



Un modelo matemático para el VIH/SIDA

J. Alavéz Ramírez¹, M. Vidaña Cano^{1,*}, Jesús López Estrada², C. Vargas De León³
¹División Académica de Ciencias Básicas, *Universidad Juárez Autónoma de Tabasco*,
C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco
*mavic1502@gmail.com

J. López Estrada
²Facultad de Ciencias, *Universidad Nacional Autónoma de México*, C.P. 04510,
México, D.F.

C. Vargas De León
³Unidad Académica de Matemáticas, *Universidad Autónoma de Guerrero*,
Chilpancingo, Guerrero, México

Se revisa el modelo para la dinámica del VIH/SIDA propuesto por Perelson y Nelson (1999), pero considerando solamente tres poblaciones. El cual tiene dos posibles estados de equilibrio: el estado del individuo sano y el estado del enfermo endémico. Se introduce además un parámetro umbral R_0 que se usa para determinar la existencia y la estabilidad asintótica global de los estados de equilibrio. Esto es, se describe completamente la dinámica de la enfermedad en base al valor del parámetro umbral R_0 . Lo que dice que si $R_0 \leq 1$ para cierto individuo, sin importar el nivel de la carga viral de infección $V_0 > 0$, el individuo eventualmente se cura.

The model for the dynamics of HIV/AIDS proposed by Perelson and Nelson (1999) is reviewed, but considering only three populations. Which has two possible equilibrium states: the state of the healthy individual and the state of the endemic ill. A threshold parameter R_0 which is used to determine the existence and the global asymptotic stability of the equilibrium states it is introduced. That is, the dynamics of the disease based on the value of the threshold parameter R_0 is fully described. This says that if $R_0 \leq 1$ for a certain individual, regardless of the level of viral load the infection $V_0 > 0$, the individual eventually it cure of the disease.

Palabras claves: Células T CD4, Carga viral, Parámetro umbral, Estados de equilibrio, Estabilidad asintótica.

Keywords: CD4 T cells, Viral load, Threshold parameter, Equilibrium states, Asymptotic stability.

*Recibido: 12 de noviembre 2014. Aceptado: 13 julio 2015. Publicado: 01 septiembre 2015.

1. Introducción

27 En el Informe Nacional de Avances en la Lucha Contra el SIDA (2012) [2], se señala que
28 de acuerdo con El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
29 (ONUSIDA), se estimaba que para el año 2010, aproximadamente 34 millones de
30 personas [31.6–35.2 millones] vivían con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
31 (VIH) en el mundo. El análisis por región muestra la mayor concentración de los
32 casos del SIDA en los países de ingreso bajo, el 68% de las personas que vivían con
33 VIH en el 2010 estaban en el África Subsahariana, siendo la región más afectada por
34 la epidemia; es decir 22.9 millones [2.6–24.1 millones] de personas, [2]. En segundo
35 lugar se posiciona la región de Asia oriental y sudoriental, con un número estimado de
36 4.0 millones [3.6–4.5 millones] personas que vivían con VIH. Por otra parte, América
37 Latina, Europa oriental y Asia central se encuentran en tercer lugar con alrededor de
38 1.5 millones de personas. En este rango de regiones que suman alrededor de un millón
39 de personas se encuentra América del Norte con una estimación total de 1.3 millones
40 [1.0–1.9 millones] de personas. Para el 2010 era evidente la mejoría de la situación
41 mundial de la epidemia del VIH, para 2010 se registró un total de 2.67 millones [2.46–
42 2.90 millones] de nuevas infecciones, lo que representa una disminución porcentual de
43 15% en comparación a 2001, aunque esta disminución aún no es la deseada. El
44 análisis de la mortalidad indica que para 2010 existieron 1.76 millones [1.59–1.91
45 millones] de muertes relacionados al SIDA, [2]. La región de América Latina se
46 caracteriza por tener una epidemia relativamente estable. Hacia finales del 2010, el
47 estimado de personas viviendo con el VIH en nuestra región ascendió a 1.5 millones
48 [1.2–1.7 millones]. Este ligero incremento se atribuye parcialmente al aumento en el
49 acceso a tratamiento antirretroviral; que implica esfuerzos de detección cada vez más
50 temprana, lo que ha ayudado a reducir el número de muertes anuales relacionadas con
51 el SIDA. Más del 70% de las personas viviendo con VIH de Latinoamérica residían
52 en los cuatro países más grandes de la región, Argentina, Brasil, Colombia y México.
53 El número total de las nuevas infecciones, se estabilizó en los primeros años del nuevo
54 milenio; y ha permanecido estable desde entonces en 100,000 [73,000–140,000] nuevas
55 infecciones por VIH al año, mientras que se ha reducido el número de muertes anuales
56 relacionadas con la epidemia. Para 2010 se estimaron 67,000 [45,000–92,000] muertes
57 en la región, [2].

58 **El VIH/SIDA en México.** En México, los primeros casos de SIDA se identifi-
59 caron en 1983, [3]. Hubo un incremento notable en los siguientes años de esa década
60 y de la siguiente. La atención se otorgaba generalmente en hospitales de tercer nivel,
61 aunque los institutos de seguridad social, IMSS e ISSSTE, implementaron módulos
62 o clínicas de atención en todo el país en la década de los ochenta. A finales de los
63 años ochenta, en pocas instituciones de México se utilizó Zidovudina, Azidotimidina
64 (AZT) por primera vez, como parte de los ensayos clínicos con el fármaco, [3]. Al
65 principio, eran frecuentes los casos de anemia por las altas dosis que se empleaban
66 en los primeros estudios clínicos. En 1991, el AZT estaba abiertamente disponible
67 en México, [3]. Su eficacia clínica era temporal, prácticamente insignificante. En
68 1993 comenzó a distribuirse por las instituciones de seguridad social y en 1995 se
69 utilizó en combinación con otros fármacos: didanosina (ddI) o zalcitabina (ddC). La
70 frustración por la mortalidad inexorable del SIDA fue sorprendida por los extraordi-
71 narios resultados de la eficacia del Tratamiento Antirretrovírico (TAR) presentados
72 en el congreso internacional de Vancouver, Canadá, en 1996, [3]. La combinación
73 de tres fármacos mostraba sus efectos. La historia natural de la infección por VIH

74 cambió por primera vez de manera notable. Y con ello la historia de los enfermos y
 75 las frustraciones del personal de salud. México tuvo en ese momento la oportunidad
 76 de ser el primer país en vías de desarrollo que permitiera el acceso al tratamiento
 77 antirretroviral en forma inmediata y a todos los enfermos. La falta de conciencia y
 78 de voluntad política de las autoridades en ese año y en los subsecuentes, impidieron
 79 la decisión. Como resultado, muchas personas con VIH en México pagaron con su
 80 vida tal falta de visión. Nunca se ha calculado la cantidad de personas que pudieron
 81 haber sobrevivido si el programa de acceso al TAR se hubiese establecido inmediata-
 82 mente, [3]. En contraste, Brasil fue el primer país en desarrollo que ofreció desde
 83 1996 gratuitamente el TAR a las personas con VIH, [3].

84 Un panorama más actual del número de casos de SIDA diagnosticados en el país
 85 por año, desde 1983 a la semana 52 de 2013, se reporta en el Registro Nacional de
 86 Casos de SIDA Actualización al cierre de 2013, [12] de la Secretaría de Salud, y que
 87 se muestra en la tabla 1. En la figura 1 se muestra la gráfica de estos datos y se
 88 observa un crecimiento casi exponencial del número de casos diagnosticados de SIDA
 89 en el país desde que apareció en 1983 hasta el año 1999. En 1983 se reportaron
 90 67 casos y en 1999 se alcanzaron 8 870 casos. Entre 1999 y 2006 el número de casos
 91 diagnosticados se mantiene casi constante. A partir de 2007 con 7 863 casos se observa
 92 una clara tendencia hacia la baja con 4 657 casos diagnosticados a la semana 52 de
 93 2013.

