



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Posgrado en Ciencias Físicas
Maestría en Física (Física Médica)

MODELO MATEMÁTICO DEL DESARROLLO DE FIBROSIS EN EL TEJIDO LINFÁTICO Y EL ADVENIMIENTO DEL SIDA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestro en Ciencias (Física Médica)

PRESENTA:
Miguel Ángel Alcántara Rodríguez

TUTOR PRINCIPAL
Dr. Carlos Villarreal Luján
Instituto de Física, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte
Instituto de Física, UNAM
Dra. María Eugenia Gonsebath Bonaparte.
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Dra. Leonor Huerta Hernández
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., enero del 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tabla de contenido

Resumen.....	v
Introducción.....	1
1 Aspectos biológicos a considerar en el modelo matemático.....	5
1.1 Descripción general de la infección por VIH.....	5
1.1.1 Células susceptibles de ser infectadas por el VIH.....	7
1.2 Evolución temporal de la infección por VIH.....	9
1.3 Fibrosis en el TL y su relación con la infección por VIH.....	12
2 Modelado de la dinámica viral en el organismo.....	15
2.1 Modelo compartimental para la concentración del VIH en el sistema.....	15
2.2 Solución analítica de la carga viral bajo terapia antirretrovírica altamente efectiva.....	21
2.2.1 Determinación de los valores de los parámetros.....	25
2.3 Comparación con las observaciones.....	28
2.4 Análisis de los primeros días después de la terapia antirretrovírica. (Incremento inicial de la carga viral).....	31
3 Modelo completo de la dinámica de la infección. Células susceptibles y fibrosis en el tejido linfático.....	41
3.1 Modelado de las células susceptibles de ser infectadas (T_i).....	41
3.1.1 Determinación de las poblaciones T_i	44
3.1.2 Modelado del efecto de la fibrosis en la dinámica de las células susceptibles de ser infectadas.....	46
3.2 Solución numérica.....	48
3.2.1 Determinación de los parámetros referentes a las células sanas.....	48
3.3 Resultados.....	51
3.3.1 Dinámica de la infección bajo terapia antirretroviral altamente efectiva administrada en la etapa presintomática.....	52
3.3.2 Dinámica del desarrollo de la infección por VIH.....	57

3.3.3	Reconstrucción en las poblaciones de Linfocitos TCD4 después del tratamiento con terapia antirretrovírica TARc	66
3.4	Software de simulación	67
	Discusión y conclusiones	71
	Apéndice A	75
	Apéndice B.....	76
	Apéndice C.....	79
	Referencias y bibliografía	83
	Tabla de figuras.....	87

Resumen

En el presente trabajo se desarrolla un modelo compartimental de la dinámica de las poblaciones de células susceptibles de ser infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH, así como del propio virus. Tiene como objetivo específico describir el tiempo en que la infección tarda en evolucionar hasta la etapa en donde se presenta el SIDA.

El modelo desarrollado bajo la hipótesis de que la fibrosis en el sistema linfático interviene de forma fundamental en el agotamiento de los Linfocitos TCD4 Naïve, reproduce con éxito las tres etapas de evolución de la infección. Se determinó un rango de tiempo de 2200-3600 días posteriores a la infección primaria dentro del cual se alcanzan niveles de concentración de células TCD4 consistentes con el SIDA, bajo elecciones adecuadas de las tasas de producción de colágeno en la red fibroblástica de los órganos linfoides secundarios (α), tasa de proliferación de los linfocitos TCD4 y la tasa de infección de células susceptibles.

Además, se obtuvieron dinámicas de la carga viral adaptando los parámetros del modelo a mediciones directas en personas, observándose las fases de decaimiento esperadas bajo terapia antirretroviral combinada (TARc), y reproduciendo resultados específicos disponibles en la literatura. Mediante los resultados obtenidos de la carga viral residual después de un tratamiento prolongado, se logró concordar con la hipótesis de que las células foliculares dendríticas son responsables de este nivel crónico de virus detectable en personas bajo tratamiento antirretroviral.

Como resultados secundarios, se presentan expresiones matemáticas para el análisis de la dinámica inicial de la carga viral después de un tratamiento con terapia antirretroviral combinada, consistentes con el incremento inicial de la carga viral observado. También se obtuvieron resultados que relacionan entre sí a las fracciones relativas de producción de virus por cada tipo de célula infectada y su tasa de mortalidad, así como la tasa de desaparición del virus con parámetros directamente medibles bajo el tratamiento con terapia TARc.

Finalmente se desarrolló un software de simulación que permite la aplicación del modelo para ser usado en el estudio de la dinámica infecciosa sin recurrir a las ecuaciones diferenciales que constituyen el modelo, teniendo facilidad de modificar y adaptar todos los parámetros involucrados de acuerdo con el análisis que se pretenda realizar. El programa ejecutable con el modelo se encuentra disponible en los anexos de la versión digital de este trabajo.

Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es un conjunto de síntomas que se presentan en la etapa final del desarrollo de la infección por el virus de inmunodeficiencia Humana (VIH), y que concluye en la muerte de la persona contagiada. Esta condición se caracteriza por atacar y reducir el número de Linfocitos TCD4, células responsables de coordinar y dirigir la respuesta inmunológica contra agentes patógenos, por lo que, la muerte asociada a esta condición generalmente se da por la aparición de enfermedades oportunistas ante la imposibilidad de combatirlas por parte del organismo. Los primeros síntomas que se presentan en una persona que ha adquirido el virus suelen ser confundidos con otras enfermedades, tales como la gripe. Los síntomas desaparecen después de unos meses dando paso a una etapa de latencia clínica asintomática o de equilibrio; por esta razón las personas con VIH suelen ignorarlo hasta que se practican pruebas clínicas. La existencia de una etapa de equilibrio en la evolución de la infección es fundamental para el trabajo aquí presentado.

Según datos del programa del ONUSIDA [1] hasta el año 2017 se estima que a nivel mundial 36.9 millones de personas vivían con VIH, de las cuales solamente cerca de 21,7 millones tenían acceso a la terapia antirretroviral, con alrededor de 1.8 millones de nuevas infecciones en ese año. Aunque el número de nuevas infecciones sigue una tendencia a la baja, el número de muertes relacionadas al VIH fue de alrededor de 940 000 en todo el mundo. A nivel regional, en América Latina las estimaciones son de 1.8 millones de personas infectadas de las cuales 1.1 millones cuentan con terapia antirretrovírica, registrándose 37 000 muertes relacionadas con el VIH-1, que es la forma trópica de este virus más abundante en esta región. En adelante cuando se mencione VIH nos referiremos al VIH-1. Debido a su actual presencia en todo el mundo, el estudio de esta enfermedad sigue constituye campo activo de investigación, tanto clínica, como teórica.

Los estudios teóricos respecto a esta enfermedad se enfocan en analizar la dinámica de la infección con modelos matemáticos que permiten determinar, mediante el ajuste del modelo a las observaciones clínicas o experimentales, diferentes aspectos de interés, tales como los tipos de células infectadas y la producción/replicación de virus, así como las características propias del virus tales como tiempo de vida y las características infecciosas [2, 3, 4, 5, 6]. Los modelos más complejos pueden incluir la respuesta propia del organismo estudiando la evolución de los anticuerpos entre otros parámetros [7].

Estos modelos matemáticos están formados por ecuaciones diferenciales para las tasas de cambio de las variables y las características que se pretenden estudiar, determinadas a partir de información

y hechos biológicos. Generalmente la forma de resolver estas ecuaciones está influida por la etapa de la infección que se pretende estudiar, principalmente a corto o mediano plazo.

En el presente trabajo se construye un modelo matemático para la dinámica completa de la evolución de la infección por el VIH, teniendo como objetivo describir el advenimiento de la etapa del SIDA. Es decir, determinar el tiempo que tarda en presentarse este síndrome después de haberse adquirido la infección, mediante la elección del valor de parámetros incluidos en el modelo. Uno de los parámetros fundamentales para lograr esta predicción es la tasa de fibrosis en el tejido linfático; el fenómeno de fibrosis se introduce a través de una hipótesis relacionada con los Linfocitos TCD4 en la que la fibrosis provoca su agotamiento o disminución en el organismo. En el transcurso de la construcción del modelo se presentan resultados secundarios que permiten relacionar aspectos de la infección observados en estudios clínicos con las variables y parámetros involucrados en el modelado. En la literatura se pueden encontrar diversos modelos de la dinámica de la infección a corto y largo plazo, sin embargo, no se tiene conocimiento de un modelo que incluya el efecto de la fibrosis en el tejido linfático.

El trabajo presentado a continuación está organizado en tres bloques principales, en el primero se presentan los aspectos biológicos considerados relevantes para modelar la dinámica, los cuales son resultado de investigación bibliográfica, sin embargo, no se abordan aspectos más específicos de la fisiología del sistema inmune humano, al considerar que con los aspectos generales se logra el objetivo planteado.

Un aspecto importante a considerar en esta etapa del trabajo es el de reservorio de virus. De acuerdo con el concepto, un reservorio lo constituyen células que han sido infectadas por el VIH pero que no transcriben el genoma viral y, por lo tanto, no son fuente de producción de virus en el organismo. Sin embargo, la transcripción puede activarse en el transcurso del tiempo de vida de estas células, principalmente los Linfocitos T CD4 de memoria [8] que no han sido activados por el patógeno afín a estas. Entonces un reservorio constituye una fuente de virus en potencia.

De la mano del concepto de reservorio está el de nicho o depósito, células capaces de almacenar íntegramente el virus sin que este las infecte e integre su material genético pueden constituir un depósito. Cuando estas células son capaces de liberar al medio extracelular el virus retenido en su interior, se convierten en una fuente de virus en el organismo. Las células foliculares dendríticas, ubicadas en los órganos linfoides secundarios forman uno de estos depósitos de virus [9].

Los reservorios y nichos son responsables de mantener niveles de virus circulante detectable aún con la aplicación de tratamientos antivirales contra la infección por VIH. En este estado de tratamiento

prolongado típico, se han detectado variantes genómicas del VIH que no son compatibles con reservorios constituidos por linfocitos T, ya que no solamente están presentes mutaciones propias de un proceso replicativo tardío que se da en estas células al transcribir la información genética viral. También se detectan variantes propias del proceso de infección inicial, compatibles con la liberación de virus almacenado en un depósito como lo pueden ser las células foliculares dendríticas, y que no se detectan comúnmente en las células T circulantes [10].

En este trabajo se consideran tanto los reservorios formados por células T latentes (que no transcriben el genoma y replican al virus) como el depósito formado por las células foliculares dendríticas, reproduciendo la carga viral residual detectable bajo el supuesto de un tratamiento con terapia antiviral 100% efectiva en inhibir la infección de nuevas células.

En el segundo bloque se plantea un modelo preliminar con el objetivo de verificar si la forma de abordar el problema conduce a una descripción apegada a la realidad mediante la reproducción de observaciones documentadas. Además, se determinaron cuáles eran los parámetros fundamentales para la obtención de los resultados. Para esto se resolvieron tanto de forma analítica como aproximada las ecuaciones planteadas hasta ese punto.

El tercer bloque constituye la conclusión del modelo completo, incorporando todas las variables necesarias, y se establece el método numérico para resolver el sistema de ecuaciones. Un programa de cómputo para la solución numérica se desarrolló dentro de este trabajo, con la finalidad de que sirva como módulo de cálculo en un software de simulación de la dinámica modelada. Este último permitirá que el modelo pueda ser usado en el estudio de esta enfermedad sin la necesidad de recurrir directamente a las ecuaciones diferenciales que lo constituyen. De esta forma, el modelo desarrollado puede llegar a profesionales interesados en las características de la dinámica infecciosa del VIH y/o para investigar relaciones de los parámetros involucrados que resulten de interés. El programa ejecutable en un ambiente de ventanas está disponible en los anexos de esta tesis.

1 Aspectos biológicos a considerar en el modelo matemático.

1.1 Descripción general de la infección por VIH

El VIH pertenece al grupo de los retrovirus, su material genético está constituido por dos cadenas de ARN. Junto con el ARN se encuentran encapsuladas, por una primer membrana denominada cápside, diferentes proteínas propias de este virus que son necesarias para su replicación, la retrotranscriptasa (o transcriptasa inversa), proteasa e integrasa. En una segunda membrana lipídica (bicapa) se encuentran integradas glucoproteínas (gp) que también son propias del virus, entre ellas la gp120 y la gp41. Estas proteínas víricas tienen funciones enzimáticas y de señalización, las cuales intervienen en el ciclo de infección y replicación del virus. En la Figura 1.1 se muestra una representación de la estructura del virus.

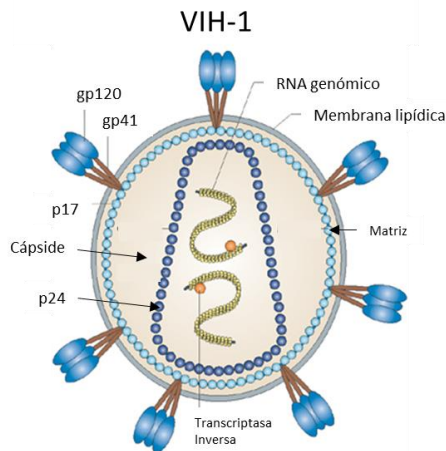


Figura 1.1. Representación de la estructura del virus VIH-1. Figura modificada de (Esstes et al. ,2009)

La gp41 se encuentra integrada en la membrana lipídica del virus formando un complejo junto con la gp120, ésta última se expresa al exterior de la membrana. Éste complejo al entrar en contacto con

receptores¹ afines, expresados en la membrana de cierto tipo de células susceptibles de ser infectadas por el VIH, permite la fusión de la membrana del virus y la célula anfitriona; de esta forma el material genético y las demás proteínas víricas ingresan al citoplasma [11, 12].

Dejando de lado los procesos precedentes, la retrotranscriptasa tiene el papel de transcribir el ARN viral en ADN viral, cabe mencionar que el sentido de esta transcripción de información genética da el nombre a la retrotranscriptasa, ya que las transcriptasas realizan la transcripción de ADN a ARN.

Una vez que el material genético es transcrito, la integrasa incorpora el ADN viral al genoma de la célula anfitriona, de esta forma los genes del VIH que codifican para las diferentes proteínas víricas pueden ser transcritos a mARN² para producirlas en los ribosomas de esta célula. Entonces, junto con el ARN propio de la célula, se comienzan a formar viriones que son conducidos hacia la membrana de la célula para tomar parte de ella y salir al medio extracelular, en donde se reinicia el proceso infeccioso. Si la célula anfitriona no tiene activado el factor de transcripción para estos genes, se dice que queda infectada en estado latente, en cambio una célula que transcribe estos genes esta productivamente infectada [9, 11]. Esta definición es ambigua en el sentido de que en algunas células la transcripción, y por lo tanto la producción de nuevos virus, es considerablemente lenta, dando lugar a que no se les considere productivamente infectadas. Este es un punto clave que considerar al modelar el proceso de producción de virus. En la formación de los viriones entra en juego otra de las principales proteínas víricas, la proteasa, que es encargada de dividir las grandes cadenas de aminoácidos sintetizadas a partir del mARN viral.

Como se ha explicado, cada una de estas proteínas juega un papel fundamental en el proceso de infección de una célula por el VIH. Con base en esto se han desarrollado diferentes fármacos que interfieren o anulan la función de estas proteínas víricas en el proceso de infección y replicación.

Los inhibidores de fusión intervienen en el proceso de adhesión entre la gp120 y los receptores afines y/o bloqueando los cambios conformacionales de estas proteínas que derivan en la fusión de las membranas. Los inhibidores o análogos de la retrotranscriptasa intervienen en el proceso de transcripción del ARN vírico que ingresa a las células y por lo tanto también en la integración a su genoma, además los inhibidores de integrasa intervienen directamente en la incorporación del ADN viral. Estos tipos de fármacos impiden la infección de las células susceptibles o ralentizan la tasa de infección de células en el organismo.

Los inhibidores de proteasa intervienen en el proceso de creación de los viriones, de forma que al salir al medio extracelular no tienen la capacidad de infectar nuevas células, por lo que el ritmo de

¹ Los receptores también son complejos de glucoproteínas.

² ARN mensajero.

producción de virus en el organismo decrece a medida que las células infectadas y productoras de virus infeccioso mueren.

Las terapias antirretrovíricas a las que se someten las personas contagiadas de VIH, en general son combinaciones de estos tipos de fármacos. La eficacia de estas terapias es tan alta que resultan en la anulación completa de la tasa de infección de células susceptibles en el organismo. Estas terapias son conocidas por las siglas TARc (Terapia Antirretroviral Combinada), en sustitución de la primera denominación HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) que se puede encontrar en la literatura.

1.1.1 Células susceptibles de ser infectadas por el VIH

La glucoproteína gp120 tiene afinidad por el receptor CD4, de forma que en células que expresen en su membrana dicha proteína, el virus se puede adherir a ellas y provocar los cambios conformacionales en la gp120 que permiten el contacto del gp41 con un receptor de quimiocina, preponderantemente el CCR5. De esta forma, se produce la fusión de las membranas y la entrada del material genético junto con las demás proteínas víricas al interior de la célula. De forma que la presencia de los receptores CD4 y CCR5 en la membrana celular son necesarios para que una célula sea susceptible de ser infectada por el VIH. Entonces, la probabilidad de infección depende de la densidad con la que estos receptores están expresados en la membrana. Los linfocitos TCD4 cumplen con estas dos condiciones [13], y son el tipo preponderante de células susceptibles a este virus.

Los linfocitos T son producidos en el timo¹ por células troncales que migran desde la médula, es decir, resultado de la hematopoyesis [13]. Dependiendo del tipo de receptores que expresen en su membrana al madurar, los linfocitos se dividen en dos grupos los TCD4 y los TCD8. Estas células maduras migran a los órganos linfoides secundarios, principalmente los nódulos linfáticos y las placas de Peyer que se ubican en el intestino, entre otros. Particularmente los TCD4 son responsables de dirigir la respuesta inmune del organismo ante la presencia de agentes patógenos [14]. Estos agentes son fagocitados por células especializadas llamadas células presentadoras de antígeno, que tiene la función de eliminar células (o virus) que expresen determinados receptores o señalizadores. Posteriormente dentro de estas células los patógenos son degradados, y sus proteínas constitutivas son divididas en péptidos². Éstos péptidos unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHCI o II) [15, 16] son expresados en la membrana, de forma que un TCD4 que reconoce el péptido y al

¹ El timo es un órgano linfoide que junto con la medula ósea forman el tejido linfoide primario

² Cadenas de aminoácidos de menor tamaño/longitud que una proteína.

tipo de MHC específico presentado por el macrófago, desencadena una serie de señalizaciones o acciones que constituyen parte de la respuesta inmune contra un patógeno.

Los linfocitos TCD4 que han migrado a los órganos linfoides secundarios se dividen en dos grupos generales, los TCD4 Naïve y los TCD4 de memoria. Los Naïve constituyen la primera etapa en la generación de memoria inmunológica. Estos linfocitos al entrar en contacto con una célula presentadora de antígeno, producen una división celular dando como resultado un TCD4 Naïve y un TCD4 de memoria que presenta cambios fenotípicos, respecto al Naïve [17], mediante una diferenciación de éstas últimas células.

Existen diferentes teorías acerca del desarrollo en la diferenciación de los TCD4 Naïve (N). En ellas se describen los tipos de TCD4 de memoria, que son; de memoria central (CM), efectores de memoria (EM) y efectores totalmente diferenciados. En ocasiones se incluye una etapa de diferenciación denominada troncal de memoria (SM), constituyendo el primer paso en la diferenciación y de donde se derivan los demás, sin embargo, la secuencia precisa de eventos aún es tema de discusión [17].

Los linfocitos TCD4 de memoria efectores se subdividen a su vez en grupos funcionales dependiendo de los receptores y quimiocinas que expresen derivados del cambio fenotípico. Entre estos grupos se encuentran los linfocitos colaboradores denotados por Th que dirigen la respuesta inmune, mediante la secreción de quimiocinas o la generación de anticuerpos¹. Un subgrupo de Th, especial interés para desarrollar el modelo planteado en este trabajo son los linfocitos Treg, que forman parte de la respuesta inmune reguladora. Estos últimos son responsables de inhibir la hiperactividad inmunológica ante la presencia de un agente patógeno que se da principal y mayoritariamente en el tejido linfoide secundario.

Una vez parcialmente diferenciados, los Linfocitos TCD4 de memoria se mantienen por proliferación en régimen homeostático, de esta forma la memoria inmunológica para un agente específico se puede mantener por décadas aún sin la estimulación directa que provoca su presencia en el organismo. Esta proliferación es importante en los tejidos en donde no hay presencia abundante de células presentadoras de antígeno.

Hasta este punto se han mencionado tres grupos de células linfáticas que se incluirán en el modelo matemático de la infección, las *N* y *CM* y *EM*. En este último grupo se incluye a los TCD4 totalmente

¹ Proteínas que se adhieren a determinadas partes de un patógeno dependiendo del péptido para el cual son afines, bloqueando los receptores a los que son afines.

diferenciados. A pesar de que se considera¹ que las N no se infectan por el VIH, se deben incluir en el modelado ya que son la fuente de producción por diferenciación de los grupos CM y EM cuyos cambios fenotípicos los hacen susceptibles de ser infectados por el VIH.

Otro tipo de células que cumplen con expresar los receptores necesarios para ser susceptibles, y que por lo tanto se tiene que considerar en el modelo de la infección son los Macrófagos/Monocitos [7]. Estas células cumplen la función de fagocitar patógenos y son un tipo de célula presentadora de antígeno. En este modelo se considera que son producidos en un órgano fuente y que la población de este tipo se mantiene también por proliferación homeostática.

Otro aspecto importante que considerar para poder modelar la infección por el VIH es su desarrollo, específicamente porque se tiene el objetivo reproducir la última etapa, que es la aparición del SIDA.

1.2 Evolución temporal de la infección por VIH

La evolución temporal de la infección por VIH se divide en tres etapas bien documentadas [9], en la Figura 1.2 se muestra un esquema de estas etapas. La primera es la etapa aguda, caracterizada por un decremento en la cuenta de Linfocitos T CD4 y un incremento en la carga viral en sangre; esta etapa es de corta duración (~ 12 semanas) y se caracteriza por la diseminación del VIH en los órganos del sistema linfático.

La segunda etapa se caracteriza por un cuasi equilibrio (estado estacionario²) de la carga viral a niveles menores que en la etapa aguda y una recuperación de las cuentas de células T CD4, pero manteniéndose por debajo de las registradas antes de la infección. Esta etapa es asintomática y puede durar hasta 10 años, por esta razón se denomina como crónica o de latencia clínica. Cuando se rompe el equilibrio en la carga viral, incrementándose, y la cuenta de linfocitos disminuye por debajo de 200 células por cada μl (1 mm^3) de sangre, se llega a la etapa del SIDA, en la cual las infecciones y/o enfermedades oportunistas provocan la muerte de la persona.

Como se mencionó con anterioridad, el tratamiento proporcionado a las personas con VIH consiste en un coctel de fármacos capaces de evitar la infección de las células T CD4, inhibir la replicación del virus en las células infectadas o evitar la maduración del virus volviéndolo no infeccioso, resultando en una disminución de la carga viral y la recuperación de las cuentas de linfocitos; sin

¹ Se considera que no tienen los receptores de quimiocina necesario para la fusión con el virus

² Se refiere a una variación lo suficientemente lenta en las cantidades de virus como para considerar nula su tasa de cambio temporal.

embargo, se observa que esta recuperación es incompleta, es decir, no se recuperan los niveles previos a la infección.

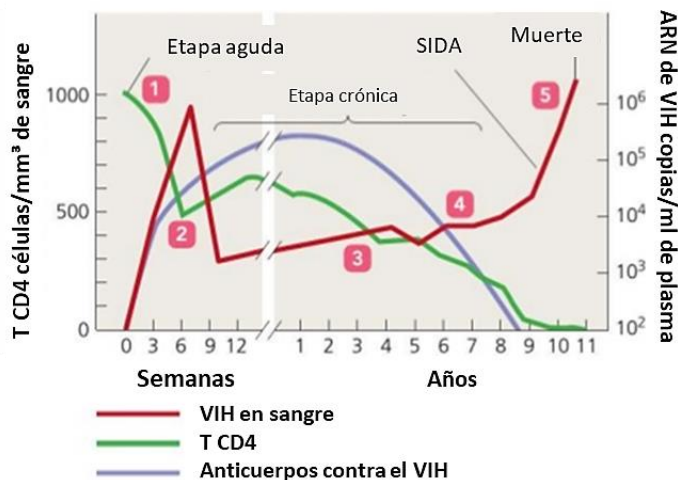


Figura 1.2 Figura modificada de Microbiology with Diseases by Body System (R.W. Bauman 4° ed.) Se muestra una ilustración de la evolución temporal típica de la infección por VIH, se identifican tres etapas, la aguda de alrededor de 12 semanas de duración, seguida de una etapa de latencia clínica que puede durar hasta 8 años (etapa crónica o asintomática); después de este periodo sigue la aparición del SIDA.

Se han realizado diferentes estudios de la dinámica propia de la infección por VIH, principalmente en el comportamiento de la carga viral cuando los pacientes en la etapa crónica de la enfermedad son sometidos a terapia antirretrovírica, bajo estas condiciones los estudios muestran un decremento fraccionado en la carga viral identificándose cuatro fases o periodos de decaimiento (Figura 1.3). Estas fases son asociadas a los diferentes tipos de linfocitos CD4 y Macrófagos infectados, a la liberación de virus de nichos/depósitos naturales y a las células infectadas en forma latente [3].

El principal nicho o depósito de VIH lo constituyen las Células Foliculares Dendríticas FDC [9, 18] existentes en órganos linfoides secundarios (nódulos linfáticos y el bazo), este nicho es el que se tomará en cuenta dentro del modelo propuesto en este trabajo. Estas son un tipo especial de células presentadoras de antígeno, el virus es fagocitado en endosomas que lo mantienen almacenado en el interior de la célula sin que su material genético sea integrado al genoma de la célula, por lo que esta última no se infecta y no es una fuente de replicación y liberación del virus. Si embargo el virus puede ser expresado íntegramente en la membrana celular, o liberado al medio extracelular manteniendo su capacidad infecciosa [19] contribuyendo de esta forma a la persistencia de la viremia en el organismo aún con la aplicación de terapia antirretroviral.

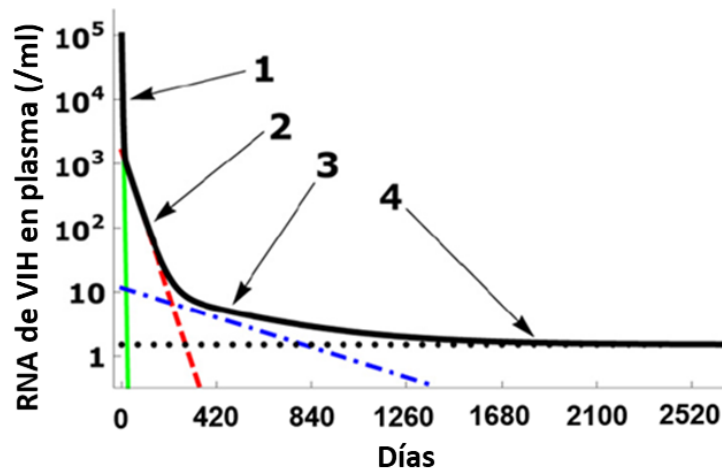


Figura 1.3. Imagen modificada de [18]. Se muestran las cuatro fases de decaimiento de la carga viral en sangre típicamente observadas después del inicio de una terapia antirretrovírica TARC, durante la etapa presintomática del desarrollo de la infección.

Además, no se considera explícitamente una población de células latentemente infectadas, es decir, como se mencionó en la sección anterior, existe una población de células que producen cantidades ínfimas de virus. Sin embargo, en este trabajo se considerará una población heterogénea que incluye a las células infectadas que no transcriben la información genética del virus. Sin embargo, se considerará, que el factor de transcripción puede activarse en el transcurso del ciclo de vida de cada célula. Esto provoca que en el modelo la población en general se caracterice por una producción promedio de virus. Sin embargo, la magnitud de virus producida será menor que la correspondiente a la población de células que se denomina comúnmente como productivamente infectadas.

Por otra parte, mediante el ajuste de modelos matemáticos de la dinámica infecciosa a las mediciones de la carga viral, se han logrado determinar diferentes parámetros relacionados tanto a las células infectadas como al propio virus [3, 4, 20]. Tal es el caso de los tiempos de vida entre otros, así como la identificación de las células asociadas a cada fase del decaimiento, entre otros. Los modelos matemáticos desarrollados para esta infección consisten en sistemas de ecuaciones diferenciales acopladas para las tasas de cambio temporales del número de virus, células productivamente infectadas y células sanas susceptibles a ser infectadas. Cada modelo se diferencia con base en la etapa de la infección que se quiere estudiar.

El modelo desarrollado en este trabajo se enfoca en reproducir las tres etapas observadas en el desarrollo de la infección, especialmente en el inicio de la tercera que corresponde al inicio del SIDA, resultando diferente en este aspecto a los modelos mencionados. La existencia de un estado de

equilibrio en la cantidad de virus, así como las mediciones de carga viral a personas a las que se les administra terapia antirretroviral, han permitido apegar el modelo de la dinámica de la infección a la realidad, mediante el ajuste de los resultados a las observaciones.

