

CIMAT

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
MATEMÁTICAS.**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS CON
ORIENTACIÓN EN
MATEMÁTICAS APLICADAS.**

**RESOLUCIÓN DE INFLAMACIÓN CON
PATÓGENO GENÉRICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

CON ORIENTACIÓN EN
MATEMÁTICAS APLICADAS

P R E S E N T A:

**DANALIE DE LOS ÁNGELES AZOFEIFA
CHAVES**

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER SOLÍS LOZANO

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT por la beca otorgada, la cual hizo posible la realización de estudios de maestría.

Al CIMAT, por todo el apoyo académico brindado a lo largo de los dos años de maestría, y por la ayuda con la beca de ayudantía.

Al departamento de Servicios escolares del CIMAT, por la excelente atención que brindan.

A mi asesor el doctor Francisco Javier Solís Lozano, por su orientación, sus consejos y por siempre motivarme. A los sinodales: al doctor Oscar Susano Dalmau Cedeño, por sus bien acertados consejos que trascienden más allá de la vida académica, al doctor Roberto Alonso Saenz Casas (UCOL) por sus acertadas y bien recibidas correcciones a este documento.

A mis profesores de cursos: Jerez Galiano Silvia, Martín del Campo Sánchez Abraham, Moreles Vázquez Miguel Angel, Capistrán Ocampo Marcos Aurelio, Barradas Bribiesca José Ignacio, Izzo Janet Mary (Profesora de Inglés).

A mis compañeros de Generación de la maestría en ciencias, por el apoyo académico y personal.

A la Lic. Dulce María Cocone Huitzil, su familia y amigos, por toda la ayuda brindada.

Dedicatoria

A mi padre Franklin Gerardo Azofeifa Vega.

Índice general

Resumen	VI
Introducción	VII
Objetivo General	X
Objetivos específicos	X
1. Primer Modelo: Una respuesta simple del sistema inmune	1
1.1. Formulación del modelo	1
1.2. Escalamiento	3
1.3. Análisis numérico	6
1.3.1. Estabilidad en el origen	7
1.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno	12
1.3.3. Periodicidad en ausencia de patógeno	22
1.3.4. Puntos de equilibrio con presencia de patógeno	25
1.3.5. Periodicidad en presencia de patógeno	29
1.4. Conclusiones del primer modelo	31
2. Segundo modelo: Los neutrófilos liberan toxicidad	33
2.1. Formulación del modelo	33
2.2. Escalamiento	33
2.3. Análisis numérico	35
2.3.1. Estabilidad en el origen	36
2.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno	36
2.3.3. Periodicidad en ausencia de patógeno	41
2.3.4. Puntos de equilibrio en presencia de patógeno	45
2.3.5. Periodicidad en presencia de patógeno	46
2.4. Conclusiones del segundo modelo	49
3. Tercer Modelo.	
Considerando anti inflamatorios	51
3.1. Formulación del modelo	51
3.2. Escalamiento	51
3.3. Análisis Numérico	52
3.3.1. Estabilidad en el origen	54
3.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno	55
3.3.3. Recuperación	57
3.3.4. Periodicidad en ausencia de patógeno	60
3.3.5. Puntos de equilibrio en presencia de patógeno	62
3.3.6. Periodicidad en presencia de patógeno	63

3.4. Conclusiones del tercer modelo	66
Conclusiones y posibles trabajos futuros	68
Anexos	70
Conceptos Básicos de Matemáticas	71
Bibliografía	74

Resumen

La eliminación de agentes patógenos en un organismo es una función del sistema inmune. Las células involucradas en dicho proceso primordialmente en la respuesta inmune innata son los macrófagos y los neutrófilos. El proceso de nuestro interés consta de dos etapas: la primera etapa es la posibilidad de erradicar al patógeno y la segunda es la posibilidad de la resolución de la inflamación.

En este trabajo se presentan variaciones de un modelo de ecuaciones diferenciales cuyas variables miden la densidad de células involucradas y los niveles de inflamación. Nuestro objetivo es exhibir la posible erradicación del patógeno o resolución de la inflamación. Se utilizan técnicas de bifurcación para analizar cómo los parámetros pueden afectar la evolución de los sistemas. Nuestra investigación determina que la eliminación de neutrófilos muertos por macrófagos tiene un efecto dicotómico: perjudica o beneficia la eliminación del patógeno. Además se descubren casos donde el patógeno podría no ser eliminado.

Introducción

Cuando un patógeno ingresa a un organismo, éste es rápidamente detectado por las células del sistema inmune, cuyas células son los neutrófilos y los macrófagos. Los neutrófilos son las células encargadas de eliminar al patógeno, ya sea mediante fagocitosis o por liberación de toxicidad. Este último mecanismo podría dañar las demás células y causar más inflamación de la necesaria. Una vez que el neutrófilo haya llevado a cabo su acción eliminadora de agentes patógenos muere por apoptosis y después de un tiempo estalla, liberando cargas tóxicas que pueden dañar a las demás células y causar más inflamación. Los macrófagos especialmente se dedican a fagocitar a los neutrófilos muertos. Además al fagocitar a los neutrófilos muertos, estos segregan sustancias antiinflamatorias, las cuales sirven no sólo para desinflamar, sino para disminuir la cantidad de células activas del sistema inmune.

Las células mencionadas anteriormente no sólo son capaces de fagocitar y liberar toxicidad y anti inflamatorios, además son capaces de liberar pro inflamatorios tales como $\text{TNF}-\alpha$ (Tumor Necrosis Factor), IL-1, IL-6, IL-8 (Interleukins). Estas sustancias son quimiotácticas hacia los neutrófilos y macrófagos, es decir, las células del sistema inmune responden a éstas sustancias desplazándose por el gradiente de concentración hacia la zona infectada.

El objetivo de esta tesis es ver como reacciona el sistema inmune en la eliminación de un patógeno y en como eventualmente dicho sistema vuelve a su estado natural; entendiéndose el estado natural como aquel estado en donde las células del sistema inmune no están activadas.

Este trabajo es una extensión natural de la reciente investigación llevada a cabo por [J.L. Dunster et al 2014](#) [8]. En dicha investigación estimulan el sistema inmune en un ambiente estéril por medio de una función excitadora externa y luego ésta es removida en un tiempo posterior. En este trabajo no se utiliza ninguna función excitadora externa, siendo el patógeno quien excita al sistema, teniendo claro que no podemos remover el patógeno de manera arbitraria. En su lugar, analizaremos bajo qué circunstancias el patógeno puede ser removido. La extensión está hecha de tal manera, que si el sistema inmune elimina al patógeno, nuestro modelo tendría exactamente las mismas características que el modelo de [J.L. Dunster et al 2014](#) es removida la función excitadora.

Se propone un crecimiento logístico para el patógeno, esta propuesta es motivada por el artículo [Kumar et al 2004](#) [9], en el cual se introduce un sistema de tres ecuaciones diferenciales para un sistema de patógeno-mediadores. Claramente adaptándolo a nuestro modelo, en el cual se agrega el hecho de que los neutrófilos son los responsables de eliminar dichos patógenos.

Se proponen tres modelos diferentes que constan de sistemas de ecuaciones que modelan la evolución del sistema inmune-patógeno, comenzando por un modelo simple y continuando con modelos más complicados. Esto con el fin de poder estudiar cómo uno o varios parámetros adicionales pueden cambiar los resultados de un modelo a otro. Dentro de los posibles resultados que los sistemas pueden exhibir son: 1) Una eliminación del patógeno y eventualmente una eliminación de la inflamación, 2) Una eliminación del patógeno pero no una eliminación de la inflamación, 3) Un fracaso en la

eliminación del patógeno, y por tanto una presencia perenne de inflamación. Las resoluciones del sistema dependen de las condiciones iniciales del sistema y de los valores de los parámetros. Por lo que la metodología en este trabajo serán los análisis de variaciones de los parámetros en diagramas de bifurcación, para así poder analizar los estados de equilibrio y las soluciones periódicas, así como dar posibles intervalos en donde es posible la recuperación.

Descubrimos que la tasa en la que los macrófagos fagocitan a los neutrófilos muertos tiene un efecto dual; por un lado ésta ayuda a controlar o a eliminar la inflamación, pero por otro lado relentizan la capacidad del sistema para eliminar al patógeno. Los neutrófilos a su vez, colaboran claramente a la eliminación de patógeno, pero su presencia excesiva podría generar más inflamación de la necesaria, esto debido a su naturaleza de liberar cargas tóxicas después de morir o mientras están activos como una respuesta en defensa contra los agentes patógenos. Lamentablemente, existen patógenos con altas tasas de crecimiento que no son eliminados. Además si se fuerza el sistema a erradicar patógenos fuertes, este puede luego no tener la capacidad para recuperarse de la inflamación.

La aportación principal de este trabajo es el tercer modelo, el cual no solamente es más complejo que los dos primeros, si no que modela con más detalles las interacciones de las células y los mediadores, en los que se considera tanto los proinflamatorios como los antiinflamatorios.

Para llevar a cabo los diagramas de bifurcación se utilizó el programa de Matlab el cual ya incorpora herramientas básicas para calcular los valores propios de una matriz. Para encontrar las raíces de las ecuaciones se usó el método de Newton-Raphson debido a su simplicidad de código y a su velocidad de convergencia. Para verificar algunos cálculos simbólicos se utilizó el programa Wolfram Mathematica. Para los análisis de soluciones periódicas, debido a su complejidad de cálculo se utilizó la herramienta AUTO que viene incorporado en el programa XPPAUT.

A continuación se detallan los objetivos del trabajo

Objetivo General

Estudiar desde una perspectiva matemática la interacción de un patógeno con el sistema inmune.

Objetivos específicos

1. Proponer modelos dinámicos de interacción patógeno-sistema inmune
2. Analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio vía variación de parámetros
3. Analizar la estabilidad de soluciones periódicas vía variación de parámetros.
4. Proporcionar intervalos de parámetros en donde es posible recuperación y donde no.
5. Comparar los modelos cuando sea posible.
6. Simular procesos de recuperación.

Capítulo 1

Primer Modelo: Una respuesta simple del sistema inmune

1.1. Formulación del modelo

Cuando un patógeno denotado por p ingresa al tejido de un cuerpo, casi de inmediato las células del sistema inmune que están a su alrededor (neutrófilos y macrófagos principalmente) comienzan a segregar diferentes tipos de pro-inflamatorios mediadores. Estos mediadores tienen a su vez la función de atraer más células del sistema inmune hacia la zona del daño. Por simplicidad en los modelos vamos a considerar como si fuese un sólo tipo de pro-inflamatorio, y lo denotamos por c . La influencia que tiene el patógeno para hacer que las células produzcan mediador c tiene una constante de saturación de β_p . La cual indica la mitad de la capacidad máxima de influencia, a dicha capacidad máxima se denotará por α . Dado lo anterior, el mediador tiene una contribución positiva de la forma

$$\frac{dc}{dt} = \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + w(a, c).$$

Donde w es una función que determinaremos más adelante. Los neutrófilos migran hacia la zona dañada en respuesta del gradiente de concentración del mediador con una tasa máxima de influencia χ_n . Además mueren por apoptosis con una tasa v , por tanto podemos modelar los neutrófilos de la forma (J.L. Dunster et al)

$$\frac{dn}{dt} = \chi_n c - vn.$$

A igual que los neutrófilos, los macrófagos migran hacia la zona del daño en respuesta del gradiente de concentración del mediador con una tasa máxima de influencia de χ_m . Abandonan la zona con una tasa γ_m , por lo cual podemos modelar a los macrófagos activos por (Dunster et al 2014)

$$\frac{dm}{dt} = \chi_m c - \gamma_m m.$$

Los neutrófilos que han muerto por apoptosis, se les llamarán apoptóticos, estos son removidos por los macrófagos por medio de un proceso de fagocitosis, con una tasa cinética denotada por ϕ . Además los apoptóticos tienden a estallar y a liberar su carga tóxica con una tasa máxima de γ_a (J.L. Dunster et al)

$$\frac{da}{dt} = vn - \gamma_a a - \phi ma.$$

Sin embargo, los apoptóticos que estallan colaboran de manera positiva a la creación de más mediador. Dicha influencia tiene una constante de saturación β_a , siendo la influencia máxima de $k_a\gamma_a$. Además, el mediador desaparece del sistema de manera natural con una tasa de γ_c . Por lo tanto

$$\frac{dc}{dt} = \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + k_a\gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - \gamma_c c.$$

Finalmente, inspirados en el artículo de [Kumar et al. 2004](#), se supone que el patógeno crece de manera logística con una tasa r y una carga máxima p_∞ . Los encargados de eliminar al patógeno son los neutrófilos, y por simplicidad del modelo se supondrá que la eliminación se lleva a cabo por medio de la fagocitosis cuando el patógeno y el neutrófilo se encuentran con una tasa k_p . Por lo cual el crecimiento del patógeno se puede modelar por medio de

$$\frac{dp}{dt} = rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np.$$

En resumen se tiene el modelo

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \chi_n c - vn \\ \frac{da}{dt} &= vn - \gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= \chi_m c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + k_a\gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - \gamma_c c \\ \frac{dp}{dt} &= rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np \end{aligned}$$

El cual se diferencia del primer modelo propuesto por [J.L Dunster et al](#)

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \chi_n c - vn \\ \frac{da}{dt} &= vn - \gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= \chi_m c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \alpha f(t) + k_a\gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - \gamma_c c \end{aligned}$$

En dónde $f(t)$ es un estímulo externo que simula ciclos de daño al tejido. La función $f(t)$ viene dada por

$$f(t) = \begin{cases} \sin^2(t), & \text{si } t < A\pi, \\ 0, & \text{si } t > A\pi. \end{cases}$$

Siendo $A > 0$ escogida según lo deseemos. En nuestro modelo el patógeno es el encargado de desencadenar el sistema inmune.

Antes de iniciar el proceso de adimensionalización se escribe un resumen de las variables y parámetros dimensionados a utilizar en los modelos de este trabajo.

Variable	Descripción	Unidad
n	Neutrófilos	cell mm ⁻³
a	Apoptóticos	cell mm ⁻³
m	Macrófagos	cell mm ⁻³
c	Mediador	pg mm ⁻³
g	Anti-inflamatorio	pg mm ⁻³
p	Patógenos	cell mm ⁻³

Tabla 1: Resumen de las variables que aparecerán en nuestros modelos

El anti-inflamatorio denotado por g será usado solo en el tercer modelo.

Parámetro	Definición	Unidades
χ_n	Tasa máxima de entrada de los neutrófilos	cell pg ⁻¹ day ⁻¹
χ_m	Tasa máxima de entrada de macrófagos	cell pg ⁻¹ day ⁻¹
α	Tasa máxima de producción de mediador incitada por el patógeno	pg mm ⁻³ day ⁻¹
k_a	Concentración de mediador producida en respuesta al daño	pg mm ⁻³
v	Tasa de muerte de los neutrófilos	day ⁻¹
ϕ	Tasa en la que los macrófagos fagocitan apoptóticos	cell ⁻¹ mm ³ day ⁻¹
γ_c	Tasa de decaimiento del mediador	day ⁻¹
β_a	Constante de saturación	cell mm ⁻³
γ_m	Tasa en que los macrófagos dejan el tejido	day ⁻¹
γ_a	Tasa en que los apoptóticos estallan	day ⁻¹
Parámetros adicionales al segundo modelo		
k_n	Tasa en la que los neutrófilos producen mediador	pg mm ⁻³ day ⁻¹
β_n	Constante de saturación	cell mm ⁻³
Parámetros adicionales al tercer modelo		
k_g	Producción de anti-inflamatorio de los macrófagos	pg cell ⁻¹
γ_g	Tasa de decaimiento del anti-inflamatorio	day ⁻¹
β_c	Constante de saturación	pg mm ⁻³
β_n	Constante de saturación	pg mm ⁻³
β_n	Constante de saturación	pg mm ⁻³
Tasa de sobrevivencia del patógeno		
r	Tasa de reproducción del patógeno	cell pg ⁻¹ day ⁻¹
k_p	Tasa en que los neutrófilos fagocitan patógenos	cell ⁻¹ mm ³ day ⁻¹

Tabla 2: Resumen de los parámetros a utilizar en los modelos

Para facilitar trabajo a futuro, sobre todo con respecto a bifurcaciones y simulaciones se prosigue a adimensionar el sistema.

1.2. Escalamiento

En previas investigaciones (Smith et al. 2011 [17]; Waugh and Sherrat [21]; Su et al. 2009 [20]) se observó que

$$\frac{1}{\gamma_c} \approx 8h.$$

Así que vamos a reescalar el tiempo usando el decaimiento del mediador

$$\bar{t} = \gamma_c t.$$

Al mediador lo escalaremos en correspondencia con el efecto de los apoptóticos

$$\bar{c} = \frac{c}{k_a}.$$

Escalamos los neutrófilos, apoptóticos, macrófagos y patógenos en correspondencia del tiempo de decaimiento del mediador, tasas de migración y concentración del mediador:

$$\bar{n} = \frac{\gamma_c}{\chi_n k_a} n, \quad \bar{a} = \frac{\gamma_c}{\chi_n k_a} a, \quad \bar{m} = \frac{\gamma_c}{\chi_m k_a} m, \quad \bar{p} = \frac{\gamma_c}{k_a \chi_n} p.$$

Haciendo el cambio de variable en las ecuaciones, usando la regla de la cadena y despejando se obtiene el sistema

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{d\bar{t}} &= \bar{c} - \frac{v}{\gamma_c} \bar{n} \\ \frac{d\bar{a}}{d\bar{t}} &= \frac{v}{\gamma_n} \bar{n} - \frac{\gamma_a}{\gamma_c} \bar{a} - \frac{\phi \chi_m k_a}{\gamma_c^2} \bar{m} \cdot \bar{a} \\ \frac{d\bar{m}}{d\bar{t}} &= \bar{c} - \frac{\gamma_m}{\gamma_c} \bar{m} \\ \frac{d\bar{c}}{d\bar{t}} &= \frac{\alpha}{k_a \gamma_c} \left(\frac{\frac{k_a^2 \chi_n^2 \bar{p}^2}{\gamma_c^2}}{\frac{k_a^2 \chi_n^2 \bar{p}^2}{\gamma_c^2} + \beta_p^2} \right) + \frac{\gamma_a}{\gamma_c} \left(\frac{\frac{\chi_n^2 k_a^2 \bar{a}^2}{\gamma_c^2}}{\frac{\chi_n^2 k_a^2 \bar{a}^2}{\gamma_c^2} + \beta_a^2} \right) - c \\ \frac{d\bar{p}}{d\bar{t}} &= \frac{r}{\gamma_c} \bar{p} \left(1 - \frac{k_a \chi_n}{\gamma_c} \frac{\bar{p}}{p_\infty} \right) - k_p \frac{\chi_n k_a}{\gamma_c^2} \bar{n} \cdot \bar{p} \end{aligned}$$

Introduciendo los parametros adimensionales

$$\begin{aligned} \bar{\phi} &= \frac{\phi \chi_m k_a}{\gamma_c^2}, & \bar{v} &= \frac{v}{\gamma_c}, & \bar{\alpha} &= \frac{\alpha}{\gamma_c k_a}, & \bar{\beta}_a &= \frac{\beta_a \gamma_c}{\chi_n k_a}, \\ \bar{\gamma}_a &= \frac{\gamma_a}{\gamma_c}, & \bar{\gamma}_m &= \frac{\gamma_m}{\gamma_c}, & \bar{\beta}_p &= \frac{\beta_p \gamma_c}{\chi_n k_a}. \end{aligned}$$

El sistema queda de la forma

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{d\bar{t}} &= c - \bar{v} \cdot \bar{n} \\ \frac{d\bar{a}}{d\bar{t}} &= \bar{v} \cdot \bar{n} - \bar{\gamma}_a \cdot \bar{a} - \bar{\phi} \cdot \bar{m} \bar{a} \\ \frac{d\bar{m}}{d\bar{t}} &= \bar{c} - \bar{\gamma}_m \cdot \bar{m} \\ \frac{d\bar{c}}{d\bar{t}} &= \bar{\alpha} \left(\frac{\bar{p}^2}{\bar{p}^2 + \bar{\beta}_p^2} \right) + \bar{\gamma}_a \left(\frac{\bar{a}^2}{\bar{a}^2 + \bar{\beta}_a^2} \right) - \bar{c} \\ \frac{d\bar{p}}{d\bar{t}} &= \frac{r}{\gamma_c} \bar{p} \left(1 - \frac{k_a \chi_n}{\gamma_c} \frac{\bar{p}}{p_\infty} \right) - k_p \frac{\chi_n k_a}{\gamma_c^2} \bar{n} \cdot \bar{p} \end{aligned}$$

Finalmente introduciendo los parámetros

$$\bar{r} = \frac{r}{\gamma_c}, \quad \frac{1}{\bar{p}_\infty} = \frac{k_a \chi_n}{\gamma_c p_\infty}, \quad \bar{k}_p = \frac{k_p \chi_n k_a}{\gamma_c^2}.$$

Obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{d\bar{t}} &= c - \bar{v} \cdot \bar{n} \\ \frac{d\bar{a}}{d\bar{t}} &= \bar{v} \cdot \bar{n} - \bar{\gamma}_a \cdot \bar{a} - \bar{\phi} \cdot \bar{m}\bar{a} \\ \frac{d\bar{m}}{d\bar{t}} &= \bar{c} - \bar{\gamma}_m \cdot \bar{m} \\ \frac{d\bar{c}}{d\bar{t}} &= \bar{\alpha} \left(\frac{\bar{p}^2}{\bar{p}^2 + \bar{\beta}_p^2} \right) + \bar{\gamma}_a \left(\frac{\bar{a}^2}{\bar{a}^2 + \bar{\beta}_a^2} \right) - \bar{c} \\ \frac{d\bar{p}}{d\bar{t}} &= \bar{r} \cdot \bar{p} \left(1 - \frac{\bar{p}}{\bar{p}_\infty} \right) - \bar{k}_p \cdot \bar{n} \cdot \bar{p} \end{aligned}$$

De ahora en adelante trabajaremos con este modelo, y para más claridad omitiremos las barras en las variables.

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= c - vn \\ \frac{da}{dt} &= vn - \gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c \\ \frac{dp}{dt} &= rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np \end{aligned}$$

Antes de hacer el análisis numérico, primero obtendremos algunos resultados, los cuales darán las primeras características del modelo.

Teorema 1.1 Dado $\zeta = (n(0), a(0), m(0), c(0), p(0)) \in \mathbb{R}^5$ un valor inicial del sistema, se sigue que existe una única solución $\psi_t(\cdot)$ tal que $\psi_0(\zeta) = \zeta$ y $\psi_t(\psi_s(x)) = \psi_{t+s}(x)$.

Demostración:

Sea Ω_ζ un abierto que contiene a ζ . Cómo el sistema es de la forma $x' = f(x)$ con $f \in C^1(\Omega_\zeta)$, se sigue que el sistema tiene solución y es única bajo dicha condición inicial.

Teorema 1.2 Si en el momento $t = 0$, $\zeta := (n(0), a(0), m(0), c(0), p(0)) = (0, 0, 0, 0, p_0)$ con $p_0 < p_\infty$; entonces el flujo $\psi_t(\zeta)$ del sistema es acotado, es decir, existe $\Psi > 0$ tal que

$$\|\psi_t(\zeta)\| \leq \Psi \quad \forall t \geq 0.$$

Demostración:

Dado el crecimiento logístico del patógeno se sigue que $p(t) \leq p_\infty$ para todo $t \geq 0$. Para el mediador c , como $\frac{p^2}{p^2 + \beta_a^2} \leq 1$ para todo $p \geq 0$ y $\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \leq 1$ para todo $a \geq 0$ se sigue que $c(t) \leq \alpha + \gamma_a$ para todo $t \geq 0$, esta desigualdad implica que $n(t) \leq \frac{\alpha + \gamma_a}{v}$ y $m(t) \leq \frac{\alpha + \gamma_a}{\gamma_m}$ para todo $t \geq 0$. Finalmente $0 \leq a(t) \leq 1 + \frac{\alpha}{\gamma_a}$ para todo $t \geq 0$.

Definición 1.1 Se denotará por Ω_1 a la cerradura del espacio que acota el flujo del teorema anterior, es decir

$$\Omega_1 = \left[0, \frac{\alpha + \gamma_a}{v}\right] \times \left[0, 1 + \frac{\alpha}{\gamma_a}\right] \times \left[0, \frac{\alpha + \gamma_a}{\gamma_m}\right] \times [0, \alpha + \gamma_a] \times [0, p_\infty]$$

Teorema 1.3 Ω_1 es un atractor.

Demostración:

Cada variable del sistema satisface $\frac{d\eta_j}{dt} = f_j(n, a, m, c, p) - \theta_j \eta_j$, $\eta_j \in \{n, a, m, c, p\}$, donde f_j es una función uniformemente acotada y $\theta_j \in \mathbb{R}^+$. Por lo cual si $\zeta \in \mathbb{R}^5 - \Omega_1$, entonces existe $t_c(\zeta) > 0$ tal que $\{\psi(t, \zeta), t > t_c(\zeta)\} \subseteq \Omega_1$.

Una vez que queda claro que el sistema tiene solución, y que es única bajo condiciones iniciales y que las soluciones no se disparan a infinito, se prosigue a hacer el estudio de análisis numérico

1.3. Análisis numérico

El sistema tiene tres posibles resoluciones: 1) la saludable, en donde el patógeno es eliminado y eventualmente la inflamación desaparece, 2) el patógeno es eliminado pero la inflamación no, 3) al patógeno no se le puede eliminar y por consiguiente tanto patógeno como inflamación conviven. Estas posibilidad se deducen del hecho de que el patógeno podría o no ser erradicado, y [Dunster et al 2014](#) en su estudio concluye que el sistema en ambiente estéril tiene dos posibles salidas, una con inflamación y otra sin ella.

La muerte del patógeno se lleva a cabo gracias a la efectiva interacción neutrófilo-patógeno, pero una resolución de la inflamación es exitosa si tanto los neutrófilos activos como los apoptóticos dejan la zona del daño.

Para analizar los puntos de equilibrio del sistema debemos de estudiar los valores propios asociados al polinomio característico. El sistema tiene como matriz Jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 & 0 \\ v & -\gamma_a - \phi m & -\phi a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 \\ 0 & \gamma_a \frac{2aB_a^2}{(a^2 + B_a^2)^2} & 0 & -1 & \alpha \frac{2pB_p^2}{(p^2 + B_p^2)^2} \\ -k_p p & 0 & 0 & 0 & r - \frac{2rp}{p_\infty} - k_p n \end{pmatrix}$$

1.3.1. Estabilidad en el origen

El punto $(0, 0, 0, 0, 0)$ es un punto de equilibrio del sistema, el cual es el estado saludable, y es el punto de equilibrio al que nos gustaría que las soluciones del sistema convergieran.

El jacobiano evaluado en $(0, 0, 0, 0, 0)$ da como resultado

$$J(0, 0, 0, 0, 0) = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 & 0 \\ v & -\gamma_a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & r \end{pmatrix}$$

El polinomio característico viene dado por

$$\Upsilon(x) = (x + v)(x + \gamma_a)(x + \gamma_m)(x + 1)(x - r).$$

De esto se concluye que el punto de equilibrio $(0, 0, 0, 0, 0)$ es localmente inestable ante la presencia de un patógeno con crecimiento logístico. Más aún, podemos generalizar por medio del siguiente resultado:

Teorema 1.4 *Si se generaliza la parte de la ecuación que modela la tasa de crecimiento del patógeno por cualquiera otra de la forma*

$$\frac{dp}{dt} = h(p, n)$$

con h diferenciable tal que $\frac{\partial h(p, n)}{\partial p}(\vec{0}) > 0$, entonces el origen es localmente inestable.

Teorema 1.5 *El punto $(0, 0, 0, 0, 0)$ es un punto de equilibrio localmente inestable mientras que el patógeno esté presente, pero en caso de que para algún tiempo t_c se tenga que $p(t_c) = 0$, entonces este punto se convierte en un punto de equilibrio localmente estable.*

Demostración: Supongamos que el patógeno es eliminado en $t_c > 0$, y denotamos

$$\zeta = (n(t_c), a(t_c), m(t_c), c(t_c)).$$

Haciendo un cambio de variable en el tiempo ($\bar{t} = t - t_c$) se obtiene cómo resultado el siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= c - vn \\ \frac{da}{dt} &= vn - \gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c \end{aligned}$$

con $\zeta = (n(0), a(0), m(0), c(0))$.

El jacobiano evaluado en el origen para el sistema anterior da como resultado

$$J(0, 0, 0, 0, 0) = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 \\ v & -\gamma_a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

El conjunto de valores propios viene dado por $\{-v, -\gamma_a, -\gamma_m, -1\}$, lo que prueba que el origen es un punto de equilibrio localmente estable en el caso en que el patógeno es eliminado.

Teorema 1.6 *Si $\gamma_a = 0$ para cuando $p = 0$, es decir, los neutrófilos muertos no estallan, entonces los puntos de equilibrio serían de la forma $(0, a^*, 0, 0, 0)$*

Demostración: Al resolver el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} c - vn &= 0 \\ vn - \phi ma &= 0 \\ c - \gamma_m m &= 0 \\ -c &= 0 \end{aligned}$$

se obtiene la solución $(0, a^*, 0, 0, 0)$.

Del teorema anterior se concluye que, en ausencia de patógeno si los neutrófilos muertos no estallasen, entonces, según el modelo, el sistema resolvería el problema de la inflamación. Esto se puede ver gracias al desacoplamiento de la ecuación

$$\frac{dc}{dt} = -c,$$

donde claramente $c \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$, y dicha convergencia es de orden exponencial. Lo anterior motiva a estudiar que pasa si los neutrófilos no mueren por apopsia, en tal caso se tiene el siguiente resultado.

Teorema 1.7 *Si suponemos que el sistema inmune es capaz de eliminar al patógeno, y que luego en ausencia de éste los neutrófilos no mueren por apopsia, entonces el sistema es capaz de resolver el problema de la inflamación.*

Demostración:

Supongamos que el sistema erradica al patógeno en algún tiempo $t_c > 0$ y para todo $t > t_c$ los neutrófilos no mueren por apopsia, es decir $v = 0$; entonces el sistema para tiempos $t > t_c$ queda de la forma

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= c \\ \frac{da}{dt} &= -\gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c \end{aligned}$$

de la segunda ecuación, se puede ver que

$$\frac{da}{dt} < -\gamma_a a$$

lo cual indica que $a(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$, además dicha convergencia es de orden exponencial. De lo anterior se sigue que $c(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$.

Tenemos algunas conjeturas de cuales son los causantes de inflamación y cómo se puede resolver para casos extremos, pero, dado que en la práctica esto no siempre es posible, entonces lo que se sigue es analizar cómo las variaciones de parámetros puede ir modificando el resultado del sistema. Para los análisis numéricos se usarán los mismo parámetros adimensionados que se usan en el artículo de [Dunster et al 2014](#). Agregando valores a los parámetros $\beta_p = \beta_a, p_\infty = 1$. Comenzando todas las simulaciones en $p_0 = 10^{-3}$. La siguiente tabla resume los parámetros y los valores adimensionales que se utilizan

Parámetro	valor	Parámetro	Valor
v	0.1	β_p	10^{-1}
ϕ	0.001	p_∞	1
γ_a	1	k_n	10^{-2}
β_a	0.1	β_n	10^{-1}
γ_m	0.01	k_g	10^{-1}
α	0.05	β_c	1.2×10^{-1}
p_0	10^{-3}	β_g	10^{-2}
$r = k_p$	1	γ_g	1

Tabla 3: Valores para los parámetros adimensionales que se usarán a lo largo de este trabajo

Hemos escogido en este modelo al parámetro $p_\infty = 1$. Claramente sabemos que cada especie de patógeno tiene su propia carga máxima en una región determinada. Para dejar en claro que este valor de p_∞ tomado de manera arbitraria no afectará en nada la generalidad del comportamiento del modelo, vamos a probar que en realidad lo que importa en el modelo es la tasa de sobrevivencia del patógeno $R := \frac{r}{k_p}$.

