

CONTROL ÓPTIMO DE ORDEN FRACCIONARIO
PARA UN MODELO DE EFICACIA DEL
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CON
PRESENCIA DE VIH/SIDA Y DIABETES

FRACTIONAL-ORDER OPTIMAL CONTROL FOR A
MODEL OF TUBERCULOSIS TREATMENT
EFFICACY IN THE PRESENCE OF HIV/AIDS AND
DIABETES

ERICK DELGADO-MOYA* ALAIN PIETRUS†

*Received: 26/Apr/2022; Revised: 25/May/2022;
Accepted: 22/Jun/2022*

Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



*University of São Paulo, IME-Rua do Matão, 1010 CEP 05508-090 São Paulo, Brazil.
E-Mail: erickdelgadamoya@gmail.com

†University of Antilles, Department of Mathematics and Computer Sciences, LAMIA
(EA4540), Pointre-à-Pitre, Guadeloupe, France. E-Mail: alain.pietrus@univ-antilles.fr

Resumen

En este trabajo, aprovechando las ventajas del uso de las derivadas de orden fraccionario en el sentido de Caputo, presentamos un estudio de control óptimo de la eficacia del tratamiento de la tuberculosis (TB) en presencia del VIH/SIDA y la diabetes. El modelo matemático que es controlado se encuentra en [17] y estudia la relación entre la tuberculosis, el VIH/SIDA y la diabetes con respecto a la eficacia del tratamiento y diferencia en tuberculosis multirresistente (TB-MDR), y tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR). La definición de los controles se centra en evitar la reinfección/reactivación, la TB-MDR y la TB-XDR en las diferentes subpoblaciones (TB únicamente, TB-VIH/SIDA y TB-Diabetes). El modelo dividido en subpoblaciones nos permite diferenciar los comportamientos de la transmisión y la resistencia y evaluar los diferentes costos en la aplicación de los controles. Realizamos simulaciones computacionales con datos de la literatura para estudiar nuestro problema de control en un escenario específico. Exploramos el comportamiento del número básico de reproducción variando la tasa de contacto efectivo y los parámetros asociados a la resistencia para diferentes valores de α (orden fraccional). Estudiamos diferentes estrategias de control basadas en la activación de los controles y encontramos que la más efectiva es cuando activamos todos los controles. Con esta estrategia, reducimos el número de casos resistentes, principalmente en la TB-XDR en diabéticos que tiene un fuerte impacto en la dinámica de resistencia y transmisión de la tuberculosis. Además, esta estrategia evita el crecimiento futuro del número de casos resistentes.

Palabras clave: diabetes; VIH/SIDA; derivadas fraccionarias en el sentido de Caputo; problema de control óptimo; tuberculosis.

Abstract

In this paper, taking advantage of the use of fractional order derivatives in the Caputo sense, we present a study of optimal control of tuberculosis (TB) treatment efficacy in the presence of HIV/AIDS and diabetes. The mathematical model to which control is applied is found in [17] and studies the relationship between TB, HIV/AIDS and diabetes with respect to treatment efficacy and differentiates into multidrug-resistant TB (MDR-TB), and extensively drug-resistant TB (XDR-TB). The definition of controls focuses on avoiding reinfection/reactivation, MDR-TB and XDR-TB in the different subpopulations (TB only, TB-HIV/AIDS and TB-Diabetes). The model which is divided into subpopulations allows us to differentiate transmission and resistance behaviors and to evaluate the different costs in the application of controls. We performed computational simulations with literature data to study our control problem in a specific scenario. We explored the behavior of the basic reproduction number by varying

the effective contact rate and the parameters associated with the resistance for different values of α (fractional order). We studied different control strategies based on the activation of the controls and found that the most effective is when we activate all the controls. With this strategy, we reduce the number of resistant cases, mainly in XDR-TB in diabetics which has a strong impact on the dynamics of TB resistance and transmission. In addition, this strategy avoids future growth in the number of resistant cases.

Keywords: diabetes; HIV/AIDS; fractional derivatives in the Caputo sense; optimal control problem; tuberculosis.

Mathematics Subject Classification: 35F21, 26A33, 92B05, 92D30.

1 Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana crónica causada por la *Mycobacterium TB*. La bacteria se libera en el aire por un portador con TB activa al toser, estornudar o hablar. El mayor número de pacientes con TB son asintomáticos, en este caso, se denomina TB latente y no constituye un riesgo de transmisión. Una característica importante de esta enfermedad es que todos los tuberculosos no son igualmente infecciosos [18, 16].

Los tratamientos de la tuberculosis se basan principalmente en el uso de antibióticos y tenemos dos líneas de tratamiento principalmente. Entre los fármacos incluidos en la primera línea de tratamiento están la rifampicina (RIF), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) y estreptomina (SM). La amikacina (AMK), kanamicina (KAN), capreomicina (CAP), cicloserina (CS)/ terizidona (LEV), ofloxacina (OFX), moxifloxacina (MOX), levofloxacina, etionamida (ETH)/ protionamida (PTH), el ácido p-aminosalicílico (PAS) están en la segunda línea de tratamiento [35].

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) es causada por la resistencia al menos a la isoniazida y a la rifampicina, los principales fármacos utilizados para tratar la tuberculosis. La tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) es un tipo de tuberculosis multirresistente que es resistente a la isoniazida y a la rifampicina, además de a cualquier fluoroquinolona (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y ciprofloxacina) y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de la segunda línea (amikacina, kanamicina, capreomicina) [50, 35, 22].

Un total de 1.5 millones de personas murieron de tuberculosis en 2020, incluidas 214000 personas con VIH/SIDA. La tuberculosis es la 13^a causa de muerte en el mundo. Se estima que 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis en todo el mundo en 2020 y que se han salvado 66 millones de

vidas gracias al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis entre 2000 y 2020. Sólo una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente accedió al tratamiento en 2020 [51]. La transmisión de la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente tienen un fuerte impacto en la población y es un problema actual para los sistemas sanitarios de los países.

La reinfección o reactivación está vinculada al estado inmunitario del paciente y tiene en cuenta el comportamiento de la prevalencia de la enfermedad; en el caso del VIH/SIDA, cuanto mayor es la prevalencia, mayor es la incidencia de la tuberculosis. En la actualidad, varios estudios han demostrado que pueden detectarse múltiples genotipos mediante el muestreo de sitios respiratorios y extrapulmonares en individuos seropositivos. La tuberculosis de reactivación puede producirse si el sistema inmunitario del paciente está debilitado y no puede contener a las bacterias latentes. Las bacterias se activan entonces; sobrecargan el sistema inmunitario y hacen que la persona enferme de tuberculosis [32].

El impacto que tiene el VIH/SIDA en la patogénesis de la TB es evidente. La infección por el VIH/SIDA desempeña un papel importante en el aumento de la probabilidad de desarrollar la enfermedad de la tuberculosis, y aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis (tuberculosis post-primaria). El riesgo de muerte en las personas coinfectadas por la TB y el VIH/SIDA es el doble que el de las personas infectadas por el VIH sin TB. El riesgo de progresión a lo largo de la vida de la tuberculosis latente a la activa en personas seropositivas se estima en un 5-10% [44].

La diabetes representa un importante factor de riesgo para las enfermedades respiratorias. Aumenta el riesgo de tuberculosis de 1.5 a 7.8 veces y el riesgo relativo de tuberculosis entre los pacientes con diabetes es de 3.11 [34, 43, 27, 16]. El régimen de tratamiento de la tuberculosis para los diabéticos es el mismo que para la población general, pero la diabetes puede afectar la eficacia de los fármacos de la primera línea contra la tuberculosis, en particular el uso de rifampicina [34, 4, 16]. La TB puede desarrollar una intolerancia a la glucosa (IGT) en los pacientes. Una vez finalizado con éxito el tratamiento de la TB, la IGT se normaliza, pero sigue siendo un importante factor de riesgo para el desarrollo futuro de la diabetes [36, 6, 16].

Los factores metabólicos relacionados con el VIH/SIDA, y con la terapia antirretroviral, pueden aumentar la incidencia de la diabetes con el tiempo. Los fármacos contra el VIH pueden contribuir al riesgo de diabetes. Entre ellos se encuentran los antiguos inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina, estavudina y didanosina) y los inhibidores de la proteasa (indinavir y lopinavir).

Se está estudiando la posibilidad de que el aumento de peso pueda aumentar el riesgo de desarrollar diabetes. Algunos tratamientos actuales, como los inhibidores de la integrasa (dolutegravir y bictegravir, raltegravir y elvitegravir), se han asociado al aumento de peso, aunque las razones siguen sin estar claras [7].

Las relaciones presentadas anteriormente entre la tuberculosis, el VIH/SIDA y la diabetes se consideran en el modelo que forma parte del problema de control que presentamos y se encuentra en [17]. La construcción de este modelo nos permite tener una dinámica donde las tres enfermedades se relacionan centrándose en el tratamiento de la tuberculosis y diferencia en tuberculosis multirresistente (TB-MDR), y tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR).

El uso de las derivadas de orden fraccionario en los problema de control óptimo en las epidemias ha aumentado en las últimas décadas, debido a las ventajas de este tipo de modelado. Por ejemplo, Bashir y Bilgehana [3] basándose en un modelo matemático con derivada de orden fraccionario en el sentido de Caputo para el COVID-19, formularon y resolvieron un problema de control óptimo fraccionario. Sweilam et al. [46] presentaron un nuevo modelo matemático de Coronavirus (2019-nCov) de orden fraccionario con parámetros modificados y problemas de control óptimo para este modelo. Sweilam et al. [47] presentaron un problema de control óptimo con un modelo matemático fraccionario de orden variable (sentido de Caputo) con retardo múltiple para la coinfección de VIH/SIDA y malaria. Sweilam et al. [45] estudiaron el problema de control óptimo para un modelo de infección de tuberculosis (TB) de orden fraccionario en el sentido de Atangana-Baleanu-Caputo (ABC) con la presencia de diabetes y cepas resistentes y presentaron un nuevo esquema numérico para simular un sistema óptimo de orden fraccionario con núcleos Mittag-Leffler. Rosa y Torres [38] formularon y resolvieron un problema de control óptimo fraccionario basado en un modelo matemático de orden fraccionario de Caputo para la transmisión de la tuberculosis presentado en [52]. Elal et al. [1] utilizaron dos métodos numéricos para estudiar el problema de control óptimo fraccionario no lineal para un modelo del VIH. Wang et al. [49] analizaron y diseñaron una estrategia de control óptimo para un modelo de la epidemia de VIH/SIDA con derivadas de orden fraccionario en el sentido de Caputo-Fabrizio. Kieri y Jafari [29] presentaron un modelo fraccionario para el VIH/SIDA con tratamiento e incorporan tres esfuerzos de control (uso efectivo de preservativos, tratamiento ART y control de cambios de comportamiento) y estudiaron el problema de control óptimo para diferentes valores de α (orden fraccionario).

El objetivo de este trabajo es presentar y resolver el problema de control óptimo de un modelo matemático de resistencia al tratamiento de la tuberculo-

sis en presencia del VIH/SIDA y la diabetes. La novedad de este trabajo está en el uso de un modelo que divide en casos con VIH/SIDA, diabéticos y los que no padecen de esas enfermedades centrado en el tratamiento de la TB, la resistencia a los tratamientos es diferenciada y el uso de las derivadas de orden fraccionario aprovechando las ventajas de este tipo de técnica de modelización que proporciona diferentes escenarios para ayudar en la toma de decisiones a las autoridades de salud.

La estructura del documento es la siguiente: capítulo 2 está dedicado a presentar brevemente la teoría matemática utilizada en el trabajo sobre las derivadas de orden fraccionario y los problemas de control óptimo con derivadas de orden fraccionario. Capítulo 3 está destinado a presentar el modelo publicado en [17], definir los controles que son aplicados, incorporarlos al modelo y presentar los resultados matemáticos y epidemiológicos básicos como existencia y unicidad de la solución, región biológicamente factible y el número de reproducción básico. Capítulo 4 está dirigido a presentar el problema de control óptimo y demostrar sus propiedades usando como base el principio del máximo de Pontryagin. Capítulo 5 presenta las simulaciones computacionales, estudiando un escenario específico y capítulo 6 expone las conclusiones del trabajo.

2 Resultados teóricos

Las siguientes definiciones se utilizan para formular y estudiar el problema de control óptimo de orden fraccionario.

Suponemos que $\alpha \in \mathbb{R}_*^+$, $b > 0$, $f \in AC^n[a, b]$, y $n = [\alpha]$ donde $AC^n[a, b]$ es el conjunto de funciones con derivada de orden $n - 1$ absolutamente continua en $[a, b]$ y $[\alpha]$ es la parte entera de α . Definimos la integral fraccionaria izquierda y derecha de Riemann-Louville para $f : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$, $\alpha > 0$ como:

$${}_a\mathbb{I}_t^\alpha f(t) := \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t \frac{f(s)ds}{(t-s)^{1-\alpha}}, \quad (\text{Izquierda}) \quad (1)$$

$${}_t\mathbb{I}_b^\alpha f(t) := \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_t^b \frac{f(s)ds}{(s-t)^{1-\alpha}}. \quad (\text{Derecha}) \quad (2)$$

Nota: Definimos $\mathbb{I}_t^\alpha f(t) = {}_0\mathbb{I}_t^\alpha f(t)$.

Las derivadas fraccionarias izquierda y derecha de Riemann-Liouville se definen como [9, 29]:

$${}_a\mathbf{D}_t^\alpha f(t) = \frac{d^n}{dt^n} \left(\frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t (t-s)^{n-\alpha-1} f(s)ds \right), \quad (\text{Izquierda}) \quad (3)$$

$${}_t\mathbf{D}_b^\alpha f(t) = \frac{d^n}{dt^n} \left(\frac{(-1)^n}{\Gamma(n-\alpha)} \int_t^b (s-t)^{n-\alpha-1} f(s) ds \right). \quad (\text{Derecha}) \quad (4)$$

Nota: Definimos $\mathbf{D}_t^\alpha f(t) = {}_0\mathbf{D}_t^\alpha f(t)$.

Las derivadas fraccionarias izquierda y derecha de Caputo son dadas por [9, 29]:

$${}_a^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t (t-s)^{n-1-\alpha} f^n(s) ds, \quad (\text{Izquierda}) \quad (5)$$

$${}_t^c\mathbb{D}_b^\alpha f(t) = \frac{(-1)^n}{\Gamma(n-\alpha)} \int_t^b (s-t)^{n-1-\alpha} f^n(s) ds. \quad (\text{Derecha}) \quad (6)$$

Nota: Definimos ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t) = {}_0^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t)$.

Las derivadas de Riemann-Liouville y de Caputo están relacionadas por las siguientes fórmulas [29]:

$${}_a\mathbf{D}_t^\alpha f(t) = {}_a^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t) + \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f^{(k)}(a)}{\Gamma(k+1-\alpha)} (t-a)^{k-\alpha}, \quad (7)$$

$${}_t\mathbf{D}_b^\alpha f(t) = {}_t^c\mathbb{D}_b^\alpha f(t) + \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f^{(k)}(b)}{\Gamma(k+1-\alpha)} (t-b)^{k-\alpha}. \quad (8)$$

Los modelos clásicos de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomas no tienen memoria, porque su solución no depende del instante anterior. Dado un valor inicial, la solución está determinada de forma única para cualquier punto del dominio. En general, esta afirmación no es cierta para las ecuaciones diferenciales fraccionarias. Una forma de introducir el efecto memoria en los modelos matemáticos es cambiar el orden de la derivada de un modelo clásico para que no sea un número entero [39, 12]. Los autores de [12] estudian el efecto de la memoria en las ecuaciones diferenciales de orden fraccionario.

Ahora, presentaremos una formulación general del problema de control óptimo de orden fraccionario (FOCP) y obtendremos las condiciones necesarias para la optimalidad del FOCP. Encontrar el control óptimo $u(t)$ que minimiza el funcional J se define como:

$$J(u) = \int_0^b f(t, x, u) dt, \quad (9)$$

sujeto al modelo con control

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha x(t) = g(t, x, u), \quad (10)$$

con condición inicial

$$x(0) = x_I, \quad (11)$$

donde $x(t)$ y $u(t)$ son las variables de estado y de control respectivamente, f y g son funciones diferenciales y $0 < \alpha \leq 1$.

