



Monitoreo del daño hepático sin biopsias vía modelación matemática

Andry Alexander Peregrino Rodríguez^{1,2}, Justino Alavez Ramírez¹

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

²andry18peregrino8@gmail.com



Resumen

En este trabajo se expone el contenido del artículo de Alavez-Ramírez et al. (2006)[1], donde se adimensionaliza el modelo reducido de tres poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos y carga viral) para el estudio de la dinámica del virus de la hepatitis C (VHC), y se realiza un estudio cualitativo y numérico del modelo adimensionalizado.

1. Modelo para la dinámica de la hepatitis C: Versión original

EL modelo para la dinámica de la Hepatitis C propuesto y estudiado en Avendaño et al. (2002) [2] viene dado por:

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

donde

- $H_s(t)$ es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo t (células/mm³).
- $H_e(t)$ es la población de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado en el tiempo t (células/mm³).
- $V(t)$ es la carga viral del VHC en el tiempo t (UI/μL). Se supone que los VHC se producen dentro de un hepatocito infectado H_e a una razón de p viriones por hepatocito infectado por día, y mueren con una tasa de mortalidad per cápita μ_V . Y dado que los hepatocitos infectados H_e mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que mueren con una tasa de mortalidad per cápita $\mu_e, \mu_e \geq \mu_s$.
- $T(t)$ es la población de las células T killer (células de tipo CD8⁺) en el tiempo t (células/mm³). Se supone que las células T killer destruyen a los hepatocitos infectados H_e a una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos infectados H_e por el número de células T killer, con constante de proporcionalidad δ .
- Bajo la presencia de los VHC, las células T killer se reproducen de manera proporcional a la carga viral V con una tasa de saturación $\beta_T(1 - T/T_{\max})$, donde β_T es la tasa de reproducción de las células T killer al ignorar el supuesto de saturación, y T_{\max} es el nivel máximo de células T killer en el organismo. Por otro lado, se supone que dichas células mueren a una tasa per cápita de mortalidad μ_T .

El parámetro umbral del modelo (1) está dado por

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

que también se le llama *número de reproductividad básico del virus*.

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 $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)$, 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:

- El trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)$, que es ahora inestable, y
- El no trivial $I_1 = \left(\frac{\beta_s}{k V^* \mu_s}, \frac{\mu_V V^*}{p}, V^*, \frac{\beta_T T_{\max} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{\max}} \right)$, $V^* > 0$, el cual es localmente asintóticamente estable y que corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.

2. Modelo reducido y adimensionalizado del VHC

Una observación importante es que en el parámetro umbral R_0 dado en (2), no aparecen los parámetros relacionados con la respuesta inmune, es decir, con la población de las células T killer. Es por ello que en la presente investigación se considera, en vez del sistema (1), al modelo restringido con sólo tres poblaciones (hepatocitos sanos y enfermos, y la carga viral), que da lugar al **modelo reducido**:

$$\left. \begin{aligned} \dot{h}_s &= \beta_s - \mu_s h_s - k^* h_s v \\ \dot{h}_e &= k^* h_s v - \mu_e^* h_e \\ \dot{v} &= p^* h_e - \mu_V^* v \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Mediante el cambio de variables:

$$h_s = \frac{H_s}{H_M}, \quad h_e = \frac{H_e}{H_M}, \quad v = \frac{V}{V_{\max}} \quad \text{y} \quad \tau = \mu_s t,$$

el modelo reducido (3) se transforma en el **modelo adimensionalizado** para la dinámica del VHC dado por:

$$\left. \begin{aligned} \dot{h}_s &= 1 - h_s - k^* h_s v \\ \dot{h}_e &= k^* h_s v - \mu_e^* h_e \\ \dot{v} &= p^* h_e - \mu_V^* v \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

donde

$$k^* = \frac{k V_{\max}}{\mu_s}, \quad \mu_e^* = \frac{\mu_e}{\mu_s} \geq 1, \quad p^* = \frac{p H_M}{\mu_s V_{\max}},$$

$$\mu_V^* = \frac{\mu_V}{\mu_s} \quad \text{y} \quad V_{\max} \leq V_M.$$

El parámetro umbral del sistema (4) está dado por

$$R_0^* = \frac{k^* p^*}{\mu_e^* \mu_V^*} \quad (5)$$

3. Resultados: teórico cualitativo

Teorema 2 Bajo el supuesto de que $\mu_e^* \geq 1$:

i) Si $R_0^* \leq 1$, entonces $I_0 = (1, 0, 0)$ es el único estado de equilibrio admisible del sistema (4) y es globalmente asintóticamente estable.

ii) Si $R_0^* > 1$, entonces el estado de equilibrio endémico $I_1 = \left(\frac{1}{R_0^*}, \frac{R_0^* - 1}{\mu_e^* R_0^*}, \frac{R_0^* - 1}{k^*} \right)$ es un estado de equilibrio localmente asintóticamente estable e I_0 es ahora inestable (hiperbólico).

4. Resultados: numérico experimental cuantitativo

Se presentan resultados de la estimación de los parámetros k^* , μ_e^* , p^* , μ_V^* , y la carga viral inicial escalada v_0 del modelo adimensionalizado (4), usando sólo un número relativamente chico de valores observados de la carga viral V del modelo reducido (3), y se cuenta con una razonable valoración de las condiciones iniciales H_{s0} y H_{e0} de los hepatocitos sanos y enfermos, respectivamente. En consecuencia, también se tendrá la estimación del parámetro umbral R_0^* dado en (5). Para ello, se generaron datos con el modelo reducido de tres poblaciones dado en (3) con un ruido del 10% en los valores numéricos obtenidos para la carga viral en un lapso de tiempo de 0 a 20 días.

