



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y  
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

Modelación Matemática de la Inmunología de la Hepatitis C

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. Alejandro Peregrino Pérez

Director de Tesis:

Dra. María de Lourdes Esteva Peralta  
Facultad de Ciencias UNAM

Comité Tutor:

Dr. Gamaliel Blé González  
DACB-UJAT  
Dr. Manuel Jesús Falconi Magaña  
Facultad de Ciencias UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Agosto de 2016



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.

# Índice general

<b>Introducción</b>	<b>v</b>
<b>1. Preliminares</b>	<b>1</b>
1.1. Matrices compuestas y Ecuaciones Diferenciales Ordinarias . . .	1
1.1.1. Conexión entre matrices componentes y ecuaciones di- ferenciales . . . . .	3
1.2. Órbitas periódicas y criterio de Bendixson . . . . .	4
1.2.1. Sistemas Competitivos . . . . .	5
1.3. Problema de estabilidad global . . . . .	6
1.4. Elementos de control óptimo . . . . .	10
1.4.1. Principio de Pontryagin . . . . .	12
1.4.2. Existencia de un par óptimo $(x_0, u^*)$ . . . . .	13
<b>2. Modelo básico para la dinámica viral de la hepatitis C</b>	<b>15</b>
2.1. Introducción . . . . .	15
2.2. Modelo básico sin respuesta inmune . . . . .	15
2.3. Estabilidad global de $E_1$ . . . . .	19
2.4. Tratamiento . . . . .	25
2.5. Resultados numéricos . . . . .	27
2.5.1. Discusión . . . . .	31
<b>3. Problema de Control para el modelo básico con tratamiento</b>	<b>33</b>
3.1. Planteamiento del problema de control . . . . .	33
3.1.1. Existencia del control óptimo . . . . .	34
3.1.2. Caracterización del control óptimo . . . . .	36
3.1.3. Unicidad del control óptimo . . . . .	38
3.2. Resultados Numéricos . . . . .	44
3.2.1. Conclusiones . . . . .	50

<b>4. Análisis matemático global del modelo con respuesta inmune</b>	<b>53</b>
4.1. Estabilidad local del modelo . . . . .	53
4.2. Estabilidad global del equilibrio endémico $E_1$ . . . . .	54
4.2.1. Resultados numéricos . . . . .	66
4.3. Tratamiento . . . . .	68
4.4. Resultados numéricos . . . . .	69
4.4.1. Discusión . . . . .	75
<b>5. Control óptimo del modelo con sistema inmune</b>	<b>77</b>
5.1. Planteamiento del Problema de Control . . . . .	78
5.1.1. Existencia del control óptimo . . . . .	78
5.2. Caracterización del control óptimo . . . . .	80
5.2.1. Unicidad del control óptimo . . . . .	83
5.3. Resultados numéricos . . . . .	87
5.4. Discusión . . . . .	91
<b>6. Conclusiones</b>	<b>93</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>95</b>

# Dedicatorias

*Al creador del universo.*

*En memoria de mi madre  
Darvelia.*

*A mi amada esposa Elsy  
y mis hermosos hijos  
Andry y Mariana.*

*A mi padre Germán  
y mis hermanos Mario,  
Margarito, Lorenza, Juan,  
Hipolito y Lucía.*



# Agradecimientos

Quiero agradecer con aprecio a la Dra. María de Lourdes Esteva Peralta tutora principal de este trabajo, por su paciencia y tiempo, así como todas las facilidades brindadas para que esta tesis se lograra concluir. Al Dr. Gamaliel Blé González tutor externo por sus aportaciones y su gran amistad. Al Dr. Manuel Falconi por su esfuerzo para que se llevara a cabo el doctorado por extensión UNAM-UJAT.

Agradezco también a la Dra. Catherine García, Dr. Jesús López Estrada y Dr. Justino Alavez por haber proporcionado su tiempo para revisar y hacer las sugerencias que permitieron enriquecer este trabajo.

A las siempre amables y alegres chicas de posgrado Ines, Lucy, Tere y Angy por su amabilidad en los momentos de hacer mis tramites. A la Dra Silvia jefa de posgrado por la atención prestada a mis solicitudes.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme aceptado como estudiante de posgrado y darme las facilidades durante mi estancia en ella.

A mis amigos con los que convivi durante mi estancia en la Ciudad de México, el Dr. Faustino, Javier, Paco, Laura, Nikte, Adrián y es especial al tocayo Luis Alfredo por brindarme las facilidades de hospedaje pero sobre todo su compañía. A los amigos compañeros de trabajo de la UJAT y toda mi familia.

Por su apoyo económico agradezco a CONACYT por la beca otorgada, a los proyectos IN112713, PAPIIT-UNAM, CB-2012-181247 Conacyt y FORDECYT-265667.

Y a quienes escapan de mi memoria pero que fueron parte de este proyecto, Gracias.





# Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) representa un problema de salud pública con fuertes repercusiones clínicas y económicas. El VHC puede producir una infección aguda, o crónica, y condiciona al paciente a la cirrosis hepática (del 20 % al 30 %) y al carcinoma hepato celular (con un porcentaje mucho menor), ambas de consecuencias mortales [12]. Actualmente de 130 a 150 millones de personas en todo el mundo son portadoras del VHC (2015) <sup>1</sup>.

El VHC infecta a las células del hígado, provocando que éste deje de funcionar adecuadamente. Los mecanismos más frecuentes de transmisión del VHC son las transfusiones sanguíneas, el uso de drogas intravenosas, las hemodiálisis, los tatuajes, las conductas sexuales riesgosas, la transmisión vertical madre a hijo y los trasplantes, entre otros. El periodo de incubación del VHC es alrededor de 50 días y el tiempo de evolución es de 10 a 20 años (el tiempo promedio de aparición de la cirrosis es de 21.2 años, mientras que del carcinoma hepato celular es alrededor de 29 años). La infección se vuelve crónica en la mayoría de los casos, y la elevada tasa de mutación del virus ha impedido el desarrollo de una vacuna eficaz. Así, por esto mismo se da el fenómeno de re-infección [36]

Actualmente los tratamientos aprobados por la Food Drug Administration (FDA), para la hepatitis C crónica consisten en la aplicación de interferon  $\alpha - 2a$  ó  $\alpha - 2b$ (INF) pegylados, más ribavirina. Los interferones pertenecen a una familia de proteínas intercelulares y su principal función es afectar la replicación viral. La ribavirina es un nucleósido sintético de guanosina que actúa como antiviral.

Existen tratamientos para evaluar el daño hepático, uno de ellos es la biopsia

---

<sup>1</sup><http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>

de hígado, que desde hace años ha sido la mejor herramienta para diagnosticar la evolución de la enfermedad hepática, aunque actualmente se ha disminuido su uso debido a que existen diversos factores como el riesgo de complicaciones, el temor al dolor, el periodo de reposo del paciente, etc.

La determinación de la carga viral oscilante, recurso bastante nuevo, permite conocer la intensidad de la infección. Por consiguiente, el objetivo central del tratamiento es conseguir negativizar o al menos disminuir significativamente la carga viral.

Para comprender la dinámica del VHC, especialmente para determinar la eficacia de la terapia con interferón y rivabirina, se han utilizado modelos matemáticos, los cuales han tenido éxito en la explicación de los patrones observados en los cambios de la carga viral en pacientes infectados por el VHC. El modelo precursor en esta área es el de Neumann et al. [32], ellos describen la dinámica del VHC bajo tratamiento con interfección- $\alpha$  mediante un modelo matemático basado en tres compartimentos: hepatocitos sanos, hepatocitos infectados y la carga viral.

En Dahari et al. [10] se ilustra con datos clínicos, los posibles escenarios de tres pacientes crónicos bajo tratamiento con interferón: la caída bifásica de la carga viral, la caída trifásica de la carga viral y una caída parcial de la carga viral.

En Neumann et al. [32], logran explicar una disminución bifásica de la carga viral para pacientes que responden a la terapia con interferón, sin embargo, al considerar que la acción principal del tratamiento con interferón es bloquear la liberación de nuevos viriones, no explica otros escenarios como, caída trifásica y parcial (resurgimiento de la carga viral a niveles de pre-tratamiento) después de terminada la terapia.

A raíz de esto, se han presentado diversas variantes del modelo de Newman. Dixit et al. [9] presentan un avance tomando en cuenta la acción de la ribavirina junto con interferón.

De acuerdo a [6], la ribavirina se incorpora al ARN para aumentar la frecuencia de mutación y reducir la infectividad específica de nuevos viriones, dando lugar a dos poblaciones: viriones infecciosos y viriones no infecciosos. La dinámica del modelo sugiere que la ribavirina juega un papel poco im-

portante en la primera fase de la disminución de la carga viral, sin embargo, cuando la eficacia del interferón es pequeña la eficacia de la ribavirina mejora notablemente, dando sustento a los datos clínicos reportados en [41].

Una modificación del modelo básico, que incluye la proliferación de hepatocitos sanos e infectados de acuerdo a los mecanismos homeostáticos del hígado, fue estudiado por Dahari et al. [9, 11]. El modelo predice tanto la caída bifásica como la trifásica de la carga viral, lo cual es consistente con datos clínicos.

Keval et al. [23] hacen una pequeña variante del modelo de Dahari, considerando una proliferación de tipo Gompertziana de los hepatocitos sanos y enfermos. Este modelo logra explicar los casos donde la carga viral resurge a los niveles de pretratamiento una semana posterior al cese del tratamiento, así como la caída bifásica y trifásica de la carga viral.

Por último Banerjee et al. [4] consideran que la proliferación de los hepatocitos se da de manera logística y que ésta no distingue entre hepatocitos infectados y no infectados.

En este trabajo de investigación, como primer resultado, en el capítulo 2 se muestra el análisis cualitativo completo del modelo matemático básico para la dinámica del VHC de Neumann et al. [32]. En el capítulo 3 hacemos el planteamiento y solución numérica del problema de control óptimo para el tratamiento con interferón en un enfermo endémico que responde a la terapia. Así mismo, en el capítulo 4 se hace el análisis cualitativo completo del modelo matemático de la hepatitis C con respuesta inmune. Por último, en el capítulo 5 planteamos y resolvemos el problema de control para el modelo con respuesta inmune y tratamiento. En cada capítulo presentamos resultados numéricos y hacemos una discusión de ellos.



# Capítulo 1

## Preliminares

Este capítulo es introductorio y en él se presentan los conceptos y definiciones que serán utilizados en este trabajo. Empezamos con una introducción a las matrices compuestas y su relación con ecuaciones diferenciales ordinarias. Revisamos las propiedades de un sistema que es competitivo. En particular para el caso tridimensional, vemos que cumple la propiedad de Poicaré-Bendixson. Luego estudiaremos un enfoque geométrico dado por Muldowney [30], para el análisis de la estabilidad global de un sistema de ecuaciones diferenciales. Por último damos las herramientas de control óptimo utilizadas en el estudio de modelos de enfermedades con tratamientos.

### 1.1. Matrices compuestas y Ecuaciones Diferenciales Ordinarias

En esta sección revisaremos algunos conceptos sobre matrices compuestas y su relación con ecuaciones diferenciales ordinarias. Un estudio completo de esta teoría se puede consultar [30].

**Definición 1.1.1** *Sea  $A$  una matriz de  $m \times n$  real o compleja. Denotamos por  $a_{i_1, \dots, i_k}^{j_1, \dots, j_k}$  al menor determinado por los renglones  $(i_1, \dots, i_k)$  y las columnas  $(j_1, \dots, j_k)$  de  $A$ , con  $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k \leq n$  y  $1 \leq j_1 < j_2 < \dots < j_k \leq m$ . La  $k$ -ésima **matriz compuesta multiplicativa**,  $A^{(k)}$ , de  $A$  es la matriz de  $\binom{n}{k} \times \binom{m}{k}$  cuyas entradas, escritas en orden lexicográfico son  $a_{i_1, \dots, i_k}^{j_1, \dots, j_k}$ .*

En particular, cuando  $A$  es una matriz de  $n \times k$ , con columnas  $a_1, a_2, \dots, a_k$ ,  $A^k$  resulta ser el producto exterior  $a_1 \wedge a_2 \wedge \dots \wedge a_k$ .

Dadas dos matrices  $A$  y  $B$ , para las cuales está definida la multiplicación  $AB$ , el teorema de Binet-Cauchy [15] afirma que

$$(AB)^{(k)} = A^{(k)}B^{(k)}, \quad (1.1)$$

de aquí el uso de la palabra "multiplicativa".

Para  $m = n$ , se tiene el concepto de matrices compuestas aditivas, definidas de la siguiente manera.

**Definición 1.1.2** *Sea  $A$  una matriz de  $n \times n$ . La  $k$ -ésima matriz compuesta aditiva  $A^{[k]}$ , de  $A$  es la matriz de  $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$  definida por*

$$A^{[k]} = D(I + hA)^{(k)}|_{h=0}, \quad (1.2)$$

donde  $D$  denota la derivada con respecto a  $h$ .

En el caso especial  $k = 1$  y  $k = n$ , se tiene que

$$A^{[1]} = A, \quad A^{[n]} = Tr A.$$

De nuevo por el teorema de Binet-Cauchy ([15]) se satisface

$$(A + B)^{[k]} = A^{[k]} + B^{[k]},$$

esto justifica el uso de la palabra "aditiva".

En particular, para una matriz general de  $3 \times 3$ ,

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix},$$

la matriz segunda compuesta aditiva ésta dada por

$$A^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33}, \end{pmatrix}.$$

mientras que para una matriz de  $4 \times 4$

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & b_{13} & b_{14} \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} & b_{24} \\ b_{31} & b_{32} & b_{33} & b_{34} \\ b_{41} & b_{42} & b_{43} & b_{44} \end{pmatrix},$$

Se tiene que

$$B^{[2]} = \begin{pmatrix} b_{11} + b_{22} & b_{23} & b_{24} & -b_{13} & -b_{14} & 0 \\ b_{32} & b_{11} + b_{33} & b_{34} & b_{12} & 0 & -b_{14} \\ b_{42} & b_{43} & b_{11} + b_{44} & 0 & b_{12} & b_{13} \\ -b_{31} & b_{21} & 0 & b_{22} + b_{33} & b_{34} & -b_{24} \\ -b_{41} & 0 & b_{21} & b_{43} & b_{22} + b_{44} & b_{23} \\ 0 & -b_{41} & b_{31} & -b_{42} & b_{32} & b_{33} + b_{44} \end{pmatrix}.$$

### 1.1.1. Conexión entre matrices componentes y ecuaciones diferenciales

Supongamos que  $X(t)$  es una matriz solución del sistema de ecuaciones diferenciales lineales

$$\dot{x} = A(t)x, \quad (1.3)$$

donde  $A(t)$  es una matriz de  $n \times n$  continua. Sea  $1 \leq k \leq n$ , entonces

$$Y(t) = X^{[k]}(t),$$

es una matriz solución del sistema compuesto de orden  $k$ .

$$\dot{y} = A^{[k]}(y)y. \quad (1.4)$$

En efecto, sea  $X(t)$  una matriz solución de (1.3). Si  $h$  es un número muy cercano a cero, se cumple

$$X(t+h) = (I + hA(t))X(t) + o(h),$$

y por lo tanto de (1.1),

$$X^{(k)}(t+h) = (I + hA(t))^{(k)}X^{(k)}(t) + o(h).$$

Entonces, por (1.2)  $Y(t)$  es una matriz fundamental de (1.4).

## 1.2. Órbitas periódicas y criterio de Bendixson

En esta sección damos algunos resultados, principalmente en relación a los criterios para la existencia de orbitas periódicas de un sistema autónomo.

Sea  $D \subset \mathbf{R}^n$  abierto, y  $f \in C^1(D)$ . Consideremos el sistema autónomo en  $\mathbf{R}^n$ .

$$\dot{x} = f(x), \tag{1.5}$$

Sea  $x(t, x_0)$  la solución de (1.5) tal que  $x(0, x_0) = x_0$ . La ecuación de **variación lineal** de (1.5) con respecto a  $x(t, x_0)$  está dada por

$$\dot{y}(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(x(t, x_0))y(t), \tag{1.6}$$

donde  $\frac{\partial f}{\partial x}$  es la matriz Jacobiana de la función  $f$ .

Denotaremos en lo que sigue a la matriz Jacobiana de una función  $f$  como

$$J(f(x)) = \frac{\partial f(x)}{\partial x}.$$

Daremos algunas definiciones básicas respecto a órbitas periódicas.

**Definición 1.2.1** *Supóngase que el sistema autónomo (1.5) tiene una solución periódica de periodo mínimo  $\bar{T}$  y órbita  $\psi(t) = \{p(t) : 0 \leq t \leq \bar{T}\}$ .*

- *Se dice que  $\psi$  es **orbitalmente estable** si para toda  $\epsilon > 0$  existe  $\sigma > 0$  tal que toda solución  $y(t)$ , que inicialmente dista en menos de  $\sigma$  de la órbita  $\psi$ , permanece a una distancia menor que  $\epsilon$  de dicha órbita para toda  $t \geq 0$ .*
- *Se dice que  $\psi$  es **orbital asintóticamente estable**, si además la distancia de  $x(t)$  a  $\psi$  tiende a cero cuando  $t$  tiende a infinito.*

**Definición 1.2.2** *El sistema (1.5) se dice que cumple la **propiedad de Poincaré-Bendixson**, si todo conjunto omega límite compacto no vacío  $\Gamma$ , que no contiene puntos de equilibrio es una órbita cerrada.*



Para el caso  $n = 2$ , la teoría de Poincaré-Bendixson [17, 33] establece condiciones para que el sistema (1.5) satisfaga la propiedad de Poincaré-Bendixson.

**Definición 1.2.3** *Decimos que el sistema (1.5) tiene la **propiedad de estabilidad de órbitas periódicas**, si la órbita de una solución periódica  $\gamma(t)$ , en caso de que exista, es asintóticamente estable.*

### 1.2.1. Sistemas Competitivos

En esta subsección se establece bajo qué condiciones un sistema en dimensión tres satisface la propiedad de Poincaré-Bendixson.

Empezamos esta sección dando la definición de un sistema competitivo dada por Smith en [37].

**Definición 1.2.4** *Se dice que el sistema (1.5) es **competitivo** en  $D$ , si existe una matriz diagonal  $H = \text{diag}(\epsilon_1, \dots, \epsilon_n)$ , donde cada  $\epsilon_i$  es 1 o -1, de tal forma que los elementos fuera de la diagonal del producto  $H(Jf(x))H$  son no positivos para toda  $x \in D$ ; donde  $Jf(x)$  es la matriz Jacobiana del sistema (1.5).*

Smith demuestra en [37], que si  $D$  es convexo, el flujo de dicho sistema competitivo preserva para  $t < 0$  el orden parcial en  $\mathbf{R}^n$ , definido por el octante

$$K = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbf{R}^n : \epsilon_i x_i \geq 0\}.$$

Para  $n = 3$  los sistemas competitivos tienen una dinámica equivalente, a la dinámica de un sistema de dimensión menor sobre un conjunto invariante [18]. Como un caso particular se tiene el siguiente resultado demostrado por Hirsch [19].

**Teorema 1.2.1** *Supongamos que  $n = 3$ ,  $D$  es convexo y el sistema (1.5) es competitivo en  $D$ . Sea  $\Gamma$  un conjunto omega limite, compacto, no vacío de (1.5). Si  $\Gamma$  no contiene puntos de equilibrio, entonces  $\Gamma$  es una órbita cerrada.*

El siguiente teorema demostrado por Muldowney [30], establece una condición suficiente para la estabilidad asintótica orbital de órbitas periódicas.

**Teorema 1.2.2** *Una condición suficiente para que una órbita periódica  $\gamma = \{\gamma(t) : 0 \leq t \leq \bar{T}\}$  del sistema (1.5), sea orbital asintóticamente estable, es que el sistema lineal*

$$\dot{z} = J^{[2]}f(\gamma(t))z(t), \quad (1.7)$$

*sea asintóticamente estable.*

El sistema (1.5) es **persistente**, en el sentido descrito por Butler et al en [5], si toda solución  $x(t)$  que comienza en  $\text{int}(D)$ , tiene la propiedad de que el  $\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t)$  dista de la frontera de  $D$  en una cantidad mayor que cero.

Ahora damos el resultado principal de esta sección, el cual será fundamental para probar la estabilidad global del equilibrio endémico de los modelos tratados en los capítulo 2 y 4. Una demostración se puede encontrar en [19]

**Teorema 1.2.3** *Supongamos que  $n = 3$  y  $D$  es un conjunto convexo y acotado. Además que el sistema (1.5) es competitivo, uniformemente persistente y tiene la propiedad de órbitas periódicas. Si  $x_0$  es el único punto de equilibrio en  $\text{int}D$  y es localmente asintóticamente estable, entonces es globalmente asintóticamente estable.*

### 1.3. Problema de estabilidad global

Como ya vimos para el caso  $n = 2$  ó  $3$  el sistema (1.5) satisface la propiedad de Poincaré-Bendixson bajo ciertas condiciones (que sea competitivo y persistente en el caso  $n = 3$ ). En el caso general Muldowney et al. [24] dan un criterio de Bendixson que permite establecer la estabilidad global de un único equilibrio (cuando existe) en el interior de  $D$ . En esta sección daremos detalles del enfoque geométrico de Mouldowney.

**Definición 1.3.1** *Un conjunto  $K$  se dice que es **absorbente** en  $D$  para el sistema (1.5), si para cada compacto  $K_1 \subset D$ ,  $x(t, K_1) \subset K$ , para  $t$  suficientemente grande, donde*

$$x(t, K_1) = \{x(t, x_0) : x_0 \in K_1\}.$$

Consideremos las siguientes hipótesis:

- $(H_1)$ .  $D$  es simplemente conexo.
- $(H_2)$ . Existe un conjunto absorbente compacto  $K \subset D$ .
- $(H_3)$ . El sistema (1.5) tiene un único punto de equilibrio  $x^* \in D$ .

El objetivo es dar condiciones de tal forma que bajo las suposiciones  $(H_1) - (H_3)$  la estabilidad local de  $x^*$  implique la estabilidad global. A este proceso se le conoce como **problema de estabilidad global**.

Vamos a dar las definiciones de los conceptos utilizados en la construcción del criterio de Bendixson dado por Muldowney.

**Definición 1.3.2** Para  $n \geq 2$ , un **criterio de Bendixson** es una condición sobre  $f$ , la cual excluye la existencia de órbitas periódicas no constantes del sistema (1.5).

**Definición 1.3.3** Un criterio de Bendixson se dice que es **robusto bajo perturbaciones locales**  $C^1$  de  $f$  en  $x_1 \in D \subset \mathbf{R}^m$ , si para  $\varepsilon > 0$  suficientemente pequeña, existe una vecindad  $U$  de  $x_1$  tal que si  $g : D \rightarrow \mathbf{R}^m$  es de clase  $C^1$  y satisface que, el soporte  $\text{supp}(f - g) \subset U$  y  $\|f - g\|_{C^1} < \varepsilon$ , entonces  $g$  también satisface el criterio de Bendixson,

donde

$$\|f - g\|_{C^1} = \sup \left\{ |f(x) - g(x)| + \left| \frac{\partial f(x)}{\partial x} - \frac{\partial g(x)}{\partial x} \right| : x \in D \right\},$$

y

$$\text{supp}(f - g) = \{x \in \mathbf{R}^m : (f - g)(x) \neq 0\}.$$

A tal  $g$  se le llama  **$\varepsilon$ -perturbación local** de  $f$  en  $x_1$ .

**Definición 1.3.4** Un punto  $x_0 \in D$  es **errante** para el sistema (1.5) si existe una vecindad  $U_{x_0}$  de  $x_0$  y  $T > 0$  tal que  $U_{x_0} \cap x(t, U_{x_0})$  es vacía, para toda  $t \geq T$ .

Así, por ejemplo los puntos de equilibrio y los puntos límites son no errantes.

El siguiente resultado dado en [20] es una versión del lema de cercanía local  $C^1$  de Pugh [33].

**Lema 1.3.1** *Supóngase que  $x_0$  es no errante para el sistema (1.5) y que  $f(x_0) \neq 0$ . Entonces, para cada vecindad  $U_{x_0}$  de  $x_0$  y  $\varepsilon > 0$ , existe una  $\varepsilon$ -perturbación local  $C^1$   $g$  de  $f$  en  $x_0$  tal que*

- $\text{supp}(f - g) \subset U$ ,
- *el sistema perturbado  $\dot{y} = g(x)$  tiene una solución periódica no constante que pasa por  $x_0$ .*

El siguiente principio de estabilidad global es establecido por Li y Mouldowney ([24], Theorem 2.3).

**Teorema 1.3.1** *Supóngase que las hipótesis  $H_2$  y  $H_3$  se cumplen y que el sistema (1.5) satisface un criterio de Bendixson, el cual es robusto bajo perturbaciones locales  $C^1$  de  $f$  en los puntos que no son de equilibrio ni errantes para (1.5). Si  $x^*$  es localmente estable, entonces es globalmente estable en  $D$ .*

El siguiente criterio de Bendixson dado por Li y Mouldowney [24] tiene la robustez requerida por el Teorema 1.3.1.

Sea  $P(x)$  una matriz  $C^1$  con  $x \in D$  de tamaño  $\begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix}$ . Supongamos que  $P^{-1}$  existe y es continua en  $K$ , el conjunto compacto absorbente.

