

Monitoreo del daño hepático sin biopsias vía modelación matemática

Justino Alavez Ramírez *

División Académica de Ciencias Básicas, UJAT

Carr. Cunduacán-Jalpa Km 1, Cunduacán, Tabasco, México.

A.P. 24 C.P. 86690. Tel.(01) 914 336-0928

Jesús López Estrada †

Depto. de Matemáticas, Fac. de Ciencias, UNAM

Circuito Exterior, S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán,

04510 México, D.F. Tel. (01) 55 56 22 48 66

Guillermo Gómez Alcaraz ‡

Depto. de Matemáticas, Fac. de Ciencias, UNAM

Circuito Exterior, S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán,

04510 México, D.F. Tel. (01) 55 56 22 54 29

Se revisa el modelo para la dinámica de la hepatitis C propuesto en Avendaño *et al.* (2002), pero considerando solamente tres poblaciones: hepatocitos sanos y enfermos, y carga viral. Introduciendo transformaciones adecuadas resulta un modelo adimensionalizado, el cuál tiene dos posibles estados de equilibrio: el estado del individuo sano y el estado del enfermo endémico. Se introduce además un parámetro umbral que se usa para determinar la existencia y estabilidad del estado de equilibrio endémico, y se establece la estabilidad global del estado de equilibrio del individuo sano. Por otro lado, se presenta un estudio experimental que muestra que es posible realizar el monitoreo del daño hepático sin biopsias, mediante la estimación numérica de los parámetros del modelo adimensionalizado, considerando solamente mediciones de la carga viral y una valoración razonable del daño hepático pretratamiento.

The model that describes the dynamics of hepatitis C proposed in Avendaño *et al.* (2002) is revised, but instead of considering four populations we consider only three populations: healthy and unhealthy hepatocytes, and viral load. Introducing suitable transformations an adimensional model is obtained. This model has two possible equilibrium states: healthy individual steady state and endemic unhealthy steady state. A threshold parameter is introduced to determine the existence and stability of the endemic equilibrium state and to establish the global stability of the healthy individual equilibrium state. Furthermore, an experimental study is presented by showing that it is possible to carry out the monitoring of hepatic damage biopsies free by numerical estimation of the parameter of the adimensional model, by considering only viral load measurements and a reasonable valuation of pretreatment hepatic damage.

Palabras clave: Hepatitis C, Hepatocitos, Carga viral, Parámetro umbral, Estados de equilibrio, Estimación de parámetros.

Keywords: Hepatitis C, Hepatocytes, Viral load, Threshold parameter, Steady state, Parameter estimation.

*justino.alavez@dacb.ujat.mx

†jele@matematicas.unam.mx

‡gomal@servidor.unam.mx

1. Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) representa un problema de salud pública con fuertes repercusiones clínicas y económicas que produce infección aguda y de tipo crónico, y que condiciona la cirrosis hepática (del 20 al 30 %) y el carcinoma hepato celular (con un porcentaje mucho menor), ambas de consecuencias mortales (Cipra, 1999) [3]. No fue sino hasta 1989 que la etiología infecciosa viral lo identificó como VHC en pacientes con hepatitis no A, no B (Purcell, 1994) [7].

Los mecanismos más frecuentes de transmisión del VHC son la transfusión, el uso de drogas intravenosas, la hemodiálisis, los tatuajes, las conductas sexuales de alto riesgo, la exposición ocupacional de personal médico y paramédico, la transmisión vertical de madre a hijo y los trasplantes con donadores infectados; aunque un alto porcentaje de enfermos no tiene identificado factores de riesgos parenterales.

El periodo de incubación del VHC tiene una media de 50 días con un rango de 15 a 150 días y su cuadro clínico es insidioso. El tiempo promedio de evolución, clínicamente significativa, es de 10 a 20 años, el tiempo promedio para la aparición de la cirrosis es de 21.2 años y el tiempo promedio para la aparición del carcinoma hepato celular es de 29 años. La presentación clínica de la hepatitis crónica por VHC depende del sistema inmune del hospedero y la fuente y duración de la infección. La mayoría de los pacientes muestran elevación de niveles de aminotransferasas y alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, así como daño hepato-celular. 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. A nivel hepático se ha documentado, esto último, que tiene lugar vía la intermediación de cadenas negativas, pero no se conoce replicación alguna en sitios extra-hepáticos. 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. Así, por esto mismo, se da el fenómeno de re-infección tanto en humanos como en chimpancés.

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. Los interferones pertenecen a una familia de proteínas intercelulares con propiedades antivirales e inmuno-modulatorias, que se unen a los receptores de la superficie específico celular activando varias enzimas y genes que afectan a la replicación viral, también estimulan las actividades de las células T “killer” y aumentan la rapidez de maduración de la células T citotóxicas, entre otras acciones de los pegylados. La ribavirina es un nucleósido análogo sintético de guanosina que ha demostrado que disminuye las concentraciones de transaminasa sérica de la hepatitis C crónica, y que da lugar a algún grado de mejoría histopatológica, pero sin efecto alguno sobre la carga viral circulante.

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 (Anónimo, 2004) [8]. 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 relacionados con la biopsia. 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: A) 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. B) 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. C) 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 verificar -que en principio- es posible monitorear la evolución de la carga viral y del daño hepático, esto último sin la necesidad de biopsia hepática, mediante la estimación numérica de los parámetros del modelo adimensionalizado que será analizado posteriormente, usando sólo un número aceptable de mediciones de la carga viral y una valoración razonable del daño hepático pretratamiento que bien puede proporcionar la clínica. El segundo consiste, siguiendo las líneas del trabajo de Avendaño *et al.* (2002) [1], en el desarrollo del análisis cualitativo del modelo antes mencionado, obteniendo resultados similares. Y el tercero consiste en mostrar que aún cuando se reduce el número de parámetros en la versión adimensionalizada, la estimación de los parámetros no es suficientemente confiable respecto a los intervalos de confianza obtenidos. Por último, se finaliza con una sección de discusión de resultados.

