

MODELOS MULTIESCALA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS AGUDAS: ESTRATEGIAS DE CONTROL VIA ANTIVIRALES

de Iriondo, Mariano¹

¹ Facultad de Ingeniería Química, Santiago del Estero 2829

Director: Dr. Marcelo Actis

Codirectora: Lic. Mara Perez

Área: Ingeniería

Palabras claves: Optimización, Simulación, Programación matemática.

INTRODUCCIÓN

Los modelos matemáticos de infecciones dentro del huésped son fundamentales para comprender la dinámica de los patógenos, optimizar tratamientos y explorar parámetros biológicos. Se han aplicado a infecciones crónicas y agudas, utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias para analizar estos sistemas y calcular números básicos de reproducción. Sin embargo, a pesar de la existencia de equilibrios saludables, no se han aprovechado completamente en el diseño de estrategias de control, especialmente en infecciones agudas. Esta investigación aborda esta brecha, modelando el control de infecciones considerando respuestas inmunológicas y terapias farmacológicas, y destacando la importancia de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se formaliza la administración óptima de fármacos para evitar rebotes virales y se aplican estos conceptos a un modelo identificado de pacientes con COVID-19.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo híbrido que integre sistemas lineales en tiempo continuo y discreto, aplicando este modelo a estrategias de control predictivo para optimizar tratamientos médicos en enfermedades infecciosas

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Abordar los aspectos teóricos del Control Predictivo basado en Modelos Matemáticos, enfocándose en su aplicación a sistemas biológicos.
- Diseñar e implementar un modelo matemático híbrido que combine dinámicas en tiempo continuo y discreto para representar el comportamiento de infecciones agudas.
- Evaluar la efectividad de diferentes estrategias de control predictivo en el manejo de tratamientos antivirales, utilizando simulaciones basadas en datos reales de pacientes.



- Analizar la estabilidad y el comportamiento del sistema controlado para identificar las condiciones óptimas que minimicen los efectos secundarios y maximicen la eficacia del tratamiento.

Título del proyecto: MODELOS MULTIESCALA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS AGUDAS: ESTRATEGIAS DE CONTROL VIA ANTIVIRALES
Instrumento: CAID+D 2020
Año convocatoria: 2022
Organismo Financiador: UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL
Director: Actis, Marcelo

METODOLOGÍA

MODELOS MATEMATICOS DE DINAMICA VIRAL

El estudio utiliza modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) para describir la dinámica de infecciones virales agudas dentro del huésped. Estos modelos permiten analizar cómo se propaga el virus y cómo los tratamientos antivirales pueden ser optimizados. Las ecuaciones que describen la interacción entre células no infectadas, células infectadas y el virus son las siguientes:

$$\begin{aligned}U'(t) &= -\beta U(t) V(t), \\I'(t) &= \beta U(t) V(t) - \delta I(t), \\V'(t) &= p I(t) - c V(t),\end{aligned}$$

donde $U(t)$ representa las células no infectadas, $I(t)$ las células infectadas y $V(t)$ la carga viral. Los parámetros son:

β : Tasa de infección de células sanas por el virus.

δ : Tasa de muerte de células infectadas.

p : Tasa de producción de virus por células infectadas.

c : Tasa de eliminación del virus por el sistema inmune.

ANALISIS DE ESTABILIDAD Y EQUILIBRIO

Se analizan los puntos de equilibrio del modelo para determinar las condiciones bajo las cuales la infección puede ser controlada. Se considera un conjunto de equilibrios saludables donde las infecciones pueden ser erradicadas, y se examina la estabilidad de estos equilibrios utilizando análisis matemáticos avanzados. Se evalúan las condiciones de estabilidad asintótica para los diferentes estados del sistema.



INCORPORACION DE MODELOS FARMACOCINETICOS Y FARMACODINAMICOS (PK/PD)

Para simular la administración de tratamientos antivirales, se incorporan modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacodinámica (PD) se representa mediante una modificación de la tasa de infección β :

$$U'(t) = -\beta(1-\eta(t))U(t)V(t),$$

donde $\eta(t)$ es la efectividad del antiviral, que depende de la concentración del medicamento $D(t)$:

$$\eta(t) = D(t)/(D(t) + EC50),$$

donde $EC50$ es la concentración del medicamento que produce un 50% de inhibición del virus.

