



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

POSGRADO EN CIENCIAS  
MATEMÁTICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EN  
ECUACIONES DIFERENCIALES  
ORDINARIAS: IDENTIFICABILIDAD Y  
APLICACIONES A MEDICINA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS  
P R E S E N T A  
JUSTINO ALAVEZ RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JESÚS LÓPEZ ESTRADA

MÉXICO, D. F.

AGOSTO, 2007



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.

A la memoria de mi padre  
Seferino Alavez Chávez  
y a mi madre  
Paula Ramírez García

A mi compañera  
Juana López Gaytán

A mis hijas  
Beatriz  
y  
Fabiola

# Miembros del Jurado

Presidente: Dr. Jesús López Estrada

Vocal: Dr. Pablo Padilla Longoria

Secretario: Dr. Pablo Barrera Sánchez

Suplente: Dr. Miguel Ángel Moreles Vázquez

Suplente: Dr. Faustino Sánchez Garduño

# Agradecimientos

Un agradecimiento muy especial a mi tutor principal el Dr. Jesús López Estrada, por todos los apoyos que me brindó durante todo el tiempo que duró mi proyecto de tesis. También mi agradecimiento a los miembros de mi comité tutorial, Dr. Pablo Padilla Longoria y Dr. Hugo Alberto Rincón Mejía, por todas las recomendaciones que me hicieron para mejorar el trabajo.

Mi más sincero agradecimiento a los demás miembros de mi jurado, Dr. Pablo Barrera Sánchez, Dr. Miguel Ángel Moreles Vázquez y Dr. Faustino Sánchez Garduño, por la revisión exhaustiva que hicieron de mi documento preliminar y las sugerencias para mejorarlo.

A los integrantes del seminario de Medicina Teórica: Dra. Ma. de Lourdes Esteva Peralta, M. en C. Guillermo Gómez Alcaraz, M. en C. José Antonio Flores Díaz, y Dr. José Luis Fuentes Allen<sup>1</sup>, quien planteó el problema de la hepatitis C que se investiga en esta tesis. Al Dr. Gustavo Reyes Terán<sup>2</sup>, cuyos aportes y sugerencias son invaluable. A todos ellos, muchas gracias.

También hago extensivo mi agradecimiento a mis amigos de siempre, Dr. Manuel J. Falconi Magaña, M. en C. Ma. Lourdes Velasco Arreguí, Dr. Pedro González Casanova Henríquez, Ing. Emmanuel Munguía Balvanera, Ing. Fernando García Lucas, Dr. Víctor Castellanos Vargas, Mat. J. Edilberto Rodríguez Cervera, M. en C. Guilmer F. González Flores e Ing. José Alfredo Cobián Campos, por todos los apoyos que incondicionalmente me brindaron.

Finalmente, muchas gracias al personal administrativo, en particular a María Teresa Martínez López, Karina Aquino Ramírez y Carolina Bello Rodríguez, por todas sus atenciones.

---

<sup>1</sup>Médico internista, jefe de piso del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS.

<sup>2</sup>Jefe de Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>VIII</b>
<b>Prefacio</b>	<b>X</b>
<b>1. Formulación del problema</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción . . . . .	1
1.2. Conceptos básicos . . . . .	2
1.2.1. Problema de mínimo de cuadrados . . . . .	2
1.2.2. Notación . . . . .	3
1.2.3. Estimación lineal y no lineal . . . . .	4
1.2.4. Esquemas iterativos . . . . .	6
1.2.5. Método de Newton . . . . .	8
1.2.6. Método de Gauss . . . . .	9
1.2.7. Método de Levenberg-Marquardt . . . . .	11
1.3. Identificación de parámetros en EDO's . . . . .	13
1.3.1. Formulación del problema de identificación . . . . .	13
1.4. Ejemplos . . . . .	20
1.4.1. Tasas constantes de reacciones químicas . . . . .	20
1.4.2. Modelos biológicos . . . . .	23
1.4.3. Modelos farmacológicos . . . . .	31
1.5. Cálculo de parámetros iniciales . . . . .	34
<b>2. Dinámica de enfermedades virales</b>	<b>35</b>
2.1. Introducción . . . . .	35
2.2. Dinámica de la hepatitis C . . . . .	36
2.2.1. Virus de la hepatitis C . . . . .	36
2.2.2. Modelo matemático de la hepatitis C . . . . .	37
2.2.3. Estrategia para la cura de la hepatitis C . . . . .	40

2.3.	Dinámica de un modelo para el SIDA . . . . .	41
2.3.1.	Modelo estándar del SIDA . . . . .	41
2.3.2.	Estados de equilibrio . . . . .	42
2.3.3.	Estabilidad local de los estados de equilibrio . . . . .	45
2.3.4.	Estabilidad global del estado de equilibrio trivial . . . . .	48
<b>3.</b>	<b>Sensibilidad de parámetros en EDO's</b>	<b>56</b>
3.1.	Introducción . . . . .	56
3.2.	Ecuaciones de sensibilidad . . . . .	57
3.3.	Análisis de incertidumbre . . . . .	60
3.3.1.	Intervalos de confianza . . . . .	61
3.4.	Ecuaciones de sensibilidad del modelo reducido . . . . .	63
3.4.1.	Breve descripción de <i>DIFPAR</i> . . . . .	64
<b>4.</b>	<b>Identificabilidad de parámetros en EDO's</b>	<b>65</b>
4.1.	Introducción . . . . .	65
4.2.	Concepto de identificabilidad . . . . .	66
4.3.	Identificabilidad de $\eta^*$ . . . . .	69
4.4.	Identificabilidad de $\beta^*$ . . . . .	72
4.5.	Conclusiones . . . . .	79
<b>5.</b>	<b>Aplicaciones a la medicina</b>	<b>81</b>
5.1.	Introducción . . . . .	81
5.2.	Monitoreo del daño hepático y carga viral libre de biopsias . . . . .	82
5.2.1.	Biopsias y carga viral . . . . .	82
5.2.2.	Modelo reducido . . . . .	83
5.2.3.	Estabilidad de los estados de equilibrio . . . . .	84
5.2.4.	Estimación numérica de los parámetros . . . . .	89
5.2.5.	Diagnóstico a dos pacientes con hepatitis C . . . . .	100
5.2.6.	Conclusiones . . . . .	110
5.3.	Dinámica del VHC con carga viral y ALT . . . . .	111
5.3.1.	Modelo reducido con ALT . . . . .	111
5.3.2.	Estimación numérica de los parámetros . . . . .	113
5.3.3.	Conclusiones . . . . .	119
5.4.	Modelo adimensionado del VHC . . . . .	119
5.4.1.	Modelo reducido y adimensionado . . . . .	119
5.4.2.	Estimación numérica de los parámetros . . . . .	121
5.4.3.	Conclusiones . . . . .	125

---

5.5. Comparación de dos métodos de estimación . . . . .	125
5.5.1. Método de Perelson . . . . .	125
5.5.2. Comparación numérica . . . . .	128
5.5.3. Conclusiones . . . . .	129
<b>6. Aplicaciones a finanzas</b>	<b>132</b>
6.1. Opciones . . . . .	132
6.2. Modelo generalizado de Black-Scholes . . . . .	134
6.2.1. Condiciones de frontera . . . . .	135
6.2.2. Discretización por el método de líneas . . . . .	135
6.3. Estimación del parámetro de volatilidad . . . . .	137
6.3.1. Identificabilidad . . . . .	137
6.3.2. Estimación numérica . . . . .	138
<b>Referencias</b>	<b>144</b>

# Resumen

En esta tesis se investiga por vez primera sobre la *identificabilidad* de los parámetros, cuestión central en el problema de identificación o estimación de parámetros en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. En particular, para el caso donde los parámetros aparecen de forma lineal, se establece que la identificación de éstos está garantizada, si son satisfechas las condiciones siguientes:

- A) La función  $f(t, y, \beta) = \Phi(t, y)\beta$  con  $\Phi(t, y)$  matriz  $n \times p$  continua y globalmente Lipschitz con respecto a  $y \in \mathbb{R}^n$ , y si dado  $t^* > t_0$  existe  $\alpha > 0$  tal que

$$\left\| \int_{t_0}^{t_i} \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds \right\|_{W_i} \geq \alpha \|\beta\|_2,$$

para toda  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n}$ , y  $t_i \geq t^*$  para alguna  $i = 1 : m$ ; donde  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  es solución del problema de Cauchy

$$\dot{y} = \Phi(t, y)\beta, \quad y(t_0) = \eta.$$

- B)  $\Theta$  es cerrado en  $\mathbb{R}^{p+n}$ .

La aplicación más relevante se hace en la medicina, en particular, se resolvió *vía modelación matemática* el problema que planteó en una sesión del seminario de Medicina Teórica en 1997, el Dr. José L. Fuentes Allen:

**Problema.** Con sólo datos clínicos y de laboratorio (carga viral, niveles de transaminasas, entre otros) dar una evaluación del daño hepático de un enfermo de hepatitis C sin biopsias percutáneas.

**Importancia.** La biopsia percutánea, en ese entonces, era el mejor medio para la evaluación del daño hepático, pero su aplicación presenta diversos inconvenientes: es cara, no es fiable, es dolorosa, y no está exenta de riesgo a enfermedades oportunistas.

Una primera respuesta al problema fue dado por Avendaño *et al.* (2002) [AVN], quienes propusieron un modelo matemático de cuatro poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, carga viral y células T citotóxicas) para el estudio de la dinámica de la hepatitis C. El modelo presenta dos posibles estados de equilibrio, que se les llama trivial y no trivial (individuo sano y enfermo endémico). En términos de su parámetro umbral  $R_0$ , se demuestra que si  $R_0 \leq 1$  entonces el estado de equilibrio no trivial no existe y que el trivial es **global** y asintóticamente estable, y que si  $R_0 > 1$  entonces el estado no trivial existe y es local y asintóticamente estable. El primer resultado es un hallazgo teórico relevante, pues predice la curación de un enfermo de hepatitis C bajo tratamiento, hallazgo corroborado en Watanabe *et al.* (2003) [WTN]. También se deduce que es posible la curación de un enfermo crónico de hepatitis C bajo tratamiento con al menos cuatro medicamentos.

En esta investigación se da una respuesta definitiva al problema planteado mediante *simulación numérica*, estableciendo que es posible monitorear el daño hepático y la evolución de la carga viral, sin la necesidad de biopsia y sin los inconvenientes antes referidos para cada una de las biopsias de uso actual. *Esto es posible gracias al modelo matemático de la hepatitis C y a la estimación numérica de sus parámetros, considerando solamente mediciones de la carga viral y la propuesta de razonables condiciones iniciales, que bien la clínica puede aportar.*

También se hace una revisión crítica del artículo debido a Perelson y Nelson (1999) [PE1]. Como resultado de esta revisión, se introduce un parámetro umbral  $R_0$  en términos del cuál se reformulan los resultados del trabajo antes citado. Esto es, se describe completamente la dinámica de la enfermedad en base al valor del parámetro umbral  $R_0$ . Más aún, se demuestra que si  $R_0 \leq 1$  entonces el estado de equilibrio correspondiente al individuo sano es globalmente asintóticamente estable. Lo que dice que si  $R_0 \leq 1$  para cierto individuo, sin importar el nivel de la carga viral de infección  $V_0 > 0$ , el individuo eventualmente se cura. Este resultado es también un hallazgo teórico relevante, pues predice la cura de un enfermo de SIDA bajo tratamiento (1999), hallazgo corroborado recientemente por el reporte dado a conocer por el Dr. Itzhak Levy y otros investigadores del Centro Médico Sheba, del hospital Tel Hashomer, de Tel Aviv, Israel, en la XII Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, celebrado en Boston, Estados Unidos (Febrero de 2005).

# Prefacio

El problema de identificación o estimación de parámetros en modelos descritos por sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO's), ha llamado la atención de numerosos matemáticos desde los inicios de la década de los sesenta del siglo pasado, debido a que este problema tiene lugar en varios campos de la ciencia y la tecnología: cinética química (Rosenbrock y Storey (1966) [RSN], y Nowak y Deuffhard (1985) [NWK]), dinámica de poblaciones (Swartz y Bremermann, 1975 [SWR]), farmacología (Ralston *et al.*, 1979 [RLS]), dinámica de enfermedades virales como el SIDA (Perelson (2002) [PE5], Perelson y Nelson (1999) [PE1], Iannelli *et al.* (1996) [INN] y Perelson *et al.* (1996) [PE3]), y la hepatitis B y C (Ribeiro *et al.* (2003) [PE4], Wodarz (2003) [WDR], Avendaño *et al.* (2002) [AVN], Neumann *et al.* (1998) [PE2] y Yasui *et al.* (1998) [YAS]), y en la identificación de la función de volatilidad en finanzas (Crépey, 2003 [CRY]), entre otros.

En la Sección 1.3 del Capítulo 1, se formula el problema de identificación de parámetros en sistemas de EDO's que se investiga en esta tesis. Consiste básicamente en:

Dada una tabla

$$\mathbb{T} = \left\{ (t_i, y_i^T)^T \in [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \mid y_i = \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_i, i = 0 : m \right\},$$

de valores observados de la solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema de valores iniciales:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y} &= f(t, y, \beta), & t > t_0 \\ y(t_0) &= \eta \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

donde los  $\varepsilon_i \in \mathbb{R}^n$  son errores de observaciones (variables aleatorias).

La solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema de Cauchy (1) existe, es única y depende continuamente de  $t_0$ ,  $\eta$  y  $\beta$  si  $f(t, y, \beta)$  es continua y globalmente Lipschitz con respecto a  $y$  y  $\beta$ ; pero en general, no se puede obtener en forma analítica.

En principio  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n$  tiene un valor teórico exacto  $\theta^*$ , pero desconocido. El problema se plantea en dos partes:

A) Identificar  $\theta^*$  en el sentido de mínimo de cuadrados (Min Q's), es decir, dar condiciones suficientes para garantizar la existencia local y unicidad de al menos una solución  $\theta^*$  del problema de Min Q's siguiente:

Encontrar

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta \in \Theta} g(\theta)$$

donde

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i}^2, \quad \theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta.$$

B) Encontrar una estimación  $\hat{\theta} = (\hat{\beta}^T, \hat{\eta}^T)^T \in \Theta$  para  $\theta^*$  de tal manera que la solución  $\varphi(t) = \varphi(t; t_0, \hat{\eta}, \hat{\beta})$  del problema (1), sea la que mejor se “ajuste” a los valores observados de la tabla  $\mathbb{T}$ ; para los casos del modelo reducido de la dinámica del virus de la hepatitis C (VHC), del modelo básico de la dinámica viral con alanina aminotransferasa (ALT), del modelo reducido y adimensionado del VHC, y del modelo generalizado de Black-Scholes.

En la Sección 1.2, se presenta una breve introducción sobre los métodos que se usan para resolver problemas de Min Q's no lineal. En la Sección 1.4 se presenta una serie de ejemplos de estimación de parámetros en EDO's, que se han trabajado en diferentes campos de la ciencia y la tecnología. Finalmente, en la Sección 1.5 se plantea la necesidad de estimar parámetros iniciales confiables para el proceso de optimización.

En el Capítulo 2, se revisan modelos sobre la dinámica de enfermedades virales. En particular, en la Sección 2.2 se presenta una breve revisión del modelo para la dinámica de la hepatitis C propuesto por Avendaño *et al.* (2002) [AVN], y se da una propuesta para la curación de un enfermo crónico de hepatitis C bajo tratamiento con al menos cuatro medicamentos. De este modelo se deducirá el modelo reducido a tres poblaciones dado por (5.1), que será uno de los objetos centrales de estudio en este trabajo. En la Sección 2.3 se hace un análisis crítico del modelo estándar del SIDA que se estudia en el artículo de Perelson y Nelson (1999) [PE1]. Como aportación sobre el análisis de este modelo, se introduce un parámetro umbral  $R_0$  y se caracteriza la estabilidad de los estados de equilibrio en función de dicho parámetro umbral. En particular, se prueba el Teorema 2.3.2 que establece condiciones para que el estado de equilibrio trivial  $I_0 = (I_{s1}^*, 0, 0)^T$  sea globalmente asintóticamente

estable cuando  $R_0 \leq 1$ . El resultado tiene un significado teórico relevante, pues predice la cura de un enfermo de SIDA bajo tratamiento.

En el Capítulo 3, se deducen las ecuaciones de sensibilidad que se requieren resolver para aproximar la solución de problemas de Min Q's no lineal por el método de Gauss-Newton (Sección 3.2). En la Sección 3.3 se hace una introducción sobre el análisis de incertidumbre de las variables de estado a cambios de valores de los parámetros, y una breve introducción sobre los intervalos de confianza. En la Sección 3.4 se escriben las ecuaciones de sensibilidad del modelo reducido de la dinámica de la hepatitis C dado por (5.1), y se describe brevemente la información que el usuario debe proporcionar a *DIFPAR* (Edsberg y Wedin, 1995 [EDS]), para resolver el problema de Min Q's no lineal correspondiente.

En el Capítulo 4, se aborda el problema de identificabilidad de parámetros en EDO's. El concepto de identificabilidad se introduce en la Sección 4.2. En la Sección 4.3 se prueba la Proposición 4.3.1 la cual establece que la función objetivo  $g(\beta, \eta)$  dada por (1.30) es coercitiva con respecto a  $\eta$ . En la Sección 4.4 se prueba el Teorema 4.4.1 el que aporta condiciones para la coercitividad de la función objetivo  $g(\beta, \eta)$  con respecto a  $\beta$ , y se aportan ejemplos donde se verifican las condiciones de dicho Teorema. Finalmente, en la Sección 4.5 se concluye con la aportación más importante al problema de identificabilidad, el Teorema 4.5.1, el que aporta condiciones para la identificabilidad de parámetros en EDO's en el caso lineal con respecto a  $\beta$ .

En el Capítulo 5, Sección 5.2 se presenta la aplicación más importante que se hace en esta tesis y, como se mencionó en el Resumen, consiste en resolver el problema planteado en una sesión del seminario de Medicina Teórica en 1997, por el Dr. José L. Fuentes Allen, quien en la introducción a la presentación, dijo:

“Les traigo un problema para matemáticos”

y el problema propiamente dicho, se formula así:

**Problema.** Con sólo datos clínicos y de laboratorio (carga viral, niveles de transaminasas, entre otros) dar una evaluación del daño hepático de un enfermo de hepatitis C sin biopsias percutáneas.

Para hacer una evaluación del grado del daño hepático (inflamación, cicatrización, lesiones o cirrosis) a un enfermo de hepatitis C, se le practica una biopsia en el hígado.

**Importancia.** La biopsia percutánea, en ese entonces, era el mejor medio para la evaluación del daño hepático, pero su aplicación presenta diversos inconvenientes: es cara, no es fiable, es dolorosa, y no está exenta de riesgo a enfermedades oportunistas.

Como también se dijo antes, una primera respuesta al problema fue dado por Avendaño *et al.* (2002) [AVN], quienes propusieron un modelo matemático de cuatro poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, carga viral y células  $T$  citotóxicas) para el estudio de la dinámica de la hepatitis C (Sección 2.2). La respuesta definitiva al problema es dada *vía simulación numérica*, estableciendo que es posible la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido de tres poblaciones dado por el sistema:

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= kH_sV - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= pH_e - \mu_V V,\end{aligned}$$

considerando solamente mediciones de la carga viral y propuestas aceptables para las condiciones iniciales  $H_{s0}$  y  $H_{e0}$  (propuesta donde la clínica juega un papel central), lo que permite describir la evolución dinámica de la enfermedad (más detalles en Alavez-Ramírez *et al.*, 2007 [AFL]). En la Sección 5.3, se realiza un estudio cualitativo y experimental del modelo básico de la dinámica viral con ALT, dado por el sistema:

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= kH_sV - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= pH_e - \mu_V V \\ \dot{A} &= \beta_A + \alpha_s H_s + \alpha_e H_e - \mu_A A,\end{aligned}$$

para investigar la influencia de las enzimas ALT en la dinámica viral, y por consiguiente en la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido (5.1). En la Sección 5.4, se realiza también un estudio cualitativo y experimental del modelo adimensionado (5.17) para la dinámica viral del VHC, con el objetivo de investigar la posibilidad de mejorar la estimación de los parámetros del modelo reducido a tres poblaciones (5.1). En la Sección 5.5, se hace una comparación entre el método de Perelson (Neumann *et al.*,

1998 [PE2] y Perelson *et al.*, 1996 [PE3]) y el método que se está usando en esta tesis, mostrando que este último método mejora algunas limitaciones del usado por Perelson. El método de Perelson, consiste en hallar una cuasi solución “*steady-state*” (solución analítica) para la carga viral que ajusta a datos experimentales, vía el criterio de mínimo de cuadrados, para determinar solo algunos de los parámetros que aparecen en el modelo.

Finalmente, en el Capítulo 6 se hace una aplicación a finanzas al mostrar que es factible la estimación numérica del parámetro de volatilidad, que aparece en el modelo generalizado de Black-Scholes (6.2). La volatilidad es una variable crucial en los mercados de opciones, y es la única que no se puede observar directamente.

# Capítulo 1

## Formulación del problema

### 1.1. Introducción

En este capítulo se formula el problema de identificación de parámetros en sistemas de EDO's (Sección 1.3), que se aborda en los Capítulos 4, 5 y 6. El problema se presenta en dos partes:

A) El problema de identificabilidad, que consiste en dar condiciones suficientes para garantizar la existencia y unicidad de al menos un mínimo local  $\theta^*$  de la función objetivo  $g(\theta)$  dada por (1.30).

B) El problema de encontrar una estimación  $\hat{\theta}$  para  $\theta^*$ , para los casos de modelos particulares en la medicina (modelo reducido para la dinámica de la hepatitis C), y del modelo generalizado de Black-Scholes en Finanzas.

También se presenta una breve introducción de los métodos clásicos para resolver problemas de Min Q's no lineal (Sección 1.2); así como una serie de ejemplos de estimación de parámetros en EDO's (Sección 1.4), que se han trabajado en diferentes campos de la ciencia y la tecnología. Finalmente, se plantea en la Sección 1.5 la necesidad de la propuesta de buenos valores iniciales de los parámetros para poder garantizar que el proceso de optimización involucrado resulte convergente.

## 1.2. Conceptos básicos

### 1.2.1. Problema de mínimo de cuadrados

Sea  $\Theta \subseteq \mathbb{R}^p$  y  $f : [t_0, T] \times \Theta \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función con variable de control  $t \in [t_0, T]$  y vector de parámetros  $\theta \in \Theta$  de tal manera que determinan un modelo con variable de respuesta  $y$ , es decir

$$y = f(t; \theta), \quad (t, \theta^T)^T \in [t_0, T] \times \Theta. \quad (1.1)$$

Con frecuencia se presenta el problema de estimar el vector de parámetros  $\theta$ , de tal manera que la “superficie” (variedad) definida por (1.1) se “ajuste” de la mejor manera posible a una colección de observaciones dadas por la tabla:

$$\mathbb{T} = \left\{ (t_i, y_i^T)^T \in [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \mid y_i = f(t_i; \theta) + \varepsilon_i, \quad i = 1 : m \right\}, \quad (1.2)$$

donde  $\varepsilon_i \in \mathbb{R}^n$  son errores de observaciones (variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidos con media cero y varianza  $\sigma^2$ ), con  $mn > p$ . Un criterio usual para este ajuste es el criterio de mínimo de cuadrados, que a continuación se describe.

Sea  $F : \Theta \rightarrow \mathbb{R}^{mn}$  la función definida por

$$F(\theta) = (f(t_1; \theta)^T, f(t_2; \theta)^T, \dots, f(t_m; \theta)^T)^T, \quad \theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^p \quad (1.3)$$

y

$$Y = (y_1^T, y_2^T, \dots, y_m^T)^T \in \mathbb{R}^{mn},$$

el vector de observaciones dadas en la tabla (1.2). Entonces el problema de estimación de parámetros, consiste en determinar  $\hat{\theta}$  en  $\Theta$  de tal manera que la función objetivo  $g : \Theta \rightarrow \mathbb{R}_+$  dada por

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \|Y - F(\theta)\|_2^2 \equiv \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \|y_i - f(t_i; \theta)\|_2^2, \quad \theta \in \Theta, \quad (1.4)$$

alcance un mínimo en dicho punto.

## 1.2.2. Notación

En esta tesis, se adoptarán algunas de las notaciones usadas por Dennis Jr. y Schnabel (1983) [SCH], Kelley (1999) [KEL], y Nocedal y Wright (1999) [WRG]. Los vectores se entenderán como vectores columna. Los vectores de parámetros  $\theta^*$  y  $\hat{\theta}$  denotarán respectivamente el vector teórico (exacto) y la solución aproximada del problema de minimización con la función objetivo (1.4). La sucesión  $\{\theta_k\}_{k \geq 0}$  denotará una sucesión de iteraciones, y por  $\theta_0$  la iteración inicial (Sección 1.5). La  $i$ -ésima componente de un vector  $\theta$  se denotará en casos necesarios por  $(\theta)_i$  (nótese el paréntesis), y la  $i$ -ésima componente de un vector  $\theta_k$  por  $(\theta_k)_i$ . La derivada parcial de  $g(\theta)$  respecto a  $(\theta)_i$  se denotará por  $\frac{\partial g}{\partial \theta_i}$  o  $\partial_{\theta_i} g$ . En particular, para la función  $f$  dada (1.1) se usará con frecuencia  $\frac{\partial f}{\partial \theta_i}$ ,  $\partial_{\theta_i} f$  o simplemente  $f_{\theta_i}$  para sus derivadas parciales respecto a  $(\theta)_i$ .

Para  $\theta \in \mathbb{R}^p$  se denotará por  $\nabla g(\theta) \in \mathbb{R}^p$  el **gradiente** de  $g(\theta)$  dado por

$$\nabla g(\theta) = \left( \left( \frac{\partial g}{\partial \theta_1}(\theta) \right)^T, \left( \frac{\partial g}{\partial \theta_2}(\theta) \right)^T, \dots, \left( \frac{\partial g}{\partial \theta_p}(\theta) \right)^T \right)^T,$$

cuando existe, y  $H(\theta)$  denotará el **Hessiano** de  $g(\theta)$ , donde  $h_{ij}(\theta) = \frac{\partial^2 g(\theta)}{\partial \theta_i \partial \theta_j}$  cuando existe. Es claro que  $H(\theta)$  es el Jacobiano del  $\nabla g(\theta)$ , sin embargo,  $H(\theta)$  tiene una estructura que, desde el punto de vista numérico, es más manejable que la de un Jacobiano para una función no lineal general, Kelley (1999) [KEL]. Si  $g(\theta)$  es de clase  $C^k$ ,  $k \geq 2$ , entonces el Hessiano  $H(\theta)$  es simétrico, es decir,  $h_{ij}(\theta) = h_{ji}(\theta)$  (por la igualdad de las derivadas parciales mixtas). Para  $\theta \in \mathbb{R}^p$  se usará la norma Euclidiana

$$\|\theta\|_2 = \sqrt{\sum_{i=1}^p (\theta)_i^2},$$

y la norma de una matriz  $A$  será, salvo que se diga lo contrario, la norma matricial inducida por la norma vectorial Euclidiana

$$\|A\|_2 = \max_{\|\theta\|_2=1} \|A\theta\|_2.$$

**Definición 1.2.1.** Sea  $A \in \mathbb{R}^{p \times p}$  simétrica. A se llama **semidefinida positiva** si  $\theta^T A \theta \geq 0$  para toda  $\theta \in \mathbb{R}^p$ . A se dice **definida positiva** si  $\theta^T A \theta > 0$  para toda  $\theta \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta \neq 0$ . A se dice **semidefinida negativa** o **definida negativa** si  $-A$  es semidefinida positiva o definida positiva, respectivamente. A se llama **indefinida** si tiene ambos autovalores positivos y negativos.

La fórmula de Taylor de segundo orden que se usará en esta tesis es la que el siguiente teorema asegura que existe, y cuya demostración se omite y esta pueda encontrarse, por ejemplo en Kelley (1999) [KEL].

**Teorema 1.2.1.** Si  $g$  es dos veces continuamente diferenciable en una vecindad de un punto  $\theta^* \in \mathbb{R}^p$ , entonces

$$g(\theta) = g(\theta^*) + \nabla g(\theta^*)^T (\theta - \theta^*) + \frac{1}{2} (\theta - \theta^*)^T H(\theta^*) (\theta - \theta^*) + \psi(\theta - \theta^*)$$

donde

$$\frac{\psi(\theta - \theta^*)}{\|\theta - \theta^*\|_2^2} \longrightarrow 0 \quad \text{cuando } \theta \rightarrow \theta^*.$$

### 1.2.3. Estimación lineal y no lineal

Frecuentemente la función  $f$  del modelo (1.1) se puede expresar en forma lineal respecto a los parámetros, es decir

$$f(t; \theta) = \sum_{i=1}^p (\theta)_i h_i(t), \quad \theta \in \mathbb{R}^p \tag{1.5}$$

con

$$h_i : [t_0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n,$$

razón por lo que ésta es conocida como **estimación lineal** de parámetros. De (1.5) se observa que la función  $F(\theta)$  dada por (1.3) toma la forma

$$F(\theta) = \begin{bmatrix} h_1(t_1) & h_2(t_1) & \cdots & h_p(t_1) \\ h_1(t_2) & h_2(t_2) & \cdots & h_p(t_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_1(t_m) & h_2(t_m) & \cdots & h_p(t_m) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (\theta)_1 \\ (\theta)_2 \\ \vdots \\ (\theta)_p \end{bmatrix} \equiv A\theta, \quad \theta \in \Theta$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} h_1(t_1) & h_2(t_1) & \cdots & h_p(t_1) \\ h_1(t_2) & h_2(t_2) & \cdots & h_p(t_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_1(t_m) & h_2(t_m) & \cdots & h_p(t_m) \end{bmatrix},$$

es una matriz por bloques  $mn \times p$ , con bloques de tamaño  $n \times 1$ . Así que la función  $g(\theta)$  a minimizar toma la forma vectorial

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \|Y - A\theta\|_2^2, \quad \theta \in \Theta. \quad (1.6)$$

Aquí el problema de estimación lineal tiene la interpretación geométrica siguiente: *determinar  $\theta^*$  tal que  $A\theta^*$  sea el punto del subespacio generado por los vectores columna de  $A$  más cercano a  $Y$* . Véase la Figura 1.1.

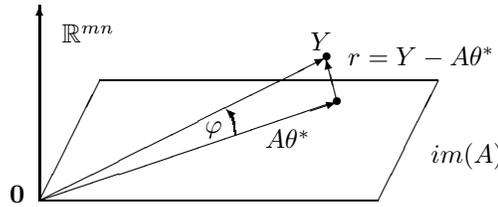


Figura 1.1: Ilustración geométrica del problema de estimación lineal.

Es directo ver que  $\hat{\theta}$  es un punto mínimo de (1.6) si y sólo si  $\hat{\theta}$  es solución de las ecuaciones normales

$$A^T A \theta = A^T Y. \quad (1.7)$$

Es por ello, que este problema de estimación lineal, tradicionalmente se resolvía numéricamente a través de la resolución numérica de las ecuaciones normales. Si la matriz  $A \in \mathbb{R}^{mn \times p}$ ,  $mn > p$ , es de rango máximo, entonces la matriz  $A^T A$  es definida positiva, consecuentemente la única solución  $\hat{\theta}$  de las ecuaciones normales es el mínimo que se está buscando.

**Definición 1.2.2.** Sea  $A \in \mathbb{R}^{mn \times p}$  ( $mn \geq p$ ). Se define el **número de condición** de  $A$  como

$$\kappa(A) =: \|A\|_2 \|A^+\|_2,$$

donde  $A^+$  es la **pseudo inversa** (o **inversa de Moore-Penrose**) de  $A$ , dada por  $A^+ = (A^T A)^{-1} A^T$  cuando  $A$  es de rango máximo.

La solución numérica de las ecuaciones normales dada por (1.7) puede ser altamente sensible a perturbaciones en los datos  $Y$  y en la matriz  $A$ . Por ejemplo, al resolver numéricamente (1.7) por el método de Cholesky, un análisis de error (véase Björck, 1996 [BJR]) muestra que

$$\frac{\|\hat{\theta} - \theta^*\|_2}{\|\theta^*\|_2} \lesssim 2.5 n^{3/2} [\kappa(A)]^2 u, \quad (1.8)$$

puesto que  $\kappa(A^T A) = [\kappa(A)]^2$ , donde  $\theta^*$  es la solución exacta de (1.7) y  $\hat{\theta}$  es la solución numérica, es decir, solución de  $(A^T A + E)\theta = A^T Y$  con  $\|E\|_2 < (2/3)n^{3/2}\|A\|_2^2 u$ ,  $u$  la unidad de redondeo, y bajo el supuesto de que  $A^T A$  y  $A^T Y$  se calculan sin error. Nótese que si  $\kappa(A) \cong 1/\sqrt{u}$ , entonces de (1.8) se obtiene que  $\|\hat{\theta} - \theta^*\|_2/\|\theta^*\|_2 \lesssim 1$ , por lo que puede carecer de sentido la resolución de las ecuaciones normales (1.7), aún por el método de Cholesky. Actualmente se prefiere usar métodos que tomen en cuenta estas dificultades, como el método de descomposición  $QR$  de Householder, y el método de Gram-Schmidt modificado, entre otros (véanse Golub y Van Loan (1996) [GVL], Björck (1996) [BJR]).

Cuando la función  $f$  es no lineal respecto a los parámetros, se tiene el problema de **estimación no lineal**. Este conjunto de problemas es el objeto de estudio de este trabajo. Ahora bien, la función objetivo  $F : \Theta \rightarrow \mathbb{R}^{mn}$  puede verse como una variedad sumergida en  $\mathbb{R}^{mn}$  (genéricamente esta variedad es de dimensión  $p$  en  $\mathbb{R}^{mn}$ ). Así que el problema de estimación no lineal, se puede interpretar geoméricamente como: *determinar el punto  $F(\hat{\theta})$  sobre la variedad definida por  $F(\theta)$ , que está más cerca del punto  $Y$  en  $\mathbb{R}^{mn}$* . Es claro que si  $\hat{\theta}$  es el punto donde  $g(\theta)$  alcanza tal mínimo, debe cumplirse que el  $\nabla g(\hat{\theta}) = 0$ , lo cual implica que el vector residual  $r = Y - F(\hat{\theta})$  es ortogonal al plano tangente a la variedad definida por  $F(\theta)$  en el punto  $F(\hat{\theta})$ . En la Figura 1.2 se ilustra el caso en el que la variedad “vive” en  $\mathbb{R}^3$ .

#### 1.2.4. Esquemas iterativos

Los problemas no lineales usualmente se abordan numéricamente mediante la aplicación de métodos iterativos. Un método iterativo para aproximar el punto  $\hat{\theta}$  donde se minimiza la función objetivo  $g(\theta)$  dado en (1.4), consiste en iniciar en un punto  $\theta_0$  que se le llama **parámetro inicial**, y generar una sucesión de puntos  $\theta_1, \theta_2, \dots$ , la cual se espera que converja a  $\theta^*$ . En la práctica, la sucesión termina después de un número finito  $N$  de iteraciones al

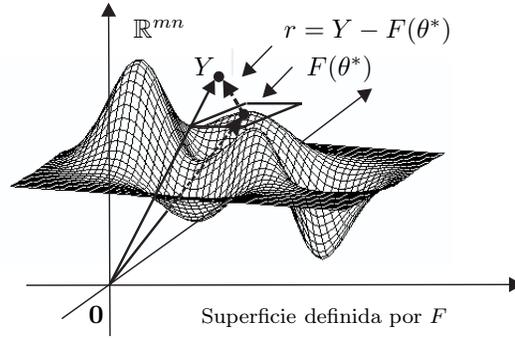


Figura 1.2: Ilustración geométrica del problema de estimación no lineal.

satisfacer un cierto criterio de paro, y se acepta  $\hat{\theta} = \theta_N$  como una aproximación de  $\theta^*$ . El vector  $\sigma_k = \theta_{k+1} - \theta_k$  se llama el **k-ésimo paso**. El  $k$ -ésimo paso se dice **aceptable** si se satisface que  $g(\theta_{k+1}) < g(\theta_k)$ . Un método iterativo es **aceptable** si es aceptable en cada paso. En adelante se considerarán únicamente métodos aceptables que tienen el siguiente esquema:

1. Dar un parámetro inicial  $\theta_0$ .
2. Determinar la **dirección de descenso**  $d_k$  del  $k$ -ésimo paso, es decir

$$d_k^T \nabla g(\theta_k) \leq -\eta, \quad 0 < \eta < 1 \text{ dada.} \quad (1.9)$$

3. Determinar un escalar,  $\rho_k$ , tal que el paso  $s = \rho_k d_k$  sea aceptable y tomar  $\theta_{k+1} = \theta_k + \rho_k d_k$ .
4. Verificar algún criterio de convergencia (o de paro). Si el criterio de terminación es satisfecho, se acepta la aproximación  $\theta_{k+1}$  para  $\hat{\theta}$ . En caso contrario, se incrementa el valor de  $k$  y se regresa en el paso 2.

Los métodos iterativos que se describen en este trabajo únicamente difieren en la forma de elegir  $d_k$  y  $\rho_k$ . A  $d_k$  y  $\rho_k$  también se les llama **dirección de paso** y **tamaño de paso**, respectivamente. Puesto que  $d_k$  no necesariamente es un vector unitario,  $\rho_k$  no necesariamente es la longitud de paso en el sentido usual.

### 1.2.5. Método de Newton

Sea  $g(\theta)$  de clase  $C^2(\Theta)$ , el método de Newton para minimizar una función se puede deducir suponiendo que se tiene una aproximación,  $\theta_k$ , al mínimo local  $\widehat{\theta}$  de  $g(\theta)$ . La fórmula de Taylor de segundo orden para  $g(\theta)$  alrededor de  $\theta_k$  de acuerdo con el Teorema 1.2.1, es

$$g(\theta) = g(\theta_k) + h_k(\theta) + \psi(\theta - \theta_k),$$

donde

$$\frac{\psi(\theta - \theta_k)}{\|\theta - \theta_k\|_2^2} \longrightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad \theta \rightarrow \theta_k$$

y

$$h_k(\theta) = \nabla g(\theta_k)^T (\theta - \theta_k) + \frac{1}{2} (\theta - \theta_k)^T H(\theta_k) (\theta - \theta_k), \quad \theta \in \Theta,$$

es el modelo cuadrático de  $g(\theta)$  en  $\theta_k$ . Una siguiente aproximación  $\theta_{k+1}$  de  $\widehat{\theta}$ , se obtiene al minimizar  $h_k(\theta)$ . Así que  $\theta_{k+1}$  debe ser solución del sistema

$$\nabla h_k(\theta) = \nabla g(\theta_k) + H(\theta_k)(\theta - \theta_k) = 0. \quad (1.10)$$

Si el Hessiano  $H(\theta_k)$  es definido positivo, entonces la ecuación (1.10) tiene solución única la cual se obtiene inmediatamente como

$$\theta_{k+1} - \theta_k = -H^{-1}(\theta_k) \nabla g(\theta_k).$$

Entonces el método de Newton parte de una aproximación inicial  $\theta_0$  y genera una iteración de la forma

$$\theta_{k+1} = \theta_k - H^{-1}(\theta_k) \nabla g(\theta_k), \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (1.11)$$

La ecuación (1.11) define la  $k$ -ésima iteración del método de Newton (también conocido como método de Newton–Raphson). Este método se usa también para aproximar soluciones de sistemas de ecuaciones no lineales, pues de hecho se está resolviendo el sistema  $\nabla g(\theta) = 0$ . Si se considera  $G(\theta) =: \nabla g(\theta)$ , se puede enunciar el método de Newton en una forma más general, para aproximar la solución de un sistema de  $p$  ecuaciones con  $p$  incógnitas  $G(\theta) = 0$ , donde  $G: \mathbb{R}^p \rightarrow \mathbb{R}^p$ . El método de Newton en este caso, parte de una aproximación inicial  $\theta_0$  y genera la sucesión

$$\theta_{k+1} = \theta_k - J_G^{-1}(\theta_k) G(\theta_k), \quad k = 0, 1, 2, \dots, \quad (1.12)$$

donde  $J_G(\theta_k)$  es el Jacobiano de  $G(\theta)$  evaluado en  $\theta_k$ .

Es claro que (1.11) es un caso particular de (1.12) cuando se considera  $G(\theta) = \nabla g(\theta)$ . Uno de los principales atributos del método de Newton, es su convergencia cuadrática local para cualquier punto inicial que se encuentre en un entorno de atracción del mínimo local.

### 1.2.6. Método de Gauss

Desde los finales del siglo XVII y principios del siglo XIX, la única forma en que se podía aproximar la solución de ecuaciones no lineales, y por consiguiente, de problemas de estimación de parámetros, fue a través del método de Newton.

En 1801, Carl F. Gauss (1777-1855) desarrolló un método de mínimo de cuadrados, con el propósito de ajustar los datos observados de trayectorias elípticas de planetas y otros objetos astronómicos. Él publicó sus resultados en 1809. Gauss observó que los cálculos para el método de Newton se simplifican si los residuales  $r_j =: y_j - f(t_j; \theta)$ ,  $j = 1 : m$ , son pequeños, lo que le permitió desarrollar el así llamado método de Gauss-Newton para problemas de mínimo de cuadrados no lineal. En este caso, se reescribe la función objetivo  $g(\theta)$  dada en (1.4) como

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \|Y - F(\theta)\|_2^2 = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m r_j^T r_j, \quad \theta \in \Theta,$$

y calculando su derivada con respecto a  $(\theta)_\alpha$  se tiene que

$$\frac{\partial g}{\partial \theta_\alpha} = \sum_{j=1}^m r_j^T \frac{\partial}{\partial \theta_\alpha} r_j = - \sum_{j=1}^m r_j^T \frac{\partial}{\partial \theta_\alpha} f(t_j; \theta),$$

y derivando de nuevo con respecto a  $(\theta)_\beta$  se obtiene

$$\frac{\partial^2 g}{\partial \theta_\alpha \partial \theta_\beta} = - \sum_{j=1}^m r_j^T \frac{\partial^2}{\partial \theta_\alpha \partial \theta_\beta} f(t_j; \theta) + \sum_{j=1}^m \left[ \frac{\partial}{\partial \theta_\alpha} f(t_j; \theta) \right]^T \frac{\partial}{\partial \theta_\beta} f(t_j; \theta). \quad (1.13)$$

Si los residuales  $r_j$ 's son pequeños, se puede despreciar el primer término de (1.13). Sea  $N(\theta)$  la matriz definida por los términos

$$N_{\alpha\beta} = \sum_{j=1}^m \left[ \frac{\partial}{\partial \theta_\alpha} f(t_j; \theta) \right]^T \frac{\partial}{\partial \theta_\beta} f(t_j; \theta), \quad \alpha = 1 : p \text{ y } \beta = 1 : p. \quad (1.14)$$

La  $k$ -ésima iteración de Gauss, se genera al resolver la ecuación (1.10) con la matriz  $N(\theta_k)$  en lugar de  $H(\theta_k)$ , y está dada por

$$\theta_{k+1} = \theta_k - N^{-1}(\theta_k)\nabla g(\theta_k). \quad (1.15)$$

Esta iteración es también llamada **iteración de Gauss-Newton**. Como la matriz  $N(\theta_k)$  es una aproximación del Hessiano  $H(\theta_k)$ , entonces el método de Gauss es una aproximación del método de Newton.

**Otra forma de deducir el método de Gauss.** Se aproxima el modelo no lineal  $F(\theta)$  dada en (1.3) por su desarrollo en serie de Taylor de primer orden alrededor de  $\theta_k$  (Dennis Jr. y Schnabel, 1983 [SCH]) como

$$F(\theta) = F(\theta_k) + J_F(\theta_k)(\theta - \theta_k) + \psi(\theta - \theta_k),$$

donde

$$\frac{\psi(\theta - \theta_k)}{\|\theta - \theta_k\|_2} \longrightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad \theta \rightarrow \theta_k.$$

Ahora se aproxima el problema no lineal de minimizar la función objetivo  $g(\theta)$  dada en (1.4) por un problema lineal, es decir

$$g(\theta) \cong \frac{1}{2}\|Y - F(\theta_k) - J_F(\theta_k)(\theta - \theta_k)\|_2^2. \quad (1.16)$$

De acuerdo con (1.6) y (1.7) se deduce de (1.16) el algoritmo de Gauss-Newton:

1. Dar un punto inicial  $\theta_0$ .
2. Resolver el sistema

$$J_F^T(\theta_k)J_F(\theta_k)\Delta\theta_k = J_F^T(\theta_k)(Y - F(\theta_k)) \quad (1.17)$$

si  $J_F^T(\theta_k)J_F(\theta_k)$  es definida positiva.

3. Hacer  $\theta_{k+1} = \theta_k + \Delta\theta_k$  hasta que se logre la convergencia.

Este es, para el problema de mínimo de cuadrados no lineal original el método de Gauss-Newton (Barrera y Olvera, 1993 [OL1]). La solución  $\Delta\theta_k$  que se obtiene de (1.17) es justamente  $-N^{-1}(\theta_k)\nabla g(\theta_k)$  que se tiene en (1.15) (Barrera y Olvera, 1993 [OL1]). La desventaja de este método es bien conocida: falla si el Jacobiano  $J_F(\theta_k)$  es cercanamente singular. Entonces la longitud de  $\Delta\theta_k$  llega a ser muy grande. Esta dificultad se supera con el método de Levenberg-Marquardt (Van Domselaar y Hemker, 1975 [DMS]), que se describe en la Sección 1.2.7.

En gran medida, se puede decir que la mayoría de los métodos de minimización de funciones que usan el gradiente de una función le deben mucho a Newton, y la mayoría de los métodos de mínimos de cuadrados no lineal tienen sus orígenes en el método de Gauss–Newton.

Cauchy (1848) sugirió utilizar como dirección de descenso en cada paso, a menos el gradiente de la función objetivo  $g(\theta)$ , es decir

$$d_k = -\nabla g(\theta_k) \equiv J_F^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k)) ,$$

que es la dirección donde la función objetivo  $g(\theta)$  tiene su máximo descenso, al menos inicialmente, razón por el cual es llamado método de **descenso por la máxima pendiente** o del **máximo descenso (steepest descent)**. Desafortunadamente este método a menudo es muy ineficiente desde el punto de vista computacional pues, requiere un número grande de pasos que tienden en zig zag. El método no es recomendable para aplicaciones prácticas, y se menciona únicamente por referencia histórica.

### 1.2.7. Método de Levenberg-Marquardt

La dirección de descenso de Gauss–Newton a veces fracasa en producir una reducción aceptable en el residual, sobre todo cuando la norma del residual no es particularmente pequeña. Levenberg (1944) y Marquardt (1963), propusieron un algoritmo elegante para atenuar el problema de descenso de Gauss-Newton, el cual consiste básicamente en incluir una componente  $\gamma_k B$  en la dirección de descenso desde  $\theta_k$ , es decir

$$d_k^{GN} = [J_F^T(\theta_k) J_F(\theta_k) + \gamma_k B]^{-1} J_F^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k)) , \quad (1.18)$$

donde  $\gamma_k \geq 0$  y  $B \in \mathbb{R}^{p \times p}$  es una matriz simétrica y definida positiva. Este método es conocido como **método de Levenberg-Marquardt**, también llamado **método de Gauss-Newton regularizado local**. En el método original de Levenberg-Marquardt,  $B$  es la matriz identidad  $I$  de orden  $p \times p$ .

Si  $\gamma_k = 0$ ,  $d_k^{GN}$  se reduce a la dirección de Gauss-Newton  $\Delta\theta_k$  que se obtiene en (1.17). Si  $\gamma_k$  tiende a infinito y  $B$  es la matriz identidad, entonces la dirección  $d_k^{GN}$  tiende a la dirección del máximo descenso y su longitud tiende a 0, pues de (1.18) se observa que

$$\begin{aligned} d_k^{GN} &= \left[ \gamma_k \left( \frac{1}{\gamma_k} J_F^T(\theta_k) J_F(\theta_k) + I \right) \right]^{-1} J_F^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k)) \\ &\cong \gamma_k^{-1} J_F^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k)) \end{aligned}$$

si  $\gamma_k \gg 1$ .

Marquardt (1963) propuso un algoritmo para la selección de  $\gamma_k$  (Bard, 1974 [BRD]). Van Domselaar y Hemker (1975) [DMS] y Dennis Jr. (1976) [DEN], recomiendan usar la descomposición de valores singulares de  $J_F(\theta_k)$ :

$$J_F(\theta_k) = U(\theta_k)\Sigma(\theta_k)V^T(\theta_k), \quad (1.19)$$

donde  $U(\theta_k) \in \mathbb{R}^{(mn) \times p}$  y  $V(\theta_k) \in \mathbb{R}^{p \times p}$  son matrices ortogonales y  $\Sigma(\theta_k) \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , con  $\Sigma(\theta_k) = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_p)$  es la matriz diagonal de valores singulares. Al sustituir (1.19) en (1.18) se obtiene

$$d_k^{GN} = V(\theta_k) [\Sigma^2(\theta_k) + \gamma_k I]^{-1} \Sigma(\theta_k) U^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k))$$

si  $B \equiv I$ . En caso contrario, se tiene

$$d_k^{GN} = V(\theta_k) [\Sigma^2(\theta_k) + \gamma_k V^T(\theta_k) B V(\theta_k)]^{-1} \Sigma(\theta_k) U^T(\theta_k) (Y - F(\theta_k)) .$$

La dirección  $d_k^{GN}$  dada en (1.18) sigue siendo de descenso si  $B \in \mathbb{R}^{p \times p}$  es simétrica y semidefinida positiva, y se cumple la condición

$$N(B) \cap N(J_F(\theta_k)) = \{0\} .$$

Moré (1978) [MOR], presentó resultados teóricos y numéricos que demuestran que se puede producir una implementación confiable y eficiente del algoritmo de Levenberg-Marquardt. La subrutina LMDER de MINPACK es la implementación de Garbow, Hillstrom y Moré en 1980. Esta subrutina ha tenido mucho éxito en aplicaciones prácticas, y es muy recomendable para la solución general de problemas de mínimo de cuadrados no lineal.

La conducta de la convergencia local del método de Levenberg-Marquardt, es similar a la del método de Gauss-Newton (Nocedal y Wright, 1999 [WRG]).

