

11

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**MODELACION MATEMATICA DE LA  
RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE A  
TRANSPLANTES DE RIÑON**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**A C T U A R I O**

**P R E S E N T A :**  
**JOSE MANUEL BENITA BORDES**

**DIRECTOR DE TESIS:**  
**DRA. G. DE LOURDES ESTEVA PERALTA**

**2002**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**SECCION ESCOLAR**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

***A mis padres y amigos por su paciencia, comprensión y apoyo.***

***A mi directora de tesis, Dra. Lourdes Esteva, por lo mucho que me ha enseñado durante la realización de este trabajo.***

# Indice

<b>1</b>	<b>El Sistema Inmunológico y el Transplante de Riñón</b>	<b>2</b>
1.1	El Sistema Inmune . . . . .	2
1.1.1	Células T . . . . .	4
1.1.2	Células B . . . . .	6
1.2	El Complejo de Histocompatibilidad(HLA) . . . . .	8
1.3	El Transplante Clínico . . . . .	10
1.3.1	La Transfusión Sanguínea en los Transplantes de Riñón . . . . .	11
1.3.2	Rechazo del Injerto . . . . .	11
1.3.3	Terapéutica Inmunosupresora . . . . .	12
1.3.4	Pretratamiento para el donador . . . . .	13
<b>2</b>	<b>Un Modelo Citotóxico</b>	<b>15</b>
2.1	Construcción del Modelo . . . . .	15
2.2	Algunas Definiciones y Teoremas Matemáticos . . . . .	17
2.3	Análisis del modelo citotóxico . . . . .	22
2.4	Simulaciones numéricas del modelo citotóxico . . . . .	34
<b>3</b>	<b>Un Modelo Humoral</b>	<b>41</b>
3.1	Construcción del Modelo . . . . .	41
3.2	Análisis del Modelo Humoral . . . . .	44
3.3	Simulación Numérica del Modelo . . . . .	47
<b>4</b>	<b>Conclusión General</b>	<b>52</b>
<b>A</b>	<b>Apéndice</b>	<b>54</b>
	<b>Referencias</b>	<b>72</b>

# Capítulo 1

## El Sistema Inmunológico y el Transplante de Riñón

### 1.1 El Sistema Inmune

El sistema inmune es una compleja red de células y órganos especializados cuya función principal radica en la defensa del cuerpo contra ataques de "extraños" invasores. Es tan complejo como el cerebro o el sistema nervioso; una de sus principales características es que puede distinguir entre materia extraña invasora, que debe ser atacada, y materia que pertenece al cuerpo, que no debe ser atacada. El sistema inmune puede producir moléculas y células para contrarrestar el ataque de invasores. El éxito del sistema en defender al cuerpo radica en una elaborada y dinámica red de comunicaciones, millones y millones de células, organizadas en grupos y subgrupos, pasan la información hacia adelante y hacia atrás. Este método de reconocimiento provoca que el sistema inmune ataque tejidos transplantados que tienen diferentes antígenos<sup>1</sup> porque no tiene forma de distinguir entre invasores dañinos y benéficos.

Las células destinadas a convertirse en células inmunes son producidas en la médula espinal. Aquí se generan dos subgrupos de células inmunes, los

---

<sup>1</sup>Antígeno(s): Sustancia que puede inducir una respuesta inmunitaria localizable cuando es introducida en un animal. Los antígenos de transplante son aquellos que se manifiestan sobre la superficie de virtualmente cualquier célula y que induce el rechazo de tejidos transplantados de un individuo a otro genéticamente diferente.

linfocitos y los fagocitos o células blancas.

En un adulto pueden encontrarse cerca de  $10^{12}$  linfocitos y aproximadamente un 2% de estas células se encuentran en la sangre, el resto se encuentra en los órganos del sistema inmune como el Timo, el tejido linfático, la médula, etc[5]. Las dos clases principales de linfocitos son las células B, que completan su crecimiento y maduración en la médula, y las células T, que migran al Timo donde se multiplican y maduran capaces entonces de producir una respuesta inmunológica, en éste aprenden a distinguir entre células invasoras y no invasoras, las células T que reaccionarán contra las éstas últimas, pertenecientes al cuerpo, son eliminadas. En la Figura 1.1 se muestra la interacción de una célula T activando una célula B para destruir a una bacteria.

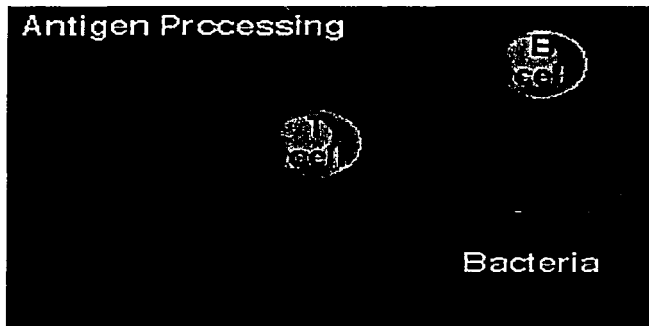


Figura 1.1 - El Macrófago digiere a la bacteria mostrando los péptidos que reconoce la célula T activando así a la célula B que genera los anticuerpos específicos.

Todos los componentes inmunológicos (citocinas, quencinas, factores de crecimiento, interferones) tienen un rango muy amplio de efectos biológicos[8] ya que tienen influencia en el comportamiento de muchas células y pueden actuar tanto como estimuladores ó como inhibidores dependiendo de las circunstancias en que se encuentren. Aunque dicho sistema tiene espacio para almacenar suficientes células que sean equivalentes a los millones de posibles invasores, sólo almacena pocas células de cada especificidad. Cuando un antígeno aparece, las pocas células especializadas son estimuladas y se multiplican para crear un ejército entero. Después, mecanismos supresores evitan que éste ejército crezca demasiado, como un cáncer.

### 1.1.1 Células T

Las células T son generadas en el Timo; los inmunólogos subdividen a éstas en 2 grupos: las CD8 positivas, llamadas "killer cells" o células asesinas y, las CD4 positivas, llamadas "helper cells" o células de ayuda. Los símbolos CD4 y CD8 se refieren a algunas proteínas en la superficie de éstas, llamadas receptores.

Como se mencionó anteriormente, para que el sistema inmune pueda combatir a los antígenos invasores tiene que ser capaz de distinguir entre la materia perteneciente al cuerpo y la que no. Las células T son las responsables de hacer esta distinción.

Cada célula del cuerpo tiene un complejo mecanismo por medio del cual expone parte de las proteínas que contiene en la superficie de la misma, a estas partes se les conoce como péptidos. Es aquí donde interviene el llamado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del cual se hablará más adelante, ya que los péptidos están relacionados con el MHC-I (tipo I). Las células CD8, llevan en su superficie una proteína llamada receptora designada a acoplarse con el complejo de péptidos-MHC. Este acoplamiento se realizará sí y sólo sí la célula con el complejo de péptidos-MHC pertenece al cuerpo.

Durante la generación de células CD8 en el Timo existen dos procesos de selección de éstas. La negativa, la cual consiste en permitir solamente la entrada en la sangre a aquellas células asesinas CD8 que no se relacionaron con las moléculas MHC en asociación con péptidos pertenecientes al cuerpo. Este tipo de selección se basa en la hipótesis de que todos los péptidos presentados

en el Timo son péptidos pertenecientes al cuerpo y por tanto cualquier célula T que reaccione contra algún complejo de péptidos-MHC de estos, es eliminada. La selección positiva, en la cual, la célula T es generada en el Timo a partir de un complicado mecanismo genético consistente en combinar muchas partes de la célula T receptora para producir una amplia variedad de diferentes moléculas de células T receptoras. En el Timo sobrevivirán solamente aquellas células T que tienen alguna capacidad de acoplarse con las moléculas MHC existentes y aquellas que no puedan acoplarse serán eliminadas. Los anticuerpos son generados de forma similar a este tipo de selección. Es importante hacer notar que si un virus lograra infectar al Timo durante la generación de células T, el sistema inmune podría entonces considerar a los péptidos de las células virales como pertenecientes al cuerpo y por tanto no atacarlo. En la Figura 1.2 se puede observar como una célula T ataca y destruye a aquellas células no pertenecientes al cuerpo, sin importar el tamaño que éstas puedan tener.



Figura 1.2 - Célula T (flecha) atacando y matando a un virus de influenza.

La selección positiva y la negativa trabajan en conjunto dando como resultado una población de células T capaces de acoplarse con las moléculas MHC correctas de una persona sin causar respuesta inmune a los péptidos pertenecientes a su cuerpo.

Si una célula CD8 con la proteína receptora correcta se encuentra con un antígeno o célula infectada por un virus, se acoplará con su complejo de péptidos-MHC. Entonces se activa y comienza a producir químicos que



matan dicha célula infectada. Después de haber eliminado a dicha célula, la célula CD8 permanece activada en busca de otras células infectadas a su alrededor. Incluso puede que esta célula se divida dando lugar a dos nuevas células hijas con la misma especificidad listas a matar a otros antígenos.

Las células de ayuda o CD4 no matan por si mismas a los antígenos o células infectadas. Estas ayudan tanto a las células B como a las CD8 a llevar a cabo una respuesta inmune efectiva. Las células CD4 tienen una proteína receptora similar a la de las células CD8 a diferencia de ésta, las células helpers reconocen péptidos asociados con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II). Estas moléculas se encuentran en la superficie de ciertas células específicas como las células B y los macrófagos.

Una vez que las células CD4 se han encontrado con péptidos extraños o ajenos, como se mencionó, envían una señal de activación a distintos componentes del sistema inmune, algunos específicos como las células asesinas CD8 y las células B, y otros no tan específicos como los macrófagos.

Es importante notar que la distinción entre material perteneciente y no perteneciente al cuerpo, nunca es absolutamente perfecto. Un sistema inmune altamente activado puede reaccionar contra células no infectadas pertenecientes al cuerpo y causar una inflamación dañina para el individuo [5] y [10].

### 1.1.2 Células B

Como ya se mencionó, las células B son producidas en la médula espinal y en su superficie se encuentran anticuerpos extremadamente diversos debido a un ingenioso mecanismo genético. Teóricamente para cada molécula que entre al cuerpo existe un antígeno específico para contrarrestarla. Cuando un antígeno entra al cuerpo, éste se encuentra con las células B, la mayoría de las cuales no cargan con los anticuerpos receptores específicos a este antígeno, pero algunos de éstos cuentan con proteínas similares a algunas de las del antígeno. Las células B que cuentan con esta especificidad reciben una señal de activación lo que hace que éstas se dividan y multipliquen aumentando así la cantidad de células B con dicha especificidad. A éste proceso se le conoce como "selección clonal" ya que la célula B que mejor se ajuste al antígeno es la que se multiplica[8].

Durante esta multiplicación de células B se introducen ciertas variaciones

a los anticuerpos, algunos de los cuales tendrán una mejor especificidad al antígeno. Las células B que producen estos anticuerpos mejorados recibirán una fuerte señal de activación y se multiplicarán a una mayor tasa, este proceso se continúa hasta que después de un tiempo la respuesta de las células B tendrá anticuerpos específicos para atacar a los antígenos invasores. A este proceso se le conoce como la respuesta humoral del sistema inmune. En la Figura 1.3 se muestra el proceso de activación de una célula B por una célula T helper para la formación de los anticuerpos.

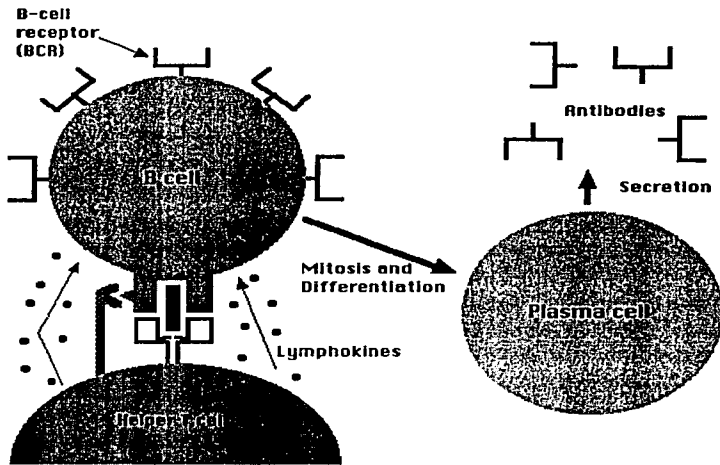


Figura 1.3 - Proceso de activación de una célula B y generación de las células plasmáticas que secretarán a los anticuerpos específicos.

Las células B dejarán los anticuerpos específicos en la sangre, los cuales marcarán a los antígenos como agentes extraños o invasores para ser eliminados. Las células del sistema inmune llamadas macrófagos tienen como tarea digerir las estructuras extrañas adheridas a los anticuerpos[10]. En la Figura 1.4 se muestra un macrófago humano ingiriendo bacterias extrañas al cuerpo.

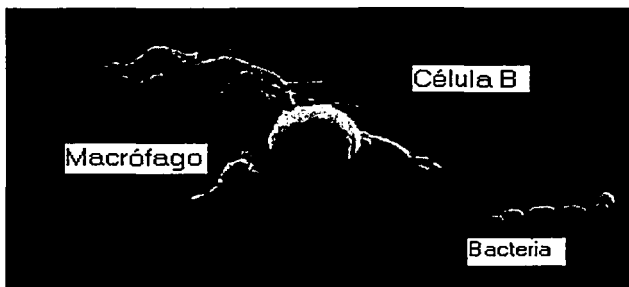


Figura 1.4 - Macrófago humano ingiriendo una bacteria de *streptococcus pyogenes*.

## 1.2 El Complejo de Histocompatibilidad(HLA)

El complejo de histocompatibilidad es un conjunto de genes<sup>2</sup> que contienen la información codificada genéticamente para formar proteínas cuya función principal es ser receptores para el reconocimiento específico de antígenos. Existen 5 locus<sup>3</sup> genéticos que forman el complejo, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D y HLA-DR. Este último se encuentra relacionado con el HLA-D. En cada uno de los locus pueden encontrarse una de varias formas alternativas o alelos de un gen.

Con base en su distribución tisular y en su estructura, los antígenos se dividen en: Antígenos de clase I o típicos de histocompatibilidad, incluyen a los antígenos HLA-A, -B y -C y se encuentran en prácticamente todas las células humanas (ver Cuadro 1). Son reconocidos por el huésped durante el rechazo del injerto tisular; antígenos de clase II o de las células B, incluyen a los antígenos HLA-D, -DR, MB, MT, Te y SB. Se encuentran principalmente en las células inmunocompetentes, macrófagos, linfocitos, linfocitos T, linfocitos B (ver cuadro 1). Se cree que los antígenos HLA-D son los

<sup>2</sup>Gen: La unidad básica de la herencia. Son estructuras ultramicroscópicas capaces bajo ciertas circunstancias de dar forma a un nuevo cambio o carácter en el individuo. A dicho cambio se le llama mutación.

<sup>3</sup>Locus: Lugar físico de un gen sobre un cromosoma.

principales responsables en la reacción injerto-contra-huésped; antígenos de clase III, incluyen a los componentes BF, C2 y C4 del complemento.

La tipificación de los antígenos HLA se emplea, en particular, para determinar la compatibilidad HLA antes de realizar un transplante. Los resultados obtenidos de transplantes de donadores vivos idénticos con el receptor en uno o ambos haplotipos son mejores que los obtenidos de transplantes de donadores muertos no idénticos[2].

**Cuadro 1 - Comparación de antígenos de clase I y II**

	<b>Clase I</b>	<b>Clase II</b>
<b>Antígenos incluidos</b>	HLA -A, -B, -C	HLA -D, -DR; MB, MT, Te; SB.
<b>Distribución tisular</b>	Amplia - Virtualmente en todas las células	Restringida a células inmunocompetentes particularmente células B y macrófagos.
<b>Funciones</b>	Blanco de CML <sup>4</sup> reconocida durante el rechazo de injertos	MRL <sup>5</sup> , PLT <sup>6</sup> ; Antígenos D/DR importantes para la presentación del antígeno.

<sup>4</sup>CML - Transformación blástica in vitro (aparición de linfoblastos y de mitosis) de linfocitos en presencia de linfocitos alogénicos (genéticamente diferentes). Se distinguen las MLR bilaterales en las cuales las dos poblaciones linfocitarias reaccionan una contra la otra, y las reacciones unilaterales en las cuales en una de las dos poblaciones (la población "estimulante") se inactiva la síntesis de ADN por irradiación o tratamiento con mitomicina.

<sup>5</sup>MRL - Respuesta de linfocitos mixtos

<sup>6</sup>PLT - Tipificación de linfocitos preparados, es una variación de la MRL en la cual las células son preparadas mediante estimulación alogénica (genéticamente diferente) y expuesta de nuevo a células estimulantes recientes.

### 1.3 El Transplante Clínico

Los procesos inmunológicos son los responsables del rechazo de los injertos de tejido (aloinjertos), aunque en algunos casos se ha logrado evitar dicho rechazo mediante tratamientos drásticos de inmunosupresores.

En el transplante renal, la hemodiálisis crónica<sup>7</sup> ofrece una supervivencia prolongada a los individuos con enfermedad renal terminal, aunque esta técnica es inconveniente y consume mucho tiempo. La terapéutica de la diálisis<sup>8</sup> no rehabilita plenamente, en tanto que los receptores que han logrado aceptar los aloinjertos de riñón, a menudo logran una rehabilitación notable.

La creciente frecuencia de enfermedad cardiaca y cerebrovascular, padecimientos pulmonares y cáncer puede excluir a algunos individuos ancianos como candidatos al transplante renal. Otros individuos que suelen excluirse son aquellos que tienen antecedentes recientes de cáncer y aquéllos con infección crónica que puede reactivarse por el tratamiento con corticosteroides[2].

