

ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNOS ESQUEMAS NUMÉRICOS PARA UN MODELO DE ORDEN FRACCIONARIO DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

COMPARATIVE STUDY OF SOME NUMERICAL SCHEMES FOR A FRACTIONAL ORDER MODEL OF HIV INFECTION WITH TREATMENT

Alberto J. Ferrari^a, Mariela C. Olguin^b y Eduardo A. Santillan Marcus^b

^aCONICET - Depto de Matemática, ECEN-FCEIA, UNR, Avda. Pellegrini 250, S2000BPT Rosario, Argentina, aferrari@fceia.unr.edu.ar

^bDepto de Matemática, EFB-FCEIA, UNR, Avda. Pellegrini 250, S2000BPT Rosario, Argentina, mcolguin@fceia.unr.edu.ar, edus@fceia.unr.edu.ar

Palabras clave: Cálculo Fraccionario, Análisis Numérico, Sistemas Dinámicos, VIH.

Resumen. En el trabajo “Resultados Numéricos para un Modelo de Orden Fraccionario del Tratamiento de la Infección por VIH” (A. Ferrari et.al., MACI (2017)), se utilizaron tres esquemas numéricos para analizar el comportamiento del modelo propuesto. Se estudió la convergencia de dichos esquemas así como también la sensibilidad con respecto a la variación de los parámetros η (eficacia del fármaco) y α (orden de derivación fraccionario). La importancia de este modelo es que evalúa, entre otras magnitudes, la densidad de células “T CD4+” sanas e infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Estos datos son muy necesarios para el sujeto infectado por el virus dados los efectos que causa en él un tratamiento antirretroviral. El objetivo del trabajo actual es considerar nuevos esquemas numéricos con la finalidad de poder mejorar la solución numérica obtenida si es eso posible. Asimismo, a través de la recolección de historiales clínicos de pacientes con VIH, se pretende determinar cuál es el orden de derivación fraccionario óptimo para el modelo y comparar con el modelo clásico.

Keywords: Fractional Calculus, Numerical Analysis, Dynamical Systems, HIV.

Abstract. In the work “Resultados Numéricos para un Modelo de Orden Fraccionario del Tratamiento de la Infección por VIH” (A. Ferrari et.al., MACI (2017)), three numerical schemes were used to analyze the behavior of the proposed model. The convergence of such schemes was studied as well as the sensitivity with respect to the variation of the parameters η (efficacy of the drug) and α (fractional derivative order). This model is important because it evaluates, among other magnitudes, the density of healthy and infected “CD4+ T” cells by the human immunodeficiency virus (HIV). These data are very necessary for the subject infected by the virus, given the effects caused by an antiretroviral treatment. The objective of the present work is to consider new numerical schemes in order to improve the obtained numerical solution, if it is possible. Also, through the collection of clinical records of patients living with HIV, it is intended to determine the optimal fractional derivative order for the model and compare it with the classical model.

1. INTRODUCCIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un microorganismo que no tiene la capacidad de replicarse por sí mismo. Para hacer esto, debe introducirse en cierto tipo de células, con principal preferencia por las células de defensa del organismo. Estas son los linfocitos T CD4⁺. El virus actúa destruyendo las células de defensa progresivamente y si no es tratado, el sistema inmunológico se debilita y el organismo es incapaz de defenderse.

El tratamiento antirretroviral (TARV) consiste en la utilización de fármacos para evitar la reproducción del virus. Hoy en día, estos tratamientos son de por vida y utilizan combinaciones de tres o más fármacos. El TARV reduce la progresión de la infección, llevando la carga viral a indetectable y logrando que se recuperen las defensas. Pero como todo tratamiento con fármacos, puede tener efectos secundarios indeseables.

