

Dinámica del virus de la hepatitis C con carga viral y ALT y monitoreo del daño hepático libre de biopsias¹

Justino Alavez Ramírez², Jesús López Estrada³ y
Gustavo Reyes Terán⁴

Recepción: 08 de agosto de 2006 — Aceptación: 25 de octubre de 2006

Se aceptan comentarios y/o discusiones al artículo

Resumen

Se compara el modelo estándar reducido de tres poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, y carga viral) para el estudio de la dinámica del virus de la hepatitis C (VHC), con el modelo de la dinámica viral con alanina aminotransferasa (ALT). En términos del parámetro umbral que es el mismo para ambos modelos, se determina la existencia y estabilidad del estado de equilibrio endémico, así como la estabilidad global del estado de equilibrio del individuo sano. Por otro lado, se presenta un estudio experimental que muestra que es posible monitorear el daño hepático sin biopsias, mediante la estimación numérica de los parámetros de los modelos, considerando solamente mediciones de la carga viral, de los niveles de ALT y una valoración razonable del daño hepático pretratamiento.

Palabras claves: hepatitis C, carga viral, daño hepático, biopsias, parámetros, parámetro umbral.

¹ Trabajo realizado en el marco del proyecto de tesis doctoral: **Identificación de parámetros en EDO's: aspectos teóricos, numéricos y aplicaciones**. Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

² Maestro en Ciencias (Matemáticas), justino.alavez@dacb.ujat.mx, profesor, División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), México.

³ Doctor en Ciencias, jele@fciencias.unam.mx, profesor, Facultad de Ciencias, UNAM.

⁴ Médico Cirujano y Maestro en Salud Pública, reysteran@iner.gob.mx, Jefe de Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), México.

Abstract

The standard model of three populations (healthy and unhealthy hepatocytes, and viral load) for the study of the dynamics of hepatitis C virus (HCV), is compared with viral dynamic model with alanine aminotransferase (ALT). In terms of the threshold parameter that it's the same for both models, the existence and local asymptotic stability of the endemically infected equilibrium steady state, and the global stability of the healthy individual equilibrium steady state are established. Furthermore, an experimental study is presented showing that it's possible to carry out the monitoring of hepatic damage biopsies free by numerical parameter estimation, considering only viral load and ALT levels measurements and a reasonable assessment of pretreatment hepatic damage.

Key words: hepatitis C, viral load, hepatic damage, biopsies, parameters, threshold parameter.

1 Introducción

La infección por el **Virus de la Hepatitis C** (VHC) representa un problema de salud pública con fuertes repercusiones clínicas y económicas, y que produce infección aguda y de tipo crónico. Del 20 al 30 % de las personas infectadas por el VHC desarrollan cirrosis, y un porcentaje mucho menor desarrolla cáncer de hígado [1]. El periodo de incubación del VHC tiene una media de 50 días con un rango de 20 a 150 días y su cuadro clínico es insidioso [2]. El tiempo promedio de evolución, clínicamente significativo, es de 10 a 20 años [2]. La presentación clínica de la hepatitis crónica por VHC depende del sistema inmune del hospedero y la fuente y duración de la infección. En etapas avanzadas de la evolución se presentan sangrado de várices esofágicas, ascitis, cuagulopatía y encefalopatía, entre otras. Los mecanismos de persistencia y replicación del VHC a nivel celular no están aún bien caracterizados [2]. Y como este virus presenta un alto grado de mutaciones que dan origen a variantes inmunológicamente diferentes con gran rapidez, escapan con facilidad a un control inmunológico efectivo, la infección se vuelve crónica en la mayoría de los casos y la elevada mutagenicidad ha impedido el desarrollo de una vacuna eficaz. Actualmente los tratamientos aprobados por la Food Drug Administration (FDA), para la hepatitis C crónica son los **interferones** $\alpha - 2a$ ó $\alpha - 2b$ (INF) pegylados, más ribavirina. En Neumann *et al* (1998) [3], se

presenta un estudio sobre la eficacia del INF. También, se ha reportado que el tratamiento con INF y ribavirina es significativamente más efectivo que aquel en que sólo se aplica INF [4].

Una biopsia de hígado es un procedimiento que utiliza una pequeña cantidad de tejido hepático, que examinando sus células con la ayuda del microscopio es posible realizar una evaluación del grado del daño hepático (inflamación, cicatrización, lesiones o cirrosis). Esta es la mejor herramienta de que se dispone para diagnosticar la evolución de la enfermedad hepática [5]. La biopsia de hígado se utiliza comúnmente cuando el enfermo se encuentra desde la fase inicial a media de la enfermedad, pues en otro caso, aumentan los riesgos. En estas circunstancias, alternativamente, se puede realizar una biopsia laparoscópica o intravenosa. Actualmente, a la biopsia ya no se le da tanta importancia como antes, en cuanto a su utilidad, a pesar de ser el mejor recurso de que se dispone para evaluar el daño hepático, debido a las razones siguientes: Representatividad del tejido: por ser sólo una muestra de tejido de 2 mm de diámetro y de a lo más 2 cm de largo, que se toma “a ciegas” y sin una visión directa como lo permite un endoscopio. Reproducibilidad de los hallazgos: los hallazgos descritos por un patólogo pueden (y en los hechos ocurre casi como regla) diferir en menor o mayor grado de los identificados por otro patólogo. La utilidad de la biopsia: se considera que sirve: a) para clasificar al paciente en cuanto a la gravedad de su padecimiento; y b) para separar a los pacientes con cirrosis de los que todavía no la tienen; cosa que parece bastante útil, en principio. En contraste, se debe mencionar que hay otra forma de clasificación de los pacientes con insuficiencia hepática, llamada Child, que no requiere de efectuar biopsia alguna y que es empleada ampliamente por los gastroenterólogos. Esta clasificación permite saber quién tiene muy escasa reserva hepática, y con ello saber que un paciente es casi seguramente cirrótico.