Año	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
NC	67	194	366	709	1596	2197	2848	3711	3882	4368	4522	5067	5571
Año	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
NC	5913	6123	6765	8870	8701	8608	8482	8351	8381	8670	8770	7863	7306
Año	2009	2010	2011	2012	2013	Total							
NC	6942	7062	5823	5548	4657	167 933							

Tabla 1. Número de casos (NC) de SIDA diagnosticados en el país por año, desde 1983 a la semana 52 de 2013, [12].

94 **El VIH/SIDA en Tabasco.** En el estado de Tabasco, el VIH/SIDA no pasa
 95 desapercibido, y es que a pesar de la gran variedad de causas de las que se tiene
 96 registro en cuanto a infección, este virus representa un porcentaje considerable. De
 97 acuerdo con el Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al cierre de 2013 [12]
 98 de la Secretaría de Salud, Tabasco ocupa el lugar 14 en el país con aproximadamente
 99 3 552 casos notificados de SIDA de 1983 a la semana 52 de 2013. De acuerdo con los
 100 datos de la tabla 2 [12], entre 1983 y 2002 había aproximadamente 1 154 personas
 101 con SIDA en el estado de Tabasco. El análisis por año que se empezó a realizar a
 102 partir del 2003 muestra que en ese año se contaba con 216 casos del SIDA. La mayor
 103 concentración de los casos de las personas que vivían con SIDA se dio del 2003 al
 104 2006, ya que en el 2004 se contaba con 255 casos, en el 2005 con 250 casos, siendo la
 105 mayor cantidad en el año 2006 con 297 casos. Después se mantuvo casi constante de
 106 2007 al 2010, tuvo un repunte en 2011 con 255 casos, pero luego tuvo una tendencia
 107 a la baja entre los años 2012 y 2013 (Figura 2).

108 **El virus de inmunodeficiencia humana.** De acuerdo con el Manual de Proce-
 109 dimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA (2012)
 110 [13], el VIH se describe como un lentivirus (virus cuyo periodo de incubación es
 111 muy largo) de la familia Retroviridae, causante del SIDA. Su característica princi-
 112 pal consiste en que tiene un periodo de incubación prolongado que desemboca en

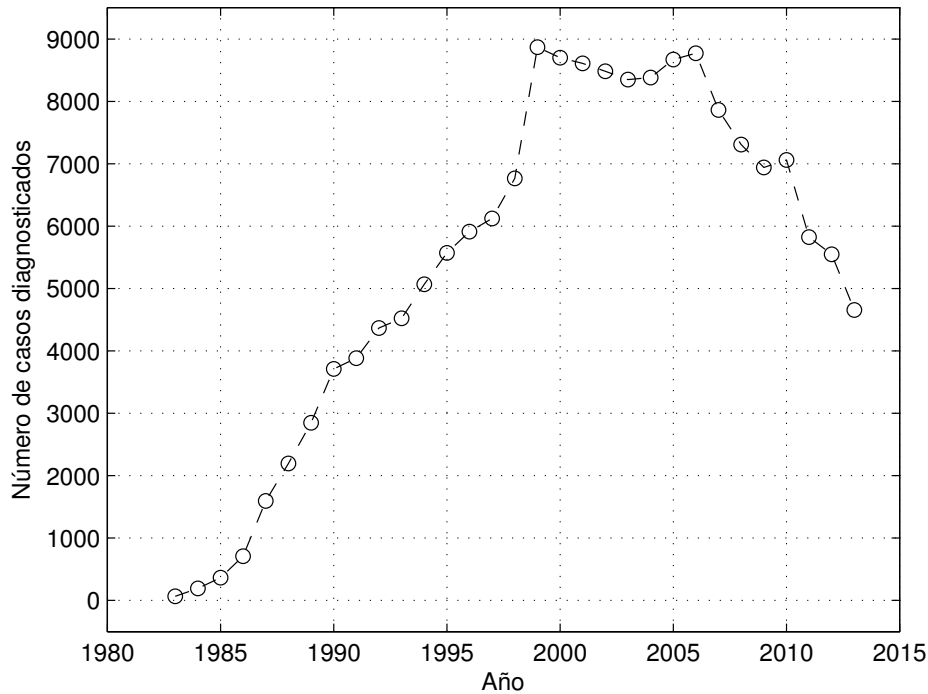


Figura 1. Gráfica de números de casos de SIDA diagnosticados por año en el país desde 1983 hasta 2013, que se muestran en la tabla 1.

Año	1983-2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
NC	1157	216	255	250	297	193	225	183	180	255	165	156	3532

Tabla 2. Número de casos (NC) de SIDA notificados en el estado de Tabasco según año de diagnóstico del 1983 a la semana 52 de 2013, [12].

113 enfermedad después de varios años. Existen dos tipos del VIH, llamados VIH-1 y
 114 VIH-2. El primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente, es más
 115 virulento e infeccioso que el VIH-2, y es el causante de la mayoría de infecciones por
 116 VIH en el mundo. El VIH-2 es menos contagioso y por ello se encuentra confinado
 117 casi exclusivamente a los países de África occidental. El virus ha sido aislado en la
 118 saliva, las lágrimas, la orina, el semen, el líquido preseminal, los fluidos vaginales, el
 119 líquido amniótico, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, entre otros
 120 fluidos corporales humanos. El VIH puede transmitirse por las relaciones sexuales
 121 vaginales, anales u orales con una persona infectada (acto sexual sin protección); a
 122 través de la sangre y los hemoderivados en individuos que comparten agujas y jeringas
 123 contaminadas para inyectarse drogas y en quienes reciben transfusiones de sangre o
 124 derivados igualmente contaminados; existe un riesgo laboral pequeño entre los pro-
 125 fesionales sanitarios, el personal de laboratorio y posiblemente otras personas que
 126 manipulan muestras sanguíneas o fluidos de personas con VIH. Estudios realizados
 127 indican que el riesgo de transmisión después de una punción cutánea con una aguja

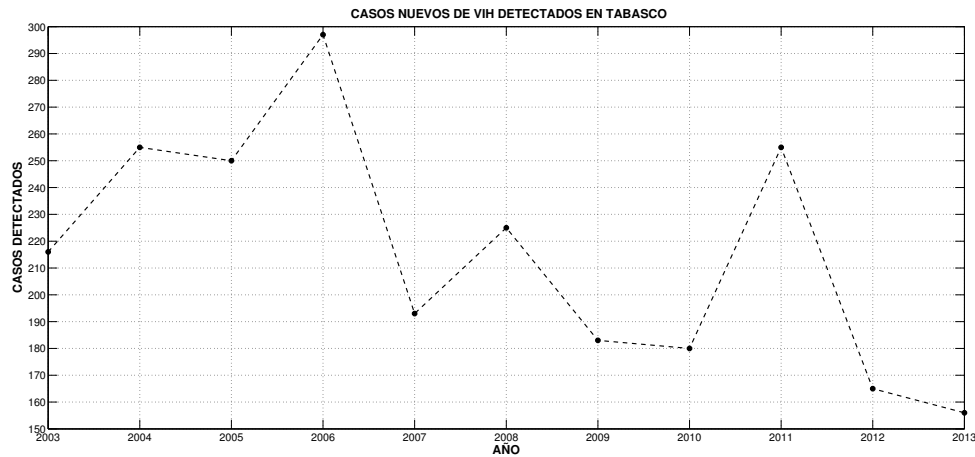


Figura 2. Gráfica de números de casos de SIDA notificados en el estado de Tabasco que se muestran en la tabla 2.