Definimos

$$q = \limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x \in K} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B(x(s, t_0))) ds, \quad (1.8)$$

con

$$B = P_f P^{-1} + P J^{[2]}(f(x)) P^{-1}, \quad (1.9)$$

donde la matriz  $P_f$  se obtiene reemplazando cada entrada  $p_{ij}$  de  $P$  por su derivada en la dirección del campo vectorial dado por  $f$ , y  $\mu(B)$  es la **medida de Lozinskii** de  $B$  [8], con respecto a una norma  $|\cdot|$  en  $\mathbf{R}^N$ ,  $N = \begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix}$ , definida por

$$\mu(B) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I + hB| - 1}{h}.$$

Damos ahora una estrategia para estimar la medida de Lozinskii de una matriz. Para esto, sea  $\| \cdot \|$  una norma en  $\mathbf{R}^n$  y para una matriz  $M$  de  $n \times n$  definimos la norma matricial inducida por  $\| \cdot \|$  como

$$\| M \| = \sup_{\|x\|=1} \| Mx \| .$$

Note que

$$\| Mx \| \leq \| M \| \| x \| ,$$

para toda  $x \in \mathbf{R}^n$ .

Consideremos ahora el sistema lineal

$$\dot{x} = M(t)x, \tag{1.10}$$

y  $x(t)$  una solución de (1.10). Usando a  $\| \cdot \|$  como una función de Lyapunov se tiene que

$$\begin{aligned} D_+ \| x(t) \| &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\| x(t+h) \| - \| x(t) \|}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\| x(t) + hM(t)x(t) \| - \| x(t) \|}{h} \\ &\leq \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\| I + hM(t) \| \| x(t) \| - \| x(t) \|}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{[\| I + hM(t) \| - 1] \| x(t) \|}{h} . \end{aligned}$$

Así,

$$D_+ \| x(t) \| \leq \mu(M(t)) \| x(t) \| . \tag{1.11}$$

En consecuencia,

$$\frac{1}{\| x(t) \|} D_+ \| x(t) \| \leq \mu(M(t)).$$

Integrando de 0 a  $T > 0$  y reordenando se obtiene

$$\| x(T) \| \leq \| x(0) \| \exp\left(\int_0^T \mu(M(t)) dt\right).$$

Si se tiene  $\int_0^\infty \mu(M(t)) dt = -\infty$ , entonces para toda solución de (1.10),  $x(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Una simple condición de suficiencia para que el origen sea asintóticamente estable para (1.10), es que  $\mu(M(t)) \leq -\gamma < 0$  para toda  $t$ . En efecto

$$\mu(M) = \inf\{c : D_+ \|y\| \leq c \|y\|\},$$

para toda solución de  $\dot{y} = My$ .

Concluimos esta sección con dos resultados dados en [24] y [26] respectivamente.

**Teorema 1.3.2** *Si  $K$  es un subconjunto compacto absorbente en  $\text{int}D$ , y si existe  $\nu > 0$  tal que la medida de Lozinskii  $\mu(B) \leq -\nu$  para toda  $x \in K$ , entonces todo punto omega límite del sistema (1.5) en  $\text{int}D$  es un equilibrio en  $K$ .*

**Teorema 1.3.3** *Supóngase que las hipótesis  $(H_1) - (H_3)$  se cumplen. Si  $q_2 < 0$ , entonces, el único punto de equilibrio  $x^*$  del sistema (1.5) es globalmente asintóticamente estable en  $D$ .*

## 1.4. Elementos de control óptimo

El objetivo de esta sección será proporcionar los resultados básicos principales de la teoría de control óptimo, la cual se puede considerar como una extensión del cálculo de variaciones. Abordaremos esta teoría mediante el principio del Máximo de Pontryagin. Las demostraciones de los resultados mostrados en esta sección se pueden consultar en [34, 13].

Consideremos el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias dado por

$$\dot{x} = f(t, x, u), \tag{1.12}$$

donde  $f : \mathbf{R} \times \mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m \rightarrow \mathbf{R}^n$  es continua y de clase  $C^1$  en las coordenadas  $x$  y  $u$ .

Sea

$$\mathfrak{U} = \{u : \mathbf{R} \rightarrow U : u(t) \text{ es Lebesgue medible y } U \subset \mathbf{R}^m \text{ es cerrado} \}$$

A la función  $u \in \mathfrak{U}$  se le llama un **control** del sistema (1.12), al conjunto  $\mathfrak{U}$  **conjunto de controles** y al sistema (1.12) un **sistema de control**.

Para un control  $u(t)$  definido en el intervalo  $[t_0, t_f]$  la solución  $x(t, x_0)$  del sistema (1.12) en  $[t_0, t_f]$  con condición inicial  $x(t_0) = x_0$  se le llama **trayectoria** correspondiente al control  $u(t)$  con condición inicial  $x_0$ .

Sea  $\mathcal{L}(t, x, u)$  una función continua

$$\mathcal{L} : \mathbf{R} \times \mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m \rightarrow \mathbf{R},$$

de clase  $C^1$  en  $(x, u)$ .

Se define la **funcional de costo** como

$$\mathcal{J}(x_0, u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt.$$

Si para  $x_0$  y  $u \in \mathfrak{U}$  existe una solución para el sistema (1.12), entonces a la pareja  $(x_0, u)$  se le llama un par **admisibles** y al conjunto  $\mathcal{F}$  compuesto de todos los pares admisibles, se le llama **conjunto admisible**.

El objetivo de la teoría de control óptimo es encontrar en  $\mathcal{F}$ , un elemento  $(x_0, u)$  tal que

$$\mathcal{J}(x_0, u) = \min\{\mathcal{J}(x_0, v) : (x_0, v) \in \mathcal{F}\}.$$

Si existe tal  $(x_0, u)$  se le llama **control óptimo** y se denota por  $(x_0, u^*)$ .

Resumiendo, el problema de control óptimo consiste en:

Minimizar

$$\mathcal{J}(x_0, u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeto al sistema de ecuaciones diferenciales con valores iniciales

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(t, x, u), & u &\in \mathfrak{U} \\ x(t_0) &= x_0. \end{aligned}$$

### 1.4.1. Principio de Pontryagin

El principio del máximo de control óptimo da condiciones necesarias para que un par  $(x_0, u)$  sea óptimo. Éste fue desarrollado en 1950 en la ex-Unión Soviética por un grupo de matemáticos bajo la dirección de L.S Pontryagin, y es conocido como el principio del Máximo de Pontryagin [13].

**Definición 1.4.1** *Consideremos el problema de control óptimo planteado en la sección anterior. La función*

$$H(t, x, u, \lambda) = \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) + \lambda' f(t, x, u)$$

*se llama la función Hamiltoniana y  $\lambda$  la variable adjunta.*

En la definición anterior  $\lambda' \in \mathbf{R}^n$  y  $\lambda f$  es el producto escalar en  $\mathbf{R}^n$ .

Formulamos el principio del máximo de Pontryagin para el problema de control óptimo.

**Teorema 1.4.1** *Si  $(x_0, u^*)$  es un par óptimo, entonces existen variables adjuntas diferenciables a trozos  $\lambda(\cdot)$  tal que*

- $H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$ ,  
*para cada  $u(t) \in \mathfrak{U}$  y donde  $x^*(t)$  es la trayectoria óptima que satisface  $x^*(0) = x_0$ .*
- $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x}$
- $\lambda(t_f) = 0$ .

La condición  $\lambda(t_f) = 0$  se llama condición de **transversalidad** y ésta se tiene cuando  $x(t_f)$  es libre.

Como una consecuencia del teorema (1.4.1) se tiene que

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0,$$

en  $u^*$  para cada  $t$ , es decir, el Hamiltoniano tiene un punto crítico en  $u^*$ . Usualmente a esta condición se le llama **condición de optimalidad** y nos permite caracterizar al control óptimo.

Muchos de los problemas de control óptimo, para ser realistas, requieren que el conjunto de controles sea acotado. En nuestros modelos éste es el caso.



### 1.4.2. Existencia de un par óptimo $(x_0, u^*)$ .

Hasta aquí, hemos encontrado condiciones necesarias para resolver el problema de control. Ahora, es importante estudiar bajo que condiciones se da la existencia de un control óptimo  $u^*$ .

El siguiente resultado se encuentra en Fleming and Rishel ([13], teorema 4.1 y su corolario p. 68–69).

**Teorema 1.4.2** *Considere el problema de control óptimo con  $\mathcal{L}$  continua, y supóngase que se satisfacen las condiciones:*

1.  $\mathcal{F}$  es no vacío.
2.  $\mathfrak{U}$  es convexo y cerrado.
3.  $f(t, x, u) = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u$ .
4.  $\mathcal{L}$  es convexo en  $\mathfrak{U}$ .
5. Existen constantes  $c_1, c_2 > 0$  y  $\beta > 1$  tales que

$$\mathcal{L}(t, x, u) \geq c_1 |u|^\beta - c_2.$$

Entonces, existe  $(x_0, u^*(t))$  que minimiza a  $\mathcal{J}(x_0, u)$  en  $\mathcal{F}$ .



# Capítulo 2

## Modelo básico para la dinámica viral de la hepatitis C

### 2.1. Introducción

En este capítulo se analiza la dinámica de la hepatitis C, apartir del modelo matemático propuesto en Avendaño et al [3], considerando solamente tres poblaciones: hepatocitos sanos y enfermos, y carga viral. Este sistema tiene dos posibles estados de equilibrio: el estado del individuo sano y el estado del enfermo endémico. Se establece la estabilidad global del modelo, posteriormente introducimos un nuevo parámetro al modelo, el cual mide la eficacia del interferón en el tratamiento del VHC. Por último se presentan resultados numéricos que ilustran la dinámica del VHC en pacientes crónicos con y sin tratamiento.

### 2.2. Modelo básico sin respuesta inmune

El modelo matemático para la dinámica del VHC propuesto y estudiado en Avendaño et al [3] está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= p H_i - \mu_v V, \\ \dot{T} &= \beta_T V \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T,\end{aligned}\tag{2.1}$$

donde las variables de estado del sistema y la suposiciones son las siguientes:

- $H_s(t)$  es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo  $t$  (células/ $mm^3$ ). Éstas se generan a una tasa constante  $\beta_s$  y mueren a una tasa per capita  $\mu_s$ .
- $H_i(t)$  es la población de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado en el tiempo  $t$  (células/ $mm^3$ ). Los hepatocitos sanos  $H_s$  se convierten en infectados  $H_i$ , con una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos sanos  $H_s$  por la carga viral  $V$ , con tasa de infección  $k$ .
- $V(t)$  es la carga viral del VHC en el tiempo  $t$  ( $\frac{UI}{\mu L}$ ). El VHC se produce dentro de un hepatocito infectado  $H_i$  a una razón de  $p$  viriones por hepatocito infectado por día, y mueren con una tasa de mortalidad per capita  $\mu_v$ . Dado que los hepatocitos infectados  $H_i$  mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que  $\mu_i \geq \mu_s$ .
- $T(t)$  es la población de las células  $T$  killer (células de tipo  $CD8+$ ) en el tiempo  $t$  (células/ $mm^3$ ). Las células  $T$  killer destruyen a los hepatocitos infectados  $H_i$  a una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos infectados  $H_i$  por el número de células  $T$  killer, con constante de proporcionalidad  $\delta$ .
- Bajo la presencia de los VHC, las células  $T$  killer 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  $T$  killer al ignorar el supuesto de saturación, y  $T_{max}$  es el nivel máximo de células  $T$  killer en el organismo. Por otro lado, dichas células mueren a una tasa per capita  $\mu_T$ .

A continuación analizamos el modelo básico sin respuesta inmune, el cual es similar al presentado por Neumann et al [32] para evaluar el tratamiento con interferón para pacientes con VHC.

$$\begin{aligned}
 \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_sH_s, \\
 \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_iH_i, \\
 \dot{V} &= pH_i - \mu_vV.
 \end{aligned}
 \tag{2.2}$$

Las suposiciones para  $H_s$ ,  $H_i$  y  $V$  son las mismas que las del modelo (2.1), salvo las que involucran a la variable  $T$ .

El conjunto donde el sistema (2.2) tiene sentido biológico como se muestra en [1] está dado por

$$\Upsilon = \left\{ (H_s, H_i, V) \in \mathbf{R}_+^3 : \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, \quad 0 \leq H_i \leq H_M, \\ H_s + H_i \leq H_M, \quad 0 \leq V \leq V_M \end{array} \right\},$$

donde  $H_M = \frac{\beta_s}{\mu_s}$  es la población máxima de hepatocitos en el hígado de un individuo sano y  $V_M = \frac{pH_M}{\mu_v}$  es la máxima carga viral que una persona puede soportar.

Para encontrar los puntos de equilibrio del sistema (2.2), hacemos

$$\dot{x}(t) = (\dot{H}_s(t), \dot{H}_i(t), \dot{V}(t)) = (0, 0, 0).$$

De la primera y tercera ecuación del sistema (2.2) vemos que

$$H_i^* = \frac{\mu_v}{p} V^*, \quad H_s^* = \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*},$$

al sustituir  $H_i^*$  y  $H_s^*$  en la segunda ecuación de (2.2) se obtiene que

$$V^* \left( k\beta_s - \frac{\mu_i \mu_v \mu_s}{p} - \frac{k\mu_i \mu_v}{p} V^* \right) = 0,$$

Si  $V^* = 0$ , tenemos el punto de equilibrio

$$E_0 = \left( \frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0 \right),$$

que corresponde al individuo sano.

Si

$$k\beta_s - \frac{\mu_i \mu_v \mu_s}{p} - \frac{k\mu_i \mu_v}{p} V^* = 0,$$

se obtiene que

$$V^* = \frac{\mu_s}{k} [R_0 - 1],$$

donde  $R_0 = \frac{k\beta_s p}{\mu_i \mu_v \mu_s}$  y lo llamamos **número reproductivo básico**, obteniendo así el segundo punto de equilibrio

$$E_1 = \left( \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*}, \frac{\mu_v V^*}{p}, V^* \right),$$

que corresponde al enfermo crónico.

El siguiente resultado está desarrollado detalladamente por Alavez-Ramírez et al. [1].

**Teorema 2.2.1** *Tomando  $\mu_i \geq \mu_s$ , se tiene*

1. *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces  $E_0 = (\frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0)$  es el único punto de equilibrio del sistema (2.2) en  $\Upsilon$  que corresponde al individuo sano, el cual es global asintóticamente estable.*
2. *Si  $R_0 > 1$ , entonces el sistema (2.2) tiene dos puntos de equilibrio en  $\Upsilon$ ,  $E_0$  que es inestable y el equilibrio del enfermo endémico*

$$E_1 = \left( \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*}, \frac{\mu_v V^*}{p}, V^* \right),$$

*el cual es local asintóticamente estable.*

**Demostración.** Sólo daremos de manera general la idea de la prueba, para los detalles puede consultar [1].

La estabilidad local del equilibrio  $E_0$  está determinada por los valores propios de la matriz Jacobiana del sistema (2.2) evaluada en  $E_0$ , la cual está dada por

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_s & 0 & -k\frac{\beta_s}{\mu_s} \\ 0 & -\mu_i & k\frac{\beta_s}{\mu_s} \\ 0 & p & -\mu_v \end{pmatrix},$$

$E_0$  es asintóticamente estable si y sólo si, todos los valores propios de  $J(E_0)$  tienen parte real negativa, y esto se cumple si

$$R_0 = \frac{\mu_i \mu_v \mu_s}{k \beta_s p} < 1.$$

Para demostrar la estabilidad global del equilibrio  $E_0$  usamos la siguiente función de Lyapunov

$$U(H_s, H_i, V) = pH_i + \mu_i V.$$

La derivada orbital de  $U$  está dada por

$$\dot{U} = [pkH_s - \mu_i \mu_v]V,$$

y como  $H_s \leq \frac{\beta_s}{\mu_s}$  y  $R_0 > 1$  se obtiene que

$$\dot{U} = [pkH_s - \mu_i\mu_v]V \leq pk\frac{\beta_s}{\mu_s} - \mu_i\mu_v \leq 0.$$

Para probar la estabilidad local del equilibrio endémico  $E_1$ , de nuevo se considera la matriz Jacobiana del sistema (2.2) evaluada en  $E_1$

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} R_0 & 0 & -\frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} \\ \mu_s[R_0 - 1] & -\mu_i & \frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} \\ 0 & p & -\mu_v \end{pmatrix}$$

la cual tiene como polinomio característico

$$p(\lambda) = \lambda^3 + (a + b)\lambda^2 + ab\lambda + c,$$

donde

$$\begin{aligned} a &= \mu_s R_0 > 0, \\ b &= \mu_i + \mu_v > 0, \\ c &= \mu_i \mu_s \mu_v [R_0 - 1]. \end{aligned} \tag{2.3}$$

Por el criterio de Routh-Hurwitz, se necesita que

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \det(a + b) = a + b > 0, \\ \Delta_2 &= \det \begin{pmatrix} a + b & 1 \\ c & ab \end{pmatrix} = (a + b)ab - c > 0, \\ \Delta_3 &= \det \begin{pmatrix} a + b & 1 & 0 \\ c & ab & a + b \\ 0 & 0 & c \end{pmatrix} = c\Delta_2 > 0, \end{aligned} \tag{2.4}$$

lo cual ocurre si  $R_0 > 1$ . □

### 2.3. Estabilidad global de $E_1$

En esta sección como parte de nuestro trabajo de investigación, probaremos la estabilidad global de  $E_1$ , mediante el enfoque geométrico dado por Muldowney, el cual se explica con detalle en el capítulo 1.

Empezamos enunciando el resultado sobre la estabilidad global.

**Teorema 2.3.1** *Si  $R_0 > 1$  el único punto de equilibrio  $E_1$  en el interior de  $\Upsilon$  es global asintóticamente estable.*

Para la prueba de la estabilidad global de  $E_1$ , usaremos la teoría de sistemas competitivos del capítulo 1. Específicamente probaremos que el conjunto

$$\Upsilon \setminus \left\{ \left( \frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0 \right) \right\},$$

es una región de estabilidad asintótica para  $E_1$ .

**Teorema 2.3.2** *Cuando  $R_0 > 1$ , el único equilibrio endémico  $E_1$  del sistema (2.2) es global asintóticamente estable en el interior de  $\Upsilon$ . Además,  $E_1$  atrae todas las trayectorias en  $\Upsilon$  salvo las que empiezan en el conjunto invariante  $W = \{(H_s, H_i, V) : H_i = 0, V = 0\}$  las cuales convergen a  $E_0$  a lo largo de este hiperplano.*

**Demostración.** En [1] se demuestra que el conjunto  $W$  es invariante para el sistema (2.2) y que toda solución con condición inicial en  $W$  converge al equilibrio  $E_0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . También se prueba que el campo vectorial dado por (2.2) es transversal a la  $\partial\Upsilon$  salvo en  $W$  y todas las trayectorias que empiezan en  $\partial\Upsilon \setminus W$  entran al interior de  $\Upsilon$ . Así sólo nos resta probar que  $\text{int}\Upsilon$  es una región de atracción para  $E_1$ .

Por el teorema 1.2.3 del capítulo 1, es suficiente demostrar que (2.2) es competitivo, persistente y tiene la propiedad de estabilidad de órbitas periódicas.

Primero notemos que la matriz Jacobiana del sistema (2.2) está dada por

$$J = \begin{pmatrix} -kV - \mu_s & 0 & -kH_s \\ kV & -\mu_i & kH_s \\ 0 & p & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Ahora considerando la matriz

$$H = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Se obtiene que



$$HJH = \begin{pmatrix} -kV - \mu_s & 0 & -kH_s \\ -kV & -\mu_i & -kH_s \\ 0 & -p & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Lo anterior implica que el sistema (2.2) es competitivo en  $\Upsilon$ .

Para probar la persistencia, consideremos la función

$$U = H_i + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p}V.$$

La derivada de  $U$  a lo largo de las soluciones de (2.2) es

$$\begin{aligned} \dot{U} &= \dot{H}_i + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p}\dot{V} \\ &= [kH_sV - \mu_iH_i] + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p}[pH_i - \mu_vV] \\ &= \left[ kH_s - \frac{(R_0 + 1)\mu_i\mu_v}{2p} \right] V + \left[ \frac{(R_0 + 1)\mu_i p}{2p} - \mu_i \right] H_i \\ &= \left[ kH_s - \frac{(R_0 + 1)\mu_i\mu_v\beta_s\mu_s k}{2pk\beta_s\mu_s} \right] V + \left[ \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2} - \mu_i \right] H_i \\ &= \left[ H_s - \left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{2\mu_s} \right] kV + \left[ \frac{R_0 + 1}{2} - 1 \right] H_i. \end{aligned}$$

Como  $R_0 > 1$ , se tienen las desigualdades

$$\frac{1}{2}\left(1 + \frac{1}{R_0}\right) < 1, \quad \frac{R_0 + 1}{2} > 1,$$

por lo que

$$0 < \left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{2\mu_s} < \frac{\beta_s}{\mu_s}.$$

Tomando  $\left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{2\mu_s} < H_s < \frac{\beta_s}{\mu_s}$ ,  $H_i > 0$  y  $V > 0$ , existe una vecindad  $U_{E_0}$  de  $E_0$  tal que para  $(H_s, H_i, V) \in U_{E_0} \cap \dot{\Upsilon}$  se tiene que las expresiones dentro de los paréntesis cuadrados son positivas. En esta vecindad  $\dot{U} > 0$  a menos que  $H_i = V = 0$ . Por lo tanto las órbitas que comienzan en  $U_{E_0} \cap \dot{\Upsilon}$  se alejan de  $E_0$ . Como  $E_0$  es el único conjunto omega límite del sistema (2.2) en la frontera de  $\Upsilon$ , se demuestra la persistencia del sistema.

Por último, para probar que el sistema (2.2) cumple con la propiedad de estabilidad de órbitas periódicas, necesitamos demostrar que la segunda ecuación compuesta de dicho sistema es asintóticamente estable.

La matriz segunda compuesta del sistema (2.2) es

$$J^{[2]} = \begin{pmatrix} -kV - \mu_s - \mu_i & kH_s & kH_s \\ p & -kV - \mu_s - \mu_v & 0 \\ 0 & kV & -\mu_i - \mu_v \end{pmatrix}.$$

Obtenemos así, la segunda ecuación compuesta del sistema

$$\begin{aligned} \dot{X} &= (-kV - \mu_s - \mu_i)X + kH_s(Y + Z), \\ \dot{Y} &= pX + (-kV - \mu_s - \mu_v)Y, \\ \dot{Z} &= kVY + (-\mu_i - \mu_v)Z, \end{aligned} \tag{2.5}$$

Para demostrar que el sistema (2.5) es asintóticamente estable en una solución periódica  $p(t)$ , usaremos la siguiente función de Lyapunov, la cual es del mismo tipo que usan en [25, 42].

$$L(X, Y, Z, H_s, H_i, V) = \left\| \left( X, \frac{H_i}{V}Y, \frac{H_i}{V}Z \right) \right\|,$$

donde  $\| \cdot \|$  es la norma en  $\mathbf{R}^3$  definida por

$$\|(X, Y, Z)\| = \sup\{|X|, |Y| + |Z|\}.$$

La persistencia uniforme de las variables de estado del sistema (2.2), implican que la órbita de  $p(t)$  permanece a una distancia positiva de la frontera de  $\Upsilon$ , por lo que existe una constante  $\varepsilon > 0$  tal que

$$H_i(t) \geq \varepsilon, \quad V(t) \geq \varepsilon. \tag{2.6}$$

Se deduce pues, que  $L$  está bien definida a lo largo de  $p(t)$  y se satisface para  $t \geq 0$  la desigualdad

$$L(X, Y, Z, H_s, H_i, V) \geq \varepsilon \|(X, Y, Z)\|, \tag{2.7}$$

y su derivada por la derecha [8], se define como

$$D_+L(t) = \limsup_{h \rightarrow 0^+} \frac{L(t+h) - L(t)}{h}.$$

Para estimar la derivada  $D_+L$  cuando  $t \geq 0$ . Empezamos estimando las derivadas  $D_+ |X|$ ,  $D_+ |Y|$  y  $D_+ |Z|$  las cuales se obtienen por cálculos directos.

$$\begin{aligned} D_+ |X| &\leq [-kV - \mu_s - \mu_i] |X| + kH_s(|Y| + |Z|) \\ &\leq [-kV - \mu_s - \mu_i] |X| + \frac{kH_sV}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right). \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} D_+ |Y| &\leq p |X| + (-kV - \mu_s - \mu_v)(|Y| \\ &\leq p |X| + (-kV - \mu_s - \mu_v) \frac{V}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D_+ |Z| &\leq kV |Y| + (-\mu_i - \mu_v)(|Z| \\ &\leq (-\mu_s - \mu_v + kV) \frac{V}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right). \end{aligned}$$

En la última desigualdad se usa el hecho de que  $\mu_i \geq \mu_s$ .