La determinación de la carga viral, recurso bastante nuevo, permite conocer la intensidad de la infección. Por consiguiente, ahora el objetivo central del tratamiento es conseguir negativizar la carga viral o al menos disminuirla significativamente. A lo anterior, hay que agregar un posible riesgo a complicaciones que puede acarrear la biopsia (bajo por cierto, pero inconveniente al fin) también hay que resaltar el temor, el dolor y el periodo de reposo (incapacidad del paciente) como aspectos negativos de ésta.

El presente trabajo tiene tres objetivos: el primero consiste en el desarrollo del análisis cualitativo del modelo de la dinámica viral con ALT obteniendo similares resultados que con el modelo reducido; el segundo consiste en mostrar experimentalmente que la ecuación adicional para las enzimas ALT, no influye significativamente en la estimación de los parámetros involucrados para determinar el parámetro umbral; y el tercero consiste en mostrar que es posible el monitoreo de la evolución de la carga viral y del daño hepático, esto último sin la necesidad de biopsias y sin presentar ninguno de los inconvenientes antes referidos, siendo esto posible mediante la estimación numérica de los parámetros, considerando solamente un número aceptable de mediciones de la carga viral y ALT, y la propuesta de razonables Condiciones Iniciales que bien puede proporcionar la clínica.

2 Modelo reducido

El modelo reducido para la dinámica del virus de la hepatitis C analizado por Alavez-Ramírez *et al* (2005) [6], viene dado por:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - \mu_s H_s - k H_s V \\ \dot{H}_e &= k H_s V - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= p H_e - \mu_V V. \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

donde $H_s(t)$ es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo t (células/mm³). Se supone que se generan a una tasa constante β_s y mueren con tasa per cápita μ_s . $H_e(t)$ es la población de hepatocitos enfermos en el hígado en el tiempo t (células/mm³). Se supone que los hepatocitos se enferman con una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos sanos H_s por la carga viral V , con constante de proporcionalidad k , donde $V(t)$ es la carga viral del VHC en el tiempo t , que se mide en Unidades Internacionales por mililitro de sangre (UI/mL) o en copias/mL. Se supone que los VHC se producen dentro de un hepatocito enfermo a una razón de p viriones por hepatocito enfermo por día, y mueren con una tasa de mortalidad per cápita μ_V . Y dado que los hepatocitos enfermos mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que mueren con una tasa de mortalidad per cápita μ_e , $\mu_e \geq \mu_s$.

Una primera cosa por resaltar es que el dominio de definición del sistema (1) con sentido biológico es el conjunto positivo

$$\mathbb{R}_+^3 = \{(H_s, H_e, V)^T \in \mathbb{R}^3 : H_s \geq 0, H_e \geq 0, V \geq 0\}.$$

Aunque en realidad se demuestra que si $\mu_e \geq \mu_s$, entonces la dinámica de este sistema está restringida al subconjunto invariante positivo $\Omega \subset \mathbb{R}_+^3$

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_e, V)^T \in \mathbb{R}_+^3 \mid \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, \quad 0 \leq H_e \leq H_M, \\ H_s + H_e \leq H_M, \quad \text{y } 0 \leq V \leq V_M \end{array} \right\},$$

donde $H_M = \beta_s/\mu_s$ y $V_M = (p/\mu_V) H_M$. Aquí, H_M es el tamaño promedio de la población de hepatocitos sanos en un mm^3 de hígado de un individuo sano, y V_M es la cantidad máxima de viriones que todos los hepatocitos pueden producir durante toda su vida media, es decir, la carga viral máxima que puede soportar un individuo. Que Ω sea invariante positivo quiere decir que toda trayectoria solución del sistema (1) con Condiciones Iniciales en Ω , vive para siempre en Ω , para todo $t \geq 0$.

El parámetro umbral del modelo está dado por

$$R_0 = \frac{kp\beta_s}{\mu_e\mu_s\mu_V}, \quad (2)$$

que es el mismo que se introduce en Avendaño *et al* (2002) [7].

Los resultados centrales presentados en Alavez-Ramírez *et al* (2005) [6], cuando $\mu_e \geq \mu_s$ son:

- a. Si $R_0 \leq 1$ entonces el sistema (1) tiene un solo estado de equilibrio admisible, el trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0)^T$, el cual es globalmente asintóticamente estable. Lo que dice que sin importar la intensidad de la infección (es decir, salvo que el valor de $V_0 \leq V_M$), el individuo infectado, eventualmente, siempre se cura.
- b. Si $R_0 > 1$ entonces el sistema (1) tiene dos estados de equilibrio admisibles:
 - i. El trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0)^T$, que es ahora inestable, y

ii. El no trivial $I_1 = \left(\frac{\beta_s}{\mu_s R_0}, \frac{\beta_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1), \frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1) \right)^T$, que está en el interior de Ω cuando $\mu_e > \mu_s$ y que es localmente asintóticamente estable y que corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.

- c. Se realiza un estudio experimental que muestra que es posible realizar la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido a tres poblaciones, considerando solamente mediciones de la carga viral y aceptables propuestas para las Condiciones Iniciales, lo que permite describir la evolución dinámica de la enfermedad.

3 Modelo de la dinámica viral con ALT

Los médicos evalúan el nivel de concentración en la sangre de algunas enzimas producidas por el hígado, como ALT, aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina, entre otras, para conocer el estado del hígado de una persona. Las enzimas ALT y AST son sensibles indicadores de daño hepático. Algunas veces las concentraciones pueden ser normales a pesar de haber daño hepático, pero por lo general son elevadas cuando el daño es agudo [5]. Lo anterior generó dudas en el equipo médico que participa en el seminario donde se presentaron los resultados sobre el monitoreo de la carga viral y daño hepático (Alavez-Ramírez *et al*, 2005 [6]), ya que en dicho modelo no se contemplan explícitamente enzimas como ALT y AST, entre otras. Con el objetivo de investigar la influencia de las enzimas ALT en la estimación numérica de los parámetros del modelo reducido, se analiza en esta sección el modelo de la dinámica viral con ALT, que reportan Ribeiro *et al* (2003) [8], y que está dado por:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - \mu_s H_s - k H_s V \\ \dot{H}_e &= k H_s V - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= p H_e - \mu_V V \\ \dot{A} &= \beta_A + \alpha_s H_s + \alpha_e H_e - \mu_A A. \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Las tres primeras ecuaciones son del modelo reducido (1). La cuarta ecuación describe la dinámica del nivel de concentración de las enzimas ALT (A) por

litro de sangre (UI/L), bajo el supuesto que en un individuo sano son liberadas por los hepatocitos sanos a una tasa per cápita α_s , y por tejidos extra hepáticos a una tasa β_A , y eliminadas a una tasa per cápita μ_A . Durante la infección por el VHC, se supone que las enzimas ALT también son liberadas por células hepáticas enfermas a una tasa per cápita α_e . Ribeiro *et al* (2003) [8] usaron el modelo (3) para analizar el nivel de ALT en pacientes infectados por el VHC bajo tratamiento.

