado.



## Desarrollo del Modelo del Comportamiento Inmunológico del VIH.

### 4.1 Modelo Matemático.

El modelo considera las células no infectadas ( $X$ ), las infectadas ( $Y$ ) y la población del virus que vive libre en la sangre ( $Z$ ). Asumimos que las dinámicas de estas tres poblaciones toman lugar en un solo compartimento. Esto, para asegurar que las ecuaciones están balanceadas adecuadamente y que no hay flujo hacia o desde afuera del compartimento. En este caso dicho compartimento es la sangre. El modelo es el siguiente,

$$\frac{dX}{dt} = s - \mu_x X(t) + rX(t) \frac{Z(t)}{C + Z(t)} - K_z X(t)Z(t) \quad (1)$$

$$\frac{dY}{dt} = K_z X(t)Z(t) - \mu_y Y(t) - rY(t) \frac{Z(t)}{C + Z(t)}, \quad (2)$$

$$\frac{dZ}{dt} = Nr \frac{Y(t)Z(t)}{C + Z(t)} - K_x X(t)Z(t) + \frac{g_z Z(t)}{b + Z(t)}. \quad (3)$$

Con condiciones iniciales  $X(0) = X_0$ ,  $Z(0) = Z_0$ ,  $Y(0) = 0$ .

El modelo se explica de la siguiente manera:

### Ecuación (1).

Esta primera ecuación describe el cambio (respecto al tiempo) de la población de células no infectadas. El primer término  $s$  de esta ecuación representa la fuente natural de células T, que provienen del timo. El segundo término  $\mu_X X$  representa la muerte natural de las células no infectadas, ya que las células tienen un lapso de vida finito, cuyo promedio es  $(1/\mu)$ . El tercer término representa la producción de células T que proliferan en presencia del virus;  $r$  es la tasa de máxima proliferación y  $C$  es la constante de saturación media del proceso de proliferación. El cuarto término representa la infección de células T CD4 por virus y se determina por la tasa de encuentro de las células T con el virus; suponiendo una tasa constante  $K_Z$ .

### Ecuación (2).

Esta ecuación describe cambios en la población infectada de células CD4. El primer término, al igual que en la ecuación (1), representa la infección de células T CD4 por virus, por lo que es un término de ganancia. El segundo término  $\mu_Y Y$  describe la muerte natural de las células infectadas. El tercer término describe la proliferación de células infectadas en presencia de virus.

### Ecuación (3).

Esta ecuación describe el cambio en la población viral. El primer y tercer término son fuente de población viral. El primer término describe a los viriones que se dan cuando las células T CD4 infectadas mueren por estallido, donde un promedio de

$N$  partículas se desprenden por células infectadas. El tercer término representa el crecimiento del virus a partir de otras células infectadas. La tasa de crecimiento es  $g_z$ , y la constante de saturación media es  $b$ . El segundo término es un término de pérdida dado por la respuesta inmune que se da cuando las células T CD8 matan virus, con un tasa de  $K_x$ .

**Tabla de Parámetros y Constantes**

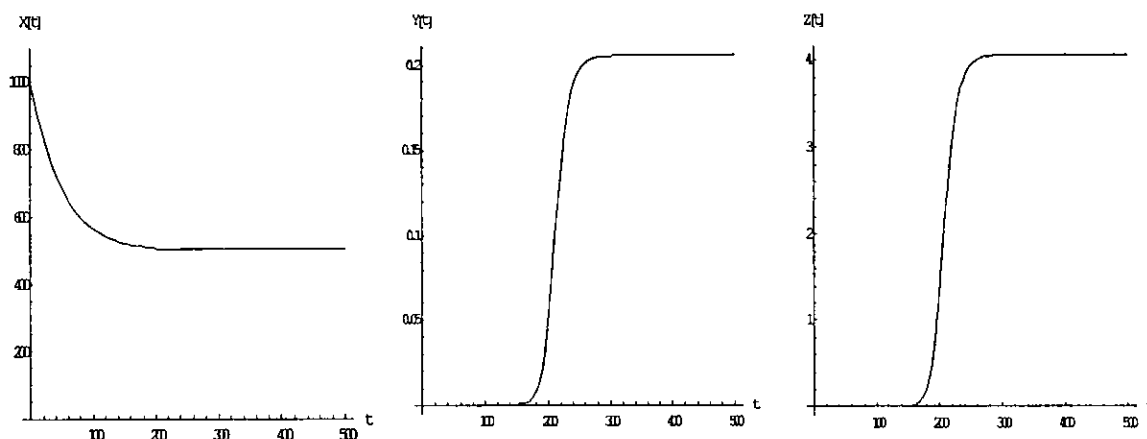
$X(0)$	Cantidad de células no infectadas en $t = 0$	$1000 \text{ mm}^{-3}$
$Y(0)$	Cantidad de células infectadas en $t = 0$	$0 \text{ mm}^{-3}$
$Z(0)$	Cantidad de virus en $t = 0$	$.001 \text{ mm}^{-3}$
$s$	Fuente de nuevas células T CD4 del timo	10
$\mu_x$	Tasa de muerte de las células T CD4 no infectadas	$0.02 \text{ d}^{-1}$
$\mu_y$	Tasa de muerte de las células T CD4 infectadas	$0.24 \text{ d}^{-1}$
$K_z$	Tasa de infección de células T CD4 por virus libre	$2.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \text{ d}^{-1}$
$K_x$	Tasa a la que las células T CD8 matan virus	$7.4 \times 10^{-4} \text{ mm}^3 \text{ d}^{-1}$
$r$	Proliferación máxima de la población de células T CD4	$0.01 \text{ d}^{-1}$
$N$	Número de virus libre producido por estallido de células infectadas	1000
$C$	Constante de saturación media en el proceso de proliferación	$100 \text{ mm}^{-3}$
$b$	Constante de saturación media de la fuente externa de virus	$10 \text{ mm}^{-3}$
$g_z$	Tasa de crecimiento de la fuente viral externa aparte de las células T	$5 \text{ d}^{-1}$ y $20 \text{ d}^{-1}$



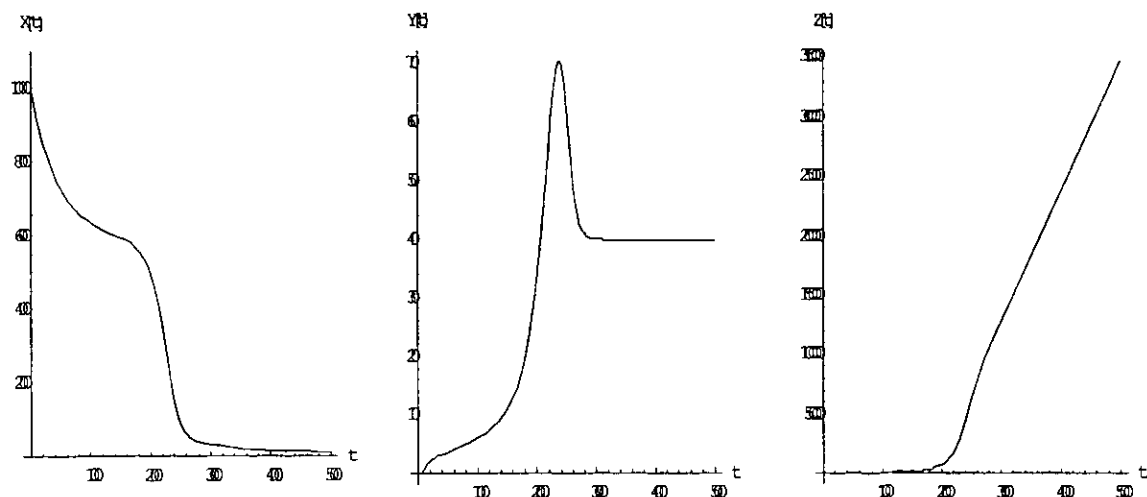
## 4.2 Solución al Modelo

La solución al sistema de ecuaciones se obtuvo con el paquete Mathematica versión 3.0, dicha solución es una solución numérica representada en gráficas (Anexo B). El paquete trabaja esta solución con el método de cuarto orden de Runge Kutta que mencionamos al final del capítulo 2. Mostraremos la solución en dos casos, el primero tendrá el parámetro  $g_2=5$  y posteriormente incrementaremos el parámetro a  $g_2=20$ . Esta transición significa que aumentará la fuente viral y por lo tanto orillaremos al sistema a desarrollar la infección de sida más rápido.

