

## Control de un modelo no lineal de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana

Peña M., Antonietta y Ríos-Bolívar, Miguel\*

\*Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, (e-mail: riosm@ula.ve)

---

**Resumen:** Desde su descubrimiento en 1983, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha motivado un gran número de investigaciones; y aunque no se conoce la forma de erradicar la infección, el tratamiento antirretroviral (TARV) ha logrado revertir la progresión de la enfermedad, al reducir y mantener la carga viral en niveles indetectables y en niveles aceptables el recuento de linfocitos CD4; sin embargo, sus efectos adversos son de consideración. Por tanto, en este trabajo se estudia la aplicación de linealización para el diseño de leyes de control que, además del cumplimiento de los objetivos del TARV, consideren la reducción de los efectos secundarios del mismo.

*Palabras claves:* sistemas biológicos, sistemas no lineales, linealización, realimentación de salida, VIH.

---

### 1. INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH está caracterizada por la disminución progresiva de la concentración de linfocitos T CD4; aunque también pueden verse infectados los linfocitos citotóxicos (T CD8 o CTL) y los macrófagos. La eliminación de la población de células CD4 conlleva al desarrollo de enfermedades que determinan la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (Hernández, 2011). El conteo de la carga viral es un análisis que mide la cantidad de partículas de VIH por milímetro cúbico de sangre (copias/mm<sup>3</sup>). Este parámetro es el principal indicador de la eficacia del TARV (Hernández, 2011, p. 3; infoSIDA, 2013, p. C-8). El recuento de linfocitos CD4 es un análisis que determina el número de células por milímetro cúbico de sangre (cel/mm<sup>3</sup>) y es un valor calculado en base al porcentaje de células CD4 en la cantidad total de linfocitos (CD4+, CD8+ y linfocitos B) en una muestra de sangre (infoSIDA, 2013, p. C-6). Como lo explica Hernández (2011), el conteo de estos linfocitos se utiliza para determinar las categorías inmunológicas de la infección (Categoría 1, 2 y 3), para medir la respuesta terapéutica y la necesidad de medicina preventiva contra infecciones oportunistas.

Se han propuesto numerosos modelos para describir ciertos aspectos del sistema inmune y su interacción con el VIH. Entre ellos, Campello (1999, citado en Cegarra, 2010) describe la dinámica entre la carga viral, los linfocitos CD4 y los linfocitos citotóxicos; Tan & Wu (1998, citado en Caetano & Yoneyama, 2002) considera la interacción entre la carga viral y las distintas poblaciones de linfocitos CD4 no infectados, infectados en estado de latencia e infectados activos (estos últimos, responsables de la replicación viral); Callaway & Perelson (2001, citado en Adams *et al.*, 2005) incluye la carga viral y las poblaciones de linfocitos CD4 y macrófagos, tanto infectados como no infectados, además consideran la acción de los linfocitos CD8.

Algunos de los efectos secundarios más comunes asociados al consumo de los distintos tipos de agentes antirretrovirales (ARVs) son fiebre, dolor de cabeza, diarrea, náuseas,

flatulencia, fatiga, erupción cutánea, anemia, neutropenia, diabetes, miopatías, insuficiencia renal, hepatotoxicidad, etc. (InfoSIDA, 2013). Tales efectos son la principal causa del fracaso terapéutico del TARV. Por tanto, en el planteamiento de estas terapias se debe considerar estrategias alternativas, individualizadas en lo posible, que proporcionen un balance entre la supresión del virus y la reducción de los efectos adversos. Este problema se aborda en Adams *et al.* (2005), quienes consideran métodos de control óptimo para reducir la carga viral por medio de una función de control que representa la eficacia del tratamiento antirretroviral, la eficacia adopta valores entre 0 y 1 y se ajusta por dosificación de los agentes ARVs, los autores contemplan las dificultades de un tratamiento continuo, por lo que plantean un número de interrupciones estructuradas del tratamiento; en Caetano & Yoneyama (2002) se plantean dos fases para el tratamiento, a corto plazo la dosis se mantiene constante y se determina por control subóptimo, y a largo plazo, cuando se alcanza un estado clínicamente satisfactorio, se aplica el regulador cuadrático lineal (LQR) para determinar las dosis de mantenimiento que tienden a ser más bajas. En el presente trabajo se considera un modelo de la interacción del sistema inmune con el VIH y se analiza la aplicación de leyes de control que, además de lograr los objetivos del TARV, persiguen la minimización de los efectos secundarios del tratamiento.

