

Modelos de respuesta inmune a la Leishmaniasis

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2019/2020



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS
GRADO EN INGENIERÍA MATEMÁTICA**

Nombre del estudiante: Leire María Ruiz Bolado

Nombre del tutor: Ana María Carpio Rodríguez

Madrid, 10 de julio de 2020

Agradecimientos

Tras 5 duros pero buenos años de grado esta etapa ha llegado a su fin para mí. Quería darle las gracias a todas las personas que me han ayudado a conseguir este título y me lo han hecho más fácil.

En primer lugar, gracias a mi tutora de este trabajo de fin de grado por ayudarme a que salga adelante.

A mi familia, por apoyarme a lo largo de este tiempo tanto emocionalmente en los momentos malos, como económicamente cuando lo he necesitado porque sin ellos no hubiera podido llegar hasta donde estoy.

Por otra parte, gracias a todos los amigos que me llevo de esta etapa y que siempre han estado para mí porque comprenden a la perfección la frustración que se puede sentir en ciertas ocasiones si los resultados no son los esperados y con los que he compartido grandes vivencias tanto dentro como fuera de la facultad.

Gracias a mis amigas del instituto por seguir aquí después de tanto tiempo y por prestarme su ayuda siempre que lo he necesitado.

Y, por último, pero no menos importante, gracias a mis dos compañeras de piso y amigas con las que me ha tocado vivir el confinamiento debido a la situación excepcional en la que nos encontramos y que me han apoyado siempre además de haber visto nacer y madurar este trabajo.

Contenido

Resumen-Abstract.....	1
1. Modelos matemáticos para la Leishmaniasis.....	3
1.1. Introducción.....	3
1.2. Modelo matemático después de tres días de infección para los macrófagos.....	5
1.3. Modelo matemático después de tres días de infección para el parásito <i>Leishmania</i>.....	7
1.4. Modelo matemático después de tres días de infección para las células dendríticas.....	10
1.5. Modelo matemático después de tres días de infección para las células T.....	10
1.6. Modelo matemático después de tres días de infección para las citocinas.....	11
1.7. Modelo matemático en los primeros tres días de infección para los parásitos.....	13
1.7.1. Ecuación para la variación de la densidad de los macrófagos.....	13
1.7.2. Ecuación para la variación de la densidad de los parásitos.....	14
1.7.3. Ecuación para la variación de la densidad de las células dendríticas.....	14
1.7.4. Ecuación para la variación de la densidad de las células T.....	14
1.7.5. Ecuaciones para la variación de la densidad de las citocinas.....	14
2. Teorema para sistemas de ecuaciones diferenciales.....	16

3. Estimación de los parámetros.....	18
3.1. Estimación de parámetros.....	18
3.2. Condiciones iniciales.....	22
4. Simulación de los modelos.....	23
4.1. Simulación tomando $P(0) = 5 \times 10^3$ parásitos.....	23
4.2. Simulación tomando $P(0) = 10 \times 10^3$ parásitos.....	26
4.3. Simulación tomando $P(0) = 100 \times 10^3$ parásitos.....	29
4.4. Validación del modelo.....	32
5. Terapia para la Leishmaniasis.....	40
6. Conclusiones tras la terapia.....	46
ANEXOS.....	47
ANEXO I. Definiciones relativas a la biología.....	47
ANEXO II. Código Matlab.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	69

Resumen-Abstract

Resumen

El propósito de este trabajo de fin de grado es el estudio de modelos de evolución de la Leishmaniasis, una enfermedad provocada por el parásito *Leishmania*. Afecta tanto a personas, siendo las más afectadas aquellas de los países menos desarrollados, como a los animales. Este trabajo se centra en el estudio de ésta en los animales.

Por ello, se realiza un modelo matemático mediante ecuaciones diferenciales para las distintas fases de la enfermedad, un modelo para la enfermedad a partir del tercer día de infección y otro modelo para los primeros tres días. Dentro de estos modelos, se distingue entre modelos para los macrófagos, los parásitos, las células dendríticas, las células T y las citocinas.

Una vez estudiados los modelos matemáticos, se simulara la evolución de los parásitos de *Leishmania* a lo largo del transcurso de la enfermedad validando los modelos con estudios previos realizados “*in vitro*”.

Por último, se prueban distintos tratamientos con el mismo medicamento para comprobar su eficacia y se concluye cuál de ellos es más eficaz para la curación de la enfermedad.

Se ha añadido al final del trabajo un anexo con definiciones biológicas que ayudan a la comprensión del desarrollo del trabajo, así como el código realizado en Matlab para todas las simulaciones expuestas.

Abstract

The aim of this end-of-degree project is to study the evolution models of *Leishmaniasis*, a disease caused by the *Leishmania* parasite. It affects both humans, with those living in less developed countries being the most affected, and animals. This project focuses on the study of the disease on animals.

Therefore, a mathematical model is created using differential equations for the various stages of the disease as well as a model for the disease from the third day of infection and another one for the first three days. Within these models, a distinction is made between those for macrophages, parasites, dendritic cells, T cells and cytokines.

Once the mathematical models have been studied, there is a simulation of the *Leishmania* parasites throughout the course of the disease. The models will be validated with previous studies that were carried out in vitro.

Lastly, different treatments using the same medicine are tested in order to verify their efficacy and the most effective treatment in curing the disease is determined.

The Annex at the end of the project contains biological definitions that help understand the comprehend the project as well as the code written in Matlab for all the presented simulations.

1. Modelos matemáticos para la Leishmaniasis

El presente trabajo está basado en el artículo [1] de la bibliografía en el que se realizan modelos matemáticos para la simulación del desarrollo de la Leishmaniasis con y sin tratamiento.

1.1. Introducción

Los modelos matemáticos que se van a estudiar se desarrollarán mediante ecuaciones diferenciales. Estos modelos siguen el siguiente esquema:

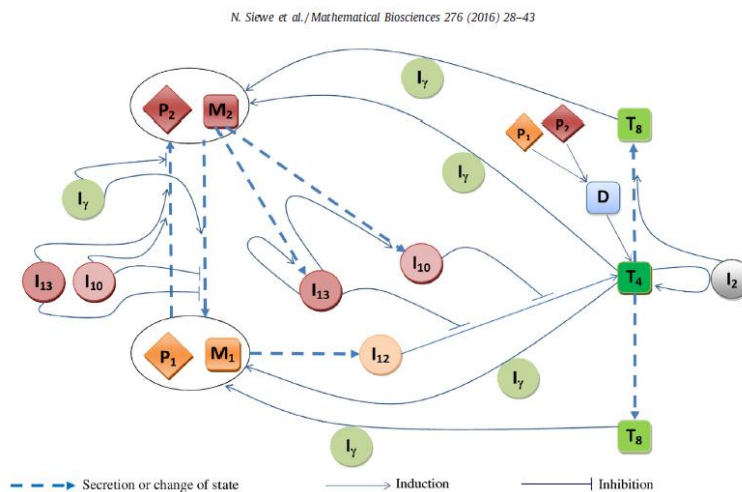


Fig. 1. Diagrama de interacción entre varios tipos de células, parásitos y citocinas consideradas en el modelo.

Se presentan en la siguiente tabla las variables que van a ser utilizadas para los diferentes modelos.

Variable	Descripción	Unidades
D	Densidad de las células dendríticas	g/ml
M	Densidad de los macrófagos en los primeros tres días de infección	g/ml
M ₁	Densidad de los macrófagos proinflamatorios	g/ml

M_2	Densidad de los macrófagos antiinflamatorios	g/ml
P	Densidad de <i>Leishmania</i> en los primeros tres días de la infección	g/ml
P_1	Densidad de <i>Leishmania</i> presente en los macrófagos M_1	g/ml
P_2	Densidad de <i>Leishmania</i> presente en los macrófagos M_2	g/ml
I_2	Concentración de la citocina IL-2	g/ml
I_{10}	Concentración de la citocina IL-10	g/ml
I_{12}	Concentración de la citocina IL-12	g/ml
I_{13}	Concentración de la citocina IL-13	g/ml
I_γ	Concentración de la citocina IFN- γ	g/ml
T_4	Densidad de las células $CD4^+$ T	g/ml
T_8	Densidad de las células $CD8^+$ T	g/ml

Para lograr una versión algo más simple del modelo se fusionarán varias citocinas, se juntarán las IL-10 e IL-13, (ambas con propiedades antiinflamatorias) a esta combinación la vamos a llamar IL-10.

Por otra parte, cuando los parásitos se inyectan en el cuerpo del animal van a parar al interior de los macrófagos y como estos reaccionan de forma diferente se hará una distinción entre los macrófagos M_1 y M_2 . La regularización positiva de la enzima arginasa indica el predominio de los macrófagos M_2 , mientras que la regularización del óxido nítrico sintasa indica el predominio de los macrófagos M_1 . Los roles de las células $CD4^+$ T y $CD8^+$ T son muy diferentes, pero como ambas producen IFN- γ , una citocina que juega un papel importante a lo largo del desarrollo de la Leishmaniasis, para una mayor simplificación se unificarán y denotarán por T.

La polarización de los macrófagos se produce tres días después de la aparición de la infección y depende de la concentración que haya de la citocina IFN- γ y de la I_{10} . La IFN- γ favorece la polarización en M_1 , mientras que la I_{10} favorece la

polarización a M_2 . Cuando la concentración de *Leishmania* intracelular excede un número que va a denotarse de aquí en adelante por N , el macrófago M_2 “explota”. Estos nuevos parásitos liberados serán ingeridos por los dos tipos de macrófagos, que sea un macrófago u otro dependerá del radio de I_γ e I_{10} . Se denominarán N_1 y N_2 las concentraciones de *Leishmania* en los macrófagos M_1 y M_2 respectivamente.

En un principio cabe pensar que N_1 va a ser menor que N_2 , ya que los macrófagos M_2 son más propensos a la infección, aunque por otra parte también es lógico creer que $N_2 < N_1$ ya que N es el número promedio de parásitos cuando estalla el macrófago.

Se realizarán primero los modelos matemáticos cuando han pasado ya tres días desde la infección y después el modelo en los tres primeros días, ya que es un caso particular.

1.2. Modelo matemático después de tres días de infección para los macrófagos

Para este modelo, se va a estudiar la variación de la densidad de los macrófagos M_1 y M_2 con el tiempo. Se sabe que esta variación vendrá dada por la derivada respecto del tiempo, distinguiremos entre macrófagos M_1 y M_2 porque ambos desempeñan funciones diferentes.

Se comenzará por el macrófago M_1 . La ecuación relativa a éste deberá tener un término al que se denominará A_M , este hará referencia a la ganancia que se produce de macrófagos provenientes del sistema inmunitario del animal infectado. Se dará por hecho que el “viaje” de estos macrófagos se produce a los tres días de la infección.

Por otra parte, la citocina I_γ induce la transformación de los macrófagos M_2 en macrófagos M_1 . Esta transformación vendrá dada por un factor $\frac{I}{I+K}$ comprendido entre 0 y 1, donde I será la citocina I_γ y K será el nivel de saturación de esta citocina, que se denotará por c_γ . Cuando $I = K$, se tiene el factor $\frac{1}{2}$, que es el máximo efecto de la citocina I cuando su valor tiende a infinito.

Se tendrán en esta ecuación otros tres términos que hacen referencia a la pérdida de densidad del macrófago M_1 . El primero denota la pérdida de macrófagos M_1 en favor de los M_2 , en este caso la citocina que induce ese cambio es la I_{10} , luego el factor de transformación será el mismo de antes $\frac{I}{I+K}$ siendo $I = I_{10}$ y $K = c_{10}$, además, se debe incluir un factor referente a la citocina I_γ , ya que esta inhibe el cambio de M_1 a M_2 , este factor será $\frac{1}{1 + \frac{I_\gamma}{c_\gamma}}$.

El segundo de los términos de pérdida se refiere a la disminución de densidad del macrófago M_1 debido a la “explosión” de este. Para este modelo, se va a suponer que la masa de un macrófago será igual a la masa de 150 parásitos de *Leishmania*. Por ello, cuando el macrófago explota se liberarán $N M_1$ parásitos, pues ya habíamos denominado N como el número de *Leishmania* intracelular necesario para la explosión. Estos $N M_1$ parásitos tendrán una masa de $\frac{N}{150}$ veces la masa del macrófago inicial.

Para este término, lo más correcto es utilizar la ecuación de Hill, ésta ha sido utilizada en otros modelos matemáticos de enfermedades como modelos para la tuberculosis o para el VIH. Comúnmente, esta ecuación viene dada de la forma:

$$\theta = \frac{[L]^n}{[L]^n + (K_A)^n} \quad [2] \text{ donde:}$$

- θ : Proteína de concentración que está unido a ligando.
- $[L]$: Libre ligando concentración.
- K_A : La concentración de ligando que produce la mitad ocupación.
- n : El coeficiente de Hill, es el término que describe la cooperatividad (puede describir otras propiedades en función del contexto en el que se utilice la ecuación). Para simplificar, tomaremos como coeficiente de Hill $n = 2$, se han realizado otros estudios con coeficientes 3, 4, etc y los resultados han sido similares.

En el caso de nuestro modelo, $[L]$ será P_1 , es decir, la densidad de *Leishmania* existente en el macrófago M_1 , K_A será la masa de los parásitos liberados tras la explosión, es decir $M_1 N / 150$. La tasa de la explosión es pequeña cuando el valor

P_1 lo es, y aumenta bruscamente con un factor de $K_A M_1/2$ cuando el número de parásitos se acerca a N .

El último término de pérdida será $\mu_1 M_1$, representa la cantidad de densidad de los macrófagos M_1 que se pierden por la muerte celular programada por el organismo o apoptosis.

De esta forma, la ecuación para la densidad M_1 resulta:

$$\begin{aligned} \frac{dM_1}{dt} = & A_M + k_2 M_2 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_\gamma} - k_3 M_1 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_{10}} \frac{1}{1 + \frac{I_\gamma}{c_\gamma}} \\ & - \tilde{k}_5 M_1 \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)^2} - \mu_{M_1} M_1 \end{aligned} \quad (1.1)$$

Siendo k_2 , k_3 , y \tilde{k}_5 constantes.

Al igual que se ha estudiado una ecuación para los macrófagos M_1 , se procederá de igual forma para los macrófagos M_2 .

Habrà un término de ganancia por la transición de los macrófagos M_1 a M_2 producido por la citocina I_{10} , en el caso de la ecuación anterior, era un término de pérdida. Los términos restantes en esta ecuación serán de pérdida, la pérdida de macrófagos M_2 en favor a los M_1 desencadenada por la citocina I_γ , la pérdida debida a la “explosión” de los macrófagos y la pérdida por muerte celular provocada por el propio organismo del animal.

Juntando esos cuatro términos, la ecuación para los macrófagos M_2 es:

$$\begin{aligned} \frac{dM_2}{dt} = & k_3 M_1 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_{10}} \frac{1}{1 + \frac{I_\gamma}{c_\gamma}} - k_2 M_2 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_\gamma} - k_5 M_2 \frac{P_2^2}{P_2^2 + \left(\frac{NM_2}{150}\right)^2} \\ & - \mu_{M_2} M_2 \end{aligned} \quad (1.2)$$

1.3. Modelo matemático después de tres días de infección para el parásito

Leishmania

En este modelo se debe de realizar un estudio de la variación con el tiempo de la densidad del parásito *Leishmania* en los macrófagos M_1 y M_2 . Por lo tanto,

tendremos dos ecuaciones, la ecuación referida al M_1 y la ecuación referida al M_2 . Se comenzará por la referida al M_1 .

Con el tiempo, habrá un crecimiento de la densidad del parásito dentro de los macrófagos M_1 debido al avance de la infección. Vamos a denotar de aquí en adelante N^* como la cantidad del parásito *Leishmania* que pueden contener los macrófagos M_1 antes de que se produzca la explosión. Esta cantidad siempre será mayor o igual que N y si P_1 excede $\frac{NM_1}{150}$ no habrá ningún crecimiento. Por

lo tanto, el término referente a este crecimiento natural será $\max \left\{ \alpha_1 P_1 \left(1 - \frac{P_1}{\frac{N^* M_1}{150}}, 0 \right) \right\}$.

En el modelo matemático para los macrófagos se incluyó un término debido a la citocina I_γ que induce la transformación de los macrófagos M_2 en M_1 . En este caso, la función que desempeña esa citocina es la conversión de parásitos P_2 existentes en los M_2 a parásitos P_1 en los M_1 . Este término resultará de la forma:

$$k_2 P_2 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_\gamma}$$

Habrán dos términos más de ganancia de densidad debidos a la “explosión” de los macrófagos M_1 y M_2 , cuando se produce esa explosión un porcentaje de densidad de esos macrófagos es ingerido por los M_1 , los dos términos serán:

$$k_5 \frac{NM_2}{150} \frac{P_2^2}{P_2^2 + \left(\frac{NM_2}{150}\right)} \text{ y } \tilde{k}_5 \frac{NM_1}{150} \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)}$$

en el momento de las explosiones de los macrófagos M_2 y M_1 respectivamente.

A estas cantidades habrá que multiplicarlas por un factor θ (comprendido entre 0 y 1, más tarde fijaremos ese valor en 0.8), que representen la cantidad de densidad ingerida por los macrófagos M_1 .

El quinto término de este modelo se debe a la pérdida de parásitos P_1 debido a la

$$\text{explosión del macrófago } M_1 : \tilde{k}_5 \frac{NM_1}{150} \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)}$$

La transición de macrófagos M_1 a macrófagos M_2 provocado por la citocina I_{10} e inhibido por la $I\gamma$ proporciona otro término de pérdida de los parásitos P_1

$$k_3 P_1 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_{10}} \frac{1}{1 + \frac{I\gamma}{c\gamma}}$$

Dentro de los macrófagos M_1 se produce la muerte de los parásitos P_1 inducida por la citocina $I\gamma$, esto es lo que se va a plasmar en el séptimo término de este modelo: $\mu_{P_1} P_1 \left(1 + k\gamma \frac{I\gamma}{I\gamma + c\gamma}\right)$. Por último, tendremos un término de pérdida resultante de la apoptosis o muerte natural de las células, este término será:

$$\mu_{M_1} N_1 P_1.$$

Reuniendo todos los términos llegamos a la siguiente ecuación para la densidad de los parásitos P_1 :

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} = & \max \left\{ \alpha_1 P_1 \left(1 - \frac{P_1}{\frac{N \cdot M_1}{150}}, 0\right) \right\} + k_2 P_2 \frac{I\gamma}{I\gamma + c\gamma} + k_5 \frac{NM_2}{150} \frac{P_2^2}{P_2^2 + \left(\frac{NM_2}{150}\right)} \theta + \\ & \tilde{k}_5 \frac{NM_1}{150} \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)} \theta - \tilde{k}_5 \frac{NM_1}{150} \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)} - k_3 P_1 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_{10}} \frac{1}{1 + \frac{I\gamma}{c\gamma}} - \\ & \mu_{P_1} P_1 \left(1 + k\gamma \frac{I\gamma}{I\gamma + c\gamma}\right) - \mu_{M_1} N_1 P_1 \end{aligned} \quad (1.3)$$

Análogamente, habrá una ecuación diferencial para la variación de la densidad de los macrófagos P_2 .

Los términos serán totalmente equivalentes a los de la ecuación anterior, se tendrá cuatro términos de ganancia y otros cuatro de pérdida, con la única diferencia de que en este caso el factor que previamente denotábamos por θ , será $1 - \theta$, el factor de parásitos que serán ingeridos por los macrófagos M_2 .