## 1.3. Identificación de parámetros en EDO's

### 1.3.1. Formulación del problema de identificación

Sean  $D \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  y  $\Theta \subseteq \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n$  abiertos conexos,  $\pi_1^\Theta : \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^p$  y  $\pi_2^\Theta : \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  proyecciones canónicas, es decir  $\pi_1^\Theta(\theta) = \beta$  y  $\pi_2^\Theta(\theta) = \eta$ ,  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n$ . Sea  $f : D \times \pi_1^\Theta(\Theta) \rightarrow \mathbb{R}^n$  continua (por el momento) sobre el conjunto abierto  $D \times \pi_1^\Theta(\Theta)$ . El problema directo a resolver consiste en hallar la solución del problema de valores iniciales siguiente:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y} &= f(t, y, \beta), \quad t \in [t_0, T] \subset \pi_1(D), \quad \beta = \pi_1^\Theta(\theta) \\ y(t_0) &= \eta, \quad (t_0, \eta^T)^T \in D, \quad \eta = \pi_2^\Theta(\theta), \quad \theta \in \Theta \end{aligned} \right\}. \quad (1.20)$$

$\Theta$  es el “espacio” de parámetros admisibles de dimensión  $p + n$ .

Dadas  $\theta \in \Theta$  y  $(t_0, \eta^T)^T \in D$  con  $\eta = \pi_2^\Theta(\theta)$ , una solución del problema de valores iniciales (1.20) es una función diferenciable  $\varphi : [t_0, T] \subset \pi_1^\Theta(D) \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que

$$\dot{\varphi}(t) = f(t, \varphi(t), \beta), \quad t \in [t_0, T], \quad \varphi(t_0) = \eta.$$

A continuación se enuncia el teorema clásico que garantiza existencia global y unicidad de la solución del problema de Cauchy (1.20), y cuya demostración se omite y esta puede encontrarse, por ejemplo en Guzmán (1987) [MDG].

**Teorema 1.3.1.** *Si  $f(t, y, \beta)$  es continua y globalmente Lipschitz con respecto a  $y$  sobre  $[t_0, T] \times \mathbb{R}^n$  para  $\beta$  fija, entonces el problema de Cauchy (1.20) tiene una única solución en  $[t_0, T]$  dada por*

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = \eta + \int_{t_0}^t f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds, \quad t \in [t_0, T]. \quad (1.21)$$

La forma integral (1.21) será de gran utilidad cuando se aborda el problema de identificabilidad de parámetros en EDO's (Secciones 4.3 y 4.4).

Otro resultado importante para este trabajo es el lema de Gronwall. Tiene varias formulaciones, y la que se necesitará es la que se enuncia a continuación.

**Lema 1.3.1** (de Gronwall [MDG]). Sean  $\lambda : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  una función continua y  $\mu : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  continua y no negativa. Si una función continua  $\varphi : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  satisface que

$$\varphi(t) \leq \lambda(t) + \int_a^t \mu(s)\varphi(s)ds, \quad a \leq t \leq b.$$

Entonces

$$\varphi(t) \leq \lambda(t) + \int_a^t \lambda(s)\mu(s)e^{\int_s^t \mu(\tau)d\tau} ds, \quad a \leq t \leq b.$$

Si  $\lambda(t) \equiv \lambda$  es constante, entonces

$$\varphi(t) \leq \lambda e^{\int_a^t \mu(\tau)d\tau}, \quad a \leq t \leq b.$$

*Demostración.* Para una prueba consultar Guzmán (1987) [MDG].  $\square$

El siguiente teorema, garantiza que la solución del problema de Cauchy (1.20) depende continuamente del instante inicial  $t_0$ , del estado inicial  $\eta_0$ , y del parámetro  $\beta_0$ . Además, dicho teorema será muy importante para la prueba del Lema 4.2.1, sobre el problema de identificabilidad (Sección 4.2).

**Teorema 1.3.2** (Dependencia continua respecto a condiciones iniciales y parámetros [MDG]). Sea  $f(t, y, \beta)$  continua, localmente Lipschitz con respecto a  $y$ , y Lipschitz con respecto a  $\beta$  en  $[t_0, T] \times G \times B_r(\beta_0)$ ,  $G \subseteq \mathbb{R}^n$  abierto conexo,  $r > 0$ . Sea  $\varphi(t; t_0, \eta_0, \beta_0)$  solución del problema de Cauchy:  $\dot{y} = f(t, y, \beta_0)$ ,  $y(t_0) = \eta_0 \in G$  tal que  $\varphi(t) \equiv \varphi(t; t_0, \eta_0, \beta_0) \in G$  para toda  $t \in [t_0, T]$ .

Entonces, dado  $\varepsilon > 0$ , existe  $\delta > 0$  tal que si

$$|\tilde{t}_0 - t_0| < \delta, \quad \|\eta - \eta_0\|_2 < \delta \quad \text{y} \quad \|\beta - \beta_0\|_2 < \delta,$$

el problema de Cauchy:  $\dot{y} = f(t, y, \beta)$ ,  $y(\tilde{t}_0) = \eta$ , tiene solución única  $\tilde{\varphi}(t) \equiv \tilde{\varphi}(t; \tilde{t}_0, \eta, \beta)$  sobre  $[\tilde{t}_0, T]$  con  $\tilde{\varphi}(\tilde{t}_0) = \eta$ , y se satisface que

$$\|\tilde{\varphi}(t) - \varphi(t)\|_2 < \varepsilon, \quad \text{para toda } t \in [\tilde{t}_0, T], \quad t_0 < \tilde{t}_0 < T.$$

Esto es, el problema de valores iniciales (1.20) es **bien planteado** (en el sentido de Hadamard).

*Demostración.* Dado que  $\varphi$  es continua en  $t$  y  $[\tilde{t}_0, T]$  es compacto, entonces  $\varphi$  está uniformemente acotada sobre  $[\tilde{t}_0, T]$ .

Sea  $\varepsilon > 0$  suficientemente pequeño tal que

$$U = \{(t, y^T)^T \in [\tilde{t}_0, T] \times \mathbb{R}^n : \|y - \varphi(t)\|_2 \leq \varepsilon\} \subseteq [\tilde{t}_0, T] \times G.$$

$U$  compacto y  $f(t, y, \beta)$  localmente de Lipschitz respecto a  $y$  en  $U$ , implica que  $f(t, y, \beta)$  es globalmente de Lipschitz respecto de  $y$  en  $U$  con constante de Lipschitz  $L$ . Sean  $(\tilde{t}_0, \eta^T)^T \in U$  tal que  $\|\eta - \varphi(\tilde{t}_0)\|_2 < \varepsilon$  y  $\beta \in B_r(\beta_0)$ . Por el Teorema de existencia local y unicidad (Guzmán, 1987 [MDG]), existe  $\Delta > 0$  y  $\tilde{\varphi}(t) \equiv \tilde{\varphi}(t; \tilde{t}_0, \eta, \beta)$  solución del problema de valores iniciales:

$$\dot{y} = f(t, y, \beta), \quad y(\tilde{t}_0) = \eta \quad \text{sobre} \quad [\tilde{t}_0, \tilde{t}_0 + \Delta].$$

Como  $\tilde{\varphi}(t)$  inicia su recorrido dentro de  $U$  entonces, mientras permanezca en  $U$ , puede prolongarse a todo  $[\tilde{t}_0, T]$ . En efecto, de (1.21) se tiene que

$$\|\tilde{\varphi}(t) - \varphi(t)\|_2 \leq \|\eta - \eta_0\|_2 + \int_{\tilde{t}_0}^t \|f(s, \varphi(s), \beta_0)\|_2 ds + \int_{\tilde{t}_0}^t \|G(s)\|_2 ds, \quad (1.22)$$

donde  $G(s) = f(s, \tilde{\varphi}(s), \beta) - f(s, \varphi(s), \beta_0)$ .

Dado que

$$\|G(s)\|_2 \leq L\|\tilde{\varphi}(s) - \varphi(s)\|_2 + A\|\beta - \beta_0\|_2, \quad s \in [\tilde{t}_0, t],$$

donde  $A$  es la constante de Lipschitz con respecto a  $\beta$  en  $B_r(\beta_0)$ , y dado que también

$$M = \sup \{\|f(t, y, \beta_0)\|_2 : (t, y^T)^T \in [t_0, \tilde{t}_0] \times \mathbb{R}^n, \|y - \varphi(t)\|_2 \leq \varepsilon\} < \infty,$$

se sigue de (1.22) que

$$\begin{aligned} \|\tilde{\varphi}(t) - \varphi(t)\|_2 &\leq \|\eta - \eta_0\|_2 + M|\tilde{t}_0 - t_0| + A\|\beta - \beta_0\|_2(t - \tilde{t}_0) \\ &\quad + \int_{\tilde{t}_0}^t L\|\varphi(s) - \tilde{\varphi}(s)\|_2 ds, \quad t \geq \tilde{t}_0. \end{aligned} \quad (1.23)$$

Aplicando el Lema de Gronwall 1.3.1 a (1.23), resulta que

$$\begin{aligned} \|\tilde{\varphi}(t) - \varphi(t)\|_2 &\leq M|\tilde{t}_0 - t_0| e^{L(t-\tilde{t}_0)} + \|\eta - \eta_0\|_2 e^{L(t-t_0)} \\ &\quad + \frac{A}{L}\|\beta - \beta_0\|_2 \left( e^{L(t-\tilde{t}_0)} - 1 \right), \quad t \geq \tilde{t}_0. \end{aligned} \quad (1.24)$$

Tomando

$$\delta = \min \left\{ \frac{\varepsilon}{3(M+1)e^{L(T-\tilde{t}_0)}}, \frac{L\varepsilon}{3A(e^{L(T-\tilde{t}_0)} - 1)} \right\} > 0,$$

y  $\varepsilon < 3r$ , se garantiza que la solución  $\tilde{\varphi}(t)$  no abandona  $U$  sobre todo  $[\tilde{t}_0, T]$ . Por lo tanto,  $\tilde{\varphi}(t)$  está definida en  $[\tilde{t}_0, T]$  y satisface que  $\|\tilde{\varphi}(t) - \varphi(t)\|_2 < \varepsilon$ .  $\square$

Más aún, si existe y es continua la derivada parcial  $\frac{\partial}{\partial \beta} f(t, y, \beta)$ , entonces  $\varphi(t) \equiv \varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  es continuamente diferenciable con respecto a todos sus argumentos  $t, t_0, \eta$  y  $\beta$  (Arnold (1992) [ARN], Guzmán (1987) [MDG], Hairer (1987) [HAI] y Hartman (1982) [HAR]).

### Problema de investigación

Dada una tabla  $\mathbb{T}$  de valores observados de la solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema (1.20) con  $y(t_0) = \eta$ :

$$\mathbb{T} = \left\{ (t_i, y_i^T)^T \in [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \mid \begin{array}{l} y_i = \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_i, \\ i = 0 : m \end{array} \right\} \subset D, \quad (1.25)$$

donde los  $\varepsilon_i \in \mathbb{R}^n$  son errores de observaciones como antes.

En principio  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta$  tiene un valor teórico exacto  $\theta^*$ , pero desconocido. El problema se plantea en dos partes:

A) Dar condiciones suficientes para garantizar la existencia local y unicidad de  $\theta^*$ , problema de identificabilidad de  $\theta^*$  (Capítulo 4).

B) Encontrar una estimación  $\hat{\theta} = (\hat{\beta}^T, \hat{\eta}^T)^T \in \Theta$  para  $\theta^*$  de tal manera que la solución  $\varphi(t) = \varphi(t; t_0, \hat{\eta}, \hat{\beta})$  del problema (1.20), sea la que mejor se “ajuste” a los valores observados de la tabla  $\mathbb{T}$ ; para los casos del modelo reducido para la dinámica de la hepatitis C (Sección 5.2) (Alavez-Ramírez *et al.*, 2007 [AFL]), del modelo básico de la dinámica viral con ALT (Sección 5.3) (Alavez-Ramírez *et al.*, 2006 [ALR]), del modelo reducido y adimensionado del VHC (Sección 5.4) (Alavez-Ramírez *et al.*, 2006 [ALG]), y del modelo generalizado de Black-Scholes (Capítulo 6).

En este punto es oportuno aclarar que se pueden distinguir varios casos de problemas de identificación, pero en este trabajo se abordará solamente los siguientes:

**1. Problema clásico (datos completos).** Es el caso cuando son conocidos los valores de  $t_0, \eta = \pi_2^\Theta(\theta)$  y la tabla  $\mathbb{T}$  de valores observados de todas

las componentes de la solución  $\varphi(t) = \varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema (1.20). En este caso, el vector de parámetros  $\theta$  al ser conocido  $\eta = \pi_2^\Theta(\theta)$  se reduce a estimar el vector  $\beta = \pi_1^\Theta(\theta)$  que es de dimensión  $p$ , y esto redundaría en el costo computacional al resolver numéricamente el problema en dimensión  $p$  en vez de  $p + n$ .

**2. Datos parciales.** Un caso de particular importancia en muchas aplicaciones como en la medicina y en cinética química, es cuando se conoce el valor de  $t_0$  y de algunas componentes del vector de valores iniciales  $\eta = \pi_2^\Theta(\theta)$ , pero solamente se dispone de una tabla incompleta  $\mathbb{T}$ , es decir, solo se cuentan con observaciones de algunas de las componentes de la solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema (1.20). Este es el caso del monitoreo del daño hepático sin necesidad de biopsias (Secciones 5.2, 5.3 y 5.4) (Alavez-Ramírez *et al.* (2007) [AFL], Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALG] y Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALR]).

Aquí, identificar o encontrar una buena estimación  $\hat{\theta} \in \Theta$ , es una frase imprecisa, pues no se dice en qué sentido se quiere hallar la estimación  $\hat{\theta}$  para  $\theta^*$ . Una buena alternativa es comparar los valores observados de la tabla  $\mathbb{T}$  en la expresión (1.25) con los valores calculados de la solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  en alguna norma en  $\mathbb{R}^n$ . Se podría intentar resolver el problema de minimización en la norma  $p$  – Hölder pesada, es decir:

Hallar  $\hat{\theta} \in \mathbb{R}^{p+n}$  tal que

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta \in \Theta} \frac{1}{p} \|Y - F(\theta)\|_W^p, \quad p \geq 1. \quad (1.26)$$

La función  $F : \Theta \rightarrow \mathbb{R}^{(m+1)n}$  está dada por

$$F(\theta) = (\varphi(t_0; t_0, \eta, \beta)^T, \varphi(t_1; t_0, \eta, \beta)^T, \dots, \varphi(t_m; t_0, \eta, \beta)^T)^T \quad (1.27)$$

con  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta$ , y

$$Y = (y_0^T, y_1^T, \dots, y_m^T)^T \in \mathbb{R}^{(m+1)n}, \quad (1.28)$$

el vector de observaciones dadas en la tabla (1.25). Más aún

$$\|Y - F(\theta)\|_W^p =: \sum_{i=0}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i}^p,$$

donde  $W = \text{diag}\{W_0, W_1, \dots, W_m\}$ ,  $W_i = \text{diag}\{w_{i1}, w_{i2}, \dots, w_{in}\}$  con entradas  $w_{ij} > 0$  para  $i = 0 : m$  y  $j = 1 : n$ , y la norma  $\|z\|_{W_i}$  en la suma anterior,

es la norma  $p$  – Hölder pesada sobre  $\mathbb{R}^n$  dada por  $\|z\|_{W_i}^p = \sum_{j=1}^n w_{ij} |z_j|^p$ . Aquí, sin embargo, resolver numéricamente el problema (1.26) para  $p \neq 2$  es muy difícil, pues la mayoría de las técnicas de optimización emplean información sobre la primera derivada de la función objetivo, y para  $p = 1$  por ejemplo, la función norma no es diferenciable. Para  $p > 1$  y  $p \neq 2$ , resulta que el problema (1.26) es no lineal, aún cuando la función  $F(\theta)$  sea lineal. Así que la opción más viable es tratar el problema para  $p = 2$ , lo que reduce el problema de identificación de parámetros en el sentido más elemental y popular conocido como el criterio clásico de Min Q's siguiente:

Dada una tabla  $\mathbb{T}$  de valores observados como en (1.25) de la solución  $\varphi(t) = \varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema (1.20), encontrar

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta \in \Theta} g(\theta), \quad (1.29)$$

donde

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \|Y - F(\theta)\|_W^2 \equiv \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i}^2, \quad \theta \in \Theta, \quad (1.30)$$

con  $F(\theta)$  y  $Y$  como en (1.27) y (1.28), respectivamente. Y  $\|z\|_{W_i}$  es la norma Euclidiana pesada sobre  $\mathbb{R}^n$  definida por  $\|z\|_{W_i}^2 = \sum_{j=1}^n w_{ij} |z_j|^2$ , donde  $W_i = \text{diag} \{w_{i1}, w_{i2}, \dots, w_{in}\}$  con  $w_{ij} > 0$  como antes.

El problema de identificabilidad de parámetros en EDO's, consiste en dar condiciones suficientes para garantizar la existencia y unicidad de al menos un mínimo local  $\theta^*$  de la función objetivo  $g(\theta)$ .

Al considerar conocido  $\eta = \pi_2^\Theta(\theta)$  se disminuye significativamente la dimensión del espacio de parámetros de  $p + n$  a  $p$ , y con ello, el tiempo de máquina para evaluar la función a ajustar y sus correspondientes Jacobianos. Así se tiene el subproblema de mínimo de cuadrados:

Dada una tabla  $\mathbb{T}$  de valores observados como en (1.25) de la solución  $y(t) = \varphi(t; t_0, y_0, \beta)$  del problema (1.20), encontrar  $\hat{\beta} \in \mathbb{R}^p$  tal que

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta \in \Theta} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, y_0, \beta)\|_{W_i}^2. \quad (1.31)$$

### Aspectos numéricos

El método más popular para resolver numéricamente el problema de Min Q's no lineal, es el método de Gauss-Newton en su variante de Levenberg-Marquardt el cual consiste en lo siguiente:

Dada una primera aproximación  $\theta_0$  para  $\theta^*$ , generar las aproximaciones  $\theta_k$  para  $\theta^*$ , como:

$$\theta_{k+1} = \theta_k + \Delta\theta_k, \quad k \geq 1,$$

donde  $\Delta\theta_k$  es la solución del sistema

$$[J_F^T(\theta_k)J_F(\theta_k) + \gamma_k B] \Delta\theta_k = J_F^T(\theta_k)(Y - F(\theta_k)).$$

Más detalles en las Secciones 1.2.6 y 1.2.7.

En este contexto, el problema de Min Q's no lineal (1.29)-(1.31) presenta varios aspectos desde el punto de vista numérico:

**1. Requiere de integradores rápidos y eficaces.** Para empezar, la evaluación de la función objetivo  $g(\theta)$  dada en (1.30), involucra  $\varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)$ ,  $i = 0 : m$ , que se obtiene mediante la resolución numérica del problema de valores iniciales (1.20) desde  $t_0$  hasta  $t_m = T$ , pasando por  $t_1, t_2, \dots, t_{m-1}$  para  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T$  dada. Pero además, con frecuencia el problema de Cauchy (1.20) es stiff (típico en cinética química y en dinámicas del SIDA y la hepatitis C), por lo que se requiere el uso de integradores los cuáles requieren de mayor tiempo de máquina. Más aún, el método de Gauss-Newton para resolver el problema (1.29), involucra para cada  $\theta$  el cálculo del Jacobiano  $J_F(\theta)$  de  $F(\theta)$ , es decir, de los Jacobianos:

$$\frac{\partial}{\partial \eta} \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta) \quad \text{y} \quad \frac{\partial}{\partial \beta} \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta),$$

que significa resolver el sistema matricial de EDO's de primeras variaciones (ecuaciones variacionales):

$$\dot{S} = \frac{\partial}{\partial y} f(t, y, \beta) S + \left[ \frac{\partial}{\partial \beta} f(t, y, \beta) \mid 0_{n \times n} \right], \quad S(t_0) = [S_0 \mid I_{n \times n}] \quad (1.32)$$

con

$$S = \left[ \frac{\partial \varphi}{\partial \beta} \mid \frac{\partial \varphi}{\partial \eta} \right],$$

a lo largo de la solución del problema de valor inicial (1.20).

Hasta el momento, el software más completo que se dispone para resolver el problema es el paquete *DIFFPAR* de Edsberg y Wedin (1995) [EDS]. En *DIFFPAR* se usa un algoritmo basado sobre el método de Runge-Kutta de tercer orden para problemas no stiff, y un método BDF de tercer orden para problemas stiff. *Una línea de desarrollo importante en este punto, es el uso*

de integradores que funcionen bien para ambos casos, *stiff* y *no stiff*, como es el caso de los integradores dicotómicamente estables (England *et al.* (2002) [EN1], Dueñas *et al.* (1999) [EN2], y England y Mattheij (1998) [EN3]).

**2. El problema es muy mal condicionado.** La estimación  $\hat{\theta}$  de Min Q's para  $\theta^*$ , con frecuencia resulta ser extremadamente sensible a pequeñas perturbaciones en los datos, dando lugar a estimaciones con intervalos de incertidumbre tan grandes que hacen a dichas estimaciones carentes de utilidad práctica (es decir, el problema de Min Q's no lineal es mal condicionado). Es el caso del problema de Robertson (1966) (Edsberg y Wedin, 1995 [EDS]), del modelo básico de la dinámica viral con ALT que se resume en la Sección 5.3 (Alavez-Ramírez *et al.*, 2006 [ALR]), y del modelo reducido y adimensionalizado del VHC que también se resume en la Sección 5.4 (Alavez-Ramírez *et al.*, 2006 [ALG]).

## 1.4. Ejemplos

En esta sección se presentan varios ejemplos de problemas de estimación de parámetros en modelos descritos por sistemas de EDO's, y algunas de sus características más importantes.

### 1.4.1. Tasas constantes de reacciones químicas

Un problema importante que presenta Rosenbrock y Storey (1966) [RSN], es la estimación de constantes cinéticas de reacciones químicas. Citan un caso simple de un sistema de reacción monomolecular como se muestra en la Figura 1.3.

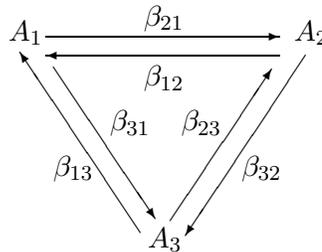


Figura 1.3: Sistema simple de reacción monomolecular.

La concentración de cada una de las especies  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son  $y_1$ ,  $y_2$  y  $y_3$ , respectivamente y  $\beta_{ij}$  la tasa constante para la conversión de la especie  $A_j$  a

la especie  $A_i$ . El sistema lineal de EDO's que modela el proceso es:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= -(\beta_{21} + \beta_{31})y_1 + \beta_{12}y_2 + \beta_{13}y_3 \\ \dot{y}_2 &= \beta_{21}y_1 - (\beta_{12} + \beta_{32})y_2 + \beta_{23}y_3 \\ \dot{y}_3 &= \beta_{31}y_1 + \beta_{32}y_2 - (\beta_{13} + \beta_{23})y_3 \end{aligned} \right\} \quad (1.33)$$

Bajo el supuesto de que son conocidas las concentraciones iniciales de cada especie, y se cuenta con suficientes observaciones sobre las concentraciones de cada especie en determinados tiempos, se plantea el problema de identificar las seis tasas constantes  $\beta_{12}$ ,  $\beta_{13}$ ,  $\beta_{21}$ ,  $\beta_{23}$ ,  $\beta_{31}$  y  $\beta_{32}$ . En general, las condiciones iniciales son desconocidas. Un caso particular e ilustrativo del modelo (1.33) fue analizado por Box y Coutie (1956) y por Rosenbrock (1960), el cual consiste de una reacción química cuya cinética está gobernado por el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= -\beta_1 y_1 \\ \dot{y}_2 &= \beta_1 y_1 - \beta_2 y_2 \end{aligned} \right\} \quad (1.34)$$

con valores iniciales

$$y_0 = (1, 0)^T. \quad (1.35)$$

Se realizaron dos experimentos donde  $y_2$  fue observado entre los 10 y 320 minutos. Después se volvieron a juntar los reactivos para repetir el experimento. Los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

$t$ (min):	10	20	40	80	160	320
Exp. 1:	0.192	0.144	0.423	0.421	0.407	0.271
Exp. 2:	0.140	0.240	0.308	0.405	0.464	0.223

Tabla 1.1: Observaciones sobre  $y_2$ .

Para estimar los parámetros  $\beta_1$  y  $\beta_2$  según el procedimiento planteado en la Sección 1.3, se minimiza la función objetivo

$$g(\theta) = \sum_{j=1}^6 (y_2(t_j) - \bar{y}_2(t_j))^2,$$

donde  $\theta = (\beta_1, \beta_2)^T$ , y  $\bar{y}_2(t_j)$  es el vector promedio de las observaciones sobre  $y_2$ . Sin embargo, Rosenbrock, Box y Coutie, estimaron indirectamente los

parámetros  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , a través de la transformación  $k_i = 3 + \log \beta_i$ ,  $i = 1, 2$ . La solución  $y_2(t_j)$  lo obtuvieron integrando el sistema (1.34) con un “procedimiento” de Runge-Kutta, con las condiciones iniciales dadas en (1.35). Iniciando el proceso de optimización desde  $k_0 = (1.19, 1.19)^T$ , Rosenbrock obtiene  $k_1 = 1.0759$  y  $k_2 = 0.8196$ , y Box y Coutie reportan  $k_1 = 1.072$  y  $k_2 = 0.819$ . En la Tabla 1.2, se muestran los resultados estimados de los parámetros originales. El punto de inicio con *DIFFPAR* fue  $\theta_0 = (0.55, 0.06)^T$ . En la Figura 1.4 se muestra los resultados gráficos de *DIFFPAR*.

Parámetros	Rosenbrock	Box y Coutie	<i>DIFFPAR</i>
$\widehat{\beta}_1$	$1.1910 \times 10^{-2}$	$1.1803 \times 10^{-2}$	$1.1851 \times 10^{-2}$
$\widehat{\beta}_2$	$6.6009 \times 10^{-3}$	$6.5917 \times 10^{-3}$	$6.5825 \times 10^{-3}$
$g(\widehat{\theta})$	$7.3906 \times 10^{-3}$	$7.3918 \times 10^{-3}$	$7.3863 \times 10^{-3}$

Tabla 1.2: Resultados de la estimación de parámetros del modelo (1.34). Los tres valores de  $g(\widehat{\theta})$  se calcularon con la función `ode45` de MATLAB.

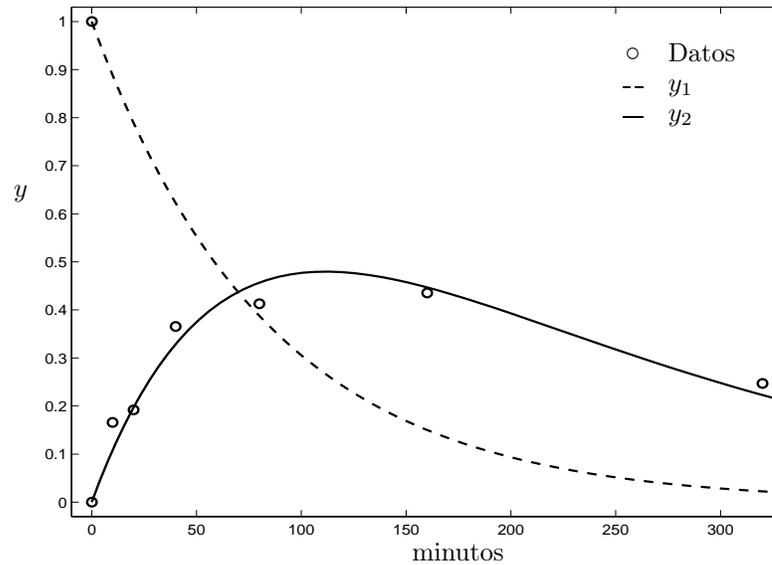


Figura 1.4: Datos y resultados gráficos de *DIFFPAR* del modelo (1.34).

Algunas características del modelo (1.33) son: es lineal tanto en  $y$  como en  $\theta$ , y es de datos parciales con condiciones iniciales desconocidas.

### Tasas constantes en sistemas con muchos reactivos

Se citan en Nowak y Deuffhard (1985) [NWK] tres ejemplos de estimación de parámetros en sistemas con muchos reactivos. A) Polimerización de RNA: es un problema con 770 reacciones químicas en los que participan 352 reactivos, es decir, el modelo consta de 352 EDO's con 770 parámetros. B) Ciclo de glucólisis: es un problema bioquímico (altamente no lineal) con 65 EDO's y 89 parámetros. C) Descomposición térmico de n-hexano: consta de 59 EDO's con 240 parámetros. El problema de identificación en este último caso, no tiene solución única. En sistemas grandes, la situación típica es que solamente se requieren estimar unos pocos parámetros, pues la mayoría se pueden encontrar en alguna literatura o en grandes bases de datos.

### Algunas características importantes de los ejemplos

1. Son sistemas de EDO's no lineales en  $y$ , pero lineales en  $\beta$  con condiciones iniciales conocidas.
2. Son sistemas stiff y los sistemas de ecuaciones variacionales asociadas también lo son.
3. Datos parciales, pues solamente es posible medir unos pocos de los  $n$  reactivos.
4. Desarrollan algoritmos basados sobre el método de Gauss-Newton para resolver el problema de Min Q's (1.31) asociado. Reportan progresos en el desarrollo de software (PARKIN1, PARKIN2 y PARKIN3) para la identificación de parámetros.
5. Para el problema stiff usan dos integradores de tipo extrapolación: METAN1 (basado sobre la regla del punto medio semi-implícito combinado con extrapolación polinomial de orden  $h^2$ ), y EULSIM (basado en la discretización de Euler semi-implícito combinado con extrapolación polinomial de orden  $h$ ).

#### 1.4.2. Modelos biológicos

Se citan en Swartz y Bremermann (1975) [SWR] ejemplos de estimación de parámetros en modelos biológicos. Ellos trataron con un sistema acoplado de EDO's de primer orden dado por

$$\dot{y}_k = \sum_i \beta_i^k y_i + \sum_{i,j} \beta_{ij}^k y_i y_j, \quad k = 1 : n, \quad (1.36)$$

donde  $\beta_i^k$  y  $\beta_{ij}^k$  forman el vector de parámetros  $\theta$ . Este modelo se ha aplicado en sistemas biológicos incluyendo sistemas cinéticos bioquímicos, sistemas ecológicos y sistemas fisiológicos. Presentan dos métodos para la estimación de los parámetros, el primero (método 1) es rápido y no requiere de parámetros iniciales. De hecho, lo usan para estimar el vector de parámetros iniciales  $\theta_0$  para el proceso de optimización con el método 2.

**Método 1.** Minimizar la función objetivo:

$$G(\theta) = \sum_k \sum_l w_{kl}^2 \left( \dot{y}_{kl} - \sum_i \beta_i^k y_{il} - \sum_{i,j} \beta_{ij}^k y_{il} y_{jl} \right)^2,$$

donde  $y_{kl}$  es la  $l$ -ésima observación de la variable de estado  $y_k$ . Los pesos  $w_{kl}$  se toman como  $1/\sigma_{kl}$  donde  $\sigma_{kl}^2$  es la varianza de las mediciones  $y_{kl}$  (sugeridos por el principio de máxima verosimilitud).  $G(\theta)$  se minimiza resolviendo  $\nabla G(\theta) = 0$  que se reduce a un sistema de ecuaciones lineales, dado que  $G(\theta)$  es una función cuadrática. El sistema lineal se puede resolver por una factorización  $QR$  o usando las ecuaciones normales. El problema del método 1 es la dificultad de calcular exactamente las derivadas  $\dot{y}_{kl}$  de los datos experimentales, pues el problema de diferenciación numérica es mal condicionado. Ellos calculan las derivadas  $\dot{y}_{kl}$  a través de las derivadas de polinomios que aproximan a los datos por mínimo de cuadrados. La aproximación es por pedazos, por ejemplo, el primer polinomio aproxima los puntos 1 al 9 y se usa para calcular la derivada en el punto 5. El segundo polinomio aproxima los puntos 2 al 10 y se usa para calcular la derivada en el punto 6, y así sucesivamente.

**Método 2.** Minimizar la función objetivo:

$$g(\theta) = \sum_k \sum_l w_{kl}^2 (y_{kl} - y_{kl}^*)^2,$$

donde los pesos  $w_{kl}$  se eligen como en el método 1, y  $y_{kl}^*$  se obtiene por integración numérica del sistema (1.36). El procedimiento usado para minimizar  $g(\theta)$  es el siguiente:

1. Se halla una estimación inicial  $\theta_0$  de los parámetros aplicando el método 1 a la función  $G(\theta)$ .
2. Se integra numéricamente el sistema de EDO's (1.36) con una técnica de Runge-Kutta de cuarto orden, y se calcula  $g(\theta_0)$ .
3. Se aplica la técnica de optimización global de Bremermann (1970) para mejorar la estimación, la cual se describe más adelante.

4. El proceso es iterativo. Termina después de un número predeterminado de iteraciones, o después de que el residual  $g(\theta)$  sea aproximadamente constante en varias iteraciones.

### Técnica de optimización global de Bremermann

1. Se evalúa  $g(\theta_0)$ .

2. Se elige una dirección aleatoria  $r$  en el espacio de parámetros  $\Theta$ , con una distribución de probabilidad Gaussiana para cada entrada  $r_i$  de  $r$ . En la práctica, se puede normalizar el espacio  $\Theta$  para que cada  $r_i$  defina un cambio de porcentaje, además de un cambio absoluto en los parámetros. Otra posibilidad es usar el logaritmo de los parámetros en lugar de los parámetros mismos.

3. Se evalúa  $g(\theta)$  en los puntos  $\theta_0 - 2r$ ,  $\theta_0 - r$ ,  $\theta_0$ ,  $\theta_0 + r$  y  $\theta_0 + 2r$ , y se calcula el interpolante polinomial de cuarto grado  $p(\lambda)$  que aproxima a  $g(\theta)$  en estos cinco puntos sobre la línea  $\theta_0 + \lambda r$ .

4. Se calcula  $\lambda_m$  donde el polinomio  $p(\lambda)$  alcanza su mínimo y se elige la nueva aproximación como  $\theta_1 = \theta_0 + \lambda_m r$ .

**Datos experimentales.** Para validar algoritmos y técnicas de predicción de error, Swartz y Bremermann construyeron sistemas de prueba con datos artificiales. Para ello, resolvieron el sistema de EDO's (1.36) con una técnica de Runge-Kutta de cuarto orden, y los resultados obtenidos lo perturbaron con un  $E\%$  de ruido de acuerdo con la fórmula:

$$y_{ml} = y_{ml}^e \left( 1 + (R - 0.5) \frac{2E}{100} \right),$$

donde  $y_{ml}^e$  es el dato exacto y  $y_{ml}$  es el dato perturbado.  $R$  es generado aleatoriamente entre 0 y 1 con una distribución uniforme, y  $E$  es el máximo porcentaje de error en los datos para un experimento particular.

Para experimentar con *DIFFPAR*, también se generó la misma cantidad de datos con el mismo porcentaje de ruido como lo hacen Swartz y Bremermann, pero con distribución normal de acuerdo con la fórmula (5.13). Los pesos que se usaron con *DIFFPAR* se calcularon como en (5.12).

**A) Sistema Lotka-Volterra.** Este sistema está dado por las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\dot{y}_1 &= \beta_1 y_1 - \beta_2 y_1 y_2 \\ \dot{y}_2 &= \beta_3 y_1 y_2 - \beta_4 y_2\end{aligned}$$

con valores iniciales  $y_0 = (1.2, 1.1)^T$ .

El sistema describe una interacción de tipo presa-depredador, bajo el supuesto de que la razón de encuentros entre los individuos es proporcional al producto de las dos poblaciones. Todos los parámetros en el modelo son positivos. Para la experimentación numérica, Swartz y Bremermann generaron 100 observaciones (50 para cada variable de estado) en el intervalo  $[0, 10]$ , con un ruido del orden del 10 %, usando los valores exactos de la Tabla 1.3. La optimización con *DIFFPAR* se inició desde el punto  $\theta_0 = (1.5, 1.5, 0.6, 0.6)^T$ . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.3 y en la Figura 1.5.

Parámetros:	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	$\beta_4$
Valores exactos:	1.000	1.000	1.000	1.000
Método 1:	0.885	0.899	0.782	0.790
Método 2:	1.016	0.967	0.963	0.993
Error:	1.6 %	3.3 %	3.7 %	0.7 %
<i>DIFFPAR</i> :	1.0332	1.0466	$9.2866 \times 10^{-1}$	$9.3155 \times 10^{-1}$
Error:	3.32 %	4.66 %	7.13 %	6.84 %

Tabla 1.3: Resultados de la estimación de parámetros del sistema Lotka-Volterra. Con *DIFFPAR* se obtiene  $g(\hat{\theta}) = 3.9937 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 9.5726 \times 10^{-4}$ . El error en cada caso, se calculó con respecto a los valores exactos.

**B) Sistema químico lineal.** Es un conjunto de reacciones químicas, descrito por el sistema lineal:

$$\begin{aligned}\dot{y}_1 &= \beta_2 y_2 - \beta_1 y_1 \\ \dot{y}_2 &= \beta_1 y_1 - \beta_4 y_3 - (\beta_2 + \beta_3) y_2 \\ \dot{y}_3 &= \beta_3 y_2 - \beta_4 y_3\end{aligned}$$

con condiciones iniciales  $y_0 = (1, 0, 0)^T$ .

Swartz y Bremermann consideraron 30 observaciones únicamente de  $y_2$  en el intervalo  $[0, 3]$ , con un ruido del orden del 5 %, usando los valores exactos de la Tabla 1.4. El parámetro  $\beta_2$  es muy sensible a los datos. El mejor resultado obtenido con *DIFFPAR* desde  $\theta_0 = (0.2, 0.04, 20, 8)^T$  y con pesos  $w_i = 1$ , se muestra en la Tabla 1.4 y en la Figura 1.6.

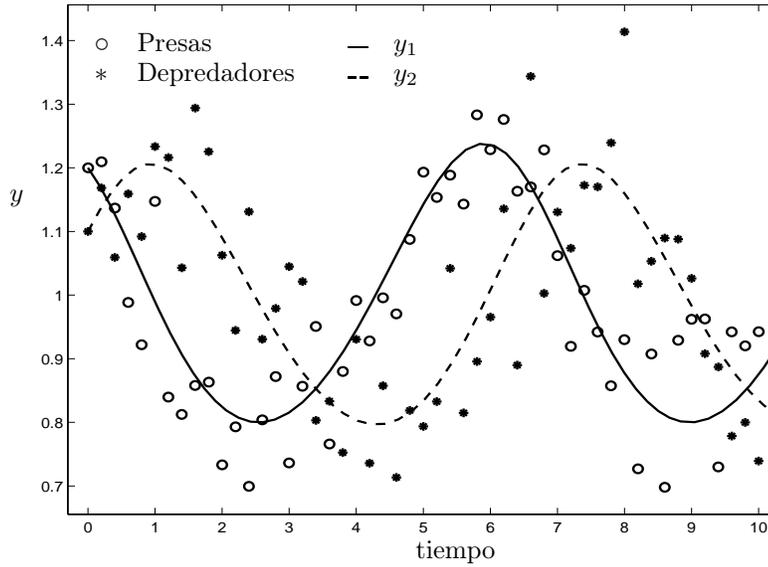


Figura 1.5: Resultados gráficos obtenidos con *DIFFPAR* de la estimación de parámetros del sistema Lotka-Volterra. Los datos están uniformemente espaciados en intervalos de 0.2 unidades de tiempo.

Parámetros:	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	$\beta_4$
Valores exactos:	1.0	0.5	10.0	5.0
Error (método 1):	-0.041	-0.040	-0.61	-0.39
Error (método 2):	0.012	0.021	-0.17	0.07
<i>DIFFPAR</i> :	1.1746	4.0357	9.9834	4.8808
Error:	17.46 %	707.14 %	0.17 %	2.38 %

Tabla 1.4: Resultados de la estimación de parámetros del sistema químico lineal. Los errores de los métodos 1 y 2 que reportan Swartz y Bremermann son más chicos, aunque no reportan los valores que estimaron de los parámetros. El punto obtenido con *DIFFPAR* es un mínimo local de la función objetivo  $g(\theta)$ , pues  $g(\hat{\theta}) = 3.9666 \times 10^{-6}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 4.2312 \times 10^{-6}$ .

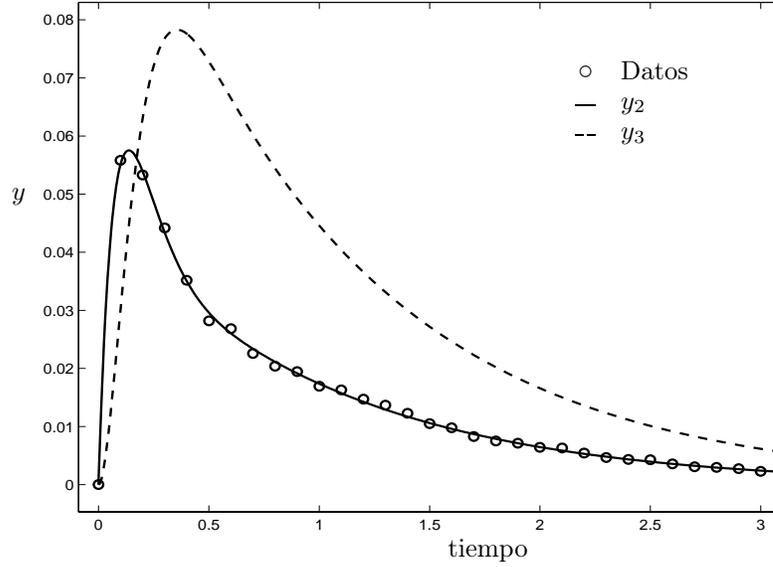


Figura 1.6: Resultados gráficos obtenidos con *DIFFPAR* de la estimación de parámetros del sistema químico lineal. Los datos generados para  $y_2$  están uniformemente espaciados en intervalos de 0.1 unidades de tiempo.

**C) Simulación de un ecosistema.** Es un modelo formado por un herbívoro con densidad  $y_3(t)$  que se alimenta de dos tipos de plantas cuyas densidades al tiempo  $t$  son  $y_1(t)$  y  $y_2(t)$ , respectivamente. Bajo el supuesto de que las plantas compiten internamente y no entre ellas, resultan las ecuaciones:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= \beta_1 y_1 - \beta_2 y_1 y_3 - \beta_3 y_1^2 \\ \dot{y}_2 &= \beta_4 y_2 - \beta_5 y_2 y_3 - \beta_6 y_2^2 \\ \dot{y}_3 &= \frac{1}{20} \beta_2 y_1 y_3 + \frac{1}{30} \beta_5 y_2 y_3 - \beta_7 y_3 - \beta_8 y_3^2 \end{aligned} \right\} \quad (1.37)$$

con valores iniciales  $y_0 = (5 \times 10^4, 5 \times 10^4, 2.5 \times 10^3)^T$ .

Swartz y Bremermann generaron 100 observaciones para la variable  $y_3$  con un 9% de ruido, usando los valores exactos de la Tabla 1.5. Reportan errores muy grandes comparados con el error esperado en los parámetros  $\beta_3$  y  $\beta_6$ . Disminuyen significativamente los errores en ambos parámetros al aplicar una variante del método 2, pero el error sigue siendo grande comparado con el error esperado, lo cual indica que el sistema es muy mal condicionado. Los resultados obtenidos con *DIFFPAR* desde  $\theta_0$  se muestran en la Tabla 1.5 y en la Figura 1.7. Los errores de los parámetros estimados calculados con

respecto a los valores exactos son muy grandes, lo que confirma que el sistema es muy mal condicionado con respecto a los datos y parámetros iniciales.

Parám.	Valores exactos	P. de inicio $\theta_0$	<i>DIFPAR</i>	Error
$\beta_1$	1.0	0.8	1.6031	60.31 %
$\beta_2$	$10^{-3}$	$8.0 \times 10^{-4}$	$1.4095 \times 10^{-3}$	40.95 %
$\beta_3$	$10^{-5}$	$1.6 \times 10^{-4}$	$8.0256 \times 10^{-7}$	91.97 %
$\beta_4$	1.2	1.0	3.7864	215.53 %
$\beta_5$	$10^{-3}$	$8.0 \times 10^{-4}$	$1.2638 \times 10^{-3}$	26.38 %
$\beta_6$	$1.2 \times 10^{-5}$	$1.8 \times 10^{-5}$	$5.9194 \times 10^{-4}$	4832.83 %
$\beta_7$	1.0	1.2	1.0897	8.97 %
$\beta_8$	$8.0 \times 10^{-5}$	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.2302 \times 10^{-6}$	98.46 %

Tabla 1.5: Resultados de la estimación de parámetros del modelo (1.37). En este caso,  $g(\hat{\theta}) = 3.8236 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 6.2966 \times 10^{-3}$ .

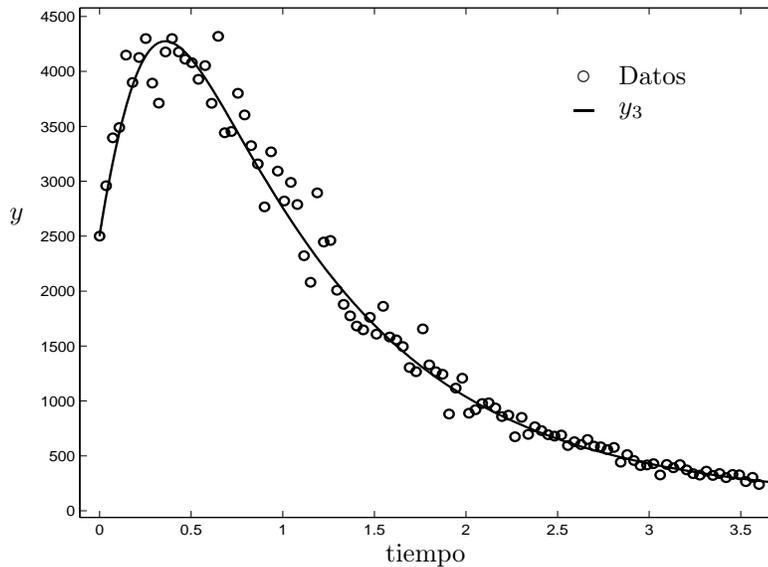


Figura 1.7: Resultados gráficos obtenidos con *DIFPAR* de la estimación de parámetros del sistema (1.37). Los datos generados para  $y_3$  están uniformemente espaciados en intervalos de 0.036 unidades de tiempo.

**D) Sistemas de paramecia.** Swartz y Bremermann también aplicaron su técnica a un sistema de especies de paramecia que compiten (pequeños invertebrados acuáticos). La ecuación del crecimiento de una especie en un hábitat cerrado está dada por la ecuación logística:

$$\dot{N} = \frac{rN(K - N)}{K}, \quad (1.38)$$

donde  $N$  es la densidad de organismos,  $r$  la constante de crecimiento y  $K$  la constante de saturación o capacidad de carga. La ecuación anterior se puede escribir en forma lineal respecto de los parámetros, como:

$$\dot{N} = \beta_1 N - \beta_2 N^2,$$

donde  $\beta_1 = r$  y  $\beta_2 = r/K$ .

Cuando se tienen  $m$  especies de competidores bajo condiciones específicas, el sistema que modela el crecimiento está dado por

$$\dot{N}_i = \left( b_i - \sum_{j=1}^m a_{ij} N_j \right) N_i,$$

donde  $b_i > 0$  y  $a_{ij} > 0$  es el coeficiente de interacción que mide el efecto de la especie  $j$ -ésima sobre la especie  $i$ -ésima. Como aplicación predicen el crecimiento individual de cuatro especies por separado, y estiman los coeficientes de interacción (12 en total) de las cuatro especies.

### Algunas características importantes de los modelos analizados

1. Son no lineales en  $y$  salvo el sistema químico lineal y lineales en  $\theta$ .
2. Son sistemas no stiff salvo el sistema que simula un ecosistema y el sistema de paramecia que tienen características stiff.
3. Datos completos para el sistema Lotka-Volterra y datos parciales en los demás.
4. Para estimar los errores esperados en cada parámetro aplican la técnica de Rosenbrock y Storey (1966) [RSN], que se describe en la Sección 3.3.1.

### Crecimiento de una población de levaduras

Se presenta un ejemplo de estimación de parámetros de la ecuación logística (1.38), con valores observados de un cultivo de levadura durante 18

$t$	$N_{\text{obs}}$								
0	9.6	4	71.1	8	350.7	12	594.8	16	655.9
1	18.3	5	119.1	9	441.0	13	629.4	17	659.6
2	29.0	6	174.6	10	513.3	14	640.8	18	661.8
3	47.2	7	257.3	11	559.7	15	651.1		

Tabla 1.6: Mediciones de la cantidad de levadura.

horas, los mismos que se muestran en la Tabla 1.6 (Gutiérrez y Sánchez, 1998 [JLF]). Para ello, se resuelve el problema de Min Q's (1.29) correspondiente con *DIFFPAR*, usando los primeros siete datos de la Tabla 1.6.

En la Tabla 1.7, se muestran los resultados obtenidos con los resultados que se reportan en Gutiérrez y Sánchez (1998) [JLF]. Los resultados gráficos se muestran en la Figura 1.8. Es importante decir que Gutiérrez y Sánchez usan técnicas muy elementales para estimar los parámetros, y obtienen resultados muy buenos.

Parámetros:	$N_0$	$r$	$K$
Gutiérrez y Sánchez:	10.24	0.53	665.0
<i>DIFFPAR</i> :	10.28	0.52	656.7

Tabla 1.7: Resultados de la estimación de parámetros del modelo logístico (1.38).

### 1.4.3. Modelos farmacológicos

Se cita en Ralston *et al.* (1979) [RLS] un ejemplo de estimación de parámetros en modelos farmacológicos. En un experimento conducido por Kaplan *et al.* (1972), se observaron concentraciones de sulfisoxazol (medicamento que elimina bacterias que causan infección en las vías urinarias) en la sangre de un paciente después de una dosis única de inyección intravenosa (Tabla 1.8). Ellos propusieron un modelo lineal de dos compartimientos que se ilustra en la Figura 1.9. Las ecuaciones diferenciales correspondientes son:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= -(\beta_1 + \beta_2)y_1 + \beta_3y_2 \\ \dot{y}_2 &= \beta_1y_1 - \beta_3y_2 \end{aligned} \right\} \quad (1.39)$$

con valores iniciales:  $y_0 = (\eta_1, 0)^T$ .

