

Dinámica del virus de la hepatitis C con carga viral y células T citotóxicas y monitoreo del daño hepático sin biopsias¹

Dinâmica do vírus da hepatite C com ónus viral e células T citotóxicas e monitoramento do dano hepático sem biopsias

Hepatitis C virus dynamics with viral load and T killer cells and hepatic damage monitoring without liver biopsies

Justino Alavez–Ramírez² y Jorge López–López³

Recepción: 18-ago-2009/Modificación: 07-ene-2010/Aceptación: 20-ene-2010
Se aceptan comentarios y/o discusiones al artículo

Resumen

En este trabajo se muestra la posibilidad de predecir el estado de un individuo infectado por el virus de la hepatitis C y el monitoreo de la evolución de su carga viral y daño hepático, sin necesidad de biopsias, mediante la estimación numérica de los parámetros de un modelo matemático de cuatro poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, carga viral y células T citotóxicas), usando mediciones de la carga viral y células T citotóxicas. También se muestra que la población de células T citotóxicas no influye significativamente en la estimación de los parámetros, por lo que es suficiente la medición de la carga

¹ Trabajo realizado en el marco del proyecto "Estimación numérica de parámetros de un modelo matemático de la hepatitis C con observaciones parciales". Registro PROMEP/103.5/08/3189. División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), México.

² Doctor en ciencias, justino.alavez@basicas.ujat.mx, profesor de la División Académica de Ciencias Básicas, UJAT, Villahermosa–México.

³ Maestro en ciencias, jorge.lopez@dacb.ujat.mx, profesor de la División Académica de Ciencias Básicas, UJAT, Tabasco–México.

viral y el modelo reducido a tres poblaciones (hepatocitos sanos, enfermos y carga viral) para diagnosticar la evolución de la enfermedad de un individuo infectado.

Palabras claves: hepatitis C, carga viral, células T citotóxicas, parámetro umbral, estimación de parámetros.

Resumo

Neste trabalho mostra-se a possibilidade de pré-dizer o estado de um indivíduo infectado pelo vírus da hepatite C e o monitoramento da evolução do seu ónus viral e dano hepático, sem necessidade de biopsias, mediante a estimação numérica dos parâmetros de um modelo matemático de quatro populações (hepatócitos sãos e doentes, ónus viral e células T citotóxicas), usando medições do ónus viral e células T citotóxicas. Também mostra que a população de células T citotóxicas não influi significativamente na estimação dos parâmetros, pelo qual é suficiente a medição do ónus viral e o modelo reduzido a três populações (hepatócitos sãos, doentes e ónus viral) para diagnosticar a evolução da doença de um indivíduo infectado.

Palavras chaves: hepatite C, ónus viral, células T citotóxicas, parâmetro umbral, estimação de parâmetros.

Abstract

In this work is shown the possibility to predict the stage of a person infected by hepatitis C virus, and the monitoring of the viral load and hepatic damage, without liver biopsies. This is done by numerically estimating the parameters of a mathematical model involving four populations (uninfected liver cells, infected liver cells, viral load and T killer cells) and using a few measurements of viral load and T killer cells. Also, is shown that the influence of the T killer cells population is insignificant in this process, concluding that measurements of viral load and the reduced model of three populations (uninfected liver cells, infected liver cells and viral load) is enough to predict the evolution of an infected person.

Key words: hepatitis C, viral load, cytotoxic T cells, threshold parameter, parameter estimation.

1 Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) representa un problema fuerte

de la salud pública. Afecta a alrededor de 200 millones (aproximadamente el 3%) de la población mundial [1], y entre el 0,7 y 1,6% de la población mexicana [2, 3, 4]. No existe vacuna para la hepatitis C y tampoco una cura muy exitosa. Una vez que un niño contrae una infección crónica por el VHC, en la mayoría de los casos, la infección durará toda la vida [5]. Los pacientes con hepatitis C suelen estar totalmente asintomáticos durante largos periodos. Se ha estimado que el tiempo promedio entre la infección inicial y el diagnóstico de hepatitis C crónica, cirrosis, y carcinoma hepatocelular, es de 10, 20 y 30 años, respectivamente [6, 7]. Hay pacientes que pueden desarrollar carcinoma hepatocelular directamente de una hepatitis C crónica, sin desarrollar antes una cirrosis, especialmente aquéllos con genotipo 1b [7]. Entre el 5 y 6% de los bebés nacidos de mujeres infectadas contraen la infección de sus madres y la mayoría de dichos infantes desarrollará una infección crónica. Entre el 15 y 25% de los adultos expuestos al virus podrán combatir la infección y recuperarse, pero entre el 75 y 85% restante padecerá una infección crónica de por vida [5]. Actualmente el tratamiento más eficaz del que se dispone para combatir la infección aguda y crónica de hepatitis C es el interferón pegilado $\alpha - 2a$ ó $\alpha - 2b$ combinado con ribavirina [8, 9, 10]. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos, dependiendo del genotipo de la hepatitis C, son capaces de eliminar el VHC y curarse [10]. Este tratamiento es altamente beneficioso tanto para evitar la aparición de cirrosis, como para reducir el número de pacientes que hubiesen requerido un trasplante hepático por la evolución terminal de la cirrosis, o por haber desarrollado un carcinoma hepatocelular.

Una biopsia de hígado es una técnica invasiva que se usa para evaluar el grado del daño hepático (inflamación, fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular). Ésta es la mejor herramienta de la que se dispone hasta ahora para una evaluación inicial del daño hepático, y para la evaluación de la eficacia del tratamiento con medicamentos [11, 12, 13]. La biopsia de hígado se utiliza comúnmente cuando el enfermo se encuentra en la fase inicial a media de la enfermedad, pues en otro caso, aumentan los riesgos de complicaciones relacionados [14, 15].

La evaluación de la carga viral del VHC es una técnica reciente que permite conocer la intensidad de la infección en función del número de partículas virales que circulan por la sangre. Así que un propósito central del tratamiento

es conseguir una disminución significativa de la carga viral. Aunque no se ha logrado establecer una correlación entre la carga viral y el estado de salud del hígado, se acepta que mientras más baja sea la carga viral, hay mayores posibilidades de responder bien al tratamiento contra el VHC [16]. *Con el uso del conteo de la carga viral para evaluar el grado de infección en el paciente, se podría evitar la biopsia.*

Los modelos matemáticos pueden ser útiles para evaluar el daño hepático causado por el virus de la hepatitis C, evaluar la evolución de la carga viral y la dinámica de la respuesta inmune del individuo infectado, así como evaluar el grado de eficacia de la medicación frente al virus [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. En [20] se presentan tres resultados sobre la dinámica de la hepatitis C, usando el modelo estándar reducido a tres poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, y carga viral), y el modelo de la dinámica viral con ALT. El primer resultado muestra que el parámetro umbral R_0 es el mismo para ambos modelos; el segundo resultado muestra que la ecuación adicional que describe la dinámica del nivel de concentración de las enzimas ALT en el segundo modelo, no influye significativamente en la estimación de los parámetros que determinan R_0 ; y el tercer resultado muestra que es posible el monitoreo de la evolución de la carga viral y el daño hepático, mediante la estimación numérica de los parámetros considerando solamente un número aceptable de las mediciones de la carga viral y del nivel de concentración de las enzimas ALT, y la propuesta de razonables condiciones iniciales.

En este trabajo se reafirma el tercer resultado de [20], pero empleando el modelo (1) propuesto por [26] de cuatro poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, carga viral y células T citotóxicas) para la dinámica de la hepatitis C, cuyo parámetro umbral R_0 está dado en (2) y es el mismo parámetro umbral de los modelos que se dan en [20]. El primer objetivo consiste en mostrar que es posible predecir el estado de un individuo infectado por el virus de la hepatitis C, y el monitoreo de la evolución de su carga viral y daño hepático (sección 3), sin necesidad de biopsias, mediante la estimación numérica del parámetro umbral R_0 y demás parámetros del modelo (1), pero ahora considerando solamente un número aceptable de mediciones de la carga viral y de células T citotóxicas, y la propuesta de razonables condiciones iniciales que bien la clínica puede aportar. El segundo objetivo consiste en mostrar que las células T citotóxicas, no influyen significativamente en la

estimación de los parámetros del modelo (1), mediante un estudio comparativo (sección 4) de la estimación numérica de los parámetros de dicho modelo con los parámetros de los modelos que se reportan en [20].

