

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE SOLUCIÓN DE UN MODELO DE ORDEN FRACCIONARIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Alberto J. Ferrari ^{§ ¶}, Eduardo A. Santillan Marcus [§]

LXV Reunión Anual de Comunicaciones Científicas
Bahía Blanca, 20 a 23 de septiembre de 2016

[§] Universidad Nacional de Rosario, Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura
[¶] CONICET, Rosario

OBJETIVOS

- Considerar un **modelo** que represente cómo actúa el VIH en un cuerpo humano, con la incorporación de la presencia de un fármaco, permitiendo estimar a lo largo del tiempo la cantidad de células sanas e infectadas y la carga viral.
- Verificar que el modelo esté **bien puesto** (es decir, que existe solución y es única), y que dicha solución sea **no negativa** en todo su dominio.
- Determinar los **puntos de equilibrio** del modelo y analizar **estabilidad** de los mismos.
- Resolver mediante **tratamiento numérico** el modelo presentado, y analizar qué ocurre para distintos valores de la eficacia del fármaco empleado.

QUÉ ES EL VIH

- El **Virus de Inmunodeficiencia Humana** (VIH) es un virus, es decir un microorganismo que para poder multiplicarse debe introducirse en cierto tipo de células, destruyéndolas progresivamente si no es tratado.
- El objetivo preferido del VIH son los **linfocitos T CD4⁺**, o simplemente CD4, que son las células blancas más abundantes del sistema inmunológico, debilitando las defensas del organismo.
- Por el momento no es posible lograr la cura del VIH puesto que algunas copias del virus se esconden en zonas llamadas **reservorios**, donde están latentes, pero pueden reactivarse.
- El **tratamiento antirretroviral** (TARV) consiste en la utilización de medicamentos (en general, tres o más) para evitar efectivamente la reproducción del virus. En este modelo se considera la presencia de un fármaco **inhibidor de la transcriptasa inversa** (inhibidor de la TI), por ser éste el más recurrente en los tratamientos.

VARIABLES DEL MODELO

En principio se podrían considerar tres variables en el modelo:

- T : densidad de células CD4 susceptibles (o sanas).
- I : densidad de células CD4 infectadas.
- L : densidad del virus.

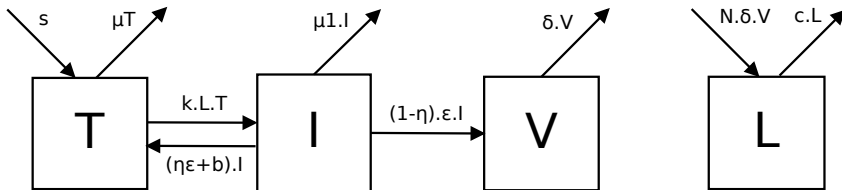
VARIABLES DEL MODELO

En principio se podrían considerar tres variables en el modelo.

Sin embargo, podemos considerar dos subconjuntos dentro de las células CD4 infectadas:

- T : densidad de células CD4 susceptibles (o sanas).
- I : densidad de células CD4 infectadas **antes** de la transcripción inversa (clase pre-TI).
- V : densidad de células CD4 infectadas **después** de la transcripción inversa (clase post-TI) y son capaces de producir virus.
- L : densidad del virus.

LA DINÁMICA DEL VIH

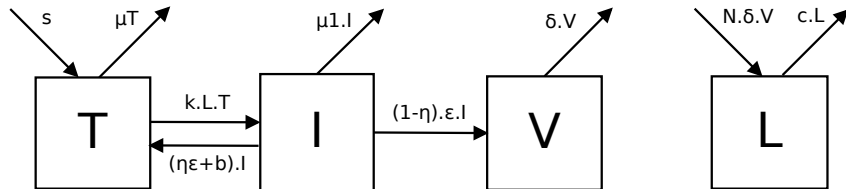
VARIABLES

- T : densidad de células CD4 susceptibles
- I : densidad de células CD4 pre-TI
- V : densidad de células CD4 post-TI
- L : densidad del virus

PARÁMETROS

- s : tasa de afluencia de T
- μ : tasa de mortalidad natural de T
- μ_1 : tasa de mortalidad de I
- δ : tasa de mortalidad de V
- c : tasa de despeje de L
- k : tasa de infección por interacción entre T y L
- ε : tasa de transición de I a V
- η : eficacia del inhibidor de la TI
- b : tasa inversa de I a T
- N : número total de partículas virales producidas por una V

MODELO MATEMÁTICO



Concluimos entonces que el modelo derivado para la dinámica del VIH con la presencia de un inhibidor de la TI es el siguiente:

$$\begin{cases} D_*^\alpha(T) &= s - kLT - \mu T + (\eta\varepsilon + b)I \\ D_*^\alpha(I) &= kLT - (\mu_1 + \varepsilon + b)I \\ D_*^\alpha(V) &= (1 - \eta)\varepsilon I - \delta V \\ D_*^\alpha(L) &= N\delta V - cL \end{cases}$$

CÁLCULO FRACCIONARIO

Definición:

La **integral fraccionaria** de orden $\alpha > 0$ de una función $f : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ está dada por:

$$J^\alpha f(x) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^x (x-t)^{\alpha-1} f(t) dt,$$

donde $J^0 f(x) = f(x)$, $\alpha > 0$, $x > 0$.