Teorema 1 Si $f(x, u)$ es un minimizador de (9) que satisface la restricción (10) y la condición de contorno (11), entonces existe una función $\lambda \in \mathbb{C}^1[0, b]$ tal que la tripleta (x, u, λ) satisface:

1. los sistemas de estado y de co-estado

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha x(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (12)$$

$${}^c\mathbb{D}_b^\alpha \lambda(t) = \frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (13)$$

2. la condición estacionaria

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = 0, \quad (14)$$

3. y la condición de transversalidad

$${}^t\mathbb{I}_b^{1-\alpha} \lambda|_{t=b} = \lambda(b) = 0, \quad (15)$$

donde el Hamiltoniano H es definido por

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda \cdot g(t, x, u). \quad (16)$$

Este teorema y su demostración se encuentran en [29].

Lema 1 Las siguientes ecuaciones son equivalentes:

$${}^c\mathbb{D}_b^\alpha \lambda(t) = \frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (17)$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda(b-t) = \frac{\partial H}{\partial x}(b-t, x(b-t), u(b-t), \lambda(b-t)), \quad (18)$$

donde $\alpha \in (0, 1]$.

La prueba del lema 1 se encuentra en [29] y podemos encontrar aplicaciones de este lema en [29, 49].

3 Construcción del modelo y sus controles

El modelo utilizado para nuestro estudio de control se encuentra en [17]. Este modelo es definido con derivada de orden fraccionario en el sentido de Caputo y estudia la transmisión de la TB y la resistencia al tratamiento con la influencia del VIH/SIDA y la diabetes y diferencia la resistencia al tratamiento de TB en TB-MDR y la TB-XDR.

El modelo tiene 18 compartimientos que son: no infectados de tuberculosis, (S_T, S_H, S_D) , latentes, (E_T, E_H, E_D) , sensibles al tratamiento de la TB $(I_{T_1}, I_{H_1}, I_{D_1})$, infectados TB-MDR $(I_{T_2}, I_{H_2}, I_{D_2})$, infectados TB-XDR $(I_{T_3}, I_{H_3}, I_{D_3})$ y recuperados de TB (R_T, R_H, R_D) donde los subíndices T representan los los casos que no padecen de VIH/SIDA y/o diabetes, H los casos VIH/SIDA y D los diabéticos.

Definimos M_T, M_H y M_D como las tasas de reclutamiento. La tasa de adquisición de diabetes por el uso del tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH positivos es α_{HD} , la tasa que está relacionada con el contagio del VIH (transmisión sexual o de otro tipo) y la relacionada con el desarrollo de la diabetes son α_H y α_D respectivamente.

La tasa de infección por tuberculosis se define como

$$\lambda = \alpha^* \frac{I_{T_1} + I_{T_2} + I_{T_3} + \epsilon_H(I_{H_1} + I_{H_2} + I_{H_3}) + \epsilon_D(I_{D_1} + I_{D_2} + I_{D_3})}{N}, \tag{19}$$

donde α^* es la tasa de contacto efectiva y N es la población total ($N = S_T + S_H + S_D + E_T + E_H + E_D + I_{T_1} + I_{H_1} + I_{D_1} + I_{T_2} + I_{H_2} + I_{D_2} + I_{T_3} + I_{H_3} + I_{D_3} + R_T + R_H + R_D$). Los parámetros ϵ_H , y ϵ_D son parámetros de modificación, asociados a la infectividad en pacientes con VIH/SIDA y diabéticos. La tasa de mortalidad natural μ es la misma en cualquier compartimientos. La tasas de mortalidad asociada al VIH/SIDA y a la diabetes son μ_H y μ_D respectivamente. El parámetro η se define como la tasa natural de progresión de la tuberculosis y β^* representa la proporción de casos de tuberculosis activa que son resistentes. Los parámetros ω_H, ω_D , estan asociados a la transmisión de la tuberculosis en los compartimientos con VIH/SIDA y diabetes con $\omega_H, \omega_D > 1$. Suponemos que los tuberculosos recuperados $R_j, j = T, D, H$, adquieren una inmunidad parcial, de modo que desde el compartimientos recuperado (los casos que se recuperan) entran en el compartimientos latente con un parámetro asociado a la reinfección y reactivación de la tuberculosis β'_1 con $\beta'_1 \leq 1$. Definimos ϵ_H^* , y ϵ_D^* como los parámetros de modificación asociada a la resistencia al tratamiento de la tuberculosis en el VIH/SIDA y los diabéticos. Los parámetros de modificaciones t_D y t_H estan asociados a la diabetes o a la infección por el VIH en los compartimientos en los que hay una

infección tuberculosa activa. Definimos la muerte por tuberculosis con una tasa d_T , las muertes por la combinación de tuberculosis y VIH/SIDA con una tasa d_{TH} y las muertes por la combinación de tuberculosis y diabetes con una tasa d_{TD} . Suponemos que $d_{TD} \geq d_T$ y $d_{TH} \geq d_T$ ya que la diabetes y el VIH/SIDA son enfermedades que inducen mayor número de muertes cuando se combinan con la TB y suponemos la muerte por TB después del uso del tratamiento. Las tasas l_T, l_H y l_D representan los casos que serán TB-MDR (primera resistencia). Las expresiones $(1 - p_T)\eta$, $(1 - p_H)\epsilon_H^*\eta$ y $(1 - p_D)\epsilon_D^*\eta$, son los casos que en una primera infección van a ser TB-MDR y $p_T\eta$, $p_H\epsilon_H^*\eta$ y $p_D\epsilon_D^*\eta$ son los casos que van a ser TB-XDR en una primera infección. El parámetro de modificación t_{HD} se asocia con la combinación de la terapia antirretroviral y el tratamiento de la tuberculosis y la posibilidad de desarrollar diabetes. Los parámetros η_{11} , η_{12} y η_{13} están asociados a la recuperación tras ser TB sensible al tratamiento, m_T , m_H y m_D son las tasas de recuperación tras ser TB-MDR y η_{11}^* , η_{12}^* y η_{13}^* son las tasas de recuperación tras ser TB-XDR. Los t'_j , $j = T, H, D$, son parámetros de modificación asociados a las muertes por TB, a la muerte por la combinación TB y VIH/SIDA y a la combinación TB y Diabetes después de ser TB-MDR y TB-XDR respectivamente. Suponemos que $\eta_{1l} > \eta_{1l}^*$ y $m_j > \eta_{1l}^*$ para $l = 1, 2, 3$, $j = T, H, D$.

El operador de la derivada fraccionaria ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha$ tiene una dimensión α , entonces en el lado derecho del modelo (20) todos los parámetros tendrán una dimensión de potencia α excepto los parámetros de modificación [21]. El Cuadro 1 muestra las variables y los parámetros del modelo que tienen dimensión año⁻¹.

Los controles que proponemos se basan en la reactivación/reinfección, TB-MDR y TB-XDR. Los controles sobre las resistencias se diferencian por subpoblaciones y por tipo de resistencia ya que la construcción del modelo dinámico lo permite. La definición de los controles fue discutida con los epidemiólogos para este estudio y pretende tener en cuenta las características del modelo y de las enfermedades consideradas en la dinámica y se definen de la siguiente manera:

- $u_0(t)$ (control sobre la reinfección/reactivación)- se refiere a la preparación de los pacientes que se recuperan de la TB para evitar la posible reinfección o reactivación de la bacteria, programando consultas médicas y pruebas de laboratorio periódicamente. Controlar la entrada de nuevos genotipos de TB en la población. También, informar a los pacientes de cómo mantener un sistema inmune activo, especialmente a los pacientes inmunocomprometidos (VIH/SIDA) con la adherencia al tratamiento antirretroviral, la estimulación de una buena dieta (saludable), el ejercicio físico, entre otros.

Cuadro 1: Variables y parámetros del modelo (20).

Variable	Descripción
S_T, S_H, S_D	No infectados de tuberculosis
E_T, E_H, E_D	Latentes
I_{T1}, I_{H1}, I_{D1}	Sensibles al tratamiento de la tuberculosis
I_{T2}, I_{H2}, I_{D2}	Infectados TB-MDR
I_{T3}, I_{H3}, I_{D3}	Infectados TB-XDR
R_T, R_H, R_D	Recuperados de TB
Parámetro	Descripción
M_T, M_H, M_D	Tasas de reclutamiento
α^*	Tasa de contacto efectivo para la infección de tuberculosis
α_D	Tasa de adquisición de diabetes
α_H	Tasa de adquisición de VIH/SIDA
α_{HD}	Tasa de desarrollo de la diabetes por uso de la terapia del VIH/SIDA
$\omega_H, \omega_D, \epsilon_H, \epsilon_D$	Parámetros de modificación
μ	Tasa de muerte natural
η	Tasa natural de progresión a TB activa
$t_H, t_D, t_{HD}, t_T^*, t_H^*, t_D^*$	Parámetros de modificación
t'_T, t'_H, t'_D	Parámetros de modificación
$\epsilon_H^*, \epsilon_D^*, \beta_1$	Parámetros de modificación
l_T, l_H, l_D	Tasas de desarrollo de la tuberculosis resistente
d_T	Tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis
d_{TH}	Tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis y el VIH/SIDA
d_{TD}	Tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis y la diabetes
μ_T, μ_H	Tasa de mortalidad por VIH/SIDA y diabetes, respectivamente
m_T, m_H, m_D	Tasas de recuperación de la TB-MDR
β^*	Proporción de casos de tuberculosis activa que son resistentes
$\eta_{11}, \eta_{12}, \eta_{13}$	Tasas de recuperación de la tuberculosis sensible a los medicamentos
$\eta_{14}, \eta_{15}, \eta_{16}$	Tasas de desarrollo de la TB-XDR después de ser TB-MDR
$\eta_{11}^*, \eta_{12}^*, \eta_{13}^*$	Tasas de recuperación de la tuberculosis TB-XDR
p_T, p_H, p_D	Tasas relacionadas con el desarrollo de la TB-XDR

- $u_{11}(t)$ (control para los compartimientos de TB unicamente)- esto incluye la protección respiratoria personal, programas educativos para la salud pública y actividades que aseguren la finalización del tratamiento para reducir la recaída después del tratamiento. Los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR deben ser controlados para garantizar la finalización del tratamiento. De lo contrario, la TB-MDR puede volverse TB-XDR. Como parte de este control, es necesario comprobar los niveles de glucosa en sangre y hacer pruebas de VIH para determinar si la persona es diabética y/o seropositiva.
- $u_{12}(t)$ (control de los pacientes con VIH/SIDA)- el control se basará en el seguimiento clínico (suponemos que todos los casos están diagnosticados), y consideramos que todos los casos están utilizando la terapia antirretroviral y tienen un seguimiento de su recuento de CD4 y de la carga viral. En particular, desde el inicio del tratamiento de la tuberculosis, el retorno del paciente debe producirse en un máximo de 15 días. Consultas mensuales hasta el final del tratamiento de la TB. Consultas por parte de otros miembros del equipo multiprofesional, con el objetivo de promover la adherencia al tratamiento, identificando las interurrencias que puedan interferir con el uso correcto de los medicamentos para la TB y los antirretrovirales. Otro elemento importante es comprobar los niveles de glucosa en la sangre y determinar si la persona es diabética.
- $u_{13}(t)$ (control de los pacientes diabéticos)- el control se centra en el seguimiento de los parámetros glucémicos a lo largo del tratamiento de la TB, y en promover la adherencia al tratamiento, identificando las interurrencias que puedan interferir con la eficacia del tratamiento de la TB. Consultas médicas periódicas hasta el final del tratamiento de la TB. Otro factor importante es hacer pruebas de VIH para controlar las salidas de esta subpoblación.

En particular, $u_{11}(t)$ es el control en la entrada a los compartimientos I_{T_2} , I_{T_3} , $u_{12}(t)$ es el control en la entrada a los compartimientos I_{H_2} , I_{H_3} , $u_{13}(t)$ es el control en la entrada al compartimientos I_{D_2} , I_{D_3} , $u_0(t)$ es el control en la entrada a los compartimientos E_T , E_H y E_D por reinfección o reactivación y $(1 - u_0)$, $(1 - u_{11})$, $(1 - u_{12})$ y $(1 - u_{13})$ representan el esfuerzo que evita el fracaso del control. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del modelo.

Entonces, la eficacia del tratamiento de la tuberculosis con la presencia del VIH/SIDA y la diabetes utilizando la derivada fraccionaria en el sentido de

Caputo con controles se define por:

$$\begin{aligned}
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_T &= f_1^\alpha = M_T^\alpha - (\mu^\alpha + \alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \lambda^\alpha)S_T, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_H &= f_2^\alpha = M_H^\alpha + \alpha_H^\alpha(S_T + S_D) - (\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + \omega_H\lambda^\alpha)S_H, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_D &= f_3^\alpha = M_D^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha S_H + \alpha_D^\alpha S_T - (\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + \omega_D\lambda^\alpha)S_D, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_T &= f_4^\alpha = \lambda^\alpha(S_T + (1 - u_0)\beta_1' R_T) - (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \eta^\alpha)E_T, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_H &= f_5^\alpha = \omega_H\lambda^\alpha(S_H + (1 - u_0)\beta_1' R_H) + \alpha_H^\alpha(E_T + E_D) - \\
 &\quad (\epsilon_H^*\eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha)E_H, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_D &= f_6^\alpha = \omega_D\lambda^\alpha(S_D + (1 - u_0)\beta_1' R_D) + \alpha_{HD}^\alpha E_H + \alpha_D^\alpha E_T - \\
 &\quad (\alpha_H^\alpha + \epsilon_D^*\eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha)E_D, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_1} &= f_7^\alpha = (1 - (\beta^*)^\alpha)\eta^\alpha E_T - ((1 - u_{11})l_T^\alpha + t_D\alpha_D^\alpha + t_H\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \\
 &\quad d_T^\alpha + \eta_{11}^\alpha)I_{T_1}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_2} &= f_8^\alpha = (1 - p_T^\alpha)(\beta^*)^\alpha\eta^\alpha E_T + (1 - u_{11})l_T^\alpha I_{T_1} - (t_D\alpha_D^\alpha + t_H\alpha_H^\alpha + \\
 &\quad m_T^\alpha + \mu^\alpha + t_T'd_T^\alpha + (1 - u_{11})\eta_{14}^\alpha)I_{T_2}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_1} &= f_9^\alpha = t_H\alpha_H^\alpha(I_{T_1} + I_{D_1}) + (1 - (\beta^*)^\alpha)\epsilon_H^*\eta^\alpha E_H - ((1 - u_{12})l_H^\alpha + \\
 &\quad \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + d_{TH}^\alpha + \eta_{12}^\alpha + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha)I_{H_1}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_2} &= f_{10}^\alpha = t_H\alpha_H^\alpha(I_{T_2} + I_{D_2}) + (1 - p_H^\alpha)\epsilon_H^*(\beta^*)^\alpha\eta^\alpha E_H + \\
 &\quad (1 - u_{12})l_H^\alpha I_{H_1} - (m_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H'd_{TH}^\alpha + \\
 &\quad (1 - u_{12})\eta_{15}^\alpha + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha)I_{H_2}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_1} &= f_{11}^\alpha = t_D\alpha_D^\alpha I_{T_1} + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha I_{H_1} + (1 - (\beta^*)^\alpha)\epsilon_D^*\eta^\alpha E_D - \\
 &\quad ((1 - u_{13})l_D^\alpha + t_H\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + d_{TD}^\alpha + \eta_{13}^\alpha)I_{D_1}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_2} &= f_{12}^\alpha = t_D\alpha_D^\alpha I_{T_2} + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha I_{H_2} + (1 - p_D^\alpha)\epsilon_D^*(\beta^*)^\alpha\eta^\alpha E_D + \\
 &\quad (1 - u_{13})l_D^\alpha I_{D_1} - (m_D^\alpha + t_H\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + \\
 &\quad t_D'd_{TD}^\alpha + (1 - u_{13})\eta_{16}^\alpha)I_{D_2}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_3} &= f_{13}^\alpha = p_T^\alpha(\beta^*)^\alpha\eta^\alpha E_T + (1 - u_{11})\eta_{14}^\alpha I_{T_2} - ((\eta_{11}^*)^\alpha + t_D\alpha_D^\alpha + t_H\alpha_H^\alpha + \\
 &\quad \mu^\alpha + t_T'd_T^\alpha)I_{T_3}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_3} &= f_{14}^\alpha = p_H^\alpha(\beta^*)^\alpha\epsilon_H^*\eta^\alpha E_H + (1 - u_{12})\eta_{15}^\alpha I_{H_2} + t_H\alpha_H^\alpha(I_{T_3} + I_{D_3}) - \\
 &\quad ((\eta_{12}^*)^\alpha + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H'd_{TH}^\alpha)I_{H_3}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_3} &= f_{15}^\alpha = p_D^\alpha(\beta^*)^\alpha\epsilon_D^*\eta^\alpha E_D + (1 - u_{13})\eta_{16}^\alpha I_{D_2} + t_{HD}\alpha_{HD}^\alpha I_{H_3} + t_D\alpha_D^\alpha I_{T_3} - \\
 &\quad (t_H\alpha_H^\alpha + (\eta_{13}^*)^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + t_D'd_{TD}^\alpha)I_{D_3}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_T &= f_{16}^\alpha = m_T^\alpha I_{T_2} + \eta_{11}^\alpha I_{T_1} + (\eta_{11}^*)^\alpha I_{T_3} - (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + (1 - u_0)\beta_1'\lambda^\alpha)R_T, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_H &= f_{17}^\alpha = m_H^\alpha I_{H_2} + \eta_{12}^\alpha I_{H_1} + (\eta_{12}^*)^\alpha I_{H_3} + \alpha_H^\alpha(R_T + R_D) - (\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \\
 &\quad \mu_H^\alpha + (1 - u_0)\beta_1'\omega_H\lambda^\alpha)R_H, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_D &= f_{18}^\alpha = m_D^\alpha I_{D_2} + \eta_{13}^\alpha I_{D_1} + (\eta_{13}^*)^\alpha I_{D_3} + \alpha_D^\alpha R_T + \alpha_{HD}^\alpha R_H - (\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \\
 &\quad \mu_D^\alpha + (1 - u_0)\beta_1'\omega_D\lambda^\alpha)R_D, \tag{20}
 \end{aligned}$$

donde

$$\lambda^\alpha = \frac{(\alpha^*)^\alpha (I_{T_1} + I_{T_2} + I_{T_3} + \epsilon_H(I_{H_1} + I_{H_2} + I_{H_3}) + \epsilon_D(I_{D_1} + I_{D_2} + I_{D_3}))}{N},$$

con condición inicial:

$S_T(0) > 0, S_H(0) > 0, S_D(0) > 0, E_T(0) > 0, E_H(0) > 0, E_D(0) > 0,$
 $I_{T_1}(0) > 0, I_{T_2}(0) > 0, I_{H_1}(0) > 0, I_{H_2}(0) > 0, I_{D_1}(0) > 0, I_{D_2}(0) > 0,$
 $I_{T_3}(0) > 0, I_{H_3}(0) > 0, I_{D_3}(0) > 0, R_T(0) > 0, R_H(0) > 0, R_D(0) > 0$ y
 $\alpha \in (0, 1]$.

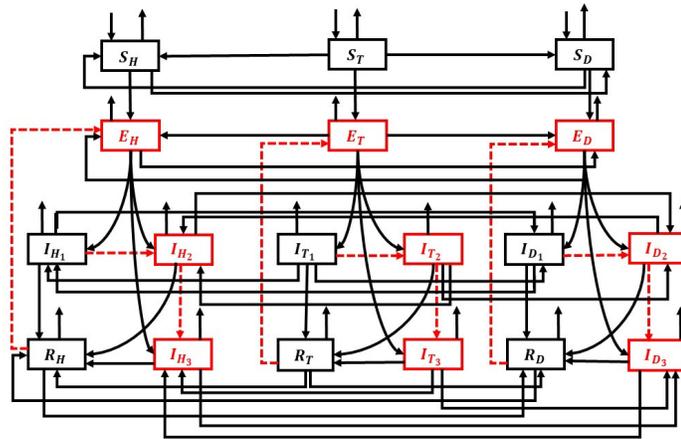


Figura 1: Diagrama de flujo del modelo (20), los compartimentos en rojo son los que se controlan y las flechas discontinuas en rojo son las entradas que se controlan.

Para el modelo (20) sin controles se presentaron y demostraron los resultados asociados a la región biológicamente factible y la existencia de la solución y se encuentran en [17]. Para el modelo (20) con controles obtenemos resultados análogos.

Sea Ω_F el conjunto de las x formadas por tuplas del tipo $(S_T, S_H, S_D, E_T, E_H, E_D, I_{T_1}, I_{T_2}, I_{H_1}, I_{H_2}, I_{D_1}, I_{D_2}, I_{T_3}, I_{H_3}, I_{D_3}, R_T, R_H, R_D)$ tales que cada componente es positiva.

Teorema 2 Existe una única solución $x(t) = (S_T, S_H, S_D, E_T, E_H, E_D, I_{T_1}, I_{T_2}, I_{H_1}, I_{H_2}, I_{D_1}, I_{D_2}, I_{T_3}, I_{H_3}, I_{D_3}, R_T, R_H, R_D)^T$ del modelo (20) para $t \geq 0$ y permanece dentro de Ω_F .

El siguiente lema y corolario se utilizará en la demostración del Teorema y se puede encontrar en [37, 11].

Lema 2 (Teorema del valor medio generalizado) Suponemos que $f \in C[a, b]$ y ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha f \in C[a, b]$, para $\alpha \in (0, 1]$. Entonces, $\forall t \in (a, b]$, con $a \leq \epsilon \leq t$ se tiene

$$f(t) = f(a) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} ({}^c\mathbb{D}_t^\alpha f)(\epsilon)(t - a)^\alpha,$$

donde $\Gamma(\cdot)$ es la función Gamma.

Corolario 1 Consideremos que $f \in C[a, b]$ and ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha f \in C[a, b]$, para $\alpha \in (0, 1]$. Entonces si

- ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t) \geq 0, \forall t \in (a, b)$, entonces $f(t)$ es no-decreciente para cada $t \in [a, b]$,
- ${}^c\mathbb{D}_t^\alpha f(t) \leq 0, \forall t \in (a, b)$, entonces $f(t)$ es no-creciente para cada $t \in [a, b]$.

Demostración. Por el Teorema (3.1) y la Observación (3.2) de [31], tenemos que la solución en $(0, \infty)$ del problema de valor inicial (20) existe y es única. Ahora, vamos a demostrar la positividad de la solución del modelo (20). Para ello, tenemos que demostrar que para cada hiperplano que limita el ortante no negativo, el campo vectorial apunta a Ω_F . Del modelo (20), tenemos:

$$\begin{aligned} {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_T|_{S_T=0} &= M_T^\alpha > 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_H|_{S_H=0} &= M_H^\alpha + \alpha_H^\alpha (S_T + S_D) > 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_D|_{S_D=0} &= M_D^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha S_H + \alpha_D^\alpha S_T > 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_T|_{E_T=0} &= \lambda^\alpha (S_T + (1 - u_0)\beta_1' R_T) \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_H|_{E_H=0} &= \omega_H \lambda^\alpha (S_H + (1 - u_0)\beta_1' R_H) + \alpha_H^\alpha (E_T + E_D) \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_D|_{E_D=0} &= \omega_D \lambda^\alpha (S_D + (1 - u_0)\beta_1' R_D) + \alpha_{HD}^\alpha E_H + \alpha_D^\alpha E_T \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_1}|_{I_{T_1}=0} &= (1 - (\beta^*)^\alpha) \eta^\alpha E_T \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_2}|_{I_{T_2}=0} &= (1 - p_T^\alpha) (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_T + (1 - u_{11}) l_T^\alpha I_{T_1} \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_1}|_{I_{H_1}=0} &= t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_1} + I_{D_1}) + (1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_H^* \eta^\alpha E_H \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_2}|_{I_{H_2}=0} &= t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_2} + I_{D_2}) + (1 - p_H^\alpha) \epsilon_H^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_H + \\ &\quad (1 - u_{12}) l_H^\alpha I_{H_1} \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_1}|_{I_{D_1}=0} &= t_D \alpha_D^\alpha I_{T_1} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_1} + (1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_D^* \eta^\alpha E_D \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_2}|_{I_{D_2}=0} &= t_D \alpha_D^\alpha I_{T_2} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_2} + (1 - p_D^\alpha) \epsilon_D^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_D + \\ &\quad (1 - u_{13}) l_D^\alpha I_{D_1} \geq 0, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_3}|_{I_{T_3}=0} &= p_T (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_T + (1 - u_{11}) \eta_{14}^\alpha I_{T_2} \geq 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_3}|_{I_{H_3}=0} &= p_H^\alpha (\beta^*)^\alpha \epsilon_H^* \eta^\alpha E_H + (1 - u_{12}) \eta_{15}^\alpha I_{H_2} + \\
&\quad t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_3} + I_{D_3}) \geq 0, \\
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_3}|_{I_{D_3}=0} &= p_D^\alpha (\beta^*)^\alpha \epsilon_D^* \eta^\alpha E_D + (1 - u_{13}) \eta_{16}^\alpha I_{D_2} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_3} + \\
&\quad t_D \alpha_D^\alpha I_{T_3} \geq 0, \\
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_T|_{R_T=0} &= m_T^\alpha I_{T_2} + \eta_{11}^\alpha I_{T_1} + (\eta_{11}^*)^\alpha I_{T_3} \geq 0, \\
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_H|_{R_H=0} &= m_H^\alpha I_{H_2} + \eta_{12}^\alpha I_{H_1} + (\eta_{12}^*)^\alpha I_{H_3} + \alpha_H^\alpha (R_T + R_D) \geq 0, \\
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_D|_{R_D=0} &= m_D^\alpha I_{D_2} + \eta_{13}^\alpha I_{D_1} + (\eta_{13}^*)^\alpha I_{D_3} + \alpha_D^\alpha R_T + \alpha_{HD}^\alpha R_H \geq 0.
\end{aligned} \tag{21}$$

Usando el Corolario (1), tenemos que la solución permanecerá en Ω_F . Para el modelo sin controles se puede encontrar una prueba análoga en [17]. ■

Lema 3 *El conjunto cerrado $\Omega^\alpha = \left\{ (S_j, E_j, I_{j_1}, I_{j_2}, I_{j_3}, R_j) \in \mathbb{R}_+^{18}, j = T, H, D : N(t) \leq \frac{M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha}{\mu^\alpha} \right\}$ es positivamente invariante para el modelo (20).*

Demostración. La derivada fraccionaria en el sentido de Caputo de la población total es:

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha N(t) &= {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_T(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_H(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_D(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_T(t) + \\
&\quad {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_H(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_D(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_1}(t) + \\
&\quad {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_2}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_1}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_2}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_1}(t) + \\
&\quad {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_2}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_3}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_3}(t) + \\
&\quad {}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_3}(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_T(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_H(t) + {}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_D(t),
\end{aligned}$$

y tenemos

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha N(t) + \mu^\alpha N(t) \leq M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha. \tag{22}$$

Para continuar con la demostración utilizamos las siguientes definiciones [24, 25, 5].

Definición 1 *La transformada de Laplace de las derivadas fraccionarias de Caputo de la función $\phi(t)$ con orden $\alpha > 0$ se define como:*

$$\mathcal{L}[{}^c\mathbb{D}_t^\alpha \phi(t)] = s^\alpha \phi(s) - \sum_{v=0}^{n-1} \phi^{(v)}(0) s^{\alpha-v-1}. \tag{23}$$

Definición 2 La transformada de Laplace de una función $t^{\alpha_1-1}\mathbb{E}_{\alpha,\alpha_1}(\pm\lambda t^\alpha)$ es definida como

$$\mathcal{L}[t^{\alpha_1-1}\mathbb{E}_{\alpha,\alpha_1}(\pm\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\alpha_1}}{s^\alpha \mp \lambda}, \tag{24}$$

donde $\mathbb{E}_{\alpha,\alpha_1}$ es la función de Mittag-Leffler de dos parametros $\alpha, \alpha_1 > 0$. La función Mittag-Leffler satisface la siguiente ecuación:

$$\mathbb{E}_{\alpha,\alpha_1}(f) = f\mathbb{E}_{\alpha,\alpha+\alpha_1}(f) + \frac{1}{\Gamma(\alpha_1)}. \tag{25}$$

Aplicando la transformada de Laplace a (22), tenemos

$$s^\alpha \phi(N) - s^{\alpha-1} \phi(0) \leq \frac{M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha}{s} - \mu^\alpha \phi(N), \tag{26}$$

que además da

$$\phi(N) \leq \frac{M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha}{s(s^\alpha + \mu^\alpha)} + \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + \mu^\alpha} N(0). \tag{27}$$

Utilizando las ecuaciones (23)-(25), asumimos que $(S_T(0), S_H(0), S_D(0), E_T(0), E_H(0), E_D(0), I_{T_1}(0), I_{T_2}(0), I_{H_1}(0), I_{H_2}(0), I_{D_1}(0), I_{D_2}(0), I_{T_3}(0), I_{H_3}(0), I_{D_3}(0), R_T(0), R_H(0), R_D(0)) \in \mathbb{R}_+^{18}$, entonces

$$N(t) \leq (M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha)t^\alpha \mathbb{E}_{\alpha,\alpha+1}(-\mu^\alpha t^\alpha) + N(0)\mathbb{E}_{\alpha,1}(-\mu^\alpha t^\alpha). \tag{28}$$

Utilizando el comportamiento asintótico de la función Mittag-Leffler, podemos observar que $N(t) \rightarrow \frac{M_T^\alpha + M_H^\alpha + M_D^\alpha}{\mu^\alpha}$ como $t \rightarrow \infty$.

La región Ω^α está bien establecida y todas las soluciones con valores iniciales que pertenecen a Ω^α permanecen en Ω^α para cada tiempo $t > 0$. ■

3.1 Estudio del número básico de reproducción

El número básico de reproducción (\mathfrak{R}_0) es una de las cantidades más importantes en la epidemiología de las enfermedades infecciosas. El \mathfrak{R}_0 se define como el número medio de una infección causada por un individuo infectado, en una población formada sólo por susceptibles. Si $0 < \mathfrak{R}_0 < 1$, la infección se extinguirá a largo plazo. Pero si $\mathfrak{R}_0 > 1$, la infección podrá propagarse en una población. Cuanto más alto sea el \mathfrak{R}_0 , más difícil será controlar la epidemia [20, 19].

El número básico de reproducción para el modelo (20) sin controles se obtiene utilizando la teoría de la matriz de la nueva generación [20, 19] y se encuentra en [17].

Trabajamos con tres subpoblaciones, la subpoblación en el que no tenemos VIH/SIDA ni diabetes (TB unicamente), el subpoblación en la que tenemos TB y VIH/SIDA (TB-VIH/SIDA), y la subpoblación en el que tenemos TB y diabetes (TB-Diabetes).

Los números básicos de reproducción de las subpoblaciones son [17]:

$$\mathfrak{R}_0^{T\alpha} = \frac{(\alpha^*)^\alpha M_T^\alpha ((1 - (\beta^*)^\alpha) \eta^\alpha (k_{13}^\alpha k_{14}^\alpha + l_T^\alpha (k_{14}^\alpha + \eta_{14}^\alpha)) + N_T (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha) k_{11}^\alpha k_{12}^\alpha k_{13}^\alpha k_{14}^\alpha)}{(1 - p_T^\alpha) (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha k_{12}^\alpha (k_{14}^\alpha + \eta_{14}^\alpha) + k_{12}^\alpha k_{13}^\alpha (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha p_T^\alpha} \cdot \frac{N_T (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha) k_{11}^\alpha k_{12}^\alpha k_{13}^\alpha k_{14}^\alpha}{N_T (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha) k_{11}^\alpha k_{12}^\alpha k_{13}^\alpha k_{14}^\alpha}, \quad (29)$$

donde $k_{11}^\alpha = \alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \eta^\alpha + \mu^\alpha$, $k_{12}^\alpha = l_T^\alpha + t_D \alpha_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + d_T^\alpha + \eta_{11}^\alpha$, $k_{13}^\alpha = \mu^\alpha + t_T d_T^\alpha + \eta_{14}^\alpha + m_T^\alpha + t_D \alpha_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha$, y $k_{14}^\alpha = \mu^\alpha + t_T^* d_T^\alpha + (\eta_{11}^*)^\alpha + t_D \alpha_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha$,

$$\mathfrak{R}_0^{H\alpha} = \frac{(\alpha^*)^\alpha \epsilon_H \omega_H M_H^\alpha ((1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_H^* \eta^\alpha (k_{23}^\alpha k_{24}^\alpha + l_H^\alpha (k_{24}^\alpha + \eta_{15}^\alpha)) + N_H (\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha) k_{21}^\alpha k_{22}^\alpha k_{23}^\alpha k_{24}^\alpha)}{(1 - p_H^\alpha) \epsilon_H^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha k_{22}^\alpha (k_{24}^\alpha + \eta_{15}^\alpha) + k_{22}^\alpha k_{23}^\alpha \epsilon_H^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha p_H^\alpha} \cdot \frac{N_H (\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha) k_{21}^\alpha k_{22}^\alpha k_{23}^\alpha k_{24}^\alpha}{N_H (\alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha) k_{21}^\alpha k_{22}^\alpha k_{23}^\alpha k_{24}^\alpha}, \quad (30)$$

donde $k_{21}^\alpha = \alpha_{HD}^\alpha + \epsilon_H^* \eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha$, $k_{22}^\alpha = l_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + d_{TH}^\alpha + \eta_{12}^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha$, $k_{23}^\alpha = \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H' d_{TH}^\alpha + \eta_{15}^\alpha + m_H^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha$, y $k_{24}^\alpha = \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H^* d_{TH}^\alpha + (\eta_{12}^*)^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha$.