Por otra parte, se ha sugerido que el decremento de las cuentas de linfocitos CD4 se debe tanto a la muerte celular directa como a los mecanismos indirectos relacionados con la activación inmune. Sin embargo, investigaciones han encontrado una correlación entre este decremento y la formación de fibrosis en las redes fibroblásticas dentro de los órganos linfoides secundarios [21].

1.3 Fibrosis en el TL y su relación con la infección por VIH

Dentro los órganos linfoides secundarios, como los nódulos linfáticos, existen zonas específicas en donde se concentran los diferentes tipos de células involucradas en la respuesta inmune del organismo [22, 23, 24]. Entre éstas se encuentra la zona T, en donde se desplazan los linfocitos TCD4. La migración de estas células es propiciada por la secreción de quimiocinas y se realiza a través de una estructura reticular formada por un tipo especial de fibroblastos denominados FRC (células de fibroblastos reticulares). La red se forma uniendo estas últimas células entre sí a través de su matriz extracelular formada por fibras de colágeno. Los linfocitos T interactúan con las FRC a través de señalización bioquímica al desplazarse por esta red.

Se ha identificado que, durante la infección por VIH-1, existe un depósito de colágeno en la red fibroblástica que es acumulativo en el tiempo y que comienza desde la etapa aguda de la infección; este depósito de colágeno está asociado directamente al factor TGF β -1+ (Factor de crecimiento transformante beta 1) [21, 25]

La fibrosis en la red fibroblástica es favorecida por la respuesta inmune reguladora mediante la expresión del factor TGF β -1+ por el subgrupo de linfocitos colaboradores Treg [25, 26, 27, 28]. Esto provoca la acumulación de colágeno extracelular por los fibroblastos impidiendo el acceso de los linfocitos (T CD4 naïve) a factores de supervivencia (homeostasis). Específicamente se disminuye el acceso al factor IL - 7 provocando un incremento en la muerte celular apoptótica de estas células. A su vez, el colágeno depositado impide el acceso a los fibroblastos de la red al factor LT β -1+ (Linfotoxina beta 1) cuya fuente mayoritaria son los linfocitos T. Por lo tanto, esta fibrosis tiene dos efectos, tanto una disminución de la población de linfocitos T CD4 naïve como la pérdida de la red fibroblástica, los cuales se retroalimentan entre sí.

Por otra parte, la recuperación incompleta de los linfocitos que se observa después del inicio de la terapia antirretrovírica también ha sido asociada directamente a la fibrosis en el sistema linfático producida durante las etapas de mayor carga viral [29].

En el modelo desarrollado se propone modificar la tasa de mortalidad por una función que depende de la acumulación de colágeno en la red fibroblástica, la cual, a su vez depende del tiempo transcurrido de la infección. Esto debido a que se ha observado que el depósito de colágeno provocado por la respuesta inmune reguladora debida a la hiperactividad inmunológica derivada de la infección por el VIH, es acumulativo y se inicia desde la etapa temprana de la infección [21]. Entonces la tasa de mortalidad específicamente de los linfocitos TCD4 Naïve aumenta conforme el área de la red fibroblástica disponible para acceder a la IL-7 disminuye, es decir conforme el área fibrótica en esta estructura aumenta (ver Figura 1.4) . Esta propuesta se realizó con base en las publicaciones que muestran una correlación entre la fibrosis en la red fibroblástica, y su degeneración, con el aumento de células apoptóticas en estos órganos (específicamente T CD4 naïve [21, 25, 29]);

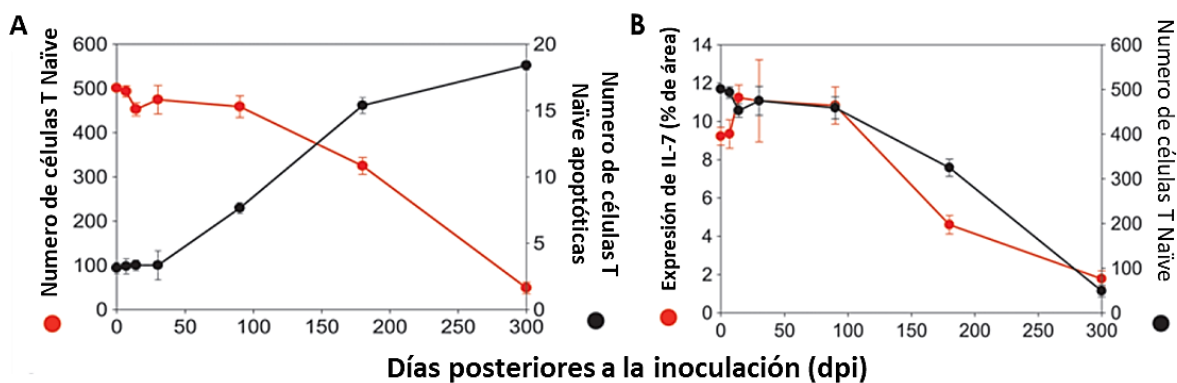


Figura 1.4 Figura modificada de [21]. En la gráfica (A) se muestra la dependencia del número de linfocitos TCD4 Naïve en los órganos linfoides secundarios, específicamente en los nódulos linfáticos, conforme los días posteriores al inicio de la infección (dpi) aumenta. Existe una correlación inversa entre el número de células vivas y el de células apoptóticas, mostrando que la disminución en el número de estas células se debe a un incremento en su mortalidad. En la figura (B) se muestra una correlación directa entre el número de células Naïve y el porcentaje del área disponible para la expresión de la IL-7 en la red fibroblástica, indicando entonces una correlación ente el número de células apoptóticas y el área ocupada por colágeno en la red.

De acuerdo con las mediciones directas del colágeno depositado en la red fibroblástica, a través de microscopía de segundo armónico óptico, el área total ocupada por estas fibras depende de forma lineal con el tiempo [21]. Asu vez el número de células apoptóticas observadas en biopsias de estos

órganos también depende de forma lineal con el área fibrótica presente [21]. Aunque los datos reportados en estas publicaciones son conclusiones derivadas de mediciones directas, la falta de precisión en la escala temporal no permite realizar una deducción certera de la dependencia de estas cantidades con respecto al tiempo. Por lo tanto, en el modelo desarrollado en este trabajo se propone una forma funcional logística que también es creciente respecto al tiempo, pero es acotada.

En la Figura 1.5 se muestra un esquema general del proceso de fibrosis, junto a una representación de la red de FRC y micrografías de biopsias de nódulos linfáticos de macaco Rhesus, mostrando la acumulación de colágeno después de 180 días de ser inoculado con SIV.

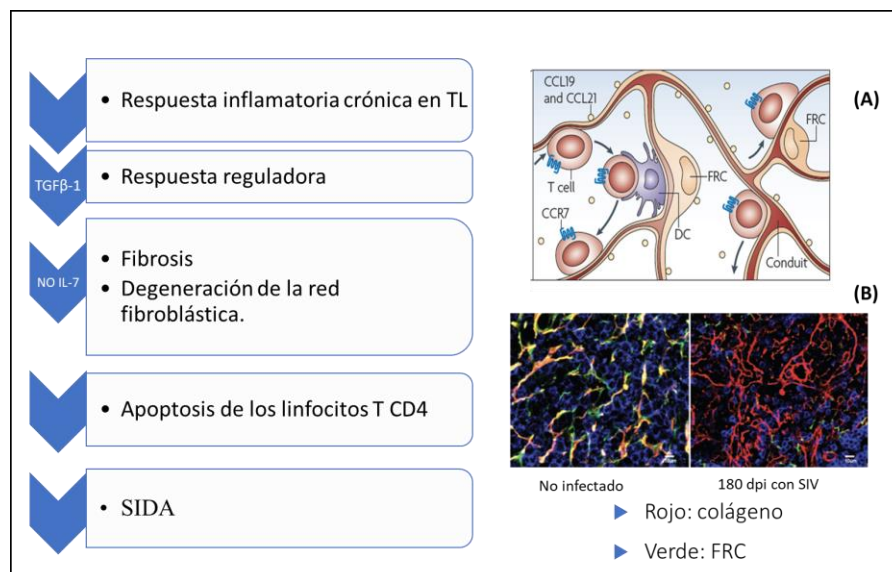


Figura 1.5 Esquema general del proceso de fibrosis asociado a la infección por VIH. (A) Representación de la red de FRC (red fibroblástica). (B) micrografía de segundo armónico de una biopsia de nódulo linfático de macaco Rhesus, sano y 180 después de la inoculación con SIV (dpi), figura modificada de [21]

2 Modelado de la dinámica viral en el organismo.

Como primer paso en el modelado de la dinámica de la infección por VIH se estableció un modelo compartimental para la cantidad de virus presente en el organismo, mediante el cual se modela la dinámica temporal en su distribución. A partir de este, se fueron introduciendo las variables necesarias para caracterizar la producción y eliminación del virus en el organismo. Con cada variable adicional el modelo se vuelve más robusto y es necesario ajustarlo a la realidad tomando en cuenta todos los aspectos biológicos discutidos en la sección anterior. De esta forma se estableció una primera versión del modelo y a su vez se lograron obtener resultados preliminares. A continuación, se desarrollan los pasos para la constitución de esta versión.

2.1 Modelo compartimental para la concentración del VIH en el sistema

En este trabajo se propone una compartimentalización del VIH una vez que éste sale de las células productivamente infectadas (T_i^*) y queda libre en el ambiente extracelular. Los compartimientos y concentraciones de virus en cada uno se muestran en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 Compartimentalización del virus presente en el organismo considerada en el modelo.

Compartimiento	Cantidad de Virus
Tejido Linfático (TL)	$V_L(t)$
Células Foliculares Dendríticas (FDC)	$V_F(t)$
Sangre	$V_B(t)$

El compartimento TL, se considera como el total de los órganos linfoides secundarios, incluyendo la linfa y los espacios intersticiales. En el modelo se considera que en este compartimento es donde reside la mayoría de las células infectadas que son responsables de la producción del VIH [9, 24, 23, 30, 31]. Dentro de éste se considera el segundo compartimento, las células foliculares dendríticas (FDC). Esta elección se basó en que es el principal reservorio en donde se almacena el virus sin degradarse para después ser liberado al medio extracelular (TL), manteniendo su capacidad infecciosa [9, 18]. Para esto se supone que, aunque el VIH se encuentre ligado a la membrana de las FDC, ha transitado al compartimento TL. El tercer y último compartimento lo constituye la sangre periférica, el virus es capaz de permear las vénulas del alto endotelio en los órganos linfoides secundarios, transitando de esta forma hacia la sangre periférica [9, 24].

De acuerdo con el modelo, la concentración de virus en un compartimento determinado depende del tránsito posible hacia otros compartimientos, así como hacia el mismo; el tránsito se puede considerar como un flujo $F(t)$ que en general depende del tiempo. La propuesta de un flujo y su direccionalidad (representada por su signo) deben estar determinadas por la fisiología de cada compartimento, es decir debe existir un mecanismo biológico por el cual el virus pueda permear las fronteras físicas de cada compartimento. Para modelar la dinámica de la concentración de virus en cada compartimento, lo anterior se traslada a términos matemáticos expresando su tasa de cambio respecto al tiempo (dV/dt) como la suma de los flujos F_i de la siguiente forma:

$$\frac{d}{dt}V(t) = \sum_i F_i \quad (2.1)$$

En la Figura 2.1 Esquema de la compartimentalización de la cantidad de virus implementada. Aquí se muestra un esquema del tránsito del VIH entre los compartimentos considerados, para cada uno de ellos se aplica la ecuación anterior para obtener un conjunto de ecuaciones diferenciales cuya solución permite conocer la dinámica del flujo de virus. Como se puede apreciar en el esquema, cada flujo (flechas) es considerado como proporcional a la concentración de virus en el compartimento desde el cual se origina el flujo, este planteamiento corresponde a un modelo compartimental de primer orden como el expuesto en la sección anterior, en donde los coeficientes cinéticos son las constantes de proporcionalidad k_{LF} , k_{FL} y k_{LB} .

La forma funcional de los flujos F_i es consecuencia de suponer que no tienen limitaciones por las propiedades de las interfaces entre compartimientos. Por ejemplo, considerando el flujo de virus del TL hacia la sangre, existe una probabilidad k_{LB} de tránsito de un virus entre estos compartimientos, que corresponde al cociente entre el número de virus que transitaron en un tiempo t (F_{LB}) entre el número total de virus presente en el TL a ese tiempo, por lo tanto:

$$\frac{F_{LB}(t)}{V_L(t)} = k_{LB} \quad \Rightarrow \quad F_{LB}(t) = k_{LB} V_L(t) \quad (2.2)$$

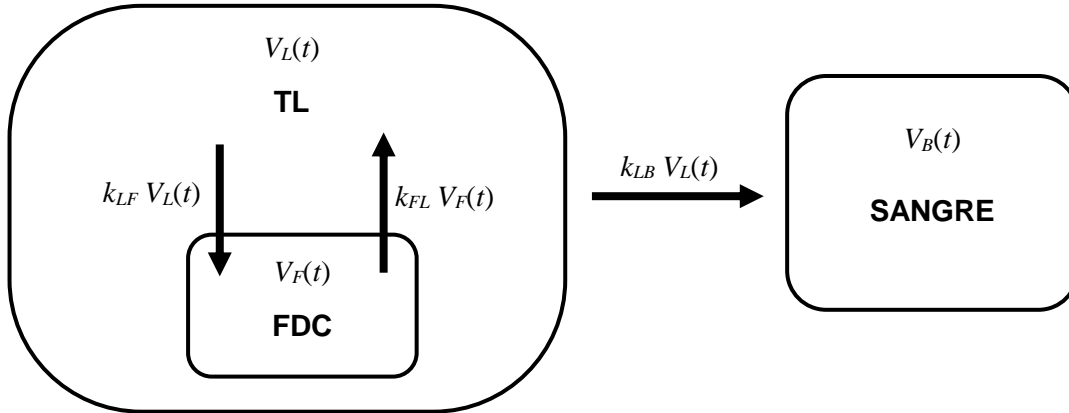


Figura 2.1 Esquema de la compartimentalización de la cantidad de virus implementada.

En el caso de la sangre, no existe un mecanismo biológico por el cual el virus pueda pasar hacia el tejido linfático [3, 4], así que solamente existe un flujo de virus hacia la sangre proveniente del tejido linfático, específicamente en los nódulos linfáticos, siendo $F_I = k_{LB} V_L$, el signo positivo de éste último representa que su dirección es hacia la sangre, por lo tanto para este compartimiento la aplicación de la ecuación (2.1) conduce a la siguiente forma de la tasa de cambio temporal de la carga viral en sangre.

$$\frac{d}{dt} V_B = k_{LB} V_L \quad (2.3)$$

Por otra parte, como el virus VIH es retenido en las FDC y es liberado posteriormente hacia el TL, para este último compartimiento existen dos flujos debidos a este fenómeno: $F_1 = -k_{LF} V_L$ y $F_2 = k_{FL} V_F$, y un tercero debido al tránsito hacia la sangre $F_3 = k_{LB} V_L$. Por lo que la tasa de cambio de la concentración de virus en este compartimiento es:

$$\frac{d}{dt}V_L = -k_{LF}V_L - k_{LB}V_L + k_{FL}V_F \quad (2.4)$$

Análogamente, para las FDC existe un flujo $F_1 = -k_{FL}V_F$ hacia el TL correspondiente a la liberación del VIH y un flujo $F_2 = k_{LF}V_L$ que representa la retención del virus en estas células, por lo tanto, se tiene que

$$\frac{d}{dt}V_F = -k_{FL}V_F + k_{LF}V_L \quad (2.5)$$

Hasta aquí (2.3), (2.4) y (2.5) forman un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas correspondientes a un modelo para la dinámica de la concentración de VIH en donde solamente se ha considerado el tránsito entre los compartimientos. Para obtener una descripción más completa de la dinámica es necesario incluir términos que representen los fenómenos de producción del virus y su tiempo de vida en los diferentes compartimientos.

Como se mencionó en las secciones anteriores, la fuente de producción del VIH son las células productivamente infectadas presentes mayoritariamente en el TL, por lo tanto, de las ecuaciones para la concentración de virus, solamente la correspondiente a V_L debe contener un término fuente que en general depende del tiempo, representado como $S = S(t)$, con la condición $S > 0$ para cualquier tiempo t . De esta forma S representa una fuente de virus y no un sumidero¹, es decir, es una tasa de producción de virus.

Por otra parte, tanto el virus libre en el TL como en la sangre tiene un tiempo de vida determinado por su degradación mediante mecanismos fisiológicos, en la cual se incluye la acción propia del sistema inmune. Este proceso se puede modelar mediante una constante de desaparición del virus c para cada compartimiento involucrado, c_L y c_B para el TL y la sangre, respectivamente. Ésta constante es denominada como tasa de recambio o aclaramiento (*clearance rate* en inglés) y su significado se puede explicar de la siguiente manera. Como el efecto que tiene c en la concentración V es su disminución, entonces, analizando solamente este efecto, si $c > 0$ se puede escribir

$$\frac{d}{dt}V = -cV \Rightarrow V = V(0)e^{-ct}; \quad [c] = t^{-1}, \quad (2.6)$$

¹ Es decir, un término representando desaparición del virus.

por lo tanto, c en cada caso representa una constante de decaimiento de la cantidad de virus en ese compartimiento; para la cual corresponde una vida media del virus $t_{1/2} = \ln(2)/c$ o una vida promedio $\tau = 1/c$.

Por otra parte, como el virus retenido en las FDC no se replica, sino que solamente se almacena sin degradarse y posteriormente se libera manteniendo su capacidad infecciosa, la ecuación (2.5) no se modifica. De esta forma, el conjunto de ecuaciones para la dinámica del virus en los compartimientos propuestos, considerando los fenómenos de producción y tiempo de vida, es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}V_L &= S - (c_L + k_{LF} + k_{LB})V_L + k_{FL}V_F \\ \frac{d}{dt}V_B &= -c_B V_B + k_{LB}V_L \\ \frac{d}{dt}V_F &= -k_{FL}V_F + k_{LF}V_L\end{aligned}\tag{2.7}$$

El termino fuente S se puede expresar en términos de una tasa promedio de producción de virus π (número de virus producidos por unidad de tiempo) de una célula productivamente infectadas. Si suponemos que N es el número de virus¹ producido por una de estas células durante su tiempo de vida² (t_v), entonces la tasa de producción es $V' = N/t_v$ y la tasa promedio es $\pi = \langle V' \rangle = N/\tau$, donde τ es la vida promedio. Si $T^* = T^*(t)$ es la cantidad de células productivamente infectadas presentes en el TL al tiempo t , la tasa promedio de producción de virus total es $S = \pi T^*$. Dado el hecho de que existen diferentes tipos de células susceptibles a ser infectadas y cada una de estas al infectarse tienen diferentes vidas promedio y diferentes π , la tasa S se puede dividir en las contribuciones de cada subpoblación T_i^* de la siguiente manera:

$$S = \sum_i \pi_i T_i^*\tag{2.8}$$

Ahora bien, con la introducción de las variables T_i^* al sistema de ecuaciones (2.7) es necesario contar con las ecuaciones que describan su dinámica para tener un sistema completo. A cada subpoblación se le puede asociar una tasa de mortalidad δ_i (en donde se incluye la acción del propio

¹ En general puede ser cualquier cantidad proporcional al número de virus, por ejemplo, copias de ARN viral, correspondientes a $2N$; dependiendo del método con el que se mide la viremia.

² Contando el tiempo desde que se infectó.

sistema inmune al atacar a las células infectadas). De esta forma, si el decremento de la cantidad T_i^* presente en un tiempo determinado se modela como un decaimiento exponencial, análogo al mostrado en la ecuación (2.6), la ecuación para su dinámica se puede escribir de la forma

$$\frac{d}{dt}T_i^* = S_{T_i^*} - \delta_i T_i^*, \quad (2.9)$$

donde el termino $S_{T_i^*}$ representa la fuente de producción de células productivamente infectadas por unidad de tiempo, es decir, es la tasa de infección de células. Como las T_i^* son resultado del proceso de infección, se puede modelar $S_{T_i^*}$ con un término de interacción entre la población de virus V_L y cada subpoblación de células susceptibles a ser infectadas T_i . Suponiendo que un virus presente en el TL tiene una probabilidad¹ κ_i de que al tiempo t infecte a una célula de este tipo, esta cantidad se denomina infectividad del virus entonces la probabilidad K_i de que un número V_L de virus infecte a una célula es:

$$K_i = k_i V_L, \quad (2.10)$$

de acuerdo con la definición de probabilidad, K_i es el cociente del número de células infectadas a ese tiempo (S_T) entre el total de células T_i , entonces

$$K_i = k_i V_L = \frac{S_{T_i^*}}{T_i} \quad \Rightarrow \quad S_{T_i^*} = k_i V_L T_i. \quad (2.11)$$

En este punto del modelado se puede incluir la acción de las terapias antirretrovíricas, como se mencionó en la sección 1.1, de forma común a los pacientes se les administra una mezcla de medicamentos. Cada tipo interviene en una de las diferentes fases del proceso de infección y replicación del virus, por lo tanto, se puede modelar el efecto de la terapia como una modulación de la probabilidad K_i ; es decir $K_i \rightarrow (1-e_i)K_i$ con $0 < e_i < 1$ representando la eficacia de la terapia² asociada a la población T_i . Entonces, sustituyendo el termino $S_T = (1-e_i)\kappa_i V T_i$ en la ecuación (2.9) se obtiene

¹ A menudo se denomina infectividad directamente a esta probabilidad k_i en lugar de K_i

² Para una terapia 100% efectiva corresponde $e_i = 1$.

$$\boxed{\frac{d}{dt}T_i^* = (1-e_i)\kappa_i V_L T_i - \delta_i T_i^*} \quad (2.12)$$

Hasta aquí se ha modelado la producción del VIH y su dinámica a través de los tres compartimientos propuestos, sin incluir la evolución de las T_i durante el desarrollo de la infección, en las siguientes secciones se abordará este tema para obtener un modelo completo; sin embargo, con lo desarrollado hasta aquí, se puede realizar un análisis del grado de realismo alcanzado en el modelo.

Para esto se puede empezar analizando las mediciones de carga viral realizadas en personas cero positivas con tratamiento antirretroviral combinado (ARTc, por sus siglas en inglés) que son altamente efectivas ($e_i \approx 1$), cuando se inicia el tratamiento durante la etapa crónica de la infección se observa un decremento exponencial durante los primeros días [9, 19]. Estas observaciones son congruentes con el modelo propuesto, ya que bajo estas condiciones se tiene que $(1-e_i)\kappa_i V_L T_i \approx 0$ y la solución de la ecuación (2.12) es de la forma

$$T_i^* = T_i^*(0) e^{-\delta_i t}, \quad (2.13)$$

que corresponde a un decremento exponencial de la cantidad $T_i^*(0)$, lo que se traduce también, vía la ecuación (2.8), a un decremento del mismo tipo de la cantidad $V_L(0)$ y a su vez de $V_B(0)$. Esto constituye un argumento de plausibilidad para el modelado de la infección que se realizó, es decir que el término $S_T = (1-e_i)\kappa_i V_L T_i$ es una aproximación realista del proceso de infección bajo terapia antirretrovírica.

En la siguiente sección se realizará un análisis más completo del modelo bajo estas condiciones mediante la solución del sistema de ecuaciones diferenciales acopladas y la determinación de los parámetros involucrados.

2.2 Solución analítica de la carga viral bajo terapia antirretrovírica altamente efectiva

Como primer paso es necesario desacoplar el sistema de ecuaciones (2.7). Sustituyendo la ecuación (2.13) (resultado de la condición de terapia antirretrovírica 100% efectiva) en la ecuación (2.8), se obtienen la siguiente expresión para el término de fuente de producción de virus en el TL

$$S = \sum_i \pi_i T_i^*(0) e^{-\delta_i t} \quad (2.14)$$

Con esta condición se han eliminado las variables T_i , para desacoplar las ecuaciones correspondientes a V_L , V_F y V_B . Además, se puede suponer que $dV_F/dt \approx 0$, ya que el compartimiento FDC es un reservorio del VIH, y si se parte del hecho de que ya se alcanzó un equilibrio en los tres compartimientos, se debe cumplir esta condición. Entonces se tienen que

$$\frac{d}{dt} V_F \approx 0 \Rightarrow V_F = \frac{k_{LF}}{k_{FL}} V_L \quad (2.15)$$

Sustituyendo (2.15) en la primera ecuación del sistema (2.7) se obtiene

$$\frac{d}{dt} V_L + \hat{c}_L V_L = S \quad (2.16)$$

Con $\hat{c}_L = c_L + k_{LB}$ (la discusión de esta cantidad se realiza en la sección 2.2.1). Esta es una ecuación diferencial exacta para V_L , resoluble mediante el método de factor integrante de la siguiente forma:

$$\alpha(t) = \exp \left[\int \hat{c}_L dt \right] = e^{\hat{c}_L t} \quad (\text{factor integrante}) \quad (2.17)$$

$$V_L = e^{-\hat{c}_L t} \left[\int e^{\hat{c}_L t} S dt + cte \right] = \sum_i \left(\frac{\pi_i T_i^*(0)}{\hat{c}_L - \delta_i} e^{-\delta_i t} \right) + e^{\hat{c}_L t} (cte)$$

Donde cte es una constante de integración determinada por la condición inicial:

$$V_L(0) = \sum_i \left(\frac{\pi_i T_i^*(0)}{\hat{c}_L - \delta_i} \right) + cte \quad (2.18)$$

Entonces la solución para VL es:

$$V_L = \sum_i \left\{ \frac{\pi_i T_i^*(0)}{\hat{c}_L - \delta_i} (e^{-\delta_i t} - e^{-\hat{c}_L t}) \right\} + V_L(0) e^{-\hat{c}_L t} \quad (2.19)$$

Resulta conveniente dividir esta última ecuación entre $V_L(0)$ que es la cantidad de virus en el TL al momento de iniciar la terapia, y como se ha supuesto, corresponde a la etapa crónica del desarrollo de la infección, de esta forma se obtiene una ecuación para la variable normalizada adimensional $v_L = V_L(t)/V_L(0)$, siendo

$$v_L = e^{-\hat{c}_L t} + \sum_i \left\{ \frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} (e^{-\delta_i t} - e^{-\hat{c}_L t}) \right\} \quad (2.20)$$

Con esta normalización se obtiene una expresión evaluable en el tiempo para la concentración de virus en este compartimiento y queda determinada por las contribuciones relativas a la cantidad de virus (f_i) de cada tipo de células productivamente infectadas, dada por:

$$f_i = \frac{\pi_i T_i^*(0)}{\hat{c}_L V_L(0)} \quad (2.21)$$

La solución para la cantidad de virus en sangre se obtuvo por sustitución directa de $V_L(0)v_L = V_L$ en la segunda ecuación del conjunto (2.7) resultando

$$\frac{d}{dt} V_B + c_B V_B = k_{LB} V_L(0) v_L = \xi(t) \quad (2.22)$$

Esta también es una ecuación diferencial exacta, resoluble mediante el método de factor integrante de la siguiente forma

$$\alpha(t) = \exp \left[\int c_B dt \right] = e^{c_B t} \quad (\text{factor integrante})$$

$$V_B = e^{-c_B t} \left[\int e^{c_B t} \xi(t) dt + cte \right] \quad (2.23)$$

$$\int e^{c_B t} \xi(t) dt = V_L(0) k_{LB} \sum_{i=1}^n \left\{ \left(\frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} \right) \frac{e^{(c_B - \delta_i)t}}{c_B - \delta_i} - \left(\frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} - \frac{1}{n} \right) \frac{e^{(c_B - \hat{c}_L)t}}{c_B - \hat{c}_L} \right\}$$

De igual forma en este caso la constante de integración está determinada por la condición inicial de la forma:

$$cte = V_B(0) - \int e^{c_B t} \xi(t) dt \Big|_{t=0} \quad (2.24)$$

Y la solución para la variable normalizada $v_B = V_B/V_B(0)$ es

$$v_B = e^{-c_B t} + \frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\hat{c}_L f_i}{(\hat{c}_L - \delta_i)(c_B - \delta_i)} (e^{-\delta_i t} - e^{-c_B t}) + \frac{1}{c_B - \hat{c}_L} \left(\frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} - \frac{1}{n} \right) (e^{-c_B t} - e^{-\hat{c}_L t}) \right\} \quad (2.25)$$

Por otra parte, la solución normalizada v_F se obtiene sustituyendo v_L en la ecuación (2.15) y se obtiene

$$v_F = \frac{k_{LF}}{k_{FL}} v_L \quad (2.26)$$

La normalización de las soluciones permite comparar, de diferentes formas, los resultados predichos por este modelo con las observaciones clínicas; es decir, multiplicando los resultados por la concentración de copias de ARN viral (dos copias por virus) y/o por la concentración respecto a la unidad de volumen que se utilice en los resultados con los que se compare. Los parámetros

involucrados en las soluciones para v_L , v_B y v_F se pueden obtener de la literatura [20, 9, 4, 3, 19]. Estas soluciones se comparan de forma cualitativa con las mediciones de carga viral disponibles bajo terapia antirretrovírica (TARc), la cual ha demostrado tener una eficiencia casi ideal en la inhibición de la replicación del virus VIH-1 [20]. En las siguientes secciones se tratarán estos dos temas.