La farmacocinética (PK) se modela como un sistema de un compartimiento con entrada impulsiva de medicamentos:

$$D'(t) = -\delta D(t),$$

$$D(tk) = D(tk-) + uk - 1,$$

donde $D(t)$ es la cantidad de medicamento disponible, δD es la tasa de eliminación del medicamento, y uk es la dosis administrada en los tiempos tk .

ESTRATEGIAS DE CONTROL

Se desarrollan estrategias de control predictivo para optimizar la administración de antivirales, buscando minimizar la carga viral y evitar los rebotes de infección. Se definen tratamientos con dosis fijas y se simulan diferentes escenarios para evaluar su efectividad. Se calculan dosis óptimas y se evalúan los efectos de diferentes esquemas de administración temporal.

SIMULACIONES

Se realizan simulaciones utilizando datos reales de pacientes con COVID-19. Los parámetros del modelo se ajustan a partir de estos datos para reflejar de manera precisa la dinámica de la infección y la respuesta al tratamiento antiviral. Las simulaciones permiten evaluar la efectividad de las estrategias de control propuestas y optimizar los protocolos de tratamiento.

RESULTADOS

El estudio permitió desarrollar un modelo híbrido que combina sistemas lineales en tiempo continuo y discreto, aplicado a la optimización de tratamientos antivirales para enfermedades infecciosas agudas como el COVID-19. Se validaron estas estrategias mediante simulaciones basadas en datos reales de pacientes, lo que proporcionó una evaluación precisa de la efectividad de diferentes esquemas de tratamiento.

Las simulaciones revelaron que la administración óptima de antivirales, basada en los modelos



desarrollados, es capaz de minimizar la carga viral y evitar los rebotes de infección. Se logró identificar el conjunto de equilibrios saludables bajo los cuales la infección puede ser controlada de manera efectiva, contribuyendo así a la mejora de los resultados clínicos.

Estos resultados demuestran la eficacia de las estrategias predictivas desarrolladas y subrayan la importancia de integrar modelos matemáticos y farmacocinéticos/farmacodinámicos en el diseño de protocolos de tratamiento más efectivos.

CONCLUSIONES

Los modelos matemáticos son herramientas poderosas para comprender la dinámica de las infecciones virales y optimizar los tratamientos antivirales. Permiten prever la evolución de la infección y diseñar estrategias de control efectivas basadas en datos reales de pacientes.

Las estrategias de control predictivo desarrolladas en este estudio pueden reducir significativamente la carga viral y prevenir los rebotes de infección. Estas estrategias son esenciales para mejorar los resultados clínicos y proporcionar tratamientos más personalizados y efectivos para enfermedades infecciosas agudas. La integración de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el análisis de tratamientos antivirales proporciona una visión más completa y precisa de la administración de medicamentos. Esto permite diseñar protocolos de tratamiento que maximicen la efectividad y minimicen los efectos secundarios.

Los resultados de este estudio tienen importantes implicaciones para el diseño de tratamientos clínicos contra infecciones agudas como COVID-19. La capacidad de optimizar la administración de antivirales basándose en modelos matemáticos y datos reales de pacientes puede transformar el manejo de estas enfermedades y mejorar significativamente los resultados para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Bonhoeffer, S., et al. (1997). "*Virus dynamics and drug therapy.*" Proceedings of the National Academy of Sciences.

De Leenheer, P., & Smith, H. L. (2003). "*Virus dynamics: a global analysis.*" SIAM Journal on Applied Mathematics.

Hernández-Vargas, E. A., et al. (2021). "*Optimal control strategies to tailor antivirals for acute infectious diseases in the host.*" Journal of Theoretical Biology.

Murray, J. D. (2002). *Mathematical Biology: I. An Introduction.* Springer.

Nowak, M. A., & May, R. M. (2000). *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology.* Oxford University Press.

Perelson, A. S., & Nelson, P. W. (1999). "*Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo.*" SIAM Review.