### Primer caso



### Segundo caso



El cambio, provocado por la tasa de crecimiento de fuente viral, en las tres variables es muy notorio y se ve claramente como el sistema cae en un estado crítico, es decir, las células no infectadas disminuyen drásticamente, las células infectadas aumentan y posteriormente se estabilizan, pero la cantidad de virus se dispara.

Como se vio anteriormente, en la sección 3.2, existen tratamientos que inhiben a la transcriptasa inversa, lo que ayuda a reducir la infección viral. Para efectos de introducir el tratamiento al modelo, el parámetro  $k_2$  (la tasa de infección de las células) se multiplicará por la función de dicho tratamiento. Esta función se define de la siguiente manera:

$$A(t) = \begin{cases} 1 & \text{fuera del tratamiento} \\ P(t) & \text{razón de efectividad durante el tratamiento} \end{cases}$$

Esto afecta al modelo, el cual queda de la siguiente manera

$$\frac{dX}{dt} = s - \mu_x X(t) + rX(t) \frac{Z(t)}{C + Z(t)} - A(t) K_2 X(t) Z(t) \quad (1)$$

$$\frac{dY}{dt} = A(t) K_2 X(t) Z(t) - \mu_y Y(t) - rY(t) \frac{Z(t)}{C + Z(t)}, \quad (2)$$

$$\frac{dZ}{dt} = Nr \frac{Y(t) Z(t)}{C + Z(t)} - K_x X(t) Z(t) + \frac{g_z Z(t)}{b + Z(t)}. \quad (3)$$

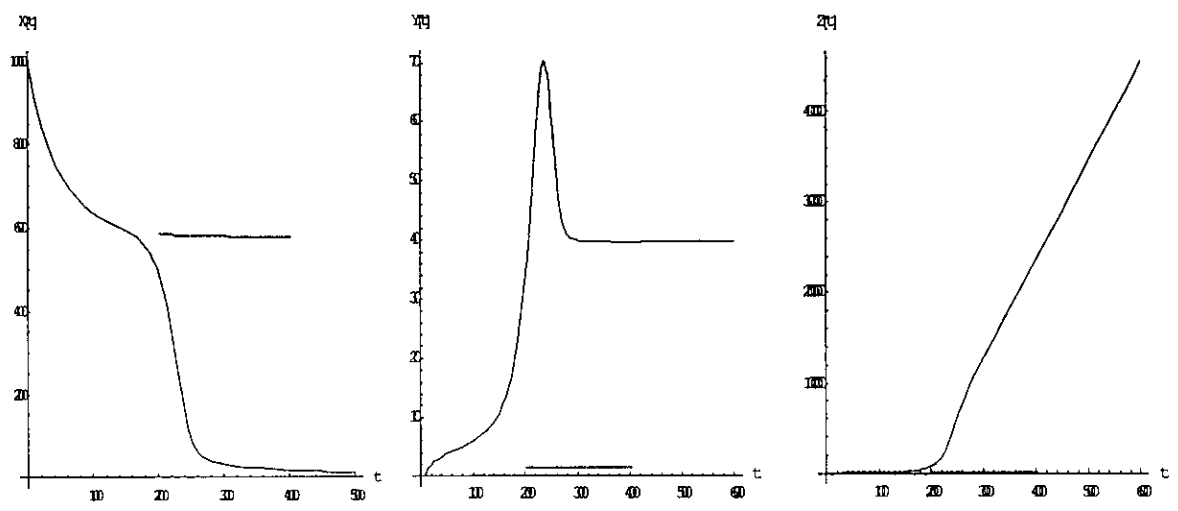
Con condiciones iniciales  $X(0) = X_0$ ,  $Z(0) = Z_0$ ,  $Y(0) = 0$ .

Dado que la efectividad del tratamiento varía de paciente en paciente, la función estará en el intervalo  $0 < P(t) < 1$ .

Introduciremos el tratamiento (Anexo C) en un estado crítico de sida, utilizando el parámetro  $g_z=20$ , y analizaremos el tratamiento temprano ( $200 < t < 400$ ) y el tratamiento tardío ( $300 < t < 500$ ). El tratamiento está representado por la gráfica en rojo y es de aproximadamente seis meses.

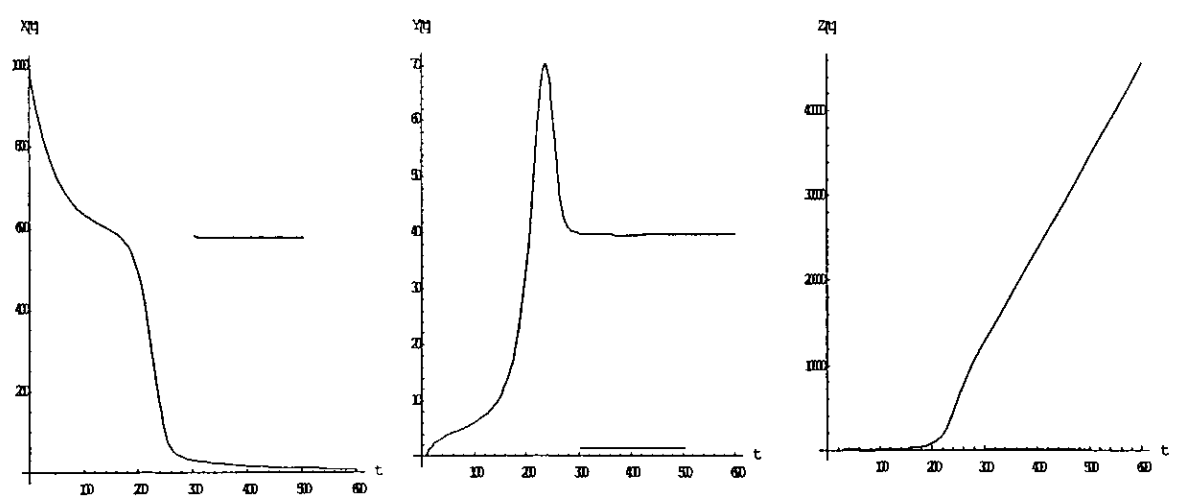
---

### Tratamiento temprano



---

### Tratamiento tardío



### 4.3 Validación del Modelo.

#### Modelo sin tratamiento

Aún cuando las soluciones del sistema muestran un comportamiento adecuado para las tres variables es necesario, para efectos de validación, corroborar nuestros resultados; lo cual haremos comparando los resultados obtenidos con los datos clínicos que obtuvimos en la investigación previa.

En la sección 3.1 mencionamos que las células disminuyen de 1000 en un  $\text{mm}^3$  de sangre a 780 en un  $\text{mm}^3$  en seis meses (180 días aproximadamente). Y disminuyen a 670 un  $\text{mm}^3$  en un año (365 días). Así que evaluamos nuestra solución para  $t=180$  y para  $t=365$ , obteniendo los siguientes resultados

	$g_1=5$	$g_1=20$
X[180]	513.723	559.469
Y[180]	0.00721912	19.2618
Z[180]	0.205854	390.202
X[365]	507.408	20.842
Y[365]	0.205439	39.6321
Z[365]	4.05535	19820

Tomando en cuenta que la información clínica que tenemos son solo promedios o aproximaciones y que los datos cambian de paciente en paciente, podemos decir que el modelo que describe el comportamiento inmunológico del VIH es bueno. De hecho esta mostrando las características vistas en el capítulo anterior.