CÁLCULO FRACCIONARIO

Definición:

La **integral fraccionaria** de orden $\alpha > 0$ de una función $f : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ está dada por:

$$J^\alpha f(x) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^x (x-t)^{\alpha-1} f(t) dt,$$

donde $J^0 f(x) = f(x)$, $\alpha > 0$, $x > 0$.

Definición:

Las **derivadas fraccionarias** de Riemann-Liouville y Caputo de orden α de una función continua $f : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ están dadas respectivamente por:

$$\begin{aligned} D^\alpha f(x) &= D^m (J^{m-\alpha} f(x)), \\ D_*^\alpha f(x) &= J^{m-\alpha} (D^m f(x)), \end{aligned}$$

donde $m-1 < \alpha \leq m$, $m \in \mathbb{N}$.

EXISTENCIA, UNICIDAD Y NO NEGATIVIDAD

TEOREMA

Teorema del Valor Medio Generalizado

Sea $f(x) \in C(0, a]$ y $D_*^\alpha f(x) \in C(0, a]$, para $0 < \alpha \leq 1$. Entonces tenemos:

$$f(x) = f(0^+) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} (D_*^\alpha f)(\xi) \cdot x^\alpha$$

con $0 \leq \xi \leq x$, $\forall x \in (0, a]$.

EXISTENCIA, UNICIDAD Y NO NEGATIVIDAD

TEOREMA

Teorema del Valor Medio Generalizado

Sea $f(x) \in C(0, a]$ y $D_*^\alpha f(x) \in C(0, a]$, para $0 < \alpha \leq 1$. Entonces tenemos:

$$f(x) = f(0^+) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} (D_*^\alpha f)(\xi) \cdot x^\alpha$$

con $0 \leq \xi \leq x$, $\forall x \in (0, a]$.

Este Teorema nos permite probar fácilmente:

COROLARIO

Sea $f(x) \in C[0, a]$ y $D_*^\alpha f(x) \in C(0, a]$, para $0 < \alpha \leq 1$. Entonces:

- $D_*^\alpha f(x) \geq 0$, $\forall x \in (0, a) \implies f(x)$ no decreciente $\forall x \in [0, a]$
- $D_*^\alpha f(x) \leq 0$, $\forall x \in (0, a) \implies f(x)$ no creciente $\forall x \in [0, a]$

EXISTENCIA, UNICIDAD Y NO NEGATIVIDAD

TEOREMA

$\mathbb{R}_+^4$ es un dominio *positivamente invariante* para el modelo planteado.

EXISTENCIA, UNICIDAD Y NO NEGATIVIDAD

TEOREMA

$\mathbb{R}_+^4$ es un dominio *positivamente invariante* para el modelo planteado.

Demostración:

Para probar que $\mathbb{R}_+^4$ es un dominio positivamente invariante, mostraremos que $D_*^\alpha T|_{T=0}, D_*^\alpha I|_{I=0}, D_*^\alpha V|_{V=0}, D_*^\alpha L|_{L=0} \geq 0$ pues en tal caso de acuerdo con el Corolario anterior la solución deberá crecer alcanzado $T = 0, I = 0, V = 0$ o $L = 0$, manteniéndose entonces en $\mathbb{R}_+^4$.

EXISTENCIA, UNICIDAD Y NO NEGATIVIDAD

TEOREMA

$\mathbb{R}_+^4$ es un dominio *positivamente invariante* para el modelo planteado.

Demostración:

Para probar que $\mathbb{R}_+^4$ es un dominio positivamente invariante, mostraremos que $D_*^\alpha T|_{T=0}$, $D_*^\alpha I|_{I=0}$, $D_*^\alpha V|_{V=0}$, $D_*^\alpha L|_{L=0} \geq 0$ pues en tal caso de acuerdo con el Corolario anterior la solución deberá crecer alcanzado $T = 0$, $I = 0$, $V = 0$ o $L = 0$, manteniéndose entonces en $\mathbb{R}_+^4$.