### 2. MODELO MATEMÁTICO

El modelo utilizado en este trabajo fue propuesto por Elaiw, Kiss & Caetano (2005), pues incluye aspectos claves de la dinámica de la infección: La carga viral, el conteo de células no infectadas y el recuento de células infectadas. También contempla que el objetivo de la terapia consiste en llevar la carga viral a niveles indetectables (inferior de 25 copias/mm<sup>3</sup>), debido a que la completa eliminación del virus no se considera biológicamente posible (Callaway & Perelson, 2001, citado en Adams *et al.*, 2005). Además, este modelo permite la representación del control  $u$ , en términos de las dosis reales de medicamentos ARVs (Adams *et al.*,

2005, p. 15), y se encuentra caracterizado por el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales:

$$\begin{aligned} \dot{T}_1 &= s - \mu_T T_1 + r T_1 \left(1 - \frac{T_1 + T_2 + T_3}{T_{max}}\right) - k_{10} e^{-u(t)} V T_1 \\ \dot{T}_2 &= k_{10} e^{-u(t)} V T_1 - \mu_T T_2 - k_{20} T_2 \\ \dot{T}_3 &= k_{20} T_2 - \mu_b T_3 \\ \dot{V} &= n \mu_b T_3 - k_{10} V T_1 - \mu_v V \end{aligned} \quad (1)$$

donde las variables de estado  $T_1$ ,  $T_2$  y  $T_3$  (cel/ml) representan las concentraciones de linfocitos CD4 no infectados, en estado de latencia e infectados activos respectivamente, y  $V$  (copias/ml) es el conteo de carga viral. La entrada  $u$  expresa la dosis de medicamento en el tiempo  $t$ . Los parámetros del modelo son positivos y se indican en la Tabla 1, según lo reportado por Elaiw *et al.* (2005, p. 101).

Tabla 1. Parámetros del modelo

| Descripción |  | Valor   |
|-------------|--|---|
| $\mu_T$     | Mortalidad natural de los linfocitos CD4 no infectados y en estado de latencia | 0,02/día                                      |
| $\mu_b$     | Mortalidad natural de los linfocitos CD4 infectados activados                  | 0,24/día                                      |
| $\mu_v$     | Mortalidad natural de la carga viral   | 2,4/día                                       |
| $k_{10}$    | Tasa de infección de los linfocitos CD4  | $2,4 \times 10^{-5}$ mm <sup>3</sup> /cel·día |
| $k_{20}$    | Tasa de activación de los linfocitos CD4 infectados en estado de latencia      | $3 \times 10^{-3}$ /día                       |
| $r$         | Tasa de crecimiento de la población de linfocitos CD4                          | 0,03/día                                      |
| $n$         | Producción de carga viral por linfocitos CD4 infectados activados              | 1300 copias/cel                               |
| $T_{max}$   | Concentración máxima de linfocitos CD4   | 1500 cel/mm <sup>3</sup>                      |
| $s$         | Producción natural de linfocitos CD4 no infectados                             | 10 cel/mm <sup>3</sup> ·día                   |

Aunque en la práctica el TARV se basa en la combinación de tres tipos de medicamentos ARVs, inhibidores de dos enzimas virales (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa), sólo se considera el inhibidor de la transcriptasa inversa (ITR), como en Adams *et al.* (2005). El sistema no lineal se modifica para representar la dosis de entrada en miligramos del ITR. Así, la acción de control  $e^{-u(t)}$  queda expresada de la forma (2), donde  $m(t)$  es la dosis en miligramos del ITR y el valor de la constante  $\alpha = 0,005$  se toma del trabajo de Caetano & Yoneyama (2002, p. 384). La función  $k(m)$  expresada en (2) queda restringida al rango (3), con el fin de obtener dosis factibles del ITR.

$$k(m) = e^{-\alpha m(t)} \quad (2)$$

$$0 < k(m) \leq 1 \quad (3)$$

El sistema no lineal (1) es inestable en la *condición de no infección* (4) y una vez iniciado el proceso de infección los estados del sistema convergen a la *condición de infección* (5).

$$P_{1eq} = [1000 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (4)$$

$$P_{2eq} = [593,242 \ 254,01 \ 3,175 \ 410,332] \quad (5)$$

Si se consideran los indicadores presentados por Hernández (2011, p.4) para el inicio del TARV, se encuentra que la *condición de infección* (5) no califica como criterio de inicio, pues  $T = T_1 + T_2 + T_3 = 850,4 > 500$  cel/ml y  $V = 410,3 < 100000$  copias/ml, entonces la decisión de inicio vendría dada principalmente por la sintomatología. Sin embargo, al evaluar en la respuesta del sistema los cambios en el conteo total de linfocitos CD4 a lo largo de los años, se observa un descenso mayor a 100 cel/ml por año en el cuarto año desde el inicio de la infección, lo que califica también como criterio para el inicio del tratamiento. Finalmente, la condición de inicio del TARV se define como:

$$[T_1(0)T_2(0)T_3(0)V(0)] = [605,2 \ 254,5 \ 3,175 \ 410,2] \quad (6)$$

La dinámica de la infección caracterizada por el sistema (1) admite la aplicación de estrategias de control para sistemas lineales a partir de su linealización.