Es muy importante la compatibilidad de los antígenos ABH, de los eritrocitos entre donador y receptor, ya que estos antígenos se encuentran en todos los tejidos. Por lo que, los anticuerpos anti-A y anti-B preformados naturalmente constituyen un factor importante para la aceptación del injerto.

Al parecer la compatibilidad de los antígenos del locus HLA-DR es más importante que la de los demás antígenos, ya que aumenta hasta un 15% la supervivencia del injerto cuando existe esta compatibilidad[2]. Esto puede deberse a la capacidad que tienen los antígenos de los loci HLA-D/DR para estimular a los linfocitos T cooperadores, los cuales, estimulados por las incompatibilidades HLA-D/DR generan rutas citodestructivas, tanto celulares o citotóxicas como humorales.

---

<sup>7</sup>Hemodiálisis: Método que permite el funcionamiento de los riñones al circular sangre a través de tubos hechos de membranas semipermeables.

<sup>8</sup>Diálisis: Proceso de difusión de la sangre a través de membranas semipermeables para remover materiales tóxicos y mantener el flujo normal.

### 1.3.1 La Transfusión Sanguínea en los Transplantes de Riñón

Con base en estudios clínicos se ha logrado ver que el uso de sangre específica del donador en tres ocasiones diferentes antes del transplante resulta en una supervivencia superior del injerto. La utilidad de las transfusiones sanguíneas en el transplante de riñón se clasifica en dos: la primera, al exponer al receptor a un gran número de antígenos HLA, éste selecciona aquellos con los que puede haber histocompatibilidad; la segunda, al exponer al receptor a un gran número de antígenos HLA puede no inducir una respuesta específica al antígeno[2].

### 1.3.2 Rechazo del Injerto

**Rechazo Hiperagudo** Se llama rechazo hiperagudo a aquel en que los receptores rechazan rápidamente al injerto. Cerca del 80% de los enfermos que tienen anticuerpos citotóxicos preformados contra los linfocitos T del donador, rechazan inmediatamente después del transplante [2]. Algunos de los rechazos hiperagudos se deben a la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos endoteliales<sup>9</sup> no HLA. En este tipo de rechazo no funciona la terapéutica inmunosupresora.

**Rechazo Agudo** El Rechazo Agudo es aquel que se da entre los 7 y 21 días después del transplante, sus principales síntomas son fiebre, escalofríos é inflamación del injerto. Tanto la inmunidad humoral como la inmunidad citotóxica intervienen en éste tipo de rechazo [2]. El grado de actividad citotóxica está en función de la intensidad del rechazo celular.

El daño al injerto ocasionado por células se debe a los efectos combinados de las células citotóxicas y de formas de inmunidad semejantes a las reacciones de hipersensibilidad. La inmunoterapia con corticosteroides puede detener el rechazo e incluso para dosis elevadas revertirlo.

---

<sup>9</sup>Antígenos endoteliales: Antígenos que se encuentran en la superficie de los vasos sanguíneos.

**Rechazo Crónico** Se considera rechazo crónico cuando el funcionamiento del riñon disminuye sin ningún síntoma de rechazo, ya sea meses o años después del trasplante renal. En esta forma de rechazo la inmunidad humoral es la más importante [7]. Es resistente a la terapéutica inmunosupresora tradicional por lo que se utilizan corticosteroides para su tratamiento.

**Pruebas Inmunológicas para Identificar el Rechazo** El diagnóstico se basa en la aparición de signos, síntomas ó índices bioquímicos alterados que sugieren una reducción en la función renal. El seguimiento inmunológico que se le dá al receptor después del trasplante consiste en dos tipos de análisis:

- 1) Los que miden la activación inmunológica específica del huésped.
- 2) Los que miden la activación inmunológica inespecífica del huésped.

Los anticuerpos antidonador están presentes antes de los episodios de rechazo. La persistencia de estos anticuerpos después del tratamiento inmunológico destinado a detener el tipo de rechazo del injerto que se esté presentando, es un signo de pronóstico pésimo, aun cuando se observe una mejora en la función del injerto después de la terapéutica[2].

Otras pruebas útiles que no valoran directamente la respuesta antidonador son, la medición del índice espontáneo de síntesis de ADN, debido a que un aumento importante en la síntesis de ADN se asocia con rechazo ó infección; y cuando la proporción normal de 2:1 de células T cooperadoras a células T supresoras se mantiene a pesar de la terapéutica inmunosupresora, entonces existe alta probabilidad de rechazo.

### **1.3.3 Terapéutica Inmunosupresora**

Debido a las diferencias de histocompatibilidad existentes entre el donador y el receptor, la respuesta inmunitaria es modificada por medio de los llamados inmunosupresores, de forma que el injerto aumente su probabilidad de ser aceptado. La Terapéutica Inmunosupresora se utiliza tanto antes como después del trasplante renal, de forma que se prepare al receptor inhibiendo su respuesta inmunitaria antes de hacer el trasplante renal y después de llevarse éste a cabo se puede mantener inhibiendo la respuesta inmunitaria. Los agentes inmunosupresores que se utilizan comúnmente en el trasplante

renal son la Azatioprina, Corticosteroides, Globulina Antilinfocítica(ALG) y Globulina Antitimocítica(ATG)[2].

**Azatioprina** La Azatioprina ha sido el principal agente en el tratamiento antirechazo para el trasplante renal. El principal efecto de la azatioprina es prevenir el rechazo, pero no aborta el rechazo ya activo, por lo que es un inmunosupresor para el pre-trasplante. Requiere aproximadamente 48 horas de tratamiento previo. Es posible que el aumento en la frecuencia de cáncer que se observa en los receptores de trasplantes se deba a un efecto tóxico de este agente.

**Corticosteroides** Los corticosteroides son auxiliares importantes en el tratamiento inmunosupresor, disminuyen la aloinmunidad<sup>10</sup> mediada por células. Los corticosteroides, invierten los episodios de rechazo. El efecto de los corticosteroides sobre la inmunidad humoral es menos profundo. Los efectos colaterales de los corticosteroides, en particular la alteración para que sanen las heridas y la predisposición a una infección, implican la reducción de la dosis tan pronto como sea posible.

### 1.3.4 Pretratamiento para el donador

Basándose en aloinjertos de ratas, Elkins y Guttman, lograron determinar que el rechazo de injertos renales se debía a la presencia de leucocitos presentes en el injerto y que pasaban al huésped, ocasionando así el rechazo del injerto. Posteriormente se encontró que la supervivencia del injerto era mayor si el tejido del donador era compatible con el del huésped[8]. Los siguientes son agentes que se utilizan en la presensibilización del tejido en el donador.

**Ciclosporina A** La Ciclosporina A actúa directamente sobre las células T cooperadoras y reduce su capacidad para elaborar el factor de crecimiento para la célula T. Suprime eficazmente los episodios clínicos de rechazo en los seres humanos. Como en el caso de la Azatioprina, la Ciclosporina A

---

<sup>10</sup>Aloinmunidad: Condiciones bajo las cuales los anticuerpos atacan a los tejidos del mismo cuerpo.



se emplea en la terapéutica de mantenimiento de la inmunosupresión más que como agente para contrarrestar el rechazo agudo. Este agente aún se encuentra en observación.

**Prostaglandinas** Las prostaglandinas inhiben la capacidad de los linfocitos T citotóxicos para lisar las células blanco, por tanto prolongan la supervivencia de los aloinjertos, su potencial es limitado debido a su vida media biológica corta. Normalmente se utilizan derivados de las prostaglandinas con vidas biológicas más largas.

**Interrupción de la Inmunoterapia** Actualmente no se ha podido determinar en que momento es óptimo interrumpir el tratamiento inmunosupresor. En algunos pacientes la interrupción de los inmunosupresores no ha afectado el funcionamiento del riñón e incluso en algunos casos, ha mejorado su funcionamiento, aunque no se sabe con exactitud durante cuanto tiempo pueda darse esta mejora.

## Capítulo 2

# Un Modelo Citotóxico

En este capítulo construiremos y analizaremos un modelo matemático que representa una simple aproximación para describir la reacción citotóxica<sup>1</sup> del sistema inmune.

### 2.1 Construcción del Modelo

Para poder llevarlo a cabo, necesitamos hacer distintas suposiciones que se irán mencionando a lo largo del capítulo.

Suponemos primeramente que el organismo es capaz de producir una respuesta inmunológica inmediata.

En este modelo las células del riñón serán los antígenos, debido a que la presencia de éstas provoca que el sistema inmune se active tratando de destruirlas; consideramos por tanto a las células del riñón como si fuesen células virales para el organismo y se denotarán por  $R$ . Análogamente a las células provenientes del sistema inmune se les denotará por  $T_c$ , que representan a los linfocitos  $T$  *killers* de la respuesta inmunológica.

En el momento del trasplante el riñón contiene un cierto número de células iniciales, debido a que éste es un órgano sano removido de un organismo vivo. Denotaremos por  $\Lambda_r \geq 0$  la tasa a la cual se renuevan las células

---

<sup>1</sup>Los linfocitos T "helpers"  $T_h$ , estimulados por las incompatibilidades HLA-D, proliferan (respuesta de mezcla de linfocitos-MLR) y producen señales de amplificación que desencadenan el desarrollo de linfocitos citotóxicos a partir de células precursoras  $T_c$  y también desencadenan la producción de anticuerpos provenientes de las células B.

del riñón por unidad de tiempo.

Cada una de las células del riñón tiene una vida biológica propia, es decir, tiene una mortalidad natural per cápita  $\mu_r$ , con  $\mu_r > 0$ .

El Sistema Inmune reconoce al riñón como un órgano externo y prepara su respuesta; a éste tiempo de preparación de la respuesta inmunológica lo denotaremos por  $\tau$ . El cambio en  $R$  depende de la probabilidad de encuentro de las células  $T_c$  y las células  $R$ . A ésta probabilidad la denotamos por  $\gamma$ . Suponemos también que al ocurrir dicho encuentro las células del sistema inmune neutralizan a las células del riñón, es decir, las células  $R$  mueren.

Usando las hipótesis anteriores obtenemos la ecuación que describe el cambio de la población de células del riñón:

$$\frac{dR}{dt} = \Lambda_r - \mu_r R - \gamma R T_c(t - \tau) \quad (2.1)$$

A éste tipo de ecuaciones se les conoce como ecuaciones con un retardo  $\tau$ , y debido a la dificultad para resolver estos sistemas supondremos que  $\tau = 0$ , lo que en términos biológicos significa que la respuesta del sistema inmune es inmediata, es decir, es transmisible a velocidad infinita.

Para completar el modelo nos falta describir el cambio de la reacción citotóxica del sistema inmune. Como ya mencionamos esta reacción es inmediata y se produce en el momento en que se reconoce a un órgano extraño al organismo.

Supondremos que la formación de células  $T_c$  se estimula a partir de los encuentros con las células del riñón, con constante de proporcionalidad  $k$ .

Una vez que el antígeno es neutralizado, las células  $T_c$  son inhibidas o suprimidas por el mismo organismo para evitar una sobrepoblación de dichas células. Denotaremos por  $\mu$  la tasa a la cual las células  $T_c$  son suprimidas.

El cambio en el sistema inmune solo depende de los supuestos anteriores por lo que a partir de estas hipótesis obtenemos la ecuación que modela el cambio de la población de células  $T_c$ .

$$\frac{dT_c}{dt} = k R T_c - \mu T_c \quad (2.2)$$

Como el cambio en las células  $R$  interactúa con el cambio de las células  $T_c$ , formamos entonces el sistema de ecuaciones que modela la respuesta citotóxica en el trasplante de riñón.

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= \Lambda_r - \mu_r R - \gamma RT_c \\ \frac{dT_c}{dt} &= kRT_c - \mu T_c\end{aligned}\tag{2.3}$$

## 2.2 Algunas Definiciones y Teoremas Matemáticos

Revisaremos primero algunos resultados matemáticos que nos ayudarán a realizar el análisis cualitativo del modelo (2.3).

**Definición 1.** Punto de equilibrio[6].

Se dice que  $(x, y)$  es punto de equilibrio del sistema

$$\begin{aligned}x' &= f(x, y), \\ y' &= g(x, y),\end{aligned}$$

si y solo si  $x' = 0$  y  $y' = 0$ , es decir, las soluciones son constantes en el tiempo, lo que implica

$$\begin{aligned}f(x, y) &= 0, \\ g(x, y) &= 0.\end{aligned}$$

**Definición 2.** Estabilidad[1].

Sea  $D \subset \mathbb{R}^n$ , y  $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ , consideremos la ecuación diferencial autónoma

$$x' = f(x).\tag{2.4}$$

La solución  $x(t) = \varphi(t)$  de la ecuación diferencial (2.4) es *estable* si cualquier solución  $\psi(t)$  de (2.4) que empieza suficientemente cerca de  $\varphi(t)$  en  $t = 0$  permanece cercana de  $\varphi(t)$  para todo instante posterior  $t$ . La solución  $\varphi(t)$  es *inestable* si hay al menos una solución  $\psi(t)$  de (2.4) que empiece cerca de  $\varphi(t)$  en  $t = 0$ , pero no permanezca cerca de  $\varphi(t)$  para todo instante posterior  $t$ . Dicho con más precisión, la solución  $\varphi(t)$  es *estable* si para toda  $\varepsilon > 0$  existe  $\delta = \delta(\varepsilon)$  tal que

$|\psi_j(t) - \varphi_j(t)| < \varepsilon$  si  $|\psi_j(0) - \varphi_j(0)| < \delta(\varepsilon)$ ,  $j = 1, \dots, n$   
 para toda solución  $\psi(t)$  de (2.4).

**Definición 3. Estabilidad Asintótica**[1].

Una solución  $x(t) = \varphi(t)$  de (2.4) es *asintóticamente estable* si es estable y si toda solución  $\psi(t)$  que empieza suficientemente cerca de  $\varphi(t)$  tiende a  $\varphi(t)$  cuando  $t$  tiende a infinito. Dicho con más precisión,

$$|\psi_j(t) - \varphi_j(t)| \rightarrow 0 \quad (t \rightarrow \infty)$$

En particular, una solución de equilibrio  $x(t) = x_0$  de (2.4) es *asintóticamente estable* si toda solución  $x(t) = \psi(t)$  de (2.4) que empieza suficientemente cerca de  $x_0$  en el instante  $t = 0$  no sólo permanece cercana a  $x_0$  para todo instante posterior, sino que tiende a  $x_0$  cuando  $t$  tiende a infinito.

**Definición 4. Valores Característicos**[12].

Sea  $A$  una matriz real de  $n \times n$ . A las soluciones  $\lambda_i \in \mathbb{C}$ ,  $i = 1..n$  del polinomio característico  $p(\lambda) = \det(A - \lambda I) = 0$  se les llama los valores característicos de la matriz cuadrada  $A$ .

**Definición 5. Conjuntos Invariantes**[6].

Considere la ecuación (2.4) en una región  $D \subset R^n$ . El conjunto  $M \subset D$  es invariante si la solución  $x(t) = \varphi(t)$  con  $x(0) \in M$  está contenida en  $M$  para toda  $t$ ,  $-\infty < t < +\infty$ . Si esta propiedad es válida solo para  $t \geq 0$  ( $t \leq 0$ ) entonces a  $M$  se le llama un conjunto positivamente (negativamente) invariante.

**Definición 6. Puntos  $\omega$  - límites**[6].

$P_0$  es un punto  $\omega$  - límite de la órbita solución  $\varphi(t)$  del sistema  $x' = f(x)$  si y solo si existe una sucesión creciente  $t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n < \dots$  no acotada tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(t_n) = P_0$$

El siguiente teorema nos da la caracterización de la estabilidad de una solución de equilibrio de un sistema de ecuaciones lineales a través de los

valores propios de la matriz que define el sistema.

**Teorema 1.<sup>2</sup>** Estabilidad de un sistema lineal[1].

Sea  $A$  una matriz real de  $n \times n$  y sea

$$x' = Ax \quad (2.5)$$

un sistema lineal de ecuaciones diferenciales.

(a) Toda solución  $x(t) = \varphi(t)$  de (2.5) es asintóticamente estable si todos los valores característicos de  $A$  tienen parte real negativa.

(b) Toda solución  $x = \varphi(t)$  de (2.5) es inestable si al menos un valor característico de  $A$  tiene parte real positiva.

(c) Supóngase que todos los valores característicos de  $A$  tienen parte real  $\leq 0$  y  $\lambda_1 = i\sigma_1, \dots, \lambda_i = i\sigma_i$  tienen parte real igual a cero. Supóngase además que  $\lambda_j = i\sigma_j$  tiene multiplicidad  $k_j$ . Eso significa que el polinomio característico de  $A$  se puede factorizar como

$$p(\lambda) = (\lambda - i\sigma_1)^{k_1} \dots (\lambda - i\sigma_l)^{k_l} q(\lambda)$$

donde todas las raíces de  $q(\lambda)$  tiene parte real negativa. Entonces toda solución  $x = \varphi(t)$  de (2.5) es estable si  $A$  tiene  $k_j$  vectores característicos, linealmente independientes para cada valor característico  $\lambda_j = i\sigma_j$ . De otro modo, todas las soluciones  $\varphi(t)$  son inestables.

Por medio del siguiente teorema podemos aproximar un sistema de ecuaciones no lineales con un sistema de ecuaciones lineales.