2.2.1 Determinación de los valores de los parámetros

Los valores de los parámetros propios de la etapa crónica, $V_L(0)$, $V_F(0)$ y $V_B(0)$, utilizados en la evaluación de los resultados del modelo planteado hasta este punto, corresponden a mediciones realizadas a biopsias de tejido y muestras de sangre y se presentan en la Tabla 2.2; estas cantidades están disponibles en la literatura [9]. Los valores corresponden a promedios realizados de estas cantidades en un grupo de personas infectadas, así que puede variar entre casos, sin embargo, los órdenes de magnitud de estas cantidades son típicas o representativas del caso general. En la misma tabla se muestran los valores de las *clearance rate* en sangre y TL utilizados, estos valores fueron elegidos dentro del intervalo reportado en la literatura para estas cantidades en plasma [20], entre 3 y 23 día⁻¹. De tal forma que se lograra una reproducción de las observaciones experimentales con las que se compararán los resultados del modelo hasta aquí desarrollado.

Tabla 2.2 Valores de los parámetros para el modelo de la dinámica viral. Los valores presentados corresponden a la etapa presintomática (crónica) de la infección por VIH y fueron obtenidos de la literatura

Parámetro	Símbolo	Valor utilizado	Fuente
Número de virus en TL	$V_L(0)$	3×10^9 partículas de ARN	[9]
Número de virus en FDC	$V_F(0)$	1×10^{11} partículas de ARN	[9]
Número de virus en sangre	$V_B(0)$	9×10^8 partículas de ARN	[9]
Tasa de desaparición del virus en sangre	c_B	3.4 día ⁻¹	Ajustado
Tasa de desaparición efectiva del virus en TL	\hat{c}_L	3 día ⁻¹	Ajustado

Por otra parte, analizando la segunda ecuación del sistema (2.7) en el estado estacionario se puede obtener la siguiente relación

$$\frac{d}{dt}V_B \approx 0 \Rightarrow k_{LB} \approx \frac{V_B(0)}{V_L(0)}c_B, \quad (2.27)$$

de esta forma se puede determinar el orden de magnitud del parámetro k_{LB} en términos de las cantidades de virus medibles en la etapa asintomática de la infección y por la c_B , las cuales están documentadas. Mediante análisis similar de ecuación para V_F se obtiene

$$\frac{V_F(0)}{V_L(0)} \approx \frac{k_{LF}}{k_{FL}}, \quad (2.28)$$

si se considera que el coeficiente k_{LF} representa una contribución a la tasa de desaparición c_L , se puede determinar al menos su orden de magnitud mediante la relación $\hat{c}_L = c_L + k_{LB}$ suponiendo que k_{LF} es una contribución pequeña a c_L , \hat{c}_L se puede entender como la tasa de desaparición medida o calculada, pero como contiene contribuciones del tránsito del TL hacia los otros dos compartimientos, corresponde a una tasa de desaparición “efectiva”. A su vez se puede determinar también el orden de magnitud de k_{FL} mediante el cociente $V_F(0)/V_L(0)$. Entonces se tiene que el orden de magnitud de k_{LF} está determinado por la siguiente relación

$$\boxed{k_{LF} \ll (\hat{c}_L - k_{LB})} \quad (2.29)$$

Por lo tanto, de acuerdo con los valores de la Tabla 2.2 y las estimaciones realizadas de k_{LB} , k_{LF} y k_{FL} , en la Tabla 2.3 se muestran los valores utilizados de estos parámetros.

Tabla 2.3 Coeficientes cinéticos del modelo compartimental para la dinámica del virus.

Parámetro	Símbolo	Valor	Fuente
Constante de tránsito de TL a sangre.	k_{LB}	1.02 día ⁻¹	Calculado
Constante de tránsito de FDC a TL.	k_{FL}	6×10^{-3} día ⁻¹	Calculado
Constante de tránsito de TL a FDC.	k_{LF}	0.2 día ⁻¹	Ajustado

Los parámetros relacionados con la producción del VIH se muestran en la Tabla 2.4. Las tasas de mortalidad de las células infectadas fueron estimadas de acuerdo con los tiempos de decaimiento

típicos de las mediciones de carga viral después del inicio de una TARc . Los valores específicos se eligieron para poder reproducir resultados experimentales. De igual forma las fracciones de producción de VIH por estas células se eligieron de acuerdo con los datos reportados en la literatura (ver sección 1.1.1) y se ajustaron para reproducir los mismos resultados.

Tabla 2.4 Parámetros referentes a la producción de virus.

Parámetro	Símbolo	Valor	Fuente	Símbolo	Valor	Fuente
Tasa de mortalidad δ y fracción de producción f .	δ_1	0.462 día ⁻¹	[2]	f_1	0.98	Ajustado
	δ_2	0.034 día ⁻¹	[2]	f_2	0.019	Ajustado
	δ_3	1.0×10^{-2} día ⁻¹	[18]	f_3	9.7×10^{-4}	Ajustado
	δ_4	1.9×10^{-4} día ⁻¹	[18]	f_4	3×10^{-5}	Ajustado

Con el fin de comparar los resultados obtenidos con las observaciones, se puede multiplicar las cantidades v_L , v_B y v_F por la concentración de partículas de ARN viral en la etapa presintomática q_L , q_F y q_B . Suponiendo que en promedio una persona pesa 70 kg y el TL corresponde al 1% del peso, entonces se tiene en promedio 700 gramos de TL por persona, y en promedio se tienen 5L de sangre, las concentraciones promedio correspondientes [9] se muestran en la Tabla 2.5. Sin embargo, estas concentraciones pueden no resultar convenientes cuando se intenta analizar un caso específico, es decir, el correspondiente valor para una persona particular o a un grupo reducido, por lo que en estos casos es conveniente utilizar la concentración especificada en cada caso, la cual se puede obtener generalmente del valor inicial en las gráficas de carga viral en sangre. Las correspondientes q_L y q_F se pueden determinar a partir de ésta manteniendo la proporción promedio.

En la siguiente sección se presentan los resultados obtenidos con el modelo considerando la aplicación de una TARc durante la etapa presintomática de la infección y se realiza una comparación cualitativa con las observaciones experimentales.

Tabla 2.5 Concentraciones promedio de virus en sangre (q_B), en TL (q_L) y en FDC (q_F) durante la etapa presintomática.

Símbolo	Valor	Fuente
q_B	1.8×10^5 copias de ARN viral / ml	[9]
q_L	4×10^6 copias de ARN viral / g	[9]
q_F	3×10^8 copias de ARN viral / g	[9]

2.3 Comparación con las observaciones

En la Figura 2.2 se muestran las gráficas de la concentración de virus en TL (q_{LV_L}) y la carga viral en sangre (q_{BV_B}), para un caso con $q_B = 7 \times 10^4$ C.A.V/mL y $q_L = 4 \times 10^6$ C.A.V/g. Las siglas (C.A.V) se refieren a Copias de ARN viral. Como se explicó en la sección anterior, estos resultados corresponden a la dinámica de las concentraciones de virus después de iniciar una terapia 100 % efectiva ($e = 1$) durante la etapa presintomática. Se pueden apreciar dinámicas paralelas en las dos gráficas, mostrando las cuatro fases de decaimiento de la carga viral esperadas y explicadas en la sección 1.2.

Aquí es necesario recordar que los términos f_i y δ_i en las ecuaciones (2.21) y (2.28), correspondientes a las soluciones para v_L y v_B , representan parámetros de la i -ésima población de células infectadas que producen virus; como se mencionó en la sección 1.1.1 solamente se consideraran tres poblaciones en este trabajo, por lo tanto es necesario aclarar el origen de la cuarta población (con parámetros f_4 y δ_4) que se considera en este resultado.

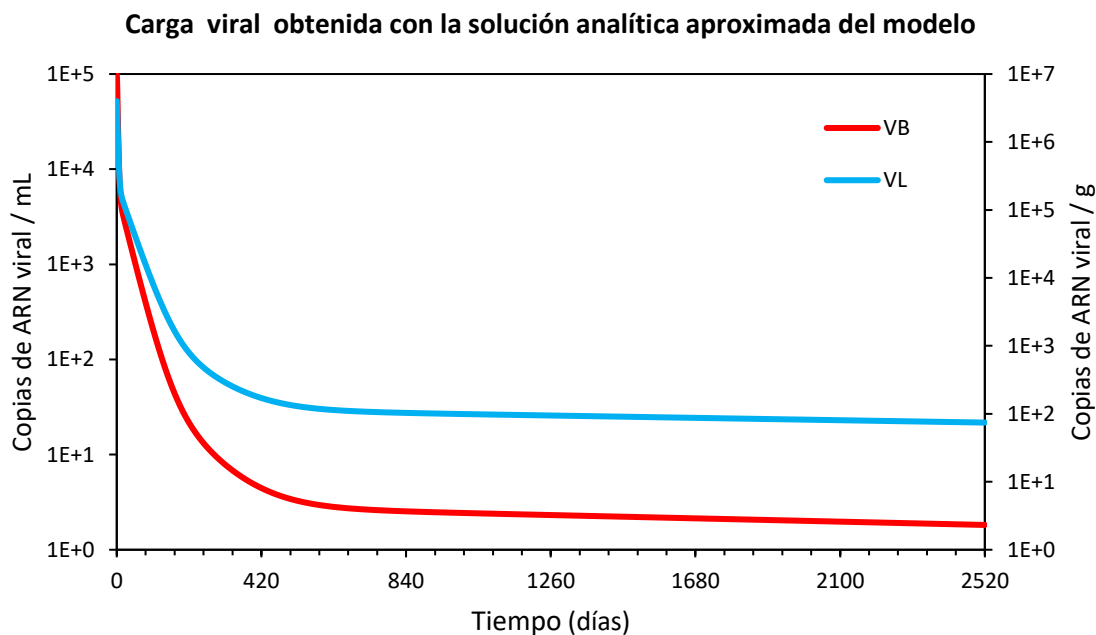


Figura 2.2. Comportamiento a largo plazo de la carga viral en sangre V_B (eje izquierdo) y la carga viral en tejido linfático V_L (eje derecho) después de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Se pueden distinguir las cuatro fases de decaimiento características de este estado.

A pesar de que las FDC no son infectadas por el VIH, y por lo tanto no son fuente de replicación del virus, se puede analizar el efecto de la liberación del virus retenido en ellas. Como éste no se degrada dentro de las FDC, la liberación lenta ($k_{FL} = 6 \times 10^{-3}$) se puede considerar como una fuente de virus con una f_4 mucho menor que las correspondientes a las T_i^* . Por otra parte, el parámetro δ_4 no representa la tasa de mortalidad de las FDC, sino que corresponde a un tiempo de decaimiento de la carga viral en sangre asociado también a la liberación de virus desde las FDC. Por supuesto que la elección del valor de δ_4 y f_4 fue adecuada para poder reproducir los resultados experimentales, pero la inclusión artificial de esta cuarta población permite concluir que las FDC, bajo este modelo, juegan un papel crucial en el mantenimiento de la carga viral que se observa incluso después de años de iniciar la terapia antirretrovírica que inhibe la replicación del virus.

En la Figura 2.3 se muestra la misma dinámica viral, pero a un tiempo menor, lo que permite observar las primeras dos etapas de decaimiento con mayor claridad, el comportamiento de la carga viral durante las primeras semanas del tratamiento concuerda con las observaciones, reduciéndose alrededor de dos órdenes de magnitud durante este periodo.

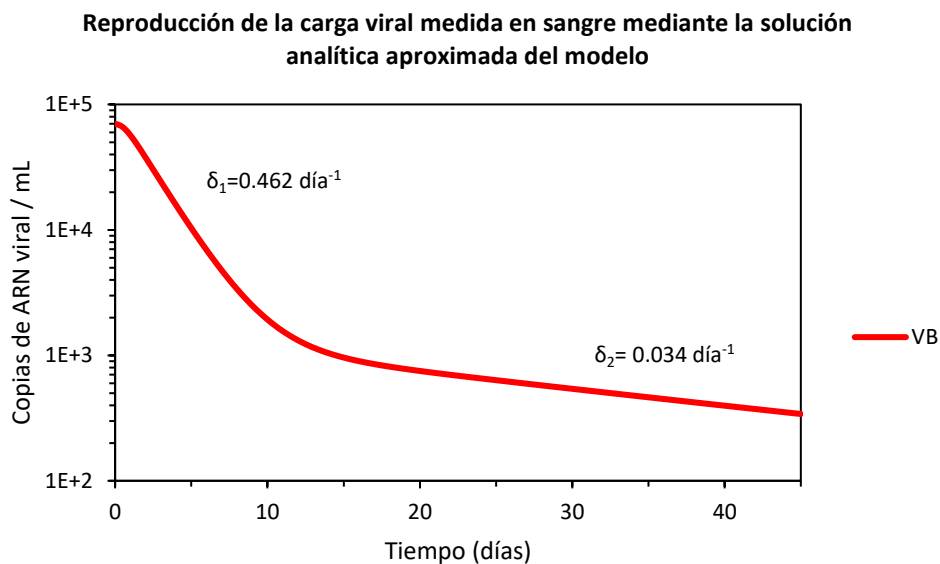


Figura 2.3 Comportamiento a corto plazo de la carga viral en sangre VB después de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH.

Este resultado es directamente comparable con observaciones publicadas, como la que se muestra en la Figura 2.4. En esta última se puede apreciar la variabilidad en los tiempos de decaimiento

medidos y en los valores iniciales de la carga viral, las cuales conducen a dinámicas ligeramente distintas respecto al tiempo. La gráfica de la carga viral obtenida con el modelo desarrollado corresponde con gráfica inferior de esta figura. Así lo demuestran los parámetros utilizados en la evaluación de las ecuaciones (2.21) y (2.28) y presentados en las tablas de la sección anterior, los cuales coinciden con los $t_{1/2}$ de decaimiento presentados en este resultado experimental y a los que les corresponden $\delta_1 = \ln(2)/1.5 \text{ día}^{-1} = 0.462 \text{ día}^{-1}$ y $\delta_2 = \ln(2)/20.2 \text{ día}^{-1} = 0.034 \text{ día}^{-1}$.

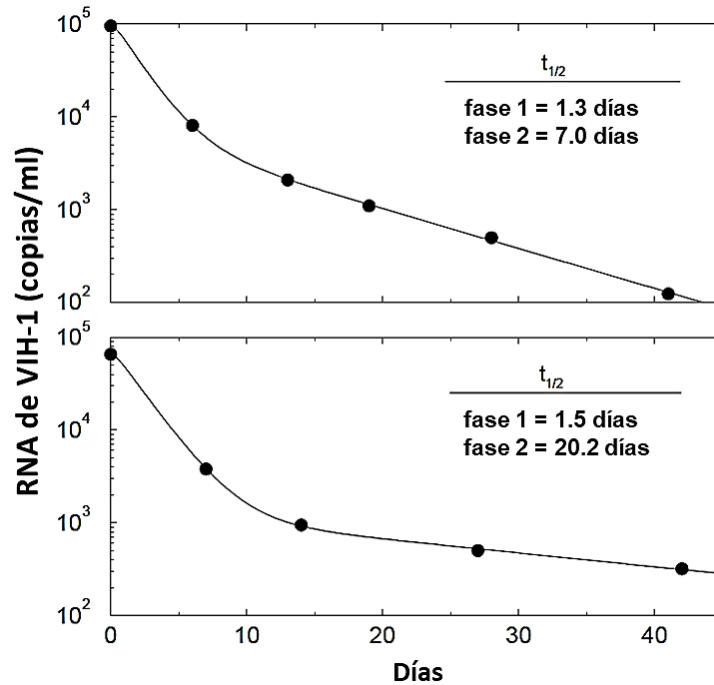


Figura 2.4. Figura modificada de [2], el pie de figura original, trasladado al español es “Ejemplo del decaimiento de dos fases del virus en plasma visto después del inicio de una de terapia combinada potente” (TARc).

La dinámica mostrada en la gráfica superior de la Figura 2.4 puede ser reproducida por el modelo ajustando las tasas de mortalidad δ_1 y δ_2 a los valores correspondientes con las $t_{1/2}$ que aparecen en la gráfica; siendo $\delta_1 = 0.533 \text{ día}^{-1}$ y $\delta_2 = 0.099 \text{ día}^{-1}$. Las fracciones de producción f_i , la concentración inicial q_B o las tasas c_B y c_L también se tienen ajustar para obtener el resultado buscado, los cambios realizados fueron sobre las tres primeras fracciones de producción de virus y q_B , los nuevos valores utilizados fueron: $q_B = 1 \times 10^5$, $f_1 = 0.94$, $f_2 = 0.05987$ y $f_3 = 1 \times 10^{-4}$. En la Figura 2.5 se muestra el resultado obtenido para la carga viral en sangre con estos parámetros.

Reproducción de la carga viral medida en sangre mediante la solución analítica aproximada del modelo

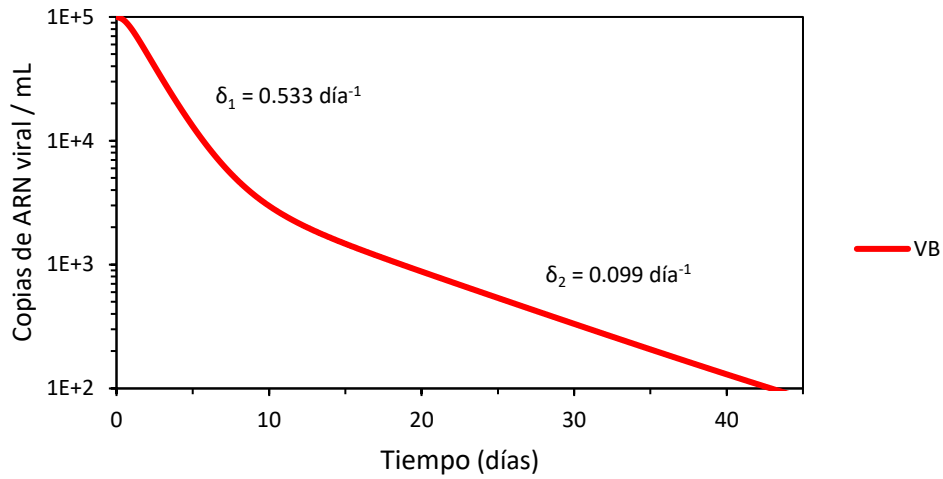


Figura 2.5 Comportamiento a corto plazo de la carga viral en sangre VB después de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Resultado obtenido cambiando los parámetros utilizados en el resultado mostrado en la Figura 2.3, los cambios son: $q_B = 1 \times 10^5$, $f_1 = 0.94$, $f_2 = 0.05987$ y $f_3 = 1 \times 10^{-4}$.

2.4 Análisis de los primeros días después de la terapia antirretrovírica. (Incremento inicial de la carga viral)

Como se mostró en la sección anterior, el ajuste de los parámetros de la solución v_B permite reproducir los resultados experimentales mediante el análisis de las fases de decaimiento, las cuales corresponden a rectas cuando se grafica en escala semilogarítmica; justamente una superposición de decaimientos exponenciales de la forma

$$G(t) = \sum_i a_i e^{-\lambda_i t}, \quad (2.30)$$

que se visualiza como una superposición de rectas con diferentes pendientes en este tipo de gráficas. Las pendientes corresponden a las constantes de decaimiento λ_i y las ordenadas al origen son las

amplitudes a_i . Entonces, se puede reescribir la ecuación (2.25) correspondiente a v_B de forma parecida a $G(t)$ para poder analizar la dependencia de las pendientes y las ordenadas al origen con los parámetros involucrados. Para esto conviene realizar las siguientes definiciones.

$$A_i = \frac{\hat{c}_L f_i}{(\hat{c}_L - \delta_i)(c_B - \delta_i)}; \quad B_i = \frac{1}{c_B - \hat{c}_L} \left(\frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} - \frac{1}{n} \right) \quad (2.31)$$

Reagrupando términos semejantes en (2.25) se obtiene:

$$v_B = \eta_B(t) + \sum_{i=1}^n \left(\frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} A_i \right) e^{-\delta_i t} \quad (2.32)$$

En donde

$$\eta_B(t) = \left[1 + \frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} \sum_{i=1}^n (B_i - A_i) \right] e^{-c_B t} - \left[\frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} \sum_{i=1}^n B_i \right] e^{-\hat{c}_L t} \quad (2.33)$$

Ahora, la dependencia temporal en $\eta(t)$ es una suma de decaimientos exponenciales que involucran las tasas c_B y \hat{c}_L , las cuales se pueden comparar con las tasas de mortalidad δ_i en términos de sus valores típicos mostrados en la Tabla 2.2 y la Tabla 2.4 siendo:

$$c_B, \hat{c}_L \ll \delta_i \quad (2.34)$$

Por lo tanto, la contribución de $\eta_B(t)$ en la ecuación (2.32) solamente es significativa durante los instantes inmediatos a la administración de la TARc, entonces para tiempos posteriores (después de los primeros días) la expresión para v_B se simplifica a la siguiente forma:

$$v_B = \sum_{i=1}^n \left(\frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} A_i \right) e^{-\delta_i t} \quad (2.35)$$

Esta última ecuación es comparable con la forma de $G(t)$ por lo que las pendientes ${}_B a_i$ de las rectas observadas en la gráfica semilogarítmica de la carga viral $V_B = q_B v_B$ están determinadas por los parámetros antes mencionados de la forma:

$$\boxed{{}_B a_i = q_B \frac{V_L(0)}{V_B(0)} \frac{\hat{c}_L f_i}{(\hat{c}_L - \delta_i)(c_B - \delta_i)} k_{LB}}, \quad (2.36)$$

mientras que las pendientes son directamente las tasas de mortalidad:

$$\boxed{\lambda_i = \delta_i} \quad (2.37)$$

De esta forma, se pueden utilizar las ecuaciones (2.36) y (2.37) para determinar los parámetros del modelo para reproducir gráficas de carga viral a partir del análisis de las fases de decaimiento, es decir de las pendientes¹ y sus ordenadas al origen, éstas últimas determinadas de forma gráfica. Este tipo de análisis puede resultar más conveniente que realizar una regresión (no lineal) a los datos experimentales, ya que generalmente en los resultados no se cuenta con los datos utilizados, simplemente se presentan de forma gráfica. Como se mencionó en la sección anterior, los parámetros se eligieron para reproducir resultados experimentales específicos; es decir, el objetivo de aplicar este modelo es obtener un conjunto de valores de los parámetros realista, no es la determinación de estos parámetros a partir de los datos experimentales.

Se puede realizar un análisis similar para la solución $V_L = q_L v_L$, para la cual se obtienen las mismas pendientes $\lambda_i = \delta_i$ ordenadas al origen ${}_L a_i$ dadas por:

$$\boxed{{}_L a_i = q_L \frac{\hat{c}_L f_i}{(\hat{c}_L - \delta_i)}}, \quad (2.38)$$

con la función $\eta_L(t)$ es de la forma

¹ Representadas comúnmente por medio de la vida media $t_{1/2}$ de la fase de decaimiento, pero también se pueden obtener calculando gráficamente la pendiente de cada fase.

$$\eta_L(t) = \left[1 - \sum_{i=1}^n \frac{\hat{c}_L f_i}{\hat{c}_L - \delta_i} \right] e^{-\hat{c}_L t} \quad (2.39)$$

Por otra parte, como la contribución de las funciones η_L y η_B es significativa solamente en los primeros días después del inicio¹ de la TARc , esto sugiere que durante este periodo existe una dinámica distinta al decremento exponencial, por lo tanto, en la siguiente sección se estudiará el comportamiento de este efecto inicial en las concentraciones de virus.

Tomando en cuenta el orden de magnitud de las tasas de cambio involucradas en las funciones η_L y η_B (ecuación (2.34)), y dado que por definición $\sum_i f_i = 1$, es posible realizar las siguientes aproximaciones:

$$\sum_{i=1}^n A_i \approx \frac{1}{c_B} \quad , \quad \sum_{i=1}^n B_i \approx 0 \quad (2.40)$$

De esta forma se puede aproximar la función η_B como

$$\eta_B = a_B e^{-c_B t} \quad , \quad (2.41)$$

y la amplitud a_B es

$$a_B = 1 - \frac{1}{c_B} \frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} \quad (2.42)$$

Si los parámetros c_B y k_{LB} son determinados en el estado de equilibrio, como en la ecuación (2.5), entonces $k_{LB} V_L(0)/V_B(0) = c_B$ por lo que $a_B \approx 0$, es decir la contribución de η_B a la dinámica inicial de V_B no es significativa. Si estos parámetros cambian respecto a su valor en el estado de equilibrio, siendo c_B' o k_{LB}' , la dinámica inicial sufre cambios considerables.

Por ejemplo, si solamente se realiza el cambio $c_B' = n c_B$ entonces se tiene

¹ Aquí se supone que al tiempo $t = 0$ ya concluyo el tiempo de retardo característico de los tratamientos, no se refiere al instante en que se ingieren los medicamentos.

$$a_B = 1 - \frac{1}{c'_B} \frac{V_L(0)}{V_B(0)} k_{LB} = 1 - \frac{1}{c'_B} c_B = 1 - \frac{1}{n}, \quad (2.43)$$

y se pueden analizar los dos casos, si c_B aumenta o disminuye. Para el primero se tiene $n > 1$, entonces $a_B > 0$, por lo que η_B es una función decreciente durante los primeros días de la dinámica. Para el segundo caso, con $n < 1$ se tiene $a_B < 0$, entonces η_B es una función creciente.

Por otra parte, si solamente se realiza el cambio $k_{LB}' = nk_{LB}$ entonces

$$a_B = 1 - \frac{1}{c_B} \frac{V_L(0)}{V_B(0)} k'_{LB} = 1 - \frac{1}{c_B} nc_B = 1 - n, \quad (2.44)$$

si k_{LB} aumenta $n > 1$, por lo que $a_B < 0$ de modo que η_B es una función creciente; si k_{LB} disminuye $n < 1$ resultando $a_B > 0$ por lo que η_B es una función decreciente.

Analizando de la misma forma las ecuaciones (2.39) y (2.34) se puede aproximar la amplitud de η_L como

$$a_L \approx 1 - \sum_{i=1}^n f_i = 0, \quad (2.45)$$

indicando que la contribución de η_L a la dinámica inicial no es significativa, además de que no muestra una dependencia con los parámetros similar a la que presenta η_B .

Este análisis aproximado de η_B y η_L no permite conocer la forma en que se altera la dinámica inicial de las concentraciones de virus, solamente se deduce que la carga viral tendrá un comportamiento creciente o decreciente en función del cambio que se realice en los parámetros calculados en el estado de equilibrio, sin embargo, se pueden evaluar las expresiones para V_B y V_L para investigar de forma gráfica este comportamiento.

De esta forma, el modelo desarrollado bajo el supuesto de una terapia 100% efectiva, reproduce un fenómeno que se observa al tratar a las personas cero positivas con TARC durante la etapa presintomática, se trata de un incremento inicial de la carga viral en los primeros días posteriores al inicio de la terapia. En la Figura 2.6 se muestra la reproducción de este fenómeno. Este comportamiento se obtiene al disminuir el parámetro c_B respecto del valor calculado para el estado de equilibrio (etapa presintomática de la infección), el valor utilizado para esta gráfica es

$c_B = 2.5 \text{ día}^{-1}$ que representa una variación de -8% respecto al valor para el estado estacionario utilizado en los resultados anteriores. De esta forma se confirma el comportamiento esperado en la dinámica inicial de la carga viral, también se muestra la poca influencia de η_L en la dinámica inicial de la concentración de virus en el tejido linfático.

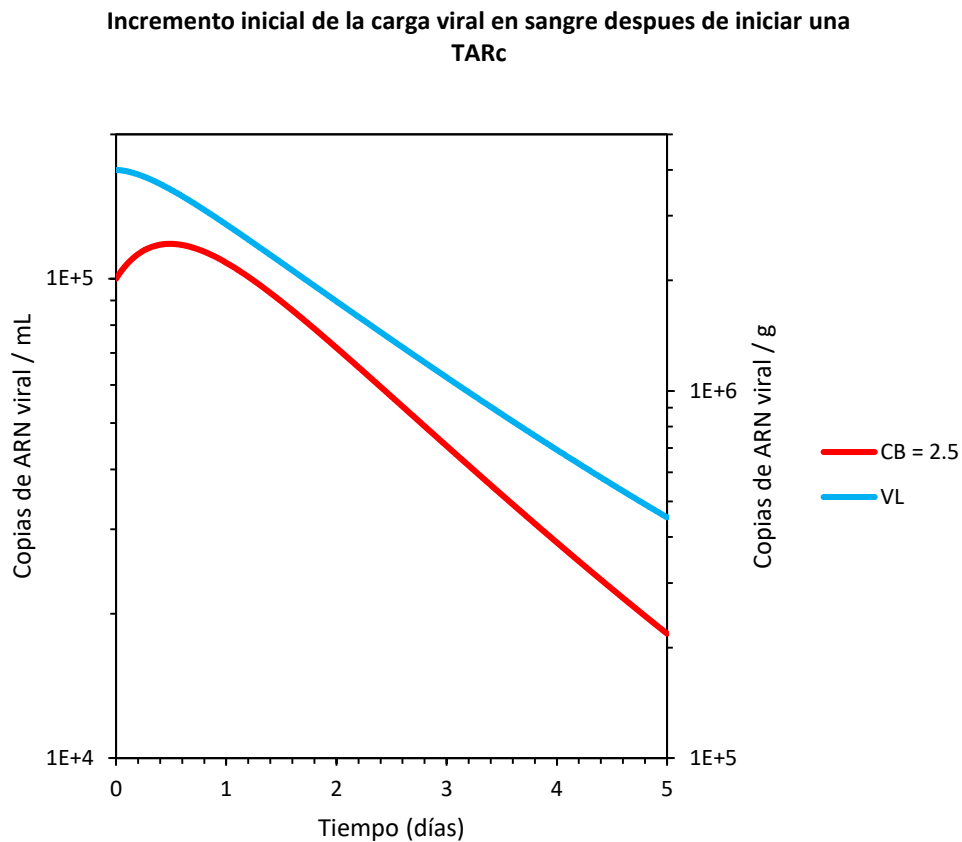


Figura 2.6 Comportamiento de la carga viral en sangre VB (eje izquierdo) y la carga viral en tejido linfático VL (eje derecho) en los primeros días de iniciar una TARC durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Se observa un incremento inicial de la carga viral.

