

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TRABAJO DE GRADO

Soluciones numéricas de un modelo sobre la dinámica del VIH con delay usando un esquema de diferencias finitas no estándar

Autor(es):

Jhon Jairo Naranjo Garcés

Director:

**Dr. Abraham Jose Arenas
Tawil**



*Submitido a la Facultad de Ciencias Básicas
Universidad de Córdoba,
como requisito para obtener el grado de MATEMÁTICO
en el*

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA

Agosto de 2019

Derechos de copia ©

Por:

Jhon Jairo Naranjo Garcés

Agosto de 2019

**Soluciones numéricas de un modelo sobre la dinámica del VIH con
delay usando un esquema de diferencias finitas no estándar**

Trabajo de grado aprobado:

Dr. Abraham Jose Arenas Tawil

Director del trabajo de grado

Ricardo Miguel Guzman Navarro

Jurado del trabajo de grado

Jimmy Herlin Lloreda Zúñiga

Jurado del trabajo de grado

Carlos Banquet Brango

Jefe de departamento de Matemáticas y Estadística

Declaración de Autoría

Yo, **Jhon Jairo Naranjo Garcés**, declaro que esta tesis titulada, «Soluciones numéricas de un modelo sobre la dinámica del VIH con delay usando un esquema de diferencias finitas no estándar» y el trabajo presentado en ella son de nuestra autoría. Nosotros confirmamos que:

- Este trabajo se realizó total o principalmente mientras estábamos en la candidatura para un título de Matemáticas en la Universidad de Córdoba. Si alguna parte de esta tesis ha sido presentada previamente para un título o cualquier otra titulación en esta Universidad o cualquier otra institución, esto ha sido claramente establecido. Cuando hemos consultado el trabajo publicado de otros, esto siempre se atribuye claramente. Donde hemos citado el trabajo de otros, la fuente siempre se ha dado. Con la excepción de tales citas, esta tesis es completamente nuestro propio trabajo. Reconocemos todas las principales fuentes de ayuda. Cuando la tesis se basa en el trabajo hecho por nosotros junto con otros, hemos dejado en claro exactamente la ayuda ofrecida y lo que nosotros hemos contribuido.

Firmado:

Fecha:

«No hay rama de la matemática, por abstracta que sea, que no pueda aplicarse algún día a los fenómenos del mundo real.»

Nikolai Ivanovich Lobachevski (Matemático Ruso , Profesor de la Universidad de Kazán)

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Resumen

Facultad de Ciencias Básicas

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA

Soluciones numéricas de un modelo sobre la dinámica del VIH con delay usando un esquema de diferencias finitas no estándar

Por Jhon Jairo Naranjo Garcés

En este trabajo planteamos un nuevo modelo por medio de un conjunto de ecuaciones diferenciales con retardo para describir la infección intracelular por VIH, donde existen dos poblaciones de células, las que permiten que el virus se multiplique y las que están pasando al modo de producción de virus. El modelo es formulado de tal manera que existe un delay fijo durante la fase de eclipse. Las simulaciones numéricas son realizadas con un esquema numérico diseñado bajo la metodología de los esquemas de diferencias no estándar el cual preserva las propiedades del modelo continuo.

Universidad de Córdoba Campus Montería Carrera 6 No. 76-103 - Nit. 891080031-3 - Código Postal: 230002 - PBX: +57(4)7860920 - contacto@correo.unicordoba.edu.co.
Montería, Córdoba, Colombia-Sur América.

Agradecimientos

Estas líneas están dedicadas a todas aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo de grado. Quiero darle gracias a Dios por hacer posible la culminación de este trabajo, a la universidad de Córdoba que me brindó una educación con los más altos estándares de calidad y con docente altamente calificados, en especial quiero resaltar la ayuda del Doctor Abraham Jose Arenas Tawil por todas las enseñanzas transmitidas en el transcurso del desarrollo de este trabajo mediante la inversión de muchas horas de asesorías. También quiero agradecer a mi madre Clara Garcés que me apoyo en todo momento y a quien le dedico mis triunfos, a mis compañeros Miguel Sáenz y Juan Barajas, que siempre han estado atentos a la terminación de este trabajo, han sido muchas horas de esfuerzo que hoy se ven recompensadas mediante la terminación de este trabajo.

Índice general

| | |
|---|-----------|
| Declaración de Autoría | V |
| Resumen | IX |
| Agradecimientos | XI |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS | 5 |
| 2.1. Preliminares | 5 |
| 2.2. Modelo <i>SIR</i> | 5 |
| 2.3. Modelos matemáticos para el VIH | 7 |
| 3. PROPIEDADES DEL MODELO CONTINUO | 13 |
| 3.1. Positividad y acotamiento | 13 |
| 3.2. Puntos de equilibrio | 17 |
| 3.3. Estabilidad Local | 20 |
| 4. DISEÑO Y PROPIEDADES DEL ESQUEMA DISCRETO | 25 |
| 4.1. Puntos de equilibrio | 27 |
| 4.2. Estabilidad local | 28 |
| 4.3. Simulaciones | 35 |
| 5. CONCLUSIONES | 39 |
| Bibliografía | 41 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| 2.1. Diagrama de flujo de un modelo SIR. | 7 |
| 2.2. Diagrama de flujo del modelo. | 11 |
| 3.1. Comportamiento de $T(t)$ si es no positiva. | 14 |
| 3.2. Comportamiento de $V(t)$ e $I(t)$ si son no positivas | 15 |
| 4.1. Simulación <i>NSFD</i> y <i>dde23</i> , donde tienden a la misma solución. ($R_0 <$ 1) | 37 |
| 4.2. Simulación <i>NSFD</i> y <i>dde23</i> , donde tienden a la misma solución. ($R_0 >$ 1) | 37 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| 4.1. Valor de los parámetros para las simulaciones. $R_0 < 1$ | 35 |
| 4.2. Valor de los parámetros para las simulaciones. $R_0 > 1$ | 36 |

Lista de abreviaciones

| | |
|--------------------|--|
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida |
| EDR | Ecuaciones Diferenciales con Retardo |
| <i>NSFD</i> | Nonstandard Finite Difference |
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| ARN | Ácido Ribonucleico |
| DC | Después de Cristo |

Lista de Símbolos

| Símbolo | Nombre | Unidad |
|----------------|--|-------------------------|
| I_E | Concentración de células en fase de eclipse | mm^{-3} |
| I | Concentración de células que producen activamente el virus | mm^{-3} |
| V | Concentración de viriones | mm^{-3} |
| T | Concentración de células Diana | mm^{-3} |
| β | Tasa de infección de V sobre T | $mm^3 \text{ día}^{-1}$ |
| m | Tasa de transición de una célula I_E a I | $mm^3 \text{ día}^{-1}$ |
| C | Tasa de depuración del virus | $mm^3 \text{ día}^{-1}$ |
| δ_I | Tasa de mortalidad de las células I_E | día^{-1} |
| δ_{I_E} | Tasa de mortalidad de las células I | día^{-1} |
| μ_0 | Tasa de mortalidad de las células T | día^{-1} |
| Λ | Tasa de crecimiento de las células T | día^{-1} |
| Δ | Duración de la fase de eclipse | día |
| N | Número promedio de viriones liberados por una célula I | |
| P^0 | Punto de equilibrio libre de enfermedad | |
| P^* | Punto de equilibrio endémico | |
| R_0 | Número básico de reproducción | |

Dedicatoria: A mi madre Clara Garcés

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

Históricamente las epidemias de enfermedades infecciosas han provocado devastación en la salud pública y la carga socio-económica de las poblaciones humanas. Por ejemplo, entre 1345 y 1351 DC, la peste Negra golpeó Asia Central y Europa, matando a un tercio de la población total y 40 millones de personas en todo el mundo. Tras los grandes avances en control de epidemias, se pensaba que las enfermedades infecciosas pronto serían erradicadas, pero evidentemente no ha sido así; los microorganismos se adaptan y evolucionan, y como consecuencia aparecen nuevas enfermedades infecciosas como el SIDA o el Ébola y reemergen algunas que se consideraban controladas como el Dengue o la Tuberculosis. Además, el genoma de algunos microorganismos a veces puede cambiar ligeramente y como consecuencia, pueden adquirir resistencia a algunos medicamentos, Nelson y Williams, 2007.

Con el fin de obtener una visión profunda de los tipos, propagación y posibles estrategias de control de las enfermedades infecciosas, los epidemiólogos realizan experimentos científicos, a veces con entornos controlados mediante auto-experimentación. Sin embargo, diseñar tales experimentos controlados a menudo es difícil o imposible debido a cuestiones éticas y la posible recopilación de datos erróneos, Nelson y Williams, 2007; Brauer y Castillo-Chavez, 2001. Estas razones motivan la posibilidad de usar modelos matemáticos como herramientas para corroborar la percepción de la transmisión de la enfermedad, probar teorías y sugerir mejores estrategias de intervención y control.

El concepto de modelado para enfermedades infecciosas se remonta al trabajo de Daniel Bernoulli, un médico de salud pública que utilizó el modelado estadístico para analizar el impacto potencial de la vacuna contra la viruela en el siglo XVIII,

Rosen, 2015. Posteriormente, el marco para el modelado de epidemias fue desarrollado en el siglo XX por otros médicos de salud pública. En 1906, Hamer formuló un modelo discreto analizando la epidemia de sarampión; su estudio fue bastante relevante debido a que fue el primero en considerar que la incidencia de una enfermedad está relacionada con las densidades de población susceptible y población infecciosa. Para 1926, Kermack y McKendrick publicaron modelos epidémicos obteniendo como resultado que la densidad de personas susceptibles debe exceder un valor crítico para que la epidemia ocurra. En tales modelos la población que se estudia se divide principalmente en tres clases mutuamente excluyentes, según el estado de la enfermedad: susceptible S; infeccioso I; y recuperado R. La transición entre estos compartimentos se rige por el desarrollo de la infección y los tiempos de espera supuestos en cada uno, ver Anderson, 1982; Hethcote, 2000; Kermack y McKendrick, 1927.

Según lo observado por Hale, en muchas aplicaciones, se supone que el sistema en cuestión se rige por un principio de causalidad, es decir, el estado futuro del sistema es independiente de los estados pasados y está determinado únicamente por el presente. Sin embargo, bajo un análisis más detenido, se hace evidente que el principio de causalidad es a menudo solo una primera aproximación a la situación real y que un modelo más realista incluiría algunos de los estados anteriores del sistema, Hale y Lunel, 2013. Un ejemplo es el caso de los modelos depredador-presa estudiados por Volterra en 1928, utilizando los conceptos de ecuaciones diferenciales con retardo (EDR), Volterra, 1928. Este es también el caso de los sistemas biológicos en general, y de las enfermedades infecciosas en particular, ya que presentan un lapso de tiempo tanto en la transmisión, como en la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, un retraso de tiempo en el que el individuo expuesto a cierta enfermedad infecciosa puede ser infectado, pero se vuelve completamente infeccioso después de un periodo de tiempo, como se considera en Cooke y Yorke, 1973; Hethcote y Driessche, 1995; Martcheva y Prosper, 2013.

Dado que las ecuaciones diferenciales representan una herramienta indispensable en la modelación de fenómenos y procesos biológicos, es importante obtener soluciones

teóricas precisas, ya que describen la evolución de diferentes clases de subpoblaciones a través del tiempo, Jódar y col., 2008. Sin embargo, las soluciones teóricas de algunos sistemas existen solo ocasionalmente y suelen ser complicadas de hallar, por lo que son necesarias buenas aproximaciones que conserven las propiedades cualitativas de dicha solución, González-Parra, Arenas y Chen-Charpentier, 2010; para lo cual se ha usado los métodos numéricos, ver Jang, 2007; Sekiguchi, 2009; Jang, 2007; Chinviriyasit y Chinviriyasit, 2010; Enatsu, Nakata y Muroya, 2010; Muroya y col., 2011.

