

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.38.3.5](https://doi.org/10.17488/RMIB.38.3.5)

Modelo Matemático de VIH bajo la Administración de un Antirretroviral

HIV Mathematical Model considering Antiretroviral Administration

S. A. Cruz-Langarica¹, P. A. Valle-Trujillo¹, L. N. Coria-De Los Ríos¹, A. Sotelo-Orozco¹, C. Plata-Ante¹

¹Instituto Tecnológico de Tijuana

RESUMEN

En este trabajo se propone un modelo matemático consistente de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución del VIH en un individuo seropositivo y el efecto de un antirretroviral en el proceso de replicación del virus en las células T CD4⁺. Con el propósito de determinar la efectividad del medicamento en el largo plazo se analizan los casos con y sin el tratamiento antirretroviral para observar el efecto en la población de células T CD4⁺ sanas e infectadas. Con el modelo matemático propuesto se encuentra un caso en el cual el tratamiento antirretroviral permite mantener una concentración de T CD4⁺ no infectadas clínicamente saludable en el organismo. Mediante la aplicación del método de Conjuntos Compactos Invariantes se establecen los límites máximos para las poblaciones de células sanas e infectadas, así como la concentración del VIH libre en el organismo. Finalmente, se realizan simulaciones numéricas para ilustrar los resultados en el plano temporal, se grafican las soluciones del sistema y los límites superiores obtenidos, estos permiten observar el valor máximo que pueden llegar a alcanzar las poblaciones de células sanas, las infectadas y la concentración de VIH en el torrente sanguíneo.

PALABRAS CLAVE: Modelo matemático; EDO; VIH; Antirretroviral; Simulación.

ABSTRACT

In this work, we present a proposal of a mathematical model of four ordinary differential equations that describe the evolution of HIV in an HIV-positive individual and the effect of an antiretroviral in the process of virus replication in CD4⁺ T cells. In order to determine the long-term effectiveness of the drug, the cases with and without antiretroviral treatment are analyzed to observe the effect on the population of healthy and infected CD4⁺ T cells. With our mathematical model, we are able to obtain a case where the antiretroviral allows a clinically healthy concentration of uninfected CD4⁺ T cells. Additionally, by applying the Compact Invariant Sets method we determine maximum values for the concentration of free HIV and both cells populations, healthy and infected. Finally, we perform numerical simulations in order to illustrate our results in the temporal plane, we plot the solutions of the system and their corresponding upper bounds, the latter allow us to define the maximum values of the HIV concentration in the bloodstream and the infected and healthy cells populations.

KEYWORDS: Mathematical model; ODE; HIV; Antiretroviral; Simulation.

Correspondencia

DESTINATARIO: Samara Andrea Cruz Langarica
INSTITUCIÓN: Instituto Tecnológico de Tijuana
DIRECCIÓN: Calzada Del Tecnológico S/N,
Fraccionamiento Tomas Aquino, C.P. 22414, Tijuana,
Baja California, México
CORREO ELECTRÓNICO: samara.cruz17@tectijuana.edu.mx

Fecha de recepción:

30 de mayo de 2017

Fecha de aceptación:

12 de agosto de 2017

INTRODUCCIÓN

El VIH o Virus de Inmunodeficiencia Humana es un lentivirus que ataca al sistema inmunológico de las personas, debilitándolo y haciéndoles vulnerables ante una serie de infecciones que aparecen debido a que las defensas inmunitarias son insuficientes. El sistema inmunológico se considera deficiente cuando la cantidad de linfocitos T CD4⁺ está por debajo de 500 células/mm³ y se vuelve incapaz de cumplir su función de lucha contra infecciones y enfermedades oportunistas [1].

Un individuo infectado de VIH es conocido como una persona seropositiva; gracias a los adelantos recientes en el acceso al tratamiento con antirretrovirales, las personas seropositivas pueden vivir más tiempo y en mejor estado de salud. Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha confirmado que el tratamiento con antirretrovirales ayuda a disminuir la probabilidad de transmisión del VIH. Si una persona con VIH no recibe tratamiento a tiempo, su condición pasará a ser denominada SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana) que es el estado de la infección por el VIH y se identifica principalmente por bajos niveles de defensas [2].

