



Trabajo de Fin de Grado

*Un modelo compartimental para
estudiar la dinámica de infección del
VIH-1*

Luis Alejandro Rodríguez González

Tutor: Juan Carlos Santos León
Departamento de Análisis Matemático
Curso académico 2022/2023

Índice

Abstract	1
Resumen	2
1. Introducción	3
1.1 Infección por VIH-1.....	3
1.2 Objetivos.....	6
1.3 Materiales y métodos	6
2. Dinámica del VIH	6
2.1 Modelo de dinámica viral simple.....	6
2.2 Dinámica de la población de células T	7
2.3 Modelo que tiene en cuenta la producción viral.....	7
3. Modelos de terapia simple	9
3.1 Inhibidores de transcriptasa inversa.....	10
3.2 Inhibidores de proteasa	13
3.3 Resistencia a los fármacos	15
4. Modelos de Terapia combinada	15
4.1 Modelo básico.....	16
4.2 Modelo celular infectado de larga vida.....	17
4.3 Modelo de células infectadas en estado latente	19
4.4 Modelo de larga vida – células en estado latente.....	21
5. Referencias posteriores a los modelos descritos	22
6. Farmacoterapia del VIH	23
7. Conclusiones	23
8. Bibliografía	25

Abstract

Mathematical models to describe the viral dynamics of HIV infection emerged in the 1980s, at the same time that the existence of the virus itself became widespread. They have their origin in mathematical models in epidemiology [1], with the difference that models in epidemiology study the transmission of the virus under study among the people who form the population, while HIV models study the dynamics of the virus in each patient [2].

In this Final degree project, we make a study of different mathematical models that analyze the viral dynamics by HIV infection, using as main bibliographic reference the article [3].

The basic mathematical models in section 2 are only able to satisfactorily reproduce the stages of infection. With simple therapy, explained in section 3, one of the difficulties to be overcome soon became apparent: the resistance of the virus due to the high number of virus mutations.

Combination therapy was the strategy to deal with the problem of resistance. Two stages are observed in the speed of viral load elimination. This was found to be due to the release of new virions from latently infected cells and macrophages. Therefore, in section 4 we study different models that contemplate these cell types.

Keywords: HIV, AIDS, differential equations.

Resumen

Los modelos matemáticos para describir la dinámica viral por infección del VIH surgen en la década de 1980, al mismo tiempo que se generaliza la existencia del propio virus. Tienen su origen en los modelos matemáticos en epidemiología [1], con la diferencia que los modelos en epidemiología estudian la transmisión del virus en estudio entre las personas que forman la población, mientras que en los modelos para el VIH se estudia la dinámica del virus en cada paciente [2].

En este TFG, hacemos un estudio de diferentes modelos matemáticos que analizan la dinámica viral por infección del VIH, utilizando como principal referencia bibliográfica el artículo [3].

Los modelos matemáticos básicos de la sección 2 solamente son capaces de reproducir satisfactoriamente las etapas de la infección. Con la terapia simple, explicada en la sección 3, pronto se vio una de las dificultades a vencer: la resistencia del virus por la elevada cifra de mutaciones del mismo.

La terapia combinada fue la estrategia para hacer frente al problema de la resistencia. Se observan dos etapas en la velocidad de eliminación de la carga viral. Se ha descubierto que esto se debe a la liberación de nuevos viriones a partir de células infectadas de forma latente y de los macrófagos. Por ello, en la sección 4 se estudian diferentes modelos que contemplan estos tipos celulares.

Palabras clave: VIH, SIDA, ecuaciones diferenciales.

1. Introducción

1.1 Infección por VIH-1

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que provoca la destrucción del sistema inmune de forma progresiva. Pertenece al género lentivirus, género que forma parte de la familia Retroviridae. Existen 2 tipos, el VIH-1 y el VIH-2.

El VH-1 es el más extendido geográficamente y más virulento, por lo que es el responsable de la mayoría de las infecciones mientras que el VIH-2 afecta mayoritariamente a la zona de África occidental y es menos infeccioso.

Se transmite por relaciones sexuales sin protección, a través de la sangre y hemoderivados (compartir agujas, jeringuillas y transfusiones de sangre) y por transmisión vertical de madre a hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia. Además, existe la posibilidad, aunque es mínima de que se produzca una infección asociada a la manipulación de muestras sanguíneas o fluidos.

En la infección del VIH, la enfermedad aparece tras un periodo de incubación largo. Nos encontramos con una etapa aguda, una etapa crónica y por último con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que es la etapa crítica.

- Etapa aguda: comienza en el momento del contagio. Un gran porcentaje de los casos de infección por VIH-1 presentan manifestaciones clínicas. La mayoría de seropositivos no son diagnosticados en esta fase porque los síntomas que presentan son similares a los de otras enfermedades (malestar general, fiebre, inflamación de ganglios, sudoración nocturna, náuseas, diarreas y vómitos). Este tipo de síntomas aparecen entre 2-6 semanas después de exponerse al virus y desaparecen unos días después de su comienzo. Durante esta fase las pruebas tradicionales de detección del virus dan negativo porque en ellas no se detecta directamente el VIH sino los anticuerpos generados por el sistema inmune y esto no ocurre hasta la semana 12 después de la exposición al virus. Sin embargo, si se realizan pruebas de carga viral que cuantifican el ARN del virus en la sangre, si se detectaría.
- Etapa crónica: también llamada de latencia clínica. En esta fase la persona infectada por el virus es asintomática, y es debido a que el sistema inmune tiene

gran capacidad para regenerar las células que el virus va destruyendo. En esta fase pueden aparecer adenopatías (aumento de los ganglios linfáticos) y disminución de las plaquetas en sangre. Sin el tratamiento adecuado, el sistema inmune se va desgastando y la mayoría de portadores del virus terminan desarrollando SIDA en un periodo de 5-10 años.

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): el SIDA es la etapa crítica de la infección por VIH. En esta fase el sistema inmune está debilitado y no es capaz de reponer los linfocitos T CD4+. Debido a esto, el portador del virus está expuesto a infecciones oportunistas. La mayoría de los pacientes con SIDA no sobreviven más de 3 años sin tratamiento antirretroviral, los cuáles dan una mejor calidad de vida.

El diagnóstico de la infección por VIH es básico para poder detectar y controlar la infección con la terapia antirretroviral. El fundamento de esta terapia es conseguir la supresión viral por debajo de 50 copias/mL, impidiendo así la transmisión del VIH.

Información extraída de: [4], [5], [6], [7] y [8].

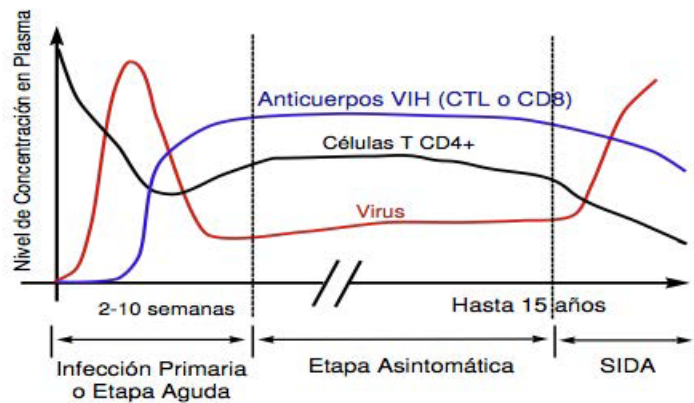


Figura 1. Análisis de estabilidad y parametrización de modelos de infección por VIH, Pilar Ruiz García, 2012. [9]

En junio de 2021, 28.7 millones de infectados tenían acceso a la terapia antirretroviral (7.8 millones en 2010) [10].