### Modelo con tratamiento.

La siguiente validación se hace con la finalidad de definir qué tratamiento es más adecuado, si el temprano o el tardío, y la realizaremos comparando los resultados que hemos obtenido hasta ahora.

	Sin tratamiento	Tratamiento temprano	Tratamiento tardío
X(100)	635.167	--	--
Y(100)	5.9963	--	--
Z(100)	100.08	--	--
X(200)	496.831	586.28	--
Y(200)	32.8592	1.41417	--
Z(200)	764.421	48.941	--
X(250)	94.3554	581.756	--
Y(250)	60.957	1.42277	--
Z(250)	6199.96	49.603	
X(300)	32.5833	580.1	580.1
Y(300)	39.9087	1.42596	1.42596
Z(300)	12735.1	49.8494	49.8494
X(350)	22.7212	579.493	579.493
Y(350)	39.6472	1.42714	1.42714
Z(350)	18169.9	49.9403	49.9403
X(400)	17.4738	579.271	579.271
Y(400)	39.6266	1.42757	1.42757
Z(400)	23619.1	49.9736	49.9736
X(450)	14.1972	--	579.19
Y(450)	39.6466	--	1.42773
Z(450)	29086.7	--	49.9858
X(500)	11.954	--	579.16
Y(500)	39.674	--	1.42779
Z(500)	34564.6	--	49.9903

Dado que la cantidad de células T CD4 son las que permiten ver el estado en el que se encuentra el organismo y defienden al organismo de infecciones oportunistas, nos basaremos en ellas para tomar una decisión sobre el tratamiento.

Recordemos que cuando la cantidad de células T CD4 (representada por  $X(t)$ ) es menor a las 200 en un  $\text{mm}^3$  de sangre el estado en el que se encuentra el organismo es crítico, así que esto sería, aproximadamente, entre los días 200 y 250. Podemos ver que si comenzamos el tratamiento el día 200 la cantidad de dichas células aumenta pero no de manera sorprendente, sin embargo en el día 200 la mejoría es notable.

La mejoría es más notable si comenzamos el tratamiento el día 300. Podemos observar que el tratamiento eleva la cantidad de células por arriba de las 500 células por  $\text{mm}^3$ , lo que estabiliza el estado del paciente, sin embargo los antivirales son drogas muy fuertes y su uso en periodos largos tiene consecuencias graves.

Tal como se ve en la solución del modelo y en los datos clínicos es mejor utilizar un tratamiento tardío, para elevar la cantidad de células T CD4 cuando estas son muy bajas, y así prolongar la vida del paciente.

## Conclusiones

---

Nos atrevemos a decir que se cubrieron, satisfactoriamente, los objetivos del trabajo; tanto en reproducción de la solución como en la interpretación y validación de los resultados.

Además, logramos mostrar la información necesaria para que una persona del ámbito médico, o cualquier otra persona interesada, logre extraer los resultados del modelo y ponerlos en práctica, pudiendo cambiar parámetros, resolver el modelo con estos nuevos datos y entender que es lo que obtiene.

Así, podemos decir con toda seguridad que, como reflejo aproximado del comportamiento inmunológico del VIH, este modelo logra resaltar sus rasgos más característicos. Sin embargo, aunado al hecho (meramente matemático) de obtener soluciones aproximadas, tenemos un problema que está fuera de nuestro alcance evitar y es que el VIH es un virus mutante, por lo tanto es muy difícil, si no imposible, modelar cada comportamiento que presente; por lo que representar la situación real no es tan sencillo. Además hay que estar conscientes de que la enfermedad varía de paciente en paciente y esto nos lleva a hacer un modelo con las características más importantes de la enfermedad, aunque en los pacientes se presenten otras muy distintas.

Este modelo nos ayudará a no experimentar en los pacientes, y así, al observar los resultados que nos proporcione, nuestra tarea es analizar y comparar los resultados con los experimentos de laboratorio para tomar una decisión adecuada.

No podemos confiar ciegamente en el modelo por las razones antes mencionadas, pero si puede servir como una guía en el proceso de decisión.

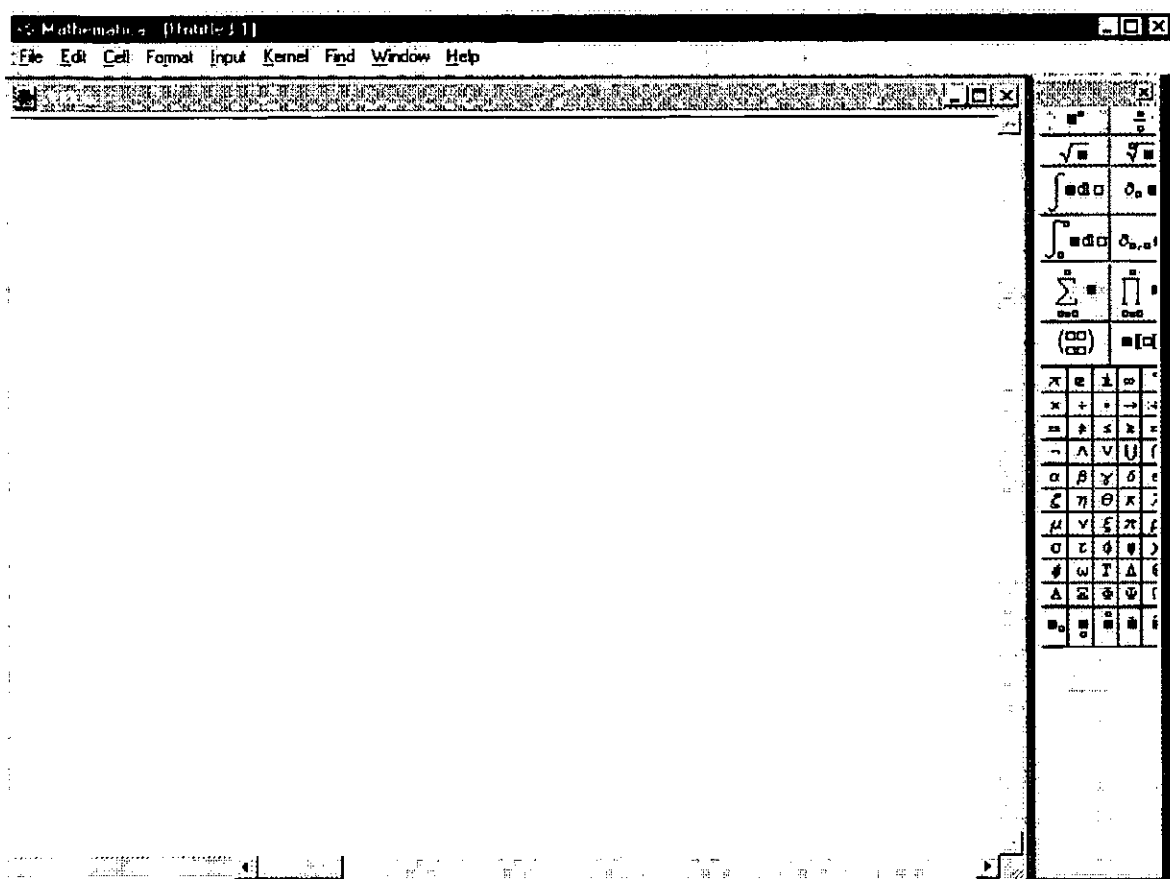


# Mathematica V. 3.0



Mathematica es un sistema complejo que contiene cientos de funciones para desarrollar varias tareas científicas, en matemáticas, ingeniería, etc.