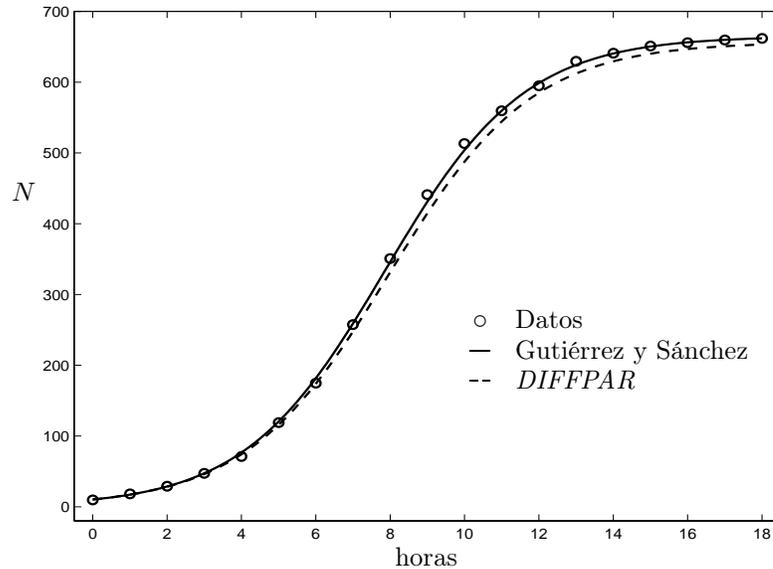


Figura 1.8: Datos y crecimiento de la densidad de la levadura. El máximo error cometido con respecto a los datos, con el ajuste de Gutiérrez y Sánchez es de 7.73%, mientras que con el ajuste obtenido con *DIFFPAR* es de 7.08%.

La variable de estado  $y_1(t)$  es la concentración de sulfisoxazol en la sangre del sujeto en el tiempo  $t$  (compartimiento central), y  $y_2(t)$  es el medicamento libre que se distribuye a otros tejidos (compartimiento periférico). Todos los parámetros son positivos, y el espacio de parámetros admisibles lo forman los vectores  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \eta_1)^T \in \mathbb{R}_+^4$ . Minimizan su función objetivo usando un programa de regresión no lineal llamado BMDPAR como optimizador y la rutina RKF45 como integrador. Con el punto inicial  $\theta_0 = (0.5, 0.5, 0.5, 240)^T$ , obtienen los resultados que se muestran en la Tabla 1.9. Con *DIFFPAR* también se inicia desde  $\theta_0$ , y los resultados obtenidos también se muestran en la Tabla 1.9 y en la Figura 1.10.

$t$	0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	3.0	4.00	6.00	12.0	24.0	48.0
$y_1$	215.6	189.2	176.0	162.8	138.6	121.0	101.2	88.0	61.6	22.0	4.4	0.0

Tabla 1.8: Mediciones de la concentración de sulfisoxazol en la sangre de un humano.

Algunas características del modelo (1.39) son: es lineal tanto en  $y$  como en  $\beta$ , es de datos parciales y con condición inicial desconocida para  $y_1$ .

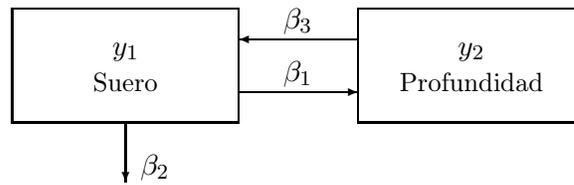


Figura 1.9: Modelo lineal de dos compartimientos.

Parámetros:	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\beta}_3$	$\hat{\eta}_1$	Residual
Ralston <i>et al.</i> :	0.3145	0.2285	0.9248	243.8	34.38
<i>DIFPAR</i> :	0.31454	0.22849	0.92479	243.84	34.38

Tabla 1.9: Resultados de la estimación de parámetros del modelo (1.39). Los valores obtenidos por *DIFPAR* coinciden en cuatro dígitos significativos con los valores obtenidos por Ralston *et al.* Además,  $g(\hat{\theta}) = 17.1901$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 4.3712 \times 10^{-3}$ .

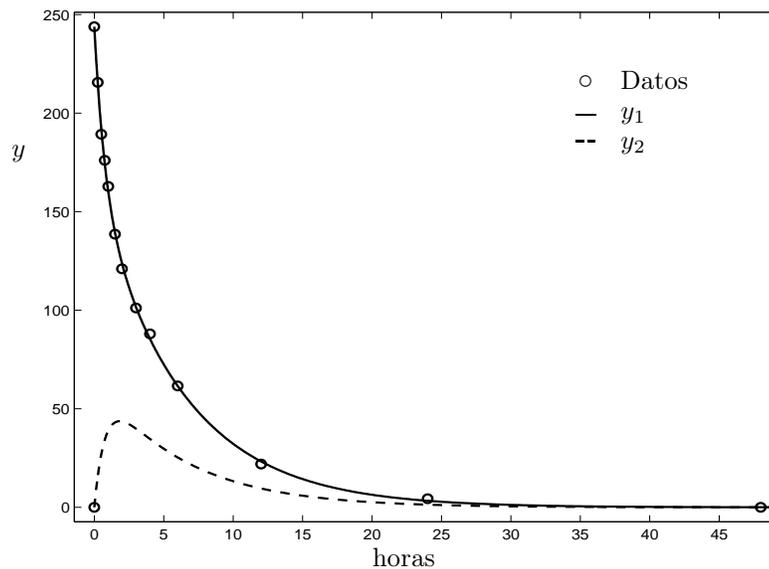


Figura 1.10: Datos y decaimiento de la concentración de sulfisoxazol en la sangre de un humano.

## 1.5. Cálculo de parámetros iniciales

Los métodos usuales de optimización no lineal, *DIFPAR* entre ellos, requieren de buenos valores iniciales  $\theta_0$ , de los parámetros para garantizar la convergencia a un mínimo local. Una de las razones es que la solución del problema de valores iniciales (1.20) puede ser muy sensible a las condiciones iniciales, lo que hace difícil la integración de las ecuaciones. Cuando no se conocen razonablemente bien las condiciones iniciales la sensibilidad puede empeorarse, ya que frecuentemente el error en los datos es de al menos del 10 % (Varah (1982) [VAR]).

Una alternativa para calcular parámetros iniciales es el método 1 de Swartz y Bremermann (1975) [SWR], descrito en la Sección 1.4.2. La desventaja de este método es que requiere que el modelo sea lineal respecto al vector de parámetros  $\beta$ . Un método similar es descrito por Varah (1982) ([VAR] y [OL2]), y que consiste en:

1. Ajustar los datos con un spline cúbico. Esto es, para cada componente del conjunto de datos  $\{y_0, y_1, \dots, y_m\}$  dados en la Tabla  $\mathbb{T}$  (1.25), se construye un spline cúbico  $s_i(t)$  con nodos  $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_q$ , escogiendo los coeficientes del spline de tal manera que se minimice la suma de los cuadrados de las desviaciones en los puntos datos. Esto se selecciona mediante un dispositivo gráfico. Sin embargo, los nodos  $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_q$  deben escogerse muy cuidadosamente, buscando que el spline también describa la “tendencia” de los datos.

2. Una vez hallado el spline cúbico  $s(t) = (s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t))^T$ , se determina  $\theta_0$  tal que minimice la función objetivo

$$g(\beta) = \left( \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^M (s'_i(\hat{t}_j) - f_i(\hat{t}_j, s(\hat{t}_j), \beta))^2 \right)^{1/2}, \quad (1.40)$$

para un conjunto de puntos muestrales  $\hat{t}_1, \hat{t}_2, \dots, \hat{t}_M$ . Si el modelo (1.20) es lineal con respecto a  $\beta$ , la función objetivo (1.40) se puede minimizar como la función objetivo del método 1 de Swartz y Bremermann (1975) [SWR]. Es importante notar que en (1.40) no se necesita integrar las ecuaciones diferenciales del modelo (1.20), ni se requiere de condiciones iniciales. Así que una opción para estimar  $y_0$  es  $s(t_0)$ .

En el siguiente capítulo, se presentan ejemplos de identificación de parámetros en modelos descritos por EDO's en medicina. En particular, se revisa un modelo de la dinámica de la hepatitis C y un modelo de la dinámica del SIDA.

# Capítulo 2

## Dinámica de enfermedades virales

### 2.1. Introducción

En este capítulo se revisan dos modelos sobre la dinámica de enfermedades virales. Por un lado, se presenta una breve revisión del modelo para la dinámica de la hepatitis C, propuesto en Avendaño *et al.* (2002) [AVN] (Sección 2.2). Este modelo desempeña un papel central en este trabajo, ya que de él se deducirá el modelo reducido para la dinámica de la hepatitis C, que se usará para resolver el problema de evaluación del daño hepático en un enfermo de hepatitis C sin necesidad de biopsias (Sección 5.2). También se hace énfasis en la estrategia para la curación de un enfermo crónico de hepatitis C (Sección 2.2.3). Por otro lado, se hace un análisis crítico del modelo estándar del SIDA que se estudia en el artículo de Perelson y Nelson (1999) [PE1] (Sección 2.3). Como aportación sobre el análisis de este último modelo, se introduce un parámetro umbral  $R_0$  y se caracteriza la estabilidad de los estados de equilibrio en función de dicho parámetro umbral. En particular, se prueba el Teorema 2.3.2 que establece la estabilidad global del estado de equilibrio trivial cuando  $R_0 \leq 1$ .

## 2.2. Dinámica de la hepatitis C

### 2.2.1. Virus de la hepatitis C

La Organización Mundial de la Salud ha reconocido que la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) representa un problema fuerte de salud pública. Afecta a alrededor de 200 millones (aproximadamente el 3 %) de la población mundial (Dahari *et al.*, 2007 [PE8]), y entre el 0.7 y 1.6 % de la población mexicana (White *et al.*, 2007 [WEF], Benítez-Arvizu *et al.*, 2006 [BAG], y Vera de León *et al.*, 2005 [VLL]).

No existe vacuna para la hepatitis C y tampoco una cura muy exitosa. Una vez que un niño contrae una infección crónica por el VHC, en la mayoría de los casos la infección durará toda la vida (Informe de PKID, 2005 [IN1]). Los pacientes con hepatitis C suelen estar totalmente asintomáticos durante largos periodos. Se ha estimado que el tiempo promedio entre la infección inicial y el diagnóstico de hepatitis C crónica, cirrosis, y carcinoma hepatocelular, es de 10, 20 y 30 años, respectivamente (Cipra, 1999 [CBA], Tassopoulos, 1996 [TNC]). Hay pacientes que pueden desarrollar carcinoma hepatocelular directamente de una hepatitis C crónica, sin desarrollar antes una cirrosis, especialmente aquéllos con genotipo 1b (Tassopoulos, 1996 [TNC]).

Los medios más frecuentes de transmisión del VHC son la transfusión, el uso de drogas intravenosas, la hemodiálisis, los tatuajes, las conductas sexuales de alto riesgo, la exposición ocupacional de personal médico y paramédico, los trasplantes con donadores infectados y la transmisión vertical de madre a hijo. Entre el 5 y 6 % de los bebés nacidos de mujeres infectadas contraen la infección de sus madres y la mayoría de dichos infantes desarrollará una infección crónica. Entre el 15 y 25 % de los adultos expuestos al virus podrán combatir la infección y recuperarse, pero entre el 75 y 85 % restante padecerá una infección crónica de por vida (Informe de PKID, 2005 [IN1]).

Actualmente se dispone de un tratamiento más eficaz para combatir la infección aguda y crónica de hepatitis C: el interferón pegilado  $\alpha-2a$  o  $\alpha-2b$  combinado con ribavirina, entre otros (Mangia *et al.*, 2005 [MSM], Sullivan *et al.*, 2004 [SSD], Sarrazin *et al.*, 2001 [SHS]). Aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados en los ensayos clínicos, dependiendo del genotipo de la hepatitis C, son capaces de eliminar el VHC y curarse por tanto de la enfermedad (Sarrazin *et al.*, 2001). Este tratamiento es altamente beneficioso tanto para evitar la aparición de cirrosis, como para reducir el número de

pacientes que hubiesen requerido un trasplante hepático por la evolución terminal de la cirrosis, o por haber desarrollado un carcinoma hepatocelular.

Ante esta problemática, los modelos matemáticos pueden ser útiles para contestar interrogantes biológicas relevantes relacionadas con la patogénesis, la dinámica de la respuesta inmune y la efectividad del tratamiento con medicamentos. Por lo general, los modelos desarrollados para estudiar la dinámica de una enfermedad viral en un individuo exploran la interrelación entre las células infectadas y las diferentes componentes del sistema inmune (células  $CD8^+$ ). Este tipo de modelos han redituado en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para infecciones crónicas, como en el caso de la hepatitis C y del VIH SIDA (Neumann *et al.*, 1998 [PE2]).

### 2.2.2. Modelo matemático de la hepatitis C

Un modelo matemático que estudia la dinámica de la hepatitis C fue propuesto en Avendaño *et al.* (2002) [AVN]. A continuación se presenta una breve revisión del modelo antes mencionado, poniendo especial énfasis en los resultados relevantes para los objetivos de la presente investigación. El modelo está dado por el siguiente sistema de EDO's:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= kH_sV - \delta H_e T - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= p H_e - \mu_V V \\ \dot{T} &= \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) V - \mu_T T \end{aligned} \right\} \quad (2.1)$$

donde  $H_s(t)$  es la población (células/mm<sup>3</sup>) de hepatocitos sanos en el hígado al tiempo  $t$ . Se supone que se generan a una tasa constante  $\beta_s$  y mueren a una tasa per cápita  $\mu_s$ .  $H_e(t)$  es la población (células/mm<sup>3</sup>) de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado al tiempo  $t$ . Se supone que los hepatocitos sanos  $H_s$  son infectados y se convierten en  $H_e$ , con una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos sanos  $H_s$  por la carga viral  $V$ , con constante de proporcionalidad  $k$ .  $V(t)$  es la carga viral (cantidad de ácido ribonucleico (ARN) o material genético del VHC) que circula en la sangre al tiempo  $t$ . Se mide en unidades internacionales por mililitro de sangre (UI/mL) o en copias/mL. Se supone que los VHC se producen dentro de un hepatocito infectado  $H_e$  a una razón de  $p$  viriones por hepatocito infectado

por día, y mueren a una tasa de mortalidad per cápita  $\mu_V$ . Y dado que los hepatocitos infectados  $H_e$  mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que mueren a una tasa de mortalidad per cápita  $\mu_e$ ,  $\mu_e \geq \mu_s$ .  $T(t)$  es la población (células/mm<sup>3</sup>) de células  $T$  citotóxicas al tiempo  $t$ , también llamadas células  $T$  *killer* (células de tipo CD8<sup>+</sup> que destruyen las células infectadas). Se supone que las células  $T$  citotóxicas destruyen a los hepatocitos infectados  $H_e$  a una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos infectados  $H_e$  por el número de células  $T$  *killer*, con constante de proporcionalidad  $\delta$ . Bajo la presencia de los VHC, las células  $T$  citotóxicas se reproducen de manera proporcional a la carga viral  $V$  con una tasa de saturación  $\beta_T(1 - T/T_{\max})$ , donde  $\beta_T$  es la tasa de reproducción de las células  $T$  citotóxicas al ignorar el supuesto de saturación, y  $T_{\max}$  es el nivel máximo de células  $T$  citotóxicas en el organismo. Por otro lado, se supone que dichas células mueren a una tasa per cápita de mortalidad  $\mu_T$ .

Modelos similares han sido estudiados por Neumann *et al.* (1998) [PE2], Perelson (2002) [PE5], Ribeiro *et al.* (2003) [PE4] y Wodarz (2003) [WDR].

Un primer aspecto por resaltar es que el dominio de definición del sistema (2.1) con sentido biológico es el conjunto positivo:

$$\mathbb{R}_+^4 = \{ (H_s, H_e, V, T)^T \in \mathbb{R}^4 \mid 0 \leq H_s, 0 \leq H_e, 0 \leq V \text{ y } 0 \leq T \} .$$

Aunque en realidad si  $\mu_e \geq \mu_s$ , se demuestra en Avendaño *et al.* (2002) [AVN], que la dinámica de este sistema está restringida al subconjunto positivamente invariante con respecto al sistema (2.1):  $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$ :

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_e, V, T)^T \in \mathbb{R}_+^4 \mid \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, 0 \leq H_e \leq H_M, H_s + H_e \leq H_M, \\ 0 \leq V \leq V_M \text{ y } 0 \leq T \leq T_M \end{array} \right\} ,$$

donde  $H_M = \beta_s/\mu_s$ ,  $V_M = (p/\mu_V)H_M$ ,  $T_M = (\beta_T/\mu_T^*)V_M < T_{\max}$ , y  $\mu_T^* = \mu_T + (\beta_T/T_{\max})V_M$ . El conjunto  $\Omega$  es positivamente invariante con respecto al sistema (2.1), en el sentido de que toda trayectoria solución del sistema (2.1) con condiciones iniciales en  $\Omega$ , vive en  $\Omega$  para todo  $t \geq 0$ .

$H_M$  representa el tamaño máximo de la población de hepatocitos sanos en un milímetro cúbico de hígado de un individuo sano,  $V_M$  es la cantidad máxima de viriones que todos los hepatocitos pueden producir durante toda su vida media, y  $T_M$  es el número máximo de células  $T$  citotóxicas generadas en un individuo con hepatitis C.

A continuación se introduce el parámetro umbral definido así:

$$R_0 = \frac{kp\beta_s}{\mu_e\mu_s\mu_V} . \quad (2.2)$$

A  $R_0$  también se le llama **número de reproductividad básico del virus**, pues su valor juega un papel central en el estudio cualitativo del comportamiento global de las soluciones del sistema (2.1) (es decir, del comportamiento de la evolución de la enfermedad hacia la cura, o bien hacia la enfermedad crónica), con implicaciones relevantes para el tratamiento de la hepatitis C. Es importante resaltar el significado biológico de  $R_0$ : *si una carga inicial de virus  $V_0$  se introduce en un organismo sano con  $\beta_s/\mu_s$  células en un milímetro cúbico de hígado sano, entonces estos virus producen en promedio  $(k\beta_s/\mu_V\mu_s)V_0$  células infectadas durante toda su vida media. Y como cada célula infectada produce  $p/\mu_e$  viriones durante toda su vida media, entonces  $(pk\beta_s/\mu_e\mu_V\mu_s)V_0 = R_0V_0$  es el número promedio de nuevos viriones producidos por la carga inicial de virus  $V_0$  en un organismo sano.*

Los resultados centrales del análisis del sistema (2.1) son:

- A) Si  $R_0 \leq 1$ , entonces el sistema (2.1) tiene un solo estado de equilibrio admisible en  $\Omega$ , el trivial  $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)^T$ , el cual es globalmente asintóticamente estable (lo que dice que el individuo infectado, eventualmente, siempre se cura).
- B) Si  $R_0 > 1$ , entonces el sistema (2.1) tiene dos estados de equilibrio admisibles en  $\Omega$ :
- i) El trivial  $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)^T$ , que es ahora inestable.
  - ii) El no trivial

$$I_1 = \left( \frac{\beta_s}{kV^* + \mu_s}, \frac{\mu_V V^*}{p}, V^*, \frac{\beta_T T_{\max} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{\max}} \right)^T,$$

que está en el interior de  $\Omega$  cuando  $\mu_e > \mu_s$ , es localmente asintóticamente estable, y corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.

Donde  $V^*$  es la solución positiva de la ecuación cuadrática

$$AV^{*2} + BV^* + C = 0,$$

el cual existe, es única, y satisface que  $0 < V^* < V_M$  cuando  $R_0 > 1$ . Los coeficientes de la ecuación cuadrática están dados por

$$\begin{aligned} A &= k\beta_T\mu_V(\delta T_{\max} + \mu_e) > 0, \\ B &= \delta\beta_T\mu_s\mu_V T_{\max} + k\mu_e\mu_V\mu_T T_{\max} - \beta_T\mu_e\mu_s\mu_V(R_0 - 1), \\ C &= -\mu_e\mu_s\mu_V\mu_T T_{\max}(R_0 - 1) < 0 \quad \text{si } R_0 > 1. \end{aligned}$$

### 2.2.3. Estrategia para la cura de la hepatitis C

Una estrategia para la curación de un enfermo crónico de hepatitis C de acuerdo con los resultados del modelo (2.1), es reducir el valor de su parámetro umbral  $R_0$  por debajo de la unidad.

Dado que

$$R_0 = H_M \frac{kp}{\mu_e \mu_V},$$

donde  $H_M$  se puede considerar constante para un individuo, por lo que se propone modificar bajo tratamiento solo los valores de  $k$ ,  $p$ ,  $\mu_e$  y  $\mu_V$ . Esto sugiere, para la cura de un enfermo crónico de hepatitis C, el uso de al menos cuatro medicamentos: *una que reduzca la tasa  $k$  de infección a una tasa crítica  $k^c$  (Figura 2.1 (a)), otra que reduzca la tasa  $p$  de replicación viral a una tasa crítica  $p^c$  (Figura 2.1 (b)), otra que aumente la tasa per cápita  $\mu_e$  de eliminación de células infectadas a una tasa per cápita crítica  $\mu_e^c$  (Figura 2.2 (a)), y una más que aumente la tasa per cápita  $\mu_V$  de eliminación viral a una tasa per cápita crítica  $\mu_V^c$  (Figura 2.2 (b)).*

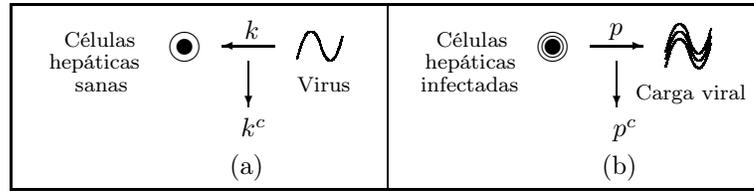


Figura 2.1: Estrategia para la cura de la hepatitis C. (a) Virus infectando células hepáticas sanas a una tasa  $k$ . Se propone reducir la tasa de infección a una tasa crítica  $k^c$ . (b) Células hepáticas infectadas produciendo carga viral a una tasa  $p$ . Se propone reducir la tasa de replicación viral a una tasa crítica  $p^c$ .

Así que dada  $0 < \varepsilon < 1$  de tolerancia, si se reduce el parámetro umbral  $R_0$  del enfermo crónico a un parámetro umbral crítico

$$R_0^c \equiv H_M \frac{k^c p^c}{\mu_e^c \mu_V^c} \leq 1 - \varepsilon,$$

entonces el enfermo se cura.

Finalmente, es muy importante observar que en el parámetro umbral  $R_0$  no aparecen los parámetros relacionados con la respuesta inmune (es decir, con la población de las células  $T$  citotóxicas), pues depende de solamente seis de los diez parámetros del modelo. Más aún, la variable de estado  $T$  no juega



Figura 2.2: Estrategia para la cura de la hepatitis C. (a) Aumentar la tasa  $\mu_e$  de eliminación de células hepáticas infectadas a una tasa crítica  $\mu_e^c$ . (b) Aumentar la tasa  $\mu_V$  de eliminación viral a una tasa crítica  $\mu_V^c$ .

un papel relevante en la dinámica de la hepatitis C, lo que sugiere eliminarla del modelo. En el Capítulo 5 se retoma este hecho.

## 2.3. Dinámica de un modelo para el SIDA

### 2.3.1. Modelo estándar del SIDA

A continuación se presenta un análisis crítico del modelo estándar del SIDA, que se reporta en el artículo de Perelson y Nelson (1999) [PE1]. Modelos similares han sido estudiados por Perelson (2002) [PE5] y Perelson *et al.* (1996) [PE3]. El modelo estándar que describe la dinámica del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) está dado por el sistema:

$$\left. \begin{aligned} \dot{T}_s &= q_s + \beta_s T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s - k T_s V \\ \dot{T}_e &= k T_s V - \mu_e T_e \\ \dot{V} &= p T_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \quad (2.3)$$

donde  $T_s(t)$  es la población (células/mm<sup>3</sup>) de células linfáticas sanas  $T$  CD4<sup>+</sup> al tiempo  $t$ , que son el blanco principal de infección del VIH-1.  $T_e(t)$  es la población (células/mm<sup>3</sup>) de células  $T$  CD4<sup>+</sup> infectadas (enfermas) productivamente al tiempo  $t$ .  $V(t)$  es la carga viral (cantidad de ARN del VIH-1) (UI/mL o copias/mL) que circula en la sangre al tiempo  $t$ . Las células  $T_s$  se pueden crear desde las fuentes del cuerpo, como en las glándulas timus con tasa constante  $q_s$ , y también son creados por proliferación por una función logística con tasa de proliferación máxima  $\beta_s$  con constante de saturación de la densidad de la población  $T_{\max}$ . El parámetro  $\mu_s$  es la tasa per cápita de

mortalidad natural de las células  $T_s$ . Si la población no rebasa de  $T_{\max}$ , entonces  $\mu_s T_{\max} > q_s$ . Las células  $T_s$  son infectados ante la presencia del VIH-1 con una tasa constante de infección  $k$ , es decir, la infección ocurre cuando el virus  $V$  interactúa con células sanas  $T_s$ , causando la pérdida de células sanas a una tasa de  $-kT_s V$ , y la generación de células infectadas  $T_e$  a una tasa de  $kT_s V$ . La probabilidad de que un linfocito infectado (o sano) muera como una función de tiempo o envejezca no es conocida. Se ha hecho un supuesto simple: la tasa per cápita de mortalidad de las células sanas es constante  $\mu_s$  y  $\mu_e$  para las células infectadas. Finalmente, se ha supuesto que el virus se produce por células infectadas productivamente con una tasa promedio de  $p$  viriones, y con una tasa per cápita de mortalidad  $\mu_V$ .

Es directo verificar que las trayectorias solución de este sistema con valores iniciales en  $\mathbb{R}_+^3$ , viven en  $\mathbb{R}_+^3$ . Esto es así, pues el campo vectorial asociado al sistema (2.3) sobre cualquier trayectoria solución en la frontera de  $\mathbb{R}_+^3$ , no apunta al exterior de  $\mathbb{R}_+^3$ . El siguiente lema garantiza que la población de células sanas  $T_s$ , no puede crecer arbitrariamente más allá de  $T_{\max}$ .

**Lema 2.3.1.** *Si*

$$q_s - \mu_s T_{\max} < 0 \quad (2.4)$$

entonces, para  $V = 0$ ,  $\dot{T}_s < 0$  si  $T_s > T_{\max}$ .

*Demostración.* Si la desigualdad (2.4) tiene lugar y  $T_s > T_{\max}$ , entonces  $q_s - \mu_s T_s < q_s - \mu_s T_{\max} < 0$ . Y como  $\beta_s T_s (1 - T_s/T_{\max}) < 0$  si  $T_s > T_{\max}$ , se sigue para  $V = 0$ , que  $\dot{T}_s = q_s - \mu_s T_s + \beta_s T_s (1 - T_s/T_{\max}) < 0$ .  $\square$

En lo que sigue se supondrá que la condición (2.4) es válida.

### 2.3.2. Estados de equilibrio

Los estados de equilibrio del sistema (2.3) (es decir, las trayectorias solución de (2.3) tal que  $\dot{T}_s = \dot{T}_e = \dot{V} = 0$ ) se determinan resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\left. \begin{aligned} 0 &= q_s + \beta_s T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s - kT_s V \\ 0 &= kT_s V - \mu_e T_e \\ 0 &= pT_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \quad (2.5)$$

**Estado de equilibrio trivial (o del individuo sano)**

Este estado de equilibrio corresponde a la ausencia de virus (es decir, a que  $V^* = 0$ ). Si  $V^* = 0$  entonces  $T_e^* = 0$ , y así el sistema (2.5) se reduce a hallar las soluciones positivas (si las hay) de la ecuación cuadrática:

$$q_s + (\beta_s - \mu_s)T_s^* - \frac{\beta_s}{T_{\max}}(T_s^*)^2 = 0. \quad (2.6)$$

Es directo verificar que la raíz positiva de esta ecuación está dada por

$$T_{s1}^* = \frac{T_{\max}}{2\beta_s} \left[ (\beta_s - \mu_s) + \sqrt{(\beta_s - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta_s q_s}{T_{\max}}} \right]. \quad (2.7)$$

Consecuentemente, el estado de equilibrio trivial es

$$I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T.$$

Donde  $T_{s1}^*$  es el tamaño promedio de la población de células linfáticas sanas en un milímetro cúbico de sangre de un individuo sano.

**Lema 2.3.2.** *Si la condición (2.4) tiene lugar, entonces*

$$\left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right) T_{\max} \leq T_{s1}^* < T_{\max}.$$

*Demostración.* La primera desigualdad se obtiene directamente de (2.7). Ahora, véase que (2.7) se puede escribir como

$$T_{s1}^* = \left[ \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right) + \sqrt{\frac{1}{4} \left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right)^2 + \frac{q_s}{\beta_s T_{\max}}} \right] T_{\max},$$

y como por hipótesis  $q_s < \mu_s T_{\max}$ , se sigue que

$$\begin{aligned} T_{s1}^* &< \left[ \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right) + \sqrt{\frac{1}{4} \left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right)^2 + \frac{\mu_s}{\beta_s}} \right] T_{\max} \\ &= \left[ \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\mu_s}{\beta_s}\right) + \sqrt{\frac{1}{4} \left(1 + \frac{\mu_s}{\beta_s}\right)^2} \right] T_{\max} \end{aligned}$$

o sea que,  $T_{s1}^* < T_{\max}$ . □

### Estado de equilibrio no trivial (o del enfermo crónico)

Este estado de equilibrio  $I_1 = (T_{s2}^*, T_e^*, V^*)^T$  corresponde al caso en que  $V^* > 0$ .

Si  $V^* > 0$  de la tercera ecuación de (2.5) se obtiene que  $T_e^* = \frac{\mu_V}{p} V^*$ , mientras que de la segunda ecuación de (2.5) se obtiene que

$$T_{s2}^* = \frac{\mu_e \mu_V}{kp}, \quad (2.8)$$

y de la primera ecuación de (2.5) se sigue que

$$V^* = \frac{1}{k} \left[ (\beta_s - \mu_s) + \frac{q_s}{T_{s2}^*} - \beta_s \frac{T_{s2}^*}{T_{\max}} \right]. \quad (2.9)$$

**Definición 2.3.1.** Se define el **parámetro umbral** del modelo (2.3) como

$$R_0 \equiv \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_{s1}^*.$$

El significado biológico de  $R_0$  es el siguiente: *si una carga inicial de virus  $V_0$  se introduce en un organismo sano con  $T_{s1}^*$  células/mm<sup>3</sup> de sangre de un individuo sano, entonces estos virus producen en promedio  $(k/\mu_V)T_{s1}^*V_0$  células infectadas durante toda su vida media. Y puesto que cada célula infectada produce  $p/\mu_e$  viriones durante toda su vida media, entonces  $(pk/\mu_e\mu_V)T_{s1}^*V_0 = R_0V_0$  es el número promedio de nuevos viriones producidos por  $V_0$  en un organismo sano.* El parámetro umbral  $R_0$ , también desempeña un papel central en el estudio cualitativo del comportamiento global de las soluciones del sistema (2.3), es decir, del comportamiento de la evolución de la enfermedad hacia la cura, o bien hacia la enfermedad crónica (Secciones 2.3.3 y 2.3.4).

De (2.8) es inmediato ver que

$$R_0 = \frac{T_{s1}^*}{T_{s2}^*}. \quad (2.10)$$

Y de (2.6) con  $T_s = T_{s1}^*$  se obtiene que

$$\beta_s - \mu_s = \beta_s \frac{T_{s1}^*}{T_{\max}} - \frac{q_s}{T_{s1}^*}. \quad (2.11)$$

Así de (2.9), (2.10) y (2.11) se sigue que

$$V^* = \frac{1}{k} \left[ \frac{q_s}{T_{s1}^*} + \frac{\beta_s T_{s1}^*}{R_0 T_{\max}} \right] (R_0 - 1). \quad (2.12)$$

Las dos proposiciones siguientes son consecuencia de (2.12).

**Proposición 2.3.1.** *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$  es el único estado de equilibrio admisible del sistema (2.3).*

**Proposición 2.3.2.** *El estado de equilibrio  $I_1 = (T_{s2}^*, T_e^*, V^*)^T$  del sistema (2.3) es admisible si y sólo si  $R_0 > 1$ .*

En este último caso, se tiene que  $0 < T_{s2}^* < T_{s1}^* (< T_{\max})$ .

### 2.3.3. Estabilidad local de los estados de equilibrio

A continuación se procede al estudio de la estabilidad asintótica local de los estados de equilibrio  $I_0$  e  $I_1$ . Para ello, se considera la matriz Jacobiana del sistema (2.3), en todo punto del espacio fase, dada por

$$J(T_s, T_e, V) = \begin{bmatrix} \beta_s \left(1 - 2\frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s - kV & 0 & -kT_s \\ kV & -\mu_e & kT_s \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}. \quad (2.13)$$

**Proposición 2.3.3.** *Si el parámetro umbral  $R_0 < 1$ , entonces el estado de equilibrio trivial  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$  es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* La matriz Jacobiana (2.13) evaluada en el estado de equilibrio trivial  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$  resulta ser

$$J_0 = \begin{bmatrix} \beta_s \left(1 - 2\frac{T_{s1}^*}{T_{\max}}\right) - \mu_s & 0 & -kT_{s1}^* \\ 0 & -\mu_e & kT_{s1}^* \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}. \quad (2.14)$$

De (2.7) se sigue que

$$\beta_s \left(1 - 2\frac{T_{s1}^*}{T_{\max}}\right) - \mu_s = -\sqrt{\Delta} \quad \text{con} \quad \Delta \equiv (\beta_s - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta_s q_s}{T_{\max}} > 0,$$

por lo que (2.14) se puede escribir como

$$J_0 = \begin{bmatrix} -\sqrt{\Delta} & 0 & -kT_{s1}^* \\ 0 & -\mu_e & kT_{s1}^* \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}.$$

Claramente  $-\sqrt{\Delta}$  es un autovalor de  $J_0$ , mientras que sus otros autovalores son las raíces del polinomio cuadrático:

$$\pi(\lambda) = \lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda + \mu_e\mu_V(1 - R_0)$$

los cuales tienen parte real negativa si y sólo si  $R_0 < 1$ .

En consecuencia,  $I_0$  es localmente asintóticamente estable.  $\square$

**Nota:** Nótese que si  $R_0 = 1$ , entonces el polinomio  $\pi(\lambda)$  tiene al menos una raíz igual a cero (en particular su parte real es cero) implicando que el equilibrio  $I_0$  sería *no hiperbólico*. En esta situación, ante la imposibilidad de aplicar el Teorema de Hartman-Grobman (véase Arrowsmith y Place, 1990 [ARR]), la dinámica local del sistema no lineal, no la da la dinámica del sistema lineal que lo aproxima en  $I_0$ . En estos casos, tal dinámica se determina recurriendo a términos de orden superior en el desarrollo en serie de Taylor más una serie de transformaciones que llevan al sistema a una versión “canónica”, de la cual se puede obtener el espacio fase. Técnicamente se les conoce como *formas normales* (véase Arrowsmith y Place, 1990 [ARR]) y hay un teorema que le da fundamento a este análisis local. Este es el *Teorema de la Variedad Central* el cual se enuncia para sistemas de EDO's definidos por campos vectoriales  $\vec{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  suaves, que tienen un punto de equilibrio no hiperbólico en el origen (salvo una traslación, lo que se diga es válido aunque el equilibrio no sea el origen). Este teorema y otros resultados (véanse Arrowsmith y Place, 1990 [ARR], y Carr, 1981 [CAR]):

1. Aseguran la existencia de una variedad invariante (la variedad central) del flujo definido por el campo vectorial  $\vec{F}$  que contiene al origen y es localmente tangente al espacio propio formado por la suma directa de los espacios propios generados por los vectores propios asociado a los valores propios con parte real cero.
2. Dan la dinámica local (alrededor del origen) en términos de la dinámica sobre la variedad central.
3. Dan una aproximación a la variedad central con suficiente grado de precisión.

La importancia de este análisis está fuera de duda. Sin embargo, dado que en el presente trabajo la estabilidad global del equilibrio, es la fundamental y

ésta se determina echando mano del Teorema de LaSalle-Lyapunov (LaSalle, 1960 [LSL]) (Sección 2.3.4), entonces salvo este comentario que previene al lector sobre lo fino y conveniente (por completez en interés matemático en sí) de llevar a cabo el análisis no lineal, aquí no se abundará más sobre el particular.

**Proposición 2.3.4.** *Si el parámetro umbral  $R_0 > 1$ , entonces el estado de equilibrio no trivial  $I_1 = (T_{s2}^*, T_e^*, V^*)^T$  es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* La matriz Jacobiana (2.13) evaluada en el estado de equilibrio no trivial  $I_1 = (T_{s2}^*, T_e^*, V^*)^T$  resulta ser:

$$J_1 = \begin{bmatrix} \beta_s \left(1 - 2\frac{T_{s2}^*}{T_{\max}}\right) - \mu_s - kV^* & 0 & -kT_{s2}^* \\ kV^* & -\mu_e & kT_{s2}^* \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}. \quad (2.15)$$

Pero de la primera ecuación de (2.5) con  $T_s = T_{s2}^*$  y  $V = V^*$ , se sigue que

$$\beta_s \left(1 - 2\frac{T_{s2}^*}{T_{\max}}\right) - \mu_s - kV^* = -\frac{1}{T_{s2}^*} \left(q_s + \beta_s \frac{(T_{s2}^*)^2}{T_{\max}}\right),$$

y por ello, (2.15) se puede escribir como

$$J_1 = \begin{bmatrix} -b & 0 & -kT_{s2}^* \\ kV^* & -\mu_e & kT_{s2}^* \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix},$$

donde

$$b = \frac{1}{T_{s2}^*} \left(q_s + \beta_s \frac{(T_{s2}^*)^2}{T_{\max}}\right). \quad (2.16)$$

Así, el polinomio característico  $\sigma(\lambda)$  asociado a  $J_1$  viene dado por

$$\sigma(\lambda) = \det(\lambda I - J_1) = \begin{vmatrix} \lambda + b & 0 & kT_{s2}^* \\ -kV^* & \lambda + \mu_e & -kT_{s2}^* \\ 0 & -p & \lambda + \mu_V \end{vmatrix}.$$

Desarrollando por menores sobre la primera columna, resulta que

$$\sigma(\lambda) = (\lambda + b) \left[ \lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda + \mu_e\mu_V \left(1 - \frac{kp}{\mu_e\mu_V} T_{s2}^*\right) \right] + k^2 p T_{s2}^* V^*.$$

Y como  $T_{s2}^* = \frac{\mu_e \mu_V}{kp}$ , se tiene que  $1 - \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_{s2}^* = 0$ ; por lo que

$$\sigma(\lambda) = (\lambda + b) [\lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda] + k^2 p T_{s2}^* V^*,$$

o sea que

$$\sigma(\lambda) = \lambda^3 + (a + b)\lambda^2 + ab\lambda + c, \quad (2.17)$$

donde

$$a = \mu_e + \mu_V, \quad c = k^2 p T_{s2}^* V^* (= \mu_e \mu_V k V^*)$$

y  $b$  dado por (2.16).

Por el criterio de Routh-Hurwitz (Gantmacher, 1960 [GNM]), el polinomio cúbico  $\sigma(\lambda)$  será estable si

$$\Delta_1 = a + b, \quad \Delta_2 = \det \begin{vmatrix} a + b & 1 \\ c & ab \end{vmatrix} = a(a + b)b - c,$$

y

$$\Delta_3 = \det \begin{vmatrix} a + b & 1 & 0 \\ c & ab & a + b \\ 0 & 0 & c \end{vmatrix} = c\Delta_2,$$

son todos positivos.

Así, todo se reduce a verificar que  $\Delta_2 = a(a + b)b - c > 0$ , el cual se cumple (Perelson y Nelson (1999) [PE1]).

Por lo tanto,  $I_1$  es localmente asintóticamente estable.  $\square$

### 2.3.4. Estabilidad global del estado de equilibrio trivial

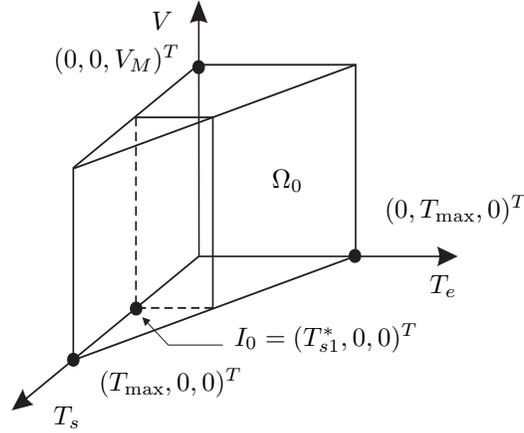
En lo que sigue se investigará bajo qué condiciones el estado de equilibrio trivial  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$  es globalmente asintóticamente estable.

Sea

$$\Omega_0 = \left\{ (T_s, T_e, V)^T \in \mathbb{R}_+^3 \left| \begin{array}{l} 0 \leq T_s \leq T_{s1}^*, \quad 0 \leq T_e \leq T_{\max}, \\ 0 \leq T_s + T_e \leq T_{\max} \text{ y } 0 \leq V \leq V_M \end{array} \right. \right\}, \quad (2.18)$$

que se muestra en la Figura 2.3, donde  $V_M \equiv \frac{p}{\mu_V} T_{\max}$ .

Claramente  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T \in \Omega_0$ .

Figura 2.3: Región  $\Omega_0$  positivamente invariante.

**Lema 2.3.3.** Si  $T_{s1}^* \leq \frac{T_{\max}}{2}$  o si  $T_{s1}^* > \frac{T_{\max}}{2}$  y

$$\beta_s T_{\max} \leq -4(q_s - \mu_s T_{\max})^1, \quad (2.19)$$

entonces el conjunto  $\Omega_0$  dado por (2.18) es positivamente invariante con respecto al sistema (2.3).

*Demostración.* Por ver que el campo vectorial definido por el sistema (2.3) sobre la frontera de  $\Omega_0$ , no apunta hacia afuera de  $\Omega_0$ . Pero esto es claro sobre las caras  $T_s = 0$ ,  $T_e = 0$ ,  $V = 0$  y  $V = V_M$ .

Cara  $T_s = T_{s1}^*$ . El vector normal unitario apuntando hacia afuera de  $\Omega_0$  sobre esta cara es  $n = (1, 0, 0)^T$ . Así se tiene que

$$\begin{aligned} \left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_{T_s=T_{s1}^*} &= \dot{T}_s \Big|_{T_s=T_{s1}^*} \\ &= q_s + \beta_s T_{s1}^* \left( 1 - \frac{T_{s1}^*}{T_{\max}} \right) - \mu_s T_{s1}^* - k T_{s1}^* V. \end{aligned}$$

Dado que (2.6) es equivalente a  $q_s + \beta_s (1 - T_{s1}^*/T_{\max}) - \mu_s T_{s1}^* = 0$ , se sigue que

$$\left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_{T_s=T_{s1}^*} = -k T_{s1}^* V \leq 0.$$

<sup>1</sup>En particular, se debe verificar que  $q_s < \mu_s T_{\max}$ .

Lo que dice que el campo vectorial en cuestión, apunta hacia adentro de  $\Omega_0$ , salvo en el segmento de recta:  $T_s = T_{s1}^*$ ,  $0 \leq T_e \leq T_{s1}^*$ ,  $V = 0$ , donde no apunta hacia fuera de  $\Omega_0$ .

Sea  $C$  la cara definida por  $T_s + T_e = T_{\max}$  con  $0 \leq T_s \leq T_{s1}^*$ . El vector normal apuntando hacia afuera de  $\Omega_0$  sobre esta cara es  $n = (1, 1, 0)^T$ . Así se tiene que

$$\begin{aligned} \left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_C &= \left( \dot{T}_s + \dot{T}_e \right) \Big|_C \\ &= \left( q_s + \beta_s T_s \left( 1 - \frac{T_s}{T_{\max}} \right) - \mu_s T_s - \mu_e T_e \right) \Big|_C. \end{aligned}$$

Luego usando el hecho de que  $\mu_e \geq \mu_s$ , se sigue que

$$\left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_C \leq \left( q_s + \beta_s T_s \left( 1 - \frac{T_s}{T_{\max}} \right) \right) \Big|_C - \mu_s T_{\max}, \quad (2.20)$$

y como

$$q_s = \mu_s T_{s1}^* - \beta_s T_{s1}^* \left( 1 - \frac{T_{s1}^*}{T_{\max}} \right),$$

es posible reescribir (2.20) como

$$\left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_C \leq -\mu_s (T_{\max} - T_{s1}^*) + \beta_s [\psi(T_s)|_C - \psi(T_{s1}^*)], \quad (2.21)$$

donde

$$\psi(T_s) = T_s \left( 1 - \frac{T_s}{T_{\max}} \right).$$

De lo cual se tienen dos casos a estudiar:

a) Caso  $T_{s1}^* \leq \frac{1}{2} T_{\max}$ .

Así, si  $T_{s1}^* \leq \frac{1}{2} T_{\max}$  entonces  $\psi(T_s) - \psi(T_{s1}^*) \leq 0$  para  $0 \leq T_s \leq T_{s1}^*$ . Consecuentemente, de (2.21) se sigue que

$$\left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right) \cdot n \Big|_C \leq 0,$$

lo que dice que el campo vectorial definido por el sistema (2.3) apunta hacia adentro de  $\Omega_0$  sobre la cara  $C$ .

b) Caso  $T_{s1}^* > \frac{1}{2}T_{\max}$ .

Ahora, si  $T_{s1}^* > \frac{1}{2}T_{\max}$ , considérese el punto  $0 < T_{s1}^{**} < \frac{1}{2}T_{\max}$  tal que  $\psi(T_{s1}^{**}) = \psi(T_{s1}^*)$  (véase Figura 2.4). Luego, si  $0 \leq T_s \leq T_{s1}^{**} < \frac{1}{2}T_{\max}$  se está en la situación del caso antes tratado, y el campo vectorial asociado al sistema (2.3) apunta hacia dentro de  $\Omega_0$ .

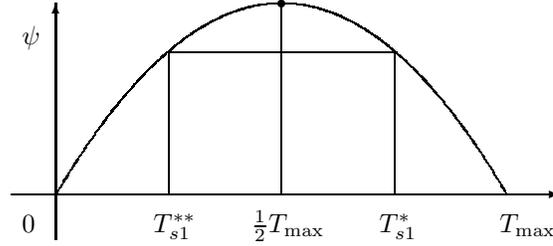


Figura 2.4: Gráfica de  $\psi$ .

Por otro lado, si  $T_{s1}^{**} < T_s \leq T_{s1}^*$ , entonces

$$\psi(T_{s1}^*) \leq \psi(T_s) \leq \psi\left(\frac{T_{\max}}{2}\right) = \frac{T_{\max}}{4}. \quad (2.22)$$

Luego, de (2.21) y (2.22) se obtiene que

$$\begin{aligned} \left(\dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V}\right) \cdot n \Big|_C &\leq -\mu_s(T_{\max} - T_{s1}^*) + \beta_s \left( \psi\left(\frac{T_{\max}}{2}\right) - \psi(T_{s1}^*) \right) \\ &= -\mu_s(T_{\max} - T_{s1}^*) + \beta_s \left( \frac{T_{\max}}{4} - \psi(T_{s1}^*) \right) \\ &= [\mu_s T_{s1}^* - \beta_s \psi(T_{s1}^*)] - T_{\max} \left( \mu_s - \frac{\beta_s}{4} \right), \end{aligned}$$

y dado que  $q_s = \mu_s T_{s1}^* - \beta_s \psi(T_{s1}^*)$ , se sigue que

$$\left(\dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V}\right) \cdot n \Big|_C \leq q_s - T_{\max} \left( \mu_s - \frac{\beta_s}{4} \right),$$

o sea que

$$\left(\dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V}\right) \cdot n \Big|_C \leq q_s - \mu_s T_{\max} + \frac{\beta_s}{4} T_{\max},$$

de donde se concluye que si la condición (2.19) tiene lugar, entonces para el caso  $T_{s1}^* > \frac{1}{2}T_{\max}$ , se verifica que

$$\left(\dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V}\right) \cdot n \Big|_C \leq 0.$$

Lo que dice que el campo vectorial definido por el sistema (2.3) no apunta hacia fuera de  $\Omega_0$  sobre su cara  $C$ .  $\square$

Así que basta considerar la dinámica de evolución de la enfermedad del SIDA sobre este conjunto  $\Omega_0$  invariante positivo.

Con el objetivo de investigar la estabilidad global de  $I_0$ , se introduce la función  $U : \Omega_0 \rightarrow \mathbb{R}_+$ :

$$U(T_s, T_e, V) = pT_e + \mu_e V.$$

En el siguiente lema, se prueba que ésta es función de Lyapunov para el sistema (2.3) y para el estado de equilibrio  $I_0$ .