Los modelos epidémicos discretos construidos por métodos numéricos contienen parámetros adicionales a los que ya existen en las ecuaciones diferenciales, como el tamaño de los pasos de tiempo y espacio. Las variaciones en estos parámetros adicionales pueden generar soluciones a las ecuaciones discretas que no corresponden a ninguna solución de las ecuaciones diferenciales originales, produciendo bifurcaciones ficticias, caos artificial y estados estables falsos, Lambert, 1973. Por lo tanto, debemos elegir esquemas discretos que garanticen la dinámica global de los modelos.

Numerosos modelos matemáticos representados por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales, con o sin retardo, se han discretizado mediante el método de diferencias finitas no estándar propuestos por Ronald Mickens, ver Mickens, 1994; Mickens, 2000; Mickens, 2002; Mickens, 2005. Su uso se basa principalmente en el hecho de que son muy eficaces para preservar ciertas propiedades cualitativas de las ecuaciones diferenciales originales y se ha demostrado la convergencia, consistencia y estabilidad de sus soluciones, ver Alexander, Summers y Moghadas, 2006; Dumont y Lubuma, 2005; Bruggeman y col., 2007; Arenas, Moraño y Cortés, 2008; Moghadas y col., 2003; Anguelov y Lubuma, 2003; Dimitrov y Kojouharov, 2007; Dimitrov y Kojouharov, 2008; Dimitrov y Kojouharov, 2005; Gumel, 2002; Jansen y Twizell, 2002; Chen y Clemence, 2006; Obaid, Ouifki y Patidar, 2013.

En este trabajo vamos a diseñar un esquema de diferencias finitas no estándar (*NSFD*) que nos permita obtener soluciones numéricas de un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias y con retardo, el cual está describiendo la infección por VIH de una población de células. Primero haremos una descripción del modelo para entender

el origen de los diferentes parámetros mostrados, estudiaremos las principales propiedades del modelo propuesto y posteriormente aplicaremos las técnicas diseñadas por Mickens para la construcción del esquema numérico, el cual se estará comparando con otros métodos de solución de ecuaciones diferenciales tradicionales, donde podremos notar las diferentes ventajas en tiempo y costo que tiene un *NSFD*, a la vez que nos permite garantizar propiedades cualitativas de las soluciones.

Capítulo 2

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1. Preliminares

Definición 2.1 (Sistema autónomo) Un sistema dinámico continuo n-dimensional se dice autónomo si es de la forma

$$\frac{dx}{dt} = f(x); \quad x(t_0) = x_0,$$

donde $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T : [t_0, T) \rightarrow \mathbb{R}$ y la función $f = [f_1, f_2, \dots, f_n]^N : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en $x_0 \in \mathbb{R}^n$.

Definición 2.2 (Punto de equilibrio) Sea $\frac{dx}{dt} = f(x)$, $x(t_0) = x_0$ un sistema autónomo n-dimensional. Un punto $x^* \in \mathbb{R}^n$ tal que $f(x^*) = 0$ es llamado punto de equilibrio o punto crítico del sistema.

Definición 2.3 (Estabilidad) Sea $\frac{dx}{dt} = f(x)$, $x(t_0) = x_0$ un sistema autónomo n-dimensional y x^* un punto de equilibrio del sistema. Si $\frac{dx}{dt} = J_f(x^*)$, $x(t_0) = x_0$ es la linealización alrededor x^* , donde $J_f(x^*)$ es la matriz jacobiana del sistema de f evaluada en el punto de equilibrio x^* y $\lambda_1, \dots, \lambda_k$, con $k \leq n$, son los valores propios de la matriz $J_f(x^*)$, entonces x^* es localmente asintóticamente estable si y solo si $Re\lambda_i < 0$, para todo $i \in 1, \dots, k$.

2.2. Modelo SIR

Propuesto por Kermack y McKendrick en 1927, el modelo *SIR* es diseñado para explicar la evolución de una enfermedad infecciosa producida por un virus o una bacteria. Este modelo consiste en un sistema de 3 EDO's no lineales que no posee una solución explícita, el cual divide a la población en 3 clases:

$S(t)$: Representa al número de individuos susceptibles, es decir, son los individuos sanos que al entrar en contacto con la enfermedad pueden resultar infectados.

$I(t)$: Representa al número de individuos infectados, es decir, son los individuos que pueden transmitir la enfermedad al grupo $S(t)$.

$R(t)$: Representa al número de individuos retirados, es decir, son los individuos que se han recuperado de la enfermedad y se han vuelto inmunes o han muerto.

El modelo SIR se basa además en las siguientes hipótesis:

- La población se mantiene constante, es decir, no se tienen en cuenta los nacimientos y muertes que se producen a lo largo del desarrollo de la enfermedad. Si denotamos por N a la población total tenemos que $N = S(t) + I(t) + R(t)$.
- La enfermedad se transmite por contacto directo entre las personas.
- En cuanto un individuo es infectado pasa a estar en el grupo de los infectados.
- Los individuos del grupo $I(t)$ se acaban recuperando de la enfermedad y adquieren la inmunidad o mueren (pasando en ambos casos al grupo $R(t)$).
- La tasa de infección, que determina el número de individuos por unidad de tiempo que se transfieren del compartimento de susceptibles al de infectados, es proporcional al producto $S(t)I(t)$

En ese orden de ideas, la tasa de infección está dada por $\beta S(t)I(t)$, donde β es la tasa per-cápita de transmisión de la enfermedad. Los individuos infectados padecerán la enfermedad durante un periodo de tiempo determinado hasta recuperarse y adquirir la inmunidad o morir. El flujo de paso del compartimento de infectados al de retirados viene determinado por $\delta I(t)$, donde $\delta > 0$ es la tasa de retiro. Bajo todos estos supuestos, el modelo de Kermack-McKendrick viene dado por

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \delta I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \delta I(t)\end{aligned}\tag{2.1}$$

Note que $\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0$, lo cual implica que la población total $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ es constante. Además, podemos representar el sistema (2.1) que describe el modelo SIR mediante el siguiente diagrama de flujo:



FIGURA 2.1: Diagrama de flujo de un modelo SIR.

2.3. Modelos matemáticos para el VIH

Según la Organización Mundial de la Salud, desde su primer registro en la década de 1980, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ha causado más de 35 millones de muertes en todo el mundo, y para 2017 aproximadamente 36.7 millones de personas padecían la enfermedad a nivel mundial. La mayoría de las muertes relacionadas con el SIDA se producen en los países bajos y medianos, particularmente en el África subsahariana.

El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus; el cual ataca el sistema inmunológico y debilita los sistemas de defensa contra las infecciones y contra determinados tipos de cáncer, por lo cual la persona infectada va cayendo gradualmente en una situación de inmunodeficiencia. La replicación del VIH es un proceso activo y dinámico, una vez que el virus ingresa al organismo las células que tienen el receptor CD4+ resultan infectadas, la mayoría de ellas son linfocitos T CD4+. Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente y la infección disminuye gradualmente la cantidad de estos en los tejidos y en la sangre, lo cual conduce al paciente a un estado grave de inmunosupresión celular tras el cual, un grupo de microorganismos que habitualmente no causan enfermedades, provocan infecciones; estas infecciones oportunistas explican la gran mortalidad de las personas afectadas por el VIH, Codina y Martin, 2002

Varios estudios han descrito la dinámica del VIH durante las primeras semanas posteriores a la infección usando modelos matemáticos, Stafford y col., 2000; Pearson, Krapivsky y Perelson, 2011; Yuan y Allen, 2011; Conway, Konrad y Coombs, 2013; De Boer, 2007; algunos de estos estudios utilizaron el llamado modelo “estándar” para la dinámica del VIH, Perelson, 2002. Para determinar si un cambio continuo en el modo de producción puede afectar la dinámica del virus, utilizamos una versión extendida del modelo estándar que incluye una fase de eclipse en el ciclo de replicación del virus como la que se encuentra en publicaciones anteriores, De Boer, 2007; Beauchemin y Handel, 2011; Louzoun y Ganusov, 2012; además la concentración de células libres de virus se considera variable respecto al tiempo.

En este modelo matemático consideramos dos tipos de células infectadas por el virus: las células en la fase de eclipse que no está produciendo el virus, I_E , y las células que están produciendo activamente el virus, I . Las células en la fase de eclipse cambian al estado de producción de virus a una tasa m , y la tasa de mortalidad de cada tipo de células es δ_{I_E} y δ_I , respectivamente. Las células en la fase de eclipse pueden morir porque podrían ser reconocidas como infecciosas por mediadores de inmunidad innata o debido a la acumulación de intermediarios de ADN en el citoplasma de la célula, Cooper y col., 2013; Doitsh y col., 2014. De hecho se ha argumentado que, al menos *in vitro*, la mayoría de las células infectadas por el VIH mueren antes de que comience la producción del virus, Cooper y col., 2013. Las células productoras de virus producen viriones, V , a una tasa $N\delta_I$, donde N es el número promedio de viriones infecciosos liberado por una célula infectada durante su vida útil. En general, se acepta que la mayoría de los viriones producido por células infectadas no son infecciosos, Ho y col., 1995; Goto y col., 1988; Platt y col., 2010, y dado que estos viriones no están contribuyendo a la infección de nuevas células, los viriones no infecciosos no se consideran en este modelo. Por otro lado, los viriones V que si son infecciosos pueden ser eliminados de la población de células libres de virus a una tasa de depuración C , o pueden infectar las células Diana (CD4 T) a una tasa βT , donde T es la concentración de células Diana, cuya tasa de crecimiento y mortalidad son Λ y μ_0 , respectivamente.

El propósito de este trabajo es resolver numéricamente un modelo que describe la

dinámica intracelular del VIH, el cual inicialmente está representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}\frac{dI_E(t)}{dt} &= \beta T(t)V(t) - (m + \delta_{I_E})I_E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= mI_E(t) - \delta_I I(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} &= N\delta_I I(t) - (C + \beta T(t))V(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \Lambda - \beta T(t)V(t) - \mu_0 T(t).\end{aligned}\tag{2.2}$$

Durante la fase de eclipse, el tiempo desde la entrada viral hasta la producción activa de partículas virales, no se están produciendo virus; este retraso afecta el tiempo de la carga viral máxima y la probabilidad de que una infección viral se establezca, Dixit y col., 2004; Kakizoe y col., 2015, por lo tanto debe modelarse explícitamente. Sea Δ la duración de la fase de eclipse e $i_E(t, \tau)$ la densidad de células en un tiempo t que fueron infectadas τ unidades de tiempo antes de t , es decir, son células infectadas de edad τ ; entonces $i_E(t, \Delta)$ representa la proporción de células en fase de eclipse que pasan al estado de producción de virus, por lo cual

$$\frac{dI(t)}{dt} = i_E(t, \Delta) - \delta_I I(t).\tag{2.3}$$

Dado que la tasa de mortalidad de las células en fase de eclipse δ_{I_E} es constante, es apropiado asumir que $i_E(t, \tau)$ satisface la ecuación del modelo estructurado por edades de McKendrick-von Foerster, ver Keyfitz y Keyfitz, 1997,

$$\frac{\partial i_E(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i_E(t, \tau)}{\partial \tau} = -\delta_{I_E} i_E(t, \tau),\tag{2.4}$$

sujeto a la condición de borde $i_E(t, 0) = \beta T(t)V(t)$.

Las curvas características de la ecuación (2.4) son

$$dt = d\tau = -\frac{di_E}{\delta_{I_E} i_E}.\tag{2.5}$$

De la primera igualdad en (2.5) se tiene $dt - d\tau = 0$, el cual es un diferencial total de

$t - \tau = c_1$, y de la igualdad entre el primer y tercer termino se tiene $dt + \frac{di_E}{\delta_{I_E} i_E} = 0$, cuya solución es $i_E e^{\delta_{I_E} t} = c_2$. Así la solución general de la ecuación (2.4) esta dada por $f(t - \tau, i_E e^{\delta_{I_E} t}) = 0$, o equivalentemente $i_E(t, \tau) = e^{-\delta_{I_E} t} g(t - \tau)$, donde f y g son funciones arbitrarias.