128 o un instrumento cortante contaminados con la sangre de una persona con VIH es
 129 de aproximadamente 0.3%, [13]. Asimismo, puede transmitirse de la madre al hijo
 130 durante el embarazo, el parto y la lactancia. Actualmente en países desarrollados la
 131 transmisión vertical del VIH está totalmente controlada (siempre que la madre sepa
 132 que es portadora del virus). La infección por VIH se presenta en diversas etapas,
 133 identificadas por un conjunto de síntomas e indicadores clínicos. En ausencia de un
 134 tratamiento adecuado, la fase de la infección aguda por VIH inicia en el momento
 135 del contagio, el virus se replica constantemente e infecta los linfocitos T CD4⁺, que
 136 constituyen una parte esencial del sistema inmunológico en los seres humanos. Por
 137 su parte, el sistema inmunológico del portador del VIH reacciona ante la presencia
 138 del virus y genera una respuesta que puede mantener la infección bajo control al
 139 menos por un tiempo, mediante la reposición de células defensivas. Al término de
 140 un periodo que se puede prolongar por varios años, el VIH se vuelve resistente a
 141 las defensas naturales del cuerpo y destruye el sistema inmune del portador. De esta
 142 manera, la persona seropositiva queda expuesta a diversas enfermedades oportunistas
 143 desarrollando la etapa del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

144 **Fase aguda.** Un porcentaje importante de personas que contraen el virus no presenta
 145 síntomas de la infección en su fase aguda, es decir, son pacientes asintomáticos. Sin
 146 embargo, se calcula que entre el 40 y 90% de los casos con infección por VIH-1
 147 presentan manifestaciones clínicas. El cuadro de la infección aguda es similar al de una
 148 mononucleosis infecciosa: fiebre, malestares musculares, inflamación de los ganglios,
 149 sudoración nocturna, diarrea, náuseas y vómito. La gran mayoría de los seropositivos
 150 no reciben diagnóstico del cuadro agudo de la infección por VIH, pues son síntomas
 151 compartidos por varias enfermedades. El cuadro de la infección aguda por VIH
 152 aparece entre dos y seis semanas después de la exposición al virus, y desaparece unos
 153 pocos días después. Durante la fase aguda de la infección, las pruebas tradicionales
 154 siempre darán negativo porque no detectan directamente el VIH, sino los anticuerpos
 155 producidos como respuesta por el sistema inmune, lo que ocurre alrededor de la
 156 12va semana después de la exposición. En contraste, las pruebas de carga viral,
 157 que contabilizan el número de copias del ácido Ribonucleico (ARN) del virus en la

158 sangre, arrojarán como resultado una elevada cantidad de copias del VIH durante la
159 fase aguda de la infección, [13].

160 **Fase crónica.** La fase crónica de la infección por VIH se suele llamar también de
161 latencia clínica porque el portador es asintomático, es decir, no presenta síntomas
162 que puedan asociarse con la infección. Esto no quiere decir que el virus se encuentre
163 inactivo. Por el contrario, durante la fase crónica el VIH se multiplica incesantemente.
164 Se calcula que, en un sujeto infectado, diariamente se producen entre mil y diez mil
165 millones de nuevas partículas virales y son destruidos alrededor de cien millones de
166 linfocitos T CD4⁺, [13]. Los pacientes son asintomáticos gracias a que el sistema
167 inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus,
168 pero pueden presentar adenopatías y la disminución del conteo de plaquetas en la
169 sangre. La reacción ante la presencia del virus termina por desgastar al sistema
170 inmunológico. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus
171 desarrollan el SIDA en un plazo de 5 a 10 años, [13].

172 **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.** El SIDA constituye la etapa crítica
173 de la infección por VIH. En esta fase de la infección, el portador del VIH posee
174 un sistema inmunológico que probablemente sea incapaz de reponer los linfocitos T
175 CD4⁺ que pierde bajo el ataque del VIH. De esta manera, el portador del virus
176 es presa potencial de numerosas infecciones oportunistas que le pueden conducir a
177 la muerte. La neumonía por P. jiroveci, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis, la
178 candidiasis y la infección por citomegalovirus son algunas de las infecciones más
179 frecuentes que atacan a los seropositivos que han desarrollado SIDA. La mayoría de
180 los pacientes que han desarrollado SIDA no sobreviven más de tres años sin recibir
181 tratamiento antirretroviral, [13]. Sin embargo, incluso en esta fase crítica pueden ser
182 controlados mediante la terapia antirretroviral. Los antirretrovirales pueden brindar
183 una mejor calidad de vida a un portador del VIH y aumentan sus posibilidades de
184 supervivencia. A pesar de los avances científicos y de los buenos resultados obtenidos
185 con las distintas medidas terapéuticas implementadas la infección por VIH/SIDA,
186 continúa siendo un grave problema de salud a nivel mundial y es considerado como
187 un tema prioritario dentro de los Programas de Salud Pública de nuestro país. Para
188 disminuir la morbilidad (se entiende por morbilidad la cantidad de individuos que
189 son considerados enfermos o que son víctimas de enfermedad en un espacio y tiempo
190 determinado) y mortalidad derivada de la infección por el VIH y mejorar la calidad de
191 vida de los pacientes, y disminuir la incidencia de los casos, es de esencial importancia
192 homogenizar los criterios y procedimientos para la vigilancia epidemiológica de este
193 padecimiento. En este contexto la vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA es un
194 elemento fundamental en la lucha contra la enfermedad.

195 **Recuento de células T CD4 y carga viral.** El recuento de las células T CD4⁺ es
196 la medición del número de estas células en un milímetro cúbico (mm³) de sangre en
197 un individuo, e indica el estado de salud del sistema inmune del individuo. Los rangos
198 de valores aproximados importantes de dichas células se muestran en la tabla 3. Por
199 otro lado, en una prueba de carga viral se mide la cantidad de material genético del
200 VIH en un mililitro (ml) de sangre de un individuo infectado. Los resultados de una
201 prueba de carga viral se expresan como el número de copias de ARN del VIH en un
202 mililitro de sangre. Los valores importantes se especifican en la tabla 4. También se
203 distinguen etapas de evolución de la enfermedad como se muestra en la tabla 7.

204 El trabajo está organizado de la siguiente manera, en la sección 2 se presenta el
205 modelo matemático básico del VIH/SIDA que es el objeto de estudio en este trabajo,

Entre 500 y 1200 células/mm ³	Lo normal entre personas sin VIH.
Por encima de 350 células/mm ³	No se recomienda, en general, el tratamiento anti-VIH.
Por debajo de 350 células/mm ³	Si se recomienda iniciar el tratamiento anti-VIH.
Por debajo de 200 células/mm ³	Existe mayor riesgo de infecciones y enfermedades, se recomienda tratamiento anti-VIH.
Una concentración por debajo de 200 células/mm ³ es suficiente para diagnosticar SIDA.	

Tabla 3. Concentración de células T CD4⁺ en un mm³ de sangre en un individuo infectado por el VIH, [8, 9].

Alta	Entre 100 000 y 1 000 000 de copias/ml.
Baja	10 000 copias/ml o menos para personas con VIH sin tratamiento.
No detectable	Menos de 40 o 50 copias/ml.

Tabla 4. Rangos importantes de carga viral en un mililitro de sangre de un individuo infectado por el VIH. El objetivo de la terapia anti-VIH es conseguir una carga viral indetectable, [8, 9].