Ahora estimamos  $D_+( |Y| + |Z| )$

$$D_+( |Y| + |Z| ) \leq p |X| + (-\mu_s - \mu_v) \frac{V}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right) \quad (2.9)$$

Así, se tiene que

$$\begin{aligned} D_+ \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right) &= \frac{H_i}{V} [D_+( |Y| + |Z| )] + \frac{H_i}{V} \left[ \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \frac{\dot{V}}{V} \right] \\ &\leq \frac{H_i}{V} \left[ p |X| + (-\mu_s - \mu_v) \frac{V}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right) \right] \\ &\quad + \frac{H_i}{V} \left[ \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \frac{\dot{V}}{V} \right] (|Y| + |Z|) \\ &\leq p \frac{H_i}{V} |X| + \left[ \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \frac{\dot{V}}{V} - \mu_s - \mu_v \right] \frac{H_i}{V} (|Y| + |Z|). \end{aligned} \quad (2.10)$$

**Afirmación 1** Si

$$\begin{aligned} g_1(t) &= -kV - \mu_s - \mu_i + \frac{kH_sV}{H_i}, \\ g_2(t) &= p\frac{H_i}{V} + \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \frac{\dot{V}}{V} - \mu_s - \mu_v, \end{aligned}$$

entonces

$$D_+L(t) \leq \sup\{g_1(t), g_2(t)\}L(t). \quad (2.11)$$

**Demostración de la afirmación.**

Para demostrar la afirmación, vamos a considerar 3 casos:

**Caso 1.**  $L(t) = |X|$ .

En este caso  $\frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \leq |X|$  y de (2.8) se tiene que

$$\begin{aligned} D_+L(t) &= D_+|X| \leq [-kV - \mu_s - \mu_i]|X| + \frac{kH_sV}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right) \\ &\leq \left[ -kV - \mu_s - \mu_i + \frac{kH_sV}{H_i} \right] |X| \\ &= g_1(t)L(t) \leq \sup\{g_1(t), g_2(t)\}L(t). \end{aligned}$$

**Caso 2.**  $L(t) = \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|)$ .

En este caso  $|X| \leq \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|)$  y por (2.10) obtenemos

$$\begin{aligned} D_+L(t) &= \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \leq [-kV - \mu_s - \mu_i]|X| + \frac{kH_sV}{H_i} \left( \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \right) \\ &\leq \left[ p\frac{H_i}{V} + \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \frac{\dot{V}}{V} - \mu_s - \mu_v \right] \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|) \\ &= g_2(t)L(t) \leq \sup\{g_1(t), g_2(t)\}L(t). \end{aligned}$$

**Caso 3.**  $L(t) = |X| = \frac{H_i}{V}(|Y| + |Z|)$ . En este caso la desigualdad se obtiene de (2.8) ó (2.10), queda así demostrada la afirmación.

Continuando con la demostración del teorema, notemos que directamente del sistema (2.2), se tienen las relaciones

$$\frac{\dot{H}_i}{H_i} = \frac{kH_s V}{H_i} - \mu_i,$$

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{pH_i}{V} - \mu_v.$$

Sustituyendo en  $g_1(t)$  y  $g_2(t)$ , se obtiene

$$g_1(t) = \frac{\dot{H}_i}{H_i} - kV - \mu_s,$$

$$g_2(t) = \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \mu_s.$$

De lo anterior, es claro que

$$\sup\{g_1(t), g_2(t)\} \leq \frac{\dot{H}_i}{H_i} - \mu_s,$$

y por lo tanto, de (2.11) y la desigualdad de Gronwall se tiene

$$L(t) \leq L(0) \frac{H_i(t)}{H_i(0)} e^{-\mu_s t} \leq L(0) \frac{H_M}{H_i(0)} e^{-\mu_s t},$$

lo cual implica que  $L(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Así, de la desigualdad dada por (2.7), es inmediato que

$$(X(t), Y(t), Z(t)) \rightarrow 0,$$

cuando  $t \rightarrow \infty$ .

En conclusión, hemos probado que el sistema lineal (2.5) es orbital asintóticamente estable en la solución periódica  $p(t)$ . Por lo tanto  $E_1$  es global asintóticamente estable en el  $\text{int}\Upsilon$ .  $\square$

## 2.4. Tratamiento

Con la identificación del virus de la hepatitis C, los esfuerzos para combatir la enfermedad se han concentrado en eliminar el VHC con terapias antivirales. La primera elección para este tipo de tratamiento consiste en la aplicación de interferón- $\alpha$ . Este fármaco, además de inhibir la replicación del virus, protege al organismo contra la infección del VHC adhiriéndose a las células sanas [12].

Para determinar la eficacia de la terapia con interferón y ribavirina, se han utilizado modelos matemáticos que han tenido éxito en la explicación de los patrones en los cambios de la carga viral en pacientes bajo tratamiento [9, 10, 11].

Neumann et al. [32] describen la dinámica del VHC bajo tratamiento con interfeón- $\alpha$  mediante el modelo matemático básico:

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - (1 - \eta)kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= (1 - \eta)kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1 - \epsilon)pH_i - \mu_v V,\end{aligned}\tag{2.12}$$

donde  $0 \leq \eta \leq 1$  denota la eficacia del tratamiento en reducir nuevas células infectadas y  $0 \leq \epsilon \leq 1$  representa la eficacia del tratamiento en bloquear la liberación de nuevos viriones.

En los resultado de Newmann se concluye que el efecto principal de la monoterapia con interferón- $\alpha$  es bloquear la replicación viral. Así, modificamos el modelo (2.12) en la forma:

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1 - u)pH_i - \mu_v V,\end{aligned}\tag{2.13}$$

donde  $u$  es la eficacia del fármaco en el tratamiento. Se considera que  $0 \leq u \leq 1$ , es decir  $u = 0,9$  representa una eficacia del 90 % del tratamiento.

Sea  $R_0 = \frac{k\beta_s p}{\mu_i \mu_s \mu_v}$ , de los resultados de la sección 2.2 se infiere que

1. Si  $(1 - u)R_0 \leq 1$ , entonces  $E_0 = (\frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0)$  es el único punto de equilibrio del sistema (2.13) en  $\Upsilon$  que corresponde al individuo sano, el cual es global asintóticamente estable.
2. Si  $(1 - u)R_0 > 1$  existen dos puntos de equilibrio del sistema (2.13) en  $\Upsilon$ ,  $E_0$  que es inestable y el equilibrio del enfermo endémico  $E_1 = (H_s^*, H_i^*, V^*) = (\frac{\mu_v V^*}{(1-u)p}, \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*}, \frac{\mu_s}{k}((1-u)R_0 - 1))$  en  $\hat{\Upsilon}$ , el cual es global asintóticamente estable.

Al número  $u_c = 1 - \frac{1}{R_0}$  se le llama **eficacia crítica** del tratamiento.

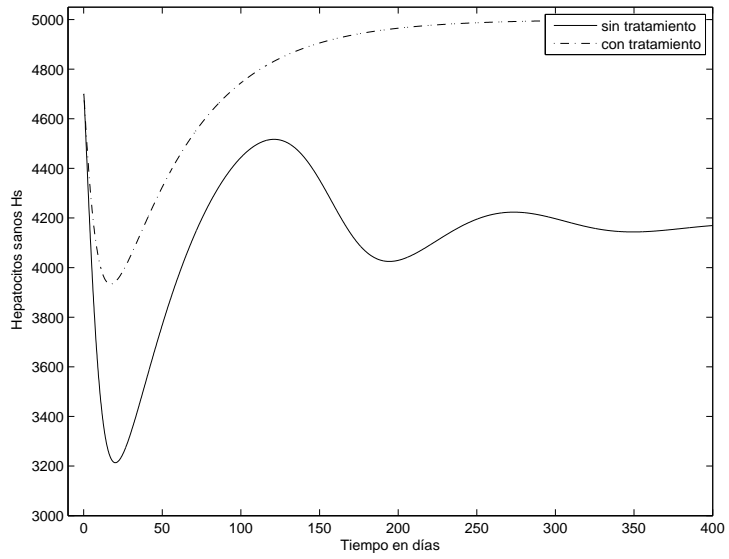
**Observación 2.4.1** *Durante el tratamiento, el cual se da para pacientes con  $R_0 > 1$ , si  $u \geq u_c$ , entonces  $u > 1 - \frac{1}{R_0}$  y esto implica que  $1 - u < \frac{1}{R_0}$ . En este caso la eficacia del interferón permite que el enfermo crónico se cure. En caso contrario, cuando  $u < u_c$  la carga viral y las células infectadas convergen al equilibrio endémico  $E_1$ .*

## 2.5. Resultados numéricos

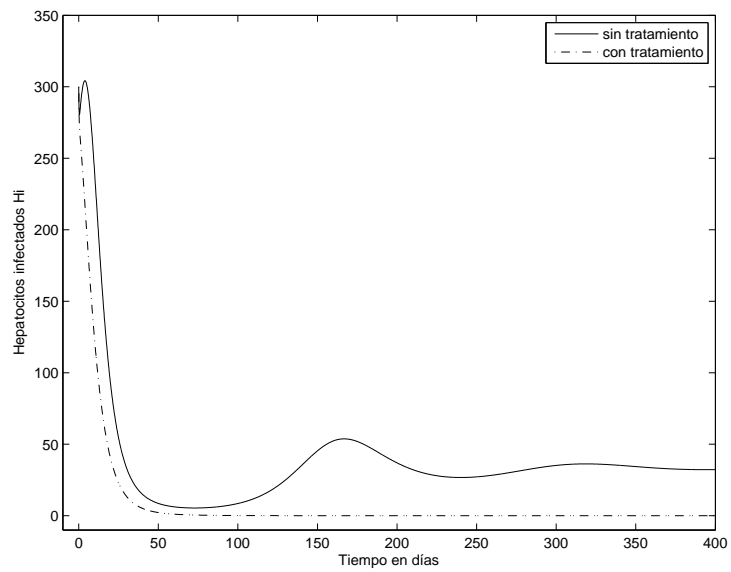
En esta sección, mostramos los resultados numéricos de la dinámica del VHC del modelo básico sin tratamiento y con tratamiento con interferón- $\alpha$ . Los parámetros utilizados son los reportados en [3].

Parámetro	Valor
$\beta_s$	200
$\mu_s$	0.02
$p$	100
$\mu_i$	0.5
$k$	0.000003
$\mu_v$	5

Para estos parámetros, se tiene el número reproductivo básico  $R_0 = 1.2$  y acorde a la sección anterior, una eficacia de interferón  $u > u_c = 0.1666$ , garantiza la eventual cura de un enfermo crónico que responda al tratamiento. Las figuras 2.1 y 2.2 ilustran los resultados numéricos, considerando una eficacia de tratamiento con interferón de  $u=0.2$ .



(a) Hepatocitos sanos.



(b) Hepatocitos infectados.

Figura 2.1: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados con, y sin tratamiento. Con  $R_0 = 1.2$  y eficacia de interferón  $u = 0.2$ .



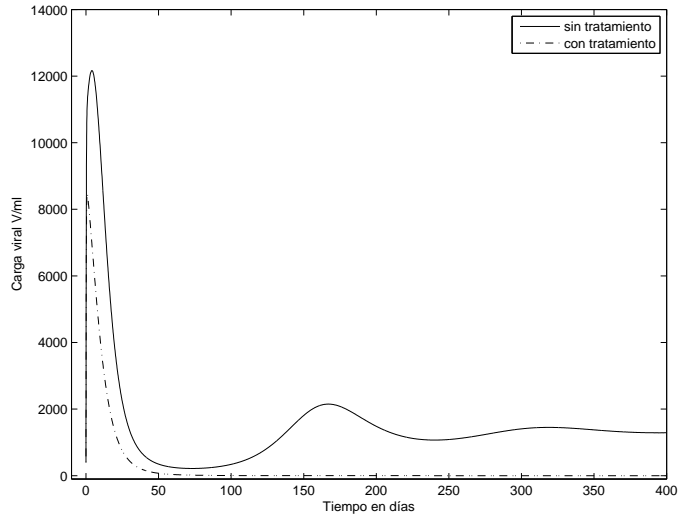
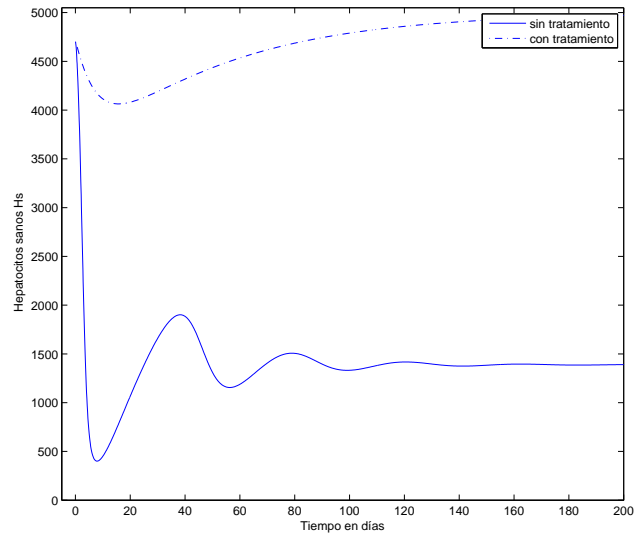


Figura 2.2: Comparación de la carga viral  $V$  con, y sin tratamiento. Con  $R_0 = 1.2$  y eficacia del interferón  $u = 0.2$ .

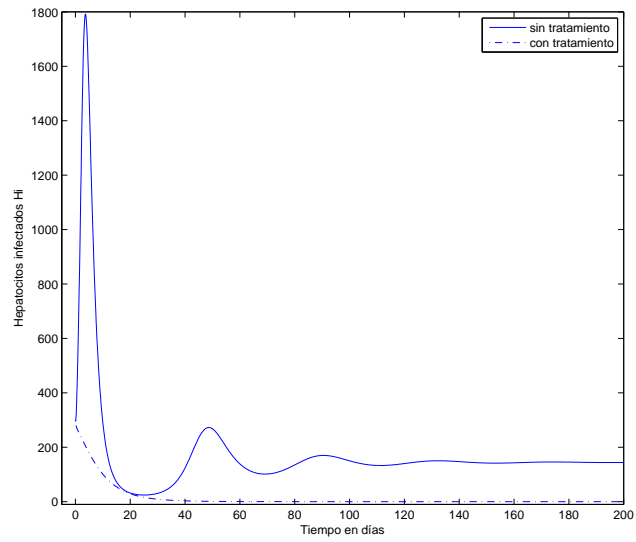
Consideremos ahora los parámetros

Parámetro	Valor
$\beta_s$	200
$p$	100
$k$	0.000009
$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	0.5
$\mu_v$	5

Para este caso el número reproductivo básico es  $R_0 = 3.6$  y para tener éxito en el tratamiento se necesita una eficacia con interferón de tal manera que  $u > u_c = 0.722$ . Las simulaciones numéricas para  $u = 0.75$ , se ilustran en las figuras 2.3 y 2.4.



(a) Hepatocitos sanos.



(b) Hepatocitos infectados.

Figura 2.3: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados con, y sin tratamiento. Con  $R_0=3.6$  y eficacia de interferón  $u = 0.75$ .

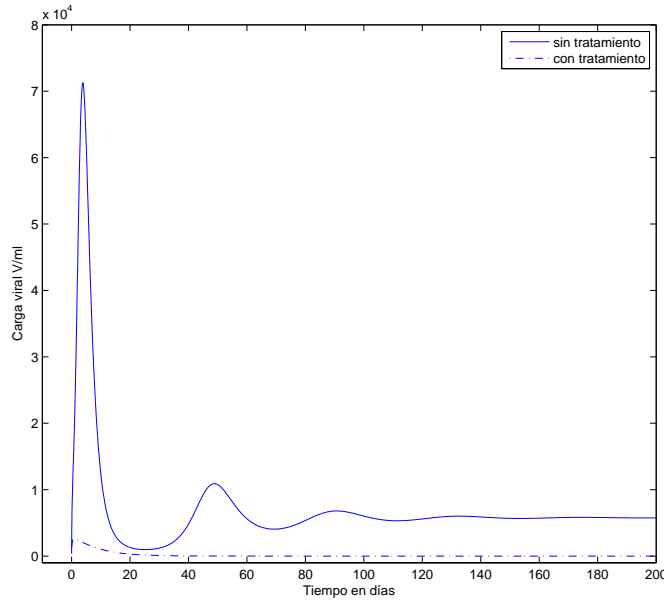


Figura 2.4: Comparación de la carga viral  $V$  con, y sin tratamiento. Con  $R_0=3.6$  y eficacia del interferón  $u = 0.75$ .

### 2.5.1. Discusión

En esta sección presentamos una interpretación de los resultados obtenidos en este capítulo. El parámetro  $R_0 = \frac{\beta_s k p}{\mu_s \mu_i \mu_v}$  representa la condición umbral que determina la existencia de un estado infeccioso en el individuo, así, para  $R_0 < 1$  el punto de equilibrio donde no hay enfermedad  $E_0$  es global asintóticamente estable; mientras que para  $R_0 > 1$  las trayectorias con condiciones iniciales diferentes a  $(H_s, 0, 0)$  se aproximan al estado infeccioso cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Para el rango de valores admisibles, las soluciones tienden exponencialmente al punto de equilibrio  $E_0$  en el caso  $R_0 \leq 1$ , mientras que para  $R_0 > 1$  las soluciones oscilan al punto de equilibrio endémico  $E_1$ . Tal situación se ilustra en las cuatro figuras de la sección anterior.

En el tratamiento de la hepatitis crónica se buscan fármacos eficientes para

controlar la infección. Uno de los tratamientos consiste en la administración de interferón cuya acción es bloquear las nuevas infecciones. En el modelo básico (2.2) este efecto se simula disminuyendo la tasa de infección  $k$  a la cual las células sanas  $H_s$  son infectadas por los viriones  $V$  mediante el factor  $1 - u$ .

De las figuras 2.1 y 2.2 podemos observar que para  $R_0 = 1.2$  se necesita una eficacia pequeña del 20 %, mientras que en las figuras 2.1 y 2.2 para  $R_0 = 3.6$  se requiere una eficacia del 75 %, que corresponde a más del triple de la anterior. Esto significa que para enfermos con una condición crónica severa se necesitan tratamientos muy eficaces, para este fin, en la actualidad se están administrando terapias combinadas de interferón con la rivotirina. En el capítulo 4 modelaremos este tipo de terapias.

# Capítulo 3

## Problema de Control para el modelo básico con tratamiento

Consideremos de nuevo el modelo básico que describe la dinámica viral del VHC dado por el sistema (2.13)

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1 - u)pH_i - \mu_v V.\end{aligned}$$

El objetivo de este capítulo consiste en formular el problema de tal manera que sean minimizados la carga viral  $V$ , los hepatocitos infectados  $H_i$  y los efectos secundarios de la terapia con respecto al control  $u$ , el cual mide la eficacia del interferón.

### 3.1. Planteamiento del problema de control

Para plantear el problema de control consideramos el funcional de costo

$$J[u] = \frac{1}{2} \int_0^T [C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + Ru^2(t)] dt.$$

Los primeros dos términos representan los principales objetivos biológicos, es decir, reducir la cantidad de hepatocitos infectados y la carga viral, mientras que el tercer término representa el costo de la administración del medicamento. Las constantes positivas  $C_1$  y  $C_2$ , representan los coeficientes de costos

asociados a las variables  $H_i$  y  $V$ . La constante positiva  $R$  se considera como un balance del costo y la gravedad de los efectos secundarios del fármaco. Cuando se administra el medicamento, éste produce una alta toxicidad para el cuerpo humano, lo que fundamenta la adopción de las condiciones de control de segundo grado en lugar del control lineal.

El Lagrangiano para el problema de control está dado por

$$\mathcal{L}(H_s(t), H_i(t), V(t), u(t), t) = \frac{1}{2}[C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + R u^2(t)],$$

Así, resolver el problema de control óptimo consiste en

$$\text{mín } J[u] \tag{3.1}$$

sujeto al sistema (2.13), con las condiciones iniciales

$$H_s(0) = H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \quad u \in \mathfrak{U}, \tag{3.2}$$

donde

$$\mathfrak{U} = \{w : [0, T] \longrightarrow [0, 1] : w \text{ es continua } \}.$$

### 3.1.1. Existencia del control óptimo

Para probar que existe un control óptimo, usamos el Teorema 1.4.2 del capítulo 1.

**Teorema 3.1.1** *Consideremos el problema de control planteado con  $\mathcal{L}$  continua, entonces existe  $u^* \in \mathfrak{U}$  tal que*

$$J[u^*] = \text{mín}\{J[u] : u \in \mathfrak{U}\}.$$

**Demostración.** Según el teorema 1.4.2, necesitamos probar que:

1. El conjunto de pares admisibles  $\mathcal{F}$  es no vacío.
2.  $\mathfrak{U}$  es convexo y cerrado.
3. El sistema (2.13) se puede escribir como  $\dot{x} = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u$ .

4.  $\mathcal{L}$  es convexo en  $\mathfrak{U}$ .

5. Existen constantes  $c_1, c_2 > 0$  y  $\beta > 1$  tales que

$$\mathcal{L}(t, x, u) \geq c_1 |u|^\beta - c_2.$$

Como las soluciones del sistema (2.13) son acotadas y sus coeficientes son acotados, podemos usar un resultado de Lukes ([28], teorema 9.2.1) para probar la existencia de un par admisible  $(x_0, u) \in \mathcal{F}$ . Por lo tanto  $\mathcal{F} \neq \emptyset$  y (1) se tiene.

Claramente  $\mathfrak{U}$  es convexo y acotado por definición, así que (2) se cumple directamente.

También se tiene la convexidad del Lagrangiano, porque es una función cuadrática en  $u$ , y por lo tanto se cumple (4).

Para probar (3) notemos que el sistema (2.13) se puede escribir como

$$\begin{pmatrix} \dot{H}_s \\ \dot{H}_i \\ \dot{V} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ kH_sV - \mu_i H_i \\ pH_i - \mu_v V \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ pH_i \end{pmatrix} u$$

Sólo resta probar (5). Para esto, notemos que por definición se tiene que para  $c_1 > 0$

$$c_1 u^2 \leq c_1 u \leq c_1,$$

y en consecuencia

$$c_1 u^2 - c_1 \leq c_1 u - c_1 \leq 0.$$

Por lo tanto

$$\mathcal{L}(H_s(t), H_i(t), V(t), u(t), t) = \frac{1}{2}[C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + R u^2(t)] \geq 0 \geq c_1 |u|^2 - c_1.$$

Dado que se cumple (1) – (5), existe  $(x_0, u^*(t))$  que minimiza a  $\mathcal{J}(x_0, u)$  en  $\mathcal{F}$ .  $\square$

### 3.1.2. Caracterización del control óptimo

Como ya probamos que existe un par óptimo  $(x_0, u^*)$ , usaremos el teorema 3.3 del capítulo 1 para dar una caracterización de  $u^*$ .

**Teorema 3.1.2** *Dado el control óptimo  $u^*$  asociado al problema dado por 3.1, 3.2, y la solución óptima de (2.13), existen funciones  $\lambda_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3$  continuamente diferenciables, que satisfacen*

$$\begin{aligned}\dot{\lambda}_1 &= \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= -C_1 H_i + \lambda_2 H_i - \lambda_3 (1 - u^*)p, \\ \dot{\lambda}_3 &= -C_2 V + \lambda_1 kH_s - \lambda_2 kH_s + \lambda_3 \mu_v,\end{aligned}\tag{3.3}$$

donde  $\lambda_i(T) = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$  son las condiciones de transversalidad. Además  $u^*$  satisface

$$u^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p\lambda_3(t)H_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\}.$$

#### Demostración.

El Hamiltoniano asociado al problema de control es

$$\begin{aligned}H(x(t), u(t), \lambda(t)) &= \frac{1}{2}[C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + Ru^2(t)] \\ &\quad + \lambda_1 [\beta_s - kH_s V - \mu_s H_s] + \lambda_2 [kH_s V - \mu_i H_i] \\ &\quad + \lambda_3 [(1 - u)pH_i - \mu_v V] - v_1 u - v_2 (1 - u),\end{aligned}$$

donde,  $v_1(t), v_2(t) \geq 0$  son multiplicadores de penalización que garantizan que  $u \in [0, 1]$  y satisfacen  $v_1 u^* = 0, v_2 (1 - u^*) = 0$ .

Por el teorema de Pontryagin 3.3 del capítulo 1, se tiene que

$$\begin{aligned}\dot{\lambda}_1 &= -\frac{\partial H}{\partial H_s} = \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= -\frac{\partial H}{\partial H_i} = -C_1 H_i + \lambda_2 H_i - \lambda_3 (1 - u^*)p, \\ \dot{\lambda}_3 &= -\frac{\partial H}{\partial V} = -C_2 V + \lambda_1 kH_s - \lambda_2 kH_s + \lambda_3 \mu_v,\end{aligned}$$

con condiciones de transversalidad  $\lambda_i(T) = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ .



Para caracterizar  $u^*$  usamos la condición de optimalidad

$$\frac{\partial H(u^*)}{\partial u} = 0,$$

lo cual implica que

$$Ru^* - \lambda_3 p H_i - v_1 + v_2 = 0.$$

Así que

$$u^* = \frac{p\lambda_3 H_i + (v_1 - v_2)}{R}.$$

Para obtener una expresión explícita para el control óptimo  $u^*$  consideramos los siguientes casos:

- Si  $0 < u^*(t) < 1$ , entonces  $v_1(t) = 0 = v_2(t)$  y esto implica que

$$u^*(t) = \frac{p\lambda_3 H_i}{R}.$$

- Si  $u^* = 0$ , se tiene  $v_2 = 0$ ,  $v_1 \geq 0$  y así

$$0 = u^*(t) = \frac{p\lambda_3 H_i + v_1}{R},$$

como  $v_1(t) \geq 0$ , entonces

$$\frac{p\lambda_3 H_i}{R} \leq 0.$$

- Si  $u^*(t) = 1$ , se tiene que  $v_1(t) = 0$ ,  $v_2 \geq 0$  y en este caso

$$1 = u^*(t) = \frac{p\lambda_3 H_i - v_2}{R},$$

pero como  $v_2 \geq 0$ , concluimos que

$$1 \leq \frac{p\lambda_3 H_i}{R}.$$

Juntando los 3 casos anteriores,  $u^*$  queda caracterizado completamente por

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{p\lambda_3 H_i}{R} \leq 0 \\ \frac{p\lambda_3 H_i}{R} & \text{si } 0 < \frac{p\lambda_3 H_i}{R} < 1 \\ 1 & \text{si } \frac{p\lambda_3 H_i}{R} \geq 1. \end{cases}$$

En notación compacta

$$u^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p\lambda_3(t)H_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\}.$$

□

El problema de optimalidad está dado por el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con valores en la frontera, de acuerdo al teorema 3.3.