**Teorema 2.<sup>3</sup>** Aproximación lineal de un sistema de ecuaciones[6].

Sea  $x = x_0 + y$  una perturbación del estado de equilibrio  $x(t) = x_0$  del sistema

$$\frac{d}{dt}x = F(x) \quad (2.6)$$

donde  $F = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  es de clase  $C^2$  y  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ .

<sup>2</sup>La Demostración del Teorema se realiza en el Apéndice A

<sup>3</sup>La Demostración del Teorema se realiza en el Apéndice A

Desarrollando  $F$  en series de Taylor alrededor de  $x_0$  hasta orden uno se obtiene

$$\frac{d}{dt}y = F(x_0 + y) - F(x_0) = DF(x_0)y + R(y)$$

donde  $R(y)$  llamado el residuo denota términos de segundo orden y más, y  $DF$  denota la derivada de  $F$ . Además

$$\frac{|R(y)|}{\|y\|} \rightarrow 0 \quad \text{si} \quad \|y\| \rightarrow 0$$

Al sistema

$$\frac{d}{dt}y = DF(x_0)y \tag{2.7}$$

se le llama el sistema linealizado de (2.6) alrededor del punto fijo  $x_0$ .

El siguiente teorema nos da la caracterización de la estabilidad de la solución de un sistema de ecuaciones no lineales a través de las raíces características de la matriz definida por el sistema lineal asociado.

**Teorema 3.**<sup>4</sup> Estabilidad de un sistema no lineal[4].

1. Si la solución  $y(t) = 0$  del sistema linealizado (2.7) es asintóticamente estable, entonces la solución  $x(t) = x_0$  de (2.6) es localmente asintóticamente estable.

2. Si la solución  $y(t) = 0$  del sistema linealizado (2.7) es inestable, entonces la solución  $x(t) = x_0$  de (2.6) es inestable.

En términos de los valores propios de  $DF(x_0)$  se tiene que

a) Si todas las raíces características de  $DF(x_0)$  tienen parte real negativa entonces la solución de equilibrio  $x(t) = x_0$  de (2.6) es localmente asintóticamente estable.

b) Si al menos una raíz característica de  $DF(x_0)$  tiene parte real positiva entonces la solución de equilibrio  $x(t) = x_0$  de (2.6) es inestable.

El siguiente teorema es un caso particular del Teorema 3, en el que se caracteriza la estabilidad de la solución de un sistema de 2 ecuaciones no lineales.

<sup>4</sup>La Demostración del Teorema se realiza en el Apéndice A

**Teorema 4.** Estabilidad de un sistema de  $2 \times 2$  no lineal[3].

Considere el sistema no lineal

$$\begin{aligned}x' &= P(x, y), \\y' &= Q(x, y).\end{aligned}\tag{2.8}$$

Sea  $(x_0, y_0)$  un punto de equilibrio del sistema (2.8), y sean  $P(x, y)$  y  $Q(x, y)$  continuamente diferenciables en una vecindad de  $(x_0, y_0)$ . El sistema lineal asociado al sistema no lineal es

$$\begin{aligned}u' &= au + bv \\v' &= cu + dv\end{aligned}\tag{2.9}$$

donde  $u = x - x_0$ ,  $v = y - y_0$ ,  $a = P_x(x_0, y_0)$ ,  $b = P_y(x_0, y_0)$ ,  $c = Q_x(x_0, y_0)$ ,  $d = Q_y(x_0, y_0)$ .

La estabilidad del sistema se describe en la siguiente tabla:

Valores Propios	Sistema Lineal (2.9)	Sistema no lineal (2.8)
$\lambda_1 = \alpha + \beta i = \lambda_2$ $\alpha < 0, \beta \neq 0$	Espiral Asintóticamente estable	Espiral Asintóticamente estable
$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Asintóticamente estable Nodo Estrella	Asintóticamente estable
$\lambda_1 < \lambda_2 < 0$	Asintóticamente estable Nodo Impropio	Asintóticamente estable Nodo Impropio
$\lambda_1 = i\beta = \lambda_2$ $\beta \neq 0$	Estable Centro	La Estabilidad depende de P y Centro, espiral o centro-espiral
$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Inestable Punto Silla	Inestable Punto Silla

El siguiente teorema nos permite estudiar la estabilidad asintótica y global de la solución de un sistema de ecuaciones de dimensión dos.



### **Teorema 5.** <sup>5</sup> Poincaré - Bendixon[1].

Sea  $\gamma^+$  una órbita cerrada, positiva, del sistema de ecuaciones diferenciales (2.8) en  $R^2$ , si el  $\omega$  - límite  $\omega(\gamma^+)$  contiene solo puntos ordinarios, entonces  $\omega(\gamma^+)$  es una órbita periódica. Si  $\omega(\gamma^+) \neq \gamma^+$  la órbita periódica es llamada ciclo límite. Un resultado análogo se da para una órbita cerrada, negativa.

Como último teorema, tenemos un criterio que nos permite en algunos casos determinar la no existencia de soluciones periódicas.

### **Teorema 6.** <sup>6</sup> Soluciones Periódicas, Criterio de Dulac-Bendixon[6].

Sean  $P$  y  $Q$  funciones continuamente diferenciables en la región simplemente conexa  $D$ . Si existe una función  $B(x, y)$  continuamente diferenciable, no idénticamente cero, en  $D$  tal que

$$\frac{\partial}{\partial x}(BP) + \frac{\partial}{\partial y}(BQ)$$

no cambie de signo en  $D$ , entonces el sistema 2.8 no contiene órbitas cerradas en  $D$ .

## **2.3 Análisis del modelo citotóxico**

En ésta sección haremos el análisis cualitativo del modelo 2.3, es decir, estudiaremos el cambio de las distintas poblaciones de células a través del tiempo, encontraremos los posibles puntos de equilibrio y el comportamiento de dichas poblaciones cerca de éstos puntos. Este análisis nos permitirá describir la relación de las distintas poblaciones en el tiempo y hacer algunos supuestos acerca de lo que podría pasar con dichas poblaciones al variar los parámetros  $\Lambda_r, \mu_r, \gamma, k$  y  $\mu$  involucrados en el modelo.

---

<sup>5</sup>La Demostración del Teorema no se realiza debido a la complejidad del material que utiliza.

<sup>6</sup>La Demostración del Teorema se realiza en el Apéndice A

Encontramos los puntos de equilibrio del Sistema 2.3 resolviendo el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas de acuerdo a la Definición 1 de la sección anterior:

$$\begin{aligned}\Lambda_r - \mu_r R - \gamma R T_c &= 0, \\ k R T_c - \mu T_c &= 0.\end{aligned}\tag{2.10}$$

De la primera ecuación obtenemos que:

$$R = \Lambda_r / (\mu_r + \gamma T_c).\tag{2.11}$$

De la segunda ecuación del Sistema 2.10 se obtiene que  $T_c = 0$  o  $kR - \mu = 0$  lo cual implica  $R = \mu/k$ .

Si  $T_c = 0$ , obtenemos el punto de equilibrio en el espacio  $(R, T_c)$ ;

$$P_1^* = (\Lambda_r / \mu_r, 0).$$

Si  $R = \frac{\mu}{k}$ , entonces sustituyendo el valor de  $R$  en la Ecuación 2.11 obtenemos:

$$\frac{\mu}{k} = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma T_c},$$

lo cual implica

$$\mu \mu_r + \mu \gamma T_c = k \Lambda_r,$$

por lo que

$$T_c = \frac{k \Lambda_r - \mu \mu_r}{\mu \gamma}.$$

De donde obtenemos un segundo punto de equilibrio:

$$P_2^* = (\mu/k, (k \Lambda_r - \mu \mu_r) / \mu \gamma).$$

Biológicamente podemos decir que el punto  $P_1^* = (\Lambda_r / \mu_r, 0)$  representa el estado en que el sistema inmune se encuentra inactivo y la proporción  $\frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  representa la máxima cantidad de células del riñón, es decir,  $R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$ . El punto

$P_2^* = (\mu/k, (k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma)$  representa la proporción de células del riñón y la proporción de células citotóxicas cuando el sistema inmune se encuentra activado. En éste punto el organismo no acepta por completo el transplante, pero tampoco destruye totalmente a las células del riñón. El daño a las células renales y por lo tanto el buen funcionamiento del riñón, dependerá de la magnitud  $\frac{\mu}{k}$ .

Observemos que el punto de equilibrio  $P_2^*$  tiene sentido biológico, esto es,  $0 \leq R^* \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  y  $T_c^* \geq 0$  si y solo si  $\frac{\mu}{k} \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  y  $\Lambda_r k - \mu\mu_r \geq 0$ . Las dos últimas desigualdades son equivalentes y en caso de no cumplirse entonces  $T_c^* < 0$  y al igual que el caso en que  $R^* > \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  no serán analizados por no tener importancia biológica.

Con lo anterior de hecho hemos demostrado el siguiente Teorema:

### Teorema 1, de la Región Biológica.

*El Sistema 2.3 tiene un punto de equilibrio  $P_1^* = (\Lambda_r/\mu_r, 0)$  el cual se encuentra siempre en la región de interés biológico*

$$A = \left\{ (R, T_c) \mid 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, T_c \geq 0 \right\}.$$

Si  $C_0 = \frac{\Lambda_r k}{\mu\mu_r} > 1$ , se encontrará otro punto de equilibrio  $P_2^* = (\mu/k, (k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma)$  en dicha región.

Observemos que la condición de no rechazo  $C_0 < 1$  se puede expresar como  $\frac{\Lambda_r k}{\mu\mu_r} < 1$ , que biológicamente se interpreta como la tasa de crecimiento de las células citotóxicas menor que el 1 llamado el umbral. A la condición  $\frac{\mu}{k} = \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  o  $1 = \frac{\Lambda_r k}{\mu\mu_r}$  se le conoce como condición umbral, la cual representa una bifurcación, es decir, la dinámica del sistema cambia cualitativamente. Es en esta condición umbral en donde la inmunosupresión interviene, ya que al inhibir el crecimiento de células  $T_c$ , por medio de inmunosupresores que actúen sobre el inhibidor natural  $\mu$  haciendo que el valor de éste aumente, el número de células  $R^* = \frac{\mu}{k}$  aumenta. Fijándonos en los puntos de equilibrio  $P_1^*$  y  $P_2^*$ , al decrecer  $k$  por medio de inmunosupresores de tal forma que la condición umbral  $C_0$  tienda a uno, entonces  $\frac{\mu}{k} \rightarrow \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  y se dice entonces que

el punto de equilibrio  $P_2^*$  se aproxima al punto de equilibrio  $P_1^*$ , esto es, a la condición donde no hay rechazo.

A continuación analizaremos la estabilidad de éstos puntos para saber como se comportará cualitativamente nuestro sistema en el tiempo.

Para empezar demostraremos que el sistema está bien planteado, esto es, todas las soluciones que comienzan en la región  $A = \left\{ T_c \geq 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r} \right\}$  permanecen ahí en el tiempo.

Veremos que la región biológica  $A$  es positivamente invariante de acuerdo a la Definición 5 de la sección anterior. Para ésto demostraremos que el campo vectorial definido por el Sistema 2.3 no apunta hacia el exterior.

i) Primero observemos el comportamiento del sistema en  $\left\{ T_c = 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r} \right\}$ . En dicho eje el Sistema 2.3 se reduce a:

$$\begin{aligned} R' &= \Lambda_r - \mu_r R, \\ T_c' &= 0, \end{aligned}$$

de donde las soluciones son

$$\begin{aligned} R(t) &= \frac{\Lambda_r}{\mu_r} + (R_0 - \frac{\Lambda_r}{\mu_r}) \exp(-\mu_r t), \\ T_c(t) &= 0. \end{aligned}$$

Por tanto dicho eje  $R$  es invariante bajo el Sistema 2.3, y toda solución que empieza dentro de la región  $\{T_c = 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}\}$  tiende en la solución al punto  $(\frac{\Lambda_r}{\mu_r}, 0)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

ii) Observemos que sucede en el eje  $T_c$ , es decir en la región  $R = 0, T_c > 0$ . Tomemos el vector exterior  $\vec{n} = (-1, 0)$  sobre dicho eje, haciendo el producto punto

$$(-1, 0) \cdot (R', T_c') = -\Lambda_r < 0,$$

lo cual implica que el campo vectorial apunta hacia adentro y no cambia de signo.

iii) Por último, observemos que sucede en la recta  $\{R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, T_c > 0\}$ , tomemos  $\vec{n} = (1, 0)$  un vector exterior a dicha recta, haciendo el producto

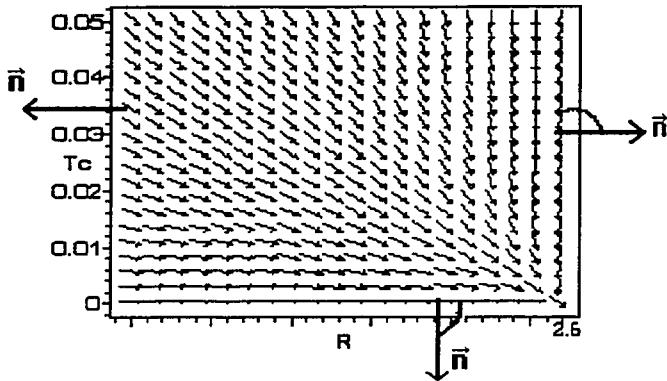


Figura 2.1: Figura 2.1 - Campo Vectorial del Sistema 2.3 con  $C_0 < 1$ .

punto

$$(1, 0) \cdot (R', T_c') = -\frac{\gamma \Lambda_r}{\mu_r} T_c < 0,$$

por lo que el campo vectorial apunta hacia adentro de la región  $A$ .

En la Figura 2.1 se muestra éste análisis con el comportamiento del campo vectorial del Sistema 2.3 en la región  $\{T_c \geq 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}\}$

Por i), ii) y iii) hemos probado que la región  $A = \{T_c \geq 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}\}$  es positivamente invariante bajo el flujo inducido por el Sistema 2.3; es decir, que las soluciones del sistema no saldrán de la región  $A$  en el tiempo.

A continuación demostraremos que las soluciones están acotadas. Por i) sabemos que  $R(t) \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  para toda  $t \geq 0$ .

Queremos demostrar que  $T_c(t)$  está acotada para toda  $t \geq 0$  y toda condición inicial  $T_c(0)$  dentro de la región  $A$ .

Analizando el Sistema 2.3 podemos ver

$$\begin{aligned}
 R' &\leq 0 \\
 \iff \Lambda_r - \mu_r R - \gamma R T_c &\leq 0 \\
 \iff \frac{\Lambda_r - \mu_r R}{\gamma R} &\leq T_c
 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
 T_c' &\leq 0 \\
 \iff k R T_c - \mu T_c &\leq 0 \\
 \iff (k R - \mu) T_c &\leq 0.
 \end{aligned}$$

como  $T_c \geq 0$  la condición se cumple si y solo si

$$k R - \mu \leq 0,$$

de donde

$$T_c' \leq 0 \iff R \leq \frac{\mu}{k}.$$

En la Figura 2.2 mostramos el cambio en el signo de la derivada y el comportamiento del campo vectorial en la región A.

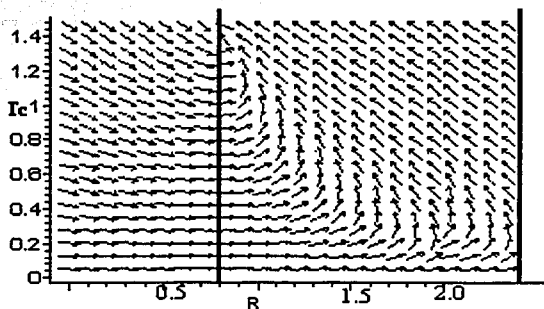


Figura 2.2 -Comportamiento del Campo Vectorial en la región A.

Supongamos que  $C_0 \leq 1$  de donde

$$\frac{k\Lambda_r}{\mu_r\mu} \leq 1,$$

por lo que

$$\frac{\Lambda_r}{\mu_r} \leq \frac{\mu}{k}.$$

De aquí podemos inferir que  $T'_c \leq 0$  para toda  $t \geq 0$ . Por lo que  $T_c(t) \leq T_c(0)$  y las soluciones  $(R(t), T_c(t))$  permanecen acotadas para toda condición inicial  $(R(0), T_c(0))$  dentro de la región biológica  $A$ .

Solo nos falta ver qué sucede cuando  $C_0 > 1$ , esto implica que

$$\frac{\Lambda_r}{\mu_r} > \frac{\mu}{k}.$$

Entonces si  $(R(0), T_c(0))$  se encuentran a la derecha de la recta  $R = \frac{\mu}{k}$  y por encima de la nuloclina para  $R$  ( $R' = 0$ ),  $R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma T_c}$ ,  $R(t)$  es decreciente y  $T_c(t)$  es creciente; debido a este movimiento para algún tiempo  $t > 0$ ,  $R(t)$  debe cruzar la nuloclina para  $T_c$  ( $T'_c = 0$ ),  $R = \frac{\mu}{k}$  y esto implica que existe  $t^*$  tal que  $T'_c(t) < 0$ , para las  $t > t^*$ , siendo entonces  $T_c(t)$  decreciente y  $R(t)$  aun decreciente por estar por encima de la nuloclina para  $R$ ,  $R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma T_c}$ .