Etapa inicial	Etapa intermedio	Etapa avanzada
Recuento de: Células CD4 ⁺ : 500 o más Carga viral: menos de 5 000	Recuento de: Células CD4 ⁺ : 200 – 500 Carga viral: menos de 5 000 – 10 000	Recuento de: Células CD4 ⁺ : menos de 200 Carga viral: 100 000 o más
Hacerse pruebas cada tres meses.	Considera una terapia contra el VIH.	Hacerse pruebas cada tres meses.
Considera maneras de fortificar tu nutrición y tu sistema inmunológico.	Considera maneras de fortificar tu nutrición y tu sistema inmunológico.	Considera formas de prevenir las infecciones oportunistas.

Tabla 5. Medición de carga viral y recuento de células CD4⁺ en cada etapa de la infección por el VIH-1. Es posible medir carga viral desde 25 hasta aproximadamente 5 000 000 de copias/ml, [4].

206 en la sección 3 se revisa la estabilidad asintótica local de los dos posibles estados de
 207 equilibrio del modelo matemático, y en la sección 4 se presenta el resultado principal
 208 que es la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio no trivial o del enfermo
 209 endémico. Finalmente, en la sección 5 se propone una estrategia para el control del
 210 SIDA en base a cuatro medicamentos.

211 **2. Modelo matemático básico para el VIH/SIDA**

El modelo básico para el estudio de la dinámica del SIDA discutido por Perelson y Nelson (1999) [10] es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 \dot{T}_s &= q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s - k T_s V \\
 \dot{T}_e &= k T_s V - \mu_e T_e \\
 \dot{V} &= p T_e - \mu_V V,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

212 donde la variable de estado $T_s(t)$ es la población de células linfáticas sanas T CD4⁺
 213 al tiempo t (células/mm³), que son el blanco principal de infección del VIH-1. $T_e(t)$
 214 es la población de células T CD4⁺ infectadas (enfermas) productivamente al tiempo t

215 (células/mm³). $V(t)$ es la carga viral del VIH-1 al tiempo t (UI/ml ó copias/ml). Las
 216 células T_s se pueden crear desde las fuentes del cuerpo, como en las glándulas timus
 217 con tasa constante q , y también son creados por proliferación por una función logística
 218 con tasa de proliferación máxima β con constante de saturación de la densidad de la
 219 población T_{\max} . El parámetro μ_s es la tasa per cápita de mortalidad de las células
 220 T_s . Las células T_s son infectados ante la presencia del VIH-1 con una tasa constante
 221 de infección k , es decir, la infección ocurre cuando el virus V interactúa con células
 222 sanas T_s , causando la pérdida de células sanas a una tasa de $-kT_sV$, y la generación
 223 de células enfermas T_e a una tasa de kT_sV . La probabilidad de que un linfocito
 224 enfermo (o sano) muera como una función de tiempo o envejezca no es conocida. Se
 225 ha hecho un supuesto simple: la tasa per cápita de mortalidad de las células sanas es
 226 una constante μ_s y μ_e para las células enfermas. Finalmente, se ha supuesto que el
 227 virus se produce por células infectadas productivamente con una tasa promedio de p
 228 viriones, y con una tasa per cápita de mortalidad μ_V .

229 Todos los parámetros en el sistema (1) son estrictamente positivos, salvo en ausen-
 230 cia de virus, y las unidades en que se miden incluyendo las unidades que se miden las
 variables de estado se especifican en la tabla 6.

Parámetros	Unidades
T_s	células/mm ³
T_e	células/mm ³
V	copias/ml (= 10 ⁻³ copias/ μ l)
q	(células/mm ³) \times día ⁻¹
β	células/mm ³
T_{\max}	células/mm ³
μ_s	día ⁻¹
k	(copias/ μ l) ⁻¹ \times día ⁻¹ \equiv μ l/(copias \times día)
μ_e	día ⁻¹
p	(copias/ μ l) \times (células/mm ³) ⁻¹ \times día ⁻¹ \equiv copias/(células \times día)
μ_V	día ⁻¹

Tabla 6. Unidades en que se miden las variables de estado y parámetros del sistema (1).

231

232 Algunos valores de los parámetros con significado biológico realista discutidos en
 233 [7, 11, 14], se muestran en la tabla 7.

$$\begin{array}{c}
 \hline
 q = 0.1, 10 \\
 \beta = 0.03, 0.05, 0.8, 3 \\
 1000 \leq T_{\max} \leq 1500 \\
 \mu_s = 0.02 \\
 k = 2.4 \times 10^{-5}, 2.7 \times 10^{-3} \\
 \mu_e = 0.24, 0.3, 0.5 \\
 p = 3 \\
 \mu_V = 2.4, 3 \\
 \hline
 \end{array}$$

Tabla 7. Valores de parámetros con significado biológico realista discutidos en [7, 11, 14].

234 Un primer resultado sobre el sistema (1) es que sus trayectorias solución que nacen
 235 en el interior del primer octante permanecen en el primer octante. Otro resultado de
 236 gran relevancia para nuestro propósito es el siguiente:

Lema 1. Si

$$q - \mu_s T_{\max} < 0 \quad (2)$$

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

238 En lo que sigue se supondrá válida la condición (2).

239 3. Estabilidad local de los estados de equilibrio del modelo básico

Los estados de equilibrio del sistema (1) se determinan resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{aligned} 0 &= q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s - k T_s V \\ 0 &= k T_s V - \mu_e T_e \\ 0 &= p T_e - \mu_V V. \end{aligned} \quad (3)$$

El estado de equilibrio trivial corresponde a la ausencia de virus (i.e., a que $V = 0$). Si $V = 0$ entonces de la segunda o tercera ecuación de (3) resulta $T_e = 0$, y así la resolución del sistema (3) se reduce a encontrar las soluciones positivas T_s (si las hay) de la ecuación cuadrática:

$$q + (\beta - \mu_s) T_s - \frac{\beta}{T_{\max}} (T_s)^2 = 0. \quad (4)$$

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

$$T_s^0 = \frac{T_{\max}}{2\beta} \left[(\beta - \mu_s) + \sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4 \frac{\beta q}{T_{\max}}} \right]. \quad (5)$$

240 Consecuentemente, el estado de equilibrio trivial es $E^0 = (T_s^0, 0, 0)$.

241 **Lema 2.** Si $q < \mu_s T_{\max}$ entonces $\left(1 - \frac{\mu_s}{\beta}\right) T_{\max} < T_s^0 < T_{\max}$.

242 La prueba se puede consultar en [1].

El estado de equilibrio no trivial (o del enfermo crónico) $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$ corresponde al caso en que $V^* > 0$. Si $V^* > 0$ de la tercera ecuación de (3) se tiene que

$$T_e^* = \frac{\mu_V}{p} V^* \quad (6)$$

mientras que de la segunda ecuación de (3) se obtiene que $T_s^* = \frac{\mu_e T_e^*}{k V^*}$ y por (6) se tiene que

$$T_s^* = \frac{\mu_e \mu_V}{k p} V^*. \quad (7)$$

243 Ahora de la primera ecuación de (3) se sigue que

$$V^* = \frac{1}{k} \left[(\beta - \mu_s) + \frac{q}{T_s^*} - \beta \frac{T_s^*}{T_{\max}} \right]. \quad (8)$$

Definición 1. Se define el **parámetro umbral** del modelo (1) como

$$R_0 \equiv \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_s^0. \quad (9)$$

244 El significado biológico de R_0 es el siguiente: si una carga inicial de virus V_0 se
 245 introduce en un organismo sano con T_s^0 células/mm³ de sangre de un individuo sano,
 246 entonces estos virus producen en promedio $(k/\mu_V)T_s^0 V_0$ células infectadas durante
 247 toda su vida media. Y puesto que cada célula infectada produce p/μ_e viriones durante
 248 toda su vida media, entonces $(pk/\mu_e \mu_V)T_s^0 V_0 = R_0 V_0$ es el número promedio de
 249 nuevos viriones producidos por V_0 en un organismo sano. El parámetro umbral R_0 ,
 250 también desempeña un papel central en el estudio cualitativo del comportamiento
 251 global de las soluciones del sistema (1), es decir, del comportamiento de la evolución
 252 de la enfermedad hacia la cura, o bien hacia la enfermedad crónica.