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1-u)pH_i - \mu_v V, \\ \dot{\lambda}_1 &= \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= -C_1 H_i + \lambda_2 H_i - \lambda_3 (1-u^*)p, \\ \dot{\lambda}_3 &= -C_2 V + \lambda_1 kH_s - \lambda_2 kH_s + \lambda_3 \mu_v, \\ u^*(t) &= \min \left\{ \max \left( 0, \frac{p\lambda_3(t)H_i(t)}{R} \right), 1 \right\}, \\ H_s(0) &= H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \lambda_i(T) = 0, i = 1, 2, 3. \end{aligned} \tag{3.4}$$

### 3.1.3. Unicidad del control óptimo

Para probar la unicidad del control óptimo, utilizaremos el hecho de que las soluciones del sistema (2.13) y las ecuaciones adjuntas, las cuales dependen de las variables de estado y el control, también están acotadas.

**Teorema 3.1.3** *Para  $T$  suficientemente pequeña, las soluciones acotadas del sistema de optimalidad (3.4) son únicas.*

**Demostración.** sean  $(H_s, H_i, V, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$  y  $(\bar{H}_s, \bar{H}_i, \bar{V}, \bar{\lambda}_1, \bar{\lambda}_2, \bar{\lambda}_3)$  dos soluciones diferentes del sistema de optimalidad.

Elegimos  $m > 0$  de tal manera que

$$\begin{aligned} H_s(t) &= e^{mt} h(t), & H_i(t) &= e^{mt} q(t), & V(t) &= e^{mt} g(t), \\ \lambda_1(t) &= e^{-mt} w(t), & \lambda_2(t) &= e^{-mt} r(t), & \lambda_3(t) &= e^{-mt} j(t), \\ \bar{H}_s(t) &= e^{mt} \bar{h}(t), & \bar{H}_i(t) &= e^{mt} \bar{q}(t), & \bar{V}(t) &= e^{mt} \bar{g}(t), \\ \bar{\lambda}_1(t) &= e^{-mt} \bar{w}(t), & \bar{\lambda}_2(t) &= e^{-mt} \bar{r}(t), & \bar{\lambda}_3(t) &= e^{-mt} \bar{j}(t), \end{aligned} \tag{3.5}$$

Adicionalmente sean

$$\begin{aligned} u^* &= \min\{\max\{0, \frac{p\lambda_3 H_i}{R}\}, 1\}, \\ \bar{u}^* &= \min\{\max\{0, \frac{p\lambda_3 \bar{H}_i}{R}\}, 1\}, \end{aligned} \quad (3.6)$$

los controles óptimos asociados a los sistemas de optimalidad.

Sustituyendo las expresiones (3.5) en las ecuaciones del sistema de optimalidad (3.4), se obtiene que

$$\begin{aligned} \dot{h} + mh &= e^{-mt}\beta_s - ke^{mt}hg - \mu_s h, \\ \dot{q} + mq &= ke^{mt}hg - \mu_i q, \\ \dot{g} + mg &= p(1 - u^*)q - \mu_v g, \\ \dot{w} - mw &= ke^{mt}wg + \mu_s w - ke^{mt}rg, \\ \dot{r} - mr &= -C_1 e^{2mt}q + e^{mt}rq - p(1 - u^*)j, \\ \dot{j} - mj &= -C_2 e^{2mt}g + ke^{mt}wh - ke^{mt}rh + \mu_v j, \\ \dot{\bar{h}} + m\bar{h} &= e^{-mt}\beta_s - ke^{mt}\bar{h}\bar{g} - \mu_s \bar{h}, \\ \dot{\bar{q}} + m\bar{q} &= ke^{mt}\bar{h}\bar{g} - \mu_i \bar{q}, \\ \dot{\bar{g}} + m\bar{g} &= p(1 - \bar{u}^*)\bar{q} - \mu_v \bar{g}, \\ \dot{\bar{w}} - m\bar{w} &= ke^{mt}\bar{w}\bar{g} + \mu_s \bar{w} - ke^{mt}\bar{r}\bar{g}, \\ \dot{\bar{r}} - m\bar{r} &= -C_1 e^{2mt}\bar{q} + e^{mt}\bar{r}\bar{q} - p(1 - \bar{u}^*)\bar{j}, \\ \dot{\bar{j}} - m\bar{j} &= -C_2 e^{2mt}\bar{g} + ke^{mt}\bar{w}\bar{h} - ke^{mt}\bar{r}\bar{h} + \mu_v \bar{j}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

Adicionalmente por las expresiones para  $u^*$  y  $\bar{u}^*$  dadas en (3.6), se tiene que

$$u^* - \bar{u}^* \leq \left[ \frac{p}{R} (qj - \bar{q}\bar{j}) \right].$$

Sean  $N_1$ ,  $N_2$ , y  $N_3$  cotas superiores de  $w$ ,  $r$  y  $j$  respectivamente. También como  $e^{-mt} \leq 1$  para  $t \geq 0$ , se tiene que  $h(t) \leq e^{-mt}H_s(t) \leq H_M$ ,  $q(t) \leq e^{-mt}H_i(t) \leq H_M$ , y  $g(t) \leq e^{-mt}V(t) \leq V_M$ . Por último, notemos que  $e^{mt} \leq e^{mT}$ , para toda  $t \in [0, T]$ .

A continuación tomamos las diferencias  $(\dot{h} - \dot{\bar{h}})$ ,  $(\dot{q} - \dot{\bar{q}})$ ,  $(\dot{g} - \dot{\bar{g}})$ ,  $(\dot{w} - \dot{\bar{w}})$ ,  $(\dot{r} - \dot{\bar{r}})$  y  $(\dot{j} - \dot{\bar{j}})$ , las multiplicamos por  $(h - \bar{h})$ ,  $(q - \bar{q})$ ,  $(g - \bar{g})$ ,  $(w - \bar{w})$ ,  $(r - \bar{r})$ ,  $(j - \bar{j})$  respectivamente e integramos de 0 a  $T$ , obtenemos las siguientes ecuaciones integrales

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}[h - \bar{h}]^2(T) + m \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt &= -k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(h - \bar{h}) dt \\ &\quad - \mu_s \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}[q - \bar{q}]^2(T) + m \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt &= k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(q - \bar{q}) dt \\ &\quad - \mu_i \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}[g - \bar{g}]^2(T) + m \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt &= p \int_0^T (u^* - \bar{u}^*)(q - \bar{q})(g - \bar{g}) dt \\ &\quad - \mu_v \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}[w - \bar{w}]^2(0) + m \int_0^T (w - \bar{w})^2 dt &= -k \int_0^T e^{mt} (wg - \bar{w}\bar{g})(w - \bar{w}) dt \\ &\quad + k \int_0^T e^{mt} (rg - \bar{r}\bar{g})(w - \bar{w}) dt \\ &\quad - \mu_s \int_0^T (w - \bar{w})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}[r - \bar{r}]^2(0) + m \int_0^T (r - \bar{r})^2 dt &= C_1 \int_0^T e^{2mt} (q - \bar{q})(r - \bar{r}) dt \\ &\quad - \int_0^T e^{mt} (rq - \bar{r}\bar{q})(r - \bar{r}) dt \\ &\quad + p \int_0^T (u^* - \bar{u}^*)(j - \bar{j}) dt, \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}[j - \bar{j}]^2(0) + m \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt &= C_2 \int_0^T e^{2mt}(g - \bar{g})(j - \bar{j}) dt \\
&\quad - k \int_0^T e^{mt}(wh - \bar{w}\bar{h})(j - \bar{j}) dt \\
&\quad + k \int_0^T e^{mt}(hr - \bar{h}\bar{r})(j - \bar{j}) dt \\
&\quad - \mu_v \int_0^T (j - \bar{j})^2.
\end{aligned} \tag{3.13}$$

Ahora tenemos que encontrar cotas en los lados derechos de las ecuaciones integrales anteriores. Para obtener estas estimaciones, utilizamos las cotas del sistema de optimalidad (3.4) y la desigualdad de Cauchy con el fin de tener expresiones cuadráticas en vez de términos lineales, así como algunas manipulaciones algebraicas.

Notemos primero que

$$\begin{aligned}
\int_0^T (u - \bar{u})^2 dt &= \frac{p^2}{R^2} \int_0^T (qj - \bar{q}\bar{j})^2 dt \\
&= \frac{p^2}{R^2} \int_0^T (qj - q\bar{j} + q\bar{j} - \bar{q}\bar{j})^2 dt \\
&= \int_0^T [q^2(j - \bar{j})^2 - 2q\bar{j}(j - \bar{j})(q - \bar{q}) + \bar{j}^2(q - \bar{q})^2] dt \\
&\leq \frac{p^2}{R^2} [H_M^2 \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt - 2N_3 H_M \int_0^T (j - \bar{j})(q - \bar{q}) dt \\
&\quad + N_3^2 \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt].
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Dado que para dos funciones continuas  $f, g$  se cumple

$$\int_a^b fg dt \leq \int_a^b \frac{f^2}{2} dt + \int_a^b \frac{g^2}{2} dt,$$

se obtiene que

$$\int_0^T (j - \bar{j})(q - \bar{q})dt \leq \int_0^T \frac{(j - \bar{j})^2}{2}dt + \int_0^T \frac{(q - \bar{q})^2}{2}dt.$$

Por lo tanto concluimos la siguiente desigualdad

$$\begin{aligned} \int_0^T (u - \bar{u})^2 dt &\leq \frac{p^2 H_M}{R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt \\ &+ \frac{p^2 N_3}{R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt. \end{aligned} \quad (3.15)$$

De forma similar se obtienen las estimaciones de los lados derechos de las ecuaciones (3.8)-(3.13). Mostramos aquí, algunas de ellas

$$\begin{aligned} k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(h - \bar{h})dt &= ke^{mt} \left( \frac{H_M}{2} + V_M \right) \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt \\ &+ \frac{ke^{mt} H_M}{2} \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.16)$$

$$\begin{aligned} p \int_0^T e^{mt} (u - \bar{u})(q - \bar{q})(g - \bar{g})dt &= \frac{p^3 H_M}{2R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt \\ &+ \frac{p^3 N_3}{2R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt \\ &+ pH_M^2 \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt, \end{aligned} \quad (3.17)$$

Combinando todas las ecuaciones integrales (3.8)-(3.13), junto con sus estimaciones y después de muchos cálculos se obtiene

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2}[h - \bar{h}]^2(T) + \frac{1}{2}[q - \bar{q}]^2(T) + \frac{1}{2}[g - \bar{g}]^2(T) \\
& + \frac{1}{2}[w - \bar{w}]^2(0) + \frac{1}{2}[r - \bar{r}]^2(0) + \frac{1}{2}[j - \bar{j}]^2(0) \\
& + m \int_0^T [(h - \bar{h})^2 + (q - \bar{q})^2 + (g - \bar{g})^2 + (w - \bar{w})^2 + (r - \bar{r})^2 + (j - \bar{j})^2] dt \\
& \leq e^{mt} \left[ 2V_M + \frac{H_M}{2} + \frac{N_1}{2} \right] \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt \\
& + e^{mt} \left[ k(H_m + V_M) + \frac{C_1 e^{mT}}{2} + \frac{N_2}{2} \right] \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt \\
& + e^{mt} \left[ \frac{3kH_m}{2} + \frac{k(N_1 + N_2)}{2} + \frac{C_2}{2} \right] \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt \\
& + e^{mt} \left[ \frac{k(N_1 + N_2)}{2} + \frac{3V_M}{2} + \frac{H_M}{2} \right] \int_0^T (w - \bar{w})^2 dt \\
& + e^{mt} \left[ \frac{k(H_m + V_M)}{2} + \frac{C_1 e^{mT}}{2} + H_M + \frac{N_2}{2} \right] \int_0^T (r - \bar{r})^2 dt \\
& + e^{mt} \left[ \frac{C_2 e^{mT}}{2} + \frac{k(N_1 + 2H_M + N_2)}{2} \right] \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt \\
& + \frac{p^3 N_1 (H_M + N_1)}{R^2} \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt + pH_M^2 \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt \\
& + \left[ \frac{p^3 H_M (H_M + N_1)}{R^2} + \frac{p}{2} \right] \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt.
\end{aligned}$$

Agrupando los términos cuadráticos, finalmente obtenemos

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2}[h - \bar{h}]^2(T) + \frac{1}{2}[q - \bar{q}]^2(T) + \frac{1}{2}[g - \bar{g}]^2(T) \\
& + \frac{1}{2}[w - \bar{w}]^2(0) + \frac{1}{2}[r - \bar{r}]^2(0) + \frac{1}{2}[j - \bar{j}]^2(0) \\
& + m \int_0^T [(h - \bar{h})^2 + (q - \bar{q})^2 + (g - \bar{g})^2 + (w - \bar{w})^2 + (r - \bar{r})^2 + (j - \bar{j})^2] dt \\
& \leq (D_1 e^{mt} + D_2) \int_0^T [(h - \bar{h})^2 + (q - \bar{q})^2 + (g - \bar{g})^2 + (w - \bar{w})^2 + (r - \bar{r})^2 \\
& + (j - \bar{j})^2] dt.
\end{aligned}$$

donde  $D_1$  y  $D_2$  dependen de los coeficientes y cotas de las variables de estados y adjuntas.

La expresión anterior implica que

$$(m - D_1 e^{mT} - D_2) \int_0^T [(h - \bar{h})^2 + (q - \bar{q})^2 + (g - \bar{g})^2 + (w - \bar{w})^2 + (r - \bar{r})^2 + (j - \bar{j})^2] dt \leq 0. \quad (3.18)$$

Dado que  $m$  no es fija, podemos elegir  $m > 0$  tal que se cumpla

$$\ln \left[ \frac{(m - D_1)}{D_2} \right] > mT.$$

Para esta  $T$  y  $m$  que cumplen la desigualdad anterior, se satisface

$$m - D_1 - D_2 e^{mT} > 0.$$

Por lo tanto, de la desigualdad dada por (3.18), concluimos que la expresión dentro de la integral tiene que ser cero. Así que  $h = \bar{h}$ ,  $q = \bar{q}$ ,  $g = \bar{g}$ ,  $w = \bar{w}$ ,  $r = \bar{r}$  y  $j = \bar{j}$ . En consecuencia tenemos que  $u^* = \bar{u}^*$  y se prueba el teorema.  $\square$

## 3.2. Resultados Numéricos

Implementamos el método de barrido adelante-atrás de Runge Kutta de orden cuatro en MATLAB. El algoritmo se basa en

1. Hacer una estimación inicial de  $u^*$ .
2. Usar la condición inicial  $H_s(0) = H_s^0$ ,  $H_i(0) = H_i^0$ ,  $V(0) = V^0$ , el valor estimado de  $u^*$  y resolver el sistema (2.13) hacia adelante.
3. Usar la condición de transversalidad  $\lambda_i(T) = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ , y las estimaciones de  $u^*$  y  $H_s(t)$ ,  $H_i(t)$ ,  $V(t)$ , para resolver  $\lambda_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3$ , hacia atrás.
4. Actualizar el valor de  $u^*$  con los nuevas estimaciones.
5. Checar el criterio de convergencia sobre  $u^*$ .



El control  $u^*$  es aproximado en un periodo de 30 días utilizando los parámetros reportados en [3],[32]

Parámetro	Valor
$\beta_s$	100
$p$	200
$k$	0.00003
$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	5
$\mu_v$	5
$C_1$	0.1
$C_2$	0.1
$R$	0.001

Tabla 3.1: Parámetros para la estimación de  $u^*$ . En este caso  $R_0 = 1.2$ .

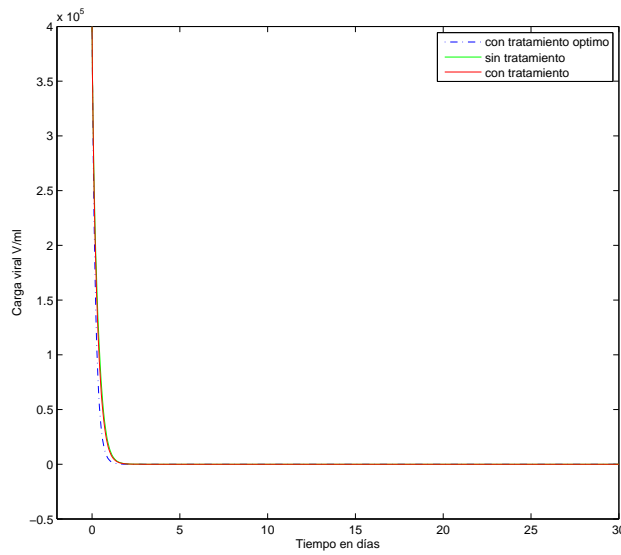
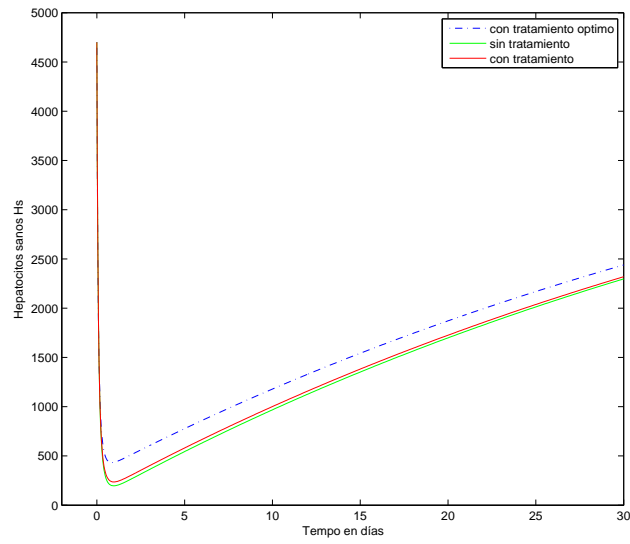
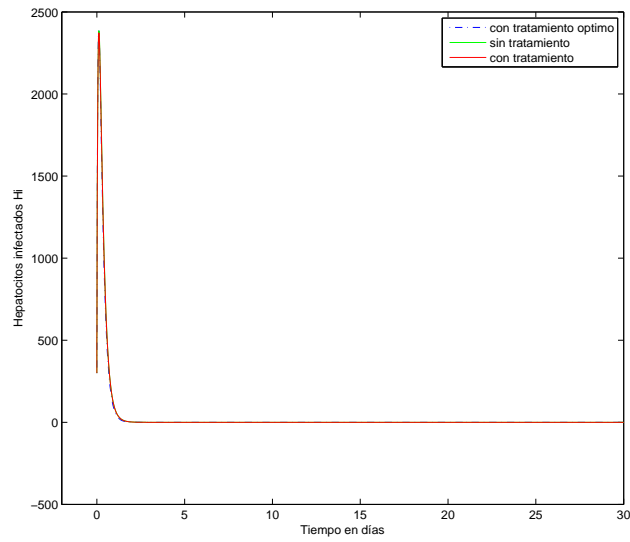


Figura 3.1: Dinámica de la carga viral sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. En este caso  $R_0 = 1.2$  y la eficacia del interferón es  $u = 0.2$ .



(a) Hepatocitos sanos.



(b) Hepatocitos infectados.

Figura 3.2: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. En este caso  $R_0=1.2$  y la eficacia del interferón es  $u = 0.2$ .

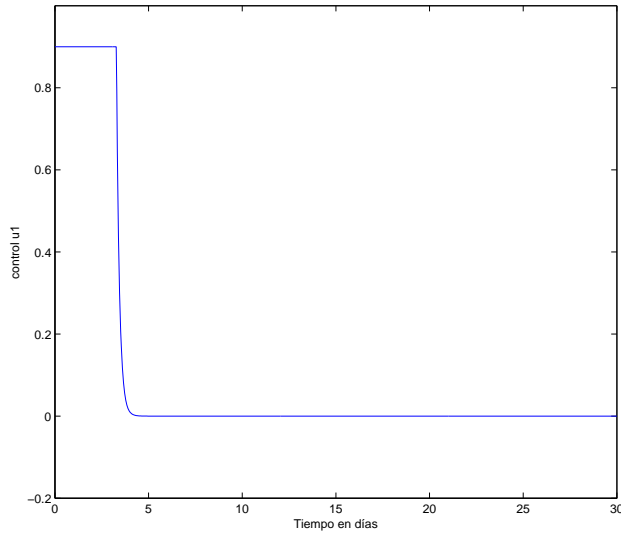
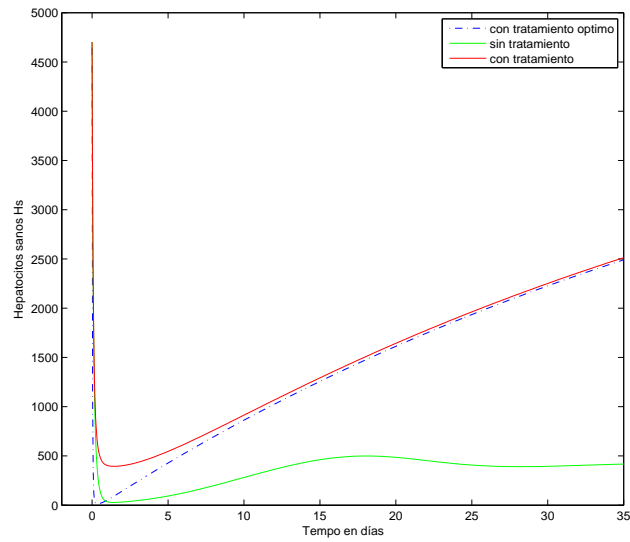


Figura 3.3: Comportamiento del control óptimo. Para  $R_0 = 1.2$  y eficacia del interferón  $u = 0.2$ .

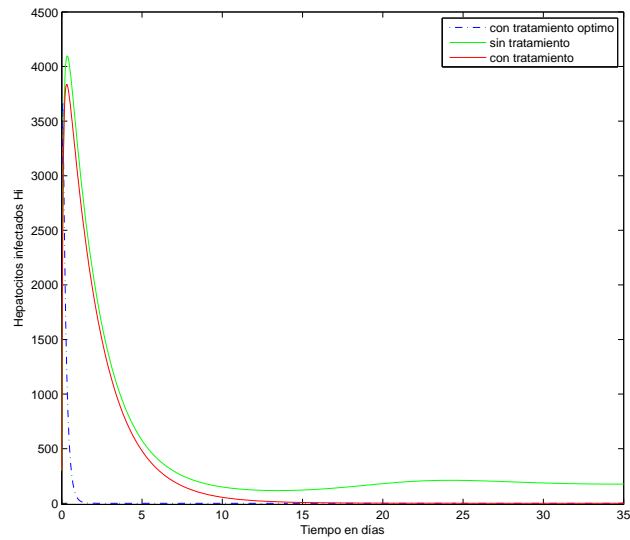
Considerando ahora los parámetros

Parámetro	Valor
$\beta_s$	100
$p$	200
$k$	0.00009
$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	5
$\mu_v$	5
$C_1$	0.1
$C_2$	0.1
$R$	0.001

Tabla 3.2: Parámetros para la estimación de  $u^*$ . Para este caso  $R_0 = 3.6$ .



(a) Hepatocitos sanos.



(b) Hepatocitos infectados.

Figura 3.4: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. En este caso  $R_0=3.6$  y la eficacia del interferón es  $u = 0.75$ .

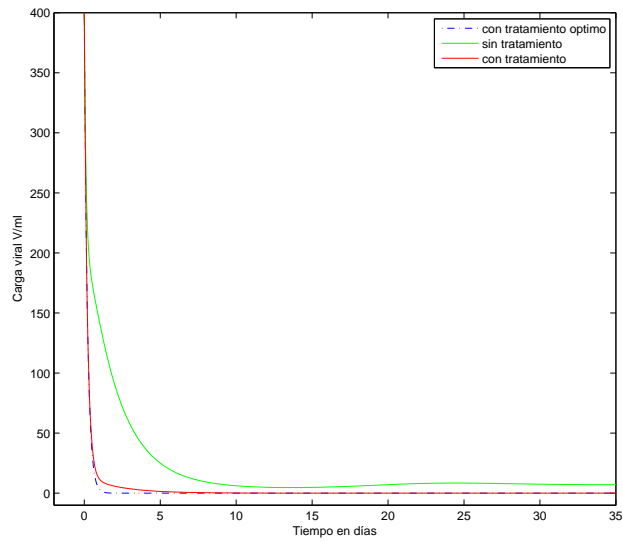


Figura 3.5: Dinámica de la carga viral sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. Para  $R_0 = 3.6$  eficacia del interferón  $u = 0.75$ .