En efecto:

$$D_*^\alpha T|_{T=0} = s + (\eta\varepsilon + b)I \geq 0$$

$$D_*^\alpha I|_{I=0} = kLT \geq 0$$

$$D_*^\alpha V|_{V=0} = (1 - \eta)\varepsilon I \geq 0$$

$$D_*^\alpha L|_{L=0} = N\delta V \geq 0$$

puesto que los parámetros y las variables son no negativos y $\eta < 1$. $\square$

PVI FRACCIONARIO Y ECUACIÓN INTEGRAL DE VOLTERRA

Planteemos el **problema a valores iniciales** fraccionario en la forma siguiente:

$$\begin{cases} D_*^\alpha x(t) &= f(t, x(t)), \\ x^{(k)}(t_0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1, \end{cases}$$

PVI FRACCIONARIO Y ECUACIÓN INTEGRAL DE VOLTERRA

Planteemos el **problema a valores iniciales** fraccionario en la forma siguiente:

$$\begin{cases} D_*^\alpha x(t) &= f(t, x(t)), \\ x^{(k)}(t_0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1, \end{cases}$$

Se puede probar que $x(t)$ es solución de dicho problema si y sólo si $x(t)$ es solución de la siguiente **ecuación integral de Volterra**:

$$x(t) = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(t-t_0)^k}{k!} x^{(k)}(t_0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x(s)) ds,$$

donde $\alpha \in (n-1, n)$ y $t \geq t_0$.

PVI FRACCIONARIO Y ECUACIÓN INTEGRAL DE VOLTERRA

Planteemos el **problema a valores iniciales** fraccionario en la forma siguiente:

$$\begin{cases} D_*^\alpha x(t) &= f(t, x(t)), \\ x^{(k)}(t_0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1, \end{cases}$$

Se puede probar que $x(t)$ es solución de dicho problema si y sólo si $x(t)$ es solución de la siguiente **ecuación integral de Volterra**:

$$x(t) = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(t-t_0)^k}{k!} x^{(k)}(t_0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x(s)) ds,$$

donde $\alpha \in (n-1, n)$ y $t \geq t_0$.

Además, como en este trabajo se considera $\alpha \in (0, 1)$, la ecuación de Volterra puede ser escrita como:

$$x(t) = x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x(s)) ds,$$

donde $\alpha \in (0, 1)$ y $t \geq t_0$.

EXISTENCIA LOCAL DE LA SOLUCIÓN

TEOREMA

Existencia local de la solución

Denotemos como:

$\mathcal{I} = [t_0 - a, t_0 + a]$ a un entorno de t_0 ,

$\mathcal{B} = \{x \in \mathbb{R}^d / \|x - x_0\| \leq b\}$ a un entorno de x_0 ,

$\mathcal{D} = \{(t, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d / t \in \mathcal{I}, x \in \mathcal{B}\}$ a un entorno de (t_0, x_0) .

Supongamos que la función $f: \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^d$ satisface las siguientes condiciones:

- ❶ $f(t, x)$ es medible Lebesgue con respecto a t en $\mathcal{I}$,
- ❷ $f(t, x)$ es continua con respecto a x en $\mathcal{B}$,
- ❸ Existe una función a valores reales $m(t) \in L^2(\mathcal{I})$ tal que:

$$\|f(t, x)\| \leq m(t),$$

para casi todo $t \in \mathcal{I}$ y todo $x \in \mathcal{B}$.

Entonces, para $\alpha > \frac{1}{2}$, $\exists h > 0$ tal que existe al menos una solución del problema a valores iniciales en el intervalo $[t_0 - h, t_0 + h]$.

EXISTENCIA LOCAL DE LA SOLUCIÓN

Idea de la demostración:

Sólo veremos el caso $t \in [t_0, t_0 + h]$. Se puede realizar un análisis similar para probar el caso $t \in [t_0 - h, t_0]$ con el cuidado de que debe ser introducida una nueva definición de la derivada de Caputo con límite superior t_0 .

La demostración fue dividida en tres partes.

EXISTENCIA LOCAL DE LA SOLUCIÓN

Idea de la demostración:

Sólo veremos el caso $t \in [t_0, t_0 + h]$. Se puede realizar un análisis similar para probar el caso $t \in [t_0 - h, t_0]$ con el cuidado de que debe ser introducida una nueva definición de la derivada de Caputo con límite superior t_0 .

La demostración fue dividida en tres partes.

Parte 1. En esta parte se probó que, suponiendo que $\varphi(s)$ es una función medible Lebesgue en el intervalo $[t_0, t_0 + h]$ y que $\alpha > \frac{1}{2}$, entonces

$(t-s)^{\alpha-1}f(s, \varphi(s))$ es **integrable Lebesgue** con respecto a

$s \in [t_0, t]$, $\forall t_0 \leq t \leq t_0 + h$ siendo $h \leq a$.

EXISTENCIA LOCAL DE LA SOLUCIÓN

Idea de la demostración:

Sólo veremos el caso $t \in [t_0, t_0 + h]$. Se puede realizar un análisis similar para probar el caso $t \in [t_0 - h, t_0]$ con el cuidado de que debe ser introducida una nueva definición de la derivada de Caputo con límite superior t_0 .