De (7) es inmediato ver que

$$R_0 = \frac{T_s^0}{T_s^*}. \quad (10)$$

Y de (4) con $T_s = T_s^0$ se obtiene que

$$\beta - \mu_s = \beta \frac{T_s^0}{T_{\max}} - \frac{q}{T_s^0}. \quad (11)$$

Así de (8), (10) y (11) se sigue que

$$V^* = \frac{1}{k} \left[\frac{q}{T_s^0} + \frac{\beta T_s^0}{R_0 T_{\max}} \right] (R_0 - 1). \quad (12)$$

253 Las dos proposiciones siguientes son consecuencias inmediatas de (12).

254 **Proposición 1.** Si $R_0 \leq 1$, entonces $E^0 = (T_s^0, 0, 0)$ es el único estado de equilibrio
 255 admisible del sistema (1).

256 **Proposición 2.** El estado de equilibrio $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$ es admisible si y sólo si
 257 $R_0 > 1$. En cuyo caso, se tiene que $0 < T_s^* < T_s^0 (< T_{\max})$.

Se realiza ahora el estudio de la estabilidad asintótica local de los estados de equilibrio E^0 y E^* . Para ello, se considera la matriz jacobiana del sistema (1), en todo punto del espacio fase, dada por

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

La matriz jacobiana $J_0 = J(E^0)$ del sistema (1) evaluada en el punto de equilibrio trivial $E^0 = (T_s^0, 0, 0)$ resulta ser

$$J_0 = \begin{pmatrix} \beta \left(1 - 2\frac{T_s^0}{T_{\max}}\right) - \mu_s & 0 & -kT_s^0 \\ 0 & -\mu_e & kT_s^0 \\ 0 & p & -\mu_V \end{pmatrix}. \quad (13)$$

De (5) se tiene que $\beta \left(1 - 2\frac{T_s^0}{T_{\max}}\right) - \mu_s = -\sqrt{\Delta}$ con $\Delta \equiv (\beta - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta q}{T_{\max}} > 0$, por lo que (13) se puede escribir como

$$J_0 = \begin{pmatrix} -\sqrt{\Delta} & 0 & -kT_s^0 \\ 0 & -\mu_e & kT_s^0 \\ 0 & p & -\mu_V \end{pmatrix}.$$

258 Claramente $-\sqrt{\Delta}$ es un autovalor de J_0 , mientras que sus otros autovalores son las
 259 raíces del polinomio cuadrático $\pi(x) = \lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda + \mu_e\mu_V(1 - R_0)$, las cuales
 260 tienen parte real negativa si y solo si sus coeficientes son positivos. Así que se ha
 261 demostrado el siguiente teorema.

262 **Teorema 1.** Si el parámetro umbral $R_0 < 1$, entonces el estado de equilibrio trivial
 263 $E^0 = (T_s^0, 0, 0)$ es localmente asintóticamente estable.

Ahora la matriz jacobiana $J^* = J(E^*)$ del sistema (1) evaluada en el estado de equilibrio no trivial $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$ resulta ser

$$J^* = \begin{pmatrix} \beta \left(1 - 2\frac{T_s^*}{T_{\max}}\right) - \mu_s - kV^* & 0 & -kT_s^* \\ kV^* & -\mu_e & kT_s^* \\ 0 & p & -\mu_V \end{pmatrix}.$$

264 En este caso también se prueba en [1] el siguiente resultado:

265 **Teorema 2.** Si $R_0 > 1$, entonces el estado de equilibrio no trivial $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$
 266 es localmente asintóticamente estable.

267 4. Estabilidad global de los estados de equilibrio

268 En [1] se prueba la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio trivial E^0 ,
 269 que se enuncia en el siguiente teorema.

270 **Teorema 3.** Bajo la condición (2), si $T_s^0 \leq T_{\max}/2$ o si $T_s^0 > T_{\max}/2$ y la condición
 271 $\beta T_{\max} \leq -4(q - \mu_s T_{\max})$ tiene lugar, y si además $R_0 \leq 1$, entonces el estado de equi-
 272 librio trivial $E^0 = (T_s^0, 0, 0)$ es globalmente asintóticamente estable en un conjunto
 273 $\Omega \subset \mathbb{R}_+^3$ que contiene a Ω_0 .

274 Donde $\Omega_0 = \left\{ (T_s, T_e, V) \in \mathbb{R}_+^3 \mid \begin{array}{l} 0 \leq T_s \leq T_s^0, 0 \leq T_e \leq T_{\max}, \\ 0 \leq T_s + T_e \leq T_{\max} \text{ y } 0 \leq V \leq V_M \end{array} \right\}$, $V_M \equiv \frac{p}{\mu_V} T_{\max}$.
 275 Claramente $E^0 \in \Omega_0$ (Figura 3).

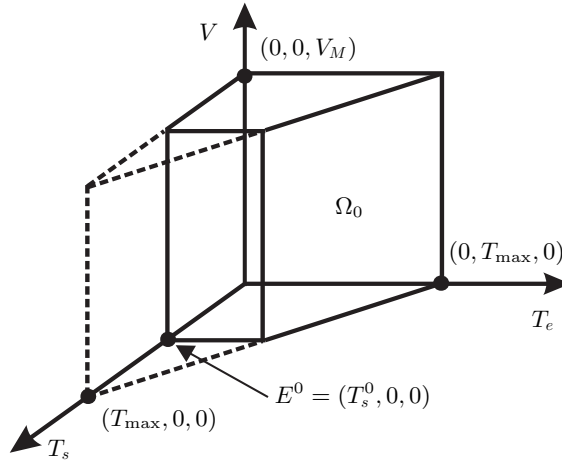


Figura 3. Región $\Omega_0 \subseteq \Omega$ invariante positivo.

Estabilidad asintótica global del estado de equilibrio no trivial. Ahora usando una función de Lyapunov apropiada, se establece la estabilidad asintótica global del estado de equilibrio no trivial $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$ en el interior de \mathbb{R}_+^3 , cuando $R_0 > 1$. Para ello, reescribimos antes el sistema (1) como sigue:

$$\begin{aligned} \dot{T}_s &= g(T_s) - kT_sV \\ \dot{T}_e &= kT_sV - \mu_e T_e \\ \dot{V} &= pT_e - cV, \end{aligned} \tag{14}$$

276 donde $g(T_s) = q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{\max}}\right) - \mu_s T_s$.

Teorema 4. Si $R_0 > 1$ y la condición de sector

$$1 < R_0 \leq \frac{\beta T_s^0}{T_{\max}(\beta - \mu_s)} \tag{15}$$

277 se satisface, entonces el único estado de equilibrio no trivial (o del individuo perma-
 278 nentemente infectado) E^* del sistema (1) es globalmente asintóticamente estable en
 279 el interior de \mathbb{R}_+^3 .

