

Universidad Nacional Autónoma de México

“Por mi raza hablara el espíritu”



Facultad de Ciencias

Proyecto 2
Estudio matemático de puntos de equilibrio y estabilidad de
modelo simplificado del sistema inmune

Yedra Cázares Daniel
318003269

Resumen

La respuesta inmunológica es el mecanismo principal de defensa del organismo contra infecciones y enfermedades. Sin embargo, debido a su complejidad y dinamismo, modelarla completamente es un desafío. Este trabajo explora un enfoque matemático muy simplificado [3] que la retrata, proporcionando una visión más clara de la respuesta inmune.

Para abordar el estudio del sistema inmune, se utilizará un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), empleando funciones de interacción simples que buscan representar los mecanismos básicos. Este modelo se centra en la interacción entre las células del sistema inmune y las células *objetivo*, y retratar la dinámica del sistema inmune, lo que facilita el análisis de su comportamiento en el contexto de distintas enfermedades, de forma cualitativa.

Este modelo, propuesto en [3], tiene un gran valor al permitir la observación de cómo interacciones simples pueden generar una dinámica rica y compleja. El poder de este enfoque radica en su capacidad para mostrar cómo, mediante un conjunto reducido de ecuaciones y supuestos básicos, es posible obtener resultados que se alinean con observaciones biológicas reales. Al hacerlo, constituye una herramienta útil para interpretar y comprender mejor las interacciones características de la respuesta inmune, especialmente en contextos como la lucha contra el cáncer y el diseño de terapias inmunológicas. Aunque el modelo es simple, su capacidad para generar comportamientos no triviales proporciona una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones en el ámbito de la biología computacional y la medicina.

Para abordar estas metas, el presente trabajo se enfoca en los objetivos que se detallan a continuación, mismos que guiarán el desarrollo y análisis del modelo propuesto.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar a qué grado un modelo simplificado del sistema inmune nos permite comprender y predecir las dinámicas de interacción entre células efectoras y células objetivo en diferentes escenarios patológicos, así como identificar condiciones que conducen a la erradicación, coexistencia crónica o progresión fatal de enfermedades.

Objetivo particular

Analizar el significado biológico de la existencia de múltiples puntos de equilibrio en el modelo, así como de su estabilidad. Explorar su significado y sus posibles implicaciones en la comprensión de como evolucionan distintas enfermedades y las lecciones que nos brindan en términos terapéuticos.

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Antecedentes | 3 |
| 1.1. Clasificación de la respuesta inmune | 3 |
| 1.2. Mecanismos moleculares y celulares | 3 |
| 1.2.1. Células efectoras en la inmunidad innata | 4 |
| 1.2.2. Células efectoras en la inmunidad adaptativa | 4 |
| 1.3. Dinámica de la respuesta inmune en presencia de células <i>objetivo</i> | 4 |
| 2. Planteamiento del modelo matemático | 5 |
| 3. Métodos de estudio | 8 |
| 4. Resultados | 11 |
| 4.1. Análisis de puntos de equilibrio $P_E = (0, E_m)$ | 11 |
| 4.1.1. Existencia de E_m | 11 |
| 4.1.2. Aproximación computacional | 15 |
| 4.2. Obtención y análisis de puntos de equilibrio $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$ | 16 |
| 4.2.1. Existencia de T_m | 16 |
| 4.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio | 17 |
| 4.3.1. Estabilidad del origen | 18 |
| 4.3.2. Estabilidad del punto $P_E = (0, E_m)$ | 18 |
| 4.3.3. Estabilidad en el punto $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$ | 19 |
| 5. Planos fase e interpretaciones biológicas | 22 |
| 6. Conclusiones | 33 |
| Apéndices | 34 |
| Apéndice A. Procedimiento algebraico | 34 |
| A.1. Determinación del punto de equilibrio $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$ | 34 |
| Apéndice B. Código | 39 |
| Referencias | 40 |

1. Antecedentes

El sistema inmunológico es la principal defensa del organismo contra infecciones y enfermedades, protegiéndolo de daños causados por virus, bacterias y células anormales. Su complejidad radica en la interacción de sus múltiples componentes, mismos que se describirán brevemente a continuación. Siguiendo la definición de Pérez Martín et al. (p. 7) en [1], tenemos que la respuesta inmune es la acción conjunta de nuestro organismo que nos permite mantener un estado de equilibrio interno estable, a pesar de los cambios en el entorno externo.

1.1. Clasificación de la respuesta inmune

Por la definición de la respuesta inmune surge la pregunta de si es la misma respuesta para todo tipo de agentes, a lo que se responde diferenciando dos tipos principales según su especificidad y memoria: la respuesta innata y la adaptativa.

La principal diferencia entre la respuesta inmune innata y la adaptativa radica en su especificidad y memoria: la respuesta innata es rápida y general, sin distinguir entre diferentes patógenos ni generar memoria, mientras que la respuesta adaptativa es específica para cada antígeno y desarrolla memoria inmunológica para responder con mayor eficacia en futuras exposiciones. El criterio para su clasificación se basa justamente en esta capacidad de reconocimiento específico y la formación de memoria.

- **Inmunidad innata:** Actúa como primera línea de defensa desde el nacimiento, respondiendo de manera inmediata sin necesidad de exposición previa al patógeno. Sus componentes incluyen barreras físicas y químicas, células centinela (macrófagos, mastocitos, células dendríticas) y leucocitos, como neutrófilos y células NK que eliminan patógenos mediante fagocitosis y otros mecanismos. Abbas et al (p. 32) en [6].
- **Inmunidad adaptativa:** Se desarrolla a lo largo de la vida, de forma que no actúa inmediatamente si enfrenta un objetivo desconocido pero es específica. Está mediada por linfocitos B y T que responden a patógenos específicos. Esta inmunidad se divide en:
 - **Inmunidad humoral:** Mediada por anticuerpos que producen los linfocitos B y neutralizan patógenos extracelulares.
 - **Inmunidad celular:** Mediada por linfocitos T que eliminan células infectadas y tumorales.

1.2. Mecanismos moleculares y celulares

Para comprender cómo el sistema inmune interactúa con los patógenos, es esencial conocer el papel de las células efectoras y los mecanismos moleculares involucrados.

1.2.1. Células efectoras en la inmunidad innata

- **Células dendríticas:** Detectan microbios a través de receptores PRRs, que son receptores que reconocen patrones moleculares de microbios, y dan inicio a la respuesta inmunitaria adaptativa.
- **Fagocitos:** Macrófagos y neutrófilos eliminan patógenos en las barreras epiteliales.
- **Células Natural Killer :** Eliminan células infectadas o defectuosas sin necesidad de reconocimiento previo.

1.2.2. Células efectoras en la inmunidad adaptativa

- **Linfocitos T:** Se diferencian en T Helper (CD4+) y T Citotóxicos (CD8+). Activan otros leucocitos y eliminan células infectadas.
- **Linfocitos B:** Producen anticuerpos que facilitan la eliminación de patógenos mediante opsonización.

1.3. Dinámica de la respuesta inmune en presencia de células *objetivo*

Con las definiciones previas podemos plantear modelos que reproduzcan la dinámica básica de la respuesta inmune contra las células objetivo. Como ejemplo tomaremos las células tumorales, un tema ampliamente estudiado dentro del campo de la inmunología. El estudio de la interacción entre el sistema inmune y las células tumorales ha sido abordado por Kuznetsov et al. (1994) [7], quienes analizaron los efectos de las células efectoras del sistema inmune sobre el crecimiento tumoral. Además, Gałach (2003) [8] amplía el modelo propuesto por Kuznetsov, incorporando un retraso a la dinámica del sistema inmune. Por su parte, Sotolongo-Costa et al. (2002) [9] estudian el comportamiento de los tumores bajo terapia inmunológica, específicamente la administración de citoquinas, con el fin de mejorar la respuesta inmune del organismo.

Ejemplo básico de respuesta inmune

La respuesta inmune comienza cuando las células tumorales son reconocidas como ajenas al cuerpo por el sistema inmunológico. Los macrófagos captan las células tumorales, células residentes en los tejidos del cuerpo que también circulan por el torrente sanguíneo. Los macrófagos absorben y eliminan las células tumorales, liberando citocinas que activan a los linfocitos T helper (una subpoblación de los linfocitos T) y coordinan la respuesta inmune.

Aunque los linfocitos T helper no pueden destruir directamente las células tumorales, envían señales bioquímicas a un tipo especial de linfocitos T, conocidos como células natural killers (NK), que se encargan de eliminar las células infectadas ó tumorales. Las células T comienzan a multiplicarse y liberar otras citocinas que estimulan la producción de más linfocitos T, linfocitos B y células NK. A medida que los linfocitos B aumentan, las células T helper emiten señales que

llevan a iniciar la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos circulan en la sangre y se adhieren a las células tumorales, facilitando su fagocitosis por los macrófagos o su destrucción por las células NK.

Las células NK, al igual que las células T, están entrenadas para reconocer tipos específicos de células infectadas o tumorales, constituyendo una línea crítica de defensa contra el cáncer. Su capacidad para reconocer y destruir células anormales es esencial para la efectividad de la respuesta inmune antitumoral.

En resumen, la respuesta inmune es un proceso complejo mediado por interacciones entre diversas células del sistema inmune, como los linfocitos T y B, y las células objetivo, ya sean tumorales o patógenas. Además del estudio de la respuesta inmune contra células tumorales, también se han investigado las respuestas de anticuerpos a una vacuna. En este contexto, Hingley et al. (1991) emplean la teoría de la selección clonal, un concepto fundamental en inmunología, para analizar cómo el sistema inmune responde a un patógeno específico mediante la administración de vacunas que utilizan patógenos muertos o inactivados, induciendo una respuesta inmune sin causar la enfermedad. A pesar de la complejidad inherente de estas interacciones, pueden ser modeladas de manera simplificada. El presente trabajo retoma un enfoque simplificado que busca reproducir de forma cualitativa estas dinámicas y ofrece así una herramienta para comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes [3]. A continuación se presenta el modelo matemático utilizado para abordar este estudio.

2. Planteamiento del modelo matemático

Mayer et al. (1995) [3] plantean un modelo que representa la interacción entre las células efectoras en su conjunto y las objetivo, describiendo el fenómeno a partir de un conjunto reducido de mecanismos básicos de interacción y proliferación. Consideran las siguientes variables:

- T : Población objetivo (celulas tumorales, patógenos, etc.).
- E : Competencia inmune, definida en [3] como la capacidad del sistema para eliminar la población objetivo. Esta incluye la acción de todo tipo de células efectoras.

El cambio temporal de estas variables se describe de la siguiente manera:

- La variación en T esta dada por la diferencia entre su tasa de reproducción y de eliminación, esta última resultado de su interacción con células efectoras.
- La variación en E se rige por tres factores:
 - i. Una función $f(T)$ que modela la velocidad de estimulación de su crecimiento ante un antígeno.
 - ii. Una función $g(E)$ que representa el fortalecimiento de la respuesta inmune mediante

mecanismos autocatalíticos y cooperativos.

$$s \frac{E^n}{C^n + E^n}, \quad s, n \in \mathbb{R}^+$$

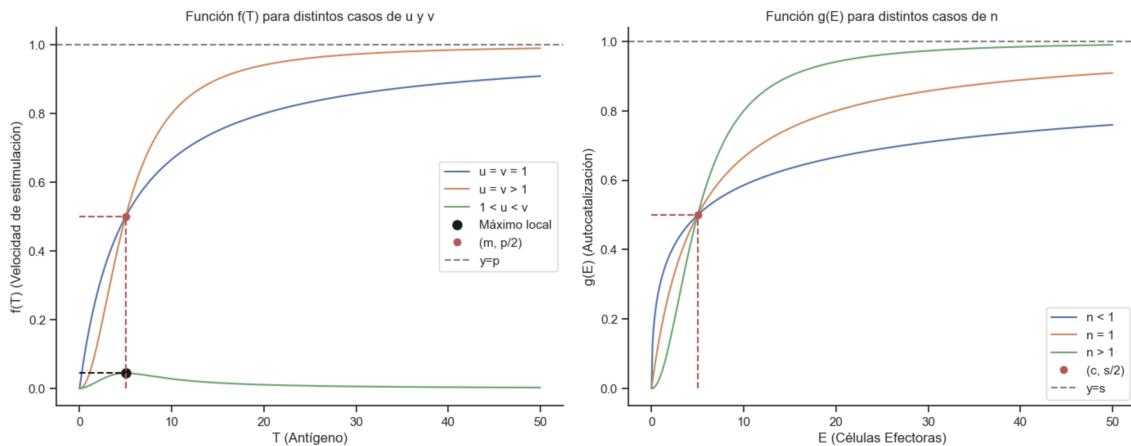
iii. Un término que refleja la vida finita de las células efectoras.

$$-dE, \quad d \in \mathbb{R}^+$$

Estas funciones son conocidas como funciones de Hill o funciones sigmoides de Hill, y se definen así porque modelan respuestas biológicas que son no lineales, cooperativas y saturables. Esto significa que:

- A bajas concentraciones (de antígeno T o células efectoras E) la respuesta es débil.
- Conforme la concentración aumenta, la respuesta crece rápidamente debido a efectos cooperativos.
- Finalmente, la respuesta se satura, alcanzando un máximo.