Análogamente, para algún tiempo  $t^{**} > 0$ ,  $R(t)$  cruza la nuloclina para  $R$ ,

$R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma T_c}$ , de donde  $R'(t) > 0$  para  $t > t^{**}$ ; y por tanto,  $R(t)$  es creciente, siendo aun  $T_c(t)$  decreciente, hasta que cruza la nuloclina para  $T_c$ ,  $R = \frac{\mu}{k}$ , lo cual implica que  $T_c(t)$  es creciente y  $R(t)$  continúa siendo creciente hasta el momento  $t$  en que la solución cruce la nuloclina para  $R$ ,  $R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma T_c}$

regresando entonces a la misma situación del comienzo. Con lo anterior hemos demostrado que las soluciones con  $T(0), R(0) > 0$  oscilan alrededor del punto de equilibrio

$$P_2 = (\mu/k, (k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma).$$

Usando el Teorema 6 de la sección anterior demostraremos que las soluciones no son periódicas.

Encontraremos una función  $B$  que cumpla las condiciones tal que

$$\frac{\partial}{\partial R}(BR) + \frac{\partial}{\partial T_c}(BT_c)$$

no cambie de signo en  $A = \{T_c \geq 0, 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}\}$

Sean

$$R' = \Lambda_r - \mu_r R(t) - \gamma R(t)T_c(t) = F(R, T_c)$$

$$T_c' = kR(t)T_c(t) - \mu T_c(t) = G(R, T_c)$$

y sea

$$B = R^i T_c^j,$$

entonces

$$BF = \Lambda_r R^i T_c^j - \mu_r R^{i+1} T_c^j - \gamma T_c^{j+1} R^{i+1}$$

$$BG = k T_c^{j+1} R^{i+1} - \mu T_c^{j+1} R^i$$

derivando

$$\frac{\partial BF}{\partial R} = i \Lambda_r R^{i-1} T_c^j - \mu_r (i+1) R^i T_c^j - \gamma (i+1) R^i T_c^{j+1}$$

$$\frac{\partial BG}{\partial T_c} = (j+1) k T_c^j R^{i+1} - \mu (j+1) T_c^j R^i$$

si tomamos  $i = -1, j = -1$ , entonces

$$B = \frac{1}{RT_c},$$

de donde

$$\frac{\partial BF}{\partial R} + \frac{\partial BG}{\partial T_c} = -\frac{1}{R^2 T_c} < 0$$

por lo que el sistema no tiene soluciones periódicas.



Sean  $t_0, t_1, \dots, t_n$  los tiempos en los cuales  $(R(t), T(t))$  cruzan la nuloclina para  $T_c$ ,  $R = \frac{\mu}{k}$ , y sea  $T_n = T(t_n)$  entonces

$$\begin{aligned} T_0 &< \frac{\Lambda_r k - \mu \mu_r}{\gamma \mu}, \\ T_1 &> \frac{\Lambda_r k - \mu \mu_r}{\gamma \mu}, \\ T_2 &< \frac{\Lambda_r k - \mu \mu_r}{\gamma \mu}, \text{ etcétera.} \end{aligned}$$

Si  $T(t)$  no es acotada, ésto implicaría que  $T_{2n+1} > T_{2n-1} > \dots > T_5 > T_3 > T_1$ . Por unicidad de las soluciones, esto implica que  $T_0 > T_2 > T_4 > \dots > T_{2n} > 0$ . Por tanto  $\{T_{2n}\}$  es una sucesión monótona decreciente acotada por cero, es decir

$$\lim_{n \rightarrow \infty} T_{2n} = 0$$

esto implica que  $(\frac{\mu}{k}, 0)$  es un punto  $\omega$ -límite de la trayectoria, lo cual es una contradicción ya que  $(\frac{\mu}{k}, 0)$  no es un punto de equilibrio. Por tanto  $T(t)$  es acotada.

Con ésto hemos demostrado que la región  $A$  es invariante y que las soluciones que empiezan dentro de la región  $A$  están acotadas; y usando el Teorema de Poincaré-Bendixon podemos asegurar que toda solución del sistema (3) con condiciones iniciales  $(R(0), T_c(0))$  dentro de la región  $A$  tenderá a un punto de equilibrio dentro de dicha región.

Cuando  $C_0 < 1$  existe un único punto de equilibrio  $P_1 = (\frac{\Lambda_r}{\mu_r}, 0)$  en la región  $A$  y, por lo anterior, todas las soluciones tenderán a este punto. En la Figura 2.3 mostraremos gráficamente éste resultado, en donde el punto de equilibrio es  $P_1 = (10, 0)$ .

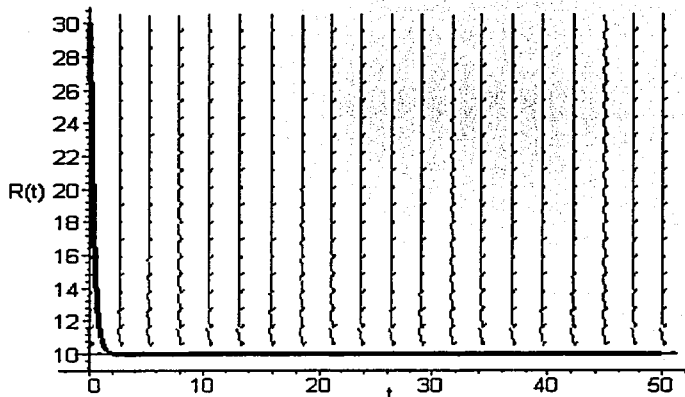


Figura 2.3 - Solución del sistema (2.3) con  $T_c(0)=0$

Si  $C_0 > 1$  existen dos puntos de equilibrio  $P_1$  y  $P_2$ . En este caso, las soluciones tendrán al punto de equilibrio  $P_1$  ó al punto de equilibrio  $P_2$ . Para conocer el comportamiento de las soluciones analizaremos la estabilidad de dichos puntos.

De acuerdo a la Definición 2 de la sección anterior decimos que un punto de equilibrio de una ecuación diferencial es estable si a pequeños cambios o perturbaciones en la condición inicial conducen a pequeños cambios en la solución del sistema. Si los cambios en la solución son grandes entonces se le denomina inestable.

Por el Teorema 2 de la sección anterior, podemos linealizar el sistema (2.3) cerca del punto  $P_1$ . La Jacobiana del sistema (2.3) en  $(\Lambda_r/\mu_r, 0)$  está dada por:

$$\begin{aligned}
J(\Lambda_r/\mu_r, 0) &= \begin{pmatrix} \frac{dR'}{dR} & \frac{dT_c'}{dT_c} \\ \frac{dT_c'}{dR} & \frac{dT_c'}{dT_c} \end{pmatrix} (\Lambda_r/\mu_r, 0) \\
&= \begin{pmatrix} -\mu_r - \gamma T_c & -\gamma R \\ kT_c & kR - \mu \end{pmatrix} (\Lambda_r/\mu_r, 0) \\
&= \begin{pmatrix} -\mu_r & -\frac{\gamma \Lambda_r}{\mu_r} \\ 0 & k\frac{\Lambda_r}{\mu_r} - \mu \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

por lo que el sistema lineal asociado a (2.3) en el punto  $P_1$  es.

$$\begin{aligned}
\frac{dR}{dt} &= -\mu_r R - \frac{\gamma \Lambda_r}{\mu_r} T_c \\
\frac{dT_c}{dt} &= \left( \frac{k \Lambda_r}{\mu_r} - \mu \right) T_c
\end{aligned}$$

Como la matriz  $J(\Lambda_r/\mu_r, 0)$  es triangular superior entonces por un conocido resultado los valores propios se encuentran en la diagonal, de donde:

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= \frac{k \Lambda_r - \mu \mu_r}{\mu_r} \\
\lambda_2 &= -\mu_r
\end{aligned}$$

De acuerdo a este último resultado de hecho hemos demostrado la siguiente proposición.

**Proposición:** Si  $C_0 < 1$  entonces  $k \Lambda_r - \mu \mu_r < 0$  por tanto  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son negativos y  $P_1 = (\Lambda_r/\mu_r, 0)$  es localmente asintóticamente estable. Si  $C_0 > 1$  entonces  $\lambda_1 > 0$  y por tanto  $P_1$  se convierte en un punto inestable.

Linealizaremos ahora el sistema (2.3) cerca del punto  $P_2$ . La Jacobiana en dicho punto esta dada por:

$$\begin{aligned}
J\left(\frac{\mu}{k}, \frac{k\Lambda_r - \mu\mu_r}{\mu\gamma}\right) &= \begin{pmatrix} \frac{dR'}{dR} & \frac{dT_c'}{dT_c} \\ \frac{dT_c'}{dR} & \frac{dT_c'}{dT_c} \end{pmatrix} \left(\frac{\mu}{k}, \frac{k\Lambda_r - \mu\mu_r}{\mu\gamma}\right) \\
&= \begin{pmatrix} -\mu_r - \gamma T_c & -\gamma R \\ kT_c & kR - \mu \end{pmatrix} \left(\frac{\mu}{k}, \frac{k\Lambda_r - \mu\mu_r}{\mu\gamma}\right) \\
&= \begin{pmatrix} \frac{-k\Lambda_r}{\mu} & -\frac{\gamma\mu}{k} \\ \frac{k(k\Lambda_r - \mu\mu_r)}{\mu\gamma} & 0 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

por lo que el sistema lineal asociado a (2.3) en el punto  $P_2$  es.

$$\begin{aligned}
\frac{dR}{dt} &= -\frac{k\Lambda_r}{\mu}R - \frac{\gamma\mu}{k}T_c \\
\frac{dT_c}{dt} &= \frac{k(k\Lambda_r - \mu\mu_r)}{\mu\gamma}R
\end{aligned}$$

Calculando el polinomio característico  $p(\lambda)$

$$p(\lambda) = \left(-\frac{k\Lambda_r}{\mu} - \lambda\right) * (-\lambda) - \left[\left(\frac{k(k\Lambda_r - \mu\mu_r)}{\mu\gamma}\right) * \left(-\frac{\gamma\mu}{k}\right)\right]$$

resolviendo  $p(\lambda) = 0$  para  $\lambda$

$$\lambda = \frac{-\frac{k\Lambda_r}{\mu} \pm \sqrt{\left(\frac{k\Lambda_r}{\mu}\right)^2 - 4\left(\frac{k\Lambda_r - \mu\mu_r}{\mu\gamma}\right)}}{2}$$

de donde los valores propios dependen del signo del radical.

Por el Teorema 4 de la sección anterior,  $P_2$  es asintóticamente estable si la parte real  $Re\lambda < 0$  y esto sucede si y solo si  $tr(A) < 0$  y  $det(A) > 0$ .

Observemos que la  $tr(A) = -\frac{k\Lambda_r}{\mu} < 0$  y el  $det(A) > 0$  si y solo si

$k\Lambda_r - \mu\mu_r > 0$  y esto sucede si y solo si  $C_0 > 1$ .

Observemos también que si  $det(A) < 0$  entonces existe un valor propio positivo y otro negativo de donde  $P_2$  sería un punto inestable, aunque en este caso  $P_2$  no tiene interés biológico ya que no está en  $A$ .

Como caso especial observemos que si  $tr^2(A) < 4det(A)$  entonces los valores

propios serán complejos, lo cual implica que las soluciones tienden de forma oscilatoria al punto de equilibrio.

Por otro lado para  $C_0 > 1$ ,  $P_1$  es un punto silla y toda solución que empieza fuera del eje  $R$  se aleja de  $P_1$  acercándose al punto  $P_2$  y, toda solución que empieza en este eje con  $0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}$  tiende a dicho punto de equilibrio. Con todo lo anterior hemos demostrado la siguiente Proposición

### Proposición

Si  $C_0 > 1$  entonces el punto  $P_2 = (\mu/k, (k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma)$  es globalmente asintóticamente estable en la región  $\left\{ (R, T_c) \mid 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, T_c > 0 \right\}$ .

Como mencionamos al principio de la sección, los inmunosupresores actúan sobre los parámetros, por lo que un inmunosupresor que actúe decrementado  $k$  de tal forma que  $C_0 < 1$ , obtendremos que cualquier estado inicial del sistema tenderá al equilibrio  $P_1$ , y por lo tanto no habrá rechazo.

Claramente éste resultado se cumple teóricamente ya que en el modelo no toma en cuenta enfermedades o ataques posteriores de cualquier índole que pudiera sufrir el cuerpo y que afecten a su vez al riñón al romper el equilibrio de células del sistema inmune o de células del riñón.

## 2.4 Simulaciones numéricas del modelo citotóxico

En ésta sección presentamos un análisis cuantitativo del modelo, es decir, supondremos el valor de las constantes que intervienen en el modelo y analizaremos los respectivos resultados.

Suponemos que el número de células de riñón se reproducen a una tasa constante de 0.8 células  $R/mm^3$  cada hora, las cuales cuentan con una mortalidad natural de 0.03 células  $R/mm^3$  cada hora, y que la probabilidad de que al ocurrir un encuentro de las células citotóxicas con las células de riñón éstas últimas sean neutralizadas es de 1/2, suponemos también que mueren 0.04 células  $T_c/mm^3$  cada hora, y que la constante de proporcionalidad que estimula el desarrollo de las células citotóxicas es de 0.5 células  $T_c/mm^3$  por hora, por lo que el modelo queda establecido de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= 0.8 - 0.03R - 0.5RT_c \\ \frac{dT_c}{dt} &= 0.05RT_c - 0.04T_c\end{aligned}\quad (2.12)$$

Las condiciones iniciales del modelo, es decir, al tiempo  $t = 0$  o momento del trasplante, están dadas por las siguientes ecuaciones,

$$\begin{aligned}R(0) &= 0.8 \\ T_c(0) &= 0.05,\end{aligned}\quad (2.13)$$

debido a que el número de células  $T_c$  específicas al momento del trasplante es muy pequeño tomamos arbitrariamente que dicha cantidad es de 0.05 células  $T_c/mm^3$ .

En este caso los puntos de equilibrio  $P = (\text{células } R/mm^3, \text{ células } T_c/mm^3)$  son:

$$\begin{aligned}P_1 &= (26.667, 0), \\ P_2 &= (0.8, 1.94).\end{aligned}$$

Resolviendo el sistema como se indica en la sección 2.3, encontramos los valores:

para  $P_1 = (26.667, 0)$  :

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= 1.2933, \\ \lambda_2 &= -0.03,\end{aligned}$$

por lo que el punto  $P_1$  es inestable.  
y, para  $P_2 = (0.8, 1.94)$  :

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -0.959565, \\ \lambda_2 &= -0.040434,\end{aligned}$$

por lo que el punto  $P_2$  es globalmente asintóticamente estable.

Para este caso, observemos  $C_0 = \frac{k\Delta_r}{\mu\mu_r} = 33.33 > 1$  lo que confirma nuestro análisis.

Debido al tipo de estabilidad de los puntos  $P_1$  y  $P_2$  podemos decir que las soluciones con  $T_c \neq 0$  tenderán asintóticamente a  $P_2$ . En las Figuras 2.4 y 2.5 se muestra éste análisis por medio de las curvas temporales de  $R$  y de  $T_c$  respecto del tiempo.

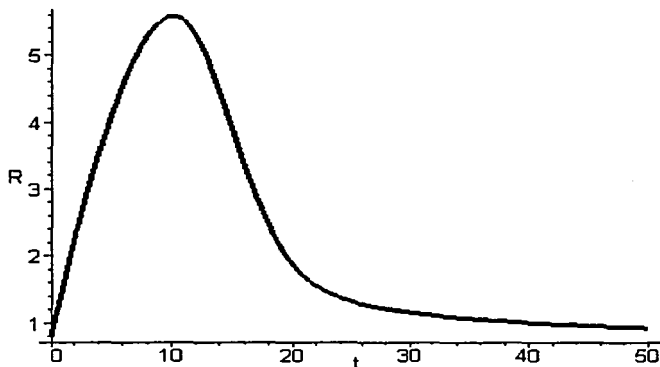


Figura 2.4 - Curva temporal de  $R$  con constante de proporcionalidad  $k=0.05$

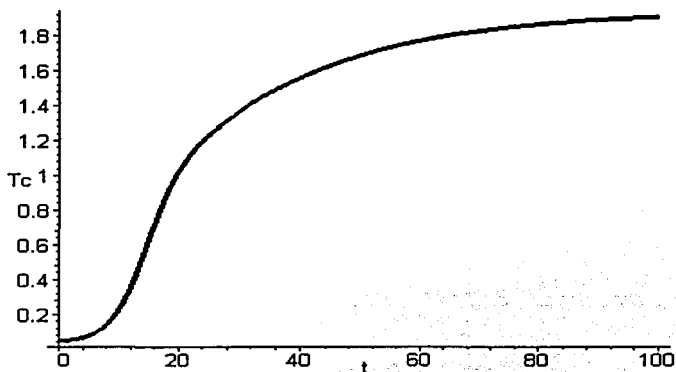


Figura 2.5 - Curva temporal de  $T_c$  con constante de proporcionalidad  $k=0.05$

Biológicamente podríamos decir que al momento del trasplante el primer estado tenderá con mayor o menor rapidez al punto de equilibrio  $P_2$  dependiendo de la producción de células citotóxicas. En éste ejemplo hipotético, como se puede ver en las Figuras 2.4 y 2.5, el tiempo en que se llega a este punto de estabilidad de rechazo del trasplante se encuentra entre las primeras 50 y 100 horas, es decir, entre el segundo y cuarto día, lo cual corresponde a un rechazo hiperagudo (ver sección 1.3.2).

Como se mencionó en la sección anterior los inmunosupresores intervienen para disminuir la constante de proporcionalidad  $k$  asociada al desarrollo de células citotóxicas.



