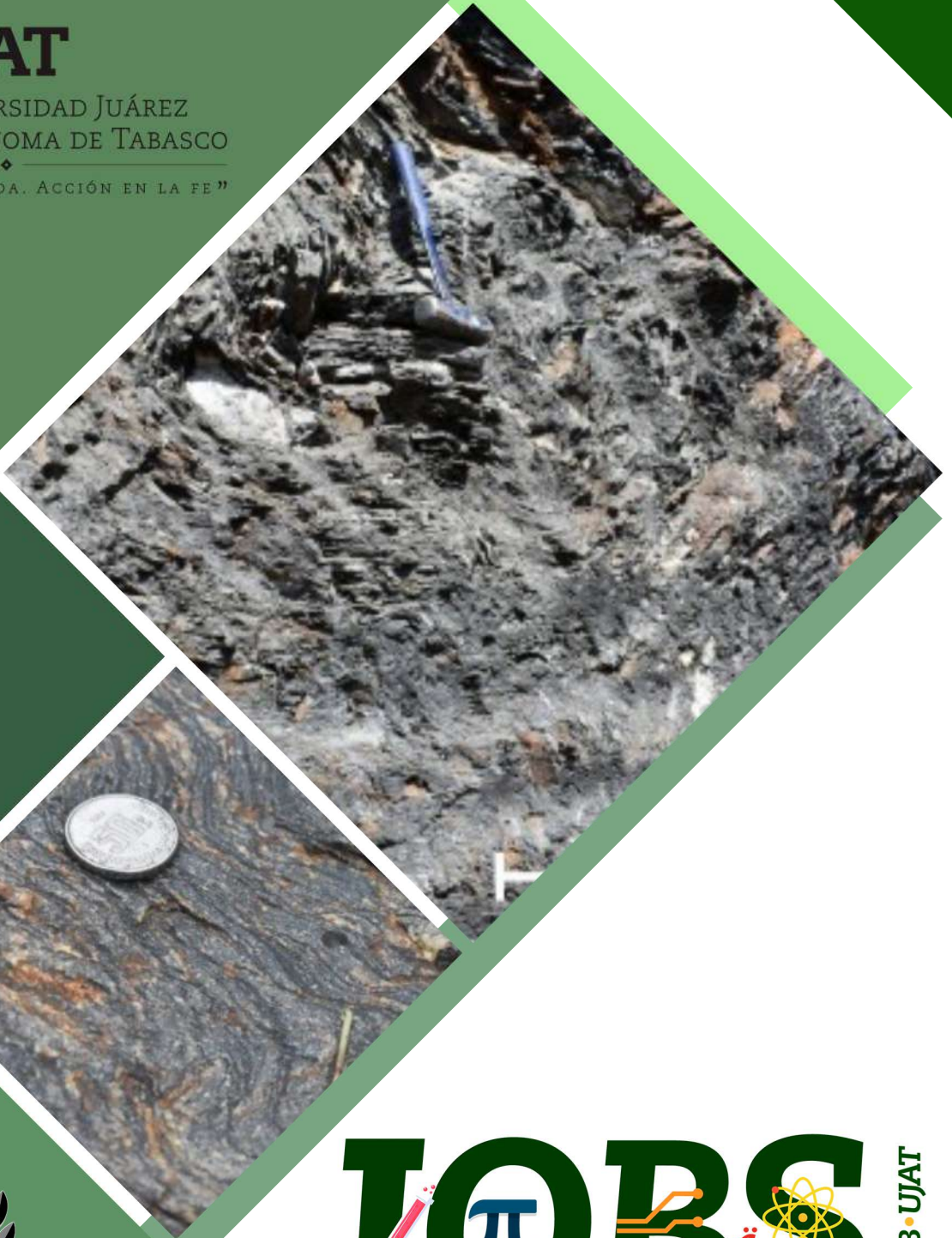




UJAT

UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



JOB π BS

DACB • UJAT

Journal of Basic Sciences

Volumen 10 • número 27 • enero-abril 2024

ISSN:2448-4997

<https://revistas.ujat.mx/index.php/jobs>

OPEN  ACCESS

La revista **Journal of Basic Sciences** (antes Revista de Ciencias Básicas UJAT) es una revista electrónica multidisciplinaria que es editada por la División Académica de Ciencias Básicas (DACB) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT) desde el 2002. Desde su nacimiento hasta el año 2014, se editaba semestralmente y de manera impresa, pero durante un proceso de reestructuración y relanzamiento, sufrió algunos cambios. A partir del 2015 cambió de título a su nombre actual, migró al modo solo electrónico y además pasó a ser editada cuatrimestralmente. La revista publica artículos con resultados de investigaciones científicas originales en los campos de la Física, Química, Matemáticas, Ciencias Computacionales y áreas afines. Sitio web: <http://revistas.ujat.mx/index.php/jobs>. Editor responsable: **Carlos Ernesto Lobato García**. Informes: jobs@ujat.mx. Es una revista de **Revista de acceso libre!**



Directorio Institucional

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

- Lic. Guillermo Narváez Osorio. Rector
- Dr. Luis Manuel Hernández Govea. Secretario de Servicios Académicos
- Dr. Wilfrido Miguel Contreras Sánchez. Secretario de Investigación, Posgrado y Vinculación
- Dr. Pablo Marín Olán. Director de Difusión, Divulgación Científica y Tecnológica