Todos los parámetros en el modelo (3) son positivos. Claramente, las condiciones para garantizar existencia y unicidad del Problema de Valores Iniciales para el sistema de ecuaciones diferenciales (3) son satisfechas, al menos localmente. Sea

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_e, V, A)^T \in \mathbb{R}_+^4 \left| \begin{array}{l} 0 \leq H_s \leq H_M, \quad 0 \leq H_e \leq H_M, \\ H_s + H_e \leq H_M, \quad 0 \leq V \leq V_M, \quad y \\ 0 \leq A \leq A_M \end{array} \right. \right\}$$

donde $H_M = \beta_s/\mu_s$ y $V_M = (p/\mu_V)H_M$ como en el modelo reducido (1); y $A_M = (\beta_A + (\alpha_s + \alpha_e)H_M)/\mu_A$ es el nivel promedio máximo de concentración que pueden alcanzar las enzimas ALT en un individuo infectado por el VHC.

Lema 3.1. *Si $\mu_e \geq \mu_s$, Ω es un subconjunto de \mathbb{R}_+^4 invariante positivo del sistema (3).*

Demostración. Hay que mostrar que el campo vectorial definido por el sistema (3) sobre Ω no apunta hacia el exterior de Ω . Es inmediato verificar que dicho campo vectorial no apunta hacia el exterior de Ω sobre sus hiperplanos frontera $H_s = 0$, $H_e = 0$, $V = 0$ y $A = 0$. Sobre el hiperplano frontera $V = V_M$, el vector normal hacia el exterior de Ω es $n = (0, 0, 1, 0)^T$, y

$$\begin{aligned} \left(\dot{H}_s, \dot{H}_e, \dot{V}, \dot{A} \right) \cdot n \Big|_{V=V_M} &= \dot{V} \Big|_{V=V_M} = pH_e - \mu_V V_M \\ &= pH_e - pH_M = -p(H_M - H_e) < 0, \end{aligned}$$

por lo que el campo vectorial definido por (3) sobre el hiperplano $V = V_M$, apunta hacia el interior de Ω . Similarmente se verifica que el campo vectorial definido por (3) sobre los hiperplanos frontera $H_s + H_e = H_M$ y $A = A_M$, no apuntan hacia el exterior de Ω . \square

Estados de equilibrio. En esta sección se muestra que el sistema (3) tiene dos posibles estados de equilibrio, uno de ellos se da en ausencia de virus que corresponde al estado de equilibrio del individuo sano, y en el otro se presenta una carga viral constante que corresponde al estado de equilibrio del enfermo endémico.

Las soluciones de equilibrio del modelo (3) se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\left. \begin{aligned} 0 &= \beta_s - \mu_s H_s - k H_s V \\ 0 &= k H_s V - \mu_e H_e \\ 0 &= p H_e - \mu_V V \\ 0 &= \beta_A + \alpha_s H_s + \alpha_e H_e - \mu_A A. \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

Para una V^* dada, de la primera y tercera ecuación de (4) se obtienen respectivamente

$$H_s^* = \frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*} \quad \text{y} \quad H_e^* = \frac{\mu_V}{p} V^*. \quad (5)$$

Sustituyendo (5) en la cuarta ecuación de (4) se tiene

$$A^* = \frac{1}{\mu_A} \left(\beta_A + \frac{\alpha_s \beta_s}{\mu_s + kV^*} + \frac{\alpha_e \mu_V}{p} V^* \right), \quad (6)$$

y sustituyendo de nuevo (5) en la segunda ecuación de (4) se obtiene

$$(pk\beta_s - \mu_s \mu_e \mu_V - k\mu_e \mu_V V^*) V^* = 0. \quad (7)$$

Si $V^* = 0$, entonces de (5) y (6) se obtienen

$$H_s^* = \beta_s / \mu_s, \quad H_e^* = 0 \quad \text{y} \quad A^* = \beta_A / \mu_A + \alpha_s \beta_s / \mu_A \mu_s.$$

Por lo tanto

$$I_0 = (\beta_s / \mu_s, 0, 0, \beta_A / \mu_A + \alpha_s \beta_s / \mu_A \mu_s)^T \quad (8)$$

es un estado de equilibrio de (3). Este estado corresponde al individuo sano o no infectado, pues se deduce de la ausencia de carga viral y de células

hepáticas enfermas. En consecuencia, todas las células hepáticas son sanas, y $H_s^* = \beta_s/\mu_s$ es el número promedio de células en un mm^3 de hígado en un individuo sano. También $A^* = \beta_A/\mu_A + \alpha_s\beta_s/\mu_A\mu_s$ es el nivel medio de concentración que alcanzan las enzimas ALT en un individuo sano.

Si $V^* > 0$, entonces de (7) resulta que

$$V^* = \frac{\mu_s}{k}(R_0 - 1) \quad (9)$$

donde $R_0 = kp\beta_s/\mu_e\mu_s\mu_V$ es el parámetro umbral dado en (2).

Claramente, $V^* > 0$ si y sólo si $R_0 > 1$, y $V^* = 0$ si y sólo si $R_0 = 1$.