En el mundo existen alrededor de 34.2 millones de personas infectadas por VIH, de las cuales la mayoría vive en zonas de bajos recursos, desinformadas, con baja o nula sanidad y carecen de atención médica de calidad. De acuerdo con las estadísticas del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y SIDA (CENSIDA), en México existen 180,000 personas con VIH, de las cuales el 50% no tenían noción de ser portadoras del virus sino hasta llegar a una etapa avanzada de la enfermedad. Dentro del país, Baja California ocupa el cuarto lugar nacional con mayor número de población infectada del VIH, que de acuerdo con el CENSIDA reporta una tasa de 272.2 personas infectadas por cada 100,000 habitantes [3].

Cabe destacar que se podría evitar un número significativo de muertes si se recurriera al uso constante de antirretrovirales; en el país tan solo 57,073 del total de

personas infectadas toma regularmente el medicamento, que según la Secretaría de Salud tiene un costo anual de \$44,997 pesos por persona y se proporciona por algunas instituciones de salud pública de manera gratuita. A finales del año 2014, 14.9 millones de personas recibieron terapia antirretrovírica en todo el mundo, lo que representa el 40% de los 36.9 millones de personas que viven con VIH [3].

Con el propósito de comprender la compleja dinámica del VIH, los biólogos y matemáticos han recurrido al modelizado matemático como una herramienta para obtener información acerca de la relación entre la respuesta del sistema inmunológico, el virus libre en el organismo y la aplicación de tratamientos. Algunos modelos se diseñan con datos experimentales y resultados clínicos, en la literatura se encuentran diversas publicaciones, por ejemplo [4-7].

La Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) es un método que permite analizar la dinámica global de modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. El método fue propuesto por Krishchenko [8] y optimizado por Krishchenko y Starkov [9]. Recientemente se ha utilizado para el análisis de sistemas biológicos [10-12] y en esta investigación se utiliza como base para modelizar un sistema biológico que describe la evolución del VIH bajo tratamiento antirretroviral.

El trabajo se organiza de la siguiente manera, en la siguiente sección se presenta la teoría correspondiente al método de LCCI. Después, se muestra el modelo matemático desarrollado para describir la dinámica del VIH bajo tratamiento antirretroviral. En la sección que le sigue se aplica el método de LCCI para determinar los límites superiores de cada variable del modelo matemático. En la sección subsecuente se ilustran los resultados al graficar las soluciones del modelo matemático propuesto y los límites de localización. Finalmente, se muestran las conclusiones del trabajo desarrollado.

METODOLOGÍA

Método de localización de conjuntos compactos invariantes

El método de LCCI se utiliza para determinar un dominio en R^n en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema específico, estos conjuntos pueden ser: órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas, ciclos límite, puntos de equilibrio y atractores caóticos. La importancia del método radica en que el análisis es útil para conocer la dinámica del sistema en el largo plazo. Su característica principal consiste en que es un método estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de realizar la integración numérica del sistema de ecuaciones diferenciales.

A continuación, se describirán los teoremas, notaciones y definiciones básicas utilizadas. Considere un sistema no lineal de la forma:

$$\dot{x} = f(x); \quad (1)$$

donde f es una función vectorial continua para un C^∞ y $x \in R^n$ es el vector de estados. Sea $h(x): R^n \rightarrow R$, la cual es llamada función localizadora y no es la primera integral de (1), entonces, por $h|_B$ se denota la restricción de h a un conjunto $B \subset R^n$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in R^n \mid L_f h(x) = 0\}$, donde $L_f h$ es la derivada Lie de (1) y está dada por: $L_f h = (\partial h / \partial x) f(x)$. Además, se define

$$h_{inf} = \inf\{h(x) \mid x \in S(h)\};$$

$$h_{sup} = \sup\{h(x) \mid x \in S(h)\}.$$

A continuación, se definirán el Teorema General de LCCI y el Teorema Iterativo.