4.1 Caso cuando teóricamente hay cura

Se generaron datos con el modelo reducido (3) y con los valores de los parámetros dados en la tabla 1.

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

$\beta_s = 15.4 \text{ células} \times \text{mm}^{-3} \times \text{día}^{-1}$	$\mu_e = 0.14 \text{ día}^{-1}$
$k = 1.2 \times 10^{-5} \mu\text{L} \times \text{UI}^{-1} \times \text{día}^{-1}$	$p = 5.0 \text{ UI} \times \text{células}^{-1} \times \text{día}^{-1}$
$\mu_s = 3.08 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$	$\mu_V = 5.83 \text{ día}^{-1}$
$y_0 = (4300, 700, 600)$	$R_0 = 0.36756$

Los datos generados junto con el valor inicial V_0 con un ruido del 10%, se muestran en la segunda columna de la tabla 2.

Tabla 2: Datos generados usando el modelo reducido (3) con un ruido del 10%.

Tiempo t	Carga Viral V (Caso cura)	Carga Viral V (Caso endémico)
0 hrs.	619.53276	1305.9414
2 hrs.	675.21692	1190.8653
4 hrs.	588.48569	1302.2679
8 hrs.	588.82359	1188.1577
16 hrs.	534.98773	1379.6730
24 hrs.	657.35004	1440.2570
2 días	580.44313	1243.2592
3 días	432.07629	1556.5244
4 días	451.32501	1282.8238
6 días	336.70608	1401.1814
8 días	313.32073	1540.9159
10 días	249.79770	1779.4732
15 días	162.61856	1270.2268
20 días	87.106199	1340.6514

Los resultados de la estimación de parámetros con el modelo adimensionalizado (4) se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Parámetros estimados del modelo adimensionalizado (4). Caso en que hay cura.

Parámetros	V. Exactos	V. Estimados	Error
k^*	2.6307	2.6792	1.84 %
μ_e^*	4.5455×10^1	4.5504×10^1	0.11 %
p^*	1.2021×10^4	1.6207×10^5	1248.22 %
μ_V^*	1.8929×10^3	2.4121×10^4	1174.29 %
v_0	0.88860	0.91777	3.28 %
R_0	0.36756	0.39560	7.63 %

4.2 Caso en que teóricamente no hay cura

Se generaron datos con un 10% de ruido con el modelo reducido (3) usando: $k = 2.8 \times 10^{-5} \mu\text{L} \times \text{UI}^{-1} \times \text{día}^{-1}$, $p = 10.0 \text{ UI} \times \text{células}^{-1} \times \text{día}^{-1}$, y los demás valores como en la tabla 1, junto con los valores iniciales $y_0 = (4300, 700, 1200)$. En este caso, el parámetro umbral $R_0 = 1.7153$. Los datos generados se muestran en la tercera columna de la tabla 2. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4. La evolución de la carga viral del VHC y el daño hepático se muestran en las figuras 1 y 2.

Tabla 4: Parámetros estimados del modelo adimensionalizado (4). Caso endémico.

Parámetros	V. Exactos	V. Estimados	Error
k^*	1.6177×10^1	1.2823×10^1	20.73 %
μ_e^*	4.5455×10^1	4.1389×10^1	8.94 %
p^*	9.1228×10^3	1.6408×10^5	1698.57 %
μ_V^*	1.8929×10^3	3.2516×10^4	1617.79 %
v_0	6.7436×10^{-1}	7.3388×10^{-1}	8.83 %
R_0	1.7153	1.5635	8.85 %

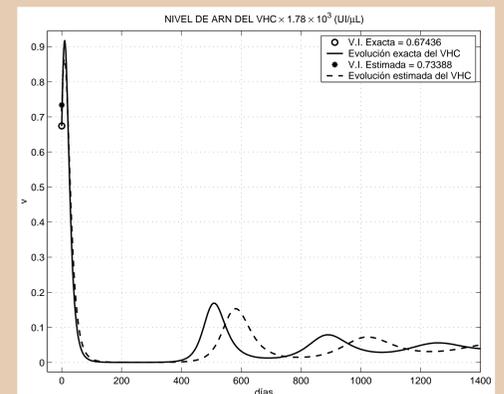


Figura 1: Caso endémico: evolución de la carga viral exacta y estimada del VHC.

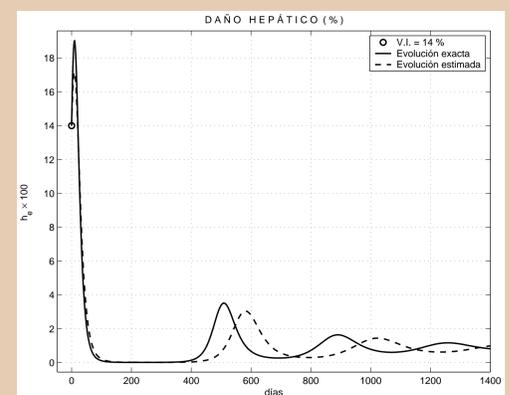


Figura 2: Caso endémico: evolución del daño hepático exacto y estimado.

5. Conclusiones

A pesar de que dos de los parámetros, p^* y μ_V^* , han sido muy mal estimados (tablas 3 y 4) es posible monitorear la evolución del virus de la hepatitis C y el da no hepático sin necesidad de biopsias, si se cuenta con mediciones de la carga viral (en este caso, 14 mediciones durante 20 días, tabla 1, y una buena precisión de la cantidad inicial de hepatocitos sanos y enfermos antes del tratamiento).

Referencias

- Alavez-Ramírez, J., López-Estrada, J. y Gómez-Alcaraz, G. (2006). Monitoreo del daño hepático sin biopsias vía modelación matemática. *Revista de Ciencias Básicas UJAT*, 5(1):37-56.
- 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.