### 3. LINEALIZACIÓN ENTRADA-SALIDA

La técnica de linealización entrada-salida, cancela los términos no lineales del sistema (1), mediante la realimentación no lineal del vector de estados y produce una dinámica de entrada-salida lineal. Esta técnica requiere la medición completa del estado del sistema para la realimentación del control linealizante (Delgado, 2000, p. 66). Entonces, inicialmente se asume que el estado del sistema está disponible para su medición. Por otro lado, bajo el supuesto de que se trata de la primera vez que se indica la terapia, el objetivo del control es reducir y mantener la carga viral en niveles indetectables ( $< 25$  copias/ml) en las primeras veinticuatro semanas desde el inicio del tratamiento, asociado a un aumento del conteo de linfocitos CD4 (InfoSIDA, 2013, p. D-1). Por lo anterior, se toma la variable de error del nivel de carga viral como salida, de la forma (7), por tanto el nivel deseado para la salida es cero. Luego, como lo explican Sira *et al.* (1997) y López (2009), el sistema no lineal (1) se expresa de la forma (8).

$$y = V - \bar{V}, \quad \bar{V} = 20 \text{ copias/ml} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x), \end{aligned} \quad (8)$$

$$f(x) = \begin{bmatrix} s - \mu_T T_1 + r T_1 \left(1 - \frac{T_1 + T_2 + T_3}{T_{max}}\right) \\ -\mu_T T_2 - k_{20} T_2 \\ k_{20} T_2 - \mu_b T_3 \\ n \mu_b T_3 - k_{10} V T_1 - \mu_v V \end{bmatrix};$$

$$g(x) = k_{10} V T_1 \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad h(x) = V - \bar{V},$$

Donde  $x = \{T_1, T_2, T_3, V\}$  es el vector de estados. De la expresión (2), la entrada se establece como  $u = e^{-\alpha m(t)}$ , donde  $m$  representa las dosis en miligramos del ITR. El control linealizante  $u$  se obtiene al derivar la salida  $h(x)$  con la notación de derivada de Lie:

$$\begin{aligned} \dot{y} &= L_f h(x) + L_g h(x)u \\ \dot{y} &= 312T_3 - 2,4V - 2,4 * 10^{-5}T_1V. \end{aligned} \quad (9)$$

Se deriva una vez más, pues  $L_g h(x) = 0$ :

$$\dot{y} = L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x)u \quad (10)$$

$$\begin{aligned} L_f^2 h(x) &= [0,936T_2 - 823,68T_3 + 5,7598V + \\ &+ 1 * 10^{-5}T_1(11,496V - 748,8T_3) + \\ &+ 1 * 10^{-9}T_1V(1,056T_1 + 0,48T_2 + 0,48T_3) \end{aligned}$$

$$L_g L_f h(x) = 5,76 * 10^{-10}T_1V^2.$$

Como  $L_g L_f h(x) \neq 0$ , la segunda derivada de la salida depende explícitamente del control  $u$  y el sistema (8) es de grado relativo  $r = 2$  de manera local, pues en  $T_1 = 0$  o  $V = 0$  la derivada  $L_g L_f h(x)$  se anula y el grado relativo del sistema no está bien definido. Esta singularidad podría corresponder con la *condición de no infección* (4) o podría tratarse de un estado donde el virus logra eliminar por completo la población de linfocitos CD4. Sin embargo, se considera que tales singularidades se pueden evitar al tomar la condición inicial (6). Luego, al despejar  $u$  de la expresión (10) se obtiene la ley de control linealizante:

$$u = [v - L_f^2 h(x)] / L_g L_f h(x). \quad (11)$$

La aplicación de este control al sistema (1) cancela las no linealidades y produce la dinámica lineal de entrada-salida  $\dot{y} = v$ . Donde  $v$  es el control externo que estabiliza el sistema lineal resultante. Luego, la transformación de coordenadas  $z = \phi(x)$  definida de la forma:

$$\begin{aligned} z_1 &= V - \bar{V}; \quad n_1 = T_1 + T_2 + T_3; \\ z_2 &= 312T_3 - 2,4V - 2,4 * 10^{-5}T_1V; \quad n_2 = T_3 \end{aligned} \quad (12)$$

tiene rango completo  $n = 4$ . Por lo tanto,  $z = \phi(x)$  es localmente invertible y su inversa queda definida de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} T_1 &= (1,3 * 10^7 n_2 - 41667z_2) / (z_1 + 20) - 1 * 10^5 \\ T_2 &= \eta_1 - \eta_2 - \frac{(1,3 * 10^7 n_2 - 41667z_2)}{z_1 + 20} + 1 * 10^5 \\ T_3 &= \eta_2 \\ V &= z_1 + 20, \end{aligned} \quad (13)$$

con  $z_1 + 20 = V \neq 0$ . Ahora, al usar (12) y (13) y al determinar la derivada de las coordenadas  $\eta_1$  y  $\eta_2$ , el sistema resulta:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= z_2 \\ \dot{z}_2 &= L_f^2 h[\phi^{-1}(z, \eta)] + L_g L_f h[\phi^{-1}(z, \eta)]u \\ \dot{\eta}_1 &= 1,98\eta_1 - 0,22\eta_2 - 0,8334 \frac{(312\eta_2 - z_2)(\eta_1 - 1500)}{z_1 + 20} - 2990 \\ \dot{\eta}_2 &= 0,003\eta_1 - 0,243\eta_2 - 125 \frac{(312\eta_2 - z_2)}{z_1 + 20} + 30 \end{aligned} \quad (14)$$

