

ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y PARAMETRIZACIÓN DE MODELOS DE INFECCIÓN POR VIH

Pilar Ruiz García
mayo 2012

La dinámica viral de la infección por VIH sigue tres etapas perfectamente definidas tanto cualitativa como cuantitativamente. La primera etapa se produce pocos días tras la infección, y se observa un rápido aumento de la cantidad de virus contrarrestado rápidamente por el sistema inmunológico. La segunda etapa suele alargarse varios años, y corresponde al estado de cuasi-equilibrio en donde el número de virus permanece controlado por el propio sistema inmune. En la tercera etapa, el sistema inmune deja de ser efectivo, el número de virus se dispara a la vez que se van eliminando los linfocitos, es la etapa del inicio de SIDA. Existen muchos modelos matemáticos que simulan esta dinámica, pero o bien definen las dos primera etapas o bien definen la última etapa, no se ha determinado un modelo que defina las tres etapas de la dinámica viral en un único modelo. En este trabajo se parte de un modelo previo que define las primeras etapas de la dinámica de la infección por VIH, para generar un nuevo modelo básico simplificado, con resultados muy parecidos a los obtenidos con el modelo de partida. A partir del nuevo modelo básico se define un modelo extendido con el que se consigue una aproximación de las tres etapas de la dinámica del VIH. El modelo extendido se crea teniendo en cuenta la variación temporal del coeficiente de incorporación de nuevos virus debido a las mutaciones propias del virus.

CONTENIDO

- I. Introducción
 - a. Descripción del modelo de Perelson
 - b. Objetivos
- II. Modelo Básico
 - a. Simplificación del Modelo
 - b. Análisis de Estabilidad
 - c. Análisis Numérico
 - d. Aplicación a un Estudio Real
- III. Modelo Extendido
 - a. Adaptación del Modelo
 - b. Análisis de Estabilidad
- IV. Comparativa
- V. Discusión
 - a. Determinación del momento del inicio del SIDA
- VI. Conclusiones
- VII. Bibliografía

Inmunodeficiencia Adquirida. Se observó que los síntomas de inmunodeficiencia que identifican al SIDA, eran debidos a la destrucción de los linfocitos, especialmente las células T helper, por parte de los virus VIH [1]. La inmunodeficiencia debida a la destrucción de estas células hace que la persona afectada sea progresivamente más susceptible de una gran cantidad de infecciones oportunistas hasta causar la muerte prematura [2].

Múltiples estudios realizados sobre el recuento del numero de virus y del número de células T helper en pacientes infectados con el virus VIH confirman que la dinámica de la carga viral pasa por tres fases y sigue el comportamiento reflejado en la *Figura 1*. La primera fase corresponde a la fase primaria de infección y dura de 2 a 10 semanas desde el contagio. En los primeros días se observa un pico acusado en la carga viral y una disminución del numero de linfocitos susceptibles de ser afectados. Tras el pico inicial del número de virus, el sistema inmunológico tiende a estabilizar el sistema, lo que implica que en el organismo se producen y se eliminan los virus al mismo ritmo, es la etapa asintomática y suele durar de 10 años a 15 años. [1]

I. INTRODUCCIÓN

Hasta la última década del siglo XX no se identificó al virus VIH, *Virus de Inmunodeficiencia Humana*, como el causante de la patología del SIDA, *Síndrome de*

Tras varios años manteniendo esta situación de equilibrio, el sistema inmunológico es incapaz de mantener el ritmo de la producción de linfocitos por lo que consecuentemente aumenta el número de virus derivando en la etapa sintomática del SIDA. [2]

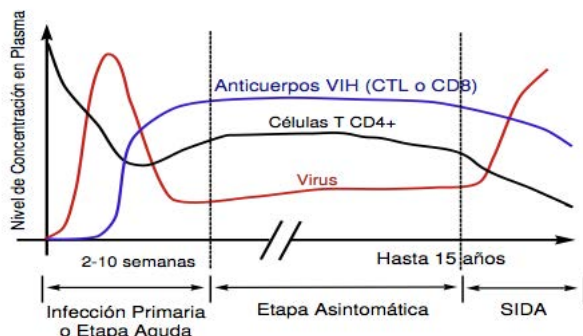


Figura 1. Dinámica de la infección del VIH [1]

La fase primaria de la infección y la etapa sintomática pueden simularse matemáticamente mediante el modelo básico de la dinámica viral, definido, entre otros, por Perelson [3]. Sin embargo este modelo básico no consigue reproducir la última etapa, la etapa de SIDA, en la que la carga viral vuelve a crecer desequilibrando el sistema.

Los modelos matemáticos se usan en todas las ramas de la ciencia, y sirven básicamente para representar estados y tasas de cambios de ciertas magnitudes. En el campo de la biología los modelos matemáticos son útiles como instrumentos para abordar sistemas complejos, así como para revelar las propiedades de un sistema y descubrir los puntos débiles de la comprensión que se tiene del mismo, y sobretodo sirven para comprobar hipótesis científicas. Aunque la modelización no debe ser una alternativa a la observación experimental, es una técnica útil para interpretarla y posibilita el desarrollo de teorías y la determinación de su validez. [4]

A pesar de su utilidad, en biología, y concretamente en medicina, el estudio mediante modelos matemáticos no ha tenido todavía un gran impacto, como ha sucedido en otras áreas como la física, la ingeniería o la economía. Una de las causas es el escepticismo por parte de los médicos de la capacidad de los modelos

matemáticos sencillos como herramienta para definir un sistema complejo donde en la práctica hay muchas variables impredecibles interactuando entre ellas. [4]

Para abordar esta complicación se debe utilizar la naturaleza jerárquica de los sistemas biológicos, lo que permite visualizar el organismo como un sistema sencillo formado por varios sistemas sencillos que a su vez están formados por varios sistemas sencillos. Por ejemplo el ser humano puede verse como un sistema con diferentes niveles de organización: molecular, celular, tejido, órgano, aparato y organismo. Los modelos pueden definirse de manera aislada sobre cualquier nivel de la jerarquía. [4]

Para simular la dinámica viral de la infección por VIH en un ser humano, pueden utilizarse modelos matemáticos a un nivel celular.

a. Descripción del modelo de Perelson

El modelo básico de la dinámica viral se adapta perfectamente a la dinámica de la infección del VIH en las primeras fases. Hay muchos estudios sobre la evolución del número de virus y del número de linfocitos sanos en un organismo afectado a partir de este modelo básico. Por ejemplo, muchos de los estudios de Perelson sobre el tema y del efecto de los tratamientos inhibidores parten de dicho modelo básico de la dinámica viral [3].

El modelo básico de la dinámica viral se define sobre una población activa de células sanas en la que constantemente se están produciendo nuevas células, a la vez que parte de ellas se destruyen por procesos naturales. Cuando esta población es atacada por un virus, parte de las células sanas se infectan, la tasa de infección depende del tipo de virus. Las células infectadas se destruyen a un ritmo distinto al de las células sanas. Antes de su destrucción, las células infectadas producen nuevos virus que se unen a la población que generó la infección. El sistema inmunológico interviene eliminando parte de los virus.

En este modelo no se tiene en consideración la latencia de la infección, se supone que la infección es instantánea, [5]. Tampoco se tienen en consideración ni las mutaciones espontáneas del virus, ni la variación de la tasa de proliferación de células sanas con el tiempo. Se supone que el virus es siempre el mismo, por lo que el sistema siempre responderá de la misma forma, y se supone que la tasa de producción de células es constante y que no decae con el tiempo. Estas suposiciones son las que impiden que el modelo básico reproduzca el comportamiento completo de la infección por VIH hasta la derivación al SIDA.