Directorio Divisional

División Académica de Ciencias Básicas

- Dra. Hemicenda Pérez Vidal. Directora
- Dr. Luis Manuel Martínez González. Coordinador de Investigación
- M.C. Abel Cortazar May. Coordinador de Docencia
- Mtro. Santiago Antonio Méndez Pérez. Coordinador de Difusión Cultural y Extensión
- L.Q. Esmeralda León Ramos. Jefa de Investigación

Comité Editorial

- Dr. Carlos Ernesto Lobato García. Editor en Jefe
- Dr. Adib Abiu Silahua Pavón. Gestor Editorial
- Mtra. Claudia Gisela Vázquez Cruz. Editora Asociada. Actuaría
- Mtra. María Hortensia Almaguer Cantú. Editora Asociada. Ciencias de la Computación
- Dr. José Arnold González Garrido. Editor Asociado. Ciencias Farmacéuticas
- Dr. José Luis Benítez Benítez. Editor Asociado. Física
- Mtro. Guillermo Chávez Hernández. Editor Asociado. Geofísica
- Dra. Addy Margarita Bolívar Cimé. Editora Asociada. Matemáticas
- Dra. Nancy Romero Ceronio. Editora Asociada. Química
- Dr. Carlos Mario Morales Bautista (Editor Invitado)

Contenido

	Pag.
Análisis estructural y modelamiento molecular de los receptores de odorante Or4 de mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	1-17
Regulación de la angiogénesis por antioxidantes en el cáncer de mama triple negativo	18-34
Principales alimentos funcionales con efecto hipoglucemiante en Diabetes mellitus	35-45
Bacterias fijadoras de nitrógeno de vida libre provenientes de diferentes rizosferas de mangles	46-57
Contaminación y deficiencia de la calidad por uso de suelos agrícolas: una revisión cualitativa	58-64
Síntesis de Ugi de tres componentes (U-3CR) en presencia de metales de transición. Obtención de N-bencil-2-fenil-2-(fenilamino)acetamida	65-74
Condiciones metamórficas del grafito en el Complejo Metamórfico Paleozoico Esquisto Granjeno	75-81
Determinación el parámetro Vs30 en el Municipio de Teapa, Tabasco	82-86
Problema de control para el modelo básico de la hepatitis C con tratamiento	87-105



Problema de control para el modelo básico de la hepatitis C con tratamiento

Peregrino-Pérez, A^{1*}, Esteva-Peralta, L² Blé-González G¹.

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

²Facultad de Ciencias, UNAM

*alex.pp69@live.com.mx, lesteva@ciencias.unam.mx, gble@ujat.mx

Resumen

En este trabajo planteamos y resolvemos numéricamente el problema de control óptimo para el tratamiento con interferón en un enfermo endémico de hepatitis C que responde a la terapia.

Palabras claves: *Hepatitis C, Control óptimo, Interferón*

Abstract

The problem of optimal control for the treatment with interferon in an endemic patient of hepatitis C is proposed and solved numerically.

Keywords: *Hepatitis C, Optimal control, Interferon*

Recibido: 01 de diciembre 2023. Aceptado: 22 de diciembre de 2023. Publicado: 30 de abril de 2024

1. 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 cáncer de hígado (con un porcentaje mucho menor), ambas de consecuencias mortales [10]. Actualmente, de 130 a 150 millones de personas en todo el mundo son portadoras del VHC (2015).

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. 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, por esto mismo se da el fenómeno de reinfección [18].

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

La determinación de la carga viral oscilante 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 ribavirina, 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 [3, 5, 7, 8, 9, 12, 16]. El modelo precursor en esta área es el de Neumann et al. [16], ellos describen la dinámica del VHC bajo tratamiento con interferón- α mediante un modelo matemático basado en tres compartimentos: hepatocitos sanos, hepatocitos infectados y la carga viral.

La teoría del control se ha utilizado en un gran número de aplicaciones, incluyendo problemas biológicos y económicos. En el caso del VHC, Chakrabarty y Joshi [6] motivados por [7, 16] consideran un modelo para la dinámica del VHC bajo terapia combinada de interferón y ribavirina. Se formula un objetivo funcional para minimizar la carga viral, así como los efectos secundarios del fármaco. El sistema óptimo se resuelve numéricamente para determinar la eficacia óptima de los fármacos. Chakra-barty [4] extendió los resultados en [6] al considerar una forma funcional clínicamente validada de la eficacia del interferón y por lo tanto determinaron la eficacia óptima de la ribavirina. Martin et al. [14] en un artículo reciente examinan un modelo de tres comparaciones para el VHC, con la participación de los susceptibles, infectados crónicamente y los usuarios de drogas inyectables tratadas (CDI). Ellos determinan un programa de tratamiento óptimo durante un período de 10 años teniendo en cuenta varios objetivos biomédicos y económicos. Por último, Ntaganda et al. [15] analizan el papel crucial que juegan los fármacos en el control de las enfermedades del VHC a través de un modelo bicompartamental tal que los controles son esos fármacos.

En este trabajo se da un régimen de tratamiento óptimo, que consiste en reducir la carga viral, el costo del tratamiento y los efectos secundarios derivados de la medicación. Para este fin, tomamos el modelo formulado en [16] como una base para aplicar la teoría de control óptimo.

El documento está organizado de la siguiente manera: En la sección 2 presentamos las ecuaciones del modelo estudiado por Alavez-Ramirez et al [1]. En las secciones 3 y 4 se incluye tratamiento al modelo y se formula el problema de control óptimo. También se demuestra la existencia y unicidad del problema de control. Los resultados numéricos se muestran en la sección 5, y finalmente las conclusiones se presentan en la sección 6.