2. 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) [1] viene dado por

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

donde

- $H_s(t)$ es la población de hepatocitos sanos en el hígado en el tiempo t (células/mm³). Se supone que se generan a una tasa constante β_s y mueren con tasa per cápita μ_s .
- $H_i(t)$ es la población de hepatocitos infectados (enfermos) en el hígado en el tiempo t (células/mm³). Se supone que 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 constante de proporcionalidad k .
- $V(t)$ es la carga viral del VHC en el tiempo t (UI/ μ L). 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 con una tasa de mortalidad per cápita μ_V . Y dado que los hepatocitos infectados H_i mueren a causa de la replicación del VHC en su interior, se supondrá que mueren con una tasa de mortalidad per cápita μ_i , $\mu_i \geq \mu_s$.
- $T(t)$ 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_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 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 .

Un primer aspecto por resaltar es que el dominio de definición del sistema(1) con sentido biológico es el conjunto positivo:

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

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

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

en donde $H_M = \beta_s/\mu_s$, $V_M = (p/\mu_V)H_M$, $T_M = (\beta_T/\mu_T^*)V_M$ y $\mu_T^* = \mu_T + (\beta_T/T_{\max})V_M$. Esto es, que toda trayectoria solución del sistema (1) con condiciones iniciales en Ω , vive para siempre en Ω , para todo $t \geq 0$.

A continuación se introduce el parámetro umbral:

$$R_0 = \frac{kp\beta_s}{\mu_i\mu_s\mu_V} \tag{2}$$

que 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 del sistema (1) (es decir, del comportamiento de la evolución de la enfermedad hacia la cura, o bien hacia la enfermedad crónica), claramente, con implicaciones relevantes para el tratamiento de la hepatitis C.

Los resultados centrales son:

A) Si $R_0 \leq 1$ entonces el sistema (1) tiene un sólo estado de equilibrio admisible en Ω , el trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)^T$, 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 en Ω :

i) El trivial $I_0 = (\beta_s/\mu_s, 0, 0, 0)^T$, que es ahora inestable, y

ii) El no trivial

$$I_1 = (H_s^*, H_i^*, V^*, T^*)^T \equiv \left(\frac{\beta_s}{kV^* + \mu_s}, \frac{\mu_V V^*}{p}, V^*, \frac{\beta_T T_{\max} V^*}{\beta_T V^* + \mu_T T_{\max}} \right)^T$$

el cuál es localmente asintóticamente estable y que corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.

3. 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). Por otro lado, ante un ataque viral masivo del VHC o VIH, la respuesta inmunológica es ineficaz; por lo que en lo que sigue no se considera la influencia 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:

$$\left. \begin{aligned} \dot{H}_s &= \beta_s - \mu_s H_s - kH_s V \\ \dot{H}_e &= kH_s V - \mu_e H_e \\ \dot{V} &= p H_e - \mu_V V \end{aligned} \right\} \tag{3}$$

donde se han remplazado H_i por H_e y μ_i por μ_e .

El modelo reducido (3) coincide con el presentado por Neumann *et al.* (1998) [6], para el estudio de la eficacia del interferón- α en el bloqueo de la infección y la

replicación viral. En Alavez-Ramírez *et al.* (por publicar) [2] se realiza el análisis cualitativo del modelo (3) y su uso para un estudio experimental del monitoreo del daño hepático causado por VHC sin necesidad de biopsias.

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 reducido y 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

$$k^* = \frac{kV_{\max}}{\mu_s}, \quad \mu_e^* = \frac{\mu_e}{\mu_s} \geq 1, \quad p^* = \frac{pH_M}{\mu_s V_{\max}}, \quad \mu_V^* = \frac{\mu_V}{\mu_s}, \quad \text{y} \quad V_{\max} \leq V_M$$

En el sistema (4) solamente aparecen cuatro parámetros y todos son positivos. Claramente las condiciones de existencia y unicidad del problema de valores iniciales para el sistema de ecuaciones diferenciales (4) son satisfechas, al menos localmente.

Siguiendo las líneas trazadas en Avendaño *et al.* (2002) [1], se considera el conjunto $\Omega \subseteq \mathbb{R}_+^3$:

$$\Omega = \left\{ (h_s, h_e, v)^T \in \mathbb{R}_+^3 \left| \begin{array}{l} 0 \leq h_s \leq 1, \quad 0 \leq h_e \leq 1, \\ 0 \leq h_s + h_e \leq 1, \quad 0 \leq v \leq V_M/V_{\max} \end{array} \right. \right\}$$

Se tiene el siguiente resultado:

Lema 1. Si $\mu_e^* \geq 1$, entonces el conjunto Ω es invariante positivo del sistema (4).

Prueba. Es inmediato verificar que el campo vectorial definido por el sistema (4) sobre Ω no apunta hacia el exterior de Ω . ■

3.1 Estados de equilibrio

Los estados de equilibrio del sistema (4) se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\left. \begin{aligned} 0 &= 1 - h_s - k^* h_s v \\ 0 &= k^* h_s v - \mu_e^* h_e \\ 0 &= p^* h_e - \mu_V^* v \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Para una v^* dada, de la primera ecuación de (5) se tiene

$$h_s^* = \frac{1}{1 + k^* v^*} \quad (6)$$

Y de la tercera ecuación de (5) se tiene

$$h_e^* = \frac{\mu_V^*}{p^*} v^* \quad (7)$$

Sustituyendo (6) y (7) en la segunda ecuación de (5) se obtiene

$$(R_0 - k^* v^* - 1) v^* = 0 \quad (8)$$

donde

$$R_0 = \frac{k^* p^*}{\mu_e^* \mu_V^*} \quad (9)$$

es el parámetro umbral equivalente a (2) introducido por Avendaño *et al.* (2002) [1]. En este caso, R_0 depende de los cuatro parámetros del sistema (4); mientras que en (2) aparecen seis parámetros del modelo original (1).