Considerando la última ecuación del modelo

$$\frac{dp}{dt} = rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np$$

haciendo el cambio de variable $q = \frac{p}{p_\infty}$, $s = tr$ se obtiene la ecuación

$$\frac{dq}{ds} = q(1 - q) - \frac{k_p}{r} nq$$

donde se puede ver por primera vez al parámetro de sobrevivencia del patógeno dado por la fracción $\frac{r}{k_p}$.

Con los parámetros preestablecidos procedemos a hacer una simulación del sistema, esto para darnos una primera idea de cómo evoluciona el sistema

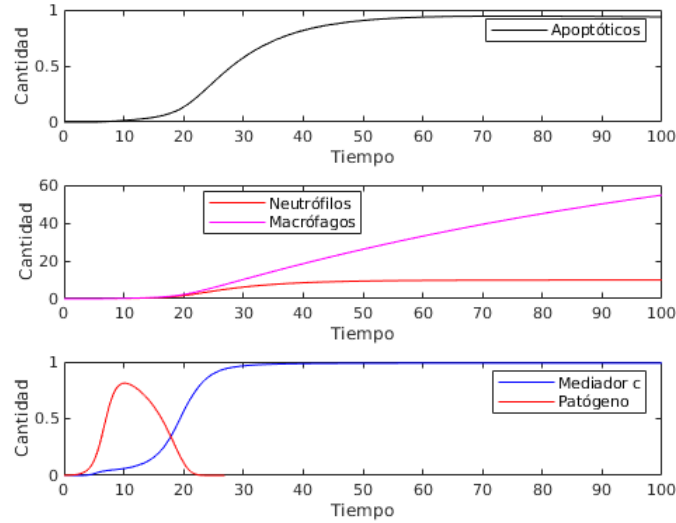


Figura 1.1: Simulación para los parámetros preestablecidos

En la figura 1.1 se observa una eliminación del patógeno exitosa, pero desafortunadamente no en una recuperación de la inflamación. Incluso si pedimos una tasa de sobrevivencia menor, digamos $r = 0.3, k_p = 1.9$.

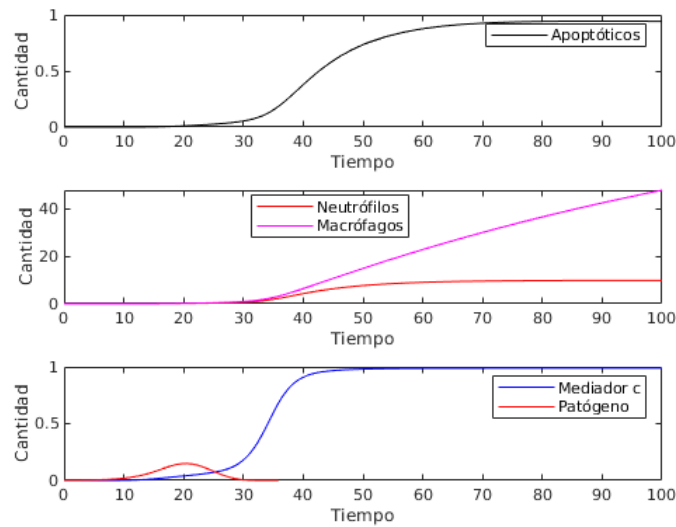


Figura 1.2: simulación con $r = 0.3, k_p = 1.9$

El patógeno es eliminado en ambas simulaciones (figura 1.1 y 1.2) en un tiempo razonablemente corto. Pero aún así no se logra eliminar la inflamación. Lo anterior se debe a un sistema de histéresis, en la cual los apoptóticos generan inflamación, la inflamación genera neutrófilos los cuales mueren y generan apoptóticos, y el ciclo continua. Este ciclo inflamatorio se podría resolver pidiendo más eficiencia en los macrófagos para fagocitar a los apoptóticos. Veamos cómo funciona la afirmación anterior. Hagamos algunas simulaciones variando la capacidad del macrófago para fagocitar neutrófilos muertos para ver si es posible alcanzar el punto de equilibrio $\vec{0} \in \mathbb{R}^5$, recordemos que este punto es localmente estable cuando $p = 0$. Usemos el valor $\phi = 0.09$ en la siguiente simulación

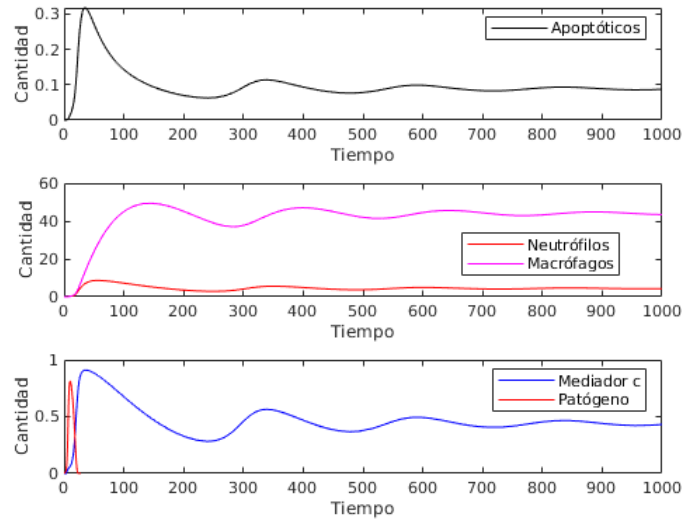


Figura 1.3: Simulación con $r = k_p = 1, \phi = 0.09$

En la figura 1.3 se observa que no fue posible eliminar la inflamación por completo, pero al menos se logró reducir la inflamación en comparación a las figuras 1.1 y 1.2. Aumentamos un poco más la capacidad de los macrófagos para consumir apoptóticos en $\phi = 0.2$.

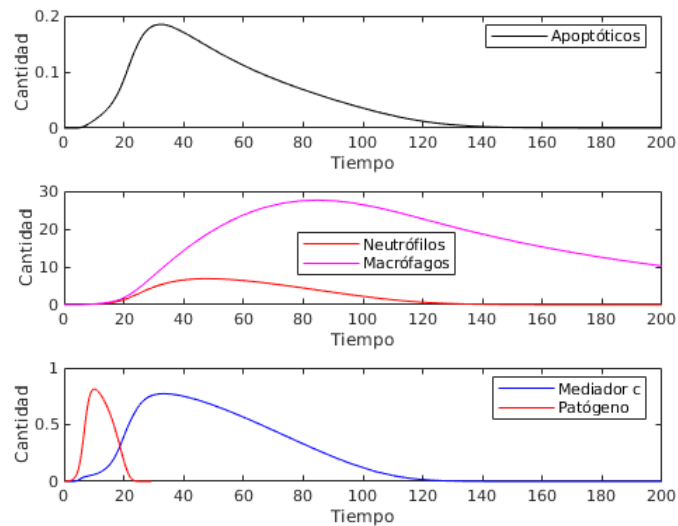


Figura 1.4: Simulación con $r = k_p = 1, \phi = 0.2$

En la figura 1.4 se observa cómo sí fue posible resolver el problema de la inflamación. Hagamos una última simulación para el valor $\phi = 0.4$.

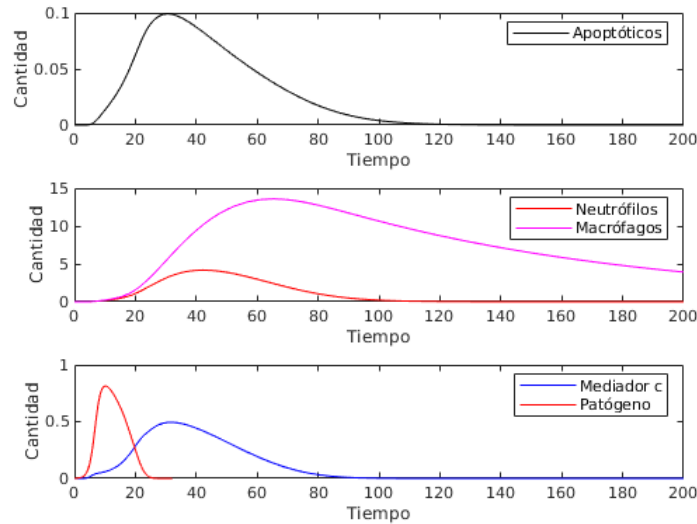


Figura 1.5: Simulación con $r = k_p = 1, \phi = 0.4$

En la figura 1.5 fue posible tanto erradicar al patógeno como resolver el problema de la inflamación. Es más, lo hizo más rápido que en la figura 1.4, la cual tenía un valor inferior en ϕ . Se puede evidenciar la importancia en la manipulación de los valores de ϕ para mejorar la respuesta del sistema. Esto nos sugiere variar el parámetro ϕ . Se harán dos tipos de estudio, el primero en cómo responde el sistema después de haber eliminado al patógeno, y el segundo en presencia de este.

1.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno

Cómo se ha logrado ver con anterioridad en las figuras de la subsección anterior, la erradicación del patógeno no asegura una resolución de la inflamación, por lo cual debemos de estudiar cómo se comporta la inflamación (pro inflamatorio) para diferentes valores de los parámetros que intervienen en el sistema de ecuaciones. Se analizarán los posibles escenarios donde se pueda dar recuperación, en donde no se de, y situaciones intermedias. Para estudiar estos escenarios se utilizarán técnicas de bifurcación de los puntos de equilibrio. Para clasificar los puntos de equilibrio en estables e inestables se usa la siguiente nomenclatura de colores

Color	Significado
Verde	Estabilidad con valores propios reales
Azul	Estabilidad con al menos un valor propio con parte imaginaria no cero
Negro	Inestabilidad con valores propios reales
Rojo	Inestabilidad con al menos un valor propio con parte imaginaria no cero

Tabla 4: Tabla de colores para las ramas de puntos de equilibrio

Hemos concluido hasta el momento que la tasa en que los macrófagos fagocitan neutrófilos muertos es esencial para resolver el problema de la inflamación. Pero por otro lado, la inflamación es importante para poder llevar a cabo el proceso eliminatorio de agentes patógenos. Esto significa que un aumento en esta tasa puede tener consecuencias negativas, es decir, limitar o incluso no permitir la eliminación completa del patógeno. Construimos un diagrama de bifurcación variando el parámetro ϕ . Esto para saber en que valor de ϕ comienzan a aparecer las ramas de soluciones estacionarias con presencia de patógeno.

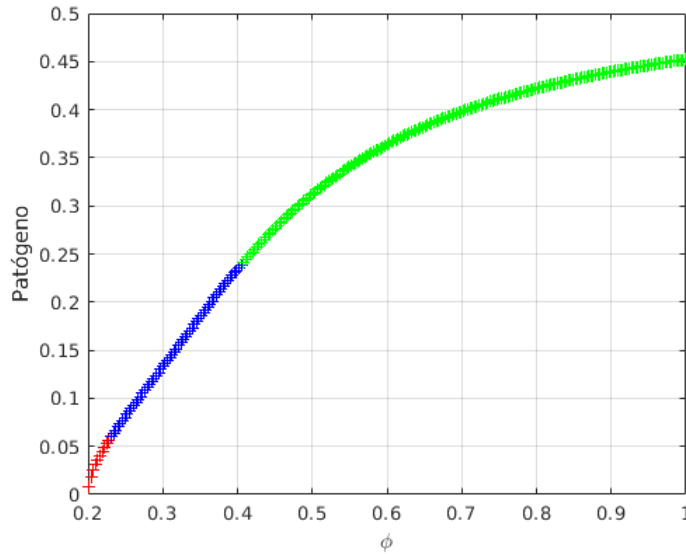


Figura 1.6: Diagrama de bifurcación (ϕ, p) .

Numéricamente en la figura 1.6 se puede determinar que aproximadamente a partir de $\phi \approx 0.2$ aparece la rama de puntos de equilibrio con $p \neq 0$. A ese valor de ϕ le llamaremos valor crítico de ϕ y lo denotaremos por ϕ_0 . Este valor de ϕ_0 nos da intervalos donde sí es posible eliminar al patógeno, así como un intervalo en donde se podría dar el caso de que no se pueda erradicar. Es importante mencionar que el hecho de que la rama exista, no significa que se deba converger a algún valor de dicha rama, pues los puntos de equilibrio son localmente estables.

Ya tenemos un intervalo en donde sí se puede eliminar por completo al patógeno, basta con tomar en las simulaciones $\phi < \phi_0$, claro está dejando los demás parámetros tal como se muestra en la tabla 3. Ahora haremos un estudio sobre la ecuación que modela el crecimiento del patógeno, esto para poder deducir alguna condición suficiente que asegure un fracaso del sistema en la eliminación del patógeno. Consideremos la quinta ecuación del modelo

$$\frac{dp}{dt} = rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np.$$

Estudiamos bajo que condiciones es posible que se satisfaga

$$\frac{dp}{dt} > 0,$$

lo que es equivalente a resolver la inecuación

$$rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np > 0.$$

Se obtiene la siguiente condición

$$\left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) \frac{r}{k_p} > n,$$

donde es claro que $n = n(t)$ y $p = p(t)$.

Se sabe por la primera ecuación del modelo

$$\frac{dn}{dt} = c - vn$$

que $n(t)$ es eventualmente uniformemente acotada. Esto sugiere que ha de existir un valor mínimo, digamos r_m tal que si $\frac{r}{k_p} > r_m$ entonces p nunca converge a cero. En el siguiente teorema concretamos esta idea

Teorema 1.8 Si $\frac{r}{k_p} > \frac{\alpha + \gamma_a}{v}$ entonces el sistema no es capaz de eliminar al patógeno. Es decir, si $p(0) > 0$ entonces $p(t) > 0$ para todo $t > 0$.

Demostración:

Sin pérdida de generalidad trabajemos en el compacto Ω_1 . Recordemos primero el hecho de que $n(t) \leq \frac{\alpha + \gamma_a}{v}$ para todo $t \geq 0$. Sea $\epsilon_1 > 0$ tal que

$$\frac{r}{k_p} = \frac{\alpha + \gamma_a}{v} + \epsilon_1$$

sea $\epsilon_2 > 0$ tal que

$$\epsilon_2 \left(\frac{\alpha + \gamma_a}{v} + \epsilon_1 \right) < \epsilon_1$$

sea $p > 0$ tal que $p < p_\infty \epsilon_2 \implies 1 - \frac{p}{p_\infty} > 1 - \epsilon_2$, de lo que se sigue que

$$\begin{aligned} \left(1 - \frac{p}{p_\infty}\right) \frac{r}{k_p} &= \left(1 - \frac{p}{p_\infty}\right) \left(\frac{\alpha + \gamma_a}{v} + \epsilon_1\right) \\ &> (1 - \epsilon_2) \left(\frac{\alpha + \gamma_a}{v} + \epsilon_1\right) \\ &= \frac{\alpha + \gamma}{v} + \epsilon_1 - \epsilon_2 \left(\frac{\alpha + \gamma_a}{v} + \epsilon_1\right) \\ &> \frac{\alpha + \gamma}{v} + \epsilon_1 - \epsilon_1 \\ &> \frac{\alpha + \gamma_a}{v} \geq n(t) \end{aligned}$$

para todo $t \geq 0$.

Esto prueba que existe un conjunto de la forma $]0, p_c[$ tal que $\frac{dp}{dt} > 0$ en ese intervalo. Lo cual no permite descender la función $p(t)$ a cero. Entonces para hacer el estudio de puntos de equilibrio de la forma $p = 0$, es necesario pedir al menos se cumpla que

$$\frac{r}{k_p} < \frac{\alpha + \gamma_a}{v}.$$

Claro está que la desigualdad anterior es necesaria, más no suficiente. Se presenta a continuación un teorema de suficiencia

Teorema 1.9 Si existe $T > 0$ tal que para todo $t \geq T$ se satisface que $\frac{r}{k_p} < n(t)$, entonces la erradicación del patógeno es exitosa.

Demostración: $\frac{r}{k_p} < n(t) \implies \frac{r}{k_p}(1 - p) < n(t), p \in (0, 1) \implies rp(1 - p) < k_p n(t)p \implies \frac{dp}{dt} = rp(1 - p) - k_p np < 0$ para todo $t > T$.

El teorema anterior, de hecho se le puede relajar un poco la hipótesis, en efecto para la erradicación no es necesario que $n(t) > \frac{r}{k_p} \forall t > T$, basta con que se cumpla la desigualdad hasta erradicar al patógeno. Es importante recordar que el teorema anterior es un teorema de suficiencia. Suponiendo éxito en la eliminación del patógeno en tiempo finito, se seguiría que el mediador satisface la ecuación diferencial

$$\frac{dc}{dt} = \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c.$$

Para asegurar una recuperación de la inflamación es necesario que exista un $t_c > 0$ tal que

$$\frac{dc}{dt} < 0 \quad \text{para todo } t > t_c,$$

es decir,

$$\gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) < c \quad \text{para todo } t > t_c.$$

La desigualdad anterior indica que una disminución del parámetro γ_a o un aumento en β_a podría ayudar al sistema a recuperarse. Otra forma de colaborar en la desigualdad es disminuyendo la concentración en a , lo cual se podría lograr aumentando el parámetro ϕ , tal cómo lo indica la ecuación que modela el crecimiento de a

$$\frac{da}{dt} = vn - \gamma_a a - \phi ma.$$

Dadas las ideas generales de la intervención de los parámetros proseguimos a hacer los análisis de las ramas de equilibrio de la forma $(n^*, a^*, m^*, c^*, 0)$. En el transcurso de los cálculos se omitirá por simplicidad * de las letras. El polinomio característico en ausencia de patógeno es

$$\Upsilon(x) = \det \begin{pmatrix} x + v & 0 & 0 & -1 \\ -v & x + \gamma_a + \phi m & \phi a & 0 \\ 0 & 0 & x + \gamma_m & -1 \\ 0 & -\gamma_a A & 0 & x + 1 \end{pmatrix}.$$

Dada la dificultad de la ecuación $\Upsilon(x) = 0$, sus raíces se calculan de manera numérica en el análisis de bifurcación. El siguiente paso es resolver el sistema de ecuaciones $F(x) = 0$ de la ecuación $x' = F(x)$ para conocer y clasificar tales puntos de equilibrio

$$\begin{aligned} c - vn &= 0 \\ vn - \gamma_a a - \phi ma &= 0 \\ c - \gamma_m m &= 0 \\ \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c &= 0 \end{aligned}$$

Haciendo sustituciones se llega a la ecuación cuadrática

$$c^2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2) + c(2\gamma_a \gamma_m \phi \beta_a^2 - \gamma_a \gamma_m^2) + \beta_a^2 \gamma_a^2 \gamma_m^2 = 0, \quad (1.1)$$

cuyo discriminante es

$$\begin{aligned} \Delta &= (2\gamma_a \gamma_m \phi \beta_a^2 - \gamma_a \gamma_m^2)^2 - 4(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2) \beta_a^2 \gamma_a^2 \gamma_m^2 \\ &= \gamma_a^2 \gamma_m^3 (-4\phi \beta_a^2 + \gamma_m - 4\gamma_m \beta_a^2). \end{aligned}$$

El discriminante es mayor o igual a cero si y sólo sí se cumple la siguiente desigualdad

$$\left(1 + \frac{\phi}{\gamma_m}\right) \beta_a^2 \leq \frac{1}{4}.$$

De la desigualdad anterior surgen tres casos, los cuales se analizan a continuación.

Caso 1: $\left(1 + \frac{\phi}{\gamma_m}\right) \beta_a^2 > \frac{1}{4}$:

Indica que el único punto de equilibrio en el cual $p = 0$ sería $(0, 0, 0, 0, 0)$, además recordemos que dicho punto es localmente estable cuando $p = 0$. Bajo esta desigualdad y suponiendo que el patógeno fue previamente eliminado se esperaría una recuperación del tejido. Dado que la desigualdad anterior es el mejor escenario posible para el sistema inmune previamente removido el patógeno, sería útil saber cómo responde el sistema inmune bajo esta condición.

En efecto, notese que $\left(1 + \frac{0.25}{0.01}\right) \cdot 0.1^2 = 0.27 > \frac{1}{4}$, además la función $f(x) = \left(1 + \frac{x}{0.01}\right) 0.1^2$ es creciente, lo cual nos da pie para hacer análisis de recuperación.

Haremos un diagrama de bifurcación con (ϕ, r) para saber dónde el sistema puede eliminar el patógeno, el criterio para el ordenador será de $p \leq 10^{-14}$. Se utiliza un tiempo máximo de espera para la muerte del patógeno de $t = 100$ con $p_0 = 10^{-3}$, en tiempo dimensional sería aproximadamente un mes (33.34 días) y un mallado de $\phi = 0.25 : 0.03 : 1, r = 0.05 : 0.1 : 6$.

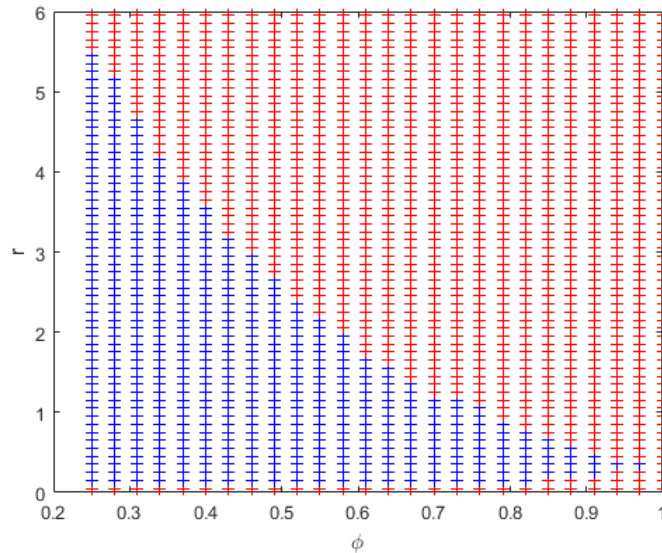


Figura 1.7: Simulación muerte del patógeno con tiempo de espera $t \leq 100$ en el plano (ϕ, r) . Azul=éxito, rojo=fracaso

Con la figura 1.7 se comprueba de nuevo que un aumento en el parámetro ϕ disminuye la capacidad del sistema para eliminar al patógeno, y que un aumento en la tasa de sobrevivencia del patógeno colabora a su no eliminación. Ahora sí se tiene un idea clara de en que partes del mallado es posible eliminar al patógeno. Más aún, podemos saber qué tiempo duró el sistema en realizar dicha tarea, la siguiente figura muestra tal resultado

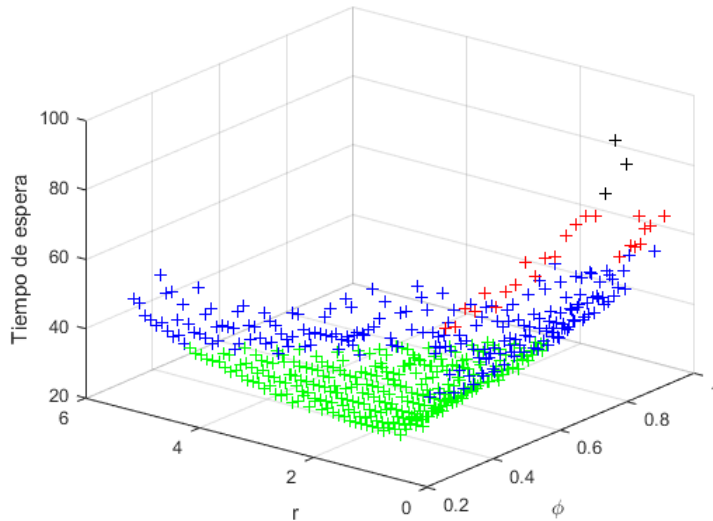


Figura 1.8: Tiempo de espera en la eliminación del patógeno, gráfico (ϕ, r, t)

Para una mejor comprensión, se muestra desde el eje superior $Z = t$

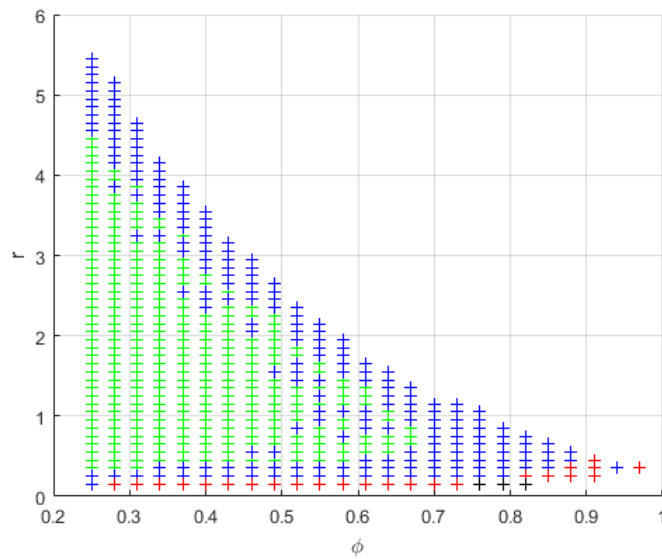


Figura 1.9: Tiempo de espera en la eliminación del patógeno, gráfico (ϕ, r)

Tabla de colores para interpretar las figuras 1.8 y 1.9.

color	Rango de tiempo adimensionalizado
Amarillo	$t < 20$
Verde	$20 \leq t < 40$
Azul	$40 \leq t < 60$
Rojo	$60 \leq t < 80$
Negro	$80 \leq t \leq 100$

De las figuras 1.8 y 1.9 se puede deducir que una disminución en ϕ ayuda a eliminar al patógeno más rápidamente. Por otro lado el gráfico evidencia el supuesto lógico de que entre más rápido crece el patógeno más difícil es erradicarlo. Para el caso en donde fue exitosa la eliminación de patógeno se realiza un gráfico para medir la resolución de la inflamación

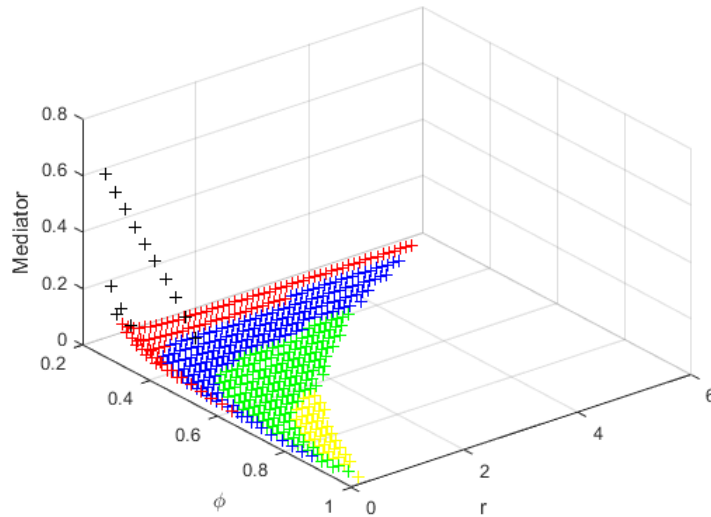


Figura 1.10: Medición del mediador para $t = 100$, gráfico (ϕ, r, c)

Para mayor claridad una vista desde el eje t positivo de la figura 1.10

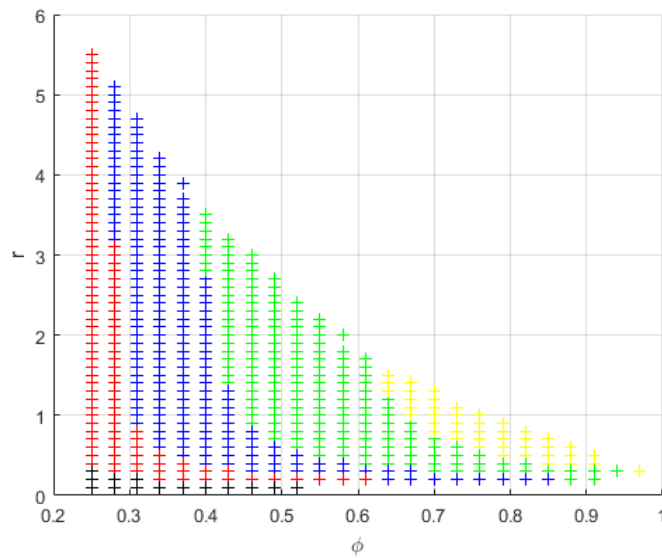


Figura 1.11: Medición del mediador para $t = 100$, gráfico (ϕ, r)

tabla de colores para interpretar las figuras 1.10, 1.11

color	mediador
Amarillo	$c < 10^{-4}$
Verde	$10^{-4} \leq c < 10^{-3}$
Azul	$10^{-3} \leq c < 10^{-2}$
R rojo	$10^{-2} \leq c < 10^{-1}$
Negro	$10^{-1} \leq c$

En estas dos últimas figuras (1.10, 1.11), ϕ tiene una contribución diferente, pues, a medida que se reduce ϕ al sistema le es más difícil controlar la inflamación. Es decir, el parámetro ϕ tiene una cualidad dual en el sistema; en pocas palabras se puede decir que limita al sistema inmune para defenderse, y a su vez lo ayuda a recuperarse de la inflamación y de evitar daño a tejidos y órganos

cercanos a la zona de interacción.

Finalizamos el estudio de recuperación, continuando el estudio para los últimos dos casos posibles en la solución de la ecuación para encontrar los puntos de equilibrio.

Caso 2: $\Delta = 0$, es decir, $\left(1 + \frac{\phi}{\gamma_m}\right) \beta_a^2 = \frac{1}{4}$

se tiene que

$$c = \frac{\gamma_a \gamma_m (\gamma_m - 2\phi \beta_a^2)}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)}$$

(es fácil verificar que $c > 0$)

por lo tanto

$$m = \frac{\gamma_a (\gamma_m - 2\phi \beta_a^2)}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)},$$

$$a = \frac{\frac{\gamma_a \gamma_m (\gamma_m - 2\phi \beta_a^2)}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)}}{\gamma_a + \phi \cdot \frac{\gamma_a (\gamma_m - 2\phi \beta_a^2)}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)}},$$

$$n = \frac{\gamma_a \gamma_m (\gamma_m - 2\phi \beta_a^2)}{2v(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)}.$$

Caso 3: $\Delta > 0$, es decir, $\left(1 + \frac{\phi}{\gamma_m}\right) \beta_a^2 < \frac{1}{4}$ se tiene que

$$c_1 = \frac{\gamma_a \gamma_m \left[(\gamma_m - 2\phi \beta_a^2) + \sqrt{\gamma_m (\gamma_m - 4\beta_a^2 (\phi + \gamma_m))} \right]}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)},$$

$$c_2 = \frac{\gamma_a \gamma_m \left[(\gamma_m - 2\phi \beta_a^2) - \sqrt{\gamma_m (\gamma_m - 4\beta_a^2 (\phi + \gamma_m))} \right]}{2(\phi^2 \beta_a^2 + \gamma_m^2)},$$

los demás valores vienen dados por

$$n_j = \frac{c_j}{v}, m_j = \frac{c_j}{\gamma_m}, a_j = \frac{c_j}{\gamma_a + \frac{\phi c_j}{\gamma_m}} \quad \text{para } j = 1, 2.$$

Es importante ver que el parámetro v no afecta la posición de los puntos de equilibrio en c , es decir, manipular la tasa en lo que los neutrófilos activos mueren no afecta la posición de equilibrio en la inflamación. Sin embargo, este parámetro sí podría cambiar la estabilidad. En resumen, se tiene que pueden existir 3, 2 o solamente un punto de equilibrio en ausencia de patógeno y se sabe que esta existencia depende de los valores que tomen los parámetros que conforman el determinante de la ecuación cuadrática 1.1. Por lo cual se hacen bifurcaciones de los puntos de equilibrio para estos parámetros. Comenzando por el ya antes mencionado ϕ

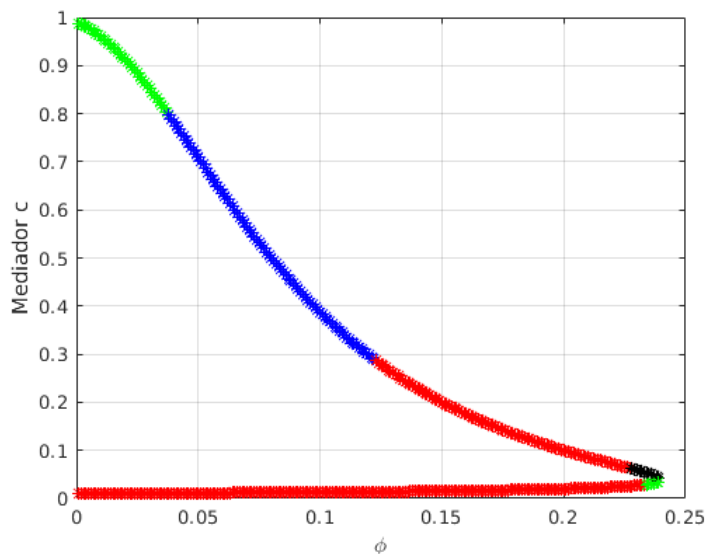


Figura 1.12: Diagrama de bifurcación de ausencia de patógeno en el plano (ϕ, c)

Estudiando la figura 1.12: se puede ver que para ϕ pequeño se tienen dos puntos de equilibrio distintos del origen y a medida que ϕ aumenta estos tienden a colapsar en un sólo punto de equilibrio y luego de este valor de ϕ tal punto de equilibrio desaparece. En tal caso el único punto de equilibrio con $p = 0$ es el origen. Biológicamente esto significa que en ausencia de patógeno la capacidad de los macrófagos pueden hacer que el sistema inmune vuelva a su estado natural, es decir, en ausencia de inflamación. En la rama superior se observa un segmento de puntos de equilibrio localmente inestables, este segmento será analizado con más adelante.