2. Planteamiento del modelo

El modelo matemático para la dinámica del VHC estudiado en Neumann et al [16] está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

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



- $H_s(t)$ es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo t (células/mm³). Éstas se generan a una tasa constante β_s y mueren a una tasa per cápita μ_s .
 - $H_i(t)$ es la población de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado en el tiempo t (células/mm³). 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 cápita μ_v . Dado que los hepatocitos infectados H_i mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que $\mu_i \geq \mu_s$.
- El conjunto donde el sistema (1) tiene sentido biológico como se muestra en [1] está dado por

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

donde $H_M = \frac{\beta_s}{\mu_s}$ es la población máxima de hepatocitos en el hígado de un individuo sano y $V_M = \frac{\rho H_M}{\mu_v}$ es la máxima carga viral que una persona puede soportar. El siguiente resultado está desarrollado por Alavez-Ramírez et al. [1].

Teorema 1.1. Tomando $R_0 = \frac{\beta_s k p}{\mu_i \mu_s \mu_v}$ y $\mu_i \geq \mu_s$, se tiene

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

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

el cual es local asintóticamente estable.

3. Planteamiento del problema de control

En esta sección consideremos el modelo básico dado por el sistema (1) pero ahora, introducimos tratamiento con interferón para obtener el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - k H_s V - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= k H_s V - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1 - u) p H_i - \mu_v V, \end{aligned} \tag{2}$$

donde $0 \leq u \leq 1$ representa la eficacia del tratamiento en bloquear la liberación de nuevos viriones. Por ejemplo, $u = 0.9$ representa una eficacia del 90 % del tratamiento.

Se tiene un resultado análogo al teorema 1.1.



La aportación en este trabajo es el planteamiento y solución del problema de control dado por el tratamiento. para este propósito, 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

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

Así, resolver el problema de control óptimo consiste en minimizar el funcional de costo

$$J[u] = \frac{1}{2} \int_0^T [C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + Ru^2(t)] dt. \quad (3)$$

sujeto al sistema (2), con las condiciones iniciales

$$H_s(0) = H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \quad u \in \mathcal{U} \quad (4)$$

donde

$$\mathcal{U} = \{u : [0, T] \rightarrow [0, 1]: u \text{ es continua}\}.$$

3.1 Existencia del control óptimo

En esta sección se dan condiciones suficientes para la existencia de un control óptimo.

Teorema 2.1. Consideremos el problema de control planteado con \mathcal{L} continua. Se satisfacen las siguientes condiciones:

1. El conjunto de pares admisibles \mathcal{F} es diferente del conjunto vacío.
2. \mathcal{U} es convexo y cerrado.
3. El sistema (2) se puede escribir como $\dot{x} = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u$.
4. \mathcal{L} es convexo en \mathcal{U} .
5. Existen constantes $c_1, c_2 > 0$ y $\beta > 1$ tales que

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



Demostración

Como las soluciones del sistema (2) son acotadas y sus coeficientes son acotados, podemos usar un resultado de Lukes ([13], 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 la condición 1 se tiene.

Claramente \mathcal{U} es convexo y acotado por definición, así que la condición 2 se cumple directamente.

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

Para probar la condición 3 notemos que el sistema (2) 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 la condición 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

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

En base a un resultado general dado en Fleming and Rishun ([11], teorema 4.1 y su corolario p. 68–69) las condiciones 1-5 en el teorema anterior, garantizan la existencia de un control óptimo u^* que minimiza a $J[u]$. Este resultado prueba el siguiente

Corolario 2.2. Consideremos el problema de control planteado con \mathcal{L} continua. Existe un control u^* que minimiza la funcional de costo $J[u]$.

3.2 Caracterización del control óptimo

Como ya probamos que existe un par óptimo (x, u^*) , usaremos el principio de Pontryagin [11], para dar una caracterización de u^* .

Teorema 2.3. Dado el control óptimo u^* asociado al problema dado por 3, 4, y la solución óptima de (2), existen funciones $\lambda_i(t)$, $i = 1, 2, 3$ continuamente diferenciables, que satisfacen

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 &= \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= C_1 H_i + \lambda_2 \mu_i H_i - \lambda_3 (1 - u^*)p, \end{aligned} \tag{5}$$



$$\dot{\lambda}_3 = C_2V + \lambda_1kH_s - \lambda_2kH_s + \lambda_3\mu_v,$$

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

Además, u^* satisfice

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

Demostración.

El Hamiltoniano asociado al problema de control es

$$\begin{aligned} H(x(t), u(t), \lambda(t)) = & \frac{1}{2} [C_1H_i^2(t) + C_2V^2(t) + Ru^2(t)] \\ & + \lambda_1[\beta_s - kH_sV - \mu_sH_s] + \lambda_2[kH_sV - \mu_iH_i] \\ & + \lambda_3[(1-u)pH_i - \mu_vV] - v_1u - v_2(1-u), \end{aligned}$$

Donde $v_1(t), v_2(t) \geq 0$ son multiplicadores de penalización que garantizan que $u \in [0, 1]$ y satisfacen $v_1u^* = 0, v_2(1-u^*) = 0$.