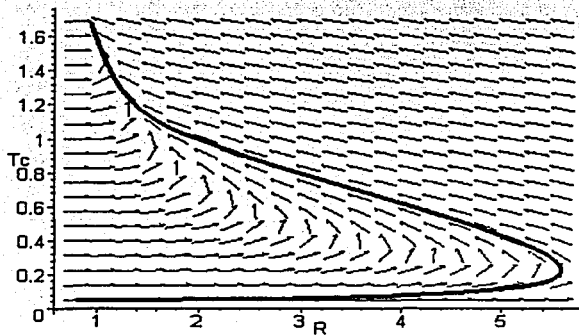


Figura 2.6 - Plano Fase de  $R$  vs  $T_c$  con constante de proporcionalidad  $k=0.05$

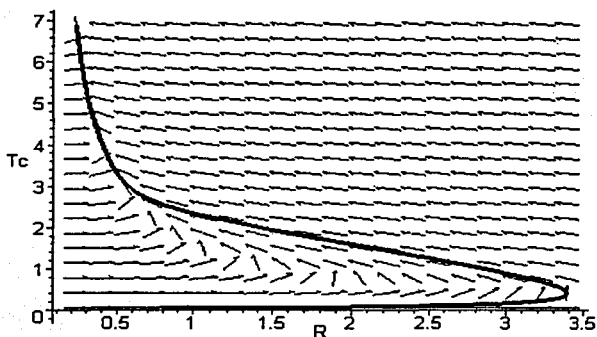


Figura 2.7 - Plano Fase de  $R$  vs  $T_c$  con constante de proporcionalidad  $k=0.2$

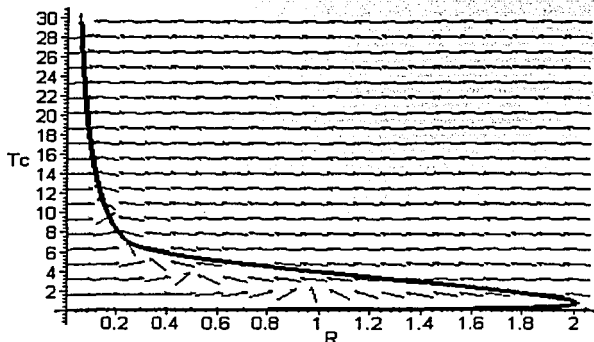


Figura 2.8 - Plano Fase de  $R$  vs  $T_c$  con constante de proporcionalidad  $k=0.85$

En las Figuras 2.6, 2.7 y 2.8 se muestran los retratos fases del modelo con distintas constantes de proporcionalidad  $k$ .

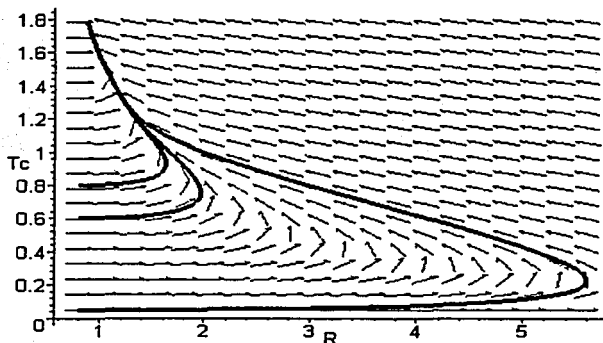


Figura 2.9 - Retrato Fase de  $R$  vs  $T_c$  con  $CI=\{R(0) = 0.8, T_c(0) = 0.05\}, \{R(0) = 0.8, T_c(0) = 0.8\}, \{R(0) = 0.8, T_c(0) = 0.6\}$

En la Figura 2.9 se puede ver que a distintas condiciones iniciales la solución tiende al mismo punto de equilibrio tal como esperábamos ya que si  $C_0 > 1$ ,  $P_2$  es globalmente asintóticamente estable.

Recordemos que  $P_2 = (\mu/k, (k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma)$ , por lo que al disminuir  $k$  por medio de los inmunosupresores aumenta la proporción  $\mu/k$ , es decir, aumenta la proporción de células del riñón  $R$ . Por otro lado la proporción  $(k\Lambda_r - \mu\mu_r)/\mu\gamma$  disminuye al disminuir  $k$ , es decir, disminuye la cantidad de células  $T_c$ .

Observemos también que al decrementar  $k$  por medio de los inmunosupresores la proporción  $\frac{\Lambda_r k}{\mu\mu_r}$  disminuye, es decir lograremos hacer que la condición umbral  $C_0 < 1$ .

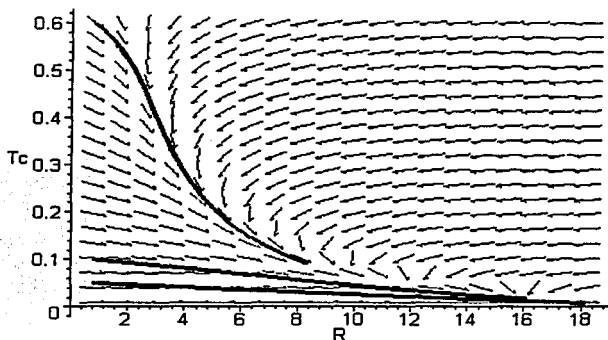


Figura 2.10 - Plano Fase de  $R$  vs  $T_c$  con constante de proporcionalidad  $k=0.0005$ , con CI de la Figura 2.9

Médicamente podemos decir, dado que para  $C_0 < 1$ , todas las soluciones del sistema tienden a  $P_1$ , el estado "sano", entonces al reducir el parámetro  $k$  por medio de la aplicación de inmunosupresores lograremos asegurar el no rechazo del trasplante. En la Figura 2.10 se puede observar este resultado al disminuir la constante de proporcionalidad  $k = 0.0005$  las soluciones tienden al punto de equilibrio  $P_1 = (26.6, 0)$  el cual es globalmente asintóticamente estable debido a que la condición umbral  $C_0 = 0.333$  es menor a uno.

# Capítulo 3

## Un Modelo Humoral

En éste capítulo desarrollamos y analizamos el modelo matemático que representa la respuesta humoral del sistema inmune frente a un trasplante de riñón. Para este modelo nos basamos en el trabajo de Marchuk[9] sobre la respuesta inmunológica a la Hepatitis. Recordemos que cualquier proceso inmune en el cual intervengan anticuerpos se denomina de tipo humoral.

### 3.1 Construcción del Modelo

En primer lugar suponemos que el organismo tiene los suficientes recursos para generar una respuesta inmune adecuada. Las células provenientes del riñón denotadas por  $R$  serán los antígenos y la respuesta inmune de tipo humoral será denotada por  $F$ ; es decir  $F$  representa a los anticuerpos provenientes del sistema inmunológico.

Llamaremos células no activadas a las células B que no han tenido encuentro con ningún antígeno, denotándolas por  $C_n$  y, células activadas si lo han tenido, éstas se denotan por  $C_a$ . Suponemos que el número de células  $C_n$  es constante debido a la generación continua de células B en el organismo. En cambio, el número de células activadas  $C_a$  es generado a partir del encuentro de las células no activadas con los antígenos; estas células activadas provocan la cascada celular la cual genera los anticuerpos.

El riñón contiene en una primera instancia un cierto número de células iniciales debido a que éste se supone que es un órgano sano proveniente de

un organismo sano. Denotaremos por  $\Lambda_r \geq 0$  la tasa a la cual se renuevan las células del riñón por unidad de tiempo.

Las células  $R$  cuentan con un inhibidor natural, es decir, un mecanismo de control de crecimiento el cual denotaremos por  $\mu_r > 0$ .

El cambio en el número de células  $R$  por unidad de tiempo depende también del número de células neutralizadas por los anticuerpos del sistema inmune, denotando por  $\gamma$  la probabilidad de encuentro de una célula  $R$  y un anticuerpo  $F$ . Suponemos que de darse éste encuentro la célula  $R$  es neutralizada por los anticuerpos. A partir de las hipótesis anteriores construimos la ecuación diferencial que describe el cambio de la población de las células del riñón:

$$\frac{dR}{dt} = \Lambda_r - \mu_r R(t) - \gamma F(t)R(t) \quad (3.1)$$

Construiremos ahora la ecuación que modela el cambio en el crecimiento de células plasmáticas en el tiempo. Como se vió en la sección 1.3, los antígenos de los loci HLA-D/DR estimulan a los linfocitos B que junto con los linfocitos T cooperadores inician la casacada poblacional de células plasmáticas o proceso de formación de células que sintetizan anticuerpos capaces de neutralizar a los antígenos del mismo tipo. En nuestro modelo llamamos anticuerpos a la respuesta humoral del sistema inmune capaz de neutralizar a los antígenos  $R$ , los cuales son generados a partir del encuentro de las células B con los antígenos  $R$ . En el sistema inmune real, la formación de la cascada celular debida a la presencia de antígenos no es inmediata por lo que tiene un cierto tiempo  $\tau$  en su preparación, así como al tiempo de formación de anticuerpos. Denotaremos por  $\alpha > 0$  a la tasa de reproducción de células no activadas en activadas a partir del encuentro de éstas con los antígenos. Al igual que las células citotóxicas del capítulo 2, las células activadas cuentan también con un sistema inhibidor que regula el crecimiento de éstas de acuerdo a la fuerte o débil presencia de antígenos, a éste inhibidor lo denotamos por  $\mu_c > 0$ .

Con las hipótesis anteriores, la ecuación que modela el cambio en el crecimiento de las células activadas o plasmáticas en el tiempo es:

$$\frac{dC_a}{dt} = \alpha C_n R(t - \tau) - \mu_c C_a(t) \quad (3.2)$$

Para terminar con la construcción del modelo humoral, sólo nos falta construir la ecuación que modela el cambio en el crecimiento de los anticuerpos en

el tiempo. Como ya se explicó, los anticuerpos son generados a partir de la cascada celular de las células B activadas a una tasa de reproducción  $\rho > 0$ , los anticuerpos también cuentan con un inhibidor natural  $\mu_f > 0$ . De acuerdo a la ecuación (3.1) los antígenos son neutralizados por los anticuerpos con una probabilidad  $\gamma$ . Suponemos que  $\eta$  anticuerpos neutralizan a un antígeno. Con estas hipótesis la ecuación que modela el cambio en el crecimiento de anticuerpos en el tiempo es:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C_a(t) - \mu_f F(t) - \eta \gamma R(t) F(t) \quad (3.3)$$

La respuesta humoral del sistema inmune relaciona a las tres ecuaciones anteriores, por lo que el siguiente sistema de ecuaciones no lineales con retraso, representa al modelo humoral del sistema inmune:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= \Lambda_r - \mu_r R(t) - \gamma F(t) R(t) \\ \frac{dC_a}{dt} &= \alpha C_n R(t - \tau) - \mu_c C_a(t) \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C_a(t) - \mu_f F(t) - \eta \gamma R(t) F(t) \end{aligned} \quad (3.4)$$

Debido a la dificultad de resolver o analizar una ecuación diferencial con retraso, en ésta tesis solamente mencionaremos este modelo y analizaremos el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales sin retraso, es decir, analizaremos el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= \Lambda_r - \mu_r R - \gamma F R \\ \frac{dC_a}{dt} &= \alpha C_n R - \mu_c C_a \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C_a - \mu_f F - \eta \gamma R F \end{aligned} \quad (3.5)$$

Por último suponemos que las funciones  $R(t)$ ,  $F(t)$  y  $C_a(t)$  son de clase  $C^\infty$  en el tiempo y que las constantes  $\Lambda_r$ ,  $\mu_r$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu_c$ ,  $\rho$ ,  $\mu_f$ ,  $\eta$ ,  $C_n$  son no negativas.

## 3.2 Análisis del Modelo Humoral

Así como en el capítulo 2, analizaremos la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema. Hay que tomar en cuenta que algunos de los Teoremas mencionados en el capítulo anterior no pueden ser aplicados a un sistema de 3 ecuaciones, por lo que el análisis de estabilidad de dichos puntos será solamente local.

Resolviendo el siguiente sistema de ecuaciones encontremos los puntos de equilibrio

$$\begin{aligned}\Lambda_r - \mu_r R - \gamma F R &= 0, \\ \alpha C_n R - \mu_c C_a &= 0, \\ \rho C_a - \mu_f F - \eta \gamma R F &= 0.\end{aligned}\tag{3.6}$$

Despejando a  $R$  de la primera ecuación obtenemos

$$R = \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma F}.\tag{3.7}$$

Sustituyendo y despejando a  $C_a$  de la segunda ecuación

$$C_a = \frac{\alpha C_n \Lambda_r}{\mu_c (\mu_r + \gamma F)}.\tag{3.8}$$

Sustituyendo 3.7 y 3.8 en la tercera ecuación de 3.6 encontramos la siguiente ecuación de segundo grado en la variable  $F$ :

$$q(F) = \mu_f \mu_c \gamma F^2 + (\mu_f \mu_c \mu_r + \mu_c \eta \gamma \Lambda_r) F - \alpha \rho C_n \Lambda_r = 0.\tag{3.9}$$

Por lo tanto, los puntos de equilibrio  $(R^*, C_a^*, F^*)$  del Sistema 3.6 deben satisfacer las ecuaciones 3.7, 3.8 y la ecuación cuadrática 3.9.

Observemos que

$$q(0) = -\alpha \rho C_n \Lambda_r < 0,$$

y

$$\begin{aligned}
 q\left(\frac{\alpha\rho C_n\Lambda_r}{\mu_f\mu_c\mu_r}\right) &= (\mu_c\mu_f\gamma)\left(\frac{\alpha\rho C_n\Lambda_r}{\mu_f\mu_c\mu_r}\right)^2 + (\mu_c\mu_f\mu_r + \eta\gamma\mu_c\Lambda_r)\left(\frac{\alpha\rho C_n\Lambda_r}{\mu_f\mu_c\mu_r}\right) - \alpha\rho C_n\Lambda_r \\
 &= \frac{\alpha^2\rho^2 C_n^2\Lambda_r^2\gamma}{\mu_f\mu_c\mu_r^2} + \frac{\alpha\rho C_n\Lambda_r^2\eta\gamma}{\mu_f\mu_r} > 0,
 \end{aligned}$$

por lo tanto existe una única raíz

$$0 < F^* < \frac{\alpha\rho C_n\Lambda_r}{\mu_f\mu_c\mu_r}.$$

La otra raíz de la ecuación 3.9 es siempre negativa por lo que no tiene interés biológico.

De las ecuaciones 3.7 y 3.8 podemos encontrar las cotas superiores para  $R^*$  y  $C_a^*$ , es decir

$$\begin{aligned}
 R^* &= \frac{\Lambda_r}{\mu_r + \gamma F} \Rightarrow R^* \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, \\
 C_a^* &= \frac{\alpha C_n \Lambda_r}{\mu_c(\mu_r + \gamma F)} \Rightarrow C_a^* \leq \frac{\alpha C_n \Lambda_r}{\mu_c \mu_r}.
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Con lo anterior de hecho, hemos demostrado el siguiente Teorema

### Teorema de la Región Biológica

El Sistema 3.5 contiene un punto de equilibrio  $P = (R^*, C_a^*, F^*)$  en la región de interés biológico

$$Eq = \{(R, C_a, F) \mid 0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, 0 \leq C_a \leq \frac{\alpha C_n \Lambda_r}{\mu_c \mu_r}, 0 \leq F \leq \frac{\alpha\rho C_n \Lambda_r}{\mu_f \mu_r \mu_c}\}.$$

Para analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio, analizaremos el polinomio característico asociado al sistema 3.5,  $p(\lambda) = \det(A - \lambda I)$ , donde  $A$  es la matriz de derivadas o matriz Jacobiana del sistema 3.5 e  $I$  es la matriz identidad

$$p(\lambda) = \det(A - \lambda I) = \det \begin{pmatrix} -\mu_r - \gamma F - \lambda & 0 & -\gamma R \\ \alpha C_n & -\mu_c - \lambda & 0 \\ -\eta\gamma F & \rho & -\mu_f - \eta\gamma R - \lambda \end{pmatrix},$$



resolviendo

$$\begin{aligned}
 p(\lambda) = & \lambda^3 + (\mu_c + \mu_r + \gamma F + \mu_f + \eta\gamma R)\lambda^2 + \\
 & + [\mu_r\mu_f + \eta\gamma\mu_r R + \gamma\mu_f F + \\
 & + \mu_c(\mu_r + \gamma F + \mu_f + \eta\gamma R)]\lambda \\
 & + \mu_c(\mu_r\mu_f + \eta\gamma\mu_r R + \gamma\mu_f F) + \alpha\rho\gamma C_n R.
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

Para determinar la estabilidad del punto de equilibrio usaremos el siguiente criterio:

### Criterio de Routh-Hurwitz[11]<sup>1</sup>.

Considere la ecuación característica

$$|\lambda I - A| = \lambda^n + b_1\lambda^{n-1} + \dots + b_{n-1}\lambda + b_n = 0$$

que determina los  $n$  eigenvalores  $\lambda$  de una matriz real  $A$  de  $n \times n$ , donde  $I$  es la matriz identidad. Entonces los eigenvalores  $\lambda$  tienen todos parte real negativa si y solo si  $\Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, \dots, \Delta_n > 0$ , donde

$$\Delta_k = \begin{vmatrix} b_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & \dots & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{2k-1} & b_{2k-2} & b_{2k-3} & \dots & b_k \end{vmatrix}$$

Observemos que para el caso de un sistema de  $3 \times 3$  el criterio se reduce a probar que  $A > 0, B > 0, C > 0$  y  $AB > C$ , donde  $A, B$  y  $C$  son los coeficientes del polinomio característico

$$p(\lambda) = \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C.$$

Tomando los coeficientes del polinomio característico 3.11 tenemos

$$A = \mu_c + \mu_r + \mu_f + \gamma F + \eta\gamma R > 0,$$

$$B = \mu_r\mu_f + \eta\gamma\mu_r R + \gamma\mu_f F + \mu_c\mu_r + \mu_c\gamma F + \mu_c\mu_f + \mu_c\eta\gamma R > 0,$$

$$C = \mu_c\mu_r\mu_f + \mu_c\eta\gamma\mu_r R + \mu_c\gamma\mu_f F + \alpha\rho\gamma C_n R > 0.$$

<sup>1</sup>La demostración del Criterio se realiza en el Apéndice A

Solo falta probar que  $AB > C$ ; al multiplicar el primer término de  $A$ ,  $\mu_c$ , por  $B$ , obtenemos

$$\mu_c \mu_r \mu_f + \mu_c \eta \gamma \mu_r R + \mu_c \gamma \mu_f F,$$

con lo que se cancelan los 3 primeros términos de  $C$ . Para el último término  $\alpha \rho \gamma C_n R$ , despejando  $C_n$  de la segunda ecuación del sistema 3.6, obtenemos

$$C_n = \frac{\mu_c C_a}{\alpha R} \quad (3.12)$$

despejando ahora  $C_a$  de la tercera ecuación del sistema 3.6, obtenemos

$$C_a = \frac{\mu_f F + \eta \gamma R F}{\rho} \quad (3.13)$$

de donde sustituyendo 3.12 y 3.13 en el último término de  $C$ , obtenemos

$$\alpha \rho \gamma C_n R = \mu_c \mu_f \gamma F + \mu_c \eta \gamma^2 R F$$

el cual se cancela al multiplicar el tercer término de  $A$ ,  $\mu_f$ , y el quinto término  $\eta \gamma R$ , por el quinto término de  $B$ ,  $\mu_c \gamma F$  respectivamente. Quedando así probada la desigualdad  $AB > C$ .