Ahora veremos sus comportamientos cualitativos, dependiendo del valor de sus exponentes.



Donde estos comportamientos nos indican lo siguiente:

- La función $f(T)$ exhibe tres tipos de comportamientos cualitativamente distintos:
 - Caso $u = v = 1$ (línea azul):
La función tiene una forma *sigmoide suave* y monótona creciente. A medida que aumenta la concentración del antígeno T , la velocidad de estimulación $f(T)$ crece rápidamente y se approxima asintóticamente al valor máximo p . Este caso representa una respuesta *no cooperativa* donde la estimulación es proporcional al aumento del antígeno sin efectos de amplificación brusca.
 - Caso $u = v > 1$ (línea marrón):
Aquí la función muestra una *curva sigmoide más pronunciada*, con una transición más abrupta hacia el valor máximo p . Esto indica un comportamiento cooperativo

fuerte, donde la respuesta inmune se activa lentamente a bajas concentraciones de antígeno, pero una vez que se supera cierto umbral, la velocidad de estimulación crece rápidamente y luego se satura. Esta forma es típica de procesos con *alta cooperatividad*, donde múltiples moléculas o células actúan en conjunto.

- Caso $1 < u < v$ (línea verde):
En este caso, la función tiene un comportamiento *no monótono* con un *máximo local cercano a cero*, después del cual la estimulación disminuye a medida que T aumenta. Esto refleja un fenómeno donde la respuesta inicialmente aumenta, pero para altas concentraciones de antígeno la velocidad de estimulación disminuye, posiblemente por *mechanismos de inhibición o saturación extrema*. Esta forma es menos común y puede representar situaciones en que un exceso de antígeno resulta en una disminución de la activación inmune.
- La función $g(E)$, que representa el fortalecimiento de la respuesta inmune mediante mecanismos autocatalíticos y cooperativos, exhibe un comportamiento sigmoide característico en todos los casos. Independientemente de que el parámetro n sea menor, igual o mayor que 1, la función crece rápidamente a medida que aumenta el número de células efectoras E , alcanzando una saturación cercana a un valor máximo s . Las diferencias entre los casos radican principalmente en la pendiente y la rapidez con que la función se acerca a su saturación, siendo más pronunciada cuando $n > 1$, lo que indica mayor cooperatividad. En conjunto, estos comportamientos reflejan la activación gradual y luego saturada de la respuesta inmune, con una dinámica cualitativamente similar a pesar de las variaciones en n .

Estos términos definen la dinámica del sistema, que toma la forma de dos ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento del sistema.

$$\frac{dT}{dt} = rT - kTE, \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = p\frac{T^u}{m^v + T^v} + s\frac{E^n}{C^n + E^n} - dE. \quad (2)$$

Este sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) tiene 10 parámetros para describir las interacciones entre células objetivo y células efectoras del sistema inmune. Para facilitar el análisis y la comprensión del sistema, se reducirá el número de parámetros mediante un proceso de escalamiento, definiendo las siguientes variables:

$$T = T^*T_s, \quad E = E^*E_s, \quad t = t^*t_s$$

donde T_s, E_s, t_s son valores que asignaremos mas adelante.

Primero se sustituye en la primera ecuación y se aplica la regla de la cadena

$$\frac{dT}{dt} = \frac{d(T^*T_s)}{dt^*} \frac{dt^*}{dt} = \frac{dT^*}{dt^*} \frac{T_s}{t_s}$$

Al desarrollar y despejar para $\frac{dT^*}{dt^*}$ tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{T_s}{t_s} \frac{dT^*}{dt^*} &= rT - kTE \\ &= rT_s T^* - kT^* T_s E^* E_s\end{aligned}$$

Simplificando llegamos a la ecuación

$$\frac{dT^*}{dt^*} = rt_s - kt_s E_s T^* E^* \quad (1')$$

Sustituyendo ahora en la segunda ecuación y aplicando la regla de la cadena obtenemos:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{d(E^* E_s)}{dt^*} \frac{dt^*}{dt} = \frac{dE^*}{dt^*} \frac{E_s}{t_s}$$

Al desarrollar y despejar para $\frac{dE^*}{dt^*}$ llegamos a:

$$\begin{aligned}\frac{E_s}{t_s} \frac{dE^*}{dt^*} &= p \frac{T^u}{m^v + T^v} + s \frac{E^n}{c^n + E^n} - dE \\ &= p \frac{T^{*u} T_s^u}{m^v + T^{*v} T_s^v} + s \frac{E^{*n} E_s^n}{c^n + E^{*n} E_s^n} - dE^* E_s\end{aligned}$$

\therefore Simplificando obtenemos la ecuación

$$\frac{dE^*}{dt^*} = \frac{pt_s}{E_s} \frac{T^{*u} T_s^u}{m^v + T^{*v} T_s^v} + \frac{st_s}{E_s} \frac{E^{*n} E_s^n}{c^n + E^{*n} E_s^n} - \frac{t_s}{E_s} dE^* E_s \quad (2')$$

Definimos los parámetros de escalamiento: $t_s = d^{-1}$, $E_s = c$, $T_s = m$. Al sustituirlos en (1') y (2') se obtiene el siguiente sistema con 7 parámetros:

$$\frac{dT^*}{dt^*} = \tilde{r} T^* - \tilde{k} T^* E^* \quad (3)$$

$$\frac{dE^*}{dt^*} = \tilde{p} \frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} + \tilde{s} \frac{E^{*n}}{1 + E^{*n}} - E^* \quad (4)$$

donde

$$\tilde{k} = \frac{kC}{r}, \quad \tilde{p} = \frac{pm^{u-v}}{Cd}, \quad \tilde{s} = \frac{s}{Cd}, \quad \tilde{r} = \frac{r}{d}$$

3. Métodos de estudio

Se llevará a cabo un análisis cualitativo utilizando herramientas de la teoría de sistemas dinámicos no lineales, complementadas con métodos numéricos para la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs). A continuación se describen los métodos utilizados en este estudio:

Reducción de parámetros

Como se realizó en la sección del planteamiento del modelo matemático este método simplifica expresiones para facilitar el análisis. A grandes rasgos la introducción de variables escaladas permite reducir la cantidad de parámetros. Este paso permite transformar las ecuaciones diferenciales originales a otras más manejables, sin modificar la dinámica del modelo. Las variables escaladas se definen a partir de los parámetros del sistema, preservándose la posibilidad de estudiar la dinámica tras reducir la cantidad de parámetros existente.

Determinación de los puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio de un sistema son fundamentales para entender su dinámica. Se les determina resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales para el caso en que las tasas de cambio de las variables son cero. En este caso, se considerará:

$$\frac{dT^*}{dt^*} = 0, \quad \frac{dE^*}{dt^*} = 0$$

Cuando no se puede encontrar una solución algebraica de este tipo de ecuaciones una opción es recurrir a aproximaciones numéricas del valor de los puntos de equilibrio.

Análisis de estabilidad

Una vez que se han identificado los puntos de equilibrio, se analiza la estabilidad de estos puntos mediante el cálculo de los autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en cada punto de equilibrio.

$$J(T^*, E^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial T^*} & \frac{\partial f}{\partial E^*} \\ \frac{\partial g}{\partial T^*} & \frac{\partial g}{\partial E^*} \end{pmatrix}$$

Este análisis permite clasificar los puntos de equilibrio como estables, inestables, o puntos silla, lo que brinda información sobre la respuesta del sistema a pequeñas perturbaciones alrededor de cada punto de equilibrio.

Estudio de la existencia de ciclos límite y bifurcaciones

El siguiente paso consiste en estudiar la posibilidad de que el sistema exhiba ciclos límite o bifurcaciones, lo cual revela detalles importantes de la dinámica del sistema. Para ello, se utilizan criterios de estabilidad global como el uso de la función de Lyapunov para determinar que tan fuerte es esta y se exploran diferentes parámetros del sistema para observar cómo pequeñas variaciones en los parámetros pueden afectar la dinámica global.

Integración numérica

Para la integración numérica utilizamos métodos numéricos como el de Runge-Kutta de cuarto orden para aproximar la evolución temporal del sistema para diferentes parámetros y condiciones iniciales. Esto permite visualizar la evolución del sistema a lo largo del tiempo y observar cómo las variables se comportan en diferentes escenarios.

Otro uso fundamental de los métodos de aproximación numérica es la estimación de puntos de equilibrio que no pueden obtenerse mediante soluciones algebraicas explícitas debido a la complejidad o no linealidad del sistema. Para estos casos, se emplean métodos iterativos y computacionales que permiten aproximar dichas soluciones con alta precisión. Entre los métodos más comunes se encuentran:

- **fsolve de Python:** una función basada en algoritmos numéricos robustos que busca raíces de sistemas no lineales mediante iteraciones, ideal para sistemas multivariados.
- **Método de Newton (Newton-Raphson):** un método iterativo que utiliza derivadas para aproximar las raíces de funciones, con convergencia rápida cuando la estimación inicial está cerca de la solución real.
- **Método de bisección:** un método sencillo y confiable que divide repetidamente un intervalo en mitades para localizar raíces, aunque puede ser más lento que otros métodos.

Estos métodos son esenciales en la modelación matemática y análisis dinámico, ya que permiten identificar puntos críticos del sistema que definen su comportamiento a largo plazo, como equilibrios estables o inestables, sin necesidad de fórmulas analíticas explícitas.

Herramientas usadas

Para llevar a cabo las aproximaciones numéricas requeridas en este trabajo se emplearon las siguientes herramientas de software:

- **Python:** Se creó un cuaderno de jupyter en el cual tenemos una clase de puntos de equilibrio el cual se inicializa con los parámetros deseados para mostrar las diversas dinámicas del modelo.

4. Resultados

Determinación de los puntos de equilibrio y su estabilidad

Como recordamos antes, para obtener los puntos de equilibrio se iguala el sistema a cero y se determinan los pares de puntos (T_e, E_e) que cumplen el sistema.

$$\begin{aligned} T^*(\tilde{r} - \tilde{k}E^*) &= \tilde{r}T^* - \tilde{k}T^*E^* = 0 \\ \tilde{p}\frac{T^{*u}}{1+T^{*v}} + \tilde{s}\frac{E^{*n}}{1+E^{*n}} - E^* &= 0 \end{aligned}$$

Es evidente que el punto $T^* = E^* = 0$ satisface ambas ecuaciones del sistema, lo que implica que el punto $P_1 = (0, 0)$ es un equilibrio del sistema.

Al resolver la primera ecuación, encontramos los valores $T^* = 0$ y $E^* = \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}$. Por lo tanto, en principio, existen tres puntos de equilibrio:

$$P_1 = (0, 0), \quad P_2 = (0, E_m), \quad P_3 = \left(T_m, \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right),$$

donde E_m es el valor obtenido al resolver la segunda ecuación evaluando en $T^* = 0$, y T_m es el valor correspondiente al evaluar la segunda ecuación en $E^* = \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}$.

Nos centraremos primero en el caso del punto P_2 , asumiendo $T^* = 0$ y $E^* \neq 0$. Bajo estas condiciones, la segunda ecuación se reduce a:

$$\begin{aligned} \tilde{p}\frac{T^{*u}}{1+T^{*v}} + \tilde{s}\frac{E^{*n}}{1+E^{*n}} - E^* &= 0 \\ E^* \left(\tilde{s}\frac{E^{*n-1}}{1+E^{*n}} - 1 \right) &= 0 \\ \tilde{s}\frac{E^{*n-1}}{1+E^{*n}} - 1 &= 0. \end{aligned} \tag{5}$$

La resolución de esta última expresión nos permitirá obtener el valor de E_m , correspondiente al punto de equilibrio de la forma $(0, E_m)$. Posteriormente, analizaremos el caso donde $E^* = \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}$, para el cual encontraremos el valor de T_m , que define el punto de equilibrio $\left(T_m, \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)$.

4.1. Análisis de puntos de equilibrio $P_E = (0, E_m)$

4.1.1. Existencia de E_m

Primeramente investigaremos la ecuación 5) para ver cuál es el máximo número de soluciones posibles en función de la combinación de parámetros utilizados. Naturalmente sólo nos interesan

los casos con $E^* > 0$ y $T^* > 0$ ya que biológicamente no tiene sentido tener un número negativo de células.

Podemos reescribir a 5) como:

$$h(E^*) = \tilde{s}E^{*n-1} - E^{*n} - 1$$

- Cuando $n = 0$

$$\tilde{s}E^{*-1} - 2 = 0 \iff E^* = \frac{\tilde{s}}{2}$$

En este caso, el signo del resultado depende del signo de \tilde{s}

$$E_m = \begin{cases} + & , \tilde{s} > 0 \\ - & , \tilde{s} < 0 \end{cases}$$

Sin embargo por como esta definido \tilde{s} este solo puede ser positivo.