Prueba. Sean A, B y C constantes positivas por determinar y $L : \mathbb{R}_+^3 \rightarrow \mathbb{R}$ por

$$\begin{aligned} L(T_s, T_e, V) &= AT_s^* \left(\frac{T_s}{T_s^*} - 1 - \ln \frac{T_s}{T_s^*} \right) + BT_e^* \left(\frac{T_e}{T_e^*} - 1 - \ln \frac{T_e}{T_e^*} \right) \\ &+ CV^* \left(\frac{V}{V^*} - 1 - \ln \frac{V}{V^*} \right), \quad (T_s, T_e, V) \in \mathbb{R}_+^3. \end{aligned} \tag{16}$$

Notemos que en el punto de equilibrio $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*)$ se tiene $L(E^*) = 0$, $\nabla L(E^*) = 0$, $L''(E^*) = \text{diag}\{A/T_s^*, B/T_e^*, C/V^*\} > 0$ y que $L(T_s, T_e, V) \rightarrow \infty$ cuando (T_s, T_e, V) tiende a la frontera de \mathbb{R}_+^3 desde su interior, por lo que L alcanza su valor mínimo global en E^* y es el único punto mínimo global. Además, $L(E^*) = 0$ también implica que L está acotado inferiormente, por lo que L es una función de Lyapunov global para el sistema (1). Ahora, notemos además que en el estado de equilibrio del individuo permanentemente infectado E^* se tiene

$$0 = -g(T_s^*) + kT_s^*V^*, \quad \mu_e = \frac{kT_s^*V^*}{T_e^*}, \quad c = p\frac{T_e^*}{V^*}. \quad (17)$$

La derivada de (16) a lo largo de las trayectorias solución de (1) en \mathbb{R}_+^3 está dada por

$$\frac{dL}{dt} = A \left(1 - \frac{T_s^*}{T_s}\right) (g(T_s) - kT_sV) + B \left(1 - \frac{T_e^*}{T_e}\right) (kT_sV - \mu_e T_e) + C \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) (pT_e - cV).$$

Usando (17), se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= A \left(1 - \frac{T_s^*}{T_s}\right) (g(T_s) - g(T_s^*)) + AkT_s^*V^* \left(1 - \frac{T_sV}{T_s^*V^*} - \frac{T_s^*}{T_s} + \frac{V}{V^*}\right) \\ &\quad + BkT_s^*V^* \left(\frac{T_sV}{T_s^*V^*} - \frac{T_e}{T_e^*} - \frac{T_sT_e^*V}{T_s^*T_eV^*} + 1\right) + CpT_e^* \left(\frac{T_e}{T_e^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{T_eV^*}{T_e^*V} + 1\right). \end{aligned}$$

Tomando $C = BkT_s^*V^*/pT_e^* > 0$ y $A = B > 0$, se sigue que

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= B \left(1 - \frac{T_s^*}{T_s}\right) (g(T_s) - g(T_s^*)) - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_s^*}{T_s} - 1 - \ln \frac{T_s^*}{T_s}\right) \\ &\quad - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_eV^*}{T_e^*V} - 1 - \ln \frac{T_eV^*}{T_e^*V}\right) - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_sT_e^*V}{T_s^*T_eV^*} - 1 - \ln \frac{T_sT_e^*V}{T_s^*T_eV^*}\right). \end{aligned}$$

Observando que

$$\begin{aligned} g(T_s) - g(T_s^*) &= (\beta - \mu_s)(T_s - T_s^*) - \frac{\beta}{T_{\max}} ((T_s)^2 - (T_s^*)^2) \\ &= (\beta - \mu_s)(T_s - T_s^*) - \frac{\beta}{T_{\max}} (T_s + T_s^*)(T_s - T_s^*) \\ &= -\left(\frac{\beta T_s^*}{T_{\max}} + \mu_s - \beta\right) (T_s - T_s^*) - \frac{\beta T_s}{T_{\max}} (T_s - T_s^*), \end{aligned}$$

al reemplazar esto en la expresión precedente, se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= -B \left(\frac{\beta T_s^*}{T_{\max}} + \mu_s - \beta\right) \frac{(T_s - T_s^*)^2}{T_s} - B \frac{\beta T_s}{T_{\max}} \frac{(T_s - T_s^*)^2}{T_s} \\ &\quad - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_s^*}{T_s} - 1 - \ln \frac{T_s^*}{T_s}\right) - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_eV^*}{T_e^*V} - 1 - \ln \frac{T_eV^*}{T_e^*V}\right) \\ &\quad - BkT_s^*V^* \left(\frac{T_sT_e^*V}{T_s^*T_eV^*} - 1 - \ln \frac{T_sT_e^*V}{T_s^*T_eV^*}\right). \end{aligned}$$

Consecuentemente, si

$$\frac{\beta T_s^*}{T_{\max}} + \mu_s \geq \beta \quad (18)$$

280 entonces $dL(T_s, T_e, V)/dt \leq 0$ en el interior de \mathbb{R}_+^3 , por lo que el estado de equilibrio
 281 infectado E^* es estable. Además $dL(T_s, T_e, V)/dt = 0$ si y sólo si $T_s = T_s^*$ y $T_e^*V =$
 282 T_eV^* . Por el Teorema de La Salle-Lyapunov [5, 6], toda trayectoria solución del
 283 sistema (1) con condición inicial en \mathbb{R}_+^3 , se aproxima al máximo conjunto invariante
 284 contenido en $\{(T_s, T_e, V) \in \mathbb{R}_+^3 : dL/dt(T_s, T_e, V) = 0\} \equiv \{E^*\}$ cuando $t \rightarrow \infty$. Por
 285 lo que el estado de equilibrio infectado E^* es globalmente asintóticamente estable en
 286 el interior de \mathbb{R}_+^3 cuando $R_0 > 1$.

287 Finalmente, la condición (18) es equivalente a la condición de sector (15), pues como
 288 $R_0 = T_s^0/T_s^*$ la desigualdad (18) puede ser reescrita como $\beta T_s^0/R_0 T_{\max} + \mu_s \geq \beta$. Así
 289 que $\beta T_s^0/R_0 T_{\max} \geq \beta - \mu_s > 0$, de donde $R_0 \leq \beta T_s^0/T_{\max}(\beta - \mu_s)$ que es justamente
 290 la desigualdad (15). ■

Notemos que la condición de sector CSector se puede escribir, a partir de (5), como

$$\text{CSector} = \frac{1}{2} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{4\beta q}{T_{\max}(\beta - \mu_s)^2}} \right], \quad (19)$$

291 por lo que depende únicamente de los parámetros involucrados en la variación de
 292 las células sanas T_s : la tasa de proliferación β , de la constante de saturación de la
 293 densidad de la población T_{\max} , de la tasa q de generación de dichas células desde las
 294 glándulas timus, así como de la tasa de mortalidad natural μ_s de dichas células. En la
 295 figura 4 se muestra la variación de CSector con respecto a cada uno de los parámetros
 296 β , q , μ_s y T_{\max} , y manteniendo constante los valores de los otros. En la figura 4(a)
 297 se observa que $\text{CSector} \rightarrow +\infty$ cuando $\beta \rightarrow \mu_s$. En la figura 4(b) se observa también
 298 que $\text{CSector} \rightarrow +\infty$ cuando $\mu_s \rightarrow \beta$. Y en la figura 4(c)–(d) se observa que CSector
 299 varía muy poco al variar T_{\max} y q , respectivamente.