Aplicando ahora la condición de borde $i_E(t, 0) = \beta T(t) V(t)$ resulta

$$e^{-\delta_{I_E} t} g(t) = \beta T(t) V(t)$$

$$g(t) = \beta T(t) V(t) e^{\delta_{I_E} t}.$$

Así $i_E(t, \tau) = e^{-\delta_{I_E} t} \beta T(t - \tau) V(t - \tau) e^{\delta_{I_E} (t - \tau)} = \beta T(t - \tau) V(t - \tau) e^{-\delta_{I_E} \tau}$.

Por tanto, (2.3) nos queda

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta T(t - \Delta) V(t - \Delta) e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_I I(t) \quad (2.6)$$

Por otro lado, el numero total de células en la fase de eclipse esta dado por

$I_E(t) = \int_0^\Delta i_E(t, \tau) d\tau$, y al integrar ambos lados de la ecuación (2.4) en el intervalo $[0, \Delta]$ tenemos

$$\begin{aligned} \int_0^\Delta \frac{\partial i_E(t, s)}{\partial t} ds + \int_0^\Delta \frac{\partial i_E(t, s)}{\partial s} ds &= -\delta_{I_E} \int_0^\Delta i_E(t, s) ds \\ \frac{\partial [\int_0^\Delta i_E(t, s) ds]}{\partial t} + i_E(t, \Delta) - i_E(t, 0) &= -\delta_{I_E} I_E(t) \\ \frac{dI_E(t)}{dt} + \beta T(t - \Delta) V(t - \Delta) e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \beta T(t) V(t) &= -\delta_{I_E} I_E(t) \\ \frac{dI_E(t)}{dt} &= \beta T(t) V(t) - \beta T(t - \Delta) V(t - \Delta) e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_{I_E} I_E(t). \end{aligned} \quad (2.7)$$

De esta manera nuestro modelo descrito en (2.2) toma la forma

$$\begin{aligned} \frac{dI_E(t)}{dt} &= \beta T(t) V(t) - \beta T(t - \Delta) V(t - \Delta) e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_{I_E} I_E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta T(t - \Delta) V(t - \Delta) e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_I I(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} &= N \delta_I I(t) - (C + \beta T(t)) V(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \Lambda - \beta T(t) V(t) - \mu_0 T(t) \end{aligned} \quad (2.8)$$

Donde Δ es la duración de la fase de eclipse, $e^{-\delta_{I_E}\Delta}$ representa la probabilidad de que una célula infectada sobreviva un tiempo Δ luego de la entrada viral y los demás parámetros están definidos como en el modelo inicial (2.2). Para entender mejor el modelo, podemos analizarlo a partir del siguiente diagrama de flujo:

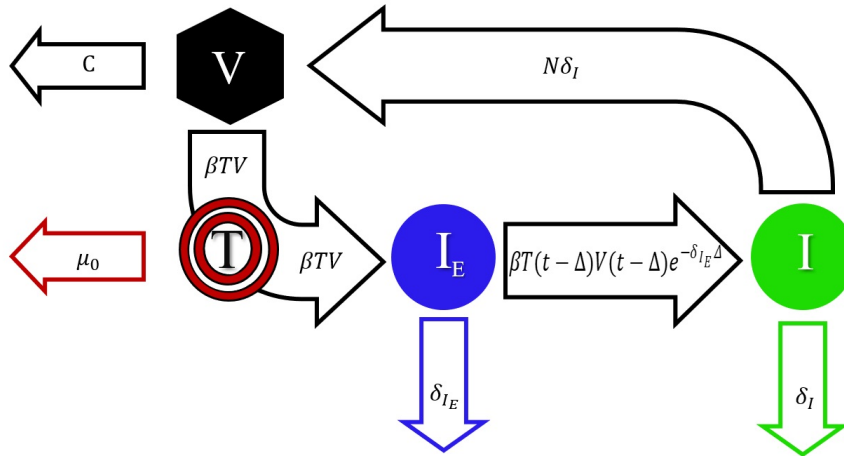


FIGURA 2.2: Diagrama de flujo del modelo.

A continuación, vamos a establecer diferentes propiedades que tiene el modelo descrito por el sistema de ecuaciones (2.8), de tal forma que cuando propongamos el esquema discreto, verifiquemos que también cumple estas propiedades.

Capítulo 3

PROPIEDADES DEL MODELO CONTINUO

Entenderemos por modelo continuo el sistema de ecuaciones diferenciales (2.8) propuesto al final del capítulo anterior, el cual al ser epidemiológico debe cumplir ciertas cuestiones biológicas que serán estudiadas en este capítulo. Además se analizarán los puntos de equilibrio del sistema y su estabilidad, de tal forma que al plantear el esquema discreto se hereden dichas propiedades.

3.1. Positividad y acotamiento

Por la naturaleza biológica del modelo se supone que todos los parámetros son no negativos, al igual que la condición inicial $I_E(s) = I_{E_0}, I(s) = I_0, V(s) = 0, T(s) = T_0$, $s \in [-\Delta, 0]$. Pero debemos garantizar la positividad y acotamiento de la solución $(I_E(t), I(t), V(t), T(t))$ del sistema (2.8) en $[0, \infty)$. Empecemos por notar que las soluciones para las ecuaciones diferenciales de $I_E(t)$ e $I(t)$ dadas como en (2.8) pueden escribirse como

$$I_E(t) = e^{-\delta_{I_E} t} \left[I_{E_0} + \int_{t-\Delta}^t \beta T(s) V(s) e^{\delta_{I_E} s} ds \right], \quad (3.1)$$

$$I(t) = e^{-\delta_I t} \left[I_0 + \int_0^t \beta T(s - \Delta) V(s - \Delta) e^{(\delta_I - \delta_{I_E}) s} ds \right]. \quad (3.2)$$

Por lo tanto la positividad de las soluciones $T(t)$ y $V(t)$ para todo $t > 0$, nos permite garantizar la positividad de $I_E(t)$ e $I(t)$ y así la de todo el sistema (2.8).

Teorema 3.1. Para $T(t)$ dado como en (2.8) se tiene que

$$T(t) > 0, \text{ para todo } t \geq 0. \quad (3.3)$$

Prueba. La demostración de este teorema la haremos por reducción al absurdo, es decir, vamos a suponer que (3.3) no se cumple, por lo tanto debe existir $t_0 > 0$ tal que $T(t_0) = 0$, $\frac{dT(t_0)}{dt} \leq 0$ y $T(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_0)$. Esto se tiene ya que la condición inicial $T_0 > 0$, por eso al suponer que (3.3) no se cumple, $T(t)$ debe volverse negativa a partir de un instante t_0 ; sin embargo, en el intervalo $[0, t_0)$ la función será positiva, y en el punto t_0 su derivada será negativa ya que la función pasa de ser positiva a ser negativa. La siguiente figura nos ayuda a entender mejor este razonamiento:

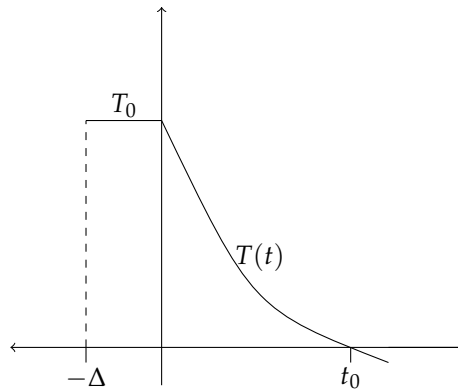


FIGURA 3.1: Comportamiento de $T(t)$ si es no positiva.

Luego, dado que $\frac{dT(t)}{dt} = \Lambda - \beta T(t)V(t) - \mu_0 T(t)$, para $t_0 > 0$ se tiene

$$\frac{dT(t_0)}{dt} = \Lambda - \beta T(t_0)V(t_0) - \mu_0 T(t_0) = \Lambda > 0.$$

Lo cual contradice que $\frac{dT(t_0)}{dt} \leq 0$; por tanto se debe tener $T(t) > 0$, para todo $t \geq 0$.

□

Teorema 3.2. Para $V(t)$ dado como en (2.8) se tiene que

$$V(t) > 0, \text{ para todo } t \geq 0. \quad (3.4)$$

Prueba. Razonando de forma análoga al teorema 3.1, supongamos que la afirmación (3.4) no se cumple, por lo tanto debe existir $t_1 > 0$ tal que $V(t_1) = 0$, $\frac{dV(t_1)}{dt} \leq 0$ y $V(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_1)$; entonces se debe tener también que $I(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_1)$, en caso contrario existe $0 < t_2 < t_1$ tal que $I(t_2) = 0$, $\frac{dI(t_2)}{dt} \leq 0$ e $I(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_2)$. La siguiente figura nos ayuda a entender mejor este razonamiento

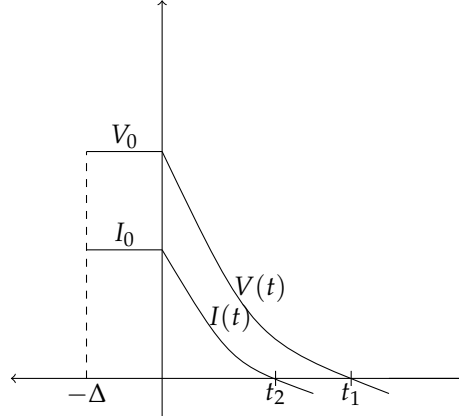


FIGURA 3.2: Comportamiento de $V(t)$ e $I(t)$ si son no positivas

Luego, dado que $\frac{dI(t)}{dt} = \beta T(t - \Delta)V(t - \Delta)e^{-\delta_I \Delta} - \delta_I I(t)$, para $t_2 \in (0, t_1)$ se tiene

$$\frac{dI(t_2)}{dt} = \beta T(t_2 - \Delta)V(t_2 - \Delta)e^{-\delta_I \Delta} - \delta_I I(t_2) = \beta T(t_2 - \Delta)V(t_2 - \Delta)e^{-\delta_I \Delta} > 0$$

Lo cual contradice que $\frac{dI(t_2)}{dt} \leq 0$; por tanto se debe tener $I(t) > 0$, para todo $t \in [0, t_1)$.

Así, dado que $\frac{dV(t)}{dt} = N\delta_I I(t) - (C + \beta T(t))V(t)$, para $t_1 > 0$ se tiene

$$\frac{dV(t_1)}{dt} = N\delta_I I(t_1) - (C + \beta T(t_1))V(t_1) = N\delta_I I(t_1) > 0$$

Lo cual contradice que $\frac{dV(t_1)}{dt} \leq 0$; por tanto se debe tener que $V(t) > 0$, para todo $t \geq 0$.

□

Teorema 3.3. La solución $(I_E(t), I(t), V(t), T(t))$ del sistema (2.8) es uniformemente acotada en $[0, \infty)$.

