

Artículo de investigación

Análisis de la eficacia de inhibidores antirretrovirales en la dinámica del VIH

Analysis of the efficacy of antiretroviral inhibitors in the dynamics of HIV

Harold Andrés Jiménez Rubio¹✉ y Jorge Mauricio Ruiz Vera¹✉

¹Departamento de Matemáticas, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá.

Recepción: 26-febrero-2025 **Aceptado:** 08-marzo-2025 **Publicado:** 20-julio-2025

Cómo citar: Jiménez Rubio, H. A., & Ruiz Vera, J. M. (2025). Análisis de la Eficacia de Inhibidores Antirretrovirales en la Dinámica del VIH. *Ciencia En Desarrollo*, 16(2)). doi: 10.19053/uptc.01217488.v16.n2.2025.1881

Resumen

En este artículo se propone y analiza un modelo matemático que incluye el efecto de la combinación de terapias antirretrovirales en la dinámica del VIH. Se lleva a cabo un análisis exhaustivo del comportamiento cualitativo del modelo. Las condiciones de estabilidad local y global del punto de equilibrio libre de enfermedad y del punto de equilibrio de infección crónica se determinan utilizando el número reproductivo básico R_0 . Además, se emplean simulaciones numéricas para evaluar el impacto de diferentes niveles de eficacia de los tratamientos antirretrovirales en la carga viral y en la recuperación de las células del sistema inmunológico. Los resultados muestran que un aumento en la eficacia de los inhibidores reduce significativamente el tiempo necesario para alcanzar un estado libre de infección, destacando la importancia de combinar terapias para lograr mejores resultados clínicos.

Palabras Clave: VIH, SIDA, dinámica viral, ecuaciones diferenciales, terapias antirretrovirales, número reproductivo básico, estabilidad local, estabilidad global.

Abstract

In this article, a mathematical model is proposed and analyzed, incorporating the effect of combining antiretroviral therapies on the dynamics of HIV. A comprehensive analysis of the qualitative behavior of the model is performed. The local and global stability conditions of the disease-free equilibrium point and the chronic infection equilibrium point are determined using the basic reproduction number R_0 . Additionally, numerical simulations are used to evaluate the impact of different levels of antiretroviral treatment efficacy on the viral load and the recovery of immune system cells. The results show that increasing the efficacy of inhibitors significantly reduces the time required to reach an infection-free state, highlighting the importance of combining therapies to achieve better clinical outcomes.

Keywords: HIV, AIDS, viral dynamics, differential equations, antiretroviral therapies, basic reproduction number, local stability, global stability.

1. Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) abarca un conjunto de enfermedades provocadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Específicamente, el SIDA se define como la etapa más avanzada de la infección por el VIH, la cual sigue siendo una de las principales preocupaciones de la salud pública a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1], el SIDA ha causado hasta la fecha actual aproximadamente 40.4 millones de muertes (con un intervalo de 32.9 a 51.3 millones) en todo el mundo. Además, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) [2, 3] estima que para el 2024, alrededor de 39 millones de personas (en un rango de 33.1 a 45.7 millones) estarán viviendo con el VIH a nivel mundial.

Aunque actualmente no se dispone de una vacuna eficaz contra el VIH, se han desarrollado diversos tipos de terapias para controlar la infección en el cuerpo humano. Entre estas, destacan las terapias antirretrovirales, que incluyen por ejemplo los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) y los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Según [4], los ITI actúan bloqueando la conversión del ARN viral en ADN, lo cual limita considerablemente la tasa de infección y ayuda a mantener un conteo saludable de las células T CD4+, un tipo de linfocito que son el blanco principal del virus. Por su parte, los IP evitan que los nuevos virus inmaduros no infecciosos, producidos por células infectadas, maduren y se conviertan en infecciosos. De esta manera, ambos tipos de inhibidores contribuyen al control de la carga viral y la preservación de las células inmunitarias. Siendo más precisos, en [5] se especifican los rangos del conteo de las células T CD4+ como se ilustra en la Tabla 1.

La carga viral es un término que se utiliza para describir la cantidad de VIH en la sangre, esto significa que entre más VIH haya en la sangre, más rápido disminuirá el conteo de las células T CD4+ y mayor será el riesgo de enfermarse por causa del VIH. Si la carga viral es “indetectable”, entonces no habrá riesgo de transmisión del VIH. En la Tabla 2 se ilustran los rangos de la carga viral de una persona infectada por el virus del VIH [6].

En base a lo anterior, para comprender mejor la dinámica celular subyacente del VIH, se han propuesto diversos modelos matemáticos. Los trabajos pioneros de Perelson y Nelson [7] establecieron modelos básicos de la dinámica del VIH, tanto en ausencia como en presencia de tratamiento. Estos modelos dividen las células T CD4+ en dos categorías principales: células sanas o susceptibles, e infectadas. Además, el virus se clasifica en partículas infecciosas y no infecciosas.

En algunos modelos que incluyen terapias antirretrovirales, por ejemplo en [8, 9], se presenta un modelo que incluye ambas terapias antirretrovirales con eficacias constantes, sin considerar la proliferación por parte de las células T CD4+. Por otro lado, en [10], se desarrolla un modelo que introduce eficacias terapéuticas variables a lo largo del tiempo. Este enfoque un poco más realista permite evaluar cómo la exposición temporal a los fármacos y la susceptibilidad a los mismos afectan la carga viral y el conteo de células T CD4+. Asimismo, se analizan las propiedades analíticas del modelo

para determinar el impacto de las eficacias variables en las respuestas antivirales.

Otros trabajos han explorado variantes de estos modelos. Por ejemplo, en [11, 12], las células T CD4+ infectadas se clasifican en células latentes (infectadas pero incapaces de propagar el virus) y células infectadas activas (capaces de transmitir el virus a células susceptibles). La diferencia primordial entre estos dos modelos es que en [11] supone que las células infectadas latentes pasan a ser infecciosas a una tasa constante, mientras [12] supone que bajo el tratamiento de los dos antirretrovirales, algunas células infectadas se curan y pasan a ser de nuevo susceptibles a una tasa constante. No obstante, ninguno de estos dos modelos incluyen la proliferación celular ni distinguen entre virus infecciosos y no infecciosos, limitándose a considerar una reducción general en la carga viral. En [13], se propone un modelo con eficiencias terapéuticas tanto constantes como variables. Aunque no distingue entre virus infecciosos y no infecciosos, este modelo considera la proliferación celular y supone que algunas células infectadas pueden curarse y volver a ser susceptibles durante el tratamiento. Finalmente [14], propone un modelo donde incluye ambas terapias sin incluir la proliferación celular y tampoco divide las categorías infecciosas y no infecciosas por parte de los virus, aunque este modelo sí propone una infección de las células susceptibles tanto por las partículas víricas como de las células infecciosas.

En el presente estudio, introducimos un modelo que incorpora la proliferación de células T CD4+, dado que este factor desempeña un papel clave en la dinámica de la infección. Además, investigamos los efectos combinados de los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, considerando los modelos presentados en [8, 9] que es la novedad de este estudio.

2. Formulación del modelo

Adaptamos el modelo matemático propuesto por Perelson y Nelson [7] para incluir el efecto de los antirretrovirales (ARV) en el control de la infección por VIH. En particular, consideramos el uso de dos tipos principales de antirretrovirales: los inhibidores de transcriptasa inversa (TI) y los inhibidores de proteasa (IP) [4], que afectan procesos clave en la replicación del virus.

En este modelo, la población total se divide en cuatro compartimentos: $T_s(t)$, $T_i(t)$, $V_i(t)$ y $V_{ni}(t)$, que representan respectivamente, las concentraciones de células T CD4+ sanas, células T CD4+ infectadas, copias de virus infecciosos y copias de virus no infecciosos. Para formular matemáticamente el modelo, se adoptan las siguientes hipótesis:

1. Las células T_s se generan en el timo a una tasa constante $q > 0$ y tienen la capacidad de proliferarse mediante un crecimiento logístico con una tasa de proliferación $\beta > 0$ y una capacidad de carga máxima T_{max} . La tasa de mortalidad natural de estas células está dada por $\mu_s > 0$.