En la actualidad, según los últimos datos disponibles (cierre del 2021), se tiene que:

- A nivel mundial, los datos son [11]:
 - 1.5 millones de personas se contagiaron con el VIH.
 - 38.4 millones de personas viven con VIH.
 - 650 mil fallecieron por enfermedades relacionadas con el SIDA.

- En España [12], los nuevos casos de infección por VIH fueron de 2.786. La infección por VIH es más frecuente en hombres que en mujeres (86.1 % son hombres), siendo el rango de edad 29-46 años el de más afectados para ambos sexos.

- En Canarias [13], el número de nuevas infecciones fue de 207 (el 60.9 % corresponde a la provincia de Las Palmas de Gran Canaria y el 39,1 % a Santa Cruz de Tenerife). El grupo de edad con más afectados para ambos sexos es el de 25-29 años, siendo más frecuente en hombres (86 %).

Tanto en España, como en Canarias encontramos que:

- En los nuevos diagnósticos, el modo de transmisión principal es la vía sexual y la transmisión mayoritaria se produce entre hombres que mantienen sexo con hombres.
- Desde la introducción de los tratamientos antirretrovirales, a mediados de la década de 1990, existe una tendencia descendente de nuevos casos de SIDA.
- Existe diagnóstico tardío, (recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 350 células/ μ L). Se considera que la enfermedad es elevada cuando se produce un recuento inferior a 200 células/ μ L.
- Respecto a otros años, en 2020 y 2021, se observa un descenso en los casos declarados, hecho que puede estar relacionado con la pandemia COVID-19.

1.2 Objetivos

El objetivo de este TFG es analizar los modelos matemáticos propuestos para explicar la dinámica del VIH recopilados en el artículo publicado por Alan Perelson y Patrick Nelson en 1999, titulado: *Mathematical Analysis of HIV-I. Dynamics In vivo* [3].

1.3 Materiales y métodos

- Para la búsqueda bibliográfica se utilizó:
 - Punto Q, (Portal de información de la Universidad de la Laguna).
 - Motores de búsqueda como Google Académico.
 - Bases de datos como Pubmed.
 - Información disponible en entidades acreditadas como: Mayo Clinic, Ministerio de Sanidad, Onusida, OMS, Servicio Canario de Salud.
- Para comprobar algunos de los modelos matemáticos propuestos en [3], basados en ecuaciones diferenciales, se utilizó el sistema de álgebra computacional Maxima [14].
- Como material de apoyo [15].

2. **Dinámica del VIH**

2.1 Modelo de dinámica viral simple

Este modelo surge al aplicar una ecuación tipo balance de masa, pero en velocidades: velocidad de cambio = velocidad a la que se producen los viriones – velocidad a la que se eliminan. El modelo matemático queda:

$$\frac{dV}{dt} = P(t) - cV(t) \quad (2.1)$$

donde:

- $P(t)$ representa la velocidad de producción de virus.

- c es la velocidad de eliminación.
- $V(t)$ es la concentración de virus.

2.2 Dinámica de la población de células T

El virus VIH infecta entre otras a las células T CD4+. Conocer cómo evolucionan da información sobre la infección. Nuevamente se aplicó una ecuación de balance de masas en velocidades.

Creación

↑

Proliferación
(modelo logístico)

$$\frac{dT}{dt} = s + \underbrace{pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right)}_{\text{Velocidad de producción}} - \underbrace{d_T T(t)}_{\text{Velocidad de eliminación}} \quad (2.2)$$

siendo

- s : la velocidad a la que se crean nuevas células T dentro del cuerpo (timo). Aunque estas también pueden multiplicarse de células T existentes.
- T : cantidad de células T.
- p : es la velocidad máxima de proliferación.
- T_{max} : cantidad máxima de células T.
- d_T : velocidad de muerte de las células T.

2.3 Modelo que tiene en cuenta la producción viral

En este modelo aparece un sistema de ecuaciones diferenciales en el que podemos observar la variación de células (T), el comportamiento de las células infectadas (T^*) y la carga viral (V).

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT \quad (2.3)$$

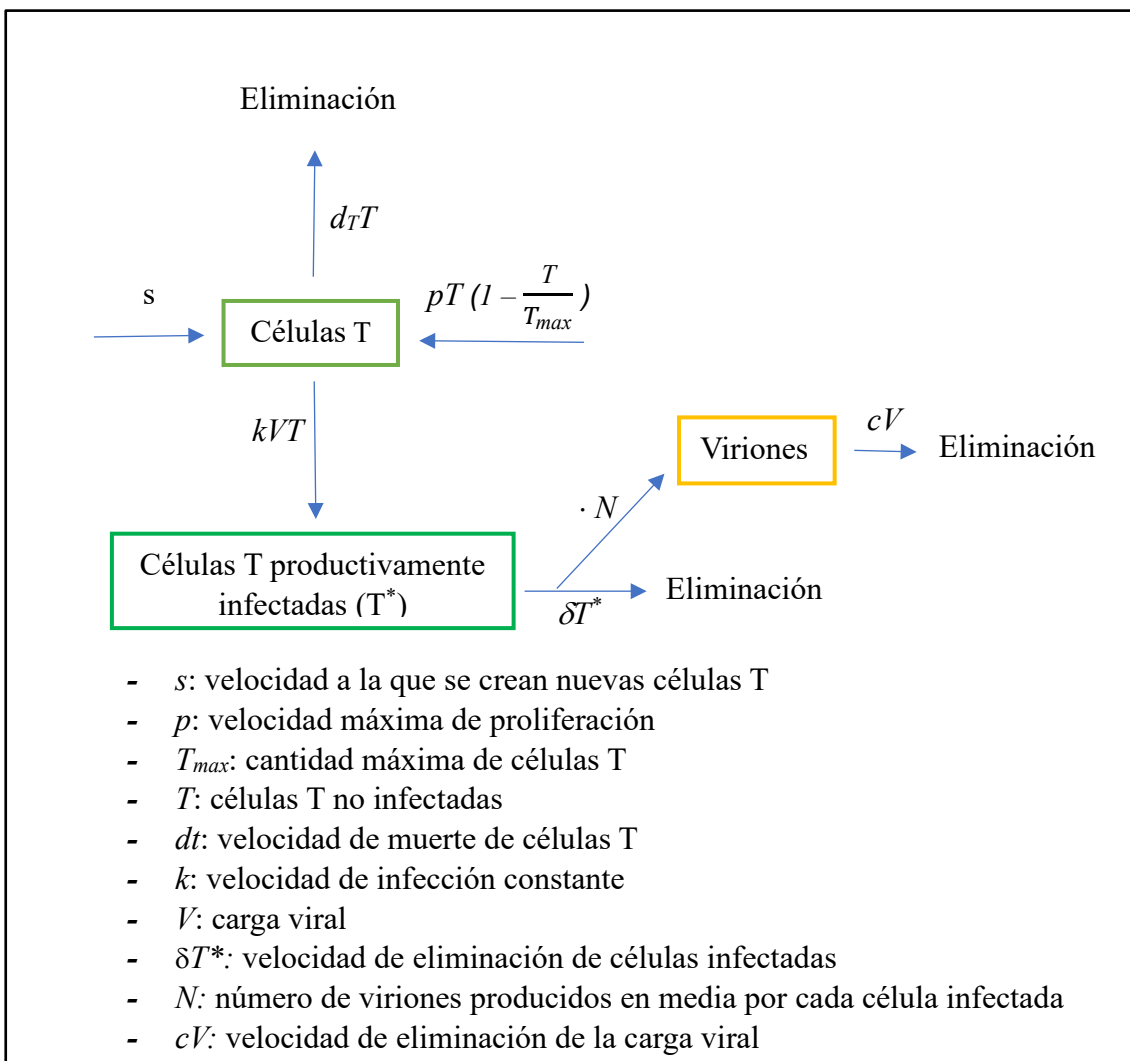
$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \quad (2.4)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \quad (2.5)$$