$y = z_1,$

con  $z_1 + 20 = V \neq 0$ . Además:

$$\begin{aligned} L_f^2 h[\phi^{-1}(z, \eta)] &= -\frac{(312\eta_2 - z_2)(z_2 + 39000)}{z_1 + 20} + \\ &+ 2 * 10^{-5}\eta_1(312\eta_2 - z_2 - 2,4z_1) + \\ &+ 0,935\eta_1 - 78,936\eta_2 + 0,0238z_1 + 0,01z_2 + 0,4752 \\ L_g L_f h[\phi^{-1}(z, \eta)] &= 2,4 * 10^{-5}(z_1 + 20) * \\ &* (312\eta_2 - z_2 - 2,4z_1 - 48). \end{aligned}$$

El control linealizante para el sistema en la forma canónica normal (14), se obtiene a partir de las derivadas de Lie determinadas en (10):

$$u = \{v - L_f^2 h[\phi^{-1}(z, \eta)]\} / L_g L_f h[\phi^{-1}(z, \eta)]. \quad (15)$$

Mediante la aplicación de este control, el sistema (14) en lazo cerrado queda linealizado de manera parcial, como se muestra en (16). Este sistema, incluye una dinámica externa  $\dot{z}_1, \dot{z}_2$  lineal y una dinámica remanente  $\eta_1, \eta_2$  no lineal y autónoma (pues no depende del control), ambas de segundo orden,

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= z_2 \\ \dot{z}_2 &= v \\ \dot{\eta}_1 &= 1,98\eta_1 - 0,22\eta_2 - 0,8334 \frac{(312\eta_2 - z_2)(\eta_1 - 1500)}{z_1 + 20} - 2990 \\ \dot{\eta}_2 &= 0,003\eta_1 - 0,243\eta_2 - 125 \frac{(312\eta_2 - z_2)}{z_1 + 20} + 30 \end{aligned} \quad (16)$$

$y = z_1.$

Entonces, con el objetivo de garantizar la aplicabilidad del control  $u$  y la estabilidad de sistema completo, se analiza la dinámica remanente (Lopez, 2009, Sira *et al.*, 1997). Por medio del control  $v$  se logra que las variables  $z_1$  y  $z_2$  converjan a cero, y de esta forma,  $\dot{z}_1$  y  $\dot{z}_2$  son nulas. Cuando esto ocurre, la dinámica remanente se llama dinámica de los ceros. Al sustituir  $z_1 = 0, z_2 = 0$  en las ecuaciones diferenciales de la dinámica remanente en (16) se obtiene la dinámica de los ceros, con los siguientes puntos de equilibrio:

$$\eta_{1eq} = [994,6 \quad 0,1554] \quad (17)$$

$$\eta_{2eq} = [-482,28 \quad 0,1531] \quad (18)$$

de los cuales el segundo no se considera físicamente posible, pues indica un conteo negativo de linfocitos CD4. Entonces, sólo se analiza la estabilidad del primer punto de equilibrio. Los autovalores de la matriz Jacobiana de la dinámica remanente, evaluada en el estado (17), se ubican en:  $s_1 = -1950,25$  y  $s_2 = -0,0295338$ . Por lo tanto, la dinámica de los ceros es asintóticamente estable y el sistema no lineal (1) es localmente de fase mínima alrededor del punto de equilibrio (17) (Sira *et al.*, 1997). De esta forma, se garantiza que la linealización entrada-salida del sistema no lineal (1) es válida, mediante la aplicación del control linealizante  $u$  (Taylor, 1994, citado en Muñoz, 2002).

Ahora, se desea un control lineal realimentado ( $v$ ) que logre la convergencia a cero de  $z_1$  y  $z_2$ . La condición de equilibrio que se espera alcance el sistema no lineal controlado, se

obtiene al evaluar el punto de equilibrio de la dinámica de los ceros, expresado en (17), en la transformación inversa (13). De esta forma, el estado del sistema transformado (16), dado por la condición (19) representa el estado (20) en el sistema no lineal (1).

$$[z_1 \ z_2 \ \eta_1 \ \eta_2] = [0 \ 0 \ 994,6 \ 0,1554] \quad (19)$$

$$[T_1 \ T_2 \ T_3 \ V] = [982 \ 12,43 \ 0,1554 \ 20] \quad (20)$$

La dinámica lineal del sistema transformado en lazo cerrado (16), se expresa en la forma matricial (21) y el control estabilizante se define como (22).

