



Análisis y Control de la Simulación de Infección de Células por EBOV mediante el modelo de Células Dianas Limitadas

INGENIERÍA MATEMÁTICA
SISTEMAS LINEALES

Profesor:
Daniel Rojas
Año Académico:
2022-10

**Camilo Oberndorfer Mejía,
Miguel Valencia Ochoa**

1. Introducción

El ébola o fiebre hemorrágica del ébola es una enfermedad con un índice de letalidad de entre 25 y 90 %, con un promedio de letalidad entre las especies del 50 %, cuyos síntomas van desde fiebre y dolor de cabeza hasta hemorragia gastrointestinal y coma. Este fue caracterizado por primera vez en la República Democrática del Congo, cerca al río Ebola [1]. Los brotes epidémicos de este han ocurrido predominantemente en África pero también han alcanzado Reino Unido, Rusia, Estados Unidos y Filipinas. Todavía se desconoce en gran parte los vectores de transmisión del ébola, se cree que persiste en animales y es pasado a primates, pero aún hay incertidumbre sobre este hecho. Se ha reportado que los murciélagos de la fruta son capaces de cargar el ébola de manera asintomática posiblemente siendo un reservorio principal de EBOV [8].

El virus se propaga a las personas a través del contacto directo con la sangre, los fluidos corporales y los tejidos de los animales infectados con este. Luego, el virus del Ébola se propaga entre personas a través del contacto directo con los fluidos corporales de una persona que está enferma o ha muerto a causa del EBOV. Esto puede ocurrir cuando una persona toca estos fluidos corporales infectados u objetos que están contaminados con ellos. Ingresando al cuerpo a través de la piel lesionada o las membranas mucosas de los ojos, la nariz o la boca [3].

El virus del Ébola pertenece a la familia Filoviridae, compuesto por ARN monocatenario negativo. La fiebre hemorrágica del Ebola es causada por los virus dentro del género *Ebolavirus*, compuesto por seis especies conocidas. De estas solo cuatro especies se han registrado que hayan infectado a humanos (*Zaire EBOV*, *Sudan EBOV*, *Tai Forest EBOV*, y *Bundibugyo EBOV*) [3]. Las epidemias humanas de Ébola se han relacionado principalmente con la infección por las cepas Zaire y Sudán.

Cada virión del virus del Ébola consta de una nucleocápside que contiene un genoma de ARN monocatenario negativo encapsulado por una nucleoproteína, el cofactor de la polimerasa VP35, el activador de la transcripción específica del virus VP30 y las proteínas L de la ARN polimerasa viral. Además, la matriz entre la envoltura viral externa y la nucleocápside contiene las proteínas virales VP40 y VP24.[7]

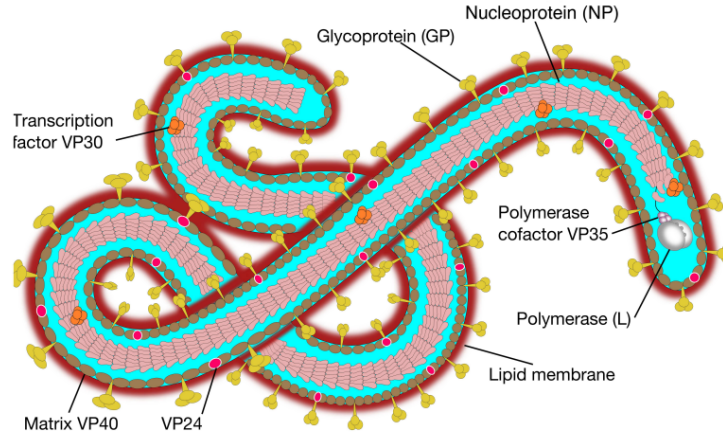


Figura 1: Imagen tomada de [11]

La epidemia del Ebola del 2014, es la mayor epidemia de Ebola registrada, llegó a afectar múltiples países en África del Este, infectando a más de 28,000 personas y causando alrededor de 11,000 muertes [2]. Dado a la alta infectividad y tasas de mortalidad del Ebola, este fue categorizado como un riesgo de nivel 4 de bioseguridad, por esto la investigación frente a este virus ha sido muy limitada [11].

Este proyecto presenta un acercamiento matemático de manera aproximada el contagio de células con EBOV a través de un modelo Target Cell-Limited. Considerando una población susceptible, una infectada y la cantidad del virus. Los resultados serán comparados y se experimentará con distintos valores de algunos parámetros propuestos.

Además del análisis incluido en el experimento de Leroy [8] se realizan procesos de linealización con el objetivo de simplificar el sistema para poderlo analizar por control proporcional de problemas SISO (single input single output) para poder controlar las salidas del sistema de una manera deseada. También como es mencionado se le aplican métodos de control proporcional teórico para ver los posibles valores del controlador para mantener el sistema estable y obtener las salidas deseadas.

El control de este sistema a pesar de no ser totalmente representativo a los casos en la vida real es útil ya que muestra la utilidad que podría llegar a tener algunos métodos de tratamiento como aceleramiento de la regeneración de células o trasplante de células sanas para conservar una cantidad saludable de células susceptibles en los pacientes, por esto se toma siempre como variable principal esta población. Es importante saber que en la naturaleza se presentan distintos casos donde las características de la infección varían y cambian el tiempo de infección, por esto se toman en cuenta análisis de incertidumbre y análisis de sensibilidad para saber que tan robusto es el control aplicado para todos los casos.

2. Metodología

2.1. Modelo de dinámica del virus del Ébola

El modelo Target Cell-Limited está constituido principalmente por tres especies: células susceptibles no infectadas (S), células infectadas productoras de virus (I) y la carga viral (V). En este modelo se ignoran las interacciones intramoleculares de estas poblaciones y solo se consideran las interacciones clave entre estas [14]. El modelo se formula mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales:

$$\begin{cases} \dot{S} = \lambda - \rho S - \beta SV & (1) \\ \dot{I} = \beta SV - \delta I & (2) \\ \dot{V} = pI - cV & (3) \end{cases}$$

La **ecuación** (1) describe el cambio de las células susceptibles por día (\dot{S}). Estas se producen con una tasa constante λ y mueren naturalmente con una velocidad ρ , correspondiente a la tasa de muerte natural de las células epiteliales e infectándose mediante la interacción del virus (V) con células susceptibles (T) a una tasa de infectividad constante β .

La **ecuación** (2) describe el cambio células infectadas por día (\dot{I}). estas aparecen mediante la interacción del virus con células susceptibles según la tasa β y debido a la citopaticidad viral, la eliminación inmunitaria y/o la apoptosis, las células infectadas (I) mueren a una velocidad δ .

La **ecuación** (3) describe el cambio de la concentración de viriones (ffu/ml) por día (\dot{V}). Los viriones se producen en las células infectadas con una tasa de producción p y una tasa de eliminación de virus de c mediante.

Al λ representar la tasa de producción de células sanas se requiere un valor de este para mantener homeostasis en el sistema, por lo tanto se define como $\lambda = S_0\rho$. En este caso tiene un equilibrio con un valor de $\lambda = 500(\frac{cell}{day})$.

	Unidades	Descripción Biológica Relevante	Valor Nominal	Fuente
λ	$[day]^{-1}[cell]$	Tasa de Producción de Células (Susceptibles)	500	Literatura
ρ	$[day]^{-1}$	Tasa de Muerte de Células (Susceptibles)	$1e^{-3}$	Literatura
β	$[ffu/ml]^{-1}[day]^{-1}$	Tasa de Interacción (Virus y Susceptible)	$1,91e^{-7}$	Asumido
δ	$[day]^{-1}$	Tasa de Muerte de Células (Infectadas)	$1e^{-3}$	Asumido
p	$[ffu/ml][day]^{-1}[cell]^{-1}$	Tasa de Reproducción de Viriones por Células	378	Asumido
c	$[day]^{-1}$	Tasa de Eliminación del Virus	8,02	Asumido

En este trabajo también se considerará un segundo sistema de ecuaciones en el cual se tiene una entrada la cual reemplaza la tasa λ :

$$\begin{cases} \dot{S} = u(t) - \rho S - \beta SV & (4) \\ \dot{I} = \beta SV - \delta I & (5) \\ \dot{V} = pI - cV & (6) \end{cases}$$

2.2. Implementación del modelo

La implementación del modelo fue realizada en el entorno de programación visual/gráfica Simulink versión 10.4, que es un Add-On de MatlabR2020a versión 9.9.

2.3. Análisis de Incertidumbre

El análisis de incertidumbre tiene como objetivo cuantificar la variabilidad de una salida frente a la variabilidad de un parámetro o una entrada. Los métodos tradicionales usan simulaciones de Monte Carlo de un rango de valores de parámetros dados para analizar la sensibilidad de la salida [6].

Los análisis de sensibilidad se realizaron con el Add-On GSUA-CSB versión 1.44.

2.4. Metodología de la validación y verificación

2.4.1. Validación bibliográfica

Se comparan los resultados del modelo implementado con modelos similares de la literatura con los mismos parámetros para verificar que el comportamiento del modelo sea adecuado. Se compara principalmente con el modelo de Van Kinh Nguyen [11].

2.4.2. Análisis dimensional

El análisis dimensional es una verificación de que las unidades de todas las salidas, entradas y parámetros, verificando que las unidades de las salidas- sean consistentes entre lo esperado y lo obtenido mediante las ecuaciones diferenciales propuestas.

2.5. Linealización

En el modelado de sistemas se hace evidente que casi todos los sistemas son no-lineales, incluido el modelo que estamos examinando. Sin embargo, la mayor parte de la teoría desarrollada por los matemáticos que rigen el comportamiento de los sistemas de ecuaciones diferenciales, especialmente la estabilidad, se centra en los sistemas lineales. Por lo tanto, para comprender mejor el comportamiento de un sistema no lineal, primero es crucial linealizar el sistema. Esencialmente, este proceso aproxima un sistema no lineal de manera lineal cerca de los valores alrededor de los cuales ocurre una aproximación lineal [5].

El proceso de linealización se hace completamente desde el toolbox mencionado anteriormente y con funciones propias de para la visualización de los resultados.

2.5.1. Puntos de equilibrio

Un equilibrio es la solución más simple posible a un sistema dinámico. Es una solución donde la variable de estado es una constante; la variable no cambia con el tiempo en absoluto [4].

Se encuentran los puntos donde se estabilizan las tres variables de estado, igualando las ecuaciones diferenciales a 0 y reemplazando los valores de los parámetros y entradas por nuestros valores nominales. Estos después se utilizan para comparar el primer Jacobiano del sistema de ecuaciones con los resultados de la función *linmod* con los puntos encontrados.

2.5.2. Curvas de linealidad

Para trazar una curva de linealidad, se evalúa un modelo con diferentes valores de entrada, a esta se le revisan el comportamiento en el equilibrio con cada una de las entradas y si se obtiene una línea recta, es un indicativo de que el sistema es linealizabile. Se realizan las curvas de linealidad para cada variable de estado en sus puntos de equilibrio a partir de la simulación no lineal del sistema con respecto a un rango de distintas entradas del sistema.

2.5.3. Sistema linealizado

Las ecuaciones de estado de un sistema pueden darse en forma matricial. Siendo:

$$\mathbf{X}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{g}(\mathbf{X}) = \begin{pmatrix} g_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ g_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ g_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix}$$

Entonces, un sistema autónomo puede escribirse de la forma $\mathbf{X}' = \mathbf{g}(\mathbf{X})$.

De tal manera que la linealización consiste en reemplazar el término $\mathbf{g}(\mathbf{X})$ del sistema original por un término lineal de la forma $\mathbf{A}(\Delta\mathbf{X})$ que posteriormente da origen al espacio continuo lineal:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{X}} = \mathbf{A}\mathbf{X} + \mathbf{B}\mathbf{u} \\ \mathbf{y} = \mathbf{C}\mathbf{X} + \mathbf{D}\mathbf{u} \end{cases} \quad (7)$$

Donde la matriz \mathbf{A} es equivalente al jacobiano de las ecuaciones diferenciales respecto a las variables de estado [10].

Una vez identificado el punto de estabilidad del sistema podemos iniciar el proceso de linealización. La linealización de una función derivable $f(\vec{x})$ en un punto $\vec{x}_a = (x_{1a}, x_{2a}, \dots, x_{na})$ es la ecuación del hiperplano tangente a la gráfica de f en el punto \vec{x} :

$$z = f(\vec{x}_a) + \frac{\partial f(\vec{x})}{\partial x_1} \cdot (x_1 - x_{1a}) + \frac{\partial f(\vec{x})}{\partial x_2} \cdot (x_2 - x_{2a}) \quad (8)$$

Si se tuviera sistema de orden 2 y sea $g(x_1, x_2)$ la forma matricial del sistema de ecuaciones, el sistema se linealiza según la **ecuación** (8) donde \mathbf{X}_1 es un punto crítico, por definición $P(x_1, x_2) = Q(x_1, x_2) = 0$:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 = P(x_1, x_2) & \quad \dot{x}_1 = P(x_1, x_2) \approx \left. \frac{\partial P}{\partial x_1} \right|_{(x_1, x_2)} (\Delta x_1) + \left. \frac{\partial P}{\partial x_2} \right|_{(x_1, x_2)} (\Delta x_2) \\ \dot{x}_2 = Q(x_1, x_2) & \quad \dot{x}_2 = Q(x_1, x_2) \approx \left. \frac{\partial Q}{\partial x_1} \right|_{(x_1, x_2)} (\Delta x_1) + \left. \frac{\partial Q}{\partial x_2} \right|_{(x_1, x_2)} (\Delta x_2) \end{aligned}$$

A partir de esto podemos definir a la matriz $\mathbf{A}(\Delta \mathbf{X})$ como

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \left. \frac{\partial P}{\partial x_1} \right|_{(x_1, x_2)} & \left. \frac{\partial P}{\partial x_2} \right|_{(x_1, x_2)} \\ \left. \frac{\partial Q}{\partial x_1} \right|_{(x_1, x_2)} & \left. \frac{\partial Q}{\partial x_2} \right|_{(x_1, x_2)} \end{pmatrix}$$

Se propone un sistema lineal en simulink equivalente al sistema no lineal anteriormente propuesto para verificar los datos obtenidos por las curvas de linealidad y del comportamiento de las variables con respecto al tiempo con distintos valores de $u(t)$.

2.5.4. Estabilidad del Sistema Lineal

Sea \mathbf{X}_i un punto crítico del sistema linealizado $\mathbf{X}' = \mathbf{A}(\Delta \mathbf{X})$ entonces:

- Si todos los autovalores de $\mathbf{A} = \mathbf{g}'(\mathbf{X}_i)$ tienen parte real negativa, entonces \mathbf{X}_i es un punto crítico asintóticamente estable.
- Si existe al menos un autovalor de $\mathbf{A} = \mathbf{g}'(\mathbf{X}_i)$ con parte real positiva, entonces \mathbf{X}_i es un punto crítico asintóticamente inestable. [10]

2.6. Control SISO

2.6.1. Función de Transferencia

La función de transferencia es la tasa de cambio de la transformada de Laplace de la salida frente a la transformada de Laplace de la entrada, en otras palabras es la función que determina el funcionamiento de un sistema (una planta) que da una salida a partir de una entrada específica.

Se encuentra la función de transferencia del sistema linealizado usando la ecuación $G(s) = C(IS - A)^{-1}B$ donde A es el jacobiano del sistema reemplazado en los valores nominales de los parámetros y los puntos de equilibrio de las variables de estado, B es un vector fila que muestra las entradas que se van a tomar en cuenta para la representación SISO y $C = B'$.

Esto se hace para hallar la ecuación de la planta y luego tomando en cuenta un controlador proporcional k para el sistema de la siguiente manera:

$$y = \frac{kG(s)}{1 + kG(s)}r$$

De G podemos hallar el numerador del polinomio característico de forma: P_D polinomio del denominador de G, P_N es el polinomio del numerador de G entonces $P_c = P_D + kP_N$.

2.6.2. Routh-Hurwitz

En la teoría del sistema de control, el criterio de estabilidad de Routh-Hurwitz es una prueba matemática que es una condición necesaria y suficiente para la estabilidad de un sistema dinámico o sistema de control lineal invariante en el tiempo (LTI). Un sistema estable es aquel cuya señal de salida está acotada; la posición no tiende al infinito a medida que pasa el tiempo. La prueba de Routh es un algoritmo recursivo eficiente para determinar si todas las raíces del polinomio característico de un sistema lineal tienen partes reales negativas [12].