Tabla 1: Rangos de conteo de células T CD4+ por mm^3 de sangre en la dinámica del VIH [5].

Entre 500 y 1500 células/ mm^3	Rango común entre personas sin VIH.
Más de 500 células/ mm^3	No se recomienda en general un tratamiento para la infección.
Entre 200 y 500 células/ mm^3	Se recomienda iniciar un tratamiento para la infección por el VIH.
Menos de 200 células/ mm^3	Existe mayor riesgo de infecciones y enfermedades graves, (SIDA).

Tabla 2: Rangos de la carga viral en un mililitro de sangre de un individuo infectado. El objetivo de la terapias es lograr una carga viral indetectable.

Alta	Entre 100 000 y 1 000 000 de copias por mililitro.
Baja	Menor a 10 000 copias por mililitro sin tratamiento.
No detectable	Menos de 40 o 50 copias por mililitro.

- Las células T_s pueden ser infectadas por el virus VIH a una tasa constante $\kappa > 0$, es decir, la infección ocurre cuando las partículas virales V_i interactúan con T_s . Esto provoca una disminución de células T_s proporcional a $-\kappa T_s V_i$ y un incremento equivalente en las células infectadas T_i . Las células T_i tienen una tasa de mortalidad constante $\mu_i > 0$.
- Cada célula infectada T_i produce N copias del virus durante su vida media. Parte de estas partículas virales son destruidas por el sistema inmunológico a una tasa constante $\mu_V > 0$ [7].
- Los inhibidores de transcriptasa inversa limitan la capacidad del virus de replicarse, reduciendo la infección de células T_s . Este efecto se modela mediante el término $(1 - \alpha_1)$, donde α_1 representa la eficacia del inhibidor y $0 \leq \alpha_1 \leq 1$.
- Al inhibir la proteasa viral, se impide la formación de partículas virales funcionales, dividiendo a la población viral en dos fracciones: virus infecciosos (V_i) y virus no infecciosos (V_{ni}). Este efecto se modela mediante el término $(1 - \alpha_2)$, donde α_2 representa la eficacia del inhibidor de proteasa y $0 \leq \alpha_2 \leq 1$.

Con base en estas hipótesis, la dinámica del VIH bajo una combinación de terapias antirretrovirales puede describirse mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales:

$$T'_s(t) = q + \beta T_s(t) \left(1 - \frac{T_s(t)}{T_{max}}\right) - \mu_s T_s(t) - (1 - \alpha_1) \kappa T_s(t) V_i(t), \quad (1a)$$

$$T'_i(t) = (1 - \alpha_1) \kappa T_s(t) V_i(t) - \mu_i T_i(t), \quad (1b)$$

$$V'_i(t) = (1 - \alpha_2) N \mu_i T_i(t) - \mu_V V_i(t), \quad (1c)$$

$$V'_{ni}(t) = \alpha_2 N \mu_i T_i(t) - \mu_V V_{ni}(t), \quad (1d)$$

con condiciones iniciales $T_s(0), T_i(0), V_i(0) \geq 0$ y $V_{ni}(0) = 0$.

La región de interés biológico para las soluciones del sistema (1) viene dada por el siguiente conjunto:

$$\Omega'_0 := \left\{ \begin{pmatrix} T_s \\ T_i \\ V_i \\ V_{ni} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4 : T_s \leq T_{s_0}^*, T_s + T_i \leq \frac{q + \beta T_{s_0}^*}{h}, \right.$$

$$\left. V_i, V_{ni} \leq \frac{N \mu_i (q + \beta T_{s_0}^*)}{\mu_V h} \right\},$$

donde $\mathbb{R}_+^4$ es el octante no negativo de $\mathbb{R}^4$, además $h = \min\{\mu_s, \mu_i\}$ y $T_{s_0}^* = \frac{T_{max}}{2\beta} \left[(\beta - \mu_s) + \sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4 \frac{\beta q}{T_{max}}} \right]$.

Teorema 2.1. El conjunto Ω'_0 es positivamente invariante para las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales (1) con condiciones iniciales $(T_s(0), T_i(0), V_i(0), V_{ni}(0))^T \in \Omega'_0$.

Prueba. En ausencia del virus, la ecuación que describe la dinámica de las células susceptibles $T_s(t)$ es:

$$T'_s(t) = q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{max}}\right) - \mu_s T_s,$$

lo cual implica que $T_s(t)$ alcanza un máximo en el valor

$$T_{s_0}^* = \frac{T_{max}}{2\beta} \left[(\beta - \mu_s) + \sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4 \frac{\beta q}{T_{max}}} \right].$$

Por lo tanto, en ausencia del virus, la población de células $T_s(t)$ se estabiliza en el valor $T_{s_0}^*$. Esto garantiza que, si $T_s(0) \leq T_{s_0}^*$, entonces $T_s(t) \leq T_{s_0}^*$ para todo $t \geq 0$.

Sumando las ecuaciones (1a) y (1b), obtenemos:

$$\begin{aligned} T'_s + T'_i &= q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{max}}\right) - \mu_s T_s - \mu_i T_i \\ &\leq q + \beta T_s - \mu_s T_s - \mu_i T_i \\ &\leq q + \beta T_{s_0}^* - h(T_s + T_i), \end{aligned}$$

donde $h = \min\{\mu_s, \mu_i\}$. Aplicando la desigualdad de Gronwall en forma diferencial [15], se tiene que, para todo $t \geq 0$:

$$\begin{aligned} T_s(t) + T_i(t) &\leq (T_s + T_i)(0) e^{-ht} + \frac{q + \beta T_{s_0}^*}{h} (1 - e^{-ht}) \\ &\leq \frac{q + \beta T_{s_0}^*}{h}. \end{aligned}$$

Esto también implica que $T_i(t) \leq \frac{q + \beta T_{s_0}^*}{h}$ para todo $t \geq 0$.

Ahora, de la ecuación (1c), se tiene:

$$\begin{aligned} V_i' &\leq \frac{(1 - \alpha_2)N\mu_i(q + \beta T_{s_0}^*)}{h} - \mu_V V_i \\ &\leq \frac{N\mu_i(q + \beta T_{s_0}^*)}{h} - \mu_V V_i, \end{aligned}$$

y, aplicando nuevamente la desigualdad de Gronwall, se obtiene que, para todo $t \geq 0$:

$$\begin{aligned} V_i(t) &\leq V_i(0)e^{-\mu_V t} + \frac{N\mu_i(q + \beta T_{s_0}^*)}{\mu_V h}(1 - e^{-\mu_V t}) \\ &\leq \frac{N\mu_i(q + \beta T_{s_0}^*)}{\mu_V h}. \end{aligned}$$

En cuanto a la ecuación (1d), siguiendo un razonamiento análogo al utilizado para $V_i'(t)$, se concluye que:

$$V_{ni}(t) \leq \frac{N\mu_i(q + \beta T_{s_0}^*)}{\mu_V h}, \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

Finalmente, se verifica fácilmente que el campo vectorial definido por (1) sobre $\partial\Omega'_0$ no apunta hacia el exterior de Ω'_0 . Por lo tanto, cualquier solución de (1) permanecerá allí para todo $t \geq 0$. $\square$

En el siguiente teorema se prueba la existencia y unicidad de la solución del sistema (1).