Si $v^* = 0$, entonces de (6) y (7) se sigue que $h_s^* = 1$ y $h_e^* = 0$, por lo tanto

$$I_0 = (1, 0, 0)^T$$

es un estado de equilibrio de (4). Este estado corresponde al individuo sano ó no infectado, pues se deduce de la ausencia de carga viral. En consecuencia, todas las células hepáticas son sanas.

Si $v^* > 0$, entonces de (8) resulta que

$$v^* = \frac{R_0 - 1}{k^*} \quad (10)$$

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

Sustituyendo v^* dada por (10) en (6) y (7), y haciendo uso de (9) resultan

$$h_s^* = \frac{1}{R_0} \quad \text{y} \quad h_e^* = \frac{R_0 - 1}{\mu_e^* R_0}$$

Así, el segundo estado de equilibrio del sistema (4) está dado por

$$I_1 = (h_s^*, h_e^*, v^*)^T = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{R_0 - 1}{\mu_e^* R_0}, \frac{R_0 - 1}{k^*} \right)^T \quad (11)$$

que corresponde al enfermo endémico, pues se presenta con una carga viral constante y células hepáticas enfermas. Resumiendo se tiene el siguiente:

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

- i) Si $R_0 \leq 1$, entonces $I_0 = (1, 0, 0)^T$ es el único estado de equilibrio del sistema (4) en Ω .

ii) Si $R_0 > 1$, entonces el estado de equilibrio endémico I_1 dado en (11) está en el interior de Ω cuando $\mu_e^* > 1$.

Prueba. Es claro que si $R_0 = 1$, entonces I_1 se reduce a I_0 . Y si $R_0 < 1$, entonces I_1 tiene su segunda y tercera componentes negativos, por lo que estaría fuera de Ω . Así que I_0 es el único estado de equilibrio en Ω .

ii) Si $\mu_e^* = 1$, es claro que $h_s^* + h_e^* = 1$; y si $\mu_e^* > 1$ entonces $0 < \frac{1}{\mu_e^*} < 1$, y

$$h_s^* + h_e^* = \frac{1}{R_0} + \frac{1}{\mu_e^*} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < \frac{1}{R_0} + \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = 1$$

En cualquier caso, $h_s^* + h_e^* \leq 1$.

De (2) se tiene que

$$R_0 = \frac{k}{\mu_e} V_M = \frac{k^*}{\mu_e^*} \frac{V_M}{V_{\max}} \leq k^* \frac{V_M}{V_{\max}}$$

y de (10) se sigue que

$$0 < v^* = \frac{1}{k^*} (R_0 - 1) < \frac{1}{k^*} R_0 \leq \frac{V_M}{V_{\max}}$$

En consecuencia, I_1 está en el interior de Ω si $\mu_e^* > 1$. ■

3.2 Análisis de estabilidad

En esta sección se estudia la estabilidad en los estados de equilibrio del individuo *sano* y del enfermo *endémico*.

La matriz Jacobiana $J(h_s, h_e, v)$ del modelo reducido y adimensionalizado (4) está dada por

$$\begin{pmatrix} -1 - k^*v & 0 & -k^*h_s \\ k^*v & -\mu_e^* & k^*h_s \\ 0 & p^* & -\mu_V^* \end{pmatrix}$$

Luego, la estabilidad local en el punto de equilibrio $I_0 = (1, 0, 0)^T$, está determinada por los eigenvalores de la matriz:

$$J(I_0) = \begin{pmatrix} -1 & 0 & -k^* \\ 0 & -\mu_e^* & k^* \\ 0 & p^* & -\mu_V^* \end{pmatrix}$$

Es claro que -1 es un eigenvalor de $J(I_0)$, los otros dos eigenvalores son raíces de la ecuación cuadrática:

$$\lambda^2 + (\mu_e^* + \mu_V^*) \lambda + \mu_e^* \mu_V^* (1 - R_0) = 0$$

los cuáles tienen parte real negativa si y sólo si $R_0 < 1$. Por lo tanto, I_0 es localmente asintóticamente estable si y sólo si $R_0 < 1$.

Ahora se mostrará, que si $R_0 \leq 1$, entonces I_0 es globalmente asintóticamente estable en Ω . Para ello, se echará mano del siguiente (Hartman, 1982) [5]:

Teorema 2 (La Salle) Sea Ω un abierto de \mathbb{R}^n y $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ continua y localmente Lipschitz. Si $U : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ tiene las siguientes propiedades: *i*) $U \in C^1(\Omega)$; *ii*) $U \geq 0$ sobre Ω , y su derivada $\dot{U} \leq 0$ a lo largo de las trayectorias solución de $\dot{y} = f(y)$ en Ω ; entonces el conjunto ω -límite, si existe, de toda trayectoria solución de $\dot{y} = f(y)$ está contenida en el conjunto $\Omega_0 = \left\{ y \in \Omega : \dot{U}(y) = 0 \right\}$.

Se considera ahora para el sistema adimensionado (4), la siguiente función de Lyapunov $U : \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+$ dada por

$$U(h_s, h_e, v) = p^* h_e + \mu_e^* v$$

Es claro que $U \in C^1(\Omega)$ y $U(h_s, h_e, v) \geq 0$ para todo $(h_s, h_e, v) \in \Omega$, y que su derivada a lo largo de las trayectorias solución de (4) en Ω está dada por

$$\dot{U} = (\nabla U)^T \cdot \left(\dot{h}_s, \dot{h}_e, \dot{v} \right)^T = -\mu_e^* \mu_V^* (1 - R_0 h_s) v \quad (12)$$

Puesto que $h_s \leq 1$, entonces la expresión dentro del paréntesis en (12) es no negativa si $R_0 \leq 1$. Por lo tanto, $\dot{U} \leq 0$ a lo largo de las trayectorias solución del sistema (4) en Ω . Así, por el Teorema de La Salle, el conjunto w -límite de toda trayectoria solución del modelo (4) que nace en el interior de (Ω) , está contenido en $\Omega_0 = \left\{ (h_s, h_e, v)^T \in \Omega : \dot{U}(h_s, h_e, v) = 0 \right\}$.