Por el teorema de Pontryagin [17], se tiene que

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 &= -\frac{\partial H}{\partial H_s} \lambda_1kV + \lambda_1\mu_s - \lambda_2kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= -\frac{\partial H}{\partial H_i} - C_1H_i + \lambda_2\mu_iH_i - \lambda_3(1-u^*)p, \\ \dot{\lambda}_3 &= -\frac{\partial H}{\partial H_s} - C_2V + \lambda_1kH_s - \lambda_2kH_s + \lambda_3\mu_v, \end{aligned}$$

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

$$Ru^* - \lambda_3pH_i - v_1 + v_2 = 0.$$

Así que

$$u^* = \frac{p\lambda_3H_i + (v_1 - v_2)}{R}.$$

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 2.3.

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1-u)pH_i - \mu_v V, \\ \dot{\lambda}_1 &= \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= C_1 H_i + \lambda_2 \mu_i H_i - \lambda_3 (1-u^*)p, \end{aligned} \tag{6}$$



$$\begin{aligned}\dot{\lambda}_3 &= C_2 V + \lambda_1 k H_s - \lambda_2 k H_s + \lambda_3 \mu_v, \\ u^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p \lambda_3(t) H_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\}, \\ H_s(0) &= H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \lambda_i(T) = 0, i = 1, 2, 3.\end{aligned}$$

3.3 Unicidad del control óptimo

Para probar la unicidad del control óptimo, utilizaremos el hecho de que las soluciones del sistema (2) y las ecuaciones adjuntas, las cuales dependen de las variables de estado y el control, también están acotadas.

Teorema 2.4. Para T suficientemente pequeña, las soluciones acotadas del sistema de optimalidad (6) 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

$$\begin{aligned}H_s(t) &= e^{mt} h(t), & H_i(t) &= e^{-mt} q(t), & V(t) &= e^{-mt} g(t), \\ \lambda_1(t) &= e^{-mt} w(t), & \lambda_2(t) &= e^{-mt} r(t), & \lambda_3(t) &= e^{-mt} j(t), \\ \bar{H}_s(t) &= e^{mt} \bar{h}(t), & \bar{H}_i(t) &= e^{mt} \bar{q}(t), & \bar{V}(t) &= e^{mt} \bar{g}(t), \\ \bar{\lambda}_1(t) &= e^{-mt} \bar{w}(t), & \bar{\lambda}_2(t) &= e^{-mt} \bar{r}(t), & \bar{\lambda}_3(t) &= e^{-mt} \bar{j}(t),\end{aligned}\tag{7}$$

Adicionalmente sean

$$\begin{aligned}u^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p \lambda_3(t) H_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\}, \\ u^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p \lambda_3(t) \bar{H}_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\},\end{aligned}\tag{8}$$

los controles óptimos asociados a los sistemas de optimalidad.

Sustituyendo las expresiones (7) en las ecuaciones del sistema de optimalidad (6), se obtiene que

$$\begin{aligned}\dot{h} + mh &= e^{-mt} \beta_s - ke^{mt} hg - \mu_s h, \\ \dot{q} + mq &= ke^{mt} hg - \mu_i q, \\ \dot{g} + mg &= p(1 - u^*)q - \mu_v g, \\ \dot{w} - mw &= ke^{mt} wg + \mu_s w - ke^{-mt} rg, \\ \dot{r} - mr &= C_1 e^{2mt} q + e^{mt} r q - p(1 - u^*)j, \\ j - mj &= C_2 e^{2mt} g + ke^{mt} wh - ke^{mt} rh + \mu_v j, \\ \dot{\bar{h}} + m\bar{h} &= e^{-mt} \beta_s - ke^{mt} \bar{h} \bar{g} - \mu_s \bar{h}, \\ \dot{\bar{q}} + m\bar{q} &= ke^{mt} \bar{h} \bar{g} - \mu_i \bar{q}, \\ \dot{\bar{g}} + m\bar{g} &= p(1 - u^*)\bar{q} - \mu_v \bar{g}, \\ \dot{\bar{w}} - m\bar{w} &= ke^{mt} \bar{w} \bar{g} + \mu_s \bar{w} - ke^{-mt} \bar{r} \bar{g},\end{aligned}\tag{9}$$



$$\begin{aligned}\dot{r} - m\bar{r} &= C_1 e^{2mt} \bar{q} + e^{mt} \bar{r} \bar{q} - p(1 - u^*) \bar{j}, \\ \dot{j} - m\bar{j} &= C_2 e^{2mt} \bar{g} + k e^{mt} \bar{w} \bar{h} - k e^{mt} \bar{r} \bar{h} + \mu_v \bar{j},\end{aligned}$$

Adicionalmente por las expresiones para u^* y \bar{u}^* dadas en (8), 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 , obteniendo las siguientes integrales

$$\frac{1}{2} [h - \bar{h}]^2(T) + m \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt = -k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(h - \bar{h}) dt \quad (10)$$

$$-\mu_s \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt,$$

$$\frac{1}{2} [q - \bar{q}]^2(T) + m \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt = -k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(q - \bar{q}) dt \quad (11)$$

$$-\mu_s \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt,$$

$$\frac{1}{2} [g - \bar{g}]^2(T) + m \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt = p \int_0^T (u^* - \bar{u}^*)(q - \bar{q})(g - \bar{g}) dt \quad (12)$$

$$-\mu_s \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt,$$

$$\frac{1}{2} [w - \bar{w}]^2(0) + m \int_0^T (w - \bar{w})^2 dt = -k \int_0^T e^{mt} (wg - \bar{w}\bar{g})(w - \bar{w}) dt \quad (13)$$