Sustituyendo V^* dada en (9), en (5) y (6), resultan

$$\left. \begin{aligned} H_s^* &= \frac{\beta_s}{\mu_s R_0}, & H_e^* &= \frac{\beta_s}{\mu_e R_0}(R_0 - 1), & \text{y} & \\ A^* &= \frac{1}{\mu_A R_0} \left[\beta_A R_0 + \frac{\alpha_s \beta_s}{\mu_s} + \frac{\alpha_e \beta_s}{\mu_e}(R_0 - 1) \right] \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

Así que las coordenadas del segundo punto de equilibrio del sistema (3) están dadas por (9) y (10), esto es

$$I_1 = (H_s^*, H_e^*, V^*, A^*)^T \quad (11)$$

es el estado de equilibrio del enfermo endémico, si y sólo si $R_0 > 1$.

Teorema 3.1. *Bajo el supuesto de que $\mu_e \geq \mu_s$:*

- i. Si $R_0 \leq 1$, entonces I_0 dado en (8) es el único estado de equilibrio admisible del sistema (3) en Ω .*
- ii. Si $R_0 > 1$, entonces el estado de equilibrio endémico I_1 dado en (11) está en Ω . Más aún, I_1 está en el interior de Ω cuando $\mu_e > \mu_s$.*

Demostración.

i. Es claro que si $R_0 = 1$, entonces I_1 se reduce a I_0 . Y si $R_0 < 1$, entonces $H_e^* = \frac{\beta_s}{\mu_e R_0}(R_0 - 1) < 0$ y $V^* = \frac{\mu_s}{k}(R_0 - 1) < 0$, por lo que I_1 estaría fuera de Ω . Así que I_0 es el único estado de equilibrio de (3) que está en Ω cuando $R_0 \leq 1$.

ii. Si $\mu_e = \mu_s$, es claro que $H_s^* + H_e^* = H_M$, y cuando $\mu_e > \mu_s$ entonces $0 < \mu_s/\mu_e < 1$, y dado que $H_M = \beta_s/\mu_s$, entonces se tiene que

$$H_s^* + H_e^* = H_M \left[\frac{1}{R_0} + \frac{\mu_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1) \right] = H_M \left[\left(1 - \frac{\mu_s}{\mu_e} \right) \frac{1}{R_0} + \frac{\mu_s}{\mu_e} \right] < H_M.$$

En cualquier caso, $H_s^* + H_e^* \leq H_M$.

Ahora, como $V_M = (p/\mu_V)H_M$, se tiene que

$$\frac{V^*}{V_M} = \frac{\frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1)}{\frac{p}{\mu_V} H_M} = \frac{\mu_s \mu_V}{kp} \frac{1}{H_M} (R_0 - 1) = \frac{R_0 - 1}{R_0} = 1 - \frac{1}{R_0} < 1.$$

En consecuencia, $V^* < V_M$.

Por otro lado, dado que $A_M = (\beta_A + (\alpha_s + \alpha_e)H_M)/\mu_A$, de (10) se sigue que

$$\begin{aligned} A^* &= \frac{1}{\mu_A} \left[\beta_A + \frac{1}{R_0} \alpha_s H_M + \frac{\mu_s}{\mu_e} \alpha_e H_M \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right] \\ &< \frac{1}{\mu_A} [\beta_A + \alpha_s H_M + \alpha_e H_M] \equiv A_M. \end{aligned}$$

Por lo tanto, $A^* < A_M$. Así que I_1 está en el interior de Ω cuando $\mu_e > \mu_s$. \square

Análisis de estabilidad de los estados de equilibrio. En esta sección se estudia la estabilidad en los estados de equilibrio del individuo *sano* y del enfermo *endémico*. La matriz jacobiana $J(H_s, H_e, V, A)$ del sistema (3) está dada por

$$\begin{pmatrix} -\mu_s - kV & 0 & -kH_s & 0 \\ kV & -\mu_e & kH_s & 0 \\ 0 & p & -\mu_V & 0 \\ \alpha_s & \alpha_e & 0 & -\mu_A \end{pmatrix}.$$

Luego, la estabilidad local en el punto de equilibrio I_0 dado en (8), está de-

terminada por los autovalores de la matriz

$$J(I_0) = \begin{pmatrix} -\mu_s & 0 & -k\frac{\beta_s}{\mu_s} & 0 \\ 0 & -\mu_e & k\frac{\beta_s}{\mu_s} & 0 \\ 0 & p & -\mu_V & 0 \\ \alpha_s & \alpha_e & 0 & -\mu_A \end{pmatrix}.$$

Es directo ver que $-\mu_s$ y $-\mu_A$ son autovalores de $J(I_0)$, los otros dos son raíces de

$$\lambda^2 + (\mu_e + \mu_V)\lambda + \mu_e\mu_V(1 - R_0) = 0. \quad (12)$$

Así que estos autovalores de $J(I_0)$ tienen parte real negativa si y sólo si los coeficientes de (12) son positivos, y esto ocurre si y sólo si $R_0 < 1$. Por lo tanto, I_0 es local y asintóticamente estable si $R_0 < 1$. Se ha probado el siguiente:

Lema 3.2. *Si $\mu_e \geq \mu_s$ y $R_0 < 1$, entonces I_0 dado en (8) es un estado de equilibrio localmente asintóticamente estable del sistema (3) en Ω .*

Ahora se probará que si $R_0 \leq 1$, entonces I_0 es global y asintóticamente estable en Ω . Para ello, considérese, para el sistema (3), la siguiente función de Lyapunov $U: \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+$ dada por

$$U(H_s, H_e, V, A) = pH_e + \mu_e V.$$

Es claro que $U \in C^1(\Omega)$ y $U(H_s, H_e, V, A) \geq 0$ para todo $(H_s, H_e, V, A)^T \in \Omega$. Y que su derivada a lo largo de las trayectorias solución de (3), en Ω , está dada por

$$\dot{U} = (\nabla U)^T \cdot \left(\dot{H}_s, \dot{H}_e, \dot{V}, \dot{A} \right)^T = -\mu_e\mu_V \left(1 - R_0 \frac{H_s}{H_M} \right) V. \quad (13)$$