La demostración fue dividida en tres partes.

Parte 1. En esta parte se probó que, suponiendo que $\varphi(s)$ es una función medible Lebesgue en el intervalo $[t_0, t_0 + h]$ y que $\alpha > \frac{1}{2}$, entonces

$(t-s)^{\alpha-1}f(s, \varphi(s))$ es **integrable Lebesgue** con respecto a $s \in [t_0, t]$, $\forall t_0 \leq t \leq t_0 + h$ siendo $h \leq a$.

Parte 2. Construimos una sucesión de funciones multivaluadas:

$$\varphi_n(t) = \begin{cases} x_0 & t_0 \leq t \leq t_0 + \frac{h}{n}; \\ x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^{t-\frac{h}{n}} (t-s)^{\alpha-1} f(s, \varphi_n(s)) ds, & t_0 + \frac{h}{n} < t \leq t_0 + h. \end{cases}$$

y verificamos su **acotación uniforme** y su **equicontinuidad**.

UNICIDAD LOCAL DE LA SOLUCIÓN

Parte 3. El **Teorema de Ascoli-Arzelá** nos asegura que existe una subsucesión $\{\varphi_{n_k}(t)\}_{k=1}^{\infty}$ contenida en $\{\varphi_n(t)\}_{n=1}^{\infty}$, tal que $\varphi_{n_k}(t) \rightarrow \varphi(t)$ uniformemente cuando $k \rightarrow \infty$, siendo $\varphi(t)$ continua con respecto a t en $[t_0, t_0 + h]$.

En esta última parte, hemos probado que esta función límite $\varphi(t)$ es solución de la ecuación de Volterra. $\square$

UNICIDAD LOCAL DE LA SOLUCIÓN

Parte 3. El **Teorema de Ascoli-Arzelá** nos asegura que existe una subsucesión $\{\varphi_{n_k}(t)\}_{k=1}^{\infty}$ contenida en $\{\varphi_n(t)\}_{n=1}^{\infty}$, tal que $\varphi_{n_k}(t) \rightarrow \varphi(t)$ uniformemente cuando $k \rightarrow \infty$, siendo $\varphi(t)$ continua con respecto a t en $[t_0, t_0 + h]$.

En esta última parte, hemos probado que esta función límite $\varphi(t)$ es solución de la ecuación de Volterra. $\square$

TEOREMA

Unicidad local de la solución

Supongamos que valen todas las hipótesis del Teorema anterior.

Supongamos además que existe una función a valores reales $\mu(t) \in L^4(\mathcal{J})$ tal que:

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq \mu(t) \|x - y\|,$$

p.c.t. $t \in \mathcal{J}$ y $\forall x, y \in \mathcal{B}$.

Entonces $\exists h > 0$ tal que existe una única solución del problema de valores iniciales en el intervalo $[t_0 - h, t_0 + h]$.

EXISTENCIA GLOBAL DE LA SOLUCIÓN

TEOREMA

Existencia global de la solución

Supongamos que el campo vectorial $f(t, x)$ satisface las dos primeras condiciones del Teorema de existencia local pero en el espacio global, esto es:

- ❶ *$f(t, x)$ es medible Lebesgue con respecto a t en $\mathbb{R}$;*
- ❷ *$f(t, x)$ es continua con respecto a x en $\mathbb{R}^d$.*

Supongamos además que:

$$||f(t, x)|| \leq \omega + \lambda ||x||,$$

p.c.t. $t \in \mathbb{R}$ y $\forall x \in \mathbb{R}^d$, donde ω, λ son dos constantes positivas.

Entonces, existe una función $x(t)$ en $(-\infty, +\infty)$ solución del problema de valores iniciales.

UNICIDAD GLOBAL DE LA SOLUCIÓN

OBSERVACIÓN

Unicidad global de la solución

Además de las hipótesis realizadas en el Teorema anterior, $\frac{\partial f(t,x)}{\partial x}$ es asumida continua con respecto a x . Entonces, la solución $x(t)$ en $(-\infty, +\infty)$ que resuelve el problema a valores iniciales no sólo existe sino que es única ya que con esta hipótesis adicional se cumplen las hipótesis del Teorema de unicidad local.

UNICIDAD GLOBAL DE LA SOLUCIÓN

OBSERVACIÓN

Unicidad global de la solución

Además de las hipótesis realizadas en el Teorema anterior, $\frac{\partial f(t,x)}{\partial x}$ es asumida continua con respecto a x . Entonces, la solución $x(t)$ en $(-\infty, +\infty)$ que resuelve el problema a valores iniciales no sólo existe sino que es única ya que con esta hipótesis adicional se cumplen las hipótesis del Teorema de unicidad local.

Ahora sí, gracias al último Teorema de existencia global y a esta Observación, estamos en condiciones probar la existencia y unicidad global para $t \in (0, +\infty)$ de la solución de nuestro modelo.