Teorema 1. Vea [8,9]. Cada conjunto compacto invariante I de (1) está contenido en el conjunto de localización

$$K(h) = \{h_{inf} \leq h(x) \leq h_{sup}\}.$$

Un refinamiento del conjunto de localización $K(h)$ puede realizarse con el uso del teorema iterativo que dice:

Teorema 2. Vea [8,9]. Sea $h_m(x), m = 0, 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones de clase infinitamente diferenciable. Los conjuntos

$$K_0 = K(h_0), K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, \quad m > 0,$$

con

$$K_{m-1,m} = \{x: h_{m,inf} \leq h_m(x) \leq h_{m,sup}\},$$

$$h_{m,sup} = \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

$$h_{m,inf} = \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

contienen cualquier conjunto compacto invariante del sistema (1) y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots.$$

Este método ya se ha aplicado en con otras teorías de estabilidad para analizar modelos matemáticos de sistemas biológicos que describen la evolución del cáncer, la respuesta del sistema inmunológico y el efecto de tratamientos como la quimioterapia e inmunoterapia [10-12].

Modelo matemático de VIH con acción de antirretrovirales

En esta sección se describe el modelo matemático del VIH con acción de antirretrovirales. Las Ecuaciones (2)-(4) describen el proceso de replicación del VIH en células sanas de dos formas. La primera de manera directa por parte del VIH libre en el organismo y la segunda de manera indirecta, mediante la interacción entre células infectadas y células sanas [6], dicha dinámica se describe mediante las siguientes tres ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:

$$\dot{T} = s + r_2 T \left(1 - \frac{T+I}{m}\right) - \mu_T T - k_2 TV - k_3 TI, \quad (2)$$

$$\dot{I} = k_2TV + k_3TI - \mu_1I, \quad (3)$$

$$\dot{V} = q\mu_1I - \delta V. \quad (4)$$

Al considerar lo anterior, se propone una modificación al modelo que consiste en la adición de una ecuación que representa el efecto del tratamiento antirretroviral en el proceso de replicación del VIH [3]. El nuevo modelo se define mediante las siguientes cuatro ecuaciones:

$$\dot{T} = s + r_2T \left(1 - \frac{T+I}{m}\right) - \mu_T T - k_2TV - k_3TI, \quad (5)$$

$$\dot{I} = k_2TV + k_3TI - \mu_1I - \mu_{1X}IX, \quad (6)$$

$$\dot{V} = q\mu_1I - \delta_X V, \quad (7)$$

$$\dot{X} = -\gamma X + A_X. \quad (8)$$

La Ecuación (5) modeliza la concentración de células sanas en el sistema; el parámetro s indica la producción de manera natural de linfocitos T CD4⁺ por el sistema inmunológico. El crecimiento de la población de estos linfocitos se representa mediante la ley de crecimiento logístico, con una tasa de crecimiento r_2 y una carga máxima de m , estos tienen una muerte natural dada por μ_T y su población disminuye por la interacción con el VIH y las células infectadas a una tasa dada por k_2 y k_3 , respectivamente.

La Ecuación (6) describe la evolución de las células infectadas por el VIH y su interacción con células sanas a una tasa dada por k_2 y k_3 respectivamente. La replicación del virus por las células infectadas produce una lisis celular con una tasa dada por μ_1 .

La Ecuación (7) representa la concentración de VIH que circula libre en el torrente sanguíneo donde q representa el número total de partículas de virus producidas por una célula infectada durante su tiempo de vida y el parámetro δ_X define la capacidad de los antirretrovirales en conjunto con el sistema inmune para

eliminar las partículas de VIH que se encuentran libres en el sistema, el valor de este parámetro se determina con un aumento porcentual debido a la acción del tratamiento en la eliminación de las partículas del virus.

La Ecuación (8) describe la dinámica del tratamiento antirretroviral [3]; el parámetro γ determina la duración del efecto antirretroviral en el sistema, asumiendo que la ingesta del mismo se realiza diariamente [33]. La concentración de medicamento ingerida por el paciente se define mediante el parámetro A_X cuyo valor depende de datos personales como peso, altura, tiempo de la infección, edad y nivel de células no infectadas, entre los más importantes.