$$-k \int_0^T e^{mt} (rg - \bar{r}\bar{g})(w - \bar{w}) dt$$

$$-\mu_s \int_0^T (w - \bar{w})^2 dt,$$

$$\frac{1}{2} [r - \bar{r}]^2(0) + m \int_0^T (r - \bar{r})^2 dt = C_1 \int_0^T e^{2mt} (q - \bar{q})(r - \bar{r}) dt \quad (14)$$

$$- \int_0^T e^{mt} (rq - \bar{r}\bar{q})(r - \bar{r}) dt$$

$$+ p \int_0^T (u^* - \bar{u}^*)(j - \bar{j}) dt,$$



$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2}[j - \bar{j}]^2(0) + m \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt &= C_2 \int_0^T e^{2mt} (g - \bar{g})(j - \bar{j}) dt \\
 &\quad - k \int_0^T e^{mt} (wh - \bar{w}\bar{h})(j - \bar{j}) dt \\
 &\quad - k \int_0^T e^{mt} (hr - \bar{h}\bar{r})(j - \bar{j}) dt \\
 &\quad - \mu_v \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt.
 \end{aligned} \tag{15}$$

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 (6) 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

$$\begin{aligned}
 \int_0^T (u - \bar{u})^2 dt &= \frac{p^2}{R^2} \int_0^T (qj - \bar{q}\bar{j})^2 dt \\
 &= \int_0^T [q^2(j - \bar{j})^2 - 2q\bar{j}(j - \bar{j})(q - \bar{q}) + \bar{j}^2(q - \bar{q})^2] dt \\
 &\leq \frac{p^2}{R^2} [H_M^2 \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt - 2N_3 H_M \int_0^T (j - \bar{j})(q - \bar{q}) dt \\
 &\quad + N_3^2 \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt].
 \end{aligned} \tag{16}$$

Dado que para dos funciones continuas f, g se cumple

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

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

$$\begin{aligned}
 \int_0^T (u - \bar{u})^2 dt &\leq \frac{p^2 H_M}{R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (j - \bar{j})^2 dt \\
 &\quad + \frac{p^2 N_3}{R^2} (H_M + N_3) \int_0^T (q - \bar{q})^2 dt.
 \end{aligned} \tag{17}$$

De forma similar se obtienen las estimaciones de los lados derechos de las ecuaciones (10)-(15). Mostramos aquí, una de ellas



$$k \int_0^T e^{mt} (hg - \bar{h}\bar{g})(h - \bar{h}) dt \leq ke^{mT} \left(\frac{H_M}{2} + V_M \right) \int_0^T (h - \bar{h})^2 dt + \frac{ke^{mT}H_M}{2} \int_0^T (g - \bar{g})^2 dt, \quad (18)$$

Combinando todas las ecuaciones integrales (10)-(15), junto con sus estimaciones y realizando los cálculos se obtiene

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

Agrupando los términos cuadráticos, finalmente obtenemos

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



donde D_1 y D_2 dependen de los coeficientes y cotas de las variables de estado y sus adjuntas. Tanto D_1 como D_2 son expresiones muy largas por esta razón omitimos escribirlas de forma explícita.

La expresión anterior implica que

$$m - (D_1 e^{mT} - D_2) \int_0^T \left[(h - \bar{h})^2 + (q - \bar{q})^2 + (g - \bar{g})^2 + (w - \bar{w})^2 + (r - \bar{r})^2 + (j - \bar{j})^2 \right] dt \leq 0. \quad (19)$$

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

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

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

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

Por lo tanto, de la desigualdad dada por (19), concluimos que la expresión dentro de la integral tiene que ser cero. Así que $h = \bar{h}$, $q = \bar{q}$, $g = \bar{g}$, $w = \bar{w}$, $r = \bar{r}$, $j = \bar{j}$. En consecuencia tenemos que $u^* = \bar{u}^*$ y se prueba el teorema.

4. Resultados numéricos

Para realizar la simulación, 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) 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 las 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 [2, 16]. Además, se utiliza $u^* < 1$ ya que las observaciones biomédicas indican que una eficacia del 100 % es poco probable.



JOURNAL OF BASIC SCIENCES

Parámetro	Valor
β_s	100
ρ	200
k	0.00003
μ_s	0.02
μ_i	5
μ_v	5
C_1	0.1
C_2	0.1
R	0.001

Tabla 1. Parámetros para la estimación de u^* . En este caso $R_0=1.2$.