siendo

- k : la velocidad de infección constante.
- δ : la velocidad de eliminación de células infectadas.
- N : número de viriones producidos.

He resumido las ecuaciones (2.3), (2.4) y (2.5) en el siguiente esquema de compartimentos:



La concentración de HIV-1 RNA medidos en el plasma de pacientes antes de iniciar la terapia antirretroviral [16], muestra que la carga viral V y la cantidad de células T permanecen relativamente constantes.

La autora Pilar Ruiz García, resuelve el modelo matemático de las ecuaciones (2.3) – (2.5) en su artículo [9] y confirma lo que se ha obtenido experimentalmente con pacientes al medir la cantidad de virus. Concluye que, tras una infección inicial, el sistema tiende a mantener constantes la cantidad de células T $CD4^+$ (en torno a $1 \cdot 10^5$) y la cantidad de virus ($5 \cdot 10^6$).

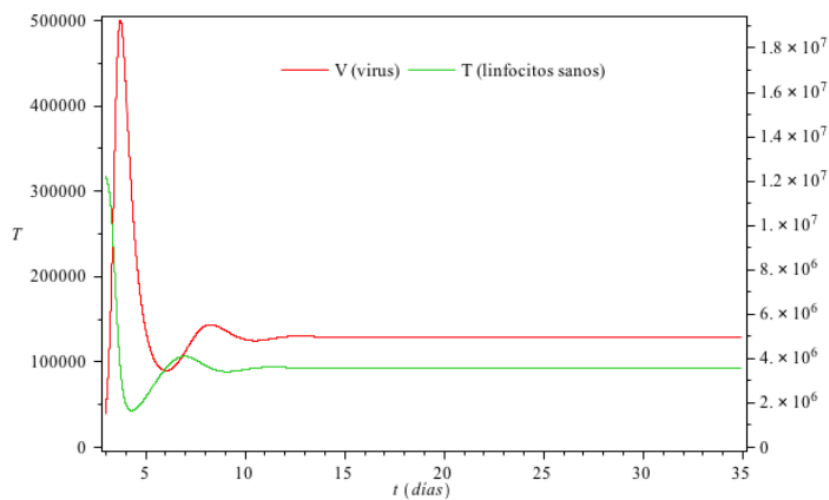


Figura 7 de [9]. Resolución del modelo (2.3) – (2.5) con valores de parámetros con significado biológico. El modelo matemático confirma los datos medidos en pacientes.

3. Modelos de terapia simple

En el momento en el que se publicó el artículo de Alan Perelson y Patrick Nelson que estamos revisando [3], las únicas terapias antirretrovirales se basaban en inhibir la transcriptasa inversa o la proteasa del VIH. Los autores crearon modelos matemáticos para modelar la evolución de la infección cuando se administra cada uno de estos antirretrovirales por separado.

En el caso de los inhibidores de la transcriptasa inversa, se bloquea esta enzima presente en el VIH, cuya función es convertir el ARN viral en ADN. Se impide la multiplicación

del virus, es decir, el VIH entra en la célula, pero no provoca la producción de partículas virales por esta. Existen dos tipos, los análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) y los no nucleósidos (ITINN).

Respecto a los inhibidores de la proteasa, al bloquear esta enzima viral, impiden que se produzca la maduración de las partículas virales y la replicación de estas, generándose viriones no infecciosos. Las partículas que eran infecciosas antes del tratamiento, lo siguen siendo.

Los autores introducen el denominado parámetro de efectividad con el fin de valorar la actividad de los fármacos frente al VIH. Se denomina con η_{RT} o η_{PI} , dependiendo del tipo de inhibidor, inhibidores de transcriptasa inversa o proteasa respectivamente, ambos toman valores en el intervalo [0,1], correspondiendo 1 a un 100 % de efectividad y 0 a nula efectividad.

Analizaron dos supuestos de efectividad, perfecta o imperfecta. En el caso de inhibidores de la transcriptasa inversa, a mayor efectividad, menor cantidad de células infectadas y en el de los inhibidores de la proteasa, a mayor efectividad, menor cantidad de viriones infectivos.

3.1 Inhibidores de transcriptasa inversa

El modelo básico queda ahora:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - (1 - \eta_{RT}) kVT \quad (3.1)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{RT}) kVT - \delta T^* \quad (3.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \quad (3.3)$$

- Si la efectividad es del 100 %, entonces $\eta_{RT} = 1$, y el sistema queda:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T \quad (3.4)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = -\delta T^* \quad (3.5)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \quad (3.6)$$

La solución de la ecuación (3.5) es:

$$T^* = T_0^* e^{-\delta t}.$$

Si esta cantidad la sustituimos en la ecuación (3.6) se obtiene:

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T_0^* e^{-\delta t} - cV.$$

La solución general de esta ecuación diferencial es:

$$V = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta T_0^*}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}). \quad (3.7)$$

He resuelto el sistema de ecuaciones diferenciales (3.4), (3.5) y (3.6) usando el sistema algebraico de computación Maxima [14], obteniendo con otra notación la solución general (3.7). Dicha solución permite concluir que, para una inhibición perfecta de la transcriptasa inversa, el número de células infectadas T^* y el de virus V , decrecen exponencialmente. El organismo sería capaz de recuperarse de la infección.

```

→ kill(all);
(%o0) done
→ edo1:diff(T(t),t,1)=s+p*T(t)*(1-T(t)/Tm)-dt*T(t);
(edo1)  $\frac{d}{dt} T(t) = p T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{Tm}\right) - dt T(t) + s$ 
→ edo2:diff(Te(t),t,1)=-d*Te(t);
(edo2)  $\frac{d}{dt} Te(t) = -d Te(t)$ 
→ edo3:diff(V(t),t,1)=N*d*Te(t)-c*V(t);
(edo3)  $\frac{d}{dt} V(t) = N d Te(t) - c V(t)$ 

```

→ sol:desolve([edo1,edo2,edo3],[T(t),Te(t),V(t)]);