TABLA 1. Descripción, valores y unidades de los parámetros del sistema (5)-(8).

Parámetro	Descripción	Valores y unidades
s	Tasa de creación de nuevos linfocitos T CD4 ⁺	5 día ⁻¹ mm ⁻³
r_2	Tasa de crecimiento de linfocitos T CD4 ⁺	0.3 día ⁻¹
m	Número total de linfocitos T CD4 ⁺	1500 mm ⁻³
k_2	Tasa a la que el virus libre infecta las células sanas	2.4 x 10 ⁻⁵ día ⁻¹ mm ⁻³
μ_T	Tasa de muerte natural de linfocitos T CD4 ⁺	0.02 día ⁻¹
k_3	Tasa a la que una célula dañada infecta a otra	2 x 10 ⁻⁵ día ⁻¹ mm ⁻³
μ_1	Lisis de las células infectadas producida por la replicación del virus	0.24 día ⁻¹
q	Número total de partículas de virus producidas por una célula infectada	400 día ⁻¹
δ	Capacidad del sistema inmunológico para aniquilar las partículas de VIH	3 día ⁻¹
μ_{1X}	Lisis de las células infectadas producida por los antirretrovirales	0.05 día ⁻¹
δ_X	Capacidad de los antirretrovirales para aniquilar las partículas de VIH	5.7 día ⁻¹
γ	Duración del efecto de los antirretrovirales en el cuerpo humano	0.9 día ⁻¹
A_X	Concentración de los antirretrovirales	0.5 mg día ⁻¹

En la Tabla 1 se presenta la descripción, valores y unidades de cada parámetro del sistema (5)-(8). Estos valores son presentados por Lou *et. al.* [6].

Adicionalmente, cabe destacar que la dinámica del modelo matemático de VIH con acción de antirretrovirales (5)-(8) se localiza en el ortante no negativo [14] definido como sigue:

$$R_{+,0}^4 = \{T(t) \geq 0, I(t) \geq 0, V(t) \geq 0, X(t) \geq 0\}.$$

Localización de conjuntos compactos invariantes para el modelo matemático (5)-(8)

En esta sección se muestra el análisis matemático necesario para obtener un dominio compacto en el espacio $R_{+,0}^4$. El dominio de localización está definido por los límites superiores e inferiores de cada variable de estado del modelo de VIH en conjunto con una terapia antirretroviral, dichos límites se encuentran descritos por medio de desigualdades en función de los parámetros del sistema. Biológicamente, estos límites representan los valores máximos que pueden alcanzar las poblaciones de células sanas, de células infectadas, el total de partículas libres de VIH y la concentración del antirretroviral en el torrente sanguíneo.

A continuación, se presentan las operaciones matemáticas necesarias para obtener los límites inferior y superior de la concentración del tratamiento antirretroviral presente en el torrente sanguíneo. Para lo cual se resuelve la ecuación diferencial

$$\frac{dX}{dt} = \gamma X + A_X,$$

mediante separación de variables como se muestra a continuación

$$\int \frac{dX}{A_X - \gamma X} = \int dt,$$

obteniendo el siguiente resultado para la familia uniparamétrica de soluciones

$$X(t) = \frac{A_X}{\gamma} - c_0 e^{-\gamma t},$$

al considerar la condición inicial

$$X(0) = X_0 \in R,$$

Entonces, al determinar el siguiente límite

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X(t),$$

se obtiene la cota superior

$$X_{sup} = \frac{A_X}{\gamma}.$$

El límite inferior se considera como el valor de la condición inicial, es decir,

$$X_{inf} = X_0 = A_X,$$

el tratamiento antirretroviral. De los resultados anteriores se puede inferir

$$K_X = \left\{ X_{inf} = A_X \leq X(t) \leq X_{sup} = \frac{A_X}{\gamma} \right\}.$$