TEOREMA

Existe una única solución $x(t) = (T, I, V, L)$ del modelo con $t \geq 0$ y la solución se mantiene en $\mathbb{R}_+^4$

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Demostración:

En el modelo considerado, es:

$$x = (T, I, V, L)$$

$$f(t, x) = (s - kLT - \mu T + (\eta\varepsilon + b)I, kLT - (\mu_1 + \varepsilon + b)I, (1 - \eta)\varepsilon I - \delta V, N\delta V - cL).$$

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Demostración:

En el modelo considerado, es:

$$x = (T, I, V, L)$$

$$f(t, x) = (s - kLT - \mu T + (\eta\varepsilon + b)I, kLT - (\mu_1 + \varepsilon + b)I, (1 - \eta)\varepsilon I - \delta V, N\delta V - cL).$$

Es claro que $f(t, x)$ satisface las dos primeras condiciones del Teorema de existencia local en el espacio global, esto es:

- ❶ $f(t, x)$ es medible Lebesgue con respecto a t en $\mathbb{R}^+$,
- ❷ $f(t, x)$ es continua con respecto a x en $\mathbb{R}^4$.

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Demostración:

En el modelo considerado, es:

$$x = (T, I, V, L)$$

$$f(t, x) = (s - kLT - \mu T + (\eta\varepsilon + b)I, kLT - (\mu_1 + \varepsilon + b)I, (1 - \eta)\varepsilon I - \delta V, N\delta V - cL).$$

Es claro que $f(t, x)$ satisface las dos primeras condiciones del Teorema de existencia local en el espacio global, esto es:

- ❶ $f(t, x)$ es medible Lebesgue con respecto a t en $\mathbb{R}^+$,
- ❷ $f(t, x)$ es continua con respecto a x en $\mathbb{R}^4$.

Considerando la norma $\|x\| = \|x\|_1 = \sum_{i=1}^4 |x_i|$, y teniendo en cuenta la no negatividad de los parámetros, de las variables y que $\eta < 1$, resulta:

$$\|f(t, x)\|_1 \leq s + 2kLT + \mu T + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon)I + \delta(N + 1)V + cL$$

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Demostración:

En el modelo considerado, es:

$$x = (T, I, V, L)$$

$$f(t, x) = (s - kLT - \mu T + (\eta\varepsilon + b)I, kLT - (\mu_1 + \varepsilon + b)I, (1 - \eta)\varepsilon I - \delta V, N\delta V - cL).$$

Es claro que $f(t, x)$ satisface las dos primeras condiciones del Teorema de existencia local en el espacio global, esto es:

- ❶ $f(t, x)$ es medible Lebesgue con respecto a t en $\mathbb{R}^+$,
- ❷ $f(t, x)$ es continua con respecto a x en $\mathbb{R}^4$.

Considerando la norma $\|x\| = \|x\|_1 = \sum_{i=1}^4 |x_i|$, y teniendo en cuenta la no negatividad de los parámetros, de las variables y que $\eta < 1$, resulta:

$$\|f(t, x)\|_1 \leq s + 2kLT + \mu T + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon)I + \delta(N + 1)V + cL$$

Para lograr acotar esto por $\omega + \lambda\|x\|$ siendo ω y λ constantes positivas, es necesario acotar L o T ya que en caso contrario, el sumando $2kLT$ no nos permitirá lograr nuestro objetivo.

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Observando las 2 primeras ecuaciones del modelo, y teniendo en cuenta la linealidad del operador derivada fraccionaria de Caputo, podemos deducir:

$$D_*^\alpha(T+I) \leq s - \mu_m(T+I)$$

donde $\mu_m = \min\{\mu, \mu_1\}$.

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Observando las 2 primeras ecuaciones del modelo, y teniendo en cuenta la linealidad del operador derivada fraccionaria de Caputo, podemos deducir:

$$D_*^\alpha(T+I) \leq s - \mu_m(T+I)$$

donde $\mu_m = \min\{\mu, \mu_1\}$.

A partir de esto se puede probar que $\limsup_{t \rightarrow \infty} (T+I) \leq \frac{s}{\mu_m}$. Siendo T e I positivos, se concluye que $\limsup_{t \rightarrow \infty} T \leq \frac{s}{\mu_m}$ y $\limsup_{t \rightarrow \infty} I \leq \frac{s}{\mu_m}$. Por lo tanto, $0 < T, I < M$ para algún $M > 0$.

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Observando las 2 primeras ecuaciones del modelo, y teniendo en cuenta la linealidad del operador derivada fraccionaria de Caputo, podemos deducir:

$$D_*^\alpha(T+I) \leq s - \mu_m(T+I)$$

donde $\mu_m = \min\{\mu, \mu_1\}$.