Se proponen los valores para el controlador k en los cuales se mantiene estable el modelo utilizando el arreglo de Routh-Hurwitz sobre el numerador del polinomio característico del sistema de control P_c

2.6.3. Control SISO aplicado

Se aplica el control SISO al sistema no lineal basándose en los resultados de Routh-Hurwitz y se le aplican perturbaciones a la entrada del sistema para ver como afecta el control proporcional aplicado y ver que tan consistente es con respecto a perturbaciones de la entrada en forma de seno, pulsos y escalones, este se aplica terminando las salidas que no van a ser tomadas en cuenta y la salida seleccionada se le aplica un control proporcional con un k escalar utilizando el valor de controlador teórico resultante del arreglo de Routh-Hurwitz. La función de transferencia para el control SISO es de la forma:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = C(sI - A)^{-1}B \quad (9)$$

donde A es la matriz jacobiana de las ecuaciones de estado respecto a las variables de estado, B es un vector columna que representa a qué estados afecta la entrada u y C es la matriz identidad en este caso de tamaño 3×3 .

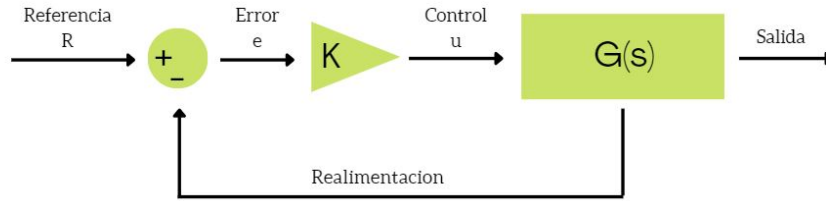


Figura 2: Forma general de un sistema SISO controlado.

Luego, la función de transferencia del sistema de control se muestra en la ecuación (10):

$$H(s) = \frac{KP_n(s)}{P_d(s) + KP_n(s)} \quad (10)$$

Donde K es el control que se encontró a través del método de Routh-Hurwitz (2.6.2).

2.7. Control MIMO

2.7.1. Control MIMO aplicado

Un sistema se define como controlable si a través de una entrada podemos llevar su estado desde un punto inicial a uno deseado en un tiempo finito.

Se aplica el control MIMO con un controlador proporcional K al modelo en Simulink y con el método de posicionamiento de polos se hallan los valores para el controlador K para los cuales el sistema se estabiliza en el punto deseado, además se le añaden perturbaciones en forma de senos, pulsos y escalones para probar que tan confiable es el controlador K . Para esto primero se tiene que verificar a si es controlable a través de la invertibilidad de la matriz de controlabilidad. (11):

$$M_c = [B \quad AB \quad \dots \quad A^{n-1}B] \quad (11)$$

Si el sistema es controlable se procede a encontrar un control K tal que el sistema tome el comportamiento deseado.

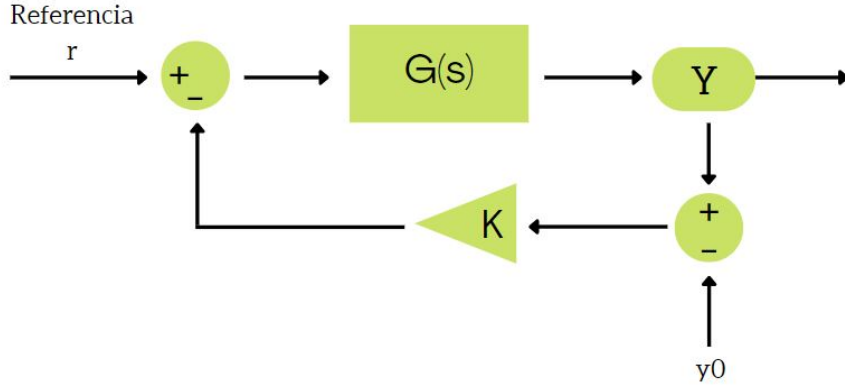


Figura 3: Forma general de un sistema MIMO controlado.

Al añadir el control de tal manera se toma la entrada como $u = -KX$, por tanto la ecuación del espacio de estado (7) se pueden reescribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= A \cdot x + B(r - K \cdot x) \\ &= A \cdot x - BK \cdot x + Br \\ &= (A - BK) \cdot x + Br\end{aligned}\tag{12}$$

Ahora sea la matriz $Q = A - BK$ los autovalores de esta se pueden calcular como:

$$\det(\lambda \cdot I - Q) = 0\tag{13}$$

Y dado los polos $p = [p_1, p_2, \dots, p_i]$ a los que se desea llevar el sistema, se obtiene que:

$$\det(\lambda \cdot I - Q) = (\lambda - p_1)(\lambda - p_2) \dots (\lambda - p_i)\tag{14}$$

2.7.2. Forma Canónica Controlable

La Forma Canónica Controlable (\tilde{A}) de un sistema se puede encontrar de 2 maneras para un sistema lineal con de una entrada con $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ y $B \in \mathbb{R}^n$ [13]:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t)$$

1. Definiendo:

$$T = \begin{bmatrix} q_1 \\ q_1 A \\ \vdots \\ q_1 A^{n-1} \end{bmatrix} \quad \text{donde } q_1 \text{ es la última inversa de } M_c\tag{15}$$

Se cumple que:

$$\begin{aligned}\dot{z}(t) &= TAT^{-1}x(t) + TBu(t) \\ &= \tilde{A}z(t) + \tilde{B}u(t).\end{aligned}$$

2. Ecuación característica de \tilde{A} : $\det(\lambda I - A) = \lambda^n + \dots + a_1 \lambda + a_0 \lambda^0$

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ -a_0 & -a_1 & -a_2 & \dots & -a_{n-2} & -a_{n-1} \end{bmatrix}, \tilde{B} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}\tag{16}$$

Luego:

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= \tilde{A}z(t) + \tilde{b}u(t) \\ y(t) &= CT^{-1}z(t) + Du(t) \end{aligned} \quad (17)$$

2.7.3. Incertidumbre

Se halla que tanto afecta la incertidumbre de los parámetros al control MIMO establecido para el problema no lineal para ver que tan robusto es el control con respecto a la incertidumbre de los valores iniciales y parámetros.

2.7.4. Sensibilidad local

Se realiza un análisis de sensibilidad escalar y vectorial para todos los parámetros del sistema MIMO controlado y para el modelo original con variaciones del 10 %, 20 % y 30 % (para el escalar) y se utilizan gráficas de torta y de barras para visualizar la sensibilidad de las salidas con respecto a cada uno de los parámetros. El análisis de sensibilidad es un estudio del aporte que hace cada parámetro a la propagación de incertidumbre en el sistema y por eso nos sirve para medir el cambio de los valores de las variables de estado según cambios en los parámetros de forma relativa o absoluta, por esto se hace el análisis para sistema con y sin el controlador con el fin de ver como afecta el control a la propagación de la incertidumbre

2.7.5. Sensibilidad global

Se hace un análisis de sensibilidad global usando la función *gsua_s* del toolbox ([10]) para ver en el espacio de los parámetros completo que tanto afectan estos a las variables de estado.

Este es el estudio de la varianza mediante la descomposición por parámetros dando el efecto que tiene el i-esimo parámetro por si mismo S_i y el efecto total que tiene el parámetro i-esimo S_{Ti} (18):

$$S_i = \frac{V_{xi}[E_{x \sim i}(Y|X_i)]}{V(Y)}, \quad S_{Ti} = \frac{E_{x \sim i}(V_{xi}(Y|X_i))}{V(Y)} \quad (18)$$

3. Resultados

En la siguiente sección se presentan la sensibilidad del modelo a los diferentes parámetros y los resultados de simulación para diferentes tipos de entrada: constante, escalón, pulso y seno.

3.1. Modelo implementado

A continuación, se muestra en la figura 2 y 3 los diagramas tanto del sistema como del subsistema enmascarado con la interfaz gráfica de los parámetros de entrada.

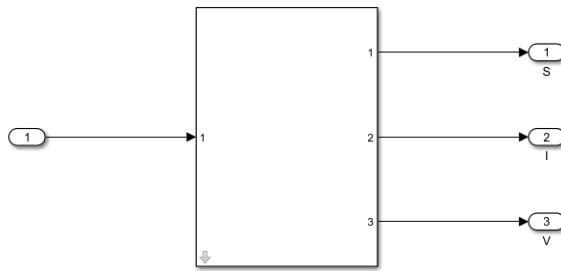


Figura 4: Diagrama de bloques del modelo matemático implementado en Simulink.

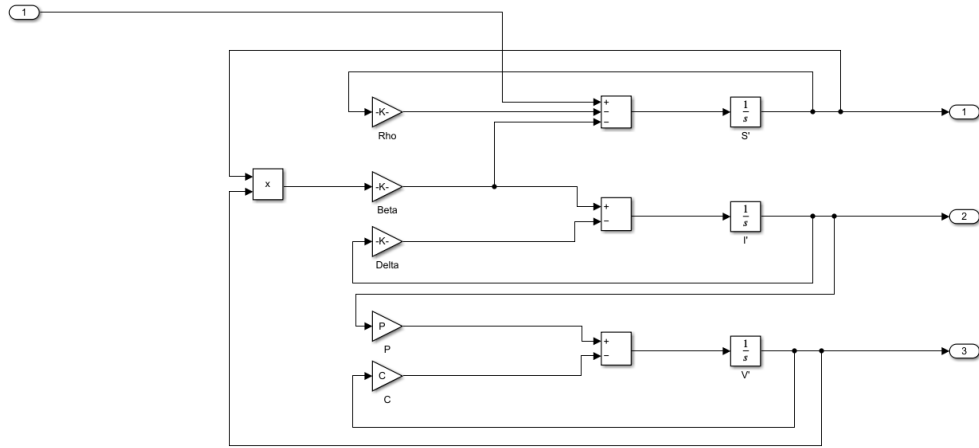
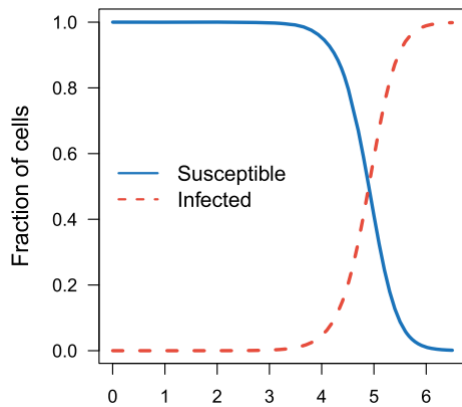


Figura 5: Máscara del modelo matemático implementado en Simulink.

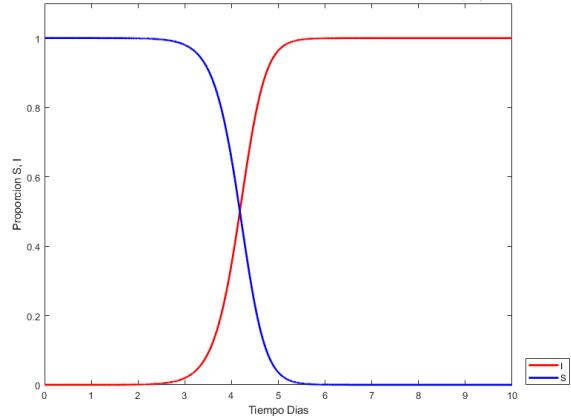
3.2. Validación y Verificación

3.2.1. Validación Bibliográfica

En la literatura pocos modelos de las dinámicas internas de reproducción del Ebola existen, entre estas existen muchas variaciones pero dado que se está tratando con el modelo Target-Cell-Limited aplicado al Ebola por Van Kinh Nguyen [11].



(a) Modelo de la literatura



(b) Modelo Implementado

Figura 6: Cambio en la fracción de células infectadas y susceptibles en los días post-infección

Se espera que se mantenga estable la cantidad total de células debido a que la muerte de células infectadas y producción de células susceptibles es igual a la producción de células diaria λ con los valores iniciales y la entrada sin alterar, además, desde que no hay células sanas, todas las nuevas células susceptibles producidas son inmediatamente infectadas.

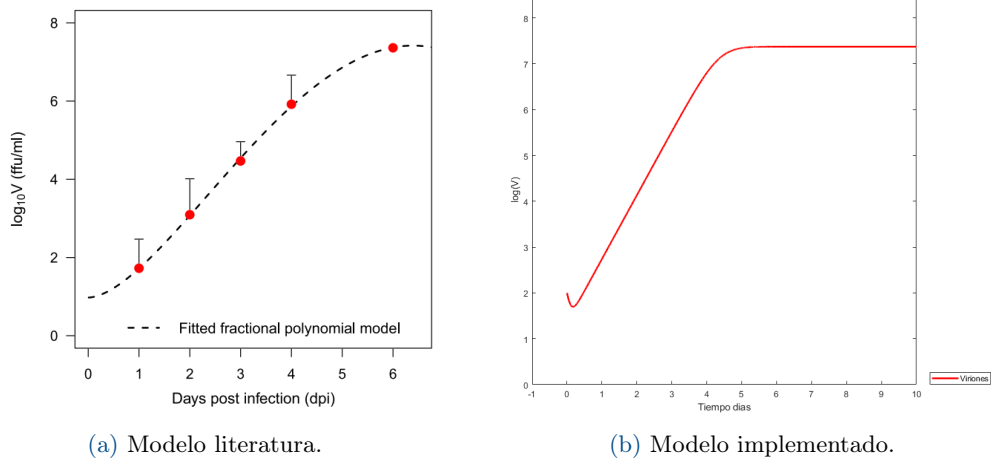


Figura 7: Cambio en la cantidad de viriones en los días post-infección

En la figura (7b) se observa una ligera discrepancia en el comportamiento inicial debido a una selección diferente de V_0 . Debido a que este valor no es especificado dentro de su investigación ya que puede ser radicalmente distinto en cada caso de estudio, sin embargo, el comportamiento a largo plazo permanece consistente.

En estas gráficas se muestra que el comportamiento del sistema implementado en este trabajo concuerda con el resultado del autor, lo cuál le otorga validez al modelo.

3.2.2. Análisis dimensional

Por la definición de las variables, se tiene que sus unidades son:

$$\begin{aligned}
 S &= [\text{células}] & \dot{S} &= [\text{células}][\text{día}]^{-1} \\
 I &= [\text{células}] & \dot{I} &= [\text{células}][\text{día}]^{-1} \\
 V &= [\text{ffu/ml}]^{-1} & \dot{V} &= [\text{ffu/ml}][\text{día}]^{-1}
 \end{aligned}$$

Llevando acabo el análisis dimensional frente a las ecuaciones (1) (2) y (3).

- $\dot{S} = [\text{células}][\text{día}]^{-1} - [\text{día}]^{-1} \cdot [\text{células}] - [\text{ffu/ml}]^{-1} \cdot [\text{células}] \cdot [\text{ffu/ml}] = [\text{células}][\text{día}]^{-1}$
- $\dot{I} = [\text{ffu/ml}]^{-1} \cdot [\text{día}]^{-1} \cdot [\text{día}]^{-1} \cdot [\text{células}] = [\text{células}][\text{día}]^{-1}$
- $\dot{V} = [\text{ffu/ml}][\text{células}]^{-1}[\text{día}]^{-1} \cdot [\text{células}] - [\text{día}]^{-1} \cdot [\text{células}] = [\text{ffu/ml}][\text{día}]^{-1}$

Comprobando así la consistencia dimensional del modelo.

3.3. Análisis de Incertidumbre

Los valores de los parámetros que varían son cambiados entre los siguientes valores.