- Cuando $n \in (0, 1)$ probaremos que la función $h(E)$ es estrictamente decreciente, lo cual implicaría que solo cruza por $E^* = 0$.

P.D $\forall E_1 > E_2, h(E_1) < h(E_2)$

Demostración. Sea $E_1 > E_2 > 0$, veamos que signo tiene la expresión:

$$h(E_1) - h(E_2) = \tilde{s}(E_1^{n-1} - E_2^{n-1}) - (E_1^n - E_2^n)$$

Entonces:

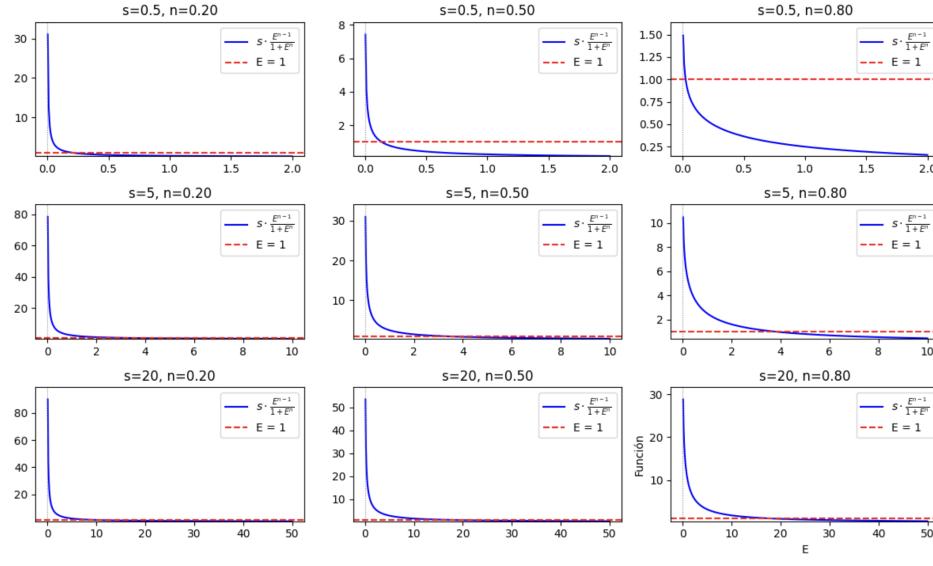
- El termino $\tilde{s}(E_1^{n-1} - E_2^{n-1})$ es negativo ya que $n \in (0, 1)$ y $E_1 > E_2$ lo que implica $E_1^{n-1} < E_2^{n-1}$
- El termino $E_1^n - E_2^n$ es positivo ya que $f(x) = x^n$ es creciente.

Por lo tanto la expresión $h(E_1) - h(E_2) < 0$, es decir, la función $h(E)$ es decreciente con $n \in (0, 1)$

□

Ahora mostraremos algunos ejemplos de su comportamiento con diferentes parámetros:

Visualización del número de soluciones para diferentes valores de s y n



Donde a mayor valor de s vamos a tener una intersección más tardía, i.e un mayor valor de E^*

- Otro caso sencillo ocurre cuando $n = 1$, pues

$$\frac{\tilde{s}}{1 + E^*} - 1 = 0 \iff E^* = \tilde{s} - 1$$

Lo que muestra que el valor de \tilde{s} define el signo del resultado.

- Cuando $n > 1$

Para hacer este análisis veremos las raíces de $h(E)$. Como sólo consideramos $E > 0$ vamos analizar que pasa en los extremos, es decir, lo que pasa cuando $E = 0 \wedge \lim_{E \rightarrow \infty} h(E)$:

- Cuando $E = 0$ tenemos que $h(0) = 1 > 0$
- Estudiamos $\lim_{E \rightarrow \infty} h(E) = \lim_{E \rightarrow \infty} E^{n-1}(E - \tilde{s}) + 1$ donde para $E > s$ el valor $E - \tilde{s} > 0$ de modo que $E^{n-1}(E - \tilde{s}) + 1 > 0$ y $h(E^*) \rightarrow \infty$ si $E^* \rightarrow \infty$.

Como los extremos son positivos y buscamos E_m , tal que $h(E_m) = 0$, entonces usamos la derivada para encontrar los puntos críticos y averiguar si hay valores de E para los cuales $h'(E^*) = 0$.

$$h'(E) = nE^{n-1} - \tilde{s}(n-1)E^{n-2} = E^{n-2}[nE - \tilde{s}(n-1)]$$

Para $E > 0$ tenemos que $E^{n-2} > 0$, de modo que el punto crítico distinto de $E = 0$ va a estar definido por:

$$nE - \tilde{s}(n-1) = 0 \rightarrow E = \frac{\tilde{s}(n-1)}{n}$$

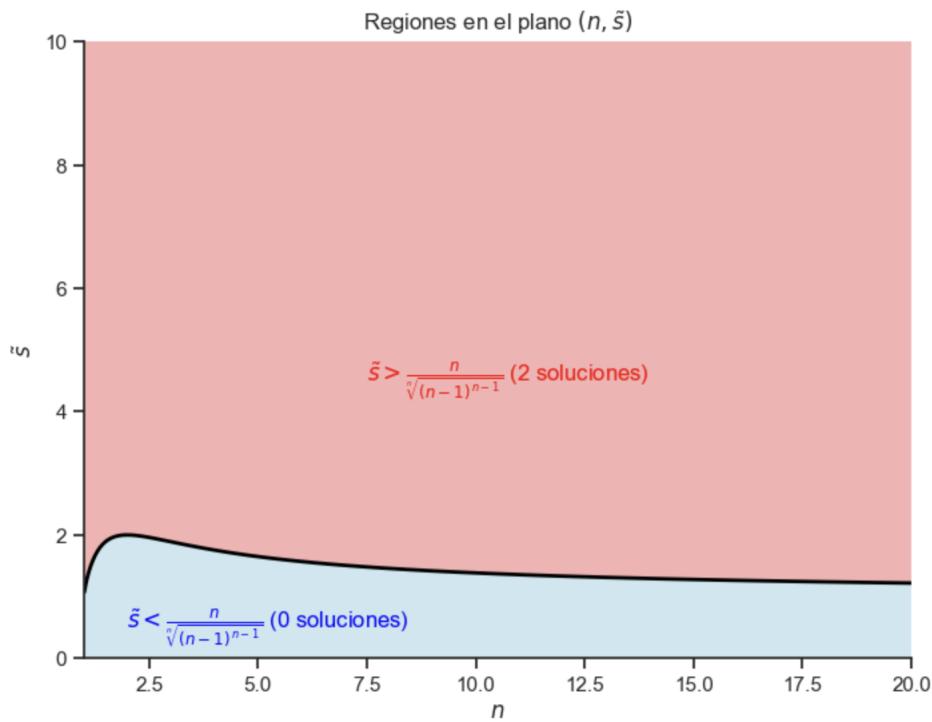
Al evaluar este punto en h tenemos que:

$$\begin{aligned}
 h(E_m) &= \left(\frac{\tilde{s}(n-1)}{n} \right)^n - \tilde{s} \left(\frac{\tilde{s}(n-1)}{n} \right)^{n-1} + 1 \\
 &= \left(\frac{\tilde{s}(n-1)}{n} \right)^{n-1} \left(\frac{\tilde{s}(n-1)}{n} - \tilde{s} \right) + 1 \\
 &= \left(\frac{\tilde{s}(n-1)}{n} \right)^{n-1} \left(-\frac{\tilde{s}}{n} \right) + 1 \\
 &= 1 - \frac{\tilde{s}^n(n-1)^{n-1}}{n^n}
 \end{aligned}$$

Lo que nos lleva a considerar los siguientes casos:

- Si $h(E_m) > 0$ es decir $\tilde{s} < \frac{n}{\sqrt[n]{(n-1)^{n-1}}}$, no hay cambio de signo, por lo que la ecuación no tiene soluciones positivas.
- Si $h(E_m) = 0$ es decir $\tilde{s} = \frac{n}{\sqrt[n]{(n-1)^{n-1}}}$, existe una única solución positiva.
- Si $h(E_m) < 0$ es decir $\tilde{s} > \frac{n}{\sqrt[n]{(n-1)^{n-1}}}$, se obtienen dos soluciones positivas.

Cabe resaltar que la expresión $\frac{n}{\sqrt[n]{(n-1)^{n-1}}}$ esta definida para $n > 1$.



4.1.2. Aproximación computacional

Regresando a la ecuación:

$$\tilde{s} \frac{E^{*n-1}}{1 + E^{*n}} - 1 = 0$$

Sabemos que no es lineal para $n \neq 0$ y $n \neq 1$, por lo que despejar E^* no siempre es posible, pero podemos aproximar la solución por métodos numéricos. En la figura 1 mostramos cuales combinaciones de s y n convergen a una solución numérica. Distintos colores muestran si existe o no solución.

Es importante recalcar que nos decimos que existe solución si nuestro método converge, pero puede existir aunque no converja. La convergencia está muy ligada a diferentes factores, principalmente el punto de inicio, por lo cual consideramos distintos puntos de inicio.

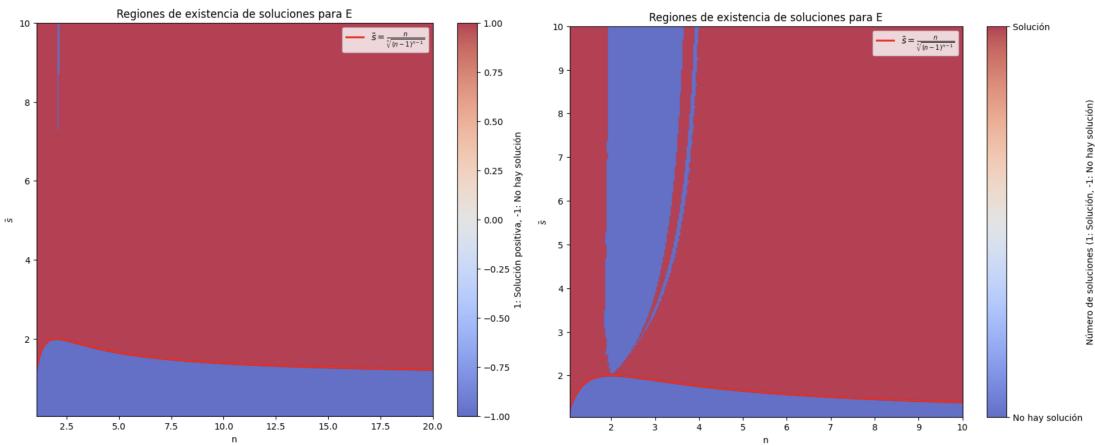


Figura 1: Usando la función fsolve y Newton respectivamente, con distintos valores de inicio

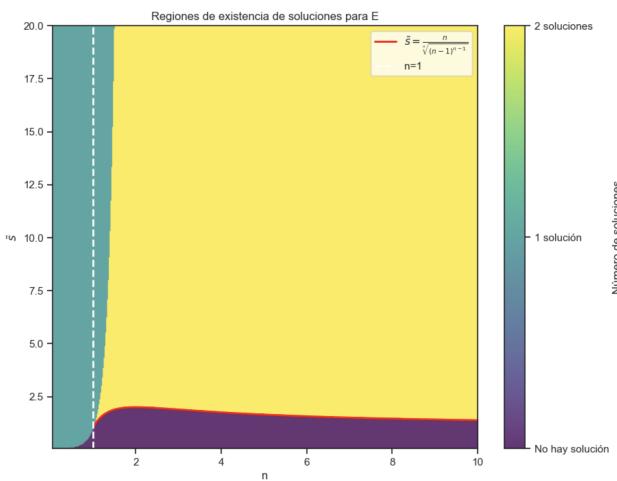


Figura 2: Número de soluciones para cada combinación de parámetros

4.2. Obtención y análisis de puntos de equilibrio $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})$

Para $E^* = \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}$

$$\begin{aligned} \tilde{p} \frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} + \tilde{s} \frac{\left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n}{1 + \left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n} - \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}} &= 0 \\ \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}} - \tilde{s} \frac{\left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n}{1 + \left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n} &= \tilde{p} \frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} \end{aligned} \quad (6)$$

Para hacer un análisis parecido al del punto de equilibrio $P_E = (0, E_m)$, vamos a reducir nuestros parámetros. Aprovechando que la expresión de la izquierda está compuesta por parámetros definidos:

$$a = \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}} - \tilde{s} \frac{\left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n}{1 + \left(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}\right)^n}$$

Con esto reducimos la expresión a:

$$\tilde{p} \frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} = a$$

Esta última expresión se puede reducir más definiendo $\beta = \frac{a}{\tilde{p}}$, con lo que obtenemos la expresión con la que vamos a trabajar:

$$\frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} = \beta \quad (7)$$

4.2.1. Existencia de T_m

Primeramente investigaremos cuál es el máximo número de soluciones posibles en función de los valores de los parámetros de la ecuación 7). Reescribiendo ésta para no tener una expresión racional obtenemos la siguiente función con la que vamos a trabajar

$$w(T) = T^u - \beta T^v - \beta$$

Nos interesa determinar sus raíces. Para eso haremos un análisis análogo al que hicimos para el punto de equilibrio anterior con $n > 1$. Primero veamos qué pasa cuando $T = 0$ y cuál es $\lim_{T \rightarrow \infty} w(T)$:

- Cuando $T = 0$ tenemos que $w(0) = -\beta$
- $\lim_{T \rightarrow \infty} w(T) = \lim_{T \rightarrow \infty} (T^u - \beta T^v - \beta)$

Por lo que vamos a tener los siguientes casos:

- Si $u > v$, el término T^u dominará el comportamiento del límite, por lo que:

Si $T \rightarrow \infty$ entonces $(T^u - \beta T^v - \beta) \rightarrow \infty$

- Si $v > u$, el término $-\beta T^v$ dominará el comportamiento del límite, de manera que, dependiendo del signo de β , el límite tenderá a ∞ .
- Si $u = v$, podemos reescribir el límite de la siguiente forma:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} T^u (1 - \beta) - \beta$$

De este modo, el signo de $1 - \beta$ será el factor determinante para el comportamiento del límite.