A partir de esto se puede probar que $\limsup_{t \rightarrow \infty} (T+I) \leq \frac{s}{\mu_m}$. Siendo T e I positivos, se concluye que $\limsup_{t \rightarrow \infty} T \leq \frac{s}{\mu_m}$ y $\limsup_{t \rightarrow \infty} I \leq \frac{s}{\mu_m}$. Por lo tanto, $0 < T, I < M$ para algún $M > 0$.

Así, hemos logrado obtener una cota para T , y entonces resulta:

$$\|f(t, x)\|_1 \leq s + [2kM + \mu + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon) + \delta(N+1) + c] \|x\|_1$$

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Observando las 2 primeras ecuaciones del modelo, y teniendo en cuenta la linealidad del operador derivada fraccionaria de Caputo, podemos deducir:

$$D_*^\alpha(T+I) \leq s - \mu_m(T+I)$$

donde $\mu_m = \min\{\mu, \mu_1\}$.

A partir de esto se puede probar que $\limsup_{t \rightarrow \infty}(T+I) \leq \frac{s}{\mu_m}$. Siendo T e I positivos, se concluye que $\limsup_{t \rightarrow \infty} T \leq \frac{s}{\mu_m}$ y $\limsup_{t \rightarrow \infty} I \leq \frac{s}{\mu_m}$. Por lo tanto, $0 < T, I < M$ para algún $M > 0$.

Así, hemos logrado obtener una cota para T , y entonces resulta:

$$\|f(t, x)\|_1 \leq s + [2kM + \mu + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon) + \delta(N+1) + c] \|x\|_1$$

Por lo tanto, tomando $\omega = s$ y $\lambda = 2kM + \mu + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon) + \delta(N+1) + c$, constantes positivas, resulta $\|f(t, x)\|_1 \leq \omega + \lambda \|x\|_1$ como queríamos ver.

EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Observando las 2 primeras ecuaciones del modelo, y teniendo en cuenta la linealidad del operador derivada fraccionaria de Caputo, podemos deducir:

$$D_*^\alpha(T+I) \leq s - \mu_m(T+I)$$

donde $\mu_m = \min\{\mu, \mu_1\}$.

A partir de esto se puede probar que $\limsup_{t \rightarrow \infty}(T+I) \leq \frac{s}{\mu_m}$. Siendo T e I positivos, se concluye que $\limsup_{t \rightarrow \infty} T \leq \frac{s}{\mu_m}$ y $\limsup_{t \rightarrow \infty} I \leq \frac{s}{\mu_m}$. Por lo tanto, $0 < T, I < M$ para algún $M > 0$.

Así, hemos logrado obtener una cota para T , y entonces resulta:

$$\|f(t, x)\|_1 \leq s + [2kM + \mu + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon) + \delta(N+1) + c] \|x\|_1$$

Por lo tanto, tomando $\omega = s$ y $\lambda = 2kM + \mu + (2b + \mu_1 + 2\varepsilon) + \delta(N+1) + c$, constantes positivas, resulta $\|f(t, x)\|_1 \leq \omega + \lambda \|x\|_1$ como queríamos ver.

Finalmente, de la Observación anterior se desprende naturalmente que la solución no sólo existe sino que es única globalmente. $\square$

PUNTOS DE EQUILIBRIO

Resolviendo analíticamente, resulta que existen dos puntos de equilibrio:

- $E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right)$
- $E_2 = \left(\frac{(\mu_1 + \varepsilon + b)c}{NK\varepsilon(1-\eta)}, \frac{s - T\mu}{\varepsilon(1-\eta) + \mu_1}, \frac{(1-\eta)\varepsilon I}{\delta}, \frac{NV\delta}{c} \right)$

PUNTOS DE EQUILIBRIO

Resolviendo analíticamente, resulta que existen dos puntos de equilibrio:

- $E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right) \rightarrow \text{Estado de no infección}$
- $E_2 = \left(\frac{(\mu_1 + \varepsilon + b)c}{NK\varepsilon(1-\eta)}, \frac{s - T\mu}{\varepsilon(1-\eta) + \mu_1}, \frac{(1-\eta)\varepsilon I}{\delta}, \frac{NV\delta}{c} \right) \rightarrow \text{Estado infeccioso}$

PUNTOS DE EQUILIBRIO

Resolviendo analíticamente, resulta que existen dos puntos de equilibrio:

- $E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right) \rightarrow \text{Estado de no infección}$
- $E_2 = \left(\frac{(\mu_1 + \varepsilon + b)c}{NK\varepsilon(1-\eta)}, \frac{s - T\mu}{\varepsilon(1-\eta) + \mu_1}, \frac{(1-\eta)\varepsilon I}{\delta}, \frac{NV\delta}{c} \right) \rightarrow \text{Estado infeccioso}$