Afirmación 3.1. Toda trayectoria solución del sistema (4) que nace en Ω_0 , converge asintóticamente al estado de equilibrio I_0 .

Prueba. Por (12) el conjunto Ω_0 queda caracterizado por las ecuaciones:

$$v = 0 \quad \text{si} \quad R_0 < 1, \quad \text{ó} \quad h_s = 1 \quad \text{si} \quad R_0 = 1$$

En el primer caso, el sistema (4) se reduce a

$$\dot{h}_s = 1 - h_s, \quad \dot{h}_e = -\mu_e^* h_e \quad \text{y} \quad \dot{v} = 0$$

Y en el segundo caso, el sistema (4) se reduce a

$$\dot{h}_s = 0, \quad \dot{h}_e = 0 \quad \text{y} \quad \dot{v} = -\mu_V v$$

En ambos casos, es claro que las soluciones convergen asintóticamente al estado de equilibrio I_0 . ■

Resumiendo, se ha probado el siguiente:

Teorema 3. Si $\mu_e^* \geq 1$ y $R_0 \leq 1$, entonces $I_0 = (1, 0, 0)^T$ es un estado de equilibrio globalmente asintóticamente estable del sistema (4) en Ω .

Para el estado de equilibrio no trivial I_1 dado por (11), la matriz Jacobiana resulta ser

$$J(I_1) = \begin{pmatrix} -R_0 & 0 & -k^*/R_0 \\ R_0 - 1 & -\mu_e^* & k^*/R_0 \\ 0 & p^* & -\mu_V^* \end{pmatrix}$$

cuyo polinomio característico es

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

donde

$$\left. \begin{aligned} a &= R_0 > 0 \\ b &= \mu_e^* + \mu_V^* > 0 \\ c &= \mu_e^* \mu_V^* (R_0 - 1) \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

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

$$\Delta_1 = \det(a + b) = a + b > 0$$

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

y

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

De (13) se observa que $c > 0$ si $R_0 > 1$. Por lo que sólo resta verificar que $\Delta_2 > 0$. En efecto, se tiene que

$$(a + b)ab - c = (R_0 + \mu_e^*)(\mu_e^* + \mu_V^*)R_0 + \mu_V^*(\mu_e^* + \mu_V^*R_0) > 0$$

Así, se ha probado el siguiente:

Teorema 4. Si $\mu_e^* \geq 1$ y $R_0 > 1$, entonces I_1 dado en (11) es un estado de equilibrio localmente asintóticamente estable del sistema (4) en Ω , e $I_0 = (1, 0, 0)^T$ es un estado de equilibrio inestable (hiperbólico).

4. Estudio experimental sobre el monitoreo del daño hepático sin biopsias

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 reducido y 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 (9). Los experimentos numéricos para la estimación de los parámetros, se realizaron usando el tool DIFFPAR escrito en Matlab (Edsberg and Wedin, 1995) [4]. 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, sobre un lapso de tiempo de 0 a 20 días. Se reportan dos casos: cuando teóricamente hay cura y cuando no la hay.

4.1 Caso cuando teóricamente hay cura

Para las simulaciones numéricas se tomó como base para generar datos con ruido, los valores numéricos de los parámetros del modelo reducido (3) reportados en Avendaño *et al.* (2002) [1] y en Neumann *et al.* (1998) [6]:

$\beta_s = 15.4 \text{ células} \times \text{mm}^{-3} \times \text{día}^{-1}$	$\mu_e = 0.14 \text{ día}^{-1}$
$k = 1.2 \times 10^{-5} \text{ } \mu\text{L} \times \text{UI}^{-1} \times \text{día}^{-1}$	$p = 5.0 \text{ UI} \times \text{células}^{-1} \times \text{día}^{-1}$
$\mu_s = 3.08 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$	$\mu_V = 5.83 \text{ día}^{-1}$

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

Con los valores iniciales

$$y_0^* = (4300 \text{ células/mm}^3, 700 \text{ células/mm}^3, 600 \text{ UI}/\mu\text{L})^T$$

En este caso, $R_0 = 0.36756$. 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.

Para el proceso de optimización con el modelo adimensionalizado (4), se escalaron los datos con V_{\max} igual al máximo valor de la carga viral generada. Los puntos en el espacio de parámetros se denotan por

$$\theta = (k^*, \mu_e^*, p^*, \mu_V^*)^T \in \mathbb{R}_+^4$$

Iniciando la optimización desde el punto

$$\theta_0 = (2, 40, 13000, 2500)^T$$

y valores iniciales

$$y_0 = (0.86, 0.14, 0.85)^T$$

se obtienen los resultados que se muestran en la Tabla 3. Los resultados gráficos de la evolución de las poblaciones de los hepatocitos sanos y enfermos, así como la carga

Tiempo (t)	Carga Viral (V) (UI/ μ L) (Caso cura)	Carga Viral (V) (UI/ μ L) (Caso endémico)
0 hrs.	619.53276	1 305.9414
2 hrs.	675.21692	1 190.8653
4 hrs.	588.48569	1 302.2679
8 hrs.	588.82359	1 188.1577
16 hrs.	534.98773	1 379.6730
24 hrs.	657.35004	1 440.2570
2 días	580.44313	1 243.2592
3 días	432.07629	1 556.5244
4 días	451.32501	1 282.8238
6 días	336.70608	1 401.1814
8 días	313.32073	1 540.9159
10 días	249.79770	1 779.4732
15 días	162.61856	1 270.2268
20 días	87.106199	1 340.6514

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

viral del VHC, se muestran en las Figuras 1, 2, 3 y 4. La evolución del daño hepático se muestra en la Figura 5. Los intervalos de confianza al 95% de los parámetros estimados se muestran en la Tabla 4.