Contando con que el paquete este instalado en la máquina, en la opción de programas del menú inicio, encontraremos la carpeta de Mathematica, que contiene el acceso al programa; solo basta hacer clic con el botón izquierdo del ratón en la opción Mathematica 3.0.



Entonces, aparecerá la pantalla principal del paquete:

Posteriormente se introducen las instrucciones y se presionan las teclas Shift (↑) y Enter (↵) al mismo tiempo, para que el paquete inicie los cálculos previamente indicados.

Las instrucciones necesarias en el trabajo fueron las siguientes:

- `solucion = NDSolve [sistema de ecuaciones, condiciones iniciales, incógnitas (soluciones) del sistema, intervalo de solución]`

*Aquí, la instrucción NDSolve es específica para resolver ecuaciones (Solve) diferenciales ordinarias (D) de manera numérica (N), y se le asigna el resultado a variable solucion.*

- `noinfect = solucion [[1, 1, 2]]`

*Se le asigna a la variable noinfect el valor de la solución para la primer variable*

`infect = solucion [[1, 2, 2]]`

*Se le asigna a la variable infect el valor de la solución para la segunda variable*

`virus = solucion [[1, 3, 2]]`

*Se le asigna a la variable virus el valor de la solución para la tercer variable*

- `noinfectplot = Plot [noinfect, intervalo]`

*Plot es la instrucción que sirve para realizar gráficas, en dos dimensiones, de la solución, y en este caso se le asigna a noinfectplot la gráfica de la variable noinfect.*

Para las gráficas de las otras dos soluciones se construye la misma estructura con las variables correspondientes.

- `solución/. t→a`

*Con esta instrucción se obtiene la solución numérica cuando "t" toma el valor de a, donde, en este caso, "t" representa el tiempo.*

**Solución al Modelo  
en  
Mathematica V. 3.0**

```

solucion =
NDSolve[{x'[t] == 10 - .02 * x[t] + .01 * (x[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .000024 * x[t] * z[t],
        y'[t] == .000024 * x[t] * z[t] - 0.24 * y[t] - .01 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]),
        z'[t] ==
        10 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .00074 * x[t] * z[t] + (5 * z[t]) / (10 + z[t])},
{x[0] == 1000, y[0] == 0, z[0] == .001},
{x[t], y[t], z[t]}, {t, 0, 1000}]

{{x[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  y[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  z[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]}}

```

```

noinfect = solucion[[1, 1, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

infect = solucion[[1, 2, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

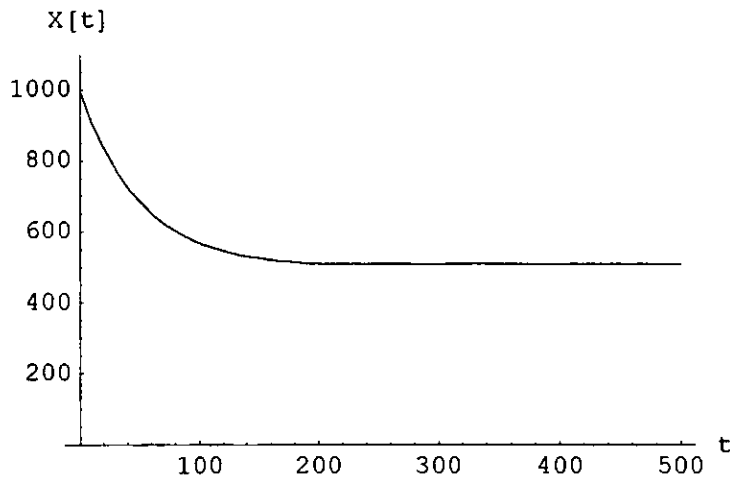
virus = solucion[[1, 3, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

```

```

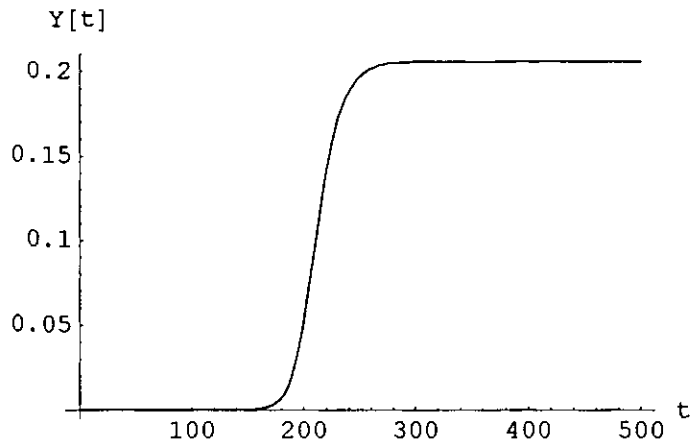
noinfectplot =
Plot[noinfect, {t, 0, 500}, PlotRange -> {0, 1100}, AxesLabel -> {"t", "X[t]"}]

```



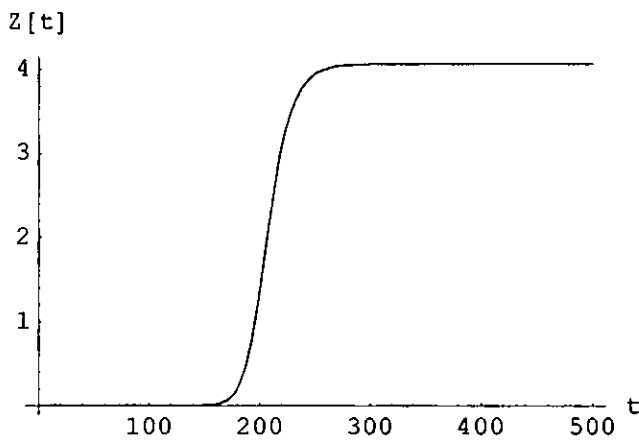
- Graphics -

```
infectplot = Plot[infect, {t, 0, 500}, AxesLabel -> {"t", "Y[t]"}]
```



- Graphics -

```
virusplot = Plot[virus, {t, 0, 500}, AxesLabel -> {"t", "Z[t]"}]
```



- Graphics -

```
solucion /. t -> 180
```

```
{{x[180] -> 513.723, y[180] -> 0.00721912, z[180] -> 0.205854}}
```

```
solucion /. t -> 365
```

```
{{x[365] -> 507.408, y[365] -> 0.205439, z[365] -> 4.05535}}
```

```

solucion =
NDSolve[{x'[t] == 10 - .02 * x[t] + .01 * (x[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .000024 * x[t] * z[t],
        y'[t] == .000024 * x[t] * z[t] - 0.24 * y[t] - .01 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]),
        z'[t] ==
        10 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .00074 * x[t] * z[t] + (20 * z[t]) / (10 + z[t]),
        x[0] == 1000, y[0] == 0, z[0] == .001},
        {x[t], y[t], z[t]}, {t, 0, 1000}]

{{x[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  y[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  z[t] → InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]}}

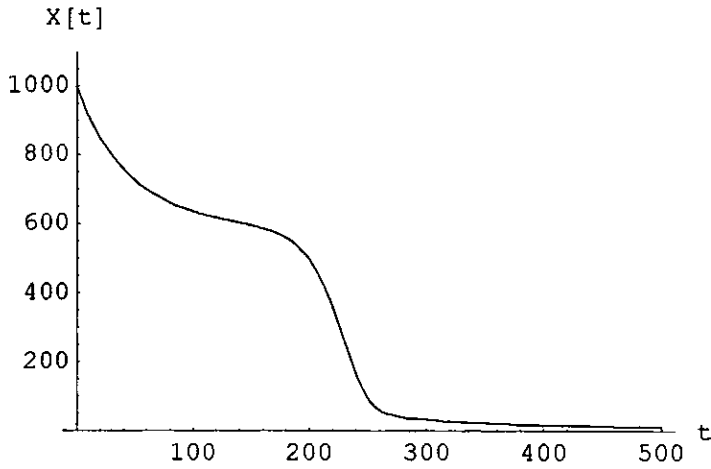
noinfect = solucion[[1, 1, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

infect = solucion[[1, 2, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

virus = solucion[[1, 3, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

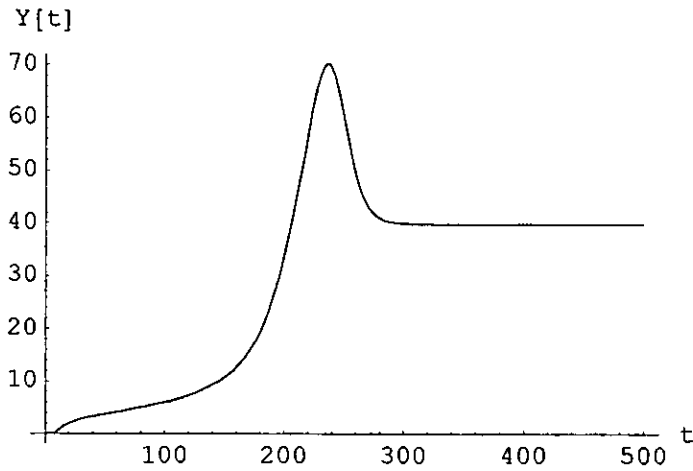
noinfectplot =
Plot[noinfect, {t, 0, 500}, PlotRange -> {0, 1100}, AxesLabel -> {"t", "X[t]"}]