El modelo así descrito puede expresarse fácilmente en forma de ecuaciones diferenciales. Siendo T el conjunto de células susceptible de infección, V el conjunto de virus e I la población de células infectadas. Los factores que definen la dinámica son la tasa de infección de las células sanas, β , la tasa de producción de nuevos virus, k , la tasa de producción natural de células sanas, σ , y las tasas de eliminación: λ la de muerte natural de las células sanas, μ la de eliminación de células infectadas, y c la de muerte de los virus debido tanto a la destrucción por parte del sistema inmunológico como a la pérdida de los virus que no han localizado una célula huésped.

El siguiente esquema representa la dinámica viral del modelo básico con los parámetros especificados:

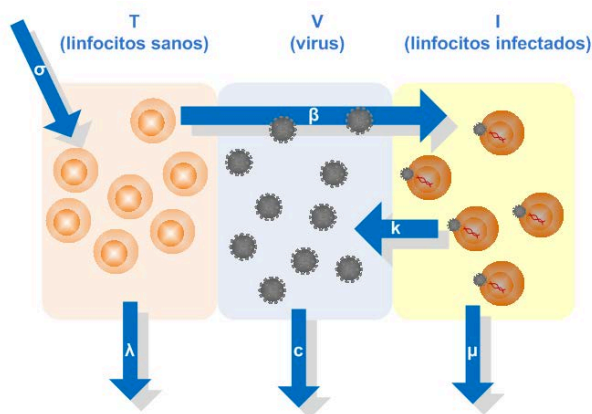


Figura 2. Esquema del modelo básico de la dinámica viral

Matemáticamente el modelo queda por tanto definido con las siguientes ecuaciones diferenciales.

$$\begin{aligned} \dot{T} &= \sigma - \lambda T - \beta T V \\ \dot{I} &= \beta T V - \mu I \\ \dot{V} &= k I - c V \end{aligned} \quad (1)$$

b. Objetivos

En el presente trabajo se analiza el modelo básico de la dinámica viral, y se comprueba que efectivamente sirve para reproducir la dinámica de la infección del VIH en las primeras fases. Además se utilizan medidas experimentales registradas en dos artículos sobre experimentos concretos del recuento de la carga viral, [5] y [6], y se comprueba que con el modelo básico propuesto se reproducen los resultados experimentales de los dos artículos.

En el presente trabajo además se pretende hallar un modelo extendido que sirva para la simulación completa de la dinámica viral, tanto para las primeras fases, como para la última fase en la que aparece el SIDA. El modelo extendido que se propone, parte del modelo básico e incluye la variación temporal del coeficiente de infección debido a las mutaciones del virus que a lo largo del tiempo van surgiendo

II. MODELO BÁSICO

El virus VIH infecta a las células T helper muy rápidamente, se pueden generar más de 10 millones de copias virales en un día. Los virus emergen tan rápidamente de la membrana plasmática de la célula infectada que provoca su lisis casi inmediatamente después de la infección. Además, las propias defensas del organismo también atacan a las células infectadas y las eliminan rápidamente, aunque sin destruir los virus alojados en su interior. En la mayoría de los individuos, las células T helper son reemplazadas tan rápidamente como son destruidas. [2]

Teniendo en consideración este comportamiento, el sistema anterior puede simplificarse suponiendo que los linfocitos infectados mueren inmediatamente después de ser infectados, $\dot{I} \rightarrow \infty$. Tras esta suposición el modelo queda definido con las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \dot{T} &= \sigma - \lambda T - \beta T V \\ \dot{V} &= \eta T V - c V \end{aligned} \quad (2)$$

donde el nuevo parámetro η es proporcional a β y se ve afectado por los parámetros k y μ . Para los cálculos puede aproximarse a:

$$\eta \sim \frac{k \beta}{\mu} \quad (3)$$

Para facilitar el análisis, el sistema anterior puede adimensionarse definiendo las nuevas magnitudes:

$$\tau \equiv \frac{t}{t_0}, \quad x \equiv \frac{T}{T_0}, \quad v \equiv \frac{V}{V_0} \quad (4)$$

y asignando:

$$t_0 = \frac{1}{\lambda}; \quad T_0 = \frac{\sigma}{\lambda}; \quad V_0 = \frac{\lambda}{\beta} \quad (5)$$

Con las nuevas variable, el modelo simplificado que define la dinámica de la infección viral puede expresarse en la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 1 - x - x v \\ \dot{v} &= a x v - b v \end{aligned} \quad (6)$$

donde:

$$a \equiv \frac{\eta \sigma}{\lambda^2}; \quad b \equiv \frac{c}{\lambda} \quad (7)$$

c. Análisis de Estabilidad

El sistema (6) presenta dos punto críticos:

$$p_0 = (1, 0); \quad p_1 = \left(\frac{b}{a}, \frac{a-b}{b} \right) \quad (8)$$

La primera componente hace referencia al número de linfocitos sanos, y la segunda al número de virus. Por tanto, el primer punto representa un estado libre de virus, mientras que el segundo representa un estado en el que el número de virus está en equilibrio con el sistema inmune.

Los autovalores correspondientes son:

$$\begin{aligned} v_{p_0} &= \begin{pmatrix} -1 \\ a-b \end{pmatrix} \\ v_{p_1} &= \begin{pmatrix} -\frac{a}{2b} + \frac{1}{2b} \sqrt{a^2 - 4b^2a + 4b^3} \\ -\frac{a}{2b} + \frac{1}{2b} \sqrt{a^2 - 4b^2a + 4b^3} \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (9)$$

El signo de los autovalores relativos al punto de equilibrio p_0 depende de la relación a/b :

- $a < b$ ($a/b < 1$): en este escenario los dos autovalores de p_0 son negativos, por lo que puede afirmarse que el estado libre de virus es un estado de equilibrio estable. El otro punto crítico, p_1 , corresponde a valores negativos de virus, por lo que es un punto inalcanzable biológicamente.

En la *Figura 3* se representa el espacio de fases para un sistema en este escenario.

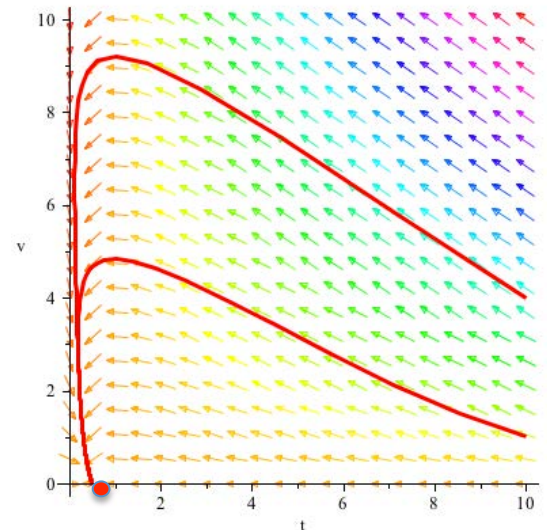


Figura 3: Espacio de Fases del modelo básico para $a < b$. Sólo hay un punto crítico posible, ya que el otro es biológicamente inalcanzable. El punto crítico siempre cumple que $v = 0$, es decir corresponde a una situación libre de virus, y resulta un punto de equilibrio estable, es decir, independientemente de las condiciones iniciales del sistema, el sistema tiende a estabilizarse hacia ese valor.