Así, la ecuación para la densidad de los parásitos P_2 será:

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \max \left\{ \alpha_2 P_2 \left(1 - \frac{P_2}{\frac{N \cdot M_2}{150}}, 0\right) \right\} - k_2 P_2 \frac{I\gamma}{I\gamma + c\gamma} + k_5 \frac{NM_2}{150} \frac{P_2^2}{P_2^2 + \left(\frac{NM_2}{150}\right)} (1 - \\ & \theta) + \tilde{k}_5 \frac{NM_1}{150} \frac{P_1^2}{P_1^2 + \left(\frac{NM_1}{150}\right)} (1 - \theta) - k_5 \frac{NM_2}{150} \frac{P_2^2}{P_2^2 + \left(\frac{NM_2}{150}\right)} + k_3 P_1 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_{10}} \frac{1}{1 + \frac{I\gamma}{c\gamma}} - \\ & \mu_{M_2} N_2 P_2 - \mu_{P_2} P_2 \end{aligned} \quad (1.4)$$

1.4. Modelo matemático después de tres días de infección para las células dendríticas

Las células dendríticas son leucocitos con gran importancia en el proceso inmunológico. Dentro de las células que contienen antígeno éstas son las más potentes y poseen una capacidad única de activar los linfocitos T. Debido a su importancia en el proceso de desarrollo de la *Leishmaniasis* se ve necesario el desarrollo de un modelo para ellas. [3]

La ecuación para la densidad de las células dendríticas es la siguiente:

$$\frac{dD}{dt} = \lambda_D D_0 \frac{P_1 + P_2}{\frac{N(M_1 + M_2)}{150} + (P_1 + P_2)} \left(1 + k_{12} \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \right) \frac{1}{1 + \frac{I_{10}}{c_{10}}} - \mu_D D$$

(1.5)

El segundo término hace referencia a la pérdida de densidad debido a la muerte natural de las células, por eso deberá ser una constante (entre 0 y 1) multiplicada por la densidad en ese momento.

Las células dendríticas se activan cuando ingieren parásitos, en este caso con capacidad $\frac{N(M_1 + M_2)}{150}$, denotaremos por D_0 la densidad de las células dendríticas cuando están inactivas y mientras las citocinas I_{12} realizan el proceso, las citocinas I_{10} se oponen al proceso. Esto explica el primer término de la ecuación.

1.5. Modelo matemático después de tres días de infección para las células T

Las células dendríticas, de las que previamente se ha estudiado el modelo matemático y los macrófagos presentan antígeno, es decir, una sustancia que al introducirse en el organismo genera anticuerpos. Cuando las células T entran en contacto con el antígeno de las células dendríticas y de los macrófagos se activan y se desarrollan a una etapa intermedia donde se nombran como células Th0. Estas células de la etapa intermedia viajan hasta el hígado del animal infectado y ahí pasan a otra etapa, se activan nuevamente mediante los macrófagos y las células dendríticas en el entorno de la citocina IL-12.

Este modelo constará solo de una ecuación, la ecuación para la variación de la densidad de las células T.

Habrán tres términos de ganancia y un término de pérdida, que como en anteriores modelos hará referencia a la pérdida de densidad de las células por su muerte natural en el organismo (apoptosis).

Llamemos T_0 a la densidad de las células Th0, cuando se produce su activación por el contacto con las células dendríticas habrá una ganancia de densidad, este término vendrá dado por $\lambda_{DT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{D}{D + K_D}$ donde el factor $\frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}}$ hace referencia al entorno de la citocina IL-12 y el $\frac{D}{D + K_D}$ a las células dendríticas.

Por otra parte, como se ha comentado, también se establece una activación de las células por el contacto con los antígenos de los macrófagos M_1 y M_2 , este aumento de la densidad se refleja con el siguiente término:

$\lambda_{MT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{M_1 + M_2}{K_M + (M_1 + M_2)}$ donde de nuevo tenemos el factor $\frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}}$ referente al entorno de la citocina IL-12.

Por último, nombraremos T a la densidad de las células Th1, como la citocina I-2 induce la proliferación de las células T tenemos el siguiente término

$$K_T T \frac{I_2}{I_2 + c_2}$$

Reuniendo los cuatro términos tenemos la siguiente ecuación para la variación de la densidad de las células T:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_{DT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{D}{D + K_D} + \lambda_{MT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{M_1 + M_2}{K_M + (M_1 + M_2)} + K_T T \frac{I_2}{I_2 + c_2} - \mu_T T \quad (1.6)$$

1.6. Modelo matemático después de tres días de infección para las citocinas

Una vez estudiados los modelos para la densidad de las células, los macrófagos y los parásitos quedaría estudiar los modelos para las citocinas intervinientes en todos los procesos. Estas citocinas son cinco:

- Interlucina-2 (I_2) : Tiene varias funciones dentro del sistema inmunitario y forma parte de numerosos procesos celulares para la defensa del organismo [4]. Esta citocina está producida por las células T, la ecuación para la variación de su densidad es :

$$\frac{dI_2}{dt} = k_7T - \mu_2I_2 \quad (1.7)$$

Donde k_7T representa el aumento de la densidad debido a la producción de la citocina por las células T y μ_2I_2 simboliza la pérdida por motivo de la apoptosis.

- Combinación de la interlucina-10 y la interlucina-13: La IL-10 es la citocina con mayor facultad antiinflamatoria y es capaz de disminuir la inflamación conciliada por los macrófagos y los linfocitos T [5]

La IL-13 también ayuda a disminuir la inflamación mediada por los macrófagos y monocitos, luego se hizo una fusión de ambas para estos modelos y a esa combinación se la denominó I_{10} y es producida por los macrófagos M_2 , la ecuación viene dada por:

$$\frac{dI_{10}}{dt} = k_{10}M_2 - \mu_{10}I_{10} \quad (1.8)$$

Donde $\mu_{10}I_{10}$ representa la pérdida por apoptosis. [6]

- Interlucina-12 (I_{12}): Esta citocina es capaz de elaborar leucocitos y es elaborada principalmente por los macrófagos y los linfocitos B. [7]

En el caso de nuestro modelo, I_{12} está producida por los macrófagos M_1 y es inhibida por la citocina IL-10 y la IL-13, luego la ecuación es:

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_8M_1 \frac{1}{1 + I_{10}/c_{10}} - \mu_{12}I_{12} \quad (1.9)$$

- Interferón gamma (I_γ): Se produce en respuesta al reconocimiento de antígenos por parte del sistema inmune. [8]

Está producida por las células T y la ecuación para la variación de su densidad es:

$$\frac{dI_Y}{dt} = \lambda_Y T - \mu_Y I_Y \quad (1.10)$$

1.7. Modelo matemático en los primeros tres días de infección para los parásitos

Este modelo resultará ser un caso particular de los modelos anteriores, pues en los tres primeros días de infección los macrófagos no han sido polarizados por lo que no se necesita distinguir entre macrófagos M_1 y M_2 ni entre parásitos P_1 y P_2 , por lo tanto, estas cuatro variables se convierten para este modelo en dos, M que resultará $2M_1$ y P que será $2P_1$, ya que $M_1 = M_2$ y $P_1 = P_2$. Análogamente, $N_1 = N_2$ y la constante $\mu_1 = \mu_2$.

En esta parte de la infección (los tres primeros días) pueden suceder situaciones cuya relevancia hace que merezca la pena mencionar.

Por una parte, en estos tres primeros días de infección, si la carga de parásitos de *Leishmania* es baja puede entrar en juego la estocasticidad y es posible que lleguen a desaparecer los parásitos y por lo tanto la infección sin necesidad de ningún tratamiento. Esto es algo a tener menos en cuenta si la carga de parásitos es alta, pero si la probabilidad de muerte de éstos continúa siendo elevada puede de igual forma no desarrollarse la enfermedad.

También, a lo largo de la infección pueden ocurrir retrasos en los procesos que afecten al ciclo de la enfermedad, estos retrasos se modelizan con ecuaciones diferenciales ordinarias pero el error será más grande en los tres primeros días de la infección que en el resto del ciclo.

1.7.1. Ecuación para la variación de la densidad de los macrófagos:

$$\frac{dM}{dt} = A_M - (\tilde{k}_5 + k_5) \frac{M}{2} \frac{P^2}{P^2 + \left(\frac{NM}{150}\right)^2} - \mu_M M$$

$$0 \leq \tilde{k}_5 \leq k_5 \quad (1.11)$$

Donde A_M representa la ganancia de densidad del debido al nuevo reclutamiento de macrófagos, el segundo término hace referencia a la

pérdida por la explosión del macrófago y el tercero a la pérdida por la apoptosis.

1.7.2. Ecuación para la variación de la densidad de los parásitos

$$\frac{dP}{dt} = \max \left\{ (\alpha_1 + \alpha_2) \frac{P}{2} \left(1 - \frac{P}{\frac{N_* M}{150}}, 0 \right) \right\} - \mu_{P_1} k_\gamma \frac{P}{2} \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_\gamma} - \mu_M N_1 P - \mu_P P \quad (1.12)$$

Siendo, el primer término el crecimiento lógico de la densidad del parásito, el segundo término la pérdida generada por la citocina IFN- γ , el tercero el deterioro y el cuarto la muerte por apoptosis.

1.7.3. Ecuación para la variación de la densidad de las células dendríticas

$$\frac{dD}{dt} = \lambda_D D_0 \frac{P}{\frac{NM}{150} + P} \left(1 + k_{12} \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \right) \frac{1}{1 + \frac{I_{10}}{c_{10}}} - \mu_D D \quad (1.13)$$

El primer término de la ecuación simboliza el aumento de la densidad de las células dendríticas tras su activación, proceso realizado por la citocina I_{12} e inhibido por la citocina I_{10} . De nuevo, y como viene siendo habitual, el segundo término se refiere a la muerte celular natural.

1.7.4. Ecuación para la variación de la densidad de las células T

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_{DT} T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{D}{D + K_D} + \lambda_{MT} T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{M}{K_M + M} - K_T T \frac{I_2}{I_2 + c_2} - \mu_T T \quad (1.14)$$

Con el primer término referente al aumento de la densidad por el contacto con los antígenos de las células dendríticas y exaltado por la citocina I_{12} , el segundo al aumento por el contacto con los antígenos de los macrófagos, el tercero la pérdida por la proliferación de las células T debido a la citocina I_2 y el cuarto la pérdida por la apoptosis.

1.7.5. Ecuaciones para la variación de la densidad de las citocinas

Los términos de las ecuaciones diferenciales para las citocinas muy similares en ambos modelos, véase el apartado 1.6.

Las ecuaciones son las siguientes:

$$\frac{dI_2}{dt} = k_7 T - \mu_2 I_2 \quad (1.15)$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = k_{10} \frac{M}{2} - \mu_{10} I_{10} \quad (1.16)$$

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_8 \frac{M}{2} \frac{1}{1 + I_{10}/c_{10}} - \mu_{12} I_{12} \quad (1.17)$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \lambda_\gamma T - \mu_\gamma I_\gamma \quad (1.18)$$

2. Teorema para sistemas de ecuaciones diferenciales

Teorema 2.1. Consideremos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n) \text{ con } 1 \leq i \leq n$$

Asumimos que cada f_i son funciones continuamente derivables, satisfaciendo $x_i \geq 0$ para todo $i \geq 1$. Entonces:

- i) $f_i(x_1, \dots, x_n) > A + B \sum_{j=1}^n x_j$
- ii) $f_i(x_1, \dots, x_n) = g_i(x_1, \dots, x_n) + h_i(x_1, \dots, x_n)x_i$, donde
- iii) $g_i(x_1, \dots, x_n) \geq 0$ y $h_i(x_1, \dots, x_n) \geq -A_1 - B_1 \sum_{j=1}^n x_j$, con A_1, B_1 constantes positivas

Si $x_i(0) \geq 0$ para $1 \leq i \leq n$, entonces

- iv) $0 \leq x_i(t) \leq \frac{A}{B} + \hat{X}e^{nBt}$, para A, B constantes positivas, $1 \leq i \leq n$ y $t > 0$, donde $\hat{X} = \sum_{j=1}^n x_j(0)$

Demostración. Es trivial que la inecuación (iv) se cumple para valores de t pequeños, si éste apartado no fuera cierto entonces existiría un valor $t = \tau$ a partir del cual no resultaría cierta la inecuación. Vamos a suponer que existe este τ y vamos a llegar a una contradicción.

Se utilizará que $\frac{dx_i}{dt} \leq A + B \sum_{j=1}^n x_j$, definimos $z(t) = \sum_{j=1}^n x_j(t)$, por lo tanto,

$$\frac{dz(t)}{dt} = \frac{d \sum_{j=1}^n x_j(t)}{dt} = \frac{dx_1(t) + dx_2(t) + \dots + dx_n(t)}{dt} \leq (A + B \sum_{j=1}^n x_j(t)) + (A + B \sum_{j=1}^n x_j(t)) + \dots + (A + B \sum_{j=1}^n x_j(t)) = nA + nB \sum_{j=1}^n x_j(t) = nA + nBz(t),$$

para valores de $t < \tau$.

Por lo tanto, $z(\tau) \leq e^{nB\tau}z(0) + \frac{A}{B}(1 - e^{-nB\tau})$ (derivando esta desigualdad se llega a la que hemos deducido en el párrafo anterior).

$$Y, z(\tau) \leq e^{nB\tau} z(0) + \frac{A}{B}(1 - e^{-nB\tau}) = e^{nB\tau} z(0) + \frac{A}{B} - \frac{A}{B} e^{-nB\tau} \leq \frac{A}{B} + e^{nB\tau} z(0) = \frac{A}{B} + e^{nB\tau} \hat{X}.$$

Así que la segunda inecuación de (iv) se cumple también para $t = \tau$.

Usamos las condiciones (ii) y (iii) para obtener $\frac{dx_i}{dt} \geq -(A_1 + B_1 \sum_{j=1}^n x_j) x_i$ y siguiendo la segunda inecuación de (iv) obtenemos lo siguiente $A_1 + B_1 \sum_{j=1}^n x_j(t) \leq A_1 + nB_1(\frac{A}{B} + e^{nB\tau} \hat{X})$ y esto es una constante a la que denominaremos C, cumpliéndose para valores de t menores que τ . Luego, $\frac{dx_i}{dt} \geq -Cx_i$ o, dicho de otra forma, $\frac{d}{dt}(e^{Ct} x_i) \geq 0$.

Así, se llega a $x_i(\tau) > e^{-C\tau} x_i(0) > 0$. Esto es una contradicción porque se había supuesto que la inecuación (iv) no se cumplía para $t = \tau$, así que el teorema queda demostración.

Corolario 2.2. *Las soluciones de los sistemas de ecuaciones diferenciales que satisfacen las condiciones del teorema anterior son positivas y uniformemente acotadas en cada intervalo $0 \leq t \leq \tilde{t}$.*

Demostración. La demostración se sigue del apartado (iv) del teorema 2.1. que nos dice que la solución del sistema de ecuaciones cumple lo siguiente $0 \leq x_i(t) \leq \frac{A}{B} + \hat{X} e^{nBt}$, con A y B constantes positivas, $1 \leq i \leq n$ y $\hat{X} = \sum_{j=1}^n x_j(0)$.

Este corolario se puede aplicar a los sistemas (1.11), (1.18), (1.1) y (1.10).

3. Estimación de los parámetros

Para estudiar las pertinentes simulaciones de todos los modelos que se han detallado anteriormente necesitamos estimar los parámetros de esos modelos, así como las condiciones iniciales, esas estimaciones pretenden ser el motivo de este capítulo.

3.1. Estimación de parámetros

Casi todas las estimaciones que se van a utilizar en este trabajo provienen de la literatura experimental, es decir, esas estimaciones se ha tomado como ciertas después de numerosos estudios. Alguno de los parámetros que utilizaremos relativos a los macrófagos provienen de la literatura específica de los pulmones.

En la siguiente tabla se muestran todos los parámetros que van a ser utilizados, posteriormente se explicará el porqué de varios de ellos, esta tabla pertenece al artículo [\[1\]](#) de la bibliografía.

Parámetro	Descripción	Valor
A_M^a	Tasa de producción basal de macrófagos	8.4×10^{-5} g/ml por día
$\alpha_1 a$	Tasa de crecimiento intrínseco de P_1 dentro de M_1	2.06 por día
$\alpha_2 a$	Tasa de crecimiento intrínseco de P_2 dentro de M_2	2.55 por día
c_2	Valor de I_2 para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de IL-2	2×10^{-6} g/ml
c_{10}	Valor de I_{10} para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de IL-10	5×10^{-5} g/ml
c_{12}	Valor de I_{12} para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de IL-12	1.5×10^{-4} g/ml

c_γ	Valor de I_γ para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de IFN- γ	2×10^{-6} g/ml
D_0^a	Densidad de las células dendríticas en estado sano	0.7×10^{-3} g/ml
θ^a	Fracción de P fagocitada por M_1 tras el estallido del macrófago	0.8
k_2	Tasa de transición de M_2 a M_1	0.69 por día
k_3	Tasa de transición de M_1 a M_2	3.61 por día
k_{5^a}	Tasa de explosión de M_2	0.17 por día
\tilde{k}_{5^a}	Tasa de explosión de M_1	$k_5/10$
k_{7^a}	Tasa de I_2 producida por T	1.15×10^{-4} g/ml
k_{8^a}	Tasa de I_{12} producida por M_1	2.4×10^{-3} g/ml
k_{10^a}	Tasa de I_{10} producida por M_2	2.25×10^{-4} g/ml
k_{12}	Tasa de activación de las células dendríticas producida por I_{12}	2
k_{γ^a}	Tasa de muerte de parásitos inducida por I_γ	6.2×10^{-1}
K_D	Valor de D para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de las células dendríticas	0.7×10^{-3} g/ml (D_0)
K_M	Valor de M (ó M_1+M_2) para $\frac{1}{2}$ del máximo efecto de los macrófagos	1.5×10^{-3} g/ml (M_0)

k_{T^a}	Tasa de proliferación de las células T inducida por I_2	0.24 por día
λ_{D^a}	Tasa de producción de las células dendríticas	0.5 por día
λ_{DT^a}	Tasa de producción de las células dendríticas y las células T inducida por I_{12}	$10\lambda_{MT}$
λ_{γ^a}	Tasa de producción de IFN- γ inducida por las células T	2×10^{-6} por día
λ_{MT^a}	Tasa de activación de las células T inducida por los macrófagos e I_{12}	5.7×10^{-4} por día
N^a	Número promedio de parásitos como explosiones de macrófagos	50 (30-50) parásitos
N_1	Número promedio de <i>Leishmania</i> en los M_1	2 parásitos
N_2	Número promedio de <i>Leishmania</i> en los M_2	20 parásitos
N_*	Número máximo de <i>Leishmania</i> en los M_1	50 parásitos
μ_D	Tasa de muerte de D	0.1 por día
μ_M	Tasa de muerte de M	0.056 por día
μ_{M_1}	Tasa de muerte de M_1	0.056 por día
μ_{M_2}	Tasa de muerte de M_2	0.014 por día
μ_P	Tasa de muerte de P	1.85 por día
μ_{P_1}	Tasa de muerte de P_1	1.85 por día
μ_{P_2}	Tasa de muerte de P_2	2.22 por día

μ_T	Tasa de muerte de T	0.197 por día
μ_2	Tasa de muerte de I_2	330 por día
μ_{10}	Tasa de muerte de I_{10}	14.5 (6.3-17.33) por día
μ_{12}	Tasa de muerte de I_{12}	1.39 por día
μ_γ	Tasa de muerte de IFN- γ	33 por día
T_0	Densidad de las células T en estado sano	10^{-3} g/ml
^a = usado para valores sensibles de análisis		

Para las posteriores simulaciones se va a asumir que la masa de una célula es de entre $1-10 \times 10^{-10}$ g, mientras que la masa de un parásito será 150 veces menos que la masa de una célula luego resultará aproximadamente 7×10^{-13} gramos.

Como los macrófagos que son antiinflamatorios soportan mejor la proliferación de los parásitos, α_1 deberá ser menor que α_2 , por ello el valor de α_1 es 2.06 y el valor de α_2 es 2.55.