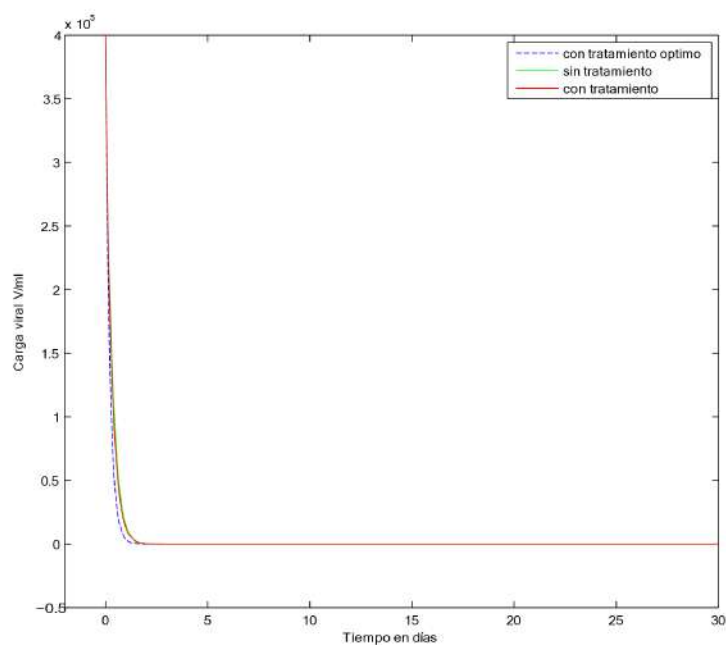
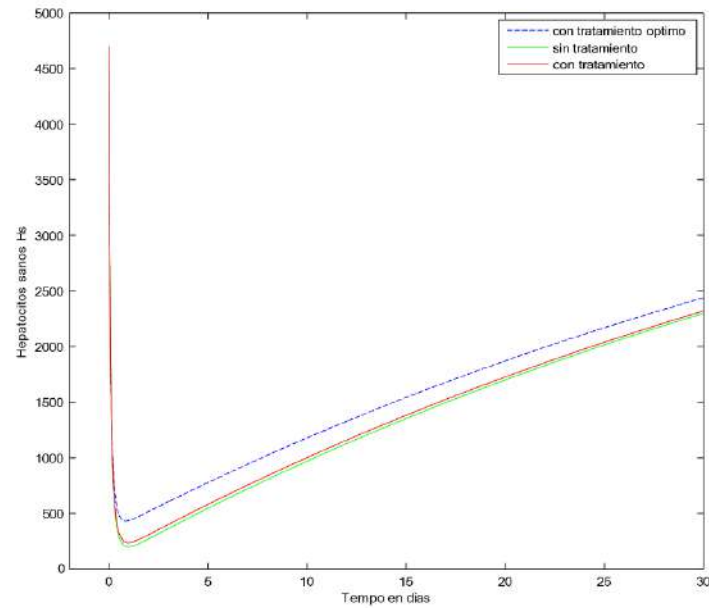
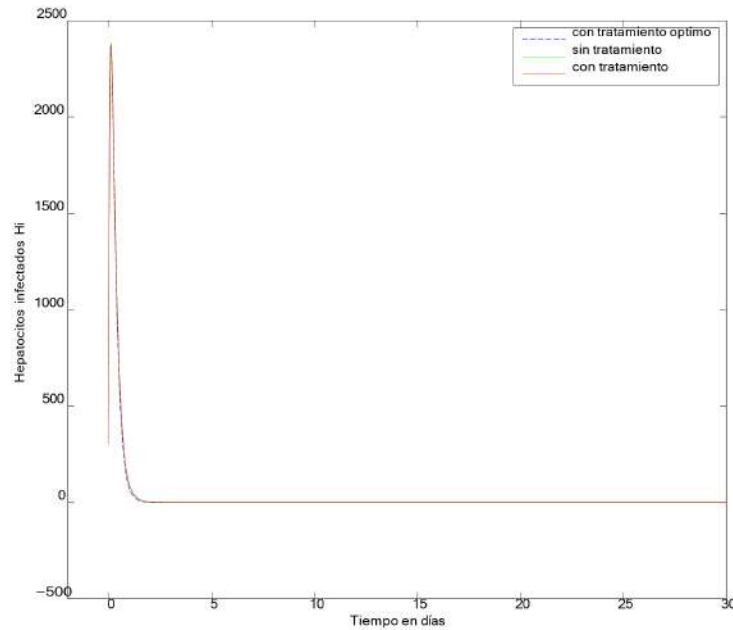


Figura 1. Dinámica de la carga viral sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. En este caso $R_0 = 1.2$ y la eficacia del interferón es $u = 0.2$.



(a) Hepatocitos sanos



(b) Hepatocitos infectados

Figura 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 $u=0.2$.

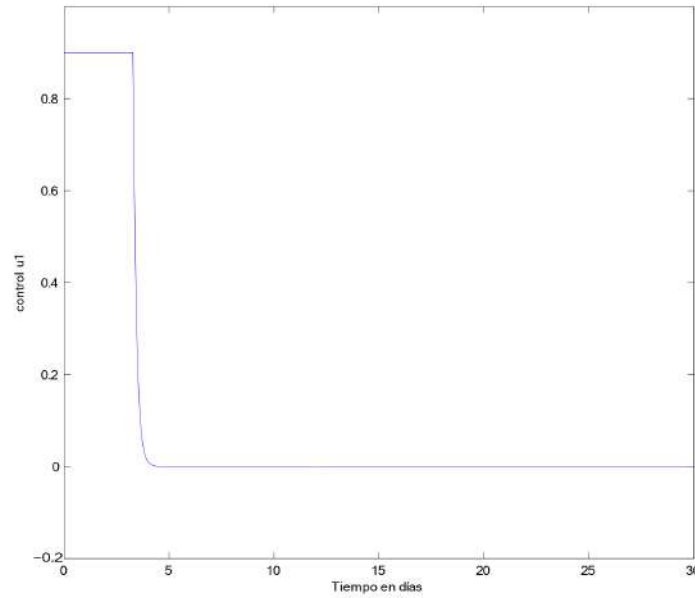
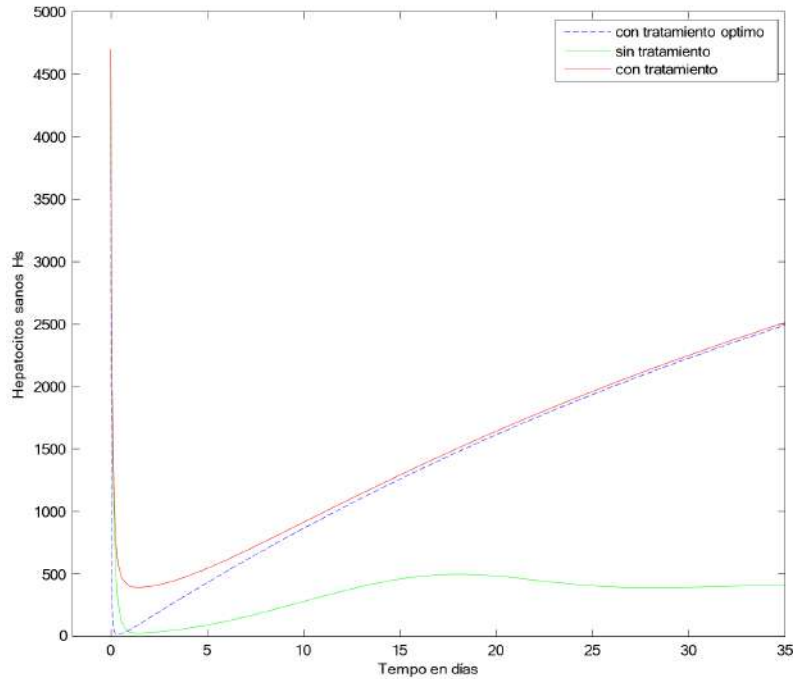