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	1 248.22%
μ_V^*	1.8929×10^3	2.4121×10^4	1 174.29%
v_0	0.88860	0.91777	3.28%
R_0	0.36756	0.39560	7.63%

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

4.2 Caso cuando 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 dados por

$$y_0^* = (4\,300 \text{ células/mm}^3, 700 \text{ células/mm}^3, 1\,200 \text{ UI}/\mu\text{L})^T$$

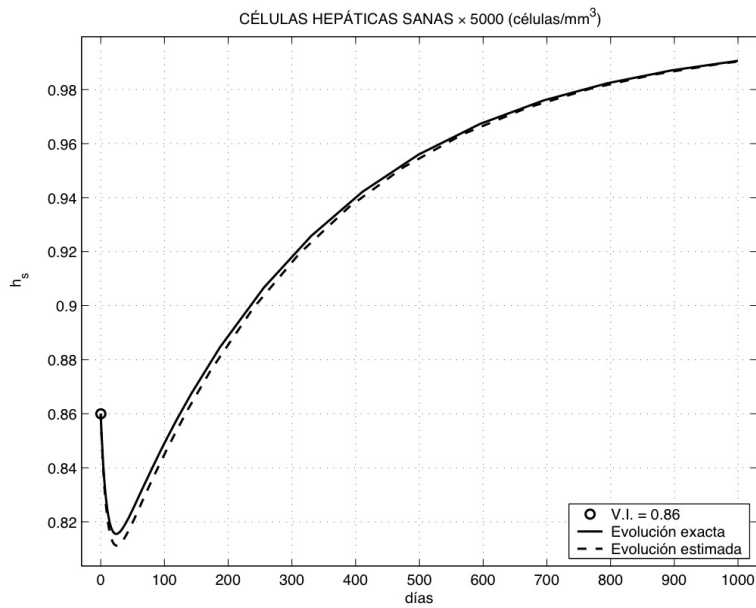


Figura 1. Evolución de la población de hepatocitos sanos. Caso en que hay cura.

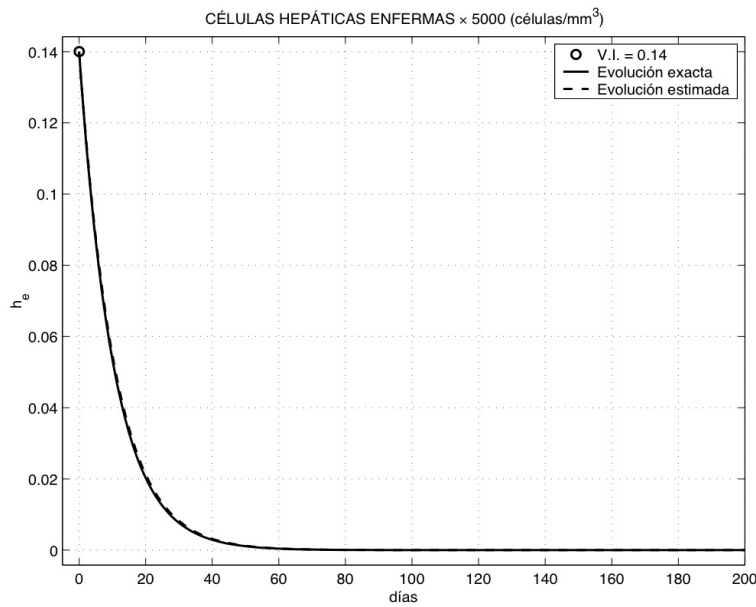


Figura 2. Decaimiento de la población de hepatocitos enfermos. Caso en que hay cura.

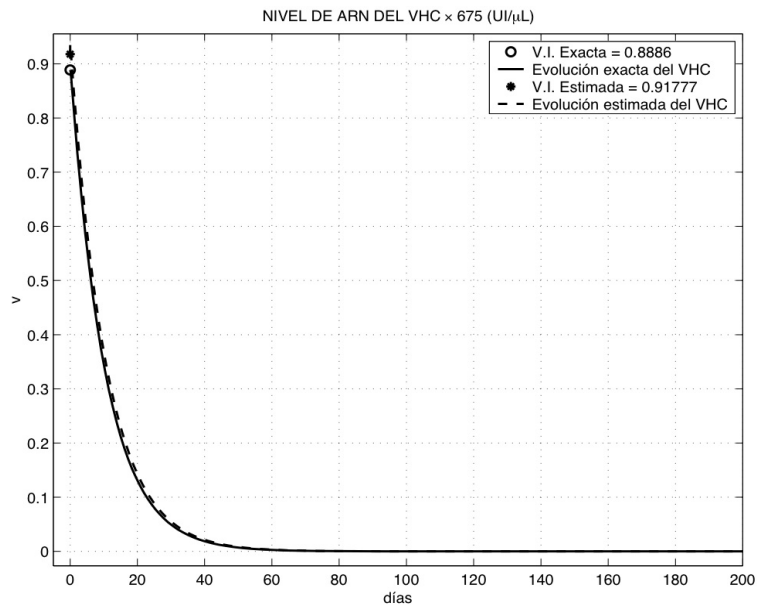


Figura 3. Decaimiento de la carga viral del VHC. Caso en que hay cura.

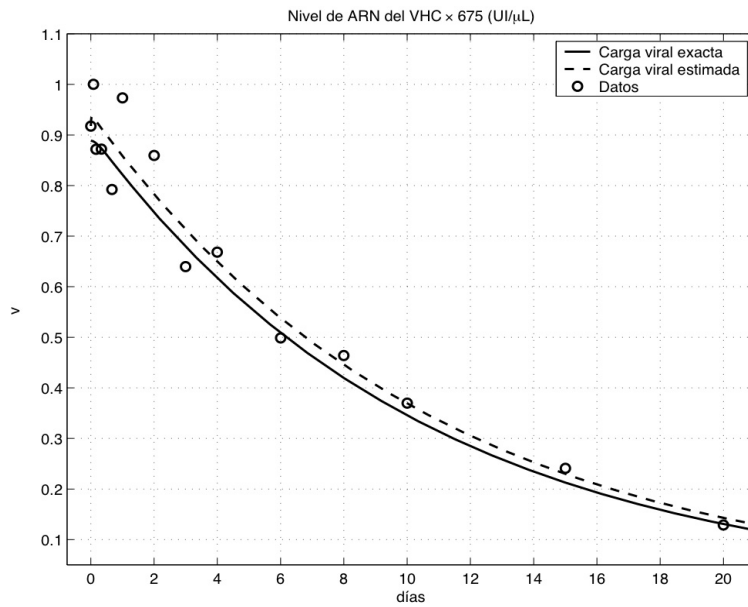


Figura 4. Datos y decaimiento de la carga viral "exacta" y estimada. Caso en que hay cura.