Puesto que $H_s \leq H_M$, entonces la expresión dentro del paréntesis en (13) es no negativa, si $R_0 \leq 1$. Por lo tanto, $\dot{U} \leq 0$ a lo largo de las trayectorias solución del sistema (3) en Ω . Así que por el Teorema de La Salle [10], el conjunto ω -límite de toda trayectoria solución del modelo (3) que nace en el interior de Ω , está contenido en

$$\Omega_0 = \{(H_s, H_e, V, A)^T \in \Omega : \dot{U}(H_s, H_e, V, A) = 0\}.$$

Lema 3.3. *Toda trayectoria solución del sistema (3) que nace en Ω_0 , converge asintóticamente al estado de equilibrio no infectado I_0 .*

Demostración. Por (13) el conjunto Ω_0 queda caracterizado por las ecuaciones:

$$V = 0 \quad \text{si} \quad R_0 < 1 \quad \text{ó} \quad H_s = H_M \quad \text{si} \quad R_0 = 1.$$

En el primer caso, el sistema (3) se reduce a

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - \mu_s H_s, & \dot{H}_e &= -\mu_e H_e, & \dot{V} &= 0 & \text{y} \\ \dot{A} &= \beta_A + \alpha_s H_s + \alpha_e H_e - \mu_A A. \end{aligned}$$

Y en el segundo caso, el sistema (3) se reduce a

$$\dot{H}_s = 0, \quad \dot{H}_e = 0, \quad \dot{V} = -\mu_V V \quad \text{y} \quad \dot{A} = \beta_A + \alpha_s H_M - \mu_A A.$$

En ambos casos, es claro que sus soluciones convergen asintóticamente al estado de equilibrio no infectado I_0 . □

Resumiendo, se ha probado el siguiente:

Teorema 3.2. *Si $\mu_e \geq \mu_s$ y $R_0 \leq 1$, entonces I_0 dado en (8) es un estado de equilibrio globalmente asintóticamente estable del sistema (3) en Ω .*

Estabilidad del estado endémico. Para el estado de equilibrio no trivial I_1 dado en (11), la matriz jacobiana resulta ser

$$J(I_1) = \begin{pmatrix} -\mu_s R_0 & 0 & -\frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} & 0 \\ \mu_s (R_0 - 1) & -\mu_e & \frac{k\beta_s}{\mu_s R_0} & 0 \\ 0 & p & -\mu_V & 0 \\ \alpha_s & \alpha_e & 0 & -\mu_A \end{pmatrix}.$$

De nuevo $-\mu_A$ es un autovalor de $J(I_1)$, los otros tres son raíces del polinomio

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

donde

$$a = \mu_s R_0 > 0, \quad b = \mu_e + \mu_V > 0 \quad \text{y} \quad c = \mu_e \mu_s \mu_V (R_0 - 1). \quad (14)$$

Las condiciones necesarias y suficientes del Teorema de Routh-Hurwitz, para que las raíces del polinomio $p(\lambda)$ tengan parte real negativa son

$$\Delta_1 = \det(a + b) = a + b > 0, \quad \Delta_2 = \det \begin{pmatrix} a + b & 1 \\ c & ab \end{pmatrix} = (a + b)ab - c > 0$$

y

$$\Delta_3 = \det \begin{pmatrix} a + b & 1 & 0 \\ c & ab & a + b \\ 0 & 0 & c \end{pmatrix} = c\Delta_2 > 0.$$

De (14) se observa que $c > 0$ si $R_0 > 1$. Por lo que sólo resta verificar que $\Delta_2 > 0$. En efecto, se tiene que

$$\begin{aligned} (a + b)ab - c &= (\mu_s R_0 + \mu_e + \mu_V) \mu_s R_0 (\mu_e + \mu_V) - \mu_e \mu_s \mu_V (R_0 - 1) \\ &= (\mu_s R_0 + \mu_e) (\mu_e + \mu_V) \mu_s R_0 + \mu_s \mu_V^2 R_0 + \mu_e \mu_s \mu_V > 0. \end{aligned}$$

Así, se ha establecido el siguiente:

Teorema 3.3. *Si $\mu_e \geq \mu_s$ y $R_0 > 1$, entonces I_1 dado en (11) es un estado de equilibrio localmente asintóticamente estable del sistema (3) en Ω , e I_0 dado en (8) es un estado de equilibrio inestable (hiperbólico).*

4 Estimación numérica de parámetros

En esta sección se realiza un estudio comparativo del modelo reducido de tres poblaciones dado en (1), con el modelo de la dinámica viral con ALT dado en (3), mediante la estimación numérica de los parámetros correspondientes. Los experimentos numéricos se realizaron usando el tool DIFFPAR escrito en Matlab [9], para la estimación de los parámetros: k , μ_e , p , μ_V , β_A , α_s , α_e , μ_A , la carga viral inicial V_0 y el nivel de concentración inicial A_0 de las enzimas ALT. Por consiguiente, también la estimación del parámetro umbral

R_0 por cada modelo. Para ello, se generaron datos con el modelo (3) con un ruido del 10% en los valores numéricos obtenidos para la carga viral y en el nivel de ALT, sobre un lapso de tiempo de 0 a 30 días. Se consideró una población promedio $H_M = 5\,000$ células/mm³, con una población inicial de células hepáticas sanas $H_{s0} = 4\,300$ células/mm³, y una población inicial de células hepáticas enfermas $H_{e0} = 700$ células/mm³. Dado que en condiciones normales una célula hepática sana vive entre siete y ocho meses, se deduce que la tasa per cápita $\mu_s^* \cong 3,08 \times 10^{-3}$ día⁻¹. A continuación se reportan dos casos: cuando teóricamente hay cura y cuando no la hay.

Caso cuando teóricamente hay cura. Los valores de los parámetros para generar datos con un ruido del 10% se dan en la tabla (1). Los valores de k^* y p^* se dedujeron de (2), y los demás en las referencias que se indican. Las Condiciones Iniciales usadas fueron $z_0^* = (4\,300, 700, 600, 8,5 \times 10^{-5})^T$, [3] y [8]. En este caso, $R_0 = 0,36756$. Los datos generados se muestran en la 2^a y 3^a columna de la tabla (2).