Figura 3. Comportamiento del control óptimo. Para $R_0 = 1.2$ y eficacia del interferón $u = 0.2$.

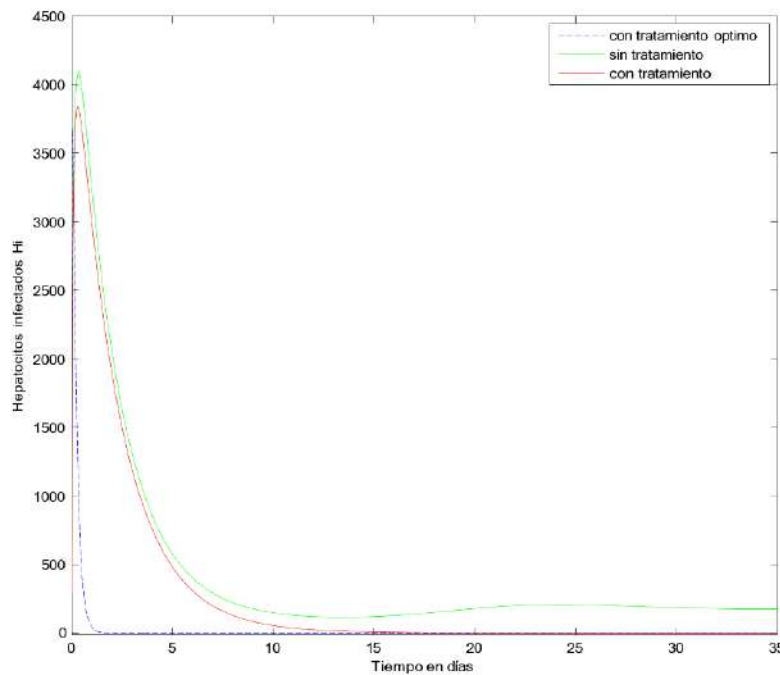
Considerando ahora los parámetros

Parámetro	Valor
β_s	100
p	200
k	0.00009
μ_s	0.02
μ_i	5
μ_v	5
C_1	0.1
C_2	0.1
R	0.001

Tabla 2. Parámetros para la estimación de u^* . Para este caso $R_0 = 3.6$.



(a) Hepatocitos sanos



(b) Hepatocitos infectados

Figura 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 $u=0.75$.

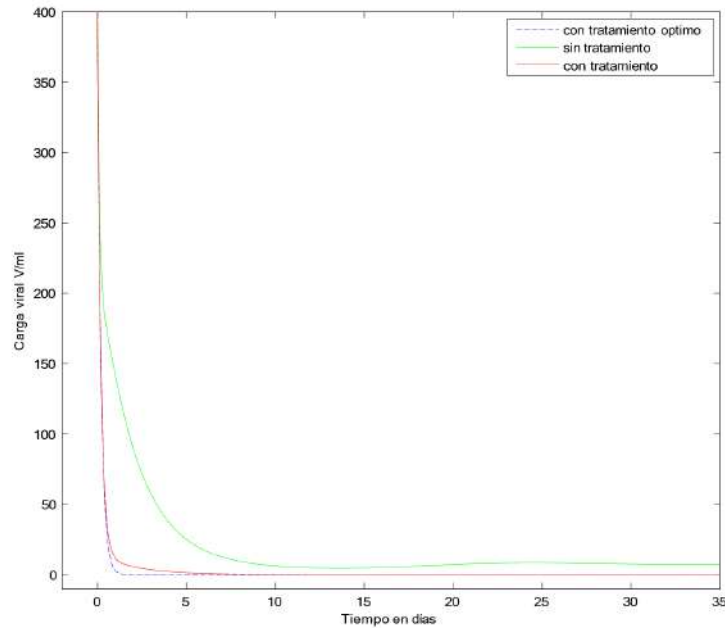


Figura 5. Dinámica de la carga viral sin tratamiento, con tratamiento y control óptimo del tratamiento. Para $R_0 = 3.6$ eficacia del interferón $u = 0.75$.