Resumiendo los resultados anteriores tenemos:

$$w(T)_{T \rightarrow \infty} \rightarrow \begin{cases} \infty & , u > v \\ -\infty & , \text{si } \beta > 0 \\ \infty & , \text{si } \beta \leq 0 \\ \infty & , \text{si } \beta < 1 \\ -\infty & , \text{si } \beta > 1 \\ -\beta & , \text{si } \beta = 1 \end{cases}, \begin{array}{l} , u > v \\ , v > u \\ , u = v \end{array}$$

Con esto sabremos cuándo $w(T)$ tiene un cambio de signo y con ello conoceremos cuántas soluciones hay.

Ahora usaremos un análisis análogo que con el punto de equilibrio $(0, E_m)$, de modo que vamos a calcular la derivada de $w(T)$:

$$w'(T) = uT^{u-1} - \beta vT^{v-1}$$

Desarrollando el álgebra de cada caso (ver Apéndice A) obtuvimos las condiciones del número de soluciones, donde el caso importante es cuando $\beta > 0$ ya que para los otros casos no vamos a tener soluciones reales.

4.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio

Como nuestro sistema de EDO es no lineal vamos a linealizar localmente y evaluarlo en los puntos de equilibrio a fin de conocer su estabilidad. Para ello se definen las siguientes funciones:

$$f(T^*, E^*) = \tilde{r}T^* - \tilde{k}T^*E^*$$

$$g(T^*, E^*) = \tilde{p}\frac{T^{*u}}{1 + T^{*v}} + \tilde{s}\frac{E^{*n}}{1 + E^{*n}} - E^*$$

cuya matriz jacobiana es la siguiente:

Ahora vamos a calcular los eigenvalores de J , para lo cual calculamos el determinante siguiente:

$$\det \begin{pmatrix} \tilde{r} - \tilde{k}E^* - \lambda & -\tilde{k}T^* \\ \tilde{p} \left(\frac{uT^{*u-1}(1+T^{*v}) - T^{*u}(vT^{*v-1})}{(1+T^{*v})^2} \right) & \tilde{s} \frac{nE^{*n-1}}{(1+E^{*n})^2} - 1 - \lambda \end{pmatrix}$$

Desarrollándolo llegamos a la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} &= \lambda^2 - \lambda \left((\tilde{r} - \tilde{k}E^*) + \tilde{s} \frac{nE^{*n-1}}{(1+E^{*n})^2} - 1 \right) \\ &\quad + (\tilde{r} - \tilde{k}E^*) \left(\tilde{s} \frac{nE^{*n-1}}{(1+E^{*n})^2} - 1 \right) \\ &\quad + \tilde{k}T^* \left(\frac{\tilde{p} (uT^{*(u-1)}(1+T^{*v}) - T^{*u}vT^{*(v-1)})}{(1+T^{*v})^2} \right) \end{aligned}$$

Dado que esta última expresión es de la forma $a\lambda^2 + b\lambda + c = 0$, sabemos encontrar sus raíces.

4.3.1. Estabilidad del origen

Evaluamos el punto $P_1 = (0, 0)$ en la expresión obtenida de desarrollar el determinante del Jacobiano y factorizamos:

$$\begin{aligned} \lambda^2 - \lambda(\tilde{r} - 1) + \tilde{r}(-1) &= 0 \\ \lambda^2 - \lambda(\tilde{r} - 1) - \tilde{r} &= 0 \\ (\tilde{r} - \lambda)(-1 - \lambda) &= 0 \end{aligned}$$

Por lo tanto los valores propios son:

$$\lambda_1 = \tilde{r}, \quad \lambda_2 = -1$$

Para saber la estabilidad, usaremos la siguiente tabla: Este punto solo puede ser estable ó punto silla dependiendo del signo de \tilde{r} , pero como \tilde{r} es la tasa de reproducción de la población objetivo, no puede ser negativa.

Por lo tanto, el origen es un punto silla.

4.3.2. Estabilidad del punto $P_E = (0, E_m)$

Para el análisis de estabilidad vamos a evaluar el punto P_E en la expresión obtenida de desarrollar al determinante del Jacobiano:

$$\det \begin{pmatrix} a - \lambda & 0 \\ 0 & b - \lambda \end{pmatrix} = (a - \lambda)(b - \lambda) = \lambda^2 - \lambda(a + b) + ab = 0$$

Donde los valores a,b son:

$$a = \tilde{r} - \tilde{k}E_m, \quad b = \tilde{s} \frac{nE^{*n-1}}{(1+E^{*n})^2} - 1$$

Resolviendo para λ tenemos:

$$\lambda_1 = a, \quad \lambda_2 = b$$

El caso que nos interesa analizar por su interpretación biológica es cuando P_E es estable, por lo que estudiaremos para qué valores de $(a, b) \in \mathbb{R}^2$ se cumple que el radicando es positivo y los dos valores propios son negativos.

- Para que los valores propios sean negativos basta con que $a + b < 0$ y $ab > 0$, es decir que $a, b < 0$. Regresando a los valores originales tenemos:

$$\tilde{r} - \tilde{k}E_m < 0 \rightarrow E_m > \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}, \quad \frac{\tilde{s}nE_m^{(n-1)}}{(1+E_m^n)^2} - 1 < 0 \rightarrow \sqrt{\tilde{s}nE_m^{(n-1)}} - E_m^n < 1. \quad (7)$$

- Para que sean reales necesitamos que $(a+b)^2 + 4ab \geq 0$, lo cual es cierto ya que por el paso anterior tenemos que $ab > 0$.

Por lo tanto para que sea estable necesitamos que se cumpla 7)

Para el caso de inestabilidad se van a necesitar las siguientes condiciones:

$$(a+b)^2 + 4ab \geq 0, \quad a+b > 0, \quad ab < 0$$

4.3.3. Estabilidad en el punto $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})$

Para este análisis vamos a evaluar el punto P_E en la expresión obtenida de desarrollar el determinante del Jacobiano:

$$\det \begin{pmatrix} \tilde{r} - \tilde{k}\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}} - \lambda & -\tilde{k}T_m \\ \tilde{p} \left(\frac{uT_m^{u-1}(1+T_m^v) - T_m^u(vT_m^{v-1})}{(1+T_m^v)^2} \right) & \tilde{s} \frac{n(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})^{n-1}}{(1+(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})^n)^2} - 1 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 - \lambda b + c = 0$$

Donde los valores b,c son:

$$c = \tilde{k}T_m \left(\frac{\tilde{p} \left(uT_m^{(u-1)}(1+T_m^v) - T_m^u v T_m^{(v-1)} \right)}{(1+T_m^v)^2} \right), \quad b = \frac{\tilde{s} \left(n(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})^{(n-1)} \right)}{(1+(\frac{\tilde{r}}{\tilde{k}})^n)^2} - 1$$

Resolviendo para λ tenemos:

$$\lambda = \frac{b \pm \sqrt{b^2 - 4c}}{2}$$

Los cálculos algebraicos de los siguientes casos están en el apéndice A.

- Estable: $c \leq 0$
- Inestable: $c \geq 0, \quad b^2 \geq 4c$
- Foco estable: $b < 0, \quad b^2 \leq 4c, \quad c \geq 0$
- Foco inestable: $b > 0, \quad b^2 \leq 4c, \quad c \geq 0$

Estabilidad global

En la sección anterior ya encontraron las condiciones generales de estabilidad, pero estas son para estabilidades en una vecindad es decir, locales. De modo que nos interesa también bajo qué condiciones tenemos estabilidad global.

Primero analizaremos bajo qué condiciones tenemos que el punto de equilibrio $P_E = (0, E_m)$ es globalmente estable. Para esto recordemos que para que sea un punto localmente estable obtuvimos que se deben cumplir las siguientes condiciones:

$$\tilde{r} - \tilde{k}E_m < 0 \rightarrow E_m > \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}, \quad \frac{\tilde{s}nE_m^{(n-1)}}{(1+E_m^n)^2} - 1 < 0 \rightarrow \sqrt{\tilde{s}nE_m^{(n-1)}} - E_m^n < 1.$$

Para ver bajo qué condiciones extras tenemos estabilidad global vamos a utilizar la función de Lyapunov. Pero antes de definir esta vamos a trasladar el punto $(0, E_m)$ al origen, con el siguiente cambio de variable:

$$T' = T^*, \quad E' = E^* - E_m$$

Obteniendo el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dT'}{dt^*} &= \tilde{r}T' - \tilde{k}T'(E' + E_m) \\ \frac{dE'}{dt^*} &= \tilde{p}\frac{T'^u}{1+T'^v} + \tilde{s}\frac{(E' + E_m)^n}{1+(E' + E_m)^n} - (E' + E_m) \end{aligned}$$

Ahora veremos cuando estos son negativos

- Para $\frac{dT'}{dt^*}$ tenemos:

$$\begin{aligned} \tilde{r}T' - \tilde{k}T'(E' + E_m) &< 0 \\ T'(\tilde{r} - \tilde{k}(E' + E_m)) &< 0 \\ \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}} - E_m &< E', k \neq 0 \end{aligned}$$

Donde por la condición de estabilidad local sabemos que $E_m > \frac{\tilde{r}}{\tilde{k}}$

$$\therefore \frac{dT'}{dt^*} < 0, \forall (T', E') \in \mathbb{R}_+^2$$

- Para $\frac{dE'}{dt^*}$ tenemos:

$$\begin{aligned} \tilde{p}\frac{T'^u}{1+T'^v} + \tilde{s}\frac{(E' + E_m)^n}{1+(E' + E_m)^n} - (E' + E_m) &< 0 \\ \tilde{p}\frac{T'^u}{1+T'^v} + \tilde{s}\frac{(E' + E_m)^n}{1+(E' + E_m)^n} &< E' + E_m \end{aligned}$$

Para encontrar una condición para este caso usamos las siguientes cotas:

$$\tilde{s}\frac{(E' + E_m)^n}{1+(E' + E_m)^n} < \tilde{s}, \quad \tilde{p}\frac{T'^u}{1+T'^v} < \frac{\tilde{p}}{2} \text{ con } u \leq v$$

De modo que tenemos la siguiente condición.

$$\text{Si } E_m > \frac{\tilde{p}}{2} + \tilde{s}, \text{ entonces: } E' + E_m > \tilde{p} \frac{T'^u}{1 + T'^v} + \tilde{s} \frac{(E' + E_m)^n}{1 + (E' + E_m)^n}, \forall (T', E') \in \mathbb{R}_+^2$$

Con esto definimos la siguiente función de Lyapunov $V : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ tal que es derivable en todo \mathbb{R}^2 :

$$\text{Sea } x = (T', E'), \text{ entonces definimos } V(x, t) := \frac{1}{2}(T'^2 + E'^2)$$

Ahora verifiquemos que se cumplan las siguientes propiedades:

- Positivo Definido

$$V(x, t) = \frac{1}{2}(T'^2 + E'^2) > 0, \forall (T', E') \neq (0, 0) \text{ y } V(\bar{0}, t) = 0$$

- Derivada negativa a lo largo de las trayectorias

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{\partial V}{\partial T'} \frac{dT'}{dt} + \frac{\partial V}{\partial E'} \frac{dE'}{dt} \\ &= T' \cdot \frac{dT'}{dt} + E' \cdot \frac{dE'}{dt} \end{aligned}$$

Donde nosotros ya sabemos cuando son negativos cada sumando, entonces:

$$\frac{dV}{dt} < 0, \forall (T', E') \in \mathbb{R}_+^2 \text{ si se cumplen las condiciones de estabilidad local y además } E_m > \frac{\tilde{p}}{2} + \tilde{s}$$

Por lo tanto encontramos una condición extra para que el punto $(0, E_m)$ sea globalmente estable, faltaría ver si esta condición es necesaria ó solo suficiente, pero esto lo veremos en el análisis de los planos fases.