TEOREMA

Una condición suficiente para que un punto de equilibrio sea **local asintóticamente estable** es que todos los autovalores λ de la matriz Jacobiana $A = (a_{ij}) = \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right)$ evaluada en dicho punto de equilibrio satisfagan la siguiente condición:

$$|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{2}. \quad (1)$$

PUNTOS DE EQUILIBRIO

Resolviendo analíticamente, resulta que existen dos puntos de equilibrio:

- $E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right) \rightarrow \text{Estado de no infección}$
- $E_2 = \left(\frac{(\mu_1 + \varepsilon + b)c}{NK\varepsilon(1-\eta)}, \frac{s - T\mu}{\varepsilon(1-\eta) + \mu_1}, \frac{(1-\eta)\varepsilon I}{\delta}, \frac{NV\delta}{c} \right) \rightarrow \text{Estado infeccioso}$

Utilizando Teoremas de Estabilidad para el Cálculo Fraccionario, llegamos a la conclusión de que si la eficacia del inhibidor de la TI η es mayor que η_{crit} , siendo:

$$\eta_{crit} = 1 - \frac{\mu c(\mu_1 + \varepsilon + b)}{N\varepsilon ks},$$

entonces se alcanzará el estado de no infección E_1 por ser asintóticamente estable.

INTRODUCIENDO VALORES A LOS PARÁMETROS

De acuerdo a la literatura biológica, consideraremos las siguientes **condiciones iniciales** y los siguientes **parámetros**:

- $T(0) = 300/mm^3$ (densidad inicial de células CD4 susceptibles),
- $I(0) = 10/mm^3$ (densidad inicial de células CD4 pre-TI),
- $V(0) = 10/mm^3$ (densidad inicial de células CD4 post-TI),
- $L(0) = 10/mm^3$ (densidad inicial del virus).
- $s = 10/mm^3/dia$ (tasa de afluencia de T),
- $k = 0,000024mm^3/dia$ (tasa de infección por interacción entre T y L),
- $\mu = 0,01/dia$ (tasa de mortalidad natural de T),
- $\varepsilon = 0,4/dia$ (tasa de transición de I a V),
- $b = 0,05/dia$ (tasa inversa de I a T),
- $\mu_1 = 0,015/dia$ (tasa de mortalidad de I),
- $\delta = 0,26/dia$ (tasa de mortalidad de V),
- $N = 1000$ (número total de partículas virales producidas por una V),
- $c = 2,4/dia$ (tasa de despeje de L),
- $\alpha = 0,99$ (orden de derivación fraccionario)

EFICACIA CRÍTICA

Utilizando los resultados de estabilidad obtenidos junto con los valores establecidos recién, el punto de equilibrio de no infección E_1 resulta ser:

$$E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0)$$

EFICACIA CRÍTICA

Utilizando los resultados de estabilidad obtenidos junto con los valores establecidos recién, el punto de equilibrio de no infección E_1 resulta ser:

$$E_1 = \left(\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0)$$

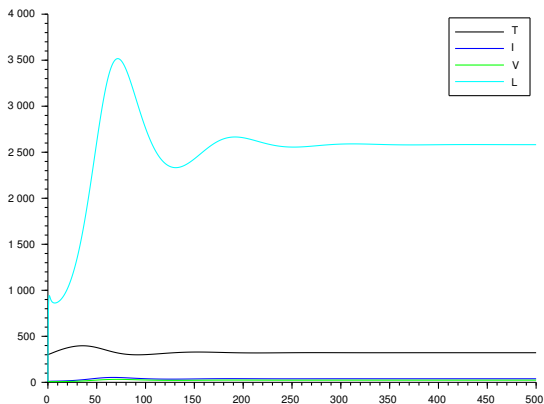
Además, resulta ser asintóticamente estable si $\eta > \eta_{crit}$ siendo:

$$\eta_{crit} = 0,88375$$

Quiere decir entonces, que si el inhibidor de la transcriptasa inversa tiene una eficacia η mayor a $\eta_{crit} = 0,88375$, entonces el estado de no infección E_1 es asintóticamente estable, logrando entonces la carga viral indetectable del paciente.

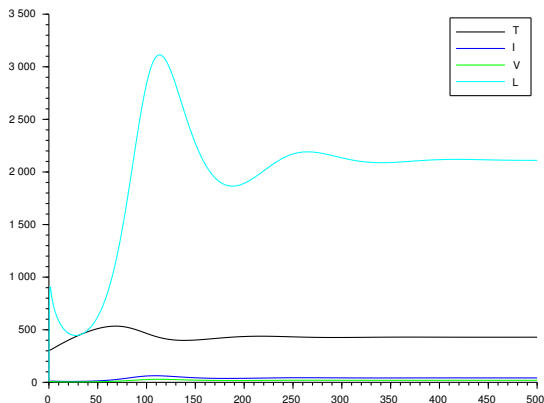
RESULTADOS NUMÉRICOS

Eficacia del ITI: $\eta = 0,6$
(Método del Trapecio Generalizado)