Con lo anterior hemos demostrado que se cumple el Criterio de Routh-Hurwitz, por lo que sabemos que las raíces del polinomio característico 3.11 tienen parte real negativa y, de acuerdo a los Teoremas del capítulo 2.2, sabemos entonces que el punto de equilibrio  $(R^*, C_a^*, F^*)$  del Sistema 3.5 es localmente asintóticamente estable dentro de la región de interés biológico.

### 3.3 Simulación Numérica del Modelo

En ésta sección analizamos numéricamente al Sistema 3.5, es decir, daremos valores a las constantes que determinan al modelo, estos valores son determinados de acuerdo con la experiencia de inmunólogos y médicos.

Supongamos que el número de células del riñón se reproduce a una tasa constante de 0.8 células  $R/mm^3$  cada hora, como las células del riñón actúan como invasores en el cuerpo supongamos por tanto que su inhibidor natural está poco activado, es decir,  $\mu_r = 0.03$  células  $R/mm^3$  cada hora, y supongamos también que la probabilidad que al ocurrir un encuentro de un antígeno con un anticuerpo éste sea neutralizado es  $\gamma = 0.5$ .

Dado que al darse el encuentro de las células del riñón con las células B, éstas se activan para producir los anticuerpos específicos suponemos que el número de células activadas  $C_a$  se reproduce a una tasa de  $\alpha = 0.8$  células  $C_a/mm^3$  cada hora, y por la misma razón que las células del riñón el inhibidor natural de las células activadas será  $\mu_c = 0.03$  células  $C_a/mm^3$  cada hora, supongamos que el número de células no activadas que contienen anticuerpos con cierta especificidad contra antígenos  $R$  es una proporción constante  $C_n = 0.5$  células  $C_n/mm^3$  cada hora.

Como la especificidad de los anticuerpos se mejora en el tiempo a partir de la generación de éstos por la cascada celular, supongamos que el número de anticuerpos se reproduce a una tasa constante  $\rho = 0.5$  anticuerpos  $F/mm^3$  cada hora, los cuales cuentan con un inhibidor natural  $\mu_f = 0.03$  anticuerpos  $F/mm^3$  cada hora, y que el número de anticuerpos necesarios para neutralizar a un antígeno es  $\eta = 0.03$  anticuerpos.

De acuerdo con los valores anteriores el modelo para la respuesta humoral del sistema inmune será:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= 0.8 - 0.03R - 0.5FR & (3.14) \\ \frac{dC_a}{dt} &= (0.8)(0.5)R - 0.03C_a \\ \frac{dF}{dt} &= 0.5C_a - 0.03F - (0.03)(0.5)RF \end{aligned}$$

La región de interés biológico será:

$$E_q = \{(R, C_a, F) \mid 0 \leq R \leq 26.66, 0 \leq C_a \leq 222.22, 0 \leq F \leq 3703.703\}.$$

Calculando los puntos de equilibrio

$P = \{\text{células } R/mm^3, \text{ células } C_a/mm^3, \text{ células } F/mm^3\}$  del Sistema 3.14 obtenemos

$$\begin{aligned} P_1 &= \{R = -0.104689, F = -15.3433, C_a = -0.872410\}, \\ P_2 &= \{R = 0.110016, F = 14.4833, C_a = 0.916801\}, \end{aligned}$$

observemos que el punto  $P_1$  no se encuentra en la región de interés biológico por lo que solamente analizaremos al Sistema 3.14 alrededor del punto  $P_2$ , de

acuerdo a lo visto en la sección anterior, este punto es localmente asintóticamente estable, es decir, para pequeñas variaciones en una vecindad de este punto el sistema permanecerá estable alrededor del punto  $P_2$ .

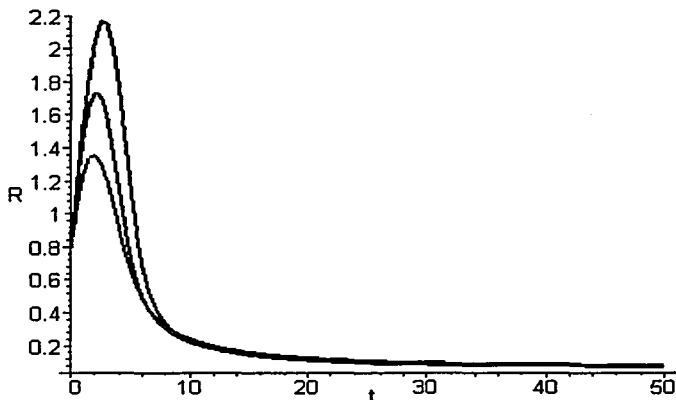


Figura 3.1 - Curva temporal de  $R$

En las Figuras 3.1, 3.2 y 3.3 se muestran las curvas temporales de los antígenos  $R$ , células activas  $C_a$  y los anticuerpos  $F$  respectivamente, a distintas condiciones iniciales. Como puede observarse en las mismas, en este ejemplo hipotético, el sistema se encuentra en el punto de equilibrio donde se rechaza el trasplante alrededor de las 170 horas, es decir, los primeros 7 días, lo que corresponde a un rechazo agudo (ver sección 1.3.2).

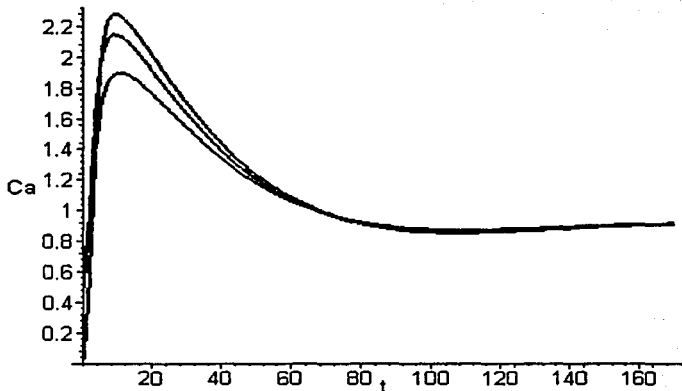


Figura 3.2 - Curva temporal de  $C_a$

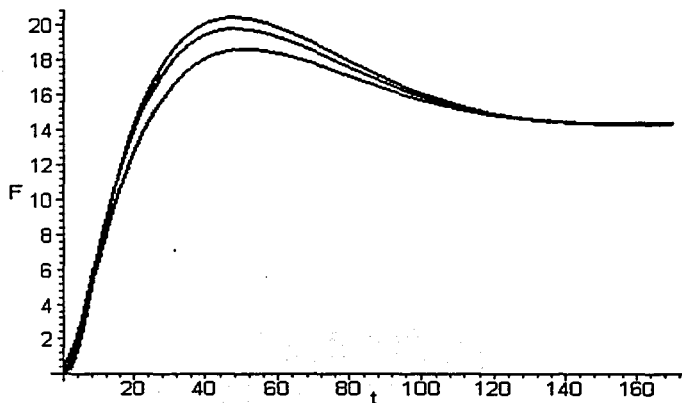


Figura 3.3 - Curva temporal de  $F$

En la Figura 3.4 se muestra el comportamiento de la solución del Sistema 3.5, con distintas condiciones iniciales.

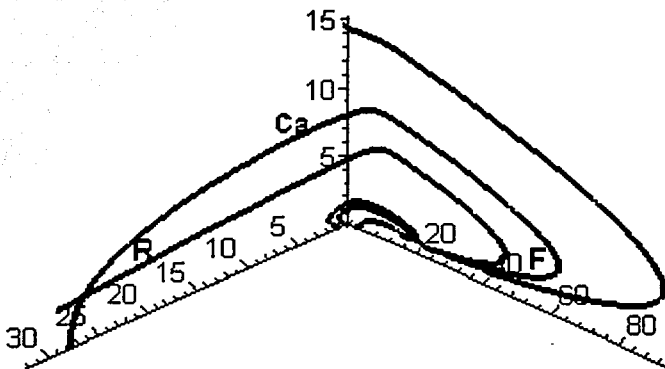


Figura 3.4 - Soluciones del sistema con distintas condiciones iniciales.

Dado que todas las soluciones de las simulaciones numéricas del sistema 3.5 con condiciones iniciales dentro y fuera de la región  $Eq$  tienden al punto de equilibrio  $P_2$ , podemos sugerir entonces que la estabilidad del punto  $P_2$  no es solo local sino global, es decir, para cualquier condición inicial positiva del sistema, la solución de este tenderá en el tiempo al punto de equilibrio  $P_2$ .

Observemos que un inmunosupresor que actúe sobre el inhibidor natural  $\mu_c$ , haciendo que éste aumente ocasionará que disminuyan las células activas  $C_a$ , teniendo como consecuencia que disminuya la generación de anticuerpos específicos  $F$ , por tanto la respuesta humoral será de menor efecto. Análogamente, inmunosupresores que actúen sobre la tasa de generación de células activadas  $\alpha$  haciendo que ésta disminuya, ocasionará que disminuya la producción de anticuerpos específicos capaces de neutralizar a las células  $R$ , provocando también que la respuesta humoral sea de menor efecto, no rechazando así el trasplante.

# Capítulo 4

## Conclusión General

En ésta sección ampliamos las conclusiones biológicas de los resultados de los modelos desarrollados en los capítulos 2 y 3. Recordemos que la condición umbral para que exista rechazo en el modelo citotóxico del capítulo 2 es  $C_0 = \frac{\Lambda_r k}{\mu \mu_r} \geq 1$ . Como vimos en dicho capítulo, al disminuir  $k$  por medio de inmunosupresores se logra hacer que  $C_0 < 1$ . Observemos también que una terapia inmunosupresora que actúe sobre el inhibidor natural  $\mu$ , de forma tal que éste aumente da lugar al mismo resultado; además al aumentar  $\mu$ , la proporción de células del riñón  $\frac{\mu}{k}$  aumenta y dado que  $C_0 < 1$ , por la proposición del capítulo 2, solo existe el punto de equilibrio  $P_1$ , es decir, el estado "sano".

Por tanto, una terapia combinada de inmunosupresores que actúe sobre  $k$ , la constante de proporcionalidad de generación de células  $T_c$  a partir del encuentro de éstas con los antígenos  $R$ , y sobre  $\mu$ , el inhibidor natural de las células  $T_c$ , haciendo que  $k$  disminuya y aumente  $\mu$ , da lugar a un efecto multiplicativo logrando hacer que la condición umbral  $C_0$  disminuya hacia un valor menor a uno con mayor rapidez y como consecuencia, todas las soluciones del sistema tiendan al estado "sano". De acuerdo a la sección 1.3.3 y 1.3.4 un inmunosupresor que tenga el efecto de aumentar  $\mu$  podría ser la Azatioprina ya que éste aumentaría la muerte de células específicas  $T_c$ , mientras que el efecto de aumentar  $k$  podría ser dado por los corticosteroides ya que éstos disminuyen la aloinmunidad mediada por células ocasionando que a partir del encuentro de los antígenos  $R$  con las células  $T_c$  la generación de éstas sea menor; mismo efecto tendrá el pretratamiento para el donador

por medio de los inmunosupresores Ciclosporina A y Prostaglandinas.

Recordemos que en el capítulo 3 se obtuvo que el punto de equilibrio del modelo humoral satisface las desigualdades

$$0 \leq R \leq \frac{\Lambda_r}{\mu_r}, 0 \leq C_a \leq \frac{\alpha C_n \Lambda_r}{\mu_c \mu_r}, 0 \leq F \leq \frac{\alpha \rho C_n \Lambda_r}{\mu_c \mu_r \mu_f}$$

de las cuales se concluye que al aumentar  $\mu_c$  o disminuir  $\alpha$ , disminuye la generación de anticuerpos  $F$ , provocando así una respuesta humoral de menor efecto. Observemos que una terapia combinada de inmunosupresores que ocasionen estos efectos obtendrá, un resultado multiplicativo en la disminución de los anticuerpos específicos  $F$ . Análogamente, inmunosupresores que provoquen la disminución de la cascada celular de las células B y por tanto la tasa de reproducción  $\rho$  de los anticuerpos al igual que un aumento en el inhibidor natural  $\mu_f$ , darán lugar al mismo resultado en el tipo de respuesta humoral. De acuerdo a la sección 1.3.3 y 1.3.4, la Azatioprina funciona como inmunosupresor que actúa sobre el inhibidor natural  $\mu_c$  haciendo que éste aumente, mientras que los corticosteroides provocan la disminución de  $\alpha$ , la tasa de generación de las células no activadas  $C_n$  en activadas a partir del encuentro de éstas con los antígenos  $R$ ; este inmunosupresor no es tan efectivo en la respuesta humoral como lo es en la respuesta citotóxica debido a que disminuye la aloinmunidad mediada por células.

De acuerdo a lo visto en la sección 1.3.2, la respuesta humoral interviene principalmente en el rechazo crónico y en menor grado en el rechazo agudo, mientras que la respuesta citotóxica interviene en el rechazo hiperagudo y en el agudo, por tanto una terapia inmunosupresora que logre controlar eficazmente la respuesta citotóxica evitando el rechazo agudo tendrá como resultado un mayor tiempo en la supervivencia del transplante.

Además de los hipotéticos ejemplos, podrían realizarse conjuntamente con médicos ciertos experimento clínicos que ayudaran a estimar los parámetros utilizados en los modelos así como la aplicación de los inmunosupresores, obteniendo así una mayor aplicación de los modelos mencionados en este trabajo.



# Apéndice A

## Teorema 1. Estabilidad de un sistema lineal

Sea  $A$  una matriz de  $n \times n$  y sea

$$x' = Ax \quad (\text{A.1})$$

un sistema lineal de ecuaciones diferenciales.

(a) Toda solución  $x = \varphi(t)$  de (A.1) es asintóticamente estable si todos los valores característicos de  $A$  tienen parte real negativa.

(b) Toda solución  $x = \varphi(t)$  de (A.1) es inestable si al menos un valor característico de  $A$  tiene parte real positiva.

(c) Supóngase que todos los valores característicos de  $A$  tienen parte real  $\leq 0$  y  $\lambda_1 = i\sigma_1, \dots, \lambda_i = i\sigma_i$  tienen parte real igual a cero. Supóngase además que  $\lambda_j = i\sigma_j$  tiene multiplicidad  $k_j$ . Eso significa que el polinomio característico de  $A$  se puede factorizar como

$$p(\lambda) = (\lambda - i\sigma_1)^{k_1} \dots (\lambda - i\sigma_i)^{k_i} q(\lambda)$$

donde todas las raíces de  $q(\lambda)$  tiene parte real negativa. Entonces toda solución  $x = \varphi(t)$  de (A.1) es estable si  $A$  tiene  $k_j$  vectores característicos, linealmente independientes para cada valor característico  $\lambda_j = i\sigma_j$ . De otro modo, todas las soluciones  $\varphi(t)$  son inestables.

### Demostración

a) Veamos que toda solución  $x = \psi(t)$  de  $x' = Ax$  es de la forma  $\psi(t) = e^{At}\psi(0)$ . Sea  $\phi_{ij}(t)$  el elemento  $ij$  de la matriz  $e^{At}$ , y sean  $\psi_1^0, \dots, \psi_n^0$  las componentes de  $\psi(0)$ . Entonces la componente  $i$  de  $\psi(t)$  es

$$\psi_i(t) = \phi_{i1}(t)\psi_1^0 + \dots + \phi_{in}(t)\psi_n^0 \equiv \sum_{j=1}^n \phi_{ij}(t)\psi_j^0$$

Por hipótesis supongamos que todos los valores característicos de la matriz  $A$  tienen parte real negativa. Sea  $-\alpha_1$  la mayor de las partes reales de los valores característicos de  $A$ . Sabemos que para cualquier número  $-\alpha$ , con  $-\alpha_1 < -\alpha < 0$ , puede encontrarse un número  $K$  tal que  $|\phi_{ij}(t)| \leq Ke^{-\alpha t}$ ,  $t \geq 0$  (la demostración de éste resultado se hace al final de este inciso). De modo que

$$|\psi_i(t)| \leq \sum_{j=1}^n Ke^{-\alpha t} |\psi_j^0| = Ke^{-\alpha t} \sum_{j=1}^n |\psi_j^0|$$

para un par de constantes positivas  $K$  y  $\alpha$ . Como  $|\psi_j^0| \leq \|\psi(0)\|$ . Por lo tanto,

$$\|\psi(t)\| = \max \{|\psi_1(t)|, \dots, |\psi_n(t)|\} \leq nKe^{-\alpha t} \|\psi(0)\|$$

Sea  $\varepsilon > 0$  dada. Tomando  $\delta(\varepsilon) = \frac{\varepsilon}{nK}$ . Entonces,  $\|\psi(t)\| < \varepsilon$  si  $\|\psi(0)\| < \delta(\varepsilon)$  y  $t \geq 0$ , ya que

$$\|\psi(t)\| \leq nKe^{-\alpha t} \|\psi(0)\| < \frac{nK\varepsilon}{nK} = \varepsilon$$

Por lo tanto, la solución de equilibrio  $x(t) = 0$  es estable.