Prueba. La población total de células satisface la ecuación

$$\frac{dI_E(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dT(t)}{dt} = \Lambda - \delta_{I_E} I_E(t) - \delta_I I(t) - \mu_0 T(t) \leq \Lambda - M(I_E(t) + I(t) + T(t)),$$

donde $M = \min \{\delta_{I_E}, \delta_I, \mu_0\}$. Lo cual implica que

$$\begin{aligned} I_E(t) + I(t) + T(t) &\leq e^{-Mt} \left[I_{E_0} + I_0 + T_0 + \int_0^t \Lambda e^{Ms} ds \right] \\ &= e^{-Mt} [I_{E_0} + I_0 + T_0] + \frac{\Lambda}{M} (1 - e^{-Mt}) \end{aligned}$$

Entonces

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (I_E(t) + I(t) + T(t)) \leq \frac{\Lambda}{M}.$$

Por lo tanto $I_E(t)$, $I(t)$ y $T(t)$ son acotadas superiormente; más aún, para $\varepsilon > 0$ dado, existe $t_1 > 0$ tal que para todo $t \geq t_1$,

$$I(t) \leq \frac{\Lambda}{M} + \varepsilon.$$

Luego, dado que $\frac{dV(t)}{dt} = N\delta_I I(t) - CV(t) - \beta T(t)V(t)$, $T(t) > 0$ y $V(t) > 0$ para todo $t > 0$, se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &\leq N\delta_I \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) - CV(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} + CV(t) &\leq N\delta_I \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) \\ V(t) &\leq e^{-\int_0^t C ds} \left[V_0 + \int_0^t N\delta_I \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) e^{\int_0^s C dx} ds \right] \\ V(t) &\leq e^{-Ct} \left[V_0 + N\delta_I \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) \int_0^t e^{Cs} ds \right] \\ V(t) &\leq V_0 e^{-Ct} + e^{-Ct} \left(\frac{N\delta_I}{C} \right) \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) (e^{Ct} - 1) \\ V(t) &\leq V_0 e^{-Ct} + (1 - e^{-Ct}) \left(\frac{N\delta_I}{C} \right) \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right) \end{aligned}$$

Así, cuando $t \rightarrow \infty$, $V(t) \leq \left(\frac{N\delta_I}{C} \right) \left(\frac{\Lambda}{M} + \varepsilon \right)$.

Por tanto, $V(t)$ también es acotado superiormente, lo cual completa la prueba.

□

3.2. Puntos de equilibrio

El modelo descrito por el sistema de ecuaciones diferenciales (2.8) tiene dos estados estacionarios, el primero corresponde al equilibrio libre de enfermedad y el segundo al equilibrio endémico, que denotaremos P^0 y P^* respectivamente. Para determinar ambos estados debemos calcular los puntos críticos del sistema (2.8) haciendo $\frac{dI_E(t)}{dt} = \frac{dI(t)}{dt} = \frac{dV(t)}{dt} = \frac{dT(t)}{dt} = 0$ en dicho sistema, con lo cual nos queda de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 0 &= \beta TV - \beta TV e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_{I_E} I_E \\
 0 &= \beta TV e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_I I \\
 0 &= N \delta_I I - CV - \beta TV \\
 0 &= \Lambda - \beta TV - \mu_0 T.
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

El punto de equilibrio libre de enfermedad de un modelo son soluciones de estado estable en ausencia de infección o enfermedad, por lo cual se debe considerar $I_E = 0$, $I = 0$, $V = 0$ y $T > 0$ en (3.5), entonces P^0 será de la forma $P^0 = (0, 0, 0, T^0)$.

En este caso las tres primeras ecuaciones de (3.5) se hacen cero, y de la última ecuación se tiene $T^0 = \frac{\Lambda}{\mu_0}$. Por tanto, $P^0 = \left(0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu_0}\right)$.

Por otro lado, el punto de equilibrio endémico de un modelo son sus soluciones de estado estable en presencia de infección o enfermedad, por lo cual se debe considerar $I_E > 0$, $I > 0$, $V > 0$ y $T > 0$ en (3.5), entonces P^* será de la forma $P^* = (I_E^*, I^*, V^*, T^*)$. Para comodidad de la notación usaremos (*) en el resultado final para indicar el punto de equilibrio endémico. En este caso, del sistema (3.5) se obtienen las siguientes igualdades

$$I_E = \frac{\beta TV(1 - e^{-\delta_{I_E} \Delta})}{\delta_{I_E}}. \tag{3.6}$$

$$I = \frac{\beta TV e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{\delta_I}. \tag{3.7}$$

$$I = \frac{V}{N\delta_I}(C + \beta T). \quad (3.8)$$

$$T = \frac{\Lambda}{\beta V + \mu_0}. \quad (3.9)$$

Reemplazamos (3.9) en (3.7) y (3.8), se obtiene que

$$I = \frac{\beta\Lambda V e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\delta_I(\beta V + \mu_0)}, \quad (3.10)$$

$$I = \frac{V}{N\delta_I} \left(C + \frac{\beta\Lambda}{\beta V + \mu_0} \right) \quad (3.11)$$

respectivamente.

Al igualar (3.10) y (3.11) obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\beta V + \mu_0} &= \frac{C}{N} + \frac{\beta\Lambda}{N(\beta V + \mu_0)} \\ \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\beta V + \mu_0} &= \frac{CN(\beta V + \mu_0) + \beta\Lambda N}{N^2(\beta V + \mu_0)} \\ N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} &= C\beta V + C\mu_0 + \beta\Lambda \\ C\beta V &= N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda \\ V &= \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta}. \end{aligned}$$

Entonces

$$V^* = \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta}. \quad (3.12)$$

Con tal de que $N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda > 0$ definimos el número básico de reproducción

$$R_0 = \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{C\mu_0 + \beta\Lambda}. \quad (3.13)$$

El cual representa el número promedio de nuevas células infectadas que son producidas en una población susceptible a partir de una célula infectada. En base a R_0 podemos estudiar propiedades cualitativas del modelo referentes a la estabilidad de sus puntos de equilibrio, como se evidencia en la próxima sección.

Continuando con el calculo de P^* , reemplazamos (3.12) en (3.10) y se obtiene

$$\begin{aligned}
 I &= \frac{\beta\Lambda \left(\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta} \right) e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\delta_I \left[\beta \left(\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta} \right) + \mu_0 \right]} \\
 I &= \frac{\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} \left(\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C} \right)}{\delta_I \left(\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda + C\mu_0}{C} \right)} \\
 I &= \frac{\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} (N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda)}{\delta_I (N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - \beta\Lambda)} \\
 I &= \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{\delta_I \beta e^{\delta_{I_E}\Delta} (N e^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}.
 \end{aligned}$$

Entonces

$$I^* = \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{\delta_I \beta e^{\delta_{I_E}\Delta} (N e^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}. \quad (3.14)$$

Además, al sustituir (3.12) en (3.9) resulta

$$\begin{aligned}
 T &= \frac{\Lambda}{\beta \left(\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta} \right) + \mu_0} \\
 T &= \frac{\Lambda}{\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C} + \mu_0} \\
 T &= \frac{\Lambda}{\frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda + C\mu_0}{C}} \\
 T &= \frac{\Lambda C}{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - \beta\Lambda} \\
 T &= \frac{C}{\beta (N e^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}.
 \end{aligned}$$

Entonces

$$T^* = \frac{C}{\beta (N e^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}. \quad (3.15)$$

Finalmente reemplazamos (3.12) y (3.15) en (3.6) y se obtiene

$$I_E^* = \frac{(N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda)(e^{\delta_{I_E}\Delta} - 1)}{\delta_I\beta e^{\delta_{I_E}\Delta}(Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}. \quad (3.16)$$

Así,

$$P^* = \left(\frac{(N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda)(e^{\delta_{I_E}\Delta} - 1)}{\delta_I\beta e^{\delta_{I_E}\Delta}(Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{\delta_I\beta e^{\delta_{I_E}\Delta}(Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta}, \frac{C}{\beta(Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1)} \right).$$

Observe que P^* existe si y solo si $I_E^* > 0$, $I^* > 0$, $V^* > 0$ y $T^* > 0$, para lo cual se debe tener que

$$Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1 > 0 \quad (3.17)$$

Note que si $R_0 = \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{C\mu_0 + \beta\Lambda} > 1$ implica que $Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} > \frac{C\mu_0 + \beta\Lambda}{\beta\Lambda} > 1$. Por tanto P^* está bien definido.

3.3. Estabilidad Local

Teorema 3.4. El punto de equilibrio libre de enfermedad P^0 del sistema (2.8) es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$.

Prueba. En efecto, supongamos que para R_0 descrito como en (3.13), se tiene $R_0 < 1$. La matriz Jacobiana del sistema (2.8) es

$$J(I_E, I, V, T) = \begin{bmatrix} -\delta_{I_E} & 0 & \beta T(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta}) & \beta V(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta}) \\ 0 & -\delta_I & \beta T e^{-\delta_{I_E}\Delta} & \beta V e^{-\delta_{I_E}\Delta} \\ 0 & N\delta_I & -C - \beta T & -\beta V \\ 0 & 0 & -\beta T & -\beta V - \mu_0 \end{bmatrix}$$

Evaluada en $P^0 = \left(0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu_0}\right)$ nos queda

$$J(P^0) = \begin{bmatrix} -\delta_{I_E} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta_I & \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0} & 0 \\ -0 & N\delta_I & -C - \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\beta\Lambda}{\mu_0} & -\mu_0 \end{bmatrix}$$

Entonces la ecuación característica está dada por $|J(P^0) - \lambda I_4| = 0$, esto es

$$\begin{vmatrix} -\delta_{I_E} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta_I - \lambda & \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0} & 0 \\ 0 & N\delta_I & -C - \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\beta\Lambda}{\mu_0} & -\mu_0 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\delta_{I_E} - \lambda) \begin{vmatrix} -\delta_I - \lambda & \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0} & 0 \\ N\delta_I & -C - \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} - \lambda & 0 \\ 0 & -\frac{\beta\Lambda}{\mu_0} & -\mu_0 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\delta_I - \lambda)(-\mu_0 - \lambda) \begin{vmatrix} -\delta_I - \lambda & \frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0} \\ N\delta_I & -C - \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\delta_I - \lambda)(-\mu_0 - \lambda) \left[(-\delta_I - \lambda) \left(-C - \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} - \lambda \right) - (N\delta_I) \left(\frac{\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0} \right) \right] = 0$$

$$(-\delta_I - \lambda)(-\mu_0 - \lambda) \left[\lambda^2 + \left(\delta_I + C + \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} \right) \lambda + \left(\delta_I C + \frac{\delta_I \beta\Lambda}{\mu_0} - \frac{\beta e^{-\delta_{I_E}\Delta} N \delta_I \Lambda}{\mu_0} \right) \right] = 0$$

$$\lambda = -\delta_I \quad \text{ó} \quad \lambda = -\mu_0 \quad \text{ó} \quad \lambda^2 + \left(\delta_I + C + \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} \right) \lambda + \frac{\delta_I}{\mu_0} (C\mu_0 + \beta\Lambda) (1 - R_0) = 0.$$

Por tanto, los dos primeros autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en P^0 serán

$$\lambda_1 = -\delta_I < 0 \quad \text{y} \quad \lambda_2 = -\mu_0 < 0.$$

Para la ecuación

$$\lambda^2 + \left(\delta_I + C + \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} \right) \lambda + \frac{\delta_I}{\mu_0} (C\mu_0 + \beta\Lambda) (1 - R_0) = 0 \quad (3.18)$$

se tiene que si $R_0 < 1$ todos sus coeficientes son positivos, es decir, no hay cambio de signo entre sus términos, y por la regla de signos de Descartes se concluye que no tiene raíces positivas, Descartes, 1637.

Además, si λ es reemplazado por $-\lambda$ en (3.18) nos queda

$$\lambda^2 - \left(\delta_I + C + \frac{\beta\Lambda}{\mu_0} \right) \lambda + \frac{\delta_I}{\mu_0} (C\mu_0 + \beta\Lambda) (1 - R_0) = 0. \quad (3.19)$$

Luego, si $R_0 < 1$ la ecuación (3.19) tiene dos cambios de signo en sus términos, y por la regla de signos de Descartes se concluye que hay exactamente dos raíces negativas de la ecuación (3.18). Entonces los cuatro autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en P^0 tienen parte real negativa, por lo cual $P^0 = \left(0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu_0} \right)$ es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$.

□

Teorema 3.5. El punto de equilibrio endémico P^* del sistema (3.3) es localmente asintóticamente estable si $R_0 > 1$.