Teorema 2.2. *El sistema de ecuaciones diferenciales (1), con condiciones iniciales $(T_s(0), T_i(0), V_i(0), V_{ni}(0))^T \in \Omega'_0$ tiene solución única en Ω'_0 para todo $t \geq 0$.*

Prueba. Denotemos con $\mathbf{f} \equiv \mathbf{f}(t, T_s, T_i, V_i, V_{ni})$ el lado derecho del sistema de ecuaciones diferenciales (1). Observamos que las cuatro componentes de $\mathbf{f}$ son polinomios en las variables T_s, T_i, V_i y V_{ni} , es decir, $\mathbf{f} \in C^{0,\infty}([0, T] \times \mathbb{R}^4; \mathbb{R}^4)$; por lo que $\mathbf{f}$ es una función localmente Lipschitz con respecto a $(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \in \mathbb{R}^4$. Finalmente, el teorema de Picard-Lindelöf [15] garantiza que dado cualquier valor inicial $(T_s(0), T_i(0), V_i(0), V_{ni}(0)) \in \Omega'_0$ existe una única solución del sistema de ecuaciones diferenciales (1) para todo $t \geq 0$ en Ω'_0 . $\square$

3. Análisis de estabilidad

En esta sección se determinan los puntos de equilibrio admisibles del sistema, junto con el número de reproducción básico, y se analiza la estabilidad local de cada uno.

3.1. Puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio del sistema (1) están dados por las soluciones del siguiente sistema algebraico:

$$q + \beta T_s \left(1 - \frac{T_s}{T_{max}}\right) - \mu_s T_s - (1 - \alpha_1)\kappa T_s V_i = 0, \quad (2a)$$

$$(1 - \alpha_1)\kappa T_s V_i - \mu_i T_i = 0, \quad (2b)$$

$$(1 - \alpha_2)N\mu_i T_i - \mu_V V_i = 0, \quad (2c)$$

$$\alpha_2 N\mu_i T_i - \mu_V V_{ni} = 0. \quad (2d)$$

Al resolver el sistema obtenemos:

- El punto de equilibrio libre de enfermedad, denotado como $\mathcal{E}_{0^*} = (T_{s_0}^*, 0, 0, 0)$, se obtiene al suponer que $V_i = 0$ y $V_{ni} = 0$. A partir de la ecuación (2c), se deduce que $T_i = 0$. Sustituyendo en (2a), se encuentra $T_{s_0}^*$ resolviendo la ecuación cuadrática:

$$\frac{\beta}{T_{max}} T_{s_0}^{*2} - (\beta - \mu_s) T_{s_0}^* - q = 0. \quad (3)$$

La solución positiva es:

$$T_{s_0}^* = \frac{T_{max}}{2\beta} \left[(\beta - \mu_s) + \sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4 \frac{\beta q}{T_{max}}} \right]. \quad (4)$$

- El punto de equilibrio de infección crónica, denotado por $\mathcal{E}_{1^*} = (T_{s_1}^*, T_{i_1}^*, V_{i_1}^*, V_{ni_1}^*)$, se obtiene asumiendo que $V_{i_1}^* > 0$ y $V_{ni_1}^* > 0$. A partir de la ecuación (2c), se deduce que:

$$T_{i_1}^* = \frac{\mu_V V_{i_1}^*}{(1 - \alpha_2)N\mu_i}. \quad (5)$$

Sustituyendo la expresión (5) en la ecuación (2b), se obtiene:

$$T_{s_1}^* = \frac{\mu_V}{(1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)\kappa N}. \quad (6)$$

Ahora, reemplazando (6) en la ecuación (2a), se deduce que:

$$V_{i_1}^* = \frac{1}{(1 - \alpha_1)\kappa} \left[\beta - \mu_s + \frac{q}{T_{s_1}^*} - \frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{max}} \right]. \quad (7)$$

Sustituyendo esta última expresión de $V_{i_1}^*$ en (5), se obtiene:

$$T_{i_1}^* = \frac{T_{s_1}^*}{\mu_i} \left[\beta - \mu_s + \frac{q}{T_{s_1}^*} - \frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{max}} \right]. \quad (8)$$

Finalmente, de la ecuación (2d), se concluye que:

$$V_{ni_1}^* = \frac{\alpha_2}{(1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)\kappa} \left[\beta - \mu_s + \frac{q}{T_{s_1}^*} - \frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{max}} \right]. \quad (9)$$

3.2. Cálculo del número reproductivo básico $\mathcal{R}_0$

El número reproductivo básico, denotado como $\mathcal{R}_0$, se define como el número promedio de casos secundarios que una célula infectada genera en una población compuesta exclusivamente por células sanas, se puede determinar utilizando el método de la matriz de próxima generación [16], para el sistema (1) en $\mathcal{E}_{0^*}$. Este valor mide la capacidad de propagación de la infección en una población susceptible.

Sea $\mathbf{x} = (T_i, V_i, V_{ni})^T$, entonces el sistema (1) puede escribirse como:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathcal{F}(\mathbf{x}) - \mathcal{V}(\mathbf{x}),$$

donde

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1)\kappa T_s V_i \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

y

$$\mathcal{V}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \mu_i T_i \\ \mu_V V_i - (1 - \alpha_2)N\mu_i T_i \\ \mu_V V_{ni} - \alpha_2 N\mu_i T_i \end{pmatrix}.$$

Calculando los jacobianos de $\mathcal{F}$ y $\mathcal{V}$, y evaluando en $\mathcal{E}_{0^*}$, obtenemos:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_0}^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y

$$V = \begin{pmatrix} \mu_i & 0 & 0 \\ -(1 - \alpha_2)N\mu_i & \mu_V & 0 \\ -\alpha_2 N\mu_i & 0 & \mu_V \end{pmatrix}.$$

Por consiguiente, el número reproductivo básico del sistema (1) es el radio espectral de la matriz de próxima generación que está dada por FV^{-1} , el cual puede escribirse como:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\mu_V}(1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)\kappa NT_{s_0}^*, \quad (10)$$

donde $T_{s_0}^*$ representa la población de células sanas en el punto de equilibrio libre de enfermedad, descrito por (4).

Nota 3.1. A partir de (6) y (10), se deduce inmediatamente que:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{T_{s_0}^*}{T_{s_1}^*}.$$

Esta relación implica que el conteo de las células susceptibles en los dos puntos de equilibrio permite evaluar el efecto del tratamiento contra el VIH. Además, el punto de equilibrio $\mathcal{E}_{1^*}$ pueden expresarse en función de $\mathcal{R}_0$ de la siguiente manera. Despejando $\beta - \mu_s$ en (3), obtenemos:

$$\beta - \mu_s = \frac{\beta}{T_{max}}T_{s_0}^* - \frac{q}{T_{s_0}^*}. \quad (11)$$

Sustituyendo (11) en las ecuaciones (7), (8) y (9), se sigue:

$$T_{i_1}^* = \frac{T_{s_1}^*}{\mu_i} \left[\frac{q}{T_{s_0}^*} + \frac{\beta T_{s_0}^*}{T_{max}\mathcal{R}_0} \right] (\mathcal{R}_0 - 1), \quad (12)$$

$$V_{i_1}^* = \frac{1}{(1 - \alpha_1)\kappa} \left[\frac{q}{T_{s_0}^*} + \frac{\beta T_{s_0}^*}{T_{max}\mathcal{R}_0} \right] (\mathcal{R}_0 - 1), \quad (13)$$

$$V_{ni_1}^* = \frac{\alpha_2}{(1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)\kappa} \left[\frac{q}{T_{s_0}^*} + \frac{\beta T_{s_0}^*}{T_{max}\mathcal{R}_0} \right] (\mathcal{R}_0 - 1). \quad (14)$$

Como consecuencia directa de la nota 3.1, obtenemos el siguiente resultado.