En la Figura 2.7 se muestran gráficas de la carga viral en sangre mostrando la variación de su incremento inicial, se puede apreciar que la magnitud del incremento, así como su duración dependen de la variación del parámetro c_B . De acuerdo con el análisis anterior, este fenómeno se asocia al efecto hipotético que tiene la TARC, el cual provoca una ruptura en el estado de equilibrio, sin embargo, no se encuentra un mecanismo fisiológico asociado a la terapia que induzca este decremento en la tasa de desaparición del virus en sangre.

Por otra parte, en la Figura 2.8 se muestra la dependencia del incremento inicial en función de la variación del parámetro k_{LB} . El comportamiento coincide con el esperado según el análisis anterior, mostrando un incremento mayor conforme k_{LB} aumenta respecto al valor calculado para el estado de equilibrio, sin embargo, esta dependencia es menos sensible que la observada en el caso en el que se varía solamente c_B .

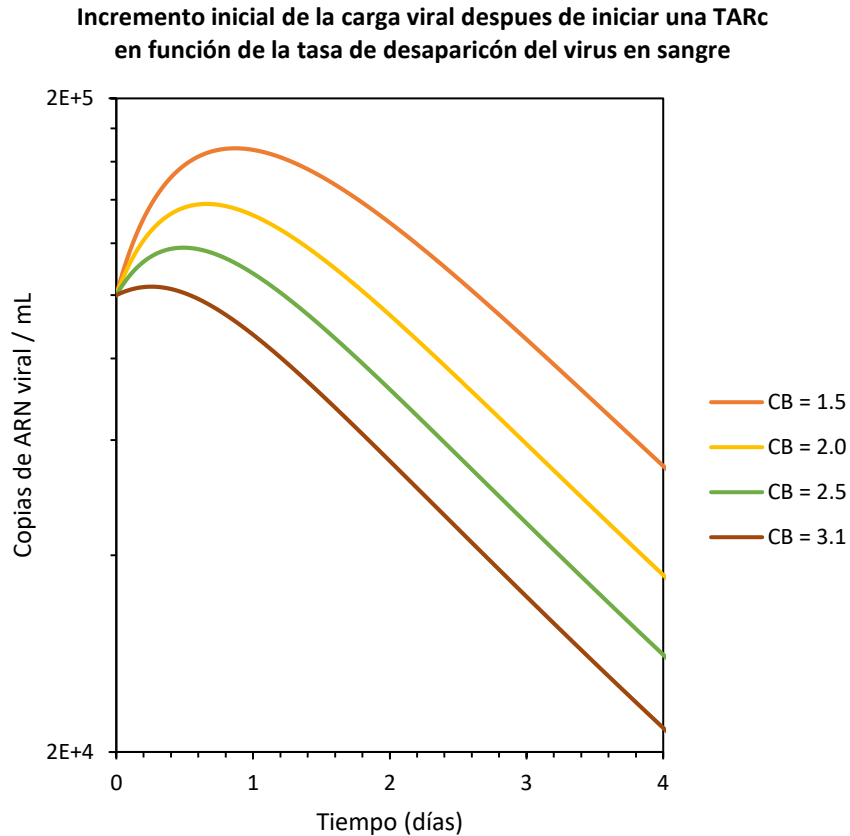


Figura 2.7 Comportamiento del incremento inicial de la carga viral en sangre cuando se inicia una TARc como función de la tasa de aclaramiento del virus en sangre. Los parámetros utilizados en este resultado son iguales a los utilizados en la gráfica de la Figura 2.5, a excepción de c_B , cuyos valores utilizados en este resultado son menores.

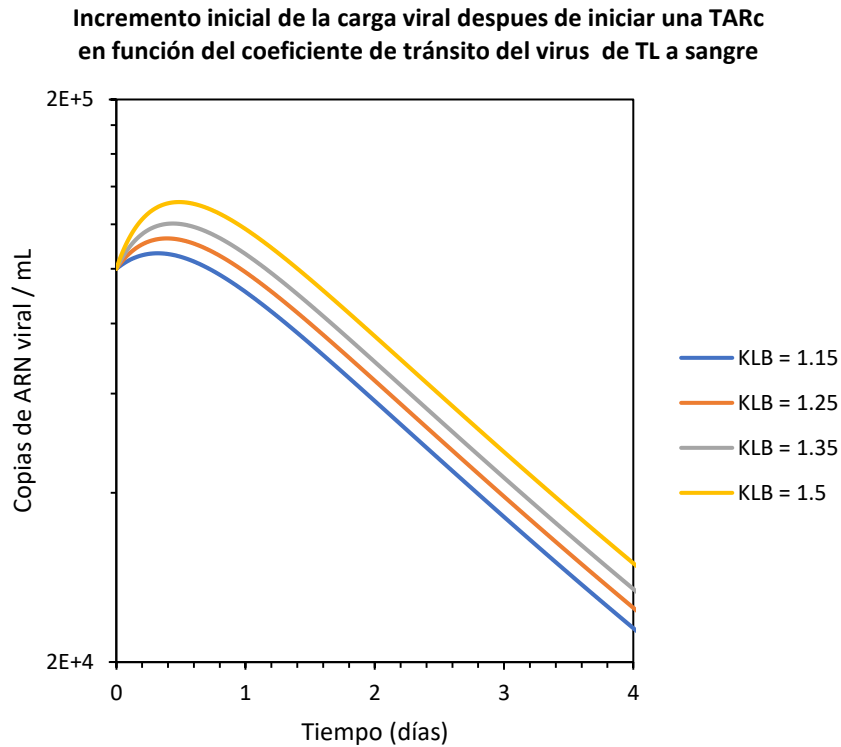


Figura 2.8 Comportamiento del incremento inicial de la carga viral en sangre cuando se inicia una TARc como función del coeficiente de tránsito (k_{LB}) del virus de tejido linfático a sangre. Los parámetros utilizados en estos resultados son iguales a los utilizados en la gráfica de la Figura 2.5, a excepción de k_{LB} , cuyos valores utilizados en este resultado son mayores.

En la Figura 2.9 se muestran mediciones de la carga viral posteriores al tratamiento con diferentes antirretrovirales, entre los que se encuentran inhibidores de proteasa, integrasa, retrotranscriptasa e inhibidores de fusión. Se puede observar la presencia del incremento inicial en la mayoría de los casos. Un caso particular es el correspondiente al *maraviroc*, que es un bloqueador del receptor CCR5, por lo que impide el anclaje del VIH a las células susceptibles de ser infectadas. En este caso se observa un decremento inicial, según el análisis realizado anteriormente, el modelo predeciría este fenómeno si el parámetro c_B aumenta o el k_{LB} disminuye respecto del correspondiente al estado de equilibrio. Respecto a este incremento inicial, es plausible que en la mayoría de los tratamientos con TARc se presente este fenómeno, ya que estas terapias están formadas por mezclas de estos diferentes antirretrovirales.

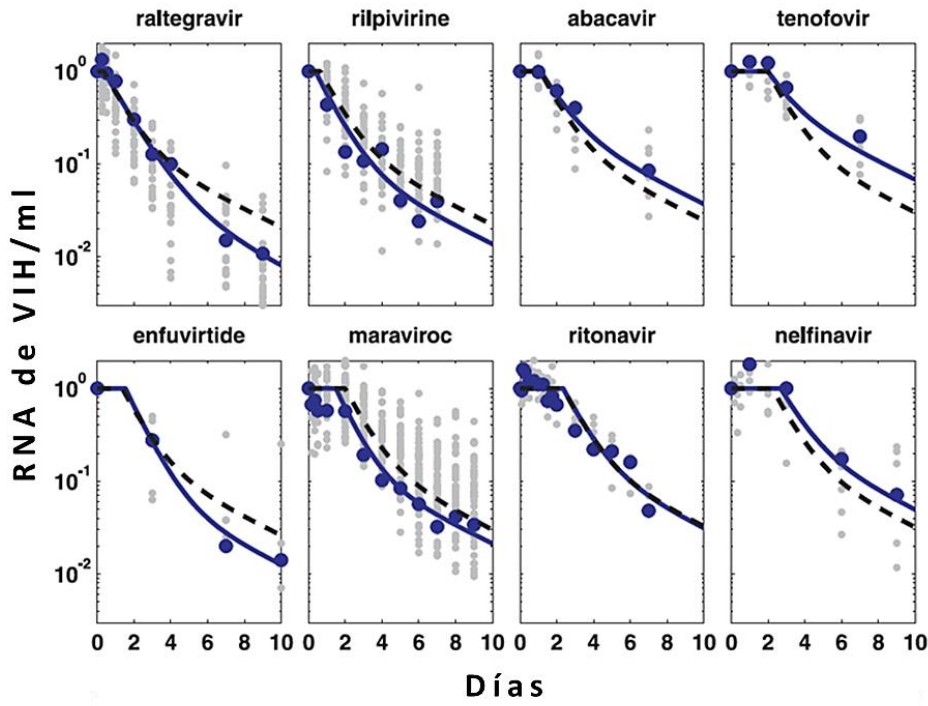


Figura 2.9 Figura modificada de [32]. Se muestran mediciones de la carga viral en sangre en los primeros días posteriores al tratamiento con distintas antirretrovirales, en la mayoría de los casos se puede distinguir la presencia de una dinámica inicial diferente al decremento exponencial

Hasta aquí se ha desarrollado un modelo matemático de la dinámica de la concentración de virus en los diferentes compartimientos. Se obtuvieron resultados congruentes con las observaciones clínicas adaptando el modelo a la situación de una terapia antirretroviral 100% efectiva iniciada durante la etapa presintomática de la infección. Estos resultados constituyen argumentos de plausibilidad para el modelado que se ha desarrollado hasta este punto (modelo compartimental); sin embargo, debido a esta suposición, no fue necesario incluir la dinámica de las células sanas susceptibles de ser infectadas (T_i).

En la literatura existen diversos trabajos que abordan de manera similar la compartimentalización y el modelado de la dinámica del VIH en el organismo, de forma que el modelo desarrollado encuentra sustento en estos antecedentes [7, 19, 3, 2]. Sin embargo, las variables y su análisis difieren a los realizados en este trabajo.

Como el objetivo de este trabajo es analizar la dinámica de la infección a largo plazo, tanto de las poblaciones T_i como las concentraciones de virus en los diferentes compartimientos (principalmente en sangre y tejido linfático), sin la administración de tratamiento alguno; es decir, se quiere analizar

las tres etapas de la infección principalmente la etapa del SIDA. Entonces, es necesario desarrollar este modelo para incluir a todas las poblaciones de interés, y no reducir el estudio al caso de terapia TARc . En las siguientes secciones se ampliará este modelo para estudiar el caso de interés de este trabajo.

3 Modelo completo de la dinámica de la infección. Células susceptibles y fibrosis en el tejido linfático.

En esta sección se desarrollará un modelo de la dinámica de la infección por VIH, considerando las poblaciones de células susceptibles de ser infectadas y su interacción con el virus, asimismo, se incluye la hipótesis de la fibrosis en el tejido linfático como detonante del deterioro de los linfocitos T CD4. Como la fibrosis está correlacionada con el aumento en la apoptosis de los linfocitos T CD4 naïve, cuya diferenciación da origen a las poblaciones de T CD4 responsables de la respuesta inmune del organismo, a través de este modelo se pretende encontrar una relación entre el ritmo de producción de colágeno en la red fibroblástica reticular (fibrosis en el tejido linfático) y el decremento de los linfocitos T CD4, lo que conduce a la aparición del SIDA.

Esta dinámica contempla que la mayor parte de las células susceptibles de ser infectadas residen en el tejido linfático, por lo tanto, la dinámica modelada corresponde a este compartimiento. Las correspondientes concentraciones de células en sangre periférica son estimadas como el 2% de las presentes en el TL, representando el promedio de la proporción durante las tres etapas de la infección por VIH [9].

3.1 Modelado de las células susceptibles de ser infectadas (T_i)

Comencemos considerando que aún no se ha comenzado la infección por VIH, bajo estas condiciones la dinámica de cada tipo de células susceptibles a ser infectadas (T_i) se modela a partir de su tasa de cambio respecto al tiempo dT_i/dt . A cada una de estas poblaciones se le puede asociar una fuente de origen, que se puede modelar mediante una tasa de producción¹ S_i . Además de ser

¹ Ritmo de producción de cada tipo de estas células, es decir número de células producidas por unidad de tiempo, entonces las unidades correspondientes a este término son [células $\times t^{-1}$].

producidas, estas células proliferan; entonces, se puede modelar este efecto como una tasa de proliferación¹ P_i de la población total. El efecto del tiempo de vida natural de cada célula también se puede modelar mediante una tasa de mortalidad M_i de la población, representando el número de células muertas por unidad de tiempo. Los términos S_i y P_i representan un aumento de la i -ésima población, por lo tanto, deben ser una contribución positiva a su tasa de cambio, mientras que el término M_i representa una disminución de la población. Por lo tanto, la tasa de cambio de T_i que modela su dinámica se puede escribir de la siguiente forma general:

$$\frac{d}{dt}T_i = S_i + P_i - M_i, \quad (3.1)$$

con la condición de que $S_i, P_i, M_i > 0$ para todo tiempo.

En este modelo se propone que la producción de nuevas células del i -ésimo tipo en un determinado órgano fuente, no depende en general de la cantidad de células presentes en esa población y la dependencia funcional de S_i es específica para cada tipo de células.

Por otra parte, las células de cada población están caracterizadas por un tiempo promedio de vida τ_i , que refleja la variabilidad natural del periodo de vida de célula a célula, entonces solamente se puede asociar una probabilidad μ_i de que al tiempo t una célula de la i -ésima población muera. De acuerdo con la definición, esta probabilidad es el cociente del número de células que mueren al tiempo t (M_i) entre el número total de células al tiempo t (T_i), por lo tanto:

$$\mu_i = \frac{M_i}{T_i} \quad \Rightarrow \quad M_i = \mu_i T_i, \quad (3.2)$$

Análogamente, reflejando la variabilidad natural en el tiempo de división celular, si p_i es la probabilidad de que al tiempo t una célula del i -ésimo tipo se divida, entonces

$$P_i = p_i T_i, \quad (3.3)$$

¹ Ritmo al que la población T_i se multiplica, por división celular de cada una de las células que la constituyen. número de células producidas por proliferación por unidad de tiempo, con unidades de [células $\times t^{-1}$].

De esta forma la ecuación (3.1) se puede reescribir como una ecuación diferencial para la variable T_i siendo

$$\frac{d}{dt}T_i = S_i + p_i T_i - \mu_i T_i, \quad (3.4)$$

A los parámetros p_i y μ_i también se les denomina comúnmente tasa de proliferación y de mortalidad, respectivamente.

Por otra parte, el efecto del régimen de proliferación homeostático se puede modelar mediante una modulación de la tasa de proliferación, ya que ésta es dependiente de la densidad [3, 2], es decir de la magnitud de T_i de tal forma que para lograr una población máxima T_i^{max} estable mediante proliferación, la tasa P_i debe de anularse cuando $T_i = T_i^{max}$ y ser mayor que cero cuando $T_i \neq T_i^{max}$, esto se logra modulando P_i con un término logístico de la forma

$$P_i = p_i \left(1 - \frac{T_i}{T_i^{max}} \right), \quad (3.5)$$

por lo tanto, la ecuación (3.4) queda de la siguiente forma

$$\frac{d}{dt}T_i = S_i + p_i \left(1 - \frac{T_i}{T_i^{max}} \right) T_i - \mu_i T_i \quad (3.6)$$

Ahora, para modelar la dinámica bajo la infección por el virus se debe incluir un término que represente una disminución de las células T_i (que son sanas) debido a la interacción con el virus (infección). Analizando la ecuación (2.11), S_T es el número de células que se infectan por unidad de tiempo, entonces también se puede entender como el número de células sanas que se pierden por unidad de tiempo, que es el término buscado, de esta forma $-S_T$ es la contribución a la tasa de cambio de T_i debido a la infección por el virus. Por lo tanto, la ecuación para la dinámica de las poblaciones de células sanas susceptibles de ser infectadas es:

$$\boxed{\frac{d}{dt}T_i = S_i + p_i \left(1 - \frac{T_i}{T_i^{max}} \right) T_i - \mu_i T_i - (1 - e_i) \kappa_i V_L T_i}, \quad (3.7)$$

en donde ya se incluye el efecto de la terapia antirretrovírica con el término $(1-e_i)$.

3.1.1 Determinación de las poblaciones T_i

De acuerdo con los resultados en la sección 2.3, el decaimiento de la carga viral bajo terapia TARc revela la existencia de tres poblaciones de células productoras de virus, es decir existen tres poblaciones de células susceptibles de ser infectadas principales. Como se mencionó en la sección 1.1.1 y de acuerdo con la literatura [9, 33, 6, 23, 7] se pueden asociar los siguientes tipos a estas poblaciones. Los linfocitos T CD4 de memoria efectores y de memoria totalmente diferenciados (T), asociados a la población T_1 contemplada en el modelado. Macrófagos y/o monocitos ($M\emptyset$), asociados a la población T_2 de células productivamente infectadas de vida larga. Los linfocitos T CD4 de memoria central(T_M), asociados a la población T_3 de células que al infectarse por el VIH producen una cantidad menor de virus, lo cual las clasifica como latente o crónicamente infectadas. Las ecuaciones para la dinámica de cada una de estas son directamente la ecuación (3.7) adaptada a cada caso a continuación se realiza el análisis correspondiente.

Debido a que los linfocitos TDC 4 de memoria son resultado de la diferenciación de los linfocitos TDC 4 naïve (N), el termino fuente para estas dos poblaciones es función de la población N a través de una tasa de producción por diferenciación, que es el número de células originadas por unidad de tiempo, correspondiente al termino S_i .

Se puede asociar a cada célula del tipo N una probabilidad β_T de que al tiempo t , como resultado de la exposición a un antígeno u otro agente que estimule su proliferación, esta célula de origen a un linfocito de la población (T); análogamente, existe una probabilidad β_M de que el resultado de esta estimulación de origen un linfocito de la población T_M . Así que, la probabilidad de que ocurra uno o el otro caso es $\beta_T + \beta_M$. De esta forma las probabilidades β_T y β_M son el cociente del número de células originadas por unidad de tiempo del tipo T o T_M (dadas por S_T o S_M), entre el número total de células naïve (N), por lo que

$$\begin{aligned} \beta_T &= \frac{S_T}{N}, & \Rightarrow & S_T = N\beta_T \\ \beta_M &= \frac{S_M}{N}, & \Rightarrow & S_M = N\beta_M \end{aligned} \quad (3.8)$$

Analizando que el término de limitación logístico con el que se modula la proliferación depende del cociente entre la población de un cierto tipo de células y su población máxima, al dividir cada tipo de células en infectadas y sanas, el término de limitación debe ser el cociente de la suma de células sanas e infectadas entre el valor máximo que alcanza esa población. Más la proliferación de cada tipo de linfocito depende de la densidad del total de TCD4, las ecuaciones para la dinámica de las poblaciones T y T_M son las siguientes:

$$\frac{d}{dt}T = \beta_T N + p_T \left(1 - \frac{T + T^* + T_M + T_M^* + N}{T_{CD4}^{\max}} \right) T - \mu_T T - (1 - e_T) \kappa_T V_L T$$

(3.9)

$$\frac{d}{dt}T_M = \beta_M N + p_M \left(1 - \frac{T_M + T_M^* + T + T^* + N}{T_{CD4}^{\max}} \right) T_M - \mu_M T_M - (1 - e_M) \kappa_M V_L T_M$$

En este punto es necesario incluir una ecuación para la población N a fin de tener un sistema completo, la dinámica de estas células también está dada de forma general en la ecuación (3.7), en donde la fuente de producción de linfocitos TCD4 naïve se le puede asociar a una tasa constante S_N que depende solamente de la edad del individuo infectado. Principalmente esta infección se estudia en adultos, en donde la producción de estos linfocitos en el timo es casi nula, por lo que se debe cumplir la condición $S_N \approx 0$. La proliferación homeostática también se presenta en esta población, sin embargo, en este modelo se proponen dos contribuciones a la disminución de esta población, por diferenciación a una tasa R_N y por mortalidad. Aquí se da por hecho que estas células no se infectan o que la probabilidad de infección es tan baja [33] que se puede considerar $\kappa_N \approx 0$. Como se mostró anteriormente el término de mortalidad es de la forma $\mu_N N$, y la tasa de diferenciación está relacionada con la probabilidad de diferenciación de la siguiente forma:

$$\beta_T + \beta_M = \frac{R_N}{N}, \quad \Rightarrow \quad R_N = N(\beta_T + \beta_M), \quad (3.10)$$

entonces la ecuación para la dinámica de los linfocitos TCD4 naïve es:

$$\boxed{\frac{d}{dt} N = S_N + p_N \left(1 - \frac{N}{N^{\max}}\right) N - (\beta_T + \beta_M) N - \mu_N N} \quad (3.11)$$

En esta ecuación se refleja el hecho de que la disminución en la población N debido a su diferenciación provoca un aumento en su proliferación mediante el término logístico $(1 - N / N^{\max})$ provocando que la población regrese a su nivel homeostático.

Por último, los macrófagos/monocitos $M\emptyset$ siguen una dinámica igual a la mostrada en la ecuación (3.7), ya que éstas también son susceptibles de ser infectadas. El término fuente también se modela como una tasa de producción constante S_\emptyset en algún órgano de producción. Por lo tanto, su dinámica está dada por la siguiente ecuación.

$$\boxed{\frac{d}{dt} M\emptyset = S_\emptyset + p_\emptyset \left(1 - \frac{M\emptyset + M\emptyset^*}{M\emptyset^{\max}}\right) M\emptyset - \mu_\emptyset M\emptyset - (1 - e_\emptyset) \kappa_\emptyset V_L M\emptyset} \quad (3.12)$$

3.1.2 Modelado del efecto de la fibrosis en la dinámica de las células susceptibles de ser infectadas

Con base en la correlación positiva observada entre el aumento en el número de linfocitos T CD4 naïve apoptóticos y el grado de degradación de la red fibroblástica en los nódulos linfáticos y placas de Peyer (como se expuso en el capítulo 1), se puede modelar el efecto del grado de fibrosis en estos órganos sobre la dinámica de las poblaciones T_i mediante una modificación de la mortalidad μ de la población N de la siguiente forma

$$\mu_N \rightarrow \mu_N(t) = {}_0\mu_N + \Omega(\alpha, t) Fr, \quad (3.13)$$

donde $\Omega(\alpha, t)$ representa el porcentaje del volumen total de redes fibroblásticas (en el organismo) ocupado por colágeno; α es el ritmo al que este volumen crece, en adelante se referirá solamente como tasa de fibrosis; Fr es un factor de proporcionalidad y ${}_0\mu_N$ es la tasa de mortalidad propia de los linfocitos TCD 4 naïve en un estado donde no está presente la infección por VIH, es decir, la tasa de mortalidad natural. De esta forma μ_N deja de ser un parámetro para convertirse en una función del tiempo.

En este trabajo se eligió una forma funcional logística para $\Omega(\alpha, t)$, con base en el hecho de que el volumen ocupado por colágeno no puede crecer de forma indefinida, teniendo como límite superior el 100% del volumen que ocupan todas las redes fibroblásticas en el organismo. Además, como lo muestran las mediciones, siempre existe un determinado volumen de colágeno depositado en estos órganos, aún en ausencia de la infección por VIH. La forma utilizada para esa función es la siguiente:

$$\Omega(\alpha, t) = \frac{A_0 A_m e^{\alpha t}}{A_m + A_0 (e^{\alpha t} - 1)}, \quad (3.14)$$

donde A_0 y A_m son el porcentaje de volumen fibrótico inicial y final, respectivamente. Precisamente como estas cantidades corresponden a porcentajes, se debe cumplir con la condición $0 < A_0 < A_m < 1$, donde 1 es el 100%. Este modelado representa un incremento logístico del volumen fibrótico de A_0 hasta A_m a un ritmo α , es decir $\Omega(\alpha, t)$ tiende a A_m de forma asintótica. Debido a que esta función está acotada, este comportamiento se traslada directamente a la tasa de mortalidad $\mu_N(t)$ de la siguiente manera

$$\begin{aligned} 0 \leq \Omega(\alpha, t) \leq 1 &\Rightarrow {}_0\mu_N < {}_0\mu_N + \Omega(\alpha, t)Fr \leq {}_0\mu_N + Fr \\ &\Rightarrow \boxed{{}_0\mu_N < \mu_N(t) \leq {}_0\mu_N + Fr} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Por lo tanto, la elección del factor Fr determina el cambio máximo que sufre la tasa de mortalidad natural de los linfocitos T CD4 naïve como consecuencia de la fibrosis en el tejido linfático, entonces la tasa de fibrosis α también determina el ritmo al que cambia esta tasa de mortalidad y de ella depende el tiempo en el que se acerca a su valor máximo.

Los parámetros α y Fr se elegirán y corregirán con base en la predicción que se obtenga del tiempo en el que se inicia la etapa del SIDA, es decir se espera un descenso drástico para tiempos prolongados (años) en la población de linfocitos obtenida con las simulaciones que se realizarán. Además, se espera que el tiempo en que se da este descenso (< 200 células / μl) dependa de la magnitud del parámetro α .

3.2 Solución numérica

La solución completa del sistema de ecuaciones diferenciales acopladas que comprende nuestro modelo de la infección permitirá predecir, al mismo tiempo, el comportamiento de la concentración de virus en los tres compartimientos, así como la evolución temporal de los linfocitos. Los datos obtenidos con el ajuste de parámetros mencionados en las secciones anteriores permitirán predecir las tres etapas de la infección incluyendo el inicio del SIDA.

Para esto se implementará una solución numérica con el método RK-4 que permite resolver sistemas de ecuaciones diferenciales acopladas con un error comparable al residuo de un polinomio de Taylor de orden 4. El algoritmo de este método está disponible en la literatura [34], la implementación realizada se muestra en el apéndice B.

Este modelo completo desarrollado consta de 10 ecuaciones diferenciales acopladas. Para obtener las soluciones $V_L(t)$, $V_B(t)$, $V_F(t)$, $N(t)$, $T(t)$, $M\phi(t)$, $T_M(t)$, $T^*(t)$, $M\phi^*(t)$ y $T_M^*(t)$ se desarrolló un programa en lenguaje C. En el apéndice C se muestra el código, en el programa se implementa el algoritmo RK-4 que depende de los siguientes parámetros.

Las cantidades de virus en el estado estacionario (etapa presintomática) y las constantes de aclaramiento en los en sangre y tejido linfático, las cuales ya fueron determinadas y se muestran en la Tabla 2.2. Las fracciones de producción de virus asociadas a cada población de células infectadas (π) y sus tasas de mortalidad (δ), estas últimas fueron determinadas con la solución analítica desarrollada bajo el supuesto de terapia antirretrovírica 100% efectiva y se muestran en la Tabla 2.4. Los coeficientes cinéticos del tránsito del virus entre los tres compartimientos contemplados, las estimaciones de sus valores se muestran en la Tabla 2.3.

Hasta aquí no se había estudiado la dinámica de las poblaciones de células sanas, por lo tanto, falta por determinar los valores de los parámetros referentes a estas células. En la siguiente sección se determinarán estos parámetros además de la probabilidad de infección κ y las tasas de diferenciación de los linfocitos TCD4 naïve. Las condiciones iniciales para la solución numérica se reportan en cada resultado.