Prueba. En efecto, supongamos que para R_0 descrito como en (3.13), se tiene $R_0 > 1$. Para simplificar los cálculos se llamará $R_1 = Ne^{-\delta_I \Delta} - 1 > 0$. De esta manera

$$P^* = \left(\frac{(N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda)(e^{\delta_I \Delta} - 1)}{\delta_I \beta e^{\delta_I \Delta} R_1}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{\delta_I \beta e^{-\delta_I \Delta} R_1}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta}, \frac{C}{\beta R_1} \right).$$

La matriz Jacobiana del sistema (3.3) evaluada en $P^* = (I_E^*, I^*, V^*, T^*)$ nos queda

$$J(P^*) = \begin{bmatrix} -\delta_{I_E} & 0 & \frac{C}{R_1} (1 - e^{-\delta_I \Delta}) & \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C} (1 - e^{-\delta_I \Delta}) \\ 0 & -\delta_I & \frac{C e^{-\delta_I \Delta}}{R_1} & \frac{\beta\Lambda R_1 e^{-\delta_I \Delta}}{C} - \mu_0 e^{-\delta_I \Delta} \\ 0 & N\delta_I & -C - \frac{C}{R_1} & \mu_0 - \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \\ 0 & 0 & -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} \end{bmatrix}$$

Entonces la ecuación característica está dada por $|J(P^*) - \lambda I_4| = 0$, esto es

$$\begin{vmatrix} -\delta_{I_E} - \lambda & 0 & \frac{C}{R_1} (1 - e^{-\delta_{I_E} \Delta}) & \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C} (1 - e^{-\delta_{I_E} \Delta}) \\ 0 & -\delta_I - \lambda & \frac{Ce^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} & \frac{\beta\Lambda R_1 e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{C} - \mu_0 e^{-\delta_{I_E} \Delta} \\ 0 & N\delta_I & -C - \frac{C}{R_1} - \lambda & \mu_0 - \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \\ 0 & 0 & -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\delta_{I_E} - \lambda) \begin{vmatrix} -\delta_I - \lambda & \frac{Ce^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} & \frac{\beta\Lambda R_1 e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{C} - \mu_0 e^{-\delta_{I_E} \Delta} \\ N\delta_I & -C - \frac{C}{R_1} - \lambda & \mu_0 - \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \\ 0 & -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-\delta_{I_E} - \lambda = 0 \quad \text{ó} \quad \begin{vmatrix} -\delta_I - \lambda & \frac{Ce^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} & \frac{\beta\Lambda R_1 e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{C} - \mu_0 e^{-\delta_{I_E} \Delta} \\ N\delta_I & -C - \frac{C}{R_1} - \lambda & \mu_0 - \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \\ 0 & -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Por tanto, el primer autovalor de la matriz Jacobiana será $\lambda_1 = -\delta_{I_E} < 0$, y siguiendo con el calculo del determinante de la derecha se tiene

$$(-\delta_I - \lambda) \begin{vmatrix} -C - \frac{C}{R_1} - \lambda & \mu_0 - \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \\ -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} - \lambda \end{vmatrix} - N\delta_I \begin{vmatrix} \frac{Ce^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} & \frac{\beta\Lambda R_1 e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{C} - \mu_0 e^{-\delta_{I_E} \Delta} \\ -\frac{C}{R_1} & -\frac{\beta\Lambda R_1}{C} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(\delta_I + \lambda) \left(\beta\Lambda R_1 + C\lambda + \frac{C}{R_1} \lambda + \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \lambda + \lambda^2 + \frac{C\mu_0}{R_1} \right) + N\delta_I \left(-\frac{Ce^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} \lambda - \frac{C\mu_0 e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{R_1} \right) = 0$$

$$\lambda^3 + \left(\delta_I + C + \frac{C}{R_1} + \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \right) \lambda^2 + \left(\frac{\delta_I \beta\Lambda R_1}{C} + \beta\Lambda R_1 + \frac{C\mu_0}{R_1} \right) \lambda + \delta_I \beta\Lambda R_1 - C\delta_I \mu_0 = 0$$

$$\lambda^3 + \left(\delta_I + C + \frac{C}{R_1} + \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \right) \lambda^2 + \left(\frac{\delta_I \beta\Lambda R_1}{C} + \beta\Lambda R_1 + \frac{C\mu_0}{R_1} \right) \lambda + \delta_I (C\mu_0 + \beta\Lambda) (R_0 - 1) = 0. \quad (3.20)$$

Si $R_0 > 1$ todos los coeficientes de la ecuación (3.21) son positivos, es decir, no hay cambio de signo entre sus términos, y por la regla de signos de Descartes se concluye que no hay raíces positivas de la ecuación (3.21), Descartes, 1637.

Además, si λ es reemplazado por $-\lambda$ en (3.21) nos queda

$$-\lambda^3 + \left(\delta_I + C + \frac{C}{R_1} + \frac{\beta\Lambda R_1}{C} \right) \lambda^2 - \left(\frac{\delta_I \beta\Lambda R_1}{C} + \beta\Lambda R_1 + \frac{C\mu_0}{R_1} \right) \lambda + \delta_I (C\mu_0 + \beta\Lambda) (R_0 - 1) = 0 \quad (3.21)$$

Luego, si $R_0 > 1$ el polinomio (3.21) tiene tres cambios de signo entre sus términos,

y por la regla de signos de Descartes se concluye que hay exactamente tres raíces negativas de la ecuación (3.21). Entonces los cuatro autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en P^* tienen parte real negativa, por lo cual P^* es localmente asintóticamente estable si $R_0 > 1$.

□

Capítulo 4

DISEÑO Y PROPIEDADES DEL ESQUEMA DISCRETO

Para la construcción de un esquema numérico discreto que nos permita calcular las soluciones del sistema mostrado en (2.8), vamos a tener en cuenta la metodología propuesta por Ronald Mickens, ver Mickens, 1994; Mickens, 2000; Mickens, 2002; Mickens, 2005. Siguiendo las ideas de Mickens, para la aproximación discreta de la derivada temporal de una función $X(t) \in C^1(\mathbb{R})$, definimos la derivada no estándar como

$$\frac{d_N X(t)}{dt} = \frac{X(t+h) - X(t)}{\varphi(h)} + \mathcal{O}(h), \quad (4.1)$$

donde $\varphi(h)$ es una función positiva real valuada que satisface $\varphi(h) = h + \mathcal{O}(h^2)$.

A pesar de que no existe un algoritmo general para construir un esquema NSFD que aproxime las soluciones de un sistemas de ecuaciones diferenciales dado, las siguiente reglas generales muchas veces son útiles para diseñar correctamente estos esquemas.

Regla 1. Las derivadas discretas en un esquema numérico deben ser de los mismos órdenes de las derivadas continuas que aparecen en la ecuación diferencial.

Regla 2. Las derivadas discretas deben tener denominadores no triviales.

Regla 3. Los términos no lineales que aparecen en las ecuaciones diferenciales deben tener representaciones no locales.

Regla 4. La solución numérica debe preservar todas las condiciones especiales que se cumplen para las soluciones de las correspondientes ecuaciones diferenciales.

Regla 5. El esquema no debe introducir soluciones innecesarias o falsas, es decir,

convergencia a estados estacionarios falsos.

Denotemos por I_E^n , I^n , V^n y T^n las aproximaciones de $I_E(nh)$, $I(nh)$, $V(nh)$ y $T(nh)$, respectivamente, para $n = 0, 1, 2, \dots$, y por h el paso del tiempo del esquema.

Primero realizamos las siguientes aproximaciones no-locales de los términos del lado derecho del sistema (2.8)

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta T(t)V(t) \rightarrow \beta T^n V^n \\ -\beta T(t-\Delta)V(t-\Delta)e^{-\delta_{I_E}\Delta} \rightarrow -\beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E}\Delta} \\ -\delta_{I_E} I_E(t) \rightarrow -\delta_{I_E} I_E^{n+1} \\ \beta T(t-\Delta)V(t-\Delta)e^{-\delta_{I_E}\Delta} \rightarrow \beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E}\Delta} \\ -\delta_I I(t) \rightarrow -\delta_I I^{n+1} \\ N\delta_I I(t) \rightarrow N\delta_I I^n \\ -(C + \beta T(t))V(t) \rightarrow -(C + \beta T^n)V^{n+1} \\ -\beta T(t)V(t) \rightarrow -\beta T^{n+1}V^n \\ -\mu_0 T(t) \rightarrow -\mu_0 T^{n+1} \end{array} \right. \quad (4.2)$$

Luego, aproximamos las derivadas del lado izquierdo del sistema (2.8) como sigue

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d_N I_E(t)}{dt} \rightarrow \frac{I_E^{n+1} - I_E^n}{\varphi_1(h)} \\ \frac{d_N I(t)}{dt} \rightarrow \frac{I^{n+1} - I^n}{\varphi_2(h)} \\ \frac{d_N V(t)}{dt} \rightarrow \frac{V^{n+1} - V^n}{\varphi_3(h)} \\ \frac{d_N T(t)}{dt} \rightarrow \frac{T^{n+1} - T^n}{\varphi_4(h)} \end{array} \right. \quad (4.3)$$

En consecuencia, el sistema (2.8) se puede discretizar como un esquema implícito NSFD dado por

$$\begin{aligned} \frac{I_E^{n+1} - I_E^n}{\varphi_1(h)} &= \beta T^n V^n - \beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E}\Delta} - \delta_{I_E} I_E^{n+1}, \\ \frac{I^{n+1} - I^n}{\varphi_2(h)} &= \beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E}\Delta} - \delta_I I^{n+1}, \\ \frac{V^{n+1} - V^n}{\varphi_3(h)} &= N\delta_I I^n - (C + \beta T^n)V^{n+1}, \\ \frac{T^{n+1} - T^n}{\varphi_4(h)} &= \Lambda - \beta T^{n+1}V^n - \mu_0 T^{n+1}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Al despejar I_E^{n+1} , I^{n+1} , V^{n+1} y T^{n+1} de (4.4) se obtiene la forma explícita del NSFD

$$\begin{aligned}
I_E^{n+1} &= \frac{\varphi_1(h)(\beta T^n V^n - \beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E} \Delta}) + I_E^n}{1 + \varphi_1(h) \delta_{I_E}}, \\
I^{n+1} &= \frac{\varphi_2(h) \beta T^{n-m_1} V^{n-m_1} e^{-\delta_{I_E} \Delta} + I^n}{1 + \varphi_2(h) \delta_I}, \\
V^{n+1} &= \frac{\varphi_3(h) N \delta_I I^n + V^n}{1 + \varphi_3(h) (C + \beta T^n)}, \\
T^{n+1} &= \frac{\varphi_4(h) \Lambda + T^n}{1 + \varphi_4(h) (\beta V^n + \mu_0)},
\end{aligned} \tag{4.5}$$

donde $m_1 = \frac{\Delta}{h}$ es un entero positivo.

A continuación debemos verificar que el modelo discreto propuesto en (4.5) cumple las propiedades del modelo continuo que se trabajaron en el capítulo 3.