En este trabajo, se considera un modelo de orden fraccionario para el tratamiento de la infección por VIH presentado en [Arafa et al. \(2014\)](#) que se describe en la Sección 2. Además, se dan propiedades de la solución. Debido a que este modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales fraccionarias acoplado, no es posible determinar la solución exacta del mismo. Por ello, en la Sección 3 se consideran diversos esquemas numéricos que permitan obtener soluciones aproximadas del mismo ([Changpin y Fanhai, 2015](#)). Se estudiará el comportamiento de cada uno de ellos sobre este modelo en particular, para así poder optar por alguno de los esquemas para el análisis posterior. Asimismo, en la Sección 4 se analizará qué sucede con la solución aproximada cuando el orden de derivación fraccionario se acerca a uno, comparando con el caso clásico. También se verá cómo influye en la solución numérica el coeficiente η , que es la eficacia del inhibidor de la transcripción inversa. Una vez elegido el esquema numérico más adecuado, en la Sección 5, se lo utilizará para estudiar cuál es el orden de derivación fraccionario que mejor se adapta a historiales clínicos recolectados de personas que viven con el virus. Finalmente, en la Sección 6 se presentan las conclusiones.

2. DESCRIPCIÓN DEL MODELO

El modelo mencionado es el presentado por [Arafa et al. \(2014\)](#) en su versión fraccionaria y por [Srivastava et al. \(2009\)](#) en su versión clásica. En éste se considera la presencia de un inhibidor de la transcriptasa inversa (TI), por ser el más recurrente en los tratamientos.

Las variables utilizadas en el modelo son: T (densidad de células T CD4⁺ susceptibles), I (densidad de células T CD4⁺ infectadas antes de la transcripción inversa y que por ende no producen virus), V (densidad de células T CD4⁺ infectadas en las que la transcripción inversa fue completada y son capaces de producir virus), L (densidad del virus).

Además, los siguientes parámetros positivos son considerados:

- s : tasa de afluencia de las células CD4⁺,
- k : tasa de infección por interacción entre las células CD4⁺ y el virus,
- μ : tasa de mortalidad natural de las células CD4⁺,
- η : eficacia del inhibidor de la TI,
- ϵ : tasa de transición de las células CD4⁺ infectadas clase pre-TI a la clase post-TI,
- b : tasa inversa de células infectadas a la clase no infectada,
- μ_1 : tasa de mortalidad de las células infectadas,

- δ : tasa de mortalidad de células productivamente infectadas,
- N : número total de partículas virales producidas por una célula infectada,
- c : tasa de despeje del virus.

Entonces el problema matemático a resolver se plantea como:

Hallar (T, I, V, L) , todas funciones del tiempo $t > 0$, tales que satisfagan el sistema:

$$\begin{cases} D_C^\alpha(T) &= s - kLT - \mu T + (\eta\epsilon + b)I \\ D_C^\alpha(I) &= kLT - (\mu_1 + \epsilon + b)I \\ D_C^\alpha(V) &= (1 - \eta)\epsilon I - \delta V \\ D_C^\alpha(L) &= N\delta V - cL \end{cases} \quad (1)$$

donde $0 < \alpha < 1$ es el orden de derivación fraccionario. Si $\alpha = 1$ se tiene la formulación clásica del problema.

Las derivadas fraccionarias han sido extensamente aplicadas en muchos campos que han tenido un notable crecimiento en las últimas tres décadas, como por ejemplo modelos de transferencia de calor que admiten historial, viscoelasticidad y circuitos eléctricos. En lo que se refiere particularmente al VIH, las ecuaciones diferenciales de orden fraccionario están naturalmente relacionadas a sistemas con memoria, que existen en la mayoría de los sistemas biológicos. Más aún, las membranas de las células de organismos biológicos poseen conductancia eléctrica de orden fraccionario y las derivadas fraccionarias involucran características esenciales del comportamiento reológico celular. Para el concepto de derivada fraccionaria en el modelo, se adopta la definición de Caputo ([Diethelm, 2010](#)), puesto que tiene la ventaja de tratar apropiadamente con problemas de valores iniciales. Otro atributo de este tipo de modelo con derivadas de orden fraccionario, es que representa un modelo Markoviano, es decir, que tiene en cuenta la memoria del proceso.