Proposición 3.1. Si el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0 \leq 1$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad, $\mathcal{E}_{0^*} = (T_{s_0}^*, 0, 0, 0)$, es el único punto de equilibrio admisible para el sistema (1). Por el contrario, si $\mathcal{R}_0 > 1$, el punto de equilibrio de infección crónica, $\mathcal{E}_{1^*} = (T_{s_1}^*, T_{i_1}^*, V_{i_1}^*, V_{ni_1}^*)$, es el único punto de equilibrio admisible para el sistema (1).

4. Análisis de estabilidad local

Teorema 4.1. Si el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces, el punto de equilibrio libre de enfermedad $\mathcal{E}_{0^*} = (T_{s_0}^*, 0, 0, 0)$ es localmente asintóticamente estable para el sistema (1).

Prueba. Tenemos que matriz Jacobiana del lado derecho del sistema (1) evaluada en $\mathcal{E}_{0^*}$ es:

$$J(\mathcal{E}_{0^*}) = \begin{pmatrix} \beta - \frac{2\beta}{T_{max}}T_{s_0}^* - \mu_s & 0 & -(1 - \alpha_1)\kappa T_{s_0}^* & 0 \\ 0 & -\mu_i & (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_0}^* & 0 \\ 0 & (1 - \alpha_2)N\mu_i & -\mu_V & 0 \\ 0 & \alpha_2 N\mu_i & 0 & -\mu_V \end{pmatrix}.$$

Por otra parte, por la ecuación (4) se tiene que:

$$\begin{aligned} \beta - \frac{2\beta}{T_{max}}T_{s_0}^* - \mu_s &= \beta \left[1 - \frac{2}{T_{max}} \left(\frac{T_{max}}{2\beta} ((\beta - \mu_s) + \sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta q}{T_{max}}}) \right) \right] - \mu_s \\ &= -\sqrt{(\beta - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta q}{T_{max}}} = -\sqrt{\Sigma} < 0, \end{aligned}$$

donde $\Sigma := (\beta - \mu_s)^2 + 4\frac{\beta q}{T_{max}} > 0$. En consecuencia el polinomio característico de $J(\mathcal{E}_{0^*})$ puede escribirse como:

$$P(\lambda) = (\lambda + \sqrt{\Sigma})(\lambda + \mu_V) (\lambda^2 + (\mu_V + \mu_i)\lambda + \mu_i\mu_V(1 - \mathcal{R}_0)).$$

De este polinomio, identificamos las raíces $\lambda_1 = -\sqrt{\Sigma} < 0$ y $\lambda_2 = -\mu_V < 0$. Ahora analicemos las raíces del polinomio cuadrático $P_1(\lambda) = \lambda^2 + (\mu_V + \mu_i)\lambda + \mu_i\mu_V(1 - \mathcal{R}_0)$. Por el criterio de Routh-Hurwitz [17], las raíces de $P_1(\lambda)$ tienen parte real negativa siempre que $\mu_V + \mu_i > 0$, y que $\mu_i\mu_V(1 - \mathcal{R}_0) > 0$, (lo cual es cierto si $\mathcal{R}_0 < 1$). Por lo tanto, bajo la condición $\mathcal{R}_0 < 1$, se concluye que todas las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa, entonces, el punto de equilibrio $\mathcal{E}_{0^*} = (T_{s_0}^*, 0, 0, 0)$ es localmente asintóticamente estable para el sistema (1). $\square$

Teorema 4.2. Para el punto de equilibrio no trivial $\mathcal{E}_{1^*} = (T_{s_1}^*, T_{i_1}^*, V_{i_1}^*, V_{ni_1}^*)$, si el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0 > 1$ y además se cumple que $\mu_s - \beta + \frac{2\beta T_{s_1}^*}{T_{max}} > 0$, entonces $\mathcal{E}_{1^*}$ es localmente asintóticamente estable para el sistema (1).

Demostración. En este caso tenemos que la matriz jacobiana del lado derecho del sistema (1) evaluada en el punto de equilibrio $\mathcal{E}_{1^*}$ es:

$$J(\mathcal{E}_{1^*}) = \begin{pmatrix} \beta - \frac{2\beta}{T_{max}}T_{s_1}^* - \mu_s - (1 - \alpha_1)\kappa V_{i_1}^* & 0 & -(1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1}^* & 0 \\ (1 - \alpha_1)\kappa V_{i_1}^* & -\mu_i & (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1}^* & 0 \\ 0 & (1 - \alpha_2)N\mu_i & -\mu_V & 0 \\ 0 & \alpha_2 N\mu_i & 0 & -\mu_V \end{pmatrix}.$$

Usando la ecuación (2a) resulta que, $-q - \beta T_{s_1^*} \left(1 - \frac{T_{s_1^*}}{T_{max}}\right) = -\mu_s T_{s_1^*} - (1 - \alpha_1) \kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*}$, luego para el término $\beta - \frac{2\beta}{T_{max}} T_{s_1^*} - \mu_s - (1 - \alpha_1) \kappa V_{i_1^*}$ se tiene la relación:

$$\begin{aligned} & \beta - \frac{2\beta}{T_{max}} T_{s_1^*} - \mu_s - (1 - \alpha_1) \kappa V_{i_1^*} \\ &= \frac{1}{T_{s_1^*}} \left(\beta T_{s_1^*} - \frac{2\beta}{T_{max}} T_{s_1^*}^2 - q - \beta T_{s_1^*} \left(1 - \frac{T_{s_1^*}}{T_{max}}\right) \right) \\ &= -\frac{1}{T_{s_1^*}} \left(q + \frac{\beta}{T_{max}} T_{s_1^*}^2 \right) = -b < 0, \end{aligned}$$

siendo $b = \frac{1}{T_{s_1^*}} \left(q + \frac{\beta}{T_{max}} T_{s_1^*}^2 \right)$. Entonces, el polinomio característico de $J(\mathcal{E}_{1^*})$ puede escribirse como:

$$P(\lambda) = (\lambda + \mu_V)(\lambda^3 + (a + b)\lambda^2 + (ab)\lambda + c),$$

donde $\xi = (1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)$, $a = (\mu_V + \mu_i)$ y $c = (1 - \alpha_1)\xi\kappa^2 N\mu_i T_{s_1^*} V_{i_1^*}$.

Por el criterio de Routh-Hurwitz, el polinomio $\lambda^3 + (a + b)\lambda^2 + (ab)\lambda + c$ tiene sus tres raíces con parte real negativa puesto que $a + b > 0$, $c > 0$ y $(a + b)(ab) - c > 0$. Esta última desigualdad es cierta ya que:

$$\begin{aligned} ab(a + b) - c &= (b + \mu_V)(\mu_V + \mu_i)b + \mu_i^2 b \\ &+ \mu_i \mu_V \left(\mu_s - \beta + \frac{2\beta T_{s_1^*}}{T_{max}} \right) > 0. \end{aligned}$$

Así se tiene que el punto de equilibrio $\mathcal{E}_{1^*}$ es localmente asintóticamente estable para el sistema (1). $\square$

5. Análisis de Estabilidad Global

Teorema 5.1. *El punto de equilibrio libre de enfermedad $\mathcal{E}_{0^*}$ de (1) es globalmente asintóticamente estable en Ω'_0 si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

Prueba. Para $t > 0$, definimos la siguiente función de Lyapunov diferenciable:

$$L(t) = (1 - \alpha_2)NT_i(t) + V_i(t). \quad (15)$$

Es claro que $L(\mathcal{E}_{0^*}) = 0$ y $L(t) > 0$ para todo $(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \neq \mathcal{E}_{0^*}$.

