

Problema de control para el modelo básico de la hepatitis C con tratamiento



Estudiante: Andry Alexander Peregrino Rodríguez
Asesor: Dr. Alejandro Peregrino Pérez

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
División Académica de Ciencias Básicas

andry18peregrino8@gmail.com
alejandro.peregrino@ujat.mx



1. RESUMEN

En este cartel planteamos y resolvemos numéricamente el problema de control óptimo, para el tratamiento con interferón en un enfermo endémico de hepatitis C que responde a la terapia.

De manera que encontramos un regimen de tratamiento óptimo, que consiste en reducir la carga viral considerando el costo del tratamiento, así como el costo de los efectos secundarios derivados de la medicación. Para este fin, tomamos el modelo formulado en [4] como una base para aplicar la teoría de control óptimo.

2. Modelo para la dinámica de la hepatitis C

El modelo matemático para la dinámica del VHC propuesto y estudiado en Neumann et al [4] esta dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= pH_i - \mu_v V. \end{aligned} \quad (2.1)$$

donde las variables de estado del sistema y la suposiciones son las siguientes:

- $H_s(t)$ es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo t (células/ mm^3). Éstas se generan a una tasa constante β_s y mueren a una tasa per capita μ_s .
- $H_i(t)$ es la población de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado en el tiempo t (células/ mm^3). Los hepatocitos sanos H_s se convierten en infectados H_i , con una tasa proporcional al producto del número de hepatocitos sanos H_s por la carga viral V , con tasa de infección k .
- $V(t)$ es la carga viral del VHC en el tiempo t ($\frac{UI}{mL}$). El VHC se produce dentro de un hepatocito infectado H_i a una razón de p viriones por hepatocito infectado por día, y mueren con una tasa de mortalidad per capita μ_v . Dado que los hepatocitos infectados H_i mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que $\mu_i \geq \mu_s$.

El conjunto donde el sistema (2.1) tiene sentido biológico está dado por

$$\Upsilon = \left\{ (H_s, H_i, V) \in \mathbb{R}_+^3 : \begin{aligned} 0 \leq H_s \leq H_M, \quad 0 \leq H_i \leq H_M, \\ H_s + H_i \leq H_M, \quad 0 \leq V \leq V_M \end{aligned} \right\},$$

donde $H_M = \frac{\beta_s}{\mu_s}$ es la población máxima de hepatocitos en el hígado de un individuo sano y $V_M = \frac{pH_M}{\mu_v}$ es la máxima carga viral que una persona puede soportar.

3. Análisis cualitativo

El siguiente resultado está desarrollado detalladamente por Alavez-Ramírez et al. [1].

Teorema 1. Tomando $\mu_i \geq \mu_s$, se tiene

1. Si $R_0 \leq 1$, entonces $E_0 = (\frac{\beta_s}{\mu_s}, 0, 0)$ es el único punto de equilibrio del sistema (2.1) en Υ que corresponde al individuo sano, el cual es global asintóticamente estable.
2. Si $R_0 > 1$, entonces el sistema (2.1) tiene dos puntos de equilibrio en Υ , E_0 que es inestable y el equilibrio del enfermo endémico

$$E_1 = \left(\frac{\beta_s}{\mu_s + kV^*}, \frac{\mu_v V^*}{p}, V^* \right),$$

el cual es local asintóticamente estable.

4. Planteamiento del problema de control

Consideremos el modelo básico dado por el sistema (2.1) pero ahora introducimos tratamiento con interferón

$$\begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - kH_sV - \mu_s H_s, \\ \dot{H}_i &= kH_sV - \mu_i H_i, \\ \dot{V} &= (1-u)pH_i - \mu_v V. \end{aligned} \quad (4.1)$$

donde $0 \leq u \leq 1$ representa la eficacia del tratamiento en bloquear la liberación de nuevos viriones. Por ejemplo, $u = 0,9$ representa una eficacia del 90% del tratamiento.

Para plantear el problema de control consideramos el funcional de costo

$$J[u] = \frac{1}{2} \int_0^T [C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + Ru^2(t)] dt.$$

Los primeros dos términos representan los principales objetivos biológicos, es decir, reducir la cantidad de hepatocitos infectados y la carga viral, mientras que el tercer término representa el costo de la administración del medicamento. Las constantes

positivas C_1 y C_2 , representan los coeficientes de costos asociados a las variables H_i y V . La constante positiva R se considera como un balance del costo y la gravedad de los efectos secundarios del fármaco.