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} v, \quad y = [1 \ 0] \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} \quad (21)$$

$$v = -K \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix}. \quad (22)$$

El vector de ganancias  $K$  se obtiene mediante el enfoque de asignación de polos. Los autovalores del sistema (21) en lazo cerrado se ubican en  $s_1 = -2,4210$ ,  $s_2 = -0,265$  y con el vector de ganancias resultante,  $K = [0,6430 \ 2,6866]$ , se determina el control estabilizante  $v$ . Este control se sustituye en la expresión del controlador linealizante  $u$ , junto con  $z_1$  y  $z_2$  de la transformación de coordenadas,  $z = \phi(x)$ , de (12) para obtener la ley de control no lineal:

$$u = \frac{-0,6(V-\bar{V}) - 2,7 \left( 312T_3 - 2,4V - 2,4 \cdot 10^{-5} T_1 V \right) - L_f^2 h(x)}{L_g L_f h(x)}. \quad (23)$$

El control no lineal (23) se aplica al sistema (1) con condición inicial (6) y se obtiene la rápida reducción de la carga viral hasta alcanzar el nivel deseado ( $\bar{V} = 20$  copias/ml), asociado al aumento del conteo de linfocitos CD4 (Fig. 1(a)). Sin embargo, el esquema de tratamiento resultante (Fig. 1(b)) no es útil en la práctica, pues las dosis del ITR toman valores negativos. Por lo tanto, resulta necesario aplicar saturación al control no lineal (23) y de esta forma la dosis del ITR se restringe a un valor máximo de 900 mg, según lo reportado por Pontesilli *et al.* (1999). Esta saturación se define como:

$$\begin{aligned} \text{Si } u \leq 0 &\Rightarrow u = \exp(-0,005 * m_{\max}), \\ \text{Si } u > 1 &\Rightarrow u = \exp(-0,005 * m_{\min}), \end{aligned} \quad (24)$$

donde,  $m_{\max} = 900$  mg y  $m_{\min} = 1$  mg. El efecto de la saturación anterior (Fig. 2) produce un resultado similar al obtenido por Caetano & Yoneyama (2002), donde inicialmente la dosis se mantiene constante hasta que el paciente alcanza una condición clínicamente satisfactoria, luego se conmuta a un esquema de tratamiento a largo plazo con dosis de mantenimiento que tienden a ser menores. Al considerar los predictores del éxito virológico, reportados en InfoSIDA (2013, p. D-1), respecto a la condición de inicio del TARV definida en (6), se reconocen dos indicadores: Recuento alto de linfocitos CD4 y nivel bajo de carga viral. Además, la potencia de la estrategia anterior con dosificación constante de 900 mg en la primera etapa del tratamiento, corresponde a un tercer factor favorecedor. Por lo tanto, se considera la reducción de la potencia de la terapia a través de

la disminución de la dosis inicial del ITR y, con este fin, se disminuye el nivel máximo de la saturación (24) hasta que tal reducción no afecte el cumplimiento de los objetivos de la terapia. Los resultados se muestran para  $m_{\max} = 365$  mg en la Figura 2. Para niveles de saturación menores a 365 mg la respuesta del sistema es lenta y la carga viral requiere mayor tiempo para alcanzar el valor deseado.

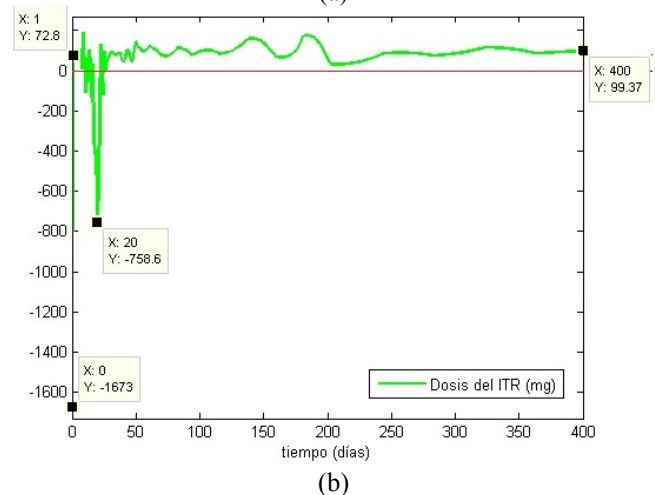
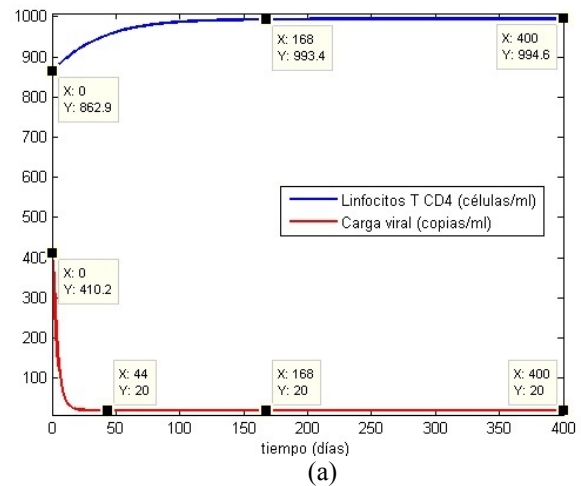


Fig. 1. (a) Respuesta del sistema con (b) esquema de tratamiento mediante linealización entrada-salida.

#### 4. CONTROL LINEALIZANTE POR REALIMENTACIÓN DE SALIDA MEDIANTE UN OBSERVADOR DE LUENBERGER.

El recuento de linfocitos CD4 y la carga viral son pruebas de laboratorio que se indican previo al inicio del TARV y, como parte del seguimiento del mismo, para la evaluación de la función inmune y el control de la viremia. En general, estas pruebas se realizan cada 3-6 meses o antes, si los resultados evidencian la progresión de la enfermedad y en caso de fracaso terapéutico (InfoSIDA, 2013, p. C-2; Hernández, 2011, p.3). En consecuencia, para que el control no lineal (23) sea aplicable, se estima el vector de estados mediante un observador de Luenberger.