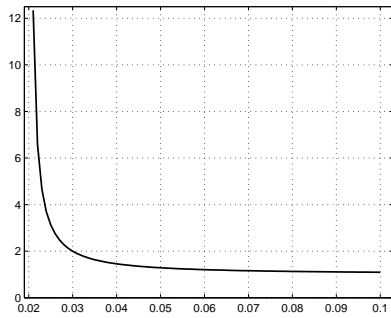
Un estado de equilibrio no trivial globalmente asintóticamente estable se obtiene
 utilizando los valores de los parámetros: $q = 10$, $\beta = 0.022$, $T_{\max} = 1500$, $\mu_s =$
 0.02 , $\mu_e = 0.3$, $\mu_V = 2.4$ y $R_0 = 1.4$, con las condiciones iniciales $(T_{s0}, T_{e0}, V_0) =$
 $(500, 50, 800)$. Los valores de la tasa de replicación viral p y la tasa de infección
 k , se calcularon de acuerdo con (20) y (21), respectivamente. En este punto es
 importante mencionar que en [10] se muestra que antes del inicio de una terapia para
 el tratamiento del VIH, $\dot{V}(t)$ es casi constante, por lo que la tasa de replicación viral
 se puede estimar como

$$p = \mu_V \frac{V_0}{T_{e0}} \quad (20)$$

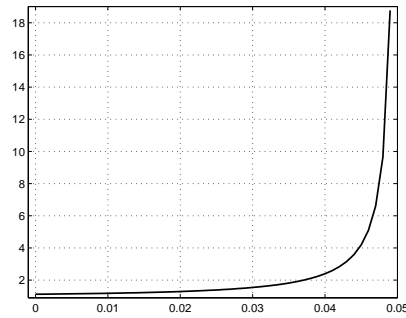
y la tasa de infección se puede obtener a partir de la definición del parámetro umbral
 R_0 dada por (9), de donde se obtiene que

$$k = \frac{\mu_e \mu_V}{p T_s^0} R_0. \quad (21)$$

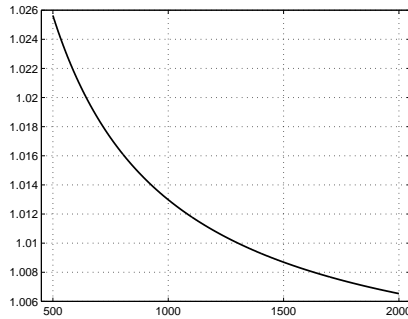
300 Para el caso que nos ocupa resultan $p = 38.40$, $k = 2.9274 \times 10^{-5}$, $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*) =$
 301 $(640.51, 17.55, 280.74)$ y $\text{CSector} = 6.5759$. Por lo que el estado de equilibrio no trivial
 302 E^* resulta ser globalmente asintóticamente estable en el interior de \mathbb{R}_+^3 . La dinámica
 303 de este caso se muestra en la figura 5.



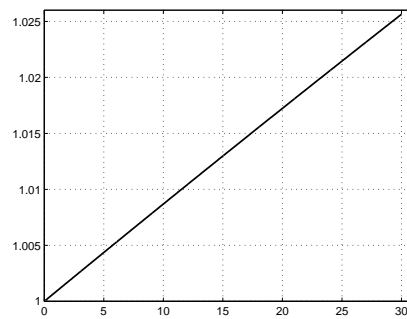
(a) β vs CSector.



(b) μ_s vs CSector.



(c) T_{\max} vs CSector.



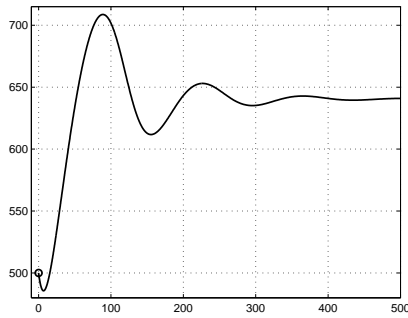
(d) q vs CSector.

Figura 4. Variación de la condición de sector CSector dada en (19) al variar uno de sus parámetros y mantener valores fijos para los demás. En (a) con $q = 10$, $\mu_s = 0.02$ y $T_{\max} = 1500$, se observa que $\text{CSector} \rightarrow +\infty$ cuando $\beta \rightarrow \mu_s$. En (b) con $q = 10$, $\beta = 0.05$ y $T_{\max} = 1500$, se observa también que $\text{CSector} \rightarrow +\infty$ cuando $\mu_s \rightarrow \beta$; y en (c) con $q = 10$, $\beta = 0.8$ y $\mu_s = 0.02$, y en (d) con $\beta = 0.8$, $\mu_s = 0.02$ y $T_{\max} = 1500$, se observa que CSector tiene poca variabilidad al variar T_{\max} y q , respectivamente.

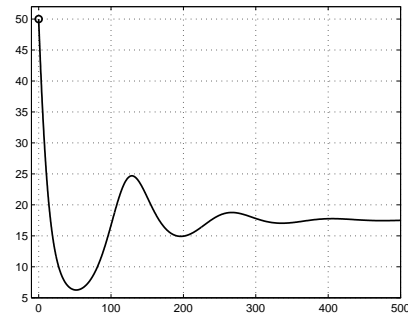
304 Un segundo estado de equilibrio no trivial globalmente asintóticamente estable se
 305 obtiene utilizando ahora los valores de los parámetros: $q = 10$, $\beta = 0.021$, $T_{\max} =$
 306 1500 , $\mu_s = 0.02$, $\mu_e = 0.3$, $\mu_V = 2.4$ y $R_0 = 1.4$, con las condiciones iniciales
 307 $(T_{s0}, T_{e0}, V_0) = (150, 15, 800)$. En este caso, resultan $p = 128$, $k = 8.9324 \times 10^{-6}$,
 308 $E^* = (T_s^*, T_e^*, V^*) = (629.73, 16.93, 902.73)$ y $\text{CSector} = 12.343$. Es importante
 309 notar que en el tiempo $t = 63.448$ se alcanza una carga viral mínima $V = 1.8160$
 310 copias/ μl y en el tiempo $t = 63.386$ se tiene una concentración mínima de células
 311 enfermas $T_e = 3.4044 \times 10^{-2}$ células/ mm^3 . La dinámica de este otro caso se muestra
 312 en la figura 6.

313 **5. Estrategia para el control del SIDA**

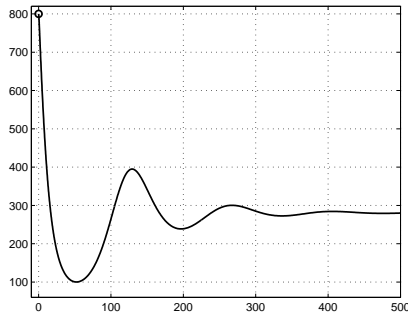
Una estrategia para control y la posible curación de un enfermo del SIDA de acuerdo con los resultados del teorema 3, es reducir el valor de su parámetro umbral R_0 por



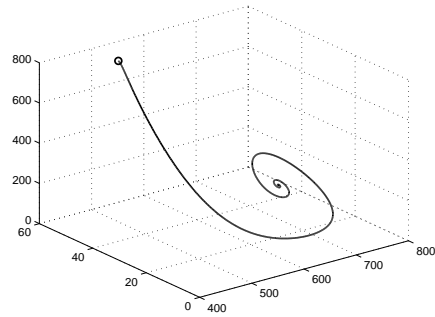
(a) Evolución de las células sanas.



(b) Evolución de las células enfermas.



(c) Evolución de la carga viral.



(d) Trayectoria solución.