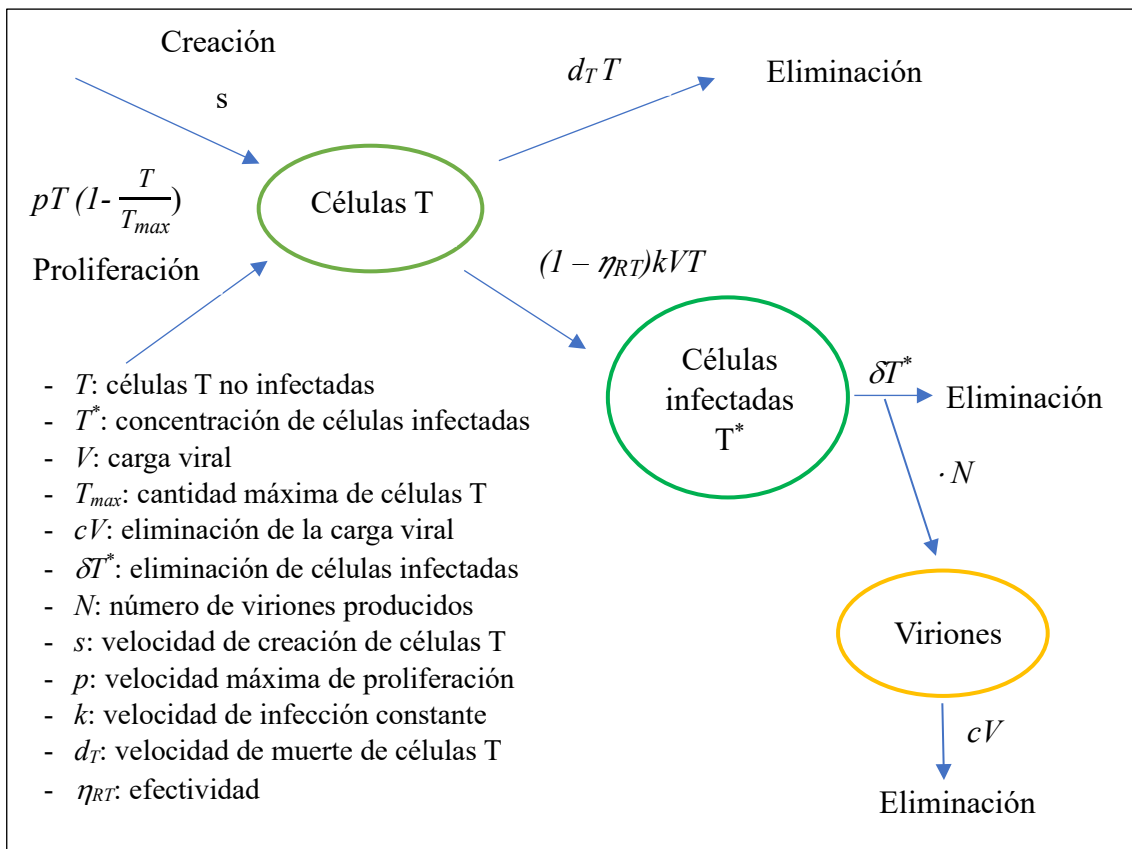
$$(sol) \quad T(t) = \text{ilt} \left(\frac{g439 p \text{ laplace}(T(t)^2, t, g439) - Tm s - T(0) Tm g439}{Tm g439 p - Tm g439^2 - Tm dt g439}, g439, t \right)$$

$$Te(t) = Te(0) \%e^{-a t}$$

$$V(t) = \frac{((Te(0) N + V(0)) d - V(0) c) \%e^{-c t}}{d - c} - \frac{Te(0) N d \%e^{-d t}}{d - c}$$

- Si la efectividad no es del 100 %, es decir, $0 \leq \eta_{RT} < 1$, entonces no hay simplificación y se trabaja con el sistema (3.1), (3.2) y (3.3). La resolución de estas ecuaciones se complica, por lo que no se tratan aquí. Si decir que la solución permite concluir que debe ser la efectividad η_{RT} mayor a cierta cantidad conocida para que el número de virus disminuya.

En el siguiente esquema de compartimentos he resumido el modelo general de inhibición por transcriptasa inversa, ecuaciones (3.1), (3.2) y (3.3). Es válido tanto para el caso de inhibición imperfecta, con el que se trabajaría con el modelo general como para el caso de inhibición perfecta ($\eta_{RT} = 1$), ecuaciones (3.4), (3.5) y (3.6).

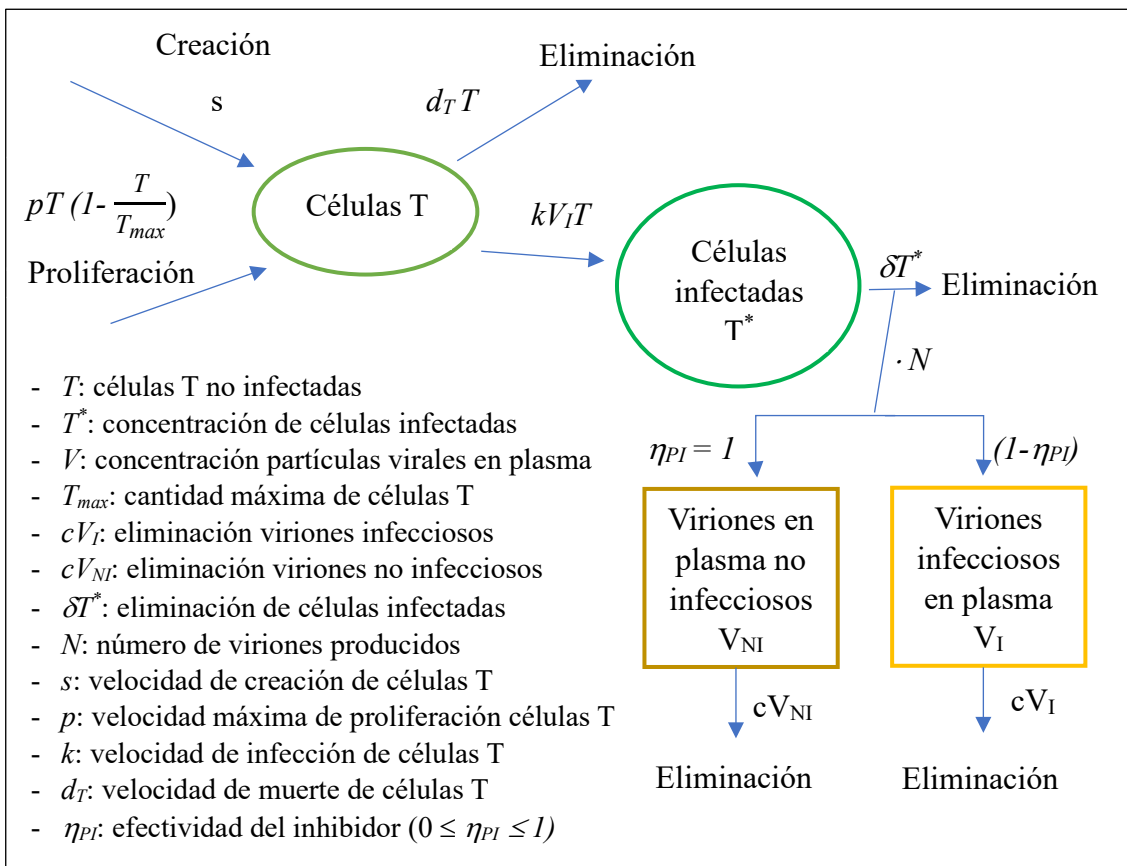


3.2 Inhibidores de proteasa

En presencia de un inhibidor de la proteasa aparecen dos tipos de partículas víricas, unas infecciosas (V_I), previas a la administración del inhibidor y otras no infecciosas (V_{NI}), por la acción de éste. De manera similar a la transcriptasa inversa, se introduce un nuevo parámetro η_{PI} para medir la efectividad del inhibidor proteasa. Este parámetro toma valores en $[0,1]$ representando $\eta_{PI} = 1$ la efectividad máxima. Para una inhibición perfecta, el sistema que propusieron fue:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s + pT\left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kV_I T \\ \frac{dT^*}{dt} &= kV_I T - \delta T^* \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - \eta_{PI}) N \delta T^* - cV_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= \eta_{PI} N \delta T^* - cV_{NI} \end{aligned} \quad (3.8)$$