5. Planos fase e interpretaciones biológicas

En este sección mostraremos los diferentes comportamientos que inducen las estabilidades de los puntos.

- Primero mostraremos ejemplos para el punto $P_E = (0, E_m)$.

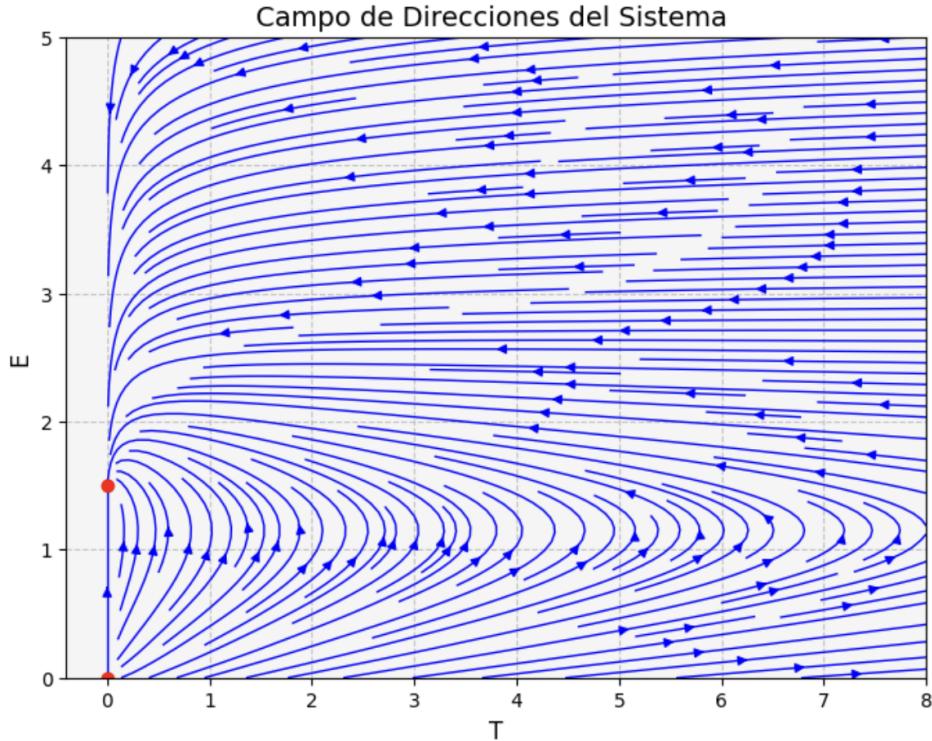


Figura 3: $r,k,p,s,u,v,n = 2.3, 2, 1, 2.5, 1, 1, 1$

Podemos observar que el punto $(0, E_M)$ es globalmente estable; sin embargo, al verificar la condición teórica establecida para estabilidad global, esta no se cumple, lo que indica que dicha condición es suficiente pero no necesaria. A continuación, analizaremos el comportamiento del sistema para ofrecer una interpretación biológica más precisa.

En primer lugar, la estabilidad asintoticamente global del punto $(0, E_M)$, junto con la existencia del punto $(0, 0)$ como punto silla, sugiere una dinámica relativamente simple, aunque su interpretación biológica requiere mayor reflexión. Consideremos el caso de una infección donde la respuesta inmune innata no logra contener al patógeno inicialmente. Partimos con cero células efectoras específicas para esa infección (eje $E = 0$) y una cantidad inicial N de células objetivo infectadas ($T = N$).

A medida que avanza el tiempo, aunque inicialmente aumenten las células objetivo, la respuesta adaptativa comienza a activarse y las células efectoras incrementan hasta que finalmente las células objetivo disminuyen hasta cero y las efectoras se estabilizan en E_M .

Biológicamente, esto representa el proceso típico de enfermarse, donde la condición empeora antes de mejorar, ya que la respuesta adaptativa elimina progresivamente las células infectadas hasta lograr la recuperación.

Además, el plano de fase muestra que la velocidad de recuperación es mayor cuando hay un mayor número inicial de células efectoras, reflejando la memoria inmunológica y la capacidad adaptativa del sistema. Esto explica por qué en infecciones secundarias, partiendo de la misma cantidad N de células objetivo, el tiempo para eliminar el patógeno es menor, un comportamiento característico de enfermedades comunes como la **gripe o infecciones virales recurrentes**.

Este comportamiento se observa claramente en las siguientes soluciones numéricas del sistema:

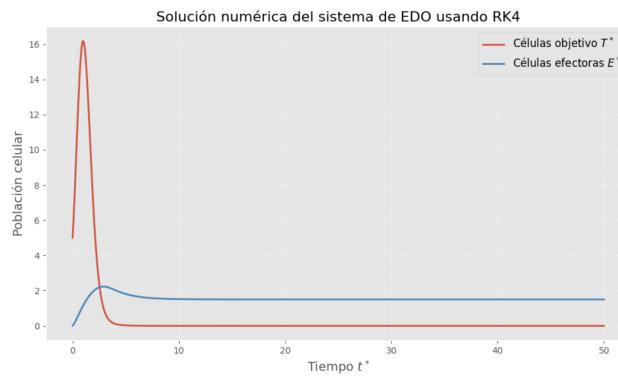


Figura 4: Condición inicial con 0 células efectoras

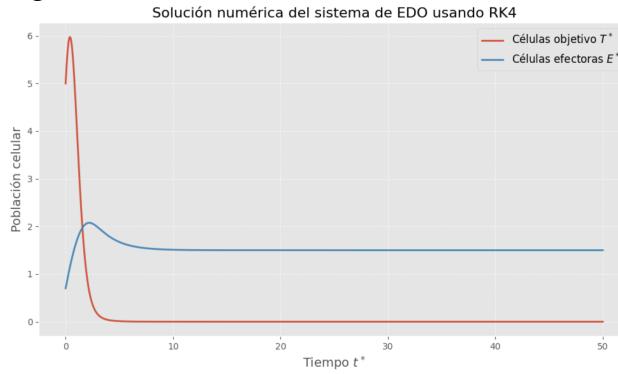


Figura 5: Condición inicial con N células efectoras

A partir de esta base, ahora exploraremos una dinámica más compleja asociada al punto $(0, E_M)$, donde la estabilidad local puede mostrar comportamientos adicionales que darán lugar a enfermedades más complejas.

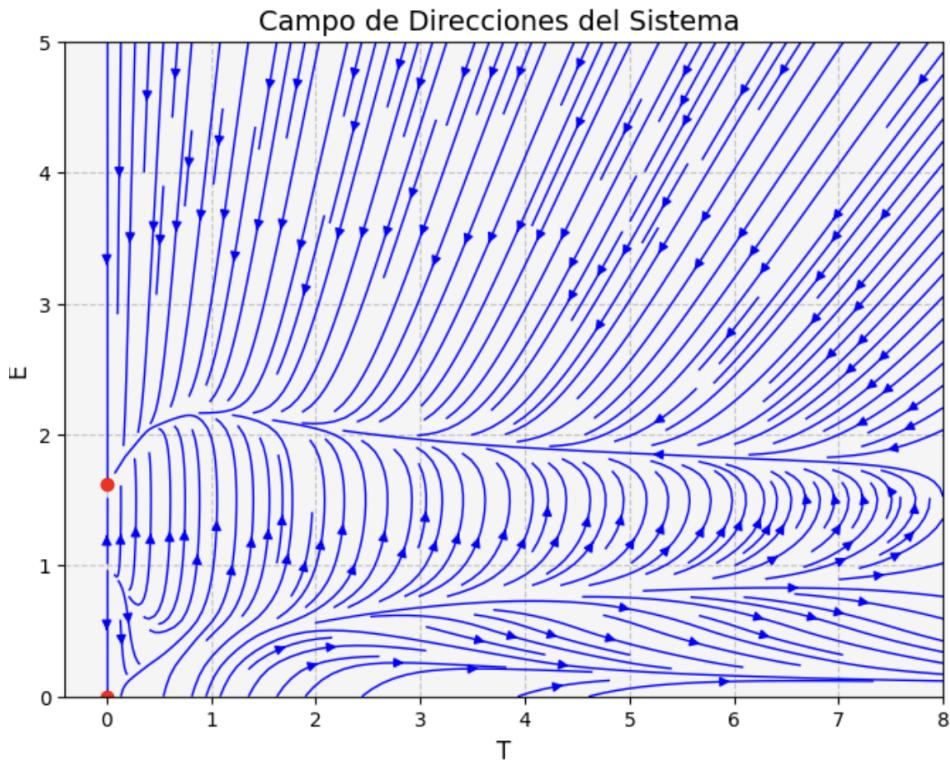


Figura 6: $r,k,p,s,u,v,n = 0.15, 0.1, 0.7, 2, 1, 2, 3$

Para este plano fase, observamos una estabilidad local en el punto $(0, E_m)$ junto con la presencia de una separatriz. Al igual que en el caso anterior, es importante interpretar biológicamente qué significa esta dinámica.

El elemento clave que cambia completamente el comportamiento del sistema es la aparición de la separatriz. A diferencia del caso previo, si partimos con condiciones iniciales tales que:

$$E < f_S(T), \quad \text{con} \quad T > T_C = f_S(0),$$

donde f_S es la función que caracteriza la separatriz, el sistema presenta el siguiente comportamiento:

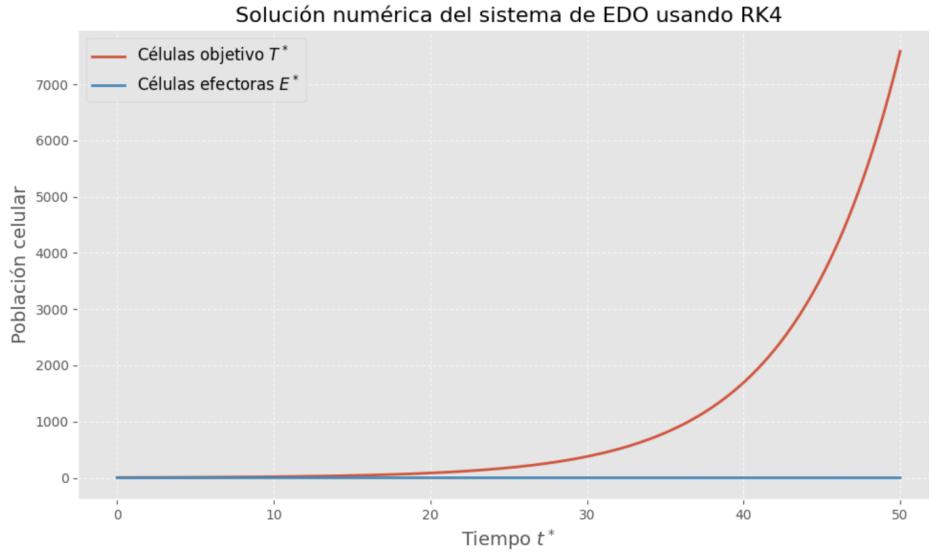


Figura 7: Ejemplo de comportamiento dentro de la cuenca de atracción

En esta región, las células objetivo experimentan un crecimiento explosivo, mientras que las células efectoras tienden a extinguirse. Además, podemos observar que dentro de esta cuenca de atracción todavía es posible salir de ella mediante intervenciones médicas. Por ejemplo, tratamientos que aumentan el número de células efectoras como terapias inmunoenestimulante pueden desplazar el estado de forma vertical y sacar al sistema de la cuenca. De manera similar, tratamientos que reducen las células objetivo como la quimioterapia en el caso del cáncer pueden desplazar el sistema horizontalmente fuera de la cuenca. También es posible combinar ambos tipos de tratamientos para mejorar la recuperación.