```



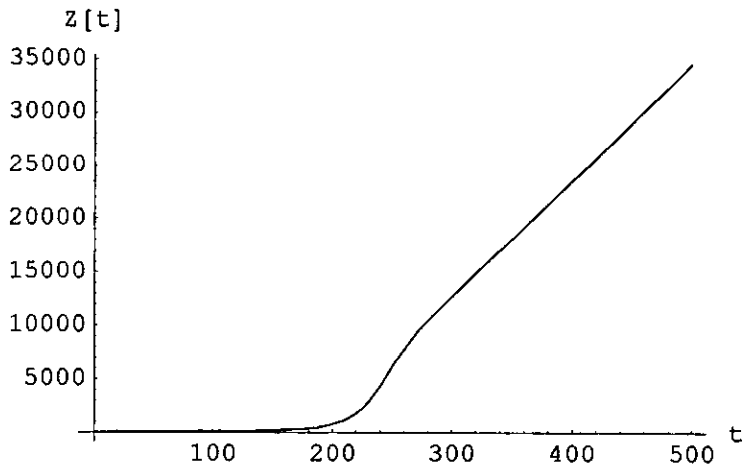
- Graphics -

```
infectplot = Plot[infect, {t, 0, 500}, AxesLabel -> {"t", "Y[t]"}]
```



- Graphics -

```
virusplot = Plot[virus, {t, 0, 500}, AxesLabel -> {"t", "Z[t]"}]
```



- Graphics -

```
solucion /. t -> 180
```

```
{{x[180] -> 559.469, y[180] -> 19.2618, z[180] -> 390.202}}
```

```
solucion /. t -> 365
```

```
{{x[365] -> 20.842, y[365] -> 39.6321, z[365] -> 19802.6}}
```

```
solucion /. t -> 100
```

```
{{x[100] -> 635.167, y[100] -> 5.9963, z[100] -> 100.08}}
```

```
solucion /. t -> 200
```

```
{{x[200] -> 496.831, y[200] -> 32.8592, z[200] -> 764.421}}
```

```
solucion /. t -> 250
{{x[250] -> 94.3554, y[250] -> 60.957, z[250] -> 6199.96}}

solucion /. t -> 300
{{x[300] -> 32.5833, y[300] -> 39.9087, z[300] -> 12735.1}}

solucion /. t -> 350
{{x[350] -> 22.7212, y[350] -> 39.6472, z[350] -> 18169.9}}

solucion /. t -> 400
{{x[400] -> 17.4738, y[400] -> 39.6266, z[400] -> 23619.1}}

solucion /. t -> 450
{{x[450] -> 14.1972, y[450] -> 39.6466, z[450] -> 29086.7}}

solucion /. t -> 500
{{x[500] -> 11.954, y[500] -> 39.674, z[500] -> 34569.6}}
```



**Solución al Modelo  
con Tratamiento  
en  
Mathematica V. 3.0**

```

tratamiento = NDSolve[
  {x'[t] == 10 - .02 * x[t] + .01 * (x[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .5 * .000024 * x[t] * z[t],
    y'[t] == .5 * .000024 * x[t] * z[t] - 0.24 * y[t] - .01 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]),
    z'[t] ==
      10 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .00074 * x[t] * z[t] + (20 * z[t]) / (10 + z[t]),
    x[0] == 1000, y[0] == 0, z[0] == .001},
  {x[t], y[t], z[t]}, {t, 200, 400}]

{{x[t] → InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t],
  y[t] → InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t],
  z[t] → InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t]}}

```

```
noinf = tratamiento[[1, 1, 2]]
```

```
InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t]
```

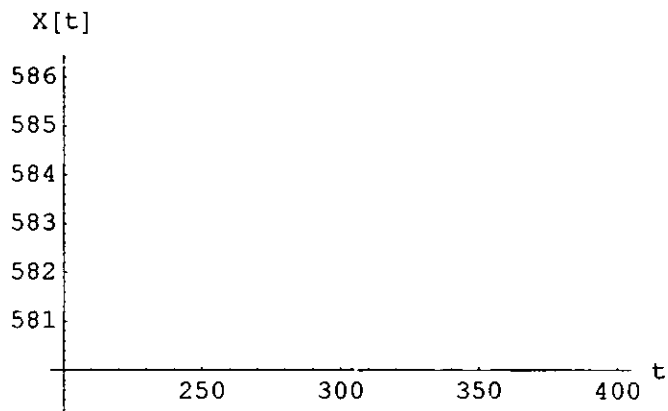
```
inf = tratamiento[[1, 2, 2]]
```

```
InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t]
```

```
vir = tratamiento[[1, 3, 2]]
```

```
InterpolatingFunction[{{200., 400.}}, <>][t]
```

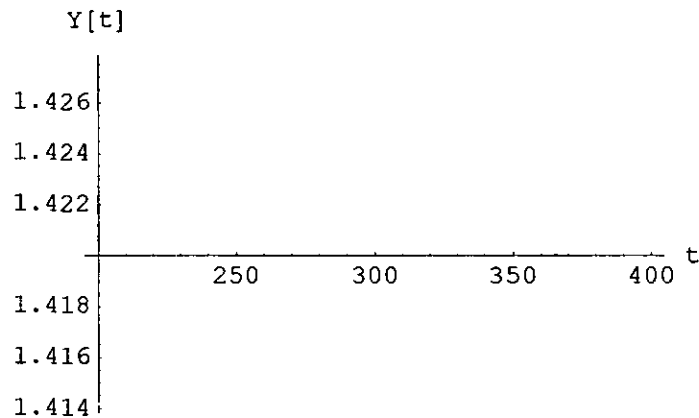
```
noinfplot = Plot[noinf, {t, 200, 400}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0],
  AxesLabel -> {"t", "X[t]"}]
```



```
- Graphics -
```

```
infplot =
```