Tabla 1: Parámetros usados para generar datos en el caso en que hay cura

$\beta_s^* = 15,4$ células/mm ³ × día	$\mu_V^* = 5,83$ día ⁻¹ ([3] y [8])
$k^* = 1,2 \times 10^{-5}$ μL/UI × día	$\beta_A^* = 2,4 \times 10^{-5}$ UI/μL × día [8]
$\mu_s^* = 3,08 \times 10^{-3}$ día ⁻¹	$\alpha_s^* = 2,0 \times 10^{-8}$ UI/células × día [8]
$\mu_e^* = 0,14$ día ⁻¹ ([3] y [8])	$\alpha_e^* = 2,1 \times 10^{-8}$ UI/células × día [8]
$p^* = 5,0$ UI/células × día	$\mu_A^* = 2,75$ día ⁻¹ [8]

Los pesos usados en el proceso de optimización se calcularon como:

$$\left. \begin{aligned} w_i &= 1/V_i^2 & \text{si } V_i > \sqrt{u} \\ w_i &= 0 & \text{si } V_i \leq \sqrt{u} \end{aligned} \right\} \quad (15)$$

para la carga viral V_i , respectivamente para el nivel de ALT A_i , u es la unidad de redondeo de la Aritmética de Punto Flotante usada. Los puntos del espacio de parámetros se denotan por $\theta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V) \in \mathbb{R}_+^6$ para el modelo (1), y para el modelo (3) por $\beta = (\beta_s, k, \mu_s, \mu_e, p, \mu_V, \beta_A, \alpha_s, \alpha_e, \mu_A) \in \mathbb{R}_+^{10}$. Usando el tool DIFFPAR con los datos de la 2^a y 3^a columna de la tabla (2),

Tabla 2: Datos generados con el modelo de la dinámica viral con ALT (3)

Tiempo (t)	Carga Viral (UI/ μ L)	Nivel de ALT (UI/ μ L)	Carga Viral (UI/ μ L)	Nivel de ALT (UI/ μ L)
	Caso en que hay cura		Caso endémico	
0 hrs.	599,21655	$8,8011935 \times 10^{-5}$	1 268,2680	$1,4616532 \times 10^{-4}$
2 hrs.	605,70219	$9,7871072 \times 10^{-5}$	1 024,3797	$1,4863843 \times 10^{-4}$
4 hrs.	619,68974	$7,3913494 \times 10^{-5}$	1 379,1295	$1,4885679 \times 10^{-4}$
8 hrs.	554,47836	$6,1249664 \times 10^{-5}$	1 329,4968	$1,4237364 \times 10^{-4}$
16 hrs.	616,67838	$3,7836110 \times 10^{-5}$	1 114,2368	$1,5215289 \times 10^{-4}$
24 hrs.	554,35714	$5,1511736 \times 10^{-5}$	1 313,1741	$1,7070988 \times 10^{-4}$
2 días	566,47558	$4,8713162 \times 10^{-5}$	1 395,1833	$1,6089547 \times 10^{-4}$
3 días	489,77345	$3,9469354 \times 10^{-5}$	1 287,3218	$1,7588720 \times 10^{-4}$
4 días	417,30404	$4,7739955 \times 10^{-5}$	1 606,7851	$1,7122429 \times 10^{-4}$
6 días	287,47314	$3,6140239 \times 10^{-5}$	1 561,2633	$1,5852432 \times 10^{-4}$
8 días	251,30972	$4,0274264 \times 10^{-5}$	1 423,9615	$1,5165183 \times 10^{-4}$
10 días	239,31993	$3,4791499 \times 10^{-5}$	1 434,2589	$1,6143830 \times 10^{-4}$
14 días	166,82857	$4,1364990 \times 10^{-5}$	1 517,3709	$1,6076632 \times 10^{-4}$
18 días	114,72336	$3,5187709 \times 10^{-5}$	1 217,8759	$1,2623646 \times 10^{-4}$
22 días	74,862929	$3,6187966 \times 10^{-5}$	1 001,9940	$1,3094972 \times 10^{-4}$
26 días	47,657901	$4,2602004 \times 10^{-5}$	1 004,0056	$1,1210016 \times 10^{-4}$
30 días	31,829646	$3,8977087 \times 10^{-5}$	749,43799	$1,1663992 \times 10^{-4}$

se estimaron los valores de los parámetros que se muestran en la tabla (3). El punto de inicio para la optimización con el modelo reducido (1) fue $\theta_0 = (15,4, 4,0 \times 10^{-5}, 3,08 \times 10^{-3}, 0,18, 3, 7)^T$ junto con la Condición Inicial $y_0 = (4\ 300, 700, 850)^T$. Y con el modelo de la dinámica viral con ALT (3) fue $\beta_0 = (15,4, 6,0 \times 10^{-5}, 3,08 \times 10^{-3}, 0,3, 6, 6, 6,0 \times 10^{-5}, 8,0 \times 10^{-8}, 8,5 \times 10^{-8}, 5)^T$ con $z_0 = (4\ 300, 700, 850, 4,0 \times 10^{-5})^T$. Los resultados gráficos generados con el modelo (3) se muestran en la figura (1).