En cuanto a la estimación de k_5 y \tilde{k}_5 (estos términos hacen referencia a la explosión de los macrófagos en las ecuaciones de nuestros modelos) varios estudios han simulado su explosión recreando lo que ocurre en el propio organismo del animal infectado, esta explosión se producía tras un día de infección. De esta forma, a partir de la ecuación (2.11), llamando $\frac{dM}{dt} = -\frac{k_5}{2}$ se obtiene resolviendo: $M(1) = M(0)e^{-\frac{k_5}{2}(1)} \Rightarrow 0.92M(0) = M(0)e^{-\frac{k_5}{2}(1)}$ y despejando tenemos $k_5 = 0.17$ por día, y tomaremos \tilde{k}_5 como $k_5/10$.

Por otra parte, las células dendríticas son responsables del 90% de la activación de las células T, luego conviene que el parámetro λ_{DT} sea $10\lambda_{MT}$.

La estimación de los parámetros μ_M , μ_{M_1} y μ_{M_2} está basada en estudios experimentales que estipulan que la vida media de las células de Kupffer, los macrófagos que residen en el hígado, es de 12,4 días. Se denotará la vida media $t_{1/2}^M = 12.4$. Luego, $\frac{1}{2}M(0) = M(0)e^{-\mu_p t_{1/2}^M}$, por lo que μ_M resulta resolviendo 0.056 por día. Tomaremos $\mu_{M_1} = \mu_M$ y $\mu_{M_2} = \mu_M/4$ ya que M_2 tiene una mayor carga parasitaria.

Para la estimación de M_0 , D_0 , T_0 y A_M , se observó el organismo de los ratones, el peso de su hígado y la cantidad de macrófagos, células dendríticas y células T existentes en este. Esto conduce a estimar tanto la densidad de los macrófagos como de las células dendríticas y T, y por lo tanto la masa de éstos en el hígado del animal. Resultando así, $M_0 = 1.5 \times 10^{-3}$ g/ml, $T_0 = 10^{-3}$ g/ml y $D_0 = 1.5 \times 10^{-4}$. En cuanto a A_M , en un hígado sano, establecemos $A_M = M_0 \mu_M$, luego $A_M = 8.4 \times 10^{-5}$.

Por último, según varios estudios realizados la vida media de la *Leishmania* dentro de los macrófagos infectados es de seis a doce horas, tomaremos este valor entonces como la media, resultado nueve horas $t_{1/2}^P = 0.375$ días = 9h. Luego, $\frac{1}{2}P(0) = P(0)e^{-\mu_P t_{1/2}^P}$ que implica, $\mu_P = 1.85$ por día. Tomamos $\mu_{P_1} = \mu_P$ y $\mu_{P_2} = 1.2\mu_P$.

3.2. Condiciones iniciales

Para establecer las condiciones iniciales vamos a considerar que estamos en el estado sano de nuestro animal, por lo que no habrá parásitos de *Leishmania* y deberemos considerar $P = 0$ en las ecuaciones (2.11)-(2.18).

Esto nos deriva los siguientes resultados: $M(0) = 1.5 \times 10^{-3}$ g/ml, $D(0) = 0$ g/ml, $T(0) = 10^{-3}$ g/ml, $I_2(0) = 3.5 \times 10^{-10}$ g/ml, $I_{10}(0) = 1.16 \times 10^{-8}$ g/ml, $I_{12}(0) = 1.5 \times 10^{-6}$ g/ml, $I_7(0) = 6.06 \times 10^{-11}$ g/ml.

Los parásitos que son infectados en la piel del huésped pueden variar entre 10 y 100000, se va a considerar primero el caso en el que el número es 5×10^3 , luego el caso en el que el número es 10×10^3 y por último el caso extremo en el que el número es 100×10^3 .

4. Simulación de los modelos

Para las simulaciones de los diferentes modelos definidos anteriormente vamos a utilizar la herramienta de programación Matlab.

Tomaremos como $(1/5) \times 10^{-9}$ g la masa de un macrófago y $(1/150) \times (1/5) \times 10^{-9}$ g la masa de un parásito de *Leishmania*. Los resultados se mostrarán en gráficos que ilustran la variación de la densidad de las células y parásitos con el tiempo.

A los tres días de infección los macrófagos y parásitos se dividen en M_1 , M_2 y P_1 , P_2 respectivamente resultando así:

$$M_1(3) = \frac{M(3)}{4}, M_2(3) = \frac{3M(3)}{4}$$

$$P_1(3) = \frac{P(3)}{4}, P_2(3) = \frac{3P(3)}{4}$$

4.1. Simulación tomando $P(0) = 5 \times 10^3$ parásitos

Como hemos comentado anteriormente el número inicial de parásitos puede variar entre 500 y 100000, como resultaría muy tedioso hacer las simulaciones para todo ese intervalo de parásitos, nos hemos centrado en tres. El primero de ellos es 5×10^3 parásitos, este número convertido a g/ml resulta: 6.67×10^{-9} g/ml.

Se representarán primeramente las gráficas de los macrófagos y los parásitos en los tres primeros días de infección y después las gráficas entre los días 3 y 160 de infección.

- Gráfica para los macrófagos en los tres primeros días de infección

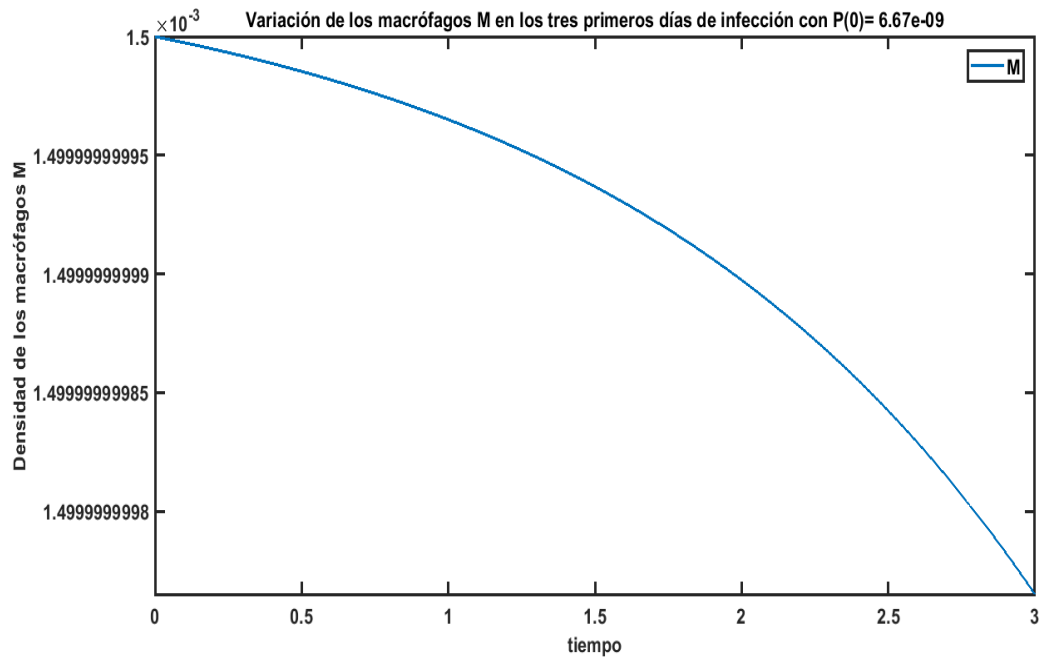


Fig. 2. Gráfico de la variación de la densidad de los macrófagos M en los tres primeros días de infección.

La gráfica nos muestra que en los tres primeros días de infección en el paciente la variación de los macrófagos M es casi nula, el valor inicial se mantiene muy estable tal y como se esperaba antes de realizar la simulación.

- Gráfica para los parásitos de *Leishmania* en los tres primeros días de infección

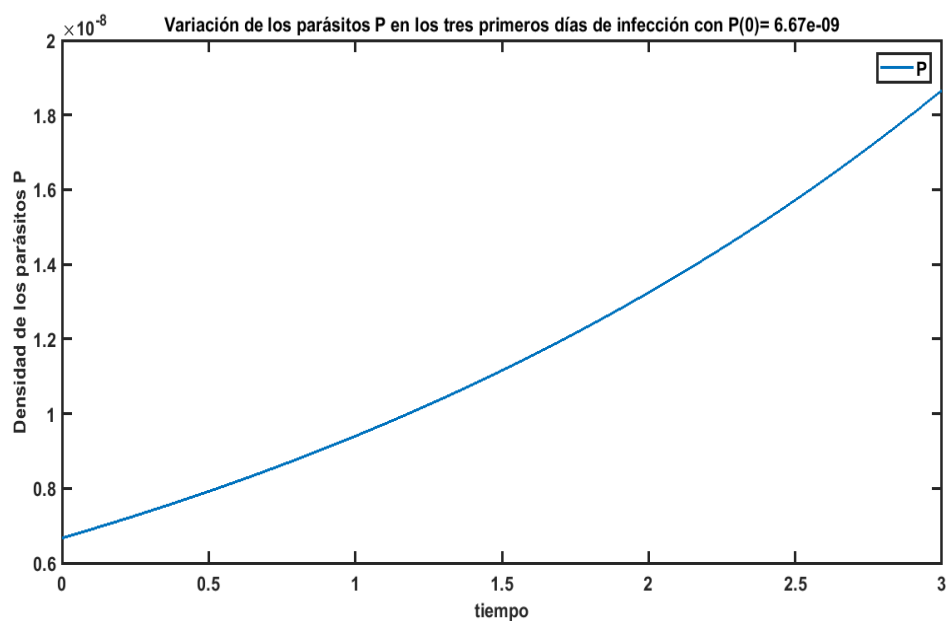


Fig. 3. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos P en los tres primeros días de infección.

Se observa una pequeña variación del número de parásitos en los tres primeros días de la infección en los que aumenta la densidad de parásitos, pero esta variación no es significativa.

- Gráfica para los macrófagos entre los días 3 y 160

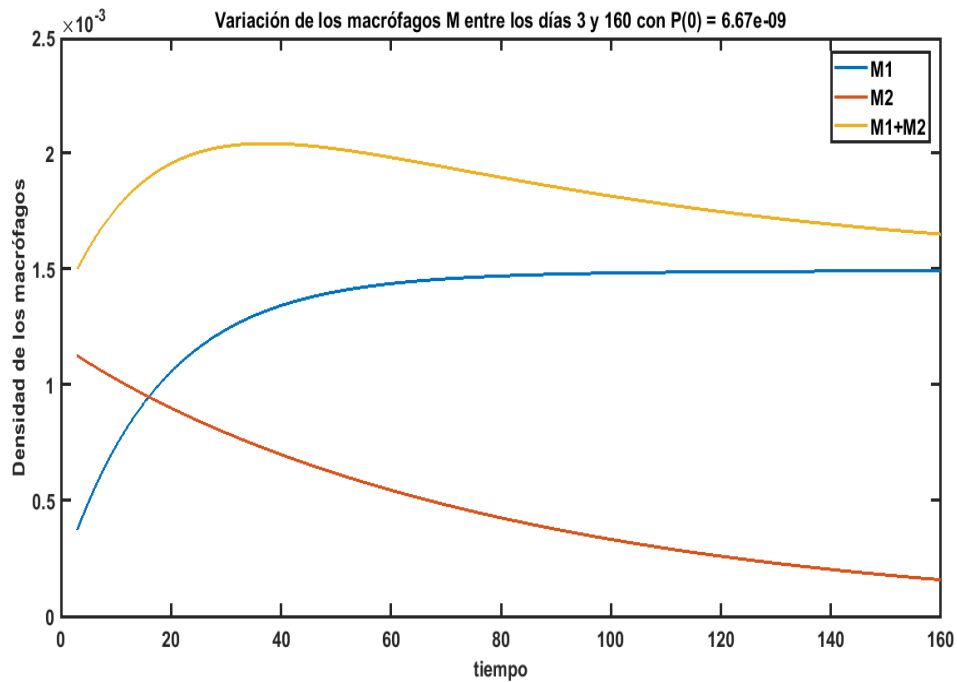


Fig. 4. Gráfico de la variación de la densidad de los macrófagos M1 y M2 entre los días tres y ciento sesenta de infección.

Inicialmente el número de macrófagos M_2 es significativamente mayor que el número de macrófagos M_1 , sin embargo, en el día 18 de infección aproximadamente este número se iguala y entre los días 18 y 160 se produce un crecimiento de los M_1 y un gran descenso de los M_2 . Por otra parte, hay que mencionar que la suma de ambos macrófagos permanece casi constante a lo largo del tiempo, se produce muy poca variación.

- Gráfica para los parásitos entre los días 3 y 160

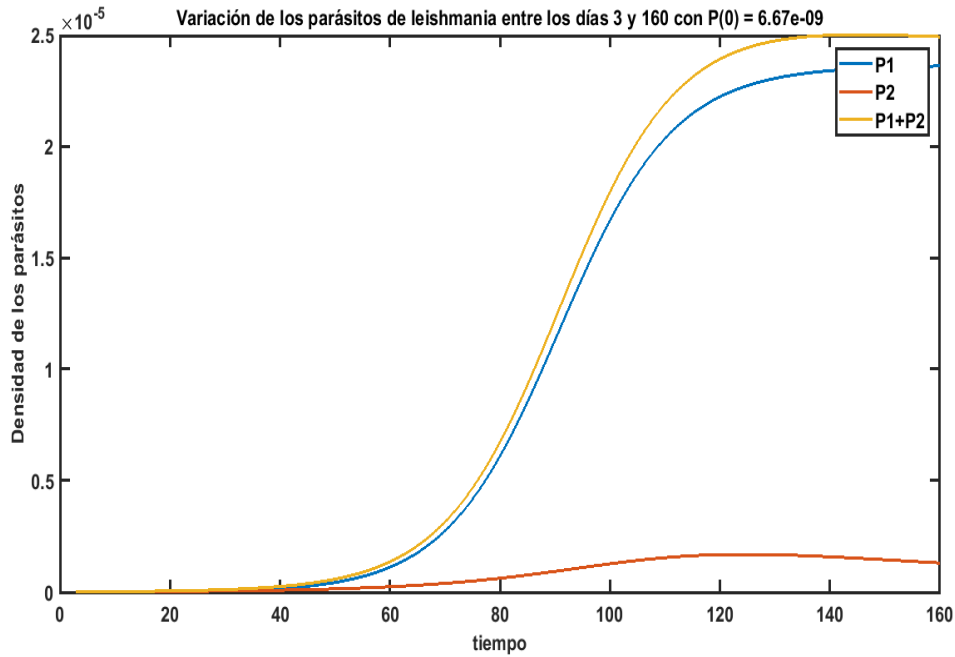


Fig. 5. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos P1 y P2 entre los días tres y ciento sesenta de infección.

La masa de los parásitos P_1 aumenta en gran medida con el paso del tiempo, mientras que la masa de los P_2 crece insignificamente, y de hecho a partir del día 119 aproximadamente comienza a descender levemente.

De las figuras 4 y 5 deducimos que por lo menos a partir de los dos meses de infección P_1/M_1 es mayor que P_2/M_2 , probablemente esto sucede por el gran número de estallidos que se producen de los macrófagos M_2 .

4.2. Simulación tomando $P(0) = 10 \times 10^3$ parásitos

En este caso todos los valores iniciales de la simulación permanecen iguales a excepción de la densidad de los parásitos que pasa de ser 6.67×10^{-9} g/ml a 13.33×10^{-9} g/ml.

- Gráfica para los macrófagos en los tres primeros días de infección

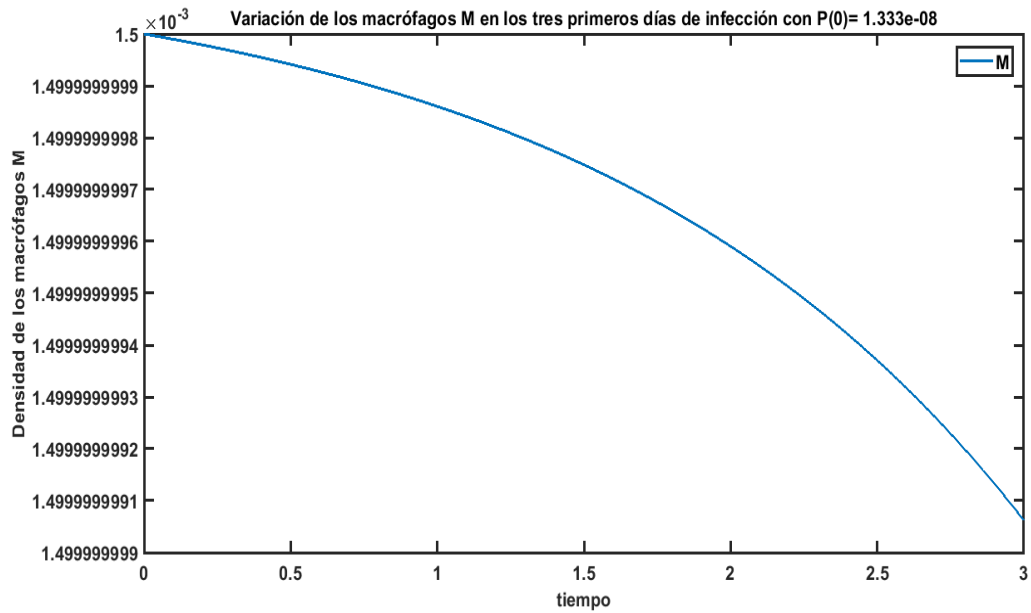


Fig. 6. Gráfico de la variación de la densidad de macrófagos M en los tres primeros días de infección cuando el número de parásitos inicial es de 13.33×10^{-9} .

Se puede observar que la diferencia entre esta gráfica y la correspondiente cuando el número inicial de parásitos es de 5×10^3 es mínima.

- Gráfica para los macrófagos en los tres primeros días de infección

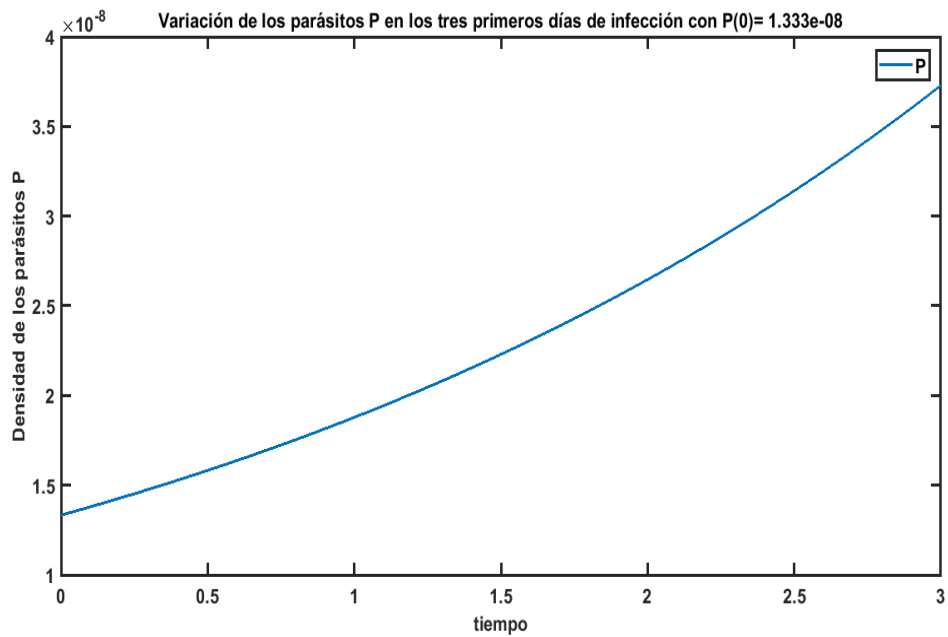


Fig. 7. Gráfico de la variación de la densidad de parásitos P en los tres primeros días de infección cuando el número de parásitos inicial es de 13.33×10^{-9} .

En el caso de los parásitos de *Leishmania* tampoco se observa un cambio significativo entre esta gráfica y la que hace referencia al valor inicial de parásitos de 5×10^3 .