Dada la importancia de la interacción apoptótico-macrófago, se realiza una diagrama de bifurcación en el plano (γ_m, c) , para estudiar cómo la tasa en la que mueren (o dejan la zona del daño) los macrófagos puede afectar en la resolución de la inflamación

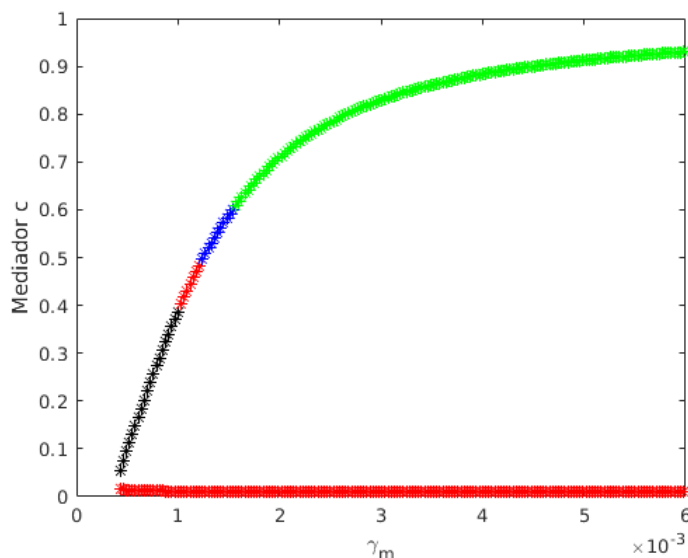


Figura 1.13: Diagrama de bifurcación en ausencia de patógeno en el plano (γ_m, c)

En la figura 1.13 se puede observar que a medida que reducimos el valor de γ_m los puntos de equilibrio tienden a colapsar y luego a desaparecer. En otras palabras, aumentar la tasa de vida promedio de los macrófagos puede ayudar a la resolución de la inflamación. En cualquier caso, eliminar o controlar la población de los neutrófilos muertos por completo es una tarea difícil para el sistema inmune.

Entonces hay que ser consciente que en condiciones normales una parte de los neutrófilos muertos van a estallar y a ocasionar más inflamación. Claro está que la producción de más inflamación derivada de este proceso depende de qué tan sensible sea el organismo para responder a este. Un parámetro que mide esta sensibilidad es β_a , por lo cual se prosigue a realizar un diagrama de bifurcación para este en el plano (β_a, c)

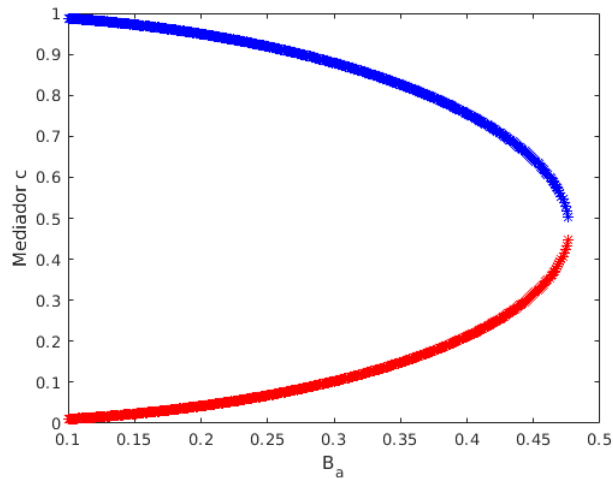


Figura 1.14: Diagrama de bifurcación en ausencia de patógeno en el plano (β_a, c)

La figura 1.14 indica que al ir aumentado B_a ambos puntos de equilibrio tienden a colapsar en un único punto de equilibrio y luego este punto desaparece. Para valores de β_a en donde no hay puntos de equilibrio para $c > 0$ se da un posible intervalo en donde se puede dar la recuperación. En términos biológicos, que el tejido de la zona del daño sea poco sensible a la interacción de la toxicidad que libera los neutrófilos muertos al estallar puede ayudar a la resolución de la inflamación. Finalmente para esta sección, analicemos cómo afecta la velocidad en la que los neutrófilos muertos estallan.

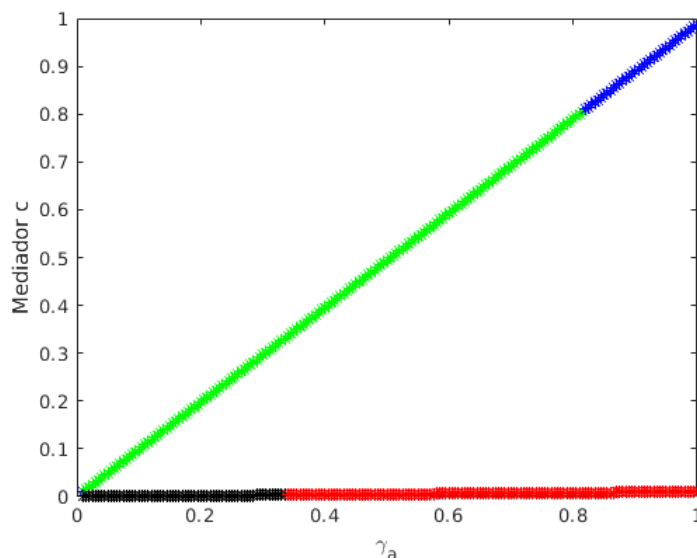


Figura 1.15: Diagrama de bifurcación en ausencia de patógeno en el plano (γ_a, c)

Previamente se había demostrado en el teorema 1.6 que si $\gamma_a = 0$ entonces el sistema resolvía con éxito el problema de la inflamación. La gráfica de la figura 1.15 adjunta la información de que a mayor γ_a (tasa en la que estallan los apoptóticos) es menos probable que se resuelva el problema de la inflamación. La rama superior de soluciones estacionarias es creciente en función de γ_a y localmente

estable, mientras que la inferior aunque es a simple vista constante y muy cercana a cero, posee la desventaja de ser inestable. Los diagramas de bifurcación de esta subsección poseen más información que solo mostrar y clasificar los puntos de equilibrio. Por ejemplo, si se observa con cuidado la figura 1.12 se puede ver que ocurre una bifurcación de Hopf (cambio de colores entre rojo y azul). Este tipo de bifurcación tiene inherentemente información sobre soluciones periódicas; este tema se desarrolla en la siguiente subsección

1.3.3. Periodicidad en ausencia de patógeno

Para clasificar las soluciones periódicas en estables ó inestables se usará la siguiente nomenclatura

Color	Significado
Verde	Estabilidad
Azul	Inestabilidad

Tabla 5: tabla de colores para las ramas de soluciones periódicas

Se comienza por estudiar la bifurcación de Hopf para el parámetro ϕ . La rama superior de los puntos de equilibrio posee una Bifurcación de Hopf aproximadamente en $\phi = 9.74089 \times 10^{-2}$.

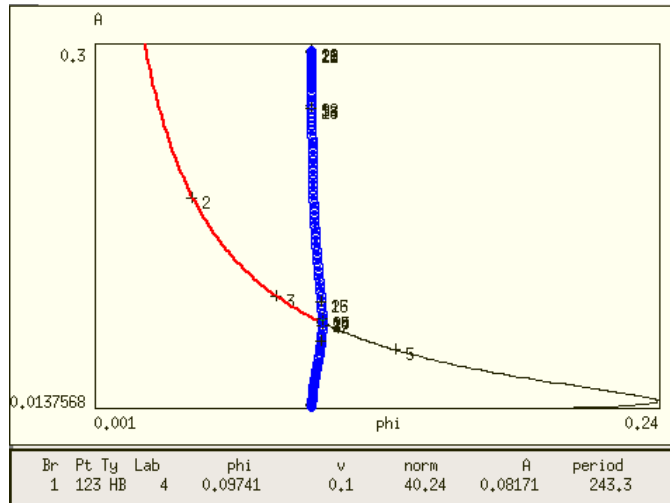


Figura 1.16: Rama de soluciones periódicas en ausencia de patógeno

Dado que las soluciones periódicas mostradas en la figura 1.16 son inestables, se prosigue a decidir si son repulsoras o sillas. Por lo cual escribimos el siguiente teorema el cual nos va a ayudar a clasificarlas.

Teorema 1.10 *El sistema es disipativo con respecto al volumen, es decir, que cualquier región acotada con volumen en \mathbb{R}^4 pierde volumen a través del flujo del sistema.*

Demostración: Sea $S(0) \subseteq \mathbb{R}^4$ una región acotada orientable con volumen en el instante $t = 0$, y dicha región evoluciona a través del flujo quedando en el instante t de la forma $S(t)$ y con volumen $V(t)$. Sea dt un infinitesimal movimiento de t en sentido positivo, entonces la región $S(t + dt)$ tiene volumen $V(t + dt)$. Sea \vec{n} el vector normal unitario que apunta hacia afuera de la región $S(t)$, cómo $x' = f(x)$ se sigue que f es la velocidad instantánea en el punto x , por lo cual $f \cdot \vec{n}$ es la componente de la velocidad normal. Por lo cual en un tiempo dt el punto se ha movido $f \cdot \vec{n} dt$. Por lo tanto

$$V(t + dt) = V(t) + \int_S (f \cdot \vec{n} dt) dA,$$

lo que implica que

$$\begin{aligned}
 V'(t) &= \frac{V(t+dt) - V(t)}{dt}, \\
 &= \int_S f \cdot \vec{n} dA, \\
 &= \int_V \nabla \cdot f dV, && \text{(Teorema de la divergencia)} \\
 &= \int_V -v - \gamma_a - \phi m - \gamma_m - 1 dV, \\
 &\leq \int_V -v - \gamma_a - \gamma_m - 1 dV, \\
 &= (-v - \gamma_a - \gamma_m - 1)V(t).
 \end{aligned}$$

Por lo que se tiene que

$$V(t) \leq V(0)e^{(-v-\gamma_a-\gamma_m-1)t}.$$

Del teorema anterior se deducen tres afirmaciones referentes a la estabilidad de soluciones periódicas, cuasiperiódicas y puntos fijos.

Teorema 1.11 *Los puntos fijos en ausencia del patógeno no son repulsores. Por lo cual los puntos fijos son estables o puntos sillas.*

Demostración:

Un punto repulsor crea una superficie con volumen alrededor de él con respecto al flujo.

Teorema 1.12 *En ausencia de patógeno, el sistema no exhibe soluciones cuasi periódicas.*

Demostración:

Las soluciones cuasi periódicas (si existen) viven en un toro el cual tiene volumen y es invariante bajo el flujo.

Teorema 1.13 *En ausencia de patógeno, las soluciones periódicas no son repulsoras.*

Demostración: Las soluciones periódicas repulsoras crean una superficie con volumen alrededor de ellas con respecto al flujo.

Dado el hecho de que las soluciones periódicas no son repulsoras, uno esperaría poder encontrarse una simulación que presente una solución periódica. Por esta razón se lleva a cabo una simulación cerca de este punto de bifurcación de Hopf encontrado en la imagen 1.16, con el objetivo de ver cómo reacciona el flujo al pasar cerca de tales soluciones periódicas

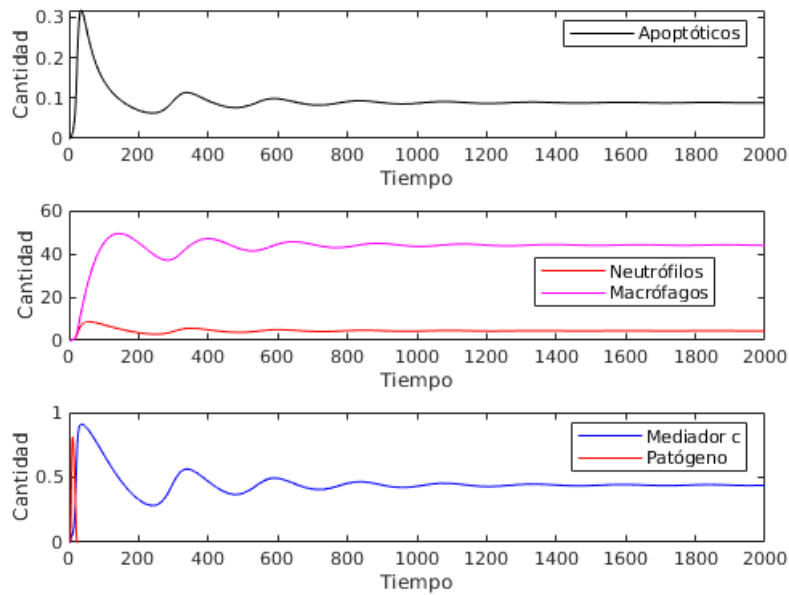


Figura 1.17: Simulación con $\phi = 0.09$

En la gráfica anterior (figura 1.17) vemos cómo después de la eliminación del patógeno el flujo tiene oscilaciones pero luego van desapareciendo para finalmente converger a un punto de equilibrio. Esto indica que el flujo estuvo cerca de alguna(s) solución(es) periódicas, pero nunca estuvo en la variedad local estable de alguna solución periódica. En la siguiente imagen se muestra una representación en tres dimensiones de la figura 1.17

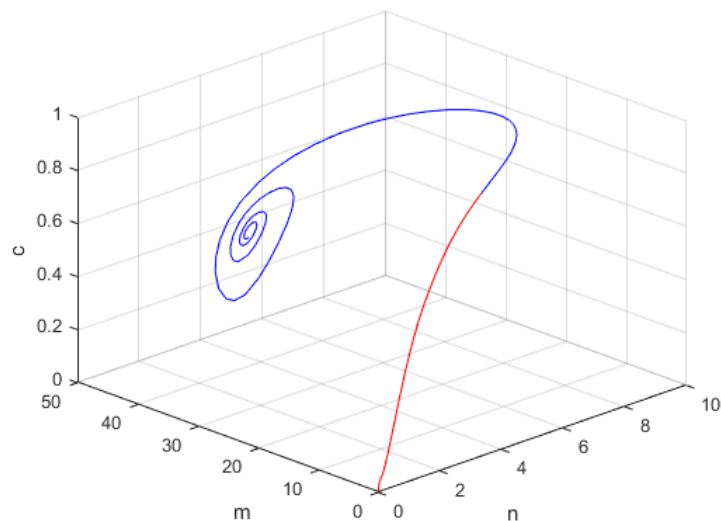


Figura 1.18: Simulación con $\phi = 0.09$, gráfico (n, m, c)

En la figura 1.17, la curva de color rojo es cuando el sistema evoluciona con patógeno, la parte azul es cuando evoluciona sin él. Analicemos cómo reacciona este punto de bifurcación de Hopf al modificar la tasa en la que los neutrófilos mueren por apopsia. Para esto se hace un diagrama de la bifurcación de Hopf en dos parámetros, más concretamente en el plano (ϕ, v) .

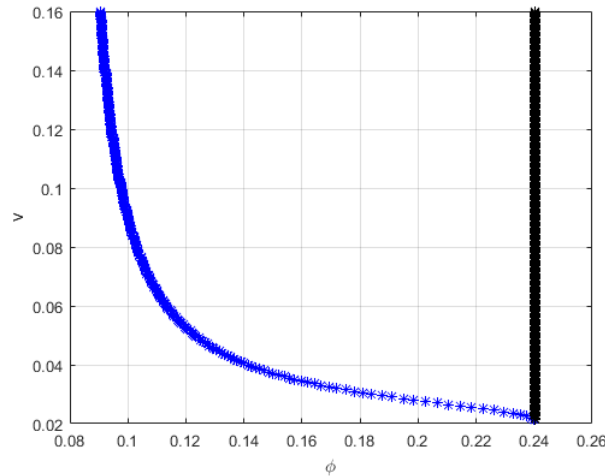


Figura 1.19: Posición de la bifurcación de Hopf y el punto límite (ϕ, v)

Este diagrama de bifurcación en dos parámetros, (figura 1.19) lease curva de color negro cómo el punto límite, curva de color azul cómo bifurcación de Hopf. Vemos que a medida que v decrece el punto de bifurcación tiende a colapsar con el punto límite y luego este desaparece. Es también posible ver que la variación de v no modificó en nada la posición del punto límite de la bifurcación. Aunque no cambia las posiciones de los puntos de equilibrio, disminuir v colabora en estabilizar la rama superior de los puntos de equilibrio.

1.3.4. Puntos de equilibrio con presencia de patógeno

En esta sección vamos a estudiar la posibilidad de que el sistema inmune no es capaz de eliminar al patógeno. Para analizar tales puntos se llevarán a cabo estudios de bifurcación de parámetros. Recordemos que un aumento de ϕ puede generar el nacimiento de una rama de puntos de equilibrio de la forma $p \neq 0$.

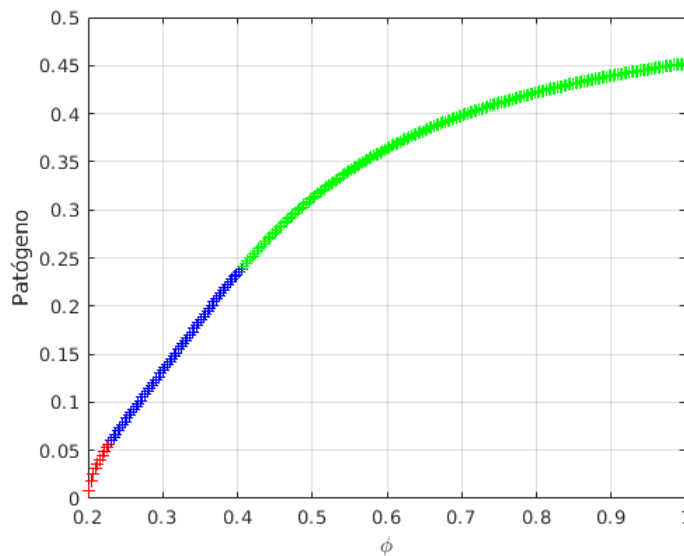


Figura 1.20: Simulación con $\phi_0 \approx 0.2$

Otra forma para ver puntos de equilibrio y soluciones periódicas con $p \neq 0$ es aumentando la tasa de sobrevivencia del patógeno $\frac{r}{k_p}$. Esto nos motiva a estudiar patógenos con tasa de sobrevivencia

superior a la predeterminada, por ejemplo, al simular un patógeno con tasa de crecimiento $r = 2$, $k_p = 0.5$ con dos diferentes valores de ϕ respectivamente, $\phi = 0.5$ y $\phi = 0.3$ se tiene cómo resultado

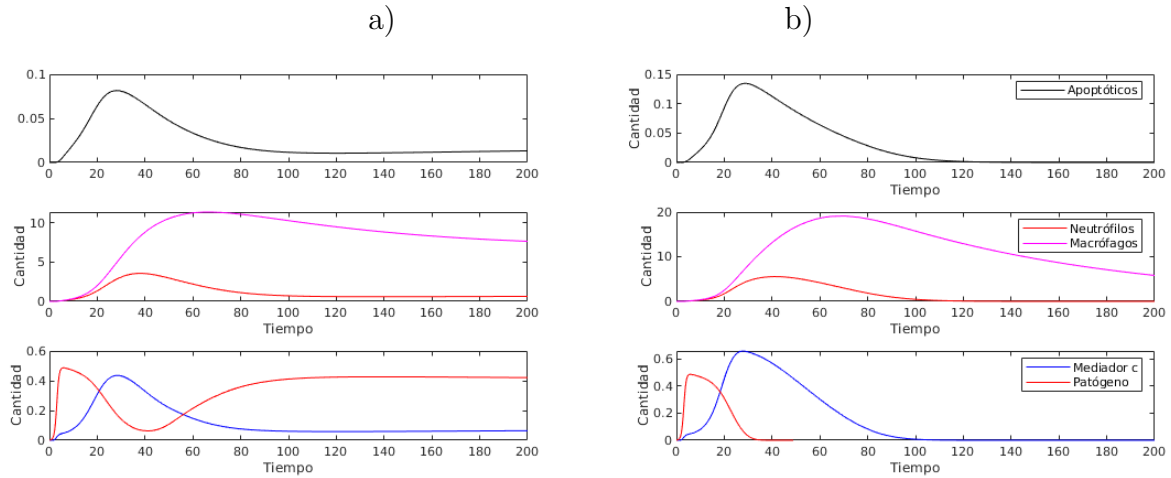


Figura 1.21: Simulación con $r = 2$, $k_p = 0.5$ a) $\phi = 0.5$, b) $\phi = 0.3$

En las figuras 1.21 a) y b) vemos cómo una disminución en el parámetro ϕ ayuda a eliminar al patógeno. Es decir, fue necesaria la acción de la liberación de toxicidad de los apoptóticos para llamar a más neutrófilos para que estos fagocitaran a los patógenos. Una vez que ya se sabe cuales parámetros intervienen en la existencia de soluciones estacionarias en presencia de patógeno, se estudian tales puntos y se caracterizan. Estos puntos vienen dados al resolver el sistema de ecuaciones

$$c - vn = 0, \quad (1.2)$$

$$vn - \gamma_a a - \phi ma = 0, \quad (1.3)$$

$$c - \gamma_m m = 0, \quad (1.4)$$

$$\alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c = 0, \quad (1.5)$$

$$rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np = 0, \quad (1.6)$$

de la ecuación (1.2) y (1.3) se tiene que

$$c = \gamma_a a + \phi ma$$

y de la ecuación (1.4) se tiene que

$$m = \frac{c}{\gamma_m}.$$

Sustituyendo en la anterior

$$c = \gamma_a a + \phi \frac{c}{\gamma_m} a,$$

$$c - \phi \frac{c}{\gamma_m} a = \gamma_a a,$$

$$c \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right) = \gamma_a a,$$

$$p \neq 0 \implies n \neq 0 \implies a \neq 0 \implies a \neq \frac{\gamma_m}{\phi}.$$

Por lo tanto

$$c = \frac{\gamma_a a}{1 - \frac{\phi a}{\gamma_m}}.$$

Además se desprende que

$$a < \frac{\gamma_m}{\phi}.$$

De la ecuación (5)

$$r \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) = k_p n$$

si $p = p_\infty$ implicaría que $k_p n = 0$, como $k_p \neq 0$ se seguiría que $n = 0$, lo cual no tiene sentido. Por lo tanto se deduce que el patógeno no llega a su carga máxima o que si llega no se mantiene fijo.

Despejando p

$$p = p_\infty \left(1 - \frac{k_p \gamma_a a}{r v \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right)} \right),$$

de donde se desprende que

$$a < \frac{r v}{k_p \gamma_a + \frac{r v \phi}{\gamma_m}}.$$

Los puntos de equilibrio para los apóptóticos viene dada por

$$\alpha \left(\frac{p_\infty^2 \left(1 - \frac{k_p \gamma_a a}{r v \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right)} \right)^2}{p_\infty^2 \left(1 - \frac{k_p \gamma_a a}{r v \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right)} \right)^2 + \beta_p^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - \frac{\gamma_a a}{1 - \frac{\phi a}{\gamma_m}} = 0.$$

Consideremos la función

$$H(r, a) = \alpha \left(\frac{p_\infty^2 \left(1 - \frac{k_p \gamma_a a}{r v \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right)} \right)^2}{p_\infty^2 \left(1 - \frac{k_p \gamma_a a}{r v \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m} \right)} \right)^2 + \beta_p^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - \frac{\gamma_a a}{1 - \frac{\phi a}{\gamma_m}} \quad (1.7)$$

Haciendo una gráfica para la tripleta $(r, a, H(r, a))$

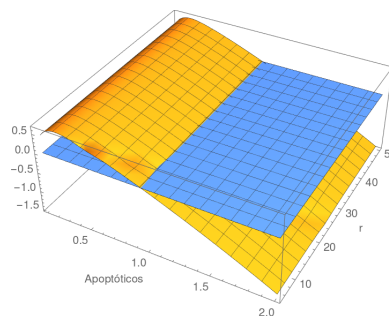


Figura 1.22: Solución gráfica de la ecuación $H(r, a) = 0$, en amarillo la curva, en azul plano $H = 0$

Definición 1.2 Se define $R := \frac{r}{k_p}$ como la tasa de sobrevivencia del patógeno

Lo cual indica que para cada r sólo existe una solución para $H(r, a) = 0$, esto quiere decir que sólo es posible llegar a ver una rama de soluciones estacionarias en presencia de patógeno. Se llega a la siguiente afirmación

Teorema 1.14 Para cada $R > 0$ existe a lo sumo una solución estacionaria con $p^* > 0$

Se espera que un aumento en la tasa de sobrevivencia del patógeno tanto la medición del patógeno como de la inflamación aumenten. Es importante además conocer la pendiente en la que el patógeno y la inflamación crecen a medida que aumenta la tasa de sobrevivencia R . Dado lo anterior se construyen los diagramas de bifurcación (r, p) , (r, c) en la figura 1.23.

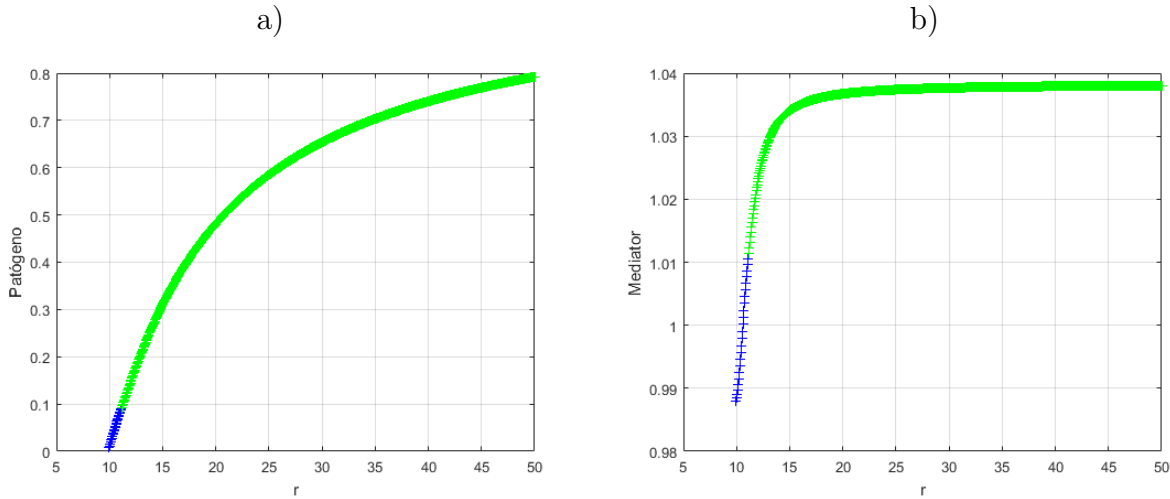


Figura 1.23: Diagramas de bifurcación en presencia de patógeno. a) (r, p) b) (r, c)

Aquí (figura 1.23) se evidencia que un aumento en r aumenta tanto el nivel de p como en c en los puntos de equilibrio. Además dichos puntos de equilibrio son estables, es decir, una vez suficientemente cerca de tal punto el cuerpo no es capaz de recuperarse. Por otro lado es importante ver que es más rápido saturarse en c que en p , lo que implica que el modelo tiene una limitación para patógenos fuertes. Análogo a los diagramas anteriores se realizan las bifurcaciones (k_p, p) , (k_p, c) .

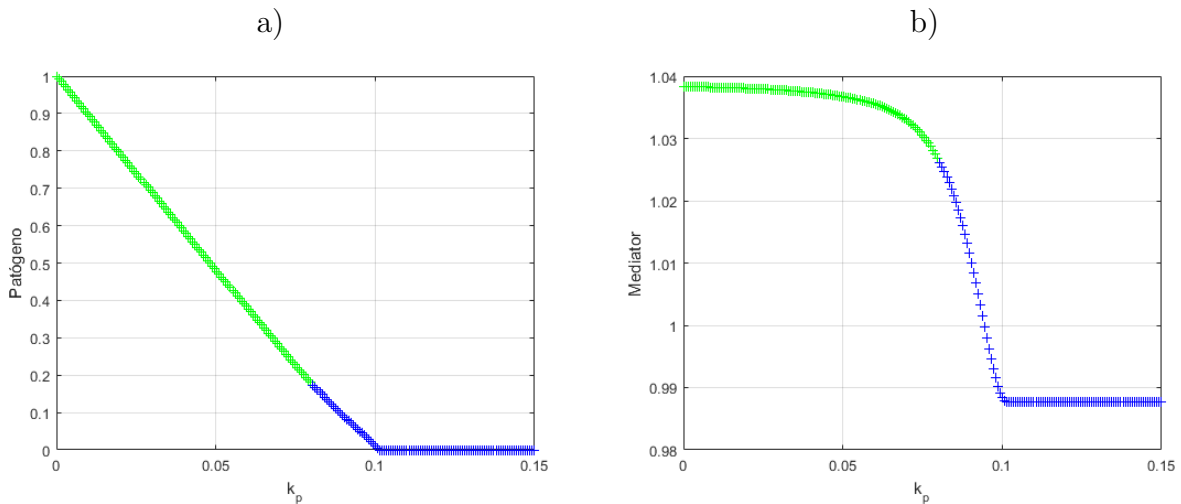


Figura 1.24: Diagramas de bifurcación en presencia de patógeno a) (k_p, p) b) (k_p, c)

El parámetro k_p tiene un efecto contrario a r . Las gráficas de la figura 1.24 muestran que un aumento en k_p puede eliminar el patógeno y al mismo tiempo reducir la cantidad la inflamación. Al inicio, cuando se comienza a aumentar el valor de k_p la inflamación se mantiene de manera constante, pero luego la cantidad de inflamación decrece de forma vertiginosa, mientras que los puntos de equilibrio respecto al patógeno desciende de manera lineal en todo momento.

Se sabe que el parámetro k_p está asociado a la interacción neutrófilo-patógeno, por lo cual se estudia cómo puede afectar en la resolución del sistema manipular la tasa en los que los neutrófilos mueren. Para llevar a cabo este análisis consideremos un patógeno con tasa de crecimiento $r = 5, k_p = 0.5$.