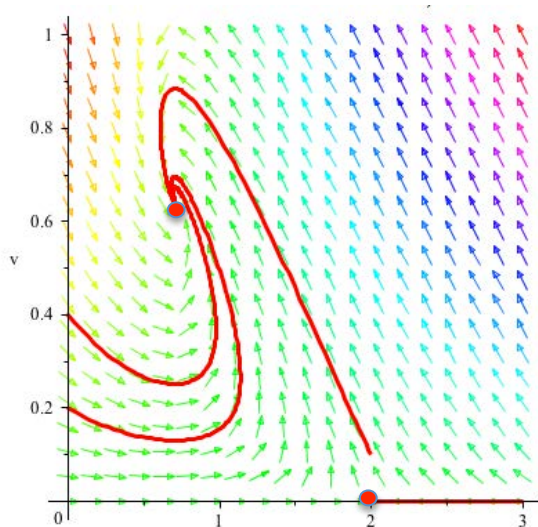
Se observa que, independientemente de las condiciones iniciales, el sistema tiende al punto de equilibrio libre de virus, p_0 .

- $a > b$ ($a/b > 1$): en este escenario los dos autovalores de p_0 son de distinto signo, por lo que puede afirmarse que con estos parámetros, el estado libre de virus es un estado de equilibrio inestable. El signo de los autovalores de p_1 dependerá del valor del término de la raíz ($a^2 - 4b^2a + 4b^3$). Cuando éste término sea negativo los dos autovalores serán complejos con parte real negativa, por lo que se tendrá un foco estable en el que, tras algunas oscilaciones, el sistema inmunológico será capaz de controlar la cantidad de virus:

$$\begin{aligned}
 a^2 - 4b^2a + 4b^3 < 0 &\rightarrow \\
 \rightarrow a < 2b^2(1 + \sqrt{1 - 1/b}) &\text{ y} \\
 \rightarrow a > 2b^2(1 - \sqrt{1 - 1/b}) &\quad (10)
 \end{aligned}$$

Para el resto de valores, con los que el interior de la raíz es positivo, se cumple que los dos autovalores son reales negativos, por lo que se tendrá que p_1 es un punto de equilibrio estable.

En la *Figura 4* se representa el espacio de fases para un sistema en este escenario.



En la *Figura 5* se resume la estabilidad de los dos puntos críticos del sistema, en función de la relación entre los parámetros a y b :

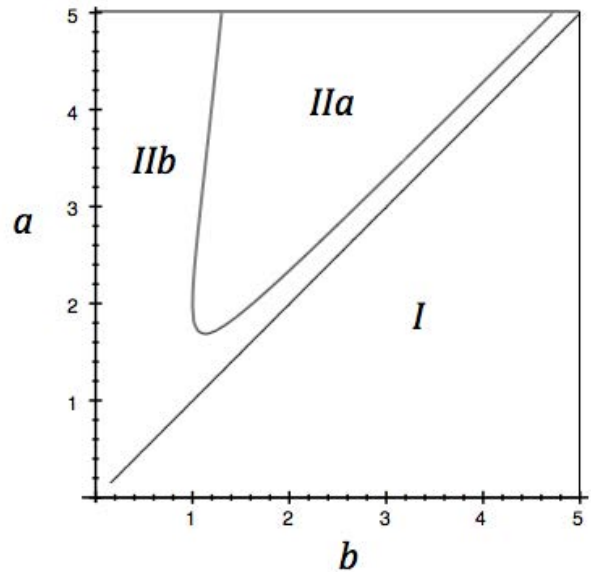


Figura 5: Espacio de parámetros y estabilidad de los puntos críticos del sistema de ecuaciones (6). En la zona I existe un punto estable, es el correspondiente a la situación fuera de virus, en la zona II hay un punto crítico estable, en concreto, en la zona IIa el punto corresponde a un foco estable, es decir la estabilidad se alcanza con oscilaciones previas alrededor del punto crítico, mientras que la zona IIb corresponde a un punto estable, es decir el sistema tiende directamente al punto crítico.

En resumen, si $a < b$ el sistema tiende hacia un estado libre de virus, incluso cuando se parte de un estado con infección severa. Cuando $a > b$, el sistema tiende a estabilizar el nivel de virus sea cual sea el grado de infección de partida; en un rango concreto de valores se producen oscilaciones alrededor del punto de equilibrio antes de alcanzar la estabilidad, y fuera de ese rango la tendencia es directa.

Figura 4: Espacio de Fases para a entre los valores $2b^2(1 - \sqrt{1 - 1/b})$ y $2b^2(1 + \sqrt{1 - 1/b})$. Hay dos puntos críticos, el primero siempre cumple que $v = 0$, es el correspondiente a la situación libre de virus, pero se trata de un punto inestable. El segundo punto crítico es un foco estable, y cuando en sistema parte con infección, le sistema tiende a estabilizarse en este punto aunque con oscilaciones previas.

d. Análisis Numérico

El artículo de Chao [6] analiza un modelo estocástico para simular la primera etapa de la infección por VIH, y aunque no se trata del mismo modelo basado en ecuaciones diferenciales que se está analizando en este trabajo, presenta una tabla con valores medios de los parámetros implicados en el modelo aquí analizado:

Parámetro	Valor
σ	10^5 células/día
λ	0.1 día^{-1}
β	$2 \cdot 10^{-7}$
k	100 día^{-1}
c	2.3 día^{-1}
μ	0.8 día^{-1}

Tabla 1: Valores medios de los parámetros en individuos infectados por VIH [1]

Los valores de a y b a partir de los parámetros del artículo de Chao, calculados según la ecuación (7), son:

$$a = 250 ; \quad b = 23$$

Se observa que a es mayor que b , por lo que se puede predecir que con los parámetros estándares recogidos por Chao [6] el sistema tenderá a un estado estable en el que el número de virus permanecerá controlado y en equilibrio con la producción de células sanas. Además puede observarse que está en la zona *Ila* con solución oscilante ya que a es ligeramente mayor que $2b^2(1 + \sqrt{1 - 1/b}) = 23.26$, y menor que $2b^2(1 + \sqrt{1 - 1/b}) = 2092.74$ por lo que se puede adelantar que p_1 será un foco oscilante estable.

Los puntos críticos para este sistema así parametrizado son :

$$p_0 = (1, 0) ; \quad p_1 = (9.8 \cdot 10^{-1}, 1.5 \cdot 10^{-2})$$

y los autovalores, tal y como cabía esperar, son,

para p_0 uno positivo y otro negativo, y para p_1 complejos con parte real negativa:

$$\lambda_{p_0} = \begin{pmatrix} -1 \\ 227 \end{pmatrix} \quad \lambda_{p_1} = \begin{pmatrix} -5.45 + 14i \\ -5.45 - 14i \end{pmatrix}$$

En la *Figura 6* se representa el espacio de fases ampliado cerca del punto estable p_1 . Puede apreciarse claramente como se trata de un foco estable en espiral:

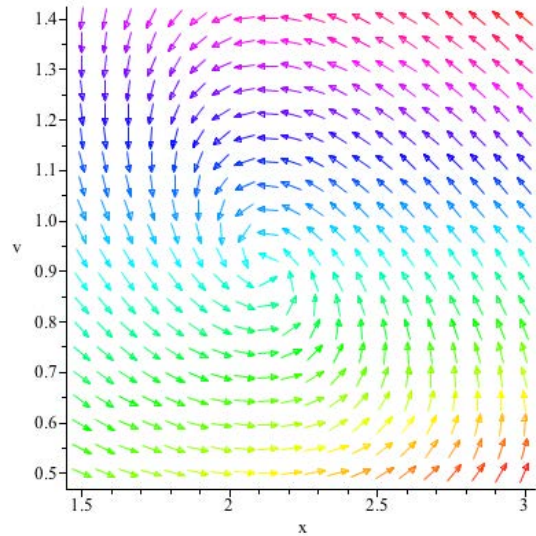


Figura 6: Espacio de Fases para los parámetros de Chao [6], ampliado alrededor de p_1 . Se observa claramente que p_1 es un foco estable.