En [Arafa et al. \(2014\)](#) se muestra que:

Teorema:

Existe una única solución $(T(t), I(t), V(t), L(t))$ del problema modelizado en (1) para $t \geq 0$, siendo \mathbb{R}_+^4 un dominio no negativamente invariante.

Lema:

Existen dos puntos de equilibrio del problema descrito en (1):

- i) un estado de no infección $E_1 = (\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0)$ y
- ii) un estado infeccioso $E_2 = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V}, \bar{L})$,

donde $\bar{T} = \frac{(\mu_1 + \epsilon + b)c}{NK\epsilon(1-\eta)}$, $\bar{I} = \frac{s - \bar{T}\mu}{\epsilon(1-\eta) + \mu_1}$, $\bar{V} = \frac{(1-\eta)\epsilon\bar{I}}{\delta}$ y $\bar{L} = \frac{N\bar{V}\delta}{c}$.

Observación 1: Además, en [Ferrari \(2016\)](#), se demostró que si η (la eficacia del inhibidor de la TI) es mayor que el valor crítico de η , $(\eta_{crit} = 1 - \frac{\mu c(\mu_1 + \epsilon + b)}{N\epsilon k s})$ entonces E_1 es asintóticamente estable. Introduciendo valores a los parámetros de acuerdo a la literatura biológica ($s = 10$, $k = 0.000024$, $\mu = 0.01$, $\epsilon = 0.4$, $b = 0.05$, $\mu_1 = 0.015$, $\delta = 0.26$, $N = 1000$, $c = 2.4$), resulta que valen $E_1 = (\frac{s}{\mu}, 0, 0, 0) = (1000, 0, 0, 0)$ y $\eta_{crit} = 0.88375$.

3. ESQUEMAS NUMÉRICOS

Considerando la función

$$\begin{aligned} & \bar{f}\left(t, \left(T(t), I(t), V(t), L(t)\right)\right) \\ &= \left(s - kLT - \mu T + (\eta\epsilon + b)I, kLT - (\mu_1 + \epsilon + b)I, (I - \eta)\epsilon I - \delta V, N\delta V - cL\right), \end{aligned} \quad (2)$$

el problema anterior puede reescribirse en forma vectorial como:

$$\begin{cases} D_C^\alpha(\bar{Y}) = \bar{f}(t, \bar{Y}), \\ \bar{Y}(0) = Y_1 \end{cases} \quad (3)$$

donde $t < t_{final}$ el tiempo máximo de observación del paciente e $Y_1 = (T(0), I(0), V(0), L(0))$ el vector de las condiciones iniciales.

Suponiendo N la cantidad de pasos temporales y definiendo:

- 1) $\Delta t = \frac{t_{final}}{N}$, $t_1 = 0$, $t_{n+1} = n \Delta t$, $n = 1, \dots, N - 1$,
- 2) $\bar{Y}_{n+1} \approx \bar{Y}(t_{n+1})$, $n = 1, \dots, N - 1$

y con el fin de obtener una solución aproximada del problema de valores iniciales definido en (3), en Ferrari et al. (2017) se utilizaron los métodos: Método de Euler Explícito Generalizado (MEEG), Método de Euler Implícito Generalizado (MEIG) y Método de Trapecio Generalizado (MTG) (Odiabat y Momani, 2008; Rihan, 2013). Allí se obtuvieron resultados de convergencia con respecto al paso de tiempo pero además se estudió cómo influían en la solución el parámetro η y el orden de derivación α .

En este trabajo, se consideran los siguientes esquemas numéricos de orden fraccionario bajo los lineamientos que se describen en Changpin y Fanhai (2015) para valores dados de α en el intervalo $(0, 1)$:

- i) Método de Euler Fraccionario Explícito (MEFE): se aproxima la derivada fraccionaria $\left[D_{0,t}^{-\alpha}\right]_{t=t_{n+1}}$ mediante una fórmula rectangular a izquierda:

$$\bar{Y}_{n+1} = \bar{Y}_1 + \frac{\Delta t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)} \sum_{j=1}^n [(n-j+1)^\alpha - (n-j)^\alpha] \bar{f}(t_j, \bar{Y}_j), \quad n = 1, \dots, N - 1. \quad (4)$$