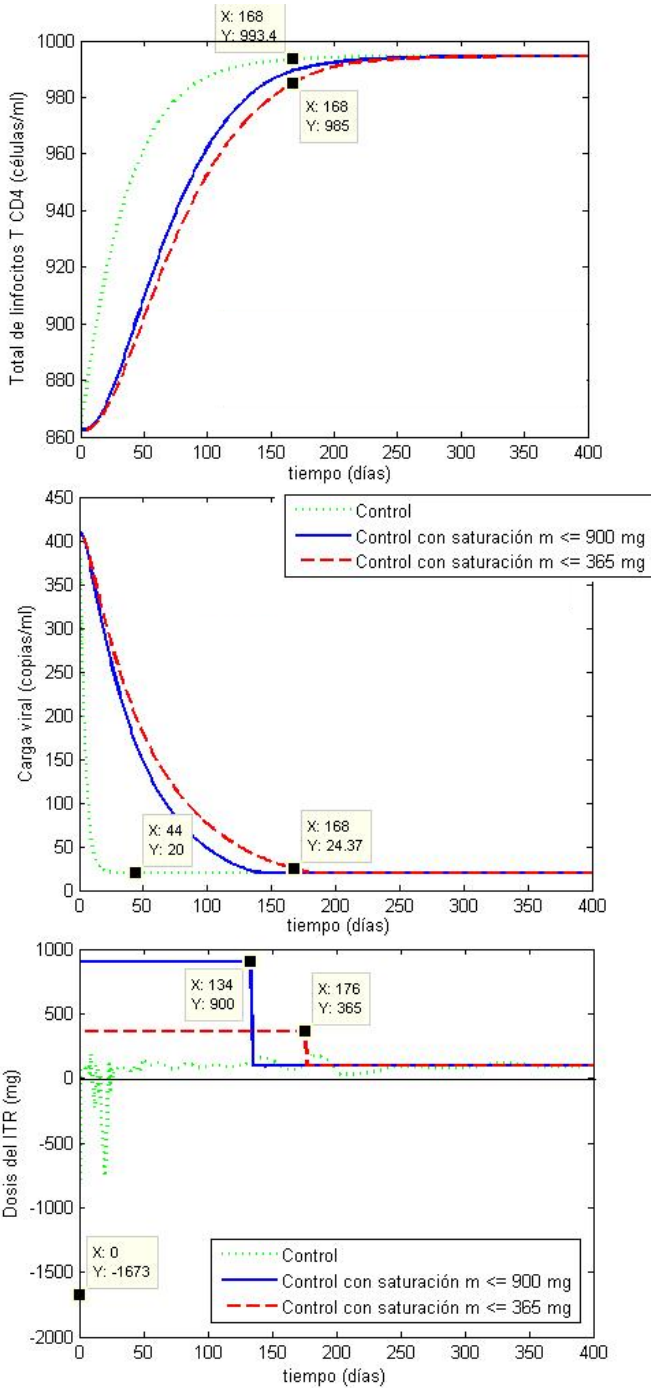


Fig. 2. Respuesta del sistema con esquema de tratamiento mediante linealización entrada-salida y saturación del control.

El sistema no lineal (1) se linealiza de manera aproximada alrededor de la condición de equilibrio (25), obtenida al fijar la carga viral en el nivel deseado de  $\bar{V} = 20$  copias/ml. El sistema linealizado se define como (26), donde  $T_{i\delta}$  son las variables incrementales. Debido a que no es posible distinguir físicamente las tres concentraciones de linfocitos CD4, la salida y del sistema linealizado se fija como se indica en (26). El sistema linealizado es de estado completamente observable, entonces es posible diseñar un observador tal que el error de estimación sea asintóticamente estable a cero.

$$[\bar{T}_1 \quad \bar{T}_2 \quad \bar{T}_3 \quad \bar{V}] = [982,02 \quad 12,43 \quad 0,1554 \quad 20] \quad (25)$$

$$\begin{bmatrix} \hat{T}_{1\delta} \\ \hat{T}_{2\delta} \\ \hat{T}_{3\delta} \\ \hat{V}_\delta \end{bmatrix} = A_\delta \begin{bmatrix} T_{1\delta} \\ T_{2\delta} \\ T_{3\delta} \\ V_\delta \end{bmatrix} + B_\delta u_\delta; \quad y = C_\delta \begin{bmatrix} T_{1\delta} \\ T_{2\delta} \\ T_{3\delta} \\ V_\delta \end{bmatrix}; \quad (26)$$

$$A_\delta = \begin{bmatrix} -0,0298 & -0,0196 & -0,0196 & -0,0143 \\ 0,0003 & -0,0230 & 0 & 0,0143 \\ 0 & 0,0030 & -0,2400 & 0 \\ -0,0005 & 0 & 312 & -2,4236 \end{bmatrix};$$

$$B_\delta = \begin{bmatrix} -0,4714 \\ 0,4714 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad C_\delta = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