- Gráfica para los macrófagos entre los días 3 y 160

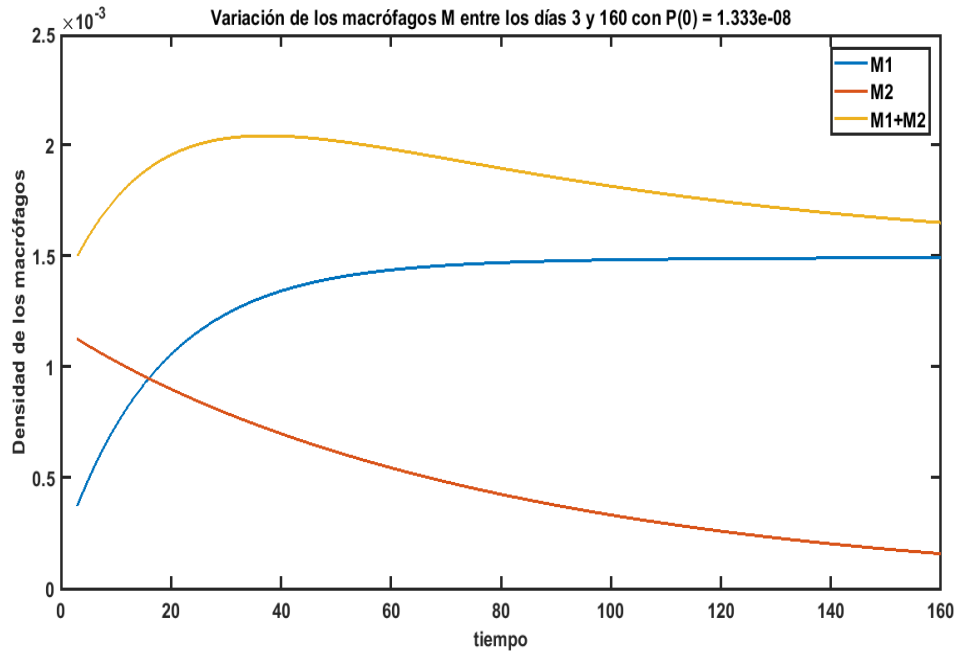


Fig. 8. Gráfico de la variación de la densidad de los macrófagos M_1 y M_2 cuando el número de parásitos inicial es de 13.33×10^{-9}

En este caso, nuevamente notamos que la diferencia es mínima aun habiendo aumentado el número de parásitos inicial al doble.

- Gráfica para los parásitos entre los días 3 y 160

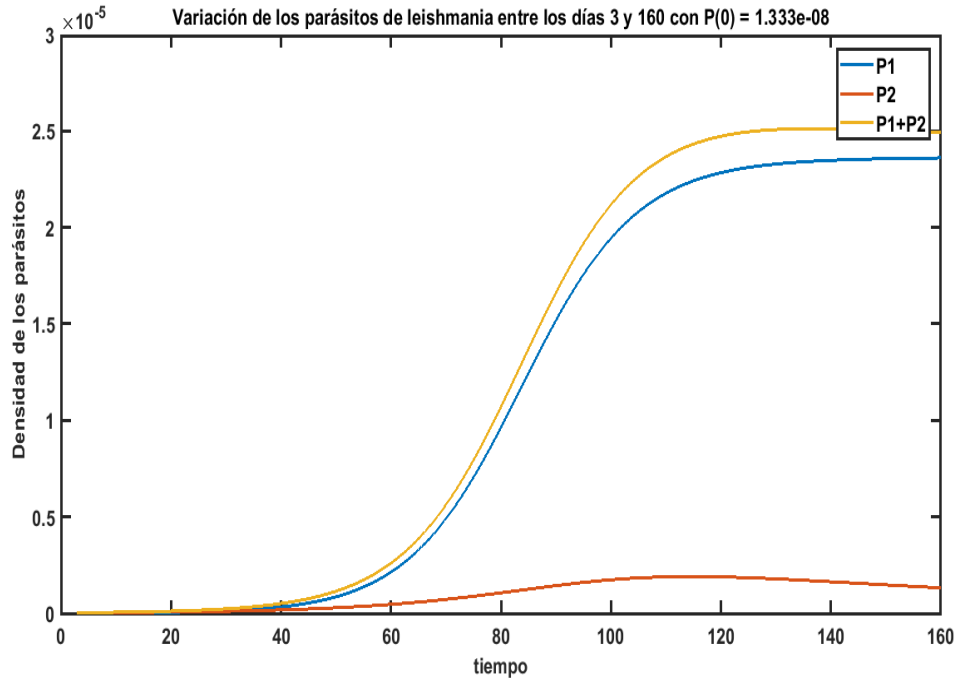


Fig. 9. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos P_1 y P_2 cuando el número de parásitos inicial es de 13.33×10^{-9} .

En este último caso se nota que la infección se extiende más rápidamente que cuando teníamos 5×10^3 parásitos, pero sigue sin ser una diferencia significativa. Y podemos observar, con unos cálculos muy simples que la relación $(P_1+P_2)/(M_1+M_2)$ es mayor cuando el número inicial de parásitos es más grande.

4.3. Simulación tomando $P(0) = 100 \times 10^3$ parásitos

Aunque en los casos anteriores se ha notado una diferencia en la propagación de la enfermedad, esa diferencia es mínima, por lo tanto, se pretende estimar en este apartado cuál será el comportamiento de la enfermedad en un caso extremo, cuando se toma como número de parásitos inicial 100×10^3 . Este número de parásitos equivale a una densidad de 133.3×10^{-9} g/ml.

- Gráfica para los macrófagos en los tres primeros días de infección

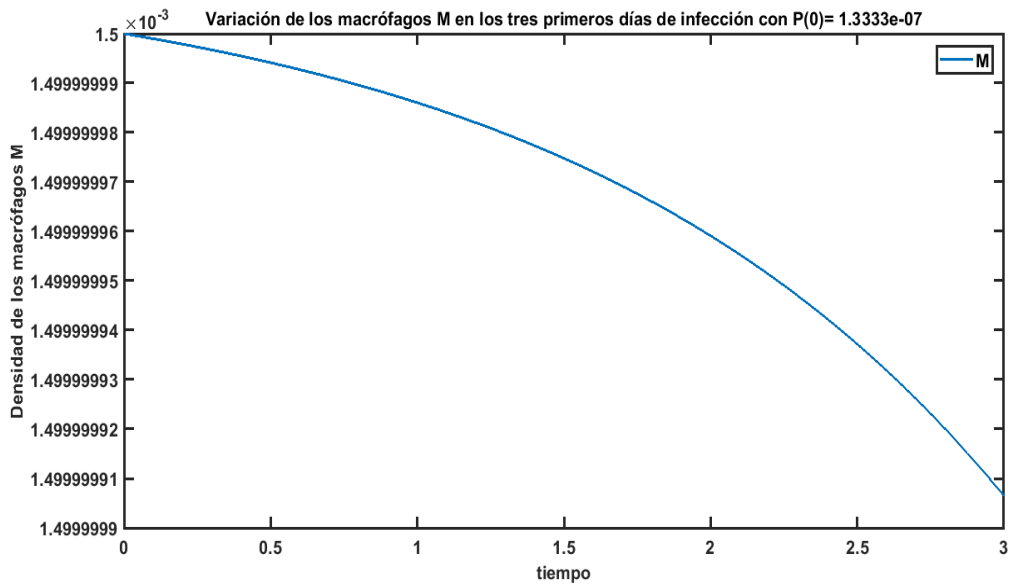


Fig. 10. Gráfico de la variación de la densidad de los macrófagos M cuando la densidad de parásitos inicial es de 133.3×10^{-9} .

Nuevamente y aunque nos encontramos en un caso extremo el número de macrófagos no sufre un gran cambio en los tres primeros días de infección.

- Gráfica para los parásitos en los tres primeros días de infección

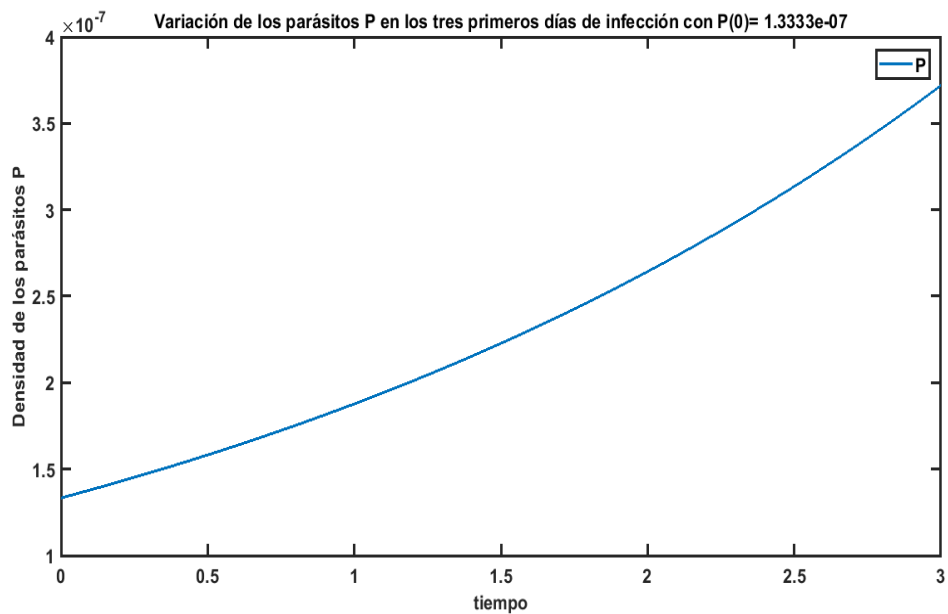


Fig. 11. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos P cuando la densidad de parásitos inicial es de 133.3×10^{-9} .

Notamos un ligero cambio respecto a los casos anteriores, sin embargo, este cambio no es significativo para el gran aumento inicial de los parásitos.

- Gráfica para los macrófagos entre los días 3 y 160

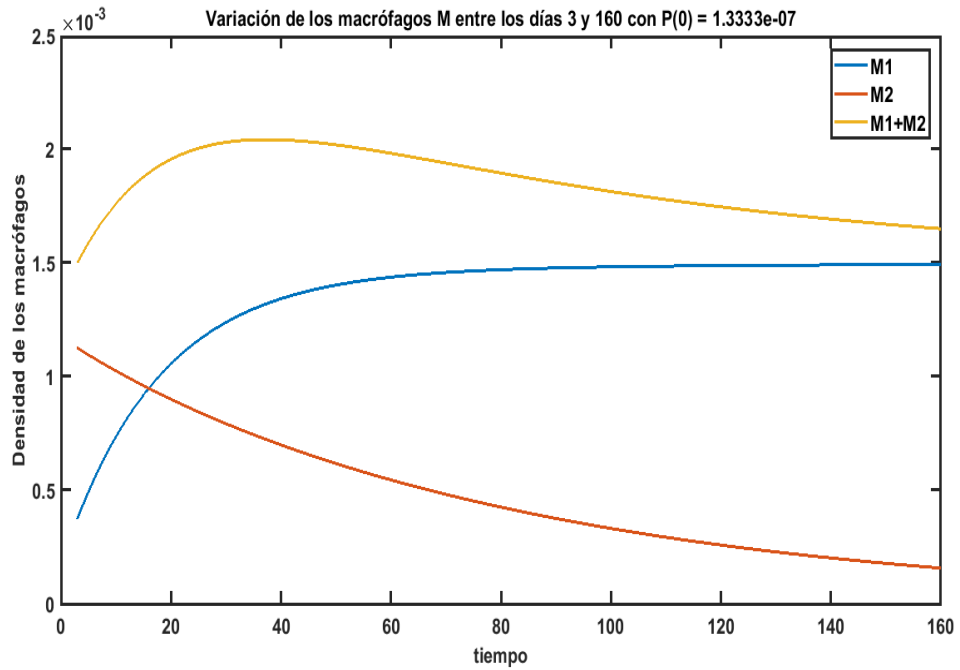


Fig. 12. Gráfico de la variación de la densidad de los macrófagos M_1 y M_2 cuando el número de parásitos inicial es de 1.3333×10^{-7}

Se sigue sin notar un cambio notorio en los macrófagos respecto al caso en el que $P(0)$ era 5×10^3 g/ml o 10×10^3 g/ml.

- Gráfica para los parásitos entre los días 3 y 160

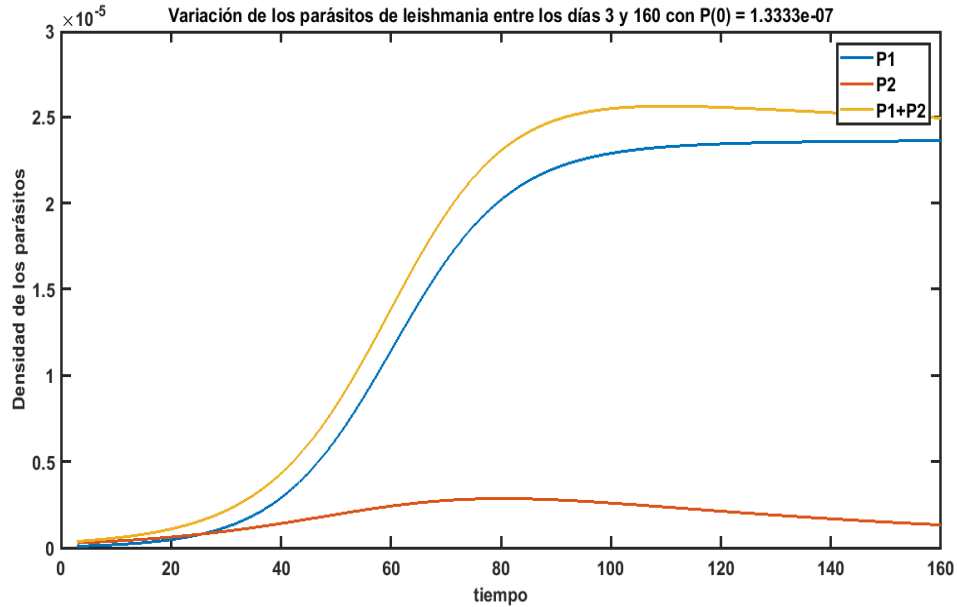


Fig. 13. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos P_1 y P_2 cuando el número de parásitos inicial es de 133.3×10^{-9} .

Por último, tenemos la gráfica anterior que representa la variación de la densidad de los parásitos en el caso extremo $P(0) = 133.3 \times 10^{-9}$ g/ml. Notamos cambio respecto a las anteriores sobre todo en la evolución de la densidad P_2 , que en este caso comienza a descender en $t = 80$ días aproximadamente. También nuevamente vemos que la relación $(P_1+P_2)/(M_1+M_2)$ crece al haber aumentado el número inicial de parásitos.

4.4. Validación del modelo

Para la validación de nuestro modelo vamos a comparar los resultados obtenidos de la simulación de la Leishmaniasis en animales con un estudio realizado in vitro con células humanas infectadas por el parásito *Leishmania*. Los resultados de ese estudio muestran que hay una correlación entre el número de total de parásitos de *Leishmania* por macrófago en tiempos tempranos de la infección y la carga inicial de parásitos.

El procedimiento que se llevó a cabo en el estudio fue inyectar diferentes cargas iniciales de parásitos en un monocito humano (se utilizó esto en sustitución de los macrófagos) y después se registró el número de parásitos por macrófago cuando transcurrieron entre cinco y seis días.

Las cargas de parásitos que se inyectaron en perspectiva parásitos/macrófagos fueron 1.25:1, 2.5:1, 5:1 y 10:1 y el estudio del número de parásitos pasados los cinco/seis días se realizó en 100 macrófagos.

A continuación, se adjuntan doce gráficas que muestran la relación P/M con distintas cargas de parásitos iniciales para diferentes intervalos de tiempo t.

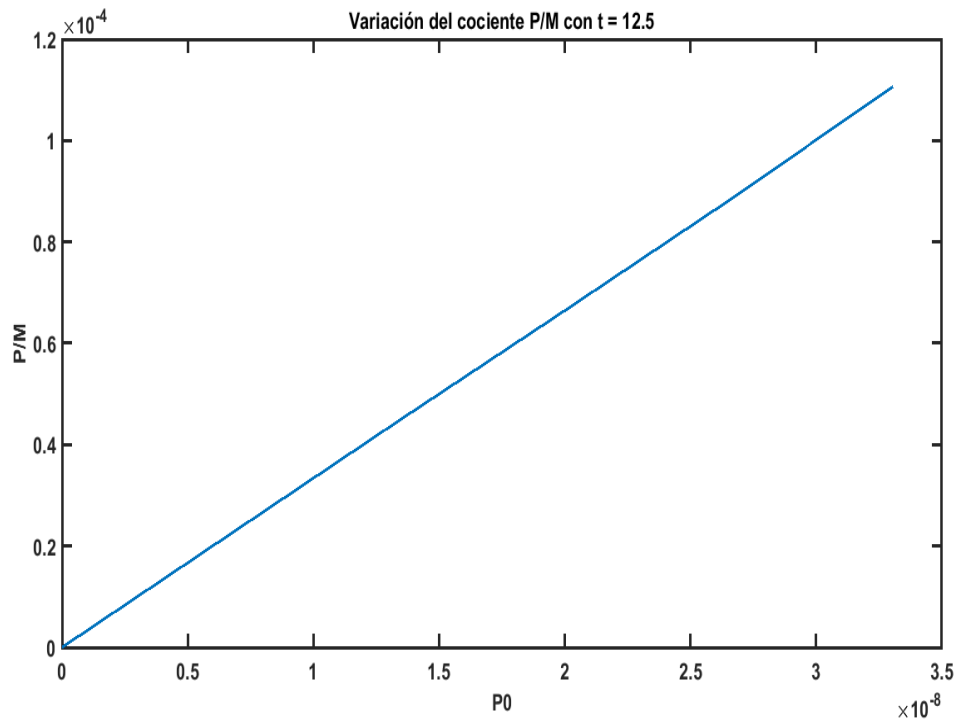


Fig. 14. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 12.5 días.

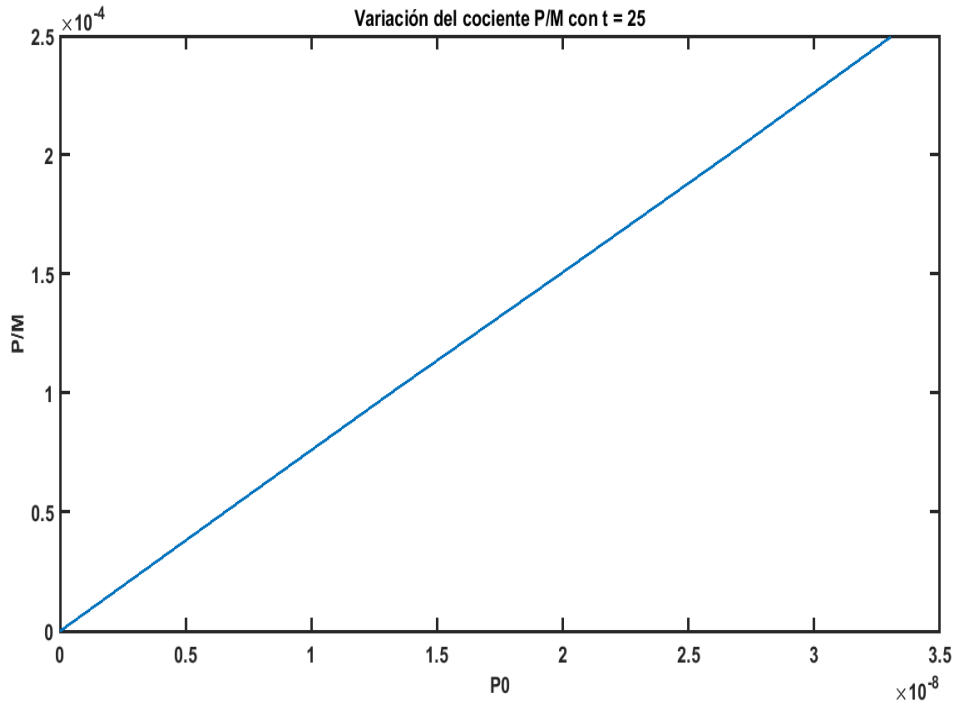


Fig. 15. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 25 días.