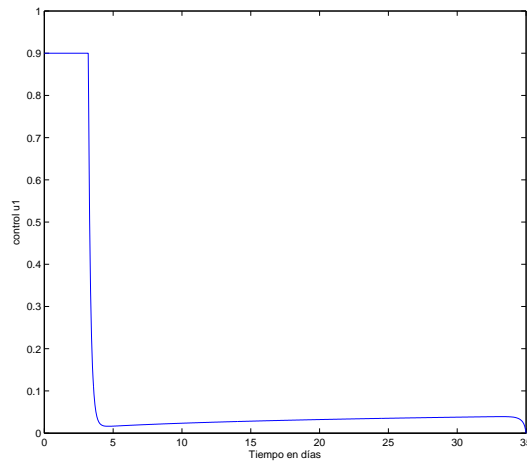


Figura 3.6: Comportamiento del control óptimo. Para el caso  $R_0 = 3.6$ , y eficacia del interferón  $u = 0.75$ .

### 3.2.1. Conclusiones

En este capítulo se propusieron estrategias óptimas de tratamiento que minimicen no sólo la infección, sino también los efectos secundarios generados por el interferón. Consideramos el modelo básico con tres variables, células sanas  $H_s$ , células infectadas  $H_i$  y la carga viral. En Neumann [32] se sugiere que la principal acción del interferón consiste en frenar la replicación viral, por esta razón, formulamos el problema de control óptimo de tal manera que se logren bajar los niveles de células infectadas y carga viral, así como minizar el costo del tratamiento y los efectos secundarios de éste.

El control óptimo se aproximó usando el método de barrido adelante-atrás de Runge Kutta programado en Matlab, con los valores de los parámetros dados en las tablas 3.1 y 5.1. La eficacia óptima  $u^*$  se encuentra en el intervalo  $[0, 1]$ , sin embargo, en las simulaciones numéricas consideramos  $u^* < 1$ , ya que las observaciones biomédicas sugieren que una eficacia del 100 % es poco probable que se obtenga.

El control óptimo  $u^*$  se simula durante un período de 30 días y los resultados numéricos se presentan en las figuras 3.2, 3.1 y 3.3 para  $R_0 = 1.2$  y en las figuras 3.4, 3.5 y 3.6 para  $R_0 = 3.6$ . Se puede observar que la eficacia óptima del interferón se mantiene en  $u^* \leq 1 - \varepsilon$ , con  $\varepsilon = 0.1$ , durante los primeros 4 días y cae a 0 al quinto día para mantenerse así el resto del periodo de tratamiento. Estos resultados están acordes con los presentados por Neumann [32].

Las simulaciones se repiten para diferentes coeficientes de costo  $C_1, C_2$  y  $R$ . Los resultados indican que en los pacientes que responden al tratamiento, la longitud del período de administración de la dosis alta no varía mucho, siempre que el coeficiente de costo (económico y efectos secundarios) del tratamiento  $R$  sea relativamente pequeño. Para valores grandes de  $R$  (como es de esperar) se necesita un período corto de dosis alta. Esto es de vital importancia al decidir sobre un tratamiento óptimo de los fármacos con efectos secundarios.

Por último, notamos en la figuras 3.2 y 3.1 que la dinámica de las células sanas  $H_s$ , células infectadas  $H_i$  y carga viral  $V$  sin tratamiento, con tratamiento y tratamiento óptimo difieren poco entre si durante el periodo de treinta días a partir del inicio de la infección, sin embargo para  $R_0 = 3,6$  se nota

en las figuras 3.4 y 3.5 que las diferencias son mayores. Esto se debe a que el valor de  $R_0$  es muy cercano a uno en el primer caso, mientras que en el segundo caso es mayor y la estrategia del tratamiento es justamente bajar el número reproductivo básico a valores menores que la unidad. Sin embargo, cuando no hay tratamiento, después de los treinta días la carga viral  $V$  vuelve a aumentar y oscila hacia un valor endémico a diferencia de cuando hay tratamiento óptimo. Por otro lado, para simulaciones con valores de  $R_0$  mayores se presentan diferencias mas notables entre las variables de estado con y sin tratamiento, esto debido a que la severidad de la infección es mayor.





# Capítulo 4

## Análisis matemático global del modelo con respuesta inmune

En este capítulo, se demostrará la estabilidad global del punto de equilibrio endémico del modelo con respuesta inmune. Para esto, utilizaremos el enfoque geométrico dado por Muldowney [30].

### 4.1. Estabilidad local del modelo

Recordemos el modelo con respuesta inmune (2.1) planteado en el capítulo 2.

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= p H_i - \mu_v V, \\ \dot{T} &= \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) V - \mu_T T,\end{aligned}$$

en el conjunto

$$\Omega = \{(H_s, H_i, V, T) \in \mathbf{R}_+^4 \mid H_s + H_i \leq H_M, V \leq V_M, T \leq T_M\},$$

donde  $H_M = \frac{\beta_s}{\mu_s}$  es la población máxima de hepatocitos sanos en el hígado de un individuo sano,  $V_M = \frac{pH_M}{\mu_v}$  es la máxima carga viral que una persona puede soportar y  $T_M = \left(\frac{\beta_T}{\mu_T^*}\right)V_M$  con  $\mu_T^* = \mu_T + \left(\frac{\beta_T}{T_{max}}\right)V_M$ .

Se tienen los siguientes resultados dados en [3].

**Lema 4.1.1** *Si  $\mu_i \geq \mu_s$ , entonces  $\Omega$  es positivamente invariante para el sistema (2.1).*

**Teorema 4.1.1** *Sea  $R_0 = \frac{k\beta_s p}{\mu_i \mu_s \mu_V}$  y  $\mu_i \geq \mu_s$ .*

1. *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces  $E_0 = (\frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0, 0)$  es el único punto de equilibrio del sistema (2.1) en  $\Omega$  que corresponde al individuo sano, el cual es global asintóticamente estable.*
2. *Si  $R_0 > 1$ , existen dos puntos de equilibrio del sistema (2.1) en  $\Omega$ ,  $E_0$  que es inestable y el equilibrio endémico  $E_1 = (H_s^*, H_i^*, V^*, T^*) = (\frac{\beta_s}{kV^* + \mu_s}, \frac{\mu_v V^*}{p}, V^* \frac{\beta_T T_{max} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{max}})$ , el cual es localmente asintóticamente estable.*

En el teorema anterior  $V^*$  es la raíz positiva del polinomio cuadrático

$$A(V^*)^2 + BV^* + C = 0, \quad (4.1)$$

donde

$$\begin{aligned} A &= k\beta_T \mu_V (\delta T_{max} + \mu_i), \\ B &= -k\beta_s \beta_T p + \delta \beta_T \mu_s \mu_v T_{max} + k\mu_i \mu_v \mu_T T_{max} + \beta_T \mu_i \mu_s \mu_v, \\ C &= \mu_i \mu_s \mu_v \mu_T T_{max} - k\beta_s p \mu_T T_{max}, \end{aligned}$$

y tal raíz existe cuando  $R_0 > 1$ .

## 4.2. Estabilidad global del equilibrio endémico $E_1$

En esta sección damos una demostración rigurosa para la estabilidad global del equilibrio endémico  $E_1$  del sistema (2.1), aplicando el enfoque geométrico de Muldowney.

Antes de demostrar el resultado principal de esta sección damos el siguiente:

**Lema 4.2.1** *Cuando  $R_0 > 1$ , el sistema (2.1) es uniformemente persistente en  $\Omega$ .*

**Demostración.**

Para probar la persistencia uniforme del sistema (2.1), consideremos de nuevo la función

$$L = H_i + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p}V,$$

definida en la sección 2.3.

La derivada de  $L$  a lo largo de las soluciones de (2.1) es

$$\begin{aligned} \dot{L} &= \dot{H}_i + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p}\dot{V} \\ &= [kH_sV - \delta H_iT - \mu_iH_i] + \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2p} [pH_i - \mu_vV] \\ &= \left[ kH_s - \frac{(R_0 + 1)\mu_i\mu_v}{2p} \right] V + \left[ \frac{(R_0 + 1)\mu_i p}{2p} - \delta T - \mu_i \right] H_i \\ &= \left[ H_s - \frac{(R_0 + 1)\mu_i\mu_v\beta_s\mu_s}{2pk\beta_s\mu_s} \right] kV + \left[ \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2} - \delta T - \mu_i \right] H_i \\ &= \left[ H_s - \left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{2\mu_s} \right] kV + \left[ 1 - \left(\frac{\delta T}{\mu_i} + 1\right)\frac{2}{R_0 + 1} \right] \frac{(R_0 + 1)\mu_i}{2} H_i. \end{aligned}$$

Como por hipótesis  $R_0 > 1$ , se tiene que  $\frac{1}{R_0} < 1$  y  $\frac{R_0+1}{2} > 1$ , lo cual implica que  $\frac{1}{2}\left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{\mu_s} < \frac{\beta_s}{\mu_s}$  y  $\frac{2}{1+R_0} < 1$ , por lo tanto tomando  $\frac{1}{2}\left(1 + \frac{1}{R_0}\right)\frac{\beta_s}{\mu_s} < H_s < \frac{\beta_s}{\mu_s}$ ,  $T < \mu_i\delta\left[\frac{R_0+1}{2} - 1\right]$ ,  $H_i > 0$  y  $V > 0$ , existe una vecindad  $U$  de  $E_0$  tal que, para  $(H_s, H_i, V, T) \in U \cap \dot{\Omega}$  se tiene que  $\dot{L} > 0$  a menos que  $H_s = H_i = 0$ . Por lo tanto las órbitas que comienzan en  $U \cap \dot{\Omega}$  se alejan de  $E_0$ . Como este punto de equilibrio es el único conjunto omega límite del sistema (2.1), en la frontera de  $\Omega$ , entonces el sistema es persistente.  $\square$

Enunciamos ahora el resultado principal de esta sección.

**Teorema 4.2.1** *Cuando  $R_0 > 1$ , el único equilibrio endémico  $E_1$  del sistema (2.1) es global asintóticamente estable en  $\dot{\Omega}$  si se cumple que  $\mu_s - p > \max\{\gamma_1, \gamma_2\}$ , donde*

$$\gamma_1 = -\frac{kC^2}{H_M} + \left[ \frac{\delta\beta_T}{\mu_T^*} + \delta + k + \frac{k\mu_v}{p} \right] \frac{p}{\mu_v} H_M,$$

$$\gamma_2 = -\frac{C\beta_T}{T_{max}} - \frac{C\mu_v}{H_M} + \mu_v + \left[ k + \frac{\beta_T}{C} + \frac{kp}{\mu_v} \right] H_M.$$

y  $C$  es una constante mayor que cero cuyo valor depende de la persistencia uniforme del sistema (2.1).

**Demostración.** Para demostrar la estabilidad global de  $E_1$ , usaremos el teorema 1.3.2 del capítulo 1. Específicamente tenemos que demostrar lo siguiente

1. Que existe un subconjunto absorbente  $K$  en el interior de  $\Omega$ .
2. Que existe  $\nu > 0$  tal que la medida de Lozinskii satisface  $\mu(B) < -\nu$ .

La persistencia uniforme, junto con el hecho de que  $\Omega$  es acotado implican la existencia de un conjunto compacto absorbente en el interior de  $\Omega$  [21].

La matriz Jacobiana del sistema (2.1) está dada por

$$J = \begin{pmatrix} -kv - \mu_s & 0 & -kH_s & 0 \\ kV & -\delta T - \mu_i & kH_s & -\delta H_i \\ 0 & p & -\mu_v & 0 \\ 0 & 0 & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}}) & -\frac{\beta_TV}{T_{max}} - \mu_T \end{pmatrix},$$

y de acuerdo a la definición 1.1.2, la matriz segunda componente de la matriz Jacobiana del sistema (2.1) es

$$J^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} & kH_s & -\delta H_i & kH_s & 0 & 0 \\ p & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}}) & a_{33} & 0 & 0 & -kH_s \\ 0 & kV & 0 & a_{44} & 0 & \delta H_i \\ 0 & 0 & kV & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}}) & a_{55} & kH_s \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p & a_{66} \end{pmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} a_{11} &= -kV - \mu_s - \delta T - \mu_i, \\ a_{22} &= -kV - \mu_s - \mu_v, \\ a_{33} &= -kV - \mu_s - \frac{\beta_TV}{T_{max}} - \mu_T, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_{44} &= -\delta T - \mu_i - \mu_v, \\
a_{55} &= -\delta T - \mu_i - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T, \\
a_{66} &= -\mu_v - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T.
\end{aligned}$$

Consideremos ahora la matriz  $Q(t)$  de  $6 \times 6$  de clase  $C^1$  e invertible

$$Q = \begin{pmatrix} \frac{1}{H_i} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{H_i} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{H_i} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{V} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{V} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{V} \end{pmatrix}$$

entonces se cumple

$$Q_f Q^{-1} = \text{diag}\left(\frac{\dot{H}_i}{H_i}, \frac{\dot{H}_i}{H_i}, \frac{\dot{H}_i}{H_i}, \frac{\dot{V}}{V}, \frac{\dot{V}}{V}, \frac{\dot{V}}{V}\right),$$

donde de acuerdo a la sección 1.3,  $Q_f$  es la matriz que resulta de sustituir cada entrada  $Q_{ij}$  de  $Q$  por la derivada direccional de  $Q_{ij}$  en la dirección del campo vectorial dado por el sistema (2.1).

Por lo tanto, después de hacer operaciones matriciales obtenemos

$$\begin{aligned}
B &= Q_f Q^{-1} + Q J^{[2]} Q^{-1} = \\
&= \begin{pmatrix} a_{11} - \frac{\dot{H}_i}{H_i} & kH_s & kH_s & -\delta V & 0 & 0 \\ p & a_{22} - \frac{\dot{H}_i}{H_i} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & kV & a_{44} - \frac{\dot{H}_i}{H_i} & 0 & 0 & \delta V \\ 0 & \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} & 0 & a_{33} - \frac{\dot{V}}{V} & 0 & -kH_s \\ 0 & 0 & \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} & kV & a_{55} - \frac{\dot{V}}{V} & kH_s \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p & a_{66} - \frac{\dot{V}}{V} \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

De la segunda y tercera ecuación del sistema (2.1), se tiene que

$$\frac{\dot{H}_i}{H_i} = \frac{kH_s V}{H_i} - \delta T - \mu_i,$$

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{pH_i}{V} - \mu_v,$$

Así, finalmente tenemos que

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} & kH_s & kH_s & -\delta V & 0 & 0 \\ p & b_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & kV & b_{33} & 0 & 0 & \delta V \\ 0 & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})\frac{H_i}{V} & 0 & b_{44} & 0 & -kH_s \\ 0 & 0 & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})\frac{H_i}{V} & kV & b_{55} & kH_s \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p & b_{66}, \end{pmatrix}$$

donde

$$\begin{aligned} b_{11} &= -kV - \mu_s - \frac{kH_s V}{H_i}, \\ b_{22} &= -kV - \mu_s - \mu_v - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta T + \mu_i, \\ b_{33} &= -\mu_v + \frac{kH_s V}{H_i}, \\ b_{44} &= -kV - \mu_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v, \\ b_{55} &= -\delta T - \mu_i - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v, \\ b_{66} &= -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V}. \end{aligned}$$

El sistema segundo compuesto del sistema (2.1) está dado como

$$\dot{z} = Bz. \quad (4.2)$$

Basándonos en [16], consideramos la siguiente norma en  $\mathbf{R}^6$

$$\|z\| = \max\{U_1, U_2\}, \quad (4.3)$$

donde  $z = (z_1, z_2, z_3, z_4, z_5, z_6) \in \mathbf{R}^6$  y  $U_1(z_1, z_2, z_3)$ ,  $U_2(z_4, z_5, z_6)$  se definen como

$$U_1 = \begin{cases} \max\{|z_1|, |z_2| + |z_3|\} & \text{si } \text{sgn}(z_1) = \text{sgn}(z_2) = \text{sgn}(z_3), \\ \max\{|z_2|, |z_1| + |z_3|\} & \text{si } \text{sgn}(z_1) = \text{sgn}(z_2) = -\text{sgn}(z_3), \\ \max\{|z_1|, |z_2|, |z_3|\} & \text{si } \text{sgn}(z_1) = -\text{sgn}(z_2) = \text{sgn}(z_3), \\ \max\{|z_1| + |z_3|, |z_2| + |z_3|\} & \text{si } -\text{sgn}(z_1) = \text{sgn}(z_2) = \text{sgn}(z_3). \end{cases}$$

$$U_2 = \begin{cases} |z_4| + |z_5| + |z_6| & \text{si } \text{sgn}(z_4) = \text{sgn}(z_5) = \text{sgn}(z_6), \\ \max\{|z_4| + |z_5|, |z_4| + |z_6|\} & \text{si } \text{sgn}(z_4) = \text{sgn}(z_5) = -\text{sgn}(z_6), \\ \max\{|z_5|, |z_4| + |z_6|\} & \text{si } \text{sgn}(z_4) = -\text{sgn}(z_5) = \text{sgn}(z_6), \\ \max\{|z_4| + |z_6|, |z_5| + |z_6|\} & \text{si } -\text{sgn}(z_4) = \text{sgn}(z_5) = \text{sgn}(z_6). \end{cases}$$

y la función  $sgn(x)$  dada como

$$sgn(x) = \begin{cases} -1 & \text{si } x < 0, \\ 0 & \text{si } x = 0, \\ 1 & \text{si } x > 0. \end{cases}$$

De la definición de la norma anterior se siguen las desigualdades

$$\begin{aligned} |z_1|, |z_2|, |z_3|, |z_2 + z_3| &\leq U_1, \\ |z_i|, |z_i + z_j|, |z_4 + z_5 + z_6| &\leq U_2; \quad i = 4, 5, 6; \quad i \neq j. \end{aligned}$$

De acuerdo a [31], la medida de Lozinskii puede ser estimada como

$$\mu(B) = \inf\{c : D_+ \|z\| \leq c \|z\|\}$$

para toda solución de  $\dot{z} = Bz$ , donde  $D_+$  es la derivada derecha.

Procedemos a estimar la derivada derecha  $D_+ \|z\|$  de la norma de  $z$  definida en 4.3. Esto implica dieciséis diferentes casos de acuerdo con los diferentes octantes y la definición de la norma dentro de cada octante.

Para  $U_1 > U_2$ , tenemos nueve casos. Desarrollaremos los primeros dos con detalles.

**Caso 1:**  $z_1, z_2, z_3 > 0$ , y  $|z_1| > |z_2| + |z_3|$ . Entonces:

$$\|z\| = |z_1| = z_1.$$

Se tiene

$$\begin{aligned} D_+ \|z\| = \dot{z}_1 &= \left[ -kV - \mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} \right] z_1 + kH_s(z_2 + z_3) - \delta V z_4 \\ &\leq \left[ -kV - \mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} \right] |z_1| + kH_s(|z_2| + |z_3|) + \delta V |z_4| \\ &\leq \left[ -kV - \mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + kH_s + \delta V \right] |z_1| \\ &\leq \left[ -kV - \mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + kH_s + \delta V \right] \|z\|, \end{aligned}$$

usando que  $-\delta V |z_4| \leq \delta V |z_4|$  y  $|z_4| < U_2 < |z_1|$ .

**Caso 2:**  $z_1, z_2, z_3 > 0$ , y  $|z_1| < |z_2| + |z_3|$ . Entonces:

$$\|z\| = |z_2| + |z_3| = z_2 + z_3.$$

Se tiene

$$\begin{aligned} D_+ \|z\| &= \dot{z}_2 + \dot{z}_3 = pz_1 + \left[ -\mu_s - \mu_v - \frac{kH_sV}{H_i} + \delta T + \mu_i \right] z_2 \\ &\quad + \left[ -\mu_v + \frac{kH_sV}{H_i} \right] z_3 + \delta V z_6 \\ &\leq p|z_1| + \left[ -\mu_v - \frac{kH_sV}{H_i} + \delta T \right] (|z_2| + |z_3|) + \delta V |z_6| \\ &\leq \left[ -\mu_v - \frac{kH_sV}{H_i} + \delta T + p + \delta V \right] (|z_2| + |z_3|) \\ &\leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_sV}{H_i} + \delta T + p + \delta V \right] \|z\|, \end{aligned}$$

usando que  $\mu_i - \mu_s < 0$ ,  $-\mu_v < -\mu_s$  y  $|z_6| < U_2 < |z_2| + |z_3|$ .

**Caso 3:**  $z_1 < 0$ ,  $z_2, z_3 > 0$  y  $|z_1| > |z_2|$ . Entonces

$$\|z\| = |z_1| + |z_3| = -z_1 + z_3.$$

Así que

$$D_+ \|z\| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_sV}{H_i} + kV + \delta V \right] \|z\|$$

**Caso 4:**  $z_1 < 0$ ,  $z_2, z_3 > 0$  y  $|z_1| < |z_2|$ . Entonces

$$\|z\| = |z_2| + |z_3| = z_2 + z_3.$$

Así que

$$D_+ \|z\| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_sV}{H_i} + \delta T + kV + \delta V + p \right] \|z\|$$

**Caso 5:**  $z_1, z_2 > 0$ ,  $z_3 < 0$  y  $|z_2| > |z_1| + |z_3|$ . Entonces

$$\|z\| = |z_2| = z_2.$$



Así que

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta T + p \right] \| z \|$$

**Caso 6:**  $z_1, z_2 > 0, z_3 < 0$  y  $|z_2| < |z_1| + |z_3|$ . Entonces

$$\| z \| = |z_1| + |z_3| = z_1 - z_3.$$

Así que

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta V + kH_s \right] \| z \|$$

**Caso 7:**  $z_1, z_3 > 0, z_2 < 0$  y  $|z_1| > \max\{|z_2|, |z_3|\}$ . Entonces

$$\| z \| = |z_1| = z_1.$$

Así que

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta V + kH_s \right] \| z \|$$

**Caso 8:**  $z_1, z_3 > 0, z_2 < 0$  y  $|z_2| > \max\{|z_1|, |z_3|\}$ . Entonces

$$\| z \| = |z_2| = -z_2.$$

Así que

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta T \right] \| z \|.$$

**Caso 9:**  $z_1, z_3 > 0, z_2 < 0$  y  $|z_3| > \max\{|z_1|, |z_2|\}$ . Entonces

$$\| z \| = |z_3| = z_3.$$

Así que

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\mu_s - \frac{kH_s V}{H_i} + \delta V + kV \right] \| z \|.$$

Para  $U_1 < U_2$ , tenemos siete casos. Desarrollaremos los primeros dos con detalle.

**Caso 10:**  $z_4, z_5, z_6 > 0$ . Entonces:

$$\| z \| = |z_4| + |z_5| + |z_6| = z_4 + z_5 + z_6.$$

Se tiene

$$\begin{aligned} D_+ \| z \| &= \dot{z}_4 + \dot{z}_5 + \dot{z}_6 \\ &= \left[ \beta_T \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) \frac{H_i}{V} \right] (z_2 + z_3) \\ &\quad + \left[ -\mu_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v \right] z_4 \\ &\quad + \left[ p - \delta T - \mu_i - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v \right] z_5 \\ &\quad + \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} \right] z_6 \\ &\quad + \left[ \beta_T \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) \frac{H_i}{V} \right] (|z_2 + z_3|) \\ &\quad + \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + kV + p \right] (|z_4| + |z_5| + |z_6|) \\ &\leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) \frac{H_i}{V} \right] \| z \|, \end{aligned}$$

usando que  $|z_2 + z_3| < U_1 < |z_4| + |z_5| + |z_6|$ ,  $\mu_s = \mu_T$ ,  $-\mu_T |z_4| < 0$  y  $-(\delta T + \mu_i) |z_5| < 0$ .

**Caso 11:**  $z_4, z_5 > 0$ ,  $z_6 < 0$  y  $|z_5| < |z_6|$ . Entonces:

$$\| z \| = |z_4| + |z_6| = z_4 - z_6.$$

Se tiene

$$\begin{aligned}
D_+ \| z \| &= \dot{z}_4 - \dot{z}_6 = \left[ \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] z_2 \\
&+ \left[ -kV - \mu_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v \right] z_4 - pz_5 \\
&+ \left[ -kH_s + \frac{\beta_T V}{T_{max}} + \mu_T + \frac{pH_i}{V} \right] z_6 \\
&= \left[ \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] |z_2| \\
&+ \left[ -kV - \mu_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v \right] z_4 - p |z_5| \\
&+ \left[ kH_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} \right] |z_6| \\
&\leq \left[ kH_s - \frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_T - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] \| z \|.
\end{aligned}$$

usando que  $-p |z_5| < 0$ ,  $-(kV + \mu_T) |z_4| < 0$ ,  $\mu_s = \mu_T$  y  $|z_2| < U_2 < |z_4| + |z_6|$ .