El observador dinámico de Luenberger queda definido de la forma (27). Donde  $\hat{T}_{i\delta}$  son los estados estimados. Los autovalores de la dinámica del error se asignan para que el error de estimación sea asintóticamente estable a cero, y se fijan como  $s_{1,2} = -5$  y  $s_{3,4} = -4,9$ . De esta forma, se determina la matriz de ganancias  $L$  del observador.

$$\begin{bmatrix} \hat{T}_{1\delta} \\ \hat{T}_{2\delta} \\ \hat{T}_{3\delta} \\ \hat{V}_\delta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0,0298 & -0,0196 & -0,0196 & -0,0143 \\ 0,0003 & -0,0230 & 0 & 0,0143 \\ 0 & 0,0030 & -0,2400 & 0 \\ -0,0005 & 0 & 312 & -2,4236 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{T}_{1\delta} \\ \hat{T}_{2\delta} \\ \hat{T}_{3\delta} \\ \hat{V}_\delta \end{bmatrix} +$$

$$+ B_\delta u_\delta + \begin{bmatrix} L1 & L1 & L1 & L5 \\ L2 & L2 & L2 & L6 \\ L3 & L3 & L3 & L7 \\ L4 & L4 & L4 & L8 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T_{1\delta} - \hat{T}_{1\delta} \\ T_{2\delta} - \hat{T}_{2\delta} \\ T_{3\delta} - \hat{T}_{3\delta} \\ V_\delta - \hat{V}_\delta \end{bmatrix},$$

$$L = \begin{bmatrix} 2414 & 1,688 \\ -2401 & -1,757 \\ -2,857 & 0,069 \\ -92,61 & 7,168 \end{bmatrix}; \quad \hat{y}_\delta = C_\delta \begin{bmatrix} \hat{T}_{1\delta} \\ \hat{T}_{2\delta} \\ \hat{T}_{3\delta} \\ \hat{V}_\delta \end{bmatrix} \quad (27)$$

Las variables incrementales estimadas, de la salida lineal del observador (27), se sustituyen en el control no lineal (23) de la siguiente manera:

$$T_1 = \hat{T}_{1\delta} + \bar{T}_1; \quad T_2 = \hat{T}_{2\delta} + \bar{T}_2;$$

$$T_3 = \hat{T}_{3\delta} + \bar{T}_3; \quad V = \hat{V}_\delta + \bar{V}. \quad (28)$$

Finalmente, se considera la reducción del tiempo de dosificación constante con el propósito de disminuir la potencia de la terapia TARV, pues, como lo indican Caetano & Yoneyama (2002, p. 380) y Rivadeneira (2010, p. 141), la reducción de los efectos secundarios está asociada a un menor consumo de medicamentos ARVs. Por tanto, se aplica una estrategia combinada con dosis fijas al inicio y posteriormente, determinadas mediante el control no lineal (23) con realimentación de la salida de la forma (28). En la etapa de dosificación constante del ITR, la acción de control está dada por (29), donde  $t_c$  es el tiempo de conmutación hacia el control no lineal (23). La respuesta del sistema (1) con condición inicial (6), ante la estrategia combinada con reducciones de  $t_c$  se ilustra en las figuras 3(a) y 3(b), respectivamente.

$$u(t) = \exp(-0,005 * m), \text{ con } m = 900 \text{ mg } \forall t \leq t_c \quad (29)$$

En la figura 3 se puede apreciar que al disminuir  $t_c$ , la saturación del control causa que coincidan tanto el desempeño de los estados como los esquemas de tratamiento. Las dosis conmutan entre los valores de la saturación (24) hasta que tienden a  $m = 100 \text{ mg}$  (Fig. 3(b)), llamada dosis de mantenimiento por Caetano & Yoneyama (2002). La respuesta del sistema en la Fig. 3(a) tiene un sobrepaso para  $t_c = 200$  y  $t_c = 150$ , pues durante este tiempo el sistema no está bajo la acción del control, sino en lazo abierto con dosificación constante. Sin embargo, este comportamiento se corrige y los estados alcanzan la condición de equilibrio cuando se conmuta al control no lineal (23) con realimentación de salida. Aunque el control linealizante (23) es válido en una región amplia, no resulta posible reducir el tiempo de dosificación constante, pues como se observa en la figura 3(b) la saturación ocurre durante mínimo 135 días.