3.2.1 Determinación de los parámetros referentes a las células sanas.

Este modelo se desarrolló de forma general, para incluir la variabilidad en la probabilidad de infección de cada tipo de células, así como la eficacia que tiene la terapia antirretroviral. Sin embargo, es factible determinar una probabilidad de infección κ general para las células T CD4 de memoria, y

escalar este valor a la correspondiente probabilidad para los macrófagos/monocitos de la siguiente forma:

$$\kappa = \kappa_T = \kappa_M; \quad \boxed{\kappa_\phi = n\kappa} \quad (3.16)$$

La probabilidad κ se puede calcular analizando la etapa crónica de la infección, en donde existe un estado aproximadamente de equilibrio en las poblaciones de células T CD4, de las ecuaciones (2.10) y (2.11) en este estado se tiene lo siguiente

$$K = \frac{T_{CD4}^*(0)}{T_{CD4}(0)} \quad \Rightarrow \quad \boxed{\kappa = \frac{1}{V_L(0)} \frac{T_{CD4}^*(0)}{T_{CD4}(0)}} \quad , \quad (3.17)$$

En donde $T_{CD4}^*(0)$ y $T_{CD4}(0)$ son el número de linfocitos T CD4 infectados y sanos (en esta etapa), respectivamente. De esta forma κ se puede calcular a partir de medidas experimentales de estas cantidades que están disponibles en la literatura [9], siendo $T_{CD4}^*(0) \approx 4.5 \times 10^7$, $T_{CD4}(0) \approx 1.1 \times 10^{11}$. Utilizando el valor para la cantidad de virus en TL presente en la etapa presintomática, mostrado en la Tabla 2.2, el valor calculado para κ es

$$\boxed{\kappa = 1.35 \times 10^{-13}} \quad (3.18)$$

De acuerdo con las observaciones, cerca del 90% [9] de las células productivamente infectadas corresponden a linfocitos T CD4, por lo tanto si se considera que los $M\phi$ constituyen el otro 10% entonces puede suponer que la probabilidad de infección para estos últimos sigue la misma proporción, de forma que en la ecuación (3.16) se sustituye $n = 0.01$. Con esto se obtiene una estimación de esta probabilidad, sin embargo, el valor de los parámetros κ y κ_ϕ se ajustará para poder reproducir las etapas de la infección.

Las tasas de diferenciación β_T y β_M se pueden estimar mediante la proporción de linfocitos de memoria central ($T_M(0)$) a efectores de memoria y totalmente diferenciados ($T(0)$) presentes en la etapa crónica de la infección, de acuerdo con el modelado desarrollado este es igual al cociente del número de T CD4 productivamente infectados entre el número de T CD4 latentemente infectados. Estas cantidades es tan disponibles en la literatura [9], siendo $T_M(0) \approx 2 \times 10^8$, $T(0) \approx 4 \times 10^7$. Por lo tanto, el cociente de las tasas de diferenciación es:

$$\frac{\beta_T}{\beta_M} \approx 0.2 \quad (3.19)$$

Este cociente permite eliminar el parámetro β_T en (3.9), por lo que es necesario determinar solamente β_M . Analizando la ecuación (3.11), es factible proponer que la tasa de diferenciación ($\beta_T + \beta_M$) es del orden de magnitud que la tasa de mortalidad, pero manteniendo la condición ($\beta_T + \beta_M$) $>$ μ_N y $\mu_N <$ p_N . De esta forma, la diferenciación y la mortalidad provocan que la población N prolifere de acuerdo con el termino logístico propuesto, tendiendo a regresar a esta población al nivel N^{max} , simulando de esta manera el régimen homeostático. De acuerdo con la ecuación (2.29) se tiene la siguiente estimación que se puede tomar como guía para la evaluación del modelo

$$(1 + 0.2)\beta_M < \mu_N, \quad (3.20)$$

los valores de β_M se asignaron de acuerdo con esta guía y se ajustaron para reproducir las etapas de la infección y se reportan en cada resultado.

Por otra parte, en la literatura se encuentran disponible diversas vidas medias¹ ($t_{1/2}$) asociadas a los linfocitos T CD4, sin embargo, existe una gran variabilidad entre estos reportes, estos valores se pueden acotar en periodos de 1–8 años para las naïve y de 1–12 meses para los de memoria [17]. Por lo tanto, es razonable asignar como vida media el promedio del intervalo de tiempo correspondiente, como se mencionó en las secciones anteriores la tasa mortalidad en cada caso corresponde a $\mu = \ln(2) / t_{1/2}$. La tasa de mortalidad de los macrófagos es estimada [7] como 0.1 día⁻¹. En la Tabla 3.1 se muestran los valores asignados de estos parámetros.

Respecto a la tasa de proliferación p de los linfocitos T CD4, existe evidencia que el conjunto de memoria de estos linfocitos presenta una historia replicativa más extensa que las naïve [17], indicando que la tasa de proliferación de estas últimas es menor que la correspondiente a los de memoria. Sin embargo, no se encontró un acotamiento en los valores de estas tasas, por lo tanto, es necesario realizar nuevamente una aproximación para determinar valores razonables para estas cantidades.

Tabla 3.1 Tasas de mortalidad μ_i de las poblaciones de células sanas contempladas en el modelo

¹ Asociadas a un estado del organismo en el que no está presente la infección por VIH

Población	Símbolo	μ_i (día ⁻¹)	Fuente
T CD4 naïve	μ_N	4.7×10^{-4}	Calculada de [17]
T CD4 de memoria	μ_M	3.8×10^{-3}	Calculada de [17]
Macrófagos/monocitos	μ_\emptyset	0.1	Estimada de [7]

Debido a la modulación logística en la tasa de proliferación utilizada en las ecuaciones para la dinámica de todas las poblaciones de células sanas, p_i en cada caso representa la tasa de proliferación máxima. De forma que si $p_i > \mu_i$, la población tenderá a aumentar por proliferación, y el límite máximo que se alcance depende del término logístico, aunque este límite no representa necesariamente un valor de equilibrio. Por lo tanto, si los límites de las poblaciones se eligen con base en las observaciones (límites realistas), la elección de la tasa de proliferación p_i solamente influirá en la rapidez en la que se alcance el estado de equilibrio o el nivel máximo de la población. De esta manera el valor de este parámetro se ajustará por ensayo y error para reproducir las etapas de la infección, y se reportará por separado en cada resultado. En la Tabla 3.2 se muestran los valores realistas de las poblaciones máximas de células sanas, estos fueron propuestos como el 110% de las cantidades totales presentes en una persona adulta sana que fueron obtenidos de la literatura [9, 7].

Tabla 3.2 Poblaciones normales y máximas de células sanas susceptibles de ser infectadas.

Población	Población normal	Fuente	Población máxima propuesta
T CD4 naïve (T_N)	9×10^{10}	[10, 7]	9.9×10^{10}
T CD4 efectores de memoria (T)	9.17×10^{10}	[10, 7]	1.01×10^{11}
Macrófagos/monocitos ($M\emptyset$)	1.82×10^{11}	[10, 7]	2.002×10^{11}
T CD4 de memoria central (T_M)	1.83×10^{10}	[10, 7]	2.01×10^{10}

Las tasas de producción de S_N y $S_{M\emptyset}$ se determinaron por ensayo y error para poder reproducir las tres etapas de la infección y se presentaran junto con los resultados

3.3 Resultados

En las siguientes secciones se presentan los resultados obtenidos con la solución numérica completa del modelo. Se presentan por separado tres casos de análisis, el efecto de la terapia TARc iniciada en la etapa presintomática de la infección. La dinámica del desarrollo de la infección, para

llegar al objetivo de predecir mediante el modelo el inicio de la tercera etapa de la enfermedad, que es la aparición del SIDA. Por último, también se reproducirá la recuperación incompleta en el número de linfocitos que se observa en los estudios reportados en la literatura [29].

3.3.1 Dinámica de la infección bajo terapia antirretroviral altamente efectiva administrada en la etapa presintomática.

Tabla 3.3 Poblaciones de células infectadas presentes en la etapa presintomática de la infección y tasas promedio de producción de virus para cada tipo de célula. Los valores fueron determinados para conseguir reproducir las observaciones del decaimiento de la carga viral bajo terapia TARc

Población	Valor máximo en	Fuente	Tasa de producción de virus	Fuente
	la etapa crónica (células)		promedio por célula π (virus/célula)	
T^*	7×10^6	Ajustado	86.4	Ajustado
$M\emptyset^*$	1.4×10^8	Ajustado	5.3883	Ajustado
M	5.6×10^9	Ajustado	9×10^{-3}	Ajustado

En la Figura 3.1 y Figura 3.3 se muestra la dinámica de la carga viral en sangre a corto plazo y largo plazo, respectivamente, ésta es resultado de la solución numérica completa del modelo, bajo condiciones iniciales correspondientes al inicio de la terapia TARc durante la etapa presintomática de la infección. Bajo estas condiciones ($e = 1$), los parámetros determinantes para la solución son los correspondientes a la dinámica del tránsito del virus, los valores iniciales de las cantidades de virus en los tres compartimientos y las tasas de mortalidad de las células infectadas, los valores de estos parámetros fueron determinados en las secciones anteriores y se muestran en la Tabla 2.2, Tabla 2.3 y Tabla 2.4.

Además, son necesarios los nuevos parámetros contemplados en el modelo completo desarrollado en este capítulo, es decir, las tasas de producción de virus promedio y las poblaciones iniciales de células infectadas. Los valores de estos parámetros se muestran a continuación en la Tabla 3.3 y fueron estimados y determinados para poder reproducir las observaciones, específicamente la mostrada en la gráfica superior de la Figura 2.4.

De esta forma se avanza en la configuración de los parámetros que permiten al modelo desarrollado describir de forma realista la dinámica del virus. Estas gráficas corresponden a la solución V_B normalizada a su valor inicial y multiplicada por el factor q_B .

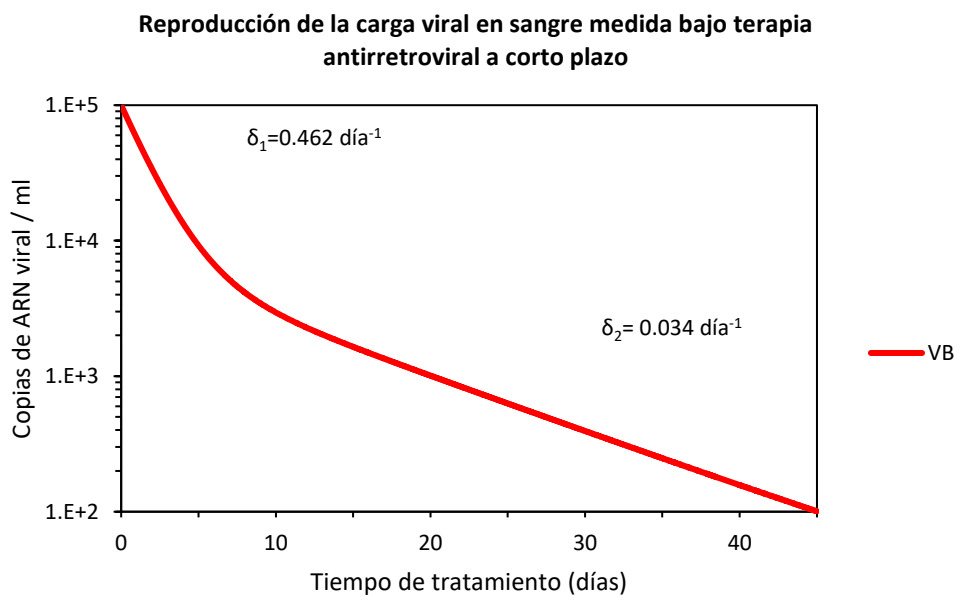


Figura 3.1 Dinámica de la carga viral en sangre a corto plazo durante la aplicación de terapia TARc , obtenida con la solución numérica del modelo.

Decaimiento bajo terapia antirretroviral de las dos principales poblaciones de células productoras de virus contempladas en el modelo

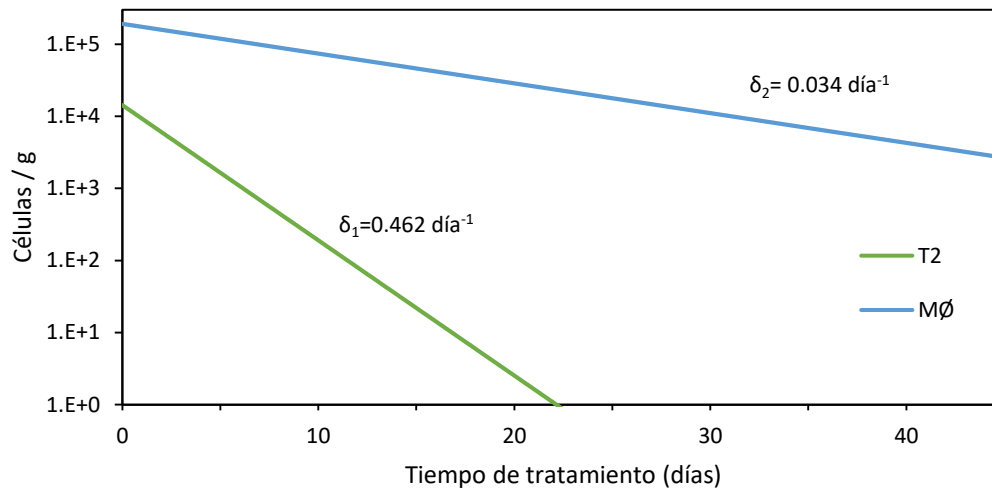


Figura 3.2 Dinámica a corto plazo de las células infectadas durante la aplicación de terapia TARc . Se observa el decaimiento exponencial de las dos poblaciones principales productoras de virus consideradas en el modelo.

En la Figura 3.2 se muestra el decaimiento de las dos principales poblaciones de células infectadas productoras de virus, se confirma el decaimiento exponencial de cada una deducido con la solución analítica obtenida en las secciones anteriores con las mismas tasas de decaimiento δ .

Por otra parte en la Figura 3.4 se muestra el decaimiento de las tres poblaciones de células productoras de virus, de esta forma se confirma que el modelo predice el decaimiento en cuatro fases con solamente tres poblaciones productoras, por lo que se reafirma la hipótesis que surgió con la solución analítica, de que la cuarta fase está asociada a la liberación del virus por las células foliculares dendríticas. Así se muestra en la Figura 3.5, al variar el parámetro k_{FL} , que es la constante de tránsito del virus de las FDC al tejido linfático, la ordenada al origen de la asíntota que describe la cuarta fase del decaimiento varía dentro del orden de magnitud característico de la carga viral observada después de años de haber iniciado la terapia TARc .

Es decir, conforme el ritmo al que se libera el virus de las FDC, la carga viral a largo plazo aumenta. Por lo tanto, el modelad realizado de las FDC con fuente de virus por liberación de este depósito es compatible con lo reportado en la literatura [10], en donde se propone que la fuente de viremia residual no es compatible con los virus provenientes de los reservorios formados por las células T infectadas de forma latente o con baja producción virus, pero tiempo de vida grande (población M).

Este resultado sugiere que la infección puede surgir nuevamente si se deja de tomar a terapia antirretrovírica aún después de años de llevarse a cabo, ya que el virus retenido en este compartimiento no se degrada y mantiene su capacidad infectiva. De esta forma, las nuevas células susceptibles de ser infectadas que ya no son afectadas por la terapia¹ vuelven a producir virus y el ciclo infeccioso se reinicia.

Por otra parte, con esta solución numérica también se observa el incremento inicial de la carga viral al iniciar la terapia TARc , observándose también una dependencia de este incremento con el parámetro c_B , similar a la observada con la solución analítica aproximada. Este resultado da plausibilidad a la expresión obtenida para la dinámica de este fenómeno, por lo que puede resultar útil al estudiar específicamente éste fenómeno.

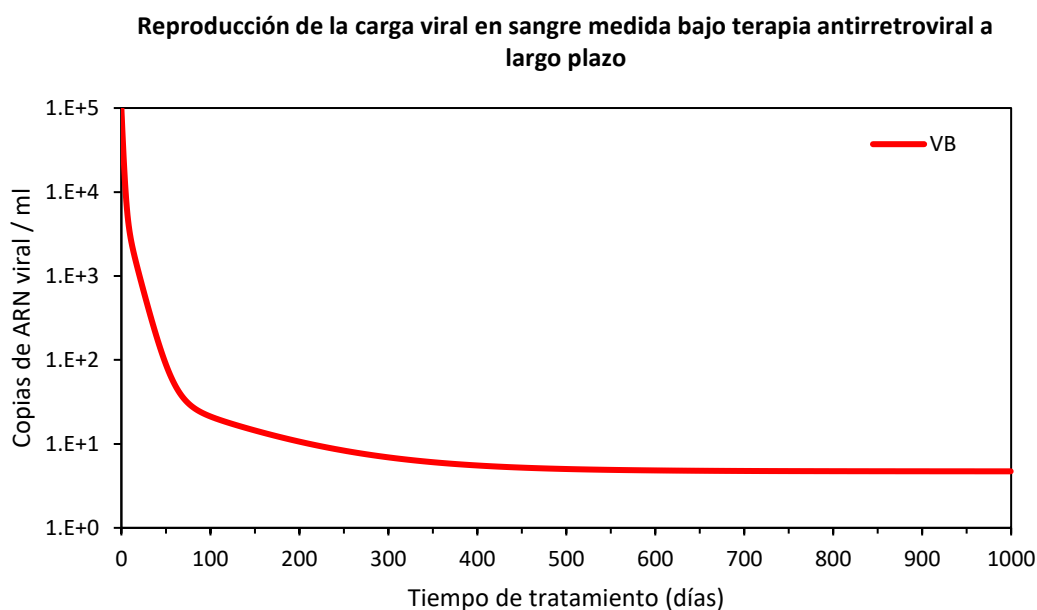


Figura 3.3 Dinámica a largo plazo de la carga viral en sangre bajo terapia TARc obtenida con la solución numérica del modelo. Se observan las cuatro fases de decaimiento típicas de este estado con solamente la consideración de tres poblaciones productoras de virus.

¹ Porque ya se suspendió.

Decaimiento bajo terapia antirretroviral de las tres poblaciones de células productoras de virus contempladas en el modelo

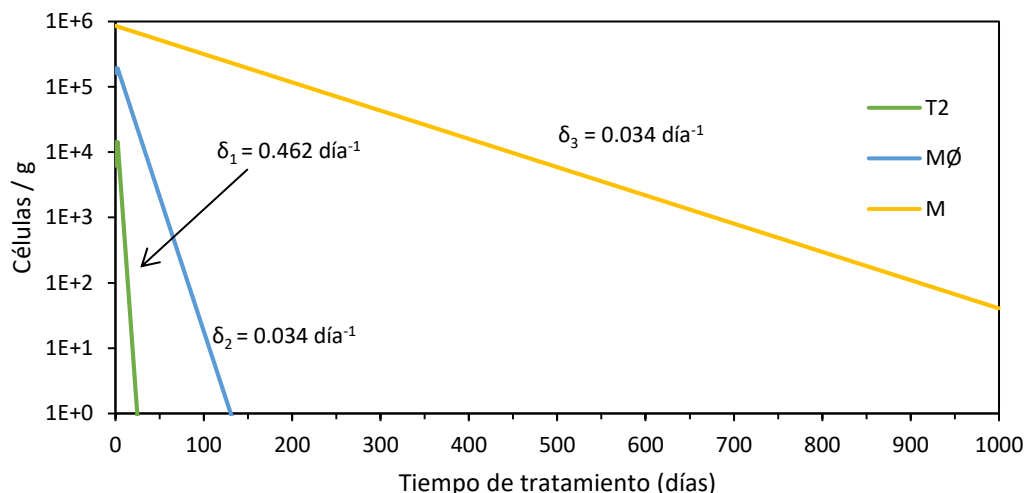


Figura 3.4 Dinámica a largo plazo de las células infectadas durante la aplicación de terapia TARc , obtenidas con la solución numérica del modelo. Se observa el decaimiento exponencial de las tres poblaciones consideradas en el modelo.

Efecto de la tasa de liberación de virus desde las FDC en la persistencia de la carga viral bajo TARc

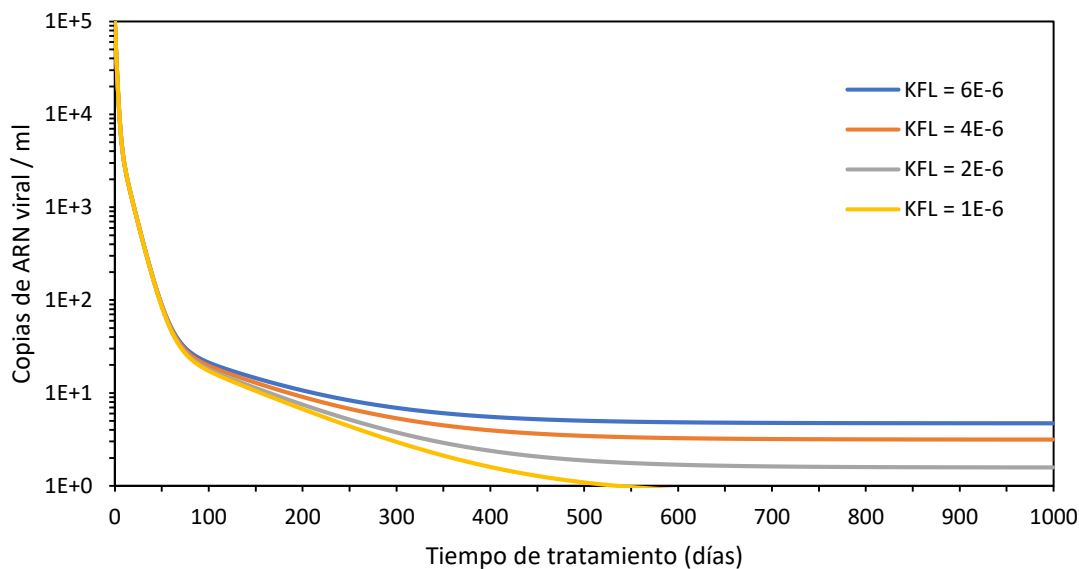


Figura 3.5 Dependencia de la cuarta fase del decaimiento de la carga viral en sangre durante la aplicación de terapia TARc . Se observa que la ordenada al origen de la asíntota asociada a la cuarta fase es proporcional a la constante de transito del virus almacenado en las células foliculares dendríticas hacia el tejido linfático.

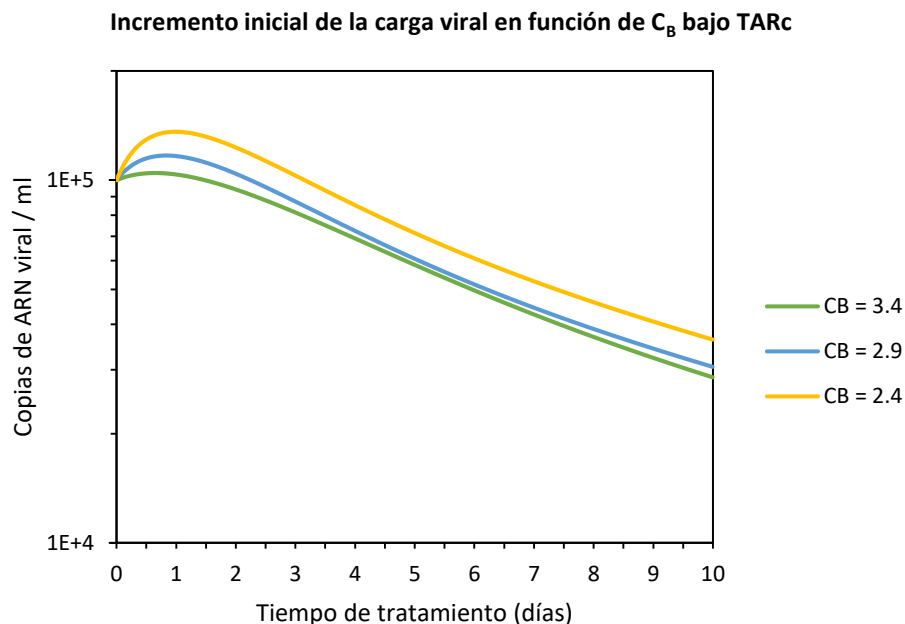


Figura 3.6. Comportamiento del incremento inicial de la carga viral al iniciar la terapia TARc obtenido con la solución numérica del modelo, el comportamiento en función de la tasa de desaparición del virus en sangre es similar al obtenida con la solución numérica.

3.3.2 Dinámica del desarrollo de la infección por VIH

En la serie de resultados que se presentan en esta sección se considera que el virus está presente en los tres compartimientos en cantidades ínfimas respecto a los valores que alcanza en las tres etapas de la infección, es decir, no se considera el mecanismo por el cual el virus ingresa al organismo y sus primeras etapas de replicación y transporte hacia los diferentes compartimientos. De la misma forma, se considera que existe ciertos números normales de células infectadas y que el número de células sanas es el que se espera en una persona promedio que no ha adquirido la infección.

En la Figura 3.7 se muestra la dinámica de los linfocitos TCD4 en sangre, se muestra la suma de las células infectadas y sanas. Las cantidades corresponden a la concentración en sangre del 2% de la suma total de las poblaciones N , T , T^* , M , y M^* correspondientes al total de células TCD4 presentes en el tejido linfático. Este primer resultado de la dinámica de los linfocitos se obtuvo considerando que la fibrosis en la red fibroblástica no afecta a la mortalidad de las células naïve, bajo esta consideración se da por hecho que la disminución en la población de estas células se debe solamente al hecho propio de la infección. Para esta solución, además de los parámetros determinados en las secciones anteriores, son necesarios los correspondientes al proceso de infección, tales como la tasa de infección κ , la tasa de fibrosis α , etc. También son necesarias las tasas de proliferación y la

población máxima de linfocitos TCD4 y macrófagos/monocitos en tejido linfático. Los parámetros utilizados para la solución numérica y las condiciones iniciales de las poblaciones se muestran en la Tabla 3.4, los valores fueron estimados y determinados para lograr un estado de infección, en el que se desarrolla la dinámica del virus y de las células susceptibles de ser infectadas.

En este resultado se muestra que, bajo este modelo, considerando solamente el proceso de infección, la concentración de linfocitos TCD4 muestra solamente los dos primeras etapas observadas y documentadas del desarrollo de la enfermedad. Se puede observar un decremento inicial en esta concentración durante un periodo de semanas, correspondiente a la etapa aguda, seguido de una recuperación de la concentración a un nivel menor que al inicio¹ el cual correspondería a la segunda etapa, la crónica. Sin embargo, no se observa la etapa tardía en la que la concentración disminuye gradualmente hasta alcanzar niveles menores a 200 células/ μ l. Por lo tanto, bajo el esquema de infección considerado en este modelo, solamente la acción propia del virus sobre los linfocitos TCD4 y la respuesta inmune hacia las células infectadas no desemboca en un decremento crónico de estas células, por lo que no adviene la etapa del SIDA.

La solución del modelo considerando solamente la acción del sistema inmunológico no predice el decremento crónico en la cuenta de linfocitos T CD4 ni el advenimiento del SIDA

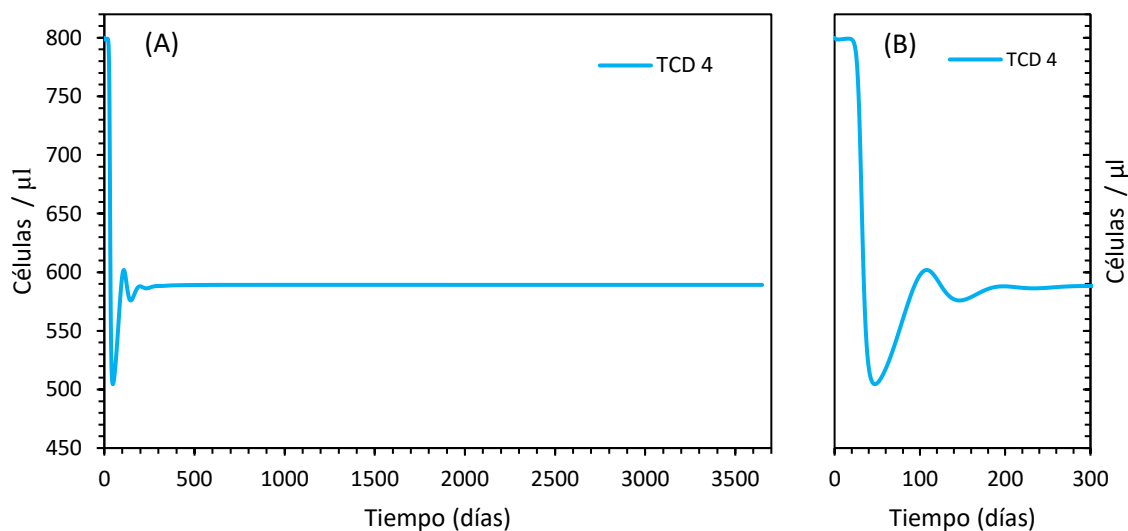


Figura 3.7. Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección por VIH sin considerar el efecto de la fibrosis en el tejido linfático. La gráfica A y B muestra la suma de los tres tipos

¹ Asociado a una etapa en la que la infección no está presente

considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.

En el modelo desarrollado, la influencia de la respuesta inmune y la alteración fisiológica de los linfocitos TCD4 infectados se incluye indirectamente considerando que las células infectadas tienen una tasa de mortalidad δ mayor que la de las células sanas μ , por lo tanto, conforme las poblaciones de cada tipo de células se vuelven heterogéneas (respecto a infectadas y sanas) la tasa de mortalidad promedio de cada población aumenta, de esta forma se llega a un nivel de equilibrio entre proliferación y mortalidad determinado por la tasa de infección κ .

Este nivel es el que se observa después de la etapa crónica en la Figura 3.7. Por otra parte, en la Figura 3.8 se muestra por separado la dinámica de las células infectadas, el nivel de equilibrio observado en estas células responsables de la producción del VIH deriva en un nivel crónico en la concentración del virus en sangre, particularmente; de igual forma, el pico inicial provoca un comportamiento similar en la dinámica del virus, es decir la dinámica de la carga viral está determinada por los niveles de células infectadas.