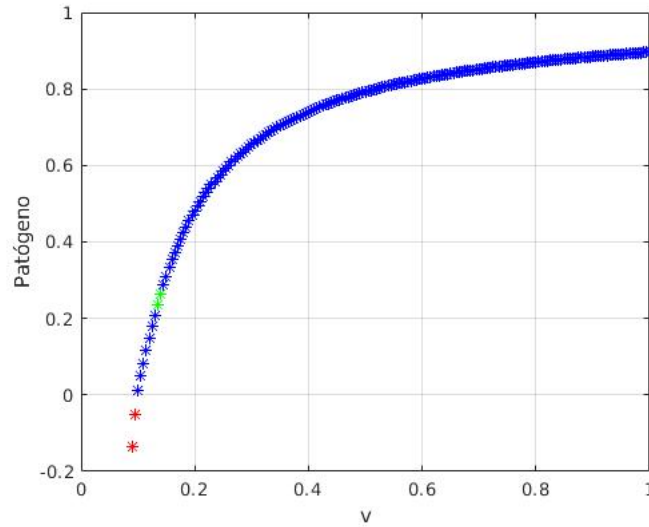


Figura 1.25: Diagrama de bifurcación (v, p) con $r = 5, k_p = 0.5$

No es buena idea aumentar la tasa de muerte de los neutrófilos en presencia de patógeno, puesto que en este modelo son los únicos que pueden interactuar directamente con los antígenos.

1.3.5. Periodicidad en presencia de patógeno

Ahora supongamos un patógeno suficientemente fuerte, en el sentido que es difícil de eliminar, y veamos cómo afecta el parámetro ϕ al punto de equilibrio con $p \neq 0$. Consideraremos a lo largo de esta subsección, una tasa de sobrevivencia con $r = 5$ y $k_p = 0.5$. Además se estudia cómo el parámetro v (tasa de muerte de los neutrófilos) puede afectar las posiciones de la bifurcación de Hopf. Para darnos una primera idea, se muestra en la figura 1.26 dos bifurcaciones en los parámetros (ϕ, p) para los valores de v igual a 0.1 y a 0.5 respectivamente.

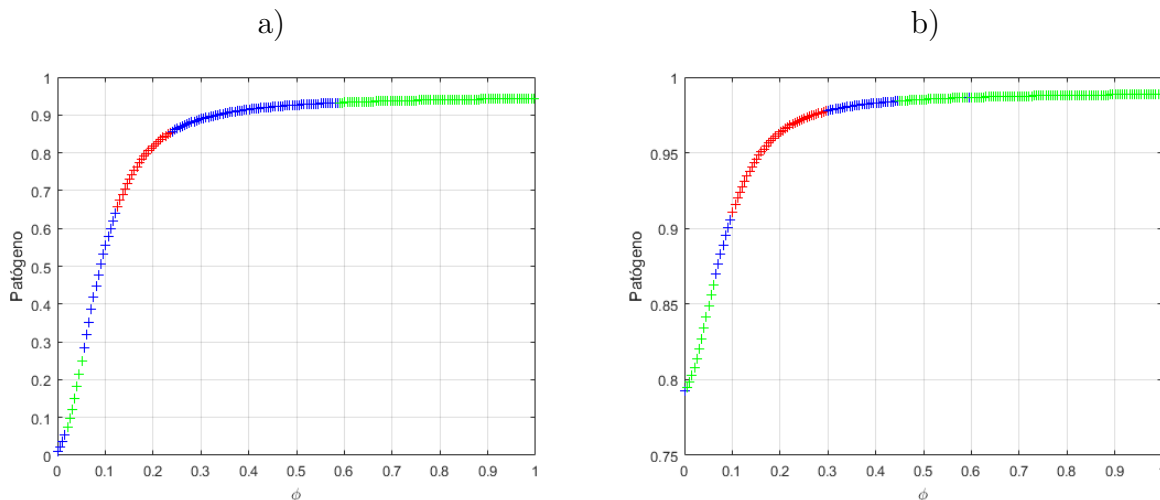


Figura 1.26 Diagramas de bifurcación (ϕ, p) . a) $v = 0.1$, b) $v = 0.5$

Ambos diagramas de bifurcación (figura 1.26) poseen dos puntos de bifurcación de Hopf entre los puntos estacionarios inestables. Procedamos a estudiar las ramas de soluciones periódicas asociadas a tales puntos para ver de que tipo son y cómo están conformadas.

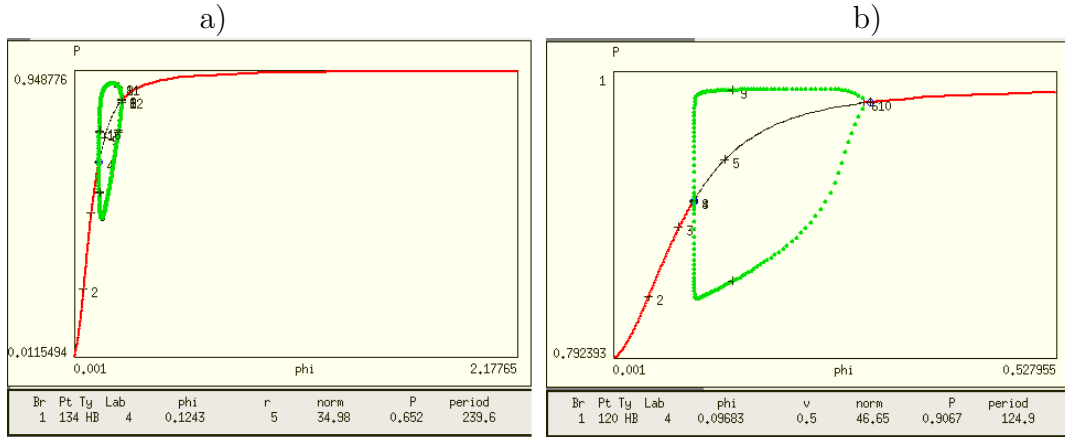


Figura 1.27 Estudio sobre las soluciones periódicas asociadas a las bifurcaciones de Hopf: a) $v = 0.1, \phi_1 = 0.1243170, \phi_2 = 0.2359781$
 b) $v = 0.5, \phi_1 = 0.0968267, \phi_2 = 0.2996836$

La rama de las soluciones periódicas es estable, lo cual se muestra en ambas gráficas de la figura 1.27. Se esperaría llegar a ver soluciones periódicas para valores de $\phi \in (\phi_1, \phi_2)$. Por ejemplo, si tomamos los valores $v = 0.1$ y $\phi = 0.2$ se obtiene los siguientes resultados.

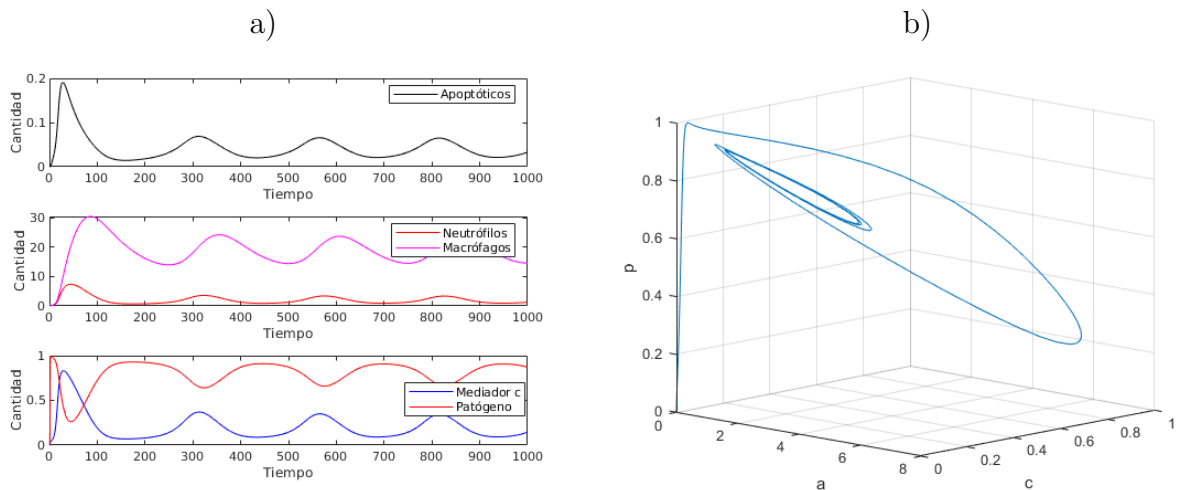


Figura 1.28 Simulaciones: $v = 0.1, \phi = 0.2$. a) simulación, b) simulación en el hiperplano (a, c, p)

No se vió algún cambio notorio en los puntos de bifurcación de Hopf al mover el parámetro v , como se muestra en la figura 1.26. Pero estudiaremos más a fondo cómo este parámetro puede afectar la ubicación de tales puntos. Por lo cual se realiza un diagrama de bifurcación de Hopf en los parámetros (ϕ, v) .

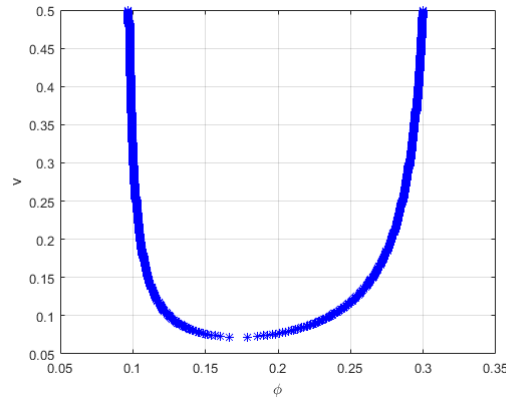


Figura 1.29: Bifurcación de Hopf en dos parámetros (ϕ, v)

A medida que v se aproxima a $v_{min} = 0.073$ los puntos de bifurcación de Hopf tienden a colapsar. Es decir, que para valores menores a v_{min} no existen bifurcaciones de Hopf. Para valores mayores de v_{min} los puntos de bifurcación de Hopf se mantienen sobre dos rectas verticales aproximadamente.

1.4. Conclusiones del primer modelo

En este primer capítulo se concluyen las siguientes afirmaciones:

1. Para tener una salida satisfactoria o al menos una con el menor impacto negativo posible del sistema se debe de calibrar adecuadamente la tasa en la que los macrófagos fagocitan a los neutrófilos muertos. Ya que un exceso de estos macrófagos, entorpecen la producción de pro inflamatorio, la cual es esencial para el proceso eliminador de patógeno. En el otro extremo, una tasa baja podría también entorpecer el proceso de recuperación de la inflamación.
2. Existen patógenos suficientemente fuertes (dificiles de erradicar) que no pueden ser eliminados de manera natural por el sistema inmune.
3. La tasa en la que estallan los neutrófilos muertos es de gran ayuda para patógenos difíciles de erradicar, pero tiene un efecto negativo si el patógeno es fácil de erradicar.
4. El sistema puede presentar soluciones periódicas, las cuales indican la coexistencia del patógeno y/o la inflamación en el organismo dando pie a enfermedades crónicas.
5. Si los neutrófilos no estallasen después de morir, entonces el sistema es capaz de resolver el problema de inflamación en ausencia de patógenos.
6. Una disminución en la tasa de muerte de los neutrófilos disminuye la cantidad de patógeno e incluso puede erradicarlo.

Hasta el momento no hemos considerado el hecho de que los neutrófilos activos tengan la capacidad de segregar sustancias tóxicas como parte de sus funciones para eliminar agentes patógenos. En el modelo del siguiente capítulo se estudiará dicha capacidad de los neutrófilos para ver cómo puede afectar la resolución del sistema.

Capítulo 2

Segundo modelo: Los neutrófilos liberan toxicidad

2.1. Formulación del modelo

Los neutrófilos activos como parte de su función eliminadora del patógeno, también son capaces de liberar toxicidad. Esta toxicidad tiene un efecto tanto positivo como negativo, por un lado funciona para que el sistema pueda liberar más pro inflamatorios, por el otro lado puede dañar células y tejido. Según [Dunster et al 2014](#) podemos suponer que la influencia de esta toxicidad tiene un máximo de $k_n \ll k_a$, con una constante de saturación β_n , esto nos permite reformular la ecuación que modela el pro inflamatorio de la siguiente manera:

$$\frac{dc}{dt} = \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) + k_a \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c.$$

Ahora debemos primero de escalar esta ecuación para que sea compatible con las demás ecuaciones del primer modelo

2.2. Escalamiento

Basta con tomar

$$\bar{k}_n = \frac{k_n k_a}{\gamma_c}, \quad \bar{\beta}_n = \frac{\beta_n \gamma_c}{\chi_n k_a}.$$

Escribiendo el sistema adimensionado y omitiendo la barra de las letras para más claridad

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= c - vn \\ \frac{da}{dt} &= vn - \gamma_a a - \phi ma \\ \frac{dm}{dt} &= c - \gamma_m m \\ \frac{dc}{dt} &= \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + B_a^2} \right) - c \\ \frac{dp}{dt} &= rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np \end{aligned}$$

Es fácil ver que si se se toma $k_n = 0$ obtenemos el primer modelo.

Dada la presencia de $k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right)$ ayudando positivamente a la creación de mediador (pro-inflamatorio) esperaríamos que este modelo elimine más rápido al patógeno, pero que sea menos eficiente para resolver el problema de la inflamación.

Teorema 2.1 Dado $\zeta = (n(0), a(0), m(0), c(0), p(0)) \in \mathbb{R}^5$ un valor inicial del sistema, se sigue que existe una única solución $\psi_t(\cdot)$ tal que $\psi_0(\zeta) = \zeta$ y $\psi_t(\psi_s(\zeta)) = \psi_{t+s}(\zeta)$.

Demostración:

Sea Ω_ζ un abierto que contiene a ζ , cómo el sistema es de la forma $x' = f(x)$ con $f \in C^1(\Omega_\zeta)$, se sigue que el sistema tiene solución y es única bajo dicha condición inicial.

Teorema 2.2 Si en el momento $t = 0$, $\zeta := (n(0), a(0), m(0), c(0), p(0)) = (0, 0, 0, 0, p_0)$ con $p_0 < p_\infty$; entonces el flujo $\psi_t(\zeta)$ del sistema es acotado, es decir, existe $\Psi > 0$ tal que

$$\|\psi_t(\zeta)\| \leq \Psi \quad \forall t \geq 0.$$

Demostración:

Dado el crecimiento logístico del patógeno se sigue que $p(t) \leq p_\infty$ para todo $t \geq 0$. Para el mediador c , cómo $\frac{p^2}{p^2 + \beta_a^2} \leq 1$ para todo $p \geq 0$, $\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \leq 1$ para todo $a \geq 0$ y $\left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) \leq 1$ para todo $n \geq 0$ se sigue que $c(t) \leq \alpha + k_n + \gamma_a$ para todo $t \geq 0$. Esta desigualdad implica que $n \leq \frac{\alpha + k_n + \gamma_a}{v}$ y $m \leq \frac{\alpha + k_n + \gamma_a}{\gamma_m}$. Finalmente $0 \leq a \leq 1 + \frac{\alpha + k_n}{\gamma_a}$.

Definición 2.1 Se denotará por Ω_2 a la clausura del espacio que acota el flujo del teorema anterior, es decir,

$$\Omega_2 = \left[0, \frac{\alpha + k_n + \gamma_a}{v} \right] \times \left[0, 1 + \frac{\alpha + k_n}{\gamma_a} \right] \times \left[0, \frac{\alpha + k_n + \gamma_a}{\gamma_m} \right] \times [0, \alpha + k_n + \gamma_a] \times [0, p_\infty].$$

Teorema 2.3 Ω_2 es un atractor.

Demostración:

Cada variable del sistema satisface $\frac{d\eta_j}{dt} = f_j(n, a, m, c, p) - \theta_j \eta_j$, $\eta_j \in \{n, a, m, c, p\}$, dónde f_j es una función uniformemente acotada y $\eta_j \in \mathbb{R}^+$. Por lo cual si $\zeta \in \mathbb{R}^5 - \Omega_2$, entonces existe $t_c(\zeta) > 0$ tal que $\{\psi(t, \zeta), t > t_c(\zeta)\} \subseteq \Omega_1$.

Teorema 2.4 Si $\frac{r}{k_p} > \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v}$ entonces el sistema no es capaz de eliminar al patógeno. Es decir, si $p(0) > 0$ entonces $p(t) > 0$ para todo $t > 0$.

Demostración:

Sin pérdida de generalidad trabajemos en el espacio Ω_2 . Además recuérdese que $n(t) \leq \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v}$ en Ω_2 . Sea $\epsilon_1 > 0$ tal que

$$\frac{r}{k_p} = \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1,$$

sea $\epsilon_2 > 0$ tal que

$$\epsilon_2 \left(\frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1 \right) < \epsilon_1.$$

Sea $p > 0$ tal que $p < p_\infty \epsilon_2 \implies 1 - \frac{p}{p_\infty} > 1 - \epsilon_2$ lo que se sigue que

$$\begin{aligned} \left(1 - \frac{p}{p_\infty}\right) \frac{r}{k_p} &= \left(1 - \frac{p}{p_\infty}\right) \left(\frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1\right), \\ &> (1 - \epsilon_1) \left(\frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1\right), \\ &= \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1 - \epsilon_2 \left(\frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1\right), \\ &> \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v} + \epsilon_1 - \epsilon_1, \\ &= \frac{\alpha + \gamma_a + k_a}{v} \geq n(t), \end{aligned}$$

para todo $t \geq 0$.

Entonces para hacer el estudio de puntos de equilibrio con $p = 0$, es necesario pedir que se cumpla

$$\frac{r}{k_p} < \frac{\alpha + \gamma_a + k_n}{v}.$$

El mismo teorema de suficiencia presentado en el teorema (1.9) aplica en este modelo también, recordado dicho teorema

Teorema 2.5 *Si existe $T > 0$ tal que para todo $t \geq T$ se satisface que $\frac{r}{k_p} < n(t)$, entonces la erradicación del patógeno es exitosa.*

2.3. Análisis numérico

Al igual que en el modelo anterior nuestro interés primordial es estudiar la estabilidad de puntos de equilibrio y de las soluciones periódicas.

El sistema tiene como matriz Jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 & 0 \\ v & -\gamma_a - \phi m & -\phi a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 \\ k_n \frac{2nB_n^2}{(n^2 + B_n^2)^2} & \gamma_a \frac{2aB_a^2}{(a^2 + B_a^2)^2} & 0 & -1 & \alpha \frac{2pB_p^2}{(p^2 + B_p^2)^2} \\ -k_p p & 0 & 0 & 0 & r - \frac{2rp}{p_\infty} - k_p n \end{pmatrix}.$$

2.3.1. Estabilidad en el origen

Si evaluamos la matriz jacobiana en el punto $(0, 0, 0, 0, 0)$, se obtiene la matriz

$$J(0) = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 & 0 \\ v & -\gamma_a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & r \end{pmatrix}$$

cuyos valores propios vienen dados por el conjunto $\{-v, -\gamma_a, -\gamma_m, -1, r\}$. Este conjunto a su vez nos permite formular los siguientes teoremas los cuales caracterizan la estabilidad en el origen

Teorema 2.6 *En presencia de patógeno, el origen es localmente inestable.*

Teorema 2.7 *En ausencia de patógeno, el origen es localmente estable.*

2.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno

En esta subsección estudiaremos los puntos de equilibrio de la forma $(n^*, a^*, m^*, c^*, 0)$, en donde por razones de simplicidad omitiremos las * de las variables. Recordemos que el valor de ϕ_0 del primer modelo es aproximadamente $\phi_0 = 0.2$. En este modelo existen más activadores proinflamatorios, por lo cual se esperaría un mayor valor crítico ϕ_0 , el cual marca la aparición de puntos fijos con $p \neq 0$. Construyamos diagramas de bifurcación para dos valores distintos de k_n , para tener una idea de cómo el parámetro k_n podría afectar en la resolución del sistema.

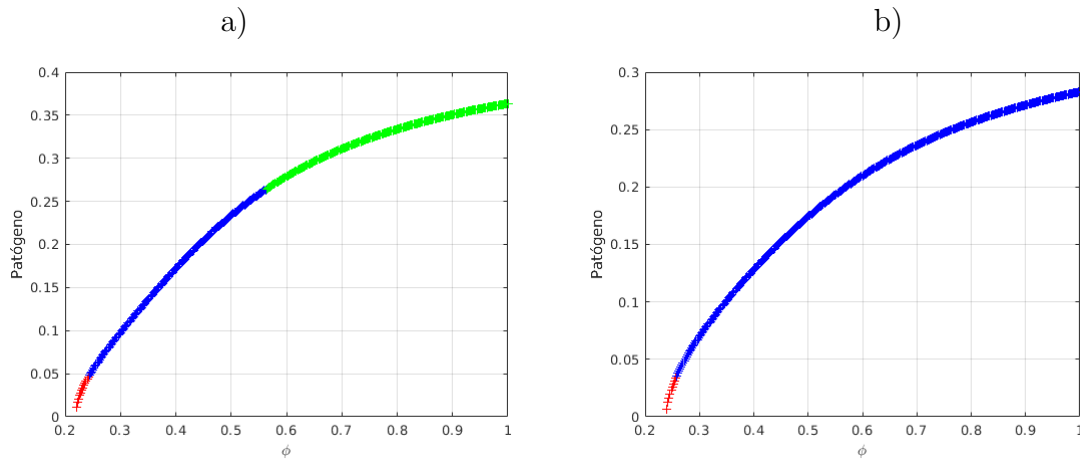


Figura 2.1: Diagramas de bifurcación (ϕ, c)

a) $k_n = 0.01, \phi_0 = 0.22$ b) $k_n = 0.02, \phi_0 = 0.24$

Un aumento en k_n (figura 2.1) aumenta el valor de ϕ_0 , el cual marca la aparición de puntos de equilibrio en presencia de patógeno. Los puntos de equilibrio en ausencia del patógeno vienen dados al resolver el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} c - vn &= 0, \\ vn - \gamma_a a - \phi m a &= 0, \\ c - \gamma_m m &= 0, \\ k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c &= 0. \end{aligned}$$

De lo cual podemos deducir la siguiente ecuación, cuya incógnita viene dada por la variable que denota a los apoptóticos

$$\left(1 + \frac{\phi}{\gamma_m}\right) a^2 - a + \beta_a^2 = \frac{k_n \gamma_a (\beta_a^2 + a^2) \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m}\right)}{\beta_n v^2 \left(1 - \frac{\phi a}{\gamma_m}\right)^2 + \gamma_a^2 a^2}.$$

El jacobiano en ausencia de patógeno viene dado por

$$J = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 \\ v & -\gamma_a - \phi m & -\phi a & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 \\ k_n \frac{2n\beta_n^2}{(n^2 + \beta_n^2)^2} & \gamma_a \frac{2a\beta_a^2}{(a^2 + \beta_a^2)^2} & 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

EL jacobiano anterior y la ecuación para los puntos de equilibrio de los apoptóticos nos permiten calcular y clasificar los puntos de equilibrio del sistema en ausencia de patógeno. Con el fin estudiar el efecto que tiene el parámetro k_n en el sistema inmune se construyen diagramas de bifurcación en el plano (ϕ, c) para dos valores distintos de k_n .

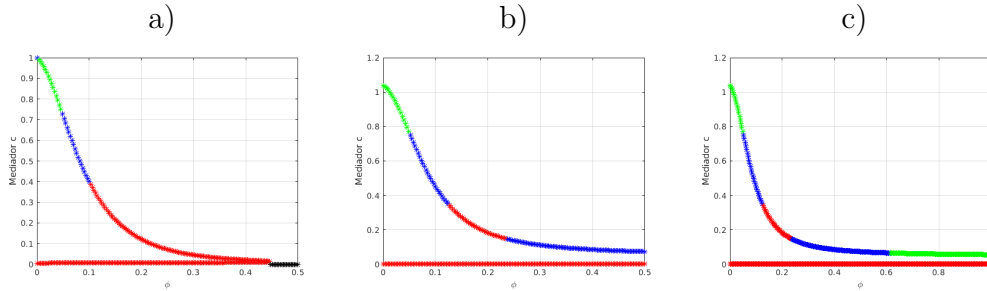


Figura 2.2: Diagrama de bifurcación (ϕ, c) . a) $k_n = 0.01$, b) $k_n = 0.05$, b) Extensión de la gráfica b) en ϕ

Numéricamente para las variables predefinidas se puede determinar que aproximadamente para $\phi > 0.4510$ el sistema sólo tiene un punto de equilibrio de la forma $p = 0$, el cual es $(0, 0, 0, 0, 0)$. Mientras que para el valor $k_n = 0.05$, el sistema tiene dos puntos de equilibrio con mediador c diferente de cero para todo ϕ ; pues los puntos de equilibrio no llegan a colapsar, si no que cada uno existe de manera indefinida. Recordemos que ϕ colabora para remover neutrófilos muertos de la zona del daño, pero no tiene intervención directa con los neutrófilos activos. Además el aumento en k_n estabiliza la zona baja de la rama superior y hace aparecer dos bifurcaciones de Hopf. Dichas bifurcaciones serán analizadas con más detalle en la subsección de periodicidad en ausencia de patógeno.

Con el objetivo de poder comparar este modelo con el primer modelo se hacen algunas simulaciones para ver dónde es posible eliminar al patógeno, así como una medición de la inflamación. Además lo compararemos cuando $k_n = 0.05$, para ver cómo afecta este parámetro a la resolución.

Construyamos un diagrama de (ϕ, r) para saber donde el sistema puede eliminar el patógeno. Se utiliza un tiempo máximo de espera para la muerte del patógeno de $t = 100$, en tiempo dimensional sería aproximadamente un mes (33.34 días). Se utiliza un mallado de $\phi = 0.25 : 0.03 : 1$, $r = 0 : 0.1 : 6$.

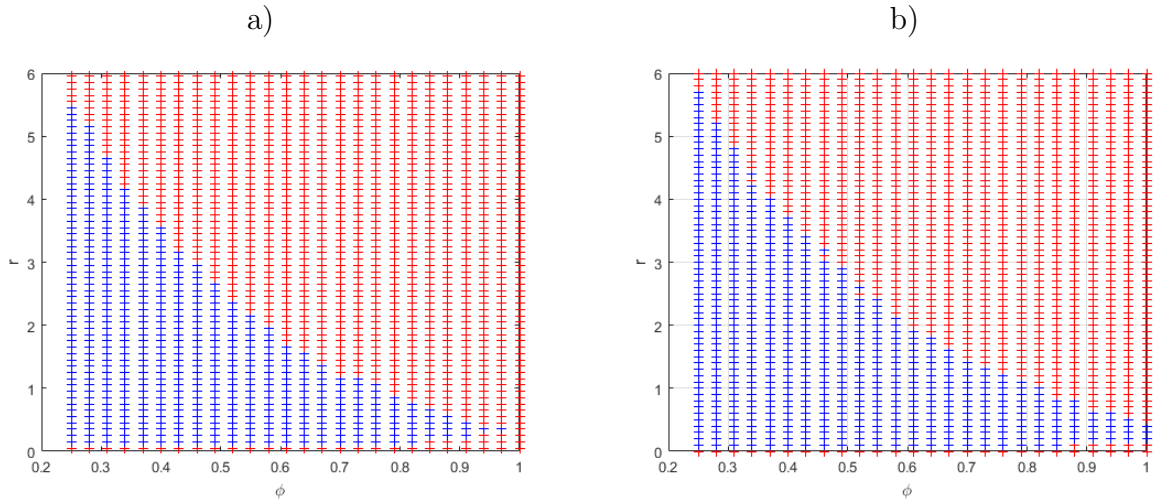


Figura 2.3 Simulación muerte del patógeno con $t \leq 100$, gráfico (ϕ, r) . Azul=éxito, rojo=fracaso
 a) Primer modelo b) Segundo modelo con $k_n = 0.01$

La figura 2.3 muestra que el segundo modelo tiene un mayor rango en donde se puede eliminar al patógeno.

Luego comparamos el mismo modelo 2 con diferentes valores de k_n .

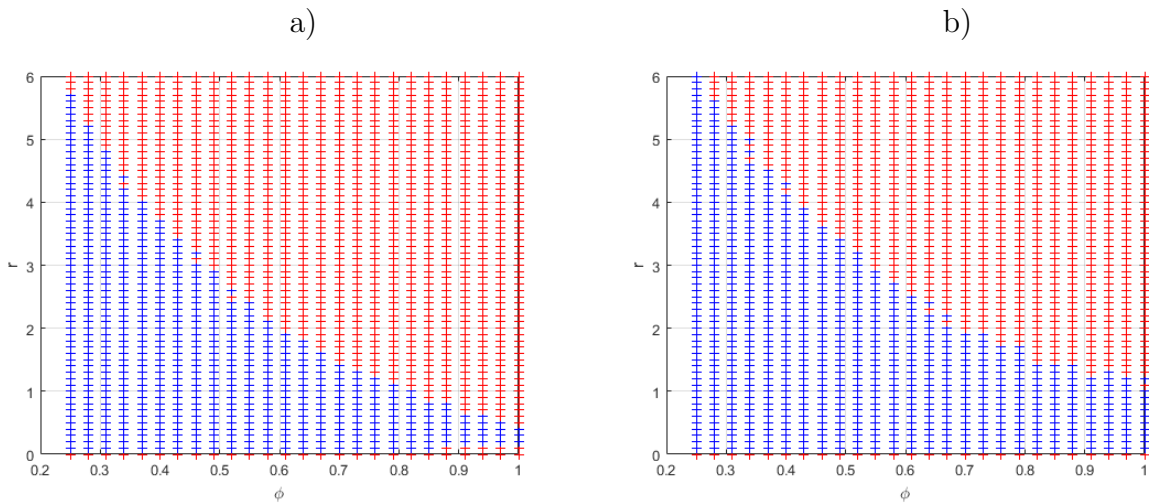


Figura 2.4 Simulación muerte del patógeno con $t \leq 100$, gráfico (ϕ, r)
 a) modelo 2, $k_n = 0.01$ b) modelo 2, $k_n = 0.05$

Analizando la figura 2.4; un incremento en k_n hace que el sistema tenga más oportunidad de eliminar al patógeno. Más aún, aunque k_n sea muy pequeño sabemos que no puede ser menos eficiente que el primer modelo. Ahora analicemos el tiempo de espera necesaria para eliminar al patógeno, siendo el tiempo de espera máxima de $t = 100$.