**Lema 2.3.4.** *Si  $R_0 \leq 1$  entonces  $\dot{U} \leq 0$  en  $\Omega_0$ .*

*Demostración.* La derivada de  $U$  a lo largo de las trayectorias solución de (2.3) está dada por

$$\dot{U} = (\nabla U)^T \cdot \left( \dot{T}_s, \dot{T}_e, \dot{V} \right)^T = p \dot{T}_e + \mu_e \dot{V} = -\mu_e \mu_V \left( 1 - \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_s \right) V.$$

Pero como  $R_0 = \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_{s1}^*$ , se tiene que

$$\dot{U} = -\mu_e \mu_V \left( 1 - \frac{T_s}{T_{s1}^*} R_0 \right) V. \quad (2.23)$$

Y dado que  $R_0 \leq 1$ , se sigue que en  $\Omega_0$ :  $\dot{U} \leq -\mu_e \mu_V (1 - R_0) V \leq 0$ .  $\square$

Ahora, se aplicará el Teorema de LaSalle-Lyapunov que a continuación se enuncia y cuya demostración se puede encontrar, por ejemplo, en LaSalle (1960) [LSL]):

**Teorema 2.3.1** (LaSalle-Lyapunov [LSL]). *Sea  $D$  un abierto conexo de  $\mathbb{R}^n$ ,  $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$  continua y localmente Lipschitz, y  $\Omega \subseteq D$  compacto y positivamente invariante con respecto a  $\dot{y} = f(y)$ . Sea  $U : D \rightarrow \mathbb{R}$  una función continuamente diferenciable en  $D$  tal que  $U \geq 0$  en  $\Omega$ , y su derivada  $\dot{U} \leq 0$  a lo largo de las trayectorias solución de  $\dot{y} = f(y)$  en  $\Omega$ . Sea  $E = \{y \in \Omega \mid \dot{U}(y) = 0\}$  y  $M$  el máximo conjunto invariante contenido en  $E$ . Entonces, cualquier trayectoria solución de  $\dot{y} = f(y)$  con condición inicial en  $\Omega$  se aproxima a  $M$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .*

Así que por el Teorema de LaSalle-Lyapunov 2.3.1, toda trayectoria solución del sistema (2.3) con condición inicial en  $\Omega_0$ , se aproxima al máximo conjunto invariante contenido en  $E = \{(T_s, T_e, V)^T \in \Omega_0 \mid \dot{U} = 0\}$ , cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Ahora, se demuestra el siguiente lema que garantiza que toda trayectoria solución del sistema (2.3) que inicia en  $E$ , converge asintóticamente al estado de equilibrio  $I_0$ .

**Lema 2.3.5.** *Toda trayectoria solución del sistema (2.3) con condición inicial en  $E$ , converge asintóticamente al estado de equilibrio  $I_0$ .*

*Demostración.* De (2.23) se sigue que  $\dot{U} \equiv 0$  si y sólo si

$$\text{a) } V \equiv 0 \quad \text{o} \quad \text{b) } T_s = \frac{T_{s1}^*}{R_0}.$$

Si  $V \equiv 0$  entonces  $\dot{V} = 0$ , luego de la tercera ecuación del sistema (2.3) se sigue que  $T_e \equiv 0$ . Esto es, si  $V \equiv 0$  entonces el sistema (2.3) se reduce a

$$\dot{T}_s = q_s + \beta_s T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s, \quad T_e = 0, \quad V = 0. \quad (2.24)$$

Si  $T_s = T_{s1}^*/R_0$  y  $R_0 < 1$ , entonces  $T_s = T_{s1}^*/R_0 > T_{s1}^*$ . Lo que implica que  $\Omega_0 \cap \{(T_s, T_e, V)^T \in \mathbb{R}_+^3 : T_s = T_{s1}^*/R_0\} = \emptyset$ . Esto es, si  $R_0 < 1$  entonces el caso (b) no tiene lugar. Y si  $R_0 = 1$ , entonces (b) significa que  $T_s \equiv T_{s1}^*$ , lo que implica que  $\dot{T}_s = 0$ , luego de la primera ecuación del sistema (2.3) se sigue que  $V \equiv 0$ . Así, en esta situación, el sistema (2.3) se reduce a

$$T_s = T_{s1}^*, \quad \dot{T}_e = -\mu_e T_e, \quad V = 0. \quad (2.25)$$

En ambos casos (a) y (b) se tiene que las soluciones de los sistemas restringidos (2.24) y (2.25) convergen asintóticamente a la solución de equilibrio trivial  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$ .  $\square$

Como consecuencia de los Lemas 2.3.3, 2.3.4 y 2.3.5, se ha probado el siguiente teorema que es la aportación más importante en este punto.

**Teorema 2.3.2.** *Bajo la condición (2.4) y si la condición (2.19) tiene lugar, y además  $R_0 \leq 1$ , entonces el estado de equilibrio trivial  $I_0 = (T_{s1}^*, 0, 0)^T$  es globalmente asintóticamente estable en un conjunto  $\Omega \subset \mathbb{R}_+^3$  que contiene a  $\Omega_0$ .*

El Teorema 2.3.2 tiene un significado teórico relevante, pues predice la cura de un enfermo de SIDA bajo tratamiento. Aunque este mismo resultado se encuentra implícito en el trabajo de Perelson y Nelson (1999) [PE1], aquí se presenta formalmente y se establece su prueba en función del parámetro umbral  $R_0$ . En la Figura 2.5, se presenta el espacio fase del sistema (2.3) que ilustra la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio  $I_0$ .

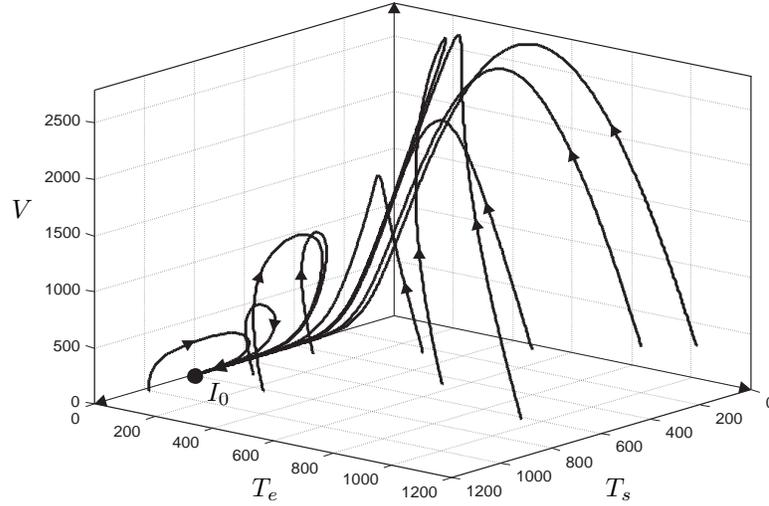


Figura 2.5: Espacio fase del modelo estándar del SIDA cuando  $R_0 = 0.9$ . Las trayectorias que inician en una vecindad local biológicamente admisible de  $I_0$  no crecen mucho, lo que significa que la carga viral correspondiente tampoco crece mucho antes de iniciar el descenso hacia el punto de equilibrio global.

En la Figura 2.6 se presenta un ejemplo de la evolución de las células  $T$   $CD4^+$  sanas e infectadas y carga viral del VIH-1. En el caso en que hay cura se usaron los valores:  $q_s = 10$ ,  $\beta_s = 3 \times 10^{-2}$ ,  $\mu_s = 2.25 \times 10^{-2}$ ,  $k = 6.75 \times 10^{-5}$ ,  $\mu_e = 0.3$ ,  $p = 2.65$ ,  $\mu_V = 0.53$ ,  $T_{\max} = 1200$ . En este caso:  $T_{s1}^* = 800$ ,  $T_{s2}^* = 888.89$  y  $R_0 = 0.9$ . En el caso del enfermo endémico se usaron los valores:  $q_s = 10$ ,  $\beta_s = 0.12$ ,  $\mu_s = 7.6667 \times 10^{-2}$ ,  $k = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\mu_e = 0.5$ ,  $p = 2.12$ ,  $\mu_V = 0.53$ ,  $T_{\max} = 1200$ . En este caso:  $T_{s1}^* = 600$ ,  $T_{s2}^* = 500$ ,  $T_e^* = 13.33$ ,  $V^* = 53.33 \times 10^3$  UI/mL y  $R_0 = 1.2$ .

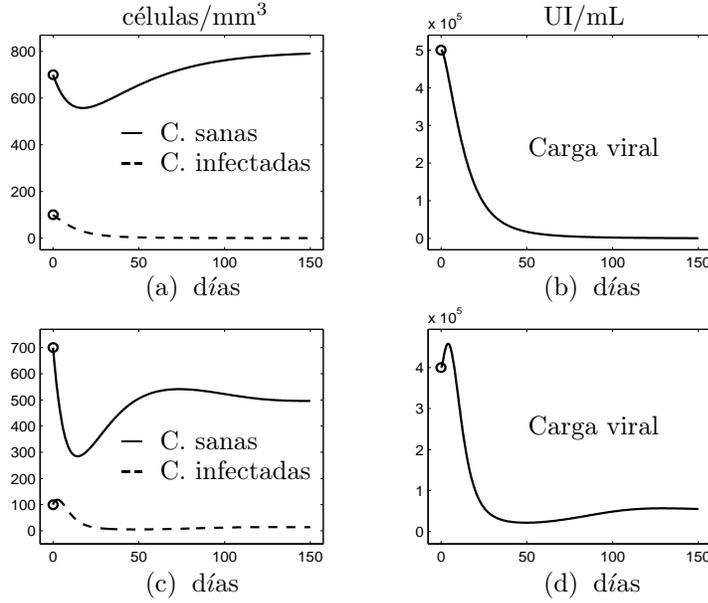


Figura 2.6: Evolución de las células  $T$   $CD4^+$  sanas e infectadas y carga viral del VIH-1. Caso en que hay cura: (a) y (b). Caso del enfermo endémico: (c) y (d).

En resumen, se tiene la siguiente conclusión:

**Conclusión 2.3.1.** *Bajo la condición (2.4):*

- A) *Si la condición (2.19) tiene lugar y  $R_0 \leq 1$ , entonces  $I_0$  es el único estado de equilibrio admisible del sistema (2.3), el cual es globalmente asintóticamente estable en un conjunto  $\Omega \subset \mathbb{R}_+^3$  que contiene a  $\Omega_0$ .*
- B) *Si  $R_0 > 1$ , entonces el estado de equilibrio no trivial  $I_1$  es admisible y es localmente asintóticamente estable. El estado de equilibrio trivial  $I_0$  es inestable, y se tiene que  $0 < T_{s2}^* < T_{s1}^* < T_{\max}$ .*
- C) *De la definición del parámetro umbral  $R_0$ , se concluye que para la cura del SIDA se requiere de al menos cuatro drogas, como ocurre con la hepatitis C.*

En el siguiente capítulo se introducen las ecuaciones de sensibilidad que se requieren resolver para aproximar la solución del problema de Min Q's no lineal por el método de Gauss-Newton. Se definen los intervalos de confianza de los parámetros estimados, y se describe brevemente el paquete *DIFPAR*.

# Capítulo 3

## Sensibilidad de parámetros en EDO's

### 3.1. Introducción

En este capítulo se deducen las ecuaciones de sensibilidad que se requieren resolver para aproximar la solución del problema de Min Q's no lineal (1.29) por el método de Gauss-Newton. También se hace una breve introducción sobre el análisis de incertidumbre de las variables de estado a cambios de valores de los parámetros (Sección 3.3), así como una breve introducción sobre los intervalos de confianza. En la Sección 3.4, se escriben las ecuaciones de sensibilidad del modelo reducido de la dinámica de la hepatitis C dado por (5.1), y se describe brevemente la información que el usuario debe proporcionar a *DIFPAR*, para resolver el problema de Min Q's no lineal correspondiente.

### 3.2. Ecuaciones de sensibilidad

Para evaluar la función objetivo  $g(\theta)$  dada en (1.30) y el Jacobiano  $J_F(\theta)$  de  $F$  para valores dados del vector de parámetros  $\theta$  [ver (1.17) y (1.27)], se necesita integrar numéricamente el problema de valores iniciales (1.20) desde  $t_0$  hasta  $t_i$  para  $i = 1 : m$  para  $\theta$  dada. Con ello se determinará el valor del vector de las variables de estado  $y(t_i)$  para  $i = 1 : m$ .

Dada  $\theta_0^T = (\beta_0^T, \eta_0^T)^T$  resolver el problema de valores iniciales

$$\dot{y} = f(t, y, \beta_0), \quad y(t_0) = \eta_0,$$

en el intervalo  $[t_0, t_m]$  pasando por  $t_1, t_2, \dots, t_{m-1}$ , para obtener valores de  $y(t_i) = \varphi(t_i; t_0, \eta_0, \beta_0)$ ,  $i = 1 : m$ .

Si  $g(\theta_0)$  es el mínimo o satisface algún criterio de paro, el proceso termina. En caso contrario, se calcula  $\Delta\theta$  solución según (1.17) de

$$J_F^T(\theta_0) J_F(\theta_0) \Delta\theta = J_F^T(\theta_0) (Y - F(\theta_0)), \quad (3.1)$$

si  $J_F^T(\theta_0) J_F(\theta_0)$  es definida positiva, y se elige  $\theta_1 = \theta_0 + \Delta\theta$  como el primer punto de descenso. El Jacobiano  $J_F(\theta_0)$  según (1.27) está dado por

$$J_F(\theta_0) = \left[ \begin{array}{c|c} \frac{\partial \varphi}{\partial \beta}(t_0; \eta_0, \beta_0) & \frac{\partial \varphi}{\partial \eta}(t_0; \eta_0, \beta_0) \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \beta}(t_1; \eta_0, \beta_0) & \frac{\partial \varphi}{\partial \eta}(t_1; \eta_0, \beta_0) \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \beta}(t_m; \eta_0, \beta_0) & \frac{\partial \varphi}{\partial \eta}(t_m; \eta_0, \beta_0) \end{array} \right] \in \mathbb{R}^{(m+1)n \times (p+n)}, \quad (3.2)$$

por lo que es necesario determinar  $\frac{\partial \varphi}{\partial \beta}(t_i)$  y  $\frac{\partial \varphi}{\partial \eta}(t_i)$  con  $i = 0 : m$ .

Si  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  es la solución del problema de valores iniciales (1.20) con  $y(t_0) = \eta$ , entonces

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = \eta + \int_{t_0}^t f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds. \quad (3.3)$$

Si se deriva (3.3) con respecto de  $\eta$  se obtiene

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \eta} = I_{n \times n} + \int_{t_0}^t \frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial \varphi}{\partial \eta} ds, \quad (3.4)$$

donde  $\frac{\partial \varphi}{\partial \eta}(t_0) = I_{n \times n}$ , y derivándolo con respecto de  $\beta$  se obtiene

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \beta} = \frac{\partial \eta}{\partial \beta} + \int_{t_0}^t \left( \frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial \varphi}{\partial \beta} + \frac{\partial f}{\partial \beta} \right) ds, \quad (3.5)$$

donde  $\frac{\partial \varphi}{\partial \beta}(t_0) = \frac{\partial \eta}{\partial \beta}(t_0) = 0$  si el valor inicial  $\eta(t_0) = \eta_0$  es independiente del vector de parámetros  $\beta$ .

Si se derivan las ecuaciones (3.5) y (3.4) con respecto de  $t$ , se obtienen dos sistemas de ecuaciones diferenciales lineales de primer orden con valores iniciales, dados por

$$\left. \begin{aligned} \dot{\varphi}_\beta &= f_y \varphi_\beta + f_\beta, & \varphi_\beta(t_0) &= \frac{\partial \eta_0}{\partial \beta} \equiv S_0 \\ \dot{\varphi}_\eta &= f_y \varphi_\eta, & \varphi_\eta(t_0) &= I_{n \times n} \end{aligned} \right\} \quad (3.6)$$

donde  $f_y$  y  $f_\beta$  se pueden determinar directamente del modelo.

Las incógnitas  $\varphi_\beta$  y  $\varphi_\eta$  son justamente las funciones desconocidas que había que determinar en (3.2). Los dos sistemas de (3.6) forman el sistema matricial de EDO's de primeras variaciones que se dan en (1.32) de la Sección 1.3. Las ecuaciones del sistema (3.6) también se les llama **ecuaciones de sensibilidad**, ya que su solución indica qué tan sensibles son las variables de estado a cambios en los parámetros del modelo. Por ejemplo, la solución de la  $j$ -ésima columna del primer sistema de (3.6) es el vector solución de sensibilidad de las variables de estado respecto al  $j$ -ésimo parámetro  $(\beta)_j$  del modelo. Las funciones  $\varphi_\beta$  y  $\varphi_\eta$  se llaman **coeficientes de sensibilidad local** del modelo. Estos coeficientes no solamente se requieren para evaluar los Jacobianos en el proceso de optimización, sino que se pueden usar para hacer análisis de incertidumbre en el cálculo de las variables de estado, y en la reducción de modelos no lineales complejos.

Si  $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$ ,  $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T$ ,  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)^T$  y  $\eta = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)^T$ , entonces los sistemas (3.6) se escriben como:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \beta_i} \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \beta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \beta_i} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1} & \frac{\partial f_1}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1} & \frac{\partial f_2}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial y_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial y_1} & \frac{\partial f_n}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial y_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \beta_i} \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \beta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \beta_i} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial \beta_i} \\ \frac{\partial f_2}{\partial \beta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial \beta_i} \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

con valores iniciales:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \beta_i}(t_0) \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \beta_i}(t_0) \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \beta_i}(t_0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \eta_1^0}{\partial \beta_i} \\ \frac{\partial \eta_2^0}{\partial \beta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial \eta_n^0}{\partial \beta_i} \end{bmatrix}, \quad i = 1 : p,$$

y

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \eta_i} \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \eta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \eta_i} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1} & \frac{\partial f_1}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1} & \frac{\partial f_2}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial y_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial y_1} & \frac{\partial f_n}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial y_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \eta_i} \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \eta_i} \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \eta_i} \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

con valores iniciales:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \eta_i}(t_0) \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial \eta_i}(t_0) \\ \vdots \\ \frac{\partial \varphi_n}{\partial \eta_i}(t_0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \delta_{1i} \\ \delta_{2i} \\ \vdots \\ \delta_{ni} \end{bmatrix}, \quad i = 1 : n,$$

donde

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{si } i \neq j \\ 1 & \text{si } i = j \end{cases}$$

es la delta de Kronecker.

Si se resuelven simultáneamente los problemas de valores iniciales (1.20) y (3.6), se necesitarían resolver  $2n$  EDO's para cada parámetro, en total  $2n(p+n)$  EDO's para avanzar de  $t_0$  a  $t_i$ . Una estrategia que usa por ejemplo Leis y Kramer (1988) [LE2] es resolver primero el problema de valores iniciales (1.20), y luego usa la solución obtenida para construir (interpolar)  $f_y$  y  $f_\beta$  para resolver el problema de valores iniciales (3.6). Es claro de (3.7) y (3.8) que el sistema así desacoplado, requiere para encontrar  $\varphi_\beta(t_i)$  y  $\varphi_\eta(t_i)$  resolver desde  $t_0$  hasta  $t_i$ ,  $(p+n)n$  problemas de valores iniciales más el problema de valores iniciales (1.20), un total de  $(p+n+1)n$  problemas de valores iniciales para cada  $t_i$ ,  $i = 1 : m$ , que desde luego es menor que  $2n(p+n)$ .

Una vez determinado  $\theta_1 = (\beta_1, \eta_1)$ , se resuelve el nuevo problema de valores iniciales

$$\dot{y} = f(t, y, \beta_1), \quad y(t_0) = \eta_1,$$

sobre el intervalo  $[t_0, t_m]$  pasando por  $t_1, t_2, \dots, t_{m-1}$ , para obtener la solución  $y(t_i) = \varphi(t_i; t_0, \eta_1, \beta_1)$ ,  $i = 1 : m$ .

Si  $g(\theta_1)$  es el mínimo o satisface algún criterio de paro el proceso termina. En caso contrario, se repite el proceso anterior para determinar un segundo punto de descenso  $\theta_2 = \theta_1 + \Delta\theta$ . El proceso continúa hasta convergencia.

Los sistemas (1.20) y (3.6) se pueden integrar de  $t_0$  a  $t_1$ , luego de  $t_1$  a  $t_2$ , y así sucesivamente hasta  $t_{m-1}$  a  $t_m$ .

### 3.3. Análisis de incertidumbre

La incertidumbre o desviación de las variables de estado a cambios de los valores de los parámetros (Kohn, 2001 [KHN]), está dado por

$$\Delta y(t) = \int_{t_0}^t [f(s, y(s), \beta + \Delta\beta) - f(s, y(s), \beta)] ds.$$

Sin embargo, el error que se introduce en la integración numérica puede dar lugar a errores muy grandes en  $\Delta y(t)$ . Una alternativa es relacionar  $\Delta y(t)$  con  $\Delta\beta$  a través de la matriz de sensibilidad  $S(t)$  con  $S_{ij} = \partial y_i / \partial \beta_j$ . En este caso, la incertidumbre puede ser aproximado por

$$\Delta y(t) \cong S(t) \Delta\beta. \quad (3.9)$$

La aproximación (3.9) es válida solo cuando  $\Delta\beta$  es suficientemente pequeño. Sin embargo, para sistemas con fuertes interacciones entre las variables, un incremento pequeño  $\Delta\beta$  no es práctico, porque podría acumular errores de redondeo muy grandes.

La desviación de la variable de estado  $y_i(t)$  se obtiene de (3.9) como

$$\Delta y_i(t) = S_i(t) \Delta\beta \equiv \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_1} \Delta\beta_1 + \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_2} \Delta\beta_2 + \dots + \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_p} \Delta\beta_p, \quad (3.10)$$

donde  $S_i(t)$  es la  $i$ -ésima fila de la matriz de sensibilidad  $S(t)$  dada por

$$S_i(t) = \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta} \equiv \left[ \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_1} \quad \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_2} \quad \dots \quad \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_p} \right].$$

La desviación relativa de la variable de estado  $y_i(t)$ , en relación a los cambios relativos de los parámetros del modelo es

$$\frac{\Delta y_i(t)}{y_i(t)} = \Delta S_i(t) \frac{\Delta\beta}{\|\beta\|_2}, \quad (3.11)$$

donde

$$\Delta S_i(t) =: \frac{\|\beta\|_2}{y_i(t)} S_i(t),$$

se le puede llamar **trayectoria de sensibilidad relativa del modelo**. Una escritura alternativa para la ecuación (3.11) es

$$\frac{\Delta y_i(t)}{y_i(t)} = \sum_{k=1}^p \frac{\beta_k}{y_i(t)} \frac{\partial y_i(t)}{\partial \beta_k} \frac{\Delta \beta_k}{(\beta)_k}. \quad (3.12)$$

La ecuación (3.11) muestra la influencia relativa del vector de parámetros sobre la variable de estado  $y_i(t)$ , y la ecuación (3.12) muestra la influencia de cada parámetro  $(\beta)_k$  sobre  $y_i(t)$ .

La fiabilidad de un modelo matemático se refleja en los valores numéricos de los coeficientes de sensibilidad. El modelo debe ser sensible a cambios grandes en los valores de los parámetros (relativo a errores experimentales típicos). De lo contrario, si un rango amplio de valores de los parámetros produce la misma conducta (por ejemplo, cuando  $|\partial y_i / \partial \beta_k| \ll 1$ ), no sería posible identificar los valores correctos de los parámetros en la simulación. Por lo que la estructura del modelo sería dudoso, y sería recomendable revisarlo. El modelo debe también ser robusto con respecto a pequeñas incertidumbres en los valores de los parámetros (relativo a errores experimentales típicos, por ejemplo, cuando  $|\partial y_i / \partial \beta_k| \cong 1$  y  $|\Delta \beta_k| \ll 1$ ). De lo contrario, si errores pequeños en los valores de los parámetros produce movimientos suplementarios grandes dados por (3.9), entonces la predicción de modelo no sería confiable.

### 3.3.1. Intervalos de confianza

Bajo el supuesto de que  $\hat{\theta}$  es razonablemente bien calculado y si

$$\left| g(\hat{\theta}) - g(\theta^*) \right| \leq \varepsilon$$

para algún  $\varepsilon > 0$ , se sigue del desarrollo de Taylor de segundo orden para  $g(\theta)$  en una vecindad de  $\hat{\theta}$  que

$$g(\theta) \cong g(\hat{\theta}) + \frac{1}{2}(\theta - \hat{\theta})^T H(\theta - \hat{\theta}), \quad (3.13)$$

donde  $H = H(\hat{\theta})$  es el Hessiano de la función objetivo  $g(\theta)$  dado por (1.30). Si  $H$  es definida positiva, se sigue de (3.13) que

$$(\theta - \hat{\theta})^T H(\theta - \hat{\theta}) \leq 2\varepsilon, \quad (3.14)$$

el cual determina un elipsoide en  $\mathbb{R}^{p+n}$  llamado la  $\varepsilon$ -**región de indiferencia**. Si  $v \in \mathbb{R}^{p+n}$  es un vector propio de  $H$  (es decir,  $Hv = \lambda v$ ) y satisface la igualdad en (3.14), entonces  $\|v\|_2 = \sqrt{2\varepsilon/\lambda}$ . Puesto que los  $p+n$  vectores propios de  $H$  forman los ejes principales del elipsoide, entonces el eje determinado por el vector propio más chico es la dirección en el espacio  $\Theta$  donde  $\hat{\theta}$  puede ser muy mal condicionado.

Se le asocia un **intervalo de confianza**  $\gamma(v)$  a  $\hat{\theta}$  como la proyección de  $\hat{\theta}$  sobre un vector unitario  $v \in \mathbb{R}^{p+n}$ , definido por

$$v^T \hat{\theta} - \gamma(v) \leq v^T \theta^* \leq v^T \hat{\theta} + \gamma(v).$$

Si  $P$  es la matriz de covarianzas de los elementos de  $\Delta\theta^* = \hat{\theta} - \theta^*$ , entonces  $\gamma(v) = k\sigma_v$ , donde  $k$  depende del nivel de confianza elegido (para un nivel del 95 %,  $k = 1.96$ , Bard (1974) [BRD]) y  $\sigma_v^2$  es la varianza esperada para  $\hat{\theta}$  en la dirección  $v$ , calculada como  $\sigma_v^2 = v^T P v$ . El **intervalo de confianza** para la  $i$ -ésima componente de  $\hat{\theta}$  se obtiene con  $v_i = 1$  y  $v_j = 0$ ,  $j \neq i$ , es decir

$$\left| (\hat{\theta})_i - (\theta^*)_i \right| \leq k\sigma_i, \quad (3.15)$$

donde la varianza esperada es  $\sigma_i^2 = P_{ii}$  (la  $i$ -ésima componente de la diagonal principal de  $P$ ).

Sea  $S = S(t_k)$  la matriz de sensibilidad asociada a las ecuaciones variacionales (1.32) definida por

$$S_{ij}(t_k) = \frac{\partial}{\partial \theta_j} \varphi_i(t_k; t_0, \hat{\eta}, \hat{\beta}), \quad i = 1 : n, \quad j = 1 : p+n, \quad k = 0 : m,$$

y bajo el supuesto de que los residuales son razonablemente pequeños (caso del método de Gauss) se tiene que

$$H \cong \sum_{k=0}^m (S(t_k))^T W_k S(t_k),$$

y cuando  $H$  es definida positiva,  $P \cong H^{-1}$  (Bard, 1974 [BRD]). Así que en este caso, los intervalos de confianza (3.15) se convierten en

$$\left| (\hat{\theta})_i - (\theta^*)_i \right| \leq k \sqrt{H_{ii}^{(-1)}}, \quad i = 1 : p+n$$

donde  $H_{ii}^{(-1)}$  es la  $i$ -ésima componente de la diagonal principal de la matriz  $H^{-1}$ .

### 3.4. Ecuaciones de sensibilidad del modelo reducido

Se calculan los sistemas de ecuaciones de sensibilidad del modelo reducido (5.1) que se deduce en la Sección 5.2. Estos sistemas son los que se requieren resolver para cada evaluación de la función objetivo  $g(\theta)$  correspondiente.

Si  $\beta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V)^T \in \mathbb{R}_+^6$  es el vector de parámetros, y  $\eta = (H_{s0}, H_{e0}, V_0)^T \in \mathbb{R}_+^3$  son las condiciones iniciales del modelo reducido (5.1), entonces el espacio de parámetros admisibles  $\Theta$ , está dado por los vectores positivos  $\theta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V, H_{s0}, H_{e0}, V_0)^T \in \mathbb{R}_+^9$ . Así que en total, hay que resolver 10 sistemas con 3 ecuaciones cada una en cada evaluación de  $g(\theta)$ . Puesto que los Jacobianos del modelo son

$$f_y = \begin{bmatrix} -\mu_s - kV & 0 & -kH_s \\ kV & -\mu_e & kH_s \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}$$

y

$$f_\beta = \begin{bmatrix} 1 & -H_s V & -H_s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & H_s V & 0 & -H_e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & H_e & -V \end{bmatrix},$$

entonces, los sistemas a resolver están dados por el sistema (5.1) y 9 sistemas de ecuaciones de sensibilidad. Uno de estos sistemas es

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \frac{\partial H_s}{\partial k} \\ \frac{\partial H_e}{\partial k} \\ \frac{\partial V}{\partial k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\mu_s - kV & 0 & -kH_s \\ kV & -\mu_e & kH_s \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial H_s}{\partial k} \\ \frac{\partial H_e}{\partial k} \\ \frac{\partial V}{\partial k} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -H_s V \\ H_s V \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Una lectura de este sistema es: *la tasa de cambio de la variación de células hepáticas sanas y enfermas con respecto a la tasa de infección, son altamente sensibles a cargas virales grandes; mientras que la tasa de cambio de la variación de la carga viral con respecto de la tasa de infección es insensible a la densidad de células hepáticas sanas y enfermas, y de la carga viral misma.*

Lecturas similares se pueden hacer de los otros 8 sistemas de ecuaciones de sensibilidad.

### 3.4.1. Breve descripción de *DIFFPAR*

*DIFFPAR* es un software escrito en MATLAB, y se puede obtener gratuitamente en el directorio público <ftp://ftp.cs.umu.se/pub/>. Está basado sobre un algoritmo tipo Gauss-Newton con regularización local (Edsberg y Wedin, 1995 [EDS]), para encontrar un mínimo local de la función objetivo  $g(\theta)$  dada por (1.30), del problema (1.29) de mínimo de cuadrados no lineal con pesos. El software usa un algoritmo que se basa sobre el método de Runge-Kutta de tercer orden, cuando el problema de Cauchy dado por (1.20) es no stiff, y usa un método BDF también de tercer orden para problemas stiff. En muchas aplicaciones como el que nos ocupa, se requiere que las entradas del vector de parámetros  $\hat{\theta}$  optimizado sean no negativas, y para conseguirlo es posible iterar en *DIFFPAR* con parámetros logaritmizados  $\psi = \ln \theta$ .

El programa de interface gráfico de *DIFFPAR* es el **dp\_gui.m**, que se actualizó para ser ejecutado en ambiente MATLAB 5.3 en adelante. El usuario debe proporcionar por lo menos la siguiente información:

1. El modelo  $\dot{y} = f(t, y, \beta)$ .
2. Los Jacobianos  $f_y$  y  $f_\beta$  del modelo.
3. La Tabla  $\mathbb{T}$  de datos dada por (1.25).
4. La matriz  $W$  de pesos en los datos.
5. El vector de parámetros iniciales  $\beta_0$ .
6. El vector de condiciones iniciales  $\eta_0$ .
7. Iterar con o sin parámetros logaritmizados.
8. Tipo de EDO's: stiff o no stiff.
9. Factor de tolerancia para resolver el sistema de EDO's.
10. Tolerancia para la optimización.
11. Un número máximo de iteraciones.

El sistema de EDO's se resuelve con una *tolerancia igual al factor de tolerancia dada por la tolerancia para la optimización*. *DIFFPAR* también realiza un análisis estadístico de la estimación final, y calcula el intervalo de confianza de cada parámetro estimado.

En el siguiente capítulo se aborda el problema de identificabilidad de parámetros en EDO's.

# Capítulo 4

## Identificabilidad de parámetros en EDO's

### 4.1. Introducción

En este capítulo se investiga el problema de identificabilidad de parámetros en EDO's, que consiste en dar condiciones suficientes para garantizar la existencia y unicidad de al menos un mínimo local  $\theta^*$  de la función objetivo  $g(\theta)$  dada por (1.30). Se prueban resultados relevantes como la Proposición 4.3.1, donde se establece la coercitividad de  $g(\theta)$  respecto a condiciones iniciales  $\eta$ , y el Teorema 4.4.1 que da condiciones para la coercitividad de  $g(\theta)$  respecto a parámetros  $\beta$ . El resultado teórico más importante que se aporta es el Teorema 4.5.1 que da condiciones para la identificabilidad de  $\theta^*$ , en el caso de que el sistema de EDO's sea lineal con respecto a  $\beta$ .

## 4.2. Concepto de identificabilidad

La técnica natural para tratar problemas de Min Q's es la de sucesiones minimizantes.

Es claro que la función objetivo  $g(\theta)$  dada por (1.30) del problema de Min Q's (1.29) es acotada inferiormente, pues  $g(\theta) \geq 0$  para toda  $\theta \in \Theta$ . Además, si  $\alpha = \inf_{\theta \in \Theta} g(\theta)$ , entonces existe una sucesión  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  en  $\Theta$  tal que

$$\alpha \leq g(\theta_n) < \alpha + \frac{1}{n}, \quad \text{para toda } n \geq 1,$$

por lo que  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  se puede elegir de tal manera que la sucesión  $\{g(\theta_n)\}_{n \geq 1}$  sea monótona decreciente. De aquí la siguiente definición:

**Definición 4.2.1.** Una sucesión  $\{\theta_n\}_{n \geq 0} \subseteq \Theta$  en  $\mathbb{R}^{p+n}$  se dice *minimizante* de la función objetivo  $g(\theta)$ , si satisface las dos condiciones siguientes:

- A)  $g(\theta_{n+1}) < g(\theta_n)$ ,  $n \geq 0$ ,
- B)  $\lim_{n \rightarrow \infty} g(\theta_n) = \inf_{\theta \in \Theta} g(\theta)$ .

Bajo el supuesto que el problema de Min Q's (1.29) tiene solución (es decir, existe  $\theta^* \in \Theta$  tal que  $g(\theta^*) \leq g(\theta)$  para toda  $\theta \in \Theta$ ), la forma de aproximar dicha solución es construyendo una sucesión minimizante  $\{\theta_n\}_{n \geq 0}$  de  $g(\theta)$  en  $\Theta$  convergente sobre  $\Theta$ , es decir, existe  $\theta^* \in \Theta$  tal que  $\theta_n \rightarrow \theta^*$  y si  $g(\theta)$  es continua en  $\theta^*$ , entonces

$$g(\theta^*) = \lim_{n \rightarrow \infty} g(\theta_n).$$

**Definición 4.2.2.** Un problema de Min Q's (1.29) se dice *estable* si toda sucesión minimizante de  $g(\theta)$  es convergente en  $\Theta$ .

**Definición 4.2.3.** Un problema de identificación de parámetros en EDO's se dice que es:

- A) **Identificable** si el problema asociado de Min Q's (1.29) es soluble localmente (es decir, existe  $\theta^* \in \Theta$  solución única de (1.29) en una vecindad de radio  $r > 0$  de  $\theta^*$ ).
- B) **Identificable estricto** si el problema asociado de Min Q's (1.29) es soluble globalmente (es decir, existe un único  $\theta^* \in \Theta$  tal que  $g(\theta^*) \leq g(\theta)$  para toda  $\theta \in \Theta$ ).

Para fines prácticos es suficiente que el problema sea identificable.

**Definición 4.2.4** (Tikhonov [TKH]). *Un problema de Min  $Q$ 's (1.29) se dice **bien planteado**, si satisface las dos condiciones siguientes:*

- A) *Es identificable estricto.*
- B) *Es estable.*

*Y se dice que es **mal planteado** si no es bien planteado.*

Se plantean las siguientes preguntas: ¿Bajo qué condiciones es identificable el problema de identificación de parámetros en EDO's? ¿Es el problema de identificación de parámetros en EDO's mal planteado?

Para investigar posibles respuestas a las preguntas anteriores, se consideran las siguientes definiciones:

**Definición 4.2.5.** *Una función objetivo  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow [0, \infty]$  se dice **propia** si existe  $\theta \in \Theta$  tal que  $g(\theta) < +\infty$ .*

**Definición 4.2.6.** *Una función objetivo  $g : \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow [0, \infty]$  se dice **coercitiva** si*

$$\lim_{\|\theta\|_2 \rightarrow \infty} g(\theta) = +\infty.$$

**Definición 4.2.7.** *Una función  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow [-\infty, \infty]$  se dice **estrictamente convexa**, si  $\Theta$  es convexo y se satisface que*

$$g(t\theta + (1-t)\varpi) < tg(\theta) + (1-t)g(\varpi)$$

*para toda  $\theta, \varpi \in \Theta$ ,  $\theta \neq \varpi$  y toda  $t \in (0, 1)$ .*

A continuación se presentan dos resultados clásicos sobre minimización de funcionales que garantizan existencia y unicidad de un mínimo de la función objetivo, y que serán de gran utilidad en este trabajo. El primer resultado es el teorema de unicidad:

**Teorema 4.2.1.** *Si  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow [-\infty, \infty]$  es estrictamente convexa, y  $\Theta$  es un conjunto convexo no vacío, entonces  $g$  tiene a lo más un mínimo en  $\Theta$ .*

*Demostración.* Una prueba se puede encontrar en Beltrami (1970) [BLT].  $\square$

El segundo resultado es el teorema de Weierstrass sobre la existencia del mínimo de la función objetivo.

**Teorema 4.2.2** (Weierstrass [BLT]). *Si  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow \mathbb{R} \cup \{+\infty\}$  es una función propia, coercitiva, acotada inferiormente, y semicontinua inferior sobre un conjunto cerrado y no vacío  $\Theta$ , entonces  $g$  tiene un mínimo en  $\Theta$ .*

*Demostración.* Por ser  $g$  acotada inferiormente,  $\alpha = \inf_{\theta \in \Theta} g(\theta) > -\infty$ . Existe una sucesión  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  en  $\Theta$  tal que  $\lim_{n \rightarrow \infty} g(\theta_n) = \alpha$ . La sucesión  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  es acotada, pues en caso contrario, debe existir una subsucesión  $\{\theta_{n'}\}_{n' \geq 1}$  de  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  tal que  $\|\theta_{n'}\|_2 \rightarrow \infty$ , y  $g$  coercitiva implica que  $\lim_{n' \rightarrow \infty} g(\theta_{n'}) = +\infty$ , por lo que  $\alpha = +\infty$ , y esto contradice que  $g$  sea propia. Así, la sucesión  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  es acotada en  $\mathbb{R}^{p+n}$ . Por consiguiente  $\{\theta_n\}_{n \geq 1}$  tiene una subsucesión  $\{\theta_{n'}\}_{n' \geq 1}$  que es convergente en  $\mathbb{R}^{p+n}$ . Esto es, existe  $\theta^* \in \mathbb{R}^{p+n}$  tal que  $\theta_{n'} \rightarrow \theta^*$ . Por ser  $\Theta$  cerrado en  $\mathbb{R}^{p+n}$ ,  $\theta^* \in \Theta$ . Siendo  $g$  semicontinua inferior, se sigue que  $g(\theta^*) \leq \liminf_{n' \rightarrow \infty} g(\theta_{n'}) = \alpha$ . Así que  $g(\theta^*) = \alpha$ . Por lo tanto,  $\theta^*$  es un mínimo de  $g$  en  $\Theta$ .  $\square$

Es claro que la función objetivo  $g(\theta)$  dada por (1.30) es acotada inferiormente en  $\Theta$ . En el siguiente lema se prueba que  $g(\theta)$  también es propia y continua en  $\Theta$ .

**Lema 4.2.1.** *La función objetivo  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow [0, \infty]$  dada por (1.30) es continua y propia.*

*Demostración.* Se sigue de la definición de  $g(\theta)$ , del hecho de que el problema de valores iniciales (1.20) es bien planteado (en el sentido de Hadamard), y de la dependencia continua de la solución del problema (1.20) respecto a condiciones iniciales y parámetros (Teorema 1.3.2).  $\square$

El Teorema de Weierstrass 4.2.2, garantizará que el problema de identificación de parámetros en EDO's es identificable, si se prueba que  $g(\theta)$  es coercitiva en un conjunto cerrado y no vacío  $\Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n}$ .

En las próximas dos secciones se investiga bajo qué condiciones,  $g(\theta)$  es coercitiva.

### 4.3. Identificabilidad de $\eta^*$

Se demuestra en la siguiente proposición que la función objetivo  $g(\theta)$ , siempre es coercitiva con respecto al vector de condiciones iniciales  $\eta$ .

**Proposición 4.3.1.** *La función objetivo  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow \mathbb{R}_+$  dada por (1.30) es coercitiva con respecto a  $\eta$ .*

*Demostración.* Recordando que la solución  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  del problema de valores iniciales (1.20) se puede representar en forma integral

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = \eta + \int_{t_0}^t f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds, \quad t \geq t_0.$$

De la desigualdad del triángulo, se tiene que

$$\|\eta\|_{W_i} \leq \|\varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i} + \left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds \right\|_{W_i}, \quad (4.1)$$

para toda  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta$  e  $i = 0 : m$ .

Si  $L$  y  $A$  son las constantes de Lipschitz de  $f(t, y, \beta)$  con respecto a  $y$  y  $\beta$  respectivamente, entonces

$$\begin{aligned} & \left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1), \beta_1) ds - \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2), \beta_2) ds \right\|_{W_i} \leq \\ & \int_{t_0}^{t_i} \|f(s, \varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1), \beta_1) - f(s, \varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2), \beta_2)\|_{W_i} ds \leq \\ & \int_{t_0}^{t_i} \sqrt{w_i} [L \|\varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1) - \varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2)\|_2 + A \|\beta_1 - \beta_2\|_2] ds \leq \\ & \sqrt{w_i} L \int_{t_0}^{t_i} \|\varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1)\|_2 ds + \sqrt{w_i} L \int_{t_0}^{t_i} \|\varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2)\|_2 ds + \\ & \sqrt{w_i} A \|\beta_1 - \beta_2\|_2 (t_i - t_0), \end{aligned}$$

donde  $w_i = \max_{j=1:n} w_{ij}$ .

Así que

$$\left. \begin{aligned} & \left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1), \beta_1) ds \right\|_{W_i} \leq \sqrt{w_i} A \|\beta_1 - \beta_2\|_2 (t_i - t_0) + \\ & \sqrt{w_i} L \left[ \int_{t_0}^{t_i} \|\varphi_1(s; t_0, \eta_1, \beta_1)\|_2 ds + \int_{t_0}^{t_i} \|\varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2)\|_2 ds \right] + \\ & \left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi_2(s; t_0, \eta_2, \beta_2), \beta_2) ds \right\|_{W_i} ; \quad i = 1 : m . \end{aligned} \right\} \quad (4.2)$$

Supóngase ahora que existe  $M > 0$  tal que

$$\lim_{\|\eta\|_{W_i} \rightarrow \infty} \|\varphi(t; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i} \leq M, \quad t \in [t_0, t_m],$$

para toda  $i = 1 : m$  y para toda matriz de pesos  $W_i$ , entonces de (4.1) resulta que

$$\left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds \right\|_{W_i} \longrightarrow +\infty \quad \text{cuando} \quad \|\eta\|_{W_i} \rightarrow \infty, \quad (4.3)$$

para alguna  $i$ .

Por otro lado, para un  $\varphi_2(t; t_0, \eta_2, \beta_2)$  fijo, se sigue de (4.2) para  $\varphi_1 = \varphi$  que

$$\lim_{\|\eta\|_{W_i} \rightarrow \infty} \left\| \int_{t_0}^{t_i} f(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta), \beta) ds \right\|_{W_i} < +\infty \quad \text{cuando} \quad \|\eta\|_{W_i} \rightarrow \infty,$$

el cual contradice (4.3). Por consiguiente,

$$\|\varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i} \longrightarrow +\infty \quad \text{cuando} \quad \|\eta\|_{W_i} \rightarrow \infty.$$

Y de (1.30) se sigue que

$$\lim_{\|\eta\|_W \rightarrow \infty} g(\theta) = +\infty.$$

□

¿Qué se puede decir sobre  $g(\theta)$  cuando  $\|\beta\|_2 \rightarrow \infty$ ?

Para investigar una posible respuesta se analizan algunos ejemplos.

**Ejemplo 4.3.1.** *Sea el problema*

$$\dot{y} = \frac{t}{1 + \beta}; \quad t \geq t_0, \quad \beta > 0$$

con valor inicial:  $y(t_0) = \eta$ .

Se tiene

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = \eta + \frac{t^2 - t_0^2}{2(1 + \beta)}; \quad t \geq t_0, \quad \beta > 0$$

y

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m \left| y_i - \eta - \frac{t_i^2 - t_0^2}{2(1 + \beta)} \right|^2, \quad \theta = (\beta, \eta)^T.$$

Es claro que  $g(\theta) \rightarrow +\infty$  cuando  $|\eta| \rightarrow \infty$ , pero

$$g(\theta) \longrightarrow \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m |y_i - \eta|^2 < +\infty \quad \text{cuando} \quad |\beta| \rightarrow \infty,$$

por lo que  $g(\theta)$  no es coercitiva con respecto a  $\theta$ .

**Conclusión 4.3.1.** *No se puede asegurar en general que el problema de estimación de parámetros en EDO's es bien planteado (en el sentido de Tikhonov).*

Se muestra con el siguiente ejemplo, que un problema de identificación de parámetros en EDO's puede ser identificable si es de datos completos, pero puede dejar de serlo si es de datos parciales.

**Ejemplo 4.3.2.** *Sea el problema*

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \beta_1 y_1 \\ \dot{y}_2 &= \beta_2 y_2 \end{aligned}$$

con valor inicial:  $y(t_0) = (\eta_1, \eta_2)^T$ .

Es claro que su solución está dada por

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = (\eta_1 e^{\beta_1(t-t_0)}, \eta_2 e^{\beta_2(t-t_0)})^T,$$

para  $t \geq t_0$ ,  $\beta_1 > 0$ ,  $\beta_2 > 0$ ,  $\eta_1 > 0$  y  $\eta_2 > 0$ .

A) En el caso de datos completos, la función objetivo

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_{i1} (y_{i1} - \eta_1 e^{\beta_1(t_i-t_0)})^2 + \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_{i2} (y_{i2} - \eta_2 e^{\beta_2(t_i-t_0)})^2,$$

es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \eta_1, \eta_2)^T$ . Más aún, el problema de Min  $Q$ 's correspondiente es identificable.

B) En el caso de datos parciales, si solo se tuvieran observaciones sobre la variable de estado  $y_2$ , entonces se toma  $w_{i1} = 0$ ,  $i = 0 : m$ , y la función objetivo se reduce a

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_{i2} (y_{i2} - \eta_2 e^{\beta_2(t_i-t_0)})^2,$$

que no es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \eta_1, \eta_2)^T$ . En este caso, no se pueden identificar  $\beta_1$  y  $\eta_1$ .

Un resultado similar es válido si solo se tuvieran observaciones sobre  $y_1$ .

## 4.4. Identificabilidad de $\beta^*$

Se investiga ahora bajo qué condiciones la función objetivo  $g(\theta)$  es coercitiva con respecto al vector de parámetros  $\beta$ . Un primer resultado es el siguiente lema:

**Lema 4.4.1.** Si la función objetivo  $g : \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n} \rightarrow \mathbb{R}_+$  dada por (1.30) es coercitiva con respecto a  $\eta$  y  $\beta$ , entonces es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T$ .

*Demostración.* Dado  $M > 0$  arbitrario, existen  $R_1 > 0$  tal que  $\|\eta\|_2 > R_1$  implica  $g(\theta) > M$ , y  $R_2 > 0$  tal que  $\|\beta\|_2 > R_2$  implica  $g(\theta) > M$ . Para  $R = \sqrt{2} \max \{R_1, R_2\} > 0$ , se satisface que  $\|\theta\|_2 > R$  implica  $g(\theta) > M$ .  $\square$

El siguiente ejemplo es importante para los propósitos de este trabajo.

**Ejemplo 4.4.1.** Sea el problema

$$\dot{y} = \beta y, \quad t \geq t_0, \quad \beta > 0,$$

con valor inicial:  $y(t_0) = \eta$ .

Se tiene

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = \eta e^{\beta(t-t_0)}, \quad t \geq t_0, \beta > 0$$

y

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m |y_i - \eta e^{\beta(t_i-t_0)}|^2, \quad \theta = (\beta, \eta)^T.$$

Es claro que

$$g(\theta) \rightarrow +\infty \quad \text{cuando} \quad \|\theta\|_2 \rightarrow \infty,$$

por lo que  $g$  es coercitiva.

El Ejemplo 4.4.1 no es accidente, pues si

$$f(t, y, \beta) = \Phi(t, y)\beta,$$

donde  $\Phi(t, y)$  es una función matricial  $n \times p$ ,  $t \geq t_0$ ,  $y \in \mathbb{R}^n$  y  $\beta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^p$ , entonces se tiene el siguiente teorema:

**Teorema 4.4.1.** *Sea  $f(t, y, \beta) = \Phi(t, y)\beta$  con  $\Phi(t, y)$  matriz  $n \times p$  continua y globalmente Lipschitz con respecto a  $y \in \mathbb{R}^n$ . Si dado  $t^* > t_0$  existe  $\alpha > 0$  tal que*

$$\left\| \int_{t_0}^{t_i} \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds \right\|_{W_i} \geq \alpha \|\beta\|_2, \quad (4.4)$$

para toda  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n}$ , y  $t_i \geq t^*$  para alguna  $i = 1 : m$ ; donde  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  es solución del problema de valores iniciales

$$\dot{y} = \Phi(t, y)\beta, \quad y(t_0) = \eta.$$

Entonces

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i}^2, \quad \theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n}$$

es coercitiva.

*Demostración.* Por la Proposición 4.3.1 y el Lema 4.4.1 es suficiente con mostrar que  $g(\theta)$  es coercitiva con respecto a  $\beta$ . Pero esto se sigue para  $\eta$  fijo y del hecho de que

$$\varphi(t_i; t_0, \eta, \beta) = \eta + \int_{t_0}^{t_i} \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds, \quad i \geq 1,$$

para  $t^* = t_1$ . □

En los siguientes ejemplos se verifica que cuando se satisface la desigualdad (4.4), la función objetivo correspondiente es coercitiva.

**Ejemplo 4.4.2.** *En el Ejemplo 4.4.1, se tiene*

$$\Phi(t, y) = y, \quad t \geq t_0, \quad y \in \mathbb{R},$$

por lo que

$$\Phi(t, \varphi(t; t_0, \eta, \beta)) = \eta e^{\beta(t-t_0)}, \quad t \geq t_0, \quad \beta > 0, \quad \eta > 0,$$

y se satisface la desigualdad del Teorema 4.4.1, pues

$$\begin{aligned} \left| \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds \right| &= \left| \int_{t_0}^t \eta e^{\beta(s-t_0)} \beta ds \right| = |\eta| |e^{\beta(t-t_0)} - 1| \\ &\geq |\eta| |t - t_0| |\beta| \geq \alpha |\beta|, \quad t \geq t^* = t_1, \end{aligned}$$

para toda  $\beta > 0$ ,  $\alpha = |\eta| |t^* - t_0| > 0$ .