Por otro lado, fuera de la cuenca delimitada por la separatrix, el sistema muestra estabilidad local en el punto $(0, E_m)$. A diferencia del caso anterior, aquí existe una trayectoria separatrix que delimita dos tipos de comportamientos donde las trayectorias se acercan primero a esta curva, y posteriormente al punto estable. Esto implica que la convergencia hacia la estabilidad es más lenta en comparación con el caso previo. Para ilustrar esta dinámica, consideremos los siguientes ejemplos:

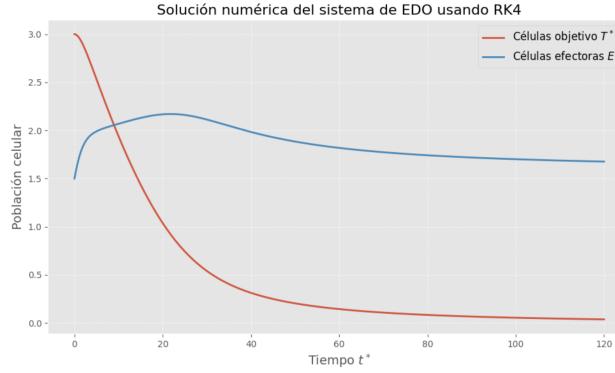


Figura 8: Condiciones iniciales por debajo de la trayectoria separatriz

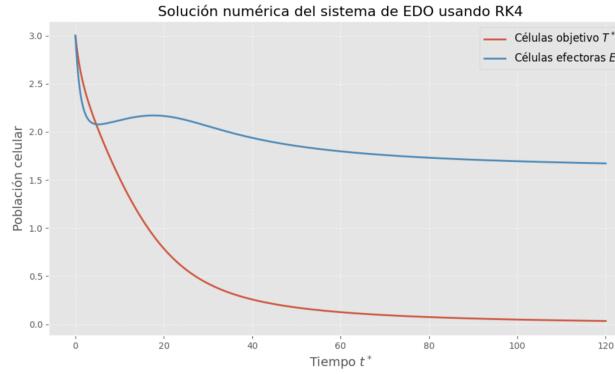


Figura 9: Condiciones iniciales por encima de la trayectoria separatriz

Se observa claramente que, en comparación con el primer caso, la velocidad de convergencia al punto estable $(0, E_m)$ es significativamente más lenta. Sin embargo, después de cierto tiempo, el comportamiento se vuelve bastante similar en ambos casos.

Ya con la dinámica del plano fase mejor entendida, este tipo de dinámica puede asociarse a enfermedades donde la progresión depende fuertemente del estado inicial y puede desencadenar fases críticas o crónicas. Un ejemplo concreto es:

- **Cáncer:** Donde la lucha entre células tumorales y respuesta inmune puede determinar el progreso de la enfermedad; tratamientos como quimioterapia y terapias inmunológicas pueden alterar esta dinámica, además de que estando en la cuenca sin tratamiento esto significa muerte.

Ya hemos analizado dos ejemplos distintos asociados al punto $(0, E_m)$, los cuales generan dinámicas correspondientes a enfermedades con características diferentes. Un aspecto común en ambos casos es que se trata de enfermedades que pueden ser curadas al 100 %. Por ejemplo, la gripe es una infección común que, gracias a la memoria inmunológica, suele cursar en un período más corto y con síntomas menos intensos en reinfecciones. En cuanto al cáncer, aunque existe la posibilidad de recaída, no se debe olvidar que es curable mediante tratamientos adecuados, especialmente si se detecta en etapas iniciales.

Ahora, nos enfocaremos en enfermedades que no tienen cura definitiva. En estos casos,

el objetivo principal del tratamiento es alcanzar un equilibrio entre las células objetivo y las células efectoras. Estas dinámicas pueden representarse, a grandes rasgos, mediante el punto de equilibrio $(T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$, que refleja un estado estable donde la enfermedad no se erradica completamente, pero se mantiene controlada.

- Ahora veremos ejemplos para el punto $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$

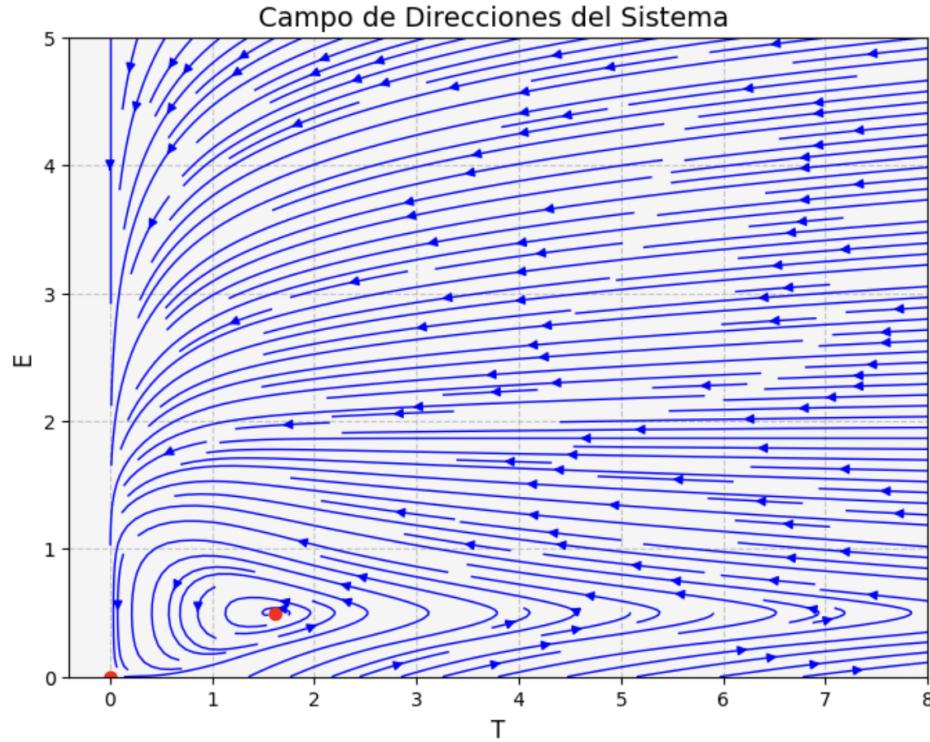
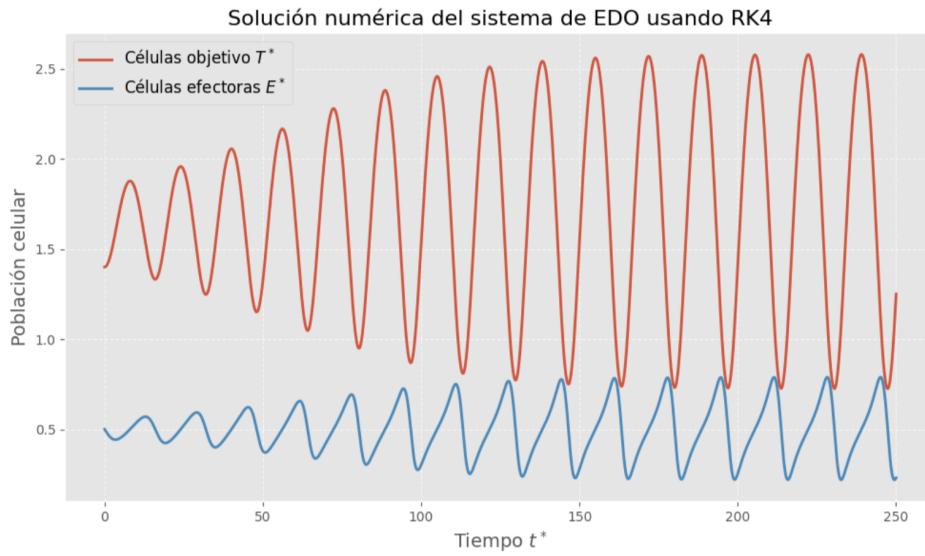


Figura 10: $r=0.5, k=1, p=0.35, s=1.75, u=4, v=4, n=3$

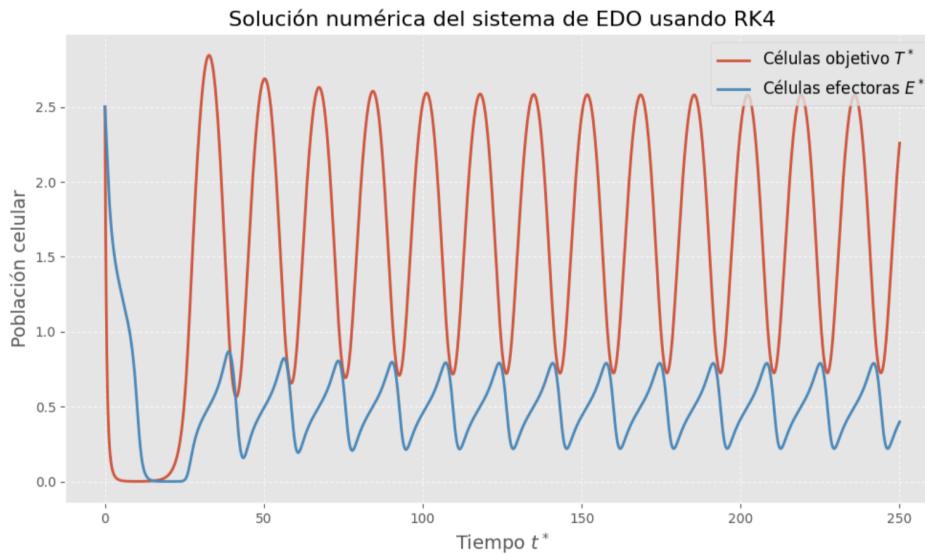
En este plano fase observamos una dinámica cualitativamente distinta a las anteriores, caracterizada por la presencia de un *ciclo límite* alrededor del punto de equilibrio $(T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$. Esto significa que, para cualquier condición inicial (T_0, E_0) , las trayectorias del sistema convergen hacia una órbita cerrada C_L , en lugar de dirigirse hacia un punto fijo.

El comportamiento depende de la posición inicial con respecto al ciclo límite:

- Si se inicia dentro del área delimitada por C_L , las oscilaciones en las poblaciones de células objetivo (T) y efectoras (E) tienden a aumentar gradualmente hasta estabilizarse en la amplitud del ciclo.



- Si se parte fuera del ciclo, las oscilaciones decrecen en amplitud hasta converger también a la trayectoria cerrada.



Este tipo de dinámica refleja una situación en la que el sistema entra en un estado crónico cíclico, en el que hay períodos regulares de mejoría y empeoramiento que se repiten indefinidamente. A diferencia de otras enfermedades que evolucionan hacia la erradicación del patógeno o la muerte del paciente, aquí la enfermedad se estabiliza en un *equilibrio oscilante* que no conlleva la muerte por sí sola, pero tampoco una cura definitiva.

Este comportamiento es característico de ciertas **enfermedades crónicas cíclicas** donde el sistema inmune y la carga de enfermedad batallan constantemente, sin resolución final. Algunos ejemplos incluyen:

- **Artritis reumatoide:** En la cual hay fluctuaciones en la actividad autoinmune con fases de dolor intenso (inflamación) y otras de aparente mejoría.
- **Asma crónica y alergias inmunológicas:** Donde el sistema inmune entra en ciclos de mejoría seguidos de recuperación parcial.

En todos estos casos, el objetivo del tratamiento no es eliminar por completo la enfermedad, sino modular las oscilaciones para hacerlas más suaves y menos frecuentes.

Es importante destacar que esta dinámica solo puede asociarse a enfermedades que, además de ser crónicas y cíclicas, no sean letales por sí mismas. Esta última restricción reduce considerablemente el conjunto de enfermedades que pueden representarse mediante este tipo de comportamiento dinámico.

A continuación, analizaremos un caso análogo al primer plano fase estudiado. Sin embargo, a diferencia de aquel, la estabilidad global del sistema cambiará significativamente, lo cual dará lugar a una dinámica más rica en interpretación biológica.

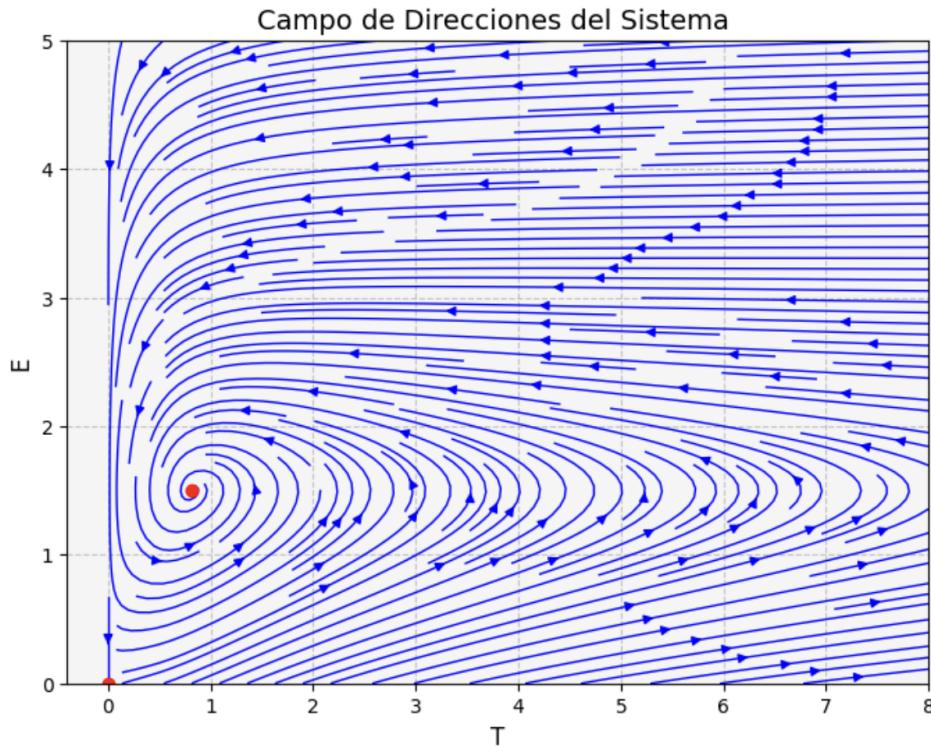


Figura 11: $r=4.5, k=3, p=3, s=0.5, u=2, v=2, n=1$

En este caso, el punto $\left(T_m, \frac{r}{k}\right)$ es un foco estable; la dinámica representa un sistema cuyas trayectorias oscilan en espiral hasta alcanzar una coexistencia estable entre las células efectoras y las células objetivo. Esta convergencia implica que la enfermedad no se elimina completamente, pero tampoco progresa hasta causar la muerte, de modo que el sistema entra en un estado de equilibrio controlado.