2 Modelo matemático de la hepatitis C

Un modelo matemático que estudia la dinámica de la hepatitis C fue propuesto en [26], y está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:

$$\begin{aligned}
 \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s \\
 \dot{H}_i &= kH_sV - \delta H_i T - \mu_i H_i \\
 \dot{V} &= pH_i - \mu_V V \\
 \dot{T} &= \beta_T \left(1 - \frac{T}{T_{\text{máx}}}\right) V - \mu_T T,
 \end{aligned} \tag{1}$$

donde $H_s(t)$ es la población (células/mm³) de hepatocitos sanos en el hígado al tiempo t . Se supone que se generan a una tasa constante β_s y mueren a una tasa per cápita μ_s . $H_i(t)$ es la población (células/mm³) de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado al tiempo t . Se supone que los hepatocitos sanos H_s son infectados y se convierten en H_i , con una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos sanos H_s por la carga viral V , con constante de proporcionalidad k . $V(t)$ es la carga viral (cantidad de ácido ribonucleico (ARN) o material genético del VHC) que circula en la sangre al tiempo t . 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 infectado H_i a una razón de p viriones por hepatocito infectado por día, y mueren a una tasa de mortalidad per cápita μ_V . Dado que los hepatocitos infectados H_i mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que mueren a una tasa per cápita μ_i , $\mu_i \geq \mu_s$. $T(t)$ es la población (células/mm³) de células T citotóxicas al tiempo t , también llamadas células T *killer* (células de tipo CD8⁺ que destruyen las células infectadas). Se supone que las células T citotóxicas destruyen a los hepatocitos infectados H_i a una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos infectados H_i

por el número de células T *killer*, con constante de proporcionalidad δ . Bajo la presencia de los VHC, las células T citotóxicas se producen de manera proporcional a la carga viral V con una tasa de saturación $\beta_T (1 - T/T_{\text{máx}})$, donde β_T es la tasa de reproducción de las células T citotóxicas al ignorar el supuesto de saturación, y $T_{\text{máx}}$ es el nivel máximo de células T citotóxicas en el organismo. Por otro lado, se supone que dichas células mueren a una tasa per cápita μ_T .

Modelos similares han sido estudiados por [17, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28], entre otros. Un primer aspecto por resaltar es que el dominio de definición del sistema (1) con sentido biológico es el conjunto positivo

$$\mathbb{R}_+^4 = \{ (H_s, H_i, V, T) \in \mathbb{R}^4 \mid H_s \geq 0, H_i \geq 0, V \geq 0 \text{ y } T \geq 0 \}.$$

Aunque en realidad si $\mu_i \geq \mu_s$, se demuestra en [26] que la dinámica de este sistema está restringida al subconjunto positivamente invariante: $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$

$$\Omega = \left\{ (H_s, H_i, V, T) \in \mathbb{R}_+^4 \left| \begin{array}{l} H_M \geq H_s \geq 0, H_M \geq H_i \geq 0, \\ H_M \geq H_s + H_i, V_M \geq V \geq 0 \text{ y} \\ T_M \geq T \geq 0. \end{array} \right. \right\},$$

donde $H_M = \beta_s/\mu_s$, $V_M = (p/\mu_V)H_M$, $T_M = (\beta_T/\mu_T^*)V_M < T_{\text{máx}}$ y $\mu_T^* = \mu_T + (\beta_T/T_{\text{máx}})V_M$. El conjunto Ω es positivamente invariante con respecto a (1), en el sentido de que toda trayectoria solución de (1) con condiciones iniciales en Ω permanece en Ω para todo $t \geq 0$. H_M representa el tamaño máximo de la población de hepatocitos sanos en un milímetro cúbico de hígado de un individuo sano, V_M la cantidad máxima de viriones que todos los hepatocitos pueden producir durante toda su vida media, y T_M el número máximo de células T citotóxicas generadas en un individuo con hepatitis C. El parámetro umbral del modelo está dado por

$$R_0 = \frac{kp\beta_s}{\mu_i\mu_s\mu_V}. \quad (2)$$

A R_0 también se le llama *número de reproductividad básico del virus*, pues su valor juega un papel central en el estudio cualitativo del comportamiento global de las soluciones de (1) (es decir, del comportamiento de la evolución de la enfermedad hacia la cura o bien hacia la enfermedad crónica), con implicaciones relevantes para el tratamiento de la hepatitis C.

Los resultados centrales del análisis de (1) son:

- A). Si $R_0 \leq 1$, entonces (1) tiene un solo estado de equilibrio admisible en Ω , el trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)$, el cual es globalmente asintóticamente estable (lo que dice que el individuo infectado, eventualmente siempre se cura).
- B). Si $R_0 > 1$, entonces (1) tiene dos estados de equilibrio admisibles en Ω :
- i). El trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)$, que es ahora inestable.
 - ii). El no trivial

$$I_1 = \left(\frac{\beta_s}{kV^* + \mu_s}, \frac{\mu_V V^*}{p}, V^*, \frac{\beta_T T_{\text{máx}} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{\text{máx}}} \right),$$

que está en el interior de Ω cuando $\mu_i > \mu_s$, es localmente asintóticamente estable y corresponde al enfermo endémico de hepatitis C. Aquí V^* es la solución positiva de la ecuación cuadrática

$$AV^{*2} + BV^* + C = 0,$$

la cual existe, es única y satisface que $0 < V^* < V_M$ cuando $R_0 > 1$. Los coeficientes de la ecuación cuadrática están dados por

$$\begin{aligned} A &= k\beta_T\mu_V(\delta T_{\text{máx}} + \mu_i) > 0, \\ B &= \delta\beta_T\mu_s\mu_V T_{\text{máx}} + k\mu_i\mu_V\mu_T T_{\text{máx}} - \beta_T\mu_i\mu_s\mu_V(R_0 - 1), \\ C &= -\mu_i\mu_s\mu_V\mu_T T_{\text{máx}}(R_0 - 1) < 0 \quad \text{si } R_0 > 1. \end{aligned}$$

Una posible estrategia para la curación de un enfermo crónico de hepatitis C de acuerdo con los resultados de (1) fue propuesto por [18], y consiste en reducir el valor de su parámetro umbral R_0 dado por (2) por debajo de la unidad. Dado que $R_0 = H_M kp/\mu_i\mu_V$, donde H_M se puede considerar constante para un individuo, lo que se propone es modificar bajo tratamiento sólo los valores de k , p , μ_i y μ_V . Esto sugiere, para la cura de un enfermo crónico de hepatitis C, el uso de al menos cuatro medicamentos: *uno que reduzca la tasa k de infección a una tasa crítica k^c , otro que reduzca la tasa p de replicación viral a una tasa crítica p^c , un tercero que aumente la tasa per cápita μ_e de eliminación de células infectadas a una tasa per cápita crítica μ_e^c , y*

uno más que aumente la tasa per cápita μ_V de eliminación viral a una tasa per cápita crítica μ_V^c . Así que dada $0 < \varepsilon < 1$ de tolerancia, si se reduce el parámetro umbral R_0 del enfermo crónico a un parámetro umbral crítico: $R_0^c \equiv H_M k^c p^c / \mu_i^c \mu_V^c \leq 1 - \varepsilon$, entonces el enfermo se cura.