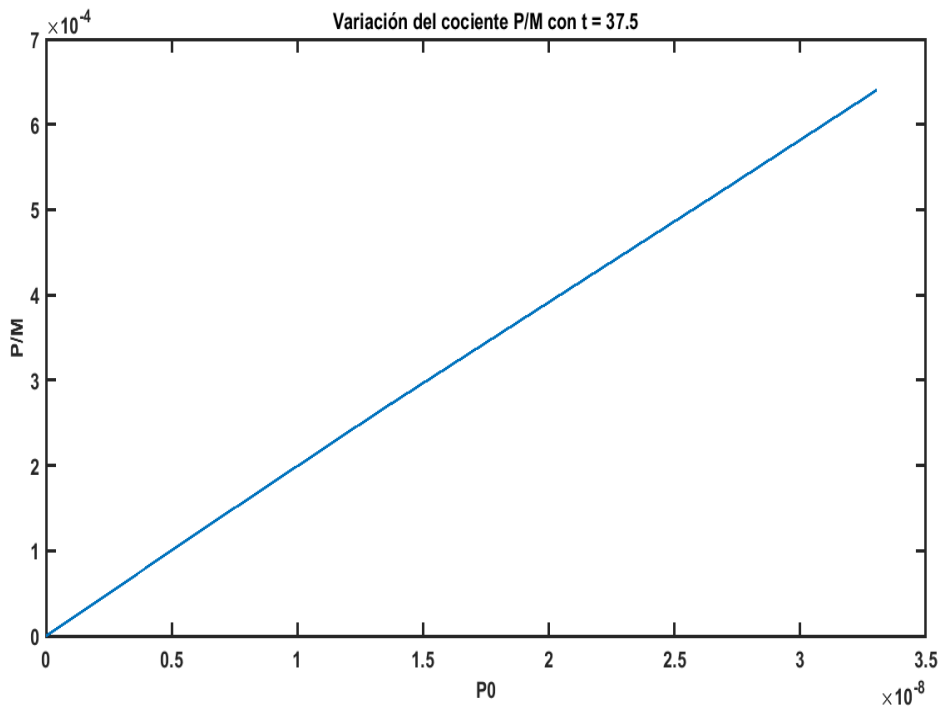


Fig. 16. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 37.5 días.

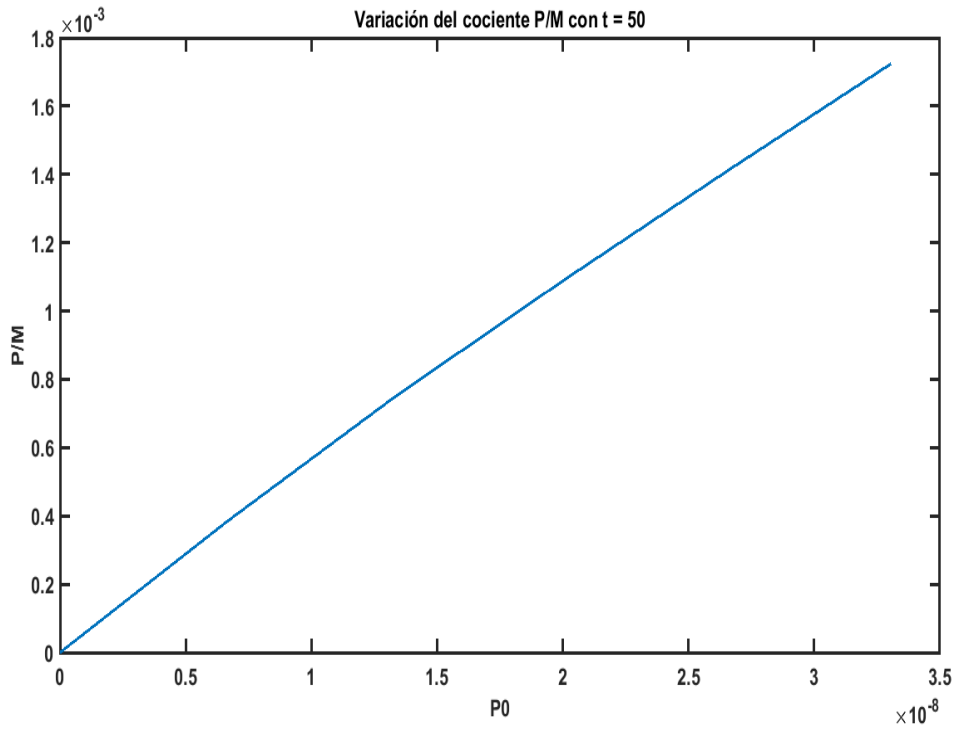


Fig. 17. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 50 días.

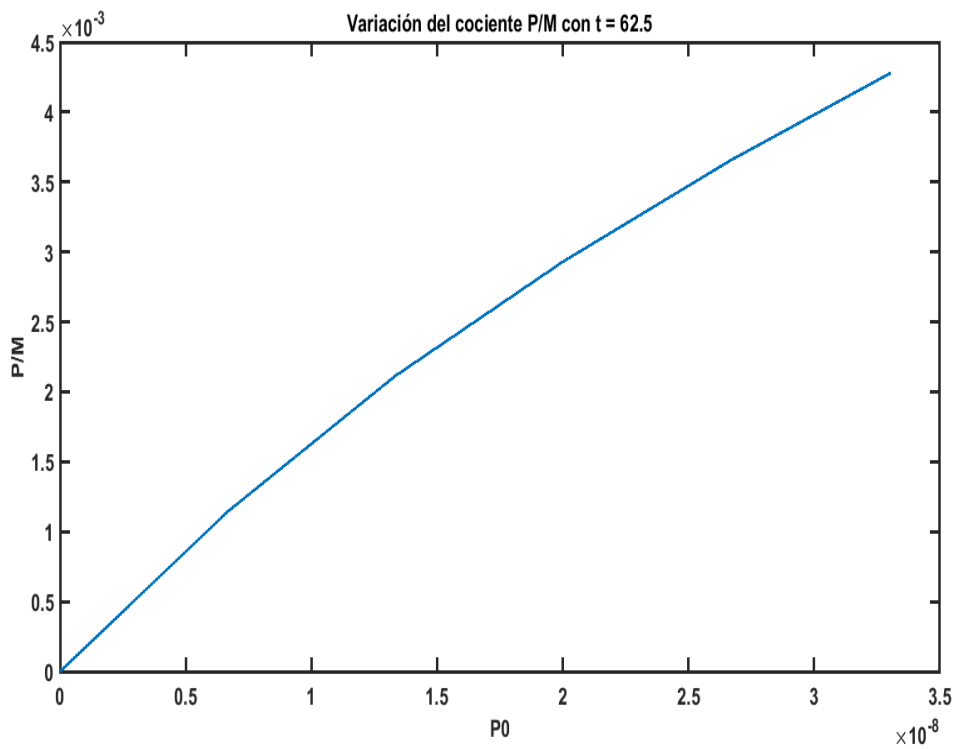


Fig. 18. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 62.5 días.

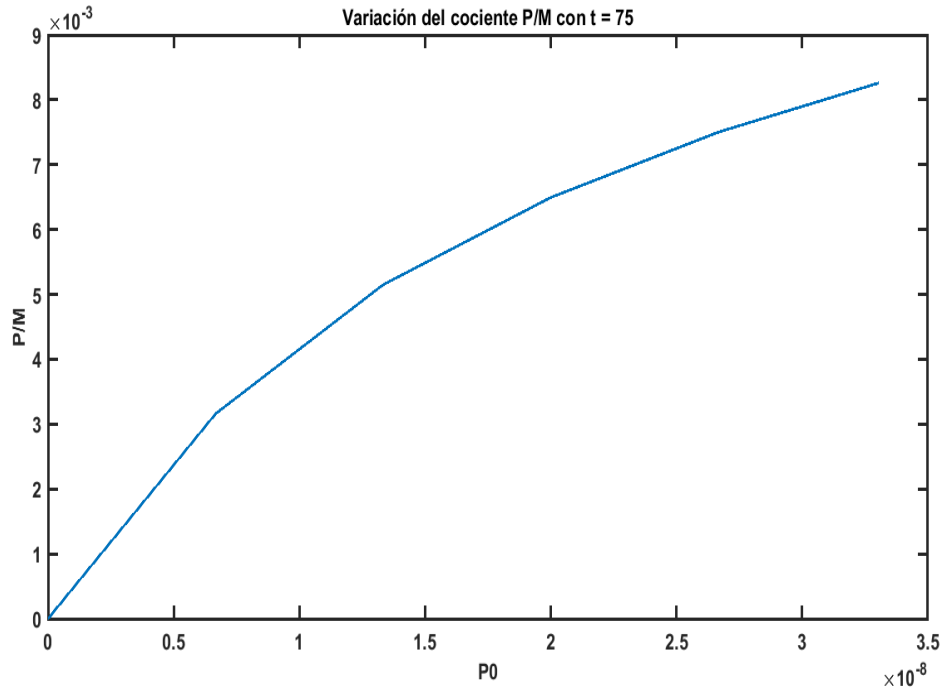


Fig. 19. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 75 días.

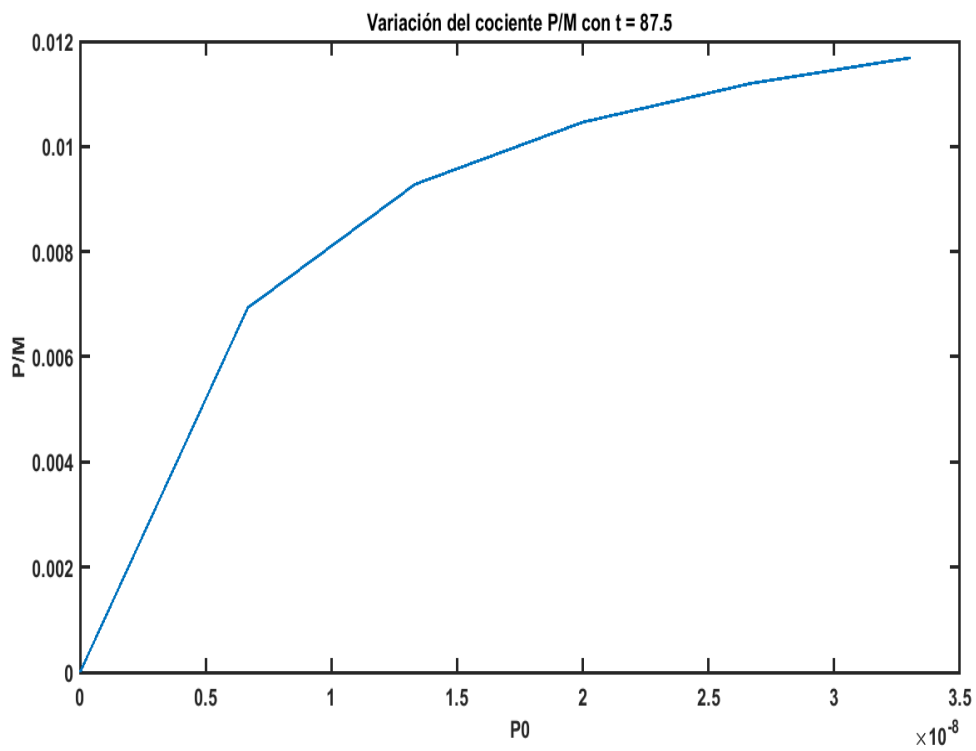


Fig. 20. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 87.5 días.

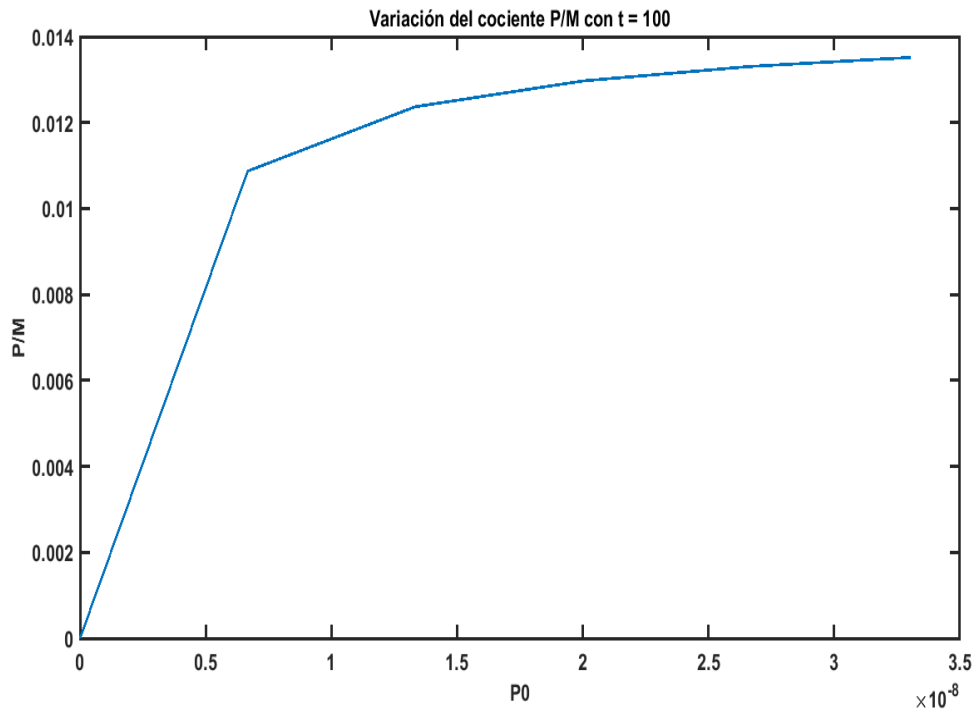


Fig. 21. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 100 días.

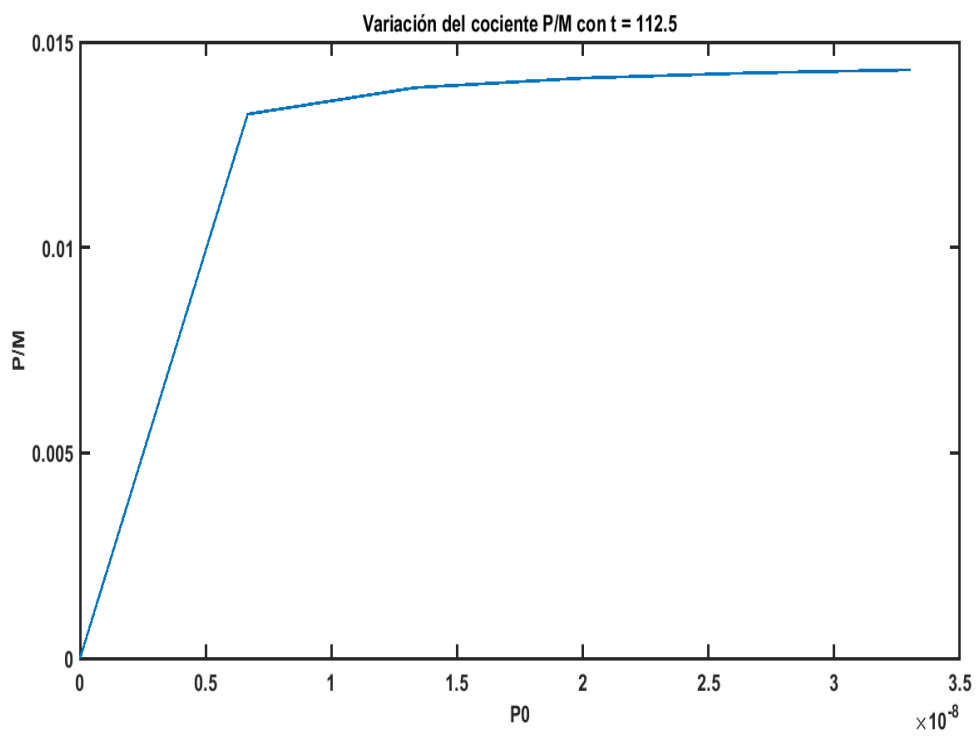


Fig. 22. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 112.5 días.

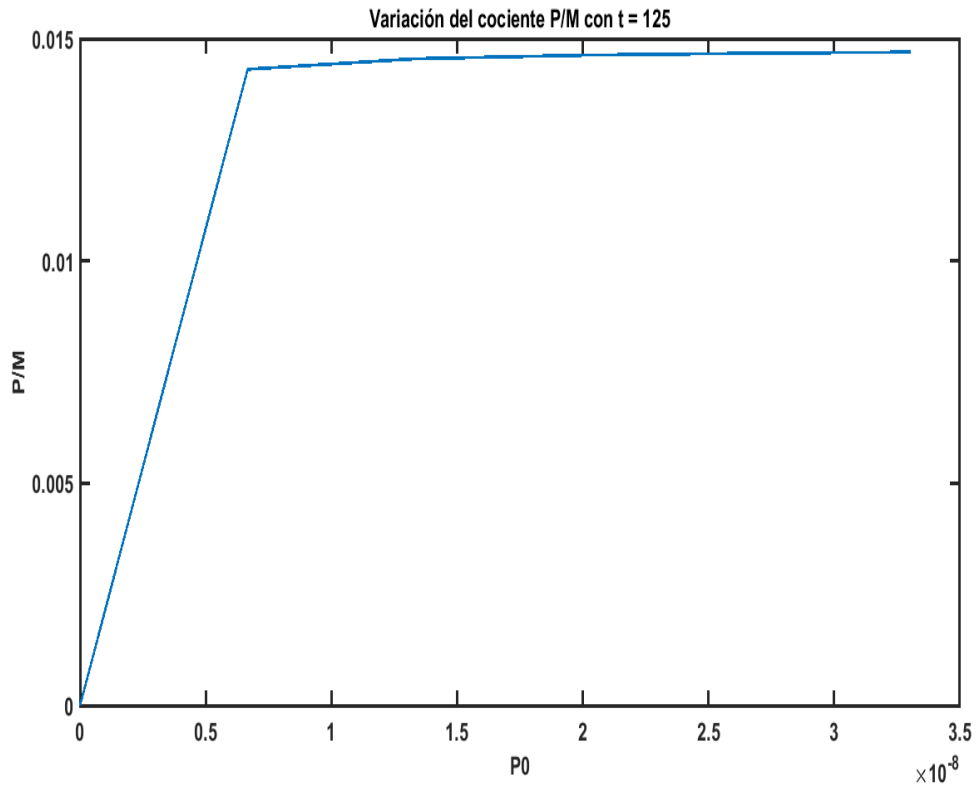


Fig. 23. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 125 días.

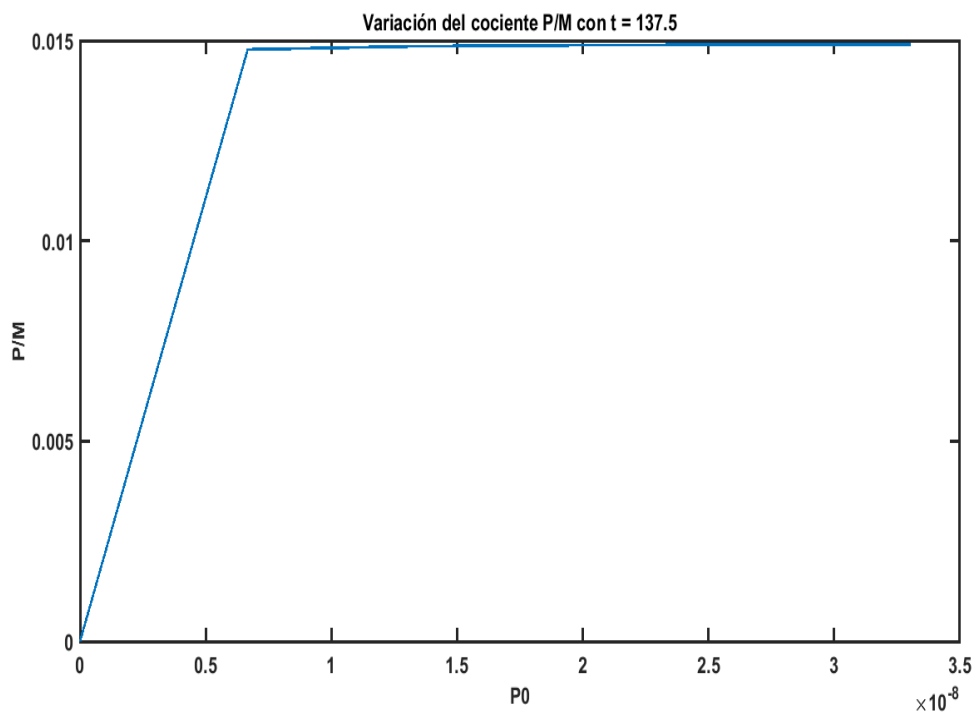


Fig. 24. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 137.5 días.