Las magnitudes de interés no son $x(\tau)$ y $v(\tau)$ sino que son $T(t)$ y $V(t)$, aplicando la conversión según las ecuación (4), los puntos críticos de las magnitudes relativas a la cantidad de células susceptibles y a la cantidad de virus son:

$$P_0 = (1.0 \cdot 10^6, 0) \\ P_1 = (9.2 \cdot 10^4, 4.9 \cdot 10^6)$$

Por lo que puede concluirse que tras una infección inicial, el sistema tiende a mantener en equilibrio la cantidad de linfocitos alrededor de $1 \cdot 10^5$ células, y la cantidad de virus alrededor de $5 \cdot 10^6$ virus.

El número de linfocitos tras unos 20 días de infección, que es lo que se analiza en el artículo [6], es del mismo orden que el determinado según el modelos estocástico de Chao.

En la *Figura 7* se representa la evolución temporal de las dos variables del modelo, $T(\tau)$ y $V(\tau)$, durante los 30 primeros días.

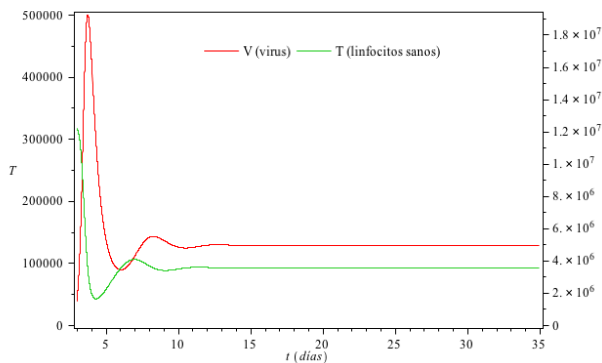


Figura 7. Evolución temporal de las magnitudes del sistema (6) durante las 5 primeras semanas tras la infección. En la simulación se han utilizado los parámetros de Chao [6] recogidos en la Tabla 1, y las condiciones iniciales utilizadas han sido: concentración inicial de linfocitos igual a 10^5 , y una carga inicial de virus de 10^2 ($T(0) = 10^5$, $V(0) = 10^2$).

Se observa que el modelo básico propuesto reproduce aproximadamente el comportamiento temprano de la infección por VIH según lo mostrado en la *Figura 1*.

e. Aplicación a un Estudio Real

El artículo de Djomangan [6] mide los parámetros implicados en el modelo básico que aquí se han utilizado, sobre dos pacientes afectados a los que se aplican diversos tratamientos inhibidores que bloquean las células frente a nuevas infecciones por VIH. Los tratamientos utilizados son tanto RTI “Reverse Transcriptase Inhibitor” como PI “Proteasa Inhibitor”. Los primeros interfieren con la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es la que utiliza el virus para la conversión de su ARN a ADN. Mientras que los segundos interfieren con la acción de la proteasa, que es la que divide las proteínas para la posterior formación de las cápside viral [2]. Existen múltiples estudios que demuestran que ambos tratamientos son efectivos en la reducción de la carga viral.

En la *Tabla 2* se muestran los resultados medidos sobre el paciente A después de aplicarle durante 113 días dos tratamientos RTI (AZT y 3TC) más uno de PI (SQV). El paciente llevaba 2409 días tras la infección y la carga viral inicial era de $6.5 \cdot 10^4$ virus/ml. Los valores están extraídos directamente del artículo de Djomangan [5]

Parám.	Valor	IQR	CI _{50%}
σ ($\text{mm}^{-3}\text{d}^{-1}$)	0.31	0.55	[0.22, 0.76]
λ (d^{-1})	0.017	0.016	[0.0092, 0.025]
μ (d^{-1})	0.11	0.07	[0.082, 0.15]
c (d^{-1})	0.23	0.19	[0.16, 0.34]
β ($\text{ml}\cdot\text{d}^{-1}$)	$4.71 \cdot 10^{-7}$	$2.99 \cdot 10^{-7}$	$[3.53 \cdot 10^{-7}, 6.51 \cdot 10^{-7}]$
k (d^{-1})	2694	3735	[1297, 5032]

Tabla 2: Valores medidos en el paciente A tras la primera fase de tratamiento con AZT+3TC+SQV. La columna IQR “InterQuartile Range” indica la dispersión de los resultados, y da una idea de la fiabilidad de la medida. La columna CI_{50%} “Confidence Interval” indica el intervalo de confianza al 50% [5]

Según el artículo [5], la carga viral tras este tratamiento descendió a $0.5 \cdot 10^4$ virus/ml.

Al emular estas condiciones con el modelo básico propuesto se obtiene:

$$a = 1.3 \cdot 10^4 ; b = 1.3 \cdot 10^1$$

que corresponde a un sistema en la *zona Iib* de la *Figura 5*. Por tanto, P_0 será un punto inestable y P_1 será un punto estable. El cálculo del punto de equilibrio estable da como resultado:

$$P_1 = (1.82 \cdot 10^{-2}, 3.63 \cdot 10^4)$$

es decir, según nuestro modelo, con los parámetros la *Tabla 2* el sistema tiende a equilibrarse hacia una carga viral de unos $3.6 \cdot 10^4$ virus/ml. Por tanto se comprueba que, efectivamente, el tratamiento reduce la carga viral.

Tras un segundo tratamiento durante los siguientes 2107 días, a base de dos tratamientos RTI (3TC + d4T) más uno PI (ABT-538), la carga viral desciende hasta $5 \cdot 10^1$ virus/ml

En la *Tabla 3* se muestran los valores medidos tras esta segunda fase de tratamiento, tal cual aparecen en el artículo de Djomangan [5]

Parám.	Valor	IQR	CI _{50%}
σ (mm ⁻³ d ⁻¹)	0.60	0.16	[0.52 , 0.68]
λ (d ⁻¹)	$1.44 \cdot 10^{-3}$	$5.0 \cdot 10^{-3}$	$[1.17 \cdot 10^{-3}, 1.67 \cdot 10^{-3}]$
μ (d ⁻¹)	0.24	0.17	[0.19 , 0.37]
c (d ⁻¹)	0.57	0.59	[0.31, 0.90]
β (ml·d ⁻¹)	$4.19 \cdot 10^{-7}$	$9.65 \cdot 10^{-7}$	$[2.4 \cdot 10^{-8}, 9.89 \cdot 10^{-7}]$
k (d ⁻¹)	928	1624.9	[593.91 , 2218.8]

Tabla 3: Valores medidos en el paciente A tras segunda fase de tratamiento con 3TC+d4T+ABT-538. La columna IQR "InterQuartile Range" indica la dispersión de los resultados y da una idea de la fiabilidad de la medida. La columna CI_{50%} "Confidence Interval" indica el intervalo de confianza al 50% [5]

Aplicando el modelo propuesto:

$$a = 4.96 \cdot 10^5 ; \quad b = 4,07 \cdot 10^2$$

que corresponde a un sistema en la *zona IIa*, por lo que habrá oscilaciones antes de alcanzar el punto de equilibrio, el cual se sitúa en :

$$P_1 = (3.52 \cdot 10^{-1}, 4.07 \cdot 10^3)$$

Se observa como, efectivamente hay una disminución drástica del número de copias virales desde las $6.5 \cdot 10^4$ iniciales hasta las $4 \cdot 10^3$ tras la segunda fase de tratamiento. Según el artículo [5], la carga viral registrada en este último estado es de sólo 50 copias/ml.