	Rango	Nominal
V_0	0.9 - 1.2	1.05
β	$1,78e^{-7}$ - $10e^{-7}$	$1,91e^{-7}$
δ	0.001 - 0.01	0.001
p	338 - 418	378
c	7.5 - 8.5	8.02

Cuadro 1: Rangos y valores nominales de los parámetros

Se muestrearon los resultados con 1000 iteraciones, los valores para las variables de estado son:

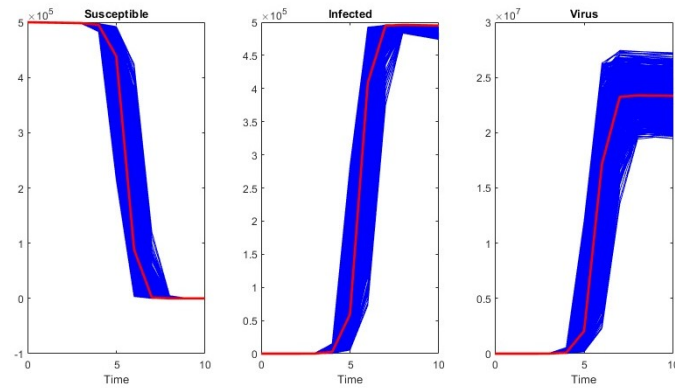


Figura 8: Resultados de 1000 variaciones.

Los efectos de cada uno de los parámetros en las variables de estado se muestra a continuación.

3.3.1. Susceptibles

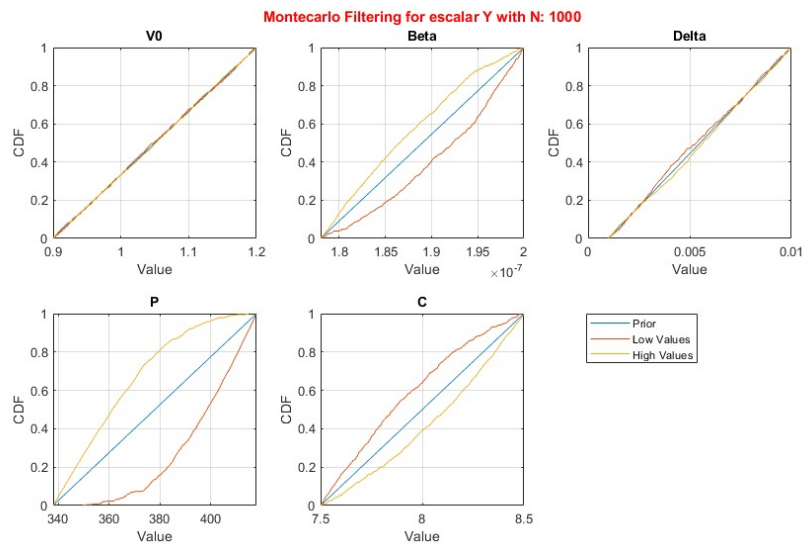


Figura 9: Filtro de Montecarlo con respecto a las Células Susceptibles.

3.3.2. Infectadas

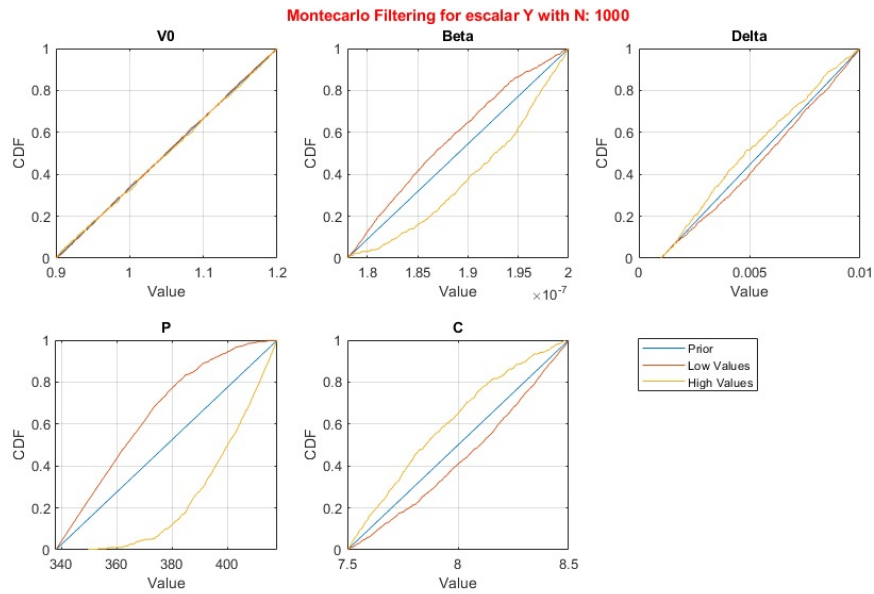


Figura 10: Filtro de Montecarlo con respecto a las Células Infectadas.

3.3.3. Virus

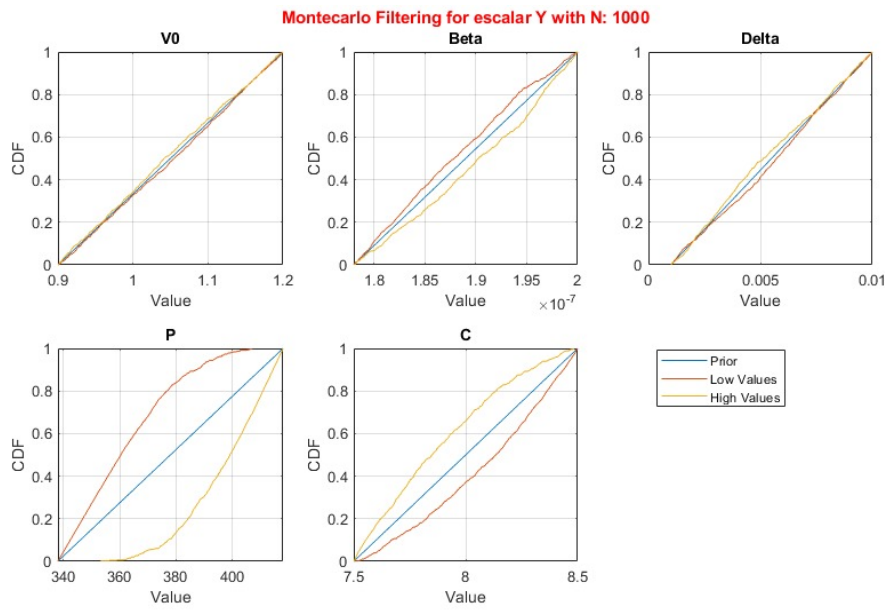


Figura 11: Filtro de Montecarlo con respecto a los Viriones.

3.4. Variación de Virus Inicial

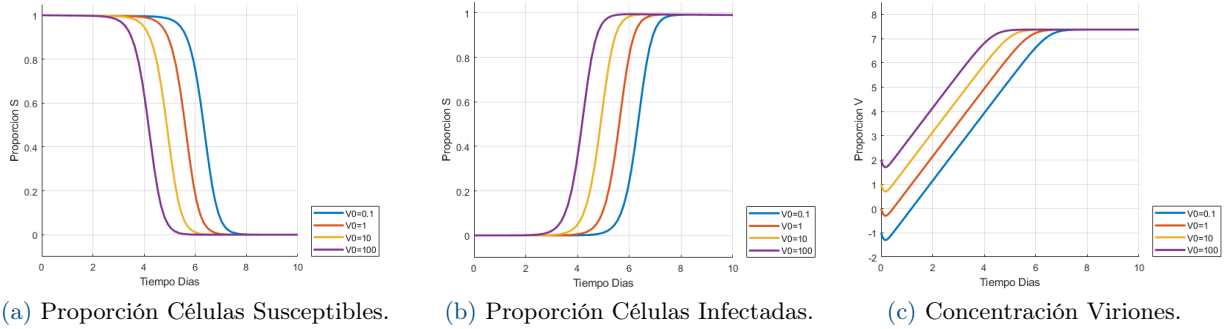


Figura 12: Las diferentes salidas afectadas por la cantidad inicial de viriones.

Se aprecia como la variación de la cantidad inicial de viriones afecta únicamente que tan rápido converge el sistema, no afecta los puntos de convergencia ni la forma en la que actúan las salidas. De tal manera que la elección de la cantidad de viriones iniciales se va a elegir de manera arbitraria sin mayores consecuencias en el sistema.

3.5. Análisis de Sensibilidad

Para verificar la confiabilidad del análisis se encuentra, para $N = 500$:

$$= \frac{\sum_i S_i}{\sum_i |S_i|} = 0,97 \geq 0,85$$

El análisis de sensibilidad para el modelo sin controlar tiene los siguientes resultados tomando solo en cuenta la variable de estado de cantidad de células susceptibles:

1. Para la sensibilidad escalar local se obtienen los siguientes resultados:

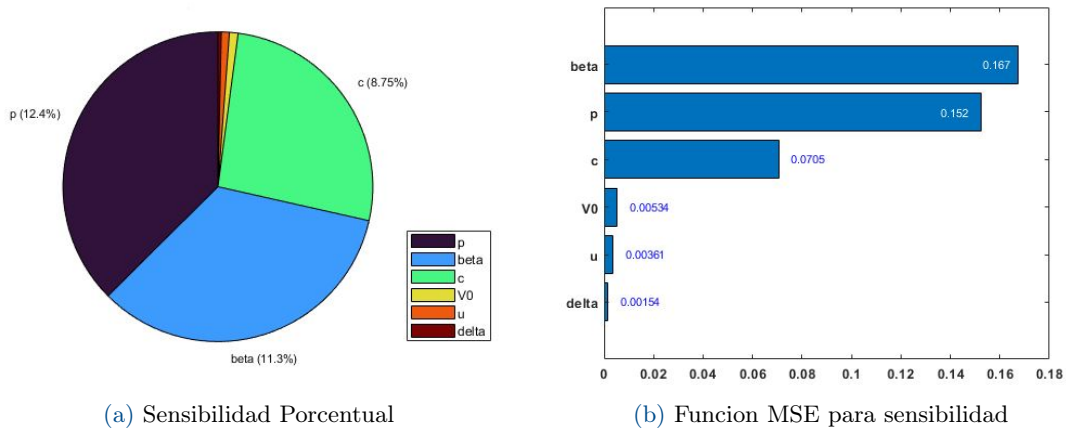


Figura 13: Índices de sensibilidad escalar de primer orden para células Susceptibles

- Para la sensibilidad local vectorial (a través del tiempo) se obtiene el siguiente resultado:

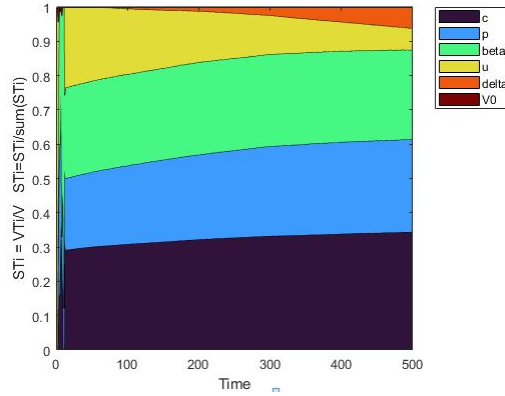


Figura 14: Índices de sensibilidad vectorial de primer orden para células susceptibles

2. Para la sensibilidad Global tenemos los siguientes resultados con respecto al índice de sensibilidad escalar:

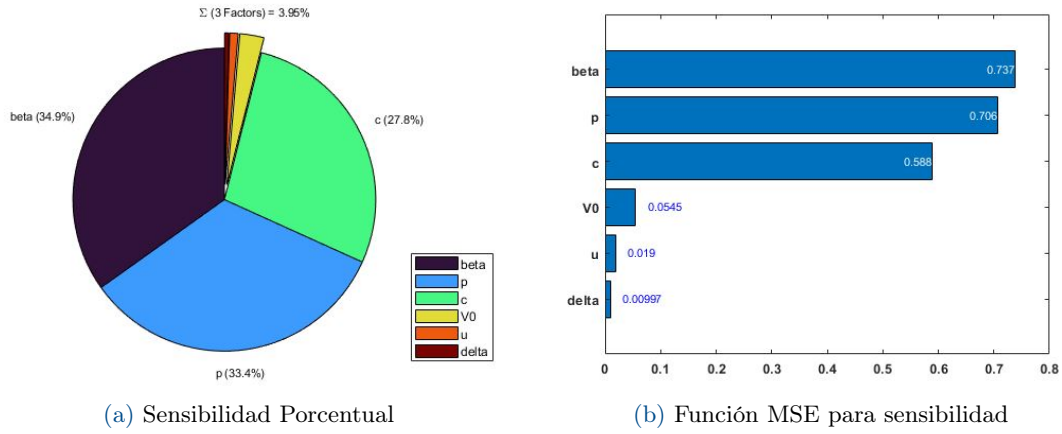


Figura 15: Índices de sensibilidad escalar de orden total para células Susceptibles

- Para la sensibilidad global vectorial (a través del tiempo) se obtiene el siguiente resultado:

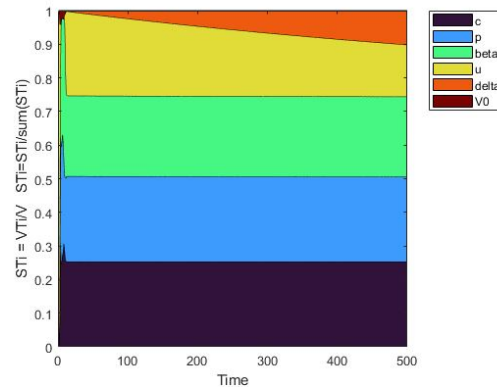


Figura 16: Sensibilidad vectorial de parámetros para variable de estado S

3.6. Variación la entrada

Se prueba el comportamiento del sistema afectándolo con distintas entradas de tipo escalón o paso (la determinada), seno y pulso tomadas con valores de $u(t) = 50, 500, 5'000$ y $50'000$.

3.6.1. Entrada Tipo Escalón

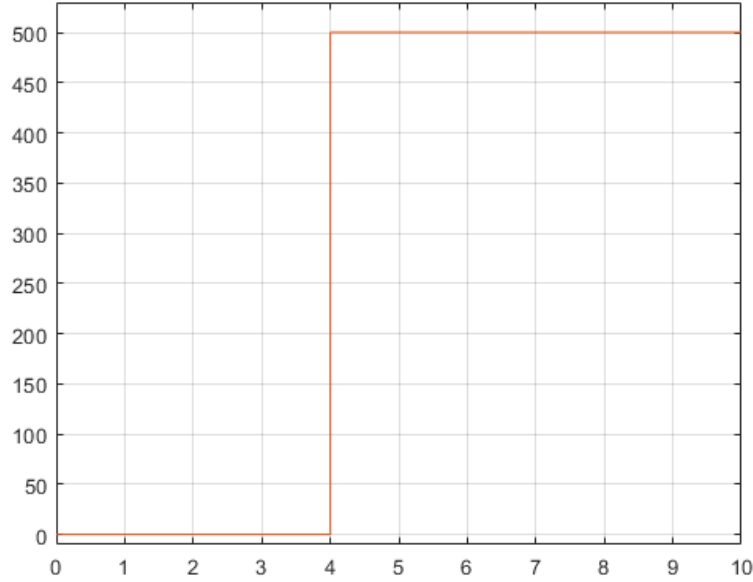


Figura 17: Entrada tipo Escalón.

Esta entrada se define como:

$$u(t) = \begin{cases} 0 & \text{for } t < 0 \\ c & \text{for } t \geq 0 \end{cases}$$

Donde c es la entrada utilizada al momento de simular. Esta se usa para añadir retardos a los sistemas, en cuanto a la activación de la entrada. En este caso se le añade un retraso de 4 días a la producción de células, para ver como afecta el sistema desde este momento en comparación con el predeterminado, variando el valor de la entrada.

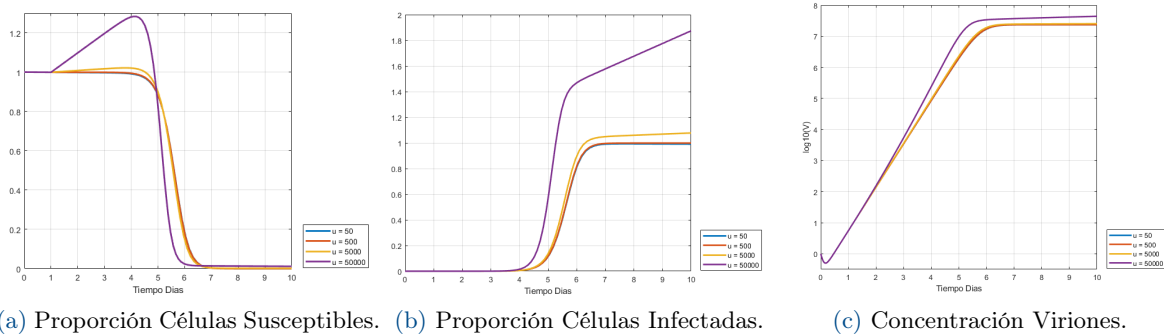


Figura 18: Células susceptibles, infectadas y concentración de viriones afectadas por la entrada escalón.