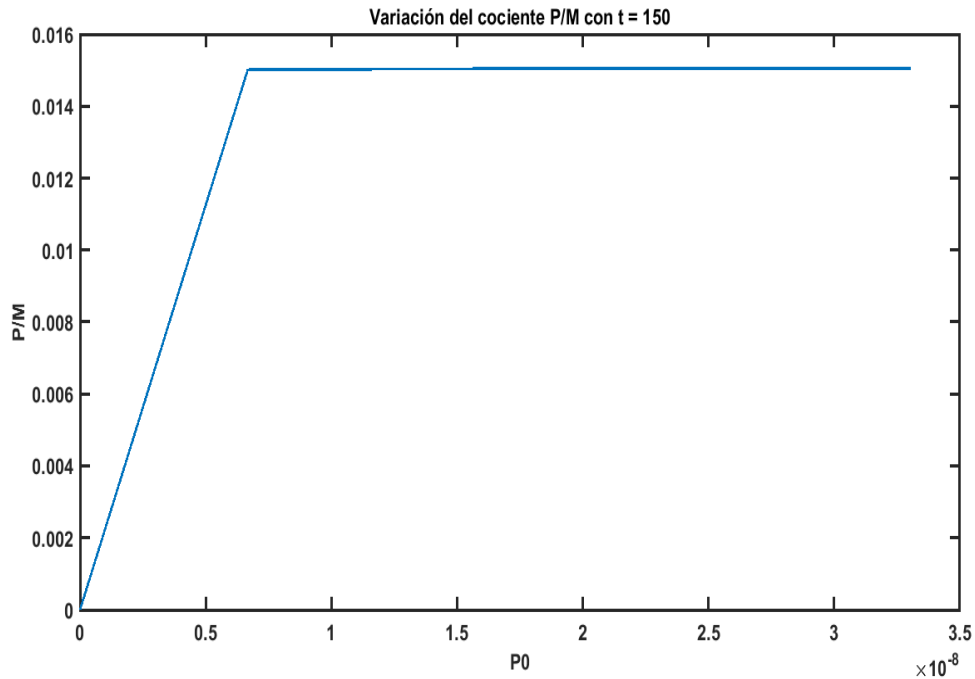


Fig. 25. Gráfico de la variación de la relación P/M en t = 150 días.

Se han utilizado cinco valores diferentes para la carga inicial de parásitos: 6.67×10^{-9} g/ml, 13.33×10^{-9} g/ml, 20×10^{-9} g/ml, 26.67×10^{-9} g/ml y 33.35×10^{-9} g/ml y doce tiempos aproximados diferentes: 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5, 100, 112.5, 125, 137.5 y 150 días de infección.

La conclusión que se extrae de los gráficos anteriores es que existe una dependencia lineal entre la relación P/M y las diferentes cargas iniciales de parásitos de *Leishmania* cuando el intervalo de tiempo es lo suficientemente pequeño. Se observa, que para tiempos mayores (a partir de los 63 días aproximadamente en nuestras gráficas) la dependencia ya no es lineal.

Y a partir del día 150 aproximadamente (aunque en días anteriores se puede llegar a la misma conclusión) para toda carga inicial de parásitos mayor de 6.67×10^{-9} g/ml la relación P/M no varía a lo largo del tiempo t.

5. Terapia para la leishmaniasis

Las simulaciones de este apartado se estudian de manera independiente a las equivalentes en el artículo [1] puesto que los cálculos ahí presentes no concuerdan con los desarrollados para este trabajo.

Una vez estudiado el modelo matemático del desarrollo de la Leishmaniasis con su pertinente simulación, vamos a obtener la simulación de este añadiéndole una terapia a la enfermedad para ver lo que sucede con un tratamiento.

El fármaco que vamos a utilizar para la simulación es antimonioato de meglumina, utilizado generalmente para el tratamiento de la Leishmaniasis visceral. Este medicamento favorece la proliferación y respuesta de las células T, por ello, en las dos ecuaciones diferenciales relativas a las células T (la ecuación para los tres primeros días y la ecuación para los días tres en adelante) vamos a añadir un nuevo término relativo al fármaco, un término de suma que denotaremos por $c_T(t)T$. $c_T(t)$ resultará 0.6 en los primeros 30 días de enfermedad y 0 entre los días 30 y 60 de enfermedad, esto es así porque en la primera simulación se administrará el medicamento los primeros 30 días.

Las dos ecuaciones para las células T en este caso son :

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_{DT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{D}{D + K_D} + \lambda_{MT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{M}{K_M + M} - K_T T \frac{I_2}{I_2 + c_2} - \mu_T T +$$

$c_T(t)T$, para los tres primeros días de enfermedad y

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_{DT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{D}{D + K_D} + \lambda_{MT}T_0 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{12}} \frac{M_1 + M_2}{K_M + (M_1 + M_2)} + K_T T \frac{I_2}{I_2 + c_2} -$$

$\mu_T T + c_T(t)T$ para la enfermedad a partir del tercer día.

Los parámetros, las demás ecuaciones y los valores iniciales se mantendrán igual que en el modelo anterior.

Para medir la eficacia de este fármaco se utilizará la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia} = \frac{(P_1 + P_2)(60)(\sin \text{tratamiento}) - (P_1 + P_2)(60)(\text{con tratamiento})}{(P_1 + P_2)(60)(\sin \text{tratamiento})} \times 100$$

A continuación, se muestran una gráfica con la diferencia del número de parásitos a lo largo de la enfermedad con tratamiento y sin él administrando este los primeros 30 días.

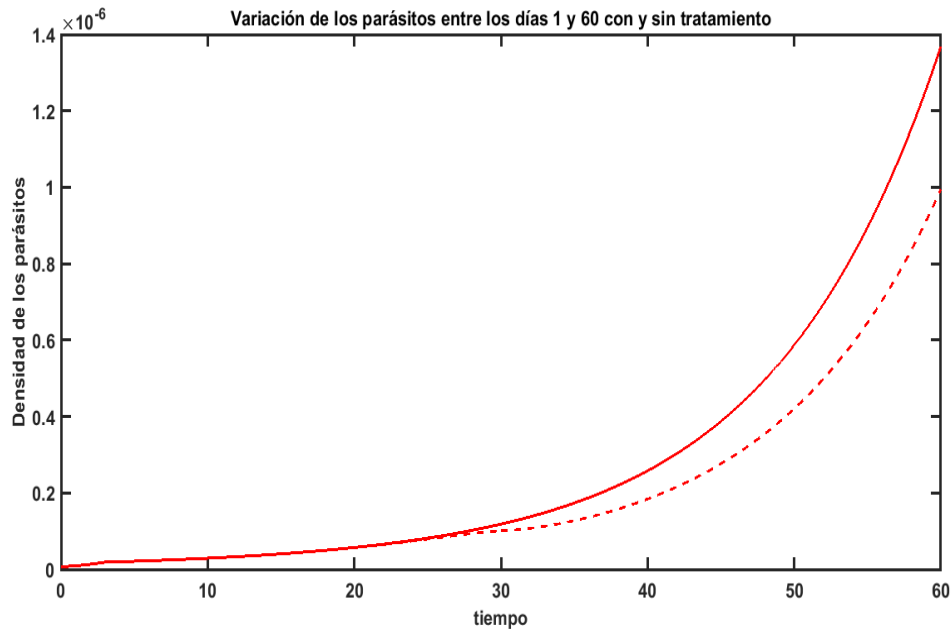


Fig. 26. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento los primeros 30 días de infección con una dosis de 0.6.

La eficacia del medicamento en este caso es de 27.30% aproximadamente.

Cabe preguntarse qué pasaría si en vez de administrarse el medicamento los primeros 30 días de infección se hiciera durante otro intervalo de tiempo o, durante menos tiempo, pero administrando una mayor dosis del fármaco. Todas esas preguntas se responden a continuación.

Veamos primero el caso en el que el medicamento se administra entre los días 10 y 40 de medicamento.

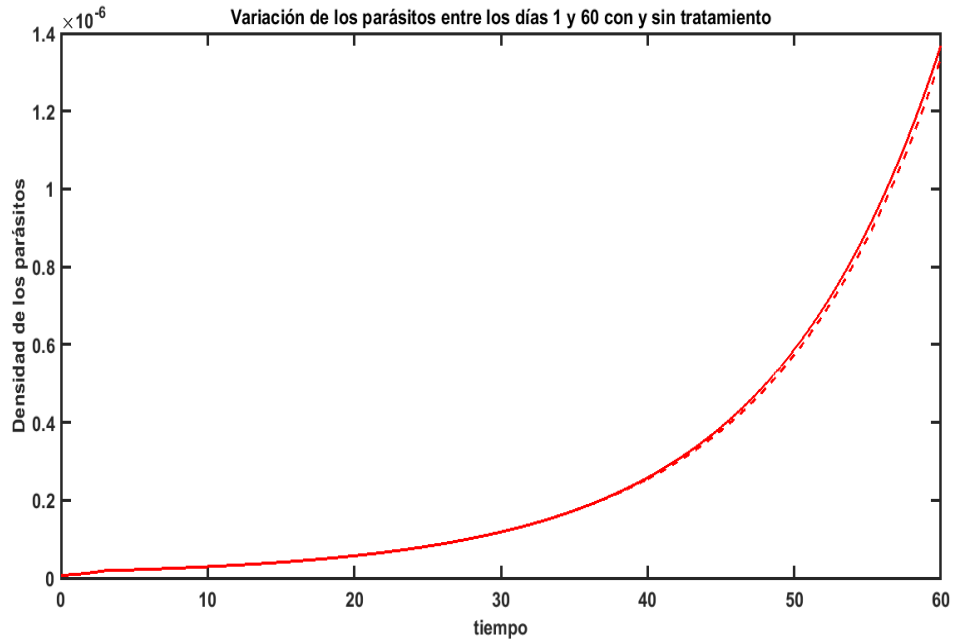


Fig. 27. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 10 y 40 de infección con una dosis de 0.6.

Administrando el medicamento en estas condiciones observamos que la eficacia es de apenas un 2.34% . por lo que el tratamiento en este caso no es muy efectivo. Veamos que sucede realizando el tratamiento con la misma dosis entre los días 20 y 50.

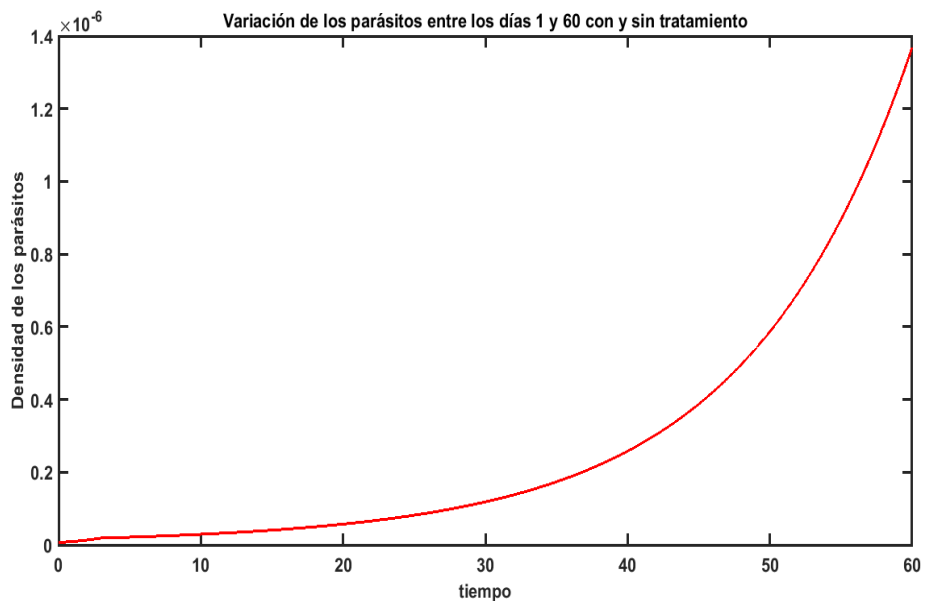


Fig. 28. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 20 y 50 de infección con una dosis de 0.6.

La eficacia ahora ha resultado un 0.1% aproximadamente. La deducción a la que se llega después de estas simulaciones, como era de esperar, es que cuanto más tarde se empiece el tratamiento con el fármaco menos eficacia tendrá este.

Estudiemos ahora el caso en el que la dosis del medicamento pasa de 0.6 a 0.95 y los días se disminuyen a la mitad, es decir, se pasa de 30 días de tratamiento a 15.

A continuación, se muestra la gráfica de la variación de la densidad con una dosis de 0.95 en los primeros 15 días de infección.

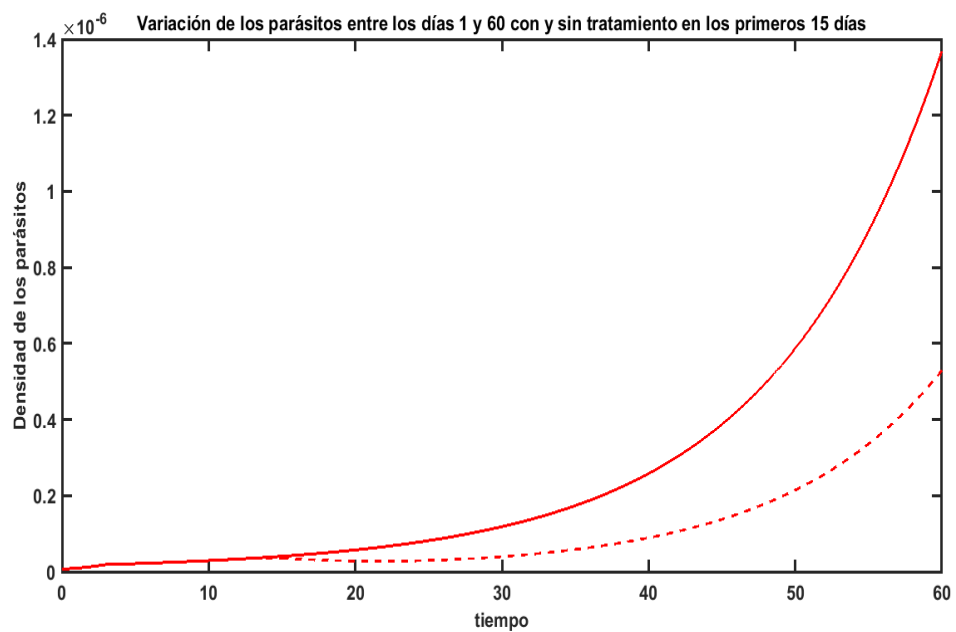


Fig. 29. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 1 y 15 de infección con una dosis de 0.95.

La eficacia para esta simulación es de un 61.33%, claramente más elevada que en los casos anteriores. Comprobemos también qué sucede con el mismo tratamiento entre los días 3-18 y entre los días 15 y 30.

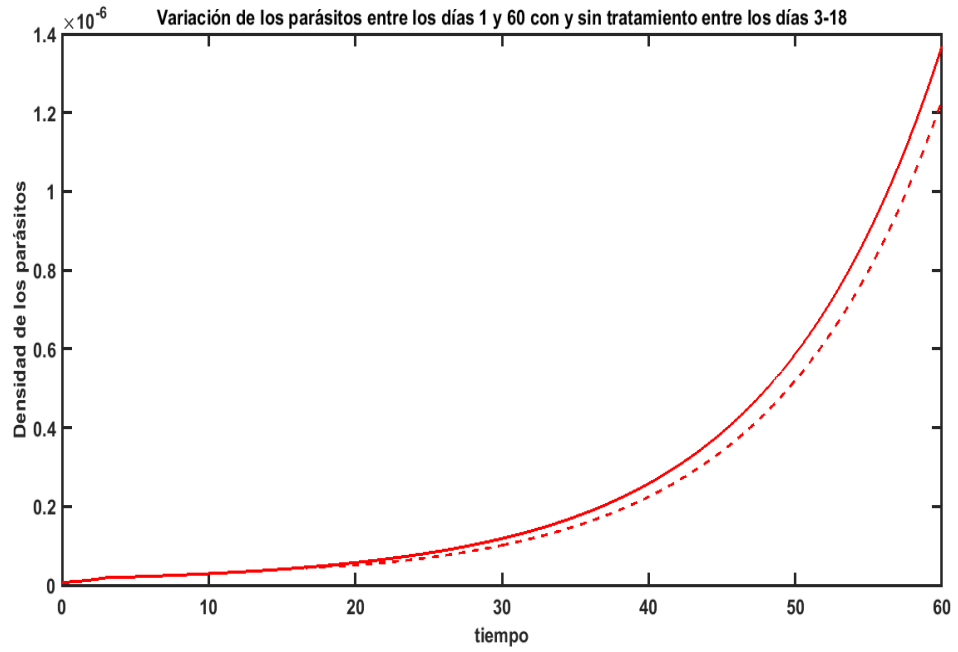


Fig. 30. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 3 y 18 de infección con una dosis de 0.95.

La eficacia desciende hasta un 10.11%. Probemos ahora el caso entre los días 15-30.

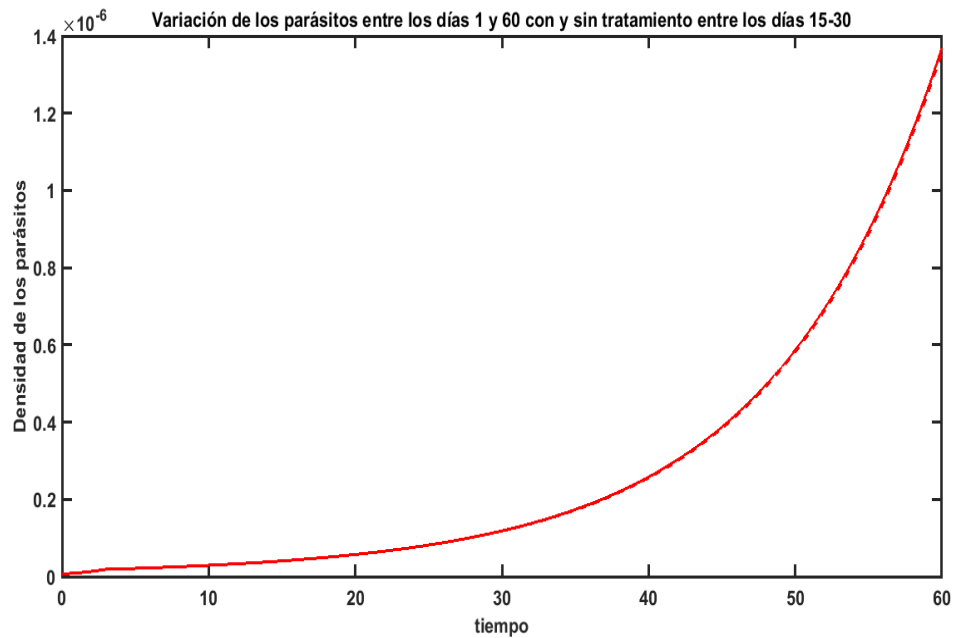


Fig. 31. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 15 y 30 de infección con una dosis de 0.95

No se nota casi diferencia entre la evolución de la infección con tratamiento y sin él. Por ello, de nuevo concluimos que la medicación será más efectiva en nuestro paciente si se le administra al principio de la enfermedad y con una dosis de 0.95. Y, de hecho, si se aumenta la dosis levemente se observa una gran mejoría en la eficacia, como muestra la siguiente gráfica con una dosis de 0.96 entre los días 1 y 15, con una eficacia de casi el 80%.