3 Estimación numérica de parámetros

La importancia de estimar con exactitud el parámetro umbral R_0 del modelo matemático de la hepatitis C, para un paciente en particular, es que permite diagnosticar la evolución de la enfermedad hacia la curación del paciente o bien hacia la enfermedad crónica. Pero para estimar R_0 se necesita estimar primero los parámetros $\beta_s, k, p, \mu_s, \mu_i$ y μ_V del modelo (1). De hecho, estimando todos los parámetros involucrados en (1), así como las condiciones iniciales H_{s0}, H_{i0}, V_0 y T_0 , será posible evaluar la evolución de la carga viral V a un paciente con hepatitis C, así como el comportamiento de la población de sus células hepáticas sanas H_s , células hepáticas infectadas H_i y células T citotóxicas. En esta sección, se investiga hasta qué punto es posible estimar numéricamente los parámetros $k, p, \mu_i, \mu_V, \mu_T, \delta, \beta_T$ y $T_{\text{máx}}$, la carga viral inicial V_0 y la población inicial de células T citotóxicas T_0 , contando con sólo un número razonable de observaciones de la carga viral V y de células T citotóxicas. Es importante observar que todos los parámetros y condiciones iniciales en el modelo son no negativos, por lo que el espacio admisible de parámetros Θ lo definen los vectores positivos de la forma

$$\theta = (\beta_s, k, p, \mu_s, \mu_i, \mu_V, \mu_T, \delta, \beta_T, T_{\text{máx}}, H_{s0}, H_{i0}, V_0, T_0).$$

La forma de estimar los parámetros y condiciones iniciales, se hará en el sentido clásico de mínimos de cuadrados, es decir, bajo el supuesto de que sólo se cuenta con un número suficiente de observaciones de la carga viral V y de células T citotóxicas, dados por la tabla

$$\mathbb{T} = \left\{ (t_i, V_i, T_i) \in [t_0, T] \times \mathbb{R}^2 \left| \begin{array}{l} V_i = V(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_{i1}, \text{ y} \\ T_i = T(t_i; t_0, \eta, \beta) + \varepsilon_{i2}, \end{array} \right. i = 0 : m \right\},$$

donde $\varepsilon_{ij} \in \mathbb{R}$ son errores de observaciones (variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidos con media cero y varianza σ^2), con $2(m +$

1) > 14 ; la función objetivo $g(\theta)$ a minimizar en este caso [18, 29] es

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^m (V_i - V(t_i), T_i - T(t_i)) \begin{pmatrix} w_{i1} & 0 \\ 0 & w_{i2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_i - V(t_i) \\ T_i - T(t_i) \end{pmatrix},$$

donde $V(t_i) = V(t_i; t_0, \eta, \beta)$, $T(t_i) = T(t_i; t_0, \eta, \beta)$, $\eta = (H_{s0}, H_{i0}, V_0, T_0)$, $\beta = (\beta_s, k, p, \mu_s, \mu_i, \mu_V, \mu_T, \delta, \beta_T, T_{\text{máx}})$ y $\theta = (\beta, \eta)$. Los pesos w_{ij} se calcularon de acuerdo con [20, 29]:

$$\begin{aligned} w_{i1} &= 1/V_i^2 & \text{si } V_i > \sqrt{u}, \\ w_{i1} &= 0 & \text{si } V_i \leq \sqrt{u}, \\ w_{i2} &= 1/T_i^2 & \text{si } T_i > \sqrt{u}, \\ w_{i2} &= 0 & \text{si } T_i \leq \sqrt{u}, \end{aligned}$$

donde u es la unidad de redondeo de la aritmética de punto flotante usada.

El software que se está empleando para resolver el problema es el paquete DIFFPAR de [29], escrito en MATLAB. En DIFFPAR se usa un algoritmo que se basa en el método de Runge–Kutta de tercer orden para problemas no *stiff*, y un método BDF de tercer orden para problemas *stiff*. Es importante mencionar que existen otros métodos para estimar parámetros de modelos de la dinámica de la hepatitis C, como el que se usa en [17, 19, 27], entre otros. Otros métodos para identificar parámetros en ecuaciones diferenciales ordinarias, se pueden encontrar en [30, 31, 32].

3.1 Caso endémico

Para generar los datos que se necesitan para la estimación numérica de los parámetros, se resuelve (1) empleando los valores de los parámetros y condiciones iniciales que se muestran en la tabla 1, en un lapso de tiempo de 0 a 16 días. A los valores obtenidos de la carga viral V y del número de células T citotóxicas se les cargó un porcentaje de ruido, de acuerdo con la fórmula [18, 29]

$$y_{\text{data}} = y_{\text{gen}} + 0,01\delta y_{\text{gen}} \cdot * \text{randn}(m, n),$$

donde y_{gen} es la matriz de datos exactos, δ es la perturbación dada, y **randn** es la función de MATLAB que genera números aleatorios con distribución

normal con media 0 y varianza 1. Así que la matriz de datos perturbados y_{data} , es una variable aleatoria con distribución normal con media y_{gen} y varianza $\sigma^2 = (0,01\delta y_{\text{gen}})^2$. En todos los experimentos se suponen conocidos los valores numéricos de β_s , μ_s , de la población inicial de células hepáticas sanas H_{s0} y de la población inicial de células hepáticas enfermas H_{i0} , pero desconocidos los demás valores de H_s y H_i . Se reportan los resultados de cuatro experimentos de este caso.

Tabla 1: parámetros y condiciones iniciales, tomados de [26, 20], que se emplearon para generar datos en el caso endémico. El parámetro umbral en es $R_0 = 1,7153$

$\beta_s = 15,4 \text{ células/mm}^3 \times \text{día}$	$k = 2,8 \times 10^{-5} \mu\text{L/UI} \times \text{día}$
$p = 10 \text{ UI/células} \times \text{día}$	$\mu_s = 3,08 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$
$\mu_i = 0,14 \text{ día}^{-1}$	$\mu_V = 5,83 \text{ día}^{-1}$
$\mu_T = 2,0 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$	$\delta = 10^{-5} \text{ mm}^3/\text{células} \times \text{día}$
$\beta_T = 3,0 \times 10^{-4} \text{ células/UI} \times \text{día}$	$T_{\text{máx}} = 1000 \text{ células/mm}^3$
$H_{s0} = 4300 \text{ células/mm}^3$	$H_{i0} = 700 \text{ células/mm}^3$
$V_0 = 1200 \text{ UI/mL}$	$T_0 = 400 \text{ células/mm}^3$

Experimento 1. Los datos utilizados para este primer experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 5% a los datos exactos, y son los que se muestran en la tabla 2. Iniciando el proceso de optimización desde $\beta_0 = (15.4, 10^{-5}, 13, 3.08 \times 10^{-3}, 0.3, 5, 10^{-2}, 10^{-4}, 5.0 \times 10^{-4}, 1200)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4300, 700, 1000, 500)$, se obtuvieron los resultados que se dan en la tabla 3(a).

Experimento 2. Los datos que se usaron para este experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 10% a los datos exactos, mismos que se dan en la tabla 4. El punto de inicio que se usó en el proceso de optimización fue $\beta_0 = (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 15, 3.08 \times 10^{-3}, 0.3, 9, 4.0 \times 10^{-2}, 8.0 \times 10^{-5}, 8.0 \times 10^{-4}, 1100)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4300, 700, 1500, 600)$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3(b).

Experimento 3. Los datos empleados en este experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 15% a los datos exactos, mismos que se muestran en la tabla 5. El punto de inicio que se usó para el proceso de optimización fue $\beta_0 = (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 15, 3.08 \times 10^{-3}, 0.2, 9, 7.0 \times 10^{-2}, 2.0 \times 10^{-5}, 6.0 \times 10^{-3}, 800)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4300, 700, 1000, 600)$. Los resultados obtenidos se dan en la tabla 6(a).