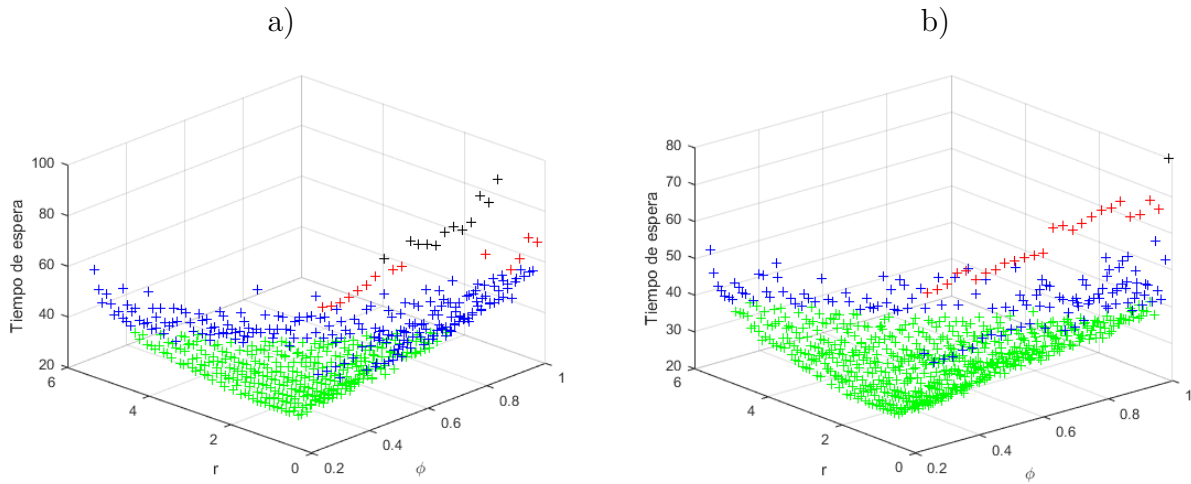


Figura 2.5: Tiempo de espera para eliminar al patógeno, gráficos (ϕ, r, t) a) $k_n = 0.01$ b) $k_n = 0.05$

Visto desde el eje Z

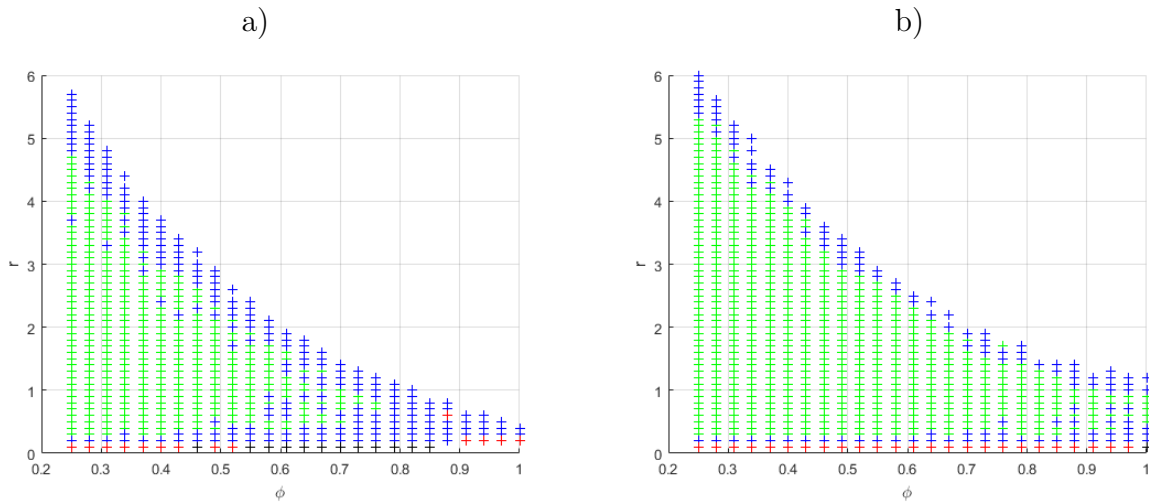
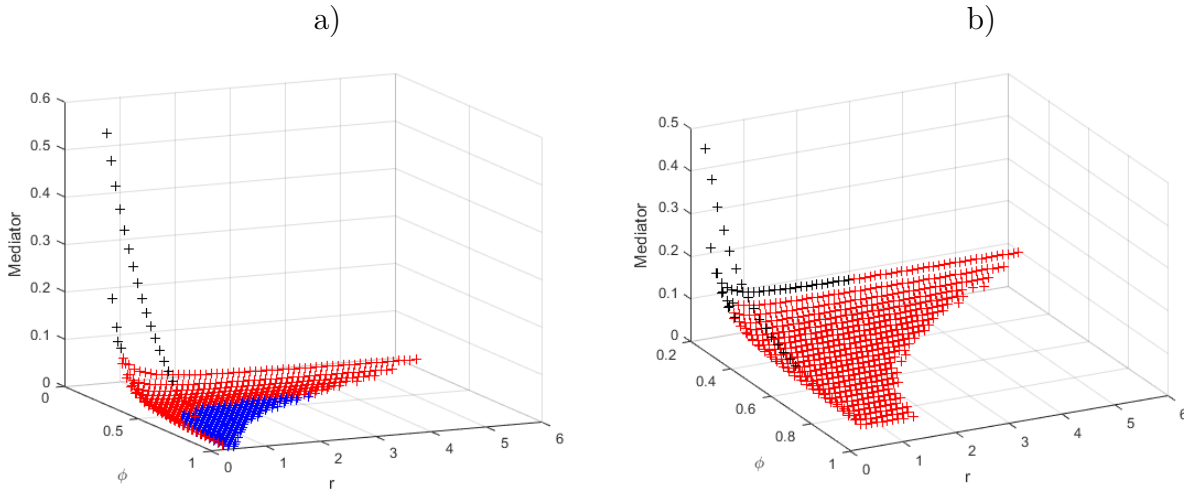


Figura 2.6: Figura 2.5 vista desde el plano (ϕ, r) . a) $k_n = 0.01$ b) $k_n = 0.05$

tabla de colores para interpretar los gráficos de las figuras 2.5 y 2.6

color	Rango de tiempo adimensionalizado
Amarillo	$t < 20$
Verde	$20 \leq t < 40$
Azul	$40 \leq t < 60$
Rojo	$60 \leq t < 80$
Negro	$80 \leq t \leq 100$

Las figuras 2.5 y 2.6 muestran que un aumento en k_n no sólo elimina a patógenos más fuertes (es decir patógenos con mayor tasa de sobrevivencia), si no que lo hace más rápido. Pero no todo es bueno cuando se aumenta k_n , pues este al ser un activador de pro inflamatorio podría ser perjudicial y provocar inflamaciones que no se puedan controlar, es decir, que los neutrófilos activos y los apoptóticos no dejen la zona del daño. Para analizar esta última situación se realiza un gráfico para un tiempo de $t = 100$ para medir el mediador (inflamación). Con esto evidenciamos que el aumento en k_n limita el proceso de recuperación de la inflamación.



Figura

2.7: Medición de la recuperación de la inflamación con $t = 100$, gráfico visto desde la perspectiva (ϕ, r, c)
 a) $k_n = 0.01$, b) $k_n = 0.05$

visto desde el eje Z

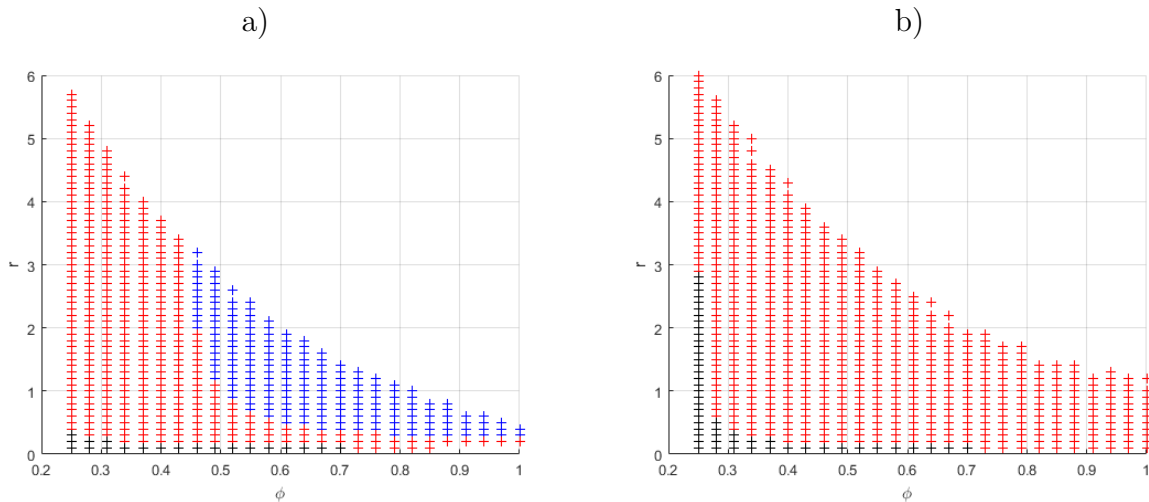


Figura 2.8: Recuperación de la inflamación con $t = 100$, gráfico (ϕ, r)
 a) $k_n = 0.01$, b) $k_n = 0.05$

tabla de colores para interpretar los gráficos de las figuras 2.7, 2.8

color	mediador
Amarillo	$c < 10^{-4}$
Verde	$10^{-4} \leq c < 10^{-3}$
Azul	$10^{-3} \leq c < 10^{-2}$
Rojo	$10^{-2} \leq c < 10^{-1}$
Negro	$10^{-1} \leq c$

Queda claro que un aumento en k_n , es decir, la capacidad de los neutrófilos para liberar toxicidad retrasa e incluso limita al sistema para resolver el problema de la inflamación después de hacer eliminado al patógeno. En el tercer modelo se incluirá un anti inflamatorio para ver cómo puede cambiar esta situación.

Al inicio de esta subsección se habló de la existencia bifurcaciones de Hopf y de sus soluciones periódicas en ausencia de patógeno, por lo cual en la siguiente subsección se analizarán estas situaciones.

2.3.3. Periodicidad en ausencia de patógeno

En esta sección vamos a explorar cómo la variación del nuevo parámetro introducido k_n puede afectar la posición de la bifurcación de Hopf, además de estudiar la posibilidad de soluciones periódicas, cómo éstas aparecen o desaparecen a medida que se varía k_n . Recordemos que en el primer modelo sólo existía un punto de bifurcación de Hopf para el diagrama (ϕ, c) y que las soluciones periódicas asociadas eran inestables no repulsoras. El siguiente teorema da una primera clasificación para estas soluciones

Teorema 2.8 *El sistema no puede presentar soluciones periódicas repulsoras, puntos de equilibrio fuente, ni soluciones cuasiperiódicas en ausencia de patógeno.*

Demostración: Basta con ver que

$$\nabla \cdot f = -v - \gamma_a - \phi m - 1 < 0$$

Una vez dada la caracterización de las posibles soluciones periódicas pasamos a estudiarlas, variando el parámetro k_n para ver cómo reaccionan

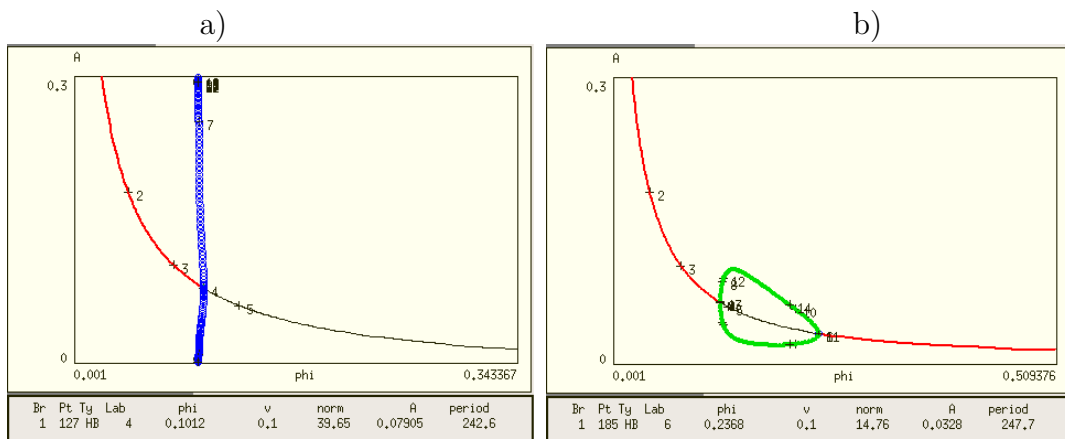


Figura 2.9: Bifurcación (ϕ, a) , análisis de soluciones periódicas. a) $k_n = 0.01, \phi = 0.1011615$, b) $k_n = 0.05, \phi_1 = 0.1243902, \phi_2 = 0.2368056$

Los gráficos anteriores sugieren que a medida que aumentamos el valor de k_n el punto de bifurcación de Hopf (único al inicio con $k_n = 0.01$) se separa en dos puntos de bifurcación de Hopf, más aún estabiliza la rama de soluciones periódicas. Por ejemplo si realizamos simulaciones en el caso de dos bifurcaciones de Hopf vemos claramente en las gráficas de la figura 2.10 un comportamiento periódico no trivial en todas las variables involucradas del sistema inmune.

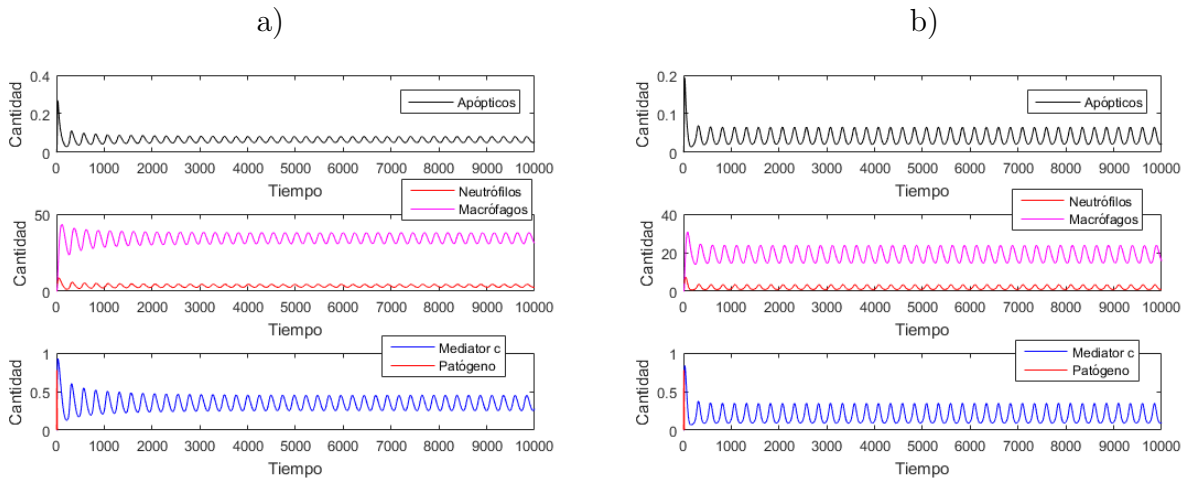


figura 2.10: Simulación de solución periódica. a) $\phi = 0.125, k_n = 0.05$, b) $\phi = 0.2, k_n = 0.05$

Para mayor claridad observemos las simulaciones en la tripleta (n, m, c) de la figura 2.10.

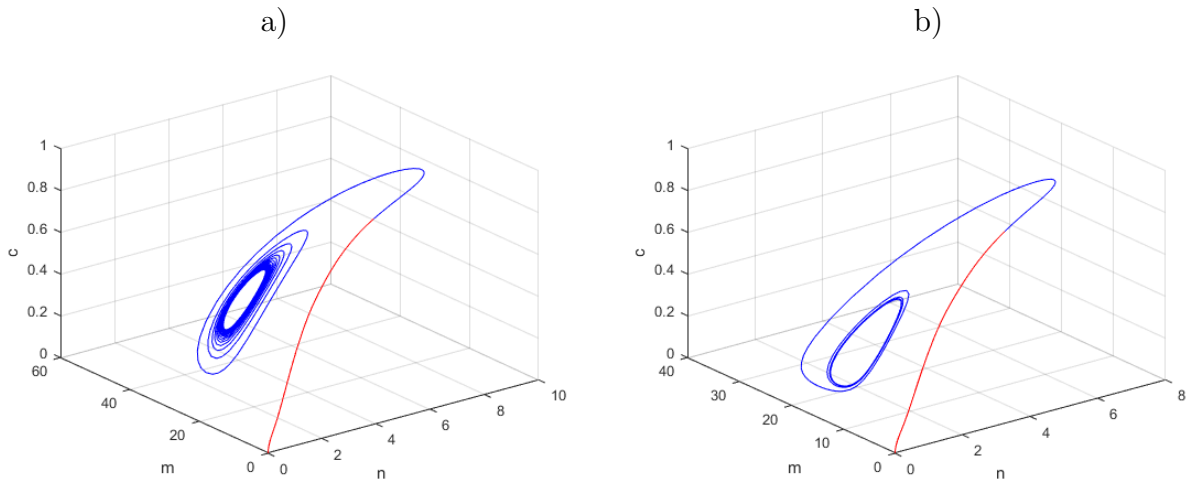


figura 2.11: Simulación de soluciones periódicas de la figura 2.10 en la tripleta (n, m, c) . Rojo en presencia de patógeno, azul en ausencia de éste

La sección de la curva pintada de rojo es donde el patógeno aún estaba vivo, la parte en azul es dónde el sistema evoluciona sin patógeno (figura 2.11).

A continuación se presenta una diagrama de cómo cambia(n) la posición(es) de la bifurcación(es) de Hopf en el plano (ϕ, k_n) .

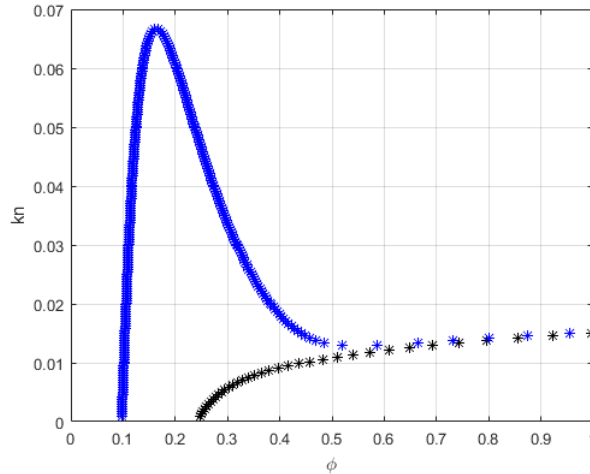


Figura 2.12: Posición de la bifurcación de Hopf (Azul) y el punto límite (negro) en el plano (ϕ, k_n)

Para valores pequeños de k_n sólo existe un punto de bifurcación de Hopf (tal cómo ocurren en el primer modelo), pero el punto límite se aleja en relación del eje ϕ al aumentar k_n , luego para algún $k_n \in (0.01, 0.02)$ aparece otro punto de bifurcación, sumado con el hecho de ver cómo el punto límite se aleja al infinito cuando $k_n \rightarrow (k_n)_c \in (0.01, 0.02)$. Luego ambos puntos de bifurcación se van acercando hasta que ambos colapsan cerca del valor $k_n = 0.0665$, luego de tal valor las bifurcaciones de Hopf dejan de existir, lo que trae consigo más estabilidad a la rama superior de los puntos de equilibrio en el plano (ϕ, c) . Por ejemplo tomando $k_n = 0.067$ se obtiene la bifurcación (ϕ, c) .

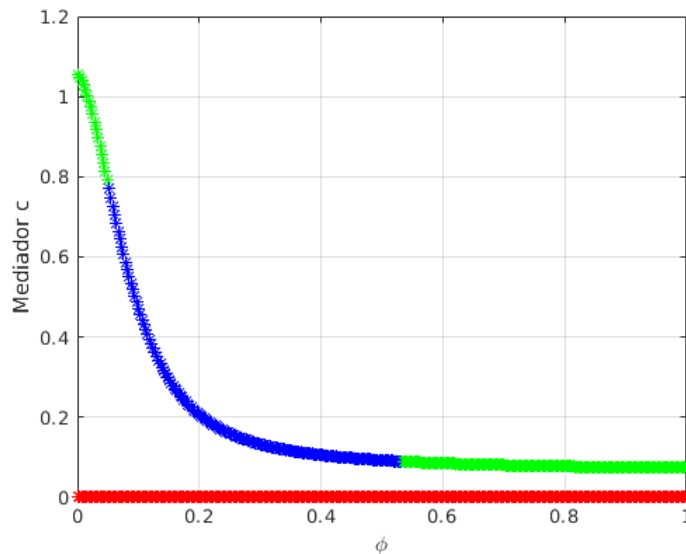


Figura 2.13: Diagrama de bifurcación (ϕ, c) , $k_n = 0.067$

Al no existir el punto límite en la figura 2.13, entonces existe un ϕ_c tal que la respuesta del sistema no cambia para $\phi > \phi_c$, es decir, que la eficacia de que tiene el macrófago para fagocitar apoptóticos tienen una eficacia máxima para resolver la inflamación en la cual la inflamación es mayor a cero. Con el objetivo de comparar aún más los modelos 1 y 2, vamos a proceder a estudiar la posición de la bifurcación de Hopf en el plano (ϕ, v) . Al igual que antes la curva azul representa la bifurcación de Hopf, y la curva negra el punto límite.

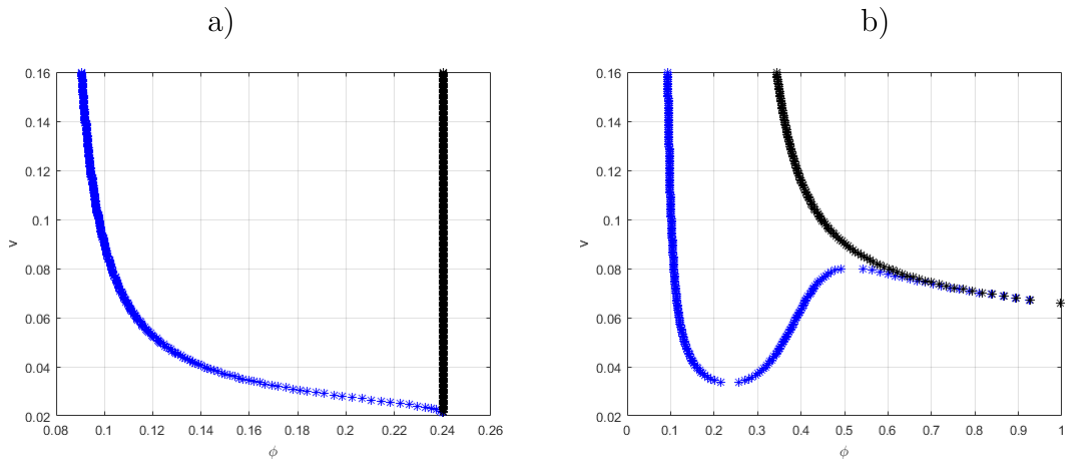


Figura 2.14: Posición de la bifurcación de Hopf en el plano (ϕ, v)
 a) primer modelo b) segundo modelo

En el primer modelo se puede apreciar (figura 2.14) que en todo momento existe el punto límite y que este no cambia su posición respecto al parámetro ϕ , lo cual implica que indiferentemente del valor que tome v siempre va a existir un valor de ϕ , que en este caso es constante, que hace que el sistema resuelva el problema de la inflamación. Por otro lado el segundo modelo cambia sustancialmente, primero, para valores superiores a $v = 0.08$ el modelo tiene una bifurcación de Hopf y un punto límite el cual desciende en ϕ a medida que aumenta v . Esto sugiere primero que valores de v superiores a 0.08 pueden ayudar al sistema a recuperarse. Segundo, para $v < 0.0337$ no existe bifurcación de Hopf ni punto límite. Tercero, entre los valores 0.0337 y 0.06 el sistema tiene dos puntos de bifurcación de Hopf pero no tiene punto límite, lo cual indica que ambas ramas de puntos de bifurcación convivirán indefinidamente. Finalmente entre $(0.06, 0.08)$ el punto límite se va al infinito en dirección de ϕ para $v \rightarrow v_v \in (0.06, 0.08)$. En resumen, en ausencia de patógeno, lo mejor para el sistema en cuanto a la recuperación de la inflamación, sería que los neutrófilos mueran para que estos puedan ser debidamente fagocitados por los macrófagos y así evitar que derramen sus contenidos tóxicos. Además si se disminuye la tasa de muerte del neutrófilo, se puede ver cómo el punto límite se aleja, incluso hasta el infinito para algún valor finito de v . Por ejemplo al tomar $v = 0.06$ en el segundo modelo, se obtiene la siguiente rama de soluciones periódicas:

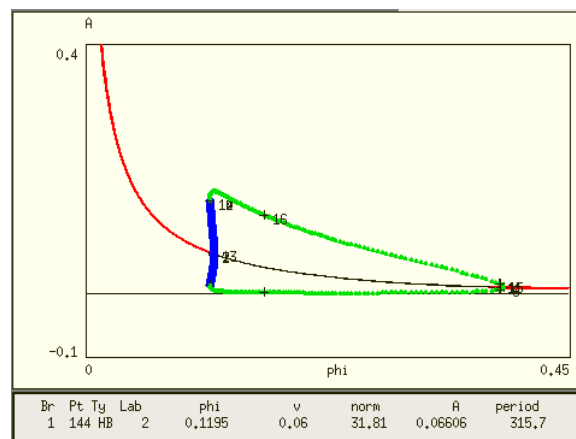


Figura 2.15: Análisis de las soluciones periódicas asociadas a las bifurcaciones de Hopf cuando $v = 0.06$

Las bifurcaciones de Hopf de la figura 2.15 ocurren en $\phi_1 = 0.1195137, \phi_2 = 0.3894852$. En la bifurcación de la izquierda, poco antes de entrar en tal bifurcación se aprecia la existencia de soluciones

periódicas inestables, pero pasada dicha bifurcación hasta la próxima bifurcación las soluciones periódicas son estables. Vamos a hacer una simulación con $v = 0.06, \phi = 0.2$ para apreciar soluciones periódicas

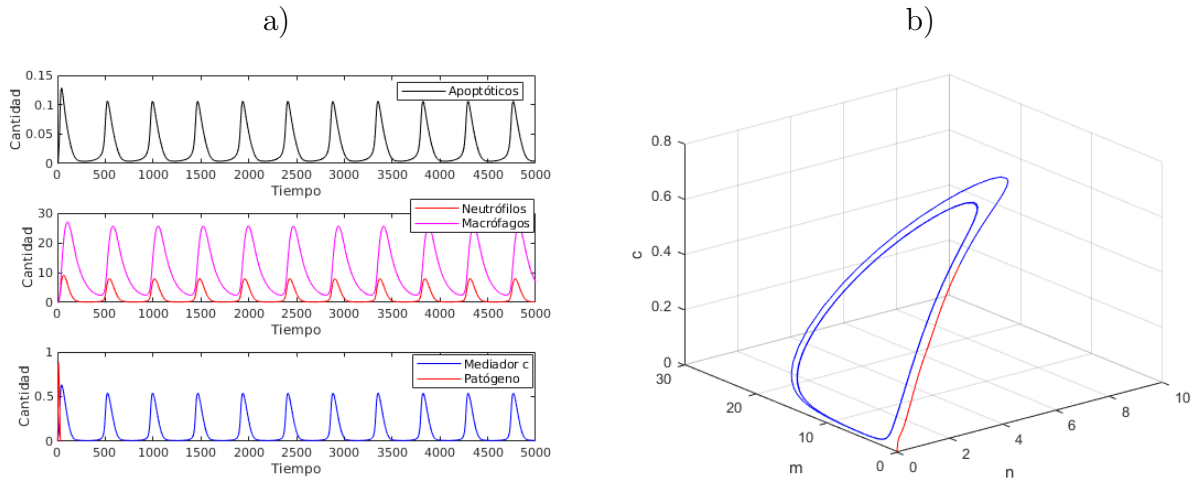


Figura 2.16 : Simulación $v = 0.06, \phi = 0.2$ a) Cantidades, b) tripleta (n, m, c)

2.3.4. Puntos de equilibrio en presencia de patógeno

Ahora estamos interesados en averiguar cuando es posible no poder eliminar al patógeno. Esto sería posible pidiendo $\frac{r}{k_p}$ adecuadamente grande. Dado que este modelo sólo incluye un nuevo parámetro k_n , entonces haremos los análisis en base dicho parámetro. Comenzamos comparando los modelos 1 y 2 con diagramas de bifurcación (r, p) .

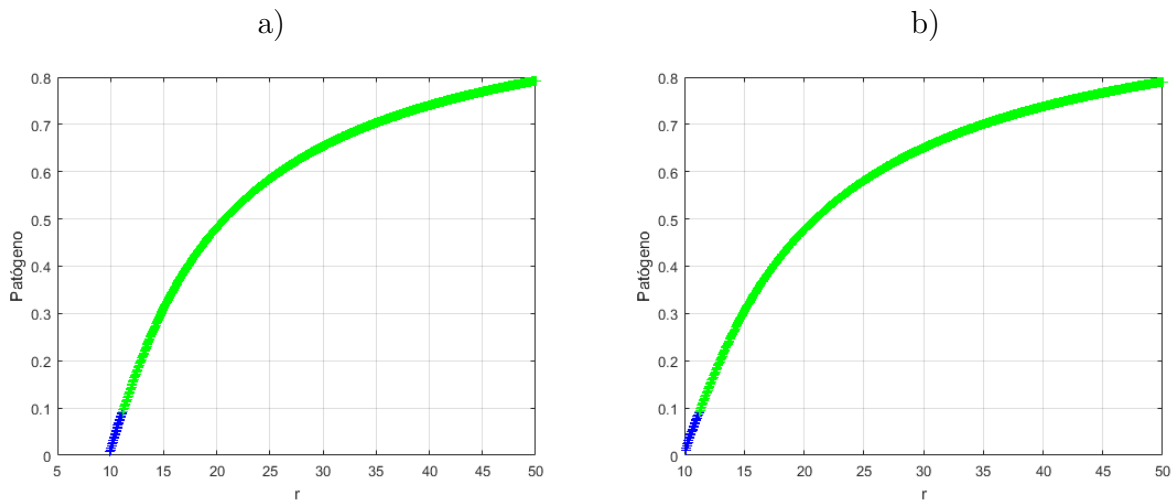


Figura 2.17: Diagramas de bifurcación (r, p) . a) primer modelo, b) segundo modelo con $k_n = 0.01$

La rama de puntos de equilibrio para la bifurcación (r, p) es casi indistinguible en ambos modelos (figura 2.17), es decir, ambas ramas comienzan a existir aproximadamente a partir de $r = 10$. Se concluye que una pequeña liberación de toxicidad por parte de los neutrófilos no cambia las soluciones estacionarias para patógenos fuertes ($r \geq 10$). En la siguiente imagen se hará un aumento considerable del parámetro k_n para ver cómo responde la rama de soluciones.

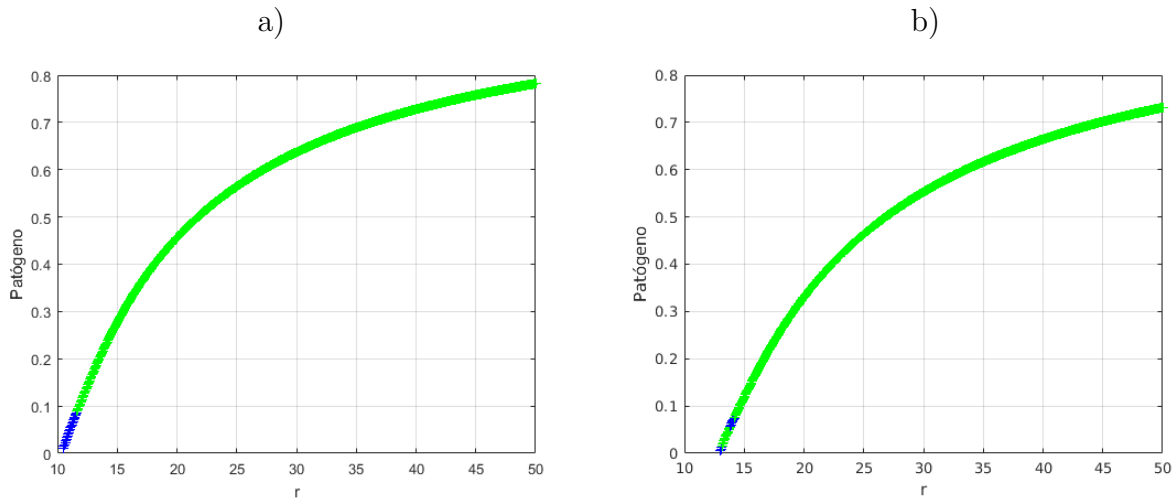


Figura 2.18: Diagramas de bifurcación a) $k_n = 0.05$, b) $k_n = 0.3$

Se concluye que aumentar el parámetro k_n ayuda a disminuir la cantidad de patógeno en el punto de equilibrio, así como de exterminar patógenos con tasas inferiores (en esta caso aproximadamente menores a 13). Para dejar más clara la observación sobre el beneficio de k_n vamos a construir un diagrama de bifurcación de la forma (k_n, p) con un patógeno con tasa de crecimiento $r = 4, k_p = 0.2$. Estos valores se escogen de tal manera que exista punto de equilibrio no cero para p cuando $k_n = 0$, además dicho valor de p suficientemente grande para poder ver el comportamiento de la bifurcación (k_n, p)

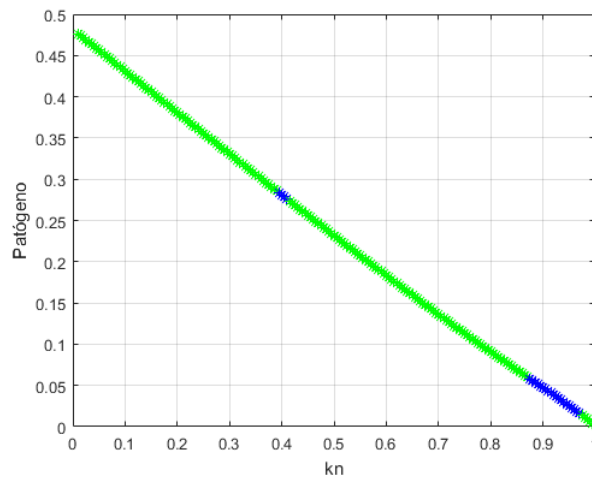


Figura 2.19: Bifurcación (k_n, p) con $r = 4, k_p = 0.2$

A medida que k_n aumenta (figura 2.19), le sigue una disminución de la cantidad de p en el punto de equilibrio de manera lineal. Un aumento considerable de k_n puede inclusive eliminar por completo el patógeno.