El Lagrangiano para el problema de control está dado por

$$\mathcal{L}(H_s(t), H_i(t), V(t), u(t), t) = \frac{1}{2} [C_1 H_i^2(t) + C_2 V^2(t) + Ru^2(t)],$$

Así, resolver el problema de control óptimo consiste en

$$\min J[u] \quad (4.2)$$

sujeto al sistema (4.1), con las condiciones iniciales

$$H_s(0) = H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \quad u \in \mathcal{U}, \quad (4.3)$$

donde

$$\mathcal{U} = \{w : [0, T] \rightarrow [0, 1] : w \text{ es continua}\}.$$

5. Caracterización del control óptimo

Ya probado que existe un par óptimo (x_0, u^*) , usaremos el principio de pontryagin [3], para dar una caracterización de u^* .

Teorema 2. Dado el control óptimo u^* asociado al problema dado por 4.2, 4.3, y la solución óptima de (4.1), existen funciones $\lambda_i(t)$, $i = 1, 2, 3$ continuamente diferenciables, que satisfacen

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 &= \lambda_1 kV + \lambda_1 \mu_s - \lambda_2 kV, \\ \dot{\lambda}_2 &= -C_1 H_i + \lambda_2 H_i - \lambda_3 (1-u^*)p, \\ \dot{\lambda}_3 &= -C_2 V + \lambda_1 kH_s - \lambda_2 kH_s + \lambda_3 \mu_v, \end{aligned} \quad (5.1)$$

donde $\lambda_i(T) = 0$, $i = 1, 2, 3$ son las condiciones de transversalidad.

Además u^* satisface

$$u^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{p\lambda_3(t)H_i(t)}{R} \right\}, 1 \right\}. \quad (5.2)$$

El problema de optimalidad está dado por (4.1), (5.1), (5.2) y los valores en la frontera

$$H_s(0) = H_s^0, H_i(0) = H_i^0, V(0) = V^0, \lambda_i(T) = 0, i = 1, 2, 3.$$

6. Resultados Numéricos

Implementamos el método de barrido adelante-atrás de Runge Kutta de orden cuatro en MATLAB. El algoritmo se basa en

1. Hacer una estimación inicial de u^* .
2. Usar la condición inicial $H_s(0) = H_s^0$, $H_i(0) = H_i^0$, $V(0) = V^0$, el valor estimado de u^* y resolver el sistema (4.1) hacia adelante.
3. Usar la condición de transversalidad $\lambda_i(T) = 0$, $i = 1, 2, 3$, y las estimaciones de u^* y $H_s(t)$, $H_i(t)$, $V(t)$, para resolver $\lambda_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, hacia atrás.
4. Actualizar el valor de u^* con los nuevas estimaciones.
5. Checar el criterio de convergencia sobre u^* .

El control u^* es aproximado en un periodo de 30 días utilizando los parámetros reportados en [2],[4]

Parámetro	β_s	p	k	μ_s	μ_i	μ_v	C_1	C_2	R
Valor	100	200	0.00009	0.02	5	5	0.1	0.1	0.001

Para estos parámetros se tiene que el umbral $R_0 = 3.6$.