Ahora calculamos la derivada con respecto a t de $L(t)$ a lo largo de las soluciones positivas del sistema (1):

$$\begin{aligned} L'(t) &= (1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)N\kappa T_s V_i - (1 - \alpha_2)N\mu_i T_i \\ &+ (1 - \alpha_2)N\mu_i T_i - \mu_V V_i \\ &= -\mu_V \left(1 - \frac{1}{\mu_V} (1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2)\kappa NT_s \frac{T_{s_0^*}}{T_{s_0^*}} \right) V_i \\ &= -\mu_V \left(1 - \frac{T_s}{T_{s_0^*}} \mathcal{R}_0 \right) V_i. \end{aligned}$$

Dado que $T_s \leq T_{s_0^*}$ en Ω'_0 y $\mathcal{R}_0 \leq 1$, se concluye que $L'(t) \leq 0$ para todo $t \geq 0$. Además, $L'(t) = 0$ únicamente en $\mathcal{E}_{0^*}$. Por

lo tanto, del sistema (1) se deduce que $\{\mathcal{E}_{0^*}\}$ es el conjunto invariante más grande dentro del conjunto:

$$E = \{(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \in \Omega'_0 : L'(t) = 0\}.$$

Por el principio de invarianza de LaSalle [18], concluimos que $\mathcal{E}_{0^*}$ es globalmente asintóticamente estable en Ω'_0 . $\square$

Corolario 5.1. *Si $\mathcal{R}_0 = 1$, entonces el punto de equilibrio $\mathcal{E}_{0^*}$ es localmente estable.*

Prueba. Dado que la función L definida en (15) es una función de Lyapunov para el punto $\mathcal{E}_{0^*}$ respecto al sistema (1), se sigue por el Teorema de Lyapunov [18] que la afirmación es válida. $\square$

Teorema 5.2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$ y $\frac{\beta T_{s_1^*}}{T_{max}} + \mu_s - \beta \geq 0$, entonces el punto de equilibrio de infección crónica $\mathcal{E}_{1^*}$ es globalmente asintóticamente estable en Ω'_0 .*

Prueba. Definimos la función de Lyapunov $L(t)$ de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} L(t) &= T_{s_1^*} \left(\frac{T_s}{T_{s_1^*}} - 1 - \ln \frac{T_s}{T_{s_1^*}} \right) \\ &+ T_{i_1^*} \left(\frac{T_i}{T_{i_1^*}} - 1 - \ln \frac{T_i}{T_{i_1^*}} \right) \\ &+ C V_{i_1^*} \left(\frac{V}{V_{i_1^*}} - 1 - \ln \frac{V}{V_{i_1^*}} \right), \end{aligned}$$

donde $C = \frac{(1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*}}{(1 - \alpha_2)N\mu_i T_{i_1^*}}$. Es claro que $L(\mathcal{E}_{1^*}) = 0$. Además $L(t) > 0$ para todo $(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \neq \mathcal{E}_{1^*}$, (i.e. L es una función definida positiva).

Ahora veamos que $L'(t)$ es semidefinida negativa. Para esto, notemos que para el punto de equilibrio de infección crónica valen las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} \Phi(T_{s_1^*}) - (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*} &= 0, \\ \mu_i &= \frac{(1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*}}{T_{i_1^*}}, \\ \mu_V &= \frac{(1 - \alpha_2)N\mu_i T_{i_1^*}}{V_{i_1^*}}, \end{aligned}$$

donde $\Phi(T_{s_1^*}) = q + \beta T_{s_1^*} \left(1 - \frac{T_{s_1^*}}{T_{max}}\right) - \mu_s T_{s_1^*}$. Entonces, calculando la derivada de $L(t)$ a lo largo de las soluciones positivas del sistema (1), obtenemos:

$$\begin{aligned} L'(t) &= \frac{\partial L}{\partial T_s} \frac{dT_s}{dt} + \frac{\partial L}{\partial T_i} \frac{dT_i}{dt} + \frac{\partial L}{\partial V_i} \frac{dV_i}{dt} + \frac{\partial L}{\partial V_{ni}} \frac{dV_{ni}}{dt} \\ &= \left(1 - \frac{T_{s_1^*}}{T_s} \right) (\Phi(T_s) - \Phi(T_{s_1^*})) \\ &+ (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*} \left(1 - \frac{T_s V_i}{T_{s_1^*} V_{i_1^*}} - \frac{T_{s_1^*}}{T_s} + \frac{V_i}{V_{i_1^*}} \right) \\ &+ (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*} \left(\frac{T_s V_i}{T_{s_1^*} V_{i_1^*}} - \frac{T_i}{T_{i_1^*}} - \frac{T_{i_1^*} T_s V_i}{T_i T_{s_1^*} V_{i_1^*}} + 1 \right) \\ &+ (1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1^*} V_{i_1^*} \left(\frac{T_i}{T_{i_1^*}} - \frac{V_i}{V_{i_1^*}} - \frac{V_{i_1^*} T_i}{V_i T_{i_1^*}} + 1 \right). \end{aligned}$$

Luego

$$L'(t) = \underbrace{\left(1 - \frac{T_{s_1}^*}{T_s}\right)(\Phi(T_s) - \Phi(T_{s_1}^*))}_{\text{Sumando 1}} + \underbrace{(1 - \alpha_1)\kappa T_{s_1}^* V_{i_1}^* \left(3 - \frac{T_{s_1}^*}{T_s} - \frac{T_{i_1}^* T_s V_i}{T_i T_{s_1}^* V_{i_1}^*} - \frac{V_{i_1}^* T_i}{V_i T_{i_1}^*}\right)}_{\text{Sumando 2}}.$$

Ahora, analizamos los signos de los dos sumandos que quedaron. Con respecto al primer sumando, tenemos que:

$$\begin{aligned} \Phi(T_s) - \Phi(T_{s_1}^*) &= \beta T_s - \beta T_{s_1}^* - \mu_s T_s + \mu_s T_{s_1}^* - \frac{\beta}{T_{\max}}(T_s^2 - T_{s_1}^{*2}) \\ &= (\beta - \mu_s)(T_s - T_{s_1}^*) - \frac{\beta}{T_{\max}}(T_s + T_{s_1}^*)(T_s - T_{s_1}^*) \\ &= -\left(\frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{\max}} - \beta + \mu_s\right)(T_s - T_{s_1}^*) - \frac{\beta T_s}{T_{\max}}(T_s - T_{s_1}^*). \end{aligned}$$

Esto implica que el primer sumando toma la forma:

$$\begin{aligned} \left(1 - \frac{T_{s_1}^*}{T_s}\right)(\Phi(T_s) - \Phi(T_{s_1}^*)) &= -\left(\frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{\max}} + \mu_s - \beta\right) \frac{(T_s - T_{s_1}^*)^2}{T_s} \\ &\quad - \frac{\beta T_s}{T_{\max}} \frac{(T_s - T_{s_1}^*)^2}{T_s} \leq 0, \end{aligned}$$

ya que por hipótesis, $\frac{\beta T_{s_1}^*}{T_{\max}} + \mu_s - \beta \geq 0$.

En cuanto al signo del segundo sumando, de la desigualdad entre la media aritmética y la media geométrica, se concluye que:

$$3 - \frac{T_{s_1}^*}{T_s} - \frac{T_{i_1}^* T_s V_i}{T_i T_{s_1}^* V_{i_1}^*} - \frac{V_{i_1}^* T_i}{V_i T_{i_1}^*} \leq 0.$$

Entonces, el segundo sumando es negativo también. Por lo tanto la función $L'(t) \leq 0$ en Ω'_0 para todo $t \geq 0$.