Para determinar el límite superior de la población de células sanas se propone la función localizadora lineal

$$h_1 = T,$$

a la cual se calcula su derivada de Lie como se muestra a continuación

$$L_f h_1 = s + r_2 T \left(1 - \frac{T}{m} \right) - \mu_T T - k_2 TV - k_3 TI,$$

posteriormente, se obtiene el conjunto

$$S(h_1) = \left\{ s + r_2 T \left(1 - \frac{T}{m} \right) - \mu_T T - k_2 TV - \left(\frac{r_2}{m} + k_3 \right) TI = 0 \right\},$$

y entonces se determina el subconjunto

$$S(h_1) \subset \left\{ T \leq \left(\frac{1}{\mu_T} \right) \left(s + \frac{mr_2}{4} \right) \right\},$$

del cual se obtiene el valor máximo de la población de células sanas de la siguiente forma

$$K(h_1) = \left\{ T \leq T_{sup} = \frac{1}{\mu_T} \left(s + \frac{mr_2}{4} \right) \right\}.$$

Ahora, se presenta el análisis matemático para obtener el límite superior de la población de células infectadas que se encuentran en el organismo. En este caso se propone una segunda función localizadora dada por

$$h_2 = T + I,$$

cuya derivada de Lie se muestra a continuación

$$L_f h_2 = s - \frac{r_2}{m} \left(T - \frac{m}{2} \right)^2 + \frac{mr_2}{4} - \frac{r_2 IT}{m} - \mu_T T - \mu_I I - \mu_{IX} IX,$$

posteriormente, se obtiene el conjunto

$$S(h_2) = \left\{ \mu_T h_2 = s + \frac{r_2 m}{4} - \frac{r_2}{m} \left(T - \frac{m}{2} \right)^2 - \frac{r_2 IT}{m} - (\mu_I - \mu_T) I - \mu_{IX} IX \right\},$$

y entonces se determina el subconjunto

$$S(h_2) \subset \left\{ h_2 \leq \left(s + \frac{r_2 m}{4} \right) \frac{1}{\mu_T} \right\},$$

con lo cual se determina el conjunto

$$K(h_2) = \left\{ T + I \leq \left(s + \frac{r_2 m}{4} \right) \frac{1}{\mu_T} \right\},$$

en donde se despeja I para establecer I_{sup} como se muestra

$$K(h_2) = \left\{ I(t) \leq I_{sup} = \left(s + \frac{r_2 m}{4} \right) \frac{1}{\mu_T} \right\}.$$

Finalmente se propone una tercera función localizadora para encontrar el límite superior de las partículas de VIH que se encuentran libres en el organismo, la función se define como

$$h_3 = V,$$

cuya derivada está dada por

$$L_f h_3 = q\mu_I I - \delta_X V,$$

La cual se iguala a cero para obtener

$$S(h_3) = \{q\mu_I I - \delta_X V = 0\},$$

y se obtiene el valor máximo de la función al aplicar el Teorema Iterativo como se indica a continuación

$$S(h_3) \cap K(h_2) \subset \left\{ V \leq \frac{q\mu_I}{\delta_X} I_{sup} \right\},$$

por lo tanto, se concluye el siguiente conjunto

$$K(h_3) = \left\{ V \leq V_{sup} = \frac{q\mu_I}{\delta_X} I_{sup} \right\}.$$

Teorema 3. Todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de VIH con acción de antirretrovirales (5)-(8) se encuentran localizados dentro del dominio definido por

$$K_{BD} := K_X \cap K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3).$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Simulaciones numéricas

En esta sección se presentan simulaciones numéricas con el propósito de ilustrar los resultados en el plano temporal, para esto se grafican las soluciones del sistema y los límites superiores obtenidos, estos permiten observar el valor máximo que pueden alcanzar las poblaciones de células y la concentración del VIH en el torrente sanguíneo.