En el caso del paciente B se aplican dos fases de terapias no efectivas, y finalmente se aplica una tercera fase de terapia sin PI (con AZT+3TC+EFV), la cual sí reduce considerablemente la carga viral. El artículo sólo indica la efectividad para este paciente, no se indican ni el recuento inicial ni el final.

En la *Tabla 4* se muestran los valores medidos tras las dos primeras fases fase de tratamiento no efectivas, tal cual aparecen en el artículo de Djomangan [5]

Parám.	Valor	IQR	CI _{50%}
σ (mm ⁻³ d ⁻¹)	0.46	0.57	[0.13 , 0.70]
λ (d ⁻¹)	$2.09 \cdot 10^{-3}$	$3.68 \cdot 10^{-3}$	$[8.44 \cdot 10^{-5}, 3.77 \cdot 10^{-3}]$
μ (d ⁻¹)	0.060	0.037	[0.044 , 0.074]
c (d ⁻¹)	0.092	0.068	[0.061 , 0.13]
β (ml·d ⁻¹)	$1.02 \cdot 10^{-9}$	$2.99 \cdot 10^{-7}$	$[5.42 \cdot 10^{-14}, 1.79 \cdot 10^{-8}]$
k (d ⁻¹)	2604	3735	[152.04 , 5338.5]

Tabla 4: Valores medidos en el paciente B tras segunda fase de tratamiento con 3TC+AZT. La columna IQR "InterQuartile Range" indica la dispersión de los resultados y da una idea de la fiabilidad de la medida. La columna CI_{50%} "Confidence Interval" indica el intervalo de confianza al 50% [5]

Aplicando el modelo básico propuesto:

$$a = 4.66 \cdot 10^3 ; \quad b = 4.40 \cdot 10^1$$

que corresponde a un sistema en la *zona IIa*, por lo que habrá oscilaciones antes de alcanzar el punto de equilibrio, el cual se sitúa en :

$$P_1 = (2.08 \cdot 10^0, 2.15 \cdot 10^5)$$

Se observa que la carga viral es muy elevada, por lo que puede confirmarse que efectivamente el tratamiento no es efectivo.

En la *Tabla 5* se muestran los valores medidos tras una tercera fase de tratamiento, y según se indica el artículo, resulta un tratamiento muy efectivo en cuanto a la reducción de la carga viral

Parám.	Valor	IQR	CI _{50%}
σ (mm ⁻³ d ⁻¹)	0.13	0.24	$[5.55 \cdot 10^{-4}, 0.24]$
λ (d ⁻¹)	$2.79 \cdot 10^{-3}$	$6.78 \cdot 10^{-3}$	$[4.30 \cdot 10^{-4}, 7.20 \cdot 10^{-3}]$
μ (d ⁻¹)	0.12	0.10	[0.079 , 0.18]
c (d ⁻¹)	0.64	0.97	[0.30 , 1.26]
β (ml·d ⁻¹)	$1.50 \cdot 10^{-6}$	$2.13 \cdot 10^{-6}$	$[6.19 \cdot 10^{-7}, 2.75 \cdot 10^{-6}]$
k (d ⁻¹)	296.24	604.73	[102.21 , 706.94]

Tabla 5: Valores medidos en el paciente B tras segunda fase de tratamiento con AZT+3TC+EFV. La columna IQR "InterQuartile Range" indica la dispersión de los resultados y da una idea de la fiabilidad de la medida. La columna CI_{50%} "Confidence Interval" indica el intervalo de confianza al 50% [5]

Aplicando el modelo básico propuesto:

$$a = 6.1 \cdot 10^4 \quad b = 2.29 \cdot 10^2$$

corresponde a un sistema está en la *zona IIa*, por lo que habrá oscilaciones antes de alcanzar el punto de equilibrio, el cual se sitúa en :

$$P_1 = (1.73 \cdot 10^{-1}, 5 \cdot 10^2)$$

Tras este tratamiento la carga viral es de poco menos de $5 \cdot 10^2$ virus/ml, frente a los $2 \cdot 10^6$ que había antes de iniciar esta fase de tratamiento. Es decir, se ha producido una reducción del orden de 10^4 virus/ml, por lo que puede concluirse que efectivamente este tercer tratamiento sí es muy efectivo, tal y como se indica en el artículo.

En este apartado se ha comprobado que al aplicar el modelo básico propuesto con parámetros reales medidos en algunos pacientes infectados, se puede calcular el número de virus que se mantendrán en el organismo al finalizar la etapa. En todos los casos aplicados, el número de virus calculado es del mismo orden que el número de virus localizados experimentalmente en los pacientes.

III. MODELO EXTENDIDO

El modelo extendido propuesto incluye la variación temporal del coeficiente de incorporación de nuevos virus debido a las mutaciones del virus.

a. Descripción del Modelo

A lo largo del tiempo, el virus que provoca la infección va mutando y empiezan a coexistir los virus originales con algunos virus ligeramente modificados. El sistema inmunológico, por la inherente capacidad de competición inmune, va adaptándose a las nuevas formas del virus, sin embargo, tras varios años de cuasi-equilibrio, el número de variantes del virus es tan elevado que

el sistema inmune deja de ser efectivo para todas ellas. Al romperse el equilibrio, entre el número de virus que aparecen y el número de células T Helper que el sistema inmunológico va generando para su destrucción, los virus ganan la batalla infectando muy rápidamente a las nuevas células y reproduciéndose a la misma velocidad, lo que provoca un pico en el aumento de virus, que es lo que desencadena la aparición de SIDA [7]. Guanyu y Deem [7] atribuyen este ineficiencia del sistema inmunológico tras varios años al efecto del *pecado original antigénico* del sistema inmune. Este efecto describe la tendencia del sistema inmune a atacar las mutaciones de un virus con las mismas células T helper que se generaron para la forma del virus original gracias a la memoria inmunitaria, en lugar de buscar nuevos agentes para la nueva variación.

La aproximación más sencilla para acercarnos a este efecto es hacer que el factor de incorporación de nuevos virus no sea constante, sino que sea una función variable con el tiempo al ritmo que varía la población de virus. Esto es, consideraremos el número de mutaciones que experimenta el virus como directamente proporcional al número de virus y la efectividad para su reproducción. Por lo que el sistema de ecuaciones utilizado para el modelo básico, sistema (6), puede extenderse en la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 1 - x(\tau) - x(\tau)v(\tau) \\ \dot{v} &= a(\tau)x(\tau)v(\tau) - b v(\tau) \\ \dot{a} &= \epsilon v(\tau) \end{aligned} \quad (11)$$

El parámetro ϵ define el grado de la variación en la incorporación de nuevos virus. Para $\epsilon = 0$, el sistema (11) queda igual al sistema (6), es decir el modelo básico es un caso concreto del modelo extendido.