**Ejemplo 4.4.3.** *El sistema de EDO's del Ejemplo 4.3.2 es equivalente a*

$$\dot{y} = \begin{bmatrix} y_1 & 0 \\ 0 & y_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix},$$

con valor inicial:  $y(t_0) = (\eta_1, \eta_2)^T$ .

Por lo que

$$\Phi(t, \varphi(t; t_0, \eta, \beta)) = \begin{bmatrix} \eta_1 e^{\beta_1(t-t_0)} & 0 \\ 0 & \eta_2 e^{\beta_2(t-t_0)} \end{bmatrix},$$

para  $t \geq t_0$ ,  $\beta_1 > 0$ ,  $\beta_2 > 0$ ,  $\eta_1 > 0$  y  $\eta_2 > 0$  como antes, y

$$\int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds = \begin{bmatrix} \eta_1 (e^{\beta_1(t-t_0)} - 1) \\ \eta_2 (e^{\beta_2(t-t_0)} - 1) \end{bmatrix}.$$

A) *En el caso de datos completos, se satisface la desigualdad del Teorema 4.4.1, pues*

$$\left\| \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds \right\|_{W_i}^2 \geq \min \{w_{i1}\eta_1^2, w_{i2}\eta_2^2\} (t^* - t_0)^2 \|\beta\|_2^2,$$

para toda  $t \geq t^* = t_1$ , por lo que basta elegir

$$\alpha = |t^* - t_0| \min \{ \sqrt{w_{i1}} \eta_1, \sqrt{w_{i2}} \eta_2 \} > 0, \quad t^* = t_1.$$

Así que  $g(\theta)$  es coercitiva (con respecto a  $\theta$ ), el cual confirma lo obtenido en el Ejemplo 4.3.2.

B) En el caso de datos parciales con solo observaciones sobre  $y_2$ , se tiene que

$$\left\| \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) \beta ds \right\|_{W_i}^2 = w_{i2} \eta_2^2 (e^{\beta_2(t-t_0)} - 1)^2,$$

y en este caso no es posible establecer la desigualdad del Teorema 4.4.1. De hecho, se sabe del Ejemplo 4.3.2 que  $g(\theta)$  no es coercitiva (con respecto a  $\theta$ ) para este caso. Se tiene un resultado análogo si solo se tuvieran observaciones sobre  $y_1$ .

**Ejemplo 4.4.4.** Sea el problema

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= \beta_1 y_1 + \beta_2 y_2 \\ \dot{y}_2 &= \beta_3 y_2 \end{aligned} \right\} \quad (4.5)$$

con valor inicial:  $y(t_0) = (\eta_1, \eta_2)^T$ ;  $\eta_i > 0$ ,  $i = 1, 2$  y  $\beta_j > 0$ ,  $j = 1, 2, 3$ .

I) Cuando  $\beta_1 \neq \beta_3$ , se tienen las soluciones

$$\varphi_1(t; t_0, \eta, \beta) = \left( \eta_1 - \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_3 - \beta_1} \right) e^{\beta_1(t-t_0)} + \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_3 - \beta_1} e^{\beta_3(t-t_0)}, \quad t \geq t_0$$

y

$$\varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) = \eta_2 e^{\beta_3(t-t_0)}, \quad t \geq t_0.$$

Por lo que

$$\varphi(t; t_0, \eta, \beta) = (\varphi_1(t; t_0, \eta, \beta), \varphi_2(t; t_0, \eta, \beta))^T, \quad t \geq t_0.$$

Es claro que el sistema (4.5) es equivalente a

$$\dot{y} = \begin{bmatrix} y_1 & y_2 & 0 \\ 0 & 0 & y_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{bmatrix}.$$

Por lo tanto

$$\Phi(t, \varphi(t; t_0, \eta, \beta)) = \begin{bmatrix} \varphi_1(t; t_0, \eta, \beta) & \varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) & 0 \\ 0 & 0 & \varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) \end{bmatrix}.$$

Y

$$\int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds = \begin{bmatrix} a(t, \eta, \beta) & b(t, \eta, \beta) & 0 \\ 0 & 0 & b(t, \eta, \beta) \end{bmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} a(t, \eta, \beta) &= \frac{1}{\beta_1} \left( \eta_1 - \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_3 - \beta_1} \right) (e^{\beta_1(t-t_0)} - 1) + \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_3(\beta_3 - \beta_1)} (e^{\beta_3(t-t_0)} - 1) \\ &= \eta_1(t - t_0) + \sum_{k=2}^{\infty} \frac{1}{k!} \left[ \eta_1 \beta_1^{k-1} + \eta_2 \beta_2 \sum_{i=0}^{k-2} \beta_1^i \beta_3^{k-2-i} \right] (t - t_0)^k \\ &\geq \eta_1(t - t_0) \geq \eta_1(t^* - t_0), \quad t \geq t^* = t_1, \end{aligned}$$

por lo que

$$a(t, \eta, \beta) \geq \eta_1(t^* - t_0), \quad t \geq t^* = t_1, \quad (4.6)$$

y

$$b(t, \eta, \beta) = \frac{\eta_2}{\beta_3} (e^{\beta_3(t-t_0)} - 1) \geq \eta_2(t - t_0) \geq \eta_2(t^* - t_0), \quad t \geq t^* = t_1. \quad (4.7)$$

A) En el caso de datos completos se tiene la desigualdad del Teorema 4.4.1, pues

$$\begin{aligned} \left\| \left( \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds \right) \beta \right\|_{W_i}^2 &= w_{i1} (\beta_1^2 a^2 + \beta_2^2 b^2 + 2\beta_1 \beta_2 ab) + w_{i2} \beta_3^2 b^2 \\ &\geq (t^* - t_0)^2 \min\{w_{i1} \eta_1^2, w_{i1} \eta_2^2, w_{i2} \eta_2^2\} \|\beta\|_2^2, \end{aligned}$$

para  $t \geq t^* = t_1$ , de donde se sigue que

$$\left\| \left( \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds \right) \beta \right\|_{W_i} \geq \alpha \|\beta\|_2, \quad t \geq t^* = t_1,$$

para toda  $\beta \in \mathbb{R}_+^3$  tal que  $\beta_1 \neq \beta_3$ , y

$$\alpha = |t^* - t_0| \min\{\sqrt{w_{i1}} \eta_1, \sqrt{w_{i1}} \eta_2, \sqrt{w_{i2}} \eta_2\} > 0.$$

Así que  $g(\theta)$  es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \eta_1, \eta_2)^T$ .

B) Caso de datos parciales con solo observaciones sobre  $y_1$ .

Nótese que también se tiene la desigualdad

$$b(t, \eta, \beta) \geq \frac{1}{3!} \eta_2 \beta_3^2 (t^* - t_0)^3, \quad t \geq t^* = t_1, \quad (4.8)$$

por lo que de (4.6), (4.7) y (4.8) se tiene que

$$\left\| \left( \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds \right) \beta \right\|_{W_i}^2 = w_{i1} (\beta_1^2 a^2 + \beta_2^2 b^2 + 2\beta_1 \beta_2 ab) \geq \alpha^2 \|\beta\|_2^2$$

para  $t \geq t^* = t_1$ , donde

$$\alpha = \sqrt{w_{i1}} |t^* - t_0| \min \left\{ \eta_1, \eta_2, \frac{1}{3} \sqrt{3\eta_1 \eta_2 \beta_1 \beta_2} |t^* - t_0| \right\} > 0.$$

Así que también en este caso se satisface la desigualdad del Teorema 4.4.1, en consecuencia también la función objetivo  $g(\theta)$  es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \eta_1, \eta_2)^T$ .

C) En el caso de datos parciales con solo observaciones sobre  $y_2$ , no es posible establecer la desigualdad del Teorema 4.4.1. En este caso, no se puede asegurar que  $g(\theta)$  es coercitiva.

II) Cuando  $\beta_1 = \beta_3$ , las soluciones de (4.5) resultan ser

$$\varphi_1(t; t_0, \eta, \beta) = (\eta_2 \beta_2 (t - t_0) + \eta_1) e^{\beta_1 (t - t_0)}, \quad t \geq t_0,$$

y

$$\varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) = \eta_2 e^{\beta_1 (t - t_0)}, \quad t \geq t_0.$$

En este caso

$$\dot{y} = \begin{bmatrix} y_1 & y_2 \\ y_2 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix},$$

por lo que

$$\Phi(t, \varphi(t; t_0, \eta, \beta)) = \begin{bmatrix} \varphi_1(t; t_0, \eta, \beta) & \varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) \\ \varphi_2(t; t_0, \eta, \beta) & 0 \end{bmatrix}.$$

Y

$$\int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds = \begin{bmatrix} a(t, \eta, \beta) & b(t, \eta, \beta) \\ b(t, \eta, \beta) & 0 \end{bmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} a(t, \eta, \beta) &= \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_1} (t - t_0) e^{\beta_1(t-t_0)} + \frac{1}{\beta_1} \left( \eta_1 - \frac{\eta_2 \beta_2}{\beta_1} \right) (e^{\beta_1(t-t_0)} - 1) \\ &= \eta_1 (t - t_0) + \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\beta_1^k}{(k+1)!} \left( \eta_1 + \frac{k \eta_2 \beta_2}{\beta_1} \right) (t - t_0)^{k+1} \\ &\geq \eta_1 (t - t_0) \geq \eta_1 (t^* - t_0), \quad t \geq t^* = t_1, \end{aligned}$$

y

$$b(t, \eta, \beta) = \frac{\eta_2}{\beta_1} (e^{\beta_1(t-t_0)} - 1) \geq \eta_2 (t - t_0) \geq \eta_2 (t^* - t_0), \quad t \geq t^* = t_1.$$

A) En el caso de datos completos se tiene que

$$\begin{aligned} \left\| \left( \int_{t_0}^t \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta)) ds \right) \beta \right\|_{w_i}^2 &= w_{i1} (\beta_1^2 a^2 + \beta_2^2 b^2 + 2\beta_1 \beta_2 ab) + w_{i2} \beta_1^2 b^2 \\ &\geq (t^* - t_0)^2 \min\{w_{i1} \eta_1^2 + w_{i2} \eta_2^2, w_{i1} \eta_2^2\} \|\beta\|_2^2, \end{aligned}$$

para toda  $t \geq t^* = t_1$ , y para toda  $\beta \in \mathbb{R}_+^2$ .

Así que se satisface la desigualdad del Teorema 4.4.1 al tomar

$$\alpha = |t^* - t_0| \min \left\{ \sqrt{w_{i1} \eta_1^2 + w_{i2} \eta_2^2}, \sqrt{w_{i1}} \eta_2 \right\} > 0.$$

Por lo que  $g(\theta)$  es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \eta_1, \eta_2)^T$ .

B) En el caso de datos parciales, si solo se tuvieran observaciones sobre  $y_1$ , también es posible establecer la desigualdad del Teorema 4.4.1, pues en tal caso,  $w_{i2} = 0$  y  $\alpha$  se reduce a

$$\alpha = \sqrt{w_{i1}} |t^* - t_0| \min\{\eta_1, \eta_2\} > 0.$$

En consecuencia, la función objetivo  $g(\theta)$  también es coercitiva con respecto a  $\theta = (\beta_1, \beta_2, \eta_1, \eta_2)^T$ .

C) Si solo se tuvieran observaciones sobre  $y_2$ , en este caso no es posible establecer la desigualdad del Teorema 4.4.1, y es claro que la función objetivo  $g(\theta)$  correspondiente no se puede asegurar que es coercitiva.

## 4.5. Conclusiones

Las conclusiones que se han obtenido sobre el problema de identificabilidad son las siguientes:

**Teorema 4.5.1.** *El problema de identificación de parámetros en EDO's es identificable si se satisfacen las dos condiciones siguientes:*

- A)  $\Theta$  es cerrado en  $\mathbb{R}^{p+n}$ .
- B) La función  $f(t, y, \beta) = \Phi(t, y)\beta$  con  $\Phi(t, y)$  matriz  $n \times p$  continua y globalmente Lipschitz con respecto a  $y \in \mathbb{R}^n$ , y si dado  $t^* > t_0$  existe  $\alpha > 0$  tal que

$$\left\| \int_{t_0}^{t_i} \Phi(s, \varphi(s; t_0, \eta, \beta))\beta ds \right\|_{W_i} \geq \alpha \|\beta\|_2,$$

para toda  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n}$ , y  $t_i \geq t^*$  para alguna  $i = 1 : m$ ; donde  $\varphi(t; t_0, \eta, \beta)$  es solución del problema de valores iniciales

$$\dot{y} = \Phi(t, y)\beta, \quad y(t_0) = \eta.$$

*Demostración.* Se sigue de la Proposición 4.3.1, del Teorema 4.4.1 y del Teorema de Weierstrass 4.2.2.  $\square$

**Teorema 4.5.2.** *El problema de identificación de parámetros en EDO's es identificable estricto si se satisfacen las dos condiciones del Teorema 4.5.1, y las dos condiciones siguientes:*

- C)  $\Theta$  es convexo no vacío.
- D) La función objetivo

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \|y_i - \varphi(t_i; t_0, \eta, \beta)\|_{W_i}^2, \quad \theta = (\beta^T, \eta^T)^T \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^{p+n},$$

es estrictamente convexa.

*Demostración.* Consecuencia del Teorema 4.2.1.  $\square$

Con la prueba del Teorema 4.5.1, se ha dado un avance importante en el tratamiento del problema de identificabilidad de parámetros en EDO's. También representa un avance importante en la justificación teórica de la solución del problema: *monitoreo del daño hepático causado por el VHC sin necesidad de biopsias*. Pues el modelo reducido (5.1) que se usa para resolver el problema, es lineal respecto al vector de parámetros  $\beta$ , y satisfacen las demás condiciones del Teorema 4.5.1, pero falta verificar que se satisfaga la desigualdad (4.4) correspondiente.

Situaciones similares se tiene con el modelo básico de la dinámica viral con ALT (5.14), y con el modelo reducido y adimensionado del VHC (5.17).

En el próximo capítulo se aborda el problema del monitoreo del daño hepático sin biopsias.

# Capítulo 5

## Aplicaciones a la medicina

### 5.1. Introducción

En este capítulo, se muestra que es posible monitorear la evolución de la carga viral y el daño hepático en un enfermo de hepatitis C, sin la necesidad de biopsia alguna (Secciones 5.2 y 5.3). Esto es posible gracias al modelo matemático de la hepatitis C, a la estimación numérica de sus parámetros, considerando solamente mediciones de la carga viral y la propuesta de razonables condiciones iniciales, que bien la clínica puede aportar.

También se muestra mediante la comparación numérica (Sección 5.5), que el método que se está usando en esta tesis para estimar parámetros en EDO's, mejora algunas limitaciones del método de Perelson (Neumann *et al.*, 1998 [PE2] y Perelson *et al.*, 1996 [PE3]).

## 5.2. Monitoreo del daño hepático y carga viral libre de biopsias

### 5.2.1. Biopsias y carga viral

Una biopsia de hígado es una técnica invasiva que se usa ampliamente para evaluar el grado del daño hepático (inflamación, fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular). Esta es la mejor herramienta que se dispone hasta ahora para una evaluación inicial del daño hepático, y para la evaluación de la eficacia del tratamiento con medicamentos (Friedman, 2004 [FLS], Olsson *et al.*, 1995, Sherlock, 1962 [SHR]). La biopsia de hígado se utiliza comúnmente cuando el enfermo se encuentra en la fase inicial a media de la enfermedad, pues en otro caso, aumentan los riesgos relacionados. También hay que agregar una posible referencia del riesgo de complicaciones que puede acarrear la biopsia, así como el temor, dolor, periodo de reposo (que significa incapacidad) del paciente, como aspectos negativos de esta (Friedrich-Rust y Zeuzem, 2007 [FRM], Mahal *et al.*, 1981 [MAS]).

La evaluación de la carga viral del VHC es una nueva técnica que permite conocer la intensidad de la infección en función del número de partículas virales que circula por la sangre. También, se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento médico y, durante el tratamiento, para evaluar el grado de eficacia de la medicación frente al virus (Layden *et al.*, 2003 [PE6], Perelson, 2002 [PE5], Zeuzem y Herrmann, 2002 [ZAH], Neumann *et al.*, 1998 [PE2]). Así que un propósito central del tratamiento es en conseguir una disminución significativa de la carga viral. Aunque no se ha logrado establecer una correlación entre la carga viral y el estado de salud del hígado, se acepta que mientras más baja sea la carga viral, hay mayores posibilidades de responder bien al tratamiento contra el VHC. Una carga viral del VHC se considera baja cuando es menor a 2 millones de copias/mL. También es importante mencionar que la duración del tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica, es de 24 semanas para los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3, y de 48 semanas para los pacientes infectados por el virus de genotipo 1 (Álvarez *et al.*, 2003 [ACD]).

*Con el uso del conteo de la carga viral para evaluar el grado de infección en el paciente, se podría evitar la biopsia.*

Por otro lado, la estimación del parámetro umbral  $R_0$  dado por (2.2) del modelo de la dinámica de la hepatitis C (2.1) es importante, ya que permite

predecir el estado del individuo infectado (si  $R_0 > 1$ , no hay cura de la hepatitis C, la enfermedad es crónica y el individuo eventualmente muere; mientras que si  $R_0 \leq 1$ , teóricamente hay cura para el individuo infectado por el VHC). También es bien conocido que la respuesta inmunológica, en principio, no es eficaz ante la infección por el VHC o el VIH, y puesto que  $R_0$  no depende de los parámetros relacionados con la respuesta inmune del individuo, es razonable suponer que en el caso del enfermo endémico las células  $T$  citotóxicas han sido eliminadas y ya no se reproducen. En tal caso, el modelo original (2.1) se puede simplificar a un modelo reducido, que es el objeto de estudio de la siguiente sección.

### 5.2.2. Modelo reducido

El modelo simplificado que resulta del modelo (2.1), toma la forma:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= kH_sV - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= pH_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \quad (5.1)$$

con condiciones iniciales:

$$y_0 = (H_{s0}, H_{e0}, V_0)^T.$$

El sistema (5.1) se llamará **modelo reducido para la dinámica de la hepatitis C**. También es conocido como modelo básico de la dinámica viral y es reportado por Neumann *et al.* (1998) [PE2], Perelson (2002) [PE5], Ribeiro *et al.* (2003) [PE4], y Layden *et al.* (2003) [PE6], entre otros.

**Observación 5.2.1.** *El problema de monitorear la evolución de la carga viral y el daño hepático en un enfermo de hepatitis C, se reduce a estimar los parámetros  $\beta_s$ ,  $\mu_s$ ,  $k$ ,  $\mu_e$ ,  $p$ ,  $\mu_V$ ,  $H_{s0}$ ,  $H_{e0}$  y  $V_0$  del modelo reducido (5.1), con solo un número razonable de observaciones de la carga viral  $V$ .*

Antes de abordar el problema de estimación de parámetros, se presentará primero el análisis cualitativo del modelo reducido (5.1).

### 5.2.3. Estabilidad de los estados de equilibrio

En la Proposición 5.2.1, se verifica que el modelo reducido (5.1) tiene el mismo parámetro umbral  $R_0$  que el del modelo original (2.1), es decir

$$R_0 = \frac{kp\beta_s}{\mu_e\mu_s\mu_V}, \quad (5.2)$$

y que, si  $\mu_e \geq \mu_s$ , entonces la dinámica del sistema (5.1) está restringida al subconjunto positivamente invariante  $\Omega \subseteq \mathbb{R}_+^3$  definido por

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_e, V)^T \in \mathbb{R}_+^3 \mid \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, \quad 0 \leq H_e \leq H_M, \\ H_s + H_e \leq H_M \text{ y } 0 \leq V \leq V_M \end{array} \right\},$$

que se muestra en la Figura 5.1.  $H_M = \beta_s/\mu_s$  y  $V_M = (p/\mu_V) H_M$  como antes (véase Sección 2.2) y en Alavez-Ramírez *et al.* (2007) [AFL].

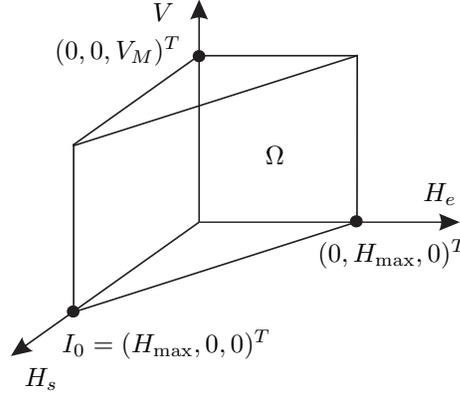


Figura 5.1: Región  $\Omega$  positivamente invariante.

La siguiente proposición es fundamental en el análisis.

**Proposición 5.2.1.** *Bajo el supuesto de que  $\mu_e \geq \mu_s$ :*

- A) *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces el sistema (5.1) tiene un solo estado de equilibrio admisible en  $\Omega$ : el trivial  $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0)^T$ , el cual es globalmente asintóticamente estable.*
- B) *Si  $R_0 > 1$ , entonces el sistema (5.1) tiene dos estados de equilibrio admisibles en  $\Omega$ :*

- i) El trivial  $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0)^T$ , que es ahora inestable (hiperbólico).  
 ii) El no trivial

$$I_1 = \left( \frac{\beta_s}{\mu_s R_0}, \frac{\beta_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1), \frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1) \right)^T, \quad (5.3)$$

que es localmente asintóticamente estable, y está en el interior de  $\Omega$  si  $\mu_e > \mu_s$ .

El estado  $I_0$  corresponde al individuo sano, y el estado  $I_1$  corresponde al enfermo endémico de la hepatitis C.

*Demostración.* Se comenzará con:

### Estados de equilibrio

Los puntos de equilibrio del sistema (5.1) se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\left. \begin{aligned} 0 &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ 0 &= kH_sV - \mu_e H_e \\ 0 &= pH_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \quad (5.4)$$

Para una  $V^*$  dada, de la tercera ecuación de (5.4), se tiene

$$H_e^* = \frac{\mu_V}{p} V^*, \quad (5.5)$$

mientras que de la primera ecuación de (5.4) al resolver para  $H_s$ , se obtiene

$$H_s^* = \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*}. \quad (5.6)$$

Sustituyendo (5.6) y (5.5) en la segunda ecuación de (5.4) se obtiene

$$(pk\beta_s - \mu_s\mu_e\mu_V - k\mu_e\mu_V V^*) V^* = 0. \quad (5.7)$$

Si  $V^* = 0$ , entonces de (5.5) y (5.6) se sigue que  $H_e^* = 0$  y  $H_s^* = \beta_s/\mu_s$ . Por lo tanto

$$I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0)^T,$$

es un estado de equilibrio de (5.1). Este estado corresponde al individuo sano o no infectado, pues se deduce de la ausencia de carga viral.

Si  $V^* > 0$ , entonces de (5.7) resulta que

$$V^* = \frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1), \quad (5.8)$$

donde  $R_0$  es el parámetro umbral dado en (5.2).

Claramente,  $V^* > 0$  si y sólo si  $R_0 > 1$ , y  $V^* = 0$  si y sólo si  $R_0 = 1$ .

Sustituyendo  $V^*$  dada por (5.8) en (5.5) y (5.6), resultan

$$H_e^* = \frac{\beta_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1) \quad \text{y} \quad H_s^* = \frac{\beta_s}{\mu_s R_0}.$$

Así que el segundo estado de equilibrio  $I_1 = (H_s^*, H_e^*, V^*)^T$  del sistema (5.1) está dado por (5.3) el cual corresponde al estado de equilibrio del enfermo endémico, si y sólo si  $R_0 > 1$ .

Es claro que si  $R_0 = 1$ , entonces  $I_1$  se reduce a  $I_0$ ; mientras que si  $R_0 < 1$ , entonces  $H_e^* = \beta_s(R_0 - 1)/\mu_e R_0 < 0$  y  $V^* = \mu_s(R_0 - 1)/k < 0$ , por lo que  $I_1$  estaría fuera de  $\Omega$ . Así que  $I_0$  es el único estado de equilibrio en  $\Omega$  cuando  $R_0 \leq 1$ . Si  $R_0 > 1$  entonces  $I_1$  existe y está en  $\Omega$ . En efecto, si  $\mu_e = \mu_s$ , es claro que  $H_s^* + H_e^* = H_M$ ; y si  $\mu_e > \mu_s$  entonces  $0 < \mu_s/\mu_e < 1$  y dado que  $H_M = \beta_s/\mu_s$ , entonces

$$H_s^* + H_e^* = \frac{\beta_s}{\mu_s} \left[ \frac{1}{R_0} + \frac{\mu_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1) \right] = H_M \left[ \left( 1 - \frac{\mu_s}{\mu_e} \right) \frac{1}{R_0} + \frac{\mu_s}{\mu_e} \right] < H_M.$$

Ahora, como  $V_M = (p/\mu_V)H_M$ , se tiene que

$$\frac{V^*}{V_M} = \frac{\frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1)}{\frac{p}{\mu_V} H_M} = \frac{\mu_s \mu_V}{kp} \frac{1}{H_M} (R_0 - 1) = \frac{R_0 - 1}{R_0} = 1 - \frac{1}{R_0} < 1.$$

Por lo tanto  $I_1 \in \Omega$  cuando existe, y está en el interior de  $\Omega$  si  $\mu_e > \mu_s$ .

A continuación se hace el análisis de estabilidad local de los estados de equilibrio.

### Estabilidad local de los estados de equilibrio

La matriz Jacobiana  $J(H_s, H_e, V)$  del sistema (5.1) para todo punto del espacio fase está dada por

$$\begin{bmatrix} -\mu_s - kV & 0 & -kH_s \\ kV & -\mu_e & kH_s \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}.$$

Por lo que la estabilidad local en el punto de equilibrio  $I_0$ , está determinada por los autovalores de la matriz

$$J(I_0) = \begin{bmatrix} -\mu_s & 0 & -k\frac{\beta_s}{\mu_s} \\ 0 & -\mu_e & k\frac{\beta_s}{\mu_s} \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix}.$$

Es claro que  $-\mu_s$  es un autovalor de  $J(I_0)$ , los otros dos autovalores son las raíces de la ecuación cuadrática

$$\lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda + \mu_e\mu_V(1 - R_0) = 0,$$

los cuales tienen parte real negativa si y sólo si  $R_0 < 1$ .

Por lo tanto,  $I_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_0 < 1$ .

En el caso  $R_0 = 1$ ,  $\lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda = 0$  tiene a cero como raíz, y entonces  $I_0$  es un punto de equilibrio no hiperbólico. Así que para el análisis de la dinámica local del sistema no lineal en  $I_0$ , se aplica lo dicho al respecto en la nota de la Sección 2.3.3.

Se determinará ahora cómo es la dinámica alrededor de  $I_1$ . La matriz Jacobiana en  $I_1$  es

$$J(I_1) = \begin{bmatrix} -\mu_s R_0 & 0 & -\frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} \\ \mu_s(R_0 - 1) & -\mu_e & \frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} \\ 0 & p & -\mu_V \end{bmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$p(\lambda) = \lambda^3 + (a + b)\lambda^2 + ab\lambda + c,$$

donde

$$\left. \begin{aligned} a &= \mu_s R_0 > 0 \\ b &= \mu_e + \mu_V > 0 \\ c &= \mu_e \mu_s \mu_V (R_0 - 1) \end{aligned} \right\}. \quad (5.9)$$

Las condiciones necesarias y suficientes del Teorema de Routh-Hurwitz (Gantmacher, 1960 [GNM]), para que las raíces del polinomio  $p(\lambda)$  tengan parte real negativa son:

$$\Delta_1 = \det(a + b) = a + b > 0,$$

$$\Delta_2 = \det \begin{bmatrix} a+b & 1 \\ c & ab \end{bmatrix} = (a+b)ab - c > 0,$$

y

$$\Delta_3 = \det \begin{bmatrix} a+b & 1 & 0 \\ c & ab & a+b \\ 0 & 0 & c \end{bmatrix} = c\Delta_2 > 0.$$

De (5.9) se observa que  $c > 0$  si  $R_0 > 1$ . Por lo que solo resta verificar que  $\Delta_2 > 0$ . En efecto, se tiene que

$$\begin{aligned} (a+b)ab - c &= (\mu_s R_0 + \mu_e + \mu_V) \mu_s R_0 (\mu_e + \mu_V) - \mu_e \mu_s \mu_V (R_0 - 1) \\ &= (\mu_s R_0 + \mu_e) (\mu_e + \mu_V) \mu_s R_0 + \mu_s \mu_V^2 R_0 + \mu_e \mu_s \mu_V > 0. \end{aligned}$$

Así se ha probado que el estado de equilibrio  $I_1$  es localmente asintóticamente estable en  $\Omega$ .

### Estabilidad global del estado de equilibrio trivial

Ahora se probará, que si  $R_0 \leq 1$ , entonces  $I_0$  es globalmente asintóticamente estable en  $\Omega$ , usando el Teorema de LaSalle-Lyapunov 2.3.1. Para ello, considérese para el sistema (5.1) la función  $U : \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+$ , dada por

$$U(H_s, H_e, V) = pH_e + \mu_e V.$$

Se probará que ésta es función de Lyapunov para el sistema (5.1) y para  $I_0$ . Es claro que  $U \in C^1(\Omega)$  y  $U(H_s, H_e, V) \geq 0$  para todo  $(H_s, H_e, V) \in \Omega$ , y su derivada a lo largo de las trayectorias solución de (5.1) en  $\Omega$ , está dada por

$$\dot{U} = (\nabla U)^T \cdot \left( \dot{H}_s, \dot{H}_e, \dot{V} \right)^T = -\mu_e \mu_V \left( 1 - \frac{pk}{\mu_e \mu_V} H_s \right) V. \quad (5.10)$$

Puesto que  $H_s \leq \beta_s / \mu_s$ , entonces la expresión dentro del paréntesis en (5.10) es no negativa si  $R_0 \leq 1$ . Por lo tanto,  $\dot{U} \leq 0$  a lo largo de las trayectorias solución del sistema (5.1) en  $\Omega$ . Así,  $U$  es una función de Lyapunov para el sistema (5.1). Ahora, por el Teorema de LaSalle-Lyapunov 2.3.1, toda trayectoria solución del sistema (5.1) con condición inicial en  $\Omega$ , se aproxima al máximo conjunto invariante contenido en

$$E = \{ (H_s, H_e, V)^T \in \Omega \mid \dot{U}(H_s, H_e, V) = 0 \}, \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

A continuación se demuestra el siguiente lema, que garantiza que toda trayectoria solución del sistema (5.1) que inicia en  $E$ , converge asintóticamente al punto de equilibrio  $I_0$ .

**Lema 5.2.1.** *Toda trayectoria solución del sistema (5.1) con condición inicial en  $E$ , converge asintóticamente al estado de equilibrio  $I_0$ .*

*Demostración.* Por (5.10) el conjunto  $E$  queda caracterizado por las ecuaciones:

$$V = 0 \quad \text{si} \quad R_0 < 1 \quad \text{o} \quad H_s = H_M \quad \text{si} \quad R_0 = 1.$$

En el primer caso, el sistema (5.1) se reduce a

$$\dot{H}_s = \beta_s - \mu_s H_s, \quad \dot{H}_e = -\mu_e H_e, \quad V = 0.$$

Y en el segundo, se reduce a

$$H_s = H_M, \quad H_e = 0, \quad \dot{V} = -\mu_V V.$$

En ambos casos, es claro que sus soluciones convergen asintóticamente al estado de equilibrio  $I_0$ . Por lo tanto, se ha probado que  $I_0$  es un estado de equilibrio globalmente asintóticamente estable del sistema (5.1) en  $\Omega$ .  $\square$

Con la prueba del Lema 5.2.1, se termina la demostración de la Proposición 5.2.1.  $\square$

En la Figura 5.2 se presenta el espacio fase del sistema (5.1) que ilustra la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio  $I_0$ .

**Conclusión 5.2.1.** *En términos cualitativos de la dinámica de la hepatitis C que proporciona el modelo reducido a tres poblaciones (5.1), es esencialmente la misma que la proporcionada por el modelo original (2.1). Además, se confirma en ambos modelos que cuando el parámetro umbral  $R_0 \leq 1$  para un individuo infectado, no importa la intensidad de la infección (salvo que el valor de  $V_0 \leq V_M$ ) se predice que el individuo, eventualmente, siempre se cura.*

#### 5.2.4. Estimación numérica de los parámetros

En esta sección se retoma el problema del monitoreo del daño hepático y carga viral, a través de la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido, como se dijo en la Observación 5.2.1. Se comenzará con el problema de identificabilidad.

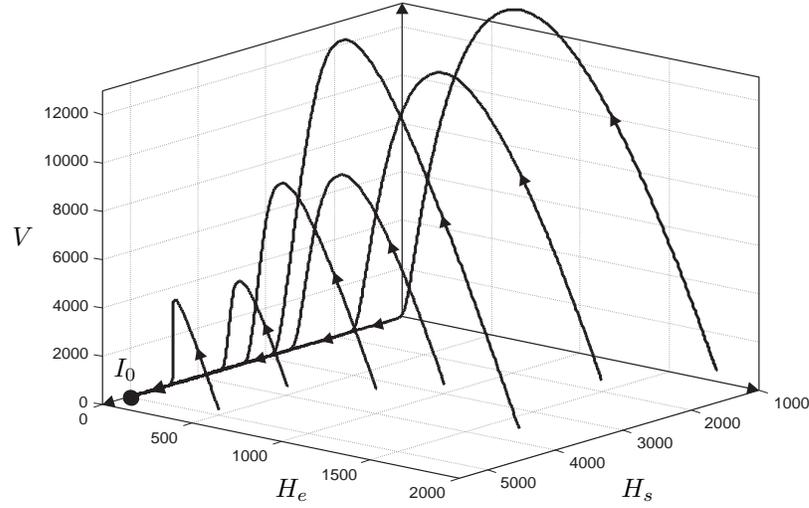


Figura 5.2: Espacio fase del modelo reducido cuando  $R_0 = 0.6$ . Las trayectorias que inician en un entorno local biológicamente admisible de  $I_0$  no crecen mucho, lo que significa que la carga viral correspondiente tampoco crece mucho. Esto es razonable para que el individuo infectado de la hepatitis C se cure.

### Identificabilidad

Todos los parámetros en el modelo reducido son no negativos, por lo que el espacio de parámetros admisibles  $\Theta$  lo definen los vectores positivos de la forma:  $\theta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V, H_{s0}, H_{e0}, V_0)^T$ . Bajo el supuesto de que solo se dispone de un número suficiente de observaciones de la carga viral  $V$  dada por la tabla:

$$\mathbb{T} = \{(t_i, V_i) \in [t_0, T] \times \mathbb{R} \mid V_i = V(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_i, \quad i = 0 : m\},$$

donde  $\varepsilon_i \in \mathbb{R}$  son errores de observaciones como en la Tabla 1.25, la función objetivo  $g(\theta)$  del problema de Min Q's (1.29) se reduce a

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_i (V_i - V(t_i; t_0, \eta, \beta))^2, \quad (5.11)$$

donde  $\eta = (H_{s0}, H_{e0}, V_0)^T$ ,  $\beta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V)^T$  y  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T$ . Los pesos  $w_i$  se calcularon de acuerdo con las fórmulas

$$\left. \begin{aligned} w_i &= 1/V_i^2 & \text{si } V_i > \sqrt{u} \\ w_i &= 0 & \text{si } V_i \leq \sqrt{u} \end{aligned} \right\}, \quad (5.12)$$

donde  $u$  es la unidad de redondeo de la aritmética de punto flotante usada.

El modelo reducido (5.1) es lineal respecto al vector de parámetros  $\beta$ , y se satisfacen casi todas las condiciones del Teorema 4.5.1, salvo la desigualdad (4.4) que no se ha comprobado para este caso. Sin embargo, las evidencias numéricas muestran que el problema de Min Q's correspondiente es identificable, es decir, existe un  $\theta^* \in \Theta$  tal que  $g(\theta^*) \leq g(\theta)$  para toda  $\theta$  en una vecindad de  $\theta^*$  de radio  $r > 0$ . Como  $\theta^*$  en la frontera de  $\Theta$  carece de sentido biológico, es razonable suponer que  $\theta^*$  está en el interior de  $\Theta$ .

### Estimación de los parámetros

Se reportan dos casos de estimación de parámetros del modelo reducido (5.1): cuando teóricamente hay cura de la hepatitis C y cuando no la hay, en que se generaron 17 datos de cada caso, para la carga viral  $V$  en un periodo de 0 a 30 días. Los valores de los parámetros usados para generar los datos se dan en la Tabla 5.1, con las condiciones iniciales  $H_{s0} = 4\,500$  células/mm<sup>3</sup>,  $H_{e0} = 500$  células/mm<sup>3</sup> y  $V_0 = 400$  UI/ $\mu$ L (Avendaño *et al.*, 2002 [AVN]). Bajo el supuesto de que la clínica puede aportar los valores de los parámetros  $\beta_s$  y  $\mu_s$  que corresponden a la tasa de generación y mortalidad per cápita de las células hepáticas sanas, así como las condiciones iniciales  $H_{s0}$  y  $H_{e0}$ ; se estimaron los parámetros  $k$ ,  $p$ ,  $\mu_e$ ,  $\mu_V$  y  $V_0$ , al minimizar la función objetivo dada en (5.11) usando el software *DIFFPAR* de Edsberg y Wedin (1995) [EDS]. A los datos generados se les perturbó con un ruido del orden del 10% en los valores numéricos de la carga viral  $V$ , de acuerdo con la fórmula (5.13):

$$y_{\text{data}} = y_{\text{gen}} + 0.01\delta y_{\text{gen}} \cdot * \text{randn}(m, n) \quad (5.13)$$

donde  $y_{\text{gen}}$  es la matriz de datos generados,  $\delta$  es la perturbación dada, y **randn** es la función de MATLAB que genera números aleatorios con distribución normal con media 0 y varianza 1. Así que la matriz de datos perturbados  $y_{\text{data}}$ , es una variable aleatoria con distribución normal con media  $y_{\text{gen}}$  y varianza  $\sigma^2 = (0.01\delta y_{\text{gen}})^2$ . Los datos generados y perturbados, en ambos casos, se muestran en las Tablas 5.2 y 5.3, respectivamente.

$\beta_s = 100 \text{ células/mm}^3 \times \text{día}$	$\mu_s = 2.0 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$
$k = 3.0 \times 10^{-5} \text{ } \mu\text{L/UI} \times \text{día}$	$\mu_e = 5 \text{ día}^{-1}$
$p = 100 \text{ y } 200 \text{ UI/células} \times \text{día}$	$\mu_V = 5 \text{ día}^{-1}$

Tabla 5.1: Valores de los parámetros para la generación de datos.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral generada (UI/ $\mu$ L)	Carga viral perturbada (UI/ $\mu$ L)
0 hrs.	$4.0000000 \times 10^2$	$4.0501329 \times 10^2$
2 hrs.	$3.0660174 \times 10^3$	$3.4311542 \times 10^3$
4 hrs.	$4.0584804 \times 10^3$	$4.1913114 \times 10^3$
8 hrs.	$4.1223203 \times 10^3$	$4.4215144 \times 10^3$
16 hrs.	$2.8038971 \times 10^3$	$2.7656531 \times 10^3$
24 hrs.	$1.7417768 \times 10^3$	$1.7521023 \times 10^3$
2 días	$3.8758071 \times 10^2$	$3.9899151 \times 10^2$
3 días	$8.4240321 \times 10^1$	$9.7917259 \times 10^1$
4 días	$1.8339579 \times 10^1$	$2.0639365 \times 10^1$
6 días	$8.8815912 \times 10^{-1}$	$9.3888612 \times 10^{-1}$
8 días	$4.4390292 \times 10^{-2}$	$4.8010863 \times 10^{-2}$
10 días	$2.2892170 \times 10^{-3}$	$2.4422741 \times 10^{-3}$
14 días	$7.6298102 \times 10^{-6}$	$7.6147111 \times 10^{-6}$
18 días	$1.1657092 \times 10^{-6}$	$1.1957034 \times 10^{-6}$
22 días	$-4.2030999 \times 10^{-8}$	0
26 días	$1.0937441 \times 10^{-8}$	0
30 días	$-1.0741434 \times 10^{-9}$	0

Tabla 5.2: Datos generados con el modelo reducido y perturbados con un ruido del orden del 10% con distribución normal, en el caso en que teóricamente hay cura. A la carga viral negativa se tomó como cero.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral generada (UI/ $\mu$ L)	Carga viral perturbada (UI/ $\mu$ L)
0 hrs.	$4.0000000 \times 10^2$	$4.1309470 \times 10^2$
2 hrs.	$5.9551679 \times 10^3$	$5.3573206 \times 10^3$
4 hrs.	$8.4167024 \times 10^3$	$7.4186646 \times 10^3$
8 hrs.	$1.0050114 \times 10^4$	$1.0106325 \times 10^4$
16 hrs.	$1.0220367 \times 10^4$	$9.0672355 \times 10^3$
24 hrs.	$9.3228512 \times 10^3$	$1.0211713 \times 10^4$
2 días	$4.8514080 \times 10^3$	$4.2850412 \times 10^3$
3 días	$1.8463138 \times 10^3$	$1.6224563 \times 10^3$
4 días	$6.3571569 \times 10^2$	$6.3646394 \times 10^2$
6 días	$7.5359009 \times 10^1$	$7.7100090 \times 10^1$
8 días	$1.0022897 \times 10^1$	$1.0311416 \times 10^1$
10 días	$1.5234632 \times 10^0$	$1.4188935 \times 10^0$
14 días	$5.1555097 \times 10^{-2}$	$4.9818506 \times 10^{-2}$
18 días	$2.8016894 \times 10^{-3}$	$3.1927516 \times 10^{-3}$
22 días	$2.4303701 \times 10^{-4}$	$2.2361548 \times 10^{-4}$
26 días	$3.3785559 \times 10^{-5}$	$2.5486597 \times 10^{-5}$
30 días	$1.1220120 \times 10^{-5}$	$7.0851754 \times 10^{-6}$

Tabla 5.3: Datos generados con el modelo reducido y perturbados con un ruido del orden del 10% con distribución normal, en el caso endémico.

### Caso cuando teóricamente hay cura

Aplicando *DIFFPAR* con la opción *EDO's stiff* y con parámetros logaritmizados durante la iteración (se itera con  $\psi = \ln \theta$  para que cada  $\theta_i$  permanezca positivo), desde  $\beta_0 = (100, 9 \times 10^{-5}, 2.0 \times 10^{-2}, 2, 70, 10)^T$  y  $\eta_0 = (4500, 500, 700)^T$ , se alcanza el punto  $\beta_1 = (100, 3.5940 \times 10^{-5}, 2.0 \times 10^{-2}, 5.6029, 115.46, 5.5006)^T$  y  $\eta_1 = (4500, 500, 405.17)^T$ . Reiniciando *DIFFPAR* con la opción *EDO's no stiff* y con parámetros logaritmizados desde  $\beta_1$  y  $\eta_1$ , se alcanzan los resultados que se muestran en la Tabla 5.4. Los intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados se muestran en la Tabla 5.5, y son bastante razonables. Los resultados gráficos de la población de los hepatocitos sanos y enfermos, y la evolución de la carga viral, se muestran en las Figuras 5.3, 5.4 y 5.5. En las Figuras 5.3 y 5.4, los gráficos de la población exacta y estimada son prácticamente iguales. Lo mismo ocurre en la Figura 5.5, con los gráficos de la carga viral exacta y estimada. En la Tabla 5.6, se muestran otros resultados obtenidos desde  $\beta_1$  y  $\eta_1$ , todos consistentes con los resultados de la Tabla 5.4.

Parám.	$k$	$\mu_e$	$p$	$\mu_V$	$V_0$	$R_0$
$\theta^*$	$3.0 \times 10^{-5}$	5	100	5	400	0.6
$\hat{\theta}$	$3.0982 \times 10^{-5}$	5.1820	106.92	5.1227	406.36	$6.2394 \times 10^{-1}$
Error	3.27 %	3.64 %	6.92 %	2.45 %	1.59 %	3.99 %

Tabla 5.4: Resultados de la simulación numérica cuando teóricamente hay cura. Los valores  $g(\hat{\theta}) = 1.4063 \times 10^{-2}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 2.6204 \times 10^{-2}$ , son razonablemente pequeños.

Extremo inferior	Parámetros estimados	Extremo superior
$3.0981 \times 10^{-5}$	$\leq 3.0982 \times 10^{-5}$ ( $k$ )	$\leq 3.0984 \times 10^{-5}$
5.1809	$\leq 5.1820$ ( $\mu_e$ )	$\leq 5.1831$
106.92	$\leq 106.92$ ( $p$ )	$\leq 106.93$
5.1216	$\leq 5.1227$ ( $\mu_V$ )	$\leq 5.1238$
406.29	$\leq 406.36$ ( $V_0$ )	$\leq 406.43$

Tabla 5.5: Intervalos de confianza a 95 % cuando teóricamente hay cura.

Parám.	<i>EDO's no stiff</i>		<i>EDO's stiff</i>			
	P. no log.	Error	P. log.	Error	P. no log.	Error
$\hat{k}$	$3.0679 \times 10^{-5}$	2.26 %	$3.9501 \times 10^{-5}$	31.67 %	$3.9005 \times 10^{-5}$	30.02 %
$\hat{\mu}_e$	5.5139	10.28 %	5.7676	15.35 %	5.6029	12.06 %
$\hat{p}$	106.69	6.69 %	119.55	19.55 %	119.15	19.15 %
$\hat{\mu}_V$	4.7870	4.26 %	5.8140	16.28 %	5.9242	18.48 %
$V_0$	406.04	1.51 %	404.74	1.18 %	404.77	1.19 %
$R_0$	$6.2003 \times 10^{-1}$	3.34 %	$7.0414 \times 10^{-1}$	17.36 %	$7.0007 \times 10^{-1}$	16.68 %
$g(\hat{\theta})$	$1.4188 \times 10^{-2}$	--	$1.4095 \times 10^{-1}$	--	$1.4122 \times 10^{-1}$	--
$\ g(\hat{\theta})\ _2$	130.8125	--	$1.6426 \times 10^{-4}$	--	409.417	--

Tabla 5.6: Otros resultados de la simulación numérica cuando teóricamente hay cura, obtenidos de las opciones *EDO's no stiff* y *EDO's stiff*, con parámetros logaritmizados (P. log.) y sin considerar parámetros logaritmizados (P. no log.).

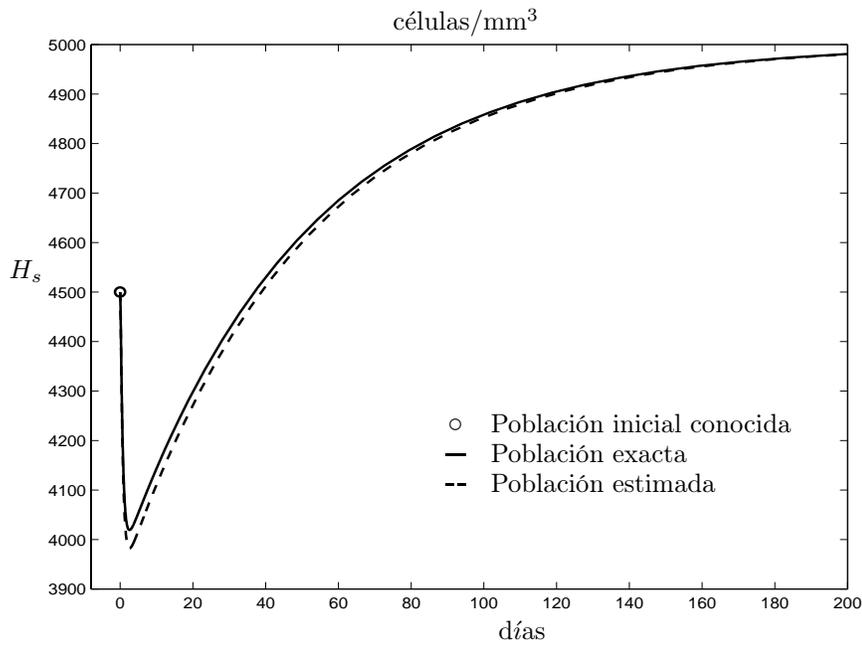


Figura 5.3: Evolución de los hepatocitos sanos cuando teóricamente hay cura.

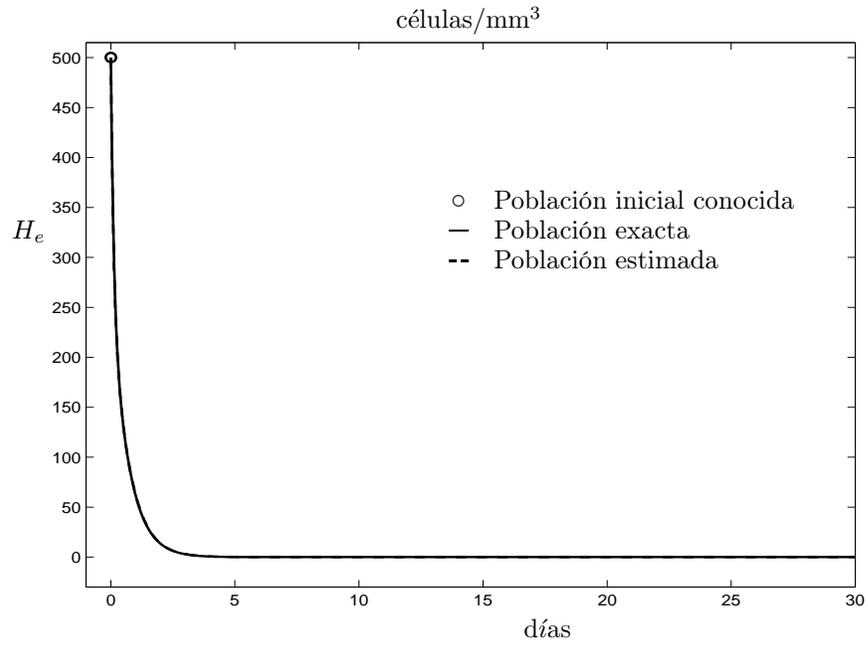


Figura 5.4: Decaimiento de los hepatocitos enfermos cuando teóricamente hay cura.