Las ecuaciones (3.8) se han resumido en el siguiente esquema:



Asumiendo que $T = T_0 = \text{constante}$, el sistema puede resolverse analíticamente. En cuanto a la cantidad de virus, $V = V_I + V_{NI}$, se llega a qué viene dada por:

$$V(t) = \underbrace{V_0 e^{-ct}}_{V_I} + \underbrace{\frac{cV_0}{c-\delta} \left[\frac{c}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right]}_{V_{NI}}. \quad (3.9)$$

Se extrae como conclusión que la cantidad de virus decrece exponencialmente. El cuerpo sería capaz de recuperarse de la infección. En la gráfica siguiente se muestran las predicciones del modelo matemático en las líneas continuas y los datos experimentales de tres pacientes en los asteriscos. Se observa que, aunque en los primeros días no se nota el descenso, conforme pasa el tiempo, la carga viral decrece exponencialmente [3].

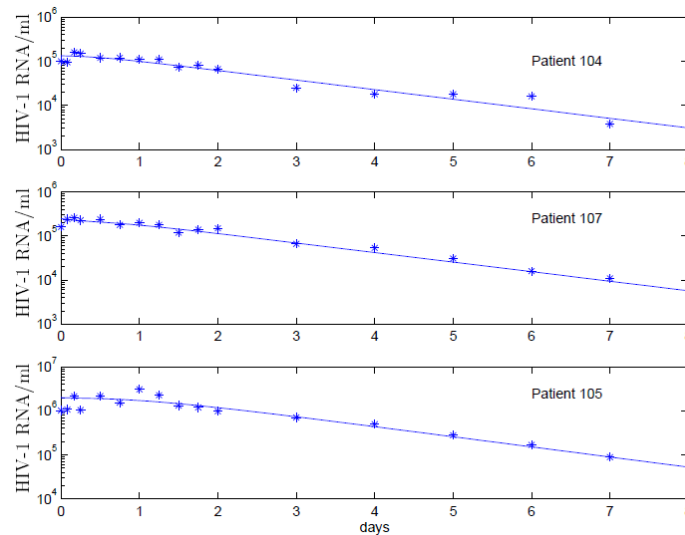


Figura 5.1. Comparativa entre el modelo matemático y datos reales de tres pacientes [3].

Para una inhibición imperfecta, $0 \leq \eta_{PI} < 1$, la resolución del sistema se complica. Si se asume que el número de células T permanece constante $T = T_0$, se concluye que, si la efectividad η_{PI} es mayor que $\frac{c}{NkT_0}$, el virus sería eliminado. Si, por el contrario, $\eta_{PI} < \frac{c}{NkT_0}$, la terapia antiviral no es efectiva y por lo tanto la cantidad de viriones sigue aumentando.

3.3 Resistencia a los fármacos

Que el VIH realice una transcripción inversa para replicarse, proceso propenso a producir errores que convierte su ARN en ADN vírico, así como que en un paciente infectado se produzcan más de 10^{10} viriones al día, aunque algunos sean defectuosos y otros aún siendo infecciosos sean eliminados, son factores responsables de la aparición de resistencias a los fármacos. Utilizando la distribución de Poisson se obtiene [3] que aproximadamente, el 74 % de las células infectadas, llevan genomas no mutados, el 22 % llevan genomas con una sola mutación, el 3,3 % con dos mutaciones y el 0,33 % llevan genomas con tres mutaciones.

En los estudios iniciales con ritonavir [16], los niveles plasmáticos de carga viral disminuyeron aproximadamente en 2 semanas al 1 % del valor que tenían antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor. Sin embargo, estos resultados no se mantuvieron en el tiempo para muchos de los pacientes estudiados donde la carga viral volvió a aumentar. Esto es debido en parte, a las mutaciones de resistencia. Análisis genéticos indicaron que, para el gen de la proteasa, era importante la sustitución de una valina por una alanina en la posición 82 [17]. También se observó que ocurría algo similar en el caso de un inhibidor de la transcriptasa inversa analizando la nevirapina [18].

4. Modelos de Terapia combinada

La información analizada en el apartado anterior nos indica que la terapia con un solo fármaco falla por la resistencia que genera el VIH frente a este. Es necesaria una terapia combinada.

En un ensayo clínico en el que se utilizaba el nelfinavir [19], un inhibidor de proteasa, combinado con AZT y 3TC, dos inhibidores de transcriptasa inversa, se observó una mejora clara en la eliminación de la carga viral, pero también se apreciaron dos fases en el proceso de eliminación: una primera en la que se producía una caída drástica de la carga viral y una segunda donde la carga disminuía más lentamente (ver figura 7.1).

Al disminuir la resistencia a los fármacos por la administración combinada de estos, los investigadores achacaron a una causa biológica la ralentización en la disminución de la carga viral observada en la segunda fase.

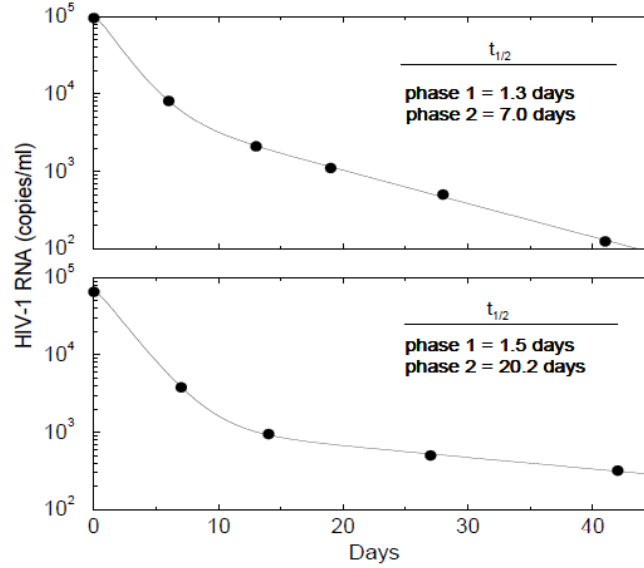


Figura 7.1. Ejemplos en los que se observan dos fases en la disminución de la carga viral [3].

4.1 Modelo básico

Basado en la combinación de los modelos (3.1) – (3.3) de la inhibición de la transcriptasa inversa y el modelo (3.8) para la proteasa, los autores propusieron inicialmente el siguiente modelo básico de terapia combinada:

$$\frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{RT}) kV_I T_0 - \delta T^* \quad (4.1)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI}) N\delta T^* - cV_I \quad (4.2)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI} N\delta T^* - cV_{NI} \quad (4.3)$$

siendo η_{RT} y η_{PI} la efectividad de los inhibidores de transcriptasa inversa y proteasa respetivamente. Este modelo resultó ineficaz por no explicar o reproducir la segunda fase

de la terapia combinada. Ni siquiera en la mejor condición, de inhibición 100 % efectiva de ambos fármacos.