**caso 12:**  $z_4, z_5 > 0$ ,  $z_6 < 0$  y  $|z_5| > |z_6|$ . Entonces:

$$\| z \| = |z_4| + |z_5| = z_4 + z_5.$$

Se tiene

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] \| z \|.$$

**Caso 13:**  $z_4, z_6 > 0$ ,  $z_5 < 0$  y  $|z_5| > |z_4| + |z_6|$ . Entonces:

$$\| z \| = |z_5| = -z_5.$$

Se tiene

$$D_+ \| z \| \leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] \| z \|.$$

**Caso 14:**  $z_4, z_6 > 0, z_5 < 0$  y  $|z_5| < |z_4| + |z_6|$ . Entonces:

$$\|z\| = |z_4| + |z_6| = z_4 + z_6.$$

Se tiene

$$D_+ \|z\| \leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} \right] \|z\|.$$

**Caso 15:**  $z_5, z_6 > 0, z_4 < 0$  y  $|z_5| < |z_4|$ . Entonces:

$$\|z\| = |z_4| + |z_5| = -z_4 + z_6.$$

Se tiene

$$D_+ \|z\| \leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} + kH_s \right] \|z\|.$$

**Caso 16:**  $z_5, z_6 > 0, z_4 < 0$  y  $|z_5| > |z_4|$ . Entonces:

$$\|z\| = |z_5| + |z_6| = z_5 + z_6.$$

Se tiene

$$D_+ \|z\| \leq \left[ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \mu_s - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + p + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} + kV + kH_s \right] \|z\|.$$

Combinando los 16 casos anteriores podemos concluir que

$$D_+ \|z\| \leq -\mu_s + p + \max\{\theta_1, \theta_2\} \|z\|, \quad (4.4)$$

donde

$$\theta_1 = -\frac{kH_s V}{H_i} + \delta T + kV + \delta V + kH_s,$$

y

$$\theta_2 = -\frac{\beta_T V}{T_{max}} - \frac{pH_i}{V} + \mu_v + \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) \frac{H_i}{V} + kV + kH_s.$$

Ahora bien, utilizando las cotas superiores de  $H_s$ ,  $H_i$  y  $V$ , así como la persistencia uniforme, podemos obtener las siguientes estimaciones

$$\begin{aligned} -\frac{kH_sV}{H_M} &< -\frac{kC^2}{H_M}, & \delta T &< \frac{\delta\beta_T p H_M}{\mu_T^* \mu_V}, & \delta V &< \frac{\delta p}{\mu_v}, \\ -\frac{\beta_T V}{T_{max}} &< -\frac{C\beta_T}{T_{max}}, & \frac{-pH_i}{V} &< -\frac{C\mu_v}{H_M}, & \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})\frac{H_i}{V} &< \frac{\beta_T H_M}{C}, \\ kH_s &< kH_M, & kV &< \frac{kpH_M}{\mu_v}, \end{aligned}$$

donde  $C > 0$  y ésta dada por la persistencia uniforme del sistema (2.1).

Con las estimaciones anteriores podemos acotar  $\theta_1$  y  $\theta_2$ , obteniendo

$$\theta_1 < -\frac{kC^2}{H_M} + \left[ \frac{\delta\beta_T}{\mu_T^*} + \delta + k + \frac{k\mu_v}{p} \right] \frac{p}{\mu_v} H_M = \gamma_1$$

y

$$\theta_2 < -\frac{C\beta_T}{T_{max}} - \frac{C\mu_v}{H_M} + \mu_v + \left[ k + \frac{\beta_T}{C} + \frac{kp}{\mu_v} \right] H_M = \gamma_2.$$

Lo anterior implica que

$$\max\{\theta_1, \theta_2\} < \max\{\gamma_1, \gamma_2\},$$

entonces, como por hipótesis

$$\mu_s - p > \max\{\gamma_1, \gamma_2\},$$

se concluye que

$$-\mu_s + p + \max\{\theta_1, \theta_2\} < 0.$$

Así, por (4.4), existe  $\nu > 0$  tal que

$$D_+ \|z\| \leq -\nu \|z\|,$$

haciendo referencia a [31], la medida de Lozinskii satisface

$$\mu(B) \leq -\nu,$$

para toda  $x = (H_s, H_i, V, T) \in K$ . La estabilidad global de  $E_1$  se obtiene aplicando el teorema 1.3.2 del capítulo 1.  $\square$

### 4.2.1. Resultados numéricos

Mostramos los resultados numéricos de la dinámica del VHC con sistema inmune y comparamos las trayectorias con las obtenidas en el modelo básico sin sistema inmune para diferentes valores de  $\delta$ . Utilizamos los parámetros reportados en [3],[32].

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
$\beta_s$	200	$p$	100
$k$	0.000003	$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	0.5	$\mu_v$	5
$\beta_T$	0.0003	$\mu_T$	0.02
$T_{max}$	1200		

Tabla 4.1: Para estos parámetros, se tiene que  $R = 1.2$ .

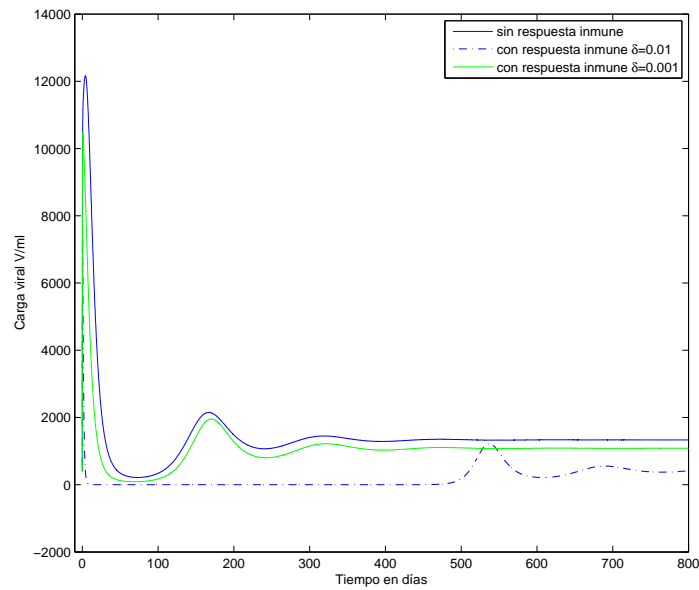
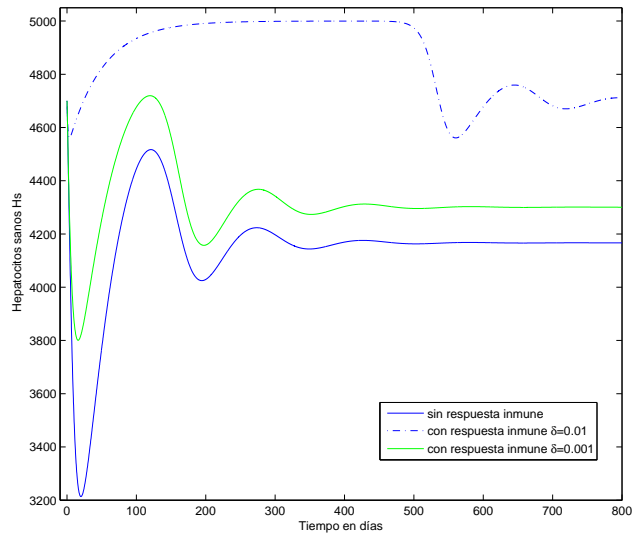
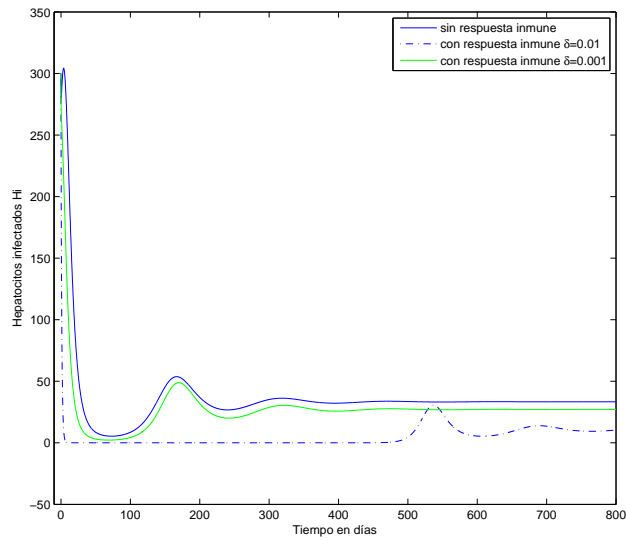


Figura 4.1: Comparación de la dinámica de la carga viral con, y sin sistema inmune. Con  $R_0 = 1.2$ , y valores de  $\delta=0.01$  y  $0.02$ .



(a) Hepatocitos sanos.



(b) Hepatocitos infectados.

Figura 4.2: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados con, y sin sistema inmune. Con  $R_0 = 1.2$ , y valores de  $\delta=0.01$  y  $0.02$ .

Las figuras 4.2 y 4.1 muestran una comparación de las dinámicas de las variables  $H_s$ ,  $H_i$  y  $V$  entre el modelo básico y el modelo con sistema inmune. Notemos que a mayor eficiencia del sistema inmune la carga viral disminuye a mayor rapidez, sin embargo al tener un  $R_0 > 1$ , ésta se va al equilibrio  $V^*$ .

### 4.3. Tratamiento

La monoterapia con interferón- $\alpha$  no consigue la eliminación del VHC en la mitad de los individuos infectados y estos sufren de hepatitis C crónica. Uno de los principales avances en el tratamiento de esta enfermedad es la combinación de la ribavirina con interferón- $\alpha$ . La ribavirina es un medicamento que impide la reproducción del virus de la hepatitis C y al mismo tiempo desencadena una alerta a las células del sistema inmune del organismo para aumentar su mecanismo de defensa contra el virus invasor [12]. Con la combinación de interferón pegilado (para mejorar la vida media de interferón, se añade polietilenglicol a ella a través de un proceso llamado pegilación, de ahí el nombre de interferón pegilado) y ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida (pacientes que no muestran rastros de VHC después de seis meses de tratamiento) pueden alcanzar hasta un (54-56) % [5-7].

Incorporamos al sistema (2.1) la terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina, el cual nos queda

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - k(1 - \eta)H_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= k(1 - \eta)H_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= p(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})H_i - \mu_v V, \\ \dot{T} &= \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})V - \mu_T T,\end{aligned}\tag{4.5}$$

donde  $\eta$  indica la efectividad (o eficacia) del interferón en el bloqueo de la liberación de nuevos viriones infecciosos. Como se mencionó en la sección 2.4, el interferón bloquea la entrada del virus en una célula, con lo que evita que la nueva célula se infecte. Al mismo tiempo, frena el proceso de replicación del virus al interferir con la síntesis de proteínas virales. Cabe señalar que en general no alcanza una eficacia del 100 % del medicamento, por lo que supondremos  $0 < \eta < 1$ . El término  $\frac{\eta + \epsilon}{2}$  representa la eficacia del efecto combinado de interferón y ribavirina. Suponemos también que  $0 < \epsilon < 1$  y así  $0 < \frac{\eta + \epsilon}{2} < 1$ .



Se tiene el siguiente resultado, el cual se deriva de los resultados obtenidos para el modelo (2.1)

**Teorema 4.3.1** *Sea  $R_0 = \frac{k\beta_s p}{\mu_i \mu_s \mu_V}$  y  $\mu_i \geq \mu_s$ .*

1. *Si  $(1 - \eta)(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})R_0 \leq 1$ , entonces  $E_0 = (\frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0, 0)$  es el único punto de equilibrio del sistema (4.5) en  $\Omega$  que corresponde al individuo sano, el cual es global asintóticamente estable.*
2. *Si  $(1 - \eta)(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})R_0 > 1$  existen dos puntos de equilibrio en  $\Omega$  del sistema (4.5),  $E_0$  que es inestable y el equilibrio del enfermo endémico  $E_1 = (H_s^*, H_i^*, V^*, T^*) = (\frac{\beta_s}{k(1-\eta)V^* + \mu_s}, \frac{\mu_v V^*}{p(1-\frac{\eta+\epsilon}{2})}, V^* \frac{\beta_T T_{max} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{max}})$  el cual es global asintóticamente estable en el interior de  $\Omega$ .*

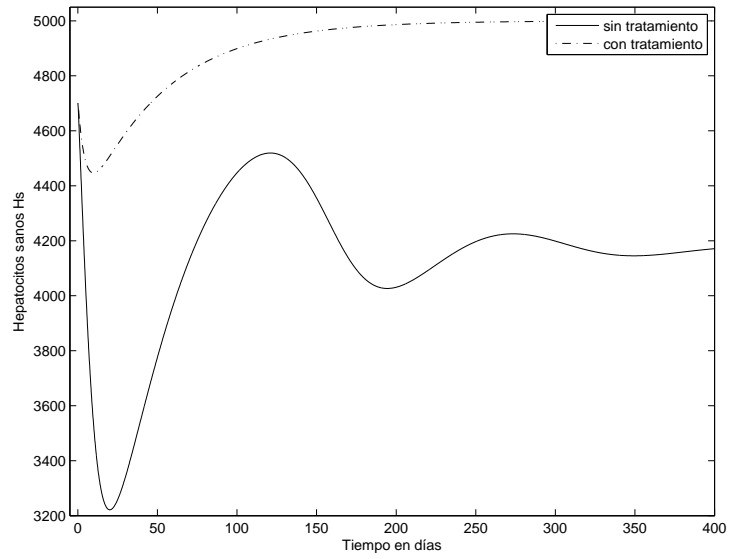
Si hacemos  $(1 - \eta)(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2}) = 1 - \rho$ , entonces  $\rho$  representa la eficacia combinada de interferón y ribavirina. La **eficacia crítica** del tratamiento es de nuevo  $\rho_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ . Dado un enfermo crónico ( $R_0 > 1$ ) el éxito de la terapia con interferón y ribavirina se alcanza cuando  $\rho \geq \rho_c$ .

## 4.4. Resultados numéricos

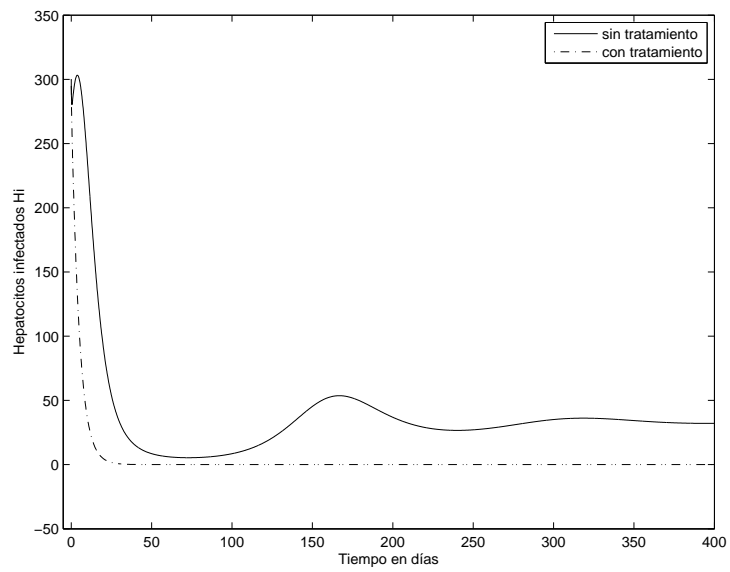
En esta sección, mostramos los resultados numéricos de la dinámica del VHC con sistema inmune y tratamiento con la terapia combinada de interferón- $\alpha$  y ribavirina. Los parámetros utilizados son los reportados en [3],[32].

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
$\beta_s$	200	$p$	100
$k$	0.000003	$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	0.5	$\mu_v$	5
$\delta$	0.00001	$\beta_T$	0.0003
$\mu_T$	0.02	$T_{max}$	1200

Para estos parámetros, se tiene el número reproductivo básico  $R=1.2$  y acorde al Teorema 4.3.1 una eficacia de  $\rho > 0.167$ , garantiza la eventual cura de un enfermo crónico que responda al tratamiento. Las figuras 4.3 y 4.4 ilustran los resultados numéricos, considerando una eficacia de tratamiento con interferón de  $\eta=0.3$ , ribavirina  $\epsilon=0.2$  y eficacia combinada  $\rho=0.44$ .

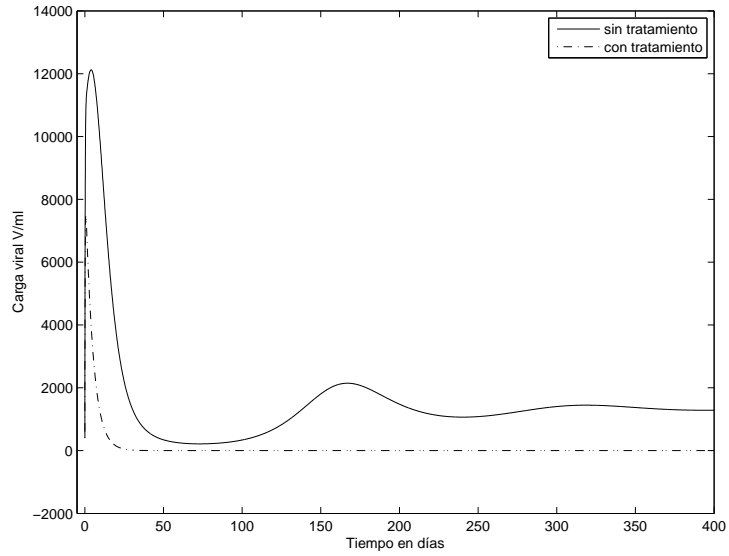


(a) Hepatocitos sanos.

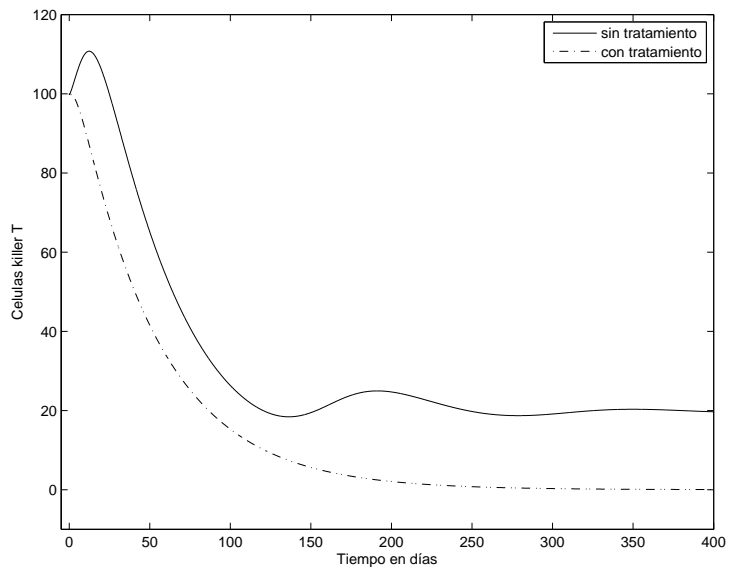


(b) Hepatocitos infectados.

Figura 4.3: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados con, y sin tratamiento. En este caso  $R_0 = 1.2$  y la eficacia del interferón y rivabirina  $\eta = 0.3$ ,  $\epsilon = 0.2$ , repectivamente.



(a) Células T killer.



(b) Carga Viral.

Figura 4.4: Comparación de la dinámica de las células T Killer y carga viral con, y sin tratamiento. En este caso  $R_0 = 1.2$ , y la eficacia del interferón y la rivabirina  $\eta = 0.3$ ,  $\epsilon = 0.2$ , respectivamente.

Consideremos ahora los parámetros

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
$\beta_s$	200	$p$	100
$k$	0.000009	$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	0.5	$\mu_v$	5
$\delta$	0.00001	$\beta_T$	0.0003
$\mu_T$	0.02	$T_{max}$	1200

Para este caso el número reproductivo básico es  $R_0=3.6$  y se necesita una eficacia de tratamiento combinado de interferón y rivabirina de tal manera que  $\rho > 0.722$ . Las simulaciones numéricas para una eficacia del tratamiento combinado con interferón  $\eta=0.5$ , rivabirina  $\epsilon=0.5$ ,  $\rho = 0.75$ , se ilustran en las figuras ?? y 4.7.

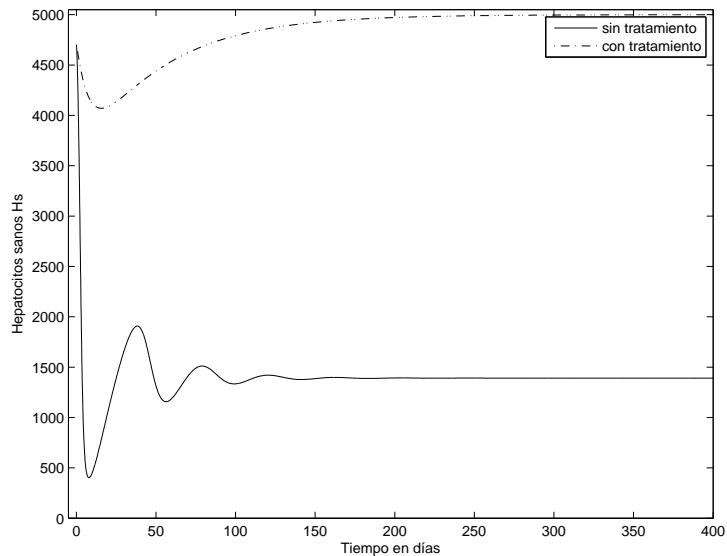


Figura 4.5: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos con, y sin tratamiento. En este caso  $R_0=3.6$  y la eficacia del interferón y rivabirina  $\eta=0.5$ ,  $\epsilon=0.5$ , respectivamente.

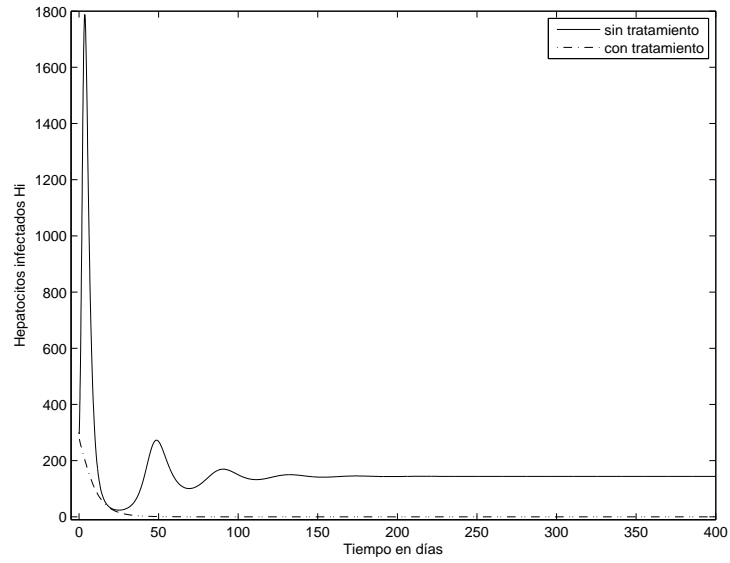
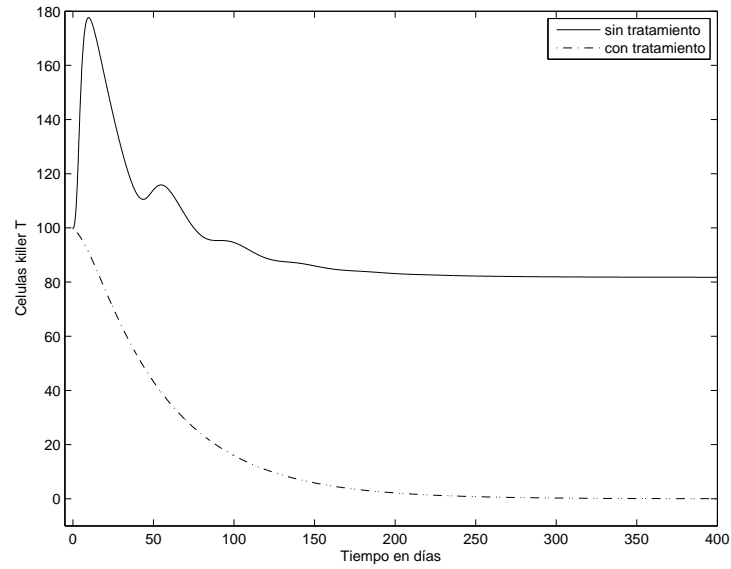
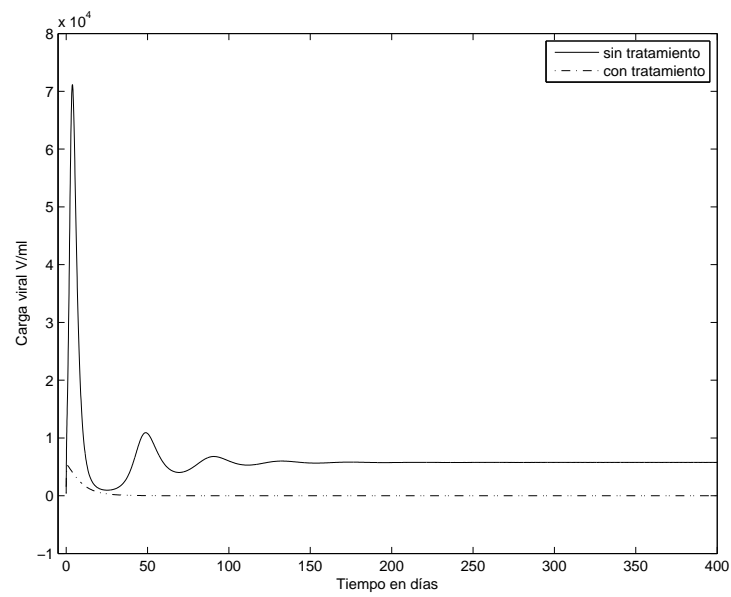


Figura 4.6: Comparación de la dinámica de los hepatocitos infectados con, y sin tratamiento. En este caso  $R_0=3.6$  y la eficacia del interferón y rивabirina  $\eta=0.5$ ,  $\epsilon=0.5$ , respectivamente.



(a) Células T killer.



(b) Carga Viral.