- ii) Método de Euler Fraccionario Implícito (MEFI): en este caso, la aproximación de la derivada fraccionaria $\left[D_{0,t}^{-\alpha}\right]_{t=t_{n+1}}$ se realiza mediante una fórmula rectangular a derecha:

$$\bar{Y}_{n+1} = \bar{Y}_1 + \frac{\Delta t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)} \sum_{j=1}^n [(n-j+1)^\alpha - (n-j)^\alpha] \bar{f}(t_{j+1}, \bar{Y}_{j+1}), \quad n = 1, \dots, N - 1. \quad (5)$$

iii) Método de Derivada Ponderada Fraccionario (MDPF): para $\theta \in (0, 1)$ se plantea:

$$\bar{Y}_{n+1} = \bar{Y}_1 + \frac{\Delta t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)} \sum_{j=1}^n [(n-j+1)^\alpha - (n-j)^\alpha] [\theta \bar{f}(t_j, \bar{Y}_j) + (1-\theta) \bar{f}(t_{j+1}, \bar{Y}_{j+1})], \quad (6)$$

donde $n = 1, \dots, N - 1$.

iv) Método de Adams (MA): propone aproximar la derivada fraccionaria $\left[D_{0,t}^{-\alpha} \right]_{t=t_{n+1}}$ mediante una fórmula trapezoidal pero, como resulta un esquema implícito, incorpora un método predictor-corrector resultando la siguiente expresión:

$$\bar{Y}_{n+1} = \bar{Y}_1 + \sum_{j=1}^n a_{j,n+1} \bar{f}(t_j, \bar{Y}_j) + a_{n+1,n+1} \bar{f}(t_{n+1}, \bar{Y}_{n+1}^P), \quad n = 1, \dots, N - 1, \quad (7)$$

donde

$$\bar{Y}_{n+1}^P = \bar{Y}_1 + \frac{\Delta t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)} \sum_{j=1}^n [(n-j+1)^\alpha - (n-j)^\alpha] \bar{f}(t_j, \bar{Y}_j), \quad n = 1, \dots, N - 1 \quad (8)$$

y

$$a_{j,n+1} = \frac{\Delta t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \begin{cases} n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha, & j = 1, \\ (n-j+2)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1}, & j = 2, \dots, n, \\ 1, & j = n+1. \end{cases} \quad (9)$$

Observación 2: En los métodos MEEG y MEIG se utiliza la Fórmula de Taylor Generalizada para deducir los esquemas numéricos (Odibat y Momani, 2008), mientras que en los métodos de Euler Fraccionarios MEFÉ y MEFI, se utiliza la fórmula rectangular fraccionaria a izquierda y a derecha respectivamente, donde la función es aproximada por una constante (Changpin y Fanhai, 2015).

Observación 3: Se sabe que los métodos numéricos de orden fraccionario MEFÉ, MEFI, MDPF y MA, son estables y tienen un orden de convergencia lineal (Changpin y Fanhai, 2015).

Considerando algunos valores de α (el orden de derivación fraccionario), se estudia la componente L (densidad del virus) de la solución del problema planteado en (1). Para ello se utilizan los datos: $\epsilon = 0.4$, $b = 0.05$, $c = 2.4$, $k = 0.000024$, $\mu = 0.01$, $\mu_1 = 0.015$, $\delta = 0.26$, $s = 10$, $\Delta t = 0.3$, $\eta = 0.6$ y $N = 2000$ (es decir 600 días de aplicación del fármaco), en las Figuras 1, 2, 3 y 4, puede verse que todos los esquemas mencionados se comportan de modo análogo en los primeros tiempos y coinciden rápidamente, en consecuencia podemos optar por cualquiera de ellos para realizar los estudios previstos. Dado que MA es un esquema que mejora MEFÉ y evita la resolución de un sistema de ecuaciones en cada instante de tiempo, es el esquema numérico que se utiliza en adelante.