En los siguientes apartados se realiza un análisis de este nuevo sistema para comprobar si efectivamente se trata de un sistema sin puntos de equilibrio y si en la evolución temporal del número de virus se refleja la explosión de virus tras varios años de infección.

b. Análisis de Estabilidad

El sistema anterior sólo presenta un punto crítico:

$$p = (1, 0, a) \quad (12)$$

donde la primera componente representa el número de linfocitos, la segunda representa el número de virus y la última representa el valor del coeficiente a en el punto crítico. Por tanto, el punto crítico corresponde a un estado libre de virus, y es variable con el tiempo en función del coeficiente a .

Los autovalores del sistema para el punto crítico hallado son:

$$v_p = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \\ a - b \end{pmatrix} \quad (13)$$

Para valores de a menores que b el punto será estable, mientras que para valores de a mayores que b el punto será inestable.

Dado que $a(t)$ es una función monótona creciente, con un ritmo de crecimiento dependiendo del número de virus y del factor ϵ , los valores iniciales del sistema pueden ser tales que se alcance el punto p , o lo que es lo mismo, se elimine el virus, antes de un tiempo t_0 a partir del cual este punto se convierte en inestable. Para un conjunto de valores iniciales existirá un valor de ϵ que desestabilice el sistema en torno a p . Para valores menores de ϵ el sistema será asintóticamente estable en torno a este punto dado que lo alcanza para $t < t_0$.

Para $\epsilon = 0$ el sistema se convierte en el analizado en el apartado anterior donde el coeficiente de producción de virus es constante.

Utilizando los parámetros de Chao [6] reflejados en la *Tabla 1* y fijando un valor $\epsilon = 5 \cdot 10^{-2}$, la evolución temporal del sistema (11) es la siguiente:

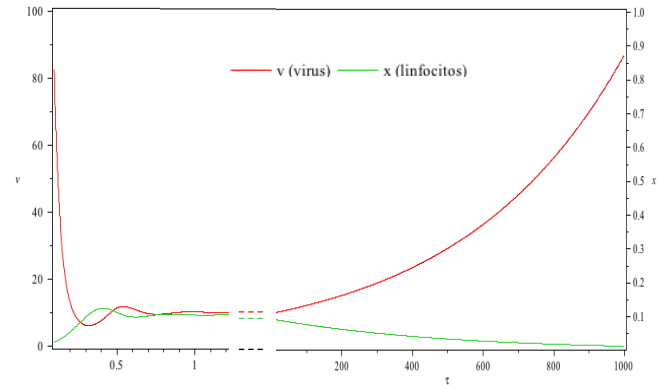


Figura 8: Simulación de la evolución temporal del número de linfocito, $x(\tau)$, y del número de virus, $v(\tau)$, con el modelo extendido según la ecuación (11). Se han utilizado los valores de Chao indicados en la *Tabla 1*, y un valor $\epsilon = 5 \cdot 10^{-2}$

Se observa como inicialmente hay un pico en el número de virus, luego el sistema inmunológico consigue mantener estable la población de virus durante un tiempo, pero transcurridos varios años, el sistema se desequilibra hacia un nuevo pico de virus y una eliminación total del número de linfocitos causando la patología de SIDA en la que el sistema está totalmente desprotegido frente a cualquier infección oportunista. Es decir, se observa que el resultado de la simulación se corresponde cualitativamente con el esperado, según la dinámica viral descrita en la introducción.

IV. COMPARATIVA

Antes de poder discutir si los modelos propuestos son válidos para la modelización de la dinámica de la infección por el virus de VIH, es importante comparar el comportamiento de estos nuevos modelos con el modelo de partida, el modelo básico de Perelson descrito en la introducción.

En la siguiente *Figura 9* se muestra la evolución temporal de las magnitudes T y V , que representan respectivamente las concentraciones de linfocitos sanos y de virus, a partir del modelo inicial de Perelson, es decir según las ecuaciones (1):

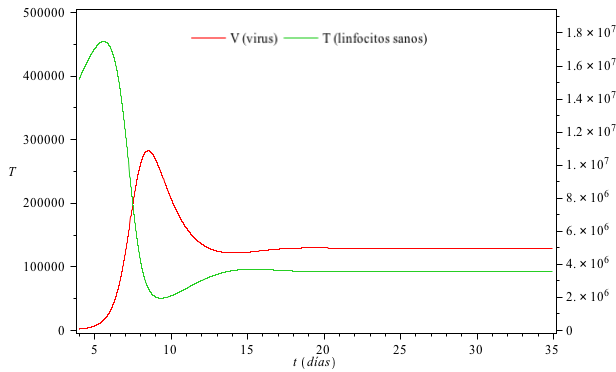


Figura 9. Evolución temporal de las magnitudes del sistema (1) durante las 5 primeras semanas tras la infección. En la simulación se han utilizado los parámetros de Chao [6] recogidos en la Tabla 1, y las condiciones iniciales utilizadas han sido: concentración inicial de linfocitos igual a 10^5 , ningún linfocito infectado, y una carga inicial de virus de 10^2 ($T(0) = 10^5, I(0) = 0, V(0) = 10^2$).

La representación se ha realizado asignando a los parámetros los valores medios que aparecen en el artículo [6] recogidos en la Tabla 1.

Se observa que el modelo de Perelson simula perfectamente la dinámica viral en las primeras fases de la infección, sin embargo, no consigue simular el aumento de virus transcurridos varios años.

En la Figura 7 se representaron las mismas magnitudes pero a partir del modelo básico propuesto, es decir simplificando el modelo de Perelson tras la suposición del que la variación temporal del número de virus infectados tiende a infinito.

Comparando las Figuras 7 y 9 se observa que los valores de equilibrio son prácticamente los mismos para las dos magnitudes, sin embargo en el modelo de Perelson el pico en la concentración de virus se produce más tarde, alrededor de los 10 días frente a los 4 registrado en el modelo básico propuesto. Además se observa que el pico en el modelo de Perelson es más extendido en el tiempo, mientras que en el modelo básico es más estrecho, es decir la acción del sistema inmunológico para contrarrestar el aumento de virus es más rápida en el sistema propuesto.

En la Figura 8 se representaron las magnitudes adimensionales obtenidas a partir del modelo extendido propuesto. Con tal de poder hacer una comparativa con los comportamientos del modelo básico y del modelo de Perelson, es necesario representar los resultados del modelo extendido sobre la magnitudes T y V reales. Para ello, partiendo del sistema simplificado (2), se añade la nueva ecuación del modelo extendido, con la que se tienen en consideración que la tasa de producción del número de virus no es constante sino que varía con la concentración de éstos debido a sus mutaciones.

$$\begin{aligned} \dot{T} &= \sigma - \lambda T - \beta T V \\ \dot{V} &= \eta T V - c V \\ \dot{\eta} &= \epsilon V \end{aligned} \quad (14)$$

Utilizando los parámetros de Chao [6] reflejados en la Tabla 1, y fijando un valor $\epsilon = 5 \cdot 10^{-15}$ se obtiene la siguiente evolución temporal.