Este tipo de comportamiento es ideal para representar enfermedades crónicas no letales donde el sistema inmune y la enfermedad logran alcanzar un equilibrio funcional. Cabe aclarar que encontrar enfermedades que cumplan estrictamente con esta dinámica es difícil, ya que, teóricamente, una vez alcanzado el equilibrio, el sistema permanece allí indefinidamente; sin embargo, en la práctica, factores externos como variaciones en el ambiente, tratamientos médicos, o cambios en el estado del paciente pueden alterar este equilibrio, generando fluctuaciones o desviaciones temporales que mantienen la dinámica en constante evolución.

Entre las enfermedades que mejor reflejan esta dinámica se encuentran:

- **Virus del papiloma humano de bajo riesgo:** Este puede permanecer en el organismo de forma latente o persistente, coexistiendo con el sistema inmunológico sin eliminarse completamente.
- **Herpes Simple (tipo 1 y tipo 2):** Durante la latencia de este, el sistema inmune controla al virus, evitando que cause síntomas, pero no lo elimina. Esto genera una coexistencia estable entre el virus y las células efectoras del sistema inmune. Donde por lo general no es mortal en personas sanas.

Habiendo analizado los casos anteriores, ahora abordaremos un plano fase adicional que representa combinaciones de las dinámicas previas. Este logrará relacionar y describir con mayor precisión enfermedades más complejas, así como reinterpretar los casos estudiados anteriormente desde una perspectiva más enriquecida.

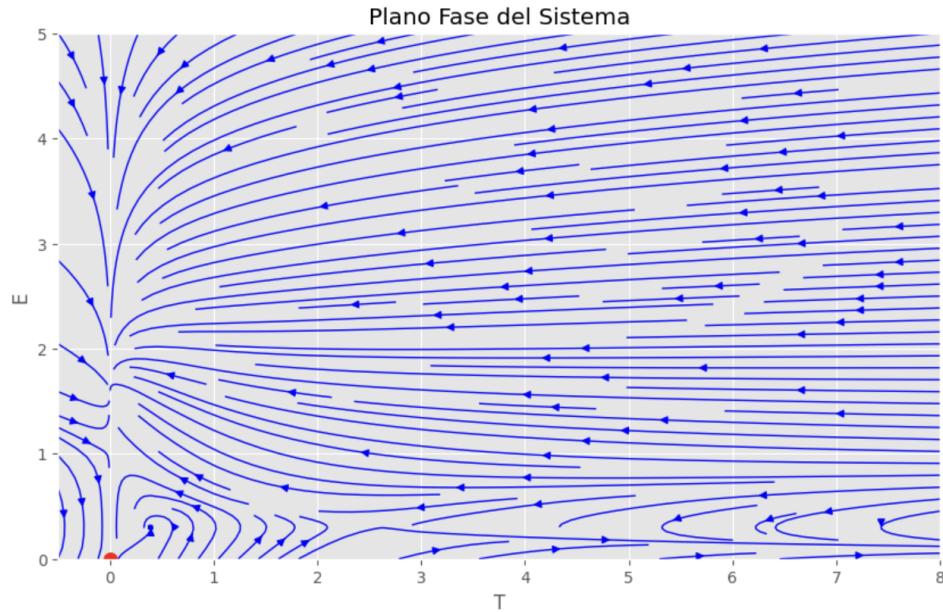
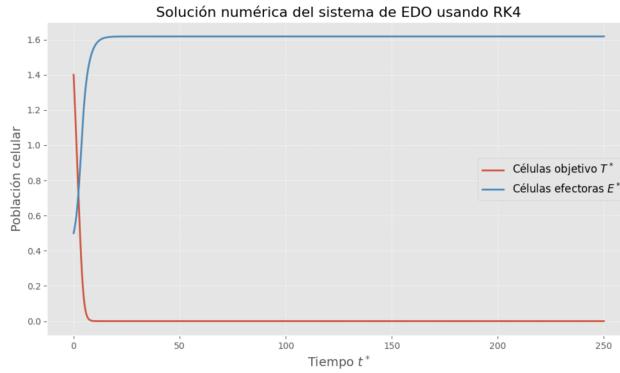


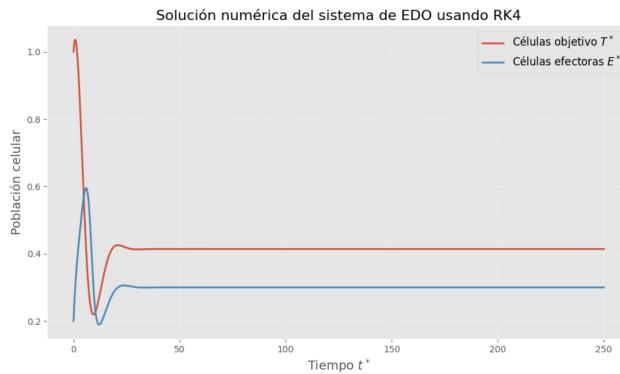
Figura 12: $r=0.3, k=1, p=0.7, s=2, u=1, v=2, n=3$

En este plano fase observamos una dinámica compleja con tres comportamientos claramente diferenciados:

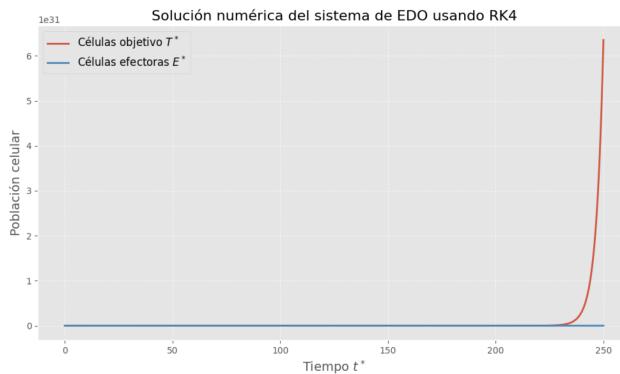
- Primero, existe un punto de equilibrio donde las células efectoras y las células objetivo coexisten en niveles estables, como vimos en el ejemplo anterior.



- En segundo lugar, hay un punto de equilibrio estable que representa la eliminación completa de las células objetivo y la estabilización de un nivel constante de células efectoras (estado inmune). Este escenario corresponde a la erradicación o curación efectiva de la enfermedad.



- Por último, la presencia de una separatriz delimita una región del espacio donde, si las condiciones iniciales caen en esta zona, las células objetivo tienden a crecer sin control mientras que las células efectoras disminuyen hasta desaparecer.



Esta dinámica es característica de enfermedades cuyo desenlace depende en gran medida del estado inicial del paciente y de la efectividad de la intervención médica. Para que una enfermedad se asocie a este modelo, es necesario que cumpla ciertas condiciones: pueda ser curada mediante tratamiento adecuado; en caso de que ambas poblaciones celulares (efectoras y objetivo) disminuyan pero no se erradiquen por completo, la enfermedad evolucione hacia un estado crónico; y, finalmente, que sin la atención médica correcta la enfermedad pueda progresar hacia un desenlace fatal.

Encontrar una enfermedad que cumpla estrictamente todas las características mencionadas resulta complicado. Sin embargo, si consideramos únicamente las dos últimas es decir, enfermedades que no tienen cura definitiva pero pueden estabilizarse en un equilibrio crónico $\left(T_m, \frac{\bar{r}}{k}\right)$, y que sin un seguimiento adecuado progresan hacia un estado fatal podemos relacionar esta dinámica claramente con el VIH. En este caso, el virus no se erradica, pero con tratamiento adecuado se mantiene controlado, evitando la progresión al SIDA, que es una condición mortal si no se maneja correctamente.

Por otro lado, para las primeras dos características enfermedades curables y que pueden evolucionar hacia un estado crónico o la muerte sin tratamiento ya hemos discutido el cáncer como un ejemplo representativo. En este sentido, el cáncer puede ser erradicado si se detecta y trata oportunamente; sin embargo, si el control falla, puede progresar rápidamente hacia un desenlace fatal.

En algunos casos de los planos fase analizados, aunque algebraicamente se sabe que existen dos puntos de equilibrio del mismo tipo, los métodos numéricos solo permiten identificar uno de ellos. Esto puede deberse a limitaciones en la aproximación numérica o a la naturaleza de la estabilidad y la cercanía entre los puntos, lo que dificulta su diferenciación práctica.

La existencia de múltiples puntos de equilibrio del mismo tipo en el modelo sugiere que el sistema inmunológico puede alcanzar diferentes estados estables bajo condiciones similares. Biológicamente, esto puede interpretarse como la capacidad del organismo para estabilizarse en distintos niveles de control sobre la enfermedad y desde un punto de vista terapéutico esto nos puede ayudar para dirigir el sistema hacia el punto de equilibrio más favorable.

6. Conclusiones

En este trabajo se evaluó en qué medida un modelo simplificado del sistema inmune permite comprender y predecir las dinámicas de interacción entre células efectoras y células objetivo en distintos escenarios patológicos. Los resultados muestran que el modelo captura adecuadamente tres comportamientos fundamentales: la erradicación completa de la enfermedad, la coexistencia crónica estable y la progresión fatal. Se encontraron ejemplos de enfermedades que se ajustan a estas dinámicas, desde enfermedades comunes como la gripe hasta más complejas como el cáncer. Estos comportamientos se reflejan en la existencia y estabilidad de puntos de equilibrio y ciclos límite.

En cuanto al análisis biológico de múltiples puntos de equilibrio y su estabilidad, se observó que la presencia de varios estados estables refleja la diversidad natural en la evolución del sistema inmunológico. Esto indica que, bajo condiciones similares, el sistema puede estabilizarse en diferentes niveles de control o progresión de la enfermedad. Este conocimiento resulta valioso para el diseño de terapias, ya que puede orientar la aplicación del tratamiento más adecuado según el estado particular del sistema.

En conclusión, el modelo simplificado empleado cumple con los objetivos planteados y es capaz de representar dinámicas complejas y no triviales de enfermedades. Para futuros desarrollos, se recomienda estudiar cómo las propiedades de estabilidad y dinámica del modelo cambian al incluir retardos temporales, lo que aportaría mayor realismo al sistema. También sería interesante incorporar componentes estocásticos, ya sea modelando el sistema mediante ecuaciones diferenciales estocásticas o agregando términos de ruido estocástico, para capturar la variabilidad de los procesos biológicos.

Apéndices

A. Procedimiento algebraico

A.1. Determinación del punto de equilibrio $P_E = (T_m, \frac{\tilde{r}}{k})$

Límite cuando $T \rightarrow \infty$ de $\mathbf{W}(T)$

- 1 Cuando $u > v$, el término T^u domina en el infinito, por lo que $w(T) \rightarrow +\infty$ independientemente de β .
- 2 Si $v > u$, el comportamiento depende del signo de β :
 - Para $\beta > 0$, el término $-\beta T^v$ lleva la función a $-\infty$.
 - Si $\beta \leq 0$, los dos términos principales son positivos y $w(T) \rightarrow +\infty$.
- 3 En el caso $u = v$, la ecuación se reduce a $w(T) = (1 - \beta)T^u - \beta$:
 - Si $\beta \neq 1$, domina el término $(1 - \beta)T^u$ (positivo o negativo según β).
 - Cuando $\beta = 1$, todos los términos con T se cancelan y $w(T) = -\beta$ (constante).