4.1. Puntos de equilibrio

Cuando n tiende al infinito, entonces nos encontramos con que $I_E^{n+1} = I_E^n = I_E^*$, $I^{n+1} = I^n = I^*$, $V^{n+1} = V^n = V^{n-m_1} = V^*$ y $T^{n+1} = T^n = T^{n-m_1} = T^*$, por lo tanto el sistema (4.5) toma la forma

$$\begin{aligned}
I_E^* &= \frac{\varphi_1(h)(\beta T^* V^* - \beta T^* V^* e^{-\delta_{I_E} \Delta}) + I_E^*}{1 + \varphi_1(h) \delta_{I_E}}, \\
I^* &= \frac{\varphi_2(h) \beta T^* V^* e^{-\delta_{I_E} \Delta} + I^*}{1 + \varphi_2(h) \delta_I}, \\
V^* &= \frac{\varphi_3(h) N \delta_I I^* + V^*}{1 + \varphi_3(h) (C + \beta T^*)}, \\
T^* &= \frac{\varphi_4(h) \Lambda + T^*}{1 + \varphi_4(h) (\beta V^* + \mu_0)}.
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Del cual se obtiene

$$\begin{aligned}
0 &= \beta T^* V^* - \beta T^* V^* e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_{I_E} I_E^* \\
0 &= \beta T^* V^* e^{-\delta_{I_E} \Delta} - \delta_I I^* \\
0 &= N \delta_I I^* - C V^* - \beta T^* V^* \\
0 &= \Lambda - \beta T^* V^* - \mu_0 T^*.
\end{aligned} \tag{4.7}$$

Note que las ecuaciones del esquema (4.7) corresponden a las mismas del sistema (3.5) del capítulo 3, de manera que los puntos críticos del esquema discreto van a coincidir con los del modelo continuo. Es decir, los puntos de equilibrio del sistema (4.5) son

$$P^0 = \left(0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu_0} \right),$$

$$P^* = \left(\frac{(N\beta\Lambda e^{-\delta_I E \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda)(e^{\delta_I E \Delta} - 1)}{\delta_I \beta e^{\delta_I E \Delta} (N e^{-\delta_I E \Delta} - 1)}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I E \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{\delta_I \beta e^{\delta_I E \Delta} (N e^{-\delta_I E \Delta} - 1)}, \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I E \Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda}{C\beta}, \frac{C}{\beta (N e^{-\delta_I E \Delta} - 1)} \right).$$

4.2. Estabilidad local

Para el estudio de la estabilidad local de los puntos críticos del esquema numérico (4.5) sera necesario el uso del siguiente lema, cuya demostración sera omitida ya que no es nuestro principal interés en este trabajo, para su demostración ver Brauer y Castillo-Chavez, 2001.

Lema 5.1 Para la ecuación cuadrática $\lambda^2 - a_1\lambda + a_2 = 0$ ambas raíces satisfacen $|\lambda_i| < 1$ $i = 1, 2$ si y solo si se cumplen las siguientes condiciones:

$$(i) \quad 1 - a_1 + a_2 > 0, \quad (ii) \quad 1 + a_1 + a_2 > 0, \quad (iii) \quad a_2 < 1.$$

Teorema 4.1. El punto de equilibrio libre de enfermedad P^0 del esquema (4.5) es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$.

Prueba. Empecemos por calcular la matriz Jacobiana del sistema (4.6). Para simplificar los cálculos sean $\varphi_1(h) = \varphi_2(h) = \varphi_3(h) = \varphi_4(h) = h$, entonces se define

$$f_1 = \frac{h(\beta TV - \beta TV e^{-\delta_I E \Delta}) + I_E}{1 + h\delta_{I_E}}, \quad f_2 = \frac{h\beta TV e^{-\delta_I E \Delta} + I}{1 + h\delta_I},$$

$$f_3 = \frac{hN\delta_I I + V}{1 + hC + h\beta T} \quad y \quad f_4 = \frac{h\Lambda + T}{1 + h\beta V + h\mu_0}.$$

La matriz Jacobiana del sistema (4.6) esta dada por:

$$J(f_1, f_2, f_3, f_4) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial I_E} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial V} & \frac{\partial f_1}{\partial T} \\ \frac{\partial f_2}{\partial I_E} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial V} & \frac{\partial f_2}{\partial T} \\ \frac{\partial f_3}{\partial I_E} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial I_E} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial V} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \end{bmatrix}$$

$$J(f_1, f_2, f_3, f_4) = \begin{bmatrix} \frac{1}{1+h\delta_{I_E}} & 0 & \frac{h\beta T(1-e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{1+h\delta_{I_E}} & \frac{h\beta V(1-e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{1+h\delta_{I_E}} \\ 0 & \frac{1}{1+h\delta_I} & \frac{h\beta T e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{1+h\delta_I} & \frac{h\beta V e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{1+h\delta_I} \\ 0 & \frac{hN\delta_I}{1+hC+h\beta T} & \frac{1}{1+hC+h\beta T} & -\frac{(hN\delta_I I + V)(h\beta)}{(1+hC+h\beta T)^2} \\ 0 & 0 & -\frac{(h\Lambda + T)(h\beta)}{(1+h\beta V + h\mu_0)^2} & \frac{1}{1+h\beta V + h\mu_0} \end{bmatrix}$$

Evaluada en el punto de equilibrio libre de enfermedad $P^0 = \left(0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu_0}\right)$ resulta

$$J(P^0) = \begin{bmatrix} \frac{1}{1+h\delta_{I_E}} & 0 & \frac{h\beta\Lambda(1-e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{\mu_0(1+h\delta_{I_E})} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+h\delta_I} & \frac{h\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{\mu_0(1+h\delta_I)} & 0 \\ 0 & \frac{\mu_0 hN\delta_I}{\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda} & \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\Lambda h\beta}{\mu_0(1+h\mu_0)} & \frac{1}{1+h\mu_0} \end{bmatrix}$$

Entonces la ecuación característica está dada por $|J(P^0) - \lambda I_4| = 0$, esto es

$$\begin{vmatrix} \frac{1}{1+h\delta_{IE}} - \lambda & 0 & \frac{h\beta\Lambda(1-e^{-\delta_{IE}\Delta})}{\mu_0(1+h\delta_{IE})} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+h\delta_I} - \lambda & \frac{h\beta\Lambda e^{-\delta_{IE}\Delta}}{\mu_0(1+h\delta_I)} & 0 \\ 0 & \frac{\mu_0 h N \delta_I}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} & \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\Lambda h \beta}{\mu_0(1+h\mu_0)} & \frac{1}{1+h\mu_0} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(\frac{1}{1+h\delta_{IE}} - \lambda\right) \begin{vmatrix} \frac{1}{1+h\delta_I} - \lambda & \frac{h\beta\Lambda e^{-\delta_{IE}\Delta}}{\mu_0(1+h\delta_I)} & 0 \\ \frac{\mu_0 h N \delta_I}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} & \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} - \lambda & 0 \\ 0 & -\frac{\Lambda h \beta}{\mu_0(1+h\mu_0)} & \frac{1}{1+h\mu_0} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(\frac{1}{1+h\delta_{IE}} - \lambda\right) \left(\frac{1}{1+h\mu_0} - \lambda\right) \begin{vmatrix} \frac{1}{1+h\delta_I} - \lambda & \frac{h\beta e^{-\delta_{IE}\Delta}\Lambda}{\mu_0(1+h\delta_I)} \\ \frac{\mu_0 h N \delta_I}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} & \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\frac{1}{1+h\delta_{IE}} - \lambda = 0 \quad \text{ó} \quad \frac{1}{1+h\mu_0} - \lambda = 0$$

$$\text{ó} \quad \begin{vmatrix} \frac{1}{1+h\delta_I} - \lambda & \frac{h\beta e^{-\delta_{IE}\Delta}\Lambda}{\mu_0(1+h\delta_I)} \\ \frac{\mu_0 h N \delta_I}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} & \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 h C + h\beta\Lambda} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (4.8)$$

Por tanto los dos primeros autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en P^0 serán

$$\lambda_1 = \frac{1}{1+h\delta_{IE}} < 1 \quad \text{y} \quad \lambda_2 = \frac{1}{1+h\delta_I} < 1.$$

Por otro lado, siguiendo con el calculo del determinante en (4.8) se tiene

$$\begin{aligned} & \left(\frac{1}{1+h\delta_I} - \lambda \right) \left(\frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda} - \lambda \right) - \frac{h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{(1+h\delta_I)(\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda)} = 0 \\ & - \left(\frac{1}{1+h\delta_I} \right) \lambda - \left(\frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda} \right) \lambda + \lambda^2 + \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{(1+h\delta_I)(\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda)} = 0 \\ & \lambda^2 - \left(\frac{1}{1+h\delta_I} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda} \right) \lambda + \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{(1+h\delta_I)(\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda)} = 0 \end{aligned} \quad (4.9)$$

Para simplificar los cálculos hacemos $p = 1 + h\delta_I > 0$ y $q = \mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda > 0$, con lo cual la ecuación (4.9) toma la forma

$$\lambda^2 - \left(\frac{1}{p} + \frac{\mu_0}{q} \right) \lambda + \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{pq} = 0 \quad (4.10)$$

La magnitud de los dos autovalores restantes de la matriz Jacobiana del sistema (4.6) evaluada en P^0 se determinara usando el lema 5.1.

En efecto, identificamos $a_1 = \frac{1}{p} + \frac{\mu_0}{q}$ y $a_2 = \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{pq}$ en la ecuación (4.10) y verificamos las hipótesis del lema 5.1.

(i) Dado que $1 > R_0 = \frac{N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{\mu_0 C + \beta\Lambda}$ se tiene

$$\begin{aligned} & \mu_0 C + \beta\Lambda > N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & h\delta_I \mu_0 C + h\delta_I \beta\Lambda > h\delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & \mu_0 \delta_I + h\delta_I \mu_0 C + h\delta_I \beta\Lambda > \mu_0 \delta_I + h\delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & \delta_I (\mu_0 + \mu_0 hC + h\beta\Lambda) > \mu_0 \delta_I + h\delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & h\delta_I q > h\mu_0 \delta_I + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & q + h\delta_I q > q + h\mu_0 \delta_I + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & (1 + h\delta_I) q > q + h\mu_0 \delta_I + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} \\ & pq + \mu_0 > q + h\mu_0 \delta_I + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} + \mu_0 \\ & pq + \mu_0 > q + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} + p\mu_0 \\ & \frac{pq + \mu_0}{pq} > \frac{q + h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta} + p\mu_0}{pq} \\ & 1 + \frac{\mu_0}{pq} > \frac{1}{p} + \frac{h^2 \delta_I N\beta\Lambda e^{-\delta_I \Delta}}{pq} + \frac{\mu_0}{q} \end{aligned}$$

$$1 - \frac{1}{p} - \frac{\mu_0}{q} + \frac{\mu_0}{pq} - \frac{h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{pq} > 0$$

$$1 - \left(\frac{1}{p} + \frac{\mu_0}{q} \right) + \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{pq} > 0$$

Esto es, $1 - a_1 + a_2 > 0$.

(ii) Dado que $a_1 > 0$, es suficiente probar que $1 + a_2 > 0$.

Dado que $1 > R_0 = \frac{N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{\mu_0 C + \beta \Lambda}$ y $\mu_0 + p + h \delta_I \mu_0 > 0$ se tiene

$$\mu_0 C + \beta \Lambda > N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$h^2 \delta_I \mu_0 C + h^2 \delta_I \beta \Lambda > h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$\mu_0 + q + h \delta_I \mu_0 + h^2 \delta_I \mu_0 C + h^2 \delta_I \beta \Lambda > h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$\mu_0 + q + h \delta_I (\mu_0 + \mu_0 h C + h \beta \Lambda) > h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$\mu_0 + q + h \delta_I q > h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$\mu_0 + (1 + h \delta_I) q > h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}$$

$$\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta} > -pq$$

$$\frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{pq} > -1$$

$$1 + \frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{pq} > 0$$

Esto es, $1 + a_2 > 0$.

(iii) Dado que $\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta} < \mu_0 + \mu_0 h C + h \beta \Lambda + h \delta_I q$ se tiene

$$\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta} < q + h \delta_I q$$

$$\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta} < (1 + h \delta_I) q$$

$$\frac{\mu_0 - h^2 \delta_I N \beta \Lambda e^{-\delta_{I_E} \Delta}}{pq} < 1$$

Esto es, $a_2 < 1$.

Por tanto, en virtud del lema 5.1 se tiene que los autovalores de la matriz Jacobiana del sistema (4.6) evaluada en P^0 satisfacen $|\lambda_i| < 1$ para $i = 1, 2$. Entonces P^0 es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$.

□

Teorema 4.2. Si $R_0 > 1$ entonces el punto de equilibrio endémico P^* del esquema (4.5) es localmente asintóticamente estable.

Prueba. Para simplificar los cálculos definimos $R_1 = Ne^{-\delta_{I_E}\Delta} - 1$, $R_2 = N\beta\Lambda e^{-\delta_{I_E}\Delta} - C\mu_0 - \beta\Lambda$, $w = 1 + h\delta_{I_E}$, $p = 1 + h\delta_I$, $q = 1 + hC + h\beta T$ y $r = 1 + h\mu_0 + h\beta V$.