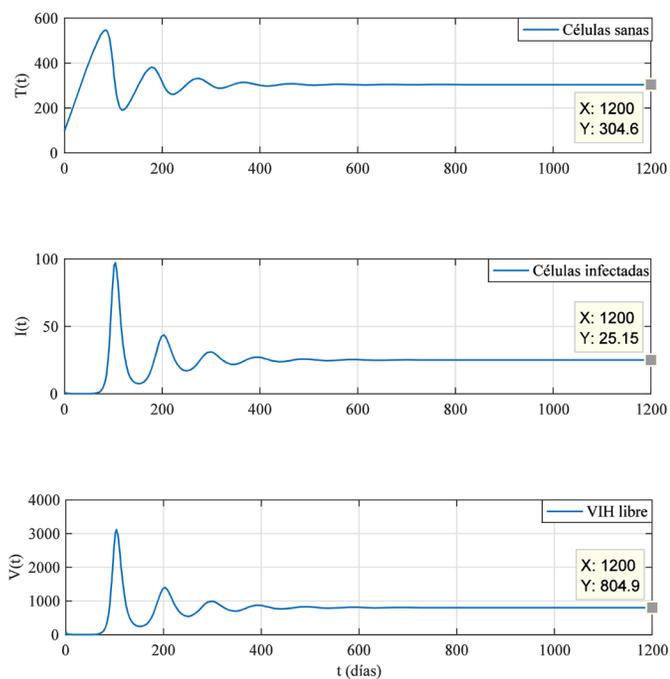


FIGURA 1. Soluciones del sistema (2)-(4), el cual describe la dinámica de la replicación del VIH sin la acción de tratamientos.

En la Figura 1 se ilustran las soluciones del modelo matemático (2)-(4), en las cuales se observa que existe una fluctuación considerable tanto de células sanas como de células infectadas a lo largo del tiempo, lo cual se debe al mecanismo de acción del virus debido a que al infectar al cuerpo humano comienza a presentarse como enfermedades oportunistas que usualmente se confunden con malestares pasajeros como lo son un

cuadro de gripe o una infección estomacal, es por eso que durante las primeras etapas de la enfermedad es difícil detectar si el virus está presente en el organismo, además de que el recuento de linfocitos se mantiene en valores normales (más de 500 células/mm³) por lo que las células sanas siguen presentes en el sistema; con el paso del tiempo este nivel comienza a decaer considerablemente a medida que el VIH libre continua infectando más células sanas. Por otra parte, el VIH libre actúa con una dinámica muy similar a las células infectadas, solo que con una concentración más alta. El virus continuará viviendo como un agente libre o en la mitocondria de las células replicándose hasta destruir por completo el sistema inmunológico del individuo.

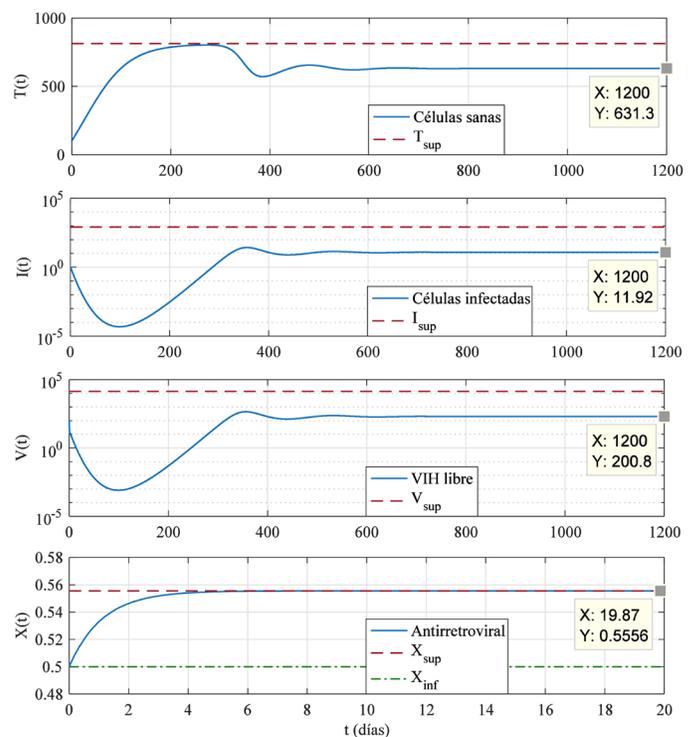


FIGURA 2. Soluciones del sistema (5)-(8), el cual describe la dinámica de la replicación del VIH bajo la acción del tratamiento antirretroviral, A su vez se observa que las soluciones se mantienen dentro del límite máximo de localización, es decir, convergen a un punto de equilibrio "saludable".