Tabla 2: datos incompletos perturbados con un 5% de ruido en el caso endémico

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4300	700	$1,1834269 \times 10^3$	$4,2552905 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$1,2077678 \times 10^3$	$3,8322508 \times 10^2$
4 hrs	0	0	$1,2645235 \times 10^3$	$4,0306873 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$1,1975982 \times 10^3$	$3,9476898 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$1,1821808 \times 10^3$	$4,0169191 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$1,3030993 \times 10^3$	$3,8078932 \times 10^2$
1 días	0	0	$1,2442503 \times 10^3$	$4,0007828 \times 10^2$
2 días	0	0	$1,2584305 \times 10^3$	$3,8944315 \times 10^2$
4 días	0	0	$1,3741804 \times 10^3$	$3,4844712 \times 10^2$
8 días	0	0	$1,5871188 \times 10^3$	$3,4086512 \times 10^2$
12 días	0	0	$1,4377649 \times 10^3$	$3,1786854 \times 10^2$
16 días	0	0	$1,4528271 \times 10^3$	$3,1330113 \times 10^2$

Tabla 3: resultados de los experimentos 1 y 2 en el caso endémico

Parám.	Val. estimados	Error	Val. estimados	Error
k	$2,6491 \times 10^{-5}$	5,39 %	$2,3013 \times 10^{-5}$	17,81 %
p	1,9698	80,30 %	226,38	$2,1638 \times 10^3$ %
μ_i	0,11261	19,57 %	0,10147	27,52 %
μ_V	1,1216	80,76 %	128,07	$2,0968 \times 10^3$ %
μ_T	$6,4920 \times 10^{-2}$	$2,2460 \times 10^2$ %	$3,2866 \times 10^{-2}$	64,33 %
δ	$8,8924 \times 10^{-5}$	$7,8924 \times 10^2$ %	$7,5190 \times 10^{-5}$	$6,5190 \times 10^2$ %
β_T	$2,2092 \times 10^{-2}$	$7,2641 \times 10^3$ %	$3,0157 \times 10^{-3}$	$9,0523 \times 10^2$ %
$T_{\text{máx}}$	709,57	29,04 %	$2,5870 \times 10^3$	$1,5870 \times 10^2$ %
V_0	1207,40	0,62 %	1078,7	10,11 %
T_0	403,64	0,91 %	383,65	4,09 %
R_0	2,0660	20,44 %	2,0044	16,85 %
$g(\theta)$	$1,1577 \times 10^{-2}$	–	$7,1753 \times 10^{-2}$	–
$\ \nabla g(\theta)\ _2$	$5,7784 \times 10^{-3}$	–	$2,9865 \times 10^{-5}$	–
	(a) Experimento 1		(b) Experimento 2	

Experimento 4. Los datos empleados en este último experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 20% a los datos exactos, mismos que se muestran en la tabla 7. El punto de inicio que se usó para la optimización

Tabla 4: datos incompletos perturbados con un 10 % de ruido en el caso endémico

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4300	700	$1,2901763 \times 10^3$	$2,9236696 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$1,6510444 \times 10^3$	$3,0278936 \times 10^2$
4 hrs	0	0	$1,1790427 \times 10^3$	$3,2079346 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$1,0107163 \times 10^3$	$4,1786903 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$1,1966146 \times 10^3$	$4,0947727 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$1,3624624 \times 10^3$	$3,6160761 \times 10^2$
1 día	0	0	$1,2231626 \times 10^3$	$4,5071584 \times 10^2$
2 días	0	0	$1,2640290 \times 10^3$	$3,7895959 \times 10^2$
4 días	0	0	$1,4006558 \times 10^3$	$4,7334701 \times 10^2$
8 días	0	0	$1,3653057 \times 10^3$	$3,5992704 \times 10^2$
12 días	0	0	$1,5730503 \times 10^3$	$3,9738185 \times 10^2$
16 días	0	0	$1,1316373 \times 10^3$	$3,5009752 \times 10^2$

Tabla 5: datos incompletos perturbados con un 15 % de ruido en el caso endémico

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4300	700	$1,4490534 \times 10^3$	$3,5451446 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$1,0079685 \times 10^3$	$4,1143799 \times 10^2$
4 hrs	0	0	$1,0326453 \times 10^3$	$4,4524422 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$1,4627643 \times 10^3$	$4,2614986 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$1,1946107 \times 10^3$	$3,4762897 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$1,0628840 \times 10^3$	$4,3250057 \times 10^2$
1 día	0	0	$1,4092990 \times 10^3$	$3,9849312 \times 10^2$
2 días	0	0	$1,2879293 \times 10^3$	$3,8912242 \times 10^2$
4 días	0	0	$1,3840015 \times 10^3$	$3,0420087 \times 10^2$
8 días	0	0	$1,5637776 \times 10^3$	$2,2726625 \times 10^2$
12 días	0	0	$1,6419757 \times 10^3$	$3,2625389 \times 10^2$
16 días	0	0	$1,4895584 \times 10^3$	$2,8868992 \times 10^2$

fue $\beta_0 = (15.4, 6.0 \times 10^{-5}, 12, 3.08 \times 10^{-3}, 0.3, 8, 4.0 \times 10^{-2}, 1.5 \times 10^{-4}, 2.0 \times 10^{-2}, 1500)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4300, 700, 1000, 500)$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6(b).

Tabla 6: resultados de los experimentos 3 y 4 en el caso endémico

Parám.	Val. estimados	Error	Val. estimados	Error
k	$2,8037 \times 10^{-5}$	0,13 %	$3,4436 \times 10^{-5}$	22,99 %
p	176,28	$1,6628 \times 10^3$ %	10,277	2,77 %
μ_i	0,11799	15,72 %	$4,9643 \times 10^{-2}$	64,54 %
μ_V	110,93	$1,8027 \times 10^3$ %	6,3904	9,61 %
μ_T	0,21813	$9,9065 \times 10^2$ %	$2,0778 \times 10^{-2}$	3,89 %
δ	$1,6474 \times 10^{-5}$	64,74 %	$3,0097 \times 10^{-4}$	$2,9097 \times 10^3$ %
β_T	$3,8625 \times 10^{-2}$	$1,2775 \times 10^4$ %	1,4462	$4,8195 \times 10^5$ %
$T_{\text{máx}}$	9839,3	$8,8393 \times 10^2$ %	394,57	60,54 %
V_0	1449,30	20,77 %	1373,80	14,49 %
T_0	414,19	3,55 %	281,02	29,74 %
R_0	1,8881	10,07 %	5,5776	$2,2517 \times 10^2$ %
$g(\theta)$	$1,3367 \times 10^{-1}$	–	$1,1470 \times 10^{-1}$	–
$\ \nabla g(\theta)\ _2$	$2,5634 \times 10^{-3}$	–	$2,0663 \times 10^{-4}$	–
	(a) Experimento 3		(b) Experimento 4	

Tabla 7: datos incompletos perturbados con un 20 % de ruido en el caso endémico

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4300	700	$1,2901763 \times 10^3$	$2,9236696 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$1,6510444 \times 10^3$	$3,0278936 \times 10^2$
4 hrs	0	0	$1,1790427 \times 10^3$	$3,2079346 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$1,0107163 \times 10^3$	$4,1786903 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$1,1966146 \times 10^3$	$4,0947727 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$1,3624624 \times 10^3$	$3,6160761 \times 10^2$
1 día	0	0	$1,2231626 \times 10^3$	$4,5071584 \times 10^2$
2 días	0	0	$1,2640290 \times 10^3$	$3,7895959 \times 10^2$
4 días	0	0	$1,4006558 \times 10^3$	$4,7334701 \times 10^2$
8 días	0	0	$1,3653057 \times 10^3$	$3,5992704 \times 10^2$
12 días	0	0	$1,5730503 \times 10^3$	$3,9738185 \times 10^2$
16 días	0	0	$1,1316373 \times 10^3$	$3,5009752 \times 10^2$

3.2 Caso en que hay cura

Los valores de los parámetros y condiciones iniciales que se usaron para generar los datos exactos en un lapso de tiempo de 0 a 16 días para este caso, se tomaron de [26] y son los que se muestran en la tabla 8. También se reportan los resultados de cuatro experimentos de este caso.

Tabla 8: parámetros y condiciones iniciales que se usaron para generar datos exactos en el caso en que hay cura. El parámetro umbral en este caso es $R_0 = 0,6$

$\beta_s = 100 \text{ células/mm}^3 \times \text{día}$	$k = 3,0 \times 10^{-5} \mu\text{L/UI} \times \text{día}$
$p = 10 \text{ UI/células} \times \text{día}$	$\mu_s = 2,0 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$
$\mu_i = 0,5 \text{ día}^{-1}$	$\mu_V = 5,0 \text{ día}^{-1}$
$\mu_T = 2,0 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$	$\delta = 10^{-5} \text{ mm}^3/\text{células} \times \text{día}$
$\beta_T = 3,0 \times 10^{-4} \text{ células/UI} \times \text{día}$	$T_{\text{máx}} = 1500 \text{ células/mm}^3$
$H_{s0} = 4500 \text{ células/mm}^3$	$H_{i0} = 500 \text{ células/mm}^3$
$V_0 = 400 \text{ UI/mL}$	$T_0 = 100 \text{ células/mm}^3$

Experimento 1. Los datos que se usaron para este experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 5% a los datos exactos, y son los que se muestran en la tabla 9. El punto de inicio para la optimización fue $\beta_0 = (100, 2,0 \times 10^{-5}, 12, 2,0 \times 10^{-2}, 0,1, 1, 5,0 \times 10^{-2}, 4,0 \times 10^{-5}, 7,0 \times 10^{-4}, 1100)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4500, 500, 500, 30)$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10(a).