3.6.2. Entrada Tipo Pulso

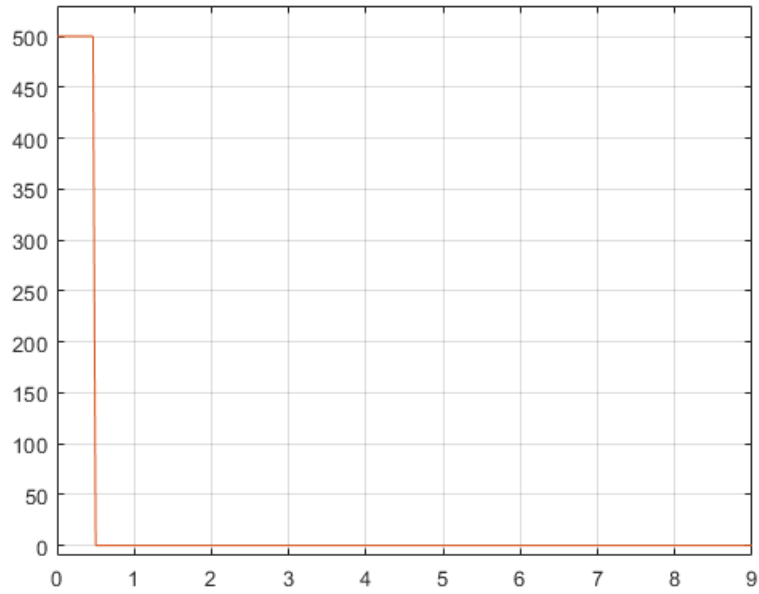


Figura 19: Entrada tipo Pulso.

Esta entrada se define como:

$$u(t) = c \cdot \delta_{k_t,0}$$

Donde C es la entrada utilizada al momento de simular. Esta se utiliza para dar un impulso al sistema en un tiempo dado, en este caso se le da al iniciar la simulación.

Se le da un único impulso a la creación de células durante medio día, variando la fuerza del impulso.

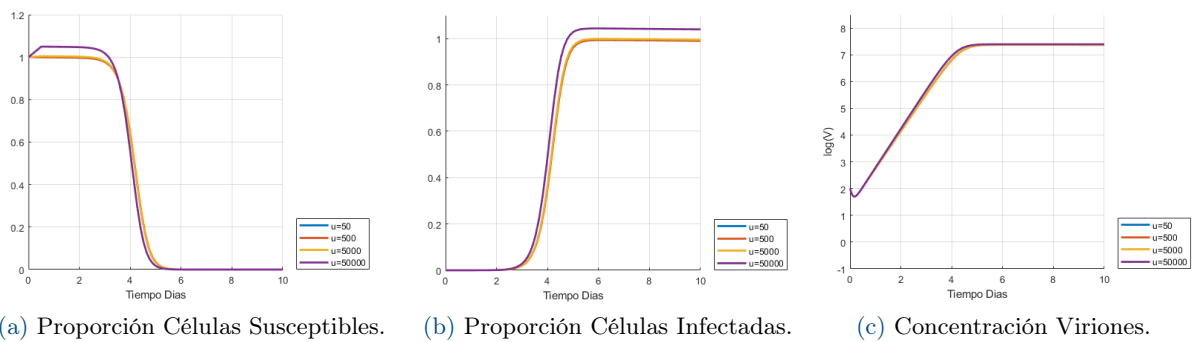


Figura 20: Células susceptibles, infectadas y concentración de viriones afectadas por la entrada tipo pulso.

3.6.3. Entrada Tipo Sinusoidal

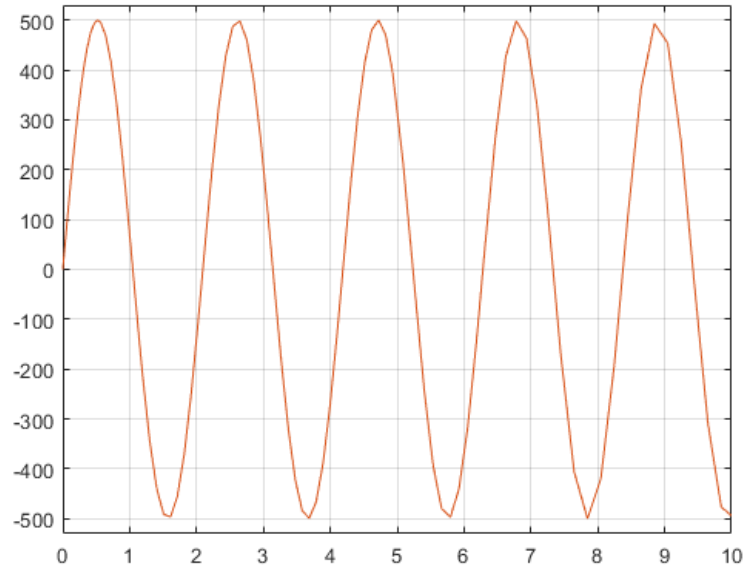


Figura 21: Entrada tipo Sinusoidal.

Esta entrada se define como

$$u(t) = c \cdot \text{sen}\left(t \frac{\pi}{2}\right)$$

Donde C es la entrada utilizada al momento de simular. Para esta entrada se considero una frecuencia de $\frac{\pi}{2} \frac{rad}{da}$, al cual se le va a variar la amplitud.

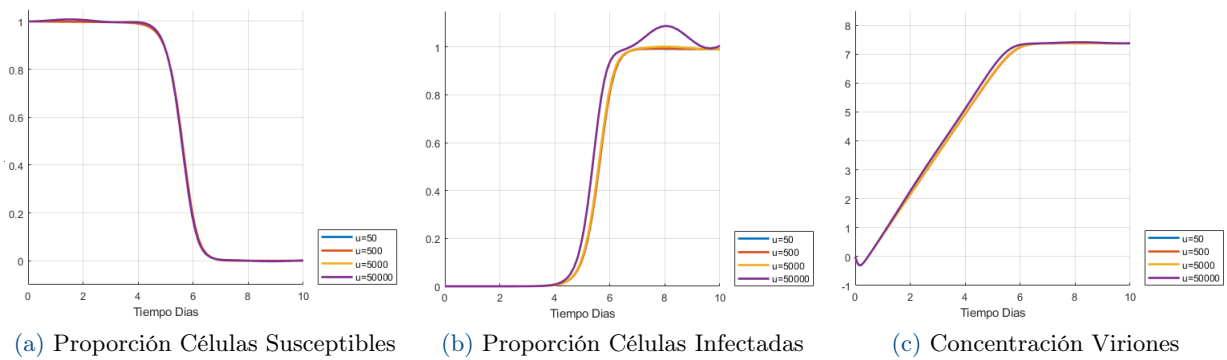


Figura 22: Células susceptibles, infectadas y concentración de viriones afectadas por la entrada Sinusoidal.

3.7. Linealización

Se hace el proceso de linealización del sistema para aplicarle control SISO proporcional fácilmente

3.7.1. Puntos de equilibrio

Para el modelo en equilibrio se consideran las poblaciones (S, I, V) . En el equilibrio, la tasa de cambio de cada población es cero. Por tanto estos valores se obtienen igualando las **ecuaciones diferenciales** (4),(5),(6) a cero:

$$\begin{aligned}\dot{\lambda} - \rho S - \beta V S &= 0 \\ \dot{\beta} S V - \delta I &= 0 \\ \dot{p} I - c V &= 0\end{aligned}$$

Desde una perspectiva biológica podemos clasificar estos equilibrios como equilibrio de persistencia viral o equilibrio libre viral. Si los valores de cualquier población en el equilibrio son cero ($X = 0, I = 0, V = 0$), se les definirá a estas como extintas, lo que significa que cuando $t \rightarrow \infty$ las poblaciones se convertirán en cero. Por lo tanto, si $V = I = 0$ en el equilibrio, el virus se extingue del cuerpo cuando $t \rightarrow \infty$ y el equilibrio se conoce como equilibrio libre viral (también conocido como estado estacionario libre de infección).

Sin embargo, si el valor de cualquier población en el equilibrio no es cero ($X \neq 0, I \neq 0, V \neq 0$), estas se definirán como persistentes. Por lo tanto, si $V \neq 0$ e $I \neq 0$, entonces el virus persiste y el equilibrio se conoce como equilibrio de persistencia viral (también conocido como estado estacionario de una infección crónica) [5].

La solución de estas ecuaciones termina siendo.

	Equilibrio teórico	Valores reemplazados
S	$\frac{u(t)}{\frac{\rho}{\frac{c\delta}{\beta p}}}$	$5e^5$ 111,083
I	$\frac{0}{\frac{\beta p \lambda - c \delta \rho}{\beta \delta p}}$	0 $4,9989e^5$
V	$\frac{0}{\frac{\beta p \lambda - c \delta \rho}{\beta c \delta}}$	0 $2,35e^7$

Cuadro 2: Puntos de equilibrio teóricos y específicos

En este modelo solo se va a considerar la situación de persistencia viral por lo tanto no se espera ver como la eliminación o desaparición del virus, por fuera de casos exactos.

En las siguientes gráficas se muestran las variables de estado a través del tiempo con respecto a distintos valores de entrada.

La convergencia de las celulas susceptibles se empieza a apreciar en un horizonte de tiempo mayor que el de las otras dos variables de estado.

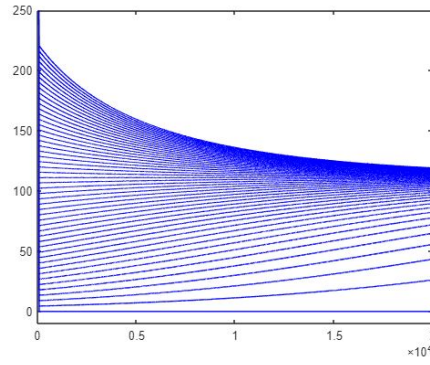


Figura 23: Células Susceptibles en el tiempo 20'000 con valores de entrada entre 0 y 1000

Se observa como hay dos valores en los cuales convergen las células susceptibles, estos se estudiarán más a fondo en la sección (3.7.2).

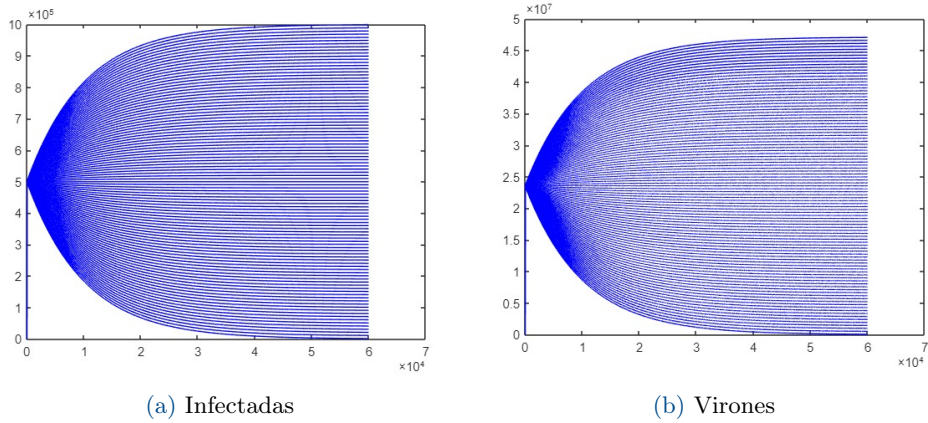


Figura 24: Variables de estado en el tiempo con valores de entrada entre 0 y 1000

Se toman 6000 días ya que es el tiempo que demoran las variables de cantidad de células infectadas y virones en estabilizarse.

3.7.2. Curvas de linealidad

La curva de linealidad para cada una de las variables de estado es la siguiente:

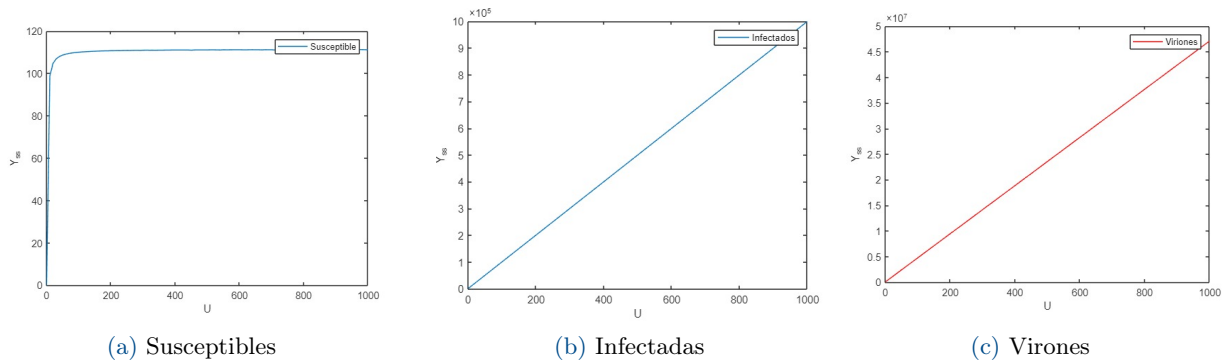


Figura 25: Curvas de linealidad de las variables de estado

se mencionó en la sección anterior, se observa una bifurcación en la cantidad de células susceptibles (25a) en las entradas mas bajas. En el caso de $u(t) = 0$, todas las salidas convergen a 0, por la falta de una entrada constante de células, algo similar a lo que se esperaba cuando se utilizo la entrada tipo pulso (3.6.2).

Punto de Bifurcación

El sistema tiene dos puntos críticos para S,I,V respectivamente:

$$s_1 = \left(\frac{u(t)}{\rho}, 0, 0 \right), \quad s_2 = \left(\frac{c\delta}{\beta p}, \frac{\beta p \lambda - c\delta \rho}{\beta \delta p}, \frac{\beta p \lambda - c\delta \rho}{\beta c \delta} \right) \quad (19)$$

Tomando el respectivo jacobiano para cada una de los puntos críticos a partir de (21).

$$Ja_{s_1} = \begin{pmatrix} -\rho & 0 & -\frac{\beta u}{\rho} \\ 0 & -\delta & \frac{\beta u}{\rho} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix} \quad Ja_{s_2} = \begin{pmatrix} \frac{c\delta \rho - \beta p u}{c\delta} - \rho & 0 & -\frac{c\delta}{p} \\ -\frac{c\delta \rho - \beta p u}{c\delta} & -\delta & \frac{c\delta}{p} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix} \quad (20)$$

Reemplazando los parámetros de (21) por sus respectivos valores nominales (2.1).

$$Ja_{s_1} \approx \begin{pmatrix} -0,001 & 0 & -1,91e^4 u \\ 0 & -0,001 & 1,91e^4 u \\ 0 & 378 & -8,02 \end{pmatrix}, \quad Ja_{s_2} \approx \begin{pmatrix} -0,009u & 0 & -2,1e^5 \\ 0,009u - 0,001 & -0,001 & 2,12e^5 \\ 0 & 378 & -8,02 \end{pmatrix}$$

Calculando los respectivos autovalores:

$$\lambda_{s_1} \approx \begin{pmatrix} -0,001 \\ -500\sqrt{2,89e^{-7}u + 6,43e^{-5}} - 4,01 \\ 500\sqrt{2,89e^{-7}u + 6,43e^{-5}} - 4,01 \end{pmatrix} \quad \lambda_{s_2} \approx \begin{pmatrix} -0,001 \\ -500\sqrt{8,1e^{-11}u^2 - 1,44e^{-7}u + 6,44e^{-5}} - 0,005u - 4,01 \\ 500\sqrt{8,1e^{-11}u^2 - 1,44e^{-7}u + 6,44e^{-5}} - 0,005u - 4,01 \end{pmatrix}$$

Para que el sistema sea estable con el punto critico s_1 se requiere que los autovalores, λ_{s_1} sean todos menor a 0.

$$\lambda_{s_1} \leq 0 \quad \text{si} \quad u(t) \leq 0,11108 \wedge u(t) \geq -222,6667$$

Pero dado que las entradas no pueden ser negativas, entonces

$$\lambda_{s_1} \leq 0 \quad \text{si} \quad u(t) \leq 0,11108$$

. De manera similar se tiene que para que el sistema sea estable con el punto critico s_2 ;

$$\lambda_{s_2} \leq 0 \quad \text{si} \quad u(t) > 0,11108$$

Por tanto si $u(t) \leq 0,11108$ el punto critico al que va a converger es s_1

Tendencia al punto de bifurcación

Finalmente, se comprueba si los dos puntos de estabilidad tienden a un mismo lugar, $\frac{u(t)}{\rho} \rightarrow \frac{c\delta}{\beta p}$ cuando $u(t) \rightarrow 0,11108$:

$$\begin{aligned} \lim_{u(t) \rightarrow 0,11108^-} \frac{u(t)}{\rho} &= \lim_{u(t) \rightarrow 0,11108^+} \frac{c\delta}{\beta p} \\ \lim_{u(t) \rightarrow 0,11108^-} 1000(u) &= \lim_{u(t) \rightarrow 0,11108^+} 111,08 \\ 111,08 &= 111,08 \end{aligned}$$

Comprobando lo anterior.