La Figura 2 ilustra la dinámica del proceso de replicación del VIH cuando el paciente se encuentra bajo un

tratamiento antirretroviral (5)-(8). A diferencia del modelo (2)-(4) en el sistema biológico propuesto las células sanas y las infectadas no presentan niveles tan variados, esto es debido a la aplicación del tratamiento antirretroviral. Las células sanas mantienen un nivel en el que el individuo se considera “saludable” hasta que el VIH comienza a atacar a los linfocitos y los niveles decaen, pero al estar bajo el efecto de la terapia antirretroviral las células infectadas solo tienen un periodo muy pequeño de alza, justamente cuando entran al cuerpo y conforme surge el efecto de los antirretrovirales baja su nivel a un estado “semi-saludable” para el portador del virus.

En la Figura 2 también se ilustra el valor máximo de cada población de células y del tratamiento, se observa que ninguna de las gráficas supera este punto. Las células sanas alcanzan un valor muy cercano al máximo en un punto de su solución. Sin embargo, a medida que el tiempo transcurre convergen a un punto de equilibrio localizado por debajo del límite superior.

El tratamiento evita que el virus continúe replicándose más no lo elimina por completo del organismo, es visible el hecho de que tanto el VIH libre en el sistema como las células infectadas siguen presentes en el individuo, sin embargo, las tres poblaciones de células alcanzan un nivel en el cual se considera que el paciente está clínicamente sano, es decir, con el virus bajo control. La concentración de la terapia antirretroviral se mantiene en un nivel constante durante todo el tiempo que sea ingerido por el paciente, asumiendo que estará bajo este tratamiento para toda su vida.

Se observa que la terapia antirretroviral cuenta con una concentración máxima y una mínima que estará presente en el torrente sanguíneo; el valor máximo representa la dosis del medicamento antirretroviral consumida por cada individuo que será absorbida paulatinamente en cierto lapso de tiempo, y el valor mínimo es la concentración que debe consumir del medicamento.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que mediante el uso del método de LCCI y la realización de simulaciones numéricas se logró analizar la dinámica del sistema propuesto de VIH cuando se aplica una terapia antirretroviral.

Con el método de LCCI se estimaron los límites máximos de las variables del sistema biológico, los cuales permiten encontrar un dominio acotado dentro del cual se encuentran todos sus conjuntos compactos invariantes, en particular puntos de equilibrio.

Los límites máximos de cada una de las ecuaciones del sistema tienen un significado biológico los cuales se escriben mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema. En primera instancia la variable $T(t)$ que representa la población de células sanas tiene un valor máximo el cual representa el valor de linfocitos T CD4⁺ que tiene la persona en el periodo de infección cuando el sistema inmunológico aún no ha sufrido los efectos de la infección del VIH, pero una vez que el virus comienza a infectar una mayor cantidad de células los niveles decaen. Con ayuda de la terapia antirretroviral se mantienen niveles saludables que no ponen en riesgo la vida del paciente. Cabe destacar que la terapia no elimina por completo al virus, sino que lo mantiene bajo control, esto implica que nos es posible alcanzar el valor máximo de células sanas.

En el caso en que se utiliza la terapia antirretroviral se observa que la variable $I(t)$, que define la concentración de células infectadas en el torrente sanguíneo, converge a un valor por debajo del 50% del caso cuando no se utiliza el medicamento. La población de células infectadas tiene la capacidad de crecer hasta una máxima expresión que por lo regular será igual o menor al nivel máximo de células sanas. Esto se debe a que un sistema enfermo debe contar con un respaldo de células sanas que ayuden a la conservación del mismo, de otro modo el sistema colapsaría produciendo la muerte del paciente.