Experimento 2. Los datos que se usaron para este experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 10% a los datos exactos, mismos que se muestran en la tabla 11. El punto de inicio usado para la optimización fue $\beta_0 = (100, 7,0 \times 10^{-5}, 6, 2,0 \times 10^{-2}, 0,2, 3, 4,0 \times 10^{-2}, 6,0 \times 10^{-5}, 7,0 \times 10^{-4}, 900)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4500, 500, 500, 120)$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10(b).

Experimento 3. Los datos que se utilizaron para realizar este experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 15% a los datos exactos, mismos que se muestran en la tabla 12. En este caso fue difícil de estimar los parámetros, se tuvo que eliminar el dato que corresponde a $t = 2$ hrs de la tabla 12 que resultó ser un dato aberrante. A pesar de ello, el mejor resultado se obtuvo iniciando el proceso de optimización desde el punto $\beta_0 = (100, 2,0 \times 10^{-5}, 14, 2,0 \times 10^{-2}, 1, 10, 4,0 \times 10^{-2}, 1,5 \times 10^{-5}, 2,0 \times 10^{-4}, 500)$,

Tabla 9: datos incompletos perturbados con un 5 % de ruido en el caso en que hay cura

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4500	500	$4,3106485 \times 10^2$	$1,0353947 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$6,5470641 \times 10^2$	$9,8148872 \times 10^1$
4 hrs	0	0	$7,6356736 \times 10^2$	$9,4130546 \times 10^1$
8 hrs	0	0	$8,5620084 \times 10^2$	$9,3933350 \times 10^1$
12 hrs	0	0	$8,3960865 \times 10^2$	$1,0139811 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$8,2609517 \times 10^2$	$8,7330042 \times 10^1$
1 día	0	0	$8,0171043 \times 10^2$	$1,0010238 \times 10^2$
2 días	0	0	$6,2508056 \times 10^2$	$9,3097488 \times 10^1$
4 días	0	0	$4,3743599 \times 10^2$	$9,2817839 \times 10^1$
8 días	0	0	$1,5739614 \times 10^2$	$8,2757721 \times 10^1$
12 días	0	0	$6,2108373 \times 10^1$	$8,2276590 \times 10^1$
16 días	0	0	$2,6292913 \times 10^1$	$7,5467108 \times 10^1$

Tabla 10: resultados de los experimentos 1 y 2 en el caso en que hay cura

Parám.	Val. estimados	Error	Val. estimados	Error
k	$4,2858 \times 10^{-5}$	42,86 %	$8,2376 \times 10^{-6}$	72,54 %
p	13,075	30,75 %	7,5050	24,95 %
μ_i	0,57235	14,47 %	0,31545	36,91 %
μ_V	6,8321	36,64 %	3,6781	26,44 %
μ_T	$1,9271 \times 10^{-2}$	3,64 %	$1,5776 \times 10^{-2}$	21,12 %
δ	$1,3884 \times 10^{-6}$	86,12 %	$2,3675 \times 10^{-7}$	97,63 %
β_T	$3,5311 \times 10^{-2}$	$1,1670 \times 10^4$ %	$5,9477 \times 10^{-5}$	80,17 %
$T_{\text{máx}}$	93,493	93,77 %	9471,40	$5,3143 \times 10^2$ %
V_0	431,34	7,83 %	418,39	4,60 %
T_0	97,604	2,40 %	98,451	1,55 %
R_0	0,71652	19,42 %	0,26642	55,60 %
$g(\theta)$	$1,5368 \times 10^{-2}$	–	$1,0586 \times 10^{-1}$	–
$\ \nabla g(\theta)\ _2$	$3,2144 \times 10^{-4}$	–	$7,3974 \times 10^{-2}$	–
(a) Experimento 1			(b) Experimento 2	

junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4500, 500, 700, 300)$. Los resultados que se obtuvieron se muestran en la tabla 13(a).

Tabla 11: datos incompletos perturbados con un 10% de ruido en el caso en que hay cura

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4500	500	$4,1999303 \times 10^2$	$1,1278084 \times 10^2$
2 hrs	0	0	$5,9808626 \times 10^2$	$9,4051639 \times 10^1$
4 hrs	0	0	$6,1909654 \times 10^2$	$1,1734148 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$8,8492735 \times 10^2$	$1,1202110 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$8,4886294 \times 10^2$	$8,7578236 \times 10^1$
16 hrs	0	0	$8,9876039 \times 10^2$	$9,1739108 \times 10^1$
1 día	0	0	$8,1488706 \times 10^2$	$1,1639645 \times 10^2$
2 días	0	0	$7,4333623 \times 10^2$	$7,7726438 \times 10^1$
4 días	0	0	$3,9896607 \times 10^2$	$9,3079657 \times 10^1$
8 días	0	0	$1,4598524 \times 10^2$	$8,4396463 \times 10^1$
12 días	0	0	$6,7071108 \times 10^1$	$8,4566335 \times 10^1$
16 días	0	0	$2,5484046 \times 10^1$	$7,8217620 \times 10^1$

Tabla 12: datos incompletos perturbados con un 15% de ruido en el caso en que hay cura

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4500	500	$3,5962041 \times 10^2$	$9,7760088 \times 10^1$
2 hrs	0	0	$6,0938076 \times 10^2$	$9,0992461 \times 10^1$
4 hrs	0	0	$7,1551840 \times 10^2$	$1,0536733 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$8,2874065 \times 10^2$	$9,6793867 \times 10^1$
12 hrs	0	0	$9,1776431 \times 10^2$	$1,1815128 \times 10^2$
16 hrs	0	0	$9,5636105 \times 10^2$	$9,9429461 \times 10^1$
1 día	0	0	$5,6332207 \times 10^2$	$1,1421220 \times 10^2$
2 días	0	0	$7,7567604 \times 10^2$	$8,3334895 \times 10^1$
4 días	0	0	$5,0528884 \times 10^2$	$9,4125096 \times 10^1$
8 días	0	0	$1,9829985 \times 10^2$	$1,1115999 \times 10^2$
12 días	0	0	$5,8709575 \times 10^1$	$7,7241023 \times 10^1$
16 días	0	0	$2,0114609 \times 10^1$	$6,8609438 \times 10^1$

Experimento 4. Los datos que se usaron en este último experimento se obtuvieron cargando un ruido del orden del 20% a los datos exactos, mismos que se muestran en la tabla 14. El punto de inicio que se usó para el

proceso de optimización fue $\beta_0 = (100, 1.5 \times 10^{-5}, 15, 2.0 \times 10^{-2}, 1, 9, 3.0 \times 10^{-2}, 1.5 \times 10^{-5}, 5.0 \times 10^{-4}, 800)$, junto con las condiciones iniciales $y_0 = (4500, 500, 700, 200)$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 13(b).

