



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

Aracely Córdova Ramos^{1,2}, Justino Alavez Ramírez¹

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
²aracelycordovaramos@gmail.com



Resumen

En este cartel se expone el contenido del artículo de Alavez-Ramírez et al. (2006)[1], donde 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).

1. Modelo reducido

El modelo reducido para la dinámica del virus de la hepatitis C está dado por:

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

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) ó en copias/mL. Se supone 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 , $\mu_e \geq \mu_s$.

La dinámica de este sistema está restringida al subconjunto invariante positivo $\Omega \subset \mathbb{R}_+^3$:

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

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 mm³ 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.

El parámetro umbral del modelo está dado por

$$R_0 = \frac{k p \beta_s}{\mu_e \mu_s \mu_V} \quad (2)$$

que es el mismo que se introduce en Avendaño et al. (2002) [2].

Teorema 1 Sea $\mu_e \geq \mu_s$.

A) Si $R_0 \leq 1$ entonces el sistema (1) tiene un sólo estado de equilibrio admisible, el trivial $I_0 = (\beta_s / \mu_s, 0, 0)$, el cuál 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 $I_0 = (\beta_s / \mu_s, 0, 0)$, que es ahora inestable, y

ii) El no trivial $I_1 = \left(\frac{\beta_s}{\mu_s R_0}, \frac{\beta_s}{\mu_e R_0} (R_0 - 1), \frac{\mu_s}{k} (R_0 - 1) \right)$, 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.

2. Modelo de la dinámica viral con ALT

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) [3], y que está dado por:

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

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 . Sea

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

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. Si $\mu_e \geq \mu_s$, Ω es un conjunto invariante positivo del sistema (3). El parámetro umbral es el mismo R_0 dado en (2).

Teorema 2 Bajo el supuesto de que $\mu_e \geq \mu_s$:

i) Si $R_0 \leq 1$, entonces $I_0 = (\beta_s / \mu_s, 0, 0, \beta_A / \mu_A + \alpha_s \beta_s / \mu_A \mu_s)$ es el único estado de equilibrio admisible del sistema (3) en Ω y es globalmente asintóticamente estable.

ii) Si $R_0 > 1$, entonces el estado de equilibrio endémico $I_1 = (H_s^*, H_e^*, V^*, A^*)$ está en Ω y es localmente asintóticamente estable e I_0 es ahora inestable (hiperbólico). Más aún, I_1 está en el interior de Ω cuando $\mu_e > \mu_s$.

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

3. 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: 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 $H_M = 5000$ células/mm³, con una población inicial de células hepáticas sanas $H_{s0} = 4300$ células/mm³, y una población inicial de células hepáticas enfermas $H_{e0} = 700$ células/mm³.

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).

Tabla 1: Parámetros para generar datos en el caso en que hay cura, con Condiciones Iniciales $z_0^* = (4300, 700, 600, 8.5 \times 10^{-5})$ y $R_0 = 0.36756$. Los datos generados se muestran en la 2ª y 3ª columna de la tabla 2.

$\beta_s^* = 15.4$ células/mm ³ × día	$\mu_V^* = 5.83$ día ⁻¹ [3]
$k^* = 1.2 \times 10^{-5}$ UI/μL × día	$\beta_A^* = 2.4 \times 10^{-5}$ UI/μL × día [3]
$\mu_e^* = 3.08 \times 10^{-3}$ día ⁻¹	$\alpha_s^* = 2.0 \times 10^{-8}$ UI/células × día [3]
$\mu_s^* = 0.14$ día ⁻¹ [3]	$\alpha_e^* = 2.1 \times 10^{-8}$ UI/células × día [3]
$p^* = 5.0$ UI/células × día	$\mu_A^* = 2.75$ día ⁻¹ [3]

Tabla 2: Datos generados con el modelo (3).