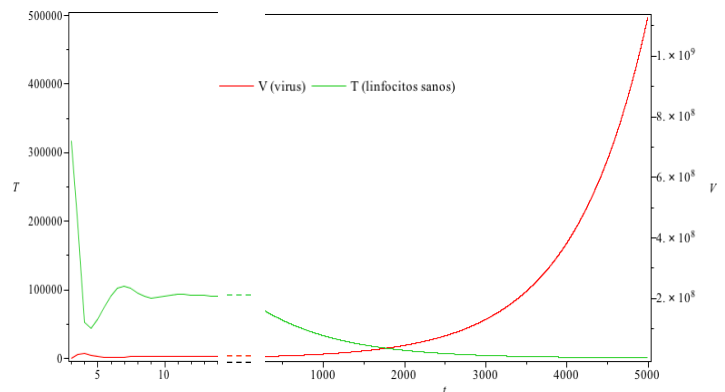


Figura 10: Simulación de la evolución temporal del número de linfocito, $T(t)$, y del número de virus, $V(t)$, con el modelo extendido según la ecuación (14). Se han utilizado los valores de Chao indicados en la Tabla 1, y un valor $\epsilon = 5 \cdot 10^{-15}$

Comparando las Figuras 7 y 9 con la gráfica anterior se observa que en los primeros momentos de la infección el comportamiento es parecido, y se tiende a unos valores de equilibrio del mismo orden. Sin embargo en la Figura 10 aparece reflejado el segundo pico del número de virus transcurridos unos diez años tras la infección inicial.

Por último, introduciendo la ecuación de la variación de la tasa de producción de virus debido a las mutaciones, en las ecuaciones originales de Perelson sin la simplificación de partida, es decir, teniendo en consideración los linfocitos infectados, el sistema de ecuaciones (1) queda de la forma

$$\begin{aligned} \dot{T} &= \sigma - \lambda T - \beta T V \\ \dot{I} &= \beta T V - \mu I \\ \dot{V} &= K I - c V \\ \dot{K} &= \mathcal{E}' V \end{aligned} \quad (15)$$

y su variación temporal, utilizando los mismos parámetros de Chao [6] reflejados en la *Tabla 1*, y fijando un valor $\mathcal{E}' = 2 \cdot 10^{-8}$ se obtienen la siguiente gráfica.

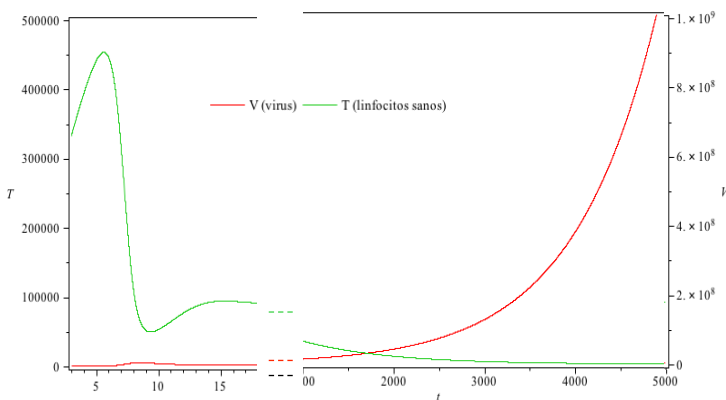


Figura 11: Simulación de la evolución temporal del número de linfocito, $T(t)$, y del número de virus, $V(t)$, con el modelo extendido sin la simplificación, según la ecuación (15). Se han utilizado los valores de Chao indicados en la *Tabla 1*, y un valor $\mathcal{E}' = 2 \cdot 10^{-8}$

Comparando las *Figuras 10* y *11* se observa que el comportamiento a largo plazo es el mismo, es decir ambos modelos sirven para representar la explosión del número de virus transcurridos unos años dando lugar al inicio del SIDA. En los primeros días tras la infección sí se observan algunas diferencias, especialmente en el número de linfocitos sanos. En el modelo simplificado el pico inicial es mayor y su descenso hacia el estado de casi equilibrio es más lento, sin embargo, cuando se tiene en consideración la población de linfocitos infectados, el pico de linfocitos sanos es menor, y tiende más rápidamente hacia el estado de casi-equilibrio.

V. DISCUSIONES

Tras el análisis de la estabilidad sobre el modelo básico se puede concluir que, en función del valor de los parámetros, existe un estado en el que el sistema tiende a eliminar el virus por sí sólo (*zona I* de la *Figura 5*), y otro estado en el que el sistema tiende a una situación de estabilidad donde el propio sistema inmunológico del organismo es capaz de controlar el crecimiento de virus con la aportación de linfocitos sanos (*zona II*). Para una determinada relación entre los parámetros, el punto de equilibrio se alcanza con unas oscilaciones previas alrededor de los valores de equilibrio, y para el resto de valores el punto de equilibrio se alcanza directamente.

Mediante los análisis y comparativas realizadas, ha quedado claro que el modelo básico de Perelson, donde todas las tasas de crecimiento y producción son constantes en el tiempo, es muy útil, y fiel a la realidad, para analizar el comportamiento del número de virus y de linfocitos sanos en el organismo durante las primeras etapas tras la infección. Es especialmente útil para calcular el punto de estabilidad en el que el sistema se mantendrá durante años. Sin embargo es necesario tener en consideración que la tasa de producción de virus va aumentando con el tiempo en función del número de virus, para poder representar el segundo pico en la población de virus.

Se ha comprobado que a partir del modelo completo de Perelson y a partir del modelo básico simplificado propuesto en este estudio, se obtienen el mismo punto de equilibrio estable, por lo que puede concluirse que la suposición de que la variación del número de linfocitos infectados tiende a infinito es una suposición válida cuando lo que se pretende es conocer el punto de estabilidad. Los dos modelos presentan algunas diferencias en el valor absoluto del número de virus durante el pico de la fase inicial de contagio, y en el ritmo en que se alcanza el punto de estabilidad.

Se ha utilizado el modelo básico propuesto para encontrar el punto de estabilidad sobre medidas

de paciente reales. Se ha comprobado que las medias calculadas son del mismo orden de las medidas reales obtenidas en los pacientes, por lo que puede concluirse que el modelo básico propuesto puede ser una herramienta matemática útil para predecir la cantidad de virus que podrán encontrarse en un paciente transcurridos unas semanas tras la primera infección.

Con respecto al modelo extendido propuesto, se ha comprobado que la suposición planteada en este estudio, por la que la tasa de producción de virus no es constante sino que varía con el número de virus, hace desaparecer el punto estable del sistema, lo que permite reproducir el pico transcurrido varios años tras el contagio inicial. Sin embargo, con el modelo extendido propuesto no se reproduce fielmente la dinámica esperada según la *Figura 1*, ya que durante la etapa asintomática se observa un aumento casi lineal en el número de virus y no un valor prácticamente constante como se observa en la realidad.

a. Determinación del momento del inicio del SIDA

Se observa que en función del parámetro que indica la relación entre la variación de la tasa de producción de virus y el volumen de éstos, el momento en que se dispara el segundo pico se desplaza en el tiempo. Para valores mayores el momento es menor, mientras que para valores pequeños el tiempo del estado de cuasi-equilibrio se alarga. En el extremo $\epsilon = 0$ el momento tiende a infinito, por lo que el sistema permanece estable y la situación es la mostrada en el punto anterior. Es decir, para $\epsilon = 0$, el sistema extendido se convierte en el modelo básico propuesto, por lo que éste puede considerarse un caso particular del modelo extendido.

La relación hallada entre el momento en que se inicia el desequilibrio y el parámetro ϵ para el modelo extendido propuesto según las ecuaciones (11) puede aproximarse a:

$$\tau \approx \frac{55}{\epsilon} \quad (16)$$

Calculado como el momento en que el número de linfocitos, en el modelo adimensional, es inferior a 0.01.