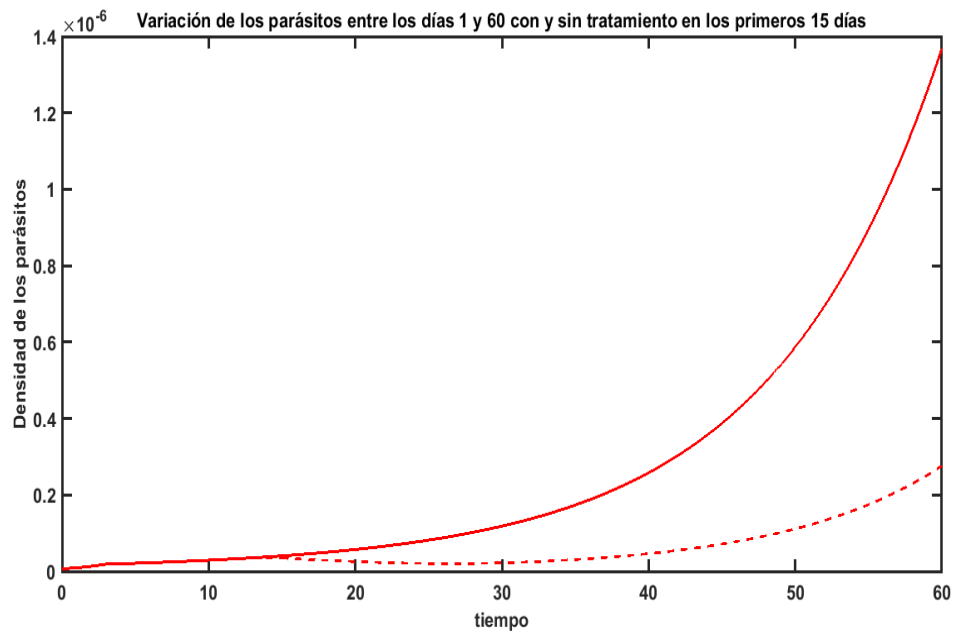


Fig. 31. Gráfico de la variación de la densidad de los parásitos cuando se administra el medicamento entre los días 1 y 15 de infección con una dosis de 0.96.

6. Conclusiones

Una vez finalizados los estudios y las simulaciones para el desarrollo y tratamiento de la Leishmaniasis, cabe enumerar las siguientes conclusiones:

- El número de parásitos inicial que se inyectan en el animal tiene relevancia para el posterior desarrollo de la enfermedad, es decir, la enfermedad evoluciona de formas distintas.
- En los primeros días de enfermedad existe una relación lineal entre el cociente P/M (siendo P el número de parásitos y M el número de macrófagos) y el número de parásitos inicial.
- Con el paso del tiempo, la relación lineal comentada en el apartado anterior desaparece y, de hecho, llegado el día 150 aproximadamente se llega a la conclusión de que es indiferente el número inicial de parásitos para la relación P/M .
- Los dos puntos anteriores hacen que nuestro estudio en este trabajo concuerde con estudios previos realizados *in vitro* con células humanas.
- El tratamiento para las células T es efectivo contra la Leishmaniasis, pero depende de cuánto y cuándo sea administrado. El medicamento es más eficaz si se administra durante 15 días y se aumenta la dosis que si se administra durante 30 días con una dosis más baja.
- Se concluye que el tratamiento más eficaz es aquel que se realiza en los primeros 15 días de enfermedad con una dosis superior a 0.95.

ANEXOS

ANEXO I. Definiciones relativas a la biología.

Las siguientes definiciones facilitarán la comprensión del trabajo a aquellas personas que no estén familiarizadas con términos biológicos. Las dos primeras definiciones han sido extraídas del apartado [9] de la bibliografía y el resto del apartado [10] de la bibliografía.

- Protozoos: Gran división que agrupa a los animales, casi siempre microscópicos, cuyo cuerpo está formado por una sola célula o por colonias de células iguales entre sí.
- Leishmaniasis: Enfermedad causada por diferentes especies de protozoos del género *Leishmania*; sus manifestaciones clínicas pueden ser úlceras cutáneas que cicatrizan espontáneamente o formas fatales en las cuales se presenta inflamación severa del hígado y del bazo.
- Fagocito: Tipo de célula inmunitaria que puede rodear y destruir microorganismos, ingerir material extraño y eliminar células muertas.
- Monocito: Tipo de célula inmunitaria que se elabora en la médula ósea y viaja por la sangre hasta los tejidos del cuerpo donde se convierte en un macrófago o una célula dendrítica.
- Macrófago: Tipo de glóbulo blanco que rodea los microorganismos y los destruye, extrae las células muertas y estimula la acción de otras células del sistema inmunitario.
- Citocina: Tipo de proteína que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias, y que tiene un efecto en el sistema inmunitario.
- Células dendríticas: Tipo especial de célula inmunitaria que se encuentra en los tejidos, como la piel, y estimula las respuestas inmunitarias al presentar en su superficie un antígeno ante las otras células del sistema

inmunitario. Una célula dendrítica es un tipo de fagocito y un tipo de célula presentadora de antígeno (CPA).

- **Proliferación:** Multiplicación o aumento del número. En biología, la proliferación celular se presenta por medio de un proceso llamado multiplicación celular.
- **Células T:** Tipo de glóbulo blanco. Las células T son parte del sistema inmunitario y se forman a partir de células madre en la médula ósea. Ayudan a proteger el cuerpo de las infecciones y podrían ayudar a combatir el cáncer. También se llama linfocito T y timocito.

ANEXO II. Código Matlab.

- Código para las simulaciones del desarrollo de la enfermedad sin tratamiento:

```
%condiciones iniciales para las ecuaciones de los tres primeros días
xa=[1.5*10^-3, 6.67*10^-9, 10^-3, 0, 3.5*10^-10, 1.16*10^-8, 1.5*10^-6, 6.06*10^-11];

%Definimos las ecuaciones en los tres primeros días
a1a2a3a4a5a6a7a8=@(t2,x1) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x1(1)*(x1(2))^2)/(2*(x1(2)^2+(x1(1)/3)^2))-0.056*x1(1);
max((4.61*(x1(2)/2)*(1-(x1(2)/(x1(1)/3))),0)-
(1.147*(x1(2)/2)*x1(8))/(x1(8)+(2*10^-6))-1.962*x1(2);
((5.7*10^-6)*x1(4)*x1(7))/((0.7*10^-3)+x1(4))*x1(7)+(1.5*10^-4))+((5.7*10^-7)*x1(1)*x1(7))/(((1.5*10^-3)+x1(1))*x1(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x1(3)*x1(5))/(x1(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x1(3));
((0.35*10^-3)*x1(2))/(x1(1)/3)+
x1(2))*x1(7)/(x1(7)+(1.5*10^-4)))+(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(0.1*x1(4));
(1.15*10^-4)*x1(3)-(330*x1(5));
(2.25*10^-4)*x1(1)/2)-(14.5*x1(6));
(2.4*10^-3)*x1(1)/2)*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x1(7));
(2*10^-6)*x1(3)-(33*x1(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t2,x1]=ode45(a1a2a3a4a5a6a7a8,[0,3],xa);

%Hacemos el plot de los macrófagos y los parásitos los primeros 3 días
plot(t2,x1(:,1))
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los macrófagos M');
legend('M')
title('Variación de los macrófagos M en los tres primeros días de
infección con P(0)= ',num2str(xa(2)))
plot(t2,x1(:,2))
xlabel('tiempo')
```

```

ylabel('Densidad de los parásitos P');
legend('P')
title('Variación de los parásitos P en los tres primeros días de
infección con P(0)= ',num2str(xa(2)))

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m4,n4] = size(x1);
M13a = (x1(m4,1))/4;
M23a = (3*x1(m4,1))/4;
P13a = (x1(m4,2))/4;
P23a = (3*x1(m4,2))/4;
T3a = x1(m4,3);
D3a = x1(m4,4);
I23a = x1(m4,5);
I103a = x1(m4,6);
I123a = x1(m4,7);
I13a = x1(m4,8);
y01a = [M13a,M23a,P13a,P23a,T3a,D3a,I23a,I103a,I123a,I13a];

%Definimos las ecuaciones posteriores a los tres días
b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0=@(t3,y1) [
8.4*10^-5+0.69*y1(2)*(y1(10)/(y1(10)+2*10^-6))-
3.61*y1(1)*(y1(8)/(y1(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y1(1)*(y1(3))^2)/(y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-(0.056*y1(1));
3.61*(y1(1)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y1(2)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y1(2)*(y1(4))^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-(0.014*y1(2));
max((2.06*y1(3)*(1-
(y1(3)/(y1(1)/3))),0)+(0.69*y1(4)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y1(
1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(y1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-
((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
1.85*y1(3)*(1+(0.62*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y1(3));
max((2.55*y1(4)*(1-
(y1(4)/(y1(2)/3))),0)+((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y
1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-
(0.69*y1(10)*y1(4))/(y1(10)+(2*10^-6))-(2.5*y1(4));
(5.7*10^-6)*(y1(6)*y1(9))/((0.7*10^-
3)+y1(6))*(y1(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((y1(1)+y1(2))*y1(9))/((1.5*10^-3)+(y1(1)+y1(2)))*(y1(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y1(5)*y1(7))/(y1(7)+(2*10^-6))-(0.197*y1(5));
(0.35*10^-
3)*((y1(3)+y1(4))/((y1(1)+y1(2))/3)+(y1(3)+y1(4)))*(1+((2*y1(9))/(y1
(9)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y1(6));
(1.15*10^-4)*y1(5)-(330*y1(7));
(2.25*10^-4)*(y1(2))-(14.5*y1(8));
(2.4*10^-3)*(y1(1))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*y1(9));
(2*10^-6)*y1(5)-(33*y1(10))
];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t3,y1]=ode45(b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0,[3,160],y01a);
[m2,n2] = size(y1);

```

```

%Hacemos el plot de los macrófagos y los parásitos entre los días 3 y
160
plot(t3,y1(:,1),t3,y1(:,2),t3,y1(:,1)+y1(:,2))
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los macrófagos');
legend('M1','M2','M1+M2')
title('Variación de los macrófagos M entre los días 3 y 160 con P(0) =
',num2str(xa(2)))
plot(t3,y1(:,3),t3,y1(:,4),t3,y1(:,3)+y1(:,4))
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los parásitos');
legend('P1','P2','P1+P2')
title('Variación de los parásitos de leishmania entre los días 3 y 160
con P(0) = ',num2str(xa(2)))

%Calculamos la relación P/M
i = 5000;
j = 1;
while i<61000
    PM(j) = (y1(i,3)+y1(i,4))/(y1(i,1)+y1(i,2));
    i = i + 5000;
    j = j + 1;
end
%disp(PM);
clear all;

```

- Código para la validación del modelo:

```

PM1 =
[0.000022273155074,0.000050823507027,0.000133724875473,0.0003850939762
81,0.001143347854390,0.003161243954887,0.006929841467550,0.01087093644
8248,0.013243356570446,0.014311372269780,0.014776322976968,0.015008624
707270];
PM2 =
[0.000044500380888,0.000101303289129,0.000264855765809,0.0007492115160
97,0.002112597671860,0.005148929337820,0.009281424171237,0.01236744740
9546,0.013888212222721,0.014546805636560,0.014857285124091,0.015036062
275592];
PM3 =
[0.000066455338076,0.000150727539952,0.000391438017493,0.0010883010309
69,0.002929780858996,0.006494968762599,0.010461798182899,0.01296875753
3819,0.014121229657079,0.014627894241423,0.014884325147800,0.015044931
923463];
PM4 =
[0.000088654874474,0.000200628953910,0.000517872651256,0.0014163598140
47,0.003654653249801,0.007502199301482,0.011198308457147,0.01330639732
3983,0.014246553404131,0.014671188966596,0.014899136859937,0.015050168
280845];
PM5 =
[0.000110627418293,0.000249640340426,0.000640332001565,0.0017236520321
61,0.004280326127154,0.008259908360566,0.011687098939402,0.01351597911
0157,0.014322096585781,0.014696851104071,0.014907735608854,0.015053083
949172];
PM = [0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0];
x = [0,6.67*10^-9,13.33*10^-9,20*10^-9,26.67*10^-9,33.05*10^-9];
i = 1;
while i < 13
    y(1:6,i) = [PM(i),PM1(i),PM2(i),PM3(i),PM4(i),PM5(i)];
    i = i + 1;
end

```

```

plot(x,y(:,12))
xlabel('P0')
ylabel('P/M');
title('Variación del cociente P/M con t = 150');

```

- Código para la simulación de la enfermedad con fármacos entre los días 1-30:

```

clf, clear all
format long;

%CON TRATAMIENTO

%condiciones iniciales en los tres primeros días de infección con
%tratamiento
x0=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-
6,6.06*10^-11];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
pero
%añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T
f1f2f3f4f5f6f7f8=@(t,x) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x(1)*(x(2))^2)/(2*(x(2)^2+(x(1)/3)^2))-0.056*x(1);
max((4.61*(x(2)/2)*(1-(x(2)/(x(1)/3))))),0)-
(1.147*(x(2)/2)*x(8))/(x(8)+(2*10^-6))-1.962*x(2);
((5.7*10^-6)*x(4)*x(7))/(((0.7*10^-
3)+x(4))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x(1)*x(7))/(((1.5*10^-
3)+x(1))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x(3)*x(5))/(x(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x(3))+0.6*x(3);
((0.35*10^-
3)*x(2))/((x(1)/3)+x(2))*(1+(2*x(7)/(x(7)+(1.5*10^-
4))))*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5))))-(0.1*x(4));
(1.15*10^-4)*x(3)-(330*x(5));
(2.25*10^-4)*(x(1)/2)-(14.5*x(6));
(2.4*10^-3)*(x(1)/2)*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5)))))-
(1.39*x(7));
(2*10^-6)*x(3)-(33*x(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t,x]=ode45(f1f2f3f4f5f6f7f8,[0,3],x0);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m,n] = size(x);
M13 = (x(m,1))/4;
M23 = (3*(x(m,1)))/4;
P13 = (x(m,2))/4;
P23 = (3*(x(m,2)))/4;
T3 = x(m,3);
D3 = x(m,4);
I23 = x(m,5);
I103 = x(m,6);
I123 = x(m,7);
I13 = x(m,8);
y0 = [M13,M23,P13,P23,T3,D3,I23,I103,I123,I13];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento a
partir del día 3 pero

```

```

%añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T
n1n2n3n4n5n6n7n8n9n0=@(t1,y) [
    8.4*10^-5+0.69*y(2)*(y(10)/(y(10)+2*10^-6))-
    3.61*y(1)*(y(8)/(y(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
    0.017*(y(1)*(y(3))^2)/(y(3)^2+(y(1)/3)^2)-(0.056*y(1));
    3.61*(y(1)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
    5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y(2)*y(10)/(y(10)+(2*10^-6)))-
    0.17*(y(2)*(y(4))^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-(0.014*y(2));
    max((2.06*y(3)*(1-
    (y(3)/(y(1)/3))),0)+(0.69*y(4)*y(10))/(y(10)+(2*10^-
    6)))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y(1)/3)
    *(y(3)^2)/((y(3)^2)+(y(1)/3)^2))*0.8-
    0.017*(y(1)/3)*(y(3)^2)/((y(3)^2)+(y(1)/3)^2)-
    ((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6)))))-
    1.85*y(3)*(1+(0.62*y(10))/(y(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y(3));
    max((2.55*y(4)*(1-
    (y(4)/(y(2)/3))),0)+((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
    5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-
    6)))))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y(1)/
    3)*(y(3)^2)/((y(3)^2)+(y(1)/3)^2))*0.2-
    0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2)+(y(2)/3)^2)-
    (0.69*y(10)*y(4))/(y(10)+(2*10^-6))-(2.5*y(4));
    (5.7*10^-6)*(y(6)*y(9))/((0.7*10^-
    3)+y(6))*(y(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
    7)*((y(1)+y(2))*y(9))/(((1.5*10^-3)+(y(1)+y(2)))*(y(9)+(1.5*10^-
    4)))+(0.24*y(5)*y(7))/(y(7)+(2*10^-6))-(0.197*y(5))+(0.6*y(5));
    (0.35*10^-
    3)*((y(3)+y(4))/(((y(1)+y(2))/3)+(y(3)+y(4))))*(1+((2*y(9))/(y(9)+(1.5
    *10^-4))))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y(6));
    (1.15*10^-4)*y(5)-(330*y(7));
    (2.25*10^-4)*(y(2))-(14.5*y(8));
    (2.4*10^-3)*(y(1))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-
    (1.39*y(9));
    (2*10^-6)*y(5)-(33*y(10))
];

```

```

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t1,y]=ode45(n1n2n3n4n5n6n7n8n9n0,[3,30],y0);

```

```

%Condiciones iniciales en el día 30, resultadas de extraer el último
valor

```

```

%de las ecuaciones en los 30 primeros días

```

```

[m1,n1] = size(y);
M13c = y(m1,1);
M23c = y(m1,2);
P13c = y(m1,3);
P23c = y(m1,4);
T3c = y(m1,5);
D3c = y(m1,6);
I23c = y(m1,7);
I103c = y(m1,8);
I123c = y(m1,9);
I13c = y(m1,10);
y0c = [M13c,M23c,P13c,P23c,T3c,D3c,I23c,I103c,I123c,I13c];

```

```

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
porque a

```

```

%partir del día 30 se elimina el tratamiento

```

```

c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0=@(t4,z) [

```

```

8.4*10^-5+0.69*z(2)*(z(10)/(z(10)+2*10^-6))-
3.61*z(1)*(z(8)/(z(8)+5*10^-5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(z(1)*(z(3))^2)/(z(3)^2+(z(1)/3)^2)-(0.056*z(1));
3.61*(z(1)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-0.69*(z(2)*z(10)/(z(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(z(2)*(z(4))^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2)-(0.014*z(2));
max((2.06*z(3)*(1-
(z(3)/(z(1)/3))),0)+(0.69*z(4)*z(10)/(z(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(z(1)/3)
*(z(3)^2)/(z(3)^2+(z(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(z(1)/3)*(z(3)^2)/((z(3)^2+(z(1)/3)^2)-
((3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6)))))-
1.85*z(3)*(1+(0.62*z(10))/(z(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*z(3));
max((2.55*z(4)*(1-
(z(4)/(z(2)/3))),0)+((3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(z(1)/
3)*(z(3)^2)/(z(3)^2+(z(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2)-
(0.69*z(10)*z(4))/(z(10)+(2*10^-6)))-(2.5*z(4));
(5.7*10^-6)*(z(6)*z(9))/((0.7*10^-
3)+z(6))*(z(9)+(1.5*10^-4))+5.7*10^-
7)*((z(1)+z(2))*z(9))/((1.5*10^-3)+(z(1)+z(2)))*(z(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*z(5)*z(7))/(z(7)+(2*10^-6))-(0.197*z(5));
(0.35*10^-
3)*((z(3)+z(4))/((z(1)+z(2))/3)+(z(3)+z(4)))*(1+(2*z(9))/(z(9)+(1.5
*10^-4))))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-(0.1*z(6));
(1.15*10^-4)*z(5)-(330*z(7));
(2.25*10^-4)*(z(2))-(14.5*z(8));
(2.4*10^-3)*(z(1))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*z(9));
(2*10^-6)*z(5)-(33*z(10))
];

```

`%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales`

```

[t4,z]=ode45(c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0,[30,60],y0c);
[m3,n3]=size(z);

```

`%SIN TRATAMIENTO`

`%condiciones iniciales para las ecuaciones de los tres primeros días`

```

xa=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-
6,6.06*10^-11];