Extremo inferior		Parámetros estimados		Extremo superior
-0.32101	\leq	2.6792	(k^*)	\leq 5.6795
2.7840×10^1	\leq	4.5504×10^1	(μ_c^*)	\leq 6.3169×10^1
-6.6135×10^7	\leq	1.6207×10^5	(p^*)	\leq 6.6459×10^7
-9.8315×10^6	\leq	2.4121×10^4	(μ_V^*)	\leq 9.8798×10^6
0.80483	\leq	0.91777	(v_0)	\leq 1.0307

Tabla 4. Intervalos de confianza al 95% de parámetros y valor inicial estimados con el modelo adimensionado (4), en el caso en que hay cura.

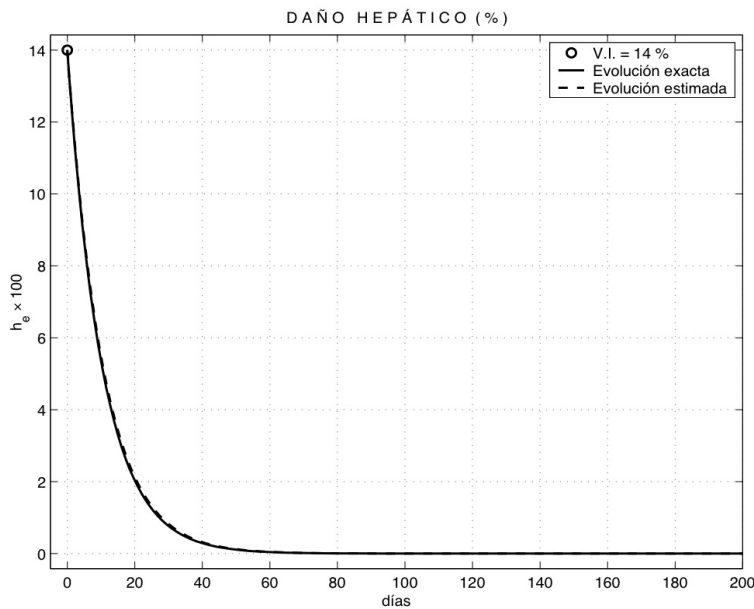


Figura 5. Evolución del daño hepático “exacto” y estimado. Caso en que hay cura.

En este caso, el parámetro umbral $R_0 = 1.7153$. Los datos generados con el modelo reducido (3) con un ruido del 10%, se muestran en la tercera columna de la Tabla 2.

Iniciando la optimización desde el punto

$$\theta_0 = (10, 40, 11\,000, 2\,000)^T$$

y valores iniciales

$$y_0 = (0.86, 0.14, 1.0945)^T$$

se obtienen los resultados que se muestran en la Tabla 5. Los resultados gráficos de la evolución de las poblaciones de los hepatocitos sanos y enfermos, así como la carga viral del VHC, se muestran en las Figuras 6, 7, 8 y 9. La evolución del daño hepático se muestra en la Figura 10. Los intervalos de confianza al 95% de los parámetros estimados se muestran en la Tabla 6.

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	1 698.57%
μ_V^*	1.8929×10^3	3.2516×10^4	1 617.79%
v_0	6.7436×10^{-1}	7.3388×10^{-1}	8.83%
R_0	1.7153	1.5635	8.85%

Tabla 5. Parámetros estimados del modelo adimensionado (4). Caso endémico.

Extremo inferior		Parámetros estimados		Extremo superior
9.7567	\leq	1.2823×10^1	(k^*)	$\leq 1.5890 \times 10^1$
2.2081×10^1	\leq	4.1389×10^1	(μ_e^*)	$\leq 6.0698 \times 10^1$
-9.7486×10^7	\leq	1.6408×10^5	(p^*)	$\leq 9.7814 \times 10^7$
-1.9326×10^7	\leq	3.2516×10^4	(μ_V^*)	$\leq 1.9391 \times 10^7$
5.9762×10^{-1}	\leq	7.3388×10^{-1}	(v_0)	$\leq 8.7014 \times 10^{-1}$

Tabla 6. Intervalos de confianza al 95% de parámetros y valor inicial estimados con el modelo adimensionado (4), en el caso endémico.

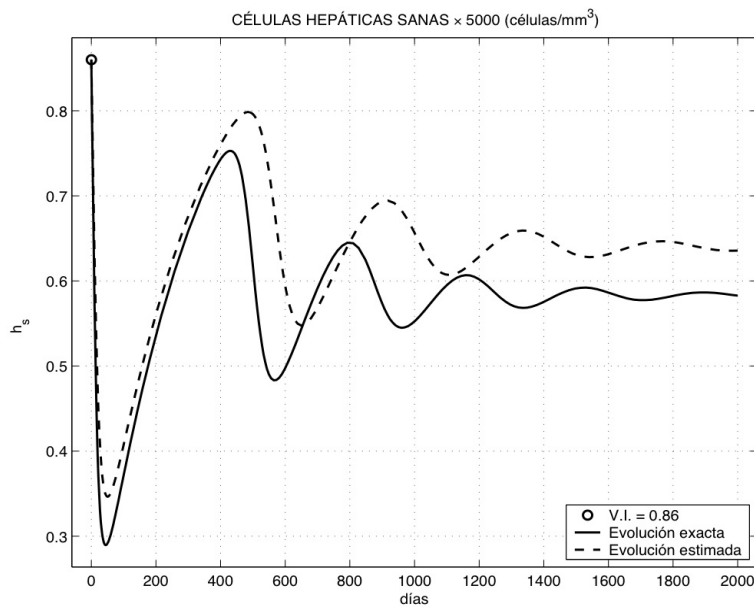


Figura 6. Evolución de la población de hepatocitos sanos. Caso endémico.