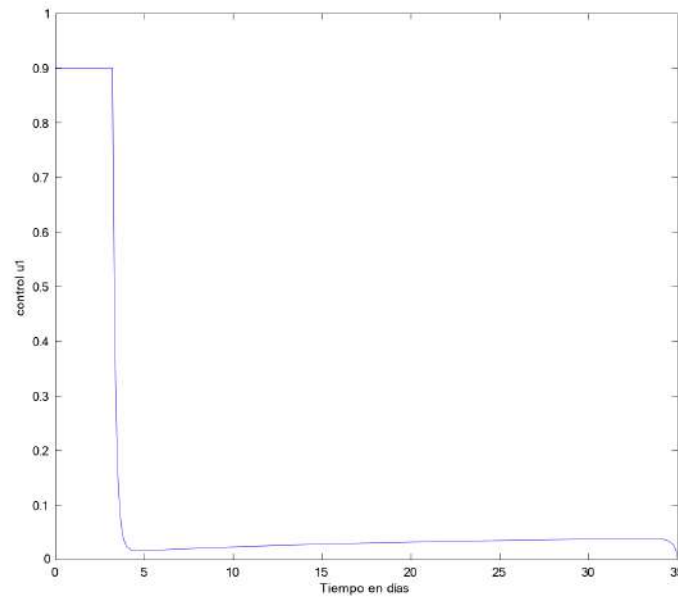


Figura 6. Comportamiento del control óptimo. Para el caso $R_0 = 3.6$, y eficacia del interferón $u = 0.75$.

5. Conclusiones

En este trabajo 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



[16] 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 minimizar el costo del tratamiento y los efectos secundarios de éste.

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 [16].

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 las figuras 1 y 2 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 sí 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 4 y 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. Por otro lado, 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 último, se observa que en las simulaciones para valores de R_0 mayores, se presentan diferencias más notables entre las variables de estado con y sin tratamiento, esto debido a que la severidad de la infección es mayor.

6. Referencias

- [1] Alavez J, Fuentes J.L, y López J. (2011). Noninvasive Monitoring of Hepatic Damage from Hepatitis C virus Infection Computational and Mathematical Methods in Medicine, 1-13.
- [2] Avendaño R, Esteva L, Flores J.A, Fuentes Allen J.L, Gómez J, López Estrada JE. (2002). A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C. Journal of Theoretical Medicine 4, 109-118.
- [3] Banerjee S, Keval R, Gakkhar S. (2013). Modeling the dynamics of Hepatitis C virus with combined antiviral drug therapy: Interferon and Rivavirin. Mathematical Biosciences 245, 235-248.
- [4] S.P. Chakrabarty. (2009). Optimal Efficacy of Ribavirin in the Treatment of Hepatitis C, Optimal Control Applications and Methods, 30, 594-600.
- [5] Crotty S, Cameron C.E, Andino R. (2001). RNA virus error catastrophe: Direct molecular test by using ribavirin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 6895-6900.



- [6] S.P. Chakrabarty, H.R. Joshi. (2009). Optimally Controlled Treatment Strategy Using Interferon and Ribavirin for Hepatitis C, *J. of Biological Systems*, 17, 97- 110.
- [7] Dixit N.M, Layden-Almer J.E, Layden T.J, Perelson A.S. (2004). Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 432, 922-924.
- [8] Dahari H, Lo A, Ribeiro R.M, Perelson A.S. (2007). Modeling hepatitis C virus dynamics: liver regeneration and critical drug efficacy. *Journal of Theoretical Biology* 247, 371-381.
- [9] Dahari H, Ribeiro R.M, Perelson A.S. (2007) Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology* 46, 16-21.
- [10] Emilio J. (2008). *Hepatitis C virus disease, Immunobiology and Clinical applications*. Springer.
- [11] Fleming W, Rishel R. (1975). *deterministic and Stochastic Optimal Controls*. Springer- Verlag.
- [12] Keval R, Banerjee S, Gakkhar S. (2012) Dynamics of Hepatitis C virus (HCV) infection with Gompertzian proliferation. *Procedia Engineering* 38, 2453-2462
- [13] Lukes L.D. (1982). *it Differential Equations: Classical to Controlled*, Math. Sci. Eng., Vol. 162., Academic Press, New York,.
- [14] N.K. Martin, B. Ashley, A.B. Pitcher, P. Vickerman, A. (2011). Vassal, and M. Hickman, Optimal Control of Hepatitis C Antiviral Treatment Programme Delivery for Prevention amongst a Population of Injecting Drug Users, *PLoS ONE*, 6 , e22309.
- [15] Ntaganda, J.M. Haggard, M.S.D. and Mampassi, B. (2015). Logic Strategy for Solving an Optimal Control Problem of Therapeutic Hepatitis C Virus Dynamics, *O. J. of Applied Sciences*, 5, 527-541.
- [16] Neumann A.U, Lam N.P, Dahari H, Gretch D.R, Wiley T.E. (1998). Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy, *Science* 282, 103-107.
- [17] Pontryagin L.S, Boltyanskii V. G, Gamkrelidze R. V, and Mishchenko E.F. (1962). *The mathematical theory of optimal process*, Traslated from de Russian by K. N. Trilogoff, edited by L.W. Neustadt. Interscience Publisher John Wiley and Sons, inc. New York-London.
- [18] Roson ,H.R.. (2011). Clinical practice cronic hepatitis C infection, *The New England Journal of Medicine*, 364 (25), 2429-2438.