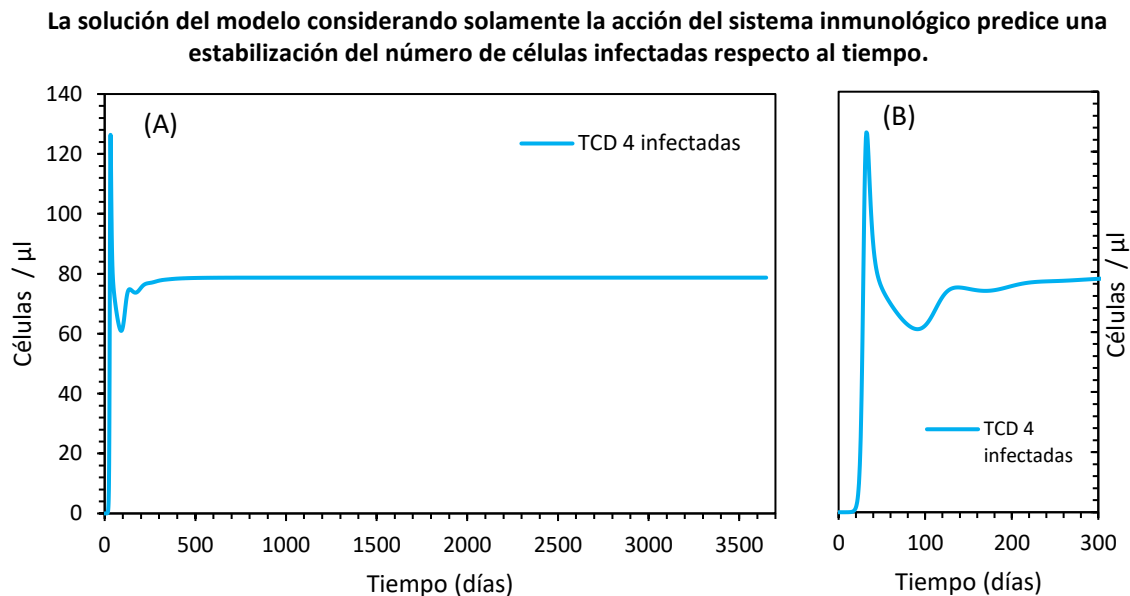


Figura 3.8 Dinámica de los linfocitos TCD4 infectados durante el desarrollo de la infección por VIH sin considerar el efecto de la fibrosis en el tejido linfático. La gráfica A y B muestra la suma de los efectores de memoria (T^*) y de memoria central (M^*) infectados.

Este resultado reafirma la hipótesis planteada de que la modificación de la tasa de mortalidad debida al efecto de la fibrosis en el tejido linfático debe jugar un papel determinante para llegar la última etapa de la enfermedad observada sin tratamiento alguno, o bajo alguno que no tiene la efectividad adecuada.

En el siguiente resultado se muestra la dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección considerando la fibrosis. En la Figura 3.9 se muestra la evolución de estas células en estas condiciones, la gráfica corresponde a la suma de las poblaciones N , T , T^* , M y M^* obtenidas con la solución numérica del modelo con los parámetros utilizados anteriormente excepto el factor de proporcionalidad entre el volumen fibrótico (Fr) y la tasa de mortalidad μ_N , para este resultado se utilizó $Fr = 1.11$.

Se puede apreciar la presencia de las tres fases esperadas de la evolución de la infección, igual que en el resultado anterior, existe un decremento inicial seguido de una recuperación a un nivel inferior que el inicial correspondiente a la etapa crónica con duración de aproximadamente 100 días. Seguido de esta etapa se establece un periodo de variación lenta en la concentración de células, que corresponde a la etapa presintomática o crónica, al final de esta etapa el ritmo del decremento en la concentración aumenta hasta que la concentración llega a un nivel de 300 células / μl . En el instante en que se alcanza este nivel no se puede considerar alcanzada la etapa del SIDA, respecto a la concentración de linfocitos TCD4, ya que la concentración no disminuye por debajo de las 200 células / μl .

Tabla 3.4 Condiciones iniciales y parámetros adicionales para la solución numérica completa del modelo, tasas de proliferación (p), tasa de fibrosis α , factor de proporcionalidad entre porcentaje de volumen fibrótico y tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve (Fr) y tasa de diferenciación de naïve a efectoras de memoria.

Condiciones iniciales			Parámetros		
Población	Valor	Fuente	Símbolo	Valor	Fuente
V_L	40000	Ajustado	p_N	0.81 día^{-1}	Ajustado
V_B	700	Ajustado	p_T	$8.22 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$	Ajustado
V_F	40000	Ajustado	$p_{M\emptyset}$	0.19 día^{-1}	Ajustado
N	9×10^{10} células	[9]	p_M	$8.22 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$	Ajustado
T	9.17×10^{10} células	[9]	κ	6×10^{-13}	Ajustado
T^*	1×10^4 células	Ajustado	α	$1.8 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$	Ajustado

$M\emptyset$	1.82×10^{11} células	[7]	Fr	1.11	Ajustado
$M\emptyset^*$	1×10^3 células	Ajustado	b_T	$3.6 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$	Ajustado
M	1.83×10^{10} células	[9]	A_0	0.01	Propuesto
M^*	6×10^4	Ajustado	A_M	0.98	Propuesto

La estabilización en la concentración de células TCD4, observada en este resultado se puede asociar a un equilibrio entre la infectividad, mortalidad y la proliferación de estas células, específicamente las poblaciones T y M. Así se aprecia en la Figura 3.10, en donde el nivel de linfocitos TCD 4 naïve se anulan para el tiempo correspondiente al inicio de la última etapa. En la Figura 3.11 se muestra la evolución de los linfocitos de memoria que alcanzan una estabilización para el mismo intervalo de tiempo, precedido de una dinámica inicial y un periodo de incremento lento hasta alcanzar la estabilización.

La solución del modelo considerando el efecto de la fibrosis predice el decremento crónico en la cuenta de linfocitos T CD4, en función de la tasa (α) de acumulación de colágeno

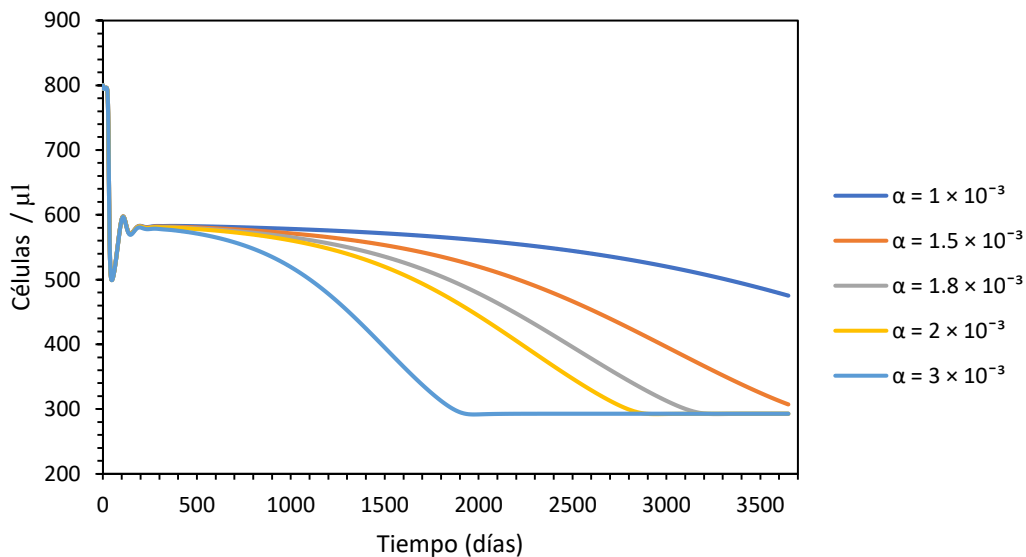


Figura 3.9 Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. La gráfica muestra la suma de los tres tipos considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.

La solución del modelo considerando el efecto de la fibrosis predice el decremento crónico en la cuenta de linfocitos T CD4 Naïve, en función de la tasa (α) de acumulación de colágeno

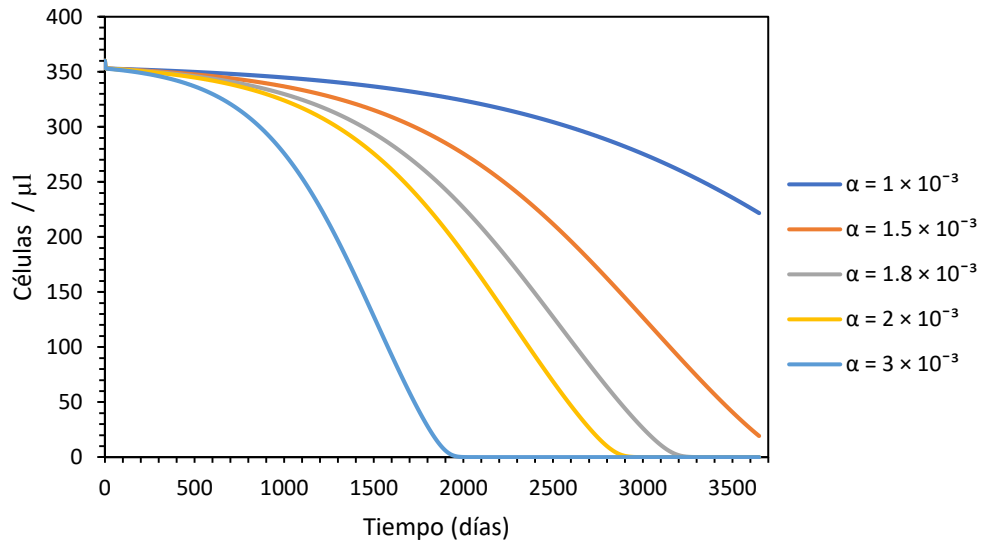


Figura 3.10 Dinámica de los linfocitos TCD4 Naïve durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. Se observa la dependencia del decremento en esa población en función de la tasa de fibrosis α

El modelo predice una estabilización en la cuenta de linfocitos T CD4 de memoria, en función de la tasa (α) de acumulación de colágeno

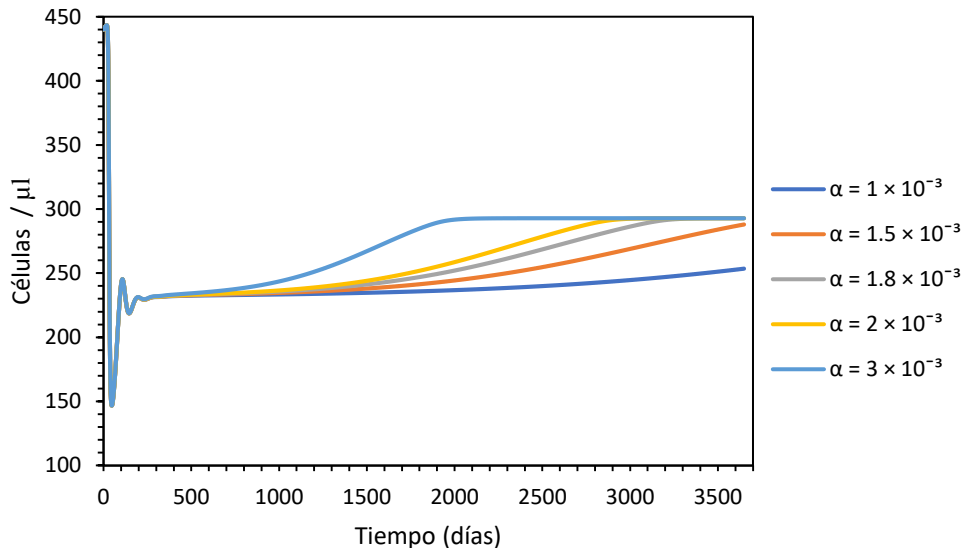


Figura 3.11 Dinámica de los linfocitos TCD4 de memoria durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. La gráfica muestra la suma de los dos tipos considerados en el modelo, efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.

Como se mencionó en el resultado anterior, la concentración de virus en sangre periférica sigue la dinámica de las células infectadas, por lo que la ausencia de un comportamiento final distinto al nivel de equilibrio sugiere la ausencia del incremento final en la carga viral en sangre cuando se alcanza el estado descrito como SIDA.

En este punto se puede realizar una modificación adicional al modelo matemático desarrollado hasta aquí. Si se plantea la hipótesis de que la tasa de infección κ , que es una medida de la infectividad del virus, se incrementa durante el transcurso de la infección, se puede proponer una expresión funcional para este parámetro que lo convierte en una función del tiempo, es decir $\kappa \rightarrow \kappa(t)$, como sigue:

$$\kappa(t) = \kappa_0 + \kappa_f e^{r(t-t_f)} \quad (3.21)$$

De esta forma se obtienen un incremento exponencial al ritmo r , tal que al tiempo t_f la tasa de infección es $\kappa_0 + \kappa_f$. En la Figura 3.12 se muestra la gráfica de esta forma funcional con el valor de κ_0 igual a la tasa de infección utilizada en el resultado anterior, $\kappa_f = 2 \times 10^{-12}$, $t_f = 3650$ días (10 años de iniciarse la infección) y diferentes ritmos de incremento r . Se puede apreciar que la tasa de infección no cambia para fines prácticos dentro de los primeros 2000 días para los ritmos de cambio $r = 0.002$ y $r = 0.0024$, seguido de un incremento pronunciado para tiempos cercanos a los 10 años. Así que se modela un incremento significativo solamente en la parte final del desarrollo de la infección.

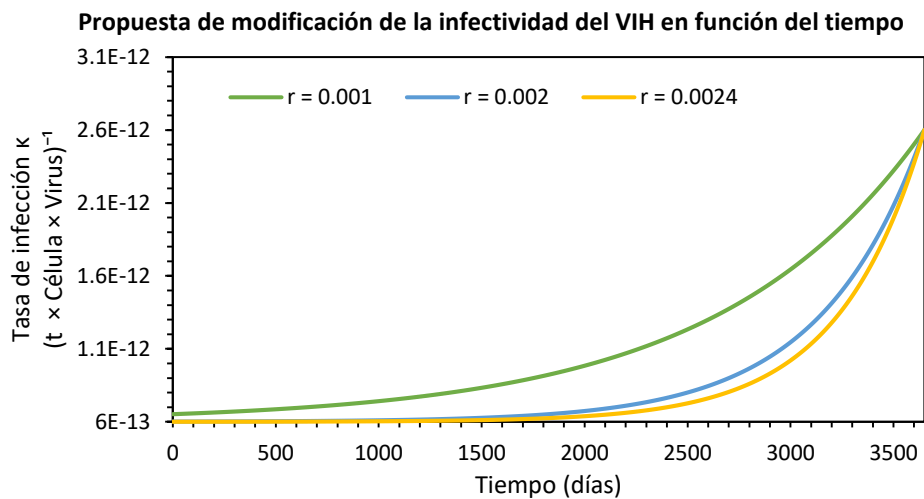


Figura 3.12. Gráfica de la tasa de infección como función del tiempo propuesta. Se muestra la dependencia con el ritmo de incremento r .

Utilizando esta modificación, con $r = 0.024$ y $\kappa_f = 9 \times 10^{-12}$, los mismos parámetros y condiciones iniciales del resultado anterior (Figura 3.9 para $\alpha = 1.8 \times 10^{-3}$) se obtuvo una dinámica de los linfocitos TCD4 sanos en donde no se observa su estabilización en la etapa del SIDA, de igual forma los TCD4 de memoria presentan un decremento durante este periodo, obteniendo entonces una descripción más apegada a las observaciones. En la Figura 3.13 y Figura 3.14 se muestran estos resultados.

Con esta modificación de la tasa de infección también se logró reproducir un incremento final de la concentración de virus en sangre justo en la tercera etapa del desarrollo de la infección, en la Figura 3.15 se muestra este comportamiento. Respecto a la carga viral, se observan las tres etapas características, el incremento inicial de la etapa crónica, con duración de 100 días aproximadamente; seguido de una estabilización a un nivel inferior, correspondiente a la etapa asintomática, caracterizada por el equilibrio de esta cantidad, sin embargo; el nivel de equilibrio es un orden de magnitud mayor que el utilizado para determinar los parámetros con los que obtuvo la solución numérica (1×10^5 copias de ARN viral / ml), de igual forma el incremento alrededor de los 3000 días, coincide con las observaciones de la carga viral en la etapa del SIDA respecto a la magnitud, pero en este resultado la carga viral no es creciente en todo este último periodo.

El modelo predice las tres etapas típicas de la evolución de la infección por VIH-1 bajo combinación adecuada de proliferación de células sanas e infectividad del virus

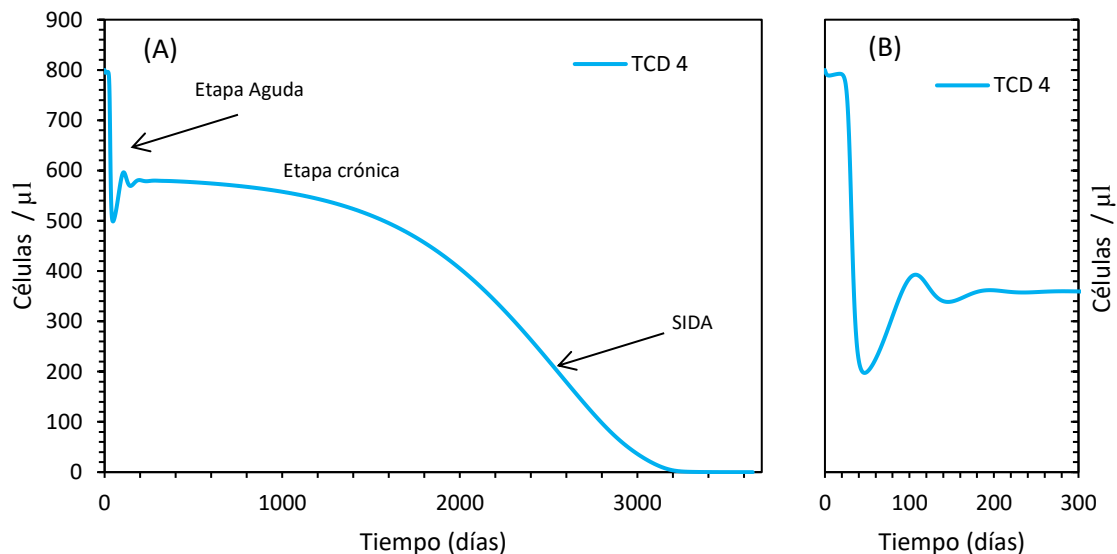


Figura 3.13 Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático y con la tasa de infección incrementándose con el tiempo. La gráfica A y B muestra la suma de los tres tipos considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.

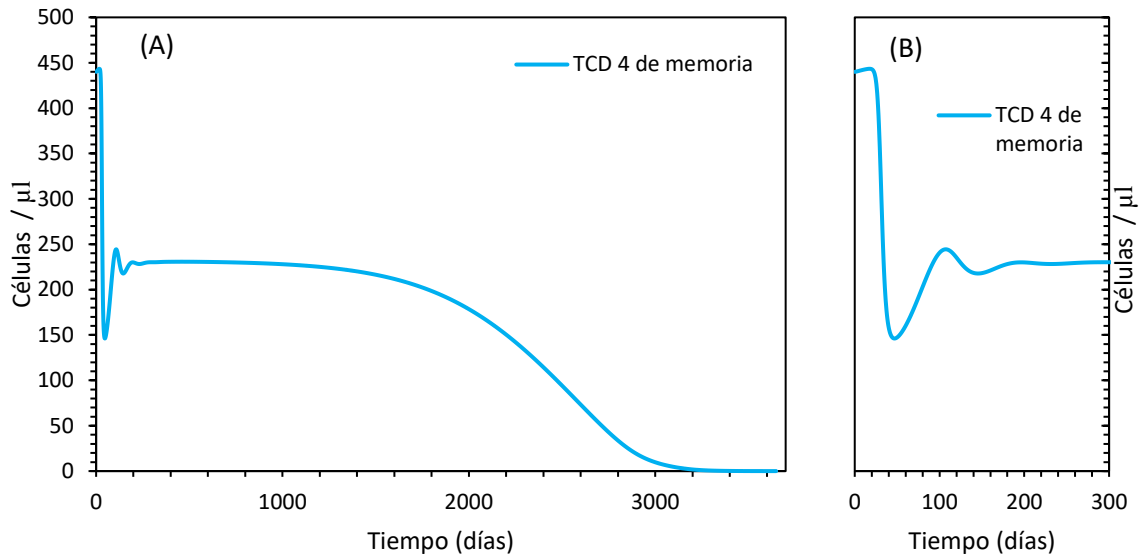


Figura 3.14. Dinámica de los linfocitos TCD4 de memoria durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático y con la tasa de infección incrementándose con el tiempo. La gráfica A y B muestra la suma de los dos tipos considerados en el modelo, efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.

El modelo reproduce las dos primeras etapas típicas de la evolución de la infección por VIH-1 respecto a la carga viral en sangre, sin embargo, el nivel crónico difiere del esperado.

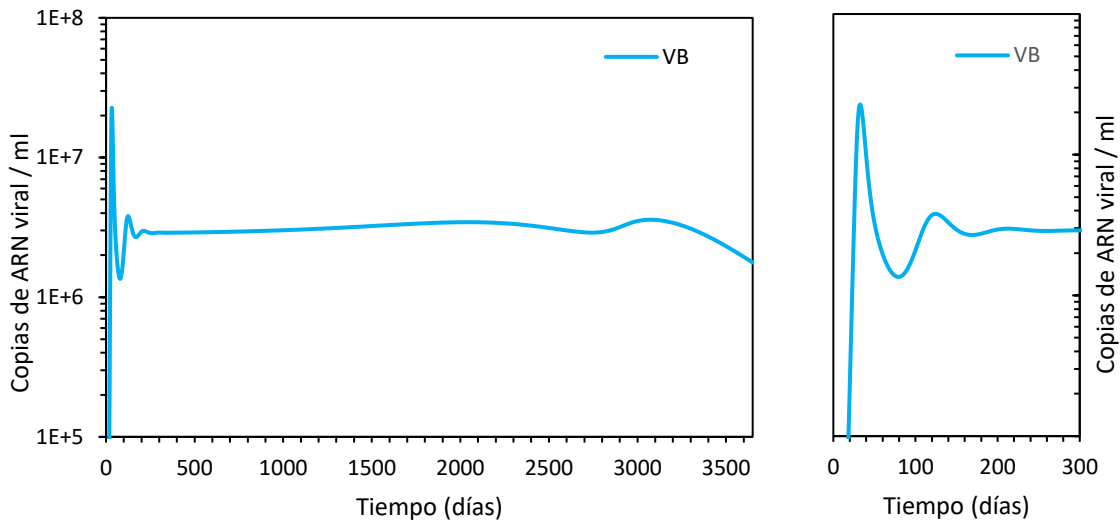


Figura 3.15 Dinámica de la concentración de virus en sangre (V_B) obtenida con la solución numérica del modelo, considerando un aumento significativo en la infectividad del virus en la última etapa de la infección.

3.3.3 Reconstrucción en las poblaciones de Linfocitos TCD4 después del tratamiento con terapia antirretrovírica TARc .

De acuerdo con las observaciones, la terapia antirretrovírica permite la reconstrucción de las poblaciones de células susceptibles de ser infectadas, sin embargo, para los linfocitos TCD4 naïve la repoblación es incompleta y se lleva a cabo a ritmo diferente [26, 9]. Para reproducir este efecto, se resolvió el modelo para un periodo de desarrollo de la infección de 2250 días, utilizando los valores finales de estas soluciones, como valores iniciales de una segunda solución con los parámetros $e = 1$, $\alpha = 0$ y $Fr = 0$. Debido al efecto de la fibrosis en el tejido linfático, la tasa de mortalidad de la población N para este tiempo de evolución de la infección es de $\mu_N = 2.52 \times 10^{-1} \text{ día}^{-1}$. De esta forma se simula la dinámica de la infección de un cierto individuo que recibe terapia TARc después de 2250 días de haber contraído la infección. En la Figura 3.16 se muestra el resultado obtenido para la repoblación de los linfocitos TCD4.

Se puede apreciar que el modelo reproduce la repoblación de los linfocitos TCD4 Naïve a un ritmo menor que los de memoria, resultado del efecto acumulativo de la expresión del factor $\text{TGF}\beta+$ sobre el depósito de colágeno en las redes fibroblásticas, reduciendo el tiempo de vida promedio de las células Naïve.

Reconstrucción incompleta de los Linfocitos TCD4 después del inicio de terapia antirretrovírica

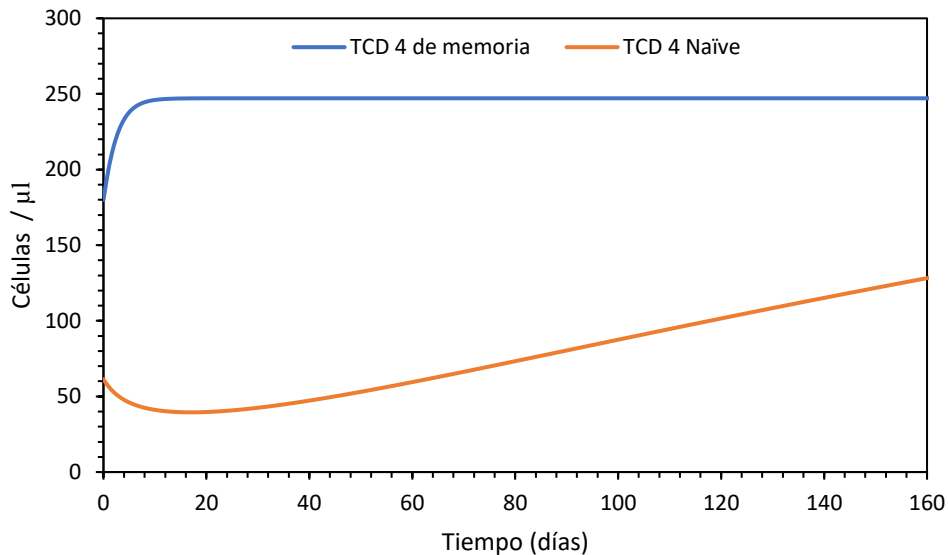


Figura 3.16. Repoblación de los linfocitos TCD4 al iniciar una terapia antirretrovírica TARc después de un periodo de 2250 días de desarrollo de la infección.

3.4 Software de simulación

Como se ha explicado en las secciones precedentes, el modelo puede reproducir resultados coincidentes con las observaciones, en función de los parámetros y condiciones iniciales que se fijen, sin embargo, no resulta conveniente presentar todas las combinaciones de estos parámetros y todos los resultados de los cuales se puedan extraer conclusiones. Sin embargo, el modelo se puede utilizar para estudiar aspectos de la infección relacionados con las cantidades dinámicas que se incluyen; por ejemplo, por especialistas que puedan encontrar significado a determinadas combinaciones de parámetros. Debido a que la solución analítica del modelo desarrollado es aproximada y aplicable solamente al caso de terapia TARc , es necesario resolver el sistema de ecuaciones diferenciales simultáneamente para obtener resultados en las diferentes etapas de evolución de la infección. Para facilitar el uso del modelo se desarrolló un software de simulación con base en éste.

El programa de cálculo desarrollado para las simulaciones de la dinámica de la infección y el ajuste de los parámetros de nuestro modelo sirvió como módulo principal de un software de simulación en donde se pueda especificar el tipo de terapia antirretroviral, la cual se relaciona con la eficiencia e en nuestro modelo, el tipo de mediciones clínicas que se quieran realizar de la cual dependerá la información gráfica que se desplegara como predicción, y datos relacionados con el grado de fibrosis presente antes de la aplicación o no de la terapia. Los parámetros involucrados en nuestro modelo tienen la libertad de modificarse por el usuario. Este software se desarrolló con las bibliotecas del sistema operativo Windows y por tanto se ejecuta en un ambiente de ventanas. Los archivos necesarios para este programa están disponibles en los anexos de la versión digital de esta tesis. A continuación, se muestran imágenes de la interfaz desarrollada y del tipo de gráficas que se pueden desplegar.

En la Figura 3.17 se muestra la interfaz principal del software, en el plano principal se despliegan campos en donde se pueden capturar los valores de los parámetros de interés principal, estos valores están limitados dentro de un intervalo para el cual se puede resolver el modelo; principalmente el objetivo de esta limitación es mantener bajo control los parámetros a los que el modelo es más sensible, como la tasa de infección κ y α . En los menús disponibles se pueden modificar todos los parámetros involucrados en la solución del modelo, incluyendo las condiciones iniciales.