La solución del mismo

$$V = V_I + V_{NI} = V_0 \left(\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{c - \delta} \right)$$

establece un decrecimiento exponencial tanto inicial como prolongado en el tiempo, situación que no se ajusta para explicar la segunda fase propuesta en la que la velocidad es menor.

Este modelo básico debe ser mejorado incorporando factores causantes de la ralentización observada en la segunda fase.

4.2 Modelo celular infectado de larga vida

Aparte de las células T, existen otras células a las que el VIH es capaz de infectar. Entre ellas se encuentran los macrófagos, que son células de gran tamaño localizadas en los tejidos y cuya función es ingerir agentes patógenos para luego presentarle antígenos a las células T. Esta capacidad la pierden al infectarse por VIH. El virus no suele matar a los macrófagos, de ahí el nombre del modelo, los convierte en productores de partículas virales. El modelo que proponen incorpora adicionalmente a las células T y T*, una segunda población de células, M y M* para los macrófagos:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kVT \quad (4.7)$$

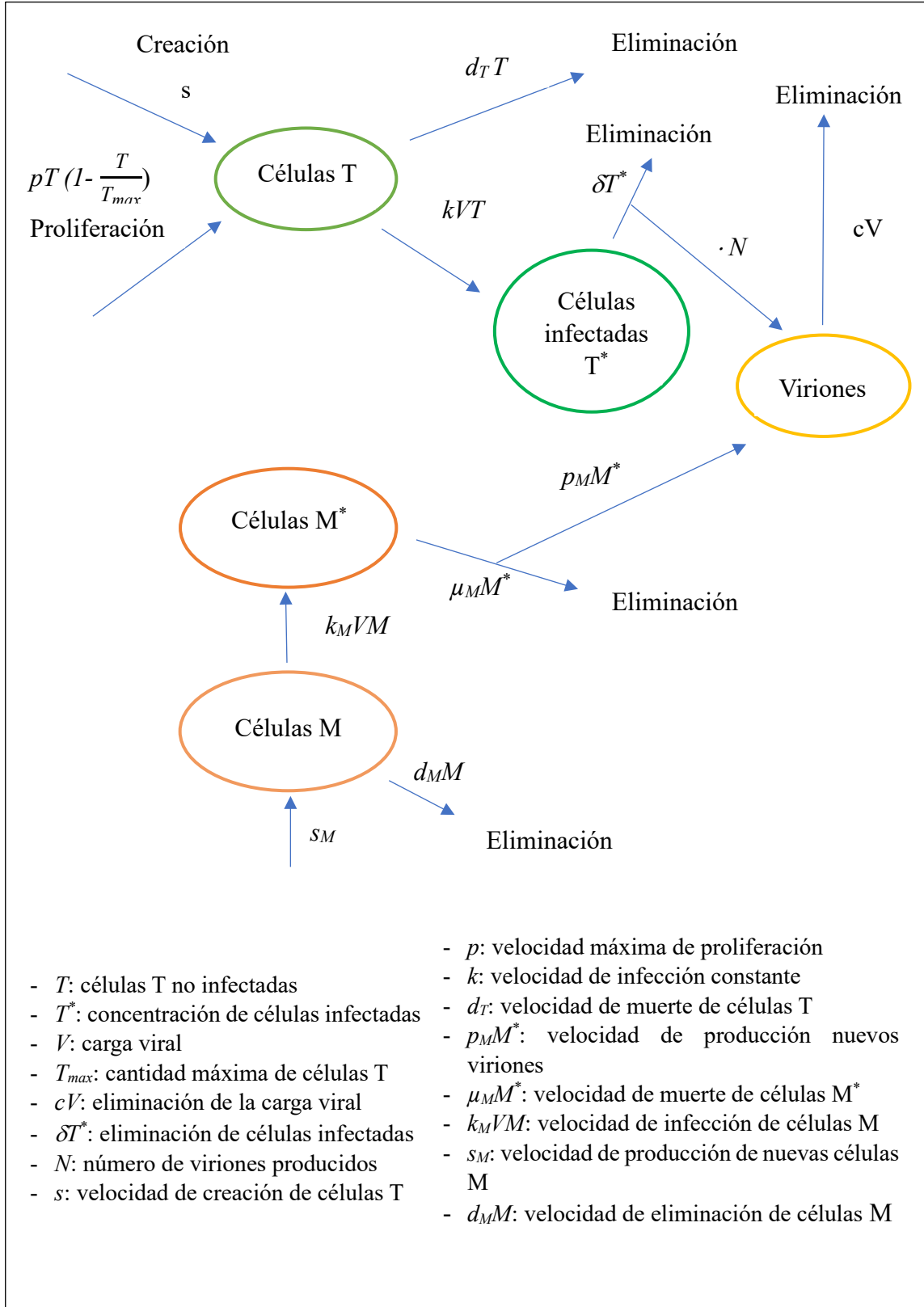
$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \quad (4.8)$$

$$\frac{dM}{dt} = s_M - d_M M - k_M VM \quad (4.9)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_M VM - \mu_M M^* \quad (4.10)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* + p_M M^* - cV \quad (4.11)$$

Ecuaciones que he esquematizado en el siguiente diagrama de compartimentos:



El modelo anterior puede modificarse para incorporar una medida del grado de efectividad. Para el supuesto en el que la efectividad de los inhibidores (transcriptasa inversa y proteasa) sea del 100 %, el sistema modificado puede resolverse analíticamente y obtener que la cantidad total de viriones (infecciosos y no infecciosos) viene dada por:

$$V(t) = V_0 \left(\left(I - \frac{NkT_0}{c - \delta} - \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} \right) e^{-ct} + \frac{NkT_0}{c - \delta} e^{-\delta t} + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} e^{-\mu_M t} \right). \quad (4.12)$$

Valores determinados sobre pacientes [20] de los exponentes de la ecuación anterior fueron $c = 3$, $\delta = 0,59$ y $\mu_M = 0,07$ medidos en días⁻¹.

La ecuación (4.12) nos dice que el decrecimiento del número de viriones es exponencial. Para tiempo pequeño, el decrecimiento es mayor (primera fase) en comparación a cuando el tiempo aumenta donde el decrecimiento se hace menor (segunda fase), por motivo de que el valor μ_M es mucho menor al de c y δ . De tal forma que, el modelo de larga vida reproduce las dos etapas.