Además, notemos que $L'(t) = 0$ si y sólo si $T_s = T_{s_1}^*$ y $T_{i_1}^* V_i = T_i V_{i_1}^*$, por lo que si consideramos el conjunto $E = \{(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \in \Omega'_0 : L'(t) = 0\} = \{(T_s, T_i, V_i, V_{ni}) \in \Omega'_0 : T_s = T_{s_1}^*, T_{i_1}^* V_i = T_i V_{i_1}^*\}$, se sigue que el mayor subconjunto invariante contenido en E es justamente el conjunto unitario $\{\mathcal{E}_1^*\}$. Por el principio de invarianza de LaSalle tenemos que el punto de equilibrio no trivial $\mathcal{E}_1^* = (T_{s_1}^*, T_{i_1}^*, V_{i_1}^*, V_{ni_1}^*)$ es globalmente asintóticamente estable en Ω'_0 . $\square$

6. Resultados Numéricos

Para evaluar el impacto de diferentes combinaciones de inhibidores de transcriptasa inversa y proteasa en la dinámica del VIH, realizamos simulaciones numéricas del modelo matemático (1). Empleando la rutina ode45 del software MATLAB, simulamos la evolución temporal de las poblaciones virales, celulares bajo diversas condiciones de tratamiento. Los parámetros utilizados en las simulaciones se presentan en la Tabla 3 y fueron obtenidos de [19, 20, 21].

Nótese que las cantidades $T_s(t)$, $T_i(t)$, $V_i(t)$ y $V_{ni}(t)$ tienen como unidades células/mm³, células/mm³, copias/mL y copias/mL respectivamente, donde estas dos últimas unidades son equivalentes a 10⁻³copias/mm³.

6.1. Escenario 1

En este escenario analizamos el impacto de un tratamiento combinado con inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa con efectividad del 30 % en cada tipo de fármaco.

Se consideran las condiciones iniciales a $T_s(0) = 1000$, $T_i(0) = 200$, $V_i(0) = 2000$, $V_{ni}(0) = 0$ junto con los parámetros $q = 5$, $\beta = 0,3$, $T_{\max} = 1500$, $\mu_s = 0,02$, $\kappa = 0,000028$, $\mu_i = 0,24$, $N = 200$, $\mu_v = 2,4$ y $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,3$. Por lo cual, $T_{s_1}^* = 1417,63$, y el número reproductivo básico es $\mathcal{R}_0 = 1,621 > 1$. Esto indica que la infección persiste y las poblaciones celulares y virales tenderán al punto de equilibrio de infección crónica:

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_1^* &= (T_{s_1}^*, T_{i_1}^*, V_{i_1}^*, V_{ni_1}^*) \\ &= (874,63, 403,82, 5653,48, 2422,92). \end{aligned}$$

Los resultados simulados, mostrados en la figura 1, revelan que las células T CD4+ sanas ($T_s(t)$) alcanzan un máximo de 1085 células a los 6 días y luego decrecen, estabilizándose en aproximadamente 875 células a los 60 días, valor correspondiente a $T_{s_1}^*$. Las células infectadas ($T_i(t)$) alcanzan un pico de 427 células a los 26 días y disminuyen gradualmente hasta estabilizarse alrededor de los 50 días en 403 células, que es justamente el valor de $T_{i_1}^*$. Los virus infecciosos ($V_i(t)$) tienen una concentración máxima de 5978 copias a los 26 días, luego decrece a 5653 copias a partir del día 60, correspondiente a $V_{i_1}^*$. Finalmente, los virus no infecciosos ($V_{ni}(t)$) siguen un patrón similar, alcanzando un máximo de 2562 copias a los 26 días y estabilizándose en 2423 copias.

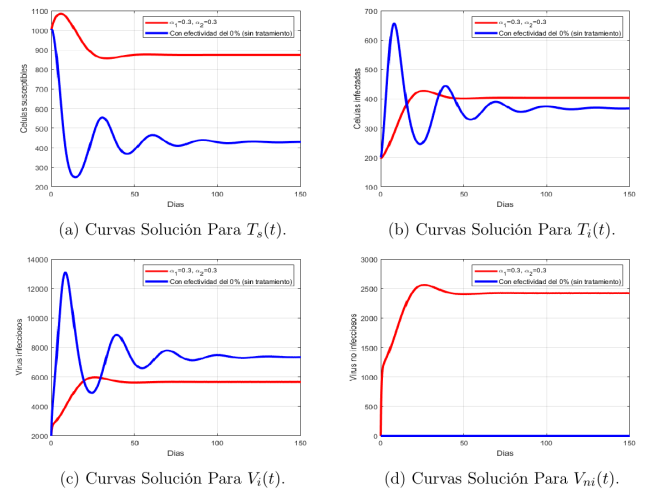


Figura 1: Simulación del Escenario 1.

Observamos que a pesar de que el tratamiento aplicado logró reducir la carga viral y aumentar el número de células T

Tabla 3: Valores de los parámetros del sistema (1) con un sentido biológicamente plausible.

Parámetros	Rango	Unidades	Referencia
q	0.1,10	(células/mm ³)×día ⁻¹	[19, 21]
β	0.03, 0.05, 0.8 y 3	células/mm ³	[19, 21, 20]
T_{max}	Entre 1000 y 1500	células/mm ³	[21]
μ_s	0.02	día ⁻¹	[19, 20]
κ	2.4×10^{-5} y 2.7×10^{-3}	(copias/ μ L) ⁻¹ ×día ⁻¹ $\equiv \mu$ L/(copias×día)	[19]
μ_i	0.24, 0.3 y 0.5	día ⁻¹	[19, 21]
N	Entre 10 y 1000	(copias/ μ L)×(células/mm ³) ⁻¹	[19, 21, 20]
μ_v	2.4 y 3	día ⁻¹	[20]

CD4+ sanas en comparación con la ausencia de tratamiento, los resultados muestran que la infección persiste con un número significativo de células infectadas (T_i) y partículas virales infecciosas (V_i). Esto indica que una efectividad del 30 % para ambos fármacos no es suficiente para controlar completamente la infección.

En la Figura 2a se ilustran las trayectorias solución en el plano T_s vs T_i , mientras que en la Figura 2b las trayectorias en el plano T_s vs V_i . Por su parte, la Figura 2c muestra las trayectorias en el plano T_i vs V_i y la Figura 2d presenta las trayectorias solución en los planos T_s vs T_i vs V_i + V_{ni} .

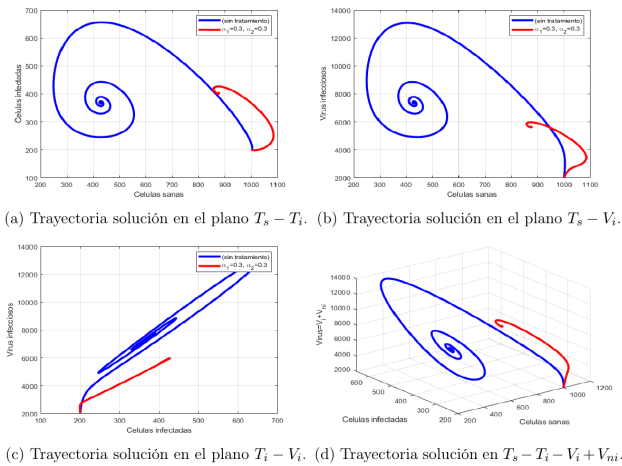


Figura 2: Trayectorias Solución del Escenario 1.

6.2. Escenario 2

En este escenario, evaluamos el impacto de aumentar la eficacia de los inhibidores de transcriptasa inversa y proteasa. En este caso, se simuló dos configuraciones de tratamiento para inhibidores con efectividad del 60 % y 90 % ($\alpha_1 = \alpha_2 = 60\%$ y $\alpha_1 = \alpha_2 = 90\%$).

En ambos casos, el número reproductivo básico resultó ser menor a 1 ($R_0 = 0,53$ y $R_0 = 0,0331$), lo que garantiza que el sistema evoluciona hacia el punto de equilibrio trivial $E_0^* = (T_s^*, 0, 0, 0)$, donde la infección se erradica.