Y

$$\mathfrak{R}_0^{D\alpha} = \frac{(\alpha^*)^\alpha \epsilon_D \omega_D M_D^\alpha ((1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_D^* \eta^\alpha (k_{33}^\alpha k_{34}^\alpha + l_D^\alpha (k_{34}^\alpha + \eta_{16}^\alpha)) + N_D (\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha) k_{31}^\alpha k_{32}^\alpha k_{33}^\alpha k_{34}^\alpha)}{(1 - p_D^\alpha) \epsilon_D^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha k_{32}^\alpha (k_{34}^\alpha + \eta_{16}^\alpha) + k_{32}^\alpha k_{33}^\alpha \epsilon_D^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha p_D^\alpha} \cdot \frac{N_D (\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha) k_{31}^\alpha k_{32}^\alpha k_{33}^\alpha k_{34}^\alpha}{N_D (\alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha) k_{31}^\alpha k_{32}^\alpha k_{33}^\alpha k_{34}^\alpha}, \quad (31)$$

donde $k_{31}^\alpha = \alpha_H^\alpha + \epsilon_D^* \eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha$, $k_{32}^\alpha = l_D^\alpha + \mu^\alpha + d_{TD}^\alpha + \eta_{13}^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu_D^\alpha$, $k_{33}^\alpha = \mu^\alpha + t_D d_{TD}^\alpha + \eta_{16}^\alpha + m_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu_D^\alpha$ y $k_{34}^\alpha = \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + t_D^* d_{TD}^\alpha + (\eta_{13}^*)^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha$.

Para el modelo general (20) sin controles tenemos el siguiente número básico de reproducción:

$$\mathfrak{R}_0^\alpha = \max\{\mathfrak{R}_0^{T\alpha}, \mathfrak{R}_0^{H\alpha}, \mathfrak{R}_0^{D\alpha}\}.$$

La estabilidad local de los puntos de equilibrio libres de infección por subpoblación y la estabilidad global del punto de equilibrio libre de infección del modelo general (20), sin controles basada en el comportamiento de los números básicos de reproducción, fueron demostradas en [17].

4 Problema de control óptimo y análisis

A continuación, presentamos la formulación del problema de control óptimo con derivadas de orden fraccionario en el sentido de Caputo. Nuestro funcional es definido como:

$$\begin{aligned}
 J(u_0, u_{11}, u_{12}, u_{13}) &= \\
 &= \int_{t_0}^{t_f} E_T(t) + E_H(t) + E_D(t) + I_{T_2}(t) + I_{H_2}(t) + I_{D_2}(t) + I_{T_3}(t) \\
 &\quad + I_{H_3}(t) + I_{D_3}(t) + \frac{1}{2} \left(B_0 u_0^2(t) + (B_1 + B_4) u_{11}^2(t) + \right. \\
 &\quad \left. (B_2 + B_5) u_{12}^2(t) + (B_3 + B_6) u_{13}^2(t) \right) dt. \tag{32}
 \end{aligned}$$

La construcción del funcional de nuestro trabajo va seguir la estructura de trabajos recientes asociados al control de tuberculosis (ver [30, 41, 28, 40, 48, 2, 23]). Los coeficientes $B_m, m = 0, 1, \dots, 6$ representan el peso constante asociado a los costos de aplicar los respectivos controles en un horizonte temporal finito $[t_0, t_f]$ (donde el tiempo inicial es $t_0 = 0$ y el tiempo final es $t_f = 10$ en años). Los B_1, B_2 y B_3 están asociados a la aplicación del control sobre la TB-MDR y los B_4, B_5 y B_6 a la TB-XDR. Dadas las características de la resistencia a la tuberculosis y su tratamiento, que en algunos casos puede incluir la hospitalización, el alto costo de los medicamentos, el uso de otros fármacos para estimular el sistema inmunitario, entre otros, asumimos que $B_1 < B_4, B_2 < B_5$ y $B_3 < B_6$ y que estas constantes no pueden ser ni ceros ni muy grandes (valores realistas).

La novedad de la formulación de este problema es que para las restricciones utilizamos las derivadas de orden fraccionario en el sentido de Caputo y aprovechamos todas las ventajas de esta formulación y de la estructura del modelo. Así, el objetivo es encontrar los controles óptimos $u_0^*, u_{11}^*, u_{12}^*$ y u_{13}^* que satisfagan

$$J(u_0^*, u_{11}^*, u_{12}^*, u_{13}^*) = \min_{U_{ad}} J(u_0, u_{11}, u_{12}, u_{13}), \tag{33}$$

donde $U_{ad} = \{(u_0, u_{11}, u_{12}, u_{13}) \mid u_0, u_{11}, u_{12}, u_{13}, \text{ Lebesgue medible,}$

$0 \leq u_k \leq 1, \quad k = 0, 11, 12, 13, \quad \forall t \in [t_0, t_f]$. Las restricciones del problema de control es el modelo (20).

Para este problema el Hamiltoniano es definido como:

$$\begin{aligned} H^\alpha = & E_T(t) + E_H(t) + E_D(t) + I_{T_2}(t) + I_{H_2}(t) + I_{D_2}(t) + I_{T_3}(t) + I_{H_3}(t) \\ & + I_{D_3}(t) + \frac{B_0 u_0^2(t)}{2} + \\ & \frac{(B_1 + B_4)u_{11}^2(t)}{2} + \frac{(B_2 + B_5)u_{12}^2(t)}{2} + \frac{(B_3 + B_6)u_{13}^2(t)}{2} + \sum_{i=1}^{18} \lambda_i f_i^\alpha, \end{aligned} \quad (34)$$

donde $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{18}$ son las variables adjuntas.

Teorema 3 Si $u_0^*, u_{11}^*, u_{12}^*$ and u_{13}^* son los controles del problema de control óptimo (33), $S_T^{**}, S_H^{**}, S_D^{**}, E_T^{**}, E_H^{**}, E_D^{**}, I_{T_1}^{**}, I_{T_2}^{**}, I_{H_1}^{**}, I_{H_2}^{**}, I_{D_1}^{**}, I_{D_2}^{**}, I_{T_3}^{**}, I_{H_3}^{**}, I_{D_3}^{**}, R_T^{**}, R_H^{**}$ y R_D^{**} , son las correspondientes trayectorias óptimas, entonces existen variables de co-estado $\lambda_i, i = 1, \dots, 18$ tales que, además de satisfacerse el sistema de control (20), se satisfacen las siguientes condiciones:

I. Ecuaciones de co-estado

$$\begin{aligned} {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_1(t') &= \alpha_D^\alpha (\lambda_3 - \lambda_1) + \alpha_H^\alpha (\lambda_2 - \lambda_1) + \lambda^\alpha (\lambda_4 - \lambda_1) - \mu^\alpha \lambda_1, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_2(t') &= \alpha_{HD}^\alpha (\lambda_3 - \lambda_2) + \omega_H \lambda^\alpha (\lambda_5 - \lambda_2) - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha) \lambda_2, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_3(t') &= \alpha_H^\alpha (\lambda_2 - \lambda_3) + \omega_D \lambda^\alpha (\lambda_6 - \lambda_3) - (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha) \lambda_3, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_4(t') &= 1 + \alpha_D^\alpha (\lambda_6 - \lambda_4) + \alpha_H^\alpha (\lambda_5 - \lambda_4) + \eta^\alpha ((\lambda_4 - \lambda_7) + \\ & \quad (\beta^*)^\alpha ((\lambda_8 - \lambda_7) + p_T^\alpha (\lambda_{13} - \lambda_8))) - \mu^\alpha \lambda_4, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_5(t') &= 1 + \alpha_{HD}^\alpha (\lambda_6 - \lambda_5) + \eta^\alpha \epsilon_H^* ((\lambda_9 - \lambda_5) + (\beta^*)^\alpha ((\lambda_{10} - \lambda_9) + \\ & \quad p_H^\alpha (\lambda_{14} - \lambda_{10}))) - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha) \lambda_5, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_6(t') &= 1 + \alpha_H^\alpha (\lambda_5 - \lambda_6) + \eta^\alpha \epsilon_D^* ((\lambda_{11} - \lambda_6) + (\beta^*)^\alpha ((\lambda_{12} - \lambda_{11}) + \\ & \quad p_D^\alpha (\lambda_{15} - \lambda_{12}))) - (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha) \lambda_6, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_7(t') &= 1 + t_D \alpha_D^\alpha (\lambda_{11} - \lambda_7) + t_H \alpha_H^\alpha (\lambda_9 - \lambda_7) + \eta_{11}^\alpha (\lambda_{16} - \lambda_7) + \\ & \quad (1 - u_{11}) l_T^\alpha (\lambda_8 - \lambda_7) + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} ((\lambda_4 - \lambda_1) S_T + \omega_H S_H (\lambda_5 - \lambda_2) + \\ & \quad \omega_D S_D (\lambda_6 - \lambda_3) (1 - u_0) \beta_1' (R_T (\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H (\lambda_5 - \lambda_{17}) + \\ & \quad \omega_D R_D (\lambda_6 - \lambda_{18}))) - (\mu^\alpha + d_T^\alpha) \lambda_7, \\ {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_8(t') &= 1 + (1 - u_{11}) \eta_{14}^\alpha (\lambda_{13} - \lambda_8) + t_D \alpha_D^\alpha (\lambda_{12} - \lambda_8) + t_H \alpha_H^\alpha (\lambda_{10} - \lambda_8) + \\ & \quad m_T^\alpha (\lambda_{16} - \lambda_8) + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} ((\lambda_4 - \lambda_1) S_T + \omega_H S_H (\lambda_5 - \lambda_2) + \end{aligned} \quad (35)$$

$$\begin{aligned}
 & + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \\
 & \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18})) - (\mu^\alpha + t_T^* d_T^\alpha)\lambda_8, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_9(t') & = 1 + (1 - u_{12})l_H^\alpha(\lambda_{10} - \lambda_9) + \eta_{12}^\alpha(\lambda_{17} - \lambda_9) + t_H \alpha_{HD}^\alpha(\lambda_{11} - \lambda_9) + \\
 & \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_H((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) - \\
 & (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + d_{TH}^\alpha)\lambda_9, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{10}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_H((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \\
 & \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) + t_3 \alpha_{HD}^\alpha(\lambda_{12} - \lambda_{10}) + \\
 & m_H^\alpha(\lambda_{17} - \lambda_{10}) + (1 - u_{11})\eta_{15}^\alpha(\lambda_{14} - \lambda_{10}) - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H^* d_{TH}^\alpha)\lambda_{10}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{11}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_D((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) + \\
 & (1 - u_{13})l_D^\alpha(\lambda_{12} - \lambda_{11}) + \eta_{13}^\alpha(\lambda_{18} - \lambda_{11}) + t_H \alpha_H^\alpha(\lambda_9 - \lambda_{11}) - \\
 & (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha + d_{TD}^\alpha)\lambda_{11}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{12}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_D((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) + \\
 & t_2 \alpha_H^\alpha(\lambda_{10} - \lambda_{12}) + M_D^\alpha(\lambda_{18} - \lambda_{12}) + (1 - u_{13})\eta_{16}^\alpha(\lambda_{15} - \lambda_{12}) - \\
 & (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha + t_D^* d_{TD}^\alpha)\lambda_{12}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{13}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} ((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) \\
 & + (\eta_{11}^*)^\alpha(\lambda_{16} - \lambda_{13}) + t_D \alpha_D^\alpha(\lambda_{15} - \lambda_{13}) + t_2 \alpha_H^\alpha(\lambda_{14} - \lambda_{13}) - \\
 & (\mu^\alpha + t_T^* d_T^\alpha)\lambda_{13}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{14}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_H((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) + \\
 & (\eta_{12}^*)^\alpha(\lambda_{17} - \lambda_{14}) + t_3 \alpha_{HD}^\alpha(\lambda_{15} - \lambda_{14}) - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H^* d_{TH}^\alpha)\lambda_{14}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{15}(t') & = 1 + \frac{(\alpha^*)^\alpha}{N} \epsilon_D((\lambda_4 - \lambda_1)S_T + \omega_H S_H(\lambda_5 - \lambda_2) + \omega_D S_D(\lambda_6 - \lambda_3) + \\
 & (1 - u_0)\beta_1'(R_T(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \omega_H R_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \omega_D R_D(\lambda_6 - \lambda_{18}))) + \\
 & (\eta_{13}^*)^\alpha(\lambda_{18} - \lambda_{15}) + t_2 \alpha_H^\alpha(\lambda_{14} - \lambda_{15}) - (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha + t_D^* d_{TD}^\alpha)\lambda_{15}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{16}(t') & = (1 - u_0)\beta_1' \lambda^\alpha(\lambda_4 - \lambda_{16}) + \alpha_D^\alpha(\lambda_{18} - \lambda_{16}) + \alpha_H^\alpha(\lambda_{17} - \lambda_{16}) - \mu^\alpha \lambda_{16}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{17}(t') & = (1 - u_0)\beta_1' \lambda^\alpha \omega_H(\lambda_5 - \lambda_{17}) + \alpha_{HD}^\alpha(\lambda_{18} - \lambda_{17}) - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha)\lambda_{17}, \\
 {}^c\mathbb{D}_t^\alpha \lambda_{18}(t') & = (1 - u_0)\beta_1' \lambda^\alpha \omega_D(\lambda_6 - \lambda_{18}) + \alpha_H^\alpha(\lambda_{17} - \lambda_{18}) - (\mu^\alpha + \mu_D^\alpha)\lambda_{18},
 \end{aligned} \tag{35}$$

con $t' = t_f - t$.

II. Con condiciones de transversalidad:

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 18. \quad (36)$$

III. Condiciones de optimalidad:

$$\begin{aligned} & H^\alpha(S_T^{**}, S_H^{**}, S_D^{**}, E_T^{**}, E_H^{**}, E_D^{**}, I_{T_1}^{**}, I_{T_2}^{**}, I_{H_1}^{**}, I_{H_2}^{**}, I_{D_1}^{**}, I_{D_2}^{**}, I_{T_3}^{**}, I_{H_3}^{**}, \\ & I_{D_3}^{**}, R_T^{**}, R_H^{**}, R_D^{**}, \lambda_i, u_k^*) = \\ & \min_{0 \leq u_k \leq 1} H^\alpha(S_T^{**}, S_H^{**}, S_D^{**}, E_T^{**}, E_H^{**}, E_D^{**}, I_{T_1}^{**}, I_{T_2}^{**}, I_{H_1}^{**}, I_{H_2}^{**}, I_{D_1}^{**}, I_{D_2}^{**}, I_{T_3}^{**}, \\ & I_{H_3}^{**}, I_{D_3}^{**}, R_T^{**}, R_H^{**}, R_D^{**}, \lambda_i, u_k^*) \\ & i = 1, \dots, 18, \quad k = 0, 11, 12, 13. \end{aligned} \quad (37)$$

Además, las funciones de control u_k^* , $k = 0, 11, 12, 13$ son dadas por

$$\begin{aligned} u_0^* &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\beta_1' \lambda^\alpha ((\lambda_4 - \lambda_{16}) R_T + \omega_H (\lambda_5 - \lambda_{17}) R_H + \omega_D (\lambda_6 - \lambda_{18}) R_D)}{B_0} \right\}, 1 \right\}, \\ u_{11}^* &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{l_T^\alpha I_{T_1} (\lambda_8 - \lambda_7) + \eta_{14}^\alpha I_{T_2} (\lambda_{13} - \lambda_8)}{B_1 + B_4} \right\}, 1 \right\}, \\ u_{12}^* &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{l_H^\alpha I_{H_1} (\lambda_{10} - \lambda_9) + \eta_{15}^\alpha I_{H_2} (\lambda_{14} - \lambda_{10})}{B_2 + B_5} \right\}, 1 \right\}, \\ u_{13}^* &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{l_D^\alpha I_{D_1} (\lambda_{12} - \lambda_{11}) + \eta_{16}^\alpha I_{D_2} (\lambda_{15} - \lambda_{12})}{B_3 + B_6} \right\}, 1 \right\}, \end{aligned} \quad (38)$$

donde la condición estacionaria es $\frac{\partial H}{\partial u_k} = 0$, $k = 0, 11, 12, 13$.