2.3.5. Periodicidad en presencia de patógeno

Anteriormente habíamos visto que para los parámetros preestablecidos se necesitaba un patógeno con tasa de crecimiento de al menos $r = 10, k_p = 1$ para que existiese un punto de equilibrio en presencia de patógeno. En esta sección vamos a considerar un patógeno suficientemente fuerte y que

posea al menos un bifurcación de Hopf en la bifurcación del tipo (ϕ, p) . Por lo tanto vamos a considerar a menos que se diga lo contrario que $r = 8, k_p = 0.7$ a través de esta subsección. Se procede a construir diagramas de bifurcación (ϕ, p) para dos valores distintos de k_n , esto con el fin de poder darnos una primera idea de cómo cambian las características de las soluciones estacionarias y periódicas.

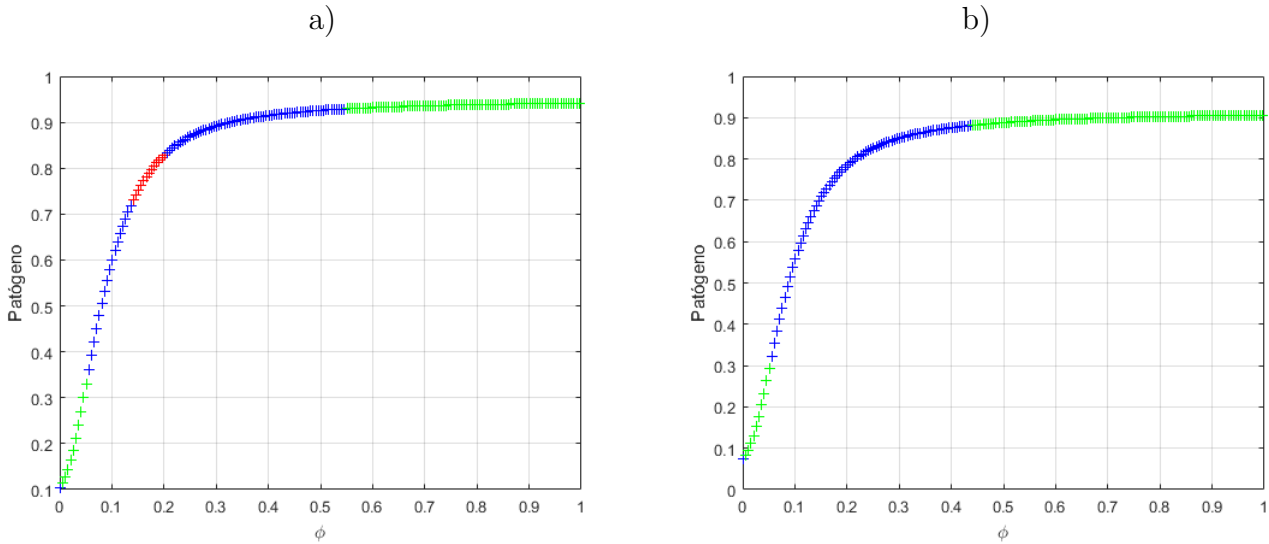


Figura 2.20: Diagramas de bifurcación $(\phi, p), r = 8, k_p = 0.7$ a) $k_n = 0.01$ bifurcaciones de Hopf en $\phi_1 = 0.1363674, \phi_2 = 0.2025969$, b) $k_n = 0.05$, no posee bifurcación de Hopf

Los gráficos previos (figura 2.20) sugieren que los puntos de bifurcación tienden a colapsar y luego desaparecer a medida que k_n aumenta. Pero antes de analizar esto mediante un diagrama de posición de Hopf en el plano (ϕ, k_n) hagamos algunas observaciones referentes a las posiciones de Hopf mostradas en la primera gráfica de 2.20. En la primera gráfica de la figura 2.20 se pueden ver dos bifurcaciones de Hopf. Dichas bifurcaciones se dan en $\phi_1 = 0.1363674, \phi_2 = 0.2025969$ y naturalmente se obtiene una rama de soluciones periódicas, las cuales son estables (figura 2.21).

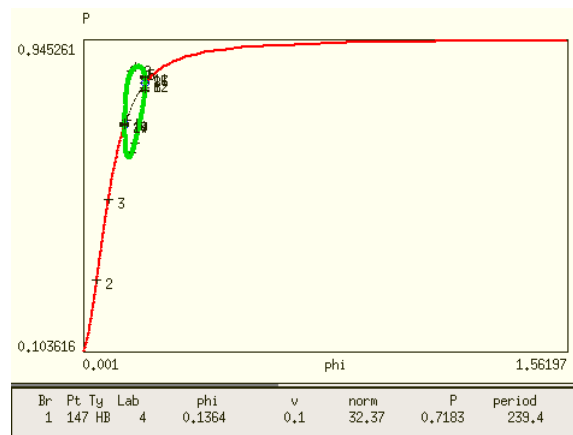


Figura 2.21: Rama de soluciones periódicas para $k_n = 0.01$

Se esperaría poder encontrar soluciones periódicas considerando el intervalo $]\phi_1 = 0.1363674, \phi_2 = 0.2025969[$, con $k_n = 0.01$. Por ejemplo al tomar $\phi = 0.14, k_n = 0.01$ se obtiene la siguiente simulación del sistema (figura 2.22).

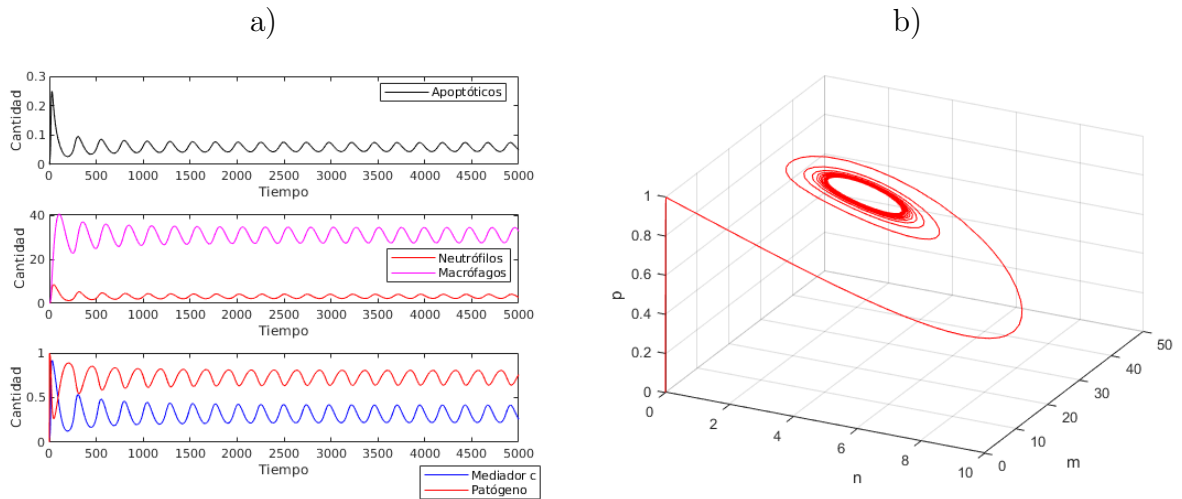


Figura 2.22: Simualación con $k_n = 0.01$, $\phi = 0.14$. a) midiendo cantidades b) vito en la triplete (n, m, p)

Ahora estudiemos con un diagrama cómo se mueven los puntos de bifurcación de Hopf en el plano (ϕ, k_n) para dejar en claro la evidencia que un aumento en k_n puede colapsar los puntos de bifurcación de Hopf y desaparecerlo, así eliminando las soluciones periódicas asociadas.

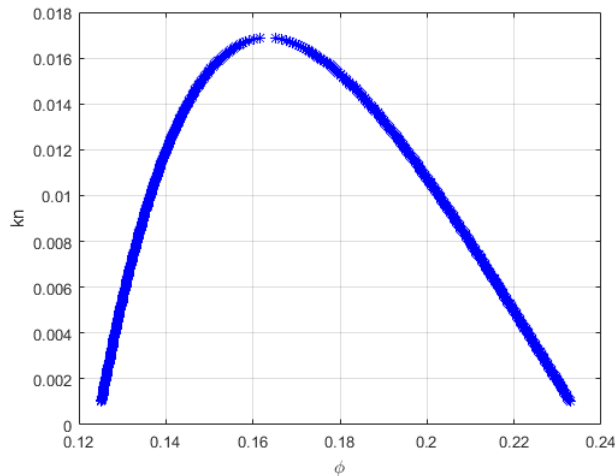


Figura 2.23: Diagrama de bifurcación de Hopf para (ϕ, k_n) . $(k_n)_{max} = 0.0169$

De la figura 2.24 se extrae la información de que a medida que aumentamos el valor del parámetro k_n las bifurcaciones de Hopf comienzan a colapsar y aproximadamente a partir de $k_n = 0.0169$ la bifurcación de Hopf deja de existir.

Finalmente se adjunta un diagrama de bifurcación de Hopf en los parámetros (ϕ, v)

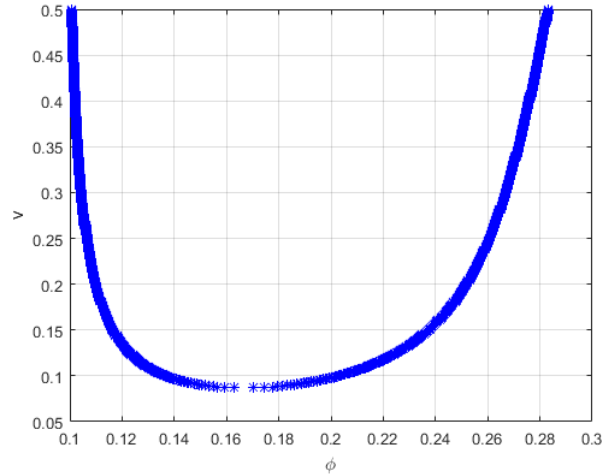


Figura 2.24: Bifurcación en dos parámetros de los puntos de bifurcación de Hopf en (ϕ, v)

Se observa que tiene el mismo comportamiento que el primer modelo.

2.4. Conclusiones del segundo modelo

La diferencia en relación con el primer modelo es que los neutrófilos activos segregan toxicidad y está a su vez generará más inflamación. Se detallan las principales conclusiones del segundo modelo:

1. Este modelo es más eficiente para eliminar patógenos en comparación al primer modelo. Pues los elimina más rápido, y además puede lidiar con patógenos de tasa de sobrevivencia superior.
2. Lamentablemente este modelo es menos eficiente que el primer modelo para controlar el problema de la inflamación, es decir le toma más tiempo en reducir los niveles de inflamación.
3. La efectividad que tienen los macrófagos para fagocitar neutrófilos muertos tiende a saturarse en este modelo en presencia considerable de toxicidad viniendo de los neutrófilos activos.
4. En ausencia del patógeno es mejor reducir la vida promedio de los neutrófilos a que estos segreguen toxicidad.
5. En presencia de patógeno, la toxicidad que liberan los neutrófilos tiende a eliminar las soluciones periódicas.

Hasta el momento no hemos dicho nada acerca de la capacidad de los macrófagos para segregar anti inflamatorios mediadores. En el siguiente modelo vamos a estudiar cómo puede afectar el hecho de que los macrófagos segreguen anti inflamatorios mediadores cuando estos fagocitan neutrófilos muertos. Además cómo estos anti inflamatorios pueden intervenir en la tasa de crecimiento de los neutrófilos activos, así como de los apoptóticos.

Capítulo 3

Tercer Modelo. Considerando anti inflamatorios

3.1. Formulación del modelo

En este modelo vamos a usar el hecho de que los macrófagos también tienen la capacidad de liberar anti inflamatorios. Dentro de los reconocidos están el IL-10 y el TNF- β . Pero en este modelo se asumirá que es un sólo tipo denotado por la letra g . Se usará el hecho de que la liberación de este antiinflamatorio se hace con una tasa constante k_g al momento en que el macrófago fagocita al neutrófilo muerto, y que g tiene una muerte natural con una tasa de γ_g (Dunster et al 2014), por lo cual podemos modelar el crecimiento de g por medio de

$$\frac{dg}{dt} = k_g \phi m a - \gamma_g g.$$

El anti inflamatorio tiene la propiedad de reducir la cantidad de neutrófilos que llegan al sector dañado, siendo la tasa de concentración en la cual hace tal influencia de β_{gc} , más aún, este anti inflamatorio acorta la vida promedio de cada neutrófilo, con una tasa de concentración de influencia de β_g . Por otro lado se supone que el pro inflamatorio ayuda a aumentar la vida promedio de los neutrófilos con una tasa de concentración de influencia de β_c (Dunster et al 2014).

Reescribimos las ecuaciones para $\frac{dn}{dt}$, $\frac{da}{dt}$ por

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \frac{c}{1 + \frac{g}{\beta_{gc}}} - vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right), \\ \frac{da}{dt} &= vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) - \gamma_a a - \phi m a.\end{aligned}$$

Las demás ecuaciones se importan del modelo 2. Antes de escribir el sistema de ecuaciones debemos de escalar el sistema para que sea compatible con las ecuaciones importadas del segundo modelo.

3.2. Escalamiento

Basta con tomar

$$\bar{g} = \frac{g}{\beta_{gc}}, \bar{\beta}_g = \frac{\beta_g}{\beta_{gc}}, \bar{\beta}_c = \frac{\beta_c}{k_a}, \bar{k}_g = \frac{k_g \chi_n k_a}{\beta_{gc} \gamma_c}, \bar{\gamma}_g = \frac{\gamma_g}{\gamma_c}.$$

Haciendo los cambios respectivos se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \frac{c}{1+g} - vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right), \\ \frac{da}{dt} &= vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) - \gamma_a a - \phi ma, \\ \frac{dm}{dt} &= c - \gamma_m m, \\ \frac{dc}{dt} &= \alpha \left(\frac{p^2}{p^2 + \beta_p^2} \right) + k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c, \\ \frac{dg}{dt} &= k_g \phi ma - \gamma_g g, \\ \frac{dp}{dt} &= rp \left(1 - \frac{p}{p_\infty} \right) - k_p np. \end{aligned}$$

Este modelo es una extensión del segundo modelo, el siguiente teorema da una respuesta de cómo pasar de un modelo a otro

Teorema 3.1 Si se toma $k_g = 0, \beta_c = +\infty$, entonces el segundo y tercer modelo son idénticos.

El siguiente teorema es referente a la existencia y unicidad de la solución

Teorema 3.2 Dado $\zeta = (n(0), a(0), m(0), c(0), g(0), p(0)) \in \mathbb{R}^6$ un valor inicial del sistema, se sigue que existe una única solución $\psi_t(\cdot)$ tal que $\psi_0(\zeta) = \zeta$ y $\psi_t(\psi_s(x)) = \psi_{t+s}(x)$.

Demostración:

Sea Ω_ζ un abierto que contiene a ζ . Cómo el sistema es de la forma $x' = f(x)$ con $f \in C^1(\Omega_\zeta)$, se sigue que el sistema tiene solución y es única bajo dicha condición inicial.

3.3. Análisis Numérico

Una comparación entre el segundo y el tercer modelo sobre como evoluciona el sistema

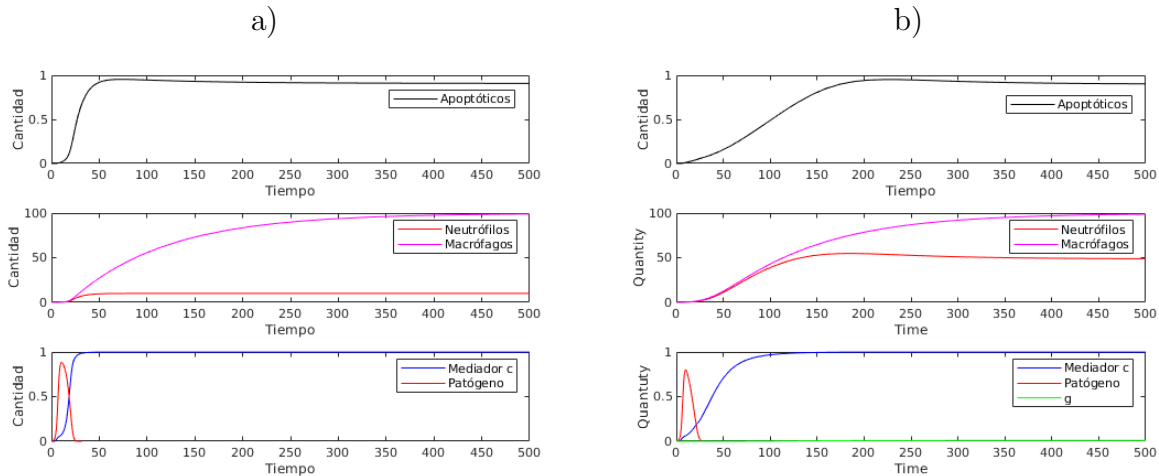


Figura 3.1: Simulación con parámetros predeterminados a) Segundo modelo b) Tercer modelo

Ambos modelos (figura 3.1) no tienen problema alguno en erradicar al patógeno con tasa de supervivencia 1, pero ninguno de los dos puede controlar la inflamación de manera adecuada. Se puede ver que el crecimiento de la inflamación en el tercer modelo es más lenta antes de saturarse. Una primera impresión nos indica que ha de ser el efecto del anti inflamatorio, pero esto se responderá adecuadamente más adelante.

Al igual que en los demás modelos estamos interesados en saber qué papel juega la capacidad de los macrófagos para fagocitar apoptóticos. En este modelo (tercer modelo) los macrófagos juegan un doble papel, fagocitan apoptóticos y liberan anti inflamatorios. En las siguientes simulaciones se vuelven a comparar los modelos 2 y 3, pero esta vez con un valor de $\phi = 0.2$

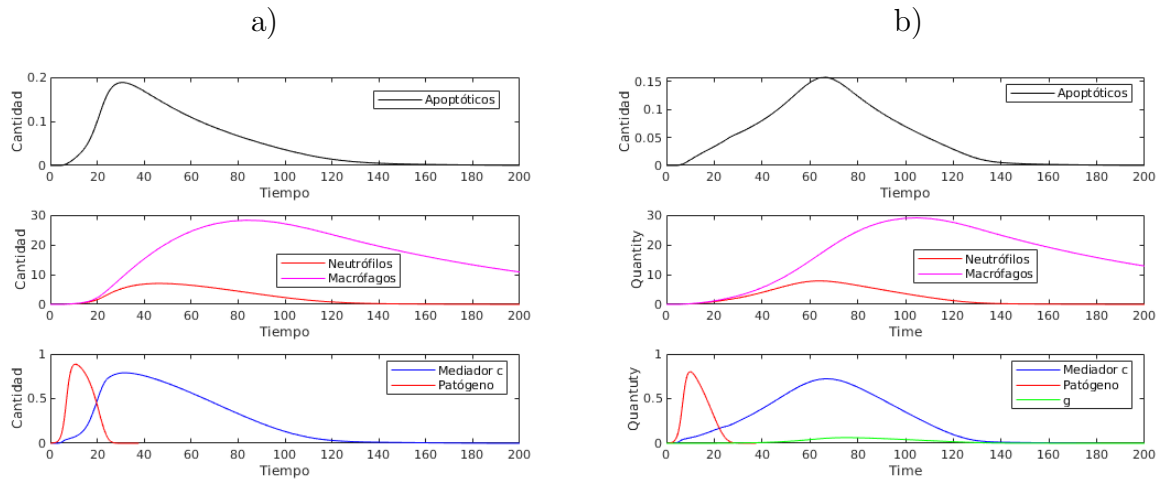


Figura 3.2: Simulación de modelos con $\phi = 0.2$ a) Segundo modelo b) Tercer modelo

Ambas simulaciones (figura 3.2) tienen una salida saludable en tiempos similares, es decir erradicaron el patógeno y pudieron disminuir la inflamación. La diferencia es que el tercer modelo presenta curvas con pendientes ligeramente más pequeñas. Biológicamente el tercer modelo presenta una simulación de recuperación mejor distribuida, a diferencia del modelo 2 que el sistema inmune reacciona al principio más rápido. El anti inflamatorio además tiene la capacidad de reducir la cantidad de neutrófilos que llegan a la zona de daño, así como de disminuirles su esperanza de vida. Finalmente, comparemos el mismo modelo con respecto al parámetro k_g , el cual es el encargado de liberación de antiinflamatorio.

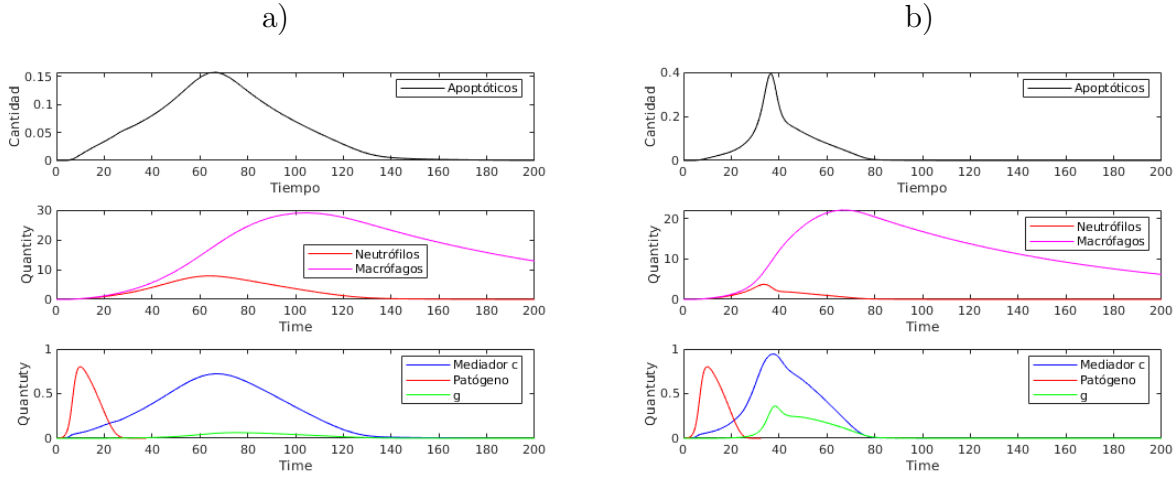


Figura 3.3: Simulación de dos escenarios del tercer modelo
 a) $\phi = 0.2, k_g = 0.1$, b) $\phi = 0.2, k_g = 0.5$

El aumento del anti inflamatorio (vease figura 3.3) hace que el proceso de recuperación sea más rápido. Claro está que esta velocidad trae consigo cambios bruscos en la medición de la inflamación como función del tiempo. Además se aprecia un aumento brusco de apoptóticos mientras el anti-inflamatorio está presente. Una vez visto las posibles capacidades de este modelo y antes de querer hacer alguna otra afirmación haremos el análisis de bifurcación del sistema.

3.3.1. Estabilidad en el origen

Este sistema tiene por matriz jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} -v \left(\frac{1 + \frac{g}{B_g}}{1 + \frac{c}{B_c}} \right) & 0 & 0 & \frac{1}{1+g} + \frac{vn}{B_c} \left(\frac{1 + \frac{g}{B_g}}{\left(1 + \frac{c}{B_c}\right)^2} \right) & \frac{-c}{(1+g)^2} - \frac{vn}{1 + \frac{c}{B_c}} \cdot \frac{1}{B_g} & 0 \\ v \left(\frac{1 + \frac{g}{B_g}}{1 + \frac{c}{B_c}} \right) & -\gamma_a - \phi m & -\phi a & -\frac{vn}{B_c} \left(\frac{1 + \frac{g}{B_g}}{\left(1 + \frac{c}{B_c}\right)^2} \right) & \frac{vn}{1 + \frac{c}{B_c}} \cdot \frac{1}{B_g} & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 & 0 \\ \frac{k_n 2n B_n^2}{(n^2 + B_n^2)^2} & \frac{\gamma_a 2a B_a^2}{(a^2 + B_a^2)^2} & 0 & -1 & 0 & \frac{\alpha 2p B_p^2}{(p^2 + B_p^2)^2} \\ 0 & k_g \phi m & k_g \phi a & 0 & -\gamma_g & 0 \\ -k_p p & 0 & 0 & 0 & 0 & r - \frac{2rp}{p_\infty} - k_p n \end{pmatrix}$$

la cual será útil para realizar la clasificación de puntos de equilibrio del sistema. Nos enfocamos en el origen, el cual tiene matriz jacobiana

$$\begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ v & -\gamma_a & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_g & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & r \end{pmatrix}.$$

Se puede notar que el conjunto de valores propios viene dada por

$$\{-v, -\gamma_a, -\gamma_m, -1, -\gamma_g, r\}$$

De donde se infiere que el origen es localmente inestable en presencia de patógeno, pero localmente estable en ausencia de este.

3.3.2. Puntos de equilibrio en ausencia de patógeno

Al igual que en los modelos anteriores estudiaremos los puntos de equilibrio de la forma $(n^*, a^*, m^*, c^*, g^*, 0)$, en donde en los cálculos se omitirá el * por simplicidad. Recordemos que el valor crítico para el modelo 2 es $\phi_0 = 0.24$, para este modelo se tienen los siguientes valores de ϕ_0 en correspondencia de k_g

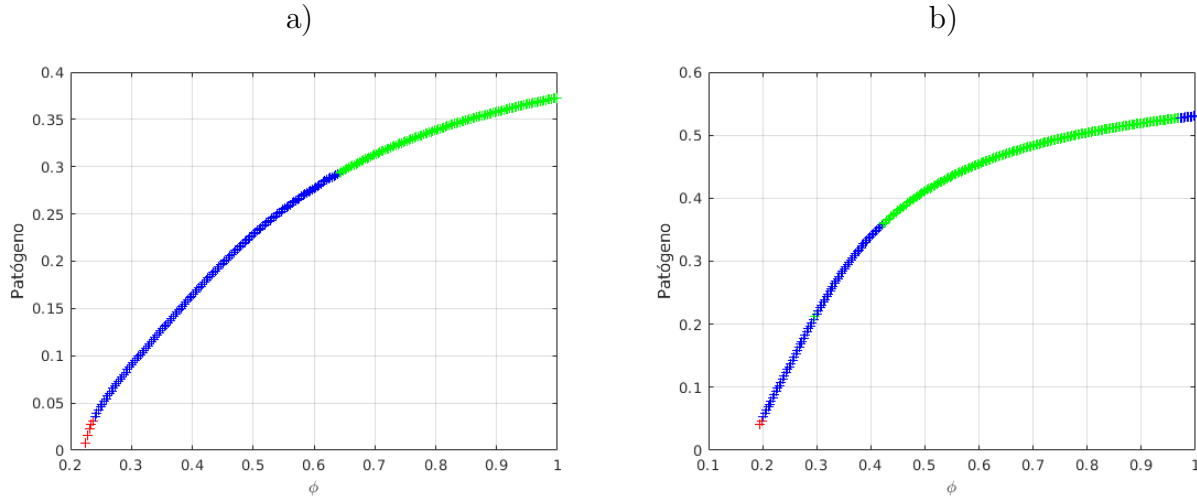


Figura 3.4: Bifurcación de (ϕ, p)

a) $k_g = 0.1$, $\phi_0 \approx 0.225$, b) $k_g = 0.2$, $\phi_0 \approx 0.195$

Con los parámetros preestablecidos el tercer modelo tiene un valor crítico en ϕ mayor que el segundo modelo. Esto quiere decir que tenemos un rango más amplio para estudiar al parámetro ϕ cómo parámetro de recuperación. Pero un aumento en k_g (antiinflamatorio) disminuye notoriamente el valor crítico en ϕ_0 . Esto sugiere que el antiinflamatorio reduce el rango para calibrar ϕ , recordemos que el objetivo es ver si se puede converger al origen del sistema.

El jacobiano del sistema en ausencia de patógeno es

$$J(p=0) = \begin{pmatrix} -v \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) & 0 & 0 & \frac{1}{1+g} + \frac{vn}{\beta_c} \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{(1 + \frac{c}{\beta_c})^2} \right) & \frac{-c}{(1+g)^2} - \frac{vn}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \cdot \frac{1}{\beta_g} \\ v \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) & -\gamma_a - \phi m & -\phi a & 0 & \frac{vn}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \cdot \frac{1}{\beta_g} \\ 0 & 0 & -\gamma_m & 1 & 0 \\ \frac{k_n 2n B_n^2}{(n^2 + \beta_n^2)^2} & \frac{\gamma_a 2a \beta_a^2}{(a^2 + \beta_a^2)^2} & 0 & -1 & 0 \\ 0 & k_g \phi m & k_g \phi a & 0 & -\gamma_g \end{pmatrix}$$

Los puntos de equilibrio vienen dados al resolver el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{c}{1+g} - vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) &= 0, \\ vn \left(\frac{1 + \frac{g}{\beta_g}}{1 + \frac{c}{\beta_c}} \right) - \gamma_a a - \phi m a &= 0, \\ c - \gamma_m m &= 0, \\ k_n \left(\frac{n^2}{n^2 + \beta_n^2} \right) + \gamma_a \left(\frac{a^2}{a^2 + \beta_a^2} \right) - c &= 0, \\ k_g \phi m a - \gamma_g g &= 0. \end{aligned}$$

Dada la complejidad del sistema de ecuaciones, las soluciones de los puntos de equilibrio se harán de manera numérica en un ordenador. Comencemos haciendo un análisis de bifurcación para los puntos de equilibrio en el plano (ϕ, c) .