Los intervalos de confianza al 95 % de los parámetros estimados con el modelo reducido (1) resultan razonablemente buenos: $k = 1,6307 \times 10^{-5} \pm 3 \times$

Tabla 3: Comparación del modelo reducido con el modelo de la dinámica viral con ALT, en el caso en que hay cura. V. Est^{mr} son los valores de los parámetros estimados con el modelo reducido (1), y V. Est^{ALT} los valores estimados con el modelo de la dinámica viral con ALT (3)

Parám.	V. Est ^{mr}	Error	V. Est ^{ALT}	Error
k	$1,6307 \times 10^{-5}$	35,89 %	$8,6936 \times 10^{-6}$	27,55 %
μ_e	0,15470	10,50 %	0,12907	7,81 %
p	4,0459	19,08 %	5,0867	1,73 %
μ_V	4,7666	18,24 %	5,9268	1,66 %
R_0	0,44736	21,71 %	0,28904	21,36 %
V_0	605,92	0,99 %	603,98	0,66 %
A_0	—	—	$9,8024 \times 10^{-5}$	15,32 %

10^{-9} , $\mu_e = 0,15470 \pm 3 \times 10^{-5}$, $p = 4,0459 \pm 1,7638$ y $\mu_V = 4,7666 \pm 2,0368$; y para los mismos parámetros pero estimados con el modelo (3) resultan: $k = 8,6936 \times 10^{-6} \pm 6,9 \times 10^{-9}$, $\mu_e = 0,12907 \pm 6 \times 10^{-5}$, $p = 5,0867 \pm 0,6646$ y $\mu_V = 5,9268 \pm 0,7627$. A pesar de que la estimación de los demás parámetros relacionados con las enzimas ALT son buenos, los intervalos de confianza de dichas estimaciones tienen extremos negativos, el cual contradice el hecho de que todos los parámetros involucrados son positivos.

Caso en que teóricamente no hay cura. En este caso, se usaron los valores: $k^* = 2,8 \times 10^{-5}$ $\mu\text{L}/\text{UI} \times \text{día}$, $p^* = 10,0$ $\text{UI}/\text{células} \times \text{día}$, $\mu_A^* = 0,65$ día^{-1} , y los demás parámetros como en la tabla (1), con Condición Inicial $z_0^* = (4300, 700, 1200, 1,5 \times 10^{-4})^T$ ([3] y [8]), para generar los datos que se dan en la 4^a y 5^a columna de la tabla (2). Note que $R_0 = 1,7153$. Los pesos usados en el proceso de optimización se calcularon también como en (15). Usando el tool DIFPAR con los datos de la 4^a y 5^a columna de la tabla (2), se estimaron los valores de los parámetros que se dan en la tabla (4). El punto de inicio para la optimización con el modelo reducido (1) fue $\theta_0 = (15,4, 6,0 \times 10^{-5}, 3,08 \times 10^{-3}, 0,5, 12,0, 4,0)^T$, con

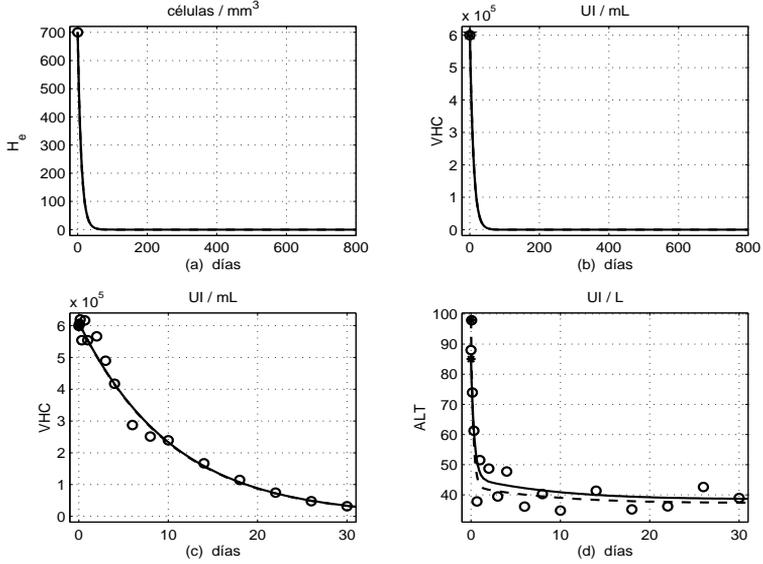


Figura 1: Decrecimiento de: (a) hepatocitos enfermos (daño hepático), y (b) carga viral del VHC. Datos y dinámica de: (c) carga viral del VHC, y (d) nivel de ALT. Dinámica exacta (—) y estimada (---). Caso en que hay cura

$y_0 = (4300, 700, 2000)^T$. Y con el modelo de la dinámica viral con ALT (3) fue $\beta_0 = (15,4, 6,0 \times 10^{-5}, 3,08 \times 10^{-3}, 0,5, 15,0, 10,0, 8,5 \times 10^{-5}, 8,0 \times 10^{-7}, 8,5 \times 10^{-7}, 1,0)^T$, con $z_0 = (4300, 700, 2000, 4,0 \times 10^{-5})^T$. Los resultados gráficos generados con el modelo (3) se muestran en la figura (2).

Ahora los intervalos de confianza al 95 % de los parámetros estimados con el modelo (1) resultaron: $k = 2,3283 \times 10^{-5} \pm 10^{-9}$, $\mu_e = 0,13574 \pm 10^{-5}$, $p = 6,4054 \pm 2,08 \times 10^{-2}$ y $\mu_V = 3,5962 \pm 1,18 \times 10^{-2}$; y con el modelo (3) resultaron: $k = 2,3315 \times 10^{-5} \pm 2 \times 10^{-9}$, $\mu_e = 0,13579 \pm 2 \times 10^{-5}$, $p = 6,3934 \pm 3,76 \times 10^{-2}$ y $\mu_V = 3,5908 \pm 2,12 \times 10^{-2}$. También en este caso, la estimación de los demás parámetros relacionados con las enzimas ALT son buenos, sin embargo, los intervalos de confianza de dichas estimaciones también resultaron muy grandes y con extremos negativos.