Demostración. La existencia del control óptimo $(u_0^*, u_{11}^*, u_{12}^*, u_{13}^*)$ y la solución óptima asociada $(S_T^{**}, S_H^{**}, S_D^{**}, E_T^{**}, E_H^{**}, E_D^{**}, I_{T_1}^{**}, I_{T_2}^{**}, I_{H_1}^{**}, I_{H_2}^{**}, I_{D_1}^{**}, I_{D_2}^{**}, I_{T_3}^{**}, I_{H_3}^{**}, I_{D_3}^{**}, R_T^{**}, R_H^{**}, R_D^{**})$ provienen de la convexidad del integrando del funcional (32) con respecto a los controles $u_k \in U_{ad}$, $k = 0, 11, 12, 13$ y la propiedad Lipschitz del sistema de estado con respecto a las variables de estado $S_T, S_H, S_D, E_T, E_H, E_D, I_{T_1}, I_{T_2}, I_{H_1}, I_{H_2}, I_{D_1}, I_{D_2}, I_{T_3}, I_{H_3}, I_{D_3}, R_T, R_H, R_D$. Según el principio de máximo de Pontryagin, si $u_k \in U_{ad}$, $k = 0, 11, 12, 13$, es un óptimo para el problema (33) con (20) y las condiciones iniciales y t_f fijos, entonces existe un mapeo absolutamente continuo no

trivial $\lambda : [0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^{18}$, $\lambda(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t), \lambda_4(t), \lambda_5(t), \lambda_6(t), \lambda_7(t), \lambda_8(t), \lambda_9(t), \lambda_{10}(t), \lambda_{11}(t), \lambda_{12}(t), \lambda_{13}(t), \lambda_{14}(t), \lambda_{15}(t), \lambda_{16}(t), \lambda_{17}(t), \lambda_{18}(t))$, llamado vector adjunto, tal que

$${}^c\mathbb{D}_{t_f}^\alpha \lambda_i(t) = \frac{\partial H^\alpha}{\partial x_i}, \quad (39)$$

donde $x_l = S_T, S_H, S_D, E_T, E_H, E_D, I_{T_1}, I_{T_2}, I_{H_1}, I_{H_2}, I_{D_1}, I_{D_2}, I_{T_3}, I_{H_3}, I_{D_3}, R_T, R_H, R_D$ y H^α es el Hamiltoniano definido en (34). Se satisfacen todas las condiciones de (36) en $[0, t_f]$ y las condiciones de transversalidad ($\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 18$). El sistema (35) se deriva de (39) y el control óptimo (38) se obtiene de la condición de minimización (37). ■

5 Simulaciones numéricas

Para las simulaciones computacionales, utilizamos diferentes órdenes fraccionales ($\alpha = 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.0$) para estudiar los comportamientos del número básico de reproducción y los compartimientos de resistentes. Para resolver numéricamente el problema de control óptimo, utilizamos un método de predicción-evaluación-corrección-evaluación (PECE) de Adams-Basforth-Moulton para el caso ($0 < \alpha < 1$) en MATLAB 2021B.

En primer lugar, resolvemos el sistema (20) con el PECE con las condiciones iniciales de las variables de estado presentadas en el Cuadro 2 y una estimación de los controles en el intervalo de tiempo $[0, t_f]$, y obtenemos los valores de las variables de estado. Resolvemos el sistema (35) y las condiciones de transversalidad (36) con PECE y se obtienen los valores de las variables adjuntas $\lambda_i, i = 1, \dots, 18$. Los controles se actualizan mediante una combinación convexa del control anterior y el valor calculado en (37). Este procedimiento se repite de forma iterativa hasta que se cumpla la condición de parada, es decir, que los valores de los controles de la iteración anterior estén muy cerca de los de la iteración actual.

Utilizamos 10 años para el horizonte temporal por las características de la epidemia. Los Cuadros 2-3 muestran los valores utilizados como condiciones iniciales y parámetros para las simulaciones. Las condiciones iniciales para las subpoblaciones de TB únicamente y TB-Diabetes son extraídas de [10], y los valores para la subpoblación de TB-VIH/SIDA son supuestos y no representan un área demográfica específica, sino que están dentro del rango de datos reales alcanzables, ver Cuadro 2. Los valores de los parámetros, los intervalos y las condiciones iniciales asumidos fueron discutidos y validados por epidemiólogos y personas con experiencia en este tipo de modelación.

Cuadro 2: Valores de las condiciones iniciales del modelo (20).

Variable	Valor	Variable	Valor	Variable	Valor
$S_T(0)$	8741400	$S_H(0)$	111000	$S_D(0)$	200000
$E_T(0)$	565600	$E_H(0)$	5000	$E_D(0)$	8500
$I_{T_1}(0)$	20000	$I_{H_1}(0)$	1400	$I_{D_1}(0)$	1800
$I_{T_2}(0)$	1300	$I_{H_2}(0)$	400	$I_{D_2}(0)$	550
$I_{T_3}(0)$	700	$I_{H_3}(0)$	210	$I_{D_3}(0)$	250
$R_T(0)$	8800	$R_H(0)$	500	$R_D(0)$	300

Cuadro 3: Valores de los parámetros del modelo (20).

Parámetro	Valor	Referencia
M_T, M_H, M_D	667685, 10000, 50000	[33, 10], Asumido, Asumido
α^*	9.5	[10, 33, 53]
α_H, α_D	0.0075, 0.009	Asumido, [33, 10]
ω_H, ω_D	1.22, 1.10	[33, 10, 42]
α_{HD}	0.00173	[13]
ϵ_H, ϵ_D	1.3, 1.1	Asumido, [33, 10]
μ, μ_H, μ_D	1/53.5, 0.045, 0.03	[33, 10, 42], Asumido
η, β^*	0.05, 0.04	[33, 10, 42, 14, 28]
d_T, d_{TH}, d_{TD}	0.0275, 0.033, $1.5 * d_T$	[33, 10, 42]
$\epsilon_H^*, \epsilon_D^*$	1.3, 1.1	[42], Asumido
t'_T, t'_H, t'_D	1, 1.01, 1	Asumido
t^*_T, t^*_H, t^*_D	1.01, 1.02, 1.01	Asumido
β'_1	0.9	[42]
l_T, l_H, l_D	0.0018, 0.0022, 0.0048	[53, 26, 8, 15], Asumido
m_T, m_H, m_D	0.6266, 0.45, 0.4054	[33, 10], Asumido
$\eta_{14}, \eta_{15}, \eta_{16}$	0.013, 0.022, 0.026	[53, 26, 8, 15], Asumido
$\eta_{11}, \eta_{12}, \eta_{13}$	0.7372, 0.55, 0.7372	[33, 10], Asumido
p_T, p_H, p_D	0.00225, 0.0035, 0.0041	[53, 14, 28], Asumido
$\eta^*_{11}, \eta^*_{12}, \eta^*_{13}$	0.4006, 0.255, 0.3317	[33, 10], Asumido
t_H, t_D, t_{HD}	1.01, 1.01, 1.01	Asumido

5.1 Estudio del número básico de reproducción

Vamos a estudiar el número básico de reproducción cuando variamos $(\alpha^*)^\alpha$ (tasa de contacto efectiva) y los parámetros de resistencia para distintos valores de α .

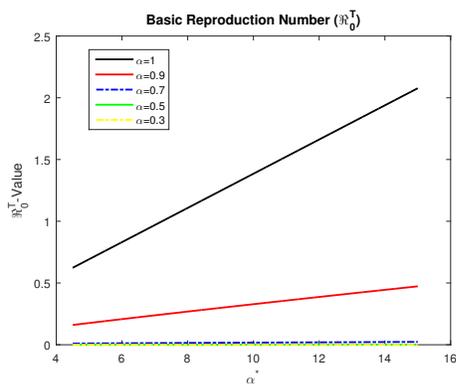
Cuando variamos $(\alpha^*)^\alpha$ en el intervalo [4.5, 15] en los números básicos de reproducción y estudiamos los diferentes valores de α , obtenemos que para valores de α más bajos obtenemos $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$, $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ más bajos respectivamente, ver Cuadro 4 y Figuras 2a-2c. En particular, la $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ para el modelo con $\alpha = 1.0$ alcanza valores mayores y menores que la unidad. Para $\alpha < 1.0$ (para los valores de α estudiados), tenemos que $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ siempre será menor que la unidad. Recomendamos controlar la influencia de $(\alpha^*)^\alpha$ en orden de lograr que $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ siempre sea menor que la unidad. Para $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$, variando $(\alpha^*)^\alpha$ tenemos que para $\alpha > 0.5$ tenemos $\mathfrak{R}_0^{H\alpha} < \mathfrak{R}_0^{D\alpha}$, y para $\alpha \leq 0.5$ la situación opuesta ocurre, ver Cuadro 4.

Cuadro 4: Valores de los números básicos de reproducción para diferentes valores de α cuando variamos $(\alpha^*)^\alpha$.

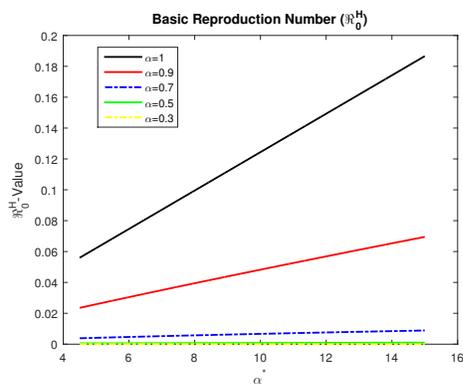
α -valor	$\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$		$\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$		$\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$	
	min	max	min	max	min	max
0.3	$2.4314e^{-5}$	$3.4892e^{-5}$	$7.4907e^{-5}$	$1.0735e^{-4}$	$3.7999e^{-5}$	$5.4545e^{-5}$
0.5	$5.3385e^{-4}$	$9.7467e^{-4}$	$5.2741e^{-4}$	$9.6292e^{-4}$	$3.7494e^{-4}$	$6.8415e^{-4}$
0.7	0.0099	0.0232	0.0038	0.0089	0.0039	0.0090
0.9	0.1601	0.4730	0.0235	0.0695	0.03006	0.0905
1.0	0.6232	2.0773	0.0560	0.1866	0.0995	0.3317

Cuando variamos los parámetros $l_T^\alpha, l_H^\alpha, l_D^\alpha, \eta_{14}^\alpha, \eta_{15}^\alpha$ and η_{16}^α para $l_T^\alpha \in [0.0005, 0.065], l_H^\alpha \in [0.001, 0.075], l_D^\alpha \in [0.001, 0.0855], \eta_{14}^\alpha \in [0.001, 0.065], \eta_{15}^\alpha \in [0.001, 0.075]$ y $\eta_{16}^\alpha \in [0.001, 0.085]$ y estudiamos los números básicos de reproducción para los diferentes valores de α , sucede lo mismo que cuando variamos $(\alpha^*)^\alpha$ (para menores α -valores los números básicos de reproducción son más pequeños), ver Cuadros 5-6 y Figuras 3a-4c. Pero aquí tenemos que cuando $\alpha = 1.0$, $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ siempre toma valores mayores que la unidad, las mismas condiciones se cumplen para $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ and \mathfrak{R}_0^D con respecto a los valores de α (para $\alpha > 0.5$ implica $\mathfrak{R}_0^{D\alpha} > \mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y para $\alpha \leq 0.5$ implica $\mathfrak{R}_0^{D\alpha} < \mathfrak{R}_0^{H\alpha}$).

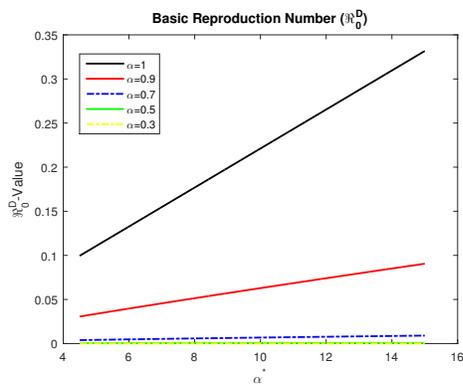
Cualquier variación de los parametros estudiados en el $\mathfrak{R}^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}^{D\alpha}$ para los diferentes valores de α es menor que la unidad.



(a) Valores de $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ variando $(\alpha^*)^\alpha$ para diferentes valores de α .



(b) Valore de $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ variando $(\alpha^*)^\alpha$ para diferentes valores de α .

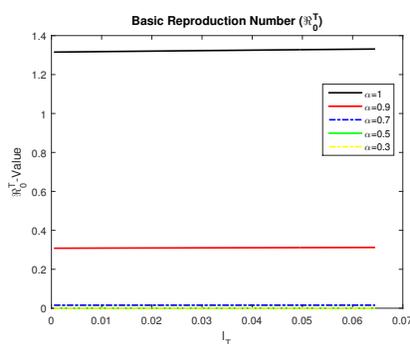


(c) Valores de $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ variando $(\alpha^*)^\alpha$ para diferentes valores de α .

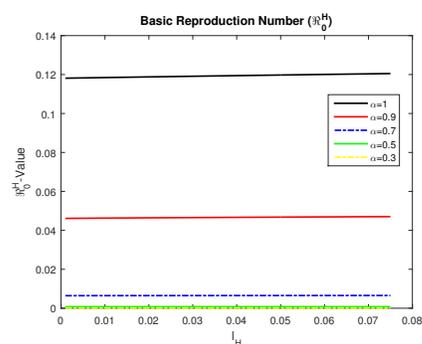
Figura 2: Valores de $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$, $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ variando $(\alpha^*)^\alpha$ para diferentes valores de α .

Cuadro 5: Valores de los números básicos de reproducción para diferentes valores de α cuando variamos $l_j^\alpha, j = T, H, D$.

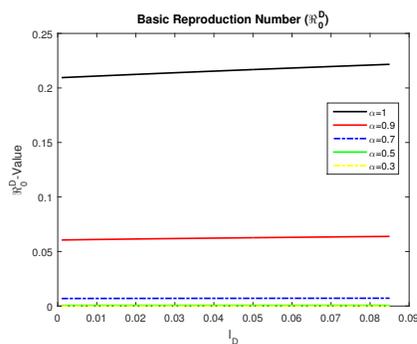
α -valor	$\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$		$\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$		$\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$	
	min	max	min	max	min	max
0.3	$2.1596e^{-5}$	$2.1665e^{-5}$	$9.3579e^{-5}$	$9.3805e^{-5}$	$4.7477e^{-5}$	$4.7751e^{-5}$
0.5	$6.5121e^{-4}$	$6.5682e^{-4}$	$7.6577e^{-4}$	$7.7312e^{-4}$	$6.1631e^{-4}$	$6.2922e^{-4}$
0.7	0.0155	0.0157	0.0064	0.0065	0.0069	0.0072
0.9	0.3080	0.3120	0.0461	0.0470	0.0606	0.0639
1.0	1.3153	1.3311	0.1181	0.1205	0.2095	0.2217



(a) Valores de $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$ variando l_T^α para diferentes valores de α .



(b) Valores de $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ variando l_H^α para diferentes valores de α .