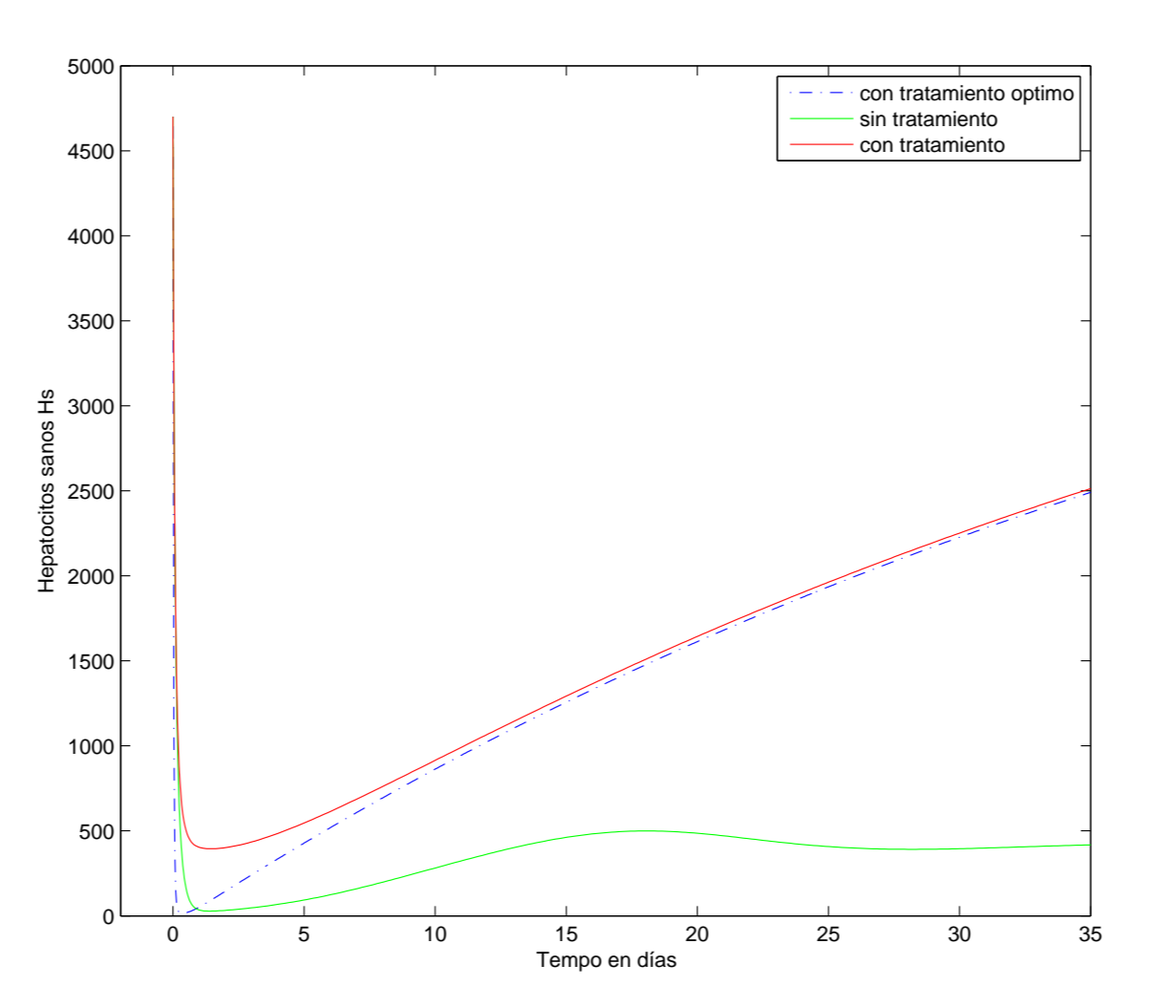


Figura 1. Dinámica de los hepatocitos sanos sin tratamiento, con eficacia constante del tratamiento ($u = 0.75$) y control óptimo del tratamiento.