3.7.3. Estabilidad del Modelo

El jacobiano para el sistema linealizado para ejercer control sobre las células susceptibles es de la forma se encuentra a base de las **ecuaciones** (4),(5),(6):

$$Ja = \begin{pmatrix} -\rho - V\beta & 0 & -S\beta \\ V\beta & -\delta & S\beta \\ 0 & p & -c \end{pmatrix} \quad (21)$$

Como no se va a tener en cuenta la cuando la persona elimina todas las células infectadas y todos los vi-riones causando que las células susceptibles vuelven a su cantidad original, se va a reemplazar S, I, V por los otros puntos de estabilidad obteniendo así el siguiente jacobiano.

$$Ja = \begin{pmatrix} \frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta} - \rho & 0 & -\frac{c\delta}{p} \\ -\frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta} & -\delta & \frac{c\delta}{p} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix} \quad (22)$$

El cual si es reemplazado por los valores nominales de los parámetros establecidos anteriormente y los valores de las variables son reemplazados por los puntos de equilibrio respectivos se obtiene:

$$Ja \approx \begin{pmatrix} -4,5011 & 0 & -0,000 \\ -4,5001 & -0,001 & 0 \\ 0 & 378 & -8,02 \end{pmatrix} \quad (23)$$

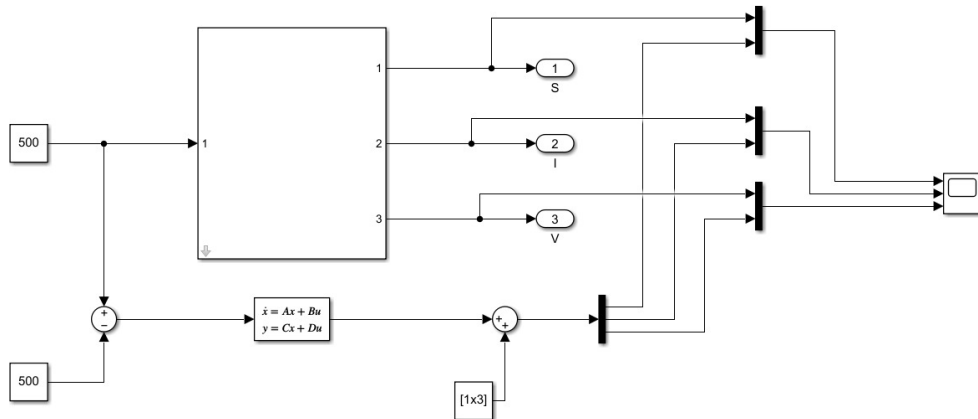
A este ultimo (23) se le va a analizar sus autovalores de tal manera que se le rectifique la estabilidad del modelo.

$$\lambda \approx \begin{pmatrix} -0,001 \\ -4,499 \\ -8,022 \end{pmatrix}$$

Al ser todos los autovalores son negativos se confirma que el sistema es estable.

3.7.4. Sistema linealizado

El sistema linealizado en simulink tiene la siguiente forma:



(a) Sistema linealizado en simulink

Y las variables de estado tienen la siguiente forma en comparación con el modelo no lineal con la entrada predeterminada $u(t) = 500$:

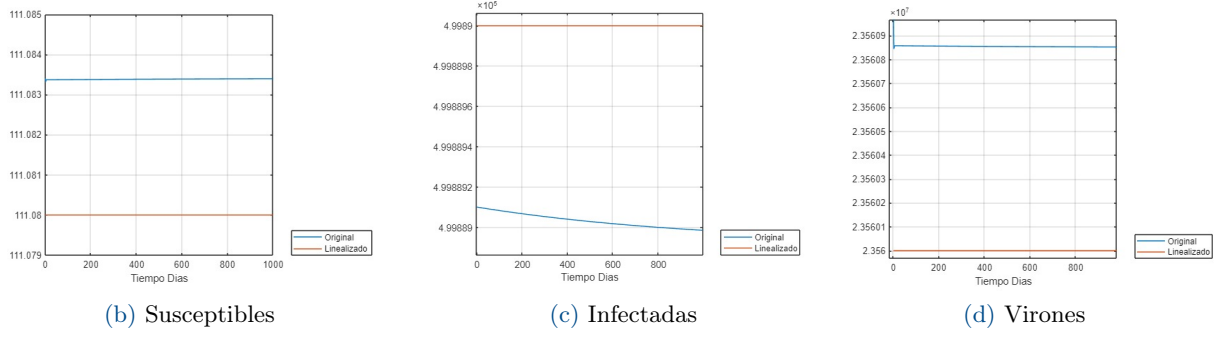


Figura 26: Curvas de linealidad de las variables de estado en comparación con el modelo no lineal.

Para medir la divergencia de las respuestas del sistema lineal al sistema original, se va a calcular el Error Medio Absoluto (MAE), definido como:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |Y_i - \hat{Y}_i| \quad (24)$$

Se observa como los sistemas dan similares, para las células susceptibles hubo un MAE de 0.032 . Mientras que para las Infectadas el MAE fue de 0.0521 y finalmente para la cantidad de viriones hubo un MAE de 899.513; si se considera cada uno de estos errores frente las respectivas escalas que manejan los diferentes estados, estos errores son muy bajos.

3.7.5. Respuesta Sistema Linealizado a Diferentes Entradas

En esta sección se analiza las diferencias entre el sistema lineal y el sistema original frente a diferentes entradas, con un tiempo $t = 100$.

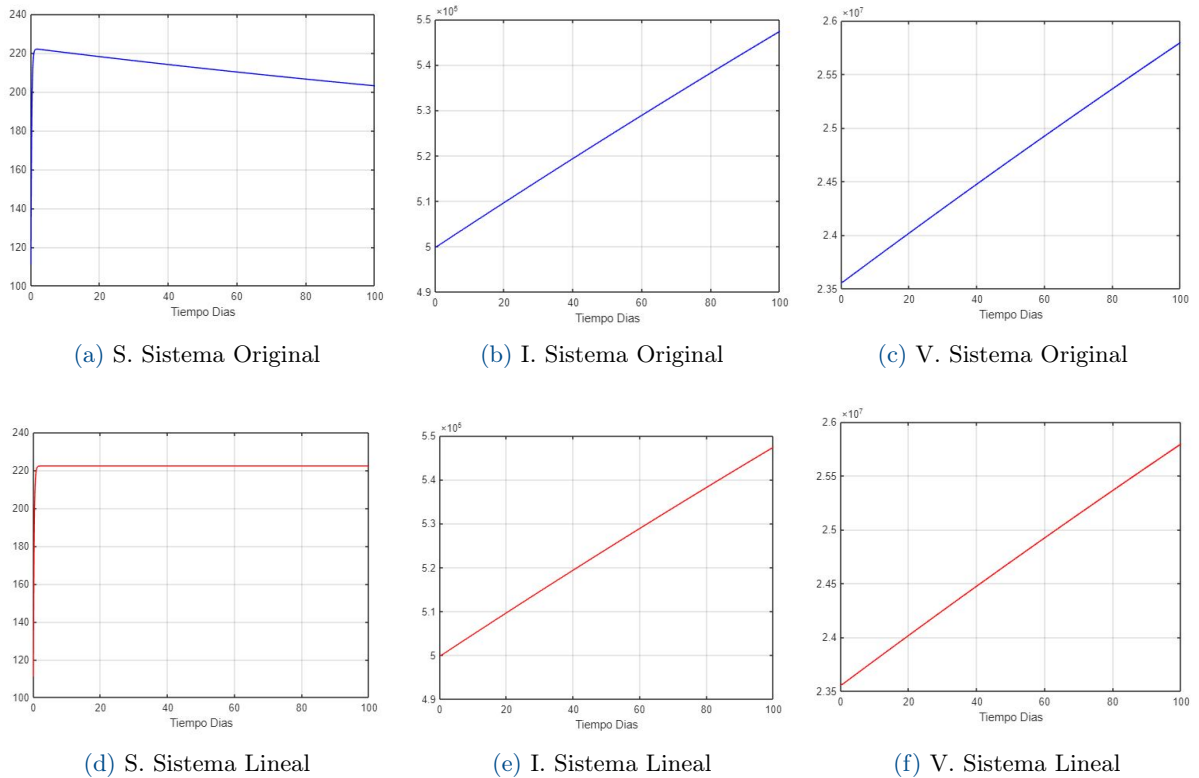


Figura 27: Respuesta del sistema Original con entrada $u=1000$ vs. Respuesta sistema lineal

Para las células susceptibles hubo un MAE de 4.794, para las Infectadas el MAE fue de 4.785 y para la cantidad de viriones hubo un MAE de 1152.7; Aunque tanto en la respuesta a las células infectadas como a la cantidad de viriones, hubo un error muy bajo, por tanto una aproximación muy buena, se puede apreciar como con valores grandes de entrada, el sistema lineal empieza a divergir del sistema original.

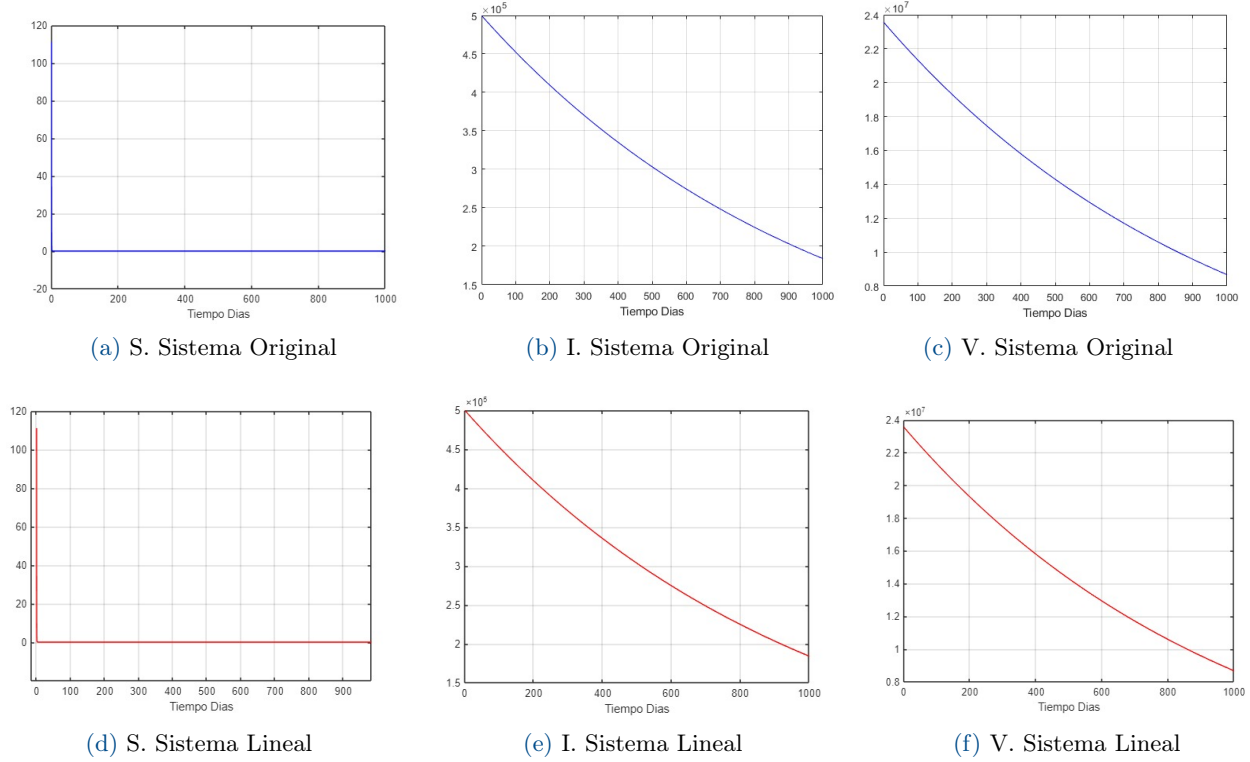


Figura 28: Respuesta del sistema Original con entrada $u=0$ vs. Respuesta sistema lineal

Para las células susceptibles hubo un MAE de 0.005, para las Infectadas el MAE fue de 0.0516 y para la cantidad de viriones hubo un MAE de 925.44; de igual manera a (26) la desviación entre el modelo lineal y el original es mínima.

3.8. Control SISO

3.8.1. Función de transferencia

Para linealizar el modelo y obtener una función de espacio de estado se considera el A =jacobiano (23), este luego se confirmo utilizando la operación linmod. Se quiere controlar el sistema frente a su entrada y la cantidad de células susceptibles por tanto se considera el siguiente espacio de estado:

$$A = \begin{pmatrix} -4,5011 & 0 & 0 \\ 4,5001 & -0,001 & 0 \\ 0 & 378 & -8,02 \end{pmatrix} \quad B = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad C = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad D = (0) \quad (25)$$

Haciendo la operación de $G(s) = C(Is - A)^{-1}B$ se obtiene G necesario para el polinomio característico usado para Routh Hurwitz y este tiene la forma teórica:

$$G(s) = \frac{(c\delta) s^2 + (c^2\delta + c\delta^2) s}{(c\delta) s^3 + (c^2\delta + c\delta^2 + \beta pu) s^2 + (\beta cpu + \beta\delta pu) s + \beta c\delta pu - c^2\delta^2\rho} \quad (26)$$

y reemplazando los valores:

$$G(s) \approx \frac{0,0080s^2 + 0,0643s}{0,0080s^3 + 0,1004s^2 + 0,2896s + 2,8945e - 04}$$

3.8.2. Routh Hurwitz

Tomando en cuenta los coeficientes del polinomio característico teórico:

$$P_{ch} = (c\delta) s^3 + (c^2\delta + c\delta^2 + kc\delta + \beta pu) s^2 + (k(c^2\delta + c\delta^2) + \beta cpu + \beta \delta pu) s + \beta c\delta pu - c^2\delta^2\rho \quad (27)$$

Por tanto el arreglo de Routh Hurwitz teórico que se obtiene es:

$$\begin{bmatrix} S_3 & c\delta & (c + \delta)(c\delta k + \beta pu) \\ S_2 & c^2\delta + c\delta^2 + kc\delta + \beta pu & \beta c\delta pu - c^2\delta^2\rho \\ S_1 & \sigma_1 + \sigma_2 & 0 \\ S_0 & \beta c\delta pu - c^2\delta^2\rho & 0 \end{bmatrix} \quad (28)$$

Donde:

$$\sigma_1 = \frac{u(\beta pc^3\delta + \beta pc^2\delta^2 + 2\beta kpc^2\delta + \beta pc\delta^3 + 2\beta kpc\delta^2) + u^2(\beta^2 cp^2 + \beta^2 \delta p^2)}{c^2\delta + c\delta^2 + kc\delta + \beta pu}$$

$$\sigma_2 = \frac{c^2\delta^4 k + 2c^3\delta^3 k + c^4\delta^2 k + c^3\delta^3 \rho + c^2\delta^3 k^2 + c^3\delta^2 k^2}{c^2\delta + c\delta^2 + kc\delta + \beta pu}$$

Por tanto se requiere de las siguientes condiciones para que el sistema sea estable:

$$-c^2\delta - c\delta^2 - kc\delta - \beta pu \leq 0 \quad (29)$$

$$c\delta(c\delta\rho - \beta pu) \leq 0 \quad (30)$$

$$k(c^2\delta + c\delta^2) + \beta cpu + \beta \delta pu \geq 0 \quad (31)$$

$$(32)$$

y reemplazando los valores de los parámetros y los puntos de equilibrio se obtiene el polinomio característico:

$$P_{ch} = 0,0080s^3 + (0,0080k + 0,1004) s^2 + (0,0643k + 0,2896) s + 2,8945e^{-4}$$

Para el cual su arreglo respectivo de Routh Hurwitz es:

$$\begin{bmatrix} S_3 & 0,0080 & 0,0643k + 0,2896 \\ S_2 & 0,0080k + 0,1004 & 2,8945e^{-4} \\ S_1 & \frac{5,1591e^{-4}k^2 + 0,0088k + 0,0291}{0,008k + 0,1004} & 0 \\ S_0 & 2,8945e - 04 & 0 \end{bmatrix}$$

Para que el sistema sea estable se requiere que cumpla con las **condiciones** (29), (31) y (30). De tal manera que si se desea utilizar un controlador para el sistema, se debe tomar un k tal que se mantenga la estabilidad, de tal manera:

$$k \geq -4,5006 \quad (33)$$

3.8.3. Implementación

La imagen siguiente muestra como se aplica el sistema SISO controlado a simulink.