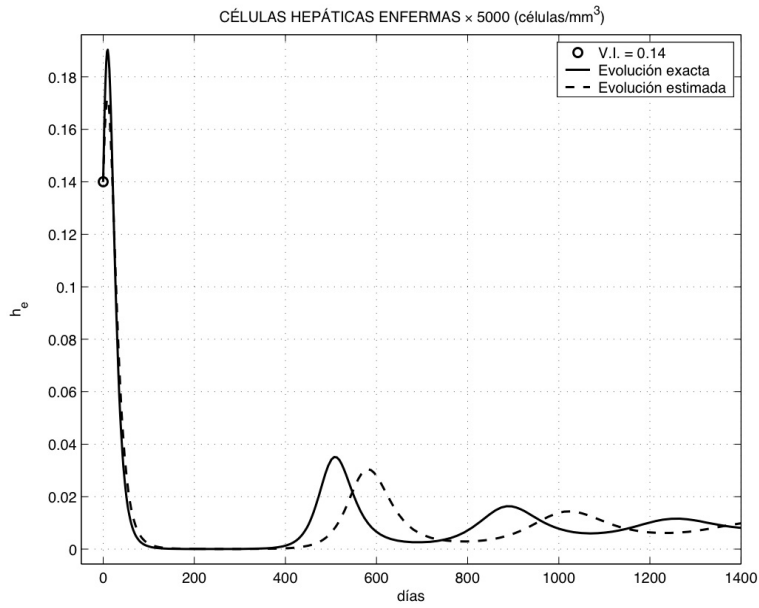


Figura 7. Evolución de la población de hepatocitos enfermos. Caso endémico.

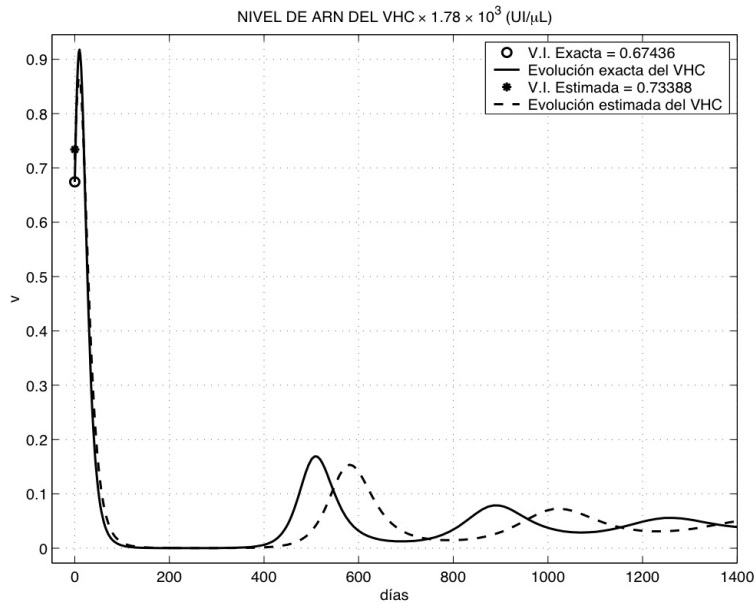


Figura 8. Evolución de la carga viral del VHC. Caso endémico.

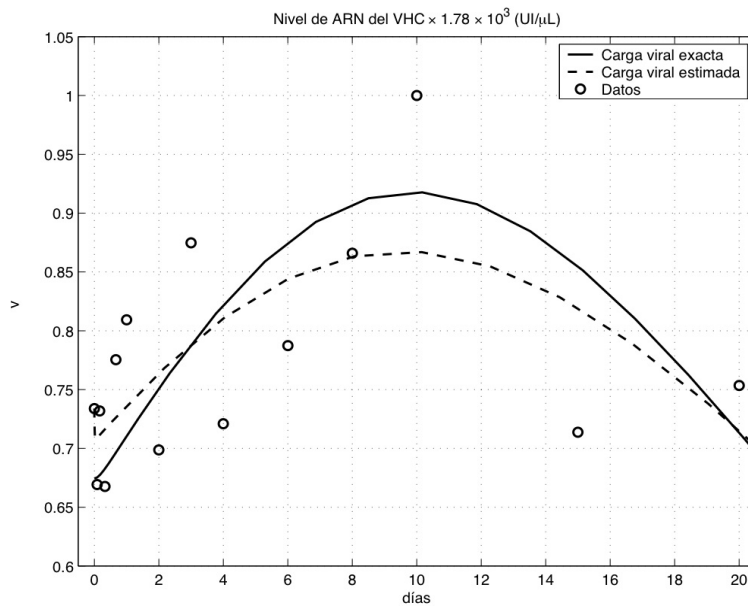


Figura 9. Datos y evolución de la carga viral “exacta” y estimada. Caso endémico.

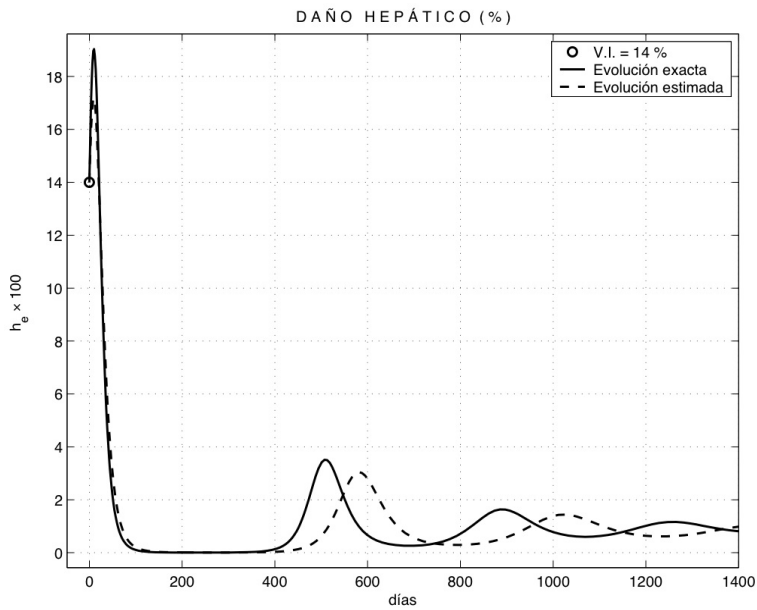


Figura 10. Evolución del daño hepático “exacto” y estimado. Caso endémico.