#### Lema

Sea  $x(0) = x_0$  condición inicial de A.1, entonces existen constantes positivas  $a$ ,  $c$ ,  $m$ ,  $M$ , y una constante  $k \geq 0$  tales que para todo  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  y  $t \in \mathbb{R}$

$$m |t^k| e^{-at} |x_0| \leq |e^{At} x_0| \leq M e^{-ct} |x_0|.$$

#### Demostración

Cada coordenada en la solución  $x(t)$  del problema de valores iniciales A.1 es una combinación lineal de funciones de la forma

$$\begin{aligned} t^k e^{at} \cos bt, \\ t^k e^{at} \sin bt \end{aligned}$$

si todos los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa, entonces puede verse que existen constantes positivas  $a, m, M_1$  y  $k \geq 0$  tales que

$$m |t|^k e^{-at} |x_0| \leq |e^{At} x_0| \leq M_1 (1 + |t|^k) e^{-at} |x_0|$$

para toda  $t \in \mathbb{R}$  y  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ . Pero la función  $(1 + |t|^k) e^{-(a-c)t}$  esta acotada para  $0 < c < a$  y por tanto para este intervalo existe una constante positiva  $M$  tal que para todo  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  y  $t \in \mathbb{R}$

$$m |t|^k |e^{-at} |x_0| \leq |e^{At} x_0| \leq M e^{-ct} |x_0|.$$

b) Sea  $\lambda$  un valor característico de la matriz  $A$  con parte real positiva y sea  $v$  un vector característico de  $A$  con valor característico  $\lambda$ . Entonces  $\psi(t) = ce^{\lambda t} v$  es una solución de  $x' = Ax$  para cualquier constante  $c$ . Si  $\lambda$  es real, entonces  $v$  también lo es y  $\|\psi(t)\| = |c| e^{\lambda t} \|v\|$ . Puede verse que  $\|\psi(t)\|$  tiende a infinito cuando  $t$  tiende a infinito, para cualquier  $c \neq 0$ . Por lo tanto  $x(t) = 0$  es inestable.

Si  $\lambda = \alpha + \beta i$  es complejo, entonces  $v = v^1 + iv^2$  también lo es. En tal caso

$$\begin{aligned} e^{(\alpha+\beta i)t} (v^1 + iv^2) &= e^{\alpha t} (\cos \beta t + i \operatorname{sen} \beta t) (v^1 + iv^2) \\ &= e^{\alpha t} [(v^1 \cos \beta t - v^2 \operatorname{sen} \beta t) + i(v^1 \operatorname{sen} \beta t + v^2 \cos \beta t)] \end{aligned}$$

es una solución con valores complejos de  $x' = Ax$ . Por lo tanto

$$\psi^1(t) = ce^{\alpha t} (v^1 \cos \beta t - v^2 \operatorname{sen} \beta t)$$

es una solución con valores reales de  $x' = Ax$ , para cualquier constante  $c$ . Como  $\|\psi^1(t)\|$  no está acotada cuando  $t$  tiende a infinito si  $c$  y al menos uno de los vectores característicos  $v^1$  y  $v^2$  es diferente de cero. Por lo tanto  $x(t) = 0$  es inestable.

c) Si la matriz  $A$  tiene  $k_j$  vectores característicos linealmente independientes para cada valor característico  $\lambda_j = i\sigma_j$  de multiplicidad  $k_j$ , entonces puede encontrarse una constante  $K$  tal que  $|(e^{At})_{ij}| \leq K$  (la demostración de este resultado es análoga al del inciso (a)). Entonces  $\|\psi(t)\| \leq nK \|\psi(0)\|$  para toda solución  $\psi(t)$  de  $x' = Ax$ . Por la demostración de (a), entonces  $x(t) = 0$  es estable.

Por otro lado, si  $A$  tiene menos de  $k_j$  vectores característicos linealmente independientes con valor característico  $\lambda_j = i\sigma_j$ , entonces  $x' = Ax$  tiene soluciones de la forma

$$\psi(t) = ce^{i\sigma_j t} [v + t(A - i\sigma_j I)v]$$

donde  $(A - i\sigma_j I)v \neq 0^1$ . Si  $\sigma_j = 0$ , entonces  $\psi(t) = c(v + tAv)$  toma valores reales y  $\|\psi(t)\|$  no está acotada cuando  $t$  tiende a infinito, para cualquier  $c \neq 0$ . Análogamente, tanto la parte real como la imaginaria de  $\psi(t)$  no están acotadas en magnitud para  $\psi(0) \neq 0$  arbitrariamente pequeño, si  $\sigma_j \neq 0$ . Por lo tanto, la solución de equilibrio  $x(t) = 0$  es inestable.

Si todos los valores característicos de  $A$  tienen parte real negativa, entonces toda solución  $x(t)$  de  $x' = Ax$  tiende a cero cuando  $t$  tiende a infinito. Esto se sigue inmediatamente de la estimación  $\|x(t)\| \leq Ke^{-\alpha t} \|x(0)\|$ , de la demostración del inciso (a). Por lo tanto, no sólo es estable la solución de equilibrio  $x(t) = 0$ , sino que toda solución  $\psi(t)$  tiende a ella cuando  $t$  tiende a infinito, por lo que es asintóticamente estable.

### Teorema 2. Aproximación lineal de un sistema de ecuaciones

Sea  $x = x_0 + y$  una perturbación del estado de equilibrio  $x_0$  del sistema no lineal

$$\frac{d}{dt}x = F(x)$$

donde  $F = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  y  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ .

Desarrollando  $F$  en series de Taylor alrededor de  $x_0$  hasta orden uno se obtiene

$$\frac{d}{dt}y = DF(x_0)y + R(y)$$

donde  $R(y)$  es un residuo que denota términos de segundo orden, y  $DF$  denota la derivada de  $F$  y además

$$R(y) = \frac{|F(y)|}{\|y\|} \rightarrow 0 \text{ si } y \rightarrow 0$$

---

<sup>1</sup>A  $(A - i\sigma_j I)v$  se le conoce como el método para generar vectores característicos para un eigenspacio deficiente

Al sistema

$$\frac{d}{dt}y = DF(x_0)y$$

se le llama el sistema linealizado del sistema no lineal alrededor del punto fijo  $x_0$ .

### Demostración

Sea  $x = x_0 + y$  entonces  $y = x - x_0$

$$\frac{dx}{dt} = F(x)$$

Desarrollando a  $F(x)$  en serie de Taylor alrededor de  $x_0$  y haciendo el cambio de variable

$$\begin{aligned}\frac{dx_0}{dt} + \frac{dy}{dt} &= F(x_0) + DF(x_0)(x - x_0) + \dots \\ 0 + \frac{dy}{dt} &= 0 + DF(x_0)y + O\|y\|^2 \\ \frac{dy}{dt} &= DF(x_0)y + R(y)\end{aligned}$$

El sistema

$$\frac{dy}{dt} = DF(x_0)y$$

es el sistema linealizado. Observemos que  $y(t) = 0$  es solución del sistema, por lo que

$$\begin{aligned}y(t) &= 0 \\ \implies x(t) - x_0 &= 0 \\ \implies x(t) &= x_0\end{aligned}$$

entonces,  $x_0$  es solución del sistema no lineal.

### Teorema 3. (Estabilidad de un sistema no lineal)

Sea

$$x' = Ax + f(x) \tag{A.2}$$

dónde  $A$  es una matriz real y  $f$  continua para  $|x| \rightarrow 0$ , y  $f(x) = o(|x|)$  entonces:

1. Si todas las raíces características tienen parte real negativa entonces la solución cero del sistema linealizado por desarrollo de Taylor es asintóticamente estable, de donde, la solución de equilibrio  $x_0$  del sistema no lineal es localmente asintóticamente estable.

2. Si al menos una raíz característica de  $A$  tiene parte real positiva entonces la solución cero del sistema linealizado es inestable de donde la solución  $x_0$  del sistema lineal es también inestable.

### Demostración

#### Demostración de 1

El hecho de que las raíces características de  $A$  tengan parte real negativa asegura que la solución trivial del sistema lineal  $y' = Ay$  es asintóticamente estable.

Sea  $\varphi(t)$  solución de A.2, entonces  $\varphi(t)$  está dada por

$$\varphi(t) = e^{tA}\varphi(0) + \int_0^t e^{(t-s)A} f(\varphi(s)) ds \quad (\text{A.3})$$

como la parte real de las raíces características de  $A$  es negativa entonces por el inciso (a) del Teorema 1 y el Lema existe una constante positiva  $K$  y  $\sigma$  tal que

$$|e^{tA}| \leq Ke^{-\sigma t} \quad (t \geq 0) \quad (\text{A.4})$$

por (A.3) y (A.4)

$$\begin{aligned} |\varphi(t)| &= \left| e^{tA}\varphi(0) + \int_0^t e^{(t-s)A} f(\varphi(s)) ds \right| \\ &\leq |e^{tA}\varphi(0)| + \left| \int_0^t e^{(t-s)A} f(\varphi(s)) ds \right| \\ &\leq |e^{tA}| |\varphi(0)| + \int_0^t |e^{(t-s)A}| |f(\varphi(s))| ds \\ &\leq K |\varphi(0)| e^{-\sigma t} + K \int_0^t e^{-\sigma(t-s)} |f(\varphi(s))| ds \end{aligned}$$

Por ser  $f$  continua para  $|x| \rightarrow 0$ , entonces dada  $\varepsilon > 0$  existe  $\delta$  tal que  $|f(x)| \leq \varepsilon |x| / K$  para  $|x| \leq \delta$ .

Entonces, mientras  $|\varphi(t)| \leq \delta$ , y por el desarrollo anterior se sigue que

$$|\varphi(t)| \leq K |\varphi(0)| e^{-\sigma t} + K \int_0^t e^{-\sigma(t-s)} |f(\varphi(s))| ds$$

lo que implica

$$e^{\sigma t} |\varphi(t)| \leq K |\varphi(0)| + K \int_0^t e^{\sigma s} |f(\varphi(s))| ds$$

por lo que

$$e^{\sigma t} |\varphi(t)| \leq K |\varphi(0)| + \varepsilon \int_0^t e^{\sigma s} |\varphi(s)| ds \quad (\text{A.5})$$

**Lema** (la demostración del Lema se realiza al final del Teorema)

Sean  $\xi, \psi, \chi$  funciones reales continuas en  $t \in I : a \leq t \leq b$ . Sea  $\chi(t) > 0$  en  $I$ , y para  $t \in I$

$$\xi(t) \leq \psi(t) + \int_a^t \chi(s) \xi(s) ds$$

entonces

$$\xi(t) \leq \psi(t) + \int_a^t \chi(s) \psi(s) \exp\left(\int_s^t \chi(u) du\right) ds$$

para toda  $t$  que pertenezca a  $I$ .

Luego aplicando este Lema a A.5, con  $\xi(t) = e^{\sigma t} |\varphi(t)|$ ,  $\chi(t) = \varepsilon$ ,  $\psi(t) = K |\varphi(0)|$ , se tiene que

$$\begin{aligned} e^{\sigma t} |\varphi(t)| &\leq K |\varphi(0)| + \int_0^t \varepsilon K |\varphi(0)| \exp\left(\int_s^t \varepsilon du\right) ds \\ &\leq K |\varphi(0)| + \varepsilon \int_0^t K |\varphi(0)| e^{\varepsilon(t-s)} ds \\ &\leq K |\varphi(0)| + \varepsilon K |\varphi(0)| e^{\varepsilon t} \left[ \int_0^t e^{-\varepsilon s} ds \right] \\ &\leq K |\varphi(0)| + \varepsilon K |\varphi(0)| e^{\varepsilon t} \left[ -\frac{1}{\varepsilon} (e^{-\varepsilon t} - 1) \right] \\ &\leq K |\varphi(0)| - K |\varphi(0)| + K |\varphi(0)| e^{\varepsilon t} \\ &\leq K |\varphi(0)| e^{\varepsilon t} \end{aligned}$$

de donde

$$|\varphi(t)| \leq K |\varphi(0)| e^{-(\sigma-\varepsilon)t} \quad (t \geq 0) \quad (\text{A.6})$$

Si escogemos  $\varepsilon$  tal que  $\varepsilon < \sigma$ , entonces (A.6) implica que  $|\varphi(t)| \leq K |\varphi(0)|$ . Entonces, si  $|\varphi(0)| < \frac{\delta}{K}$ , se sigue que (A.6) es válida para toda  $t \geq 0$ , es decir, que la solución cero es asintóticamente estable, lo que completa la prueba del inciso (1) del Teorema.

### **Demostración del Lema**

Sea

$$\varphi(t) \leq \psi(t) + \int_a^t \chi(s)\varphi(s)ds$$

por demostrar

$$\varphi(t) \leq \psi(t) + \int_a^t \chi(s)\psi(s) \exp\left(\int_s^t \chi(u)du\right)ds$$

Sea

$$R(t) = \int_a^t \chi(s)\varphi(s)$$

entonces

$$R'(t) = \chi(t)\varphi(t) \leq \chi(t)\psi(t) + \chi(t)R(t)$$

despejando

$$R'(t) - \chi(t)R(t) \leq \chi(t)\psi(t) \quad (\text{A.7})$$

multiplicando (A.7) por  $e^{-\int_a^t \chi(u)du}$

$$e^{-\int_a^t \chi(u)du} [R'(t) - \chi(t)R(t)] \leq \chi(t)\psi(t)e^{-\int_a^t \chi(u)du} \quad (\text{A.8})$$

observemos que el lado izquierdo de (A.8) se puede expresar como una derivada

$$\frac{d}{dt} [R(t)e^{-\int_a^t \chi(u)du}] \leq \chi(t)\psi(t)e^{-\int_a^t \chi(u)du}$$

integrando de  $a$  a  $t$  esta última desigualdad nos queda

$$R(t)e^{-\int_a^t \chi(u)du} \leq \int_a^t \chi(s)\psi(s)e^{-\int_a^s \chi(u)du}ds \quad (\text{A.9})$$



ya que  $R(a) = 0$ , despejando ahora a  $R(t)$

$$\begin{aligned} R(t) &\leq e^{\int_a^t \chi(u) du} \int_a^t \chi(s) \psi(s) e^{-\int_a^s \chi(u) du} ds \\ &\leq \int_a^t \chi(s) \psi(s) e^{-\int_a^s \chi(u) du} e^{\int_a^t \chi(u) du} ds \end{aligned}$$

de donde obtenemos

$$R(t) \leq \int_a^t \chi(s) \psi(s) e^{\int_a^t \chi(u) du} ds \quad (\text{A.10})$$

por la hipótesis sabemos que

$$\varphi(t) - \psi(t) \leq R(t)$$

entonces por esta desigualdad y (A.10)

$$\varphi(t) \leq \psi(t) + \int_a^t \chi(s) \psi(s) e^{\int_a^t \chi(u) du} ds$$

que es el resultado que queremos demostrar.

### Demostración de 2.

Para demostrarlo sea  $x = Py$  una transformación, con  $P$  una matriz constante, entonces

$$x' = Py'$$

de donde

$$\begin{aligned} Py' &= A(Py) + f(Py) \\ P^{-1}Py' &= P^{-1}APy + P^{-1}f(Py) \end{aligned}$$

por lo que el sistema resultante es

$$y' = By + g(y) \quad (\text{A.11})$$

donde  $B = P^{-1}AP$ . Escogiendo adecuadamente a  $P$  la matriz  $B$  puede ser de la forma

$$B = \begin{pmatrix} B_1 & 0 \\ 0 & B_2 \end{pmatrix} \quad (\text{A.12})$$

donde  $B_1$  es una matriz de  $k \times k$  con todos sus valores característicos teniendo la parte real positiva, mientras que  $B_2$  es una matriz con sus valores característicos con parte real no positiva.

Aquellos elementos fuera de la diagonal principal que no sean cero, pueden suponerse que son  $\gamma > 0$ , donde  $\gamma$  puede hacerse un número positivo tan pequeño como se quiera de acuerdo a como se escoge  $P$ . Mientras que  $y$  que corresponda a  $x$  reales puede ser complejo,  $Py$  será real. Entonces la siguiente ecuación queda definida

$$g(y) = P^{-1}f(Py)$$

Sea  $\varphi$  la solución de (A.11) con componentes  $\varphi_i$ , definamos

$$R^2 = \sum_{i=1}^k |\varphi_i|^2 \quad \text{y} \quad \rho^2 = \sum_{i=k+1}^n |\varphi_i|^2, \text{ donde } |\cdot| \text{ es la norma en } \mathbb{C}$$

y sean las partes reales de las raíces características de  $B_1$  tales que excedan alguna  $\sigma > 0$ .