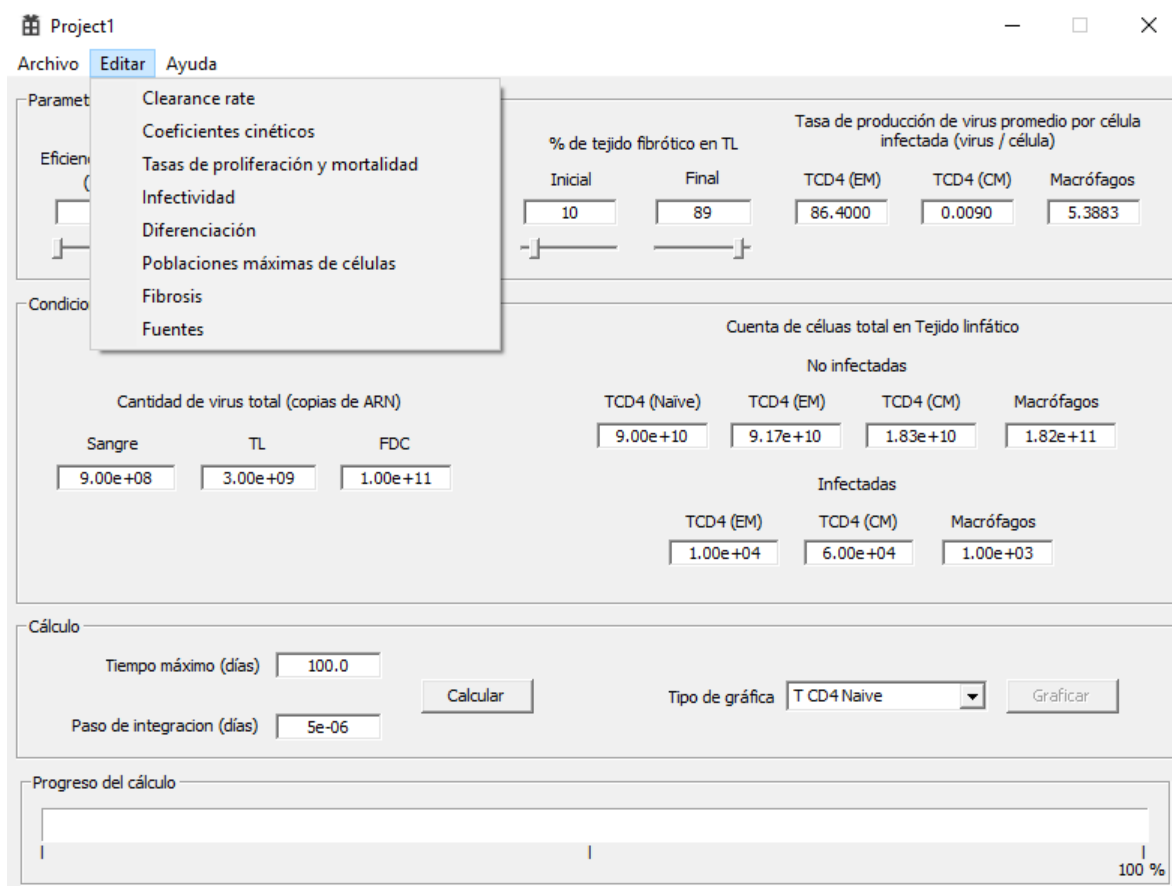


Figura 3.17 Interfaz principal del software de simulación desarrollado con base en el modelo de la infección.

Una vez que se escoge una configuración de parámetros de interés, se puede guardar para poder identificar la situación que se quiere simular con el modelo. Además, estos parámetros se pueden cargar posteriormente o en otra instancia de la interfaz principal. Se puede ajustar el tiempo de simulación y calcular las soluciones de las diez variables consideradas en el modelo. La información resultante se expone de forma gráfica y se puede seleccionar en el menú de simulación, mediante el comando “gráfica”, en la Figura 3.18 se muestra las diferentes opciones de visualización de la información.

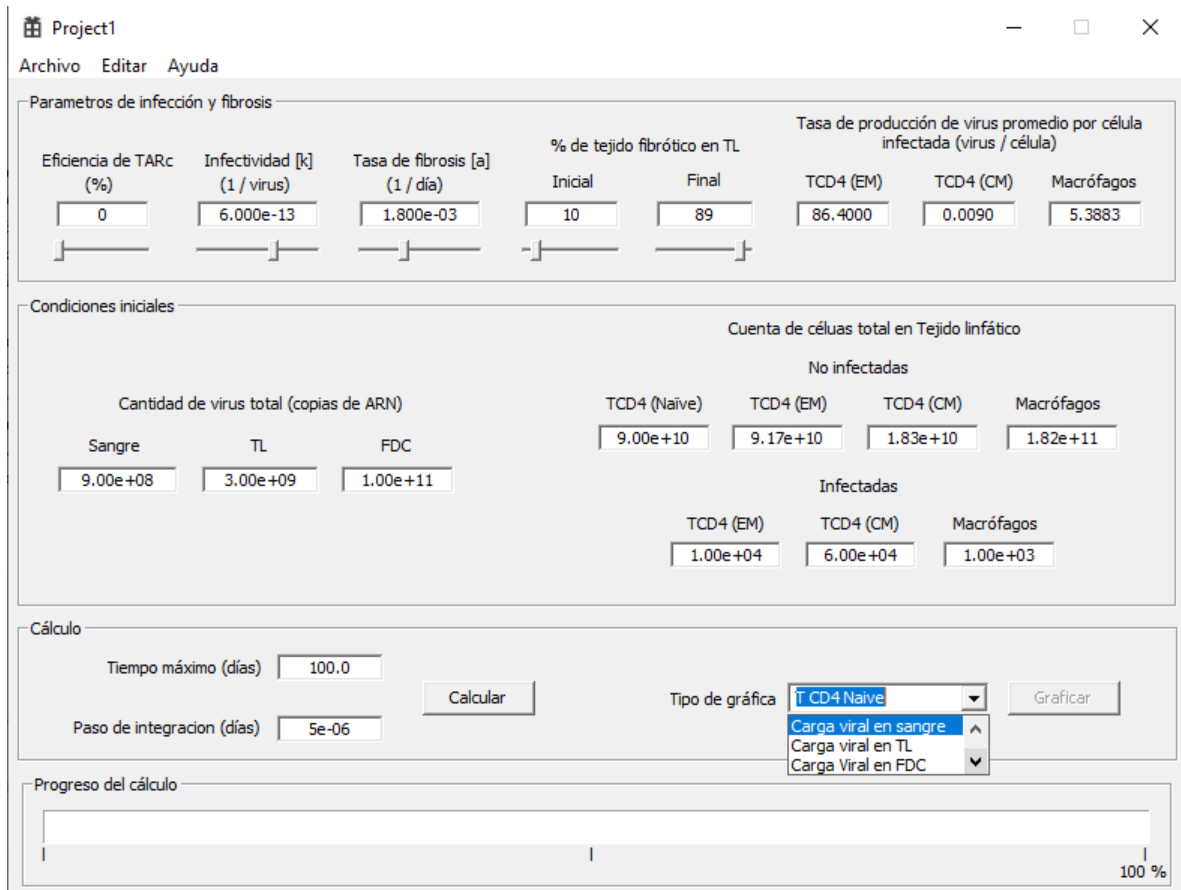


Figura 3.18. Menú de visualización de la información del software de simulación.

Cada vez que se selecciona un tipo de gráfica, ésta se despliega en una ventana emergente, teniendo la posibilidad de visualizar múltiples conjuntos de gráficas, para una o más configuraciones de parámetros, en la Figura 3.19 se muestra un ejemplo del tipo de gráficas.

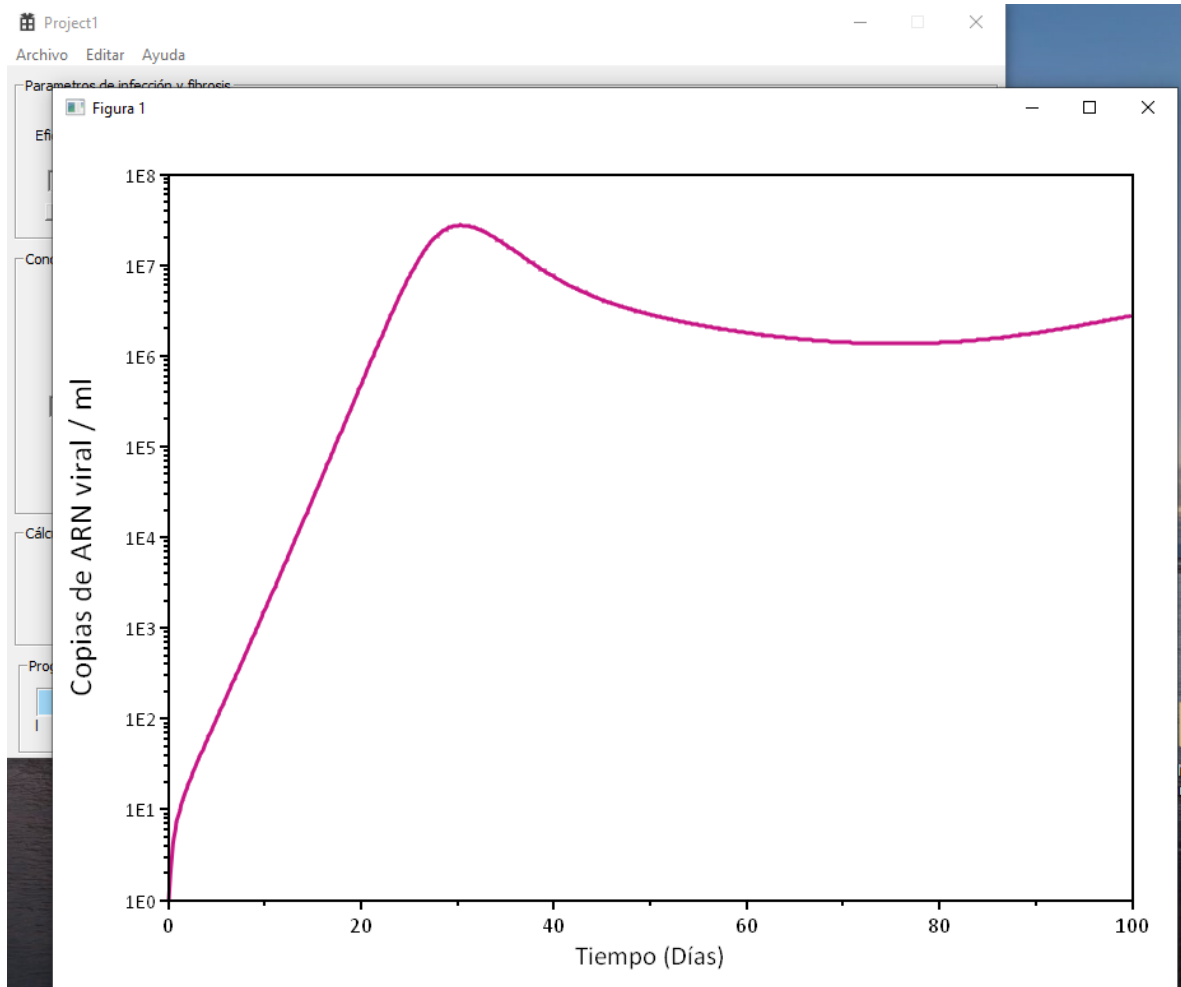


Figura 3.19. Ejemplo de una ventana de visualización de las variables contempladas en el modelo mediante el software de simulación.

De esta forma se pueden investigar diferentes aspectos de la dinámica que aún no se han expuesto en este trabajo, por ejemplo, la dependencia en el nivel de equilibrio al que llegan los linfocitos TCD4, con los parámetros de tasa de infección y proliferación en la última etapa de la infección. El tiempo en el que se alcanza la etapa del SIDA en función de combinaciones de la tasa de fibrosis y la infectividad. Los niveles en la carga viral y concentraciones de Linfocitos durante la etapa aguda, en función de las condiciones iniciales, o el papel que juegan los porcentajes de área fibrótica en el tiempo para el cual se alcanza la etapa del SIDA, entre otros.

Discusión y conclusiones

Se construyó un modelo matemático para la dinámica de la infección por el virus VIH, esto se logró con base en los aspectos biológicos generales concernientes a su desarrollo y documentados en la literatura. Específicamente, la distribución del virus en compartimentos definidos en el organismo y los mecanismos por los cuales puede transitar entre ellos, las principales células susceptibles de ser infectadas (Linfocitos TCD4 y Macrófagos/Monocitos) así como las características de replicación/producción de virus por éstas; sin enfocarse en el proceso por el cual el VIH entra al organismo y sus primeras etapas de replicación y transporte hacia los compartimientos, incluyendo las siguientes hipótesis:

- El depósito de colágeno en la red fibroblástica, presente en los órganos linfoides (fibrosis en el tejido linfático) secundarios, ocasiona una reducción en la vida promedio de los linfocitos TCD4 Naïve, éste fenómeno impide el acceso al factor de supervivencia IL-7 para ésta células, lo que se traduce en una aumento en su tasa de mortalidad correlacionado con el grado de fibrosis en el tejido linfático; este aspecto propio de la infección se modeló como un incremento logístico proporcional al volumen fibrótico total en el sistema.
- La tasa de infección de células sanas susceptibles al VIH se incrementa durante la evolución de la infección, en el modelo se introdujo de una forma artificiosa expresando la tasa de infección como una combinación de funciones lineal y exponencial cuyo incremento es solamente significativo después de miles de días posteriores al inicio de la infección.

De esta forma se desarrolló un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden acopladas modelando las tasas de cambio temporales de las variables que describen la dinámica de la infección, las cantidades de virus presentes en los compartimientos y las poblaciones de células TCD4 y macrófagos, sanas e infectadas.

La existencia de un estado de equilibrio en estas variables, y a partir de mediciones indirectas documentadas, permitió fijar los valores de los parámetros involucrados en este sistema y resolver analíticamente el modelo para la situación específica de tratamiento antirretroviral altamente efectivo

que suprime por completo la tasa de infección de células sanas. De esta forma se corroboró que las consideraciones hechas derivaron en un modelo que describe la realidad de la infección.

La solución analítica obtenida, ecuaciones (2.20), (2.25) y (2.26) describe las cuatro fases de decaimiento de la carga viral en sangre que se reporta en la literatura, logrando reproducir observaciones específicas de esta cantidad. Además, como resultado secundario de este trabajo se logró determinar una forma funcional para el incremento inicial en la carga viral, ecuaciones (2.33) y (2.39). Éste fenómeno se observa en los pacientes inmediatamente de que la terapia TARc ha concluido su periodo de latencia y anula por completo la tasa de infección, sin encontrarse aún un mecanismo fisiológico que sea responsable de este incremento. Sin embargo, este resultado permite concluir que el incremento inicial está relacionado con un cambio de la tasa de desaparición del VIH en sangre c_B y el coeficiente de tránsito de virus del tejido linfático hacia la sangre periférica k_{LB} , respecto a los valores que relacionan al estado de equilibrio observado en la segunda etapa del desarrollo de la infección. Específicamente una disminución de c_B o un aumento de k_{LB} , siendo el incremento inicial menos sensible a este último parámetro. Por lo tanto, estas expresiones pueden ser utilizadas para el estudio de fenómeno y relacionarlas con hechos fisiológicos.

Adicionalmente se determinaron expresiones que relacionan, las fracciones de producción de virus relativas a cada tipo de células infectadas (f_i), sus tasas de mortalidad (δ) y la tasa de desaparición efectiva del virus en el tejido linfático (\hat{c}_L), con las ordenadas al origen de las asíntotas correspondientes a cada fase de decaimiento, y sus vidas medias; concluyendo que estas relaciones, ecuaciones (2.36), (2.37) y (2.38) son útiles para determinar estos parámetros o relaciones entre ellos a partir de mediciones disponibles de la carga viral.

Por otra parte, el análisis de la cuarta fase de decaimiento de la carga viral en sangre bajo el modelo completo resuelto numéricamente, con parámetros determinados por la solución analítica preliminar, (Figura 3.5) permite concluir que esta fase está asociada a la liberación lenta del virus desde las células foliculares dendríticas, encontrando un correlación directa entre el nivel de la carga viral en sangre, para tiempos prolongados después del inicio de la terapia TARc, y el coeficiente de tránsito de virus desde las FDC al tejido linfático (k_{FL}), resultando en un argumento más a favor de la identificación de esta fase con las FDC, y el papel que juegan en el organismo como biblioteca antigénica.

La solución numérica del modelo completo también describe con éxito las tres etapas del desarrollo de la infección por el VIH cuando no se trata con terapia antirretrovírica, específicamente el advenimiento del SIDA, respecto a la concentración de linfocitos TCD4 en sangre. Concluyendo que, bajo el esquema planteado en el modelo, la acción directa del sistema inmune hacia las células

infectadas y el virus, no es suficiente para lograr la disminución en la población de estas células, así lo demuestran las soluciones obtenidas ignorando el efecto de la fibrosis ($F_r = 0$), en donde solamente se reproduce la etapa aguda de la infección, registrándose el decremento inicial en la concentración de células, seguido de una etapa de equilibrio que se puede asociar al periodo de latencia clínica o asintomático, sin llegar a decaer el conteo de células a niveles menores de 600 células / μl de sangre.

Tomando en cuenta la fibrosis en el tejido linfático ($F_r, \alpha \neq 0$), se logra concluir que hay una correlación entre el ritmo al que se desarrolla la fibrosis, determinado por el parámetro α y el tiempo en el que tarda el advenimiento del SIDA; siendo este último inversamente proporcional al ritmo α . La elección adecuada de los parámetros de proliferación e infectividad de las células sanas conllevan a una estabilización de la concentración de linfocitos TCD4 por debajo de 200 células / μl dentro de los tiempos típicos esperados (entre 2500 y 3650 días); apoyando de esta forma la hipótesis de que éste fenómeno está relacionado con el agotamiento de las poblaciones de linfocitos TCD4 mediante el aumento en la mortalidad las TCD4 Naïve. Sin embargo, respecto a la carga viral en sangre, el modelo falla al predecir los niveles típicos observados en la etapa crónica, además de no presentar el incremento final característico en la etapa del SIDA.

Mediante la inclusión artificial de un incremento en la tasa de infección κ para los tiempos finales del desarrollo (mayores a 2500 días), se logra reproducir un incremento final en la carga viral, sin tener las características típicas buscadas. Específicamente no se reproduce el nivel de carga viral en la etapa crónica ($\sim 10^5$ copias de ARN viral / ml), y un nivel final del orden del nivel en la etapa aguda, precedido de un incremento monótono. Además, con esta inclusión, se logró reproducir el decremento final a niveles nulos de la concentración de Linfocitos TCD4 en sangre.

La modificación en la tasa de infección realizada encuentra apoyo en el hecho de que, al final de la evolución de la infección, disminuye significativamente la producción de anticuerpos específicos para el VIH, ya que estos son producidos por subgrupos específicos de linfocitos TCD4 [7], los cuales disminuyen su concentración en esta etapa. Sin embargo, es necesario incluir la dinámica de este subgrupo en el modelo para encontrar una descripción realista de la producción de anticuerpos para el virus.

Por otra parte, el incremento en la carga viral observado en la etapa del SIDA se puede asociar también a la liberación de virus por células nicho que constituyen reservorios menores que las FDC, tal es el caso del grupo de linfocitos de memoria troncales (SM) [33]. La apoptosis de estas células en este periodo de la infección desencadena la producción y además la liberación de los virus

retenidos. Como trabajo a futuro se pueden proponer nuevos compartimientos cuyas características permitan modelar de forma realista el incremento final en la carga viral.

Por lo tanto, se puede concluir que el modelo desarrollado cumple con el objetivo de describir el advenimiento del SIDA a partir de la dinámica de las poblaciones de células susceptibles de ser infectadas y las cantidades de virus presentes en cada compartimiento. Además de aportar elementos para el estudio de esta infección.

Apéndice A

Programa para la evaluación de las concentraciones de virus bajo el modelo con terapia antirretrovírica 100% efectiva (M-file).

```
%scrip para graficar VL VB y VF con solución analítica. con 4 Ti
%PARAMETROS-----
VB0=9e8;
VLO=3e9;
VFO=1e11;
CL=3.0;
CB=8.4;
KLB=1.02;
KLF=1;
KFL=1e-3;
f1=0.94;
f2=0.05987;
f3=0.0001;
f4=0.00003;
d1=0.533;
d2=0.099;
d3=1.0e-2;%1.9e-2;
d4=1.9e-4;
tmax=5; %DIAS
paso=0.001;
%-----
t=0:paso:tmax;
%-----
%VL
VL = exp(-CL*t);
EXPs = exp(-d1*t)-exp(-CL*t);
VL = VL+(CL*f1*EXPs/(CL-d1));
EXPs = exp(-d2*t)-exp(-CL*t);
VL = VL+(CL*f2*EXPs/(CL-d2));
EXPs = exp(-d3*t)-exp(-CL*t);
VL = VL+(CL*f3*EXPs/(CL-d3));
EXPs = exp(-d4*t)-exp(-CL*t);
VL = VL+(CL*f4*EXPs/(CL-d4));
%-----
%VF
COs=KLF/KFL;
VF=COs*VL;
%-----
%VB
COs = KLB*VLO/VB0;
EXPs = exp(-CB*t)-exp(-CL*t);
VB = exp(-CB*t);
EXPs2 = exp(-d1*t)-exp(-CB*t);
TER3 = (CL*f1/(CL-d1))-(1/4);
TER1 = CL*f1*EXPs2/((CL-d1)*(CB-d1));
TER2 = EXPs*TER3/(CB-CL);
VB=VB+(COs*(TER1+TER2));
EXPs2 = exp(-d2*t)-exp(-CB*t);
TER3 = (CL*f2/(CL-d2))-(1/4);
TER1 = CL*f2*EXPs2/((CL-d2)*(CB-d2));
TER2 = EXPs*TER3/(CB-CL);
VB=VB+(COs*(TER1+TER2));
EXPs2 = exp(-d3*t)-exp(-CB*t);
TER3 = (CL*f3/(CL-d3))-(1/4);
TER1 = CL*f3*EXPs2/((CL-d1)*(CB-d3));
TER2 = EXPs*TER3/(CB-CL);
VB=VB+(COs*(TER1+TER2));
EXPs2 = exp(-d4*t)-exp(-CB*t);
TER3 = (CL*f4/(CL-d4))-(1/4);
TER1 = CL*f4*EXPs2/((CL-d4)*(CB-d4));
TER2 = EXPs*TER3/(CB-CL);
VB=VB+(COs*(TER1+TER2));
%-----
%GRAFICAS
FEVB=1e5;
FEVL=4e6;
FEVF=3e8;
%figure;
semilogy(t,FEVB*VB);%t,FEVB*VB);%t,FEVF*VF);
legend('VL','VB','VF');
xlabel('Tiempo (Dias)');
ylabel('Viremia');
```

Apéndice B

Implementación del método RK-4 para resolver numéricamente el modelo matemático desarrollado.

Para una ecuación diferencial ordinaria de la forma $dy/dx = F(x, y)$ con condiciones iniciales $y_0 = y(x_0)$, para $x = ih$, con $y_i = y(ih)$, la solución se obtiene de forma iterativa para cada paso de integración h siendo:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (\text{A.1})$$

donde

$$\begin{aligned} k_1 &= F(x_i, y_i) \\ k_2 &= F\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= F\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= F\left(x_i + h, y_i + k_3\right) \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Para un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas de la forma $dy/dx = F_1(x, y, z)$, $dz/dx = F_2(x, y, z)$ la solución está dada por:

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + \frac{1}{6}h(k_{11} + 2k_{12} + 2k_{13} + k_{14}) \\ z_{i+1} &= z_i + \frac{1}{6}h(k_{21} + 2k_{22} + 2k_{23} + k_{24}) \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

donde

$$\begin{aligned}
k_{11} &= F_1(x_i, y_i, z_i) \\
k_{21} &= F_2(x_i, y_i, z_i) \\
k_{12} &= F_1\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{11}, z_i + \frac{1}{2}k_{11}\right) \\
k_{22} &= F_2\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{21}, z_i + \frac{1}{2}k_{21}\right) \\
k_{13} &= F_1\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{12}, z_i + \frac{1}{2}k_{12}\right) \\
k_{23} &= F_2\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_{22}, z_i + \frac{1}{2}k_{22}\right) \\
k_{14} &= F_1\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + k_{13}, z_i + k_{13}\right) \\
k_{24} &= F_2\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + k_{23}, z_i + k_{23}\right)
\end{aligned} \tag{A.4}$$

El algoritmo se puede extender al número de ecuaciones y variables involucradas siguiendo el orden jerárquico, por ejemplo, en nuestro modelo propuesto; sin importar la forma funcional de cada ecuación. Las ecuaciones para la dinámica de las poblaciones de células sanas contempladas en el modelo desarrollado se pueden escribir de la forma:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}N &= F_N(t, N) \\
\frac{d}{dt}T &= F_T(N, T, T^*, T_M, T_M^*, V_L) \\
\frac{d}{dt}T_M &= F_M(N, T_M, T_M^*, T, T^*, V_L) \\
\frac{d}{dt}M\mathcal{O} &= F_\mathcal{O}(M\mathcal{O}, V_L)
\end{aligned} \tag{A.5}$$

Análogamente las correspondientes ecuaciones para las células productivamente infectadas se pueden escribir como

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}T^* &= F_T^*(t, T^*, T, V_L) \\
\frac{d}{dt}T_M^* &= F_M^*(t, T_M^*, T_M, V_L) \\
\frac{d}{dt}M\mathcal{O}^* &= F_\mathcal{O}^*(t, M\mathcal{O}^*, M\mathcal{O}, V_L)
\end{aligned} \tag{A.6}$$

Las formas funcionales de F_N , F_T , F_M y F_ϕ están dadas directamente por las ecuaciones (3.11), (3.9) y (3.12), las correspondientes a F_T^* , F_M^* y F_ϕ^* están determinadas por la ecuación (2.12) adaptada a cada población.

Por ultimo las ecuaciones para dinámica del virus en los tres compartimientos se expresan como:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}V_L &= F_L(t, T^*, T_M^*, M\phi^*, V_L, V_F) \\ \frac{d}{dt}V_B &= F_B(t, V_L, V_B) \\ \frac{d}{dt}V_F &= F_F(t, V_L, V_F)\end{aligned}\tag{A.7}$$

La forma funcional de F_L , F_B y F_F se obtienen directamente del conjunto de ecuaciones (2.7), donde la fuente de producción de virus para este caso no normalizado es:

$$S_L = \sum_i \pi_i T_i^*\tag{A.8}$$

Las tasas de producción de virus promedio por célula infectada (π) se determinarán para reproducir resultados experimentales en las siguientes secciones.