5. Discusión

El parámetro umbral R_0 dado en (9) caracteriza el comportamiento global de las soluciones del sistema (4) cuando $\mu_e^* \geq 1$, pues de los Teoremas 1, 3 y 4 se tienen los siguientes resultados:

- A) Si $R_0 \leq 1$, entonces el sistema (4) tiene un sólo estado de equilibrio admisible en Ω , el trivial $I_0 = (1, 0, 0)^T$ el cuál es globalmente asintóticamente estable. Lo que confirma lo dicho en Avendaño *et al.* (2002) [1], que no importa la intensidad de la infección (salvo que $V_0 \leq V_M$), el individuo infectado, eventualmente, siempre se cura.
- B) Si $R_0 > 1$, entonces el sistema (4) tiene dos estados de equilibrio admisible en Ω : el trivial $I_0 = (1, 0, 0)^T$ que es ahora inestable, y el no trivial I_1 dado en (11), el cuál es localmente asintóticamente estable y que corresponde al enfermo endémico de hepatitis C.

Se observa en la segunda y tercera componentes de I_1 dado en (11), que cuando $R_0 > 1$ pero muy cercano a 1, la población de hepatocitos enfermos y la carga viral pueden ser muy pequeños, por lo que existe la posibilidad de que aún en el caso endémico, la enfermedad evolucione hacia la cura.

Dos ventajas importantes del modelo (4) son: reduce el número de parámetros que se requieren estimar para determinar el parámetro umbral R_0 dado en (9), y proporciona directamente el porcentaje del daño hepático (Figura 5 y 10).

A reserva de realizar investigación de campo para obtener datos reales de carga viral de pacientes enfermos de hepatitis C, para calibrar parámetros y validar el modelo adimensionado (4), se generaron datos artificiales con un ruido del 10% (Tabla 2) para las simulaciones numéricas.

La estimación de los parámetros k^* , μ_e^* y v_0 del modelo (4) son muy buenos en ambos casos (cura y endémico); no así para los parámetros p^* y μ_V^* donde el error es bastante grande (Tabla 3 y 5). Es importante notar que la estimación del parámetro umbral R_0 es muy bueno en ambos casos.

En el caso en que hay cura, los hepatocitos sanos con parámetros “exactos” y estimados van recuperando gradualmente su nivel “normal” (Figura 1), mientras los hepatocitos enfermos (Figura 2) y la carga viral (Figura 3) tienden a desaparecer prácticamente a los dos meses. El ajuste de los datos con las curvas de la carga viral “exacta” y estimada es bastante bueno, como se puede observar en la (Figura 4). El daño hepático disminuye muy rápidamente y tiende a desaparecer a los dos meses aproximadamente (Figura 5).

Para el caso endémico, la población de los hepatocitos sanos disminuye muy rápido, luego se recupera y comienza a oscilar a un nivel constante que está muy por debajo de su nivel “normal” (Figura 6). La población de los hepatocitos enfermos aumenta ligeramente en la primera semana, luego disminuye gradualmente durante los primeros tres meses, después comienza a oscilar y asintóticamente se vuelve constante con valor positivo (Figura 7). De hecho, asintóticamente hay un daño hepático permanente de aproximadamente 0.9% (Figura 10). Un comportamiento similar se tiene para la carga viral, y se observa que asintóticamente hay una carga viral positiva permanente (Figura 8). El ajuste de los datos con las curvas de la carga viral “exacta” y estimada es bastante bueno (Figura 9).

Un problema significativo sobre la estimación en ambos casos, son los intervalos de confianza de los parámetros k^* , p^* y μ_V^* (Tabla 4 y 6), pues son muy grandes y con extremos negativos, el cuál contradice el hecho de que todos los parámetros son positivos.

En conclusión, a pesar de que los intervalos de confianza de algunos parámetros estimados no son muy confiables, es posible monitorear la evolución del virus de la hepatitis C y el daño 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

- [1] Avendaño R., Esteva L., Flores J.A., Fuentes Allen J.L., Gómez G., López-Estrada Je. (2002) *A Mathematical Model for the Dynamics of Hepatitis C*, J. of Theoretical Medicine 4, iss. 2 pp. 109-118.
- [2] Alavez-Ramírez J., Fuentes Allen J.L. y López-Estrada Je. (2005) *Monitoreo del daño hepático causado por el VHC sin necesidad de Biopsias*, por publicar.
- [3] Cipra B.A. (1999) *Will the viruses succumb to mathmodels?* SIAM News 32, n.2.
- [4] Edsberg L., Wedin P.-Å. (1995) *Numerical tools for parameter estimation in ODE-systems*, Optimization Methods & Software, Vol. 6, pp. 193-217.
- [5] Hartman, P. (1982) *Ordinary Differential Equations*, 2nd edition, Birkhauser Verlag, Boston.
- [6] Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H., Gretch D.R., Wiley Th.E., Layden Th.J., Perelson A.S. (1998) *Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- α Therapy*, Science 282 pp. 103-107.
- [7] Purcell R. H. (1994) *Hepatitis viruses: Changing parterns of human disease*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, pp. 2401-2406.
- [8] Anónimo (2004), *El Hígado: evaluación de la silenciosa evolución de la enfermedad hepática*. http://www.pkids.org/Spa_phrliv.pdf