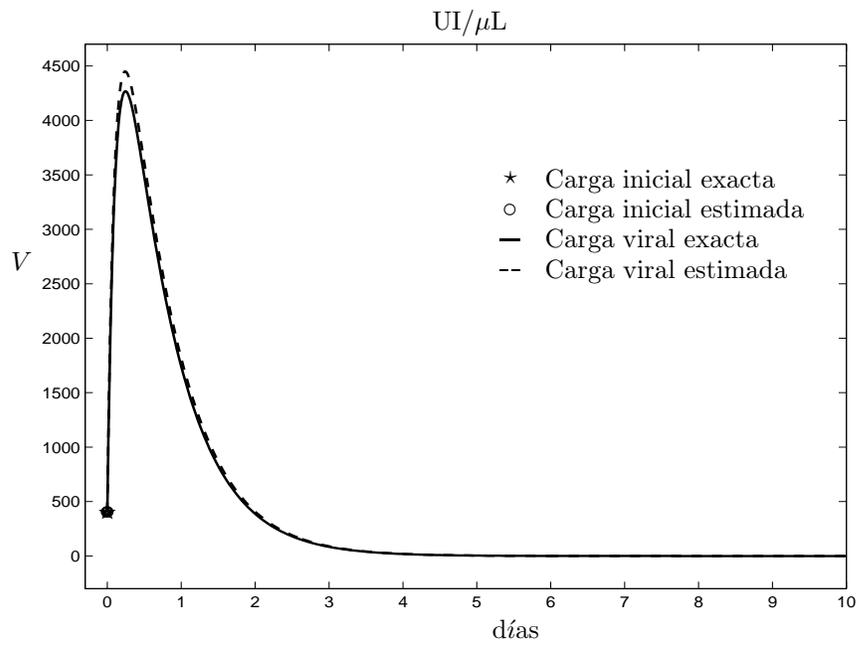


Figura 5.5: Evolución de la carga viral del VHC cuando teóricamente hay cura.

### Caso endémico

Con la opción *EDO's stiff* y con parámetros logaritmizados durante la iteración, e iniciando el descenso desde  $\beta_0 = (100, 10^{-4}, 2.0 \times 10^{-2}, 15, 500, 30)^T$  y  $\eta_0 = (4500, 500, 700)^T$ , se alcanza el punto  $\beta_1 = (100, 3.3353 \times 10^{-5}, 2.0 \times 10^{-2}, 5.5508, 214.62, 5.3910)^T$  y  $\eta_1 = (4500, 500, 413.68)^T$ . Reiniciando el descenso desde  $\beta_1$  y  $\eta_1$  con la misma opción anterior, se obtienen los resultados que se muestran en la Tabla 5.7. Los intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados en este caso son también bastante razonables (Tabla 5.8). Los resultados gráficos de la población de los hepatocitos sanos y enfermos, y la evolución de la carga viral, se muestran en las Figuras 5.6, 5.7 y 5.8. En la Tabla 5.9, se muestran otros resultados obtenidos desde  $\beta_1$  y  $\eta_1$ , todos consistentes con los resultados de la Tabla 5.7.

Parám.	$k$	$\mu_e$	$p$	$\mu_V$	$V_0$	$R_0$
$\theta^*$	$3 \times 10^{-5}$	5	200	5	400	1.2
$\hat{\theta}$	$3.0530 \times 10^{-5}$	5.0338	190.63	4.9477	412.14	1.1684
Error	1.77 %	0.68 %	4.68 %	1.05 %	3.04 %	2.63 %

Tabla 5.7: Resultados de la simulación numérica en el caso endémico. Los valores  $g(\hat{\theta}) = 4.4116 \times 10^{-2}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 6.8170 \times 10^{-4}$ , son razonablemente pequeños.

Extremo inferior	Parámetros estimados	Extremo superior
$3.0529 \times 10^{-5}$	$\leq 3.0530 \times 10^{-5}$ ( $k$ )	$\leq 3.0531 \times 10^{-5}$
5.0324	$\leq 5.0338$ ( $\mu_e$ )	$\leq 5.0351$
190.62	$\leq 190.63$ ( $p$ )	$\leq 190.63$
4.9464	$\leq 4.9477$ ( $\mu_V$ )	$\leq 4.9491$
412.02	$\leq 412.14$ ( $V_0$ )	$\leq 412.27$

Tabla 5.8: Intervalos de confianza a 95 % en el caso endémico.

Parám.	<i>EDO's no stiff</i>				<i>EDO's stiff</i>	
	P. log.	Error	P. no log.	Error	P. no log.	Error
$\hat{k}$	$3.3304 \times 10^{-5}$	11.01 %	$3.8373 \times 10^{-5}$	27.91 %	$3.0325 \times 10^{-5}$	1.08 %
$\hat{\mu}_e$	4.9769	0.46 %	4.8642	2.72 %	6.4714	29.43 %
$\hat{p}$	180.13	9.94 %	153.98	23.01 %	203.87	1.94 %
$\hat{\mu}_V$	4.9237	1.53 %	4.9248	1.50 %	4.0849	18.30 %
$V_0$	413.17	3.29 %	420.07	5.02 %	413.68	3.42 %
$R_0$	1.2241	2.00 %	1.2333	2.77 %	1.1693	2.55 %
$g(\hat{\theta})$	$8.9706 \times 10^{-2}$	--	$1.5888 \times 10^{-1}$	--	$5.1336 \times 10^{-2}$	--
$\ g(\hat{\theta})\ _2$	$3.8044 \times 10^{-4}$	--	18.0938	--	164.7787	--

Tabla 5.9: Otros resultados de la simulación numérica en el caso endémico, obtenidos con las opciones *EDO's no stiff* y *EDO's stiff*, con parámetros logaritmizados (P. log.) y sin considerar parámetros logaritmizados (P. no log.).

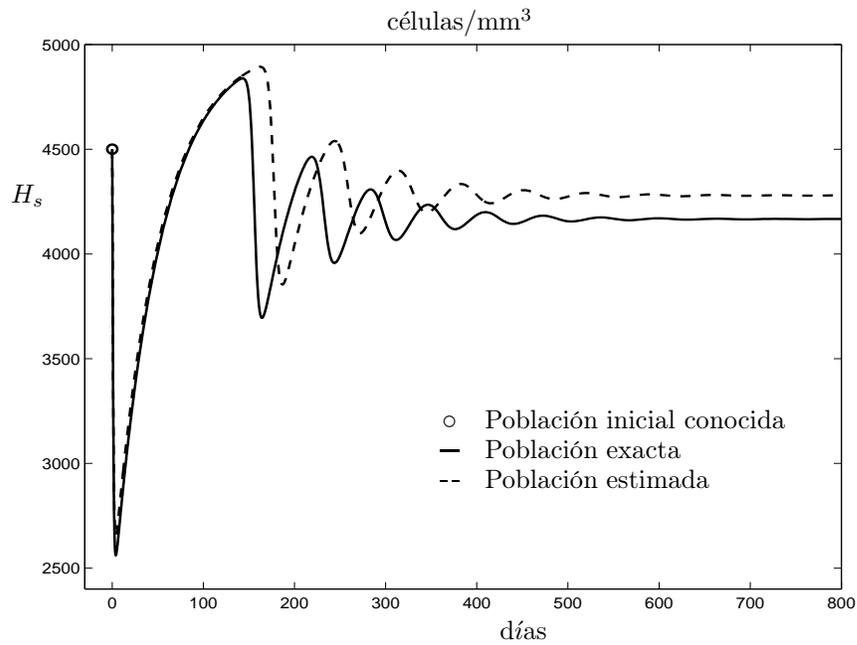


Figura 5.6: Evolución de los hepatocitos sanos en el caso endémico.

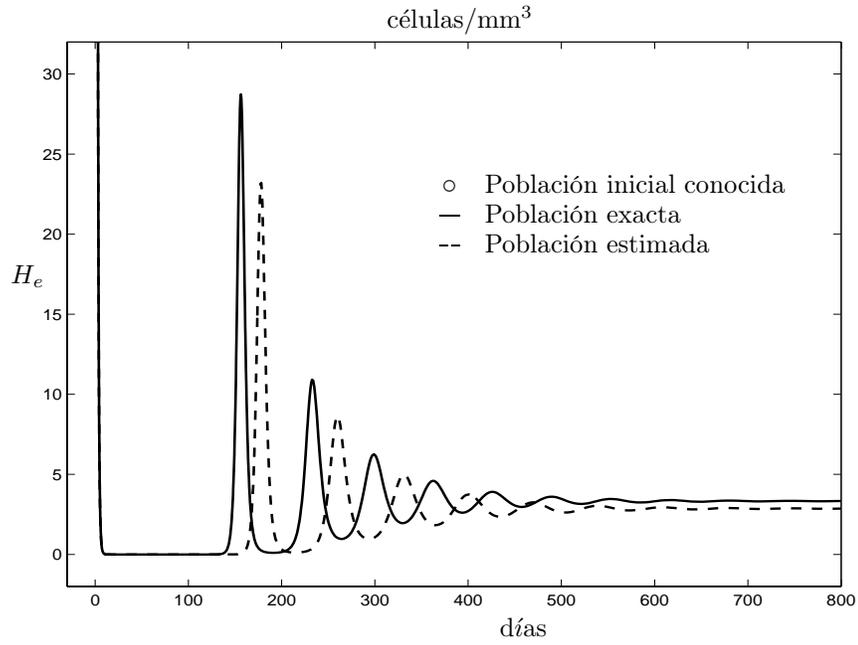


Figura 5.7: Evolución de los hepatocitos enfermos en el caso endémico.

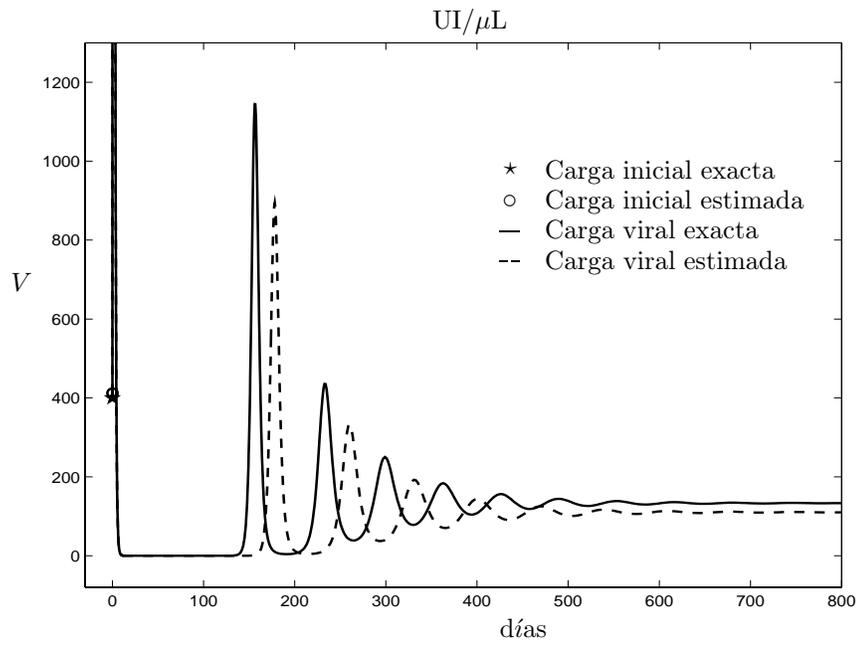


Figura 5.8: Evolución de la carga viral del VHC en el caso endémico.

### 5.2.5. Diagnóstico a dos pacientes con hepatitis C

Se tomó los datos de la carga viral del VHC de dos pacientes representativos que reportan Neumann *et al.* (1998) [PE2]. Los valores numéricos de la carga viral se midieron directamente de las Figuras 1-1H y 1-3D del artículo de dichos autores. En adelante se denominarán los pacientes como 1H y 3D, respectivamente. La carga viral de cada paciente se muestran en las Tablas 5.10 y 5.11.

Para diagnosticar cómo evolucionará la enfermedad de ambos pacientes, se supone que en condiciones normales una célula hepática sana vive entre siete y ocho meses [IYD], por lo que la tasa per cápita  $\mu_s \cong 3.08 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$ . Al considerar una población promedio  $H_M = 5000 \text{ células/mm}^3$  para un individuo sano, se deduce que la tasa constante de generación de células hepáticas sanas  $\beta_s \cong 15.4 \text{ células}/(\text{mm}^3 \times \text{día})$ . También es razonable suponer que aproximadamente el 10% de células hepáticas han sido infectadas, por lo que  $H_{s0} \cong 4500 \text{ células/mm}^3$  y  $H_{e0} \cong 500 \text{ células/mm}^3$ .

Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)	Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)
0 hrs.	6.61	$4.073803 \times 10^6$	29 hrs.	6.19	$1.548817 \times 10^6$
2 hrs.	6.74	$5.495409 \times 10^6$	34 hrs.	6.00	$1.000000 \times 10^6$
4 hrs.	6.76	$5.754399 \times 10^6$	2 días	6.15	$1.412538 \times 10^6$
7 hrs.	6.74	$5.495409 \times 10^6$	3 días	6.14	$1.380384 \times 10^6$
10 hrs.	6.81	$6.456542 \times 10^6$	4 días	5.81	$6.456542 \times 10^5$
14 hrs.	6.43	$2.691535 \times 10^6$	7 días	6.00	$1.000000 \times 10^6$
19 hrs.	6.19	$1.548817 \times 10^6$	9 días	6.10	$1.258925 \times 10^6$
24 hrs.	6.07	$1.174898 \times 10^6$	11 días	5.84	$6.918310 \times 10^5$

Tabla 5.10: Valores de la carga viral del paciente 1H (Neumann *et al.*, 1998 [PE2]).

Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)	Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)
0 hrs.	5.60	$3.98107 \times 10^5$	29 hrs.	3.84	$6.91831 \times 10^3$
2 hrs.	5.67	$4.67735 \times 10^5$	34 hrs.	3.69	$4.89779 \times 10^3$
7 hrs.	5.71	$5.12861 \times 10^5$	2 días	3.19	$1.54882 \times 10^3$
10 hrs.	4.82	$6.60693 \times 10^4$	3 días	3.30	$1.99526 \times 10^3$
14 hrs.	4.60	$3.98107 \times 10^4$	5 días	2.70	$5.01187 \times 10^2$
19 hrs.	4.26	$1.81970 \times 10^4$	7 días	2.70	$5.01187 \times 10^2$
24 hrs.	4.03	$1.07152 \times 10^4$	9 días	2.00	$1.00000 \times 10^2$

Tabla 5.11: Valores de la carga viral del paciente 3D (Neumann *et al.*, 1998 [PE2]).

### Diagnóstico de la evolución de la enfermedad del paciente 1H

Iniciando el descenso desde  $\beta_0 = (15.4, 5.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 1, 10, 20)^T$  y  $\eta_0 = (4500, 500, 700)^T$ , con la opción *EDO's no stiff* y con parámetros logaritmizados, se obtienen los resultados que se dan en las Tablas 5.12 y 5.13. Los intervalos de confianza se calcularon a un nivel del 95 % (Tabla 5.14), y son bastante razonables. Los resultados gráficos de la evolución de la enfermedad se muestran en las Figuras 5.9, 5.10, 5.11 y 5.12. La conclusión más importante que se obtiene al resultar el parámetro umbral  $R_0 > 1$ , es que se marca la tendencia hacia la **enfermedad crónica** para el paciente 1H.

Las componentes del punto de equilibrio de la dinámica de la enfermedad son:  $H_s^* = 1996.7$  células/mm<sup>3</sup>,  $H_e^* = 91.50$  células/mm<sup>3</sup>, y  $V^* = 39.546$  copias/ $\mu$ L, por lo que el nivel de la población de las células hepáticas sanas se mantiene muy por debajo del nivel normal supuesto (Figura 5.10). También se mantiene un nivel significativo de células infectadas (Figura 5.11), y una carga baja pero significativa del VHC (Figura 5.12).

Parám.	$k$	$\mu_e$	$p$	$\mu_V$	$V_0$	$R_0$
$\hat{\theta}$	$1.1715 \times 10^{-4}$	$1.0110 \times 10^{-1}$	$7.3784 \times 10^{-1}$	1.7071	5537.7	2.50

Tabla 5.12: Resultados de la estimación de parámetros del paciente 1H, Además,  $g(\hat{\theta}) = 6.7107 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 9.3213 \times 10^{-3}$ .

Tiempo ( $t$ )	Carga viral observada (copias/mL)	Carga viral diagnosticada (copias/mL)	Error
0 hrs.	$4.073803 \times 10^6$	$5.5377000 \times 10^6$	35.93 %
2 hrs.	$5.495409 \times 10^6$	$4.8388614 \times 10^6$	11.95 %
4 hrs.	$5.754399 \times 10^6$	$4.2432434 \times 10^6$	26.26 %
7 hrs.	$5.495409 \times 10^6$	$3.5117548 \times 10^6$	36.10 %
10 hrs.	$6.456542 \times 10^6$	$2.9362225 \times 10^6$	54.52 %
14 hrs.	$2.691535 \times 10^6$	$2.3548469 \times 10^6$	12.51 %
19 hrs.	$1.548817 \times 10^6$	$1.8455311 \times 10^6$	19.16 %
24 hrs.	$1.174898 \times 10^6$	$1.5040064 \times 10^6$	28.01 %
29 hrs.	$1.548817 \times 10^6$	$1.2753475 \times 10^6$	17.66 %
34 hrs.	$1.000000 \times 10^6$	$1.1227849 \times 10^6$	12.28 %
2 días	$1.412538 \times 10^6$	$9.1953800 \times 10^5$	34.90 %
3 días	$1.380384 \times 10^6$	$8.5300039 \times 10^5$	38.21 %
4 días	$6.456542 \times 10^5$	$8.5983288 \times 10^5$	33.17 %
7 días	$1.000000 \times 10^6$	$8.7165445 \times 10^5$	12.84 %
9 días	$1.258925 \times 10^6$	$8.4387371 \times 10^5$	32.97 %
11 días	$6.918310 \times 10^5$	$7.9486475 \times 10^5$	14.89 %

Tabla 5.13: Comparación de la carga viral observada y diagnosticada del paciente 1H. En general, los errores son razonables salvo en 10 horas que se dispara a 54.52 %.

Extremo inferior	Parámetros estimados	Extremo superior
$1.1714 \times 10^{-4}$	$\leq 1.1715 \times 10^{-4} \quad (k)$	$\leq 1.1717 \times 10^{-4}$
$1.0107 \times 10^{-1}$	$\leq 1.0110 \times 10^{-1} \quad (\mu_e)$	$\leq 1.0113 \times 10^{-1}$
$7.3759 \times 10^{-1}$	$\leq 7.3784 \times 10^{-1} \quad (p)$	$\leq 7.3809 \times 10^{-1}$
1.7068	$\leq 1.7071 \quad (\mu_V)$	$\leq 1.7074$
5 537.3	$\leq 5 537.7 \quad (V_0)$	$\leq 5 538.1$

Tabla 5.14: Intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados del paciente 1H.

Es importante notar que prácticamente se obtienen los mismos resultados de la Tabla 5.12, si el punto de inicio se elige como:

$$\beta_0 = (15.4, k, 3.08 \times 10^{-3}, 1, 10, 20)^T, \text{ con } 2.36 \times 10^{-6} \leq k \leq 1.19 \times 10^{-3}.$$

También se mantiene la tendencia hacia la enfermedad crónica para el paciente 1H, y que los valores estimados de  $\mu_e$ ,  $\mu_V$  y la carga viral inicial  $V_0$  varían muy poco, bajo las siguientes consideraciones:

1. Bajo el supuesto  $H_{s0} \cong 4\,500$  células/mm<sup>3</sup> y  $H_{e0} \cong 500$  células/mm<sup>3</sup>:
  - A) Si  $\mu_s \cong 3.08 \times 10^{-3}$  día<sup>-1</sup>, entonces  $7 \leq \beta_s \leq 150$ .
  - B) Si  $\beta_s \cong 15.4$ , entonces  $3.08 \times 10^{-4} \leq \mu_s \leq 7.08 \times 10^{-3}$ .
  - C) Si  $\beta_s \cong 50$ , entonces  $3.08 \times 10^{-4} \leq \mu_s \leq 2.30 \times 10^{-2}$ .
  - D) Si  $\beta_s \cong 100$ , entonces  $10^{-3} \leq \mu_s \leq 4.50 \times 10^{-2}$ .
2. Suponiendo  $\mu_s \cong 3.08 \times 10^{-3}$  día<sup>-1</sup> y  $\beta_s \cong 15.4$  células/(mm<sup>3</sup> × día):
  - A) Si  $H_{e0} \cong 250$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $500 \leq H_{s0} \leq 10\,000$ .
  - B) Si  $H_{e0} \cong 500$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $600 \leq H_{s0} \leq 10\,000$ .
  - C) Si  $H_{e0} \cong 1000$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $1000 \leq H_{s0} \leq 10\,000$ .

Reiniciando el descenso desde el punto  $\hat{\theta}$  de la Tabla 5.12 con parámetros logaritmizados, se obtienen casi los mismos resultados (véase, Tabla 5.15). En ambos casos, disminuye la norma del gradiente de  $g(\hat{\theta})$  pero se conserva el valor de la función, lo que confirma que se está próximo a un mínimo local  $\theta^*$  de la función objetivo  $g(\theta)$ .

EDO's	$k$	$\mu_e$	$p$	$\mu_V$	$V_0$	$R_0$
No stiff	$1.1767 \times 10^{-4}$	$1.0066 \times 10^{-1}$	$7.3549 \times 10^{-1}$	1.7071	5 537.3	2.52
Stiff	$1.1767 \times 10^{-4}$	$1.0066 \times 10^{-1}$	$7.3549 \times 10^{-1}$	1.7072	5 537.3	2.52

Tabla 5.15: Otros resultados de la estimación de parámetros del paciente 1H. Caso no stiff:  $g(\hat{\theta}) = 6.7108 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 1.8838 \times 10^{-4}$ . Caso stiff:  $g(\hat{\theta}) = 6.7108 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 1.8729 \times 10^{-4}$ .

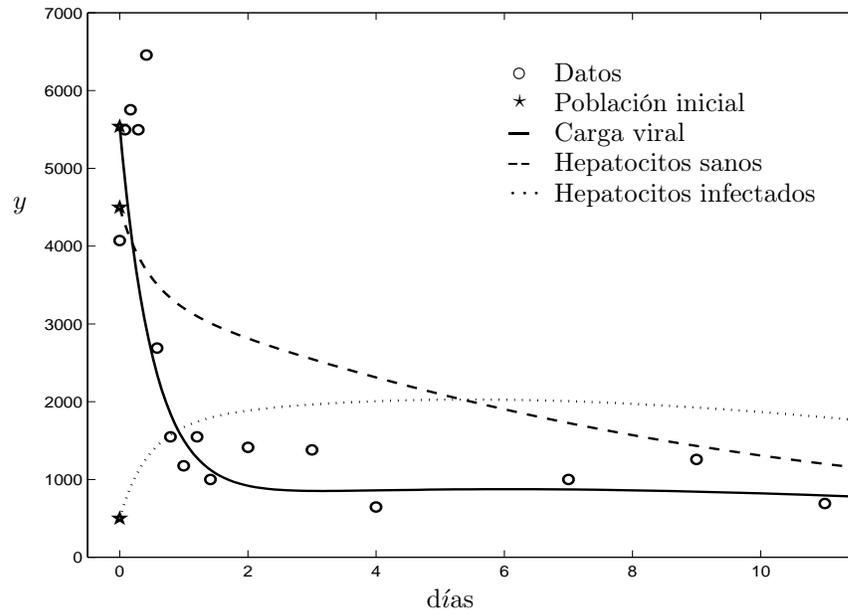


Figura 5.9: Resultados gráficos de la estimación de parámetros del paciente 1H.

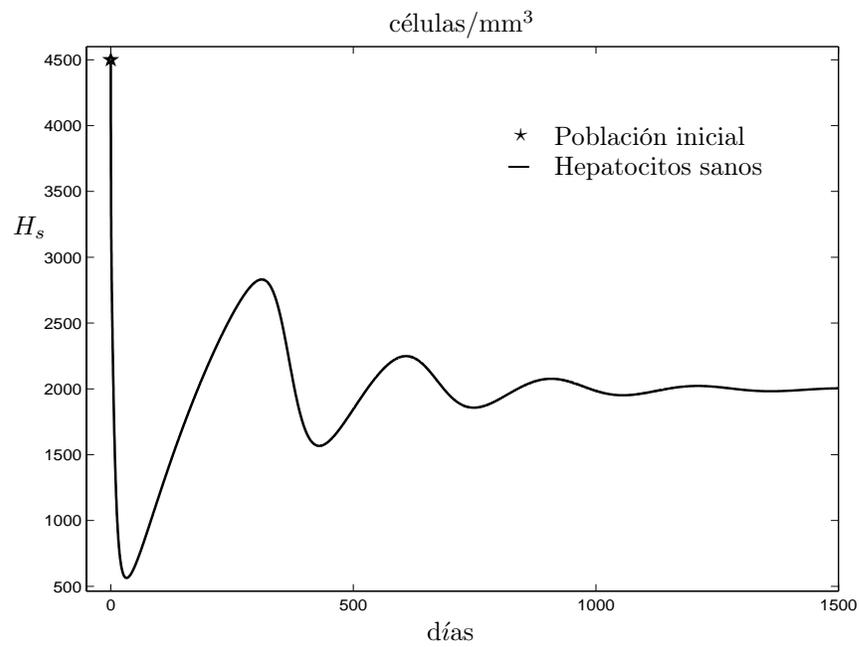


Figura 5.10: Evolución de los hepatocitos sanos del paciente 1H a 4 años.

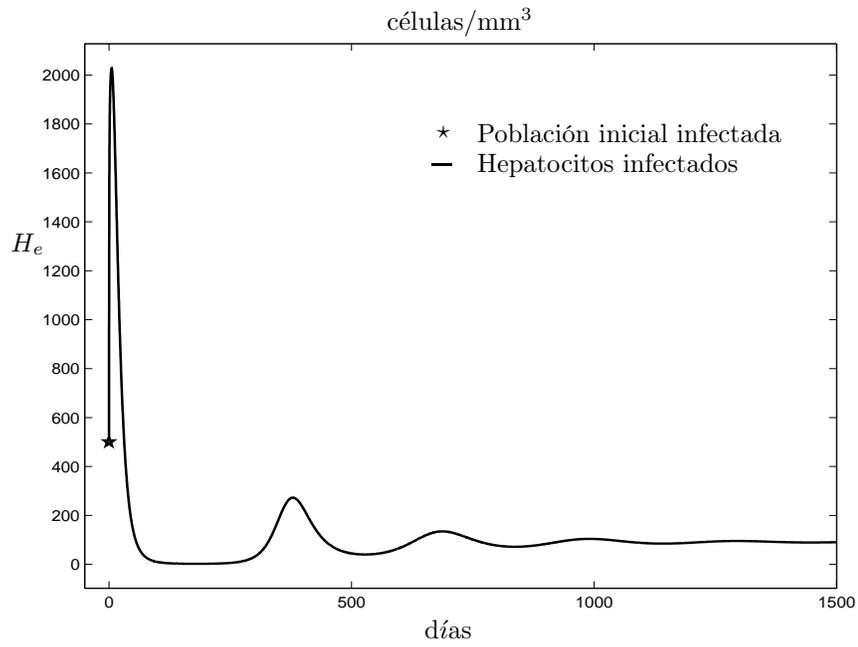


Figura 5.11: Evolución de los hepatocitos infectados del paciente 1H a 4 años.

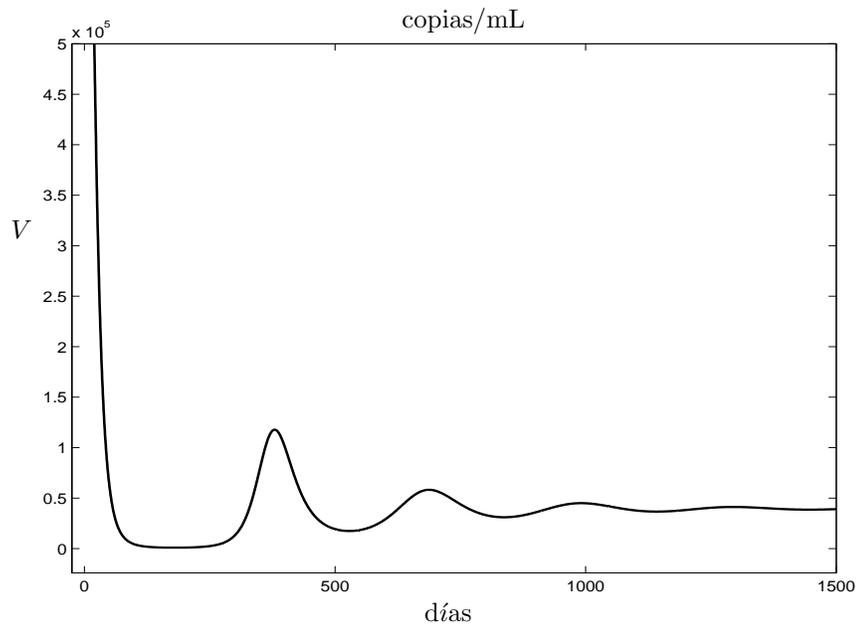


Figura 5.12: Evolución de la carga viral del paciente 1H a 4 años.

**Diagnóstico de la evolución de la enfermedad del paciente 3D**

Iniciando el descenso desde  $\beta_0 = (15.4, 8.0 \times 10^{-3}, 3.08 \times 10^{-3}, 1, 10, 20)^T$  y  $\eta_0 = (4\,500, 500, 700)^T$ , con la opción *EDO's no stiff* y parámetros logaritmizados, se obtienen los resultados que se dan en las Tablas 5.16 y 5.18. Los intervalos de confianza se calcularon a un nivel del 95 % (Tabla 5.19), y son bastante razonables. Los resultados gráficos de la evolución de la enfermedad se muestran en las Figuras 5.13, 5.14, 5.15 y 5.16. La conclusión más importante que se obtiene al resultar el parámetro umbral  $R_0 < 1$ , es que se marca la tendencia hacia la **curación** del paciente.

Es importante notar que la población de células hepáticas sanas recupera su nivel normal supuesto de 5 000 células/mm<sup>3</sup> (Figura 5.14), mientras que la población de células infectadas y la carga viral son eliminados en aproximadamente 20 días (Figuras 5.15 y 5.16, respectivamente).

Parám.	$k$	$\mu_e$	$p$	$\mu_V$	$V_0$	$R_0$
$\hat{\theta}$	$1.0358 \times 10^{-2}$	$4.2007 \times 10^{-1}$	$4.1249 \times 10^{-3}$	4.0493	432.36	0.13

Tabla 5.16: Resultados de la estimación de parámetros del paciente 3D. Además,  $g(\hat{\theta}) = 6.6828 \times 10^{-1}$  y  $\|\nabla g(\hat{\theta})\|_2 = 1.1475 \times 10^{-3}$ .

Los resultados de la Tabla 5.16 prácticamente no cambian si se elige el punto de inicio como:

$$\beta_0 = (15.4, k, 3.08 \times 10^{-3}, 1, 10, 20)^T, \text{ con } 7.88 \times 10^{-4} \leq k \leq 7.12 \times 10^{-2}.$$

También se mantiene la tendencia hacia la curación del paciente, y que los valores de  $\mu_e$ ,  $\mu_V$  y  $V_0$  varían muy poco, bajo las siguientes consideraciones:

1. Bajo el supuesto  $H_{s0} \cong 4\,500$  células/mm<sup>3</sup> y  $H_{e0} \cong 500$  células/mm<sup>3</sup>:
  - A) Si  $\mu_s \cong 3.08 \times 10^{-3}$  día<sup>-1</sup>, entonces  $1 \leq \beta_s \leq 200$ .
  - B) Si  $\beta_s \cong 15.4$ , entonces  $3.08 \times 10^{-4} \leq \mu_s \leq \times 10^{-2}$ .
  - C) Si  $\beta_s \cong 50$ , entonces  $10^{-3} \leq \mu_s \leq 9.80 \times 10^{-3}$ .
  - D) Si  $\beta_s \cong 100$ , entonces  $10^{-2} \leq \mu_s \leq 9.80 \times 10^{-2}$ .
2. Suponiendo  $\mu_s \cong 3.08 \times 10^{-3}$  día<sup>-1</sup> y  $\beta_s \cong 15.4$  células/(mm<sup>3</sup> × día):
  - A) Si  $H_{e0} \cong 250$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $500 \leq H_{s0} \leq 8\,000$ .

B) Si  $H_{e0} \cong 500$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $600 \leq H_{s0} \leq 8000$ .

C) Si  $H_{e0} \cong 1000$  células/mm<sup>3</sup>, entonces  $1000 \leq H_{s0} \leq 8000$ .

Por otro lado, al reiniciar el descenso desde el punto  $\hat{\theta}$  de la Tabla 5.16 y con menor tolerancia en la resolución del sistema de EDO's (5.1), se obtienen los mismos valores de  $\hat{\theta}$  y  $g(\hat{\theta})$  a cinco dígitos significativos. Sin embargo, cambian los valores de la norma del gradiente de  $g(\hat{\theta})$  (Tabla 5.17).

Opciones	<i>EDO's stiff</i>		<i>EDO's no stiff</i>	
	P. log.	P. no log.	P. log.	P. no log.
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	$3.7526 \times 10^{-4}$	$3.6247 \times 10^{-2}$	$2.6825 \times 10^{-4}$	$2.9257 \times 10^{-2}$

Tabla 5.17: Normas del gradiente de la estimación de parámetros del paciente 3D. Estos resultados confirman que  $\hat{\theta}$  es una buena aproximación de un mínimo local  $\theta^*$  de la función objetivo  $g(\theta)$ . P. log.: parámetros logaritmizados. P. no log.: parámetros no logaritmizados.

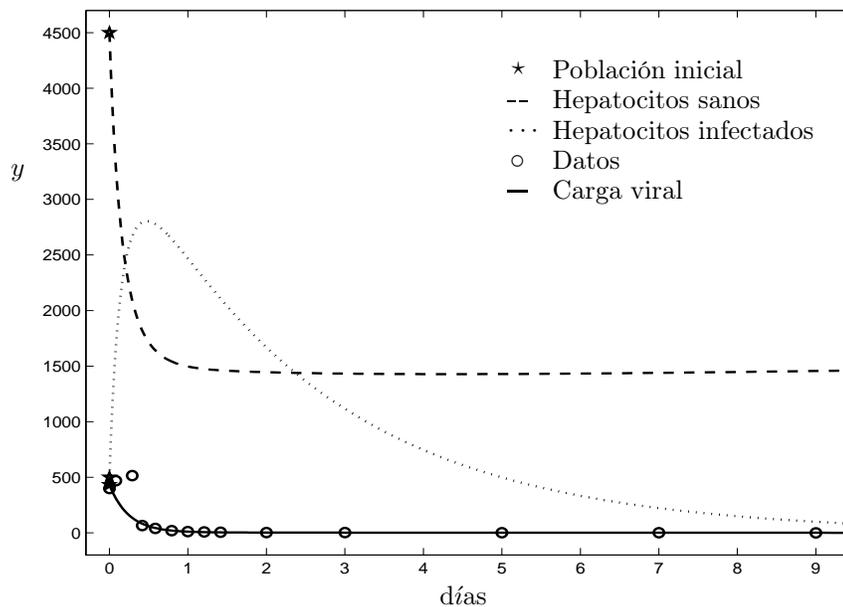


Figura 5.13: Resultados gráficos de la estimación de parámetros del paciente 3D.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral observada (copias/mL)	Carga viral diagnosticada (copias/mL)	Error
0 hrs.	$3.98107 \times 10^5$	$4.3236000 \times 10^5$	8.60 %
2 hrs.	$4.67735 \times 10^5$	$3.0891887 \times 10^5$	33.95 %
7 hrs.	$5.12861 \times 10^5$	$1.3422551 \times 10^5$	73.83 %
10 hrs.	$6.60693 \times 10^4$	$8.2025426 \times 10^4$	24.15 %
14 hrs.	$3.98107 \times 10^4$	$4.3177886 \times 10^4$	8.46 %
19 hrs.	$1.81970 \times 10^4$	$2.0140876 \times 10^4$	10.68 %
24 hrs.	$1.07152 \times 10^4$	$1.0142509 \times 10^4$	5.34 %
29 hrs.	$6.91831 \times 10^3$	$5.7353900 \times 10^3$	17.10 %
34 hrs.	$4.89779 \times 10^3$	$3.7338801 \times 10^3$	23.76 %
2 días	$1.54882 \times 10^3$	$2.0148035 \times 10^3$	30.09 %
3 días	$1.99526 \times 10^3$	$1.2646520 \times 10^3$	36.62 %
5 días	$5.01187 \times 10^2$	$5.6352928 \times 10^2$	12.44 %
7 días	$5.01187 \times 10^2$	$2.5154822 \times 10^2$	49.81 %
9 días	$1.00000 \times 10^2$	$1.1232047 \times 10^2$	12.32 %

Tabla 5.18: Comparación de la carga viral observada y diagnosticada del paciente 3D. Los errores son razonables salvo las cargas virales de las 7 horas y de 7 días, que alcanzan 73.83 y 49.81 %, respectivamente.

Extremo inferior	Parámetros estimados	Extremo superior
$1.0346 \times 10^{-2}$	$\leq 1.0358 \times 10^{-2}$ ( $k$ )	$\leq 1.0370 \times 10^{-2}$
$4.1997 \times 10^{-1}$	$\leq 4.2007 \times 10^{-1}$ ( $\mu_e$ )	$\leq 4.2017 \times 10^{-1}$
$4.1044 \times 10^{-3}$	$\leq 4.1249 \times 10^{-3}$ ( $p$ )	$\leq 4.1454 \times 10^{-3}$
4.0472	$\leq 4.0493$ ( $\mu_V$ )	$\leq 4.0514$
431.88	$\leq 432.36$ ( $V_0$ )	$\leq 432.84$

Tabla 5.19: Intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados del paciente 3D.

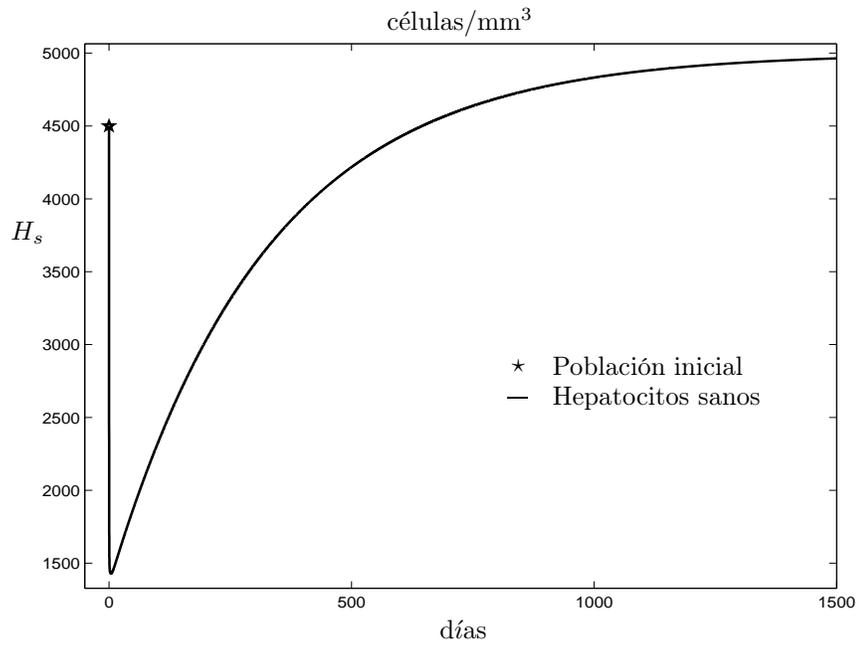


Figura 5.14: Evolución de los hepatocitos sanos del paciente 3D a 4 años.

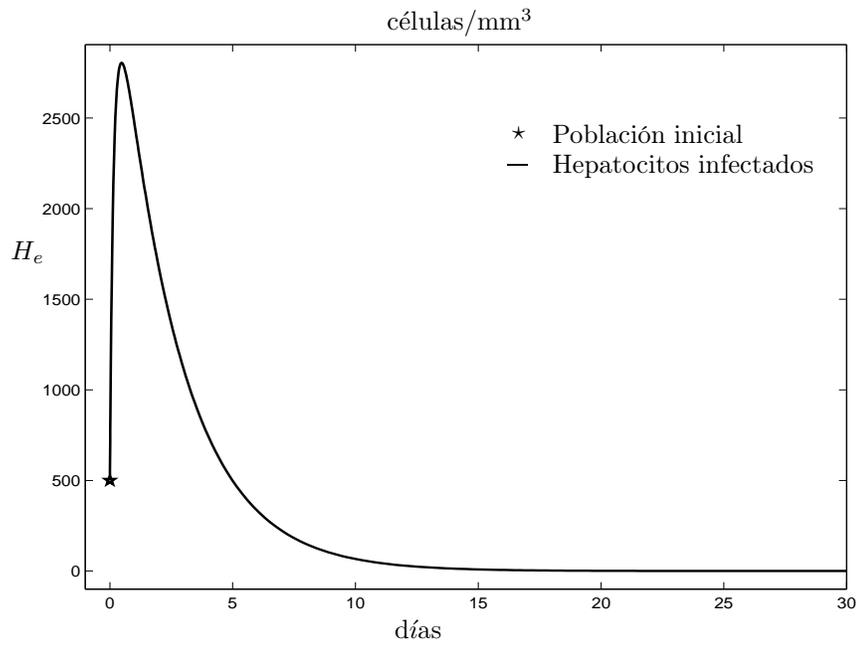


Figura 5.15: Evolución de los hepatocitos infectados del paciente 3D a 30 días.

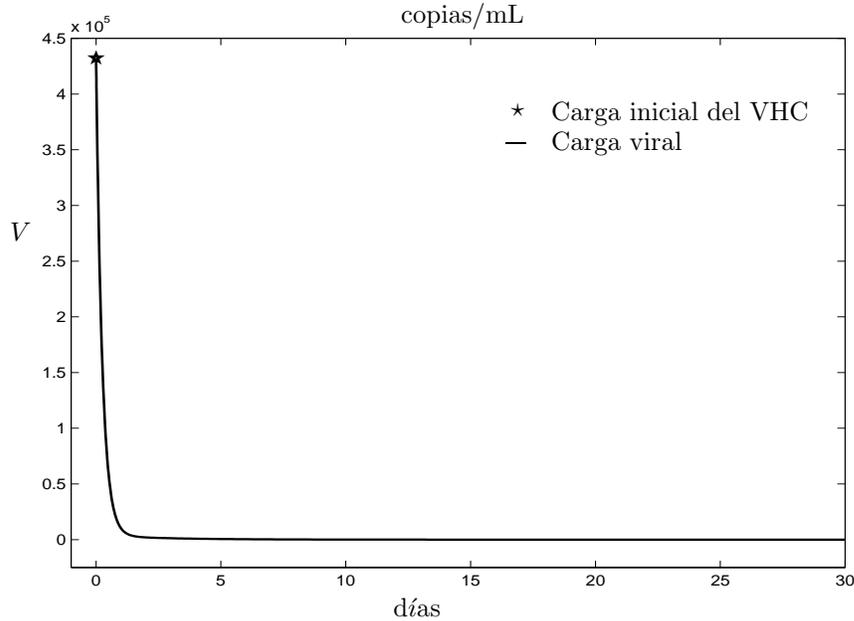


Figura 5.16: Decaimiento de la carga viral del paciente 3D a 30 días.

### 5.2.6. Conclusiones

Las conclusiones más importantes son:

**Conclusión 5.2.2.** *Es completamente factible mediante la simulación numérica, el monitoreo de dos de las variables (carga viral y daño hepático) más relevantes de la dinámica de la hepatitis C, si se dispone de:*

- A) *Un número razonable de mediciones de la carga viral.*
- B) *Una propuesta de condiciones iniciales pretratamiento del daño hepático (propuesta donde la clínica juega un papel central).*

*Sin la necesidad de efectuar biopsia alguna (que como se dijo antes, únicamente evalúa el daño hepático pero no mide la carga viral).*

*Monitoreo, que por eso mismo, no tiene ninguno de los inconvenientes que conllevan todas las biopsias (percutánea, laparoscópica e intravenosa) hasta ahora empleadas, como es el dolor, los riesgos a contraer infecciones oportunistas, confiabilidad, entre otros.*

A reserva de realizar investigación de campo para calibrar variables y validación, esta propuesta para el monitoreo de la evolución de la carga viral, y en especial, del daño hepático, constituye una alternativa novedosa, valiosa y prometedora para realizar el seguimiento de la enfermedad causada por el VHC.

Finalmente, es importante decir que esta forma de abordar el problema es original, ya que por ejemplo, Perelson *et al.* (1996) [PE3], Neumann *et al.* (1998) [PE2] y Layden *et al.* (2003) [PE6], usan una técnica distinta que se le llamará **método de Perelson** (véase Prefacio y Sección 5.5), para estimar algunos parámetros del modelo reducido (5.1).

### 5.3. Dinámica del VHC con carga viral y ALT

#### 5.3.1. Modelo reducido con ALT

Los médicos generalmente evalúan el nivel de concentración en la sangre de algunas enzimas producidas por el hígado como las ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, entre otras, para conocer el estado del hígado de una persona. Las enzimas ALT y AST son indicadores sensibles del daño hepático. Algunas veces las concentraciones pueden ser normales a pesar de haber daño hepático, pero por lo general son elevadas cuando el daño es agudo (Informe de PKID, 2004 [INF]). Como en el modelo reducido a tres poblaciones (5.1) no se contemplan explícitamente enzimas como ALT y AST, esto generó dudas sobre los resultados obtenidos con el modelo de parte del equipo médico que participa en el seminario. Con el objetivo de investigar la influencia de las enzimas ALT en la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido, se consideró el modelo básico de la dinámica viral con ALT que reportan Ribeiro *et al.* (2003) [PE4] el cual está dado por el sistema de ecuaciones

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= kH_sV - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= pH_e - \mu_V V \\ \dot{A} &= \beta_A + \alpha_s H_s + \alpha_e H_e - \mu_A A \end{aligned} \right\} \quad (5.14)$$

con valores iniciales:

$$y_0 = (H_{s0}, H_{e0}, V_0, A_0)^T.$$

Las primeras tres ecuaciones del modelo (5.14) corresponden al modelo reducido (5.1). La cuarta ecuación describe la dinámica del nivel de concentración de las enzimas ALT ( $A$ ) por litro de sangre (UI/L), bajo el supuesto que en un individuo sano son liberadas por los hepatocitos sanos a una tasa constante  $\alpha_s$  por célula, y por tejidos extra-hepáticos a una tasa constante  $\beta_A$ , y eliminadas a una tasa per cápita  $\mu_A$ . Durante la infección por el VHC, se supone que las enzimas ALT también son liberadas por células hepáticas enfermas a una tasa constante  $\alpha_e$  por célula.

Ribeiro *et al.* (2003) [PE4] usaron el modelo (5.14) para analizar el nivel de ALT en pacientes infectados por el VHC bajo tratamiento, aplicando el método de Perelson (Neumann *et al.*, 1998 [PE2]) descrito en la Sección 5.2. En Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALR], se hizo un estudio cualitativo y experimental del modelo básico de la dinámica viral con ALT (5.14), que a continuación se resume.

El modelo básico de la dinámica viral con ALT tiene el mismo parámetro umbral  $R_0$  del modelo reducido para la dinámica de la hepatitis C (5.1), y que si  $\mu_e \geq \mu_s$ , entonces la dinámica del sistema (5.14) también está restringida al subconjunto invariante positivo  $\Omega \subseteq \mathbb{R}_+^4$ :

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_e, V, A)^T \in \mathbb{R}_+^4 \left| \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, 0 \leq H_e \leq H_M, H_s + H_e \leq H_M, \\ 0 \leq V \leq V_M \text{ y } 0 \leq A \leq A_M \end{array} \right. \right\},$$

donde  $H_M = \beta_s/\mu_s$  y  $V_M = (p/\mu_V) H_M$  como en el modelo reducido.

En Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALR], se prueba la siguiente proposición:

**Proposición 5.3.1.** *Bajo el supuesto de que  $\mu_e \geq \mu_s$ :*

A) *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces el sistema (5.14) tiene un solo estado de equilibrio admisible en  $\Omega$ , el trivial*

$$I_0 = \left( \frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0, \frac{\beta_A}{\mu_A} + \frac{\alpha_s \beta_s}{\mu_A \mu_s} \right)^T, \quad (5.15)$$

*el cual es globalmente asintóticamente estable.*

B) *Si  $R_0 > 1$ , entonces el sistema (5.14) tiene dos estados de equilibrio admisibles en  $\Omega$ :*

*i) El trivial  $I_0$  dado en (5.15) que es ahora inestable.*

ii) El no trivial  $I_1 = (H_s^*, H_e^*, V^*, A^*)^T$ , que es localmente asintóticamente estable, y está en el interior de  $\Omega$  si  $\mu_e > \mu_s$ , donde

$$H_s^* = \frac{\beta_s}{\mu_s R_0}, \quad H_e^* = \frac{\beta_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1), \quad V^* = \frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1)$$

y

$$A^* = \frac{1}{\mu_A R_0} \left( \beta_A R_0 + \frac{\alpha_s \beta_s}{\mu_s} + \frac{\alpha_e \beta_s}{\mu_e} (R_0 - 1) \right).$$

El estado de equilibrio  $I_1$  corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.  $A_0^* = \beta_A/\mu_A + \alpha_s \beta_s/\mu_A \mu_s$  es el nivel promedio de concentración que alcanzan las enzimas ALT en un individuo sano.