Figura 5. Dinámica del VIH en el caso en que la enfermedad del individuo infectado es crónica y el estado de equilibrio no trivial es globalmente asintóticamente estable en el interior de \mathbb{R}_+^3 .

debajo de la unidad. Dado que

$$R_0 = \frac{kp}{\mu_e \mu_V} T_s^0;$$

314 donde T_s^0 se puede considerar constante para un individuo, por lo que se propone
 315 modificar bajo tratamiento solo los valores de k , p , μ_e y μ_V . Esto sugiere, para la
 316 cura de un enfermo del SIDA, el uso de al menos cuatro medicamentos: una que
 317 reduzca la tasa k de infección a una tasa crítica k^c (Figura 7 (a)), otra que reduzca
 318 la tasa p de replicación viral a una tasa crítica p^c (Figura 7 (b)), otra que aumente la
 319 tasa per cápita μ_e de eliminación de células linfáticas enfermas $T CD4^+$ a una tasa
 320 per cápita crítica μ_e^c (Figura 8 (a)), y una más que aumente la tasa per cápita μ_V de
 321 eliminación viral a una tasa per cápita crítica μ_V^c (Figura 8 (b)).

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

$$R_0^c \equiv \frac{k^c p^c}{\mu_e^c \mu_V^c} T_s^0 \leq 1 - \varepsilon,$$

322 entonces el enfermo se cura.

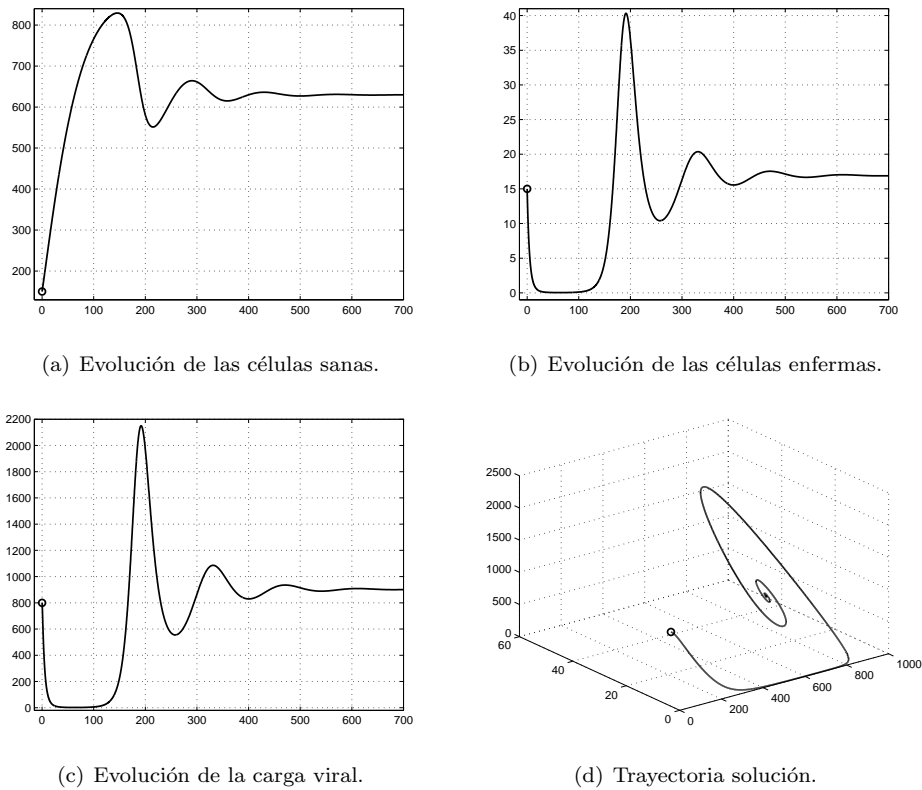


Figura 6. Una dinámica interesante del VIH en el caso en que la enfermedad del individuo infectado es crónica y el estado de equilibrio no trivial es globalmente asintóticamente estable en el interior de \mathbb{R}_+^3 .

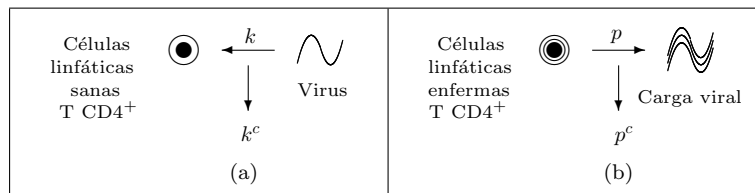


Figura 7. Estrategia para la cura del SIDA. (a) Virus infectando células linfáticas sanas T CD4⁺ a una tasa k . Se propone reducir la tasa de infección a una tasa crítica k^c . (b) Células linfáticas enfermas T CD4⁺ produciendo carga viral a una tasa p . Se propone reducir la tasa de replicación viral a una tasa crítica p^c .

323 **Agradecimientos**

324 Agradecemos a la Dirección de Investigación de la UJAT por darnos la oportunidad
 325 de desarrollar este trabajo en el marco del Proyecto de Investigación “Monitoreo con
 326 carga viral en pacientes infectados por el VIH sin conteo de linfocitos CD4”, Clave
 327 UJAT-DACB-2013-03.

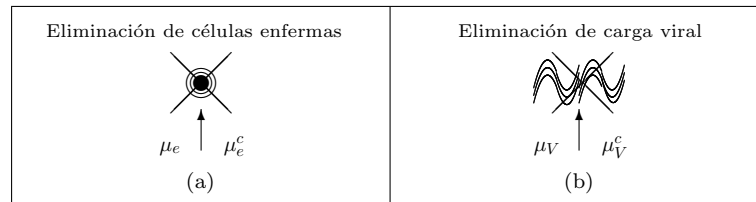


Figura 8. Estrategia para la cura del SIDA. (a) Aumentar la tasa μ_e de eliminación de células linfáticas enfermas T CD4⁺ a una tasa crítica μ_e^c . (b) Aumentar la tasa μ_V de eliminación viral a una tasa crítica μ_V^c .

Referencias

- [1] Alavez-Ramírez, J. (2007). *Estimación de parámetros en ecuaciones diferenciales ordinarias: Identificabilidad y aplicaciones a medicina*. Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México.
- [2] CENSIDA. (2012). *Informe Nacional de Avances en la Lucha Contra el SIDA*.
- [3] CIENI. (2011). *30 Años del VIH/SIDA*.
- [4] Gallegos-Velasco, P.A. (2005). *Determinación de carga viral en pacientes con el VIH*. www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee-12-2005/documentos/conferencias/02.pdf.
- [5] Hartman, P. (1982). *Ordinary Differential Equations*, 2nd edition, Birkhauser Verlag, Boston.
- [6] La Salle J.P. (1960). Some Extensions of Liapunov's Second Method. *IRE Transactions Circuit Theory*, CT-7, pp. 520–527.
- [7] Mbogo, W.R., Luboobi, L.S., Odhiambo, J.W. (2013). *Mathematical Model for HIV and CD4+ Cells Dynamics in Vivo*, International Electronic Journal of Pure and Applied Mathematics **6**, No. 2, pp. 83–103.
- [8] NAM. (2009). *Básicos: CD4 y carga viral*. www.aidsmap.com.
- [9] NAM. (2010). *CD4, carga viral y otras pruebas*. www.aidsmap.com.
- [10] Perelson, A.S. and Nelson, P.W. (1999). *Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo*, SIAM Review **41**, No. 1, pp. 3–44.
- [11] Perelson A.S., Kirschner, D.E. and De Boer, R. (1993). *Dynamics of VIH Infection of CD4+ T cells*, Mathematical Biosciences **114**, pp. 81–125.
- [12] Secretaría de Salud. (2014). *Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de Sida Actualización al cierre de 2013*.
- [13] Secretaría de Salud. (2012). *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica del VIH-SIDA*.
- [14] Wang, L. and Li, M.Y. (2006). *Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+ T cells*, Mathematical Biosciences **200**, pp. 44–57.