4. RESULTADOS DE SENSIBILIDAD

4.1. Resultados de sensibilidad con respecto al orden de derivación

Se considera ahora estudiar cómo influye el orden de derivación fraccionario α en la resolución aproximada del problema de valores iniciales modelizado en (1) y cómo se relaciona con la solución del problema (1) cuando se supone que la derivada es derivada en el sentido clásico, es decir $\alpha = 1$.

En la sección anterior se observó cómo iban cambiando las gráficas de L cuando variaba α . En estas gráficas se nota la aparición de un fenómeno llamado "primoinfección" (o infección primaria) entre los días 50 y 100, que consiste en un rápido crecimiento de la densidad del virus. Observamos que esta primoinfección es más aguda cuanto más se acerca α a 1.

Ahora se utiliza nuevamente el esquema numérico de Adams pero para valores del orden de derivación fraccionario entre 0.9 y 0.99. Como se observa en la Figura 5, las gráficas que muestran los valores aproximados de la función $L(t)$ (densidad del virus), resultan convergentes a la gráfica de la función $L(t)$ que es la solución aproximada del modelo clásico análogo al problema de valores iniciales descrito en (1) cuando se considera la derivada clásica, es decir $\alpha = 1$. En los primeros 200 días es cuando se observa mayor diferencia entre las gráficas obtenidas, en particular se sigue cumpliendo lo observado anteriormente acerca de la primoinfección. A partir de los 200 días casi no se distingue diferencia entre las distintas salidas para estos valores de α .

El esquema numérico utilizado para el caso $\alpha = 1$, se describe a continuación: Considerando la ecuación diferencial ordinaria

$$\bar{Y}' = \bar{f}(t, \bar{Y}), \quad (10)$$

se la integra en el intervalo de tiempo $[t_n, t_{n+1}]$:

$$\bar{Y}_{n+1} - \bar{Y}_n = \int_{t_n}^{t_{n+1}} \bar{f}(s, \bar{Y}(s)) ds. \quad (11)$$

A continuación, considerando una función de interpolación lineal de \bar{f} entre los puntos de coordenadas $(t_n, \bar{Y}(t_n))$ y $(t_{n+1}, \bar{Y}(t_{n+1}))$, resulta un esquema implícito:

$$\bar{Y}_{n+1} - \frac{1}{2} \bar{f}(t_{n+1}, \bar{Y}_{n+1}) = \bar{Y}_n + \frac{\Delta t}{2} \bar{f}(t_n, \bar{Y}_n). \quad (12)$$

4.2. Resultados de sensibilidad con respecto a la eficacia del fármaco

Ahora estudiamos cómo se comporta la resolución aproximada del problema de valores iniciales modelizado en (1) al variar el valor de la eficacia del fármaco η , fijado el orden de derivación fraccionario $\alpha = 0.7$. En la Figura 6 se observa la gráfica de $L(t)$ para distintos valores de η . Observamos que para $\eta = 0.6$ y $\eta = 0.65$ la carga viral aumenta hasta estabilizarse en el estado infeccioso. Para los valores $\eta = 0.7$, $\eta = 0.75$, $\eta = 0.8$ y $\eta = 0.85$, si bien en los primeros días la carga viral decrece, luego aumenta nuevamente, dándose este crecimiento en instantes de tiempo cada vez mayores a medida que η crece. Además, como es de esperarse biológicamente, el máximo de la carga viral decrece a medida que aumenta la eficacia del fármaco. En cambio, a partir de $\eta_{crit} = 0.88375$ la carga viral se acerca cada vez más a 0, lo cual es de esperarse ya que en estos casos el estado de no infección resulta asintóticamente estable.

5. RESULTADOS NUMÉRICOS

Considerando historias clínicas de 10 pacientes seleccionados de un total de 144, ahora se pretende hallar el orden de derivación α a utilizar de modo que los resultados numéricos obtenidos para el modelo descrito en (1) ajusten mejor a dichos datos, determinando de este modo si es mejor un orden de derivación fraccionario o un orden de derivación clásico. Los pacientes se seleccionaron teniendo en cuenta que se disponga de una gran cantidad de datos a lo largo del tiempo desde el inicio del tratamiento (al menos 4 datos) y que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento.