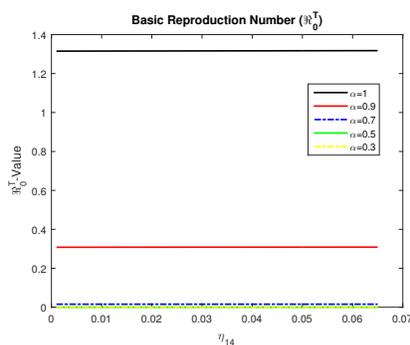


(c) Valores de $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ variando l_D^α para diferentes valores de α .

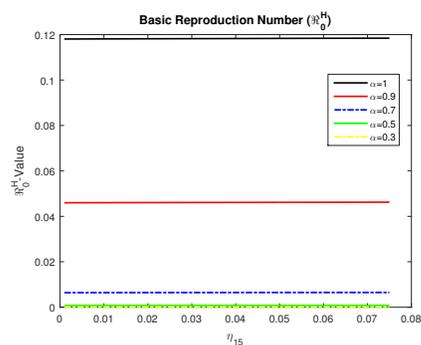
Figura 3: Valores de $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}, \mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ variando $l_j^\alpha, j = T, H, D$ para diferentes valores de α .

Cuadro 6: Valores de los números básicos de reproducción para diferentes valores de α cuando variamos η_{1r}^α , $r = 4, 5, 6$.

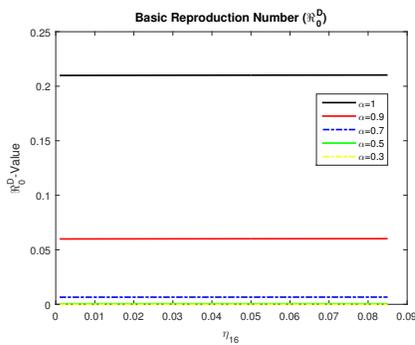
α -valor	\mathfrak{R}_0^T		\mathfrak{R}_0^H		\mathfrak{R}_0^D	
	min	max	min	max	min	max
0.3	$2.1599e^{-5}$	$2.1615e^{-5}$	$9.3438e^{-5}$	$9.3710e^{-5}$	$4.7513e^{-5}$	$4.7561e^{-5}$
0.5	$6.5137e^{-4}$	$6.5237e^{-4}$	$7.5462e^{-4}$	$7.7689e^{-4}$	$5.3651e^{-4}$	$5.5168e^{-4}$
0.7	0.0155	0.0156	0.0064	0.0065	0.0065	0.0066
0.9	0.3080	0.3086	0.0460	0.0462	0.0599	0.0602
1.0	1.3151	1.3177	0.1181	0.1184	0.2099	0.2103



(a) Valores de \mathfrak{R}_0^T variando η_{14}^α para diferentes valores de α .



(b) Valores \mathfrak{R}_0^H variando η_{15}^α para diferentes valores de α .



(c) Valores de \mathfrak{R}_0^D variando η_{16}^α para diferentes valores de α .

Figura 4: Valores de $\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$, $\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$ y $\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$ variando η_{1r}^α , $r = 4, 5, 6$ para diferentes valores de α .

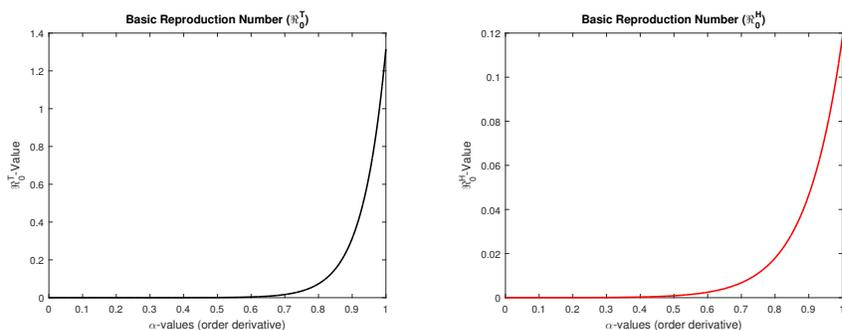
En conclusión, hay que prestar atención al comportamiento del número básico de reproducción por su variación con respecto a los diferentes valores de α . Estos resultados muestran la necesidad de aplicar un control diferenciado por subpoblaciones, ya que el número básico de reproducción no se comporta de la misma manera en todas las subpoblaciones.

El Cuadro 7 muestra los valores de los números básicos de reproducción para los órdenes fraccionales estudiados en el escenario de estudio y podemos observar que los números básicos de reproducción es mayor para valores de α mayores. Las Figuras 5a-5c muestran el comportamiento gráfico de los números básicos de reproducción cuando variamos el orden fraccionario en el intervalo $(0.000001, 1)$ y comprobamos que tiene un crecimiento (para mayores valores de α el número básico de reproducción es mayor). Tenemos como información adicional, que cuando $\alpha \in [0.9333, 1]$, el $\mathfrak{R}_0^{T\alpha} \in [0.5043, 1.3156]$, lo que implica que a partir de estos valores de α en el escenario en estudio debemos prestar atención a su comportamiento porque es donde alcanza valores mayores que la unidad y va influir en toda la dinámica.

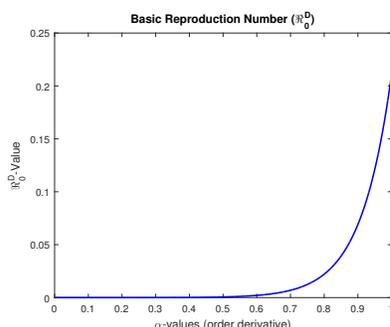
Cuadro 7: Valores de \mathfrak{R}_0^α para los diferentes valores de α con los valores de los parámetros del Cuadro 3.

α -valor	$\mathfrak{R}_0^{T\alpha}$	$\mathfrak{R}_0^{H\alpha}$	$\mathfrak{R}_0^{D\alpha}$
0.3	$3.0424e^{-5}$	$9.3605e^{-5}$	$4.7543e^{-5}$
0.5	$7.7566e^{-4}$	$7.6631e^{-4}$	$5.4478e^{-4}$
0.7	0.0167	0.0064	0.0066
0.9	0.3136	0.0461	0.0600
1.0	1.3156	0.1182	0.2101

El comportamiento del número de reproducción básico contribuirá a la aplicación del control y debemos tener en cuenta que nuestro modelo lo estudiamos por subpoblaciones pero el número de reproducción básico de la dinámica general será el máximo número de reproducción básico por subpoblaciones. Basta con que el número de reproducción básico de una subpoblación sea mayor que la unidad para que epidemia se propague en la población y cuanto mayor sea este valor, más difícil será su control. Como resultado del estudio del \mathfrak{R}_0 para este escenario, tenemos situaciones que dependiendo del valor de α puede ser mayor que la unidad esto va significar que la infección podrá propagarse en la población y es necesario aplicar estrategias de control.



(a) Comportamiento de $\mathfrak{R}_0^{T, \alpha}$ para $\alpha \in (0.00001, 1)$. (b) Comportamiento de $\mathfrak{R}_0^{H, \alpha}$ para $\alpha \in (0.00001, 1)$.



(c) Comportamiento de $\mathfrak{R}_0^{D, \alpha}$ para $\alpha \in (0.00001, 1)$.

Figura 5: Comportamiento de \mathfrak{R}_0^α para $\alpha \in (0.00001, 1)$.

5.2 Estudio de los resistentes

En esta sección, vamos a estudiar el comportamiento de los compartimientos de resistentes para este escenario. Suponemos que $B_0 = 200$, $B_1 = 50$, $B_2 = 150$, $B_3 = 75$, $B_4 = 100$, $B_5 = 250$ y $B_6 = 150$ y que el control se aplica siempre en la subpoblación de TB-VIH/SIDA porque la tuberculosis se clasifica como enfermedad oportunista y los casos de VIH/SIDA son controlados periódicamente por el uso de la terapia antirretroviral [44]. Además, asumimos que la reinfección o reactivación de la tuberculosis siempre se controla en todas las estrategias debido a su impacto en la resistencia al tratamiento. Entonces, nuestras estrategias de control se definen como:

- Estrategia I. Activamos todos los controles ($u_0(t) > 0$, $u_{11}(t) > 0$, $u_{12}(t) > 0$, $u_{13}(t) > 0$).

- Estrategia II. Combinación de $u_0(t)$, $u_{11}(t)$, $u_{12}(t)$ mientras que $u_{13}(t) = 0$ ($u_0(t) > 0, u_{11}(t) > 0, u_{12}(t) > 0$ y $u_{13}(t) = 0$).
- Estrategia III. Combinación de $u_0(t)$, $u_{12}(t)$, $u_{13}(t)$ mientras que $u_{11}(t) = 0$ ($u_0(t) > 0, u_{12}(t) > 0, u_{13}(t) > 0$ y $u_{11}(t) = 0$).

El objetivo ahora es comparar el modelo con y sin control para diferentes valores de α y estrategias en este escenario y observar si estas estrategias tienen un impacto positivo en la reducción de los casos resistentes.

Estrategia I: En el caso de la TB-MDR los mejores resultados se obtienen para $\alpha = 1.0$ y cuanto más alto es el valor α más eficiente se comporta el control. En el caso de $\alpha = 0.9$ al final del período se produce un crecimiento en el número de casos reportando para la subpoblación de TB únicamente peores resultados en comparación con $\alpha = 0.7, 0.5$. Para el caso $\alpha = 1.0$ en la subpoblación de TB únicamente, además de mostrar los mejores resultados, también tiene un crecimiento al final del período de estudio. Recomendamos prestar atención a este comportamiento para evitar este crecimiento en el número de casos, ver Figuras 6b, 6d y 6f.

En la TB-XDR en las subpoblaciones TB únicamente y TB-VIH/SIDA, se redujo el número de casos y se evitó el crecimiento futuro de los mismos. Al principio del estudio, los mejores resultados del control se registraron para los valores de α menores en estudio, pero luego se produjo la situación contraria (los valores de α más altos registraron un menor número de casos) hasta el final del estudio; véanse las Figuras 7b y 7d. Para la TB-XDR en la subpoblación de TB-Diabetes al principio del estudio los mejores resultados se consiguen para los valores de α más altos y se observa que al final del estudio el valor de α más bajo estudiado ($\alpha = 0.3$) consigue los mejores resultados, ver Figura 7f. Esta estrategia mostró una fuerte reducción cuantitativa del número de casos en este compartimientos, lo cual es importante debido a su impacto en la dinámica.

Estrategia II: En la TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente, la estrategia al principio y al final del período consigue los mejores resultados para los valores de α más bajos. En este caso, no se evita el crecimiento del número de casos para ciertos valores de α y los peores resultados se obtienen para los valores de α más altos al final del estudio, véase Figura 8b). En las subpoblaciones TB-VIH/SIDA y TB-Diabetes, el mejor resultado se obtiene para $\alpha = 1.0$. En estas subpoblaciones, el mayor número de casos al final del estudio se reporta para los valores de α más altos $\alpha = 0.9, 0.7$, ver Figuras 8c y 8f. Tenemos para todos los compartimientos de la TB-MDR para $\alpha \geq 0.5$ tenemos un aumento al

final del estudio. En la aplicación de esta estrategia de control se recomienda prestar atención a $\alpha = 0.9, 0.7$ debido al crecimiento en el número de casos al final del estudio.

Para la TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente al principio del estudio la reducción de casos no fue significativa, pero para valores de α más bajos se consiguieron mejores resultados y al final del período ocurrió lo contrario. Esta estrategia de control en este compartimiento consigue evitar el crecimiento al final del período respecto al modelo sin controles, ver Figuras 9a-9b. En la TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA, no se evita el aumento del número de casos para $\alpha = 0.7, 0.9, 1.0$. Los mejores resultados al final del período se consiguen para $\alpha = 0.7, 0.5$ y para $\alpha \leq 0.5$, cuanto más altos son los valores de α , menor es el número de casos reportados (respecto al modelo sin control), ver Figuras 9c-9d. En la subpoblación de TB-Diabetes se mantiene el comportamiento asintótico del modelo sin control, para todos los valores de α se reduce el número de casos pero esta reducción no es significativa porque se sigue notando un número importante de casos de TB-XDR diabéticos, ver Figuras 9e-9f.

Estrategia III: En esta estrategia, los casos de TB-MDR se comportaron de forma asintótica similar a la estrategia II, pero la estrategia II redujo más el número de casos notificados para todos los valores de α estudiados, véanse Figuras 10a-10f. En la TB-XDR, esta estrategia tampoco impide el crecimiento del número de casos, pero consigue reducir más el número de TB-XDR en comparación con la estrategia II, véanse Figuras 11a-11f y Cuadro 8. En particular, para la TB-XDR en diabéticos mostró una mayor eficacia, lo cual es importante porque este compartimiento tiene un gran impacto en la dinámica de transmisión y resistencia de la TB, véase Figura 11f.

En resumen, todas las estrategias consiguen reducir el número de casos resistentes para todos los valores de α en comparación con el modelo sin controles. La estrategia más eficaz es la estrategia I porque reduce el número de casos resistentes con respecto a las demás estrategias, evita el crecimiento futuro de los casos resistentes y, en particular, reduce significativamente la TB-XDR en diabéticos, que tiene un fuerte impacto en la resistencia y la transmisión de la TB. La estrategia II no se recomienda para ningún valor de α en estudio porque sigue reportando un gran número de casos de TB-XDR en la subpoblación de TB-Diabetes. Los Cuadros 8-9 muestran los intervalos de los casos resistentes y podemos ver cuantitativamente que los mejores resultados los obtuvo la estrategia I.

Cuadro 8: Valores mínimos y máximos para los compartimientos de la TB-MDR y para los diferentes valores de α . Estudio sin control y para las diferentes estrategias.

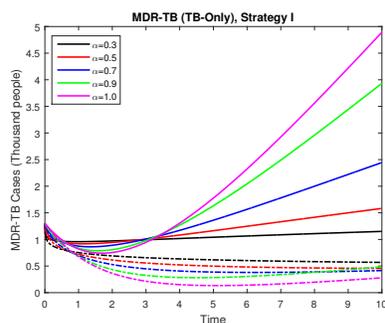
α	TB-MDR TB únicamente							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.9576	1.3000	0.5685	1.3000	0.8463	1.3000	0.9623	1.3000
0.5	0.9180	1.5827	0.4560	1.3000	0.8026	1.3000	0.9	1.1389
0.7	0.8616	2.4447	0.3799	1.3000	0.7397	1.3155	0.8725	1.9866
0.9	0.7868	3.9334	0.2808	1.3000	0.6554	1.9131	0.8020	2.9956
1.0	0.7414	4.8927	0.1330	1.3000	0.4778	2.0757	0.6229	3.2850

α	TB-MDR TB-VIH/SIDA							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.2729	0.4000	0.2053	0.4000	0.2525	0.4000	0.2681	0.4000
0.5	0.2594	0.4000	0.1587	0.4000	0.2365	0.4000	0.2552	0.4000
0.7	0.2404	0.4143	0.1242	0.4000	0.2166	0.4000	0.2371	0.4000
0.9	0.2154	0.6219	0.0913	0.4000	0.1903	0.4000	0.2132	0.4000
1.0	0.2000	0.7593	0.0261	0.4000	0.0920	0.4000	0.1062	0.4000

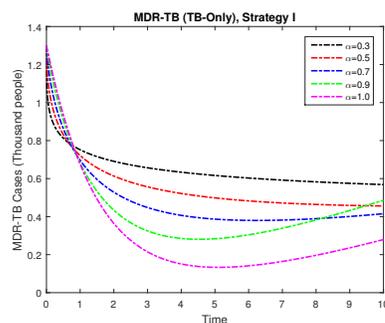
α	TB-MDR TB-Diabetes							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.3903	0.5500	0.2988	0.5500	0.3609	0.5500	0.3111	0.5500
0.5	0.3730	0.5500	0.2354	0.5500	0.3421	0.5500	0.2916	0.5500
0.7	0.3485	0.6029	0.1863	0.5500	0.3165	0.5500	0.2336	0.5500
0.9	0.3159	0.8912	0.1420	0.5500	0.2824	0.5500	0.2259	0.7397
1.0	0.2969	1.0950	0.0351	0.5500	0.1159	0.5500	0.1598	0.5500

Cuadro 9: Valores mínimos y máximos para los compartimientos de TB-XDR y para los diferentes valores de α . Estudio sin control y para las diferentes estrategias.