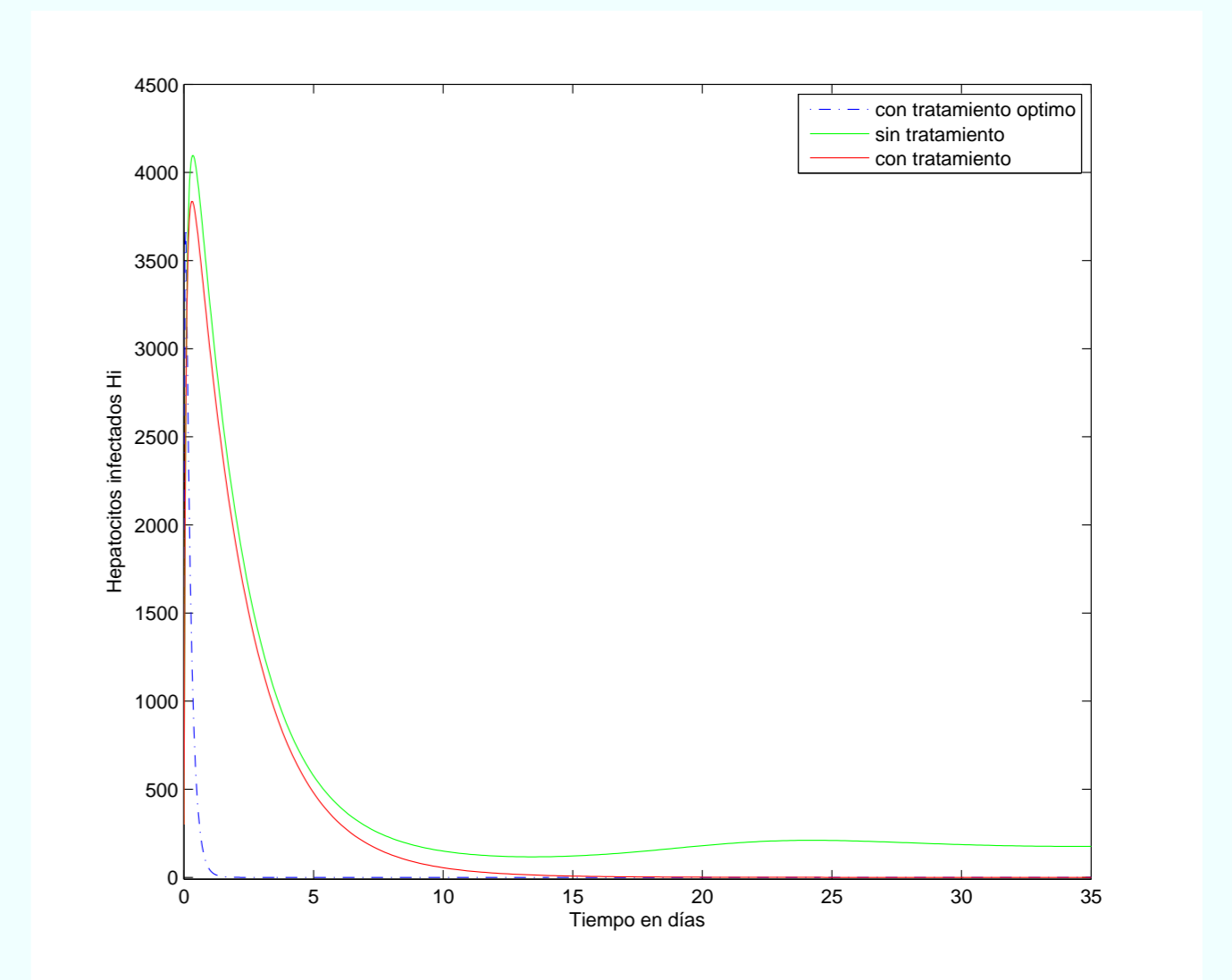


Figura 2. Dinámica de los hepatocitos infectados sin tratamiento, con eficacia constante del tratamiento ($u = 0.75$) y control óptimo del tratamiento.