Para ello se utilizó el método de Adams para valores de $\alpha = 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9$ y el método descrito en (12) para un orden de derivación clásico, es decir $\alpha = 1$. En todos los casos, se utilizó el primer dato del paciente en período de tratamiento como condición inicial $(T(0), I(0), V(0), L(0))$ y un paso de tiempo $\Delta t = 0.25$ (6 hs.). La eficacia considerada fue de $\eta = 0.936$ puesto que corresponde a la eficacia de 3 drogas combinadas (como es habitual en la mayoría de los tratamientos) cada una de eficacia 0.6.

En las Figuras 7, 8, 9, y 10 se exhiben las gráficas que corresponden a los datos de cuatro de los pacientes considerados en las que se comparan los $CD4^+$ (es decir $T+I+V$) de sus historias clínicas con las soluciones aproximadas de (1) arrojadas por los métodos para los distintos valores de α .

Se observan comportamientos diversos de acuerdo al paciente: cada uno de ellos tiene una evolución muy particular de sus $CD4^+$ respecto del resto. En la Figura 7 observamos que durante los primeros 800 días el paciente 1 evolucionó con una pendiente similar a la pendiente obtenida para $\alpha = 0.7$. En la Figura 8 vemos que el paciente 3 tuvo una evolución que se mantiene entre las soluciones obtenidas para $\alpha = 0.7$ y $\alpha = 0.8$. En la Figura 9 se observa que $\alpha = 0.6$ es un buen orden de derivación para aproximar la evolución del paciente 6. Finalmente, en la Figura 10 vemos que en los primeros 250 días el paciente 9 tiene una evolución que supera a cualquiera de las aproximadas pero luego el comportamiento es bastante similar al de $\alpha = 0.9$.

Todo esto es reflejado en la Tabla 1 en la que se comparan los promedios de los errores relativos $e_r = \frac{|CD4_{paciente}| - |CD4_{aproximado}|}{|CD4_{paciente}|}$ para cada paciente y cada valor de α . Se remarca en color verde el error relativo más pequeño en cada fila.

En la última fila de la Tabla 1 se efectuó el promedio de los errores relativos para cada valor de α . Vemos que en comportamiento promedio, de los órdenes de derivación fraccionario analizados, el que mejor ajusta la solución obtenida por los métodos numéricos a los datos de los pacientes es $\alpha = 0.7$.

6. CONCLUSIONES

Se consideró un modelo de orden fraccionario para el tratamiento de la infección por VIH presentado en Changpin y Fanhai (2015) y se aplicaron diversos esquemas numéricos que permiten obtener soluciones aproximadas del mismo. Tras estudiar el comportamiento de cada uno de ellos para este modelo en particular, se concluyó que el desempeño era similar, pero para los análisis posteriores se optó por el Método de Adams puesto que mejora el Método de Euler Explícito y evita la resolución de un sistema de ecuaciones en cada instante de tiempo. Al estudiar sensibilidad de la solución aproximada con el método de Adams al variar el orden de derivación fraccionario se observó que cuando éste se acerca a uno, la solución tiende a la solución clásica aproximada mediante el método descrito en (12). Finalmente, se estudió cuál es el orden de derivación fraccionario que mejor adapta la solución del modelo a historiales clínicos recolec-

tados de pacientes, concluyendo que $\alpha = 0.7$ es el que mejor desempeño tiene, confirmando que un orden de derivación fraccionario es mejor que un orden clásico para estudiar este tipo de problemas biológicos, donde se involucran procesos de memoria.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente subsidiado por Universidad Nacional de Rosario a través del proyecto ING495 “Estudio de diversos problemas con ecuaciones diferenciales fraccionarias”. El primer autor también es financiado por CONICET a través de una beca interna doctoral. Los autores agradecen la colaboración de Dr. Damián A. Lavarello, Dr. Mariano Lodigiani, Dr. Sergio H. Lupo, Bioq. Liliana B. Rateni y la Red Argentina de Jóvenes y Adolescentes Positivos (RAJAP) para la recolección de historiales clínicos. Además queremos agradecer las sugerencias del referato de este trabajo, que han contribuido a la mejora del mismo.