Tabla 13: resultados de los experimentos 3 y 4 en el caso en que hay cura. Estos casos fueron muy críticos, porque el R_0 estimado resultó mayor que 1 en contra de lo esperado

Parám.	Val. estimados	Error	Val. estimados	Error
k	$8,7805 \times 10^{-5}$	$1,9268 \times 10^2 \%$	$1,3497 \times 10^{-4}$	$3,4990 \times 10^2 \%$
p	10,257	2,57 %	41,266	$3,1266 \times 10^2 \%$
μ_i	0,94092	88,19 %	0,80172	60,34 %
μ_V	4,7422	5,16 %	22,600	$3,5199 \times 10^2 \%$
μ_T	$2,4294 \times 10^{-1}$	$1,1147 \times 10^3 \%$	$7,3328 \times 10^{-2}$	$2,6664 \times 10^2 \%$
δ	$3,7091 \times 10^{-6}$	62,91 %	$2,3828 \times 10^{-3}$	$2,3728 \times 10^4 \%$
β_T	1,7557	$5,8514 \times 10^5 \%$	$6,0523 \times 10^{-3}$	$1,9174 \times 10^3 \%$
$T_{\text{máx}}$	99,590	93,36 %	2852,80	90,18 %
V_0	362,31	9,42 %	418,28	4,57 %
T_0	95,977	4,02 %	101,35	1,35 %
R_0	1,0092	68,20 %	1,5370	$1,5616 \times 10^2 \%$
$g(\theta)$	$5,8002 \times 10^{-2}$	–	$2,6115 \times 10^{-1}$	–
$\ \nabla g(\theta)\ _2$	$1,5832 \times 10^{-4}$	–	$1,3336 \times 10^{-2}$	–
	(a) Experimento 3		(b) Experimento 4	

4 Comparación numérica de los modelos de la hepatitis C

En esta sección se realiza un estudio comparativo del modelo completo de cuatro poblaciones dado en (1), con los modelos reducido de tres poblaciones y de la dinámica viral con ALT que se estudian en [23] y [20], mediante la estimación numérica de los parámetros correspondientes. Para ello, se generaron datos usando los valores de los parámetros y condiciones iniciales que se dan en la tabla 1 con el modelo completo (1), perturbados con un ruido del orden del 10 % en los valores numéricos para la carga viral V y del número de células T citotóxicas, en un lapso de tiempo de 0 a 30 días. Los datos generados se muestran en la cuarta y quinta columnas de la tabla 15. Los datos

Tabla 14: datos incompletos perturbados con un 20% de ruido en el caso en que hay cura

Tiempo	H_s	H_e	V	T
0 hrs	4500	500	$4,1834307 \times 10^2$	$9,4667537 \times 10^1$
2 hrs	0	0	$8,2195403 \times 10^2$	$1,2194808 \times 10^2$
4 hrs	0	0	$9,1395390 \times 10^2$	$1,0743250 \times 10^2$
8 hrs	0	0	$8,7120953 \times 10^2$	$1,1302985 \times 10^2$
12 hrs	0	0	$8,2887430 \times 10^2$	$7,8215755 \times 10^1$
16 hrs	0	0	$1,0873061 \times 10^3$	$1,0237310 \times 10^2$
1 día	0	0	$9,3934497 \times 10^2$	$1,0277362 \times 10^2$
2 días	0	0	$7,5652406 \times 10^2$	$1,0167747 \times 10^2$
4 días	0	0	$5,3137599 \times 10^2$	$1,0107659 \times 10^2$
8 días	0	0	$1,9743745 \times 10^2$	$9,7128652 \times 10^1$
12 días	0	0	$4,9620510 \times 10^1$	$4,2903806 \times 10^1$
16 días	0	0	$2,3667082 \times 10^1$	$6,7567110 \times 10^1$

que aparecen en la sexta columna de dicha tabla se tomaron de [20], y corresponden al nivel de concentración de ALT perturbados con un ruido también del orden del 10%. Los resultados de la comparación se muestran en la tabla 16. El punto de inicio para la optimización con el modelo completo (1) fue $\beta_0 = (15.4, 1.5 \times 10^{-5}, 20, 3.08 \times 10^{-3}, 0.10, 8, 10^{-2}, 8.0 \times 10^{-7}, 2.0 \times 10^{-4}, 1100)$ junto con la condición inicial $y_0 = (4300, 700, 800, 500)$. El punto de inicio con el modelo reducido a tres poblaciones fue $\beta_0 = (15.4, 1.5 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 8.0 \times 10^{-2}, 20, 10)$ junto con la condición inicial $y_0 = (4300, 700, 850)$; y el punto de inicio con el modelo de la dinámica viral con ALT fue $\beta_0 = (15.4, 4.0 \times 10^{-5}, 3.08 \times 10^{-3}, 0.3, 20, 8, 10^{-5}, 4.0 \times 10^{-8}, 4.5 \times 10^{-8}, 1)$ junto con la condición inicial $y_0 = (4300, 700, 800, 3, 0 \times 10^{-5})$.

Los intervalos de confianza al 95% de los parámetros estimados con el modelo completo son: $k = 3,0352 \times 10^{-5} \pm 3,0 \times 10^{-9}$, $p = 8,4761 \pm 5,28 \times 10^{-2}$, $\mu_i = 0,13582 \pm 1,1 \times 10^{-4}$, $\mu_V = 5,2490 \pm 3,27 \times 10^{-2}$, $\mu_T = 1,8008 \times 10^{-2} \pm 6,33 \times 10^{-4}$, $\delta = 1,6079 \times 10^{-6} \pm 3,949 \times 10^{-7}$, $\beta_T = 1,3840 \times 10^{-5} \pm 1,2860 \times 10^{-4}$, $T_{\max} = 1,1000 \times 10^3 \pm 3,1740 \times 10^4$, $V_0 = 1,2382 \times 10^3 \pm 0,3$ y $T_0 = 3,7792 \times 10^2 \pm 0,028$. Con el modelo reducido a tres poblaciones, dichos intervalos de confianza al 95% resultaron ser: $k = 3,0340 \times 10^{-5} \pm 1,0 \times 10^{-9}$, $p = 8,5341 \pm 1,47 \times 10^{-2}$, $\mu_i = 0,13615 \pm 1,0 \times 10^{-5}$, $\mu_V = 5,2863 \pm 9,1 \times 10^{-3}$

Tabla 15: datos incompletos perturbados con un 10 % de ruido para la comparación numérica de los modelos

Tiempo	H_s	H_e	V	T	ALT
0 hrs	4300	700	$1,1825350 \times 10^3$	$3,9641416 \times 10^2$	$1,4616532 \times 10^{-4}$
2 hrs	0	0	$1,2983671 \times 10^3$	$3,4521402 \times 10^2$	$1,4863843 \times 10^{-4}$
4 hrs	0	0	$1,2737621 \times 10^3$	$3,8673815 \times 10^2$	$1,4885679 \times 10^{-4}$
8 hrs	0	0	$1,0361320 \times 10^3$	$4,5286754 \times 10^2$	$1,4237364 \times 10^{-4}$
16 hrs	0	0	$1,1509816 \times 10^3$	$4,2777268 \times 10^2$	$1,5215289 \times 10^{-4}$
24 hrs	0	0	$1,2597606 \times 10^3$	$3,2895984 \times 10^2$	$1,7070988 \times 10^{-4}$
2 días	0	0	$1,3559990 \times 10^3$	$3,4605610 \times 10^2$	$1,6089547 \times 10^{-4}$
3 días	0	0	$1,3236758 \times 10^3$	$3,7863185 \times 10^2$	$1,7588720 \times 10^{-4}$
4 días	0	0	$1,4619412 \times 10^3$	$3,1024872 \times 10^2$	$1,7122429 \times 10^{-4}$
6 días	0	0	$1,4136983 \times 10^3$	$3,7635366 \times 10^2$	$1,5852432 \times 10^{-4}$
8 días	0	0	$1,6728825 \times 10^3$	$3,5587892 \times 10^2$	$1,5165183 \times 10^{-4}$
10 días	0	0	$1,6532762 \times 10^3$	$2,7754686 \times 10^2$	$1,6143830 \times 10^{-4}$
14 días	0	0	$1,6499936 \times 10^3$	$3,5877739 \times 10^2$	$1,6076632 \times 10^{-4}$
18 días	0	0	$1,3510984 \times 10^3$	$2,7717499 \times 10^2$	$1,2623646 \times 10^{-4}$
22 días	0	0	$1,1145604 \times 10^3$	$2,3296198 \times 10^2$	$1,3094972 \times 10^{-4}$
26 días	0	0	$9,4422124 \times 10^2$	$2,1300120 \times 10^2$	$1,1210016 \times 10^{-4}$
30 días	0	0	$7,6296402 \times 10^2$	$2,6508019 \times 10^2$	$1,1663992 \times 10^{-4}$

y $V_0 = 1,2383 \times 10^3 \pm 0,1$; y con el modelo de la dinámica viral con ALT, los intervalos de confianza también al 95 % resultaron ser: $k = 3,0369 \times 10^{-5} \pm 2,0 \times 10^{-9}$, $p = 8,5123 \pm 2,74 \times 10^{-2}$, $\mu_i = 0,13617 \pm 1,0 \times 10^{-5}$, $\mu_V = 5,2741 \pm 1,7 \times 10^{-2}$, $\beta_A = 5,6366 \times 10^{-5} \pm 1,1712$, $\alpha_s = 1,6012 \times 10^{-8} \pm 2,5813 \times 10^{-4}$, $\alpha_e = 2,1633 \times 10^{-8} \pm 8,6720 \times 10^{-4}$, $\mu_A = 8,0801 \times 10^{-1} \pm 1,6975 \times 10^4$, $V_0 = 1,2383 \times 10^3 \pm 0,1$ y $A_0 = 1,4391 \times 10^{-4} \pm 1,2417 \times 10^{-1}$.