Entonces para el punto endémico P^* se tiene $q = 1 + hC + \frac{hC}{R_1}$ y $r = 1 + h\mu_0 + \frac{hR_2}{C}$; con $R_1 > 0$, $R_2 > 0$, $w > 1$, $p > 1$, $q > 1$ y $r > 1$ para $R_0 > 1$.

Por tanto la matriz Jacobiana evaluada en el punto endémico P^* nos queda

$$J(f_1, f_2, f_3, f_4) = \begin{bmatrix} \frac{1}{w} & 0 & \frac{hc(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{R_1w} & \frac{hR_2(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{Cw} \\ 0 & \frac{1}{p} & \frac{hce^{-\delta_{I_E}\Delta}}{R_1p} & \frac{hR_2e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{Cp} \\ 0 & \frac{hN\delta_I}{q} & \frac{1}{q} & -\frac{hR_2}{Cq} \\ 0 & 0 & -\frac{hC}{R_1r} & \frac{1}{r} \end{bmatrix}$$

Entonces la ecuación característica está dada por $|J(P^*) - \lambda I_4| = 0$, esto es

$$\begin{vmatrix} \frac{1}{w} - \lambda & 0 & \frac{hc(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{R_1w} & \frac{hR_2(1 - e^{-\delta_{I_E}\Delta})}{Cw} \\ 0 & \frac{1}{p} - \lambda & \frac{hce^{-\delta_{I_E}\Delta}}{R_1p} & \frac{hR_2e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{Cp} \\ 0 & \frac{hN\delta_I}{q} & \frac{1}{q} - \lambda & -\frac{hR_2}{Cq} \\ 0 & 0 & -\frac{hC}{R_1r} & \frac{1}{r} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(\frac{1}{w} - \lambda\right) \begin{vmatrix} \frac{1}{p} - \lambda & \frac{hce^{-\delta_{I_E}\Delta}}{R_1p} & \frac{hR_2e^{-\delta_{I_E}\Delta}}{Cp} \\ \frac{hN\delta_I}{q} & \frac{1}{q} - \lambda & -\frac{hR_2}{Cq} \\ 0 & -\frac{hC}{R_1r} & \frac{1}{r} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\frac{1}{w} - \lambda = 0 \quad \delta \quad \begin{vmatrix} \frac{1}{p} - \lambda & \frac{hce^{-\delta I_E \Delta}}{R_1 p} & \frac{hR_2 e^{-\delta I_E \Delta}}{Cp} \\ \frac{hN\delta_I}{q} & \frac{1}{q} - \lambda & -\frac{hR_2}{Cq} \\ 0 & -\frac{hC}{R_1 r} & \frac{1}{r} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Por tanto, el primer autovalor de la matriz Jacobiana evaluada en P^* es $\lambda_1 = \frac{1}{w} < 1$, y siguiendo con el calculo del determinante de la derecha se tiene

$$\begin{aligned} & \left(\frac{1}{p} - \lambda\right) \begin{vmatrix} \frac{1}{q} - \lambda & -\frac{hR_2}{Cq} \\ -\frac{hC}{R_1 r} & \frac{1}{r} - \lambda \end{vmatrix} - \left(\frac{hN\delta_I}{q}\right) \begin{vmatrix} \frac{hce^{-\delta I_E \Delta}}{R_1 p} & \frac{hR_2 e^{-\delta I_E \Delta}}{Cp} \\ -\frac{hC}{R_1 r} & \frac{1}{r} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \\ & \left(\frac{1}{p} - \lambda\right) \left[\left(\frac{1}{q} - \lambda\right) \left(\frac{1}{r} - \lambda\right) - \frac{h^2 R_2}{qrR_1} \right] - \left(\frac{hN\delta_I}{q}\right) \left(\frac{hce^{-\delta I_E \Delta}}{rpR_1} - \frac{hce^{-\delta I_E \Delta}}{R_1 p} \lambda + \frac{h^2 R_2 e^{-\delta I_E \Delta}}{rpR_1} \right) = 0 \\ & \left(\frac{1}{p} - \lambda\right) \left(\frac{1}{qr} - \frac{1}{q} \lambda - \frac{1}{r} \lambda + \lambda^2 - \frac{h^2 R_2}{qrR_1} \right) - \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} + \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqR_1} \lambda \\ & - \frac{(hN\delta_I)(h^2 R_2 e^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} = 0 \\ & \frac{1}{pqr} - \frac{1}{pq} \lambda - \frac{1}{pr} \lambda + \frac{1}{p} \lambda^2 - \frac{h^2 R_2}{pqrR_1} - \frac{1}{qr} \lambda + \frac{1}{q} \lambda^2 + \frac{1}{r} \lambda^2 - \lambda^3 + \frac{h^2 R_2}{qrR_1} \lambda - \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} \\ & + \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqR_1} \lambda - \frac{(hN\delta_I)(h^2 R_2 e^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} = 0 \\ & \lambda^3 + \left(-\frac{1}{p} - \frac{1}{q} - \frac{1}{r} \right) \lambda^2 + \left(\frac{1}{pq} + \frac{1}{pr} + \frac{1}{qr} - \frac{h^2 R_2}{qrR_1} - \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqR_1} \right) \lambda + \frac{h^2 R_2}{pqrR_1} \\ & + \frac{(hN\delta_I)(hce^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} + \frac{(hN\delta_I)(h^2 R_2 e^{-\delta I_E \Delta})}{pqrR_1} - \frac{1}{pqr} = 0 \end{aligned}$$

La magnitud de los tres autovalores restantes de la matriz Jacobiana del sistema (4.6) evaluada en P^* se verificaran numéricamente con los valores de los parámetros reales mostrados en la tabla 4.2, con lo cual se obtiene $R_0 = 1.498891480736853 > 1$ y las raíces del polinomio son $\lambda_1 = 0.996841861411014$, $\lambda_2 = 0.998371120989047$ y $\lambda_3 = 0.999965431785073$, todos con norma menor que 1.

□

4.3. Simulaciones

En esta sección presentaremos algunos resultados numéricos para el modelo propuesto que nos permitan estudiar el comportamiento de las soluciones y verificar lo que ya se ha probado analíticamente, para realizar las simulaciones elegimos valores de parámetros basados en datos experimentales existentes y estudios de modelos anteriores, ver Noecker y col., 2015; V Culshaw y Ruan, 2000; Toro-Zapata, Caicedo-Casso y Lee, 2018; los valores de dichos parámetros están consignados en la tabla 4.1 y 4.2, la primera para el caso $R_0 < 1$ y la segunda para $R_0 > 1$.

| Parámetro | Valor |
|----------------|--|
| β | $2.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^3 \text{ día}^{-1}$ |
| C | $2.4 \text{ mm}^3 \text{ día}^{-1}$ |
| Λ | 0.03 día^{-1} |
| δ_I | 0.24 día^{-1} |
| δ_{I_E} | 0.05 día^{-1} |
| μ_0 | 0.02 día^{-1} |
| Δ | 0.8 día |
| N | 500 |
| V_0 | 0.03 mm^{-3} |
| T_0 | 1000 mm^{-3} |
| I_{E_0} | 0 |
| I_0 | 0 |

TABLA 4.1: Valor de los parámetros para las simulaciones. $R_0 < 1$.

| Parámetro | Valor |
|----------------|--|
| β | $2.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^3 \text{ día}^{-1}$ |
| C | $2.4 \text{ mm}^3 \text{ día}^{-1}$ |
| Λ | 0.03 día^{-1} |
| δ_I | 0.24 día^{-1} |
| δ_{I_E} | 0.05 día^{-1} |
| μ_0 | 0.02 día^{-1} |
| Δ | 0.8 día |
| N | 1000 |
| V_0 | 0.03 mm^{-3} |
| T_0 | 1000 mm^{-3} |
| I_{E_0} | 0 |
| I_0 | 0 |

TABLA 4.2: Valor de los parámetros para las simulaciones. $R_0 > 1$.

Para las simulaciones usamos un tamaño de paso pequeño, $h=0.001$, con el fin de mostrar las soluciones obtenidas por el esquema *NSFD* propuesto y compararla con la rutina tradicional de MATLAB para solucionar EDR, *dde23*, verificando que ambos operadores tienden a la misma solución. Una gran ventaja del esquema *NSFD* es que gasta menos tiempo de computo, en este caso para la primera simulación empleó 0.083992 segundos mientras que la rutina *dd323* gastó 2.573003 segundos, para la segunda simulación el esquema *NSFD* empleó 0.090554 segundos mientras que la rutina *dd323* gastó 3.185807. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 4.1 y 4.2 respectivamente.

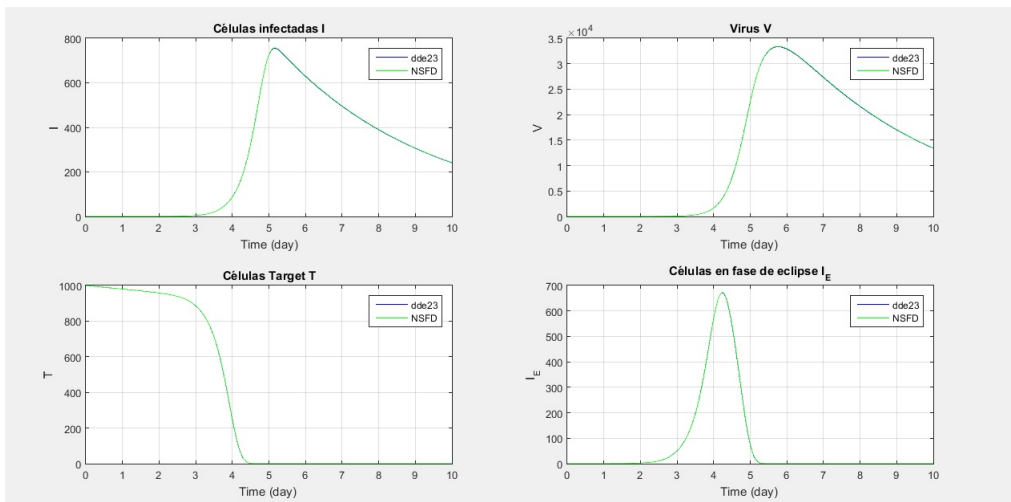


FIGURA 4.1: Simulación *NSFD* y *dde23*, donde tienden a la misma solución. ($R_0 < 1$)

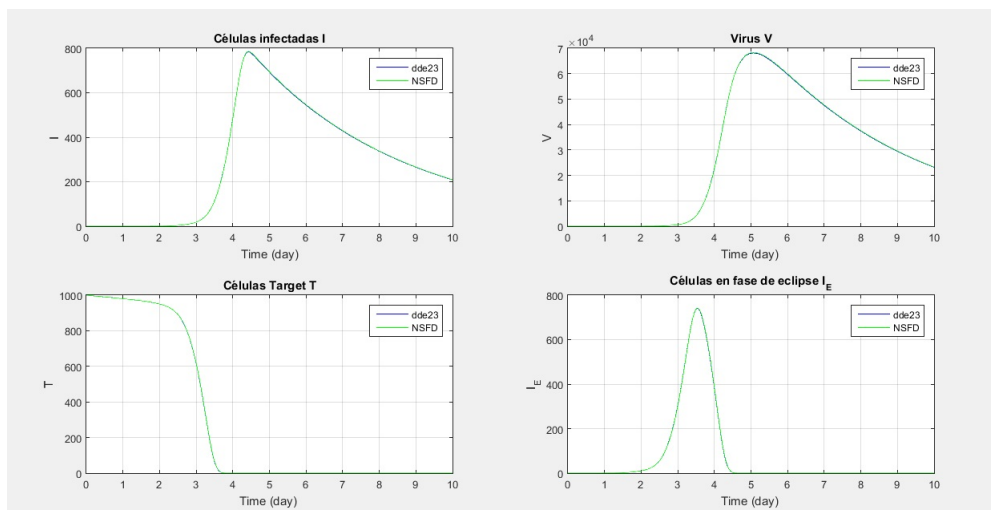


FIGURA 4.2: Simulación *NSFD* y *dde23*, donde tienden a la misma solución. ($R_0 > 1$)

Capítulo 5

CONCLUSIONES

En este trabajo construimos y desarrollamos un esquema de diferencia finita no estándar (*NSFD*) que describe la dinámica del VIH a nivel intracelular, el cual está diseñado para satisfacer varias propiedades como positividad, acotación y estabilidad. Las simulaciones numéricas verifican que el esquema desarrollado preserva las propiedades del modelo continuo y presenta un comportamiento robusto al trabajar con diferentes valores de los parámetros.