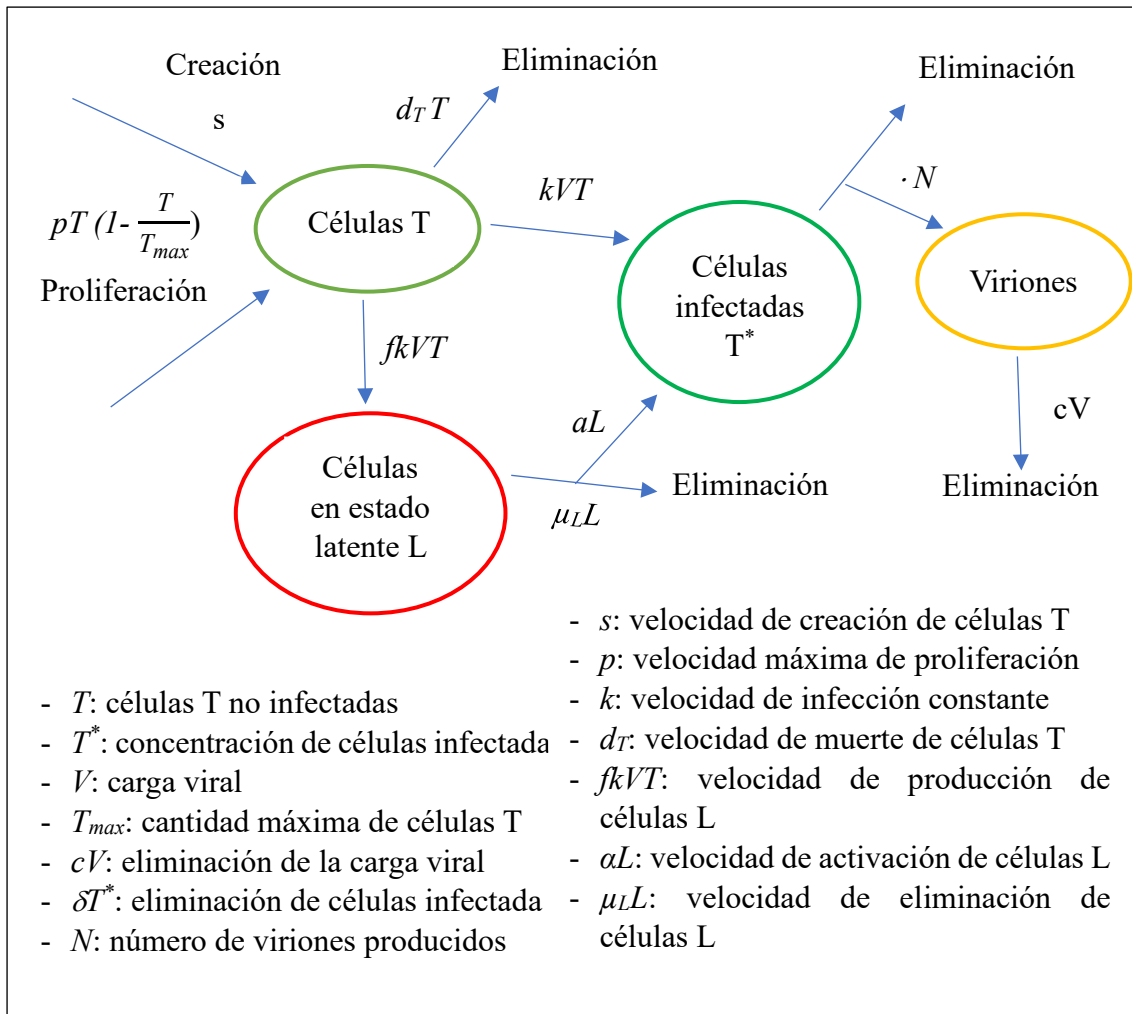
4.3 Modelo de células infectadas en estado latente

Se observó la presencia de células T infectadas es estado de reposo, que contenían un provirus en su interior (ADN viral integrado en el genoma de la célula infectada). Su activación las convierte en células infectadas que producen viriones, sobre las que si pueden actuar los fármacos inhibidores.

El modelo que propusieron fue:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kVT \\ \frac{dT^*}{dt} &= kVT + aL - \delta T^* \\ \frac{dL}{dt} &= f kVT - \mu_L L \\ \frac{dV}{dt} &= N \delta T^* - cV \end{aligned}$$

que esquematizo en forma de diagrama de compartimentos en la figura siguiente:



La solución del sistema de ecuaciones diferenciales propuesto establece que, en un sistema donde la segunda fase de descomposición de la carga viral se deba a la población de células en estado latente, si se produce un aumento en la activación de estas células, se altera el comportamiento de la descomposición. La activación puede ser causada por una infección natural, vacunación o estimulación del sistema inmune con inmunoterapia.

La predicción anterior la observamos en la figura 7.2. Después de una activación, se produce un aumento en la carga viral seguido de una descomposición rápida que provoca la desaparición de la infección. Cuanto mayor sea la estimulación inmunitaria, la eliminación es más rápida.

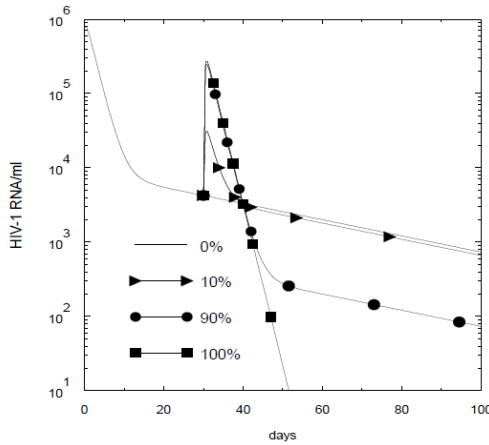


Figura 7.2. Se muestra la predicción de la evolución de la segunda fase para diferentes porcentajes de estimulación de las células en estado latente [3].

4.4 Modelo de larga vida – células en estado latente.

El modelo que se propone, basado en los dos anteriores, tiene en cuenta tanto las células de larga vida (macrófagos) cómo las células en estado latente.

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT + aL - \delta T^*$$

$$\frac{dL}{dt} = f kVT - \mu_L L$$

$$\frac{dM}{dt} = s_M - d_M M - k_M VM$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_M VM - \mu_M M^*$$

$$\frac{dV}{dt} = N \delta T^* + p_M M^* - cV$$

Para una efectividad de los inhibidores de proteasa y transcriptasa inversa del 100 %, el sistema se simplifica y puede resolverse. La principal conclusión que obtuvieron fue que las células de larga vida (macrófagos), eran la fuente principal de carga viral de la segunda fase. Estimaron que se necesitarían entre 2,5 y 3 años para que las células responsables de la segunda fase se descompusieran y la carga viral se acercara a cero. Este periodo de tiempo debe cumplirse, aunque tras unos meses de terapia combinada, la cantidad de RNA viral fuera indetectable.

Estos resultados se presentaron en la XI Conferencia internacional de SIDA realizada en Vancouver en 1996, generando gran esperanza de éxito con la enfermedad.

5. Referencias posteriores a los modelos descritos

He realizado una revisión bibliográfica de artículos de investigación que han utilizado alguno de los modelos matemáticos iniciales aquí descritos para simular la dinámica por la infección del VIH o bien toman ideas de los modelos estudiados y las aplican en otro contexto. Entre ellos destaco los siguientes:

2007	Rong y otros [21] proponen un modelo sobre la resistencia a los tratamientos con base en los modelos de Perelson.
2012	Pilar Ruiz García [9] considera la tasa de infección de nuevos viriones dependiente del tiempo, tasa que Perelson [3] tomaba como constante. Adicionalmente realiza en un único modelo la simulación de las tres etapas generales. La primera etapa a los pocos días de la infección, seguida de la etapa de cuasi-equilibrio donde el virus está controlado por el sistema inmune y la tercera, donde el sistema inmune ya no es capaz de controlar la infección y comienza el sida.
2013	Alan Perelson y Ruy M. Ribeiro [22] hacen una revisión del artículo en el que se basa este TFG [3]. Pasan de considerar una descomposición viral en dos fases a una descomposición multifásica de cuatro fases, con tasas de eliminación más lentas conforme progresa el tratamiento.
2014	La idea básica del modelo de larga vida–células en estado latente se utilizó en [23], para modelar los efectos de una terapia combinada en pacientes con VIH y Hepatitis C.
2015	Se realiza [24] una simplificación de uno de los modelos de Perelson. Se introduce un parámetro umbral y se concluye que, para el control de la enfermedad, este parámetro debe ser inferior a 1.
2020	En [25] se formula y analiza un modelo para la coinfección por los virus VIH y VLTH-1. Aplican la dinámica entre los diferentes estados de células (estado latente, infectada, ...), que usaron Ron y Perelson.