### 5. CONCLUSIONES

En este trabajo se logra el cumplimiento de los objetivos del TARV mediante un tratamiento que incluye el ITR. Mediante las leyes de control aplicadas la carga viral y el conteo de linfocitos CD4 alcanzan la condición de equilibrio deseada, transcurridos 168 días desde el inicio de la terapia. Debido a que el modelo matemático utilizado no considera los efectos adversos asociados al consumo de los medicamentos ARVs, la reducción de tales efectos se considera como una consecuencia del consumo del ITR en menores cantidades. Entonces, inicialmente se restringe la dosis diaria a un máximo de 900 mg del ITR, durante 134 días. Luego, se logra disminuir la dosis máxima a 365 mg, durante 176 días. Sin embargo, la reducción de la potencia mediante la disminución del tiempo de dosificación constante no se pudo lograr, pues la saturación requerida limita las dosis al inicio de la terapia a 900 mg durante al menos 135 días. Los esquemas de tratamiento resultantes coinciden con la técnica de Caetano & Yoneyama (2002). Con este tipo de estrategia combinada se espera que mejore la adherencia al TARV y de esta forma el control de la infección por el VIH.

### REFERENCIAS

Adams, B. M., Banks, H. T., Davidian, M., Kwon, H.D., Tran, H. T., Wynne, S. N. & Rosenberg, E. S. (2005). HIV dynamics: Modeling, data analysis, and optimal treatment protocols. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 184, 10-49.

Caetano, M. A. L. & Yoneyama, T. (2002). Short and long period Optimization of Drug doses in the Treatment of AIDS. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 74, 379-392.

Cegarra, L. (2010). *Diseño de leyes de control para la programación del tratamiento de pacientes contagiados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)*. Tesis de pregrado no publicada. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Delgado, A. (2000). Linealización entrada/salida de sistemas no lineales afines utilizando un filtro. *Revista Ingeniería e Investigación*, 45, 62-66.

Elaiw, A. M., Kiss, K. & Caetano, M. A. L. (2005). Stabilization of HIV/AIDS Model by Receding Horizon Control. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 18(1-2), 95-112.

Hernández, M. J. (2011). Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). *Botica*, 8, 1-6.

InfoSIDA (2005). <http://aidsinfo.nih.gov/>

López M., M. (2009). Linealización por realimentación. En *Diseño de sistemas no lineales* (Capítulo 3). Máster en Automática, Robótica y Telemática. Universidad de Sevilla. España.

Muñoz F., J. D. (2002). *Control avanzado de máquinas de inducción*. Tesis de doctorado. Universidad Pontificia Comillas de Madrid. Madrid, España.

Rivadeneira, P. S. (2010). *Nuevos resultados teóricos y aplicaciones al control óptimo de procesos*. Tesis de doctorado. Universidad Nacional de Litoral. Santa Fe, Argentina.

Sira R., H., Márquez, R. y Rivas E., F. (1997). *Control de Sistemas No Lineales*. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

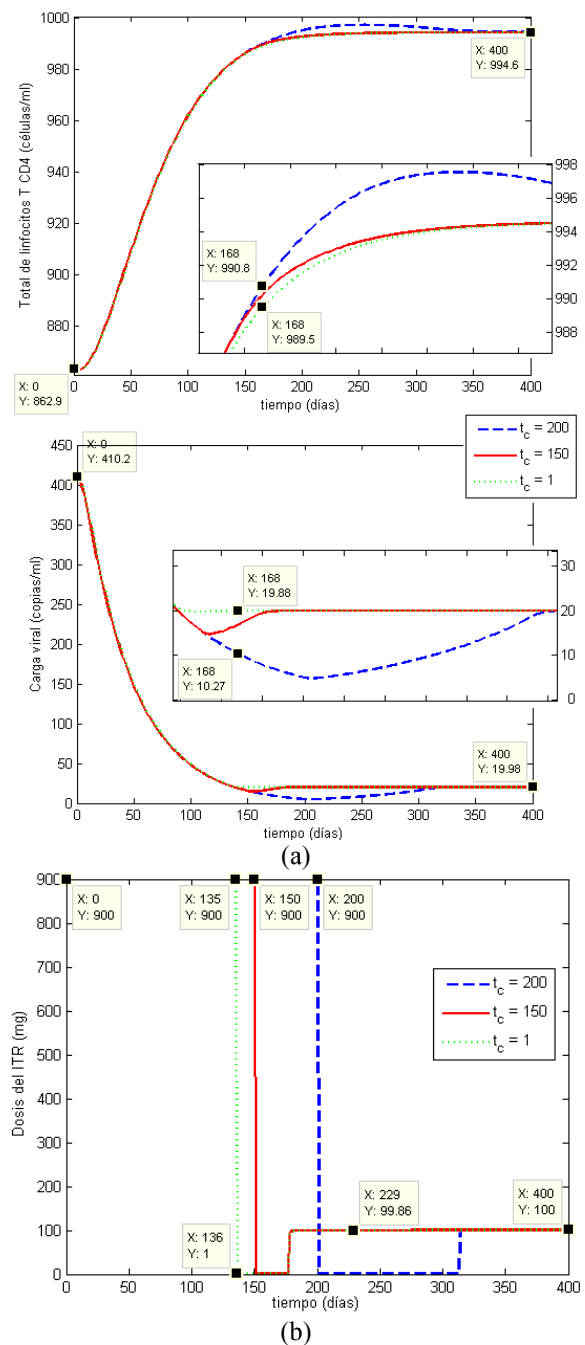


Fig. 3. (a) Respuesta del sistema con (b) esquema de tratamiento combinado y reducción del tiempo de conmutación  $t_c$ .