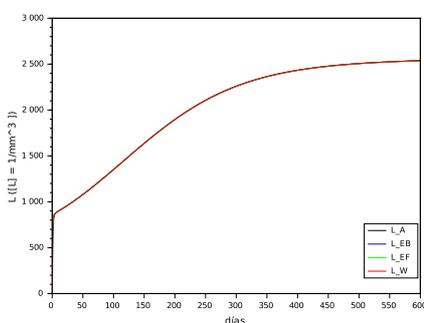


Figura 1: L con $\alpha = 0.6$

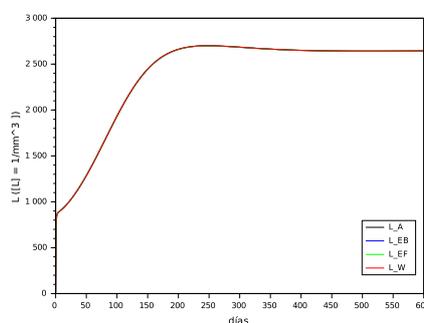


Figura 2: L con $\alpha = 0.7$

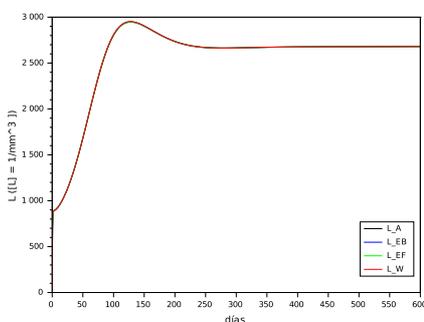


Figura 3: L con $\alpha = 0.8$

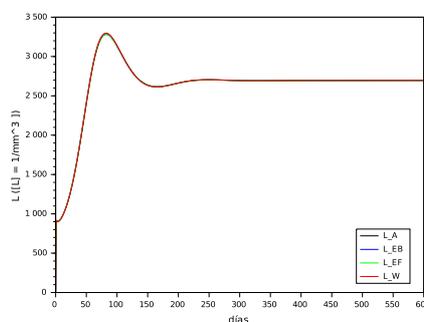


Figura 4: L con $\alpha = 0.9$

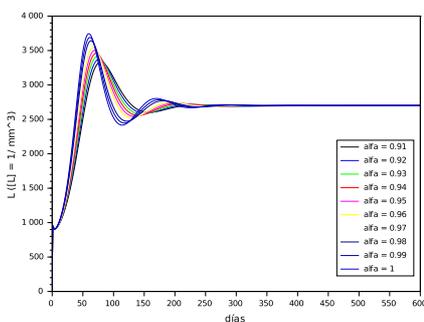


Figura 5: L con α entre los valores 0.9 y 1

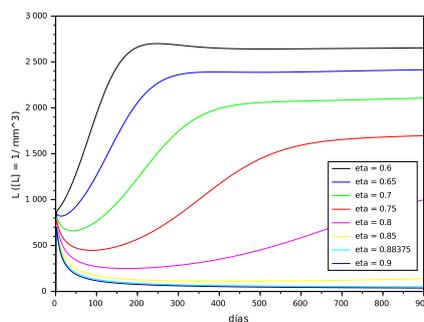


Figura 6: L con η entre los valores 0.6 y 0.9

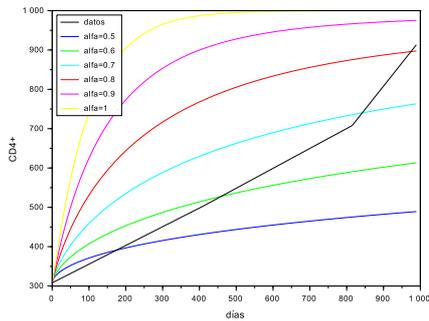


Figura 7: Evolución de $CD4^+$ de paciente 1

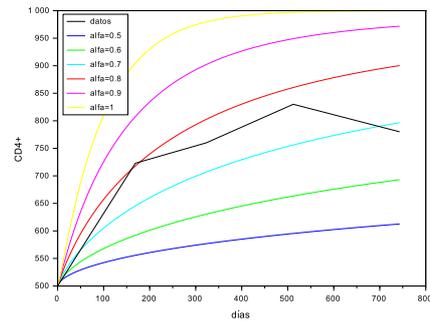


Figura 8: Evolución de $CD4^+$ de paciente 3

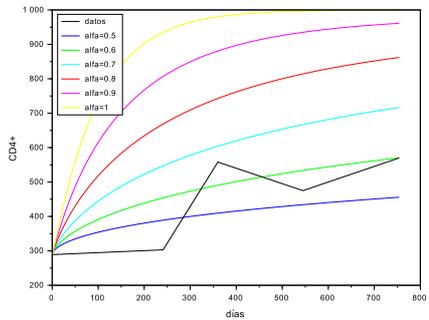


Figura 9: Evolución de $CD4^+$ de paciente 6

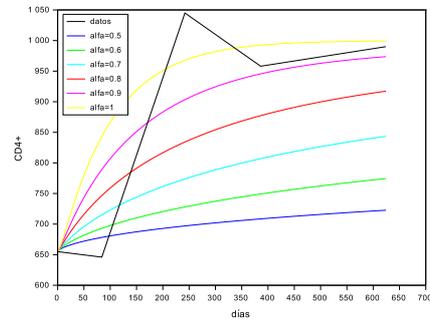


Figura 10: Evolución de $CD4^+$ de paciente 9

Paciente	$\alpha = 0.5$	$\alpha = 0.6$	$\alpha = 0.7$	$\alpha = 0.8$	$\alpha = 0.9$	$\alpha = 1$
1	0.3116	0.1734	0.1537	0.2624	0.4089	0.4896
2	0.136	0.1051	0.0674	0.0542	0.0629	0.0828
3	0.2503	0.1712	0.0742	0.0652	0.1782	0.2623
4	0.3626	0.2925	0.2022	0.1098	0.0535	0.0515
5	0.2611	0.2307	0.1908	0.1503	0.1261	0.1327
6	0.2091	0.1858	0.3875	0.691	0.9741	1.1737
7	0.1482	0.1163	0.0771	0.0967	0.1159	0.1343
8	0.0908	0.0899	0.141	0.2346	0.3101	0.3591
9	0.2283	0.203	0.1681	0.1288	0.0966	0.1061
10	0.1633	0.1659	0.1842	0.2096	0.2379	0.2652