Tiempo (t)	Carga Viral (UI/μL)		Nivel de ALT (UI/μL)	
	Caso en que hay cura	Caso endémico	Caso en que hay cura	Caso endémico
0 hrs.	599.21655	8.8011935 × 10 ⁻⁵	1.268.2680	1.4616532 × 10 ⁻⁴
2 hrs.	605.70219	9.7871072 × 10 ⁻⁵	1.024.3797	1.4863843 × 10 ⁻⁴
4 hrs.	619.68974	7.3913494 × 10 ⁻⁵	1.379.1295	1.4885679 × 10 ⁻⁴
8 hrs.	554.47836	6.1249664 × 10 ⁻⁵	1.329.4968	1.4237364 × 10 ⁻⁴
16 hrs.	616.67838	3.7836110 × 10 ⁻⁵	1.114.2368	1.5215289 × 10 ⁻⁴
24 hrs.	554.35714	5.1511736 × 10 ⁻⁵	1.313.1741	1.7070988 × 10 ⁻⁴
2 días	566.47558	4.8713162 × 10 ⁻⁵	1.395.1833	1.6089547 × 10 ⁻⁴
3 días	489.77345	3.9469354 × 10 ⁻⁵	1.287.3218	1.7588720 × 10 ⁻⁴
4 días	417.30404	4.7739955 × 10 ⁻⁵	1.606.7851	1.7122429 × 10 ⁻⁴
6 días	287.47314	3.6140239 × 10 ⁻⁵	1.561.2633	1.5852432 × 10 ⁻⁴
8 días	251.30972	4.0274264 × 10 ⁻⁵	1.423.9615	1.5165183 × 10 ⁻⁴
10 días	239.31993	3.4791499 × 10 ⁻⁵	1.434.2589	1.6143830 × 10 ⁻⁴
14 días	166.82857	4.1364990 × 10 ⁻⁵	1.517.3709	1.6076632 × 10 ⁻⁴
18 días	114.72336	3.5187709 × 10 ⁻⁵	1.217.8759	1.2623646 × 10 ⁻⁴
22 días	74.862929	3.6187966 × 10 ⁻⁵	1.001.9940	1.3094972 × 10 ⁻⁴
26 días	47.657901	4.2602004 × 10 ⁻⁵	1.004.0056	1.1210016 × 10 ⁻⁴
30 días	31.829646	3.8977087 × 10 ⁻⁵	749.43799	1.1663992 × 10 ⁻⁴

Los valores estimados de los parámetros se muestran en la tabla 3 y los resultados gráficos generados con el modelo (3) se muestran en la figura 1.

Tabla 3: Comparación del modelo reducido con el modelo de la dinámica viral con ALT en el caso en que hay cura. $V. Est^{vir}$ 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 ^{vir}	Error	V. Est ^{ALT}	Error
k	1.6307×10^{-5}	35.89%	8.6936×10^{-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	—	—	9.8024×10^{-5}	15.32%

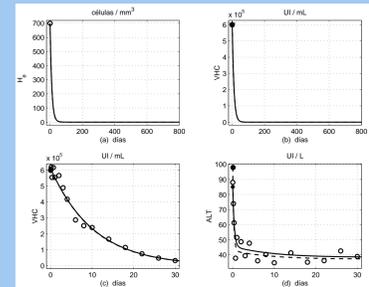


Figura 1: Decrecimiento de: (a) hepatocitos enfermos (daño hepático) y (b) carga viral del VHC. Datos y dinámica de: (c) carga viral del VHC y (d) nivel de ALT. Dinámica exacta (—) y estimada (---). Caso en que hay cura.

Caso en que teóricamente no hay cura. En este caso, se usaron los valores: $k^* = 2.8 \times 10^{-5}$ UI/μL × día, $p^* = 10.0$ UI/células × día, $\mu_s^* = 0.65$ día⁻¹ y los demás parámetros como en la tabla 1 con Condición Inicial $z_0^* = (4300, 700, 1200, 1.5 \times 10^{-4})$ [3], para generar los datos que se dan en la 4ª y 5ª columna de la tabla 2. Note que $R_0 = 1.7153$. Los valores estimados de los parámetros se dan en la tabla 4 y los resultados gráficos generados con el modelo (3) se muestran en la figura 2.

Tabla 4: Comparación del modelo reducido con el modelo de la dinámica viral con ALT, en el caso endémico. $V. Est^{vir}$ 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 ^{vir}	Error	V. Est ^{ALT}	Error
k	2.3283×10^{-5}	16.85%	2.3315×10^{-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	—	—	1.4302×10^{-4}	4.65%

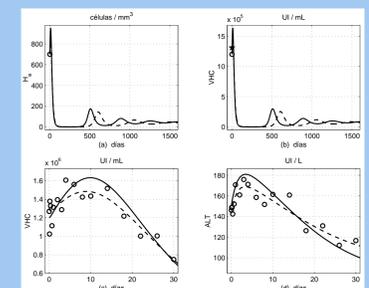


Figura 2: Evolución de: (a) hepatocitos enfermos (daño hepático) y (b) carga viral del VHC. Datos y dinámica de: (c) carga viral del VHC y (d) nivel de ALT. Dinámica exacta (—) y estimada (---). Caso endémico.

4. 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) (teoremas 1 y 2). 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.

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

- Alavez-Ramírez, J., López-Estrada, J. y Reyes-Terán, G. (2006). Dinámica del virus de la hepatitis C con carga viral y ALT y monitoreo del daño hepático libre de biopsias. *Ingeniería y Ciencia*, 2(4):125–144.
- Avendaño, R., Esteva, L., Flores, J.A., Fuentes-Allen, J.L., Gómez, G. y López-Estrada, J. (2002). A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C. *J. of Theoretical Medicine*, 4 (2):109–118.
- Ribeiro, R.M., Layden-Almer, J., Powers, K.A., Layden, T.J. and Perelson, A.S. (2003). Dynamics of Alanine Aminotransferase During Hepatitis C Virus Treatment. *Hepatology*, 38(2):509–517.