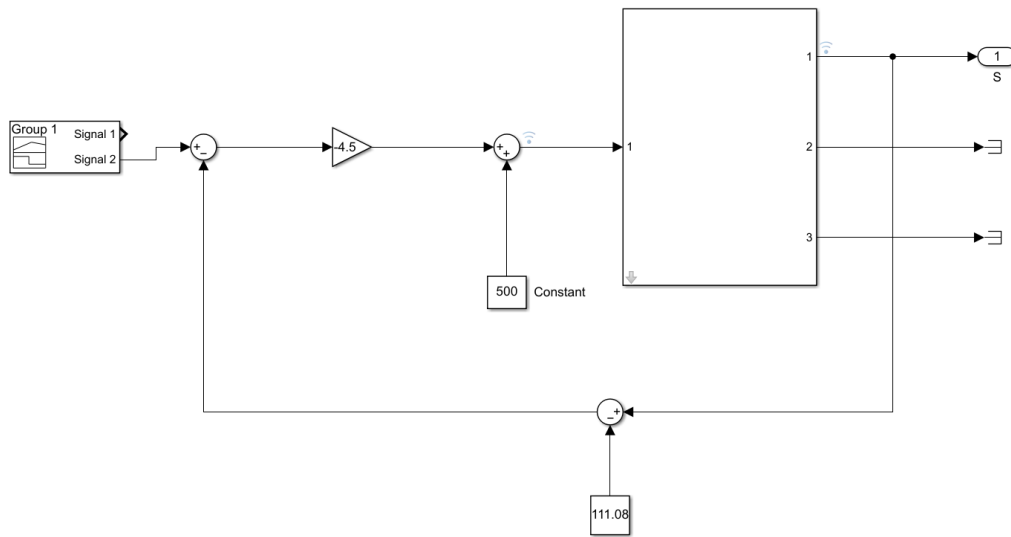


Figura 29: Sistema con control proporcional SISO

Luego verificando con los valores nominales y sin variar la entrada obtenemos el siguiente valor de entrada y de variable de estado S:

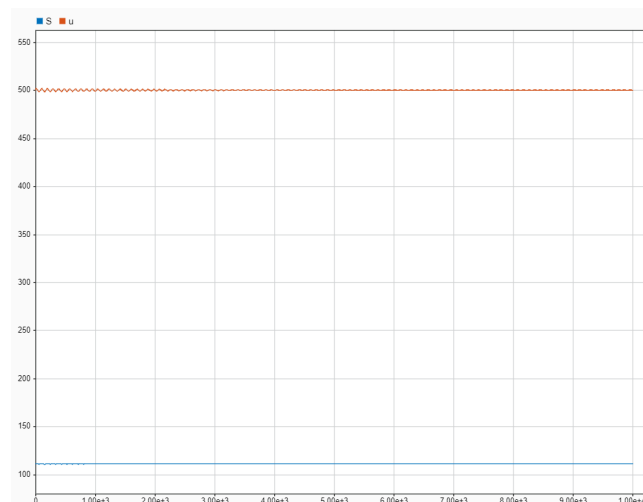


Figura 30: Sistema con control proporcional SISO con entrada constante

Perturbamos también con las siguientes señales y vemos los resultados: Perturbación tipo pico:

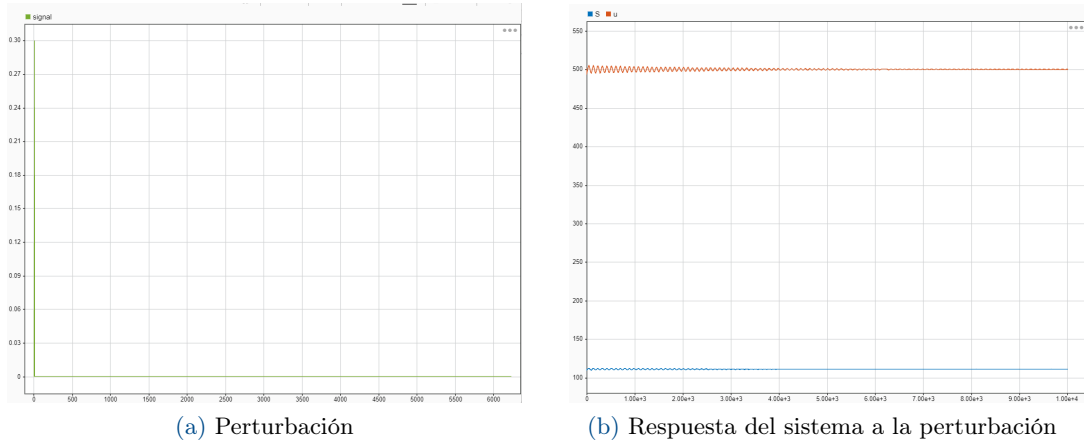


Figura 31: Respuesta del sistema SISO controlado a entrada tipo pico

Perturbación tipo pulso:

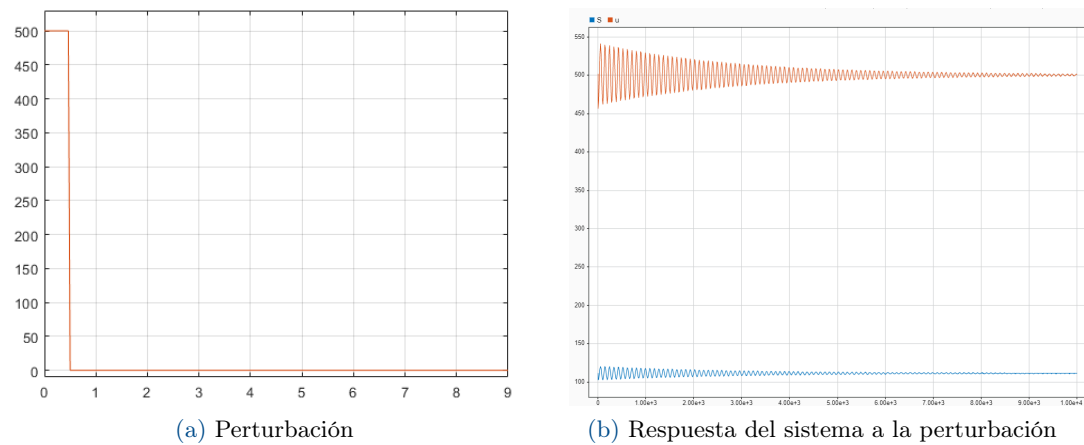


Figura 32: Respuesta del sistema SISO controlado a entrada tipo pulso

Perturbación tipo escalon:

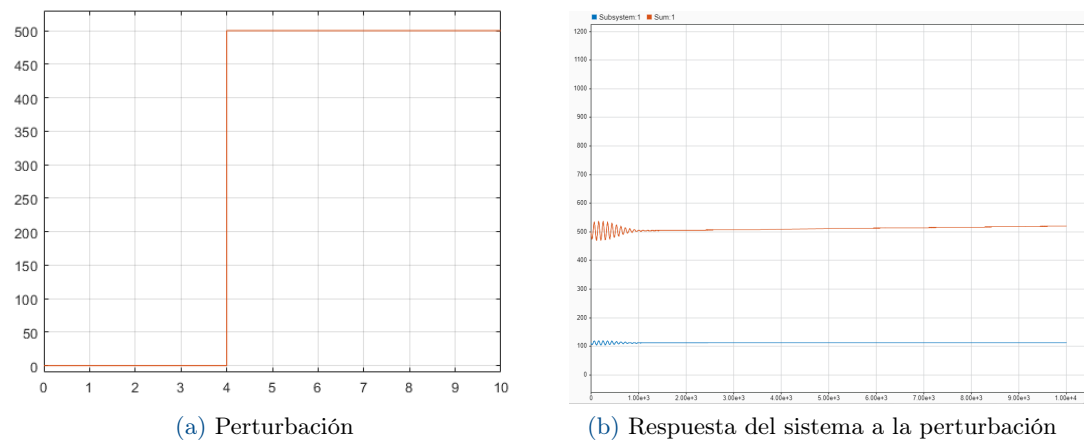


Figura 33: Respuesta del sistema SISO controlado a entrada tipo escalón

3.9. Control MIMO

3.9.1. Controlabilidad

Cambio de punto de estabilidad

Para analizar si se le puede aplicar un control de múltiples entradas y múltiples salidas al sistema se debe calcular la matriz de controlabilidad y verificar si es invertible. Ahora como se desea controlar al sistema de tal manera que se estabilice en un punto de equilibrio libre viral, se va a calcular la matriz de controlabilidad a partir del jacobiano de este punto (20) como A y B a partir de (25).

$$Mc = [B \quad AB \quad A^2B] = \begin{pmatrix} 1 & -\rho & \rho^2 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (34)$$

Dado que el rango de la matriz (34) no es igual al tamaño de la matriz, no es posible controlar al sistema para llegar a este punto de equilibrio. De tal manera que el sistema en este punto no es controlable.

Control para oscilaciones en el sistema

Dado que no se puede controlar al sistema para que oscile, en los puntos de estabilidad viral a través del método de posicionamiento de polos. Estos polos se pondrán en el plano imaginarios para obtener este comportamiento.

De la misma manera que se hizo anteriormente (3.9.1), primero se va a controlar la matriz de controlabilidad a partir de la A y la B obtenidas en (22).

$$Mc = [B \quad AB \quad A^2B] = \begin{pmatrix} 1 & \frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta} - \rho & \left(\rho - \frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta}\right)^2 \\ 0 & -\frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta} & \frac{c\delta\rho - \beta pu}{c} + \frac{\left(\rho - \frac{c\delta\rho - \beta pu}{c\delta}\right)(c\delta\rho - \beta pu)}{c\delta} \\ 0 & 0 & -\frac{p(c\delta\rho - \beta pu)}{c\delta} \end{pmatrix} \quad (35)$$

y su inversa:

$$Mc^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & -\frac{\beta pu}{c\delta\rho - \beta pu} & -\frac{\beta\delta u}{c\delta\rho - \beta pu} \\ 0 & -\frac{c\delta}{c\delta\rho - \beta pu} & -\frac{c\delta^2 + \beta pu}{p(c\delta\rho - \beta pu)} \\ 0 & 0 & -\frac{c\delta}{p(c\delta\rho - \beta pu)} \end{pmatrix} \quad (36)$$

Ahora que se sabe que el sistema es controlable se desean posicionar los polos en $[-1 - 10i, -1 + 10i, -3]$, para esto primero se calcula $Q = A - B * k$ (12) donde k es el controlador con los valores de A y B obtenidos en (25).

$$Q = \begin{bmatrix} -4,5011 & 0 & -2,1217e - 05 \\ 4,5001 & -0,001 & 2,1217e - 05 \\ 0 & 378 & -8,02 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot [k_1 \quad k_2 \quad k_3] \quad (37)$$

$$= \begin{bmatrix} -k_1 - 4,5011 & -k_2 & -k_3 - 2,1217e - 05 \\ 4,5001 & -0,0010 & 2,1217e - 05 \\ 0 & 378 & -8,0200 \end{bmatrix}$$

A esta matriz se le calculan los autovalores a través de la determinante (13).

$$\det \begin{bmatrix} k_1 + \lambda + 4,5011 & k_2 & k_3 + 2,12e - 05 \\ -4,5001 & \lambda + 0,001 & -2,12e - 05 \\ 0 & -378 & \lambda + 8,02 \end{bmatrix} = 0$$

Ahora como se sabe que se quiere llevar a que tenga los polos deseados $\begin{bmatrix} -1 - 10i & -1 + 10i & -3 \end{bmatrix}$, entonces el valor de la determinante al ser de tercer grado debería verse como:

$$\begin{aligned} (\lambda + 1 - 10i)(\lambda + 1 + 10i)(\lambda + 3) &= 0 \\ \lambda^3 + 5\lambda^2 + 107\lambda + 303 &= 0 \end{aligned} \quad (38)$$

Ahora al igualar los coeficiente se obtiene

$$\begin{aligned} 36,0908k_2 - 2,6000e - 08k_1 + 1,7010e + 03k_3 + 0,0361 &= 303 \\ 8,0210k_1 + 4,5001k_2 + 36,1033 &= 107 \\ k_1 + 12,5221 &= 5 \end{aligned}$$

Con esto quedamos que $k = \begin{bmatrix} -7,5221, & 29,1619, & -0,4406 \end{bmatrix}$. Lo cual fue comprobado con la función *place* de MatLab.

3.9.2. Forma Canonica Controlable

Veamos la Forma Canónica Controlable (FCC) del sistema a partir de las **ecuaciones del sistema** (4),(5),(6) con la A como el jacobiano de estas ecuaciones (22) a través del método (16):

$$\begin{aligned} \det[\lambda I - A] &= 0 \\ \lambda^3 - \frac{c^2\delta^2\rho - \beta c\delta pu}{c\delta} + \frac{\lambda^2(c^2\delta + c\delta^2 + \beta pu)}{c\delta} + \frac{\lambda(\beta cpu + \beta\delta pu)}{c\delta} &= 0 \end{aligned} \quad (39)$$

Ahora se toman los coeficientes del polinomio característico (39) y se hace la forma canónica del sistema.

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ c\delta\rho - \beta pu & -\frac{\beta pu(c+\delta)}{c\delta} & -\frac{c^2\delta + c\delta^2 + \beta pu}{c\delta} \end{bmatrix} \quad (40)$$

Ahora calculemos T (15):

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{1}{V\beta p} \\ 0 & \frac{1}{V\beta} & -\frac{c}{V\beta p} \\ 1 & -\frac{cp+\delta p}{V\beta p} & \frac{c^2+S\beta p}{V\beta p} \end{pmatrix} \quad (41)$$

Ahora podemos describir el sistema con su FCC según (17):

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ c\delta\rho - \beta pu & -\frac{\beta pu(c+\delta)}{c\delta} & -\frac{c^2\delta + c\delta^2 + \beta pu}{c\delta} \end{bmatrix} z(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} u(t) \\ y(t) &= \begin{bmatrix} c\delta - S\beta p & c + \delta & 1 \\ V\beta c & V\beta & 0 \\ V\beta p & 0 & 0 \end{bmatrix} z(t) \end{aligned}$$

FCC Sistema Controlado

la matriz FCC del sistema controlado tiene la forma:

$$\tilde{A}_c = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -303 & -107 & -5 \end{bmatrix} \quad (42)$$

3.9.3. Implementación

La imagen siguiente muestra como se aplica el sistema MIMO controlado a simulink.