Por ejemplo, en la simulación del modelo extendido con los parámetros de Chao y utilizando un valor de $\epsilon = 10^{-3}$, el punto a partir del cual el número de linfocitos es inferior a 0.01 está en $\tau \approx 55 \cdot 10^3$

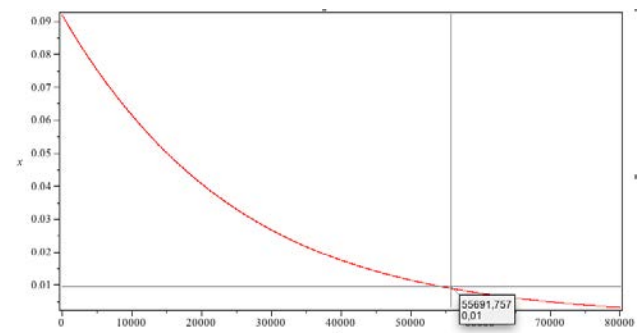


Figura 12: Evolución temporal de $x(\tau)$ según el modelo extendido descrito por las ecuaciones (11), para la determinación de la disminución del número de linfocitos. Se han utilizado los parámetros de Chao y un valor de $\epsilon = 10^{-3}$

o por ejemplo, con la misma simulación utilizando $\epsilon = 5 \cdot 10^{-3}$ se observa que se pierde la linealidad en aproximadamente en $\tau \approx 11 \cdot 10^3$

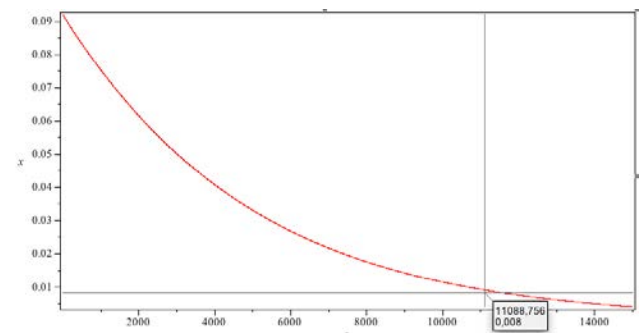


Figura 13: Evolución temporal de $x(\tau)$ según el modelo extendido descrito por las ecuaciones (11), para la determinación del punto en que se pierde la linealidad. Se han utilizado los parámetros de Chao y un valor de $\epsilon = 5 \cdot 10^{-3}$

La magnitud τ da idea del tiempo, y se relaciona con ésta través de las definiciones (4) y (5):

$$t = \lambda \tau \approx \frac{55 \lambda}{\epsilon} \quad (16)$$

Es decir, el momento del inicio del SIDA puede determinarse mediante el valor del coeficiente que mide la variación de la tasa de producción de virus y la tasa de mortalidad de los linfocitos

Por ejemplo, para un valor de $\epsilon = 10^{-3}$, y considerando los parámetros de Chao, $\lambda = 0,1$, el momento del desequilibrio, según la fórmula anterior se alcanzaría aproximadamente a los 5500 días, es decir tras unos quince años.

Dado que el tiempo habitual transcurrido desde el inicio de la infección hasta que se alcanza el SIDA es de unos 15 años, el valor real de ϵ debe rondar los 10^{-3} .

VI. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha partido del modelo básico de la dinámica viral, se ha simplificado con la suposición de que las células infectadas mueren inmediatamente tras la infección, y se ha adimensionado para obtener un modelo sencillo que describa el comportamiento de la infección de VIH en las primeras fases. Tras un estudio de la estabilidad del sistema utilizado en función de sus parámetros, puede concluirse que con el modelo propuesto se obtiene una evolución del la carga viral y del número de linfocitos igual al medido experimentalmente durante la primera y segunda etapa de infección, es decir durante la etapa de infección aguda y la etapa asintomática. Por lo que puede concluirse que el modelo propuesto es válido para simular el comportamiento del virus en estas dos etapas, Sin embargo el modelo básico propuesto no refleja la etapa sintomática, que en todos los experimentos aparece tras unos 10-20 años, en la que el sistema se desestabiliza y el número de virus crece derivando hacia la etapa de SIDA.

Se ha visto que mediante el modelo básico propuesto se obtienen resultados muy similares a los relatados en los artículos correspondientes, por lo que puede concluirse que el modelo básico propuesto y el análisis de estabilidad

realizado es válido para definir el comportamiento de la infección del virus durante la primeras etapas de la infección por VIH.

Las simulaciones del modelos básico propuesto comparadas con las del modelos de Perelson, es decir sin utilizar la aproximación de que el número de células infectadas muere inmediatamente tras su infección, muestran que el comportamiento de ambos modelos es análogo. En concreto, con ambos modelos se obtiene prácticamente el mismo punto de equilibrio. Aunque existen ligeras diferencias en cuanto al momento en que se alcanza el pico y en la rapidez en al que el sistema inmunológico responde contrarrestando el pico. Con el modelo de Perelson el pico se produce un poco más tarde, y la respuesta es más lenta, generando un pico más ancho.

Con respecto al modelo extendido propuesto, se ha comprobado que la suposición planteada en este estudio, por la que la tasa de producción de virus no es constante sino que varía con el número de virus, permite reproducir el pico transcurrido varios años tras el contagio inicial.

Se ha visto también, que la nueva ecuación introducida en el modelo extendido pueden plantearse tanto en el modelo básico de Perelson, como en el modelo básico plantado en este trabajo, y en ambos casos sirve para emular el pico en el número de virus que desencadena el SIDA.

Por último, puede concluirse que el modelo extendido propuesto, donde se ha considerando que la tasa de producción de virus varía con la concentración de éstos, reproduce en un único modelo matemático las tres fases de la dinámica de la infección por el virus VIH. Además el coeficiente de la variación da idea del momento en que se inicia la etapa de SIDA sacando al sistema de su estado de cuasi-equilibrio. Para valores mayores del coeficiente de la variación, el momento del disparo del SIDA se produce antes, mientras que para valores pequeños el momento se produce más tarde. Para un coeficiente igual a cero, el momento del disparo

tiende a infinito, es decir no se produce nunca, y el modelo extendido deriva hacia el modelo básico.

El defecto detectado sobre el modelo extendido propuesto es que no reproduce fielmente la dinámica esperada según la *Figura 1*, ya que

durante la etapa asintomática se observa un aumento casi lineal en el número de virus y no un valor prácticamente constante como se observa en la realidad. Es una labor pendiente en futuros trabajos tratar de mejorar la aproximación del modelo extendido para lograr un comportamiento más próximo a la realidad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. U. Campos-Delgado y E. Palacios “**Análisis y control de la Dinámica del VIH-1**”. Journal of Universidad Autónoma de San Luis Potosí, facultad de ciencias (Méjico).
- [2] Tortora y Derrickson “**Principios de Anatomía y Fisiología**”. Ed Panamericana.
- [3] Alan S. Perelson. “**Modeling viral and immune system dynamics**”. Macmillan Magazines Ltd 2001. January 2002 Volume 2.
- [4] Rubén Pérez Sierra. “**Apuntes de la asignatura de Modelado de Sistemas Biológicos del Máster de Física Médica**”. UNED. Junio 2011.
- [5] Djomangan Adama “**Mathematical Analysis of the HIV-1 infection: Parameter Estimation, Therapies Effectiveness and Therapeutical Pailures**”. 2005 IEEE.
- [6] Dennis L. Chao, Miles P. Davenport, Stephanie Forrest, Alan S. Perelson. “**A stochastic model of cytotoxic T cell responses**”. Journal of Theoretical Biology 2003.
- [7] Guanyu Wang and Michael W. Deem “**Physical Theory of Competition that allows HIV to escape from the Immune System**”. The American Physical Society 2006. PRL97 188106.