Figura 4.7: Comparación de la dinámica de las células T Killer y carga viral con, y sin tratamiento. En este caso  $R_0=3.6$  y la eficacia del interferón y rivabirina  $\eta=0.5$ ,  $\epsilon=0.5$ , respectivamente.

### 4.4.1. Discusión

En este capítulo se presenta un modelo para estudiar la dinámica del virus de la hepatitis C considerando, además de los hepatocitos sanos  $H_s$ , hepatocitos infectados  $H_i$  y carga viral  $V$ , la respuesta inmune celular representada por la variable  $T$  que denota a las células Killer. Notamos que el número reproductivo básico es el mismo que el del modelo donde no se considera la respuesta inmune estudiado en el capítulo 2. Algo importante de observar es que  $R_0$  no depende de las células  $T$ . Esto puede deberse a que el efecto del sistema inmune a través de estas células se refleja después de la introducción del virus al organismo, y está relacionado principalmente con un aumento en la mortalidad de la células infectadas.

De forma análoga al modelo básico, si  $R_0 \leq 1$  las células infectadas y la carga viral disminuyen de forma monótona y el individuo eventualmente se cura, mientras que para  $R_0 > 1$  la enfermedad se vuelve crónica.

En el capítulo 2 se analiza la eficacia del interferón en el modelo básico. Sin embargo debido a que sólo el 11 %-30 % de los enfermos crónicos responden al tratamiento [32], se introduce la terapia combinada de interferón- $\alpha$  con riva-  
birina. Para esto definimos y caracterizamos una eficacia crítica  $\rho_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ . Para un enfermo crónico que responde al tratamiento, se necesita que la eficacia combinada de interferón y ribavirina cumpla  $\rho \geq \rho_c$  para tener éxito y eventualmente se cure.

En las figuras 4.3 y 4.4 se ilustran los resultados numéricos para  $R_0 = 1.2$ , en este caso una eficacia de interferón del 30 % y rivabirina del 20 % garantizan el éxito del tratamiento. Mientras que en las figuras, 4.6, y 4.7 se necesita una eficacia de interferón y rivabirina del 50 %.





# Capítulo 5

## Control óptimo del modelo con sistema inmune

La terapia combinada de interferón y ribavirina es costosa y tiene efectos secundarios tales como anemia hemolítica, somnolencia, disturbios estomacales, falta de aire, entre otros.<sup>1</sup> Por lo tanto, hay necesidad de buscar un mecanismo más eficaz y con mejor tolerancia a la terapia para la hepatitis C. En este capítulo, al igual que en el capítulo 3, presentamos una alternativa para un mejor régimen de dosificación del tratamiento, mediante el uso de la teoría de control óptimo.

Para lograr nuestro objetivo, consideremos ahora el sistema (4.5) con tratamiento antiviral

$$\begin{aligned}\dot{H}_s &= \beta_s - k(1 - \eta)H_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= k(1 - \eta)H_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= p(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})H_i - \mu_v V, \\ \dot{T} &= \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})V - \mu_T T,\end{aligned}$$

donde  $\eta$  y  $\epsilon$  representan la eficacia del interferón y la ribavirina, respectivamente. Recordemos que la acción del interferón es bloquear la reproducción viral, mientras que la ribavirina actúa como antiviral <sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup><http://www.medicine.net.com>

<sup>2</sup><http://www.iqb.es/cbasicas/farma04/r013.htm>

## 5.1. Planteamiento del Problema de Control

Para alcanzar un tratamiento óptimo acorde a la teoría de control óptimo dada en el capítulo 1 de nuestro trabajo, primero definimos la funcional objetivo

$$J(\eta, \epsilon) = \int_0^{t_f} \left[ \frac{1}{2}C_1V^2 + \left( \frac{1}{2}C_2\eta^2 + \frac{1}{2}C_3\epsilon^2 \right) \right] dt.$$

El primer término representa la reducción de la carga viral y los otros términos son costos que corresponden a los efectos secundarios del tratamiento.

El objetivo es encontrar un par óptimo  $(\eta^*, \epsilon^*)$  tal que

$$J(\eta^*, \epsilon^*) = \min\{J(\eta, \epsilon) : (\eta, \epsilon) \in \mathfrak{N}\},$$

donde

$$\mathfrak{N} = \{u = (\eta, \epsilon) : 0 \leq \eta, \epsilon \leq 1, \text{medibles}\}$$

es el conjunto de controles.

El Lagrangiano está dado como

$$\mathcal{L}(H_s(t), H_i(t), V(t), T(t), u_1(t), u_r(t), t) = \frac{1}{2}C_1V^2 + \frac{1}{2}C_2\eta^2 + \frac{1}{2}C_3\epsilon^2.$$

Así, resolver el problema de control consiste en

$$\min J[u], \quad u = (\eta, \epsilon) \in \mathfrak{N},$$

sujeto al sistema (4.5), con las condiciones iniciales

$$H_s(0) = H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, T(0) = T^0.$$

### 5.1.1. Existencia del control óptimo

Para probar que existe un control óptimo, usamos el teorema 1.4.2 del capítulo 1.

**Teorema 5.1.1** *Consideremos el problema de control planteado con  $\mathcal{L}$  continua, entonces existe  $u^* = (\eta^*, n_2^*) \in \mathfrak{N}$  tal que*

$$J[\eta^*, n_2^*] = \min\{J[\eta, n_2] : u = (\eta, n_2) \in \mathfrak{N}\}.$$

**Demostración.** Según el teorema 1.4.2 necesitamos probar que:

1. El conjunto de pares admisibles  $\mathcal{F}$  es no vacío.
2.  $\mathfrak{N}$  es convexo y cerrado.
3. Que el sistema (4.5) es de la forma  $\dot{x} = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u$ .
4.  $\mathcal{L}$  es convexo en  $\mathfrak{N}$ .
5. Existen constantes  $c_1, c_2 > 0$  y  $\beta > 1$  tales que

$$\mathcal{L}(t, x, u) \geq c_1 |u|^\beta - c_2.$$

Como las soluciones del sistema (4.5) son acotadas, podemos usar un resultado de Lukes ([28], teorema 9.2.1) para probar la existencia de un par admisible  $(x_0, u) \in \mathcal{F}$ . Por lo tanto,  $\mathcal{F} \neq \emptyset$  y (1) se tiene.

Claramente  $\mathfrak{N}$  es convexo y acotado por definición, así que (2) se cumple directamente.

También se tiene la convexidad del Lagrangiano porque es una función cuadrática en  $u$  y se cumple (4).

Para probar (3) notemos que el sistema (4.5) se puede escribir como

$$\begin{pmatrix} \dot{H}_s \\ \dot{H}_i \\ \dot{V} \\ \dot{T} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\ kH_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i \\ pH_i - \mu_v V \\ \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})V - \mu_T T \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} kH_sV & 0 \\ -kH_sV & 0 \\ -\frac{pH_i}{2} & -\frac{pH_i}{2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \eta \\ \epsilon \end{pmatrix}.$$

Sólo resta probar (5). Para esto, notemos que por definición se tiene que para  $c_1, c_2 > 0$

$$c_1 \eta^2 \leq c_1 \eta \leq c_1,$$

y

$$c_2\epsilon^2 \leq c_2\epsilon \leq c_2.$$

En consecuencia

$$c_1\eta^2 + c_2n_2^2 - (c_1 + c_2) \leq 0.$$

Si definimos  $d_1 = \min\{c_1, c_2\}$  y  $d_2 = c_1 + c_2$ , se obtiene que

$$d_1(\eta^2 + \epsilon^2) - d_2 \leq 0.$$

Por lo tanto

$$\mathcal{L}(H_s(t), H_i(t), V(t), T(t), u(t), t) = \frac{1}{2}[C_1V^2(t) + C_2\eta^2(t) + c_3\epsilon^2] \geq 0 \geq d_1 |u|^2 - d_2.$$

Dado que se cumple (1) – (5), existe  $(x_0, u^*(t))$  que minimiza a  $\mathcal{J}(x_0, u)$  en  $\mathcal{F}$ .  $\square$

## 5.2. Caracterización del control óptimo

Usamos el principio del máximo de Pontryagin, para derivar las condiciones necesarias para el problema de control.

**Teorema 5.2.1** *Dado un par óptimo  $(\eta^*, \epsilon^*)$  y soluciones  $(H_s, H_i, T, V)$  del sistema (4.5), existen funciones  $\lambda_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  continuas que satisfacen*

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 &= k(1 - \eta)V(\lambda_1 - \lambda_2) - \mu_s\lambda_1, \\ \dot{\lambda}_2 &= (\delta T + \mu_i)\lambda_2 - p\left(1 - \frac{\eta+n_2}{2}\right)\lambda_3, \\ \dot{\lambda}_3 &= -C_1V + k(1 - \eta)H_s(\lambda_1 - \lambda_2) + \mu_v\lambda_3 - \beta_T\left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right)\lambda_4, \\ \dot{\lambda}_4 &= \delta H_i\lambda_2 + \mu_T\lambda_4 + \frac{\beta_T V}{T_{max}}, \end{aligned} \tag{5.1}$$

Adicionalmente,  $u^* = (\eta^*, \epsilon^*)$  está caracterizado por

$$\eta^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{1}{C_2} \left[ kH_sV(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2}pH_i\lambda_3 \right] \right\}, 1 \right\}$$

y

$$\epsilon^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{pH_i\lambda_3}{2C_3} \right\}, 1 \right\}.$$

**Demostración.**

El hamiltoniano asociado al problema de control es

$$\begin{aligned}
H(H_s, H_i, V, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \eta, \epsilon, t) &= [\frac{1}{2}C_1V^2 + (\frac{1}{2}C_2\eta^2 + \frac{1}{2}C_3\epsilon^2)] \\
&+ \lambda_1[\beta_s - k(1 - \eta)H_sV - \mu_sH_s] \\
&+ \lambda_2[k(1 - \eta)H_sV - \delta H_i - T\mu_iH_i] \\
&+ \lambda_3[p(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})H_i - \mu_vV] \\
&+ \lambda_4[\beta_TV(1 - \frac{T}{T_{max}}) - \mu_TT] \\
&+ v_1\eta - v_2(1 - \eta) + w_1\epsilon - w_2(1 - \epsilon),
\end{aligned}$$

donde,  $v_1(t), v_2(t), w_1(t), w_2(t) \geq 0$ , son multiplicadores de penalización que garantizan que  $\eta, \epsilon \in [0, 1]$  y satisfacen  $v_1\eta^* = 0, v_2(1 - \eta^*) = 0, w_1\epsilon^* = 0$  y  $w_2(1 - \epsilon^*) = 0$ .

Por el teorema de Pontryagin (3.3) del capítulo 1, se tiene que

$$\begin{aligned}
\dot{\lambda}_1 &= -\frac{\partial H}{\partial H_s} = k(1 - \eta)V(\lambda_1 - \lambda_2) + \mu_s\lambda_1, \\
\dot{\lambda}_2 &= -\frac{\partial H}{\partial H_i} = (\delta T + \mu_i)\lambda_2 - p(1 - \frac{\eta + \epsilon}{2})\lambda_3, \\
\dot{\lambda}_3 &= -\frac{\partial H}{\partial V} = -C_1V + k(1 - \eta)H_s(\lambda_1 - \lambda_2) + \mu_v\lambda_3 - \beta_T(1 - \frac{T}{T_{max}})\lambda_4, \\
\dot{\lambda}_4 &= -\frac{\partial H}{\partial T} = \delta H_i\lambda_2 + \mu_T\lambda_4 + \frac{\beta_TV}{T_{max}},
\end{aligned}$$

con condiciones de transversalidad  $\lambda_i(T) = 0, i = 1, 2, 3, 4$ .

Para caracterizar  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$  usamos la condición de optimalidad

$$\frac{\partial H(n^*)}{\partial \eta} = 0.$$

Notemos primero que

$$\frac{\partial H(\eta^*)}{\partial \eta} = C_2\eta^* + kH_sV\lambda_1 - kH_sV\lambda_2 - \frac{1}{2}pH_i\lambda_3 + v_1 + v_2.$$

Así que

$$\eta^* = -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 + (v_1 + v_2) \right].$$

De forma análoga la condición de optimalidad

$$\frac{\partial H(\epsilon^*)}{\partial \epsilon} = 0,$$

implica que

$$\epsilon^* = \frac{p H_i \lambda_3 - (w_1 + w_2)}{2C_3}.$$

Para obtener una expresión explícita para los controles óptimos  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$  procedemos de la siguiente manera.

Para  $\eta^*$  consideramos los siguientes casos:

- Si  $0 < \eta^*(t) < 1$ , entonces  $v_1(t) = 0 = v_2(t)$  y esto implica que

$$\eta^*(t) = -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right].$$

- Si  $\eta^* = 0$ , se tiene  $v_2 = 0$ ,  $v_1 \geq 0$  y así

$$0 = \eta^*(t) = -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 + v_1 \right]$$

como  $v_1(t) \geq 0$ , entonces

$$\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] \leq 0.$$

- Si  $\eta^*(t) = 1$ , se tiene que  $v_1(t) = 0$ ,  $v_2 \geq 0$  y en este caso

$$1 = \eta^*(t) = -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 + v_2 \right],$$

lo cual implica

$$1 = -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] - \frac{v_2}{C_2},$$

pero como  $v_2 \geq 0$ , concluimos que

$$-\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] \geq 1.$$

Juntando los 3 casos anteriores,  $u^*$  queda caracterizado completamente por

$$\eta^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si} & -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] < 0 \\ \frac{p\lambda_3 H_i}{R} & \text{si} & 0 < -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] < 1 \\ 1 & \text{si} & -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] > 1, \end{cases}$$

O en notación compacta

$$\eta^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{1}{C_2} \left[ kH_s V(\lambda_1 - \lambda_2) + \frac{1}{2} p H_i \lambda_3 \right] \right\}, 1 \right\}.$$

Procediendo de forma similar para  $\epsilon^*$  se obtiene que

$$\epsilon^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p H_i \lambda_3}{2C_3} \right\}, 1 \right\}.$$

□

### 5.2.1. Unicidad del control óptimo

Para probar la unicidad del control óptimo, utilizaremos el hecho de que las soluciones del sistema (4.5) y las ecuaciones adjuntas, las cuales dependen de las variables de estado y el control, también están acotadas.

**Teorema 5.2.2** *Para  $T$  suficientemente pequeña, las soluciones acotadas del sistema de optimalidad son únicas.*

#### **Demostración.**

La demostración de la unicidad del control óptimo para el problema de control, es completamente análoga a la dada en el capítulo 3 para el modelo básico. Daremos sólo un bosquejo de la prueba.

sean  $(H_s, H_i, V, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$  y  $(\bar{H}_s, \bar{H}_i, \bar{V}, \bar{T}, \bar{\lambda}_1, \bar{\lambda}_2, \bar{\lambda}_3, \bar{\lambda}_4)$  dos soluciones diferentes del sistema de optimalidad.

Elegimos  $\alpha > 0$  de tal manera que

$$\begin{aligned}
H_s(t) &= e^{\alpha t} q_1(t), & H_i(t) &= e^{\alpha t} q_2(t), & V(t) &= e^{\alpha t} q_3(t), & T(t) &= e^{\alpha t} q_4(t), \\
\lambda_1(t) &= e^{-\alpha t} r_1(t), & \lambda_2(t) &= e^{-\alpha t} r_2(t), & \lambda_3(t) &= e^{-\alpha t} r_3(t), & \lambda_4(t) &= e^{-\alpha t} r_4(t), \\
\bar{H}_s(t) &= e^{\alpha t} \bar{q}_1(t), & \bar{H}_i(t) &= e^{\alpha t} \bar{q}_2(t), & \bar{V}(t) &= e^{\alpha t} \bar{q}_3(t), & \bar{T}(t) &= e^{\alpha t} \bar{q}_4(t), \\
\bar{\lambda}_1(t) &= e^{-\alpha t} \bar{r}_1(t), & \bar{\lambda}_2(t) &= e^{-\alpha t} \bar{r}_2(t), & \bar{\lambda}_3(t) &= e^{-\alpha t} \bar{r}_3(t), & \bar{\lambda}_4(t) &= e^{-\alpha t} \bar{r}_4(t).
\end{aligned} \tag{5.2}$$

Adicionalmente sean

$$\begin{aligned}
\eta^* &= \min\{\max\{0, -\frac{1}{C_2}[kH_sV\lambda_1 - kH_sV\lambda_2 + \frac{1}{2}pH_i\lambda_3]\}, 1\}, \\
\bar{\eta}_1^* &= \min\{\max\{0, -\frac{1}{C_2}[k\bar{H}_s\bar{V}\bar{\lambda}_1 - k\bar{H}_s\bar{V}\bar{\lambda}_2 + \frac{1}{2}p\bar{H}_i\bar{\lambda}_3]\}, 1\},
\end{aligned} \tag{5.3}$$

y

$$\begin{aligned}
\epsilon^* &= \min\{\max\{0, \frac{pH_i}{2C_3}\}, 1\}, \\
\bar{\eta}_r^* &= \min\{\max\{0, \frac{p\bar{H}_i}{2C_3}\}, 1\},
\end{aligned} \tag{5.4}$$

los controles óptimos asociados a los sistemas de optimalidad.

Sustituyendo las expresiones dadas en (5.2) en las ecuaciones del sistema de optimalidad se obtiene que

$$\begin{aligned}
\dot{q}_1 + \alpha q_1 &= e^{-\alpha t} \beta_s - k(1 - \eta^*)e^{\alpha t} q_1 q_3 - \mu_s q_1, \\
\dot{q}_2 + \alpha q_2 &= k(1 - \eta^*)e^{\alpha t} q_1 q_3 - \delta e^{\alpha t} q_2 q_4 - \mu_i q_2, \\
\dot{q}_3 + \alpha q_3 &= p(1 - \frac{\eta^* + \epsilon^*}{2})q_2 - \mu_v q_4, \\
\dot{q}_4 + \alpha q_4 &= \beta_T(1 - \frac{e^{\alpha t} q_4}{T_{max}})q_3 - \mu_T q_4, \\
\dot{r}_1 - \alpha r_1 &= k(1 - \eta^*)e^{\alpha t} q_3 r_1 - k(1 - \eta^*)e^{\alpha t} q_3 r_2 + \mu_s r_1, \\
\dot{r}_2 - \alpha r_2 &= \delta e^{\alpha t} q_4 r_2 - \mu_i r_2 - p(1 - \frac{\eta^* + \epsilon^*}{2})r_3, \\
\dot{r}_3 - \alpha r_3 &= -C_1 e^{2\alpha t} q_3 + k(1 - \eta^*)e^{\alpha t} (q_1 r_1 - q_1 r_2) + \mu_v r_3 - \beta_T(1 - \frac{e^{\alpha t} q_4}{T_{max}})r_4, \\
\dot{r}_4 - \alpha r_4 &= \delta e^{\alpha t} q_2 r_2 + \mu_T r_4 + \frac{\beta_T}{T_{max}} e^{\alpha t} q_3 r_4,
\end{aligned} \tag{5.5}$$

y



$$\begin{aligned}
\dot{q}_1 + \alpha \bar{q}_1 &= e^{-\alpha t} \beta_s - k(1 - \eta^*) e^{\alpha t} \bar{q}_1 \bar{q}_3 - \mu_s \bar{q}_1, \\
\dot{q}_2 + \alpha \bar{q}_2 &= k(1 - \eta^*) e^{\alpha t} \bar{q}_1 \bar{q}_3 - \delta e^{\alpha t} \bar{q}_2 \bar{q}_4 - \mu_i \bar{q}_2, \\
\dot{q}_3 + \alpha \bar{q}_3 &= p(1 - \frac{\eta^* + \epsilon^*}{2}) \bar{q}_2 - \mu_v \bar{q}_4, \\
\dot{q}_4 + \alpha \bar{q}_4 &= \beta_T (1 - \frac{e^{\alpha t} \bar{q}_4}{T_{max}}) \bar{q}_3 - \mu_T \bar{q}_4, \\
\dot{r}_1 - \alpha \bar{r}_1 &= k(1 - \eta^*) e^{\alpha t} \bar{q}_3 \bar{r}_1 - k(1 - \eta^*) e^{\alpha t} \bar{q}_3 \bar{r}_2 + \mu_s \bar{r}_1, \\
\dot{r}_2 - \alpha \bar{r}_2 &= \delta e^{\alpha t} \bar{q}_4 \bar{r}_2 - \mu_i \bar{r}_2 - p(1 - \frac{\eta^* + \epsilon^*}{2}) \bar{r}_3, \\
\dot{r}_3 - \alpha \bar{r}_3 &= -C_1 e^{2\alpha t} \bar{q}_3 + k(1 - \eta^*) e^{\alpha t} (\bar{q}_1 \bar{r}_1 - \bar{q}_1 \bar{r}_2) + \mu_v \bar{r}_3 - \beta_T (1 - \frac{e^{\alpha t} \bar{q}_4}{T_{max}}) \bar{r}_4, \\
\dot{r}_4 - \alpha \bar{r}_4 &= \delta e^{\alpha t} \bar{q}_2 \bar{r}_2 + \mu_T \bar{r}_4 + \frac{\beta_T}{T_{max}} e^{\alpha t} \bar{q}_3 \bar{r}_4,
\end{aligned} \tag{5.6}$$

Adicionalmente por (5.3) y (5.4) se tiene que

$$(\eta^* - \bar{\eta}_1^*) = -\frac{1}{C_2} [k e^{\alpha t} (q_1 q_4 r_1 - \bar{q}_1 \bar{q}_4 \bar{r}_1) - k e^{\alpha t} (q_1 q_4 r_2 - \bar{q}_1 \bar{q}_4 \bar{r}_2) + \frac{p}{2} (q_2 r_3 - \bar{q}_2 \bar{r}_3)],$$

y

$$(\epsilon^* - \bar{\eta}_r^*) = \frac{p e^{\alpha t}}{2 C_3} (q_2 - \bar{q}_2).$$

Sean  $N_1, N_2, N_3$  y  $N_4$  cotas superiores de  $r_1, r_2, r_3$ , y  $r_4$  respectivamente. También como  $e^{-\alpha t} \leq 1$  para  $t \geq 0$ , se tiene que  $q_1(t) \leq e^{-\alpha t} H_s(t) \leq H_M$ ,  $q_2(t) \leq e^{-\alpha t} H_i(t) \leq H_M$ ,  $q_3(t) \leq e^{-\alpha t} V(t) \leq V_M$  y  $q_4(t) \leq e^{-\alpha t} T(t) \leq T_M$ . por último, notemos que  $e^{mt} \leq e^{mT}$ , para toda  $t \in [0, T]$ .

Tomando las diferencias  $(\dot{q}_1 - \dot{\bar{q}}_1)$ ,  $(\dot{q}_2 - \dot{\bar{q}}_2)$ ,  $(\dot{q}_3 - \dot{\bar{q}}_3)$ ,  $(\dot{q}_4 - \dot{\bar{q}}_4)$ ,  $(\dot{r}_1 - \dot{\bar{r}}_1)$ ,  $(\dot{r}_2 - \dot{\bar{r}}_2)$ ,  $(\dot{r}_3 - \dot{\bar{r}}_3)$ ,  $(\dot{r}_4 - \dot{\bar{r}}_4)$ , las multiplicamos por  $(q_1 - \bar{q}_1)$ ,  $(q_2 - \bar{q}_2)$ ,  $(q_3 - \bar{q}_3)$ ,  $(q_4 - \bar{q}_4)$ ,  $(r_1 - \bar{r}_1)$ ,  $(r_2 - \bar{r}_2)$ ,  $(r_3 - \bar{r}_3)$  y  $(r_4 - \bar{r}_4)$  respectivamente e integrando de 0 a  $T$  se obtienen ocho ecuaciones integrales, para las cuales se estiman los lados derechos, utilizamos las cotas del sistema de optimalidad, la desigualdad de Cauchy con el fin de separar los términos lineales en términos cuadráticos, así como algunas manipulaciones algebraicas.

Por ejemplo, después de muchos cálculos se obtiene

$$\frac{1}{2} [q_1 - \bar{q}_1]^2(T) + \alpha \int_0^T (q_1 - \bar{q}_1)^2 dt \leq e^{\alpha T} K_1 \int_0^T (q_1 - \bar{q}_1)^2 dt + e^{\alpha T} K_2 \int_0^T (q_3 - \bar{q}_3)^2 dt,$$

donde

$$K_1 = e^{\alpha T} \left[ V_M + \frac{H_M}{2} + \frac{k^2 H_M T_M e^{\alpha T} (N_1 + N_2)}{C_2} (2V_M + H_M) + \frac{kp H_M N_3}{C_2} (1 + H_M) \right],$$

y

$$K_2 = e^{\alpha T} \left[ \frac{H_M}{2} + \frac{k^2 H_M^2 T_M e^{\alpha T} (N_1 + N_2)}{C_2} + \frac{kp H_M^2 N_3}{C_2} \right].$$

Combinando las estimaciones de las ocho ecuaciones integrales se obtiene

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2}[q_1 - \bar{q}_1]^2(T) + \frac{1}{2}[q_2 - \bar{q}_2]^2(T) + \frac{1}{2}[q_3 - \bar{q}_3]^2(T) + \frac{1}{2}[q_4 - \bar{q}_4]^2(T) \\ & + \frac{1}{2}[r_1 - \bar{r}_1]^2(0) + \frac{1}{2}[r_2 - \bar{r}_2]^2(0) + \frac{1}{2}[r_3 - \bar{r}_3]^2(0) + \frac{1}{2}[r_4 - \bar{r}_4]^2(0) \\ & + \alpha \int_0^T [(q_1 - \bar{q}_1)^2 + (q_2 - \bar{q}_2)^2 + (q_3 - \bar{q}_3)^2 + (q_4 - \bar{q}_4)^2 \\ & + (r_1 - \bar{r}_1)^2 + (r_2 - \bar{r}_2)^2 + (r_3 - \bar{r}_3)^2 + (r_4 - \bar{r}_4)^2] dt \\ & \leq (\tilde{K}_1 e^{mT} + \tilde{K}_2) \int_0^T [(q_1 - \bar{q}_1)^2 + (q_2 - \bar{q}_2)^2 + (q_3 - \bar{q}_3)^2 + (q_4 - \bar{q}_4)^2 \\ & + (r_1 - \bar{r}_1)^2 + (r_2 - \bar{r}_2)^2 + (r_3 - \bar{r}_3)^2 + (r_4 - \bar{r}_4)^2] dt, \end{aligned}$$

donde  $\tilde{K}_1$  y  $\tilde{K}_2$  dependen de los parámetros y cotas de las variables de estado y adjuntas.