Derivando de (A.11) obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} |\varphi_i|^2 &= \frac{d}{dt} (\varphi_i \bar{\varphi}_i) = \varphi_i' \bar{\varphi}_i + \varphi_i \bar{\varphi}_i' \\ &= 2 \operatorname{Re}(\lambda_i) |\varphi_i|^2 + (g(y))_i \bar{\varphi}_i + (g(y))_i' \varphi_i \end{aligned} \quad (\text{A.13})$$

Sea  $\varepsilon > 0$  y sea  $\eta$  tal que para toda  $t \geq t_0$ ,  $\|\varphi\| \leq \eta$ , de donde obtenemos

$$|g(y)| = |P^{-1}f(Py)| \leq \varepsilon \|\varphi\|$$

Derivemos ahora  $R^2$  y  $\rho^2$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (R^2 - \rho^2) = \sum_{i=1}^k (\varphi_i' \bar{\varphi}_i + \varphi_i \bar{\varphi}_i') - \sum_{i=k+1}^n (\varphi_i' \bar{\varphi}_i + \varphi_i \bar{\varphi}_i')$$

de (A.13) obtenemos que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (R^2 - \rho^2) \geq \sum_{i=1}^k [(\operatorname{Re}(\lambda_i) - \varepsilon) |\varphi_i|^2] - \sum_{i=k+1}^n [(\operatorname{Re}(\lambda_i) + \varepsilon) |\varphi_i|^2] \quad (\text{A.14})$$

Tomemos  $\varepsilon \leq \frac{\sigma}{2}$ , entonces

$$\begin{aligned} \operatorname{Re}(\lambda_i) - \varepsilon &\geq \sigma - \varepsilon \geq \frac{\sigma}{2} \geq \varepsilon & i = 1 \dots k \\ \operatorname{Re}(\lambda_i) + \varepsilon &< \varepsilon & i = k + 1 \dots n \end{aligned}$$

y de (A.14) se obtiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (R^2 - \rho^2) \geq \varepsilon (R^2 - \rho^2) \quad (\text{A.15})$$

para toda  $t \geq t_0$  y  $\|\varphi\| \leq \eta$ .

Tomando las condiciones iniciales de forma tal que  $(R^2 - \rho^2)_{t=t_0} = a > 0$ , entonces por (A.15)

$$\|\varphi\|^2 \geq \varepsilon (R^2 - \rho^2) \geq a e^{2\varepsilon(t-t_0)}$$

lo cual se sale del dominio definido, contradiciendo  $\|\varphi\| \leq \eta$ .

Por lo tanto la solución cero es inestable.

**Teorema 6.** (Soluciones Periódicas, generalización del Criterio de Dulac-Bendixon)

Sean  $P$  y  $Q$  funciones continuamente diferenciables en la región simplemente conexa  $D$ . Si existe una función  $B(x, y)$  continuamente diferenciable, no idénticamente cero, en  $D$  tal que

$$\frac{\partial}{\partial x} (BP) + \frac{\partial}{\partial y} (BQ)$$

no cambie de signo en  $D$ , entonces el sistema 2.8 no contiene órbitas cerradas en  $D$ .

**Demostración**

Supongamos que  $\Gamma : x = x(t), 0 \leq t \leq T$ , es una órbita cerrada del sistema 2.8 contenida en  $D$ . Si  $S$  denota el interior de  $\Gamma$ , aplicando el Teorema de Green se sigue que

$$\begin{aligned}
& \int \int_S \left[ \frac{\partial}{\partial x}(BP) + \frac{\partial}{\partial y}(BQ) \right] dA \\
&= \int_{\Gamma} BPdy - BQdx \\
&= \int_{\Gamma} B \left( \frac{dx}{dt} \frac{dy}{dt} - \frac{dy}{dt} \frac{dx}{dt} \right) dt = 0
\end{aligned}$$

lo cual es una contradicción, ya que si  $\nabla \cdot f$  no es idénticamente cero y no cambia de signo en  $S$ , entonces por continuidad, la doble integral es siempre positiva o negativa.

### Criterio de Routh - Hurwitz

Considérese la ecuación

$$f(x) = p_0 + p_1x + p_2x^2 + \dots + p_nx^n = 0 \quad (\text{A.16})$$

Todas las raíces de la ecuación (A.16) tienen parte real negativa únicamente si los  $n$  determinantes

$$\begin{aligned}
D_1 &= p_1 ; D_2 = \begin{array}{cc} p_1 & p_0 \\ p_3 & p_2 \end{array} ; D_3 = \begin{array}{ccc} p_1 & p_0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 \\ p_5 & p_4 & p_3 \end{array} ; \dots ; \\
D_n &= \begin{array}{cccc} p_1 & p_0 & \dots & 0 \\ p_3 & p_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_{2n-1} & p_{2n-2} & \dots & p_n \end{array}
\end{aligned}$$

son positivos, siempre que, como puede suponerse  $p_0 > 0$ .

#### **Demostración**

Para el caso de  $n = 2$ , este criterio se verifica directamente, ya que

$$p_0 > 0 ; p_1 > 0 ; \begin{array}{cc} p_1 & p_0 \\ 0 & p_2 \end{array} = p_1 p_2 > 0$$

o sea,  $p_0 > 0 ; p_1 > 0 ; p_2 > 0$ , y entonces es evidente que

$$p_0 + p_1x + p_2x^2 = 0$$

tiene raíces con parte real negativa. Suponiendo que el criterio sea válida para ecuaciones de grado  $n - 1$ , vamos a demostrar que continúa siendo cierto para ecuaciones de grado  $n$ . Seguiremos un método simple y elegante de I. Schur.

Puede establecerse sin reparos la siguiente proposición:

*Si todas las raíces de  $f(x)$  tienen parte real negativa y  $\xi$  es un número complejo, será*

$$\begin{aligned} |f(\xi)| &> |f(-\xi)| \text{ si } R \xi > 0, \\ |f(\xi)| &= |f(-\xi)| \text{ si } R \xi = 0, \\ |f(\xi)| &< |f(-\xi)| \text{ si } R \xi < 0. \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

Consideremos la descomposición factorial de  $f(x)$ :

$$f(x) = p_n(x - \alpha_1)(x - \alpha_2) \cdots (x - \alpha_n).$$

Suponiendo  $\xi = a + bi$  y considerando el factor lineal real  $(x - \alpha_k)$ , tenemos

$$|\xi - \alpha_k| \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} |-\xi - \alpha_k| \quad (\text{A.18})$$

por ser  $a = R\xi \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} 0$ .

Los factores lineales imaginarios aparecen en pares conjugados. Sea  $(x - \alpha_r)$  y  $(x - \alpha_s)$  uno de estos pares y

$$\alpha_r = \gamma_r + i\delta_r; \alpha_s = \gamma_r - i\delta_r; \gamma_r < 0; \delta_r > 0$$

Será:

$$|\xi - \alpha_r|^2 = (a - \gamma_r)^2 + (b - \delta_r)^2; |\xi - \alpha_s|^2 = (a + \gamma_r)^2 + (b + \delta_r)^2,$$

y

$$|-\xi - \alpha_r|^2 = (a + \gamma_r)^2 + (b + \delta_r)^2; |-\xi - \alpha_s|^2 = (a - \gamma_r)^2 + (b - \delta_r)^2.$$

Pero

$$(a - \gamma_r)^2 \geq (a + \gamma_r)^2,$$

según sea  $a \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} 0$ .

En consecuencia

$$|(\xi - \alpha_r)(\xi - \alpha_s)| \geq |(-\xi - \alpha_r)(-\xi - \alpha_s)| \quad (\text{A.19})$$

ya que es  $R\xi \geq 0$ .

Las desigualdades (A.17) se deducen fácilmente de (A.18) y (A.19).

Si hacemos

$$\frac{1}{2}\psi = p_0 p_1 + \varpi(p_1 p_2 - p_0 p_3)x + p_0 p_3 x^2 + \varpi(p_1 p_4 - p_0 p_5)x^3 + \dots \quad (\text{A.20})$$

es fácil comprobar que

$$x\psi = \left[ p_0 \left( 1 - \frac{\varpi}{x} \right) + p_1 \varpi \right] f(x) - \left[ p_0 \left( 1 - \frac{\varpi}{x} - p_1 \varpi \right) f(-x) \right]$$

o bien

$$A(x) = p_0 \left( 1 - \frac{\varpi}{x} \right) + p_1 \varpi; \quad B(x) = p_0 \left( 1 - \frac{\varpi}{x} \right) - p_1 \varpi$$

Supongamos que  $p_0 > 0$ ;  $p_1 > 0$ ;  $\varpi > 0$  y sea  $x$  un número complejo diferente de cero tal que

$$R \frac{\varpi}{x} < 1$$

Entonces, es fácil ver que

$$|A(x)| > |B(x)| \quad (\text{A.21})$$

Las raíces de la ecuación  $\psi = 0$  varían con  $\varpi$ , pero sus recíprocas estarán acotadas si  $\varpi$  está acotado, por ejemplo si  $\varpi < 1$ . Porque esta ecuación, como es fácil comprobar, es de grado  $n - 1$ , y las recíprocas de sus raíces satisfacen a la ecuación

$$x_{n-1} + \varpi \frac{p_1 p_2 - p_0 p_3}{p_0 p_1} x_{n-2} + \frac{p_3}{p_1} x_{n-3} + \dots = 0,$$

cuyos coeficientes están acotados. Por lo tanto,  $\varpi$  puede tomarse positivo y tan pequeño como sea necesario de modo que para todas las raíces de  $\psi = 0$  sea

$$R \frac{\vartheta}{x} < 1.$$

Entonces, las partes reales de todas las raíces de  $\psi = 0$  serán negativas si las partes reales de las raíces de  $f(x) = 0$  son negativas. Porque, suponiendo que para alguna raíz  $\xi$  de  $\psi = 0$

$$R\xi \geq 0.$$

Entonces, según (A.21)

$$A(\xi)f(\xi) = B(\xi)f(-\xi),$$

y según (A.22)

$$|A(\xi)| > |B(\xi)|,$$

por ser

$$R \frac{\vartheta}{\xi} < 1.$$

En consecuencia:

$$|f(\xi)| = \frac{|B(\xi)|}{|A(\xi)|} |f(-\xi)| < |f(-\xi)|,$$

lo cual es imposible siendo  $R\xi \geq 0$ .

La recíproca también es cierta: Si  $p_0 > 0$ ;  $p_1 > 0$ , y todas las raíces de  $\psi = 0$  tienen parte real negativa, entonces todas las raíces de  $f(x) = 0$  tienen parte real negativa. Cambiando en la identidad

$$x\psi(x) = A(x)f(x) - B(x)f(-x)$$

$x$  por  $(-x)$ , tenemos

$$x\psi(-x) = B(-x)f(x) - A(-x)f(-x),$$

resolviendo para  $f(x)$

$$f(x) = \frac{x A(-x)}{A(x)A(-x) - B(x)B(-x)} \psi(x) - \frac{x B(x)}{A(x)A(-x) - B(x)B(-x)} \psi(-x).$$

Pero

$$A(x)A(-x) - B(x)B(-x) = 4p_0p_1\omega$$

y entonces

$$4p_0p_1\omega f(x) = xA(-x)\psi(x) - xB(x)\psi(-x). \quad (\text{A.22})$$

Supongamos ahora que  $\xi \neq 0$  es una raíz de  $f(x) = 0$  y que  $R\xi \geq 0$ . Se desprende de (A.22) que

$$A(-\xi)\psi(\xi) = B(\xi)\psi(-\xi) \quad (\text{A.23})$$

Haciendo  $\xi = a + bi$ , tenemos

$$\begin{aligned} A(-\xi) &= p_0(1 + a\omega + ib\omega) + p_1\omega, \\ B(\xi) &= p_0(1 - a\omega - ib\omega) - p_1\omega, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} |A(-\xi)|^2 &= [p_0(1 + a\omega) + p_1\omega]^2 + p_0^2b^2\omega^2, \\ |B(\xi)|^2 &= [p_0(1 - a\omega) - p_1\omega]^2 + p_0^2b^2\omega^2, \end{aligned}$$

en consecuencia

$$|A(-\xi)|^2 - |B(\xi)|^2 = 4\omega p_0^2a + 4p_0p_1\omega > 0$$

o sea:

$$|A(-\xi)| > |B(\xi)|.$$

Entonces, de (A.23)

$$|\psi(\xi)| = \frac{|B(\xi)|}{|A(-\xi)|} |\psi(-\xi)| < |\psi(-\xi)|,$$

y ésto es imposible siendo  $R\xi \geq 0$ , porque todas las raíces de  $\psi = 0$ , por hipótesis, tienen parte real negativa.

En correspondencia con los determinantes  $D_1, D_2, \dots$  para la ecuación  $\psi = 0$  tenemos los determinantes

$$\Delta_1 = \omega(p_1p_2 - p_0p_3)$$

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} \omega(p_1p_2 - p_0p_3) & p_0p_1 \\ \omega(p_1p_4 - p_0p_5) & p_0p_3 \end{vmatrix}$$

$$\Delta_3 = \begin{vmatrix} \omega(p_1p_2 - p_0p_3) & p_0p_1 & 0 \\ \omega(p_1p_4 - p_0p_5) & p_0p_3 & \omega(p_1p_2 - p_0p_3) \\ \omega(p_1p_6 - p_0p_7) & p_0p_5 & \omega(p_1p_4 - p_0p_5) \end{vmatrix} \dots$$



Ahora bien,

$$\Delta_1 = \varpi D_2,$$

$$\Delta_2 = \varpi p_0 \begin{pmatrix} p_1 p_2 - p_0 p_3 & p_1 & 0 \\ p_1 p_4 - p_0 p_5 & p_3 & 0 \end{pmatrix} = \varpi p_0 p_1^{-1} \begin{pmatrix} p_1 & 0 & 0 \\ p_3 & p_1 p_2 - p_0 p_3 & p_1 \\ p_5 & p_1 p_4 - p_0 p_5 & p_3 \end{pmatrix}$$

$$= \varpi p_0 \begin{pmatrix} p_1 & p_0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 \\ p_5 & p_4 & p_3 \end{pmatrix} = \varpi p_0 D_3.$$

De forma similar

$$\Delta_3 = \varpi^2 p_0 p_1 D_4.$$

En general, todo determinante  $\Delta_k$  difiere de  $D_{k+1}$  sólo en un factor positivo. Podemos demostrar ahora que las condiciones

$$D_1 > 0; D_2 > 0; \dots; D_n > 0,$$

son suficientes para que una ecuación  $f(x) = 0$  de grado  $n$  tenga todas las raíces con parte real negativa, porque entonces tenemos  $p_0 > 0$ ;  $p_1 > 0$  y

$$\Delta_1 > 0; \Delta_2 > 0; \dots; \Delta_{n-1} > 0.$$

Por lo tanto, suponiendo que el criterio valga para ecuaciones de grado  $n-1$ , la ecuación  $\psi = 0$  tendrá todas las raíces con parte real negativa y entonces por lo anterior también para  $f(x) = 0$ .

Las condiciones

$$D_1 > 0; D_2 > 0; \dots; D_n > 0,$$

son también necesarias. Porque si  $f(x) = 0$  tiene todas las raíces con parte real negativa, el polinomio  $f(x)$  consta de factores lineales  $x + \alpha$  con  $\alpha$  positivo y factores cuadráticos  $x^2 + 2\beta x + \gamma$  con  $\beta$  y  $\gamma$  positivos. Por lo tanto, todos los coeficientes de  $f(x)$  son del mismo signo, y suponiendo que  $p_0 > 0$ , tendremos también  $D_1 = p_1 > 0$ . Teniendo la ecuación  $\psi = 0$  todas las raíces con parte real negativa, por lo anterior, es necesario que

$$\Delta_1 > 0; \Delta_2 > 0; \dots; \Delta_{n-1} > 0,$$

por hipótesis; en consecuencia también

$$D_2 > 0 ; D_3 > 0 ; \dots ; D_n > 0.$$

Entonces:

$$D_1 > 0 ; D_2 > 0 ; \dots ; D_n > 0,$$

si todas las raíces de  $f(x) = 0$  tienen parte real negativa, supuesto  $p_0 > 0$ .

# Referencias

- [1] Braun Martin, *Ecuaciones Diferenciales y sus Aplicaciones*, Grupo Editorial Iberoamericana, 1983.
- [2] Daniel P. Sites, John D. Stobo, H. Hugh Fudenberg y J. Vivian Wells, *Basic & Clinical Immunology*, Lange Medical Publications, 1982.
- [3] David Lomen y David Lovelock, *Differential equation: graphics, models, data*, John Wiley & Sons Inc. 1999.
- [4] Earl A. Coddington y Norman Levinson, *Theory of Ordinary Differential Equations*, 1984.
- [5] Edward K. Yeagers, Ronald W. Shonkwiler y James V. Herod, *An Introduction to the Mathematics of Biology: with Computer Algebra Models*, Birkhäuser, 1996.
- [6] Ferdinand Verhulst, *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems*, Epsilon Uitgaven 1985.
- [7] Jean Francois Bach, *Inmunología*, Editorial Limusa, 1984.
- [8] John A. Adam y Nicola Bollomo, *A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*, Birkhäuser 1997.
- [9] Guriy I. Marchuk, *Mathematical Models in Immunology*, Optimization Software, Inc., 1983.
- [10] Martin A. Nowak y Robert M. May, *Virus Dynamics, Mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press, 2000.

- [11] Uspensky, J. V., *Theory of Equations*, McGraw-Hill Book Company, Inc., 2000.
- [12] William E. Boyce y Richard C. DiPrima, *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, John Wiley & Sons Inc. 1977.