6. Farmacoterapia del VIH

Aparte de los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, vistos en los apartados 3.1 y 3.2 de este TFG, en la actualidad existen:

Inhibidores de la integrasa (II): Este tipo de fármaco bloquea la integrasa, enzima que el VIH emplea para introducir su ADN viral en el ADN de las células T, impidiendo la multiplicación del VIH.

Inhibidores de la entrada, concretamente:

- Inhibidores de la fusión (IF): Este tipo de inhibidor impide la fusión de la membrana de la célula T con la envoltura del VIH, impidiendo que entre en la célula.
- Antagonista de CCR5: Evitan que el VIH entre al interior de las células T bloqueando el correceptor CCR5.

7. Conclusiones

Los modelos matemáticos estudiados son de gran importancia para conocer la dinámica de la infección por VIH. Explican la evolución de la enfermedad usando datos iniciales experimentales. Incluso en situaciones donde es difícil obtener datos de pacientes, con los parámetros adecuados, pueden simular el comportamiento de la infección.

Inicialmente los modelos de terapia simple apuntaban a una disminución rápida en la carga viral, sin embargo, la carga volvía a aumentar pasado un tiempo, debido entre otras razones a las mutaciones de resistencia del virus. Por eso se optó por una terapia combinada. Para estudiarla desde el punto de vista matemático se crearon nuevos modelos, donde se corroboró una mayor eficacia. Además observaron dos fases en la eliminación de la carga viral, una primera fase rápida y una segunda más lenta. Se determinó que la segunda fase venía motivada por la existencia de otras células infectadas que generaban nuevos viriones, las cuáles, no se habían tenido en cuenta (macrófagos y células en estado latente). Se desarrollaron modelos que contemplaban este tipo de células y se llegó a la conclusión de que la disminución en la velocidad de la segunda fase en su mayoría era producida por los viriones generados por macrófagos infectados.

Los modelos matemáticos estudiados son clásicos ya que no contemplan las nuevas terapias que han ido surgiendo, pero, a pesar de ello, muchas de las ideas que emplearon para su construcción se han seguido usando en los últimos años lo que resalta la importancia y valor de las mismas.

Queda de manifiesto que los modelos matemáticos son una herramienta más de ayuda para comprender y predecir el comportamiento de la enfermedad.

8. Bibliografía

1. Kermack WO, Mckendrick AG. A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 1927; 115 (772):700-721. DOI: 10.1098/rspa.1927.0118
2. Hill AL. Mathematical Models of HIV Latency. Curr Top Microbiol Immunol. 2018; 417:131-156. DOI: 10.1007/82_2017_77
3. Perelson AS, Nelson PW. Mathematical Analysis of HIV-I. Dynamics in Vivo, SIAM Review. 1999; 41(1):3-44. DOI:10.1137/S0036144598335107
4. VIH/sida - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [Consultada 18 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524>
5. Acerca del VIH/SIDA – Información básica VIH – Sida [Internet]. CDC. [Consultada 18 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/whatishiv.html>
6. Las fases de la infección por el VIH [Internet]. National Institutes of Health. [Consultada 21 Octubre 2022]. Disponible en: [Las fases de la infección por el VIH | NIH](#)
7. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011; 29(1):58–65. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.10.001

8. Organización mundial de la salud - Infección por VIH [Internet]. [Consultada 21 Octubre 2022]. Disponible en: [Infección por el VIH \(who.int\)](#)
9. Ruiz García, P. Análisis de estabilidad y parametrización de modelos infección por VIH. Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2012.
10. Onusida. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de Sida. Hoja Informativa [Internet]. 2021;7. Disponible en: [Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida | ONUSIDA \(unaids.org\)](#)
11. Onusida [Internet]. [Consultada 21 Octubre 2022]. Disponible en: [ONUSIDA \(unaids.org\)](#)
12. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2021: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid; 2022. Disponible en: [Informe VIH SIDA 2022 CCAA.pdf \(sanidad.gob.es\)](#)
13. Dirección General de Salud Pública: Servicio de Epidemiología y Prevención. Boletín Epidemiológico sobre VIH, nº 11. Servicio Canario de salud. [Internet]. 2021. Disponible en: [S I D A \(gobiernodecanarias.org\)](#)
14. Sistema de algebra computacional Maxima. Disponible en: [wxMaxima \(wxmaxima-developers.github.io\)](#)
15. Gómez Rubio V, López Cano E. Ecuaciones diferenciales. Teoría y problemas resueltos de matemática aplicada y estadística para Farmacia. Paraninfo. 2017.

16. Ho DD, Newmann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 Lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*.1995; 373: 123-126. DOI:10.1038/373123a0
17. Eastman PS, Mittler JE, Kelso R, Gee C, Boyer E, Kolberg J, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 asociated with loss of suppression of plasma viral RNA levels in subjects treated with ritonavir (norvir) monotherapy. *J. Virology*.1998;72: 5154-5164. DOI: 10.1128/jvi.72.6.5154-5164.1998
18. Havlir DV, Eastman S, Gamst A, Richman DD. Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: Kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patiens. *J.Virol.* 1996; 70; 7894-7899. DOI:10.1128/jvi.70.11.7894-7899.1996
19. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Versanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997; 387: 188-191. DOI:10.1038/387188a0
20. Perelson AS, Neuman AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span and Viral Generation Time. *Science*. 1996; 271:1582-1586. DOI: 10.1126/science.271.5255.1582
21. Rong L, Gilchrist MA, Feng Z, Perelson AS. Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance: trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility. *J. Theoret. Biol.* 247. 2007; 804-818. DOI:10.1186/1741-7007-11-96
22. Perelson AS, Ribeiro RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biol.* 2013; 11(1):1–10. DOI:10.1186/1741-7007-11-96

23. Sherman KE, Guedj J, Shata MT, Blackard JT, Rouster SD, Castro M, et al. Infectious disease: Modulation of HCV replication after combination antiretroviral therapy in HCV/HIV co-infected patients. *Sci Transl Med.* 2014;6(246): número de artículo 246ra98. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008195

24. Ramírez JA, Cano MV, Estrada JL, De León CV. Un modelo matemático para el VIH / SIDA. *Journal of Basic Sciences.* 2015; Vol. 1 (3), septiembre - diciembre 2015; 1-18. DOI:10.19136/jobs.a1n3.1324

25. Elaiw AM, AlShamrani NH, Hobiny AD. Mathematical modeling of HIV/HTLV co-infection with CTL-mediated immunity. *AIMS Mathematics.* 2020; 6(2): 1634-1676. DOI: 10.3934/math.2021098