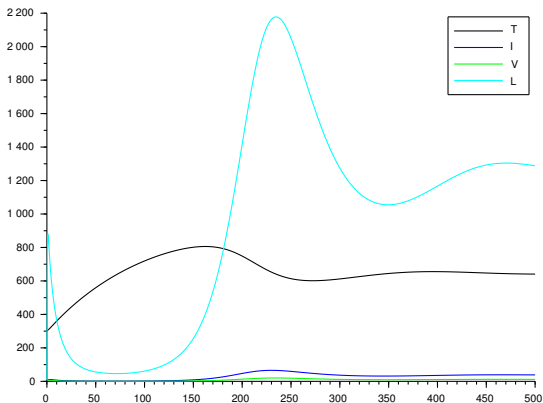
RESULTADOS NUMÉRICOS

Eficacia del ITI: $\eta = 0,7$
(Método del Trapecio Generalizado)



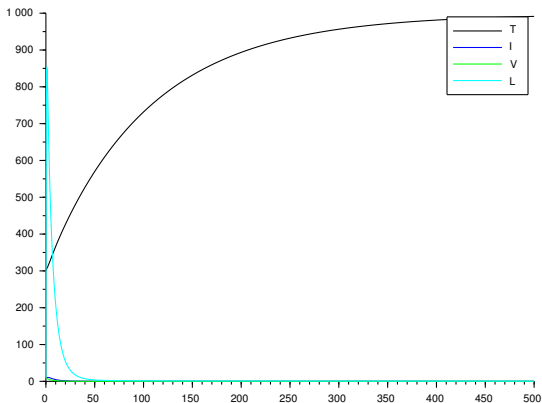
RESULTADOS NUMÉRICOS

Eficacia del ITI: $\eta = 0,8$
(Método del Trapecio Generalizado)



RESULTADOS NUMÉRICOS

Eficacia del ITI: $\eta = 0,9$
(Método del Trapecio Generalizado)



CONCLUSIONES

- Cuando la eficacia del inhibidor de la TI es del 60%, el estado infeccioso es estable.
- Cuando la eficacia del inhibidor de la TI es del 80%, la cantidad de células CD4 no infectadas crece, pero el estado de infección aún persiste.
- Cuando la eficacia del inhibidor de la TI es mayor a 88,375%, entonces la infección es teóricamente eliminada. Esto se condice con el análisis numérico realizado para una eficacia del 90%.

TRABAJO A FUTURO

- Considerar un nuevo modelo con otros fármacos distintos del inhibidor de la TI, o combinaciones de ellos.
- Incorporar los reservorios al modelo, ya que cuando la eficacia del fármaco es mayor a 88,375%, obtenemos que la carga viral es teóricamente eliminada, cuando en la realidad no es así.
- Aplicar tratamiento numérico con otros métodos conocidos, los cuales en general son efectivos para $t < 1$, pero que a veces se adaptan bien para tiempos mayores.
- Determinar analíticamente y/o empíricamente cuál es el orden de derivación fraccionario α que mejor se ajusta a la realidad.

¡¡Muchas gracias por su atención!!

BIBLIOGRAFÍA



Ahmed E., Elgazzar A.S., *On fractional order differential equations model for nonlocal epidemics*, *Physica A* 379 (2007) 607-614.



Arafa A.A.M., Rida S.Z., Khalil M., *A fractional-order model of HIV infection with drug therapy effect*, *Journal of the Egyptian Mathematical Society* (2014) 22, 538-543.



Arafa A.A.M., Rida S.Z., Khalil M., *Fractional modeling dynamics of HIV and CD4+ T-cells during primary infection*, *Nonlinear Biomedical Physics* 2012, 6:1.



Arafa A.A.M., Rida S.Z., Khalil M., *The effect of anti-viral drug treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) described by a fractional order model*, *Applied Mathematical Modelling* 37 (2013) 2189-2196.



Diethelm K., *The analysis of fractional differential equations. An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type*. Springer-Verlag, Berlin, 2010.



Ding Y., Ye H., *A fractional-order differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells*, *Mathematical and Computer Modelling* 50 (2009) 386-392.



Lin W., *Global existence theory and chaos control of fractional differential equations*, *J. Math. Anal. Appl.* 332 (2007) 709-726.



Matignon D., *Stability results for fractional differential equations with applications to control processing*, ENST, Signal Depl. & CNRS, URA 820.



Odibat Z., Momani S., *An algorithm for the numerical solution of differential equations of fractional order*, *J. Appl. Math. & Informatics* Vol. 26 (2008), No. 1-2, pp. 15-27.



Odibat Z., *Approximations of fractional integrals and Caputo fractional derivatives*, *Applied Mathematics and Computation* 178 (2006) 527-533.