*Demostración.* Ésta es similar a la prueba dada a la Proposición 5.2.1. Más detalles en Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALR].  $\square$

### 5.3.2. Estimación numérica de los parámetros

#### Identificabilidad

También en este caso, todos los parámetros en el modelo son no negativos, por lo que el espacio de parámetros admisibles  $\Theta$  lo definen los vectores positivos de la forma:

$$\theta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V, \beta_A, \alpha_s, \alpha_e, \mu_A, H_{s0}, H_{e0}, V_0, A_0)^T.$$

Bajo el supuesto de que solo se cuenta con un número suficiente de observaciones de la carga viral  $V$  y del nivel de ALT  $A$ , dados por la tabla

$$\mathbb{T} = \left\{ (t_i, V_i, A_i)^T \in [t_0, T] \times \mathbb{R}^2 \left| \begin{array}{l} V_i = V(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_{i1}, \text{ y} \\ A_i = A(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_{i2}, \quad i = 0 : m \end{array} \right. \right\}$$

donde  $\varepsilon_{ij} \in \mathbb{R}$  son errores de observaciones como en la Tabla 1.25, la función objetivo  $g(\theta)$  se reduce en este caso a

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_{i1} (V_i - V(t_i; t_0, \eta, \beta))^2 + \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_{i2} (A_i - A(t_i; t_0, \eta, \beta))^2 \quad (5.16)$$

donde  $\eta = (H_{s0}, H_{e0}, V_0, A_0)^T$ ,  $\beta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V, \beta_A, \alpha_s, \alpha_e, \mu_A)^T$  y  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T$ . Los pesos  $w_{ij}$  se calculan de acuerdo con las fórmulas (5.12).

El modelo reducido con ALT (5.14), también es lineal respecto al vector de parámetros  $\beta$ , y se satisfacen casi todas las condiciones del Teorema 4.5.1, salvo la desigualdad (4.4) que tampoco se ha comprobado para este caso. Sin embargo, las evidencias numéricas muestran que el problema de Min Q's correspondiente es identificable, es decir, existe un  $\theta^* \in \Theta$  tal que  $g(\theta^*) \leq g(\theta)$  para toda  $\theta$  en una vecindad de  $\theta^*$  de radio  $r > 0$ . También, es razonable suponer que  $\theta^*$  está en el interior del espacio  $\Theta$ .

### Comparación de los modelos

Se hizo un estudio comparativo del modelo reducido a tres poblaciones (5.1) con el modelo básico de la dinámica viral con ALT (5.14), mediante la estimación numérica de los parámetros correspondientes. Se estimaron los parámetros  $k, \mu_e, p, \mu_V, \beta_A, \alpha_s, \alpha_e, \mu_A, V_0$  y  $A_0$ . Por consiguiente, también la estimación del parámetro umbral  $R_0$  por cada modelo. Se reportan dos casos, cuando teóricamente hay cura de la hepatitis C y cuando no la hay, en que se generaron 17 datos en cada caso con el modelo básico de la dinámica viral con ALT, en un lapso de tiempo de 0 a 30 días. A los datos generados se les perturbó con un ruido del orden del 10% en los valores numéricos obtenidos para la carga viral  $V$  y para el nivel de ALT  $A$ , con distribución normal de acuerdo con la fórmula (5.13). Se consideraron conocidos los parámetros  $\beta_s, \mu_s, H_{s0}$  y  $H_{e0}$ . Los parámetros usados para generar datos se dedujeron en Avendaño *et al.* (2002) [AVN], y en Neumann *et al.* (1998) [PE2], entre otros.

### Caso cuando teóricamente hay cura

Los datos se generaron usando las condiciones iniciales:

$$\begin{aligned} H_{s0} &= 4\,300 \text{ células/mm}^3, & H_{e0} &= 700 \text{ células/mm}^3 \\ V_0 &= 600 \text{ UI}/\mu\text{L}, & A_0 &= 8.5 \times 10^{-5} \text{ UI}/\mu\text{L} \end{aligned}$$

y valores de los parámetros que se muestran en la Tabla 5.20. Los datos generados y perturbados se presentan en las Tablas 5.21 y 5.22.

Con los parámetros iniciales:

$$\beta_0 = (15.4, 4.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 0.18, 3.0, 7.0)^T \text{ y } \eta_0 = (4\,300, 700, 850)^T,$$

se minimizó la función objetivo (5.11) del modelo reducido (5.1), y con

$$\begin{aligned} \beta_0 &= (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 0.3, 6.0, 6.0, 6.0 \times 10^{-5}, 8.0 \times 10^{-8}, \\ &8.5 \times 10^{-8}, 5.0)^T \text{ y } \eta_0 = (4\,300, 700, 800, 4.0 \times 10^{-5})^T, \end{aligned}$$

se minimizó la función objetivo (5.16) del modelo básico con ALT (5.14). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.23.

$\beta_s = 15.4 \text{ células/mm}^3 \times \text{día}$	$\mu_V = 5.83 \text{ día}^{-1}$
$k = 1.2 \times 10^{-5} \text{ }\mu\text{L/UI} \times \text{día}$	$\beta_A = 2.4 \times 10^{-5} \text{ UI}/\mu\text{L} \times \text{día}$
$\mu_s = 3.08 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$	$\alpha_s = 2.0 \times 10^{-8} \text{ UI/células} \times \text{día}$
$\mu_e = 0.14 \text{ día}^{-1}$	$\alpha_e = 2.1 \times 10^{-8} \text{ UI/células} \times \text{día}$
$p = 5.0 \text{ UI/células} \times \text{día}$	$\mu_A = 2.75 \text{ día}^{-1}$

Tabla 5.20: Parámetros usados para generar datos en el caso cuando teóricamente hay cura.

### Caso endémico

También se generaron datos con un ruido del orden del 10 % usando los valores de los parámetros:

$$k = 2.8 \times 10^{-5} \text{ }\mu\text{L/UI} \times \text{día}, p = 10.0 \text{ UI/células} \times \text{día}, \mu_A = 0.65 \text{ día}^{-1},$$

y los demás como en la Tabla 5.20, junto con las condiciones iniciales:

$$H_{s0} = 4300 \text{ células/mm}^3, \quad H_{e0} = 700 \text{ células/mm}^3, \\ V_0 = 1200 \text{ UI}/\mu\text{L}, \quad \text{y} \quad A_0 = 1.5 \times 10^{-4} \text{ UI}/\mu\text{L}.$$

Los datos obtenidos se muestran en la cuarta y quinta columna de la Tabla 5.21. Con los parámetros iniciales:

$$\beta_0 = (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 0.5, 12.0, 4.0)^T \text{ y } \eta_0 = (4300, 700, 2000)^T,$$

se minimizó la función objetivo (5.11) del modelo reducido (5.1), y con

$$\beta_0 = (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 0.5, 15.0, 10.0, 8.5 \times 10^{-5}, 8.0 \times 10^{-7}, \\ 8.5 \times 10^{-7}, 1.0)^T \text{ y } \eta_0 = (4300, 700, 2000, 4.0 \times 10^{-3})^T,$$

se minimizó la función objetivo (5.16) del modelo (5.14). Los resultados obtenidos en este caso se muestran en la Tabla 5.24.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral (UI/ $\mu$ L)	Nivel de ALT (UI/ $\mu$ L)	Carga viral (UI/ $\mu$ L)	Nivel de ALT (UI/ $\mu$ L)
	Datos generados		Datos con ruido	
0 hrs.	600.00000	$8.5000000 \times 10^{-5}$	599.21655	$8.8011935 \times 10^{-5}$
2 hrs.	599.13938	$7.6872297 \times 10^{-5}$	605.70219	$9.7871072 \times 10^{-5}$
4 hrs.	596.78476	$7.0397131 \times 10^{-5}$	619.68974	$7.3913494 \times 10^{-5}$
8 hrs.	589.73415	$6.1122707 \times 10^{-5}$	554.47836	$6.1249664 \times 10^{-5}$
16 hrs.	572.52447	$5.1437264 \times 10^{-5}$	616.67838	$3.7836110 \times 10^{-5}$
24 hrs.	554.80778	$4.7439360 \times 10^{-5}$	554.35714	$5.1511736 \times 10^{-5}$
2 días	504.36313	$4.4452141 \times 10^{-5}$	566.47558	$4.8713162 \times 10^{-5}$
3 días	458.36466	$4.3732727 \times 10^{-5}$	489.77345	$3.9469354 \times 10^{-5}$
4 días	416.46906	$4.3149689 \times 10^{-5}$	417.30404	$4.7739955 \times 10^{-5}$
6 días	343.61971	$4.2233054 \times 10^{-5}$	287.47314	$3.6140239 \times 10^{-5}$
8 días	283.33638	$4.1487945 \times 10^{-5}$	251.30972	$4.0274264 \times 10^{-5}$
10 días	233.51473	$4.0881460 \times 10^{-5}$	239.31993	$3.4791499 \times 10^{-5}$
14 días	158.44689	$3.9991402 \times 10^{-5}$	166.82857	$4.1364990 \times 10^{-5}$
18 días	107.41708	$3.9415146 \times 10^{-5}$	114.72336	$3.5187709 \times 10^{-5}$
22 días	72.790494	$3.9051718 \times 10^{-5}$	74.862929	$3.6187966 \times 10^{-5}$
26 días	49.319184	$3.8832315 \times 10^{-5}$	47.657901	$4.2602004 \times 10^{-5}$
30 días	33.418167	$3.8710187 \times 10^{-5}$	31.829646	$3.8977087 \times 10^{-5}$

Tabla 5.21: Datos generados con el modelo básico de la dinámica viral con ALT y perturbados con un ruido del orden del 10%, en el caso en que teóricamente hay cura.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral (UI/ $\mu$ L)	Nivel de ALT (UI/ $\mu$ L)	Carga viral (UI/ $\mu$ L)	Nivel de ALT (UI/ $\mu$ L)
	Datos generados		Datos con ruido	
0 hrs.	1 200.0000	$1.5000000 \times 10^{-4}$	1 268.2680	$1.4616532 \times 10^{-4}$
2 hrs.	1 201.6374	$1.5219997 \times 10^{-4}$	1 024.3797	$1.4863843 \times 10^{-4}$
4 hrs.	1 205.1632	$1.5427133 \times 10^{-4}$	1 379.1295	$1.4885679 \times 10^{-4}$
8 hrs.	1 215.1633	$1.5805405 \times 10^{-4}$	1 329.4968	$1.4237364 \times 10^{-4}$
16 hrs.	1 239.1098	$1.6434827 \times 10^{-4}$	1 114.2368	$1.5215289 \times 10^{-4}$
24 hrs.	1 263.8972	$1.6922095 \times 10^{-4}$	1 313.1741	$1.7070988 \times 10^{-4}$
2 días	1 335.9149	$1.7778316 \times 10^{-4}$	1 395.1833	$1.6089547 \times 10^{-4}$
3 días	1 402.5733	$1.8068636 \times 10^{-4}$	1 287.3218	$1.7588720 \times 10^{-4}$
4 días	1 462.5303	$1.8059034 \times 10^{-4}$	1 606.7851	$1.7122429 \times 10^{-4}$
6 días	1 557.9190	$1.7621537 \times 10^{-4}$	1 561.2633	$1.5852432 \times 10^{-4}$
8 días	1 615.5470	$1.6955522 \times 10^{-4}$	1 423.9615	$1.5165183 \times 10^{-4}$
10 días	1 633.0533	$1.6210662 \times 10^{-4}$	1 434.2589	$1.6143830 \times 10^{-4}$
14 días	1 558.0519	$1.4677210 \times 10^{-4}$	1 517.3709	$1.6076632 \times 10^{-4}$
18 días	1 378.9073	$1.3233172 \times 10^{-4}$	1 217.8759	$1.2623646 \times 10^{-4}$
22 días	1 154.2961	$1.1979427 \times 10^{-4}$	1 001.9940	$1.3094972 \times 10^{-4}$
26 días	929.14197	$1.0956241 \times 10^{-4}$	1 004.0056	$1.1210016 \times 10^{-4}$
30 días	728.35205	$1.0161230 \times 10^{-4}$	749.43799	$1.1663992 \times 10^{-4}$

Tabla 5.22: Datos generados con el modelo básico de la dinámica viral con ALT y perturbados con un ruido del orden del 10%, en el caso endémico. En la estimación de parámetros no se usó el dato que corresponde a dos horas en ambos modelos.

Parám.	V. Exactos	V. Est <sup>mr</sup>	Error	V. Est <sup>ALT</sup>	Error
$k$	$1.2 \times 10^{-5}$	$1.6307 \times 10^{-5}$	35.89 %	$7.7928 \times 10^{-6}$	35.06 %
$\mu_e$	0.14	0.15470	10.50 %	0.12598	10.01 %
$p$	5.0	4.0459	19.08 %	5.0183	0.37 %
$\mu_V$	5.83	4.7666	18.24 %	5.8456	0.27 %
$R_0$	0.36756	0.44736	21.71 %	0.26552	27.76 %
$V_0$	600	605.92	0.99 %	603.90	0.65 %
$A_0$	$8.5 \times 10^{-5}$	--	--	$9.8038 \times 10^{-5}$	15.34 %
$g(\hat{\theta})$	--	$4.6195 \times 10^{-2}$	--	$1.5469 \times 10^{-1}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$5.4413 \times 10^{-3}$	--	$3.6773 \times 10^{-2}$	--

Tabla 5.23: Caso cuando teóricamente hay cura: modelo reducido vs. modelo básico de la dinámica viral con ALT. V. Est<sup>mr</sup>: valores de los parámetros estimados con el modelo reducido. V. Est<sup>ALT</sup>: valores estimados con el modelo de la dinámica viral con ALT.

Parám.	V. Exactos	V. Est <sup>mr</sup>	Error	V. Est <sup>ALT</sup>	Error
$k$	$2.8 \times 10^{-5}$	$2.3283 \times 10^{-5}$	16.85 %	$2.3320 \times 10^{-5}$	16.71 %
$\mu_e$	0.14	0.13574	3.04 %	0.13582	2.99 %
$p$	10.0	6.4054	35.95 %	6.3848	36.15 %
$\mu_V$	5.83	3.5962	38.32 %	3.5858	38.49 %
$R_0$	1.7153	1.5276	10.94 %	1.5286	10.88 %
$V_0$	1 200	1 309.5	9.12 %	1 309.6	9.13 %
$A_0$	$1.5 \times 10^{-4}$	--	--	$1.4275 \times 10^{-4}$	4.83 %
$g(\hat{\theta})$	--	$4.0793 \times 10^{-2}$	--	$6.0045 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$3.9346 \times 10^{-4}$	--	$1.0386 \times 10^{-4}$	--

Tabla 5.24: Caso endémico: modelo reducido vs. modelo básico de la dinámica viral con ALT. V. Est<sup>mr</sup>: valores de los parámetros estimados con el modelo reducido. V. Est<sup>ALT</sup>: valores estimados con el modelo de la dinámica viral con ALT.

### 5.3.3. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas son las siguientes:

**Conclusión 5.3.1.** *La precisión de los parámetros  $k$ ,  $\mu_e$ ,  $p$ ,  $\mu_V$  y  $V_0$  estimados por el modelo básico de la dinámica viral con ALT (5.14) son relativamente mejores que los estimados por el modelo reducido (5.1), en el caso cuando teóricamente hay cura (Tabla 5.23), pero en el caso endémico son prácticamente las mismas (Tabla 5.24). En ambos casos, se obtiene la misma precisión para el parámetro umbral  $R_0$ . Así que incorporar la ecuación adicional que describe la dinámica del nivel de las enzimas ALT en el modelo reducido, no influye significativamente en la estimación de los parámetros involucrados para determinar el parámetro umbral, ni mejora la estimación de dicho parámetro umbral. Los intervalos de confianza al 95% de los parámetros relacionados con las enzimas ALT se obtienen con extremos negativos, el cual contradice el hecho de que todos los parámetros involucrados son positivos (Alavez-Ramírez et al., 2006 [ALR]).*

## 5.4. Modelo adimensionado del VHC

### 5.4.1. Modelo reducido y adimensionado

Con el objetivo de investigar la posibilidad de mejorar la estimación de los parámetros del modelo reducido a tres poblaciones (5.1), se realizó un estudio cualitativo y experimental del modelo adimensionado para la dinámica de la hepatitis C, dado por:

$$\left. \begin{aligned} \dot{h}_s &= 1 - k^* h_s v - h_s \\ \dot{h}_e &= k^* h_s v - \mu_e^* h_e \\ \dot{v} &= p^* h_e - \mu_V^* v \end{aligned} \right\} \quad (5.17)$$

con valores iniciales:  $y_0 = (h_{s0}, h_{e0}, v_0)^T$ .

El modelo adimensionado (5.17) se obtiene del modelo reducido a tres poblaciones (5.1) al introducir las transformaciones<sup>1</sup>

$$h_s = \frac{H_s}{H_M}, \quad h_e = \frac{H_e}{H_M}, \quad v = \frac{V}{V_{\max}} \quad \text{y} \quad \tau = \mu_s t.$$

<sup>1</sup>Nótese que se trata de un reescalamiento en las variables que no modifican las cualidades del sistema, sólo cambian las unidades a través de las que aquellas se miden.

Por lo que

$$k^* = \frac{kV_{\max}}{\mu_s}, \quad \mu_e^* = \frac{\mu_e}{\mu_s}, \quad p^* = \frac{pH_M}{\mu_s V_{\max}}, \quad \mu_V^* = \frac{\mu_V}{\mu_s} \quad \text{y} \quad V_{\max} \leq V_M.$$

En Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALG], se prueba que si  $\mu_e^* \geq 1$ , entonces la dinámica del sistema (5.17) está restringida al subconjunto positivamente invariante  $\Omega \subseteq \mathbb{R}_+^3$ :

$$\Omega = \left\{ (h_s, h_e, v)^T \in \mathbb{R}_+^3 \left| \begin{array}{l} 0 \leq h_s \leq 1, \quad 0 \leq h_e \leq 1, \\ 0 \leq h_s + h_e \leq 1 \quad \text{y} \quad 0 \leq v \leq V_M/V_{\max} \end{array} \right. \right\}.$$

El parámetro umbral del modelo adimensionado, está dado por

$$R_0 = \frac{k^* p^*}{\mu_e^* \mu_V^*}.$$

En este caso, se prueba el siguiente resultado:

**Proposición 5.4.1.** *Bajo el supuesto de que  $\mu_e^* \geq 1$ :*

- A) *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces el sistema (5.17) tiene un solo estado de equilibrio admisible en  $\Omega$ : el trivial  $I_0 = (1, 0, 0)^T$ , el cual es globalmente asintóticamente estable.*
- B) *Si  $R_0 > 1$ , entonces el sistema (5.17) tiene dos estados de equilibrio admisibles en  $\Omega$ :*
  - i) *El trivial  $I_0 = (1, 0, 0)^T$ , que es ahora inestable (hiperbólico).*
  - ii) *El no trivial  $I_1 = (1/R_0, (R_0 - 1)/\mu_e^* R_0, (R_0 - 1)/k^*)^T$ , que es localmente asintóticamente estable, y está en el interior de  $\Omega$  cuando  $\mu_e^* > 1$ .*

*Demostración.* Es similar a la prueba dada a la Proposición 5.2.1. Más detalles sobre el particular se pueden ver en Alavez-Ramírez *et al.* (2006) [ALG].  $\square$

En la Figura 5.17 se presenta el espacio fase del sistema (5.17) que ilustra la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio  $I_0$ . Nótese que dicho espacio fase tiene una conducta similar al de espacio fase del modelo reducido (5.1), dado por la Figura 5.2.

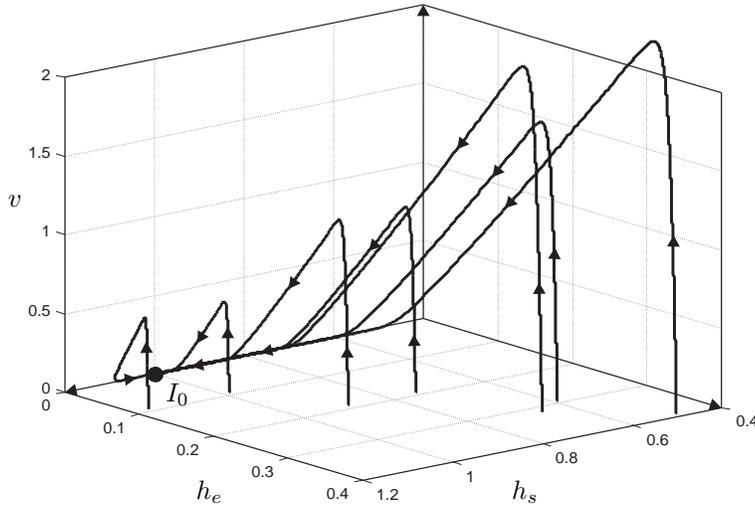


Figura 5.17: Espacio fase del modelo reducido y adimensionado (5.17) cuando el parámetro umbral  $R_0 = 0.36756$ , que ilustra la estabilidad asintótica global de  $I_0$ .

### 5.4.2. Estimación numérica de los parámetros

#### Identificabilidad

Para identificar los parámetros se supone que se tiene un número suficiente de observaciones de la carga viral escalada  $v$ :  $v_i = v(\tau_i; \tau_0, \eta, \beta) + \varepsilon_i$ ,  $i = 0 : m$ , por lo que la función objetivo  $g(\theta)$  del problema de Min Q's (1.29) se reduce a

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m w_i (v_i - v(\tau_i; \tau_0, \eta, \beta))^2, \quad (5.18)$$

donde  $\eta = (h_{s0}, h_{e0}, v_0)^T$ ,  $\beta = (k^*, p^*, \mu_e^*, \mu_V^*)^T$  y  $\theta = (\beta^T, \eta^T)^T$ . Los pesos se tomaron como  $w_i = 1$ ,  $i = 0 : m$ .

Para la estimación numérica de los parámetros se reportan dos casos, cuando teóricamente hay cura de la hepatitis C y cuando no la hay, en que se generaron 14 datos para cada caso con el modelo reducido (5.1), en un lapso de 0 a 20 días. El ruido que se introdujo a los datos es del orden del 10 % con distribución normal de acuerdo con (5.13), en los valores numéricos obtenidos para la carga viral  $V$ . Para el proceso de minimización de (5.18), se escalaron los datos con  $V_{\max}$  igual al máximo valor de la carga viral perturbada en cada caso.

### Caso cuando teóricamente hay cura

Para generar los datos se usaron los valores de los parámetros que se dan en la Tabla 5.20, que corresponden al modelo reducido, y las condiciones iniciales que se dan en la Sección 5.3.2, en el caso en que hay cura. Los datos generados y perturbados se muestran en la Tabla 5.25. El proceso de minimización de (5.18) se inició desde  $\beta_0 = (2, 40, 13\,000, 2\,500)^T$  y  $\eta_0 = (0.86, 0.14, 0.85)^T$ . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.26, y los intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados se muestran en la Tabla 5.27.

Tiempo ( $t$ )	C. viral gen. (UI/ $\mu$ L)	C. viral pert. (UI/ $\mu$ L)	Tiempo ( $t$ )	C. viral gen. (UI/ $\mu$ L)	C. viral pert. (UI/ $\mu$ L)
0 hrs.	600.00000	619.53276	3 días	458.36460	432.07629
2 hrs.	599.13949	675.21692	4 días	416.46824	451.32501
4 hrs.	596.78583	588.48569	6 días	343.61830	336.70608
8 hrs.	589.74052	588.82359	8 días	283.33455	313.32073
16 hrs.	572.52816	534.98773	10 días	233.51262	249.79770
24 hrs.	554.81321	657.35004	15 días	143.78085	162.61856
2 días	504.36385	580.44313	20 días	88.425658	87.106199

Tabla 5.25: Datos generados y perturbados en el caso en que teóricamente hay cura. C. viral gen. es la carga viral generada, y C. viral pert. es la carga viral perturbada.

Parámetros	Valores exactos	Valores estimados	Error
$k^*$	2.6307	$8.8444 \times 10^{-1}$	66.38 %
$\mu_e^*$	$4.5455 \times 10^1$	$3.7013 \times 10^1$	18.57 %
$p^*$	$1.2021 \times 10^4$	$2.7128 \times 10^3$	77.43 %
$\mu_V^*$	$1.8929 \times 10^3$	$4.2370 \times 10^2$	77.62 %
$v_0$	$8.8860 \times 10^{-1}$	$9.2278 \times 10^{-1}$	3.85 %
$R_0$	$3.6754 \times 10^{-1}$	$1.5299 \times 10^{-1}$	58.37 %
$g(\hat{\theta})$	--	$2.2117 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$8.8569 \times 10^{-5}$	--

Tabla 5.26: Parámetros estimados con el modelo adimensionado cuando hay cura.

Es importante notar que los porcentajes de error de la estimación de  $k^*$ ,

$p^*$  y  $\mu_V^*$  son muy grandes, y estos mismos parámetros son muy sensibles a parámetros iniciales.

Extremo inferior	Parámetros estimados		Extremo superior
-1.9923	$\leq 8.8444 \times 10^{-1}$	$(k^*)$	$\leq 3.7612$
$1.7670 \times 10^1$	$\leq 3.7013 \times 10^1$	$(\mu_e^*)$	$\leq 5.6356 \times 10^1$
$-1.9828 \times 10^4$	$\leq 2.7128 \times 10^3$	$(p^*)$	$\leq 2.5253 \times 10^4$
$-2.8845 \times 10^3$	$\leq 4.2370 \times 10^2$	$(\mu_V^*)$	$\leq 3.7319 \times 10^3$
$8.4196 \times 10^{-1}$	$\leq 9.2278 \times 10^{-1}$	$(v_0)$	$\leq 1.0036$

Tabla 5.27: Intervalos de confianza a 95 % en el caso cuando hay cura. Los intervalos de confianza son muy grandes salvo el intervalo que corresponde a  $v_0$ , y tres de ellos con extremos negativos.

### Caso endémico

Los datos se generaron con  $k = 2.8 \times 10^{-5} \mu\text{L} \times \text{UI}^{-1} \times \text{día}^{-1}$ ,  $p = 10.0 \text{ UI} \times \text{células}^{-1} \times \text{día}^{-1}$ , y demás parámetros que corresponden al modelo reducido que se dan en la Tabla 5.20, junto con las condiciones iniciales que se dan en la Sección 5.3.2, en el caso crónico. Los datos generados y perturbados se muestran en la Tabla 5.28. El proceso de minimización de la función objetivo (5.18) se inició desde:  $\beta_0 = (10, 40, 9\,500, 2\,000)^T$  y  $\eta_0 = (0.86, 0.14, 0.8)^T$ . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.29, y los intervalos de confianza a 95 % de los parámetros estimados se dan en la Tabla 5.30.

Tiempo ( $t$ )	C. viral gen. (UI/ $\mu\text{L}$ )	C. viral pert. (UI/ $\mu\text{L}$ )	Tiempo ( $t$ )	C. viral gen. (UI/ $\mu\text{L}$ )	C. viral pert. (UI/ $\mu\text{L}$ )
0 hrs.	1 200.0000	1 305.9414	3 días	1 402.5718	1 556.5244
2 hrs.	1 201.6375	1 190.8653	4 días	1 462.5268	1 282.8238
4 hrs.	1 205.1615	1 302.2679	6 días	1 557.9091	1 401.1814
8 hrs.	1 215.1470	1 188.1577	8 días	1 615.5077	1 540.9159
16 hrs.	1 239.1031	1 379.6730	10 días	1 632.9527	1 779.4732
24 hrs.	1 263.8896	1 440.2570	15 días	1 520.5331	1 270.2268
2 días	1 335.9135	1 243.2592	20 días	1 268.9412	1 340.6514

Tabla 5.28: Datos generados y perturbados en el caso endémico. C. viral gen. es la carga viral generada, y C. viral pert. es la carga viral perturbada.

Parámetros	Valores exactos	Valores estimados	Error
$k^*$	$1.6177 \times 10^1$	$1.2785 \times 10^1$	20.97 %
$\mu_e^*$	$4.5455 \times 10^1$	$4.1236 \times 10^1$	9.28 %
$p^*$	$9.1228 \times 10^3$	$1.3320 \times 10^6$	14 501.00 %
$\mu_V^*$	$1.8929 \times 10^3$	$2.6414 \times 10^5$	13 854.00 %
$v_0$	$6.7436 \times 10^{-1}$	$7.3392 \times 10^{-1}$	8.83 %
$R_0$	1.7152	1.5635	8.85 %
$g(\hat{\theta})$	--	$3.2650 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$2.4327 \times 10^{-3}$	--

Tabla 5.29: Parámetros estimados con el modelo adimensionado en el caso endémico. Los porcentajes de error para  $p^*$  y  $\mu_V^*$  son muy grandes, y ambos parámetros son muy sensibles a parámetros iniciales. Aunque en este caso, el parámetro umbral  $R_0$  se estima razonablemente bien.

Extremo inferior	Parámetros estimados	Extremo superior
9.7475	$\leq 12.785$ ( $k^*$ )	$\leq 15.822$
21.053	$\leq 41.236$ ( $\mu_e^*$ )	$\leq 61.420$
$-6.8118 \times 10^9$	$\leq 1.3320 \times 10^6$ ( $p^*$ )	$\leq 6.8145 \times 10^9$
$-1.3509 \times 10^9$	$\leq 2.6414 \times 10^5$ ( $\mu_V^*$ )	$\leq 1.3514 \times 10^9$
$5.9767 \times 10^{-1}$	$\leq 7.3392 \times 10^{-1}$ ( $v_0$ )	$\leq 8.7017 \times 10^{-1}$

Tabla 5.30: Intervalos de confianza a 95 % en el caso endémico. Todos los intervalos son extremadamente grandes y dos de ellos con extremos negativos, lo que contradice el hecho de que todos los parámetros deben ser positivos.

### 5.4.3. Conclusiones

**Conclusión 5.4.1.** *A pesar de que se reduce el número de parámetros que se requieren estimar para determinar el parámetro umbral  $R_0$ , la estimación de los parámetros  $p^*$  y  $\mu_V^*$  no son buenos en ambos casos (cuando teóricamente hay cura y endémico), pues los errores correspondientes son muy grandes (Tablas 5.26 y 5.29). Sin embargo, es importante notar que la estimación del parámetro umbral  $R_0$  es muy bueno en el caso endémico. Otro problema significativo son los intervalos de confianza de los parámetros estimados  $k^*$ ,  $p^*$  y  $\mu_V^*$  (Tablas 5.27 y 5.30), pues son muy grandes y con extremos negativos, el cual contradice el hecho de que todos los parámetros en el modelo son positivos.*

## 5.5. Comparación de dos métodos de estimación de parámetros en EDO's

En esta sección se comparan resultados de la estimación de parámetros obtenidos con el modelo reducido (5.1), con el método que se está usando en esta tesis junto con *DIFPAR*, con los resultados obtenidos con el método de Perelson que se reportan en Neumann *et al.* (1998) [PE2] y en Perelson *et al.* (1996) [PE3].

### 5.5.1. Método de Perelson

Perelson y Neumann, investigaron la eficacia de la terapia aplicada a enfermos de la hepatitis C con interferón  $\alpha - 2b$  (IFN), y a enfermos del SIDA con ritonavir, por lo que consideraron el efecto del medicamento en el modelo como:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - (1 - \eta)kH_sV - \mu_s H_s \\ \dot{H}_e &= (1 - \eta)kH_sV - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= (1 - \varepsilon)pH_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \quad (5.19)$$

con  $0 \leq \eta \leq 1$  y  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ .

**Caso 1.** Se describe la técnica que se reporta en Neumann *et al.* (1998) [PE2]. Bajo el supuesto de que las células infectadas tienen una vida media de a lo más 2 días, es razonable suponer que  $H_e(t) \equiv H_{e0}$  constante durante

los primeros dos días de tratamiento. Dado que  $pH_{e0} \cong \mu_V V_0$  (Neumann *et al.* (1998) [PE2]), la solución de la tercera ecuación de (5.19) resulta ser

$$V(t) = V_0 (1 - \varepsilon + \varepsilon e^{-\mu_V(t-t_0)}), \quad t \geq t_0, \quad (5.20)$$

que describe el decaimiento viral desde  $t_0$  hasta los primeros 2 días de terapia, y es usado para estimar los parámetros  $V_0$ ,  $t_0$ ,  $\mu_V$  y  $\varepsilon$ , con datos de pacientes observados de 0 a 2 días.

Ahora, bajo la hipótesis de que el mayor efecto del IFN es en el bloqueo de la producción viral, es razonable tomar  $\eta = 0$  y considerar  $\varepsilon > 0$  como la eficacia antiviral durante el tratamiento. También se supone que el sistema se encuentra en equilibrio antes del tratamiento, y que la concentración de células sanas  $H_s$  permanece aproximadamente en el estado de equilibrio  $H_s^c = \mu_e \mu_V / pk$ , después de dos semanas de que se administró el medicamento. Por lo que de la segunda y tercera ecuación de (5.19) se obtiene la ecuación diferencial de segundo orden

$$\ddot{V} + (\mu_e + \mu_V) \dot{V} + \mu_e \mu_V [1 - (1 - \varepsilon)aR_0] V = 0, \quad (5.21)$$

con valores iniciales  $V(t_0) = V_0$  y  $\dot{V}(t_0) = -\varepsilon \mu_V V_0$ ; donde  $a = (\mu_s / \beta_s) H_s^c$  y  $R_0$  el parámetro umbral dado por (5.2). El discriminante de la ecuación característica de (5.21) es

$$\Delta = (\mu_e - \mu_V)^2 + 4(1 - \varepsilon)\mu_e \mu_V \geq 0.$$

Si  $\Delta > 0$ , entonces la solución de (5.21) resulta ser

$$V(t) = V_0 (A e^{-\lambda_1(t-t_0)} + (1 - A) e^{-\lambda_2(t-t_0)}), \quad t \geq t_0 \quad (5.22)$$

donde

$$A = \frac{\varepsilon \mu_V - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} \quad \text{y} \quad \lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left( (\mu_e + \mu_V) \pm \sqrt{(\mu_e - \mu_V)^2 + 4(1 - \varepsilon)\mu_e \mu_V} \right).$$

En cambio,  $\Delta = 0$  si y sólo si  $\mu_e = \mu_V$  y  $\varepsilon = 1$ , y en este caso la solución de (5.21) se reduce a (5.20) con  $\varepsilon = 1$ . Dado que los valores de  $V_0$ ,  $t_0$ ,  $\mu_V$  y  $\varepsilon$  lo estiman en (5.20), usan los valores estimados de dichos parámetros en (5.22) para estimar  $\mu_e$  con datos de pacientes observados de 0 a 14 días. Para la estimación de los parámetros trabajaron con el logaritmo de (5.20) y (5.22), usando en el proceso de Min Q's no lineal la subrutina DNLS1 el cual

está basado en el algoritmo de “Levenberg-Marquardt en diferencias finitas” (Neumann *et al.*, 1998 [PE2]). Es importante notar que cuando  $\varepsilon = 0$ , tanto (5.20) como (5.22) se reducen a  $V \equiv V_0$  para  $t \geq t_0$ .

**Caso 2.** Ahora, se describe ahora la técnica que se reporta en Perelson *et al.* (1996) [PE3]. En este caso, investigaron el efecto de la terapia con ritonavir a enfermos del SIDA. También se supone que el ritonavir no inhibe la tasa de producción de células enfermas ( $\eta = 0$ ) y que es 100 % efectivo en el combate de la producción viral ( $\varepsilon = 1$ ). Viriones que se producen después de que se aplicó el medicamento ya no son infecciosos ( $V_{NI}$ ), pero los que se produjeron antes de aplicar el medicamento siguen infecciosos ( $V_I$ ) hasta que se eliminen. Así que después del tratamiento con ritonavir, la segunda y tercera ecuación de (5.19) se convierten en:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_e &= kH_s V_I - \mu_e H_e \\ \dot{V}_I &= -\mu_V V_I \\ \dot{V}_{NI} &= p H_e - \mu_V V_{NI} \end{aligned} \right\} \quad (5.23)$$

con valores iniciales  $V_I(0) = V_0$  y  $V_{NI}(0) = 0$ .  $V = V_I + V_{NI}$ .

De la segunda ecuación de (5.23) se tiene que

$$V_I(t) = V_0 e^{-\mu_V t}, \quad t \geq 0. \quad (5.24)$$

Como en el Caso 1, también se supone que las células sanas permanecen en equilibrio  $H_s^c \equiv \mu_e \mu_V / pk$  después de dos semanas de que se administró el medicamento. Así que de la tercera y primera ecuación de (5.23) junto con (5.24), se obtiene la ecuación diferencial de segundo orden

$$\ddot{V}_{NI} + (\mu_e + \mu_V) \dot{V}_{NI} + \mu_e \mu_V V_{NI} - \mu_e \mu_V V_0 e^{-\mu_V t} = 0, \quad (5.25)$$

con valores iniciales  $V_{NI}(0) = 0$  y  $\dot{V}_{NI}(0) = \mu_V V_0$ .

Resolviendo (5.25) y sumando su solución con (5.24), resulta que la concentración total del virus cuando  $\mu_V \neq \mu_e$ , está dada por

$$V(t) = V_0 e^{-\mu_V t} + \frac{\mu_V V_0}{\mu_V - \mu_e} \left[ \frac{\mu_V}{\mu_V - \mu_e} (e^{-\mu_e t} - e^{-\mu_V t}) - \mu_e t e^{-\mu_V t} \right], \quad (5.26)$$

para  $t \geq t_0$ .

Cuando  $\mu_V = \mu_e$ , la concentración total del virus está dada por

$$V(t) = V_0 \left[ 1 + \mu_V t + \frac{1}{2} \mu_V^2 t^2 \right] e^{-\mu_V t}, \quad t \geq t_0. \quad (5.27)$$

### 5.5.2. Comparación numérica

Se tomó como base para la estimación de parámetros los valores obtenidos al medir directamente los datos de la Figura 1-2D (paciente 2D) que se reporta en el artículo de Neumann *et al.* (1998) [PE2]. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 5.31. Para el proceso de optimización se consideraron los valores de los parámetros  $\beta_s$  y  $\mu_s$  que se dan en la Tabla 5.20, y las condiciones iniciales  $H_{s0} = 4\,500$  células/mm<sup>3</sup> y  $H_{e0} = 500$  células/mm<sup>3</sup>. Iniciando el descenso desde el punto  $\beta_0 = (15.4, 3.6 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 1, 15, 5)^T$  y  $\eta_0 = (4\,500, 500, 1\,250)^T$ , con la opción *EDO's no stiff* y parámetros logaritmizados, se obtienen los resultados que se muestran en la cuarta y quinta columna de la Tabla 5.32, y en la sexta y séptima columna de la Tabla 5.33. Los intervalos de confianza se calcularon a un nivel del 95 %. Los resultados gráficos se muestran en las Figuras 5.19 y 5.18.

Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)	Tiempo ( $t$ )	Carga viral ( $\log_{10} V$ )	Carga viral (copias/mL)
0 hrs.	6	$1.000000 \times 10^6$	29 hrs.	4.56	$3.6308 \times 10^4$
2 hrs.	5.96	$9.120110 \times 10^5$	34 hrs.	4.88	$7.5858 \times 10^4$
4 hrs.	5.99	$9.772370 \times 10^5$	2 días	4.86	$7.2444 \times 10^4$
7 hrs.	6.12	$1.318257 \times 10^6$	3 días	4.64	$4.3652 \times 10^4$
10 hrs.	5.94	$8.709640 \times 10^5$	4 días	4.50	$3.1623 \times 10^4$
14 hrs.	4.94	$8.709600 \times 10^4$	5 días	4.49	$3.0903 \times 10^4$
19 hrs.	5.27	$1.862090 \times 10^5$	7 días	4.26	$1.8197 \times 10^4$
24 hrs.	4.88	$7.585800 \times 10^4$	9 días	4.18	$1.5136 \times 10^4$

Tabla 5.31: Valores obtenidos de la Figura 1-2D en Neumann *et al.* (1998) [PE2].

Es importante notar que aunque las estimaciones de  $\mu_e$  y  $\mu_V$  difieren significativamente, los intervalos de confianza de las estimaciones con *DIFFPAR* son mucho más chicos que los intervalos de confianza de las estimaciones de Perelson (Tabla 5.32). Por ejemplo, el intervalo de confianza de  $\mu_e$  es 667 veces más chico y de  $\mu_V$  es 200 veces más chico. Además, aunque el decaimiento de las cargas virales generados por estas estimaciones difieren significativamente durante el primer día (Figura 5.18), dichas diferencias tienden a desaparecer de 1 a 9 días (Figura 5.19). Por otro lado, el residual de las estimaciones de Perelson sin considerar el tiempo de retardo  $t_0$  es 3.6 veces el residual obtenido con las estimaciones de *DIFFPAR*, aunque este último a su vez es 2.5 veces el residual de las estimaciones de Perelson considerando el tiempo

de retardo  $t_0$ , es decir, considerando constante la carga viral de 0 a  $t_0$  (Figura 5.18). Otra ventaja importante de *DIFFPAR* es que también estima la tasa  $k$  de infección y la tasa  $p$  de replicación viral con intervalos de incertidumbre muy buenos (Tabla 5.32).

Parámetros	Técnica de Perelson		DIFFPAR (modelo reducido)	
	Valor estimado	$\pm$ Error	Valor estimado	$\pm$ Error
$V_0$	$10^6$	--	$1.2572 \times 10^6$	$\pm 600$
$t_0$	7 hrs.	--	--	--
$\varepsilon$	95 %	$\pm 1 \%$	--	--
$\mu_V$	5.60	$\pm 0.50$	4.7520	$\pm 0.0025$
$\mu_e$	0.16	$\pm 0.04$	$2.2816 \times 10^{-1}$	$\pm 0.0006 \times 10^{-1}$
$k$	--	--	$3.2043 \times 10^{-3}$	$\pm 0.0016 \times 10^{-3}$
$p$	--	--	$8.6799 \times 10^{-2}$	$\pm 0.0086 \times 10^{-2}$
$R_0$	--	--	1.2826	--
$R_{SR}$	$4.6235 \times 10^6$	--	$1.2754 \times 10^6$	--
$R_{CR}$	$0.5120 \times 10^6$	--	--	--
$g(\hat{\theta})$	--	--	1.2099	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	--	$4.6425 \times 10^{-4}$	--

Tabla 5.32: Técnica de Perelson vs. *DIFFPAR*. Los valores de la segunda y tercera columna se reportan en Neumann *et al.* (1998) [PE2]. El error de las estimaciones con *DIFFPAR* se obtuvieron de las estimaciones de los intervalos de confianza de los parámetros.  $R_{SR}$  es la norma del residual sin retardo, y  $R_{CR}$  la norma del residual con retardo  $t_0$ .

### 5.5.3. Conclusiones

**Conclusión 5.5.1.** *El método que se está aplicando en esta tesis para estimar parámetros en EDO's mejora algunas deficiencias de la técnica de Perelson. Por ejemplo, reduce sustancialmente los intervalos de confianza de los parámetros  $\mu_e$  y  $\mu_V$ , y estima por lo menos tres parámetros más ( $k$ ,  $p$  y  $V_0$ ) del modelo reducido (5.1). Sobre todo del parámetro umbral  $R_0$  que al resultar mayor que 1 (Tabla 5.32), marca la tendencia hacia la enfermedad crónica del paciente 2D (Tabla 5.31).*

Tiempo ( $t$ )	Carga viral (observada) (copias/mL)	Carga viral (Neumann <i>et al.</i> ) (copias/mL)	Error	Carga viral ( <i>DIFFPAR</i> ) (copias/mL)	Error
0 hrs.	$1.000000 \times 10^6$	$1.000000 \times 10^6$	0.00 %	$1.257200 \times 10^6$	25.72 %
2 hrs.	$9.120110 \times 10^5$	$1.000000 \times 10^6$	9.65 %	$8.529980 \times 10^5$	6.47 %
4 hrs.	$9.772370 \times 10^5$	$1.000000 \times 10^6$	2.33 %	$5.852130 \times 10^5$	40.12 %
7 hrs.	$1.318257 \times 10^6$	$1.000000 \times 10^6$	24.14 %	$3.425100 \times 10^5$	74.02 %
10 hrs.	$8.709640 \times 10^5$	$5.217010 \times 10^5$	40.10 %	$2.106000 \times 10^5$	75.82 %
14 hrs.	$8.709600 \times 10^4$	$2.351240 \times 10^5$	169.96 %	$1.227830 \times 10^5$	40.97 %
19 hrs.	$1.862090 \times 10^5$	$1.063240 \times 10^5$	42.90 %	$7.729300 \times 10^4$	58.49 %
24 hrs.	$7.585800 \times 10^4$	$6.527400 \times 10^4$	13.95 %	$5.998100 \times 10^4$	20.93 %
29 hrs.	$3.630800 \times 10^4$	$5.150800 \times 10^4$	41.86 %	$5.287700 \times 10^4$	45.63 %
34 hrs.	$7.585800 \times 10^4$	$4.625400 \times 10^4$	39.03 %	$4.947900 \times 10^4$	34.77 %
2 días	$7.244400 \times 10^4$	$4.082400 \times 10^4$	43.65 %	$4.478200 \times 10^4$	38.18 %
3 días	$4.365200 \times 10^4$	$3.501900 \times 10^4$	19.78 %	$3.883000 \times 10^4$	11.05 %
4 días	$3.162300 \times 10^4$	$3.008700 \times 10^4$	4.86 %	$3.339700 \times 10^4$	5.61 %
5 días	$3.090300 \times 10^4$	$2.585000 \times 10^4$	16.35 %	$2.851300 \times 10^4$	7.73 %
7 días	$1.819700 \times 10^4$	$1.908200 \times 10^4$	4.86 %	$2.046700 \times 10^4$	12.47 %
9 días	$1.513600 \times 10^4$	$1.408600 \times 10^4$	6.94 %	$1.450100 \times 10^4$	4.20 %

Tabla 5.33: Técnica de Perelson vs. *DIFFPAR*: diagnóstico de la carga viral observada de la Tabla 5.31.

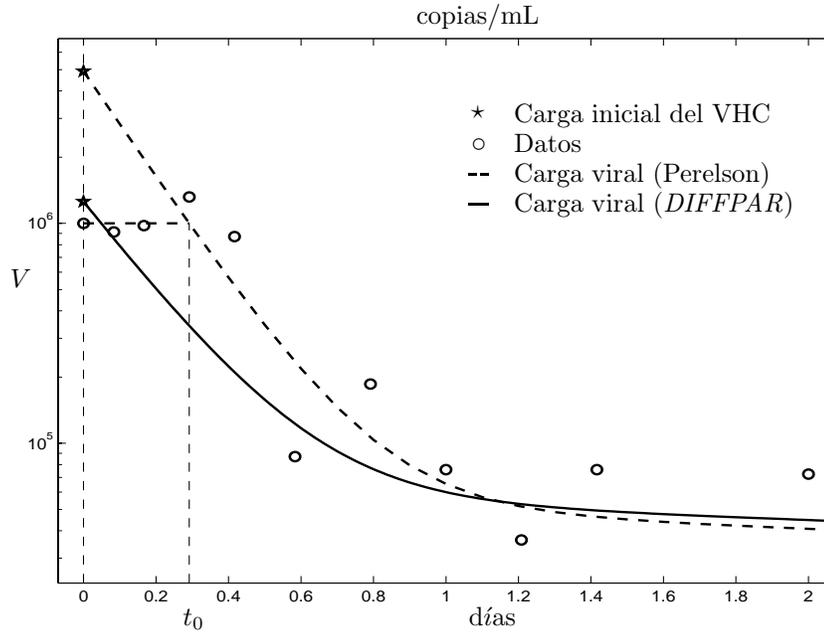


Figura 5.18: Datos y decaimiento de la carga viral durante los primeros dos días.

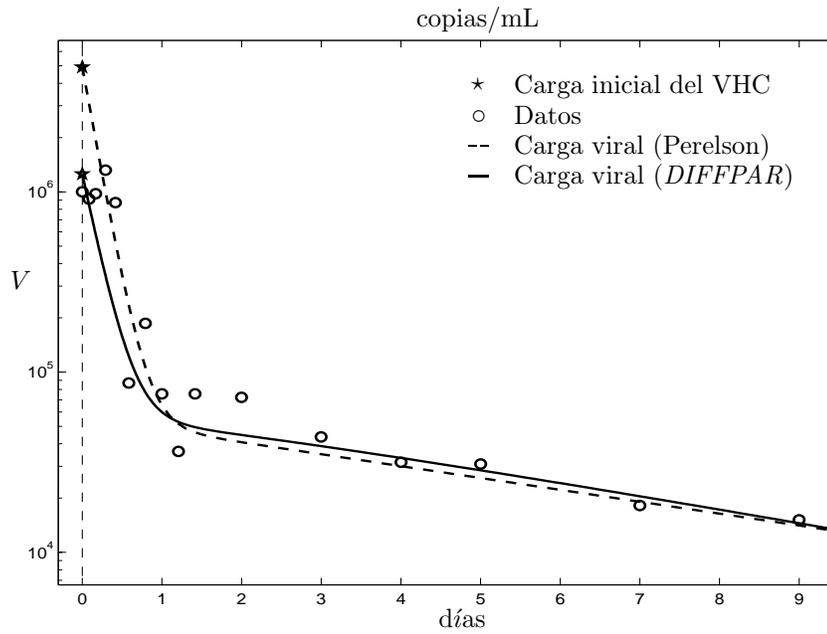


Figura 5.19: Datos y decaimiento de la carga viral durante los primeros nueve días.

# Capítulo 6

## Aplicaciones a finanzas

En este capítulo, se muestra que es posible la estimación numérica del parámetro de volatilidad que aparece en el modelo generalizado de Black-Scholes (6.2). La volatilidad es muy importante en los mercados de opciones y es la única en el modelo de Black-Scholes que no puede ser observado directamente.

### 6.1. Opciones

Un producto financiero derivado es aquél cuyo precio se encuentra en función de otro llamado activo subyacente. Por lo que la cantidad de derivados en un mercado financiero es muy amplio, pero son cuatro los más utilizados: **forwards**, **futuros**, **swaps** y **opciones** (Méndez, 2005 [MND]). Las opciones son ejemplos de derivados que cotizan en la bolsa, es decir, instrumentos cuyo valor depende de los precios de otros instrumentos más básicos, tales como las acciones o los bonos. Se puede definir una opción como un contrato que da derecho a quién lo posee a comprar o vender un activo a un precio preestablecido durante un periodo o una fecha determinada (Laciana y Menéndez, 2004 [LYM]). En este tipo de acuerdos existen dos clases de operadores: los compradores y los vendedores de opciones. Las posiciones del comprador y el vendedor son asimétricas, dado que el comprador mediante el pago de una prima adquiere un derecho (que puede o no ejercer según le convenga), mientras que el vendedor adquiere una obligación que es compensada mediante el cobro de la prima (Laciana y Menéndez, 2004 [LYM]). Las opciones se pueden pensar como un seguro tradicional, es decir, que cuando

no se utiliza (dado que no hay siniestro), se pierde la prima pagada.