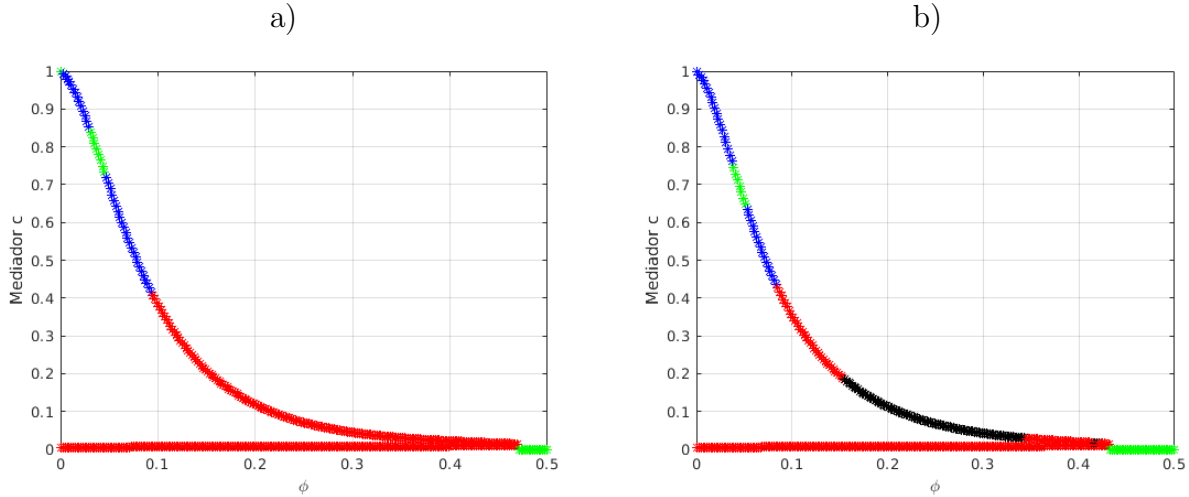


Figura 3.5: Bifurcación de puntos de equilibrio en el plano (ϕ, c)
 a) predeterminado, b) $k_g = 0.3$

Un aumento en k_g (figura 3.5) aumenta la posibilidad de llegar al punto de equilibrio $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$ siempre que $p = 0$, esto es debido a que la colisión de los puntos de equilibrio de la figura 3.5 b) se da para un menor ϕ que en la figura 3.5 a). Esto significa que en ausencia de patógeno la intervención del anti inflamatorio ayuda de manera positiva a la resolución de la inflamación. En efecto en la figura 3.5 a) el valor aproximado de ϕ en la cual los puntos de equilibrio colapsan es $\phi = 0.4710$, por lo cual, para los parámetros preestablecidos se recomienda trabajar en el intervalo $\phi > 0.4710$ para resolver el problema de la inflamación. De manera similar para en el caso en que $k_g = 0.3$ se recomienda trabajar en el intervalo $\phi > 0.4330$ para eliminar la cantidad de inflamación. La siguiente figura expande la idea de lo mencionado anteriormente

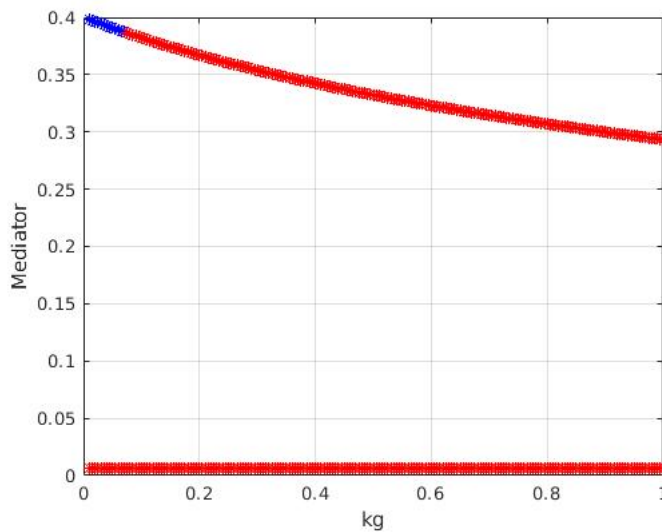


Figura 3.5 c): Diagrama de bifurcación (k_g, c) con $\phi = 0.1$

La figura 3.5 c) muestra cómo podría ayudar el anti inflamatorio a la resolución de la inflamación,

el hecho de haber escogido $\phi = 0.1$ se debe a que el anti inflamatorio sigue la ecuación

$$\frac{dg}{dt} = k_g \phi m a - \gamma_g g$$

de donde se deduce que $g \rightarrow 0$ cuando $\phi \rightarrow 0$.

3.3.3. Recuperación

Un diagrama de b (ϕ, r) para saber donde el sistema puede eliminar el patógeno.

Se utiliza un tiempo máximo de espera para la muerte del patógeno de $t = 100$, en tiempo dimensional sería aproximadamente un mes (33.34 días). Se utiliza un mallado de $p = 0.25 : 0.03 : 1, r = 0 : 0.1 : 6$, y se compara con el segundo modelo para ver que tanto se diferencian. Antes de pasar a hacer los diagramas, es importante mencionar que en el tercer modelo se recomienda poner mayor atención al intervalo $\phi > 0.4710$, pues es donde hay mayor probabilidad de eventualmente resolver el problema de la inflamación.

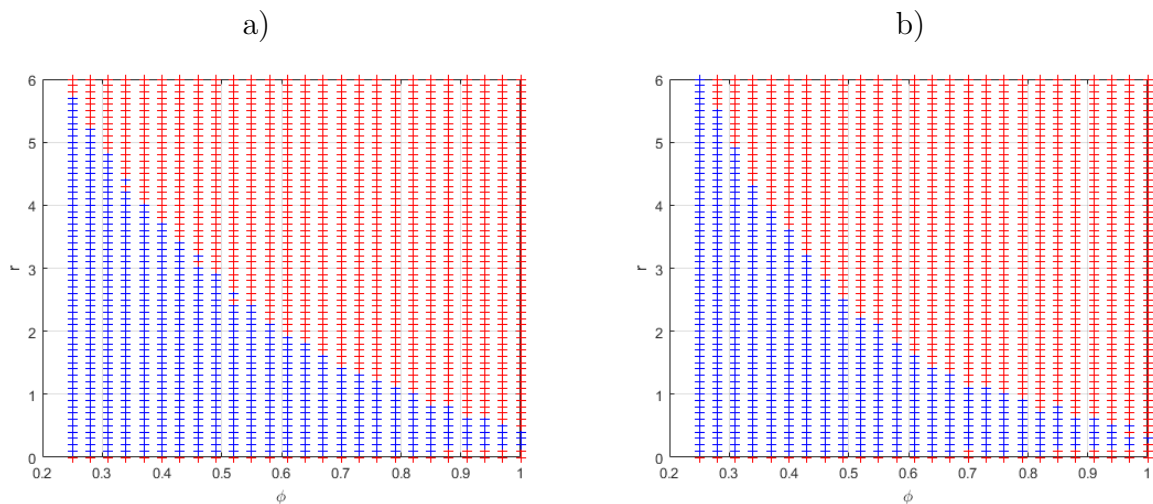


Figura 3.6: Comparación de donde se eliminó al patógeno en el plano (ϕ, r) con $t \leq 100$, azul=éxito rojo=fracaso. a) segundo modelo, b) tercer modelo

Ambas simulaciones arrojan básicamente los mismos resultado sobre el lugar del plano (ϕ, r) en donde se elimina al patógeno en un tiempo no superior a $t = 100$ (figura 3.6). Sin embargo, debemos comparar que tan rápido lo hicieron y cómo han controlado la inflamación. Se agrega a continuación una gráfica tridimensional que muestra el tiempo de espera en función de los parámetros ϕ y r .

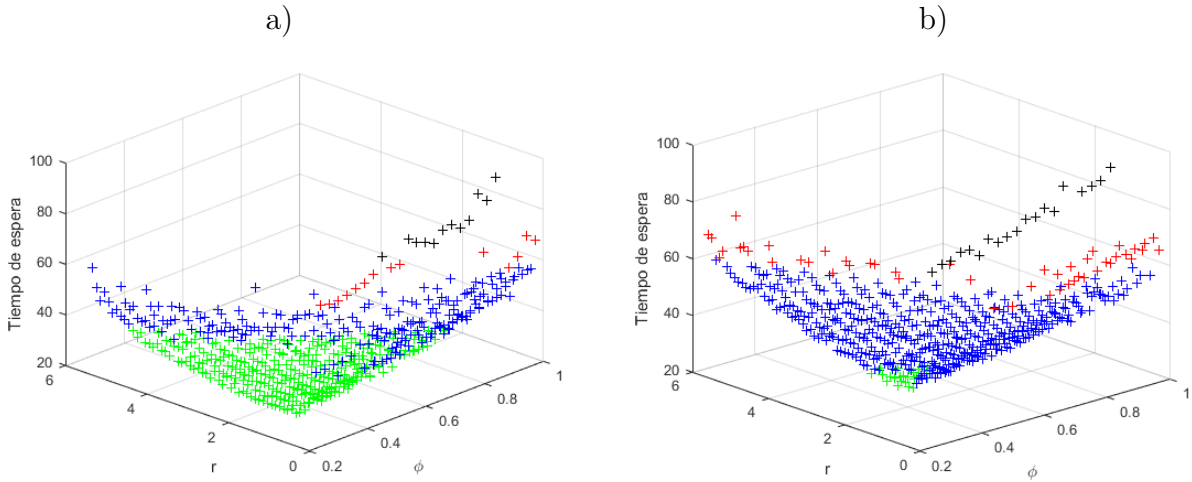


Figura 3.7: Tiempo de espera para erradicar al patógeno, (ϕ, r, t)
 a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

Visto desde el eje Z

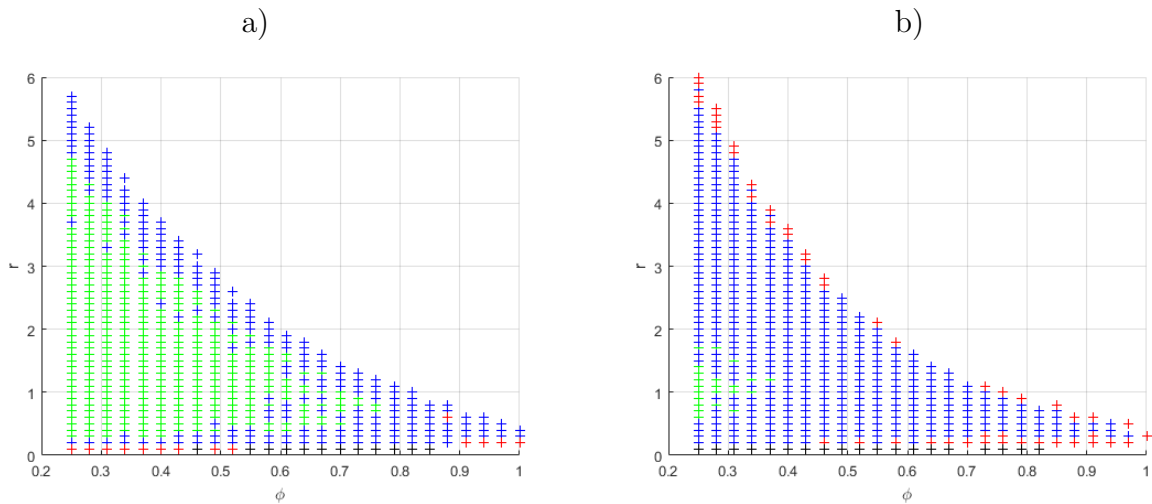


Figura 3.8: Tiempo de espera para erradicar al patógeno, (ϕ, r)
 a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

tabla de colores para interpretar las gráficas de las figuras 3.7 y 3.8

color	Rango de tiempo adimensionalizado
Amarillo	$t < 20$
Verde	$20 \leq t < 40$
Azul	$40 \leq t < 60$
Rojo	$60 \leq t < 80$
Negro	$80 \leq t \leq 100$

Aunque ambos modelos en un tiempo de espera $t = 100$ son similares para eliminar al patógeno, se debe tomar en cuenta que el tercer modelo es más lento para eliminar al patógeno. Estudiando por sectores del plano (ϕ, r) , se tiene que el segundo modelo tiene un área en donde elimina al patógeno con un tiempo de espera menor a $t = 40$. Mientras que el tercer modelo ocupa en casi todo el plano un tiempo superior a $t = 40$. Continuando con la comparación, esta vez midiendo el nivel de pro inflamatorio c (inflamación) en $t = 100$ se tienen las siguientes gráficas:

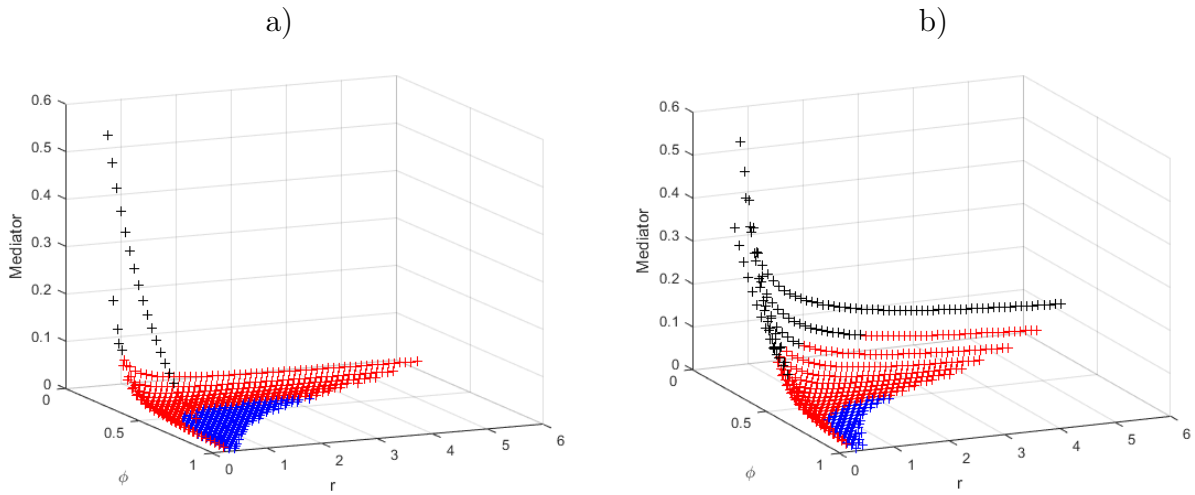


Figura 3.9: Medición del pro inflamatorio en $t = 100$, (ϕ, r, c)
 a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

visto desde el eje Z

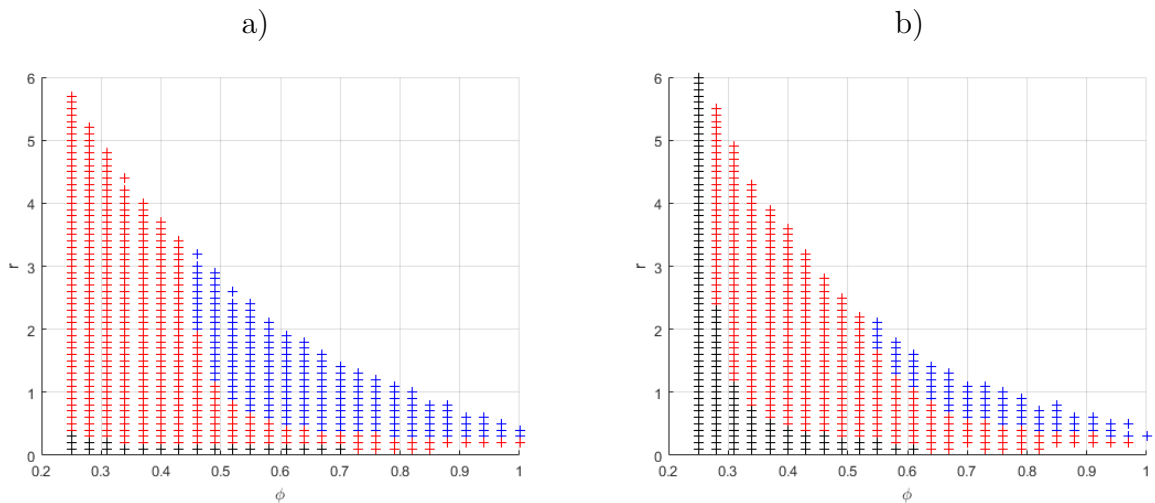


Figura 3.10: Medición del pro inflamatorio en $t = 100$, (ϕ, r)
 a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

tabla de colores para interpretar las gráficas de las figuras 3.9 y 3.10

color	mediador
Amarillo	$c < 10^{-4}$
Verde	$10^{-4} \leq c < 10^{-3}$
Azul	$10^{-3} \leq c < 10^{-2}$
Rojo	$10^{-2} \leq c < 10^{-1}$
Negro	$10^{-1} \leq c$

Se concluye gracias a las gráficas de las figuras 3.9 y 3.10 que el tercer modelo no solamente es más lento para matar patógeno, si no que tienen más dificultad para controlar la inflamación. Claro está que estas comparaciones se hacen con los parámetros preestablecidos y que también se le debe de dar importancia a la variación de parámetros de tercer modelo para estudiar los resultados del sistema.

3.3.4. Periodicidad en ausencia de patógeno

Para los parámetros preestablecidos se tiene una Bifurcación de Hopf en $\phi = 9.319 \times 10^{-2}$. Queremos ver cómo se mueve esta bifurcación y que tipo de soluciones periódicas asociadas tiene. Haremos un par de diagramas de bifurcación en el plano (ϕ, a) para diferentes valores de k_g , pues es nuestro parámetro asociado a nuestra nueva variable g , la cual esperaríamos represente algún cambio en los diagramas en comparación de los diagramas de los modelos 1 y 2.

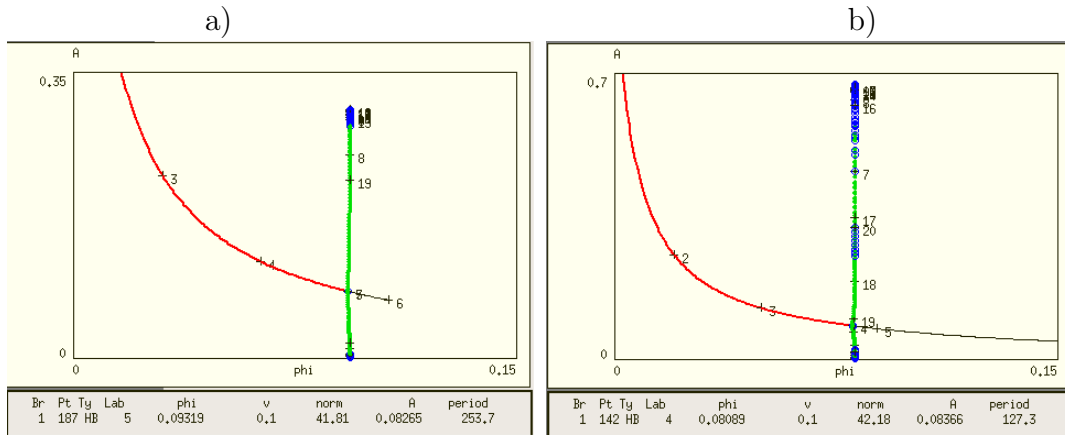


Figura 3.11: Diagramas de bifurcación en el plano (ϕ, a)
 a) $k_g = 0.1, \phi = 9.319 \times 10^{-2}$ b) $k_g = 0.5, \phi = 8.089383 \times 10^{-2}$

Ambas bifurcaciones tienen soluciones periódicas estables e inestables. Tal parece que un incremento del parámetro k_g aumenta la cantidad de soluciones periódicas inestables, lo cual indica que la segregación de anti inflamatorios en ausencia de patógeno podría provocar oscilaciones amortiguadas en el flujo del sistema por tiempos grandes antes de éste converger a algún punto de equilibrio o solución periódica. En las siguientes simulaciones exhibimos este tipo de comportamiento

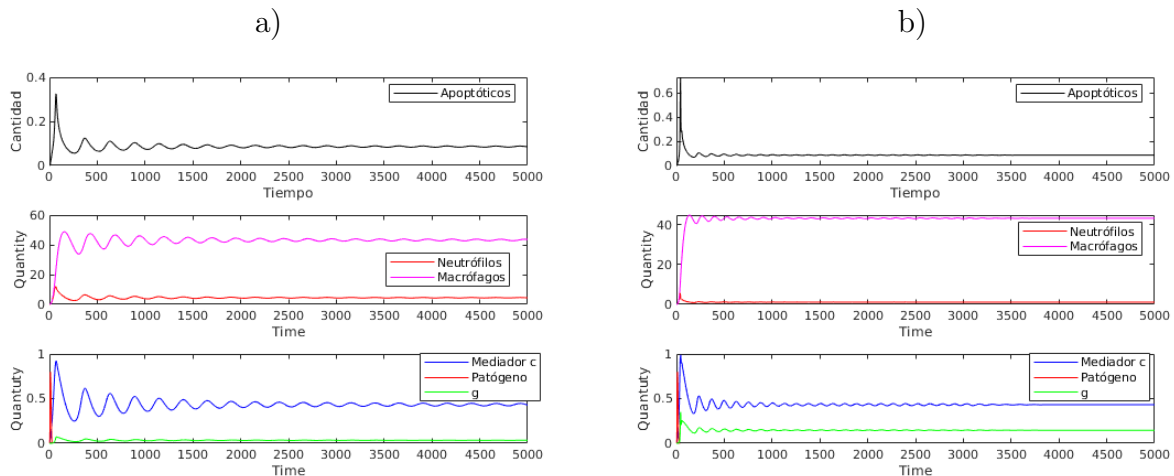


Figura 3.12: Simulaciones a) $\phi = 0.09, k_g = 0.1$ b) $\phi = 0.079, k_g = 0.5$

La primera gráfica de la figura 3.12 presenta oscilaciones con amplitud grandes hasta aproximadamente $t = 1000$, luego de ese tiempo el flujo converge a una solución periódica con una amplitud menor. La segunda gráfica tiene comportamiento similar a la primera.

El siguiente teorema elimina la posibilidad de que existan soluciones periódicas repulsoras

Teorema 3.3 *En ausencia de patógeno no existen soluciones periódicas repulsoras*

Demostración:

Basta con ver que

$$\Delta \cdot F = -v \left(\frac{1 + g/\beta_g}{1 + c/\beta_c} \right) - \gamma_a - \phi m - \gamma_m - 2 < 0$$

Ahora corresponde analizar cómo se mueven estos puntos de bifurcación de Hopf y que tanto se diferencia del segundo modelo. Se exhibe una la bifurcación de Hopf en dos parámetros para el segundo y tercer modelo

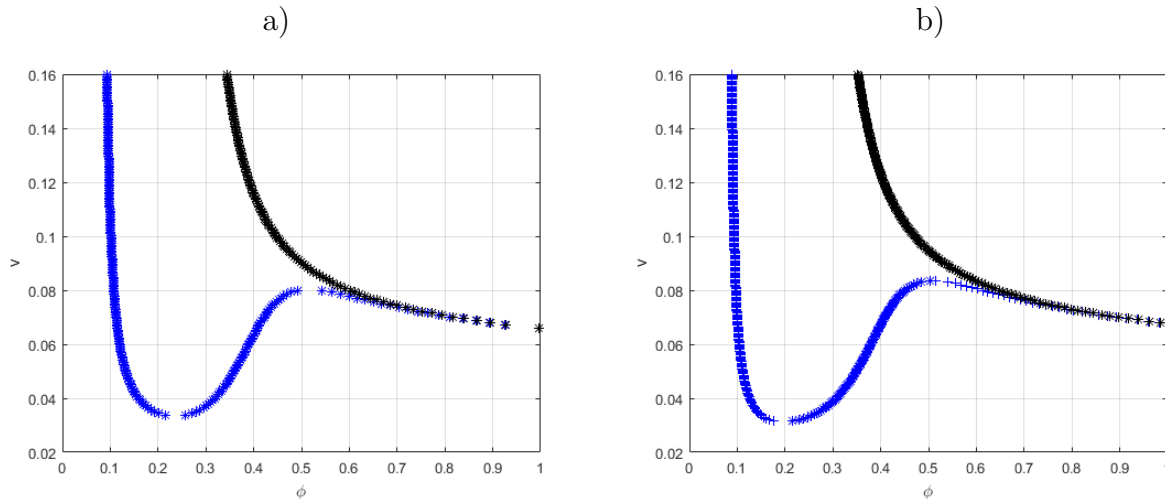


Figura 3.13: Diagramas de bifurcación de Hopf en los parámetros (ϕ, v)
 a) Segundo modelo, $v_{min} = 0.0337$, b) Tercer modelo $v_{min} = 0.0315$

Para el segundo modelo se tiene que no existe bifurcación de Hopf para $v < 0.0337$, y para el tercer modelo $v < 0.0315$. Ambas bifurcaciones son similares.

Comparativa de los modelos 2 y 3, en los diagramas de bifurcación en dos parámetros (ϕ, k_n) para visualizar la(s) posiciones de la bifurcación de Hopf.

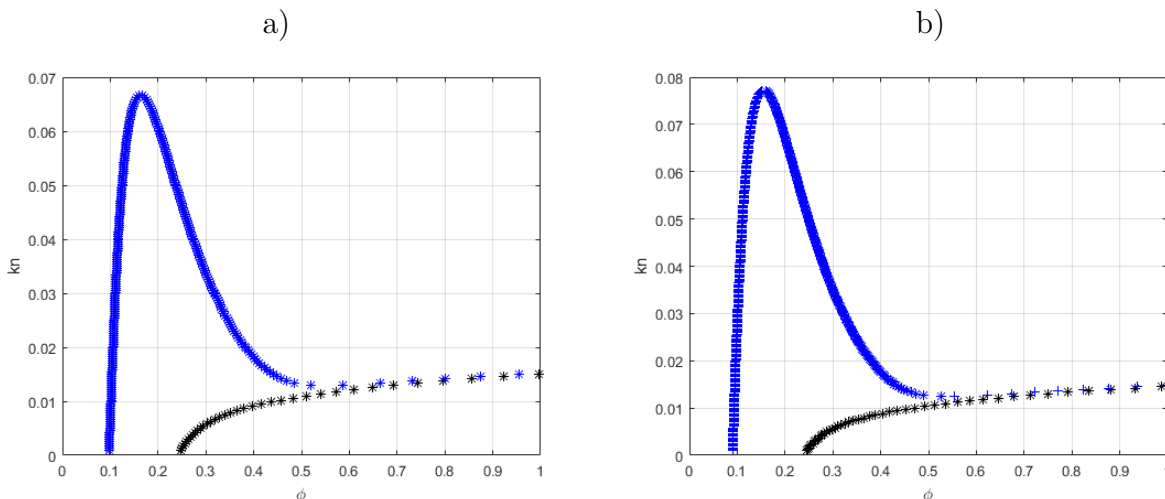


Figura 3.14 Diagramas de bifurcación de Hopf en los parámetros (ϕ, k_n)
 a) Segundo modelo $(k_n)_{max} = 0.0665$, b) Tercer modelo $(k_n)_{max} = 0.0772$

Ambos diagramas son similares, salvo que el tercer modelo es más propenso a presentar soluciones periódicas en comparación al segundo modelo.

Finalmente, una bifurcación en dos parámetros para (ϕ, k_g) , en donde la curva en color negro es el punto límite del sistema, es decir, donde se da la coalición de las dos ramas de soluciones estacionarias.

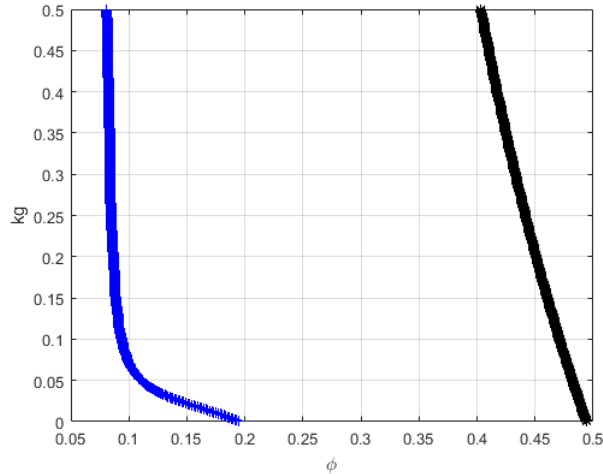


Figura 3.15: Bifurcación en dos parámetros (ϕ, k_g) para el punto de bifurcación de Hopf y el punto límite

Se puede notar (figura 3.15) que un aumento en el anti-inflamatorio (llevado a cabo gracias al parámetro k_g) hace que la bifurcación de Hopf y los puntos de equilibrio retrocedan en el eje de ϕ , a su vez y muy importante también hace que el punto límite retroceda en ϕ . Lo cual significa que ayuda a que la resolución de la inflamación se logre con valores más pequeños para ϕ en comparación cuando no hay anti inflamatorio ($k_g = 0$).

3.3.5. Puntos de equilibrio en presencia de patógeno

Ahora queremos estudiar que tan fuerte ha de ser la tasa de supervivencia $\frac{r}{k_p}$ para que aparezca la rama de puntos fijos con $p \neq 0$. Primero hacemos una comparación de los modelos 2 y 3.

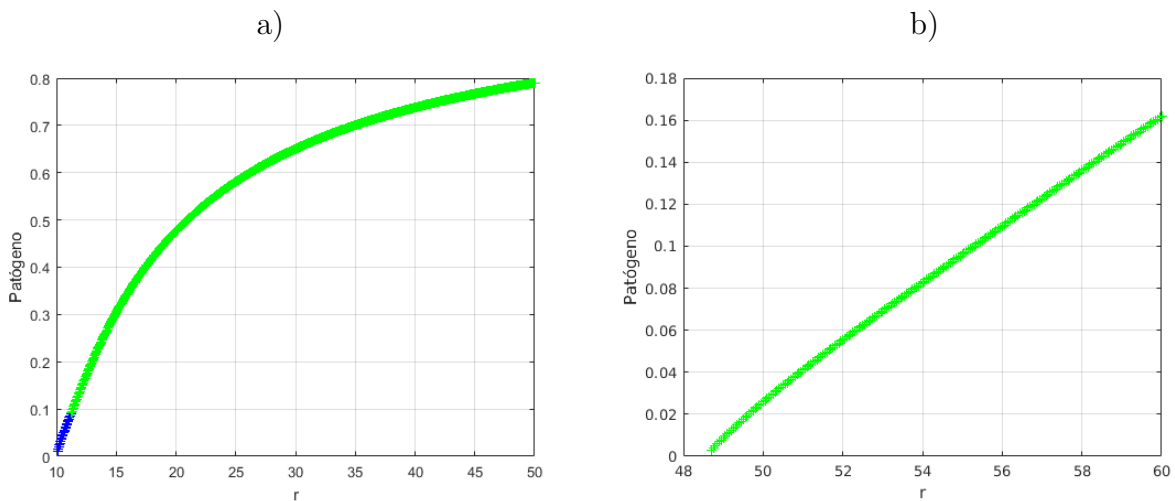


Figura 3.16: Diagramas de bifurcación (r, p) . a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

Aquí (figura 3.16) se da una gran diferencia en los modelos, pues el modelo 3 indica que sólo patógenos suficientemente fuertes pueden sobrevivir (superiores a aproximadamente $r \geq 48.56, k_p = 1$), antes de entrar en conflicto con las conclusiones que se obtuvieron en la sección de recuperación, es importante mencionar que en recuperación se usaba $\phi \geq 0.25$ (este intervalo se usaba pensando inicialmente en el primer modelo cómo un intervalo en donde se podría erradicar patógeno y eventualmente controlar la

inflamación), mientras que en este diagrama de bifurcación se usa $\phi = 0.001$, valor que no garantiza la eventual resolución de la inflamación. Por ejemplo haciendo una simulación con $r = 15, k_p = 1$ para los modelos 2 y 3 respectivamente.

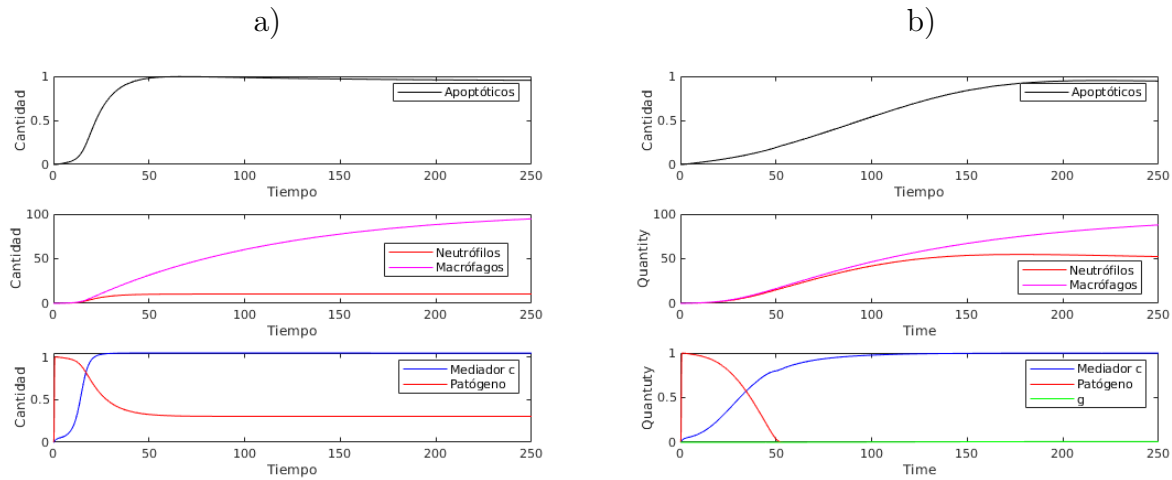


Figura 3.17: Simulación con $r = 15, k_p = 1$. a) Segundo modelo, b) Tercer modelo

El segundo modelo no puede erradicar al patógeno, mientras que el tercer modelo sí lo elimina exitosamente (figura 3.17). Lamentablemente ambos modelos no pueden resolver el problema de la inflamación. Dado que el parámetro k_g ayuda de manera positiva a desinflamar la región, este mismo ayuda de manera negativa en la eliminación de patógeno. Pues al aumentar el anti-inflamatorio, el cuerpo produce menos neutrófilos. Veamos cómo afecta el anti-inflamatorio a la respuesta de los puntos de equilibrio con $p \neq 0$ mediante un diagrama de bifurcación (k_g, p) , siendo $r = 50, k_p = 1$.