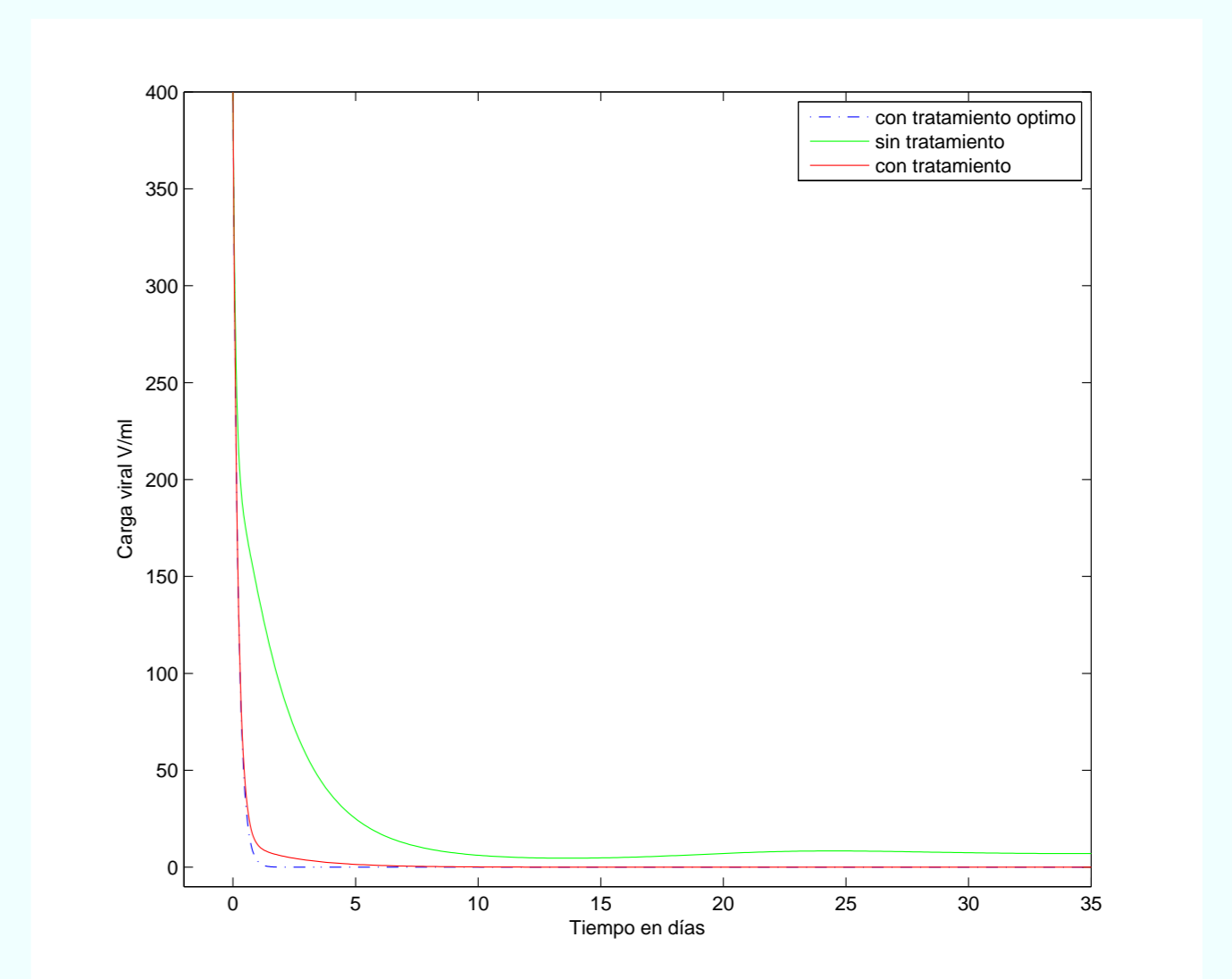


Figura 3. Dinámica de la carga viral sin tratamiento, con eficacia constante del tratamiento ($u = 0.75$) y control óptimo del tratamiento.