5 Discusión

Las condiciones iniciales V_0 y T_0 , que representan la carga viral inicial y la población inicial de células T citotóxicas de un individuo infectado, se pueden estimar muy bien como se muestra en todos los experimentos realizados en las secciones 3.1 y 3.2. La condición inicial V_0 se estimó muy bien pues se obtuvieron estimaciones con menos del 21 % de error en el 100 % de los casos

Tabla 16: resultados de la comparación del modelo completo (1) con los modelos reducido y de la dinámica viral con ALT [20]. Val. Est^{mod1} son los valores de los parámetros estimados con el modelo completo (1), Val. Est^{mr} son los valores estimados con el modelo reducido y Val. Est^{ALT} son los valores estimados con el modelo de la dinámica viral con ALT. El valor exacto de A_0 fue $1,5 \times 10^{-4}$ [20]

Par.	Val. Est ^{mod1}	Error	Val. Est ^{mr}	Error	Val. Est ^{ALT}	Error
k	$3,0352 \times 10^{-5}$	8,40 %	$3,0340 \times 10^{-5}$	8,36 %	$3,0369 \times 10^{-5}$	8,46 %
p	8,4761	15,24 %	8,5341	14,66 %	8,5123	14,88 %
μ_i	0,13582	2,98 %	0,13615	2,75 %	0,13617	2,73 %
μ_V	5,2490	9,97 %	5,2863	9,33 %	5,2741	9,53 %
R_0	1,8043	5,19 %	1,7988	4,87 %	1,7997	4,92 %
V_0	1238,2	3,19 %	1238,3	3,19 %	1238,3	3,19 %
T_0	377,92	5,52 %	—	—	—	—
A_0	—	—	—	—	$1,4391 \times 10^{-4}$	4,06 %

analizados, y T_0 se estimó muy bien con estimaciones menores del 5 % de error en el 87,5 % de los casos analizados, y solamente en un 12,5 % de los casos el error fue del orden del 30 %.

La tasa de infección k por el virus de la hepatitis C, se estimó razonablemente bien en el caso endémico, pues se obtuvieron estimaciones con menos del 23 %, mientras que para el caso en que hay cura los errores de las estimaciones fueron muy grandes. La tasa de replicación viral p se estimó con menos del 31 % de error en un 50 % de los casos analizados. La tasa de eliminación de células hepáticas infectadas μ_e , se estimó con menos del 28 % de error en un 50 % de los casos analizados. La tasa de mortalidad del virus μ_V , se estimó con menos del 27 % de error en solamente un 37,5 de los casos analizados.

El parámetro umbral R_0 se estimó razonablemente bien con un error menor del 21 % en un 50 % de los casos analizados. En un 75 % de los casos analizados se mantuvo la tendencia de que R_0 fuera mayor o menor que 1 según el caso; mientras que en un 25 % que corresponden en el caso en que hay cura, R_0 resultó mayor que 1 en contra de lo esperado.

La tasa de mortalidad μ_T de las células T citotóxicas, se estimó con un error menor del 22 % en un 37,5 % de los casos analizados. Los parámetros δ , β_T y $T_{\text{máx}}$ no se estimaron bien en casi todos los casos analizados. Estos

últimos parámetros resultaron ser muy sensibles a perturbaciones en los datos y a parámetros iniciales.

Los resultados de la comparación numérica de los modelos son excelentes como se muestra en la tabla 16. El error en los parámetros estimados k , p , μ_i , μ_V , R_0 y V_0 , son casi iguales y razonablemente pequeños en los tres modelos, y los intervalos de confianza al 95 % que corresponden a estos parámetros son también muy buenos. Esto muestra, por un lado, que el método de DIFFPAR es suficiente para la estimación numérica de los parámetros; y por otro, confirma que ni el nivel de concentración de las enzimas ALT ni la población de las células *T killer*, influyen significativamente en la estimación de los parámetros antes mencionados.

También es importante resaltar que todos los experimentos de la sección 3 se hicieron con 12 datos tomados de 0 a 16 días para cada variable de estado, mientras que el experimento de la sección 4 se hizo con 17 datos tomados de 0 a 30 días. Los resultados muestran que se obtienen mejores estimaciones de los parámetros al aumentar el número de datos (tablas 3(b) y 16).

Se resumen dos conclusiones importantes, la primera es que es posible predecir el estado de un individuo infectado por el virus de la hepatitis C mediante la estimación numérica del parámetro umbral R_0 del modelo (1), y el monitoreo de dos de las variables (carga viral y daño hepático) más relevantes de la dinámica de la enfermedad, si se dispone de un número suficiente de mediciones de la carga viral y de células *T* citotóxicas y la propuesta de razonables condiciones iniciales, sin necesidad de efectuar biopsia alguna. La segunda conclusión, la más importante, es que la población de células *T* citotóxicas no influye significativamente en la estimación de los parámetros, por lo que es suficiente la medición de la carga viral y el modelo reducido para diagnosticar la evolución de la enfermedad de un individuo infectado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los árbitros anónimos por sus valiosos comentarios y sugerencias que contribuyeron para mejorar el manuscrito. En particular, a Angel C. Ruiz Ortiz por su ayuda en la traducción del resumen al portugués.

Referencias

- [1] H. Dahari, R. M. Ribeiro, Ch. M. Rice, and A. S. Perelson. *Mathematical Modeling of Subgenomic Hepatitis C Virus Replication in Huh-7 Cells*. Journal of Virology, ISSN 0022-538X, **81**(2), 750-760 (2007). Referenciado en 11, 12
- [2] E. F. White, R. S. Garfein, K. C. Brouwer, R. Lozada, R. Ramos, M. Firestone-Cruz, S. G. Pérez, C. Magis-Rodríguez, C. J. Conde-Glez, S. A. Strathdee. *Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U. S.* Salud Pública de México, ISSN 0036-3634, **49**(3), 165-172 (2007). Referenciado en 11
- [3] G. Benítez-Arvizu, R. Cortez-Gómez, B. A. Novelo-Garza, A. Malagón-Martínez, A. Guerra-Márquez, M. del C. Alvarado-Maldonado, M. Rodríguez-Bartolo, R. M. Argüelles-Pimentel, R. G. Sánchez-Barrera. *Prevalencia del virus de hepatitis C en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSN 0484-7849, **44**(3), 227-233 (2006). Referenciado en 11
- [4] L. Vera de León, J. A. Juárez Navarro, M. Díaz Gómez, J. Méndez Navarro, R. A. Chirino Sprung, M. Dehesa Violante, L. Casillas Dávila, M. T. Rizo Robles, R. Torres Ivarra, C. Cano Domínguez, J. Nava Estrada, M. Ramos Gómez, M. E. Hernández, S. Wong González, M. Félix Tamayo, M. C. Corona Lechuga, A. R. Zárate Negrete, M. Rangel Jiménez, H. Rodríguez Hernández, V. González Ortiz, M. P. Tirado Estrella, M. A. Villanueva Carreto, R. Orta Flores, J. L. Manteca Argumedo, I. Vázquez Ávila, J. González Macías, O. Razcón Hernández, P. Torres López, C. Bazán Pérez. *Epidemiologic and situational Panorama of hepatitis C in Mexico*. Revista de Gastroenterología de México, ISSN 0375-0906, **70**(1), 25-32 (2005). Referenciado en 11
- [5] T. Parnell, H. Margolis, L. Moyer, R. Conlon, Ch. Kukka, L. Brady, P. Rosenthal. *Informe de PKIDs sobre Hepatitis Pediátrica*, ISBN 1-929524-03-X. PKIDs, 2003. Referenciado en 11
- [6] B. A. Cipra. *Will Viruses Succumb To Mathematical Models?*. SIAM News, ISSN 1557-9573, **32**(2), 1-4 (1999). Referenciado en 11
- [7] N. C. Tassopoulos. *Patterns of progression: unpredictability and risk of decompensated cirrhosis*. Digestive Diseases and Sciences, ISSN 0163-2116, **41**(12), 41S-48S (1996). Referenciado en 11
- [8] A. Mangia, R. Santoro, N. Minerva, G. L. Ricci, V. Carretta, M. Persico, F. Vinelli, G. Scotto, D. Bacca, M. Annese, M. Romano, F. Zechini, F. Sogari, F. Spirito, and A. Andriulli. *Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks*