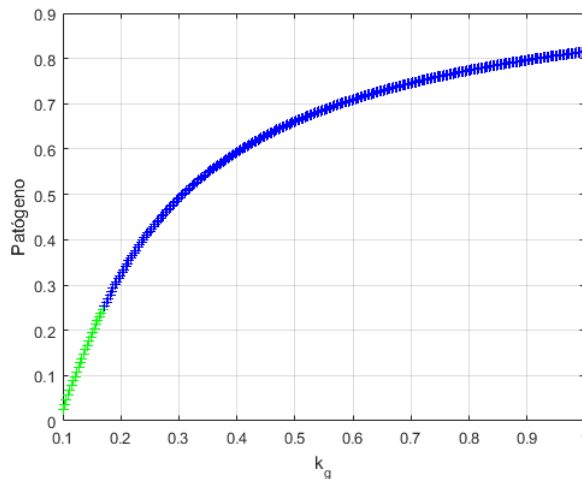


Figura 3.18: Diagrama de bifurcación (k_g, p) con $r = 50, k_p = 1$

La figura 3.18 evidencia que para patógenos suficientemente fuertes, las dosis de anti inflamatorios más bien perjudica la recuperación del tejido.

3.3.6. Periodicidad en presencia de patógeno

Para esta sección se considerará un patógeno con tasa de sobrevivencia igual a $r = 5, k_p = 0.1$, esta tasa se escoge con el fin de poder ver puntos de equilibrio con $p \neq 0$. Generando dos diagramas de bifurcación para en el plano (ϕ, p) para dos valores distintos de k_g .

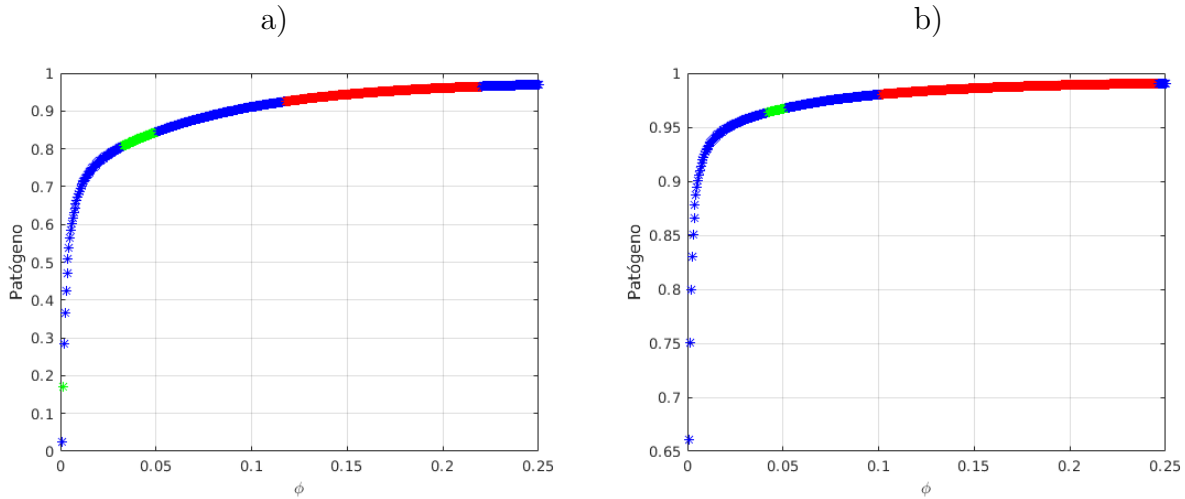


Figura 3.19: Diagramas de bifurcación en (ϕ, p) . a) $k_g = 0.1$, b) $k_g = 0.3$

Ambos diagramas (figura 3.19) tienen la característica de que un pequeño aumento de ϕ conlleva un aumento rápido en la dirección de p de los puntos de equilibrio, además un aumento en k_g aumenta la pendiente de dicho crecimiento, así como de la separación de los puntos de bifurcación de Hopf y por consiguiente más intervalo en la dirección de ϕ para encontrarse con soluciones periódicas. En la siguiente figura se clasifican dichas soluciones periódicas, para saber que tipo de estabilidad tienen

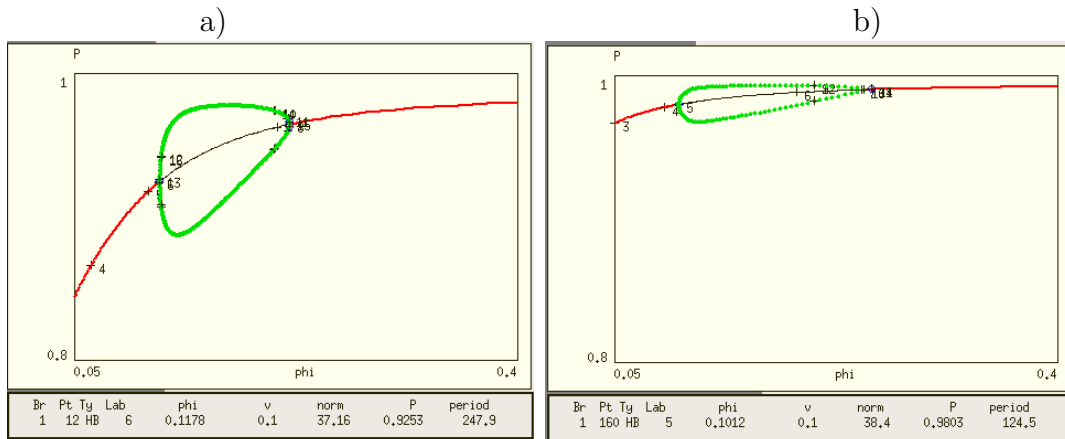


Figura 3.20: Diagramas de la ramas de soluciones periódicas de la figura 3.19. a) $k_g = 0.1, \phi_1 = 0.1178484, \phi_2 = 0.2201659$, b) $k_g = 0.5, \phi_1 = 0.1011676, \phi_2 = 0.24556415$

Ambas bifurcaciones poseen soluciones periódicas estables. Lo cual indica la posibilidad de encontrarse soluciones periódicas si tomamos ϕ entre el intervalo delimitado por los puntos de bifurcación de Hopf. Por ejemplo, haciendo un par de simulaciones con los parámetros adecuados mostrados a continuación.

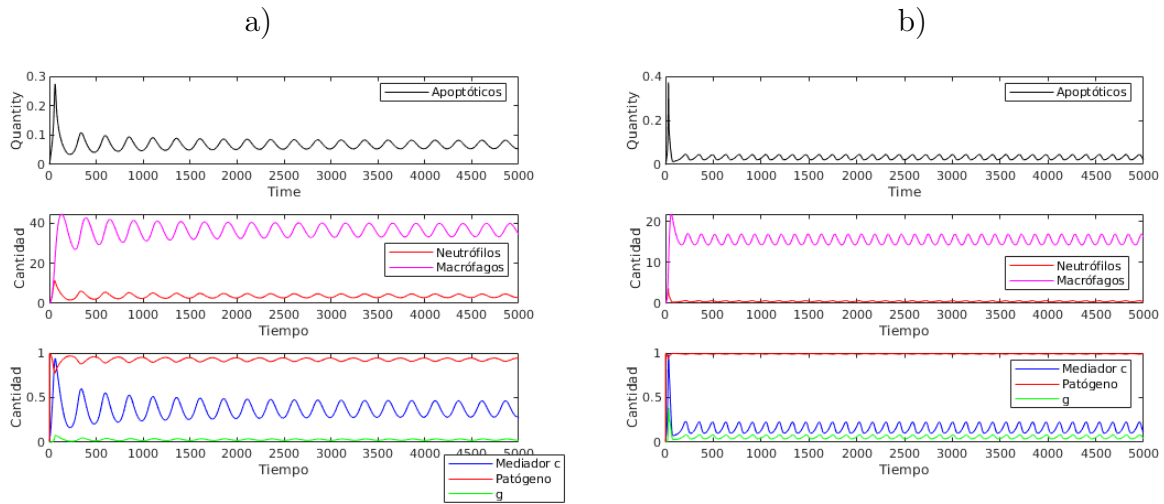


Figura 3.21: Simulaciones periódicas
 a) $k_g = 0.1, \phi = 0.118$, b) $k_g = 0.5, \phi = 0.23$

Se muestran tales simulaciones en la triplete (n, m, p)

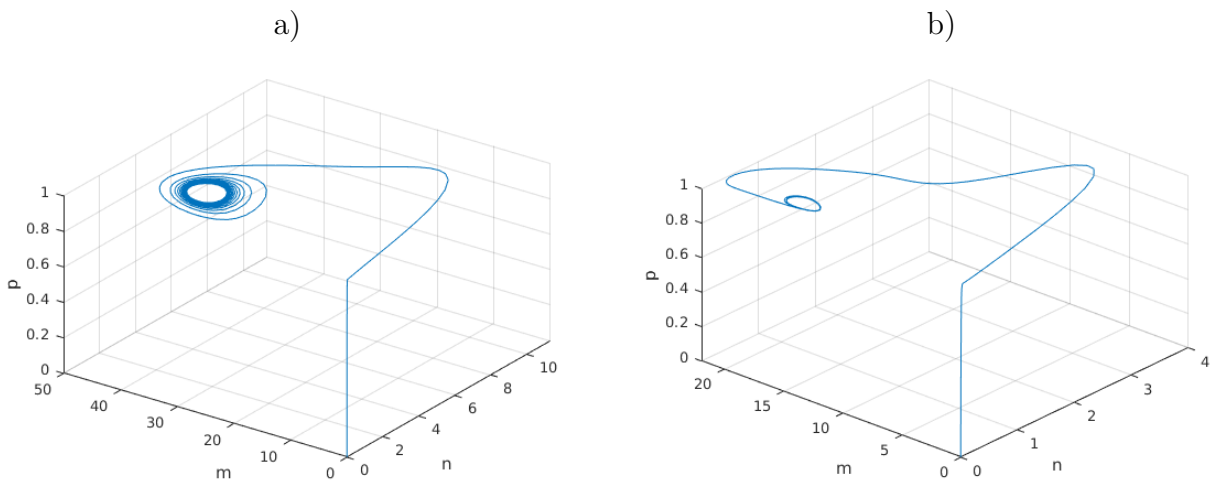


Figura 3.22: Simulaciones en el plano (n, m, p) de los gráficos de la figura 3.21 respectivamente

En las últimas dos figuras se puede apreciar cómo al inicio los neutrófilos crecen rápidamente en respuesta al patógeno y los pro inflamatorios, pero luego vemos cómo se reducen estas cantidades, esto se debe a la intervención de los anti inflamatorios derivados de los procesos del macrófago. Para mayor comprensión vease la siguiente bifurcación en dos parámetros para ver cómo se mueven los puntos de bifurcación de Hopf en el plano (ϕ, k_g) .

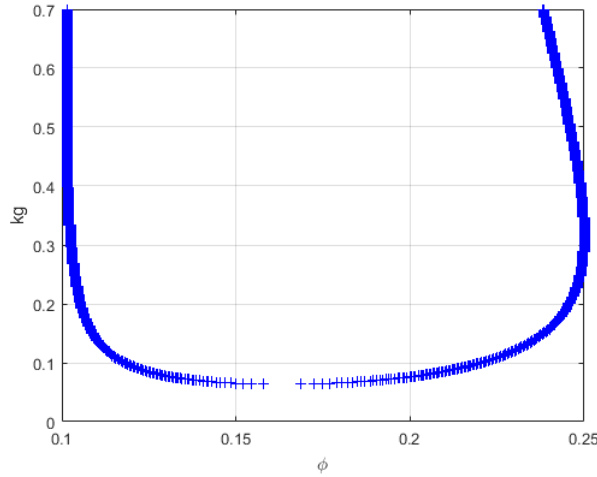


Figura 3.25: Bifurcación de Hopf en dos parámetro (ϕ, k_g)

Numericamente se ve que un aumento en k_g (figura 3.25) rápidamente separa las bifurcaciones de Hopf, lo cual significa que la aplicación de anti inflamatorios superiores a $k_g = 0.0635$ (para este patógeno) puede conllevar al sistema a presentar oscilaciones (soluciones periódicas) en las simulaciones en al menos una de sus variables.

Finalmente, se agregan bifurcaciones en dos parámetros para (ϕ, k_n) y (ϕ, v) respectivamente, para darnos cuenta que tiene el mismo comportamiento que el segundo modelo

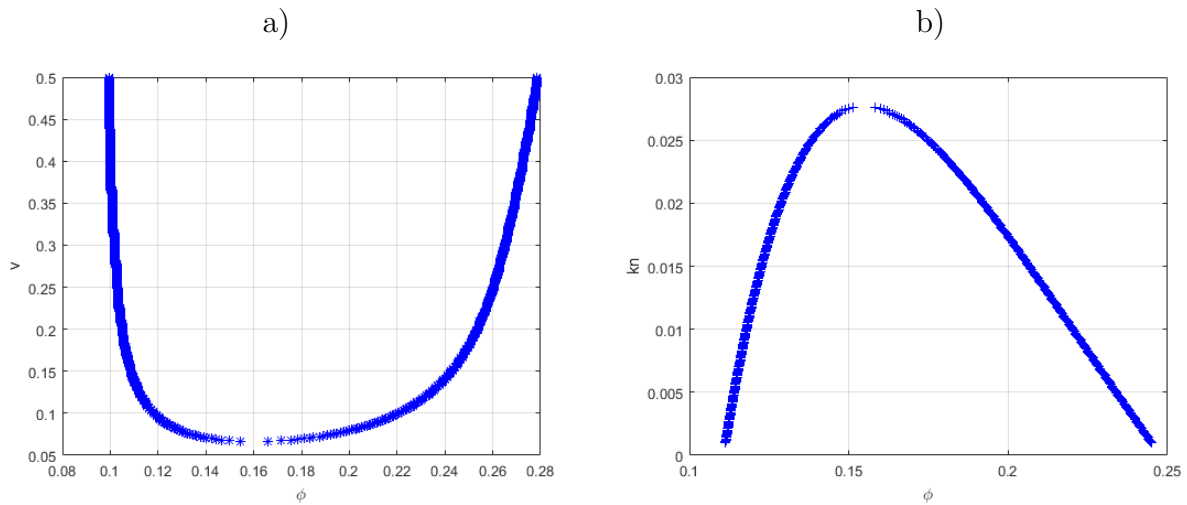


Figura 3.23: Diagramas de bifurcación de Hopf en dos parámetros.
 a) (ϕ, v) , b) (ϕ, k_n)

3.4. Conclusiones del tercer modelo

Este modelo que incluye un anti inflamatorio de manera natural, presenta similitudes en cuanto forma en las bifurcaciones de los parámetros que comparte con los dos primeros modelos. Enumeraremos aquellas conclusiones que difieren de los dos primeros modelos

1. Aumentar la tasa en la que aparece el anti inflamatorio puede ayudar a la recuperación de la inflamación, pero limita la eliminación de patógeno.

2. Este modelo es más lento para matar patógeno, sin embargo puede eliminar patógeno que el segundo modelo no.
3. Cambios en la tasa de anti inflamatorios no cambia de manera significativa la bifurcación de Hopf en ausencia de patógeno, al igual que las soluciones periódicas.
4. En presencia de patógeno, el aumento en la tasa de anti inflamatorios crea un par de bifurcaciones de Hopf y consecuentemente una rama entre ambos puntos de soluciones periódicas estables. Es decir, si el sistema no puede eliminar al patógeno, entonces el aumento del anti inflamatorios podría crear una situación crónica oscilante.

Conclusiones

Hemos estudiado tres modelos en los cuales el sucesor es más realista que su predecesor, y se puede evidenciar que al pasar de un modelo a otro este no cambia su estructura fundamental.

No siempre es posible eliminar al patógeno, de hecho en los modelos 1 y 2 se dan condiciones suficientes para que el patógeno no muera nunca. Además la muerte del patógeno no asegura que el cuerpo controle el problema de la inflamación. Sin embargo existen intervalos de parámetros en donde se esperaría ver recuperación.

La capacidad de los macrófagos para fagocitar neutrófilos muertos es parte fundamental en la recuperación, pues el proceso de fagocitar ayuda a controlar o quitar la inflamación, pero por otro lado esto puede representar una debilidad en el proceso de eliminación de patógenos.

Los neutrófilos tienen dos estrategias para combatir con los agentes invasores del sistema inmune, una es fagocitando y la otra es liberando contenido tóxico, aunque es este trabajo la segunda estrategia fue pensada como productor de mediadores quimiotácticos; esta liberación de toxicidad ayuda a eliminar patógeno y a reducir las soluciones periódicas en presencia y ausencia de patógeno, pero lamentablemente esta toxicidad extra podría no permitir la recuperación en el problema de la inflamación.

Los parámetros involucrados en los sistemas de ecuaciones tienen efectos en la resolución que pueden ser positivos o negativos, pues los resultados dependen del valor de los demás parámetros, por lo cual no se puede dar una receta explícita de cómo deben de manejarse los parámetros, sólo se puede decir mediante diagramas de bifurcación cómo reacciona el sistema.

El anti-inflamatorio presente únicamente en el tercer modelo tiene la capacidad de controlar la inflamación, pero a su vez puede perjudicar la capacidad de combatir el agente patógeno. En ausencia de patógeno básicamente no modifica la única bifurcación de Hopf, además no cambia de manera notable las soluciones periódicas asociadas a dicha bifurcación. Pero en presencia del patógeno la situación cambia radicalmente, pues separa el punto de bifurcación de Hopf en dos y aumenta la rama de soluciones periódicas.

Los modelos estudiados aún pueden ser extendidos de manera natural, es decir, tomar en cuenta propiedades biológicas que no han sido tomadas en consideración. Se enumeran posibles trabajos que se pueden llevar a futuro:

1. Considerar el efecto Allee para patógenos que exhiben dicho comportamiento. Así de cómo el aislamiento entre bacterias puede influir en su reproducción.
2. Generalizar la ecuación diferencial que modela el crecimiento y erradicación del patógeno en el entorno sistema inmune.
3. Escribir las ecuaciones diferenciales usando reacción-difusión de células, sumado a que las células se mueven en respuesta del gradiente de concentración del mediador.
4. Estudiar el mecanismo que activa a las células del sistema inmune cuando se presenta un patógeno.

5. Proponer modelos para patógenos con tasa de detectabilidad no constante.
6. Considerar que la toxicidad que liberan los neutrófilos activos y los que estallan colaboran directamente a la eliminación de patógeno.

Anexos

Conceptos Básicos de Matemática

Definición: Sea $x' = Ax$ con $A \in \mathbb{M}(n)$, y $\lambda_j = \alpha_j + i\beta_j$ para $j = 1, 2, \dots, n$ los valores propios de A . Sea $w_j = u_j + v_j$ los vectores propios correspondientes a los valores propios λ . Se definen los subespacios estable, inestable y centro respectivamente por

$$E^s = \text{span}\{u_j, v_j : \alpha_j < 0\}$$

$$E^u = \text{span}\{u_j, v_j : \alpha_j > 0\}$$

$$E^c = \text{span}\{u_j, v_j : \alpha_j = 0\}$$

Definición: Una n -variedad diferencial Υ es un espacio conexo con un cubrimiento por abiertos, es decir, $\Upsilon = \bigcup_{\eta} U_{\eta}$ tal que

1. Para cada η , U_{η} es homeomorfo a la bola unitaria abierta $B = \{x \in \mathbb{R}^n : \|x\| < 1\}$.
2. Si $U_{\eta} \cap U_{\theta} \neq \emptyset$ y $h_{\eta} : U_{\eta} \rightarrow B, h_{\theta} : U_{\theta} \rightarrow B$ son los homeomorfismos, entonces $h_{\eta}(U_{\eta} \cap U_{\theta})$ y $h_{\theta}(U_{\eta} \cap U_{\theta})$ son subconjuntos de \mathbb{R}^n y el mapeo

$$h = h_{\eta} \circ h_{\theta}^{-1} : h_{\theta}(U_{\eta} \cap U_{\theta}) \rightarrow h_{\eta}(U_{\eta} \cap U_{\theta})$$

es diferenciable, y para todo $x \in h_{\theta}(U_{\eta} \cap U_{\theta})$ se tiene que $\det J(h(x)) \neq 0$

Teorema: Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n tal que $0 \in E$, sea $f \in C^1(E)$, y sea ψ_t el flujo del sistema $x' = f(x)$. Supongámonos que $f(0) = 0$ y que $D(f(0))$ tiene k valores propios con parte real negativa y $n - k$ valores propios con parte real positiva. Entonces existe una k -variedad diferencial S tangente al subespacio estable E^s del sistema $x' = D(f(0))$ en cero tal que para todo $t \geq 0$ $\psi_t(S) \subset S$ y para todo $x_0 \in S$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \psi_t(x_0) = 0$$

Además existe una $n - k$ -variedad diferencial U tangente al subespacio inestable E^u de $x' = J(f(0))$ en cero tal que para todo $t \geq 0$ $\psi_t(U) \subset U$ y para todo $x_0 \in U$

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} \psi_t(x_0) = 0$$

Teorema: Bajo las hipótesis del teorema anterior, siendo S, U los subespacios estable e inestables respectivamente, del sistema $x' = f(x)$ en el origen. Denotemos λ_i los valores propios de $D(f(0))$. Si

$$\text{real}(\lambda_j) < -\alpha < 0 < \beta < \text{real}(\lambda_m) \quad \text{para } j = 1, \dots, k, m = k + 1, \dots, n$$

Entonces dado $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que si $x_0 \in B_\delta(0) \cap S$ entonces

$$|\psi_t(x_0)| \leq \epsilon e^{-\alpha t} \quad \forall t \geq 0$$

Si $x_0 \in B_\delta(0) \cap U$ entonces

$$|\psi_t(x_0)| \leq \epsilon e^{\beta t} \quad \forall t \leq 0$$

Teorema: Si x_0 es un punto de equilibrio no hiperbólico de $x' = f(x)$ y $\text{real}(\lambda_j) < -\alpha < 0$ para todos los valores propios λ_j de $D(f(x_0))$, entonces dado $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que para todo $x \in B_\delta(x_0)$ el flujo ψ_t de $x' = f(x)$ satisface que

$$\|\psi_t(x) - x_0\| \leq \epsilon e^{-\alpha t} \quad \forall t \geq 0$$

Definición: Un punto $\rho \in E$ es un ω -límite de la trayectoria $\psi(\cdot, x)$ (del sistema $x' = f(x)$) si existe una sucesión $t_n \rightarrow +\infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \psi(t_n, x) = \rho$$

Similarmente si existe se dice que $q \in E$ es un α -límite si existe una sucesión $t_n \rightarrow -\infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \psi(t_n, x) = q$$

Teorema :(Chillingworth).Sea Ω un compacto en \mathbb{R}^n y $F \in C^1(\Omega)$. Entonces para $x_0 \in \Omega$ el problema de valor inicial

$$\begin{aligned} x' &= F(x) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned}$$

tiene una única solución $\psi_t(x_0)$ para todo $t \in \mathbb{R}$.

Definición: Sea $f \in C^1(E)$ con E un abierto en \mathbb{R}^n , se define la C^1 norma de f cómo

$$\|f\|_1 = \sup_{x \in E} |f(x)| + \sup_{x \in E} \|Df(x)\|$$

Teorema: $\Omega_f^{C^1}(E) := \{f \in C^1(E) : \|f\|_1 < \infty\}$ es un espacio de Banach.

Definición: Sea E un abierto de \mathbb{R}^n . $f \in C^1(E)$ es estructuralmente estable si existe $\epsilon > 0$ tal que para todo $g \in C^1(E)$ con

$$\|f - g\|_1 < \epsilon$$

f y g son topologicamente equivalentes en E .

Teorema: Sea $f \in C^1(E)$ con E un abierto de \mathbb{R}^n que contiene un punto de equilibrio hiperbólico x_0 de $x' = f(x)$. Entonces para cada $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que para todo $g \in C^1(E)$ con

$$\|f - g\|_1 < \delta$$

existe $y_0 \in B_\epsilon(x_0)$ tal que y_0 es un punto de equilibrio hiperbólico para $x' = g(x)$. Además $D(f(x_0))$ y $D(g(x_0))$ tienen el mismo número de valores propios con parte real positiva(negativa).

Teorema: Sea $f \in C^1(E)$ con E un abierto de \mathbb{R}^n que contiene una órbita periódica Γ_f hiperbólica $x' = f(x)$. Entonces para cada $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que para todo $g \in C^1(E)$ con

$$\|f - g\|_1 < \delta$$

existe una órbita periódica hiperbólica Γ_g para $x' = g(x)$ contenida en un ϵ vecindario de Γ_f .

Definición: Consideremos el sistema

$$x' = f(x, \mu)$$

con $f \in C^1(E)$ y $\mu \in \mathbb{R}$ un parámetro. Un valor μ_0 es llamado un valor de bifurcación si $f(x, \mu_0)$ no es estructuralmente estable.

Teorema: Sea $\Pi(x)$ un polinomio con coeficientes reales, entonces si $\rho \in \mathbb{C}$ es solución de $\Pi(x) = 0$ entonces $\bar{\rho}$ es también solución.

Definición: Se define la trayectoria positiva de $x_0 \in E$ por

$$\Gamma^+(x_0) = \{x \in E : x = \psi(t, x_0), t \geq 0\}$$

Definición: Una solución periódica Γ es estable si dado $\epsilon > 0$ existe un vecindario U de Γ tal que para todo $x \in U$ se sigue que $\|\Gamma - \Gamma^+(x)\| < \epsilon$

Además una solución periódica Γ se dice que es inestable si no es estable.

Definición: Una solución periódica Γ es asintóticamente estable si dado $\epsilon > 0$ existe un vecindario U de Γ tal que para todo $x \in U$ se sigue que $\lim_{t \rightarrow +\infty} \|\Gamma - \phi(t, x)\| = 0$

Teorema: (Harman- Grobman) Sea $x' = f(x)$, $f \in C^1(E)$, E abierto de \mathbb{R}^n . Si todos los valores propios de $D(f(\zeta))$ tienen parte real no cero entonces existe un vecindario U_ζ y un homeomorfismo φ definido en U_ζ que mapeo flujos al flujo del sistema $x' = D(f(\zeta))x$. Además dicho homeomorfismo conserva la orientación de los flujos.

Teorema: (Bifurcación de Hopf) Sea $x' = f(x, \mu)$ con $x \in E$ un abierto de \mathbb{R}^n y $\mu \in \mathbb{R}$ un parámetro. Asumiendo que existe una familia analítica $x = x(\mu)$ de puntos de equilibrio, es decir, $f(x(\mu), \mu) = 0$. Supongamos que la matriz $D(f(x(\mu_0), \mu_0))$ tiene dos valores propios puramente imaginarios, digamos ib y $-ib$ y los demás valores propios tiene parte real distinta menor que cero. Si $a(\mu) + b(\mu)i$, $a(\mu) - b(\mu)i$ son continuación de los valores propios ib , $-ib$ y se satisface que $a'(\mu_0) \neq 0$ entonces se tiene:

Existen funciones continuas $\mu = \mu(\epsilon)$, $\tau = \tau(\epsilon)$ tal que $\mu(0) = \mu_0$, $\tau(0) = \frac{2\pi}{b}$, y existen soluciones periódicas no constantes $\phi_t(\epsilon)$ con período $\tau(\epsilon)$ que colapsan en $x(\mu_0)$ $\epsilon \rightarrow 0$.

Teorema: Sea E un abierto de \mathbb{R}^n y sea $f \in C^1(E)$. Supongase que $\psi_t(x_0)$ es una solución periódica de $x' = f(x)$ con período T

$$\Gamma = \{x \in \mathbb{R}^n : x = \psi_t(x_0), 0 \leq t \leq T\} \subset E$$

Sea Σ el hiperplano ortogonal a Γ en x_0 , es decir,

$$\Sigma = \{x \in \mathbb{R}^n : (x - x_0) \cdot f(x_0) = 0\}$$

Entonces existe $\delta > 0$ y una única función τ de clase C^1 para todo $x \in B_\delta(x_0)$ tal que $\tau(x_0) = T$ y

$$\psi_{\tau(x)}(x) \in \Sigma \quad \forall x \in B_\delta(x_0)$$

A la función definida por

$$\mathcal{P}(x) = \psi_{\tau(x)}(x)$$

es el mapeo de Poincaré de Γ en x_0 .

Bibliografía

- [1] Akgul C, Moulding DA, Edwards SW (2001) **Molecular control of neutrophil apoptosis.** FEBS Lett 487:318-322
- [2] Braun, M (1983). **Differential Equations and their Applications.** Editorial: Springer-Verlag.
- [3] García, R. R., & Estrada, J. G. M. (2013). **Evasión molecular de la activación del macrófago bovino por Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis.** Revista MVZ Córdoba, 18(3), 3897-3907.
- [4] Gordon S, Taylor PR (2005) **Monocyte and macrophage heterogeneity.** Immunology 5:953-964
- [5] J.E Marsden and M.McCracken (1976).**The Hopf Bifurcation and its Applications.** Editorial: Springer.
- [6] J Guckenheimer and P Holmes (1986). **Nonlinear Oscillations Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields.** Editorial: Springer.
- [7] J.D. Murray (2001). **Mathematical Biology I: An Introduction.** Editorial: Springer. Tercera edición.
- [8] J.L. Dunster, H.M. Byrne, J.R King (2014). **The Resolution of Inflammation: A Mathematical Model of Neutrophil and Macrophage Interactions.** Bull Math Biol (2014) 76: 1953-1980
- [9] Kumar R, Clermont G, Vodovotz Y, Chow C (2004) **The Dynamics of Acute Inflammation.** J Theor Biol 230:145-155
- [10] Lee A, Whyte MK, Haslett C (1993) **Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediadores.** J Leukoc Biol 54:283-288
- [11] Lawrence Perko (2000). **Differential Equation and Dinamical System.** Editorial: Springer. Tercera edición.
- [12] Porcheray F, Viaud S, Rimmaniol AC, Leone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, Dormont D, Gras G (2005) **Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation.** Clin Exp Immunol 142:481-489
- [13] Reynolds A, Rubin J, Clermont G, Day J, Vodovotz Y, Ermentrout G (2006) **A reduced mathematical model of the acute inflammatory response I. Derivation of model and analysis of anti-inflammation.** J Theor Biol 242:220?236

- [14] Richard L. Burden(1985). **Análisis Numérico**. Editorial: Grupo editorial Iberoamérica.
- [15] RossiA, SawatzkyD(2008) **The resolution of inflammation (Progress in inflammation research)**. Birkhauser Verlag AG, Basel
- [16] Steven H.Strogatz (2015). **Nonlinear Dynamic and Chaos**. Editorial: Westview press. Segunda edición.
- [17] Smith AM, McCullers JA, Adler FR (2011) **Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection**. J Theor Biol 276:106-116
- [18] SerhanCN(2007) **Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways**. Annu Rev Immunol 25:101-137
- [19] Stout RD, Jiang C, Matta B, Tietzel I, Watkins S, Suttles J (2005) **Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes inmicroenvironmental influences**. J Immunol 175:342?349
- [20] Su B, Zhou W, Dorman KS, Jones DE (2009) **Mathematical modelling of immune response in tissues**. Comput Math Methods Med 10:9-38
W
- [21] Waugh HV, Sherratt JA (2007) **Modeling the effects of treating diabetic wounds with engineered skin substitutes**. Wound Rep Reg 15:556-565