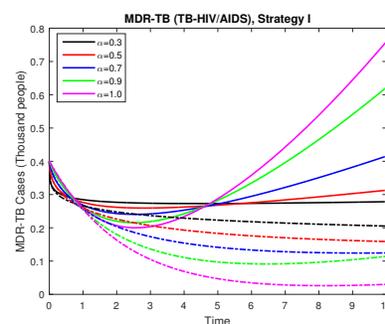
α	TB-XDR TB únicamente							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.3519	0.7000	0.3413	0.7000	0.3418	0.7000	0.2383	0.7000
0.5	0.2595	0.7000	0.2365	0.7000	0.2375	0.7000	0.2383	0.7000
0.7	0.1801	0.7000	0.1340	0.7000	0.1359	0.7000	0.1374	0.7000
0.9	0.1219	0.7000	0.0449	0.7000	0.0483	0.7000	0.0509	0.7000
1.0	0.0882	0.7000	0.0087	0.7000	0.0129	0.7000	0.0557	0.7000
α	TB-XDR TB-VIH/SIDA							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.1410	0.2100	0.1340	0.2100	0.1404	0.2100	0.1275	0.2100
0.5	0.1283	0.2100	0.1065	0.2100	0.1250	0.2100	0.1055	0.2100
0.7	0.1122	0.2100	0.0773	0.2100	0.1079	0.2100	0.0872	0.2100
0.9	0.0922	0.2268	0.0493	0.2100	0.0869	0.2100	0.0658	0.2100
1.0	0.0801	0.2746	0.0363	0.2100	0.0739	0.2100	0.0526	0.2100
α	TB-XDR TB-Diabetes							
	Sin controles		Estrategia I		Estrategia II		Estrategia III	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0.3	0.2500	1.3163	0.2500	0.3792	0.2500	0.9561	0.2500	0.7114
0.5	0.2500	3.3160	0.2500	0.4865	0.2500	2.1142	0.2500	1.3436
0.7	0.2500	7.6326	0.2500	0.6700	0.2500	4.5728	0.2500	2.6355
0.9	0.2500	14.9766	0.2500	0.9667	0.2500	8.8344	0.2500	4.8922
1.0	0.2500	19.8866	0.2500	1.1676	0.2500	11.728	0.2500	6.4604



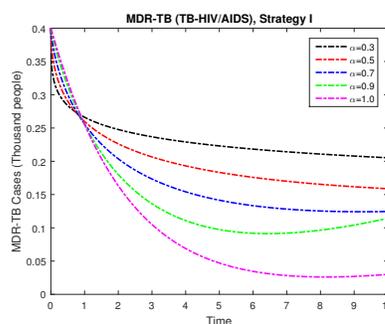
(a) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



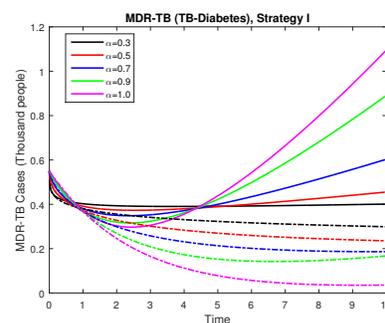
(b) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



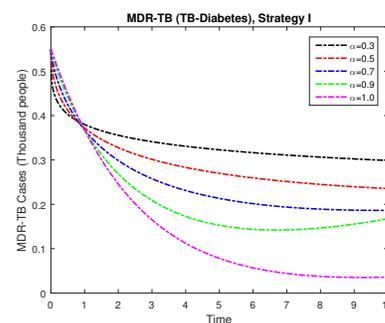
(c) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



(d) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

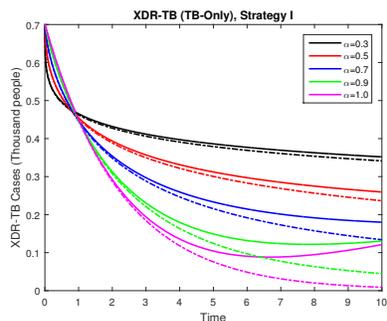


(e) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

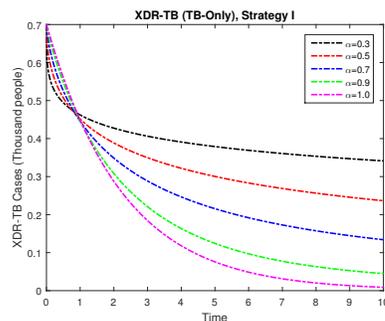


(f) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

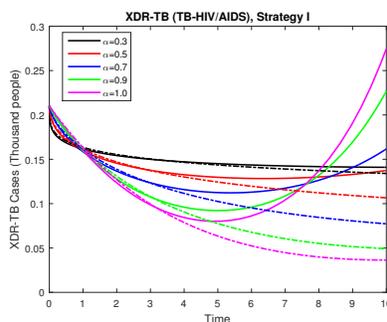
Figura 6: Comportamiento de los casos de TB-MDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia I.



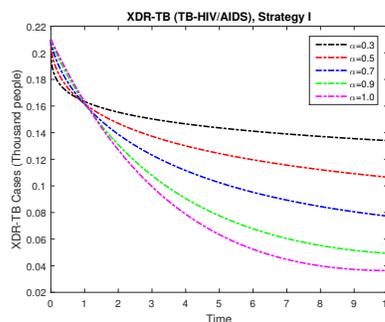
(a) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



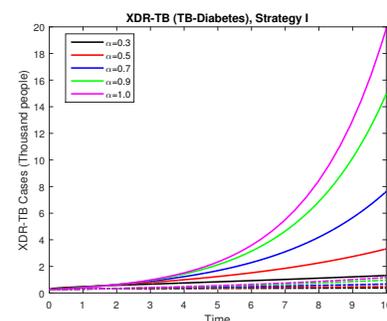
(b) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



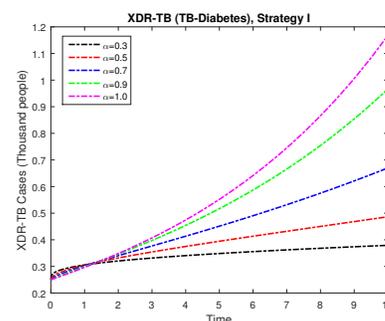
(c) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.



(d) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

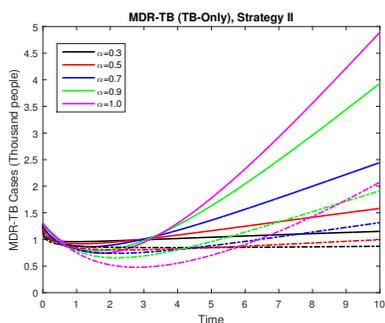


(e) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

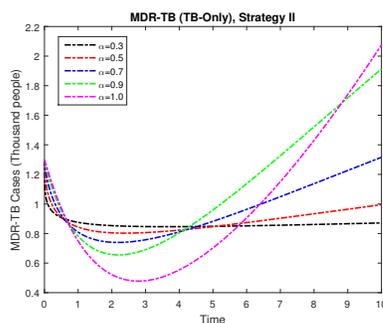


(f) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia I.

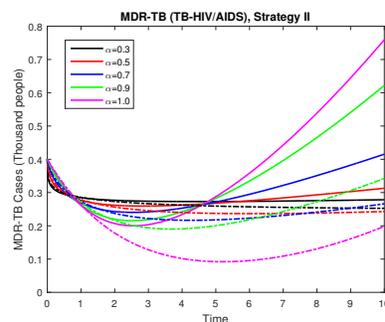
Figura 7: Comportamiento de los casos de TB-XDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia I.



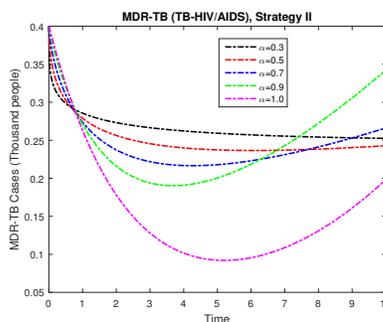
(a) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



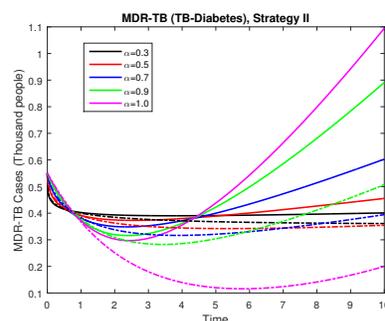
(b) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



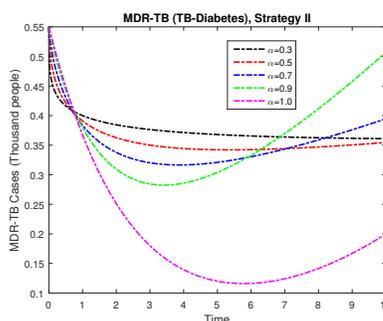
(c) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



(d) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

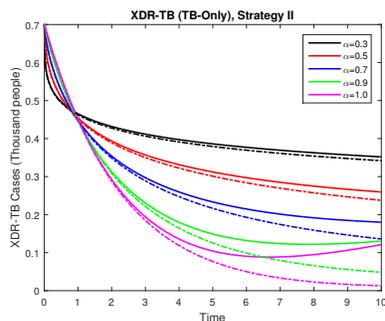


(e) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

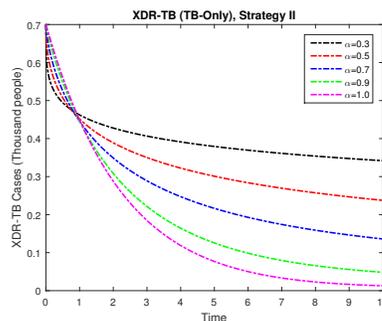


(f) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

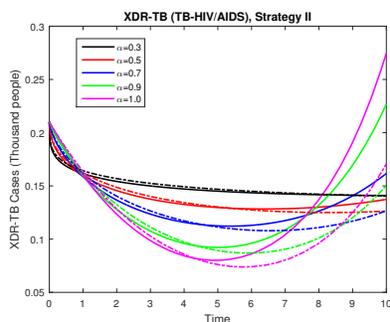
Figura 8: Comportamiento de los casos de TB-XDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia II.



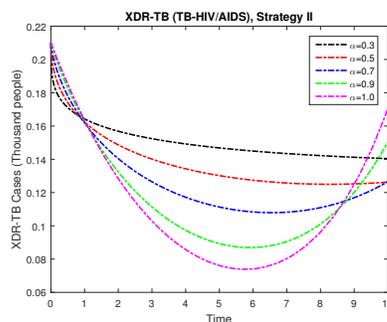
(a) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



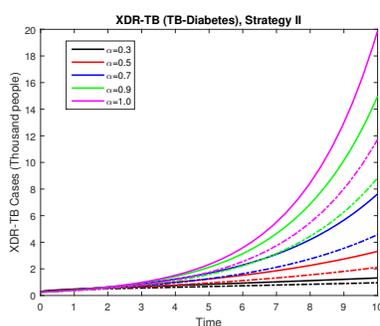
(b) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



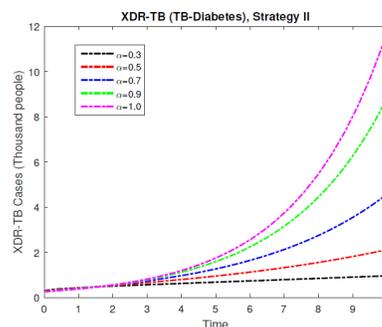
(c) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.



(d) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

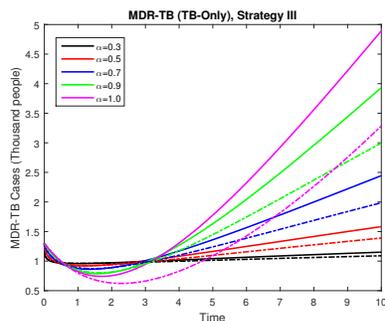


(e) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

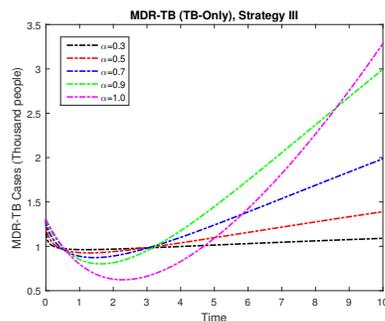


(f) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia II.

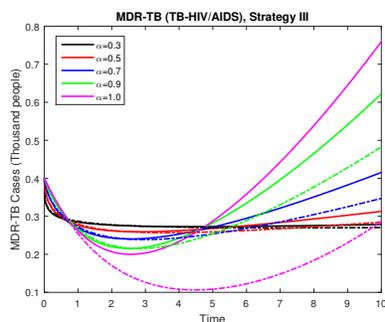
Figura 9: Comportamiento de los casos de TB-XDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia II.



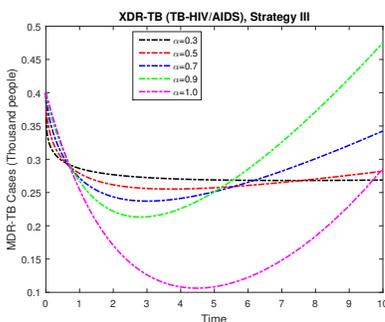
(a) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



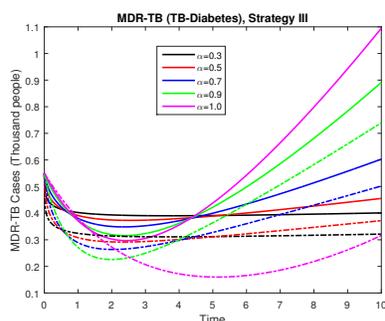
(b) Casos TB-MDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



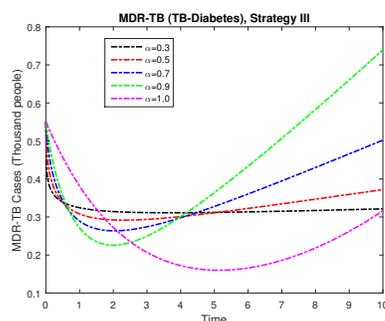
(c) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



(d) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.

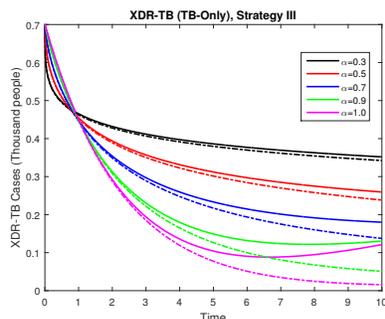


(e) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.

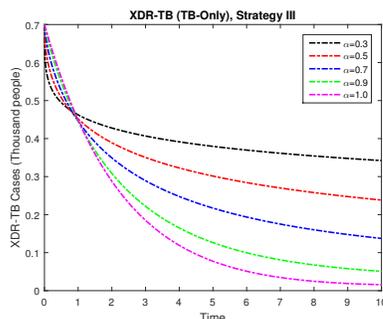


(f) Casos TB-MDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.

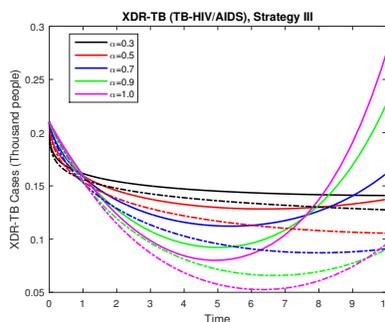
Figura 10: Comportamiento de los casos de TB-XDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia III.



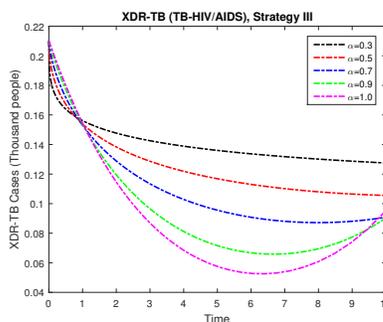
(a) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



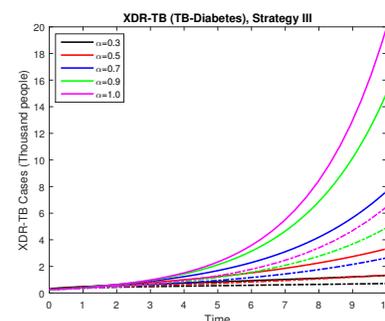
(b) Casos TB-XDR en la subpoblación de TB únicamente con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



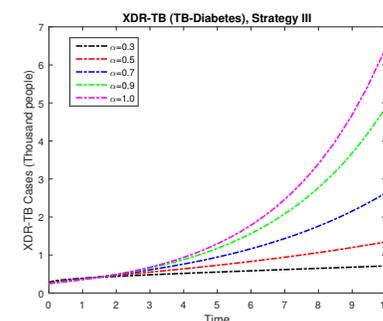
(c) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



(d) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-VIH/SIDA con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



(e) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con y sin controles para diferentes valores de α . Estrategia III.