Las partículas de VIH son representadas por la variable $V(t)$ y tiene un modo de acción muy similar a las células infectadas, estas partículas actúan de la misma forma estando libres en el torrente o en la mitocondria de la célula, solo que en este caso se manejan valores mucho más altos considerando que cada célula infectada produce cientos de partículas de VIH.

La concentración en el torrente sanguíneo del tratamiento antirretroviral $X(t)$ tiene un valor máximo y un mínimo establecidos por la dosis del medicamento que consume el paciente; estos valores fueron obtenidos de la literatura considerando aquellos medicamentos distribuidos por el Sector Salud y son ingeridos diaria-

mente. Como valor máximo se establece la concentración que existe en el cuerpo una vez consumido el medicamento y ha transcurrido un periodo suficiente de tiempo. Como valor mínimo se tiene la dosis de medicamento que es administrada diariamente para conservar su efectividad.

La contribución principal de esta investigación es el establecimiento de una base teórica para analizar la dinámica de un modelo matemático invariante en el tiempo de un sistema biológico compuesto por ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, el cual describe la acción del VIH cuando un paciente está bajo terapia antirretroviral.

REFERENCIAS

- [1] Janssen-Cilag S.A. [Sede web]. España; 2017 [fecha de acceso 15 de abril de 2017]. URL disponible en: <http://www.infosida.es>
- [2] Organización Mundial de la Salud [Sede web]. España; 2016 [fecha de acceso 15 de abril de 2017]. URL disponible en: <http://www.who.int/>
- [3] Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA [Sede web]. México; 2016 [fecha de acceso 15 de abril de 2017]. URL disponible en: <http://www.gob.mx/censida>
- [4] Kirschner DE and Panetta JC. Modeling immunotherapy of the tumor - immune interaction. *Journal of Mathematical Biology* 1998; 37(3): 235-252. DOI: [10.1007/s002850050127](https://doi.org/10.1007/s002850050127)
- [5] de Pillis LG, Gu W and Radunskaya AE. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology* 2006; 238 (4): 841-862. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>
- [6] Jie Lou, Tommaso Ruggeri and Zhien Ma. Cycles and chaotic behavior in an AIDS-related cancer dynamic model in vivo. *Journal of Biological Systems* 2007; 15:149-168. DOI: <http://dx.doi.org/10.1142/S0218339007002131>
- [7] Kronik N, Kogan Y, Elishmereni M, Halevi-Tobias K, Vuk-Pavlović S, and Agur Z. Predicting outcomes of prostate cancer immunotherapy by personalized mathematical models. *PLoS One* 2010; 5 (12): e15482. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015482>
- [8] Krishchenko AP. Localization of invariant compact sets of dynamical systems. *Differential Equations* 2005; 41 (12): 1669-1676. DOI: [10.1007/s10625-006-0003-6](https://doi.org/10.1007/s10625-006-0003-6)
- [9] Krishchenko AP and Starkov KE. Localization of compact invariant sets of the Lorenz system. *Physics Letters A* 2006; 353 (5): 383-388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2005.12.104>
- [10] Starkov KE and Coria LN. Global dynamics of the Kirschner-Panetta model for the tumor immunotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 2012; 14 (3): 1425-1433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2012.10.006>
- [11] Krishchenko AP and Starkov KE. On the global dynamics of a chronic myelogenous leukemia model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 2016; 33: 174-183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2015.10.001>
- [12] Valle PA, Starkov KE and Coria LN. Global stability and tumor clearance conditions for a cancer chemotherapy system. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 2016; 40C: 206-215. DOI: [10.1016/j.cnsns.2016.04.025](https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2016.04.025)
- [13] Wagner John. *Farmacocinética clínica*. 9a ed. Reverte Editores; 2011.
- [14] De Leenheer P and Aeyels D. Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems. *IEEE Transactions on Automatic Control* 2001, 46(12):1996-2001. DOI: [10.1109/9.975508](https://doi.org/10.1109/9.975508)