Existen varias modalidades de opciones, dos de ellas son: las **opciones europeas** y las **opciones americanas**. Las primeras solo se pueden ejercer al tiempo de vencimiento, mientras que las segundas se pueden ejercer en cualquier momento hasta su vencimiento. Por simplicidad se referirá a las opciones europeas. Por otro lado, existen dos tipos de opciones: las **opciones call** que son para la compra de partidas de un determinado activo. En el contrato se establece el tiempo de vencimiento  $T$  y el precio de ejercicio  $K$  (aquel al cual se adquiere la partida). Y las **opciones put** que son para la venta de partidas de un activo. Los contratos de opciones permiten al tenedor cubrirse de posibles pérdidas frente a cambios inesperados en los precios del subyacente.

En lo que sigue se denotará por  $S$  al precio del subyacente (precio del stock), es decir, el activo sobre el cual se ejerce la opción.  $K$  al precio de ejercicio establecido en el contrato para la compra o venta del activo acordado.  $T$  al tiempo de vencimiento de la opción, y  $S_T$  al precio del subyacente al tiempo de vencimiento  $T$ . Es natural suponer que se desconoce el precio  $S_T$  al tiempo 0, así que  $S_T$  da aleatoriedad al modelo. Desde la perspectiva del tenedor de la opción, la ganancia en la fecha de vencimiento  $T$  de una **opción call europea** es:

$$(S_T - K)^+ =: \max\{S_T - K, 0\}.$$

Así, si en la fecha de vencimiento  $T$ :  $S_T < K$ , el tenedor de la opción puede comprar la acción directamente en el mercado pagando menos que el precio de ejercicio, y no ejerce la opción. Por otro lado, si en la fecha de vencimiento  $T$ :  $S_T > K$ , el inversionista ejerce su derecho de comprar la acción al precio de ejercicio  $K$  pactado. Así, al vender la acción inmediatamente en el mercado, el tenedor de la opción obtiene una ganancia inmediata  $S_T - K$ .

Paralelamente, para una **opción put europea** la ganancia en la fecha de vencimiento  $T$  es:

$$(S_T - K)^- =: \max\{K - S_T, 0\}.$$

Las ganancias de una **opción call** y de una **opción put** satisfacen la igualdad llamada paridad **put-call**:

$$(S_T - K)^+ - (S_T - K)^- = S_T - K.$$

La paridad **put-call** significa que el precio de una **opción put europea** se determina del precio de una **opción call europea** con el mismo precio de ejercicio y fecha de vencimiento.

## 6.2. Modelo generalizado de Black-Scholes

Se considera un mercado financiero teórico con dos activos: dinero en efectivo (cash) con tasa de interés constante  $r$ , y una acción (stock) de riesgo con proceso de difusión de precios dado por

$$dS_t = \rho(t, S_t)S_t dt + \sigma(t, S_t)S_t dW_t, \quad t > t_0, \quad S_{t_0} = S_0,$$

donde  $W$  representa un movimiento Browniano estándar.

Se supone además que la acción produce un dividendo compuesto continuamente a una tasa constante  $q$ , y que el mercado es completo (es decir, es líquido, no arbitrable y perfecto). Una opción **call/put** europeo sobre  $S$  tiene un precio equitativo teórico en el modelo que se denota por  $\Pi_{T,K}^{+/-}(t, S; t_0, S_0, r, q, a)$ , donde  $a \equiv \sigma^2/2$ , y

$$\Pi_{T,K}^{+/-}(t, S; t_0, S_0, r, q, a) = e^{-r(T-t_0)} E_P^{t_0, S_0}(S_T - K)^{+/-}. \quad (6.1)$$

Aquí  $P$  denota el llamado probabilidad de **riesgo-neutral**, bajo el cual se satisface

$$dS_t = (r - q)S_t dt + \sigma(t, S_t)S_t dW_t, \quad t > t_0, \quad S_{t_0} = S_0.$$

Alternativamente de la representación probabilística (6.1), los precios  $\Pi^{+/-}$  se pueden dar como la solución de una ecuación diferencial. Se puede usar la ecuación parabólica retrospectiva de Black-Scholes:

$$\frac{\partial \Pi}{\partial t} + (r - q)S \frac{\partial \Pi}{\partial S} + a(t, S)S^2 \frac{\partial^2 \Pi}{\partial S^2} - r\Pi = 0, \quad t < T, \quad S \in \mathbb{R}_+, \quad (6.2)$$

con condición de frontera:  $\Pi(T, S) = (S - K)^{+/-}$ .

O la ecuación parabólica prospectiva de *Dupire*

$$\frac{\partial \Pi}{\partial T} - (q - r)K \frac{\partial \Pi}{\partial K} - a(T, K)K^2 \frac{\partial^2 \Pi}{\partial K^2} + q\Pi = 0, \quad T > t_0, \quad K \in \mathbb{R}_+, \quad (6.3)$$

con condición de frontera:  $\Pi(t_0, K) = (S_0 - K)^{+/-}$ .

Crépey (2003) [CRY], demuestra que (6.1), (6.2) o (6.3) se satisfacen para cualquier función  $a(t, S)$  de volatilidad local, acotado, positivo y medible.

En el caso especial cuando la volatilidad  $a \equiv \sigma^2/2$  es constante o es una función solo del tiempo, se conocen fórmulas explícitas para los precios

$\Pi^{+/-}$ . Pero en el caso general se recurre a un método de diferencias finitas o un procedimiento Monte Carlo. Además, se ha observado que la función de volatilidad local no constante o solamente dependiente del tiempo, es consistente con la mayoría de las colocaciones de cotizaciones en el mercado. En la práctica  $a(t, S)$  es desconocida, y de hecho es la única cantidad en (6.1), (6.2) o (6.3) que no se puede observar en el mercado. Por lo tanto, se tiene el problema inverso: encontrar la función de volatilidad local  $a(t, S)$  tal que los precios teóricos dados por (6.1), (6.2) o (6.3) se “ajusten” a los precios observados en el mercado.

### 6.2.1. Condiciones de frontera

Cuando el precio del stock  $S$  es suficientemente grande, digamos  $S_{\max}$ , es razonable considerar las siguientes condiciones de frontera para la opción Europea call:

$$\left. \begin{aligned} \Pi(T, S) &= \max \{S - K, 0\}, & S \geq 0 \\ \Pi(t, 0) &= 0, & t \geq 0 \\ \Pi(t, S_{\max}) &= S_{\max} - Ke^{-r(T-t)}, & t \geq 0. \end{aligned} \right\} \quad (6.4)$$

Y para la opción Europea put:

$$\left. \begin{aligned} \Pi(T, S) &= \max \{K - S, 0\}, & S \geq 0 \\ \Pi(t, 0) &= Ke^{-r(T-t)}, & t \geq 0 \\ \Pi(t, S_{\max}) &= 0, & t \geq 0. \end{aligned} \right\} \quad (6.5)$$

Si la tasa de interés  $r = r(t)$  (depende del tiempo  $t$ ), entonces la 2ª ecuación de (6.5) toma la forma más general:

$$\Pi(t, 0) = Ke^{-\int_t^T r(s)ds} \text{ para toda } t \geq 0.$$

### 6.2.2. Discretización por el método de líneas

Con la transformación

$$\tau = T - t, \quad t < T \quad \text{y} \quad S = S, \quad 0 \leq S,$$

la ecuación parabólica retrospectiva de Black-Scholes (6.2) junto con las condiciones de frontera (6.4), se convierten en una ecuación parabólica prospec-

tiva:

$$\left. \begin{aligned} \partial_\tau \Pi &= (r - q)S \partial_S \Pi + a(\tau, S)S^2 \partial_{S^2}^2 \Pi - r\Pi, \quad \tau > 0, S > 0 \\ \Pi(0, S) &= \max\{S - K, 0\}, \quad S \geq 0 \\ \Pi(\tau, 0) &= 0, \quad \tau \geq 0 \\ \Pi(\tau, S_{\max}) &= S_{\max} - Ke^{-r\tau}, \quad \tau \geq 0. \end{aligned} \right\} \quad (6.6)$$

Aplicando el método de líneas al discretizar el problema (6.6) con una diferencia central en  $S$ , se obtiene:

$$\frac{\partial \Pi}{\partial \tau} = (r - q)S_j \frac{\Pi_{j+1} - \Pi_{j-1}}{2h} + a_j S_j^2 \frac{\Pi_{j+1} - 2\Pi_j + \Pi_{j-1}}{h^2} - r\Pi_j,$$

donde

$$\begin{aligned} S_j &= S_0 + jh, \quad j = 1 : M \\ \Pi_j &\equiv \Pi(\tau, S_j) \quad \text{y} \quad a_j \equiv a(\tau, S_j), \end{aligned}$$

que da lugar a  $M - 1$  problemas de valores iniciales en EDO's:

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_j &= \alpha_j(\tau)y_{j-1} + \beta_j(\tau)y_j + \gamma_j(\tau)y_{j+1}, \quad \tau > 0 \\ y_j(0) &= \max\{S_j - K, 0\}, \quad j = 1 : M - 1 \end{aligned} \right\} \quad (6.7)$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha_j(\tau) &= S_j \left( \frac{S_j a_j(\tau)}{h^2} - \frac{r - q}{2h} \right) \\ \beta_j(\tau) &= - \left( r + \frac{2S_j^2 a_j(\tau)}{h^2} \right) \\ \gamma_j(\tau) &= S_j \left( \frac{S_j a_j(\tau)}{h^2} + \frac{r - q}{2h} \right) \\ y_j(\tau) &\equiv \Pi_j(\tau). \end{aligned}$$

La región de integración del sistema (6.7) se muestra en la Figura 6.1. El sistema de EDO's (6.7) es tridiagonal, y se puede escribir como:

$$\begin{aligned} \dot{y} &= A(\tau, a(\tau))y + b \\ y_0 &= (y_1(0), y_2(0), \dots, y_{M-1}(0))^T \end{aligned}$$



sobre cada intervalo  $[\tau_k, \tau_{k+1}]$ .

Los pesos  $w_{ij}^k$  se calcularon de acuerdo con las fórmulas:

$$w_{ij}^k = 1/(y_{ij}^k)^2 \quad \text{si } y_{ij}^k > 0, \quad \text{y } w_{ij}^k = 0 \quad \text{en otros casos,}$$

salvo para los resultados que se reportan en las Tablas 6.8 y 6.10, que se usó  $w_{ij}^k = 1$  para  $i = 0 : m, j = 1 : M - 1$ .

### 6.3.2. Estimación numérica

Se realiza una prueba experimental para la estimación numérica de los parámetros de volatilidad  $a_j^k$ ,  $j = 1 : M - 1, k = 0 : N - 1$ , tomando  $S_0 = 0$  y  $M = 11$ .

Se propone una estrategia simple, dado que el tiempo de vencimiento  $T$  generalmente se mide en meses o en años, se realizan estimaciones en cada mes durante cinco meses con observaciones de precios de cada semana. Para ello, se generaron datos al resolver el sistema de EDO's (6.7) con los valores de los parámetros:  $K = 4, r = 0.2, q = 0.02, h = 0.5$  y valores exactos de los parámetros de volatilidad que se generaron con la fórmula:

$$a_j^k = p(S_j) + 0.2 \frac{k}{12} \left( 1.2 - \frac{k}{12} \right) \left| \sin \left( 100 \frac{k}{12} \right) \right|; \quad k = 0 : 4, j = 1 : M - 1,$$

donde  $p(S)$  es el interpolante cúbico de los puntos  $(0, 0), (1.5, 0.25), (3.5, 0.03)$  y  $(5, 0.22)$ . Los datos generados para cada mes se les perturbó con un 10 % de ruido de acuerdo con la fórmula (5.13), y son los que se muestran en las Tablas 6.1, 6.3, 6.5, 6.7 y 6.9, respectivamente. Las estimaciones de  $a_j^k$  obtenidos en cada mes, se muestran en las Tablas 6.2, 6.4, 6.6, 6.8 y 6.10, respectivamente.

**Conclusión 6.3.1.** *Es factible la estimación numérica del parámetro de volatilidad que aparece en la ecuación parabólica retrospectiva de Black-Scholes (6.2), el cual constituye una variable crucial en los mercados de opciones. Sin embargo, los errores sobre la estimación en el borde superior de la Figura 6.1 son muy grandes (Tablas 6.2, 6.4, 6.6, 6.8 y 6.10), lo que muestra que el problema es muy mal condicionado.*

$\tau$	0	$2.0833000 \times 10^{-2}$	$4.1667000 \times 10^{-2}$	$6.2500000 \times 10^{-2}$
$y_1$	0	$1.1244368 \times 10^{-16}$	$2.0549890 \times 10^{-14}$	$4.1409590 \times 10^{-13}$
$y_2$	0	$1.4998445 \times 10^{-13}$	$1.1827086 \times 10^{-11}$	$2.1746796 \times 10^{-10}$
$y_3$	0	$3.3310471 \times 10^{-11}$	$2.0128995 \times 10^{-9}$	$2.0669673 \times 10^{-8}$
$y_4$	0	$4.5335202 \times 10^{-9}$	$1.2192386 \times 10^{-7}$	$7.7682227 \times 10^{-7}$
$y_5$	0	$2.2916946 \times 10^{-7}$	$3.1821364 \times 10^{-6}$	$1.8143990 \times 10^{-5}$
$y_6$	0	$1.1094503 \times 10^{-5}$	$9.0340528 \times 10^{-5}$	$2.8427430 \times 10^{-4}$
$y_7$	0	$5.3247887 \times 10^{-4}$	$2.0972385 \times 10^{-3}$	$4.5470169 \times 10^{-3}$
$y_8$	0	$2.2483101 \times 10^{-2}$	$3.6979903 \times 10^{-2}$	$5.7185615 \times 10^{-2}$
$y_9$	0.5	$5.1025071 \times 10^{-1}$	$4.5449941 \times 10^{-1}$	$5.4627085 \times 10^{-1}$
$y_{10}$	1.0	$9.3052643 \times 10^{-1}$	1.0895003	1.0302422

Tabla 6.1: Datos generados con ruido sobre el intervalo  $[0, 1/12]$  (primer mes).

$S_j$	$a_j^0$ exacto	$a_j^0$ estimado	Error	$a_j^0$ estimado	Error
		Parám. logaritmizados		Parám. no logaritmizados	
0.5	$1.6686 \times 10^{-1}$	$1.8415 \times 10^{-1}$	10.36 %	$1.7320 \times 10^{-1}$	3.80 %
1.0	$2.4286 \times 10^{-1}$	$2.4616 \times 10^{-1}$	1.36 %	$2.3577 \times 10^{-1}$	2.92 %
1.5	$2.5000 \times 10^{-1}$	$2.2348 \times 10^{-1}$	10.61 %	$2.2016 \times 10^{-1}$	11.94 %
2.0	$2.1029 \times 10^{-1}$	$2.4248 \times 10^{-1}$	15.31 %	$2.4668 \times 10^{-1}$	17.30 %
2.5	$1.4571 \times 10^{-1}$	$1.4074 \times 10^{-1}$	3.41 %	$1.3719 \times 10^{-1}$	5.85 %
3.0	$7.8286 \times 10^{-2}$	$7.2288 \times 10^{-2}$	7.66 %	$7.2193 \times 10^{-2}$	7.78 %
3.5	$3.0000 \times 10^{-2}$	$4.1245 \times 10^{-2}$	37.48 %	$4.0920 \times 10^{-2}$	36.40 %
4.0	$2.2857 \times 10^{-2}$	$1.9243 \times 10^{-2}$	15.81 %	$1.9476 \times 10^{-2}$	14.79 %
4.5	$7.8857 \times 10^{-2}$	0	100.00 %	$-2.5407 \times 10^{-1}$	422.18 %
5.0	$2.2000 \times 10^{-1}$	0	100.00 %	$5.2901 \times 10^3$	$\cong 10^6$ %
$g(\hat{\theta})$	--	$8.1568 \times 10^{-2}$	--	$6.3772 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	1.0614	--	$7.9159 \times 10^{-1}$	--

Tabla 6.2: Resultados de la estimación del parámetro de volatilidad sobre el intervalo  $[0, 1/12]$  durante el primer mes, con la opción *EDO's stiff*. Las dos aproximaciones se obtuvieron desde el punto de inicio  $\theta_0 = (0.25, 0.45, 0.35, 0.10, 0.45, 0.10, 0.01, 0.05, 0.05, 1)^T$ , con la condición inicial dada en la segunda columna de la Tabla 6.1.

$\tau$	$8.3333 \times 10^{-2}$	$1.0417000 \times 10^{-1}$	$1.2500000 \times 10^{-1}$	$1.4583000 \times 10^{-1}$
$y_1$	$4.1586 \times 10^{-12}$	$2.3627016 \times 10^{-11}$	$1.0370148 \times 10^{-10}$	$3.2380803 \times 10^{-10}$
$y_2$	$1.4471 \times 10^{-9}$	$7.1718413 \times 10^{-9}$	$2.0205147 \times 10^{-8}$	$7.1571345 \times 10^{-8}$
$y_3$	$1.0055 \times 10^{-7}$	$3.5169741 \times 10^{-7}$	$1.1708395 \times 10^{-6}$	$2.9204064 \times 10^{-6}$
$y_4$	$2.8454 \times 10^{-6}$	$1.0482464 \times 10^{-5}$	$2.4754200 \times 10^{-5}$	$4.8823760 \times 10^{-5}$
$y_5$	$4.7560 \times 10^{-5}$	$1.1710244 \times 10^{-4}$	$2.3350500 \times 10^{-4}$	$5.2746001 \times 10^{-4}$
$y_6$	$6.0065 \times 10^{-4}$	$1.2679019 \times 10^{-3}$	$2.4554649 \times 10^{-3}$	$3.9034117 \times 10^{-3}$
$y_7$	$7.0039 \times 10^{-3}$	$1.3432696 \times 10^{-2}$	$2.0697033 \times 10^{-2}$	$2.8637592 \times 10^{-2}$
$y_8$	$8.5456 \times 10^{-2}$	$1.1428206 \times 10^{-1}$	$1.1788005 \times 10^{-1}$	$1.4565710 \times 10^{-1}$
$y_9$	$5.6405 \times 10^{-1}$	$5.7650883 \times 10^{-1}$	$5.1440341 \times 10^{-1}$	$6.1925066 \times 10^{-1}$
$y_{10}$	1.0629	$9.8973694 \times 10^{-1}$	1.1593294	1.0966607

Tabla 6.3: Datos generados con ruido sobre el intervalo  $[1/12, 1/6]$  (segundo mes).

$S_j$	$a_j^0$ exacto	$a_j^0$ estimado	Error	$a_j^0$ estimado	Error
		Parám. logaritmizados		Parám. no logaritmizados	
0.5	$1.8337 \times 10^{-1}$	$1.8713 \times 10^{-1}$	2.05 %	$1.8714 \times 10^{-1}$	2.05 %
1.0	$2.5937 \times 10^{-1}$	$2.4831 \times 10^{-1}$	4.26 %	$2.4831 \times 10^{-1}$	4.26 %
1.5	$2.6651 \times 10^{-1}$	$2.4063 \times 10^{-1}$	9.71 %	$2.4061 \times 10^{-1}$	9.72 %
2.0	$2.2680 \times 10^{-1}$	$2.7825 \times 10^{-1}$	22.69 %	$2.7831 \times 10^{-1}$	22.71 %
2.5	$1.6223 \times 10^{-1}$	$1.5387 \times 10^{-1}$	5.15 %	$1.5386 \times 10^{-1}$	5.16 %
3.0	$9.4799 \times 10^{-2}$	$9.0981 \times 10^{-2}$	4.03 %	$9.0966 \times 10^{-2}$	4.04 %
3.5	$4.6514 \times 10^{-2}$	$6.8648 \times 10^{-2}$	47.59 %	$6.8513 \times 10^{-2}$	47.30 %
4.0	$3.9371 \times 10^{-2}$	$2.3104 \times 10^{-2}$	41.32 %	$2.3803 \times 10^{-2}$	39.54 %
4.5	$9.5371 \times 10^{-2}$	$8.3442 \times 10^{-87}$	100.00 %	$-1.1083 \times 10^{-1}$	216.21 %
5.0	$2.3651 \times 10^{-1}$	$6.5892 \times 10^{-18}$	100.00 %	$2.6620 \times 10^1$	$\cong 10^4$ %
$g(\hat{\theta})$	--	$5.7786 \times 10^{-2}$	--	$5.6034 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$3.5701 \times 10^{-4}$	--	$1.0063 \times 10^{-3}$	--

Tabla 6.4: Resultados de la estimación del parámetro de volatilidad sobre el intervalo  $[1/12, 1/6]$  durante el segundo mes, con la opción *EDO's stiff*. Las dos aproximaciones se obtuvieron desde el punto de inicio  $\theta_0 = (0.25, 0.45, 0.35, 0.10, 0.45, 0.10, 0.01, 0.05, 0.10, 0.50)^T$ , con la condición inicial dada en la segunda columna de la Tabla 6.3.

$\tau$	$1.6667 \times 10^{-2}$	$1.8750000 \times 10^{-1}$	$2.0833000 \times 10^{-1}$	$2.2917000 \times 10^{-1}$
$y_1$	$9.7127 \times 10^{-10}$	$2.2554331 \times 10^{-9}$	$5.8165670 \times 10^{-9}$	$1.3065122 \times 10^{-8}$
$y_2$	$1.6760 \times 10^{-7}$	$4.0495724 \times 10^{-7}$	$7.6481839 \times 10^{-7}$	$1.4759427 \times 10^{-6}$
$y_3$	$5.8982 \times 10^{-6}$	$1.2496087 \times 10^{-5}$	$2.4491059 \times 10^{-5}$	$3.6857570 \times 10^{-5}$
$y_4$	$8.7403 \times 10^{-5}$	$1.8384180 \times 10^{-4}$	$2.1401441 \times 10^{-4}$	$4.0379498 \times 10^{-4}$
$y_5$	$7.9039 \times 10^{-4}$	$1.3530745 \times 10^{-3}$	$2.0265542 \times 10^{-3}$	$2.3967807 \times 10^{-3}$
$y_6$	$5.4653 \times 10^{-3}$	$7.4536737 \times 10^{-3}$	$1.2014780 \times 10^{-2}$	$1.4290937 \times 10^{-2}$
$y_7$	$3.3591 \times 10^{-2}$	$4.5585914 \times 10^{-2}$	$5.9012868 \times 10^{-2}$	$6.7466132 \times 10^{-2}$
$y_8$	$1.8982 \times 10^{-1}$	$1.9540341 \times 10^{-1}$	$2.5747799 \times 10^{-1}$	$2.7674232 \times 10^{-1}$
$y_9$	$6.4024 \times 10^{-1}$	$6.5985211 \times 10^{-1}$	$6.8507058 \times 10^{-1}$	$8.0510338 \times 10^{-1}$
$y_{10}$	1.1318	1.1442987	1.2472093	1.1448564

Tabla 6.5: Datos generados con ruido sobre el intervalo  $[1/6, 1/4]$  (tercer mes).

$S_j$	$a_j^0$ exacto	$a_j^0$ estimado	Error	$a_j^0$ estimado	Error
		Parám. logaritmizados		Parám. no logaritmizados	
0.5	$1.9505 \times 10^{-1}$	$1.9040 \times 10^{-1}$	2.38 %	$1.9040 \times 10^{-1}$	2.38 %
1.0	$2.7105 \times 10^{-1}$	$2.6147 \times 10^{-1}$	3.54 %	$2.6147 \times 10^{-1}$	3.54 %
1.5	$2.7819 \times 10^{-1}$	$3.1450 \times 10^{-1}$	13.05 %	$3.1450 \times 10^{-1}$	13.05 %
2.0	$2.3848 \times 10^{-1}$	$2.1704 \times 10^{-1}$	8.99 %	$2.1704 \times 10^{-1}$	8.99 %
2.5	$1.7391 \times 10^{-1}$	$1.5539 \times 10^{-1}$	10.65 %	$1.5539 \times 10^{-1}$	10.65 %
3.0	$1.0648 \times 10^{-1}$	$9.8777 \times 10^{-2}$	7.23 %	$9.8776 \times 10^{-2}$	7.23 %
3.5	$5.8191 \times 10^{-2}$	$6.6297 \times 10^{-2}$	13.93 %	$6.6298 \times 10^{-2}$	13.93 %
4.0	$5.1048 \times 10^{-2}$	$4.9154 \times 10^{-2}$	3.71 %	$4.9124 \times 10^{-2}$	3.77 %
4.5	$1.0705 \times 10^{-1}$	$5.3909 \times 10^{-1}$	403.58 %	$5.5330 \times 10^{-1}$	416.86 %
5.0	$2.4819 \times 10^{-1}$	1.0516	323.72 %	$9.9678 \times 10^{-1}$	301.62 %
$g(\hat{\theta})$	--	$7.8835 \times 10^{-2}$	--	$7.8835 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$4.5991 \times 10^{-5}$	--	$3.3590 \times 10^{-4}$	--

Tabla 6.6: Resultados de la estimación del parámetro de volatilidad sobre el intervalo  $[1/6, 1/4]$  durante el tercer mes, con la opción *EDO's stiff*. Las dos aproximaciones se obtuvieron desde el punto de inicio  $\theta_0 = (0.25, 0.45, 0.35, 0.35, 0.45, 0.10, 0.05, 0.03, 0.30, 0.10)^T$ , con la condición inicial dada en la segunda columna de la Tabla 6.5. Se obtienen resultados similares con la opción *EDO's no stiff*.

$\tau$	$2.5000 \times 10^{-1}$	$2.7083000 \times 10^{-1}$	$2.1967000 \times 10^{-1}$	$3.1250000 \times 10^{-1}$
$y_1$	$2.4531 \times 10^{-8}$	$4.5296574 \times 10^{-8}$	$6.5374375 \times 10^{-8}$	$1.0695770 \times 10^{-7}$
$y_2$	$2.7293 \times 10^{-6}$	$4.5237405 \times 10^{-6}$	$5.5129026 \times 10^{-6}$	$9.6082065 \times 10^{-6}$
$y_3$	$6.2871 \times 10^{-5}$	$8.9179300 \times 10^{-5}$	$1.5258754 \times 10^{-4}$	$2.2476065 \times 10^{-4}$
$y_4$	$6.2605 \times 10^{-4}$	$8.2681932 \times 10^{-4}$	$1.1235775 \times 10^{-3}$	$1.5666047 \times 10^{-3}$
$y_5$	$3.8999 \times 10^{-3}$	$5.2760829 \times 10^{-3}$	$6.5753153 \times 10^{-3}$	$6.8877924 \times 10^{-3}$
$y_6$	$1.8758 \times 10^{-2}$	$2.0374304 \times 10^{-2}$	$2.7130870 \times 10^{-2}$	$3.0613226 \times 10^{-2}$
$y_7$	$7.8832 \times 10^{-2}$	$9.4748848 \times 10^{-2}$	$9.7368382 \times 10^{-2}$	$9.4601321 \times 10^{-2}$
$y_8$	$2.9215 \times 10^{-1}$	$3.2664547 \times 10^{-1}$	$2.9311624 \times 10^{-1}$	$2.9622266 \times 10^{-1}$
$y_9$	$7.2464 \times 10^{-1}$	$6.8249966 \times 10^{-1}$	$6.8988420 \times 10^{-1}$	$7.5970281 \times 10^{-1}$
$y_{10}$	1.2049	$1.1900816 \times 10^{-1}$	1.1934447	1.3767228

Tabla 6.7: Datos generados con ruido sobre el intervalo  $[1/4, 1/3]$  (cuarto mes).

$S_j$	$a_j^0$ exacto	$a_j^0$ estimado	Error	$a_j^0$ estimado	Error
		Parám. logaritmizados		Parám. no logaritmizados	
0.5	$1.7314 \times 10^{-1}$	$1.6592 \times 10^{-1}$	4.17 %	$1.6592 \times 10^{-1}$	4.17 %
1.0	$2.4914 \times 10^{-1}$	$1.6912 \times 10^{-1}$	32.12 %	$1.6912 \times 10^{-1}$	32.12 %
1.5	$2.5629 \times 10^{-1}$	$3.0222 \times 10^{-1}$	17.92 %	$3.0217 \times 10^{-1}$	17.90 %
2.0	$2.1657 \times 10^{-1}$	$2.1239 \times 10^{-1}$	1.93 %	$2.1242 \times 10^{-1}$	1.92 %
2.5	$1.5200 \times 10^{-1}$	$1.3716 \times 10^{-1}$	9.76 %	$1.3710 \times 10^{-1}$	9.80 %
3.0	$8.4572 \times 10^{-2}$	$7.8948 \times 10^{-2}$	6.65 %	$7.8598 \times 10^{-2}$	7.06 %
3.5	$3.6287 \times 10^{-2}$	$2.6335 \times 10^{-2}$	27.42 %	$2.8851 \times 10^{-2}$	20.49 %
4.0	$2.9144 \times 10^{-2}$	$6.8965 \times 10^{-16}$	100.00 %	$-2.0204 \times 10^{-2}$	169.33 %
4.5	$8.5144 \times 10^{-2}$	$5.9836 \times 10^{-93}$	100.00 %	$-1.3447 \times 10^{-1}$	257.93 %
5.0	$2.2629 \times 10^{-1}$	$2.7854 \times 10^{-1}$	23.09 %	$-1.7622 \times 10^{-1}$	177.87 %
$g(\hat{\theta})$	--	$6.7895 \times 10^{-2}$	--	$6.2777 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$1.5870 \times 10^{-4}$	--	$1.5129 \times 10^{-4}$	--

Tabla 6.8: Resultados de la estimación del parámetro de volatilidad sobre el intervalo  $[1/4, 1/3]$  durante el cuarto mes, con la opción *EDO's stiff*. Las dos aproximaciones se obtuvieron desde el punto de inicio  $\theta_0 = (0.25, 0.30, 0.35, 0.50, 0.45, 0.10, 0.04, 0.03, 0.06, 0.25)^T$ , con la condición inicial dada en la segunda columna de la Tabla 6.7. También se obtienen resultados similares con la opción *EDO's no stiff*.

$\tau$	$3.3333 \times 10^{-1}$	$3.5417000 \times 10^{-1}$	$3.7500000 \times 10^{-1}$	$3.9583000 \times 10^{-1}$
$y_1$	$1.9188 \times 10^{-7}$	$3.4130733 \times 10^{-7}$	$4.8283953 \times 10^{-7}$	$7.5382988 \times 10^{-7}$
$y_2$	$1.5811 \times 10^{-5}$	$2.4444313 \times 10^{-5}$	$3.1984094 \times 10^{-5}$	$4.9335938 \times 10^{-5}$
$y_3$	$2.6853 \times 10^{-4}$	$3.3881793 \times 10^{-4}$	$5.3829992 \times 10^{-4}$	$7.1677394 \times 10^{-4}$
$y_4$	$1.9987 \times 10^{-3}$	$2.9773783 \times 10^{-3}$	$3.8822492 \times 10^{-3}$	$4.0186945 \times 10^{-3}$
$y_5$	$9.4784 \times 10^{-3}$	$1.2167027 \times 10^{-2}$	$1.3735491 \times 10^{-2}$	$1.7340119 \times 10^{-2}$
$y_6$	$3.5197 \times 10^{-2}$	$4.8385692 \times 10^{-2}$	$4.5593785 \times 10^{-2}$	$5.5556206 \times 10^{-2}$
$y_7$	$1.1629 \times 10^{-1}$	$1.4930569 \times 10^{-1}$	$1.4814358 \times 10^{-1}$	$1.6835398 \times 10^{-1}$
$y_8$	$3.5886 \times 10^{-1}$	$3.6036448 \times 10^{-1}$	$4.4053297 \times 10^{-1}$	$5.0540642 \times 10^{-1}$
$y_9$	$9.9770 \times 10^{-1}$	$7.1277621 \times 10^{-1}$	$7.6801083 \times 10^{-1}$	$8.0879179 \times 10^{-1}$
$y_{10}$	1.2736	1.2819139	1.1520498	1.1486232

Tabla 6.9: Datos generados con ruido sobre el intervalo  $[1/3, 5/12]$  (quinto mes).

$S_j$	$a_j^0$ exacto	$a_j^0$ estimado	Error	$a_j^0$ estimado	Error
		Parám. logaritmizados		Parám. no logaritmizados	
0.5	$2.2120 \times 10^{-1}$	$2.2857 \times 10^{-1}$	3.33 %	$2.2858 \times 10^{-1}$	3.33 %
1.0	$2.9720 \times 10^{-1}$	$2.7381 \times 10^{-1}$	7.87 %	$2.7384 \times 10^{-1}$	7.86 %
1.5	$3.0434 \times 10^{-1}$	$2.9520 \times 10^{-1}$	3.00 %	$2.9498 \times 10^{-1}$	3.08 %
2.0	$2.6463 \times 10^{-1}$	$3.1704 \times 10^{-1}$	19.80 %	$3.1734 \times 10^{-1}$	19.92 %
2.5	$2.0006 \times 10^{-1}$	$1.8326 \times 10^{-1}$	8.40 %	$1.8362 \times 10^{-1}$	8.22 %
3.0	$1.3263 \times 10^{-1}$	$1.1118 \times 10^{-1}$	16.18 %	$1.1197 \times 10^{-1}$	15.58 %
3.5	$8.4342 \times 10^{-2}$	$1.0571 \times 10^{-1}$	25.34 %	$8.0995 \times 10^{-2}$	3.97 %
4.0	$7.7199 \times 10^{-1}$	$1.7990 \times 10^{-12}$	100.00 %	$1.5371 \times 10^{-1}$	99.10 %
4.5	$1.3320 \times 10^{-1}$	$3.2233 \times 10^{-315}$	100.00 %	$-1.1648 \times 10^{-1}$	187.45 %
5.0	$2.7434 \times 10^{-1}$	$6.4092 \times 10^{-25}$	100.00 %	$3.3474 \times 10^3$	$\cong 10^6$ %
$g(\hat{\theta})$	--	$1.1659 \times 10^{-1}$	--	$8.3148 \times 10^{-2}$	--
$\ \nabla g(\hat{\theta})\ _2$	--	$1.0986 \times 10^{-3}$	--	$2.2532 \times 10^{-3}$	--

Tabla 6.10: Resultados de la estimación del parámetro de volatilidad sobre el intervalo  $[1/3, 5/12]$  durante el quinto mes, con la opción *EDO's stiff*. Las dos aproximaciones se obtuvieron desde el punto de inicio  $\theta_0 = (0.25, 0.45, 0.35, 1, 0.45, 0.10, 1, 0.05, 0.05, 0.50)^T$ , con la condición inicial dada en la segunda columna de la Tabla 6.9.

# Bibliografía

- [AFL] Alavez-Ramírez, J., Fuentes Allen, J. L. and López-Estrada, Je.: Parameter estimation and dynamics in a model for hepatitis C infection. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*. Submitted online: 19-Jun-2007.
- [ALG] Alavez-Ramírez, J., López-Estrada, Je. y Gómez-Alcaraz, G.: Monitoreo del daño hepático sin biopsias vía modelación matemática. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco: *Revista de Ciencias Básicas*, **5**(1), 37-56 (Octubre, 2006).
- [ALR] Alavez-Ramírez, J., López-Estrada, Je. y Reyes-Terán, G.: Dinámica del virus de la hepatitis C con carga viral y ALT y monitoreo del daño hepático libre de biopsias. Universidad EAFIT, Medellín, Colombia: *Revista Ingeniería y Ciencia*, **2**(4), 125-144 (Septiembre, 2006).
- [ACD] Álvarez, P. E., Crespo, J., Diago, M. M., García, M. C., García-Samaniego, J., Morillas, R. M., Planas, R., Romero, J. del, Solà, R.: *Hepatitis C*. Barcelona, Madrid: Ediciones Mayo (2003).
- [ARN] Arnold, V. I.: *Ordinary Differential Equations*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (1992).
- [ARR] Arrowsmith, D. K. and Place, C. M.: *An Introduction to Dynamical Systems*. Cambridge University Press (1990).
- [AVN] Avendaño, R., Esteva, L., Flores, J. A., Fuentes Allen, J. L., Gómez, G. and López-Estrada, Je.: A mathematical model for the dynamics of hepatitis C. *J. Theor. Med.*, **4**(2), 109-118 (2002).
- [BRD] Bard, Y.: *Nonlinear Parameter Estimation*. New York, London: Academic Press (1974).

- [OL1] Barrera Sánchez, P. y Olvera Sotres, E.: *Cuadrados Mínimos No Lineales, Desarrollos Recientes, I*. Universidad Autónoma del Estado de México (1993).
- [BEL] Bellman, R. and Roth, R.: *Quasilinearization and the Identification Problem*. World Scientific Publishing (1983).
- [BLT] Beltrami, E. J.: *An Algorithmic Approach to Nonlinear Analysis and Optimization*. Academic Press Inc. (1970).
- [BAG] Benítez-Arvizu, G., Cortez-Gómez, R., Novelo-Garza, B. A., Malagón-Martínez, A., Guerra-Márquez, A., Alvarado-Maldonado, M. del C., Rodríguez-Bartolo, M., Argüelles-Pimentel, R. M., Sánchez-Barrera, R. G.: Prevalencia del virus de hepatitis C en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Social*, **44**(3), 227-233 (2006).
- [BJR] Björck, Å.: *Numerical Methods for Least Squares Problems*. SIAM (1996).
- [CAR] Carr, J.: *Applications of Centre Manifold Theory*. New York: Springer-Verlag (1981).
- [CRY] Crépey, S.: Calibration of the Local Volatility in a Generalized Black-Scholes Model Using Tikhonov Regularization. *SIAM J. Math. Anal.*, **34**(5), 1183-1206 (2003).
- [CBA] Cipra, B. A.: Will Viruses Succumb To Mathematical Models?. *SIAM News*, **32** (2), 1-4 (1999).
- [PE8] Dahari, H., Ribeiro, R. M., Rice, Ch. M., and Perelson, A. S.: Mathematical Modeling of Subgenomic Hepatitis C Virus Replication in Huh-7 Cells. *J. Virol.*, **81**(2), 750-760 (2007).
- [SCH] Dennis, J. E. Jr. and Schnabel, R. B.: *Numerical Methods for Unconstrained Optimization and Nonlinear Equations*. Prentice-Hall (1983).
- [DEN] Dennis, J. E. Jr.: Nonlinear least squares and equations, in *The State of the Art in Numerical Analysis*, D. Jacobs, ed., London: Academic Press, 269-312 (1977).

- [EN2] Dueñas, E., England, R., López-Estrada, Je.: Multiple Shooting with Dichotomically Stable Formulae for Linear Boundary-Value Problems. *Computers and Mathematics with Applications*, **38**, 143-159 (1999).
- [EDS] Edsberg, L., Wedin, P.-Å.: Numerical tools for parameter estimation in ODE-systems. *Optimization Methods and Software*, **6**, 193-217 (1995).
- [EN1] England, R., Lamour, R., López-Estrada, Je.: Multiple shooting using a dichotomically stable integrator for solving differential-algebraic equations. *Applied Numerical Mathematics*, **42**, 117-131 (2002).
- [EN3] England, R., Mattheij, R. M. M.: Boundary value problems and dichotomic stability. *SIAM J. Numer. Anal.*, **25**(5), 1037-1054 (1998).
- [FLS] Friedman, L. S.: Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why?. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, **6**(1), 30-6 (2004).
- [FRM] Friedrich-Rust, M., Zeuzem, S.: Transient Elastography (FibroScan) for the Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis: Current Status and Perspectives. *Z. Gastroenterol.*, **45**(5), 387-94 (2007).
- [GNM] Gantmacher, F. R.: *The Theory of Matrices. Vol. 2*. New York: Chelsea Publ. Co. (1960).
- [GVL] Golub, G. H., Van Loan, Ch. F.: *Matrix Computations*, 3rd. ed., Baltimore, London: The Johns Hopkins University Press (1996).
- [JLF] Gutiérrez Sánchez, J. L., y Sánchez Garduño, F.: *Matemáticas para las ciencias naturales*. México: SMM (1998).
- [MDG] Guzmán, M. de.: *Ecuaciones Diferenciales Ordinarias. Teoría de Estabilidad y Control*. España: Alhambra (1987).
- [HAI] Hairer, E., Nørsett, S. P. and Wanner, G.: *Solving Ordinary Differential Equations I (Nonstiff Problems)*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (1987).
- [HAR] Hartman, Ph.: *Ordinary Differential Equations*. Birkhäuser (1982).

- [INN] Iannelli, M., Loro, R., Milner, F.-A., Pugliese, A. and Rabbio, G.: Numerical analysis of a model for the spread of HIV/AIDS. *SIAM J. Numer. Anal.*, **33**(3), 864-882 (1996).
- [INF] Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica. El hígado: evaluación de la silenciosa evolución de la enfermedad hepática. (2004). [http://www.pkids.org/Spa\\_phrliv.pdf](http://www.pkids.org/Spa_phrliv.pdf)
- [IN1] Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica. Hepatitis C. (2005). [http://www.pkids.org/Spa\\_phrhcv.pdf](http://www.pkids.org/Spa_phrhcv.pdf)
- [IYD] Investigación y Desarrollo: suplemento de La Jornada. Septiembre, 2005.
- [KEL] Kelley, C. T.: *Iterative Methods for Optimization*. SIAM (1999). <http://www.ec-securehost.com/SIAM/FR18.html>
- [KHN] Kohn, M. C.: Use of sensitivity analysis to assess reliability of mathematical models. Department of Civil Engineering, North Carolina State University: NCSU/USDA Workshop on Sensitivity Analysis Methods (2001). <http://www.ce.ncsu.edu/risk/abstracts/>
- [LYM] Laciana, C., Menéndez, A.: *Modelos matemáticos para la valoración de opciones financieras*. Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires: Informe FIUBA-LMM RA01-01-2004 (2004).
- [LSL] LaSalle, J. P.: Some extensions of Liapunov's second method. *IRE Trans. Circuit Theory*, **CT-7**, 520-527 (1960).
- [PE6] Layden, T. L., Layden, J. E., Ribeiro, R. M., Perelson, A. S.: Mathematical modeling of viral kinetics: a tool to understand and optimize therapy. *Clin. Liver Dis.*, **7**, 163-178 (2003).
- [LE1] Leis, J. R. and Kramer, M. A.: ALGORITHM 658 ODESSA - An ordinary differential equation solver with explicit simultaneous sensitivity analysis. *ACM Trans. Math. Software*, **14**(1), 61-67 (1988).
- [LE2] Leis, J. R. and Kramer, M. A.: The simultaneous solution and sensitivity analysis of systems described by ordinary differential equations. *ACM Trans. Math. Software*, **14**(1), 45-60 (1988).

- [LPZ] López Estrada, Je.: *Principio de Seudo-Optimalidad en la Resolución de Problemas Mal-Planteados por el Método de Regularización de Tíjonov*. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, UNAM (1988).
- [JYP] López Estrada, J. y Barrera Sánchez, P.: *Un Enfoque Geométrico al Problema Clásico de Estimación de Parámetros*. Facultad de Ciencias, UNAM: Comunicaciones Internas (1977).
- [MAS] Mahal, A. S., Knauer, C. M., and Gregory, P. B.: Bleeding After Liver Biopsy. *West. J. med.*, **134**, 11-14 ()1981.
- [MSM] Mangia, A., Santoro, R., Minerva, N., Ricci, G., L., Carretta, V., Persico, M., Vinelli, F., Scotto, G., Bacca, D., Annese, M., Romano, M., Zechini, F., Sogari, F., Spirito, F., and Andriulli, A.: Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N. Engl. J. Med.*, **352**(25), 2609-2617 (2005).
- [MND] Méndez Ríos, E.: *Correlación Temporal en la Valuación de Derivados*. Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias, UNAM (2005).
- [MOR] Moré, J. J.: The Levenberg-Marquardt algorithm: implementation and theory, in *Numerical Analysis*, G. A. Watson, ed., Lecture Notes in Math. 630, 105-116, Berlin: Springer-Verlag (1977).
- [PE2] Neumann, A. U., Lam, N. P., Dahari, H., Gretch, D. R., Wiley, Th. E., Layden, Th. J., Perelson, A. S.: Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- $\alpha$  Therapy. *Science*, **282**, 103-107 (1998).
- [WRG] Nocedal, J. and Wright, S. J.: *Numerical Optimization*. New York: Springer-Verlag (1999).
- [NWK] Nowak, U. and Deuffhard, P.: Numerical identification of selected rate constants in large chemical reaction systems. *Appl. Numer. Math.*, **1**, 59-75 (1985).
- [OHB] Olsson, R., Hägerstrand, I., Broomé, U., Danielsson, Å., Järnerot, G., Löf, L., Prytz, H., Rydén, B-O, Wallerstedt, S.: Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J. Clin. pathol.*, **48**, 933-935 (1995).

- [OL2] Olvera Sotres, E.: *Splines de Ajuste con Nodos Libres y un Método para Estimación de Parámetros en Modelos Definidos por Ecuaciones Diferenciales Ordinarias*. Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias, UNAM (1986).
- [PE5] Perelson, A. S.: Modelling viral and immune system dynamics. *Nature Reviews | Immunology*, **2**, 28-36 (2002).
- [PE1] Perelson, A. S. and Nelson, P. W.: Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, **41**(1), 3-44 (1999).
- [PE3] Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M. and Ho, D. D.: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, **271**, 1582-1586 (1996).
- [RLS] Ralston, M. L., Jennrich, R. I., Sampson, P. F. and Uno, F. K.: Fitting models defined by differential equations. U. of Waterloo: Gentleman J. F., *Proc. of Compt. Sei. and Stat.*, 12th Annual Symp. on the Interface (1979).
- [PE4] Ribeiro, R. M., Layden-Almer, J., Powers, K. A., Layden, T. J. and Perelson, A. S.: Dynamics of alanine aminotransferase during hepatitis C virus treatment. *Hepatology*, **38**(2), 509-517 (2003).
- [RSN] Rosenbrock, H. H. and Storey, C.: *Computational Techniques for Chemical Engineers*. New York: Pergamon Press (1966).
- [SHS] Sarrazin, C., Hendricks, D. A., Sedarati, F., and Zeuzem, S.: Assessment, by Transcription-Mediated Amplification, of Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Treated with Peginterferon  $\alpha - 2a$ . *J. Clin. Microbiol.*, **39**(8), 2850-2855 (2001).
- [SHR] Sherlock, S.: Needle biopsy of the liver: A review. *J. Clin. Pathol.*, **15**, 291-304 (1962).
- [SSD] Sullivan, S. D., Jensen, D. M., Bernstein, D. E., Hassanein, T. I., Foster, G. R., Lee, S. S., Cheinquer, H., Craxi, A., Cooksley, G., Klaskala, W., Pettit, K., Patel, K. K., Green, J.: Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, **99**(8), 1490-6 (2004).

- [SWR] Swartz, J. and Bremermann, H.: Discussion of parameter estimation in Biological Modelling: algorithms for estimation and evaluation of the estimates. *J. Math. Biol.*, **1**, 241-257 (1975).
- [TNC] Tassopoulos, N. C.: Patterns of progression. *Digestive Diseases and Sciences*, **41**, 41S-48S (1996).
- [TKH] Tikhonov, A. N. and Arsenin, V. Y.: *Methods for the solution of ill-posed problems* [in Russian]. Moscow: Nauka (1986). English translation of the first edition in: *Solutions of ill-posed problems*. Washington: V. H. Winston & Sons, and New York-Toronto-London-Sydney: John Wiley & Sons (1977).
- [DMS] Van Domselaar, B. and Hemker, P. W. *Nonlinear parameter estimation in initial value problems*. Stichting Mathematisch Centrum, Amsterdam: MC report NW 18 (1975).
- [VAR] Varah, J. M.: A spline least squares method for numerical parameter estimation in differential equations. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.*, **3**(1), (1982).
- [VLL] Vera de León, L., Juárez, N. J. A., Díaz, G. M., Méndez, N. J., Chirino, S. R. A., Dehesa, V. M., Casillas, D. L., Rizo, R. M. T., Torres, I. R., Cano, D. C., Nava, E. J., Ramos, G. M., Hernández, M. E., Wong, G. S., Félix, T. M., Corona, L. M. C., Zárate, N. A. R., Rangel, J. M., Rodríguez, H. H., González, O. V., Tirado, E. M. P., Villanueva, C. M. A., Orta, F. R., Manteca, A. J. L., Vázquez A. I., González, M. J., Razcón, H. O., Torres, L. P., Bazán, P. C.: Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. *Rev. Gastroenterol. Méx.*, **70**(1), 25-32 (2005).
- [WTN] Watanabe, H., Saito, T., Shinzawa, H., Okumoto, K., Hattori, E., Adachi, T., Takeda, T., Sugahara, K., Ito, J., Saito, K., Togashi, H., Suzuki, R., Hayashi, M., Miyamura, T., Matsuura, Y., Kawata, S.: Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV Carriers: A population-based cohort study. *J. Medical Virology*, **71**, 56-61 (2003).

- [WEF] White, E. F., Garfein, R. S., Brouwer, K. C., Lozada, R., Ramos, R., Firestone-Cruz, M., Pérez, S. G., Magis-Rodríguez, C., Conde-Glez, C. J., Strathdee, S. A.: Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U. S. *Salud Pública de México*, **49**(3), 165-172 (2007).
- [WDR] Wodarz, D.: Hepatitis C virus dynamics and pathology: the role of CTL and antibody responses. *J. General Virology*, **84**, 1743-1750 (2003).
- [YAS] Yasui, K., Okanoue, T., Murakami, Y., Itoh, Y., Minami, M., Sakamoto, S., Sakamoto, M., Nishioji, K.: Dynamics of hepatitis C viremia following Interferon- $\alpha$  Administration. *J. of Infection Diseases*, **177**, 1475-1479 (1998).
- [ZAH] Zeuzem, S., Herrmann, E.: Dynamics of hepatitis C virus infection. *Annals of Hepatology*, **1**(2), 56-63 (2002).