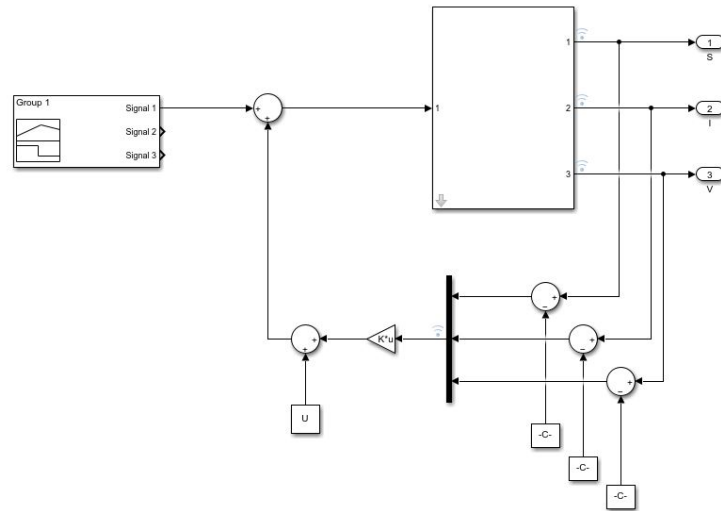


Figura 34: Sistema con control proporcional MIMO

Sin perturbación los resultados de la aplicación del control fueron los siguientes:

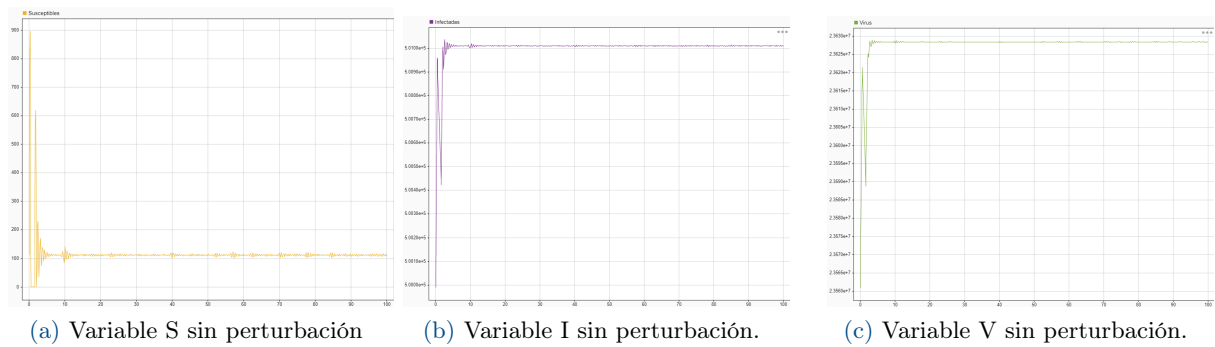


Figura 35: Comportamiento del sistema MIMO a una entrada invariante

Los resultados con perturbaciones a la entrada fueron los siguientes:

- Perturbación tipo pico:

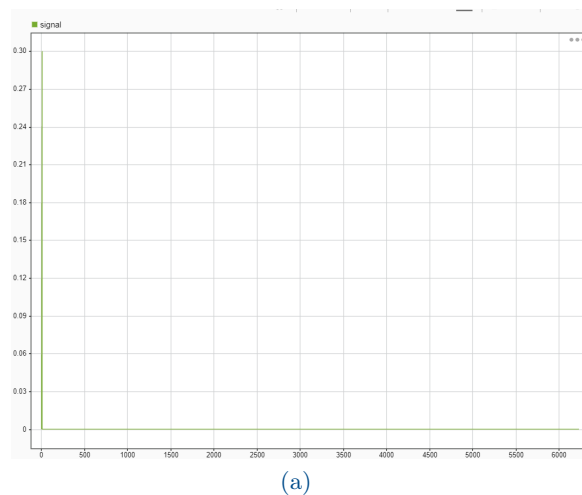


Figura 36: Entrada tipo pico

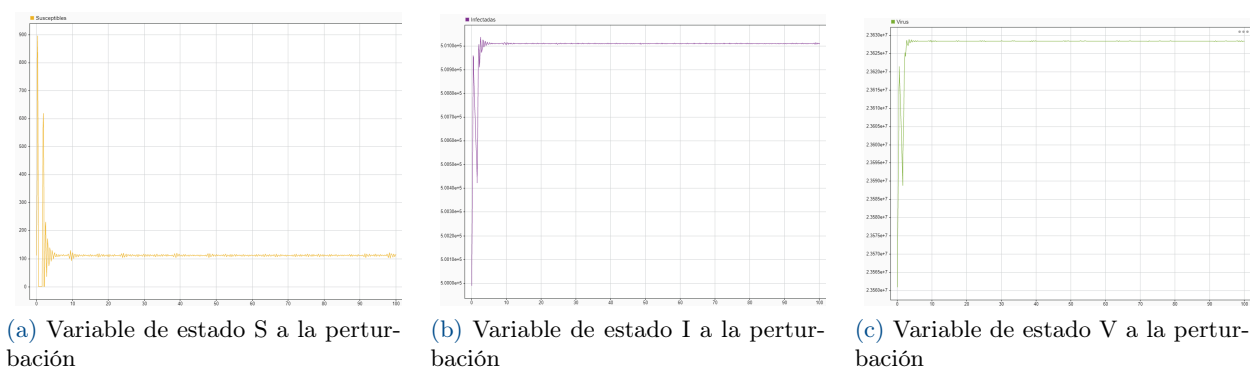


Figura 37: Comportamiento del sistema MIMO controlado a entrada tipo pico

- Perturbación tipo pulso:

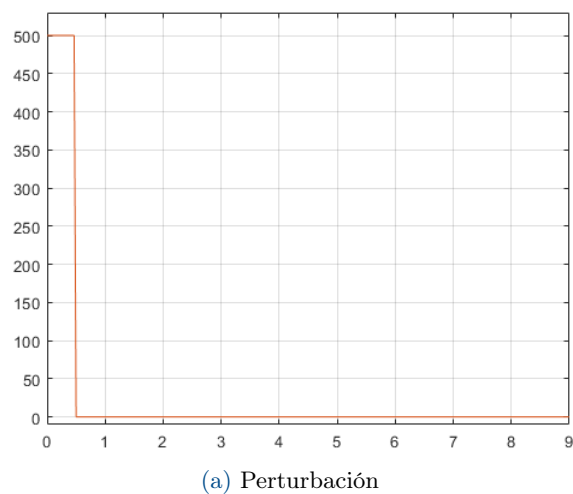


Figura 38: Entrada tipo pulso

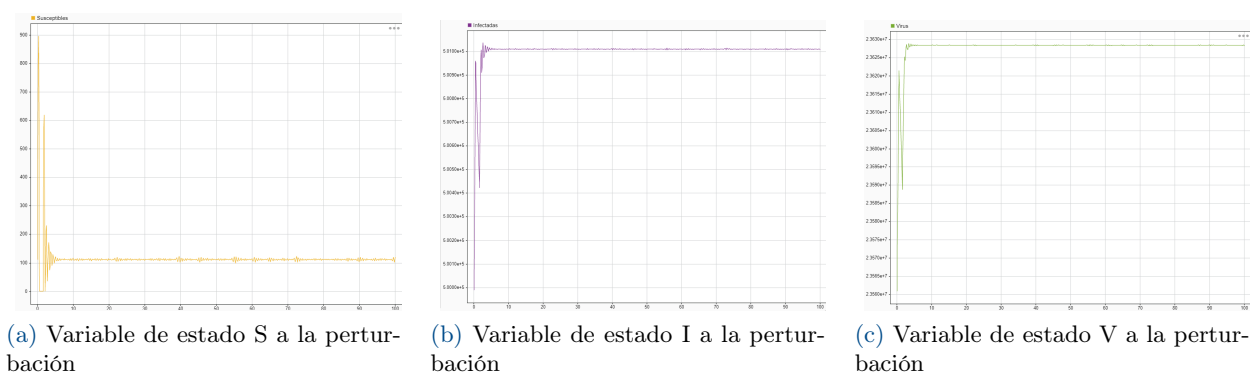


Figura 39: Comportamiento del sistema MIMO controlado a entrada tipo pulso

- Perturbación tipo escalón:

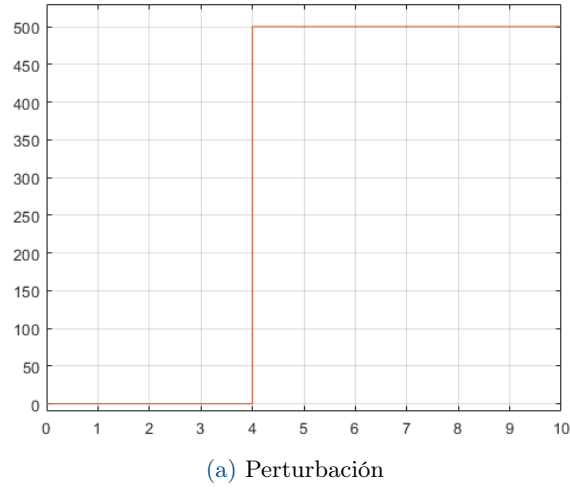


Figura 40: Entrada tipo escalón

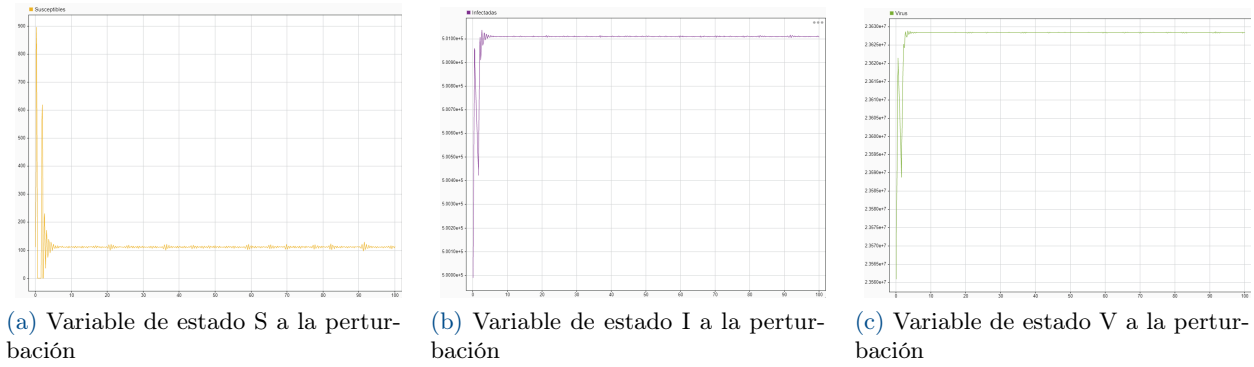


Figura 41: Comportamiento del sistema MIMO controlado a entrada tipo escalón

3.9.4. Análisis de Incertidumbre

Para el análisis de incertidumbre se van a variar los valores de los parámetros en el sistema con control en un 20 %.

	Rango	Nominal
β	$1,52e^{-7} - 2,29e^{-7}$	$1,91e^{-7}$
δ	0.0008 - 0.0012	0.0010
P	302.4000 - 453.6000	378
C	6.4100 - 9.6200	8.0150
U	400 - 600	500

Cuadro 3: Rangos y valores nominales de los parámetros para el sistema con control

Los resultados de la incertidumbre para los parámetros mencionados sobre las variables de estado son los siguientes:

Para la cantidad de células susceptibles en el sistema:

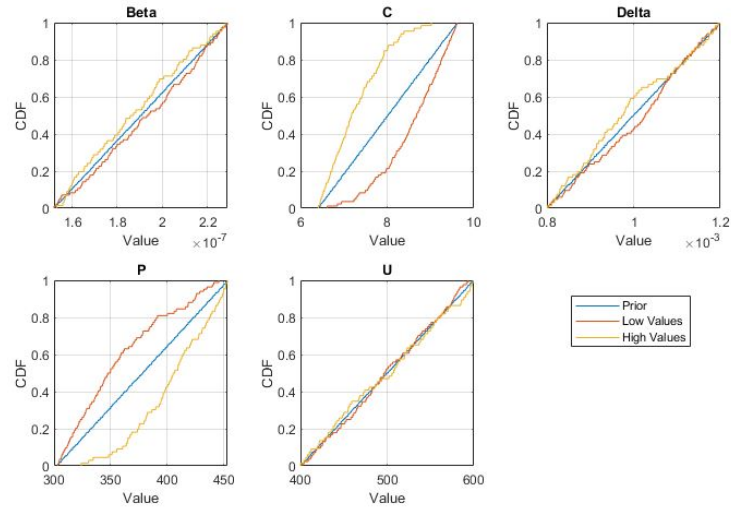


Figura 42: incertidumbre de los parámetros sobre la incertidumbre que causan en la variable S

Para la cantidad de células infectadas en el sistema:

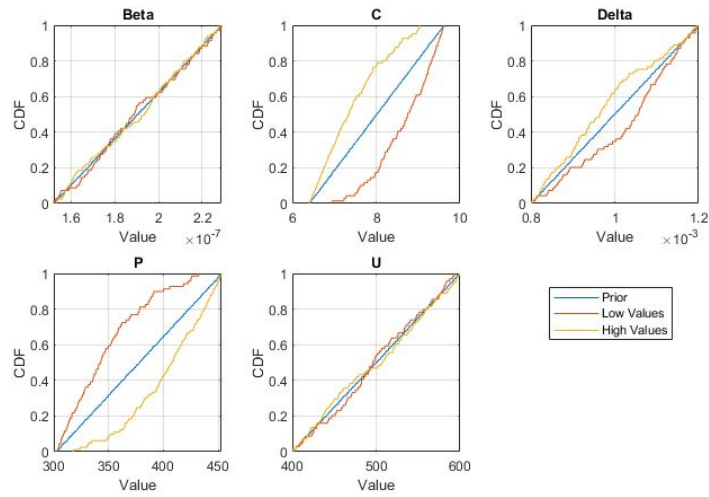


Figura 43: incertidumbre de los parámetros sobre la incertidumbre que causan en la variable I

Para la cantidad de virones en el sistema:

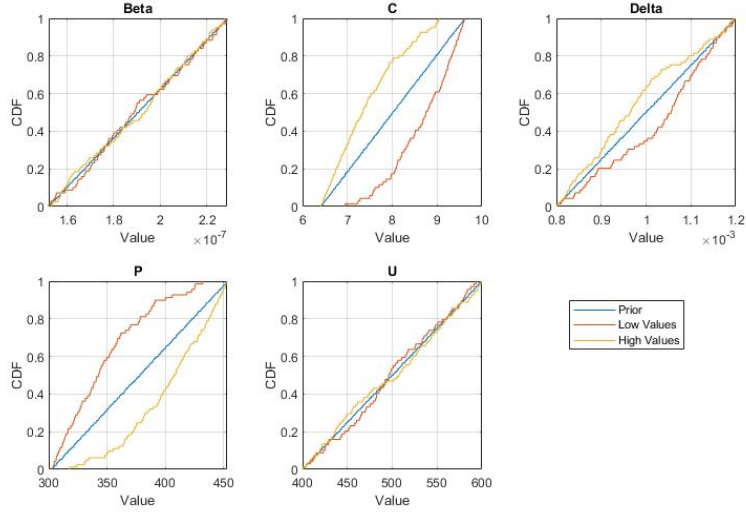


Figura 44: incertidumbre de los parámetros sobre la incertidumbre que causan en la variable V

Las incertidumbre del 20% sobre los parámetros nominales causa la siguiente incertidumbre en las variables de estado con 150 simulaciones ($N = 150$):

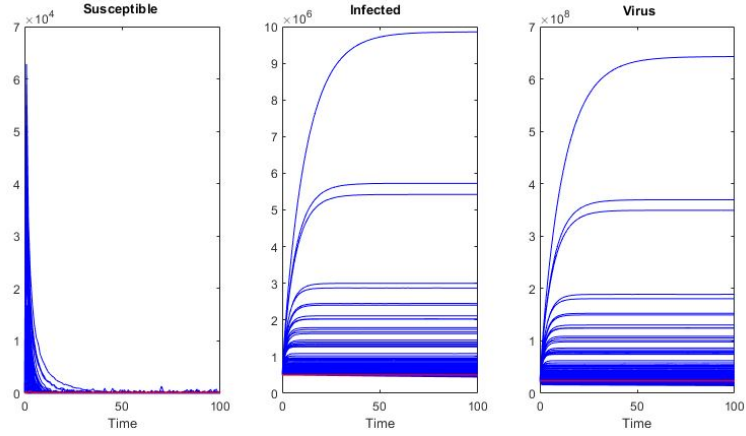


Figura 45: incertidumbre de los valores de las variables de estado con variaciones del 20% de los parámetros y $N = 150$