Tabla 4: Comparación del modelo reducido con el modelo de la dinámica viral con ALT, en el caso endémico. $V. Est^{mr}$ son los valores de los parámetros estimados con el modelo reducido (1), y $V. Est^{ALT}$ son los valores estimados con el modelo de la dinámica viral con ALT (3)

Parám.	V. Est ^{mr}	Error	V. Est ^{ALT}	Error
k	$2,3283 \times 10^{-5}$	16,85 %	$2,3315 \times 10^{-5}$	16,73 %
μ_e	0,13574	3,04 %	0,13579	3,01 %
p	6,4054	35,95 %	6,3934	36,07 %
μ_V	3,5962	38,32 %	3,5908	38,41 %
R_0	1,5276	10,94 %	1,52854	10,89 %
V_0	1 309,5	9,12 %	1 309,6	9,13 %
A_0	—	—	$1,4302 \times 10^{-4}$	4,65 %

5 Conclusiones

La descripción en términos cualitativos de la dinámica de la hepatitis C que proporciona el modelo de la dinámica viral con ALT (3), es esencialmente la misma que la proporcionada por el modelo reducido (1) (Secciones 2 y 3). La precisión de los parámetros k , μ_e , p y μ_V estimados por el modelo (3) son relativamente mejores que los estimados por el modelo reducido (1) en el caso en que hay cura (tabla 3), pero en el caso endémico son prácticamente las mismas (tabla 4). En ambos casos, se obtiene la misma precisión para el parámetro umbral R_0 . Así que contemplar la ecuación adicional que describe la dinámica del nivel de concentración de las enzimas ALT, no influye significativamente en la estimación de los parámetros involucrados para determinar el parámetro umbral, ni mejora la estimación de dicho parámetro umbral. En el caso en que hay cura, las evoluciones teóricas y estimadas de los hepatocitos enfermos y de la carga viral del VHC no hay diferencias, y ambos desaparecen rápidamente en menos de dos meses (figuras 1(a) y 1(b)). En el caso endémico, la evolución teórica y estimada de los hepatocitos enfermos (daño hepático) tienden asintóticamente a un nivel constante de 45,87 y 39,22 células/mm³

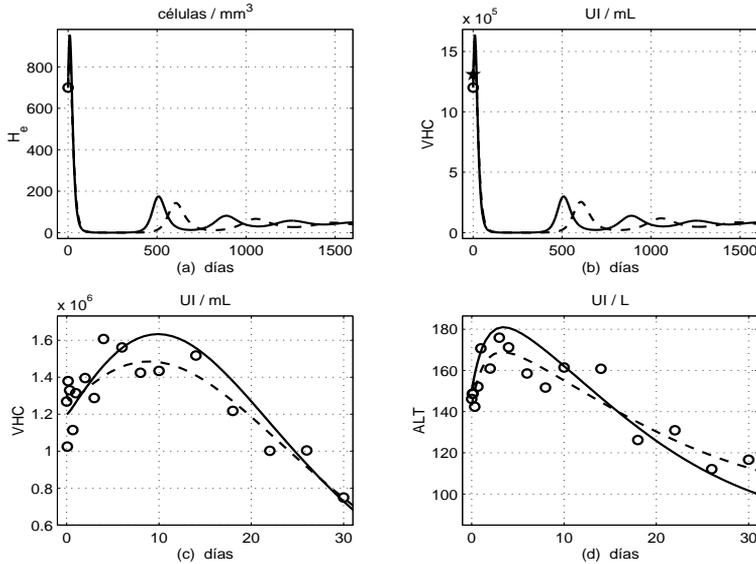


Figura 2: Evolución de: (a) hepatocitos enfermos (daño hepático), y (b) carga viral del VHC. Datos y dinámica de: (c) carga viral del VHC, y (d) nivel de ALT. Dinámica exacta (—) y estimada (---). Caso endémico

respectivamente (figura 2(a)). La evolución teórica y estimada de la carga viral del VHC tienden asintóticamente a 78 679 y 69 823 UI/mL respectivamente (figura 2(b)), lo que significa que la enfermedad se vuelve crónica. Finalmente, el ajuste teórico y estimado con los datos son buenos en ambos casos, tanto para la carga viral del VHC como para el nivel del ALT (figuras 1(c), 1(d), 2(c) y 2(d)).

La principal conclusión de la presente investigación es que es posible monitorear dos de las variables (carga viral y daño hepático) más relevantes de la dinámica de hepatitis C, si se dispone de solamente un número razonable de mediciones de la carga viral y ALT (17 para cada variable en este caso), y la propuesta de Condiciones Iniciales pretratamiento del daño hepático (propuesta donde la clínica juega un papel central), sin necesidad de efectuar biopsia alguna.

Referencias

- [1] B.A. Cipra. *Will Viruses Succumb To Mathematical Models?* SIAM News, **32**(2), 1999.
- [2] *Hepatitis C*. Informe de PKID, http://www.pkids.org/Spa_phrhev.pdf, Octubre de 2005.
- [3] A.U. Neumann, N.P. Lam, H. Dahari, D.R. Gretch, T.E. Wiley, T.J. Layden, A.S. Perelson. *Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- α Therapy*. Science, **282**(5386), 103-107 (1998).
- [4] T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee, C. Niederau, G.S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht. *Randomised trial of interferon $\alpha 2b$ plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon $\alpha 2b$ plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. The Lancet, **352**(9138), 1426-1432 (1998).
- [5] *El Hígado*. Informe de PKID, http://www.pkids.org/Spa_phrliv.pdf, Septiembre de 2004.
- [6] J. Alavez-Ramírez, J.L. Fuentes-Allen, Je. López-Estrada. *Monitoreo del daño hepático causado por el VHC sin necesidad de Biopsias*. Por publicar, 2005.
- [7] R. Avendaño, L. Esteva, J.A. Flores, J.L. Fuentes-Allen, G. Gómez, Je. López-Estrada. *A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C*. J. of Theoretical Medicine, **4**(2), 109-118 (2002).
- [8] R.M. Ribeiro, J. Layden-Almer, K.A. Powers, T.J. Layden, A.S. Perelson, *Dynamics of Alanine Aminotransferase During Hepatitis C Virus Treatment*. Hepatology, **38**(2), 509-517 (2003).
- [9] L. Edsberg, P.-Å. Wedin. *Numerical tools for parameter estimation in ODE-systems*. Optimization Methods and Software, **6**, 193-217 (1995).
- [10] P. Hartman. *Ordinary Differential Equations*, 2nd edition, Boston: Birkhauser Verlag, 1982.