Por ultimo, queremos resaltar que a lo largo del desarrollo del trabajo de tesis los resultados parciales obtenidos se han ido presentando en diversos congresos a nivel nacional e internacional, entre ellos:

- Mathematical Modelling in Engineering and Human Behaviour 2019 Conference. Instituto de Matemática Multidisciplinaria, Universidad Politécnica de Valencia, España, 2019. *Characteristic of the numerical solutions of a new HIV model with delay using non-standar finite difference schemes*. Modalidad: Charla, a cargo del Dr. Abraham Jose Arenas Tawil
- III Congreso Internacional de Matemáticas Aplicadas. Universidad el Bosque, Bogota D.C., 2018. *Stability and boundedness of the numerical solution of a hiv model using a non-standar finite difference schemes*. Modalidad: Poster.
- XXII Congreso Colombiano de Matemáticas, Universidad del Cauca, Popayan, 2019. *La dinámica de las soluciones de un modelo de transmisión de VIH con retraso usando un esquema numérico de diferencias finitas no estándar*. Modalidad: Poster.

Para trabajos futuros se espera encontrar una función de Liapunov que garantice la estabilidad global del modelo.

Bibliografía

- Alexander, Murray E, Arthur R Summers y Seyed M Moghadas (2006). «Neimark–Sacker bifurcations in a non-standard numerical scheme for a class of positivity-preserving ODEs». En: *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 462.2074, págs. 3167-3184.
- Anderson, RM (1982). «Transmission dynamics and control of infectious disease agents». En: *Population Biology of Infectious Diseases*. Springer, págs. 149-176.
- Anguelov, Roumen y Jean M-S Lubuma (2003). «Nonstandard finite difference method by nonlocal approximation». En: *Mathematics and Computers in simulation* 61.3-6, págs. 465-475.
- Arenas, Abraham J, José Antonio Morano y Juan Carlos Cortés (2008). «Non-standard numerical method for a mathematical model of RSV epidemiological transmission». En: *Computers & Mathematics with Applications* 56.3, págs. 670-678.
- Beauchemin, Catherine AA y Andreas Handel (2011). «A review of mathematical models of influenza A infections within a host or cell culture: lessons learned and challenges ahead». En: *BMC public health* 11.1, S7.
- Brauer, Fred y Carlos Castillo-Chavez (2001). *Mathematical models in population biology and epidemiology*. Vol. 40. Springer.
- Bruggeman, Jorn y col. (2007). «A second-order, unconditionally positive, mass-conserving integration scheme for biochemical systems». En: *Applied numerical mathematics* 57.1, págs. 36-58.
- Chen, Mingxiang y Dominic P Clemence (2006). «Stability properties of a nonstandard finite difference scheme for a hantavirus epidemic model». En: *Journal of Difference Equations and Applications* 12.12, págs. 1243-1256.

- Chinviriyasit, Settapat y Wirawan Chinviriyasit (2010). «Numerical modelling of an SIR epidemic model with diffusion». En: *Applied Mathematics and Computation* 216.2, págs. 395-409.
- Codina y TM Martin (2002). «Farmacia hospitalaria». En: *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 3.2, págs. 1493-2000.
- Conway, Jessica M, Bernhard P Konrad y Daniel Coombs (2013). «Stochastic analysis of pre-and postexposure prophylaxis against HIV infection». En: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 73.2, págs. 904-928.
- Cooke, Kenneth L y James A Yorke (1973). «Some equations modelling growth processes and gonorrhoea epidemics». En: *Mathematical Biosciences* 16.1-2, págs. 75-101.
- Cooper, Arik y col. (2013). «HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration». En: *Nature* 498.7454, pág. 376.
- De Boer, Rob J (2007). «Understanding the failure of CD8+ T-cell vaccination against simian/human immunodeficiency virus». En: *Journal of virology* 81.6, págs. 2838-2848.
- Descartes (1637). «la "Géométrie"». En: *Fizmatlit* 1.3.
- Dimitrov, Dobromir T y Hristo V Kojouharov (2005). «Nonstandard finite-difference schemes for general two-dimensional autonomous dynamical systems». En: *Applied Mathematics Letters* 18.7, págs. 769-774.
- (2007). «Stability-preserving finite-difference methods for general multi-dimensional autonomous dynamical systems». En: *Int. J. Numer. Anal. Model* 4.2, págs. 282-292.
- (2008). «Nonstandard finite-difference methods for predator-prey models with general functional response». En: *Mathematics and Computers in Simulation* 78.1, págs. 1-11.
- Dixit, Narendra M y col. (2004). «Estimates of intracellular delay and average drug efficacy from viral load data of HIV-infected individuals under antiretroviral therapy». En: *Antivir Ther* 9.2, págs. 237-46.
- Doitsh, Gilad y col. (2014). «Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection». En: *Nature* 505.7484, pág. 509.
- Dumont, Yves y Jean M-S Lubuma (2005). «Non-standard finite-difference methods for vibro-impact problems». En: *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 461.2058, págs. 1927-1950.

- Enatsu, Yoichi, Yukihiro Nakata y Yoshiaki Muroya (2010). «Global stability for a class of discrete SIR epidemic models». En: *Math. Biosci. Eng* 7.2, págs. 347-361.
- González-Parra, Gilberto, Abraham J Arenas y Benito M Chen-Charpentier (2010). «Combination of nonstandard schemes and Richardson's extrapolation to improve the numerical solution of population models». En: *Mathematical and Computer Modelling* 52.7-8, págs. 1030-1036.
- Goto, T y col. (1988). «Entry of human immunodeficiency virus (HIV) into MT-2, human T cell leukemia virus carrier cell line». En: *Archives of virology* 102.1-2, págs. 29-38.
- Gumel, Abba B (2002). «A competitive numerical method for a chemotherapy model of two HIV subtypes». En: *Applied Mathematics and Computation* 131.2-3, págs. 329-337.
- Hale, Jack K y Sjoerd M Verduyn Lunel (2013). *Introduction to functional differential equations*. Vol. 99. Springer Science & Business Media.
- Hethcote, Herbert W. (2000). «The mathematics of infectious diseases». En: *SIAM review* 42.4, págs. 599-653.
- Hethcote, Herbert W y P Van den Driessche (1995). «An SIS epidemic model with variable population size and a delay». En: *Journal of mathematical biology* 34.2, págs. 177-194.
- Ho, David D y col. (1995). «Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection». En: *Nature* 373.6510, pág. 123.
- Jang, Sophia R-J (2007). «On a discrete West Nile epidemic model». En: *Computational & Applied Mathematics* 26.3, págs. 397-414.
- Jansen, H y Edward H Twizell (2002). «An unconditionally convergent discretization of the SEIR model». En: *Mathematics and Computers in Simulation* 58.2, págs. 147-158.
- Jódar, Lucas y col. (2008). «Nonstandard numerical methods for a mathematical model for influenza disease». En: *Mathematics and Computers in simulation* 79.3, págs. 622-633.
- Kakizoe, Yusuke y col. (2015). «A method to determine the duration of the eclipse phase for in vitro infection with a highly pathogenic SHIV strain». En: *Scientific reports* 5, pág. 10371.

- Kermack, William Ogilvy y Anderson G. McKendrick (1927). «A contribution to the mathematical theory of epidemics». En: *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character* 115.772, págs. 700-721.
- Keyfitz, Barbara Lee y Nathan Keyfitz (1997). «The McKendrick partial differential equation and its uses in epidemiology and population study». En: *Mathematical and Computer Modelling* 26.6, págs. 1-9.
- Lambert, J (1973). *Computational Methods in Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons.
- Louzoun, Yoram y Vitaly V Ganusov (2012). «Evolution of viral life-cycle in response to cytotoxic T lymphocyte-mediated immunity». En: *Journal of theoretical biology* 310, págs. 3-13.
- Martcheva, Maia y Olivia Prosper (2013). «Unstable dynamics of vector-borne diseases: Modeling through delay-differential equations». En: *Dynamic models of infectious diseases*. Springer, págs. 43-75.
- Mickens, Ronald E (1994). *Nonstandard finite difference models of differential equations*. world scientific.
- (2000). *Applications of nonstandard finite difference schemes*. World Scientific.
- (2002). «Nonstandard finite difference schemes for differential equations». En: *Journal of Difference Equations and Applications* 8.9, págs. 823-847.
- (2005). «Dynamic consistency: a fundamental principle for constructing nonstandard finite difference schemes for differential equations». En: *Journal of difference equations and Applications* 11.7, págs. 645-653.
- Moghadas, SM y col. (2003). «A positivity-preserving Mickens-type discretization of an epidemic model». En: *The Journal of Difference Equations and Applications* 9.11, págs. 1037-1051.
- Muroya, Yoshiaki y col. (2011). «Permanence and global stability of a class of discrete epidemic models». En: *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 12.4, págs. 2105-2117.
- Nelson, Kenrad E y Carolyn Masters Williams (2007). *Early history of infectious disease: epidemiology and control of infectious diseases*. Vol. 2. Jones & Bartlett Publishers, págs. 3-23.

- Noecker, Cecilia y col. (2015). «Simple mathematical models do not accurately predict early SIV dynamics». En: *Viruses* 7.3, págs. 1189-1217.
- Obaid, Hasim A, Rachid Ouifki y Kailash C Patidar (2013). «An unconditionally stable nonstandard finite difference method applied to a mathematical model of HIV infection». En: *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science* 23.2, págs. 357-372.
- Pearson, John E, Paul Krapivsky y Alan S Perelson (2011). «Stochastic theory of early viral infection: continuous versus burst production of virions». En: *PLoS computational biology* 7.2, e1001058.
- Perelson, Alan S (2002). «Modelling viral and immune system dynamics». En: *Nature Reviews Immunology* 2.1, pág. 28.
- Platt, Emily J y col. (2010). «Rapid dissociation of HIV-1 from cultured cells severely limits infectivity assays, causes the inactivation ascribed to entry inhibitors, and masks the inherently high level of infectivity of virions». En: *Journal of virology* 84.6, págs. 3106-3110.
- Rosen, George (2015). *A history of public health*. JHU Press.
- Sekiguchi, Masaki (2009). «Permanence of some discrete epidemic models». En: *International Journal of Biomathematics* 2.04, págs. 443-461.
- Stafford, Max A y col. (2000). «Modeling plasma virus concentration during primary HIV infection». En: *Journal of theoretical biology* 203.3, págs. 285-301.
- Toro-Zapata, Hernán, Angélica Caicedo-Casso y Sunmi Lee (2018). «The Role of Immune Response in Optimal HIV Treatment Interventions». En: *Processes* 6.8, pág. 102.
- V Culshaw, Rebecca y Shigui Ruan (2000). «A delay-differential equation model of HIV infection of CD4 T-cells». En: *Journal of Mathematical Biosciences* 165 (2000) 27±39; 1118.
- Volterra, Vito (1928). *Sur la théorie mathématique des phénomènes héréditaires*. Journal de mathématiques pures et Appliquées, págs. 249-298.
- Yuan, Yuan y Linda JS Allen (2011). «Stochastic models for virus and immune system dynamics». En: *Mathematical biosciences* 234.2, págs. 84-94.