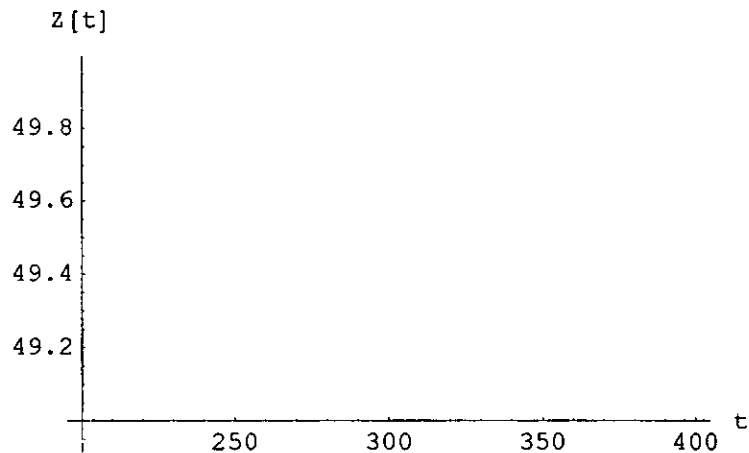
```
Plot[inf, {t, 200, 400}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0], AxesLabel -> {"t", "Y[t]"}]
```



- Graphics -

```
virplot =
```

```
Plot[vir, {t, 200, 400}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0], AxesLabel -> {"t", "Z[t]"}]
```



- Graphics -

```
solucion =
```

```
NDSolve[{x'[t] == 10 - .02 * x[t] + .01 * (x[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .000024 * x[t] * z[t],
  y'[t] == .000024 * x[t] * z[t] - 0.24 * y[t] - .01 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]),
  z'[t] ==
  10 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .00074 * x[t] * z[t] + (20 * z[t]) / (10 + z[t]),
  x[0] == 1000, y[0] == 0, z[0] == .001},
  {x[t], y[t], z[t]}, {t, 0, 1000}]
```

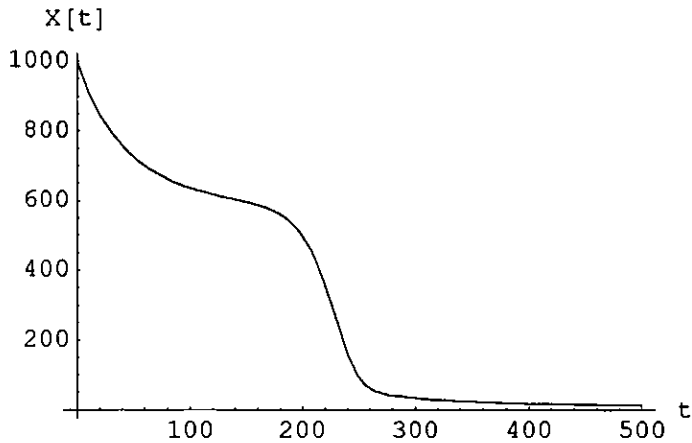
```
{{x[t] -> InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  y[t] -> InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t],
  z[t] -> InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]}}
```

```
noinfect = solucion[[1, 1, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

infect = solucion[[1, 2, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

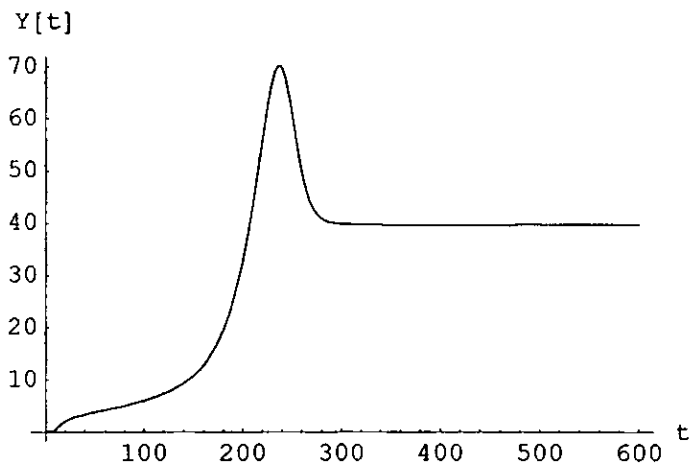
virus = solucion[[1, 3, 2]]
InterpolatingFunction[{{0., 1000.}}, <>][t]

noinfectplot = Plot[noinfect, {t, 0, 500}, AxesLabel -> {"t", "X[t]"}]
```



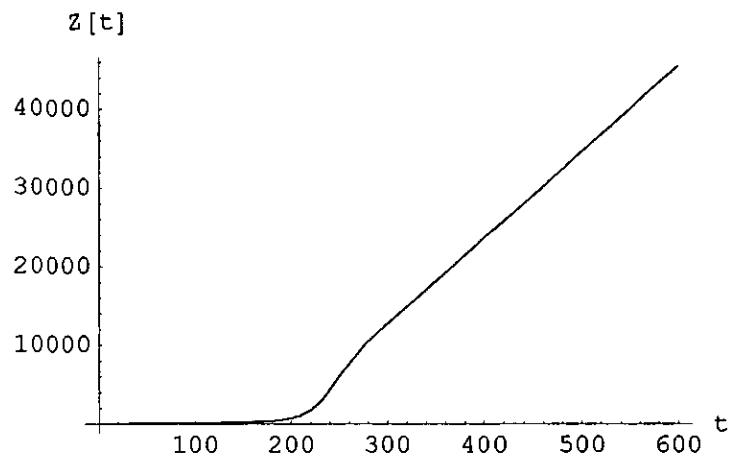
- Graphics -

```
infectplot = Plot[infect, {t, 0, 600}, AxesLabel -> {"t", "Y[t]"}]
```



- Graphics -

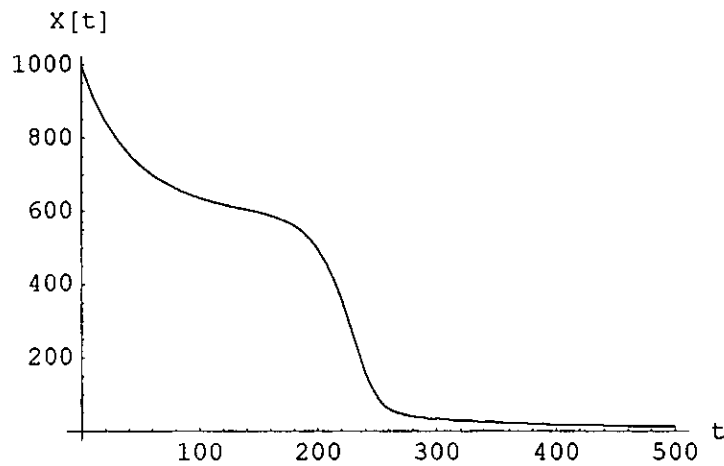
```
virusplot = Plot[virus, {t, 0, 600}, AxesLabel -> {"t", "Z[t]"}]
```



- Graphics -

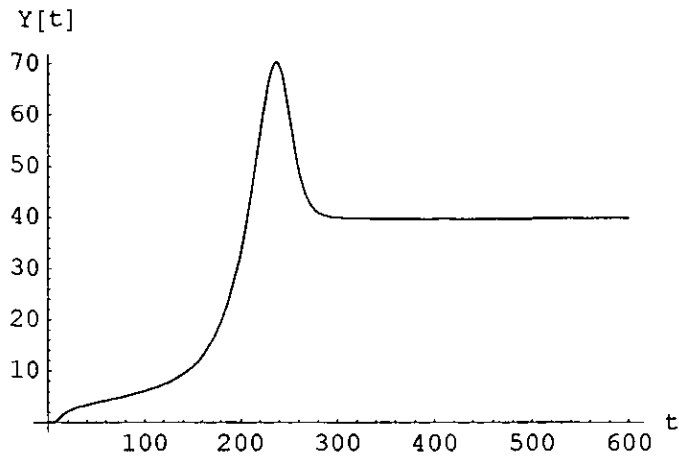
```
Show[noinfplot, - Graphics -]
```

```
Show[noinfplot, noinfectplot]
```