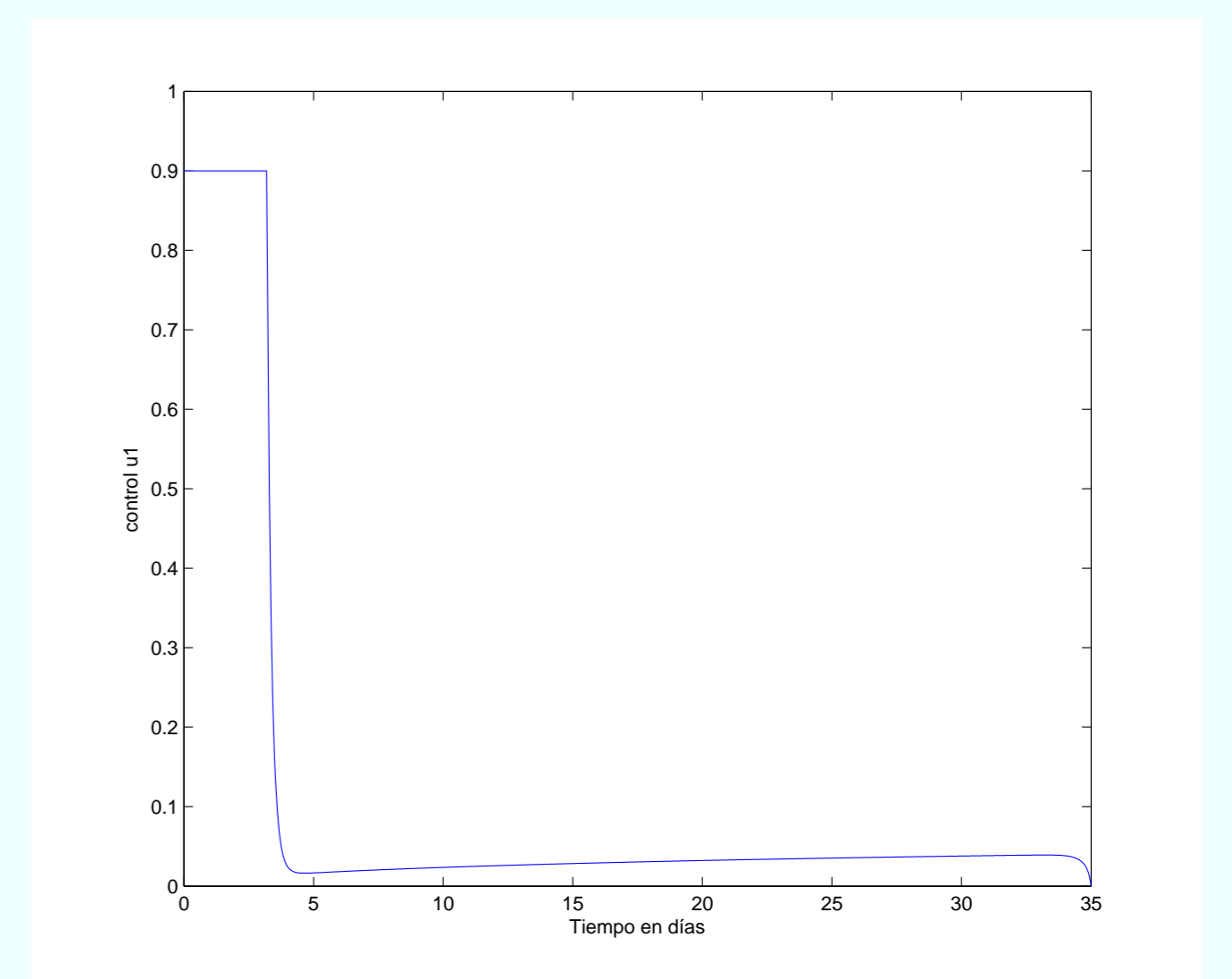


Figura 4. Dinámica del control óptimo

7. Conclusiones

En este cartel se propusieron estrategias óptimas de tratamiento que minimicen no sólo la infección, sino también los efectos secundarios generados por el interferón. Consideramos el modelo básico con tres variables, células sanas H_s , células infectadas H_i y la carga viral. En Neumann [4] se sugiere que la principal acción del interferón consiste en frenar la replicación viral, por esta razón, formulamos el problema de control óptimo de tal manera que se logren bajar los niveles de células infectadas y carga viral, así como minizar el costo del tratamiento y los efectos secundarios de éste.

El control óptimo u^* se simula durante un período de 30 días y los resultados numéricos se presentan en las figuras 1, 2 y 3 para $R_0 = 3.6$. Se puede observar que la eficacia óptima del interferón se mantiene en $u^* \leq 1 - \epsilon$, con $\epsilon = 0.1$, durante los primeros 4 días y cae a valores cercanos a 0 al quinto día para mantenerse así el resto del periodo de tratamiento. Estos resultados están acordes con los presentados por Neumann [4].

Referencias

- [1] Alavez J, Fuentes J.L, y López J, *Noninvasive Monitoring of Hepatic Damage from Hepatitis C virus Infection Computational and Mathematical Methods in Medicine*(2011), 1-13.
- [2] Avendaño R, Esteva L, Flores J.A, Fuentes Allen J.L, Gómez J, López Estrada JE, *A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C*. *Journal of Theoretical Medicine* 4(2002), 109-118.
- [3] Fleming W, Rishel R, *deterministic and Stochastic Optimal Controls*. Springer-Verlag, 1975.
- [4] Neumann A.U, Lam N.P, Dahari H, Gretch D.R, Wiley T.E, *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy*, *Science* 282(1998), 103-107.