La principal diferencia entre las dos configuraciones radica en la velocidad a la que disminuyen las poblaciones infectadas:

las células infectadas (T_i) con una efectividad del 60 % se anulan prácticamente a los 30 días, mientras que con una efectividad del 90 % esto ocurre a los 15 días (Figura 3b); el virus infeccioso (V_i) se reduce a cero a los 25 días con una efectividad del 60 %, pero este tiempo se reduce a 10 días con una efectividad del 90 % (Figura 3c); finalmente, el virus no infeccioso (V_{ni}) se elimina a los 40 días con una efectividad del 60 %, mientras que con la efectividad del 90 % desaparece a los 25 días. Cabe destacar que, aunque V_{ni} alcanza un pico de 2800 copias al primer día con el 90 % de efectividad, esta cantidad disminuye rápidamente (Figura 3d).

Los resultados de los escenarios revelan que aumentar la efectividad de los inhibidores reduce significativamente el tiempo necesario para alcanzar el punto libre de infección, evidenciando la importancia de optimizar los tratamientos antirretrovirales para controlar la propagación del VIH.

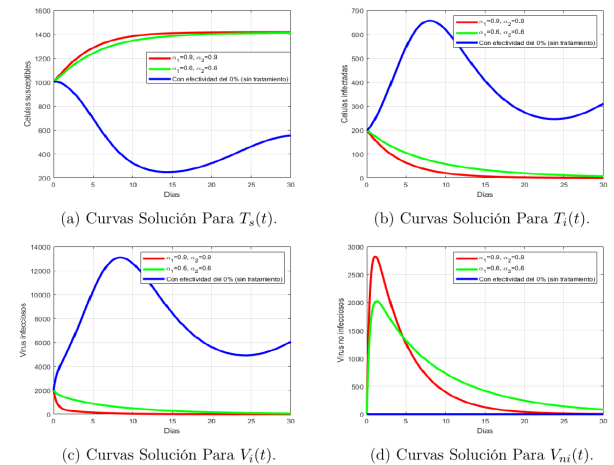


Figura 3: Simulación del Escenario 2.

6.3. Escenario 3

Consideremos el conjunto de valores de efectividad $\Sigma = \{0, 0,15, 0,3, 0,45, 0,6, 0,75, 0,9\}$. Con el objetivo de analizar el efecto de la terapia antiviral basada en un único inhibidor y evaluar la efectividad de cada fármaco de manera individual. Planteamos las dos siguientes situaciones:

1. En el primer caso, fijamos $\alpha_2 = 0$ (sin inhibidor de proteasa) y variamos $\alpha_1 \in \Sigma$ (eficacia del inhibidor de transcriptasa inversa).

2. En el segundo caso, fijamos $\alpha_1 = 0$ (sin inhibidor de transcriptasa inversa) y variamos $\alpha_2 \in \Sigma$ (eficacia del inhibidor de proteasa).

Usando los mismos parámetros de las simulaciones anteriores, los resultados para el primer caso ($\alpha_2 = 0$ y $\alpha_1 \in \Sigma$) se presentan en la Figura 4. En este caso, observamos que al usar únicamente el inhibidor de transcriptasa inversa, no todos los resultados son favorables. En particular, para valores de $\alpha_1 = 0,15, 0,3$ y $0,45$, la terapia resulta contraproducente, ya que se observa un aumento de virus infecciosos y células infectadas respecto a la situación sin tratamiento, a pesar de un leve refuerzo en las células susceptibles. Para $\alpha_1 = 0,6$, el efecto de la terapia es positivo, pero sólo se obtienen resultados terapéuticamente significativos cuando $\alpha_1 = 0,75$ o $\alpha_1 = 0,9$, deteniendo la multiplicación del virus. Este análisis muestra que para lograr un control efectivo, es necesario que la efectividad cumpla:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\mu_V} (1 - \alpha_1) \kappa N T_{S_0}^* < 1,$$

es decir que

$$\alpha_1 > 1 - \frac{\mu_V}{\kappa N T_{S_0}^*} = 0,698.$$

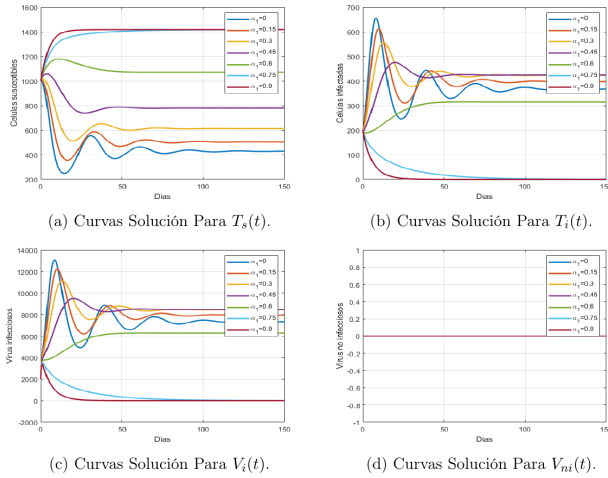


Figura 4: Curvas solución con $\alpha_2 = 0$ y $\alpha_1 \in \Sigma$.

En la Figura 5 se presentan los resultados para el segundo caso ($\alpha_1 = 0$ y $\alpha_2 \in \Sigma$).

Para este caso, utilizando únicamente inhibidores de proteasa, se observa un patrón similar al caso anterior. A bajas efectividades ($\alpha_2 = 0,15, 0,3$ y $0,45$), la terapia es algo contraproducente, ya que se incrementa el número de células infectadas en comparación con la ausencia de tratamiento. Con $\alpha_2 = 0,6$, se logra un efecto positivo, pero sólo se obtienen resultados de interés terapéutico para $\alpha_2 = 0,75$ y $\alpha_2 = 0,9$. Al igual que con α_1 , se requiere una efectividad de al menos un 70 % para curar la enfermedad.

Estos resultados resaltan la importancia del uso de terapias combinadas para tratar la infección por el VIH, ya que la efectividad de un único fármaco puede ser limitada y, en algunos casos, incluso perjudicial.

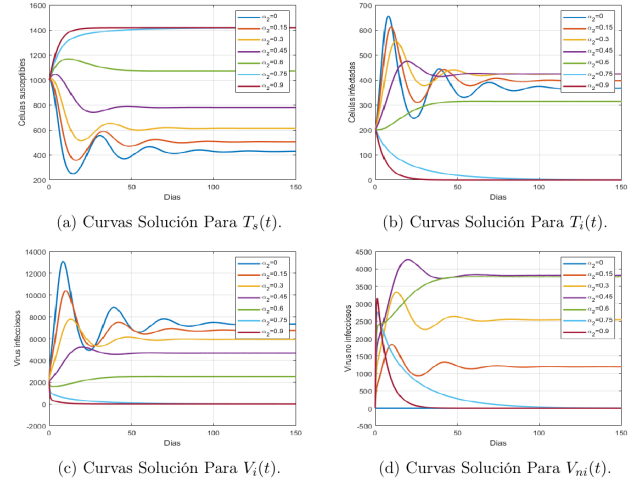


Figura 5: Curvas solución con $\alpha_1 = 0$ y $\alpha_2 \in \Sigma$.

6.4. Análisis de Sensibilidad de $\mathcal{R}_0$

En esta sección, estudiamos la influencia de las variaciones en las efectividades de los fármacos, $0 \leq \alpha_1, \alpha_2 \leq 1$, sobre el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0$. Para esto calculamos las sensibilidades de $\mathcal{R}_0 \equiv \mathcal{R}_0(\alpha_1, \alpha_2)$ con respecto a cada parámetro. Estas sensibilidades son dadas por:

$$S(\mathcal{R}_0, \alpha_1) = \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \alpha_1} \frac{\alpha_1}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\alpha_1}{1 - \alpha_1}.$$

$$S(\mathcal{R}_0, \alpha_2) = \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \alpha_2} \frac{\alpha_2}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\alpha_2}{1 - \alpha_2}.$$

Puesto que ambas sensibilidades son negativas, entonces, cualquier aumento en α_1 o en α_2 producen un decrecimiento de $\mathcal{R}_0$.