La expresión anterior implica que

$$\begin{aligned} & (\alpha - \tilde{K}_1 e^{mT} - \tilde{K}_2) \int_0^T [(q_1 - \bar{q}_1)^2 + (q_2 - \bar{q}_2)^2 + (q_3 - \bar{q}_3)^2 + (q_4 - \bar{q}_4)^2 \\ & + (r_1 - \bar{r}_1)^2 + (r_2 - \bar{r}_2)^2 + (r_3 - \bar{r}_3)^2 + (r_4 - \bar{r}_4)^2] dt \leq 0. \end{aligned}$$

Elegimos ahora  $\alpha$  y  $T$  tal que

$$\ln \left[ \frac{(\alpha - \tilde{K}_2)}{\tilde{K}_1} \right] > mT,$$

Para ésta  $\alpha$  y  $T$  se tiene que

$$\alpha - \tilde{K}_1 e^{mT} - \tilde{K}_2 > 0,$$

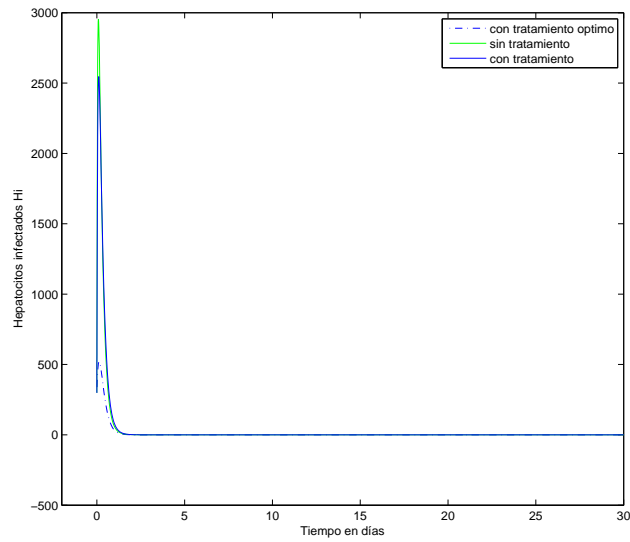
por lo que se concluye que  $q_1 = \bar{q}_1$ ,  $q_2 = \bar{q}_2$ ,  $q_3 = \bar{q}_3$ ,  $q_4 = \bar{q}_4$ ,  $r_1 = \bar{r}_1$ ,  $r_2 = \bar{r}_2$ ,  $r_3 = \bar{r}_3$  y  $r_4 = \bar{r}_4$ , y en consecuencia  $\eta^* = \bar{n}_1^*$ , y  $\epsilon^* = \bar{n}_r^*$ . Así, se prueba el teorema.  $\square$

### 5.3. Resultados numéricos

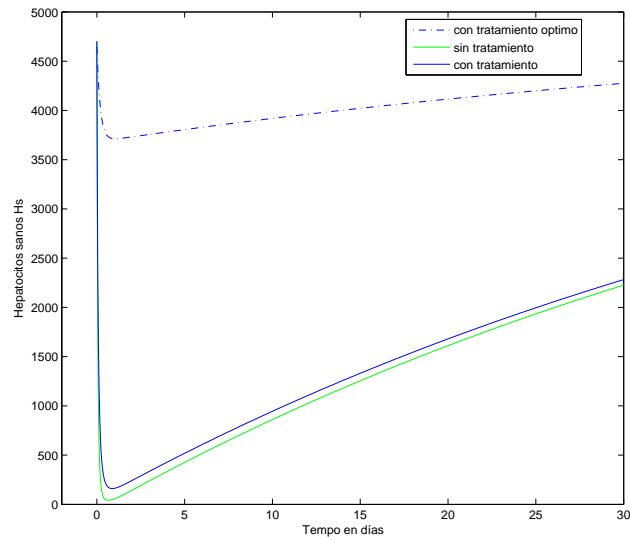
Como en todas las simulaciones dadas en nuestro trabajo de investigación utilizamos los parámetros reportados en [3],[32].

Parámetro	Valor
$\beta_s$	100
$p$	200
$k$	0.00003
$\mu_s$	0.02
$\mu_i$	5
$\mu_v$	5
$\delta$	0.00001
$\beta_T$	0.0003
$\mu_T$	0.02
$T_{max}$	1200

Tabla 5.1: Parámetros para la estimación de  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$ . Para estos parámetros se tiene  $R_0 = 1.2$ .

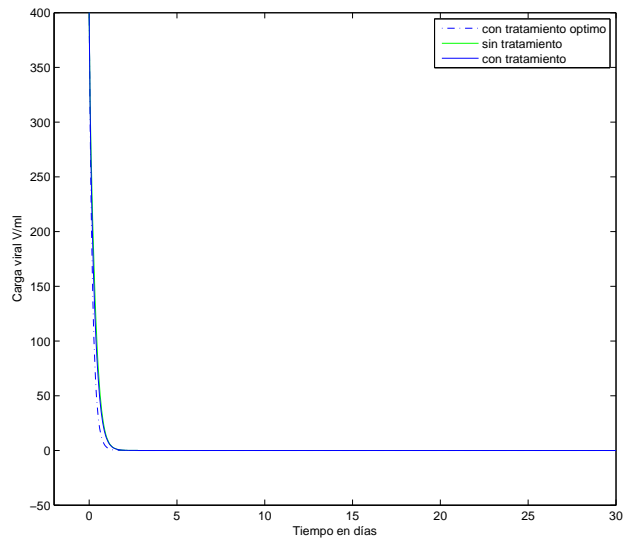


(a) Hepatocitos sanos.

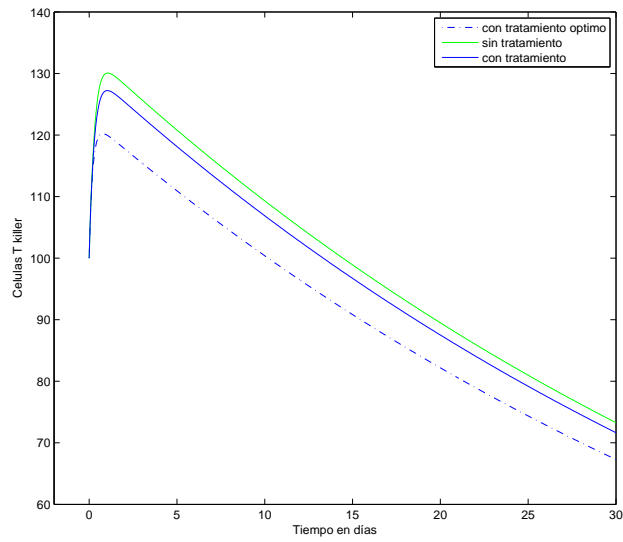


(b) Hepatocitos infectados.

Figura 5.1: Comparación de la dinámica de los hepatocitos sanos y hepatocitos infectados sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. Con  $R_0=1.2$ ,  $C_1=0.1$ ,  $C_2=0.001$ ,  $C_3=0.001$ , eficacia de interferón  $\eta=0.3$  y rivabirina  $\epsilon=0.2$

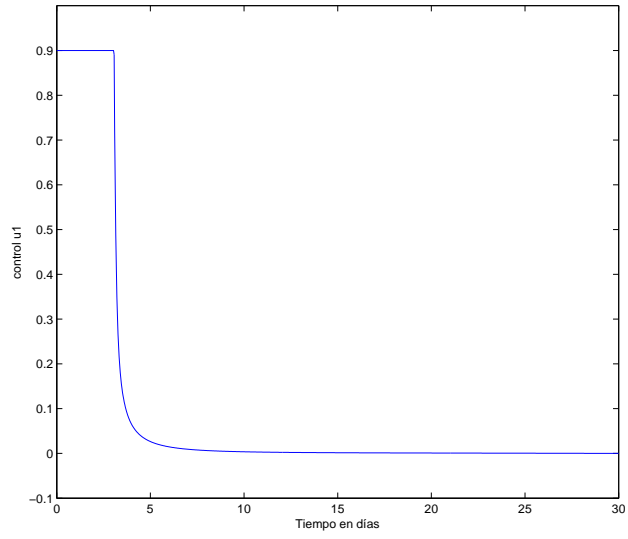


(a) Carga viral.

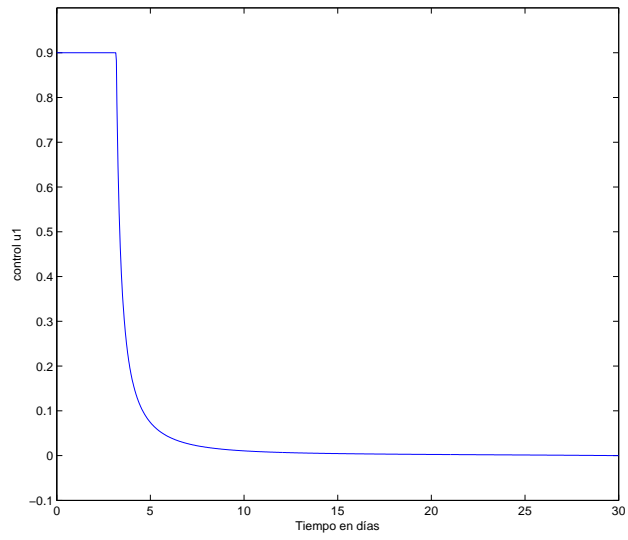


(b) Control óptimo.

Figura 5.2: Comparación de la dinámica de la carga viral y la células T Killer sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. Con  $R_0=1.2$ ,  $C_1=0.1$ ,  $C_2=0.001$ ,  $C_3=0.001$ , eficacia de interferón  $\eta=0.3$  y rivabirina  $\epsilon=0.2$ .



(a) control óptimo  $\eta$ .



(b) Control óptimo  $\epsilon$ .

Figura 5.3: Comportamiento de los controles óptimos  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$ .

## 5.4. Discusión

En este capítulo se determinaron estrategias óptimas de tratamiento para la hepatitis C que minimicen la carga viral  $V$ , así como, los efectos secundarios generados por la terapia combinada con interferón y rivabirina. Consideramos el modelo con respuesta inmune propuesto en [3], con cuatro variables de estados: células sanas  $H_s$ , células infectadas  $H_i$ , carga viral  $V$  y las células  $T$  killer.

Como en el caso del problema de control con monoterapia con interferón, dado en el capítulo 3, la estimación de los controles óptimos  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$  la realizamos con el método de barrido adelante-atrás de Runge Kutta de orden cuatro programado en MATLAB. Los parámetros utilizados en las simulaciones están dados en la tabla (5.1).

El comportamiento de los controles óptimos  $\eta^*$ ,  $\epsilon^*$  y la dinámica de las variables de estado bajo la terapia óptima se presentan en las figuras 5.1, 5.2 y 5.3. Podemos observar que para aquellos pacientes que responden al tratamiento, la respuesta con la terapia combinada interferón más rivabirina es mejor en comparación con el de la monoterapia de interferón. Particularmente en la recuperación de los hepatocitos sanos.

Se puede observar que la carga viral  $V$  cae a niveles indetectables muy rápidamente en los primeros 5 días y se mantiene durante el resto del tratamiento. Se hicieron varias simulaciones para valores pequeños de  $C_1$  y  $C_2$ , observando que en el caso de fármacos con efectos secundarios menores, la duración de la dosis alta se mantiene sin cambios. Notemos que las terapias óptimas  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$  se mantienen altas durante los primeros cinco días, para después caer a valores muy cercanos a cero. Esto es consistente con el hecho de que se requieren altas dosis hasta que la carga viral comience a disminuir a valores prácticamente indetectables.





# Capítulo 6

## Conclusiones

En este trabajo de investigación nos basamos en el modelo matemático para la dinámica de la hepatitis C propuesto y estudiado en Avendaño et. al [3] con el objetivo de evaluar diferentes terapias de control de la enfermedad. El modelo describe la dinámica de las células sanas e infectadas  $H_s$  y  $H_i$  respectivamente, la carga viral  $V$  y las células  $T$  killer del sistema inmune.

Las aportaciones del trabajo son las siguientes:

En el capítulo 2 revisamos el modelo básico sin respuesta inmune dado por el sistema (2.2), es decir considerando solamente las células sanas e infectadas  $H_s$ ,  $H_i$  respectivamente, y la carga viral  $V$ . Para éste modelo existen dos puntos de equilibrio:  $E_0$  que corresponde a un individuo sano y  $E_1$  que corresponde al enfermo endémico. Alavez-Ramirez et. al [1] hacen un análisis matemático del modelo en base al número reproductivo básico  $R_0$  y obtienen los siguientes resultados: Si  $R_0 \leq 1$ , el único equilibrio  $E_0$  es global asintóticamente estable, mientras que si  $R_0 > 1$ ,  $E_0$  se vuelve inestable y surge el equilibrio  $E_1$  el cual es global asintóticamente estable en  $\overset{\circ}{I}$ , donde  $I$  es el conjunto invariante el que tiene sentido biológico el modelo. En este capítulo demostramos la estabilidad global del equilibrio  $E_1$ . Para esto usamos la teoría de los sistemas competitivos, los cuales tienen una dinámica equivalente a la dinámica de un sistema de dimensión menor sobre un conjunto invariante. En particular se demuestra que el sistema (2.2) es competitivo, persistente y tiene la propiedad de estabilidad de órbitas periódicas usando un resultado dado por Muldowney [30].

En el capítulo 2 planteamos el problema de control para el modelo básico con tratamiento usando interferón, el cual está dado por el sistema (2.13), y denotamos con  $u$  el control, el cual mide la eficacia del interferón. Utilizamos una funcional cuadrática y demostramos la existencia y unicidad del control óptimo  $u^*$  y damos una caracterización. Con la teoría del principio de Pontryagin se obtiene el sistema de optimalidad. Resolvimos numéricamente este sistema con la ayuda del método de Runge Kutta de cuarto orden de barrido adelante-atras programado en MATLAB descrito en el capítulo dos.

Utilizando parámetros dados en ([1, 3, 32]) obtuvimos estrategias óptimas de tratamiento que minimizan no sólo la infección, sino también los efectos secundarios generados por el interferón. El control óptimo  $u^*$  se simula durante un período de 30 días para  $R_0 = 1.2$  y  $R_0 = 3.6$ . Los resultados indican que en los pacientes que responden al tratamiento, la longitud del período de administración de la dosis alta no varía mucho, siempre que el coeficiente de costo (económico y efectos secundarios) del tratamiento  $R$  sea relativamente pequeño. Para valores grandes de  $R$  (como es de esperar) se necesita un período corto de dosis alta. Esto es de vital importancia al decidir sobre un tratamiento óptimo de los fármacos con efectos secundarios.

La estrategia del tratamiento consiste en disminuir el número reproductivo básico a valores menores que la unidad. Así, para simulaciones con valores muy grandes de  $R_0$  se presentan diferencias mas notables entre las variables de estado con y sin tratamiento, esto debido a que la severidad de la infección es mayor.

En el capítulo 4 consideramos el sistema con respuesta inmune (2.1) el cual presenta también dos equilibrios  $E_0$  y  $E_1$  como en el modelo básico. En Avendaño et. al [3] se demuestra la estabilidad global de  $E_0$  y la estabilidad local del equilibrio endémico  $E_1$ . Como aportación en este capítulo demostramos la estabilidad global de  $E_1$  basandonos en el enfoque geométrico dado por Mouldowney [24] el cual se describe en el capítulo uno.

En este mismo modelo añadimos dos parámetros que describen la eficacia del tratamiento con interferón y rivabirina, obteniendo el sistema (4.5). Definimos la eficacia crítica del tratamiento como  $\rho_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ , de tal manera que si  $(1 - \eta)(1 - \frac{\epsilon + \eta}{2}) > \rho_c$  un enfermo crónico ( $R_0 > 1$ ) eventualmente se cura

con el tratamiento. Ilustramos numéricamente los distintos escenarios para un enfermo crónico con y sin tratamiento.

Por último en el capítulo 5 planteamos el problema de control óptimo cuando se administra tratamiento combinado con interferón y rivabirina. Determinamos estrategias óptimas de tratamiento para la hepatitis C que minimicen la carga viral  $V$ , así como los efectos secundarios generados por la terapia combinada con interferón y rivabirina. Consideramos el modelo con respuesta inmune propuesto en [3], con cuatro variables de estados: células sanas  $H_s$ , células infectadas  $H_i$ , carga viral  $V$  y las células  $T$  killer.

Utilizando de nueva cuenta los parámetros dados en ([1, 3, 32]) estimamos los controles óptimos  $\eta^*$ ,  $\epsilon^*$  y la dinámica de las variables de estado bajo la terapia óptima. Observamos que para aquellos pacientes que responden al tratamiento, la respuesta con la terapia combinada interferón más rivabirina es mejor en comparación con el de la monoterapia de interferón, particularmente en la recuperación de los hepatocitos sanos.

Observamos que la carga viral  $V$  cae a niveles indetectables muy rápidamente en los primeros 5 días y se mantiene durante el resto del tratamiento. Mostramos en las simulaciones numéricas que las terapias óptimas  $\eta^*$  y  $\epsilon^*$  se mantienen altas durante los primeros cinco días, para después caer a valores muy cercanos a cero. Esto es consistente con el hecho de que se requieren altas dosis hasta que la carga viral comience a disminuir a valores prácticamente indetectables.

Dado que la estabilidad global del equilibrio endémico  $E_1$  requiere de varias condiciones en los parámetros, un posible trabajo a futuro consiste en encontrar una función de Lyapunov de tal manera que no existan condiciones en los parámetros, o estas sean mas sencillas y con sentido biológico mas claro.

En este trabajo se utilizó un funcional cuadrático siguiendo trabajos previos de control óptimo. Otro trabajo interesante consiste en plantear el problema de control óptimo utilizando un funcional lineal y comparar los resultados con los obtenidos en este trabajo.



# Bibliografía

- [1] Alavez J, Fuentes J.L, y López J, *Noninvasive Monitoring of Hepatic Damage from Hepatitis C virus Infection* Computational and Mathematical Methods in Medicine(2011), 1-13.
- [2] Arnold V.I, *Geometrical Methods in the Theory of Ordinary Differential Equations*. New York, Heidelberg, Berlin, Springer-Verlag.
- [3] Avendaño R, Esteva L, Flores J.A, Fuentes Allen J.L, Gómez J, López Estrada JE, *A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C* . Journal of Theoretical Medicine 4(2002), 109-118.
- [4] Banerjee S, Keval R, Gakkhar S, *Modeling the dynamics of Hepatitis C virus with combined antiviral drug therapy: Interferón and Rivavirin*. Mathematical Biosciences 245(2013), 235-248.
- [5] Butler G.J, Waltman P, *Persistence in dynamical systems*, Proceedings of American Mathematical Society 96(1986), 255-263.
- [6] Crotty S, Cameron C.E, Andino R, *RNA virus error catastrophe: Direct molecular test by using ribavirin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(2001), 6895-6900.
- [7] Chavez IYS, Morales-Menendez R, Chapa SOM, *Glucose optimal control system in diabetes treatment*. Applied Mathematics and Computation, 209(2009), 19-30.
- [8] Coopel W. A, *Stability and Asyntotic Behavior of Differential Equations*, Health, Boston, 1965.
- [9] Dixit N.M, Layden-Almer J.E, Layden T.J, Perelson A.S, *Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection*. Nature 432(2004), 922-924.

- [10] Dahari H, Lo A, Ribeiro R.M, Perelson A.S, *Modeling hepatitis C virus dynamics: liver regeneration and critical drug efficacy*. Journal of Theoretical Biology 247(2007), 371-381.
- [11] Dahari H, Ribeiro R.M, Perelson A.S, *Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy*. Hepatology 46(2007), 16-21.
- [12] Emilio J, Hepatitis C virus disease, *Immunobiology and Clinical applications*. Springer, 2008.
- [13] Fleming W, Rishel R, *deterministic and Stochastic Optimal Controls*. Springer-Verlag, 1975.
- [14] Freedman H.I, Ruan S, Tang M, *Uniform persistence and flows near a closed positively invariant set*, J. Differential Equations 6(1994), 583-600.
- [15] Gantmacher F.R, *The theory of matrices*, Chelsea Publ. Co., New York, 1959.
- [16] Gumel A. B, McCluskey C.C, Watmough J, *Modelling the potential impact of a SARS vaccine*, Math. Biosci. Eng. 3(2006), 485-512.
- [17] Hale, J.K. *Ordinary Differential Equations*. Wiley, New York, (1969).
- [18] Hirsch M. W, *Systems of differential equations that are competitive or cooperative I: Limit sets*, SIAM J. Math. Anal 13(1982), 167-169.
- [19] Hirsch M. W, *Systems of differential equations which are competitive or cooperative. IV: Structural stabilities in three-dimensional systems*, SIAM J. Math. Anal 21(1990), 1225-1234.
- [20] Hirsch M. W, *Systems of differential equations which are competitive or cooperative. VI: A local  $C^r$  closing lemma for 3-dimensional systems*, Ergod. Th. and Dynam. Sys. 11(1991), 433-454.
- [21] Hutson V, Schmit K, *Permanence and the dynamics of biological systems*, Math. Bioci. 111(1992), 1-71.
- [22] Freedman H.I, Ruan S, Tang M, *Uniform Persistence and flows near a closed positively invariant set*. J. Differential Equations 6(1994), 583-600.

- [23] Keval R, Banerjee S, Gakkhar S, *Dynamics of Hepatitis C virus (HCV) infection with Gompertzian proliferation*. Procedia Engineering 38(2012), 2453-2462
- [24] Li M. Y, Muldowney J.S, *A geometric approach to the global stability problems*, SIAM J. Math. Anal. 27(1996), 1070-1083.
- [25] Li M. Y, Muldowney J.S, *Global Stability for the SEIR Model in Epidemiology*, Mathematical Biosci. 125(1995), 155-164.
- [26] Li M. Y, Muldowney J.S, *On R.A. Smith's autonomous convergence theorem*, Rocky Mountain J. Math. 25(1995), 365-379.
- [27] Kirschner D, Lenhart S, Serbin S, *Optimal control of the chemotherapy of HIV*. Journal of Mathematical Biology, 35(7)(1997), 775-792.
- [28] Lukes L.D, *it Differential Equations: Classical to Controlled*, Math. Sci. Eng., Vol. 162., Academic Press, New York, (1982).
- [29] Lenhart S, Workman J.T, *Optimal control applied to biological methods*, (2007).
- [30] Muldowney J.S *Compound matrices and ordinary differential equations*, Rocky Mount. J. Math. 20(1990), 857-872.
- [31] Martin R.H, Jr, *Logarithmic norms and projections applied to linear differential system* J. Math. Anal. Appl. 45(1974), 432-454.
- [32] Neumann A.U, Lam N.P, Dahari H, Gretch D.R, Wiley T.E, *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy*, Science 282(1998), 103-107.
- [33] Pugh C. C, *An improved closing lemma and the general density theorem*, Amer. J. Math. 89(1967), 1010-1021.
- [34] Pontryagin L.S, Boltyanskii V. G, Gamkrelidze R. V, and Mishchenko E.F, *The mathematical theory of optimal process*, Traslated from de Russian by K. N. Trirogoff, edited by L.W. Neustadt. Interscience Publisher John Wiley and Sons, inc. New York-London, 1962.
- [35] L. Perko, *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3rd. edition. Text in Applied Mathematics, **7**. New York, Springer-Verlag, (2006).

- [36] Roson H.R, *clinical practice cronic hepatitis C infection*. The New England Journal of Medicine, 364(25)(2011), 2429-2438.
- [37] Smith H. L, *Systems of ordinary differential equations which generate an order preserving flow*, SIAM Rev. 30(1988), 87-113.
- [38] H.R. Thieme, *Convergence results and a Poincaré-Bendixson trichotomy for asymptotically automous differential equations*, J. Math. Biol. 30(1992), 755-763.
- [39] World Health Organization, *Hepatitis C-global prevalence (update)*. World Health Org. Weekly Epidemiol. Rec. 75(2000), 18-19.
- [40] Hutson V, Schmitt K, *Permanence and the Dynamics of biological systems*. Math. Biosci. 111(1992), 1-71.
- [41] Zeuzem S, Herrmann E, *Dynamics of hepatitis C virus infection*. Annals of Hepatology 1(2)(2002), 56-63.
- [42] Zhang J, Zhien M, *Global dynamics of an SEIR epidemic model with saturating contac rate*, Mthematical Biosci. 185(2003), 15-32.