(f) Casos TB-XDR en la subpoblación TB-Diabetes con controles para diferentes valores de α . Estrategia III.

Figura 11: Comportamiento de los casos de TB-XDR para diferentes valores de α a lo largo del tiempo. Estrategia III.

6 Conclusiones

En este trabajo presentamos un problema de control óptimo para un modelo de TB con derivada de orden fraccionario en el sentido de Caputo. Estudiamos tres estrategias de control basado en la activación de controles y estudiamos los diferentes órdenes fraccionarios (0.3, 0.5, 0.7, 0.9 y 1.0).

Realizamos simulaciones computacionales en un escenario que nos permite validar nuestro problema de control. Estudiamos el número básico de reproducción variando la tasa de contacto efectiva y los parámetros asociados a la TB-MDR y TB-XDR y observamos que el \mathcal{R}_0^α para la subpoblación de TB únicamente cuando variamos la tasa de infección efectiva puede tomar valores mayores que la unidad cuando $\alpha = 1.0$ y recomendamos prestar atención a este comportamiento porque la epidemia puede propagarse. En la variación de los parámetros de resistencia, $\mathcal{R}_0^{T\alpha}$ siempre es mayor que la unidad para $\alpha = 1.0$ por lo que en este caso en particular estos parámetros siempre afectan negativamente. Para los otros valores de α y variaciones en los otros número básico de reproducción de las otras subpoblaciones, los número básico de reproducción son menores que la unidad. Es importante tener en cuenta que el número básico de reproducción del modelo general (20) es el máximo de los números básicos de reproducción por subpoblación y basta que en una subpoblación sea mayor que la unidad para que afecte toda la dinámica. Mostramos gráficamente que a medida que aumenta el valor de α , aumentan los números básicos de reproducción por subpoblación.

Para el estudio en los compartimientos de resistentes se compararon los resultados con respecto al modelo sin controles. Estas estrategias de control en el escenario estudiado reducen el número de casos resistentes, que es uno de los principales problemas a los que se enfrentan los sistemas sanitarios con la tuberculosis. La estrategia que mejores resultados mostró es cuando se activan todos los controles debido a la reducción en todos los compartimientos de resistentes y en particular reduce significativamente la TB-XDR en pacientes diabéticos.

Este trabajo puede ayudar a las autoridades de salud a tomar decisiones para el control de la resistencia al tratamiento de la TB y reactivación/reinfección de manera diferenciada debido a que el VIH/SIDA y la Diabetes tienen factores que pueden impedir el éxito del tratamiento y también tener una reactivación de la TB.

Los resultados presentados de las simulaciones computacionales se dirigen al escenario estudiado y a otros con características similares, por lo que en futuros trabajos se estudiarán escenarios reales con diferentes características y otras estrategias de control.

Agradecimientos

Queremos agradecer profundamente el trabajo de los revisores de la revista por todas sus observaciones.

Financiamiento

La presente investigación ha recibido financiamiento para su realización de la Coordinación para la mejora del personal de nivel superior (CAPES-Brasil).

Conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

Referencias

- [1] F. Abd-elal, N.H. Sweilam, A.M. Nagy, Y.S. Almaghrebi, *Computational methods for the fractional optimal control HIV infection*, Journal of Fractional Calculus and Applications, **7** (2016), no 2, 121–131. Link
- [2] F.B. Augusto, A.I. Adekunle, *Optimal control of a two-strain tuberculosis-HIV/AIDS co-infection model*, Biosystems **119** (2014) 20–44. Doi: 10.1016/j.biosystems.2014.03.006
- [3] B.A. Baba, B. Bilgehan, *Optimal control of a fractional order model for the COVID-19 pandemic*, Chaos, Solitons and Fractals **144** (2021) 110678. Doi: 10.1016/j.chaos.2021.110678
- [4] P. Baghaei et al., *Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies*, J Diabetes Metab Disord **12** (2013), no 1. Doi: 10.1186/2251-6581-12-58
- [5] J. Biazar, *Solution of the epidemic model by Adomian decomposition method*, Applied Mathematics and Computation **173** (2006), no 2, 1101–1106. Doi: 10.1016/j.amc.2005.04.036
- [6] O.K. Başoğlu, F. Bacakoğlu, G. Cok, Sayiner, M. Ateş, *The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections*, Monaldi Arch Chest Dis **54** (1999), no 4, 307-310.
- [7] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, Z. Feng, *Mathematical Models in Epidemiology*, Springer, New York NY, 2019. Doi: 10.1007/978-1-4939-9828-9

- [8] S.M. Blower, A.R. Mclean, T.C. Porco, P.M. Small, P.C. Hopewell, M.A. Sanchez, A.R. Moss, *The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics*, *Nature Medicine* **1** (1995), no 8, 815–821. Doi: 10.1038/nm0895-815
- [9] R.F. Camargo, E. Capelas de Oliveira, *Cálculo fracionário*, Livraria da Física, São Paulo, 2015.
- [10] A.R.M. Carvalho, C.M.A. Pinto, *Non-integer order analysis of the impact of diabetes and resistant strains in a model for TB infection*, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* **61** (2018), 104–126. Doi: 10.1016/J.CNSNS.2018.01.012
- [11] A.R.M. Carvalho, C.M.A. Pinto, D. Baleanu, *HIV/HCV coinfection model: A fractional-order perspective for the effect of the HIV viral load*, *Advances in Difference Equations* **2018** (2018). Doi: 10.1186/s13662-017-1456-z
- [12] L. Carvalho de Barros, F. Santo Pedro, E. Esmi, J.P. Carvalho dos Santos, D.E. Sánchez *The memory effect on fractional calculus: an application in the spread of COVID-19*, *Computational and Applied Mathematics* **40** (2021), no 3, 72. Doi: 10.1007/s40314-021-01456-z
- [13] A.J.F. Cassetone, *Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão*. Doctorate Thesis, FMUSP, University of São Paulo, Brazil, 2017.
- [14] C. Castillo-Chavez, Z. Feng, *To treat or not to treat: the case of tuberculosis*, *Journal of Mathematical Biology* **35** (1997), no 6, 629–656. Doi: 10.1007/s002850050069
- [15] T. Cohen, C. Colijn, B. Finklea, M. Murray, *Exogenous re-infection and the dynamics of tuberculosis epidemics: local effects in a network model of transmission*, *J. R. Soc. Interface* **4** (2007), no 14, 523–531. Doi: 10.1098/rsif.2006.0193
- [16] E. Delgado Moya, A. Pietrus, S. Muniz Oliva, *A mathematical model for the study of effectiveness in therapy in Tuberculosis taking into account associated diseases*, *Contemporary Mathematics* **2** (2021), no 1, 77–102. Doi: 10.37256/cm.212021694

- [17] E. Delgado Moya, A. Pietrus, S. Muniz Oliva, *Mathematical model with fractional order derivatives for Tuberculosis taking into account its relationship with HIV/AIDS and Diabetes*, Jambura Journal of Biomathematics **2** (2021), no 2, 80–95. Doi: 10.34312/jjbm.v2i2.11553
- [18] G. Delogu, M. Sali, G. Fadda, *The Biology of mycobacterium tuberculosis infection*, Mediterr J Hematol Infect Dis. **5** (2013), no 1. Doi: 10.4084/MJHID.2013.070
- [19] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 in model for infectious diseases in heterogeneous populations*, Journal of Mathematical Biology **28** (1990), 365–382. Doi: 10.1007/BF00178324
- [20] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, M.G. Roberts, *The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models*, J. R. Soc. Interface **7** (2010), no 47, 873–885. Doi: 10.1098/rsif.2009.0386
- [21] K. Diethelm, *A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever*, Nonlinear Dynamics **71** (2013) 613–619. Doi: 10.1007/s11071-012-0475-2
- [22] C. Dye, G.P. Garnett, K. Sleema, B.G. Williams, *Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy*, Lancet **352** (1998), no 9144, 1886–1891. Doi: 10.1016/s0140-6736(98)03199-7
- [23] Fatmawati, H. Tasman, *An optimal treatment control of TB-HIV coinfection*, Cogent Mathematics and Statistics **2016** (2016), article ID 8261208. Doi: 10.1155/2016/8261208
- [24] Fatmawati, M.A. Khan, E. Bonyah, Z. Hammouch, E.M. Shaiful, *A mathematical model of tuberculosis (TB) transmission with children and adults groups: A fractional model*, AIMS Mathematics **5** (2020), no 4, 2813–2842. Doi: 10.3934/math.2020181
- [25] F. Haq, K. Shah, G. Rahman, M. Shahzada, *Numerical solution of fractional order smoking model via Laplace Adomian decomposition method*, Alexandria Engineering Journal **57** (2018), no 2, 1061–1069. Doi: 10.1016/j.aej.2017.02.015
- [26] R.I. Hickson, G. N. Mercer, K.M. Lokuge, *A metapopulation model of tuberculosis transmission with a case study from high to low burden areas*, PloS ONE **7** (2012), no 4, e34411. Doi: 10.1371/journal.pone.0034411

- [27] C.Y. Jeon, M.B. Murray, *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies*, PLoS Med **5**(2008) e152. Doi: 10.1371/journal.pmed.0050152
- [28] E. Jung, S. Lenhart, Z. Feng, *Optimal control of treatments in a two-strain tuberculosis model*, Mathematical Biosciences **2** (2002), no 4, 473–482. Doi: 10.3934/dcdsb.2002.2.473
- [29] H. Kheiri, M. Jafari, *Optimal control of a fractional-order model for the HIV/AIDS epidemic*, International Journal of Biomathematics **11**(2008), no 7, 1850086. Doi: 10.1142/S1793524518500869
- [30] S. Kim, A.A de Los Reyes, E. Jung, *Mathematical model and intervention strategies for mitigating tuberculosis in the Philippines*, Journal of Theoretical Biology **443** (2018), 100–112. Doi: 10.1016/j.jtbi.2018.01.026
- [31] W. Lin, *Global existence theory and chaos control of fractional differential equations*, Journal of Mathematical Analysis and Applications **332** (2007), no 1, 709–726. Doi: 10.1016/j.jmaa.2006.10.040
- [32] A. McIvor, H. Koornhof, B.D. Kana, *Relapse, re-infection and mixed infections in tuberculosis disease*, Pathog Dis. **75**(2017), no 3. Doi: 10.1093/femspd/ftx020
- [33] D.P. Moualeu, S. Bowong, J.J. Tewa, Y. Emvudu, *Analysis of the impact of diabetes on the dynamical transmission of tuberculosis*, Mathematical and Computer Modelling: An International Journal **7** (2012), no 3, 117–146. Doi: 10.1051/mmnp/20127309
- [34] A.K. Niazi, S. Kalra, *Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control*, J Diabetes Metab Disord. **11** (2012) 28. Doi: 10.1186/2251-6581-11-28
- [35] D. Okuonghae, B.O. Ikhimwin, *Dynamics of a mathematical model for tuberculosis with variability in susceptibility and disease progressions due to difference in awareness level*, Frontiers in Microbiology **6** (2016), 1530. Doi: 10.3389/fmicb.2015.01530
- [36] L. Pealing, K. Wing, R. Mathur, D. Prieto-Merino, L. Smeeth, D.A.J. Moore, *Risk of tuberculosis in patients with diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink*, BMC Med **13** (2015). Doi: 10.1186/s12916-015-0381-9

- [37] C.M.A. Pinto, A.R.M. Carvalho, *A latency fractional order model for HIV dynamics*, Journal of Computational and Applied Mathematics **312** (2020) 240–256. Doi: 10.1016/j.cam.2016.05.019
- [38] S. Rosa, D.F.M. Torres, *Optimal control and sensitivity analysis of a fractional order TB model*, Statistics, Optimization and Information Computing **7** (2019), no 3, 617–625. Doi: 10.19139/soic.v7i3.836
- [39] M. Saeedian, M. Khalighi, N. Azimi-Tafreshi, G.R. Jafari, M. Ausloos, *Memory effects on epidemic evolution: The susceptible-infected-recovered epidemic model*, Physical Review E **95** (2017), no 2, 022409. Doi: 10.1103/PhysRevE.95.022409
- [40] C.J. Silva, H. Maurer, D.F.M. Torres, *Optimal control of a tuberculosis model with state and control delays*, Mathematical Biosciences **14** (2017), no 1, 321–337. Doi: 10.3934/mbe.2017021
- [41] C.J. Silva, D.F.M. Torres, *Optimal control for a tuberculosis model with reinfection and post-exposure interventions*, Mathematical Biosciences and Engineering **244** (2013), no 2, 154–164. Doi: 10.1016/j.mbs.2013.05.005
- [42] C.J. Silva, D.F.M. Torres, *A TB-HIV/AIDS coinfection model and optimal control treatment*, SIAM Journal on Mathematical Analysis **35** (2015), no 9, 4639–4663. Doi: 10.3934/dcds.2015.35.4639
- [43] C.R. Stevenson, J. A. Critchley, N.G. Forouhi, G. Roglic, B.G. Williams, C. Dye, N.C. Unwin, *Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health?*, Chronic Illness **3** (2007), no 3, 228–245. Doi: 10.1177/1742395307081502
- [44] S. Suchindran, E.S. Brouwer, A. Van Rie, *Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review*, PLoS One **4** (2009), no 5. Doi: 10.1371/journal.pone.0005561
- [45] N.H. Sweilam, S.M. Al-Mekhlafi, D.Baleanu, *Optimal control for a fractional tuberculosis infection model including the impact of diabetes and resistant strains*, Journal of Advanced Research **17** (2019) 125–137. Doi: 10.1016/j.jare.2019.01.007
- [46] N.H. Sweilam, S.M. AL-Mekhlafi, D.Baleanu, *A hybrid fractional optimal control for a novel Coronavirus (2019-nCov) mathematical model*, Journal of Advanced Research **32** (2021) 149–160. Doi: 10.1016/j.jare.2020.08.006

- [47] N.H. Sweilam, S.M. Al-Mekhlafi, Z.N. Mohammed, D. Baleanu, *Optimal control for variable order fractional HIV/AIDS and malaria mathematical models with multi-time delay*, Alexandria Engineering Journal **59** (2020), no 5, 3149–3162. Doi: 10.1016/j.aej.2020.07.021
- [48] M. Tahir, S.I.A. Shah, G.Z.Y. Rogovchenko, *Prevention strategy for superinfection mathematical model tuberculosis and HIV associated with AIDS*, Cogent Mathematics and Statistics **6** (2019), no 1, art: 1637166. Doi: 10.1080/25742558.2019.1637166
- [49] H. Wang, H. Jahanshahi, M.-K. Wang, S. Bekiros, J. Liu, A.A. Aly, *A Caputo-Fabrizio Fractional-Order Model of HIV/AIDS with a treatment compartment: Sensitivity analysis and optimal control strategies*, Entropy (Basel) **23** (2021), no 5, 610. Doi: 10.3390/e23050610
- [50] World Health Organization (WHO), *Global tuberculosis report 2017*. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366>. Consultado el 05-enero-2020, 06:30 p.m.
- [51] World Health Organization (WHO), *Global tuberculosis report 2021*. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Consultado el 23-abril-2021, 02:35 p.m.
- [52] W. Wojtak, C.J. Silva, D.F.M. Torres, *Uniform asymptotic stability of a fractional tuberculosis model*, Mathematical Modelling of Natural Phenomena **13** (2018), no 1, art:9. Doi: 10.1051/mmnp/2018015
- [53] M. Zamir, G. Zaman, A.S. Alshomrani, *Sensitivity analysis and optimal control of anthroponotic cutaneous Leishmania*, PLoS ONE **11** (2016), no 8, e0160513. Doi: 10.1371/journal.pone.0160513