Número de soluciones

Para el análisis vamos a dividirlo por casos:

1. Si $\beta > 0$ entonces $w(0) < 0$ y cuando $T \rightarrow \infty$:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} w(T) = \begin{cases} \infty & , u > v \\ -\infty & , v > u \\ \begin{cases} \infty & , \text{Si } \beta < 1 \\ -\infty & , \text{Si } \beta > 1 \\ -\beta & , \text{Si } \beta = 1 \end{cases} & , u = v \end{cases}$$

- Sea $u > v$, entonces por el Teorema del valor intermedio al menos vamos a tener una solución para T , usando la derivada veremos de que forma la cruza y si hay más soluciones.

$$\begin{aligned} w'(T) &= uT^{u-1} - \beta v T^{v-1} = 0 \\ T^{v-1}(uT^{u-v} - \beta v) &= 0 \end{aligned}$$

De la última ecuación tenemos los valores $T = 0$ (con $v > 1$ para que este definido) y $T_e = \left(\frac{\beta v}{u}\right)^{\frac{1}{u-v}}$

Ahora evaluemos el valor de $T \neq 0$ en $w(T)$:

$$\begin{aligned}
w(T_e) &= \left(\left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{1}{u-v}} \right)^u - \beta \left(\left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{1}{u-v}} \right)^v - \beta \\
&= \left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{u}{u-v}} - \beta \left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{v}{u-v}} - \beta \\
&= \left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{v}{u-v}} \left(\left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{u}{u-v} - \frac{v}{u-v}} - \beta \right) - \beta \\
&= \left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{v}{u-v}} \left(\frac{\beta v}{u} - \beta \right) - \beta \\
&= \frac{(\beta v)^{\frac{v}{u-v} + 1}}{u^{\frac{v}{u-v} + 1}} - \beta \left(\frac{\beta v}{u} \right)^{\frac{v}{u-v}} - \beta
\end{aligned}$$

Ahora usaremos el método de la segunda derivada para ver si es máximo o mínimo este punto.

$$w''(T) = u(u-1)T^{u-2} - \beta v(v-1)T^{v-2}$$

Evaluaremos el valor T_e en la segunda derivada y revisaremos el signo:

$$\begin{aligned}
w''(T_e) &= u(u-1)T_e^{u-2} - \beta v(v-1)T_e^{v-2} \\
&= T_e^{v-2}(u(u-1)T_e^{u-v} - \beta v(v-1)) \\
&= T_e^{v-2}(u(u-1)\frac{\beta v}{u} - \beta v(v-1)) \\
&= T_e^{v-2}((u-1)\beta v - \beta v(v-1)) \\
&= T_e^{v-2}(\beta vu - \beta vv) \\
&= \beta v T_e^{v-2}(u-v) \\
&> 0
\end{aligned}$$

$\therefore T_e$ es un mínimo local para $w(T)$

- Si $w(T_e) < 0$, la función tiene un mínimo local negativo y, al tender a $+\infty$ para $T \rightarrow \infty$, cruzará el eje W=0 solo una vez. Por lo tanto, la ecuación tendrá una única solución.
- Si $w(T_e) = 0$, entonces el mínimo se encuentra exactamente en 0, lo que significa que la función toca el eje de forma tangencial en T_e ; en este caso, la raíz es doble.
- Si $w(T_e) > 0$, no tendríamos cruces, lo cual es falso, por lo que la ecuación no tiene solución.
- Sea $v > u$, entonces cuando $T \rightarrow \infty$ la función va a tender a $-\infty$, por lo que necesitamos que $w(T_c) > 0$ con T_c valor crítico, para que tengamos solución.

Ya calculamos la derivada para el caso anterior, solo que vamos a tener una diferente factorización:

$$w'(T) = T^{u-1}(u - \beta v T^{v-u}) = 0$$

De esta ecuación tenemos los valores $T = 0$ y

$$T_e = \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{1}{v-u}}$$

Ahora evaluemos el valor de $T \neq 0$ en $w(T)$:

$$\begin{aligned} w(T_e) &= \left(\left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{1}{v-u}} \right)^u - \beta \left(\left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{1}{v-u}} \right)^v - \beta \\ &= \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{u}{v-u}} - \beta \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{v}{v-u}} - \beta \\ &= \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{u}{v-u}} \left(1 - \beta \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{v}{v-u} - \frac{u}{v-u}} \right) - \beta \\ &= \left(\frac{u}{\beta v} \right)^{\frac{u}{v-u}} \left(1 - \beta \frac{u}{\beta v} \right) - \beta \end{aligned}$$

Para saber si tenemos un mínimo ó máximo vamos a usar la segunda derivada, evaluando el valor T_e en w'' y revisaremos el signo:

$$\begin{aligned} w''(T_e) &= u(u-1)T_e^{u-2} - \beta v(v-1)T_e^{v-2} \\ &= T_e^{u-2}(u(u-1) - \beta v(v-1)T_e^{v-u}) \\ &= T_e^{u-2}(u(u-1) - \beta v(v-1)\frac{u}{\beta v}) \\ &= T_e^{u-2}(u^2 - u - (v-1)u) \\ &= T_e^{u-2}(u^2 - uv) \\ &= uT_e^{u-2}(u-v) \\ &< 0 \end{aligned}$$

$\therefore T_e$ es un máximo local para $w(T)$

- Si $w(T_e) < 0$, tendremos que el máximo local es negativo, de modo que la ecuación no tendrá solución.
- Si $w(T_e) = 0$, entonces el máximo se encuentra exactamente en 0, lo que significa que la función toca el eje de forma tangencial en T_e ; en este caso, solución única.
- Si $w(T_e) > 0$, tendremos 2 soluciones.
- Sea $u=v$, entonces cuando $T \rightarrow \infty$ la función va a tener el siguiente comportamiento:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} w(T) = \begin{cases} \infty & , \text{Si } \beta < 1 \\ -\infty & , \text{Si } \beta > 1 \\ -\beta & , \text{Si } \beta = 1 \end{cases}$$

Cuando $\beta = 1$ la función $W(T)$ es la constante $-\beta$ de modo que no existen máximos ó mínimos, por lo en este caso no existe solución.

Para $\beta \neq 1$ vamos a ocupar la siguiente derivada para el análisis:

$$\begin{aligned} w'(T) &= uT^{u-1} - \beta v T^{v-1} \\ &= uT^{u-1}(1 - \beta) \end{aligned}$$

Donde claramente los puntos de equilibrio son: $\beta = 1$ y $T_e = 0$, donde para T_e se necesita que $u > 1$ para que este definido. El caso que nos interesa es T_e de modo que evaluaremos este en $w(T)$:

$$W(T_e) = -\beta < 0$$

Para saber si tenemos un mínimo ó máximo vamos a usar la segunda derivada, evaluando el valor T_e en w'' y revisaremos el signo:

$$\begin{aligned} w''(T_e) &= u(u-1)T_e^{u-2} - \beta v(v-1)T_e^{v-2} \\ &= 0 \end{aligned}$$

Como el valor es 0 el criterio de la segunda derivada es no concluyente, por lo que profundizaremos más en la primer derivada. De modo que veremos como cambia el signo de $W'(T)$ con valores antes y después del valor critico P_e .

- Si $\beta < 1$, entonces $(1 - \beta) > 0$ por lo que tenemos el siguiente comportamiento para $W'(T)$.

$$T_e = \begin{cases} \text{Mínimo local} & , \text{Si } u - 1 \text{ es impar} \\ \text{Función creciente} & , \text{Si } u - 1 \text{ es par} \end{cases}$$

- Si $\beta > 1$, entonces $(1 - \beta) < 0$ por lo que tenemos el siguiente comportamiento para $W'(T)$.

$$T_e = \begin{cases} \text{Máximo local} & , \text{Si } u - 1 \text{ es impar} \\ \text{Función decreciente} & , \text{Si } u - 1 \text{ es par} \end{cases}$$

Con esto y el comportamiento en el infinito podemos concluir que cuando $\beta < 1$ hay una única solución, con $\beta \geq 1$ no existe solución.

2. Si $\beta < 0$ entonces $w(0) < 0$ y cuando $T \rightarrow \infty$:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} w(T) = \infty, \quad \forall(u, v)$$

- Sea $u > v$, con el mismo procedimiento que usamos en el caso anterior tenemos el punto critico $P_e = (\frac{\beta v}{u})^{\frac{1}{u-v}}$ donde este punto carece de sentido ya que no es real ó es negativo.

- Sea $v > u$, análogamente obtenemos el punto critico $T_e = \left(\frac{u}{\beta v}\right)^{\frac{1}{v-u}}$ donde nuevamente este punto carece de sentido ya que no es real ó es negativo.
 - Sea $u = v$, tomando en cuenta los cálculos del caso anterior no existe solución con nuestras parámetros.
3. Si $\beta = 0$ existe una única solución real con $u > 0$ que es $T = 0$, pero sabemos que para el punto de equilibrio $P_e = (T_m, \frac{r}{k})$ el valor T_m no puede ser 0 ya que ese caso lo vimos en el otro punto de equilibrio.

Estabilidad

Como se menciono en el texto la dinámica esta dada por los valores propios:

$$\lambda = \frac{b \pm \sqrt{b^2 - 4c}}{2} \quad (\text{VP})$$

$$\text{con } c = \tilde{k}T_m \left(\frac{\tilde{p}(uT_m^{(u-1)}(1+T_m^v) - T_m^u v T_m^{(v-1)})}{(1+T_m^v)^2} \right) \quad \text{y} \quad b = \frac{\tilde{s}(n(\frac{\tilde{r}}{k})^{(n-1)})}{(1+\frac{\tilde{r}}{k})^2} - 1$$

De VP vamos a tener las siguientes condiciones:

- 1 Para que sean soluciones reales necesitamos que:

$$b^2 \geq 4c$$

- Nodo estable: Se necesita que los valores propios sean negativos

$$\begin{aligned} b \pm \sqrt{b^2 - 4c} &\leq 0 \\ b^2 &\leq b^2 - 4c \\ 0 &\leq -4c \\ c &\leq 0 \end{aligned}$$

Si $c \leq 0$ se cumple de inmediato la condición para que sean valores reales.

Para que sea Nodo estable necesitamos que $c \leq 0$

- Nodo inestable: Se necesita que los valores propios sean positivos

$$\begin{aligned} b \pm \sqrt{b^2 - 4c} &\geq 0 \\ b^2 &\geq b^2 - 4c \\ 0 &\geq -4c \\ c &\geq 0 \end{aligned}$$

Para que sea Nodo inestable necesitamos que $\begin{cases} c \geq 0 \\ b^2 \geq 4c \end{cases}$

2 Para que sean soluciones complejas necesitamos que:

$$b^2 \leq 4c \quad \text{y} \quad c \geq 0$$

- Foco estable: Necesitamos valores complejos y parte real negativa

Como los valores propios son valores complejos sabemos que son de la forma:

$$\lambda = \frac{b}{2} \pm i \frac{\sqrt{4c - b^2}}{2}$$

Donde $Re(\lambda) = \frac{b}{2}$

Para que sea Foco estable necesitamos: $\begin{cases} b < 0 \\ b^2 \leq 4c \quad \text{y} \quad c \geq 0 \end{cases}$

- Foco inestable: Necesitamos valores complejos y parte real positiva

Para que sea Foco inestable necesitamos: $\begin{cases} b > 0 \\ b^2 \leq 4c \quad \text{y} \quad c \geq 0 \end{cases}$

- Hay posible caso límite si $Re(\lambda) = 0$, es decir $b=0$

B. Código

En el siguiente repositorio esta el código: [Repositorio GitHub](#)

Referencias

- [1] Pérez Martín, O. G., & Vega García, I. G. (2017). Inmunología en el humano sano. Editorial Ciencias Médicas. ISBN 978-959-313-264-0.
- [2] Bocharov, G., Meyerhans, A., Antia, R., Perelson, A. S., & Ludewig, B. (2018). Mathematical Immunology of Virus Infections. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4>
- [3] Mayer, H., Zaenker, K. S., & an der Heiden, U. (1995). A basic mathematical model of the immune response. *Chaos*, 5(1), 155–161. <https://doi.org/10.1063/1.166098>
- [4] Kitano, H. (2002). Systems biology: A brief overview. *Science*, 295(5560), 1662–1664. <https://doi.org/10.1126/science.1069492>
- [5] Pinto, A. A., Burroughs, N. J., Ferreira, M., & Oliveira, B. M. P. M. (2010). Dynamics of immunological models. *Acta Biotheoretica*, 58, 391–404. <https://doi.org/10.1007/s10441-010-9117-6>
- [6] Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (Año). Cellular and Molecular Immunology (Edición, si aplica, p. 32). Elsevier.
- [7] Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., & Perelson, A. S. (1994). Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 295-321. <https://doi.org/10.1007/BF02460437>
- [8] Gałach, M. (2003). Dynamics of the tumor—immune system competition—the effect of time delay. *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, 13(3), 395–406. <https://doi.org/10.2478/v10006-003-0037-5>
- [9] Sotolongo-Costa, O., Morales Molina, L., Rodríguez Pérez, D., Antoranz, J. C., & Chacón Reyes, M. (2002). Behavior of tumors under nonstationary therapy. <https://arxiv.org/abs/math-ph/0203057v5>
- [10] Hingley, P. (1991). Clonal selection and the dynamics of antibody responses in the immune system: A mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 53(1), 1-25. <https://doi.org/10.1007/BF02455545>
- [11] Murray, R. M., Li, Z., & Sastry, S. S. (1993). A Mathematical Introduction to Robotic Manipulation. CRC Press.