- in HCV Genotype 2 or 3*. The New England Journal of Medicine, ISSN 0028–4793, **352**(25), 2609–2617 (2005). Referenciado en 11
- [9] S. D. Sullivan, D. M. Jensen, D. E. Bernstein, T. I. Hassanein, G. R. Foster, S. S. Lee, H. Cheinquer, A. Craxi, G. Cooksley, W. Klaskala, K. Pettit, K. K. Patel, J. Green. *Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. The American Journal of Gastroenterology, ISSN 0002–9270, **99**(8), 1490–1496 (2004). Referenciado en 11
- [10] C. Sarrazin, D. A. Hendricks, F. Sedarati, and S. Zeuzem. *Assessment, by Transcription-Mediated Amplification, of Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Treated with Peginterferon $\alpha - 2a$* . Journal of Clinical Microbiology, ISSN 0095–1137, **39**(8), 2850–2855 (2001). Referenciado en 11
- [11] L. S. Friedman. *Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why?*. Current Gastroenterology Reports, ISSN 1522–8037, **6**(1), 30–36 (2004). Referenciado en 11
- [12] R. Olsson, I. Hägerstrand, U. Broomé, Å. Danielsson, G. Järnerot, L. Lööf, H. Prytz, B-O Rydén, S. Wallerstedt. *Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis*. Journal of Clinical Pathology, ISSN 0021–9746, **48**(10), 933–935 (1995). Referenciado en 11
- [13] S. Sherlock. *Needle biopsy of the liver: A review*. Journal of Clinical Pathology, ISSN 0021–9746, **15**(4), 291–304 (1962). Referenciado en 11
- [14] M. Friedrich-Rust and S. Zeuzem. *Transient Elastography (FibroScan) for the Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis: Current Status and Perspectives*. Zeitschrift für Gastroenterologie, ISSN 0044–2771, **45**(5), 387–394 (2007). Referenciado en 11
- [15] A. S. Mahal, C. M. Knauer and P. B. Gregory. *Bleeding After Liver Biopsy*. Western Journal of Medicine, ISSN 0093–0415, **134**(1), 11–14 (1981). Referenciado en 11
- [16] M. E. Garassini. *Tratamiento actual de la hepatitis C*. Gastroenterología Latinoamericana, ISSN 0716–8594, **17**(2), 253–255 (2006). Referenciado en 12
- [17] T. C. Reluga, H. Dahari, and A. S. Perelson. *Analysis of Hepatitis C virus infection models with hepatocyte homeostasis*. SIAM Journal on Applied Mathematics, ISSN 0036–1399, **69**(4), 999–1023 (2009). Referenciado en 12, 14, 17
- [18] J. Alavez–Ramírez. *Estimación de parámetros en ecuaciones diferenciales ordinarias: identificabilidad y aplicaciones a medicina*. Foro RED-Mat, ISSN 1405–1745, **21**(1), 2007. Referenciado en 12, 15, 17

- [19] R. Thièbaut, J. Guedj, H. Jacqmin-Gadda, G. Chêne, P. Trimoulet, D. Neau, and D. Commenges. *Estimation of dynamical model parameters taking into account undetectable marker values*. BMC Medical Research Methodology, ISSN 1471–2288, **6**(38), 2006. Referenciado en 12, 14, 17
- [20] J. Alavez-Ramírez, Je. López-Estrada y G. Reyes-Terán. *Dinámica del virus de la hepatitis C con carga viral y ALT y monitoreo del daño hepático libre de biopsias*. Revista Ingeniería y Ciencia, ISSN 1794–9165, **2**(4), 125–144 (2006). Referenciado en 12, 13, 14, 17, 18, 25, 26, 28
- [21] J. Alavez-Ramírez, J. López-Estrada y G. Gómez-Alcaraz. *Monitoreo del daño hepático sin biopsias vía modelación matemática*. Revista de Ciencias Básicas UJAT, ISSN en trámite, **5**(1), 37–56 (2006). Referenciado en 12, 14
- [22] T. J. Layden, J. E. Layden, R. M. Ribeiro and A. S. Perelson. *Mathematical modeling of viral kinetics: a tool to understand and optimize therapy*. Clinics in Liver Disease, ISSN 1089–3261, **7**, 163–178 (2003). Referenciado en 12
- [23] R. M. Ribeiro, J. Layden-Almer, K. A. Powers, T. J. Layden and A. S. Perelson. *Dynamics of alanine aminotransferase during hepatitis C virus treatment*. Hepatology, ISSN 0270–9139, **38**(2), 509–517 (2003). Referenciado en 12, 14, 25
- [24] A. S. Perelson. *Modelling viral and immune system dynamics*. Nature Reviews Immunology, ISSN 1474–1733, **2**(1), 28–36 (2002). Referenciado en 12, 14
- [25] S. Zeuzem and E. Herrmann. *Dynamics of hepatitis C virus infection*. Annals of Hepatology, ISSN 1665–2681, **1**(2), 56–63 (2002). Referenciado en 12
- [26] R. Avendaño, L. Esteva, J. A. Flores, J. L. Fuentes Allen, G. Gómez and Je. López-Estrada. *A mathematical model for the dynamics of hepatitis C*. Computational and Mathematical Methods in Medicine, ISSN 1748-670X, **4**(2), 109–118 (2002). Referenciado en 12, 13, 14, 18, 22
- [27] A. U. Neumann, N. P. Lam, H. Dahari, D. R. Gretch, Th. E. Wiley, Th. J. Layden, A. S. Perelson. *Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- α Therapy*. Science, ISSN 0036–8075, **282**(5386), 103–107 (1998). Referenciado en 12, 14, 17
- [28] D. Wodarz. *Hepatitis C virus dynamics and pathology: the role of CTL and antibody responses*. Journal of General Virology, ISSN 0022–1317, **84**, 1743–1750 (2003). Referenciado en 14
- [29] L. Edsberg and P.-Å. Wedin. *Numerical tools for parameter estimation in ODE-systems*. Optimization Methods and Software, ISSN 1055–6788, **6**(3), 193–217 (1995). Referenciado en 17

- [30] Z. Li, M. R. Osborne and T. Prvan. *Parameter estimation of ordinary differential equations*. IMA Journal of Numerical Analysis, ISSN 0272–4979, **25**(2), 264–285 (2005). Referenciado en 17
- [31] N. J-B. Brunel. *Parameter estimation of ODE's via nonparametric estimators*. Electronic Journal of Statistics, ISSN 1935–7524, **2**, 1242–1267 (2008). Referenciado en 17
- [32] J. O. Ramsay, G. Hooker, D. Campbell, and J. Cao. *Parameter estimation for differential equations: a generalized smoothing approach*. Journal of the Royal Statistical Society: Series B, ISSN 1467–9868, **69**(5), 741–796 (2007). Referenciado en 17