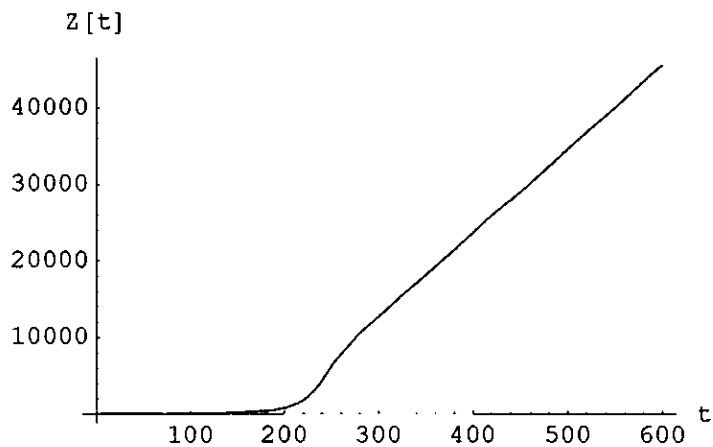
- Graphics -

```
Show[infplot, infectplot]
```



- Graphics -

```
Show[virusplot, virplot]
```



- Graphics -

```
tratamiento /. t -> 200
```

```
{{x[200] -> 586.28, y[200] -> 1.41417, z[200] -> 48.9409}}
```

```
tratamiento /. t -> 250
```

```
{{x[250] -> 581.756, y[250] -> 1.42277, z[250] -> 49.603}}
```

```
tratamiento /. t -> 300
```

```
{{x[300] -> 580.1, y[300] -> 1.42596, z[300] -> 49.8494}}
```

```
tratamiento /. t -> 350
```

```
{{x[350] -> 579.493, y[350] -> 1.42714, z[350] -> 49.9403}}
```

```

tratamiento /. t -> 400
{{x[400] -> 579.271, y[400] -> 1.42757, z[400] -> 49.9736}}

tratamiento = NDSolve[
  {x'[t] == 10 - .02 * x[t] + .01 * (x[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .5 * .000024 * x[t] * z[t],
   y'[t] == .5 * .000024 * x[t] * z[t] - 0.24 * y[t] - .01 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]),
   z'[t] ==
    10 * (y[t] * z[t]) / (100 + z[t]) - .00074 * x[t] * z[t] + (20 * z[t]) / (10 + z[t]),
  x[0] == 1000, y[0] == 0, z[0] == .001},
  {x[t], y[t], z[t]}, {t, 300, 500}]

{{x[t] -> InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t],
  y[t] -> InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t],
  z[t] -> InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t]}}

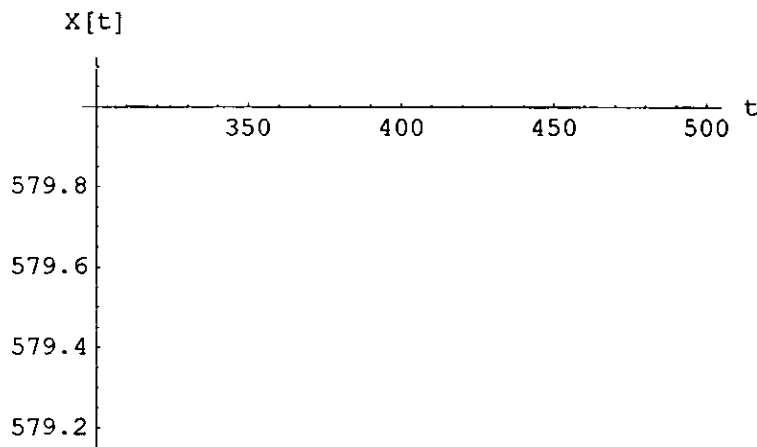
noinf = tratamiento[[1, 1, 2]]
InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t]

inf = tratamiento[[1, 2, 2]]
InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t]

vir = tratamiento[[1, 3, 2]]
InterpolatingFunction[{{300., 500.}}, <>][t]

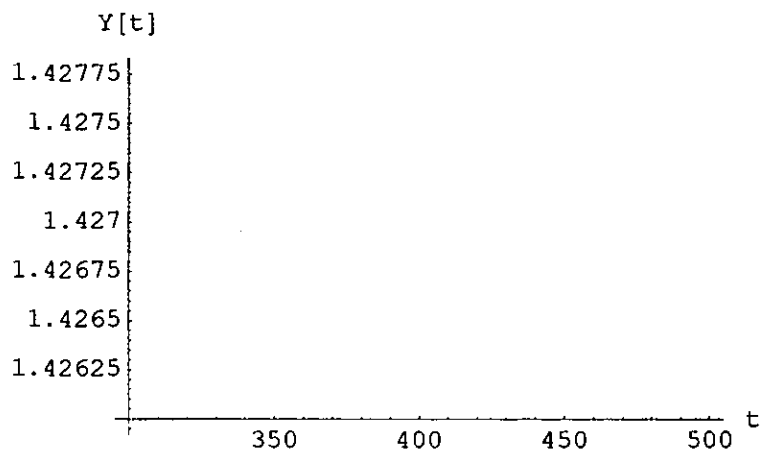
noinfplot = Plot[noinf, {t, 300, 500}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0],
  AxesLabel -> {"t", "X[t]"}]

```



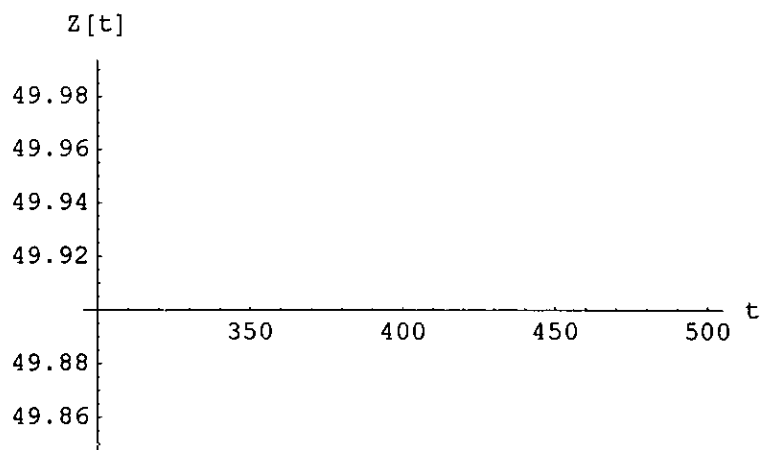
- Graphics -

```
infplot =  
Plot[inf, {t, 300, 500}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0], AxesLabel -> {"t", "Y[t]"}]
```



- Graphics -

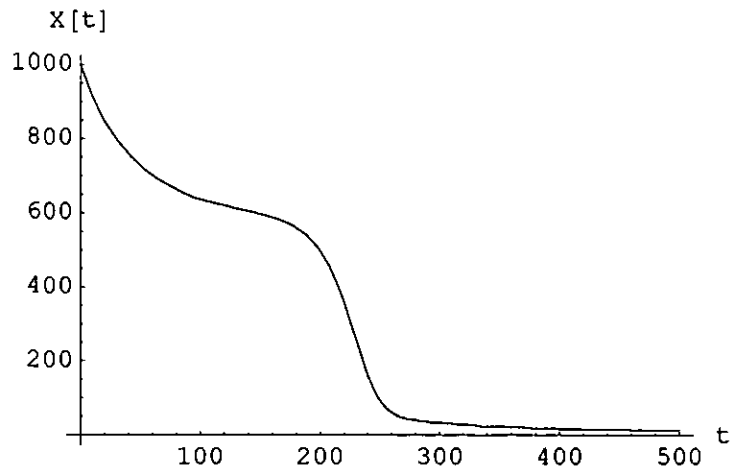
```
virplot =  
Plot[vir, {t, 300, 500}, PlotStyle -> RGBColor[1, 0, 0], AxesLabel -> {"t", "Z[t]"}]
```