Tabla 4: Análisis de sensibilidad para $\mathcal{R}_0$ tomando $\alpha_1 = \alpha_2$.

$\alpha_1 = \alpha_2$	$\mathcal{R}_0$	$S(\mathcal{R}_0, \alpha_{1,2})$
0,3	1,621	-0,428
0,6	0,529	-1,5
0,8	0,132	-4
0,89	0,040	-8,091
0,9	0,033	-9
0,91	0,027	-10,111

La Tabla 4 muestra que si aumentamos en un 10 % las efectividades de estos fármacos, entonces para $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,3, 0,6, 0,8, 0,89, 0,9, 0,91$ tendremos un decremento del 4,28 %, 15 %, 40 %, 80,91 %, 90 % y 101,11 % para $\mathcal{R}_0$ respectivamente, lo cual sugiere considerar altas eficacias en los fármacos para tratar la infección por el VIH.

7. Conclusiones

En este estudio, se analizó la dinámica de la infección viral del VIH mediante modelos matemáticos que consideran exclusivamente tratamientos antirretrovirales con efectos constantes. Se demostró la existencia, unicidad y acotación de la solución del modelo, y se derivaron las condiciones

basadas en el número reproductivo básico (R_0) que garantizan la estabilidad asintótica, tanto local como global, de los puntos de equilibrio. Este análisis permitió identificar que $R_0 < 1$ es una condición fundamental para garantizar la erradicación de la infección bajo las condiciones de tratamiento propuestas.

El estudio también evaluó cómo los tratamientos afectan significativamente la proliferación viral, como se evidenció en el análisis de sensibilidad. Esto permitió estimar la eficacia mínima requerida para cada fármaco con el objetivo de erradicar la infección en pacientes. Las simulaciones numéricas muestran la importancia crucial de combinar ambas terapias, ya que el uso de un solo fármaco requiere una eficacia extremadamente alta para evitar efectos contraproducentes.

Los resultados destacan que la eficacia de los inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa tiene un impacto significativo en la reducción de la carga viral y en la recuperación de las células T CD4+. Además, se observa que el aumento en la eficacia de los tratamientos reduce considerablemente el tiempo necesario para alcanzar un estado libre de infección, reforzando la necesidad de combinar diferentes clases de antirretrovirales para maximizar la efectividad del tratamiento y mejorar la estabilidad clínica de los pacientes.

Finalmente, como trabajo futuro, se propone desarrollar un modelo que incorpore control óptimo sobre las eficacias de los fármacos, con el objetivo de identificar estrategias que no solo permitan controlar o erradicar la infección, sino también optimizar los costos asociados al uso de las terapias combinadas. Este enfoque podría ofrecer un marco más completo y realista para la planificación de tratamientos antirretrovirales, mejorando los resultados clínicos y la sostenibilidad de las intervenciones.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de la revista por sus comentarios reflexivos, los cuales contribuyeron a mejorar el artículo.

Contribución de los autores

Contribuciones en gestión de datos, conceptualización, metodología, simulación y redacción (revisión y edición): H.A.J.R y J.M.R.V. Ambos autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores certifican que no tienen afiliaciones ni participación en ninguna organización o entidad con interés financiero alguno (como honorarios; subvenciones educativas; participación en comités de conferencistas, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otros intereses patrimoniales; testimonios como expertos o acuerdos de patentes), ni con interés no financiero (como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, conocimientos o creencias) en el tema o los materiales tratados en este manuscrito. Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

- [1] World Health Organization, "HIV and AIDS", [online], julio 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] ONUSIDA, "Monitoreo Global del SIDA 2024", [online], 2024. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_es.pdf. último acceso: 9 de diciembre de 2024.
- [3] ONUSIDA, "Estadísticas mundiales sobre el VIH, HOJA INFORMATIVA", [online], 2023. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf. último acceso: 9 de diciembre de 2024.
- [4] Clinical Info, *Glosario de Términos Relacionados con el VIH/SIDA*, National Institutes of Health, 2021. pp. 1–80.
- [5] R. Pebody, "CD4 cell counts", [online], mayo 2021. *aidsmap.com*. Disponible en: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/cd4-cell-counts>.
- [6] R. Pebody, "Viral load", [online], mayo 2017. *aidsmap.com*. Disponible en: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/viral-load>.
- [7] A.S. Perelson and P. Nelson, "Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics In Vivo", *SIAM Rev.*, vol. 41, no. 1, pp. –, Jun. 1999. DOI: 10.1137/S0036144598335107.
- [8] Nelson, P. W., Perelson, A. S., & Murray, J. D. (2002). "Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection". *Mathematical Biosciences*, **179**(1), 73–94. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00099-8](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00099-8).
- [9] Xiao, Y., Miao, H., Tang, S., & Wu, H. (2013). "Modeling antiretroviral drug responses for HIV-1 infected patients using differential equation models". *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**(7), 940–953. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.04.005>.
- [10] Huang, Y., Rosenkranz, S. L., & Wu, H. (2003). "Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence, and phenotypic sensitivity". *Mathematical Biosciences*, **184**(2), 165–186. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(03\)00058-0](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(03)00058-0).
- [11] Ahmed, S., Kamrujjaman, M., & Rahman, S. (2020). "Dynamics of a viral infectiology under treatment". *Journal of Applied Analysis & Computation*, **10**(5), 1800–1822. <https://doi.org/10.11948/20190209>.
- [12] Srivastava, P., Banerjee, M., & Chandra, P. (2009). "Modeling the drug therapy for HIV infection". *Journal of Biological Systems*, **15**(2), 213–223. <https://doi.org/10.1142/S0218339009002764>.
- [13] Nath, B. J., Dehingia, K., Sadri, K., Sarmah, H. K., Hosseini, K., & Park, C. (2023). "Optimal control of combined antiretroviral therapies in an HIV infection model with cure rate and fusion effect". *International Journal of Biomathematics*, **16**(1), 2250062. <https://doi.org/10.1142/S1793524522500620>.
- [14] Rivadeneira, P., Moog, C., Stan, G. B., Brunet, C., Raffi, F., Ferré, V., Costanza, V., Mhawej, M. J., Ernst, D., Fonteneau, R., Biafore, F., Ouattara, D., & Xia, X. (2014).

- "Mathematical modeling of HIV dynamics after antiretroviral therapy initiation: A review". *AIDS Research and Human Retroviruses*. <https://doi.org/10.1089/AID.2013.0286>.
- [15] P. Hartman, *Ordinary Differential Equations: Second Edition*, Classics in Applied Mathematics, Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, 1982. pp. 1–612.
- [16] P. van den Driessche and J. Watmough, "Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission", *Math. Biosci.*, vol. 180, no. 1, pp. 29–48, Jan. 2002. DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00108-6.
- [17] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical Models in Biology*, Classics in Applied Mathematics, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005. pp. 1–586.
- [18] M. Y. Li, *An Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases*, Mathematics of Planet Earth, Springer International Publishing, 2018. pp. 1–208.
- [19] A.S. Perelson, D.E. Kirschner, and R. De Boer, "Dynamics of HIV Infection of CD4+ T Cells", *Math. Biosci.*, vol. 114, no. 1, pp. 81–125, Jan. 1993. DOI: 10.1016/0025-5564(93)90043-A.
- [20] L. Wang and M.Y. Li, "Mathematical Analysis of the Global Dynamics of a Model for HIV Infection of CD4+ T Cells", *Math. Biosci.*, vol. 200, no. 1, pp. 44–57, Jan. 2006. DOI: 10.1016/j.mbs.2005.12.026.
- [21] J. Alavez, J. López-Estrada, C. Vargas-De-León, and M. Cano, "Un modelo matemático para el VIH/SIDA", *J. Basic Sci.*, vol. 1, no. 3, pp. –, Jan. 2015.