Apéndice C

Código en lenguaje C del programa para la solución numérica del modelo completo para dinámica de la infección por VIH.

```
/******  
#include <iostream>  
constexpr auto VL_INI = 4000; /*Condiciones iniciales de la cantidad de virus*/  
constexpr auto VB_INI = 700;  
constexpr auto VF_INI = 40000;  
constexpr auto CB = 3.4; /*Tasas de desaparición del virus*/  
constexpr auto CL = 3.0;  
constexpr auto FT = 84.6; /*Fracciones de producción de Virus por las células infectadas*/  
constexpr auto FM0 = 5.3883;  
constexpr auto FM = 9e-3;  
constexpr auto dT = 0.533; /*Tasas de mortalidad de las células infectadas*/  
constexpr auto dM0 = 0.099;  
constexpr auto dM = 1e-2; /*Tasas de mortalidad de las células sanas*/  
constexpr auto muN = 4.7e-4;  
constexpr auto muT = 3.8e-3;  
constexpr auto muM0 = 0.1;  
constexpr auto muM = 3.8e-3;  
constexpr auto bT = 3.6e-3; /*Tasa de diferenciación de naïve a efectores de memoria*/  
constexpr auto pN = 8.1e-1+(1.2 * bT); /*Tasas de proliferación de las células sanas*/  
constexpr auto pT = 8.22e-2;  
constexpr auto pM0 = 0.19;  
constexpr auto pM = 8.22e-2;  
constexpr auto N_INI = 9e10; /*Condiciones iniciales de las células sanas*/  
constexpr auto T_INI = 9.17e10;  
constexpr auto M0_INI = 1.82e11;  
constexpr auto M_INI = 1.83e10;  
constexpr auto N_MAX = 9e10; /*Poblaciones máximas de las células sanas*/  
constexpr auto T_MAX = 2.01e11;  
constexpr auto M0_MAX = 4.1e11;  
constexpr auto M_MAX = 2.01e11;  
constexpr auto TI_INI = 1e4; /*Condiciones iniciales de las células infectadas*/  
constexpr auto MOI_INI = 1e3;  
constexpr auto Mi_INI = 6e4;  
constexpr auto a = 1.8e-3; /*Tasa de fibrosis*/  
constexpr auto Fr = 1.11; /*Factor de proporcionalidad de fibrosis*/  
constexpr auto A0 = 0.01; /*Porcentaje de fibrosis inicial y final*/  
constexpr auto AM = 0.98;  
constexpr auto tmax = 3650; /*tiempo máximo de la simulación*/  
constexpr auto h = 0.000005;  
constexpr auto KLB = 1.02; /*coeficientes cinéticos*/  
constexpr auto KLF = 0.2;  
constexpr auto KFL = 7e-6;  
constexpr auto SN = 2; /*Fuentes de Naïve y Macrófagos*/  
constexpr auto SMO = 4;  
constexpr auto e = 0; /*Eficiencia de la terapia*/  
constexpr auto r = 0.0024; /*ritmo de incremento de la tasa de infección k*/  
  
double k;  
double kM0;  
  
void SET_UP(void);  
void CALCULAR(void);  
void CoindicinesIniciales(void);  
double FL(double, double, double, double, double);  
double FB(double, double);  
double FF(double, double);  
double FN(double, double, double, double, double, double);  
double FT(double, double, double, double, double, double);  
double FM0(double, double);  
double FM(double, double, double, double, double, double);  
double FTi(double, double, double);  
double FM0i(double, double, double);  
double FMi(double, double, double);  
  
struct Virus { double L, B, F; };  
struct Celulas { double N, T, M, M0; };  
struct Virus5 { double L[5], B[5], F[5]; }kv;  
struct Celulas5 { double N[5], T[5], M[5], M0[5]; }kC, kCI;  
  
Virus V0, Vini, v, c; /*Variables globales*/  
Celulas f, d, mu, p, C, CSini, CSmax, CI, CIini, CI0, S;  
  
class RK4 { /*Clase para implementar el método RK-4*/  
public: Virus5 kv;  
public: Celulas5 kC, kCI;  
public: double h;  
public: double t;  
public: void ks1();  
public: void ks2();
```

```

public: void ks3();
public: void ks4();
public: void ks();
public: void v_s();
public: void C_s();
public: void CI_s();
};

void RK4::v_s()
{
    v.L = v.L + ((kv.L[1] + (2.0 * kv.L[2]) + (2.0 * kv.L[3]) + kv.L[4]) * h / 6.0);
    v.B = v.B + ((kv.B[1] + (2.0 * kv.B[2]) + (2.0 * kv.B[3]) + kv.B[4]) * h / 6.0);
    v.F = v.F + ((kv.F[1] + (2.0 * kv.F[2]) + (2.0 * kv.F[3]) + kv.F[4]) * h / 6.0);
}

void RK4::C_s()
{
    C.N = C.N + ((kC.N[1] + (2.0 * kC.N[2]) + (2.0 * kC.N[3]) + kC.N[4]) * h / 6.0);
    C.T = C.T + ((kC.T[1] + (2.0 * kC.T[2]) + (2.0 * kC.T[3]) + kC.T[4]) * h / 6.0);
    C.M0 = C.M0 + ((kC.M0[1] + (2.0 * kC.M0[2]) + (2.0 * kC.M0[3]) + kC.M0[4]) * h / 6.0);
    C.M = C.M + ((kC.M[1] + (2.0 * kC.M[2]) + (2.0 * kC.M[3]) + kC.M[4]) * h / 6.0);
}

void RK4::CI_s()
{
    CI.N = CI.N + ((kCI.N[1] + (2.0 * kCI.N[2]) + (2.0 * kCI.N[3]) + kCI.N[4]) * h / 6.0);
    CI.T = CI.T + ((kCI.T[1] + (2.0 * kCI.T[2]) + (2.0 * kCI.T[3]) + kCI.T[4]) * h / 6.0);
    CI.M0 = CI.M0 + ((kCI.M0[1] + (2.0 * kCI.M0[2]) + (2.0 * kCI.M0[3]) + kCI.M0[4]) * h / 6.0);
    CI.M = CI.M + ((kCI.M[1] + (2.0 * kCI.M[2]) + (2.0 * kCI.M[3]) + kCI.M[4]) * h / 6.0);
}

void RK4::ks1()
{
    kv.L[1] = FL(CI.T, CI.M0, CI.M, v.L, v.F);
    kv.B[1] = FB(v.L, v.B);
    kv.F[1] = FF(v.L, v.F);

    kC.N[1] = FN(t, C.N, C.T, C.M, CI.T, CI.M);
    kC.T[1] = FT(C.N, C.T, C.M, CI.T, CI.M, v.L);
    kC.M0[1] = FM0(C.M0, v.L);
    kC.M[1] = FM(C.N, C.M, C.T, CI.T, CI.M, v.L);

    kCI.T[1] = FTi(CI.T, C.T, v.L);
    kCI.M0[1] = FM0i(CI.M0, C.M0, v.L);
    kCI.M[1] = FMi(CI.M, C.M, v.L);
}

void RK4::ks2()
{
    double dY;
    dY = (0.5 * kv.L[1]);
    kv.L[2] = FL(CI.T + dY, CI.M0 + dY, CI.M + dY, v.L + dY, v.F + dY);
    dY = (0.5 * kv.B[1]);
    kv.B[2] = FB(v.L + dY, v.B + dY);
    dY = (0.5 * kv.F[1]);
    kv.F[2] = FF(v.L + dY, v.F + dY);

    dY = (0.5 * kC.N[1]);
    kC.N[2] = FN(t + (0.5 * h), C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY);
    dY = (0.5 * kC.T[1]);
    kC.T[2] = FT(C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kC.M0[1]);
    kC.M0[2] = FM0(C.M0 + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kC.M[1]);
    kC.M[2] = FM(C.N + dY, C.M + dY, C.T + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);

    dY = (0.5 * kCI.T[1]);
    kCI.T[2] = FTi(CI.T + dY, C.T + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kCI.M0[1]);
    kCI.M0[2] = FM0i(CI.M0 + dY, C.M0 + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kCI.M[1]);
    kCI.M[2] = FMi(CI.M + dY, C.M + dY, v.L + dY);
}

void RK4::ks3()
{
    double dY;
    dY = (0.5 * kv.L[2]);
    kv.L[3] = FL(CI.T + dY, CI.M0 + dY, CI.M + dY, v.L + dY, v.F + dY);
    dY = (0.5 * kv.B[2]);
    kv.B[3] = FB(v.L + dY, v.B + dY);
    dY = (0.5 * kv.F[2]);
    kv.F[3] = FF(v.L + dY, v.F + dY);

    dY = (0.5 * kC.N[2]);
    kC.N[3] = FN(t + (0.5 * h), C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY);
    dY = (0.5 * kC.T[2]);
    kC.T[3] = FT(C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kC.M0[2]);
    kC.M0[3] = FM0(C.M0 + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kC.M[2]);
    kC.M[3] = FM(C.N + dY, C.M + dY, C.T + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);

    dY = (0.5 * kCI.T[2]);
    kCI.T[3] = FTi(CI.T + dY, C.T + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kCI.M0[2]);
    kCI.M0[3] = FM0i(CI.M0 + dY, C.M0 + dY, v.L + dY);
    dY = (0.5 * kCI.M[2]);
    kCI.M[3] = FMi(CI.M + dY, C.M + dY, v.L + dY);
}

void RK4::ks4()
{
    double dY;
    dY = kv.L[3];
    kv.L[4] = FL(CI.T + dY, CI.M0 + dY, CI.M + dY, v.L + dY, v.F + dY);
    dY = kv.B[3];
    kv.B[4] = FB(v.L + dY, v.B + dY);
    dY = kv.F[3];
    kv.F[4] = FF(v.L + dY, v.F + dY);

    dY = kC.N[3];
    kC.N[4] = FN(t + h, C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY);
}

```

```

dY = kC.T[3];
kC.T[4] = FT(C.N + dY, C.T + dY, C.M + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);
dY = kC.MO[3];
kC.MO[4] = FM0(C.MO + dY, v.L + dY);
dY = kC.M[3];
kC.M[4] = FM(C.N + dY, C.M + dY, C.T + dY, CI.T + dY, CI.M + dY, v.L + dY);

dY = (0.5 * kCI.T[3]);
kCI.T[4] = FTi(CI.T + dY, C.T + dY, v.L + dY);
dY = (0.5 * kCI.MO[3]);
kCI.MO[4] = FM0i(CI.MO + dY, C.MO + dY, v.L + dY);
dY = (0.5 * kCI.M[3]);
kCI.M[4] = FMi(CI.M + dY, C.M + dY, v.L + dY);
}

void RK4::ks()
{
    ks1();
    ks2();
    ks3();
    ks4();
}

int main() /*Programa principal*/
{
    setlocale(LC_ALL, "es-MX.OCP");
    std::cout << "Dinámica de la infección por VIH";
    SET_UP(); /*Carga de parámetros*/
    CALCULAR(); /*Rutina de cálculo con la clase RK4*/
}

void SET_UP(void)
{
    VO.L = 3e9;
    VO.B = 9e8;
    VO.F = 1e11;
    Vini.L = VL_INI;
    Vini.B = VB_INI;
    Vini.F = VF_INI;
    CSini.N = N_INI;
    CSini.T = T_INI;
    CSini.MO = MO_INI;
    CSini.M = M_INI;
    CIini.T = TI_INI;
    CIini.MO = MOi_INI;
    CIini.M = Mi_INI;
    c.L = CL;
    c.B = CB;
    f.T = FT;
    f.MO = FM0;
    f.M = FM;
    d.T = dT;
    d.MO = dMO;
    d.M = dM;
    mu.N = muN;
    mu.T = muT;
    mu.MO = muMO;
    mu.M = muM;
    p.N = pN;
    p.T = pT;
    p.MO = pMO;
    p.M = pM;
    CSmax.N = N_MAX;
    CSmax.T = T_MAX;
    CSmax.MO = MO_MAX;
    CSmax.M = M_MAX;
    S.N = SN;
    S.MO = SM0;
    return;
}

void CALCULAR(void)
{
    RK4 yn; /*Objeto con el lagoritmo RK4*/
    FILE *salidaF,*salidaP;
    double t, tg=0;
    unsigned long imax, i;
    imax = tmax * h;
    fopen_s(salidaF, "VIH.txt", "wt");
    fopen_s(salidaP, "VIHP.txt", "wt");
    fprintf(salidaP, "Orden de datos\ntiempo\tvL\tvB\tvF\tvN\tvT\tvMO\tvM\tvTi\tvMOi\tvMi\n\n");
    fprintf(salidaP, "CL = %f CB = %f\n", c.L, c.B);
    fprintf(salidaP, "Ti_INI = %e MOi_INI = %e Mi_INI = %e\n", Ti_INI, MOi_INI, Mi_INI);
    fprintf(salidaP, "fT = %f fMO = %f FM = %f, F.T, f.MO, f.M);
    t = 0;
    yn.h = h;
    CoincicionesIniciales();
    fprintf(salidaF, "%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\n", //Se guardan las 10 variables
    t, v.L, v.B, v.F, C.N, C.T, C.MO, C.M, CI.T, CI.MO, CI.M);
    k = 6e-13;
    kMO = 0.2 * k;
    for (i = 1; i <= imax - 1; i++) {
        yn.t = t; /*cálculo de la n-ésima iteración con el objeto vn*/
        yn.ks();
        yn.C_s();
        yn.CI_s();
        yn.v_s();
        t = T * h;
        tg = tg + 1;
        k = (6e-13) + (exp(r * t) * 9e-12 / exp(r * 3500)); /ajuste de la infectividad como a t.
        kMO = 0.2 * k;
        if(tg>=200000){
            fprintf(salidaF, "%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\t%e\n",
            t, v.L, v.B, v.F, C.N, C.T, C.MO, C.M, CI.T, CI.MO, CI.M);
            tg = 0;
        }
    }
    fclose(salidaF);
    fclose(salidaP);
    return;
}

void CoincicionesIniciales(void) /*Carga de condiciones iniciales*/

```



```

{
    v.L = Vini.L;
    v.B = Vini.B;
    v.F = Vini.F;
    C.N = CSini.N;
    C.T = CSini.T;
    C.MO = CSini.MO;
    C.M = CSini.M;
    CI.T = CIini.T;
    CI.MO = CIini.MO;
    CI.M = CIini.M;
}

//Funciones para las tasas de cambio///
double FL(double Ti, double MOi, double Mi, double vL, double vF) {
    double ans = 0;
    ans = ans + (Ti * f.T);
    ans = ans + (MOi * f.MO);
    ans = ans + (Mi * f.M);
    ans = ans - ((c.L + KLB + KLF) * vL);
    ans = ans + (KFL * vF);
    return ans;
}

double FB(double vL, double vB) {
    double ans=0;
    ans = (KLB*vL) - (c.B * vB);
    return ans;
}

double FF(double vL, double vF) {
    double ans;
    ans = (KLF * V0.L * vL / V0.F) - (KFL * vF);
    return ans;
}

double FN(double t, double N, double T, double M, double Ti, double Mi) {
    double ans = 0;
    double mut = 0;
    double aux = 0;
    mut = Fr * A0 * AM * exp(a * t);
    aux = A0 * (exp(a * t) - 1);
    mut = mut / (AM + aux);
    mut = mu.N + mut;
    ans = p.N * (1 - (N / CSmax.N)) * N;
    ans = S.N + ans;
    ans = ans - (1.2 * bT * N);
    ans = ans - (mut * N);
    return ans;
}

double FT(double N, double T, double M, double Ti, double Mi, double vL) {
    double ans = 0;
    double Sum = 0;
    Sum = (T + Ti + N + M + Mi);
    ans = p.T * (1 - (Sum / CSmax.T)) * T;
    ans = (bT * N) + ans;
    ans = ans - (mu.T * T);
    ans = ans - ((1 - e) * k * vL * T);
    return ans;
}

double FM0(double MO, double vL) {
    double ans = 0;
    ans = p.MO * (1 - (MO / CSmax.MO)) * MO;
    ans = S.MO + ans;
    ans = ans - (mu.MO * MO);
    ans = ans - ((1 - e) * kMO * vL * MO);
    return ans;
}

double FM(double N, double M, double T, double Ti, double Mi, double vL) {
    double ans = 0;
    double Sum = 0;
    double bM = 0;
    bM = 0.2 * bT;
    Sum = (T + Ti + N + M + Mi);
    ans = p.M * (1 - (Sum / CSmax.M)) * M;
    ans = (bM * N) + ans;
    ans = ans - (mu.M * M);
    ans = ans - ((1 - e) * k * vL * M);
    return ans;
}

double FTi(double Ti, double T, double vL) {
    double ans;
    ans = (1 - e) * k * vL * T;
    ans = ans - (d.T * Ti);
    return ans;
}

double FM0i(double MOi, double MO, double vL) {
    double ans;
    ans = (1 - e) * kMO * vL * MO;
    ans = ans - (d.MO * MOi);
    return ans;
}

double FMi(double Mi, double M, double vL) {
    double ans;
    ans = (1 - e) * k * vL * M;
    ans = ans - (d.M * Mi);
    return ans;
}
}

```

Referencias y bibliografía

- [1] [En línea]. Available: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf. [Último acceso: 2018].
- [2] A. S. Perelson y p. W. Nelson, «Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics,» *SIAM Review*, vol. 41, n° 1, pp. 3-44, 1999.
- [3] A. S. Perelson y R. M. Ribeiro, «Modeling the within-host dynamics of HIV infection,» *BMC Biology*, vol. 11, n° 96, pp. 1-10, 2013.
- [4] R. M. R. m. M. D. D. H. A. S. P. Michele Di Mascio, «Modeling the long-term control of viremia in VIH-1 infected patients treated with antiretroviral therapy,» *Mathematical Biosciences*, n° 188, pp. 47-62, 2004.
- [5] A. S. Perelson y R. J. De Boer, «Quantifying T lymphocyte turnover,» *J. Theor. Biol.*, 2013.
- [6] Perelson, A. S., D. E. Kirschner y R. De Boer, «Dynamics of VIH Infection of CD4+ T cells,» *Mathematical Biosciences*, vol. 114, pp. 81-125, 1993.
- [7] Q. Li, F. Lu y K. Wang, «Modeling of HIV-1 Infection: Insights to the Role of Monocytes/Macrophages, Latently Infected T4 Cells, and HAART Regimes,» *PLOS ONE*, vol. 7, n° 9, pp. 1-25, 2012.
- [8] E. Eisele y R. F. Siliciano, «Redefining the Viral Reservoirs that Prevent HIV-Eradication,» *Immunity*, vol. 37, pp. 377-388, 2012.
- [9] A. T. Haase, «Population Biology of HIV-1 Infection: Viral and CD4+ Demographics and Dynamics in Lymphatic Tissues,» *Annual Review of Immunology*, vol. 17, pp. 625-656, 1999.

- [10] J. R. Bailey, A. R. Sedegaht, T. Kieffer y R. F. Siliciano, «Residual Humman Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia in Some Patients on Antiretroviral Therapy Is Dominated by a Small Number of Invariant Clones Rarely Found in Circulatin CD4 T Cells,» *Journal of Virology*, vol. 80, pp. 6441-6457, 2006.
- [11] G. Pantaleo, C. Graziosi y A. S. Fauci, «The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection,» vol. 328, n° 5, pp. 327-335, 1993.
- [12] G. Pantaleo, C. Graziosi y S. Fauci., «The role of lymphoid organs in the pathogenesis of VIH infection,» *Seminars in Immunology*, vol. 5, pp. 157-163, 1993.
- [13] I. I. Weissman y M. D. Cooper, «How the Immune System Develops,» *Scientific American* , pp. 65-71, 1993.
- [14] G. J. V. Nossal, «life, death and the Immune System,» *Scientific American*, pp. 53-62, 1993.
- [15] Paul y w. E., «Infectious Diseases and the Immune System,» *Scientific American*, pp. 91-97, 1993.
- [16] C. A. Janeway, «How the Immune System Recognizes Invaders,» *Scientific american*, pp. 73-89, 1993.
- [17] D. L. Farber, N. A. Yudanin y N. p. Restifo, «Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis,» *Nature Reviews* , vol. 14, pp. 24-34, 2014.
- [18] A. S. P. Jingshan Zhang, «Contribution of Follicular Dendritic Cells to Persistent VHI Viremia,» *Journal of Virology*, vol. 87, n° 14, pp. 7893-7901, 2013.
- [19] J. Zhang y A. S. Perelson, «Contribution of Follicular Dendritic Cells to Persistent VIH Viremia,» *Jouranal of Virology*, vol. 87, n° 14, pp. 7893-7901, 2013.
- [20] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leodard y D. D. Ho, «HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rtae, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time,» *Sience*, vol. 271, pp. 1582-1586, 1996.

- [21] Z. Ming, «Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in VIH-1 and SIV infections,» *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 21, n° 3, pp. 998-1008, 2011.
- [22] J. j. Hong, K.-T. Chang y F. Villinger, «The Dynamics of T and B Cells in Lymph Node during Chronic HIV Infection: TFH and HIV, Unhappy Dance Partners?,» *Frontieres in Immunology*, vol. 7, n° 522, pp. 1-5, 2016.
- [23] T. Schacker, «The role of secondary lymphatic tissue in immune deficiency of HIV infection,» *AIDS*, vol. 22, pp. S13-S18, 2008.
- [24] M. M. Lederman y L. Margolis, «The lymphatic node in VIH pathogenesis,» *Seminars in Immunology*, vol. 20, pp. 187-195, 2008.
- [25] J. Estes, «Simian Immunodeficiency Virus-Induced Lymphatic Tissue Fibrosis Is Mediated by Transforming Growth Factor beta1-Positiv Regulatory T Cells and Bgins in Early Infection,» *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 195, n° 4, p. 551–561, 2007.
- [26] T. W. Schacker, C. Reilly, G. J. Beilman, J. Taylor, D. Skarda, K. David, M. Larson y A. T. Hasse, «Amount of lymphatic fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count,» *AIDS*, vol. 19, n° 18, pp. 2169-2171, 2005.
- [27] T. W. Schacker, J. M. Brencheley, B. G. J., C. Reilly, S. E. Pambuccian, J. Taylor, D. Skarda, M. Larson, D. C. Douek y A. T. Haase, «Lymphatic Tissue Fibrosis Is Associated with Reduced numbers of Naïve CD4+ T Cells in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection,» *Clin. Vaccine. Immunol.*, vol. 13, n° 5, pp. 556-560, 2006.
- [28] T. W. Schaker, P. L. Nguyen, B. J. Beilman, S. Wolinsky, M. Larson, C. Reily y A. T. Haase, «Collagen deposition in VIH-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis,» *J. Clin. Invest.*, vol. 110, n° 8, pp. 1133-1139, 2002.
- [29] J. Estes, «Collagen Deposition Limits Immune Reconstitution in the Gut,» *J Infect Dis*, p. 456–464, 2008.
- [30] J. van Grevenynghe, r. Halwani, N. Chomont, P. Ancuta, Y. Peretz, A. Tanel, F. A. Procopio, Y. shi, E. A. Said, E. K. Haddad y R. P. Sekaly, «Lymph node architecture

collapse and consequent modulation of FOXO3a pathway on memory T- and B-cells during HIV infection,» *Seminars in Immunology*, vol. 20, pp. 196-203, 2008.

- [31] D. Grebennikov y G. Bocharov, «Modelling the structural organization of lymph nodes,» *IEEE*, pp. 2653-2655, 2017.
- [32] J. M. Murray, A. D. Kelleher y D. A. Cooper, «Timing of the Components of the HIV Life Cycle in Productively Infected CD4+ T Cells in a Population of HIV-Infected Individuals,» *Journal of Virology*, vol. 85, n° 20, pp. 10798-10805, 2011.
- [33] M. J. Buzon, H. Sun, C. Li, A. Shaw, K. Seiss, O. Zhengyu, E. Martin-Gayo, J. Leng, T. J. Henrich, J. Z. Li, F. Pereyra, R. Zurakowski, B. D. Walker, e. S. Rosenberg, X. G. Yu y M. Lichterfeld, «HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties,» *Nature Medicine*, vol. 20, n° 3, pp. 139-142, 2014.
- [34] W. H. Press, *Numerical Recipes in C*, Cambridge, New York, Port Chester, Melbourne, Sydney: CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 1992, pp. 710-714.
- [35] J. M. Brenchley, D. A. Price y D. C. Douek, «HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe?,» *Nature Immunology*, vol. 7, n° 3, pp. 235-239, 2006.
- [36] K. M. Huster, V. Busch, M. Schiemann, K. Linkemann, K. M. Kerksiek, H. Wagner y D. h. Busch, «Selective expression of IL-7 receptor on memory T cells identifies early CD40L-dependent generation of distinct CD8+ memory T cells subsets,» *PNAS*, vol. 101, n° 15, pp. 5610-5615, 2004.
- [37] P. Y. Hsue y A. Tawakol, «Imflammation and Fibrosis in VIH,» *Circ Cardiovasc Imaging.*, pp. 1-3, 2016.

Tabla de figuras

Figura 1.1. Representación de la estructura del virus VIH-1. Figura modificada de (Esstes et al. ,2009)	5
Figura 1.2 Figura modificada de Microbiology with Diseases by Body System (R.W. Bauman 4° ed.) Se muestra una ilustración de la evolución temporal típica de la infección por VIH, se identifican tres etapas, la aguda de alrededor de 12 semanas de duración, seguida de una etapa de latencia clínica que puede durar hasta 8 años (etapa crónica o asintomática); después de este periodo sigue la aparición del SIDA.....	10
Figura 1.3. Imagen modificada de [18]. Se muestran las cuatro fases de decaimiento de la carga viral en sangre típicamente observadas después del inicio de una terapia antirretrovírica TARC , durante la etapa presintomática del desarrollo de la infección.	11
Figura 1.4 Figura modificada de [21]. En la gráfica (A) se muestra la dependencia del número de linfocitos TCD4 Naïve en los órganos linfoides secundarios, específicamente en los nódulos linfáticos, conforme los días posteriores al inicio de la infección (dpi) aumenta. Existe una correlación inversa entre el número de células vivas y el de células apoptóticas, mostrando que la disminución en el número de estas células se debe a un incremento en su mortalidad. En la figura (B) se muestra una correlación directa entre el número de células Naïve y el porcentaje del área disponible para la expresión de la IL-7 en la red fibroblástica, indicando entonces una correlación ente el número de células apoptóticas y el área ocupada por colágeno en la red. 13	13
Figura 1.5 Esquema general del proceso de fibrosis asociado a la infección por VIH. (A) Representación de la red de FRC (red fibroblástica). (B) micrografía de segundo armónico de una biopsia de nódulo linfático de macaco Rhesus, sano y 180 después de la inoculación con SIV (dpi), figura modificada de [21].....	14
Figura 2.1 Esquema de la compartimentalización de la cantidad de virus implementada.	17
Figura 2.2. Comportamiento a largo plazo de la carga viral en sangre V_B (eje izquierdo) y la carga viral en tejido linfático V_L (eje derecho) después de iniciar una TARC durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Se pueden distinguir las cuatro fases de decaimiento características de este estado.	28

Figura 2.3	Comportamiento a corto plazo de la carga viral en sangre VB después de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH.	29
Figura 2.4.	Figura modificada de [2], el pie de figura original, trasladado al español es “Ejemplo del decaimiento de dos fases del virus en plasma visto después del inicio de una de terapia combinada potente” (TARc)......	30
Figura 2.5	Comportamiento a corto plazo de la carga viral en sangre VB después de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Resultado obtenido cambiando los parámetros utilizados en el resultado mostrado en la Figura 2.3, los cambios son: $q_B = 1 \times 10^5$, $f_1 = 0.94$, $f_2 = 0.05987$ y $f_3 = 1 \times 10^{-4}$	31
Figura 2.6	Comportamiento de la carga viral en sangre VB (eje izquierdo) y la carga viral en tejido linfático VL (eje derecho) en los primeros días de iniciar una TARc durante la etapa presintomática de la infección por VIH. Se observa un incremento inicial de la carga viral...	36
Figura 2.7	Comportamiento del incremento inicial de la carga viral en sangre cuando se inicia una TARc como función de la tasa de aclaramiento del virus en sangre. Los parámetros utilizados en este resultado son iguales a los utilizados en la gráfica de la Figura 2.5, a excepción de c_B , cuyos valores utilizados en este resultado son menores.	37
Figura 2.8	Comportamiento del incremento inicial de la carga viral en sangre cuando se inicia una TARc como función del coeficiente de tránsito (k_{LB}) del virus de tejido linfático a sangre. Los parámetros utilizados en estos resultados son iguales a los utilizados en la gráfica de la Figura 2.5, a excepción de k_{LB} , cuyos valores utilizados en este resultado son mayores. 38	
Figura 2.9	Figura modificada de [32]. Se muestran mediciones de la carga viral en sangre en los primeros días posteriores al tratamiento con distintos antirretrovirales, en la mayoría de los casos se puede distinguir la presencia de una dinámica inicial diferente al decremento exponencial 39	
Figura 3.1	Dinámica de la carga viral en sangre a corto plazo durante la aplicación de terapia TARc , obtenida con la solución numérica del modelo.....	53
Figura 3.2	Dinámica a corto plazo de las células infectadas durante la aplicación de terapia TARc . Se observa el decaimiento exponencial de las dos poblaciones principales productoras de virus consideradas en el modelo.	54
Figura 3.3	Dinámica a largo plazo de la carga viral en sangre bajo terapia TARc obtenida con la solución numérica del modelo. Se observan las cuatro fases de decaimiento típicas de este estado con solamente la consideración de tres poblaciones productoras de virus.....	55

Figura 3.4	Dinámica a largo plazo de las células infectadas durante la aplicación de terapia TARc , obtenidas con la solución numérica del modelo. Se observa el decaimiento exponencial de las tres poblaciones consideradas en el modelo.	56
Figura 3.5	Dependencia de la cuarta fase del decaimiento de la carga viral en sangre durante la aplicación de terapia TARc . Se observa que la ordenada al origen de la asíntota asociada a la cuarta fase es proporcional a la constante de tránsito del virus almacenado en las células foliculares dendríticas hacia el tejido linfático.....	56
Figura 3.6.	Comportamiento del incremento inicial de la carga viral al iniciar la terapia TARc obtenido con la solución numérica del modelo, el comportamiento en función de la tasa de desaparición del virus en sangre es similar al obtenida con la solución numérica.....	57
Figura 3.7.	Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección por VIH sin considerar el efecto de la fibrosis en el tejido linfático. La gráfica A y B muestra la suma de los tres tipos considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.....	58
Figura 3.8	Dinámica de los linfocitos TCD4 infectados durante el desarrollo de la infección por VIH sin considerar el efecto de la fibrosis en el tejido linfático. La gráfica A y B muestra la suma de los efectores de memoria (T^*) y de memoria central (M^*) infectados.....	59
Figura 3.9	Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. La gráfica muestra la suma de los tres tipos considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.	61
Figura 3.10	Dinámica de los linfocitos TCD4 Naïve durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. Se observa la dependencia del decremento en esa población en función de la tasa de fibrosis α	62
Figura 3.11	Dinámica de los linfocitos TCD4 de memoria durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático como una modificación de la tasa de mortalidad de los linfocitos TCD4 naïve. La gráfica muestra la suma de los dos tipos considerados en el modelo, efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.....	62
Figura 3.12.	Gráfica de la tasa de infección como función del tiempo propuesta. Se muestra la dependencia con el ritmo de incremento r	63

Figura 3.13	Dinámica de los linfocitos TCD4 durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático y con la tasa de infección incrementándose con el tiempo. La gráfica A y B muestra la suma de los tres tipos considerados en el modelo, naïve (N), efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.....	64
Figura 3.14.	Dinámica de los linfocitos TCD4 de memoria durante el desarrollo de la infección considerando el efecto de la fibrosis en el tejido linfático y con la tasa de infección incrementándose con el tiempo. La gráfica A y B muestra la suma de los dos tipos considerados en el modelo, efectores de memoria (T) y de memoria central (M), tanto sanos como infectados.....	65
Figura 3.15	Dinámica de la concentración de virus en sangre (V_B) obtenida con la solución numérica del modelo, considerando un aumento significativo en la infectividad del virus en la última etapa de la infección.....	65
Figura 3.16.	Repoblación de los linfocitos TCD4 al iniciar una terapia antirretrovírica TARc después de un periodo de 2250 días de desarrollo de la infección.....	66
Figura 3.17	Interfaz principal del software de simulación desarrollado con base en el modelo de la infección.	68
Figura 3.18.	Menú de visualización de la información del software de simulación.	69
Figura 3.19.	Ejemplo de una ventana de visualización de las variables contempladas en el modelo mediante el software de simulación.	70