Promedio	0.2161	0.1734	0.1646	0.2003	0.2564	0.3057

Tabla 1: Comparación de errores relativos.

REFERENCIAS

Arafa A., Rida S., y Khalil M. A fractional order model of hiv infection with drug therapy effect. *Journal of the Egyptian Mathematical Society*, 22:538–543, 2014.

Changpin L. y Fanhai Z. *Numerical Methods for Fractional Calculus*. Taylor and Francis Group, 2015.

Diethelm K. *The analysis of fractional differential equations. An application oriented exposition using differential operators of Caputo type*. Taylor and Francis Group, 2010.

- Ferrari A. *Un modelo de orden fraccionario para el tratamiento de la infección por VIH*, Tesina de grado de Lic. en Matemática, FCEIA-UNR. 2016.
- Ferrari A., Olguin M., y Santillan Marcus E. *Resultados numéricos para un modelo de orden fraccionario del tratamiento de la infección por VIH*, MACI. 2017.
- Odibat Z. y Momani S. An algorithm for the numerical solution of differential equations of fractional order. *Journal of Applied Mathematics Informatics*, 26:15–27, 2008.
- Rihan F. *Numerical Modeling of Fractional-Order Biological Systems*, volumen ID 816803, 11 pág. Hindawi Publishing Corporation, Abstract and Applied Analysis, 2013.
- Srivastava P., Banerjee M., y Chandra P. Modeling the drug therapy for hiv infection. *Journal of Biological Systems*, 17:213–223, 2009.