3.9.5. Análisis de Sensibilidad

Para verificar la confiabilidad del análisis se encuentra, para $N = 150$:

$$= \frac{\sum_i S_i}{\sum_i |S_i|} = 0,875 \geq 0,85$$

El análisis de sensibilidad para el modelo MIMO con control proporcional tiene los siguientes resultados tomando solo en cuenta la variable de estado de cantidad de células susceptibles:

1. Para la sensibilidad escalar local se obtienen los siguientes resultados:

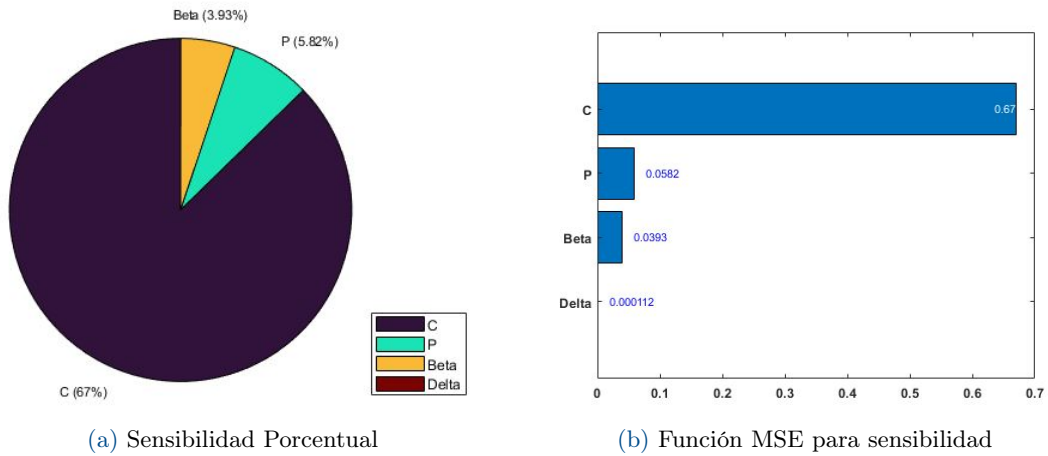


Figura 46: Índices de sensibilidad escalar de primer orden para células Susceptibles

- Para la sensibilidad local vectorial (a través del tiempo) se obtiene el siguiente resultado:

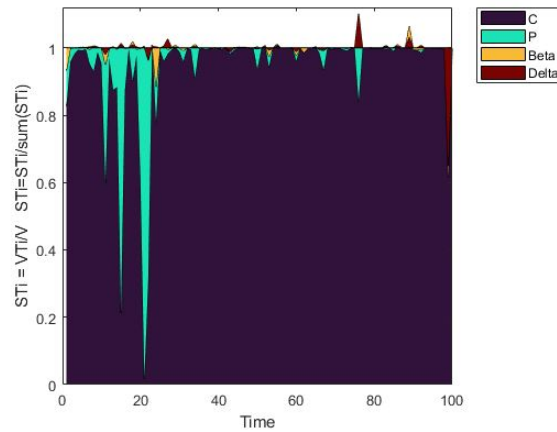


Figura 47: índices de sensibilidad vectorial de primer orden para variable de estado S

2. Para la sensibilidad Global tenemos los siguientes resultados con respecto al índice de sensibilidad escalar:

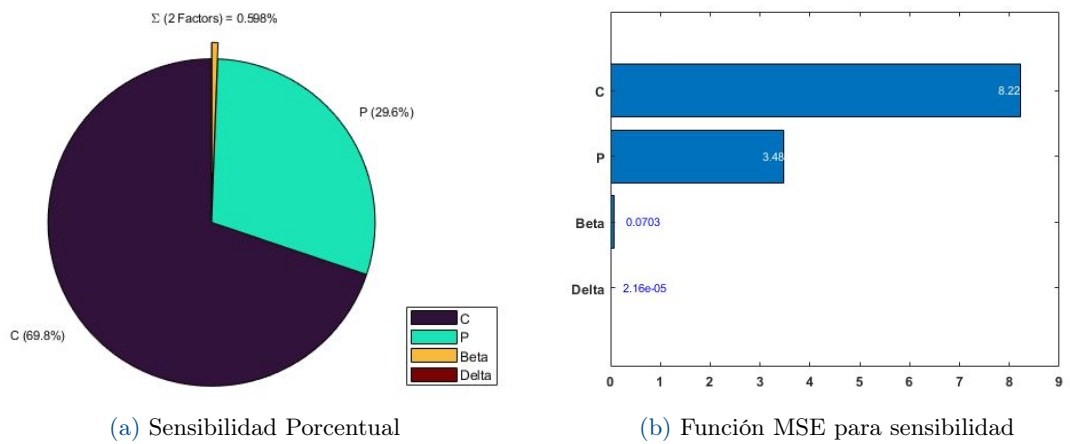


Figura 48: Índices de sensibilidad escalar de orden total para células Susceptibles

- Para la sensibilidad global vectorial (a través del tiempo) se obtiene el siguiente resultado:

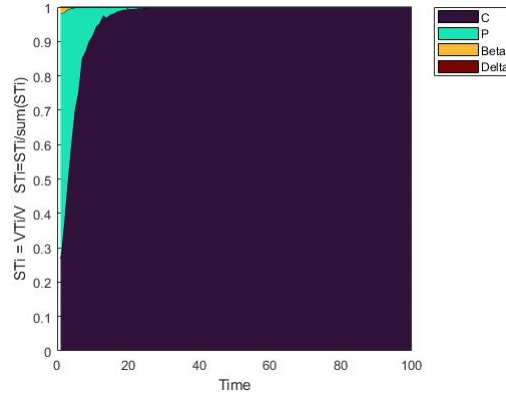


Figura 49: Sensibilidad vectorial de orden total para variable de estado S

4. Discusión

4.1. Análisis de comportamiento

4.1.1. Comportamiento del análisis de incertidumbre

El comportamiento sigue manteniéndose en general aunque hay algunos casos donde no se estabiliza la cantidad de células y disminuye porque la tasa de muerte es mayor a la cantidad de células que nacen en cada instante de tiempo, además el tiempo antes de la infección masiva aumenta o disminuye dependiendo de principalmente el parámetro β con lo cual hay iteraciones donde este proceso ocurre considerablemente antes o después.

Los parámetros que mas afectan el valor de S son β , P y C los cuales son en la literatura los mas importantes según los estudios de Van Kinh Nguyen [11] y Leroy [8], además vemos como β y P afectan inversamente proporcional el tiempo de disminución de las células susceptibles.

De manera similar al caso de variable de estado de células susceptibles los tres parámetros β , P y C son los que mas afectan el valor de la cantidad de células infectadas, sin embargo, similar a como pasa con la densidad del virus, los parámetros β y P afectan directamente al tiempo para el aumento de las células infectadas. La cantidad de virus tiene un similar comportamiento a la cantidad de células infectadas lo cual tiene sentido ya que las variables de estado V e I se afectan en cantidad directamente.

4.1.2. Entradas tipo Escalón

Como se puede ver a corto plazo no hay una gran afección sobre el comportamiento original del sistema por el retardo. El principal efecto se evidencia en la variación de parámetros, en este se esperaría que el modelo se estabilice solo cuando la entrada es menor o igual a 500 pues la cantidad de células producidas no supera a la cantidad de células producidas cada día. En el caso de $u = 500$ se observa como el modelo se estabiliza muy rápidamente, mientras que con $u = 50$ el sistema tarda considerablemente mas tiempo para estabilizarse. En las otras entradas se evidencia que no se estabiliza ni la cantidad de células infectada, ni la concentración del virus pues se producen más células susceptibles que la tasa de muerte de las células infectadas.

4.1.3. Entradas tipo Pulso

En este caso, en un corto plazo tampoco se observa gran diferencia al sistema original, de igual manera la diferencia con esta entrada es que en todas las variaciones de los valores de u el sistema converge, pues se llega a un punto donde la producción de células es menor que la muerte de las mismas.

En este sistema se espera que todas las salidas converjan a 0, pues al no tener una entrada constante de células, todas tres salidas van a tender a 0.

4.1.4. Entradas tipo Sinusoidal

Es este caso si se observa una diferencia más radical, pues tanto se añaden como se le remueven células susceptibles al sistema, esto entonces causa que el sistema nunca se estabilice pues como la entrada esta en constante cambio, el sistema también lo estará; el sistema se estabilizará alrededor de un intervalo de valores, siempre y cuando la amplitud de éste sea menor o igual a la cantidad de células muertas diarias naturalmente ya que se compensa la cantidad de células para infectar entre los distintos instantes de tiempo.

4.2. Linealidad

Se puede ver que con los valores de λ en el intervalo $(0, 1000)$ todas las variables de estado llegan a estabilizarse lo cual es de esperar debido a la naturaleza del modelo, sin embargo la estabilidad toma mucho tiempo sobretodo para las células susceptibles las cuales en 6000 días siguen sin llegar al punto de equilibrio. Ya que se ve que las variables de estado se comportan como es esperado según los puntos de equilibrio es seguro afirmar que el análisis por curva de linealidad es posible aunque se deba tomar en un tiempo muy avanzado.

En las curvas de linealidad se puede ver como claramente las variables de estado I y V alcanzan la estabilidad en los 6000 días propuestos, sin embargo la curva de linealidad de las células susceptibles nos muestra como al cabo de 20'000 días aun no ha llegado a un punto donde se pueda linealizar correctamente, a pesar de esto las gráficas anteriores muestran como esta variable si tiene un comportamiento que tiende a estabilizarse.

El punto de bifurcación nos dice que mientras la entrada $u(s) \leq 0,11108$ entonces el sistema se va a estabilizar en el punto de equilibrio $s1 = \left(\frac{u(t)}{\rho}, 0, 0\right)$ para las variables S,I,V respectivamente y mientras la entrada sea mayor a este valor ira al punto teórico $\left(\frac{c\delta}{\beta p}, \frac{\beta p\lambda - c\delta\rho}{\beta\delta p}, \frac{\beta p\lambda - c\delta\rho}{\beta c\delta}\right)$, esta bifurcación es coherente con el modelo planteado ya que si tan pocas células nuevas nacen, no va a haber células susceptibles poco tiempo después de que inicia el contagio para mantener el virus y las células infectadas y cuando estas dos variables de estado lleguen a 0 solo se producirán células susceptibles, aunque en la vida real se quisiera ver este caso donde no hay células infectadas ni virus en el cuerpo de una persona, este caso propuesto por el modelo es inútil ya que sucede cuando inicialmente mueren todas las células sanas, esto no sucede en la practica en la practica y no toma en cuenta la recuperación de células infectadas.

El modelo linealizado muestra ser representativo del modelo no lineal original puesto que sigue funcionando bajo la bifurcación en el valor $u(s) = 0,11108$ y además muestra un comportamiento similar en ambos casos con un error no muy alto tomando en cuenta las magnitudes con las que trabaja el sistema para las variables de estado sin embargo para el caso donde hay convergencia hacia el punto de equilibrio $\left(\frac{c\delta}{\beta p}, \frac{\beta p\lambda - c\delta\rho}{\beta\delta p}, \frac{\beta p\lambda - c\delta\rho}{\beta c\delta}\right)$ hay un mayor error absoluto que proporcional a la magnitud de las salidas sigue siendo aceptable.

4.3. Control teórico

A partir de los autovalores de la matriz A se confirma que el comportamiento del sistema es estable y se equilibra en algún punto ya que todos son negativos y A es la representación lineal del sistema no lineal, además se valida la matriz hallada por linmod ya que el reemplazo del jacobiano tiene los mismos valores, por ultimo tomando los valores $B = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$ y $C = B^T$ podemos analizar el problema como un modelo SISO (single input single output) para realizar el proceso de Routh Hurwitz donde se revisa solo la salida directa e inmediatamente afectada por la entrada λ .

El arreglo de Routh Hurwitz es tal que se obtiene que los posibles valores de un controlador proporcional k son los mayores a $-4,5009$ para que se mantenga estable el modelo, con lo cual al momento de aplicarle un controlador de este tipo se debe tomar en cuenta este intervalo de estabilidad para el análisis del modelo.

4.4. Control aplicado

El controlador aplicado al modelo SISO logra mantener y estabilizar el sistema con el valor de k hallado por el arreglo de Routh-Hurwitz a pesar de que se afecte la entrada con múltiples tipos de perturbaciones, sin embargo es posible que para perturbaciones mas extremas la entrada llegue al punto de bifurcación y no se pueda llevar

el sistema al estado deseado, por otro lado el control para el sistema MIMO muestra ser robusto con respecto a todas las mismas perturbaciones en la entrada y con respecto a todas las variables de estado.

4.5. Análisis de sensibilidad e incertidumbre

El análisis de sensibilidad en el modelo sin control muestra como las tres variables que mas afectan a través del tiempo son β , P y c , vemos como estos determinan en gran medida el la cantidad de células susceptibles incluso para el modelo controlado, sin embargo ya que el control afecta directamente esta variable, al momento de hacer el análisis con el modelo controlado MIMO el parámetro β pierde importancia y el parámetro c que representa la muerte de los virones se vuelve con diferencia el parámetro mas importante.

El análisis de incertidumbre del modelo MIMO con control proporcional muestra como la incertidumbre del parámetro β afecta de menor manera a todas las variables de estado en comparación con la incertidumbre que ocasiona en el caso del modelo no controlado, esto es coherente con lo esperado ya que β es la tasa de infección de células susceptibles y ya que el control afecta la cantidad de células nuevas generadas, este parámetro pierde relevancia al momento de variar el sistema. A pesar de que el control disminuya la incertidumbre con respecto a la variable de estado S , este parece aumentar la variación de las otras variables de estado en comparación con el modelo no controlado, esto significa que el controlador proporcional puede no ser tan robusto como se desearía.

Referencias

- [1] Ebola haemorrhagic fever in the republic of congo. *Weekly releases (1997–2007)*, 7(8), 2003.
- [2] *w.h.o. situation report: ebola virus disease 2016*. 2016.
- [3] What is ebola virus disease?, Apr 2021.
- [4] Nykamp DQ. Math insight.
- [5] Sonia Garcia, Daniel Isaac, and Thomas Wester. Analysis and simulation of a mathematical model of ebola virus dynamics in vivo, 2015.
- [6] C. Geffray, A. Gerschenfeld, P. Kudinov, I. Mickus, M. Jeltsov, K. Kööp, D. Grishchenko, and D. Pointer. Verification and validation and uncertainty quantification. *Thermal Hydraulics Aspects of Liquid Metal Cooled Nuclear Reactors*, page 383–405, 2019.
- [7] Sahil Jain, Ekaterina Martynova, Albert Rizvanov, Svetlana Khaiboullina, and Manoj Baranwal. Structural and functional aspects of ebola virus proteins. *Pathogens*, 10(10):1330, 2021.
- [8] Eric M. Leroy, Alain Epelboin, Vital Mondonge, Xavier Pourrut, Jean-Paul Gonzalez, Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, and Pierre Formenty. Human ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in luebo, democratic republic of congo, 2007. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 9(6):723–728, 2009.
- [9] Laura E. Liao, Jonathan Carruthers, Sophie J. Smither, Simon A. Weller, Diane Williamson, Thomas R. Laws, Isabel García-Dorival, Julian Hiscox, Benjamin P. Holder, Catherine A. Beauchemin, and et al. Quantification of ebola virus replication kinetics in vitro. *PLOS Computational Biology*, 16(11), 2020.
- [10] Carlos Mario and Daniel Rojas. Linealización con matlab. *Departamento de Ciencias Matemáticas EAFIT*, 2020.
- [11] Van Kinh Nguyen, Sebastian C. Binder, Alessandro Boianelli, Michael Meyer-Hermann, and Esteban A. Hernandez-Vargas. Ebola virus infection modeling and identifiability problems. *Frontiers in Microbiology*, 6, 2015.
- [12] Edward John Routh. *A treatise on the stability of a given state of motion, particularly steady motion. being the essay to which The adams prize was adjudged in 1877, in the University of Cambridge*. Macmillan and Co., 1877.
- [13] Elizabeth Villota. Mt227 formas canónicas.
- [14] Carolin Zitzmann and Lars Kaderali. Mathematical analysis of viral replication dynamics and antiviral treatment strategies: From basic models to age-based multi-scale modeling. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2018.