- Graphics -

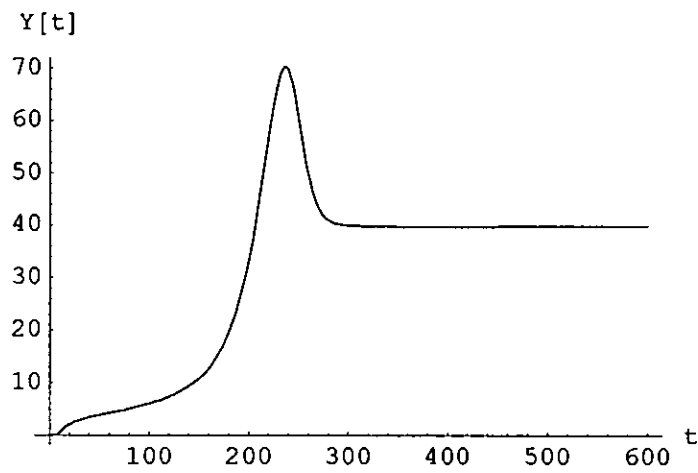


```
Show[noinfplot, noinfectplot]
```



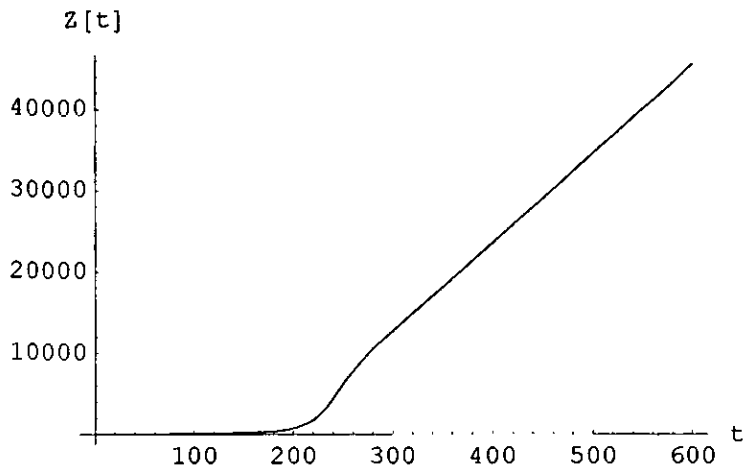
- Graphics -

```
Show[infplot, infectplot]
```



- Graphics -

```
Show[virusplot, virplot]
```



- Graphics -

```
tratamiento /. t -> 300
```

```
{{x[300] -> 580.1, y[300] -> 1.42596, z[300] -> 49.8495}}
```

```
tratamiento /. t -> 350
```

```
{{x[350] -> 579.493, y[350] -> 1.42714, z[350] -> 49.9402}}
```

```
tratamiento /. t -> 400
```

```
{{x[400] -> 579.271, y[400] -> 1.42757, z[400] -> 49.9736}}
```

```
tratamiento /. t -> 450
```

```
{{x[450] -> 579.19, y[450] -> 1.42773, z[450] -> 49.9858}}
```

```
tratamiento /. t -> 500
```

```
{{x[500] -> 579.16, y[500] -> 1.42779, z[500] -> 49.9903}}
```

## GLOSARIO.

---

**Ácidos Nucleicos.** Moléculas muy complejas que producen las células vivas y los virus. Los ácidos nucleicos tienen al menos dos funciones: transmitir las características hereditarias de una generación a la siguiente y dirigir la síntesis de proteínas específicas. Los ácidos nucleicos son las sustancias fundamentales de los seres vivos, y se cree que aparecieron hace unos 3.000 millones de años, cuando surgieron en la Tierra las formas de vida más elementales

**Ácido Desoxirribonucleico (ADN).** Material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. El ADN lleva la información necesaria para dirigir la *síntesis de proteínas* y la *replicación*. Se llama síntesis de proteínas a la producción de las proteínas que necesita la célula o el virus para realizar sus actividades y desarrollarse. La replicación es el conjunto de reacciones por medio de las cuales el ADN se copia a sí mismo cada vez que una célula o un virus se reproduce y transmite a la descendencia la información de síntesis de proteínas que contiene. En casi todos los organismos celulares el ADN está organizado en forma de cromosomas, situados en el núcleo de la célula.

**Ácido Ribonucleico (ARN).** Material genético de ciertos virus (virus ARN) y, en los organismos celulares, molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica. En los virus ARN, esta molécula dirige dos procesos: la *síntesis de proteínas* (producción de las proteínas que forman la cápsula del virus) y *replicación* (proceso mediante el cual el ARN forma una copia de sí mismo).

**Cromosoma.** Nombre que recibe una diminuta estructura filiforme formada por ácidos nucleicos y proteínas presente en todas las células vegetales y animales. El cromosoma contiene el ácido nucleico, ADN, que se divide en pequeñas unidades llamadas genes. Éstos determinan las características hereditarias de la célula u organismo. Las células de los individuos de una especie determinada suelen tener un número fijo de cromosomas, que en las plantas y animales superiores se presentan por pares. El ser humano tiene 23 pares de cromosomas. En estos organismos, las células reproductoras tienen por lo general sólo la mitad de los cromosomas presentes en las corporales o somáticas.

**Interferón.** Descrito como una proteína antiviral producida por los animales, entre ellos el ser humano, en respuesta a las infecciones producidas por virus, interfiere o impide la infección de las células corporales por los virus. La actividad antiviral no corresponde al interferón de forma directa, sino que se realiza a través de proteínas que producen otras células al ser estimuladas por el interferón.

**Linfocito.** Glóbulos blancos especializados en la defensa inmunitaria. Se distinguen principalmente los linfocitos B y T. Los linfocitos B actúan por medio de sustancias que ellos mismos producen, llamadas "anticuerpos". Los linfocitos T actúan por contacto directo con el invasor. Los linfocitos T4 son los coordinadores, los directores de orquesta de las defensas inmunitarias.

**Vida media sérica.** Es la vida promedio que tiene la medicina en su trayecto del intestino a los tejidos.

## Bibliografía

---

- 1. Algo acerca de la matemática aplicada**  
A. N. Tijonov, D. P. Kostomárov  
Editorial Mir, Moscú
- 2. Mathematical modelling**  
J. K. Napur  
John Wiley & Sons
- 3. Modelling with Differential Equation**  
D. N. Burghes, M. S. Borrie  
Ellis Horwood Series in Mathematics and Applications
- 4. Ecuaciones Diferenciales y Problemas con Valores a la Frontera**  
Boyce, William E.  
Limusa, Noriega editores
- 5. A first course in Differential Equations with Modeling Applications**  
Dennis G. Zill  
Brooks/Cole Publishing Company
- 6. Mathematica Track, Differential Equations Home.**  
Christopher A. Barker, 1995. <http://ode.sjdscc.cd.ca.us/ODE/ODE-h.html>
- 7. Differential Equation with Mathematica.**  
Abel M. Y Braselton. Ed. AP Profesional 1994
- 8. Mathematica. Un enfoque Práctico.**  
Blachman, N. Ed. Ariel 1993.
- 9. Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics**  
Denise Kirschner, Notices of the American Mathematical Society, Febrero 1996.
- 10. Mathematical and statistical approaches to aids epidemiology**  
Carlos Castillo-Chavez  
Berlin; N.Y. Springer 1989

**11. SIDA. Lo que todos debemos saber.**

Luis Cárdenas Bravo, Bertha Ballesteros Silva.  
Editorial Trillas.

**12. Manejo Médico del SIDA**

Merle A. Sande, Paul A. Volberding  
Interamericana McGrawHill

**13. SIDA. Etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención**

Vincent T. Devita, Samuel Hellman, Steve A. Rosenberg.  
Salvat Editores S.A.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**