```

`%Definimos las ecuaciones en los tres primeros días`

```

a1a2a3a4a5a6a7a8=@(t2,x1)[8.4*(10^(-5))-
(0.187*x1(1)*(x1(2))^2)/(2*(x1(2)^2+(x1(1)/3)^2))-0.056*x1(1);
max((4.61*(x1(2)/2)*(1-(x1(2)/(x1(1)/3))),0)-
(1.147*(x1(2)/2)*x1(8))/(x1(8)+(2*10^-6))-1.962*x1(2);
((5.7*10^-6)*x1(4)*x1(7))/((0.7*10^-
3)+x1(4))*(x1(7)+(1.5*10^-4))+((5.7*10^-7)*x1(1)*x1(7))/((1.5*10^-
3)+x1(1))*(x1(7)+(1.5*10^-4))+0.24*x1(3)*x1(5))/(x1(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x1(3));
((0.35*10^-3)*x1(2))/(x1(1)/3+
x1(2))*(1+(2*x1(7))/(x1(7)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(0.1*x1(4));
(1.15*10^-4)*x1(3)-(330*x1(5));
(2.25*10^-4)*(x1(1)/2)-(14.5*x1(6));
(2.4*10^-3)*(x1(1)/2)*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x1(7));
(2*10^-6)*x1(3)-(33*x1(8))];

```

```

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t2,x1]=ode45(a1a2a3a4a5a6a7a8,[0,3],xa);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m4,n4] = size(x1);
M13a = (x1(m4,1))/4;
M23a = (3*x1(m4,1))/4;
P13a = (x1(m4,2))/4;
P23a = (3*x1(m4,2))/4;
T3a = x1(m4,3);
D3a = x1(m4,4);
I23a = x1(m4,5);
I103a = x1(m4,6);
I123a = x1(m4,7);
I13a = x1(m4,8);
y01a = [M13a,M23a,P13a,P23a,T3a,D3a,I23a,I103a,I123a,I13a];

%Definimos las ecuaciones posteriores a los tres días
b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0=@(t3,y1) [
    8.4*10^-5+0.69*y1(2)*(y1(10)/(y1(10)+2*10^-6))-
    3.61*y1(1)*(y1(8)/(y1(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
    0.017*(y1(1)*(y1(3))^2)/(y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-(0.056*y1(1));
    3.61*(y1(1)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
    5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y1(2)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-6)))-
    0.17*(y1(2)*(y1(4))^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-(0.014*y1(2));
    max((2.06*y1(3)*(1-
    (y1(3)/(y1(1)/3))),0)+(0.69*y1(4)*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-
    6)))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y1(
    1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.8-
    0.017*(y1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-
    ((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
    1.85*y1(3)*(1+(0.62*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y1(3));
    max((2.55*y1(4)*(1-
    (y1(4)/(y1(2)/3))),0)+((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
    5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-
    6))))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y
    1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.2-
    0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-
    (0.69*y1(10)*y1(4))/(y1(10)+(2*10^-6))-(2.5*y1(4));
    (5.7*10^-6)*(y1(6)*y1(9))/((0.7*10^-
    3)+y1(6))*(y1(9)+(1.5*10^-4))+5.7*10^-
    7*((y1(1)+y1(2))*y1(9))/(((1.5*10^-3)+(y1(1)+y1(2)))*(y1(9)+(1.5*10^-
    4)))+(0.24*y1(5)*y1(7))/(y1(7)+(2*10^-6)-(0.197*y1(5));
    (0.35*10^-
    3)*((y1(3)+y1(4))/((y1(1)+y1(2))/3)+(y1(3)+y1(4)))*(1+((2*y1(9))/(y1
    (9)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y1(6));
    (1.15*10^-4)*y1(5)-(330*y1(7));
    (2.25*10^-4)*(y1(2))-(14.5*y1(8));
    (2.4*10^-3)*(y1(1))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-
    (1.39*y1(9));
    (2*10^-6)*y1(5)-(33*y1(10))
];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t3,y1]=ode45(b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0,[3,60],y01a);
[m2,n2] = size(y1);

```

```

%Dibujamos la gráfica de la evolución de los parásitos con y sin
%tratamiento y calculamos la eficacia
plot(t2,x1(:,2),'r',t3,y1(:,3)+y1(:,4),'r',t,x(:,2),'r--
',t1,y(:,3)+y(:,4),'r--',t4,z(:,3)+z(:,4),'r--');
eficacia = ((y1(m2,3)+y1(m2,4) -
(z(m3,3)+z(m3,4)))/(y1(m2,3)+y1(m2,4))) *100;
disp(eficacia);
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los parásitos');
title('Variación de los parásitos entre los días 1 y 60 con y sin
tratamiento')
clear all;

```

- Código para la simulación de la enfermedad con fármacos entre los días 10-40 y 20-50:

```

clf, clear all
format long;

%SIN TRATAMIENTO
%condiciones iniciales para las ecuaciones de los tres primeros días
x0=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-
6,6.06*10^-11];

%Definimos las ecuaciones en los tres primeros días
a1a2a3a4a5a6a7a8=@(t1,x1) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x1(1)*(x1(2))^2)/(2*(x1(2)^2+(x1(1)/3)^2))-0.056*x1(1);
max((4.61*(x1(2)/2)*(1-(x1(2)/(x1(1)/3))),0)-
(1.147*(x1(2)/2)*x1(8))/(x1(8)+(2*10^-6))-1.962*x1(2);
((5.7*10^-6)*x1(4)*x1(7))/((0.7*10^-
3)+x1(4))*(x1(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x1(1)*x1(7))/((1.5*10^-
3)+x1(1))*(x1(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x1(3)*x1(5))/(x1(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x1(3));
((0.35*10^-3)*x1(2))/((x1(1)/3)+
x1(2))*(1+(2*x1(7)/(x1(7)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(0.1*x1(4));
(1.15*10^-4)*x1(3)-(330*x1(5));
(2.25*10^-4)*(x1(1)/2)-(14.5*x1(6));
(2.4*10^-3)*(x1(1)/2)*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x1(7));
(2*10^-6)*x1(3)-(33*x1(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t1,x1]=ode45(a1a2a3a4a5a6a7a8,[0,3],x0);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m1,n1] = size(x1);
M13a = (x1(m1,1))/4;
M23a = (3*x1(m1,1))/4;
P13a = (x1(m1,2))/4;
P23a = (3*x1(m1,2))/4;
T3a = x1(m1,3);
D3a = x1(m1,4);
I23a = x1(m1,5);
I103a = x1(m1,6);
I123a = x1(m1,7);

```

```

I13a = x1(m1,8);
y0a = [M13a,M23a,P13a,P23a,T3a,D3a,I23a,I103a,I123a,I13a];

%Definimos las ecuaciones posteriores a los tres días
b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0=@(t2,y1) [
    8.4*10^-5+0.69*y1(2)*(y1(10)/(y1(10)+2*10^-6))-
    3.61*y1(1)*(y1(8)/(y1(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
    0.017*(y1(1)*(y1(3))^2)/(y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-(0.056*y1(1));
    3.61*(y1(1)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
    5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y1(2)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-6)))-
    0.17*(y1(2)*(y1(4))^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-(0.014*y1(2));
    max((2.06*y1(3)*(1-
    (y1(3)/(y1(1)/3))),0)+(0.69*y1(4)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-
    6)))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y1(
    1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.8-
    0.017*(y1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-
    ((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6)))))-
    1.85*y1(3)*(1+(0.62*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y1(3));
    max((2.55*y1(4)*(1-
    (y1(4)/(y1(2)/3))),0)+((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
    5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-
    6)))))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y
    1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.2-
    0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-
    (0.69*y1(10)*y1(4))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(2.5*y1(4));
    (5.7*10^-6)*(y1(6)*y1(9))/((0.7*10^-
    3)+y1(6))*(y1(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
    7)*((y1(1)+y1(2))*y1(9))/(((1.5*10^-3)+(y1(1)+y1(2)))*(y1(9)+(1.5*10^-
    4)))+(0.24*y1(5)*y1(7))/(y1(7)+(2*10^-6))-(0.197*y1(5));
    (0.35*10^-
    3)*((y1(3)+y1(4))/((y1(1)+y1(2))/3)+(y1(3)+y1(4)))*(1+((2*y1(9))/(y1
    (9)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y1(6));
    (1.15*10^-4)*y1(5)-(330*y1(7));
    (2.25*10^-4)*(y1(2))-(14.5*y1(8));
    (2.4*10^-3)*(y1(1))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5)))))-
    (1.39*y1(9));
    (2*10^-6)*y1(5)-(33*y1(10))
];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t2,y1]=ode45(b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0,[3,60],y0a);
[m2,n2] = size(y1);

%CON TRATAMIENTO

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
pero
añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T
c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0=@(t3,x) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x(1)*(x(2))^2)/(2*(x(2)^2+(x(1)/3)^2))-0.056*x(1);
max((4.61*(x(2)/2)*(1-(x(2)/(x(1)/3))),0)-
(1.147*(x(2)/2)*x(8))/(x(8)+(2*10^-6))-1.962*x(2);
((5.7*10^-6)*x(4)*x(7))/((0.7*10^-
3)+x(4))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x(1)*x(7))/(((1.5*10^-
3)+x(1))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x(3)*x(5))/(x(5)+(2*10^-6)))-
(0.197*x(3));
((0.35*10^-
3)*x(2)/((x(1)/3)+x(2)))*(1+(2*x(7)/(x(7)+(1.5*10^-
4))))*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5))))-(0.1*x(4));

```

```

(1.15*10^-4)*x(3)-(330*x(5));
(2.25*10^-4)*(x(1)/2)-(14.5*x(6));
(2.4*10^-3)*(x(1)/2)*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x(7));
(2*10^-6)*x(3)-(33*x(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t3,x]=ode45(c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0,[0,3],x0);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m3,n3]=size(x);
M13c=(x(m3,1))/4;
M23c=(3*(x(m3,1)))/4;
P13c=(x(m3,2))/4;
P23c=(3*(x(m3,2)))/4;
T3c=x(m3,3);
D3c=x(m3,4);
I23c=x(m3,5);
I103c=x(m3,6);
I123c=x(m3,7);
I13c=x(m3,8);
y0c=[M13c,M23c,P13c,P23c,T3c,D3c,I23c,I103c,I123c,I13c];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0=@(t4,y) [
8.4*10^-5+0.69*y(2)*(y(10)/(y(10)+2*10^-6))-
3.61*y(1)*(y(8)/(y(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y(1)*(y(3))^2)/(y(3)^2+(y(1)/3)^2)-(0.056*y(1));
3.61*(y(1)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y(2)*y(10)/(y(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y(2)*(y(4))^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-(0.014*y(2));
max((2.06*y(3)*(1-
(y(3)/(y(1)/3))),0)+(0.69*y(4)*y(10)/(y(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y(1)/3)
*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(y(1)/3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2)-
((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
1.85*y(3)*(1+(0.62*y(10))/(y(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y(3));
max((2.55*y(4)*(1-
(y(4)/(y(2)/3))),0)+((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y(1)/
3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-
(0.69*y(10)*y(4))/(y(10)+(2*10^-6))-(2.5*y(4));
(5.7*10^-6)*(y(6)*y(9))/((0.7*10^-
3)+y(6))*(y(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((y(1)+y(2))*y(9))/(((1.5*10^-3)+(y(1)+y(2)))*(y(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y(5)*y(7))/(y(7)+(2*10^-6))-(0.197*y(5));
(0.35*10^-
3)*((y(3)+y(4))/((y(1)+y(2))/3)+(y(3)+y(4)))*(1+((2*y(9))/(y(9)+(1.5
*10^-4))))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y(6));
(1.15*10^-4)*y(5)-(330*y(7));
(2.25*10^-4)*(y(2))-(14.5*y(8));
(2.4*10^-3)*(y(1))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*y(9));
(2*10^-6)*y(5)-(33*y(10))
];

```

```

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t4,y]=ode45(d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0,[3,20],y0c);

%Condiciones iniciales en el día 30, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 30 primeros días
[m4,n4] = size(y);
M13d = y(m4,1);
M23d = y(m4,2);
P13d = y(m4,3);
P23d = y(m4,4);
T3d = y(m4,5);
D3d = y(m4,6);
I23d = y(m4,7);
I103d = y(m4,8);
I123d = y(m4,9);
I13d = y(m4,10);
y0d = [M13d,M23d,P13d,P23d,T3d,D3d,I23d,I103d,I123d,I13d];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
porque a
%partir del día 30 se elimina el tratamiento
e1e2e3e4e5e6e7e8e9e0=@(t5,z) [
    8.4*10^-5+0.69*z(2)*(z(10)/(z(10)+2*10^-6))-
    3.61*z(1)*(z(8)/(z(8)+5*10^-5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-
    0.017*(z(1)*(z(3))^2)/(z(3)^2+(z(1)/3)^2)-(0.056*z(1));
    3.61*(z(1)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
    5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-0.69*(z(2)*z(10)/(z(10)+(2*10^-6)))-
    0.17*(z(2)*(z(4))^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2)-(0.014*z(2));
    max((2.06*z(3)*(1-
    (z(3)/(z(1)/3))))),0)+(0.69*z(4)*z(10))/(z(10)+(2*10^-
    6)))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(z(1)/3)
    *(z(3)^2)/((z(3)^2+(z(1)/3)^2))*0.8-
    0.017*(z(1)/3)*(z(3)^2)/((z(3)^2)+(z(1)/3)^2)-
    ((3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-
    1.85*z(3)*(1+(0.62*z(10))/(z(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*z(3));
    max((2.55*z(4)*(1-
    (z(4)/(z(2)/3))))),0)+((3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
    5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-
    6))))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(z(1)/
    3)*(z(3)^2)/((z(3)^2)+(z(1)/3)^2))*0.2-
    0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2)+(z(2)/3)^2)-
    (0.69*z(10)*z(4))/(z(10)+(2*10^-6))-(2.5*z(4));
    (5.7*10^-6)*(z(6)*z(9))/((0.7*10^-
    3)+z(6))*(z(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
    7)*((z(1)+z(2))*z(9))/(((1.5*10^-3)+(z(1)+z(2)))*(z(9)+(1.5*10^-
    4)))+(0.24*z(5)*z(7))/(z(7)+(2*10^-6))-(0.197*z(5))+0.6*z(5);
    (0.35*10^-
    3)*((z(3)+z(4))/(((z(1)+z(2))/3)+(z(3)+z(4))))*(1+((2*z(9))/(z(9)+(1.5
    *10^-4))))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-(0.1*z(6));
    (1.15*10^-4)*z(5)-(330*z(7));
    (2.25*10^-4)*(z(2))-(14.5*z(8));
    (2.4*10^-3)*(z(1))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-
    (1.39*z(9));
    (2*10^-6)*z(5)-(33*z(10))
];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t5,z]=ode45(e1e2e3e4e5e6e7e8e9e0,[20,50],y0d);

```

```

%Condiciones iniciales en el día 40, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones entre los días 10 y 40
[m5,n5] = size(z);
M13e = z(m5,1);
M23e = z(m5,2);
P13e = z(m5,3);
P23e = z(m5,4);
T3e = z(m5,5);
D3e = z(m5,6);
I23e = z(m5,7);
I103e = z(m5,8);
I123e = z(m5,9);
I13e = z(m5,10);
y0e = [M13e,M23e,P13e,P23e,T3e,D3e,I23e,I103e,I123e,I13e];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t6,z1]=ode45(d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0,[50,60],y0e);
[m6,n6] = size(z1);

%Dibujamos la gráfica de la evolución de los parásitos con y sin
%tratamiento y calculamos la eficacia
plot(t1,x1(:,2),'r',t2,y1(:,3)+y1(:,4),'r',t3,x(:,2),'r--',
',t4,y(:,3)+y(:,4),'r--',t5,z(:,3)+z(:,4),'r--',t6,z1(:,3)+z1(:,4),'r-
-');
eficacia = (((y1(m2,3)+y1(m2,4) -
(z1(m6,3)+z1(m6,4))) / (y1(m2,3)+y1(m2,4))))*100;
disp(eficacia);
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los parásitos');
title('Variación de los parásitos entre los días 1 y 60 con y sin
tratamiento')
clear all;

```

- Código para la simulación de la enfermedad con fármacos entre los días 1-15:

```

clf, clear all
format long;

%CON TRATAMIENTO

%condiciones iniciales en los tres primeros días de infección con
%tratamiento
x0=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-
6,6.06*10^-11];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
pero
%añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T
f1f2f3f4f5f6f7f8=@(t,x) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x(1)*(x(2))^2)/(2*(x(2)^2+(x(1)/3)^2))-0.056*x(1);
max((4.61*(x(2)/2)*(1-(x(2)/(x(1)/3))),0)-
(1.147*(x(2)/2)*x(8))/(x(8)+(2*10^-6))-1.962*x(2);
((5.7*10^-6)*x(4)*x(7))/((0.7*10^-
3)+x(4))*x(7)+(1.5*10^-4))+((5.7*10^-7)*x(1)*x(7))/((1.5*10^-
3)+x(1))*x(7)+(1.5*10^-4))+0.24*x(3)*x(5))/(x(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x(3))+0.96*x(3)];

```

```

        ((0.35*10^-
3)*x(2)/((x(1)/3)+x(2))) * (1+(2*x(7)/(x(7)+(1.5*10^-
4)))) * (1/(1+(x(6)/(5*10^-5)))) - (0.1*x(4));
        (1.15*10^-4)*x(3) - (330*x(5));
        (2.25*10^-4)*x(1)/2 - (14.5*x(6));
        (2.4*10^-3)*x(1)/2 * (1/(1+(x(6)/(5*10^-5)))) -
(1.39*x(7));
        (2*10^-6)*x(3) - (33*x(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t,x]=ode45(f1f2f3f4f5f6f7f8,[0,3],x0);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m,n] = size(x);
M13 = (x(m,1))/4;
M23 = (3*(x(m,1)))/4;
P13 = (x(m,2))/4;
P23 = (3*(x(m,2)))/4;
T3 = x(m,3);
D3 = x(m,4);
I23 = x(m,5);
I103 = x(m,6);
I123 = x(m,7);
I13 = x(m,8);
y0 = [M13,M23,P13,P23,T3,D3,I23,I103,I123,I13];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento a
partir del día 3 pero
%añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T
n1n2n3n4n5n6n7n8n9n0=@(t1,y) [
        8.4*10^-5+0.69*y(2)*(y(10)/(y(10)+2*10^-6))-
3.61*y(1)*(y(8)/(y(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y(1)*(y(3))^2)/(y(3)^2+(y(1)/3)^2)-(0.056*y(1));
        3.61*(y(1)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y(2)*y(10)/(y(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y(2)*(y(4))^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-(0.014*y(2));
        max((2.06*y(3)*(1-
(y(3)/(y(1)/3))),0)+(0.69*y(4)*y(10))/(y(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y(1)/3)
*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(y(1)/3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2)-
((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
1.85*y(3)*(1+(0.62*y(10))/(y(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y(3));
        max((2.55*y(4)*(1-
(y(4)/(y(2)/3))),0)+((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-
6)))))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y(1)/
3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-
(0.69*y(10)*y(4))/(y(10)+(2*10^-6))-(2.5*y(4));
        (5.7*10^-6)*(y(6)*y(9))/((0.7*10^-
3)+y(6))*(y(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((y(1)+y(2))*y(9))/((1.5*10^-3)+(y(1)+y(2)))*(y(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y(5)*y(7))/(y(7)+(2*10^-6))-(0.197*y(5))+(0.96*y(5));
        (0.35*10^-
3)*((y(3)+y(4))/((y(1)+y(2))/3)+(y(3)+y(4))))*(1+((2*y(9))/(y(9)+(1.5
*10^-4))))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y(6));
        (1.15*10^-4)*y(5) - (330*y(7));
        (2.25*10^-4)*(y(2)) - (14.5*y(8));

```

```

(2.4*10^-3) * (y(1)) * (1 / (1 + (y(8) / (5*10^-5)))) -
(1.39*y(9));
(2*10^-6) * y(5) - (33*y(10))
];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t1,y]=ode45(n1n2n3n4n5n6n7n8n9n0,[3,15],y0);

%Condiciones iniciales en el día 30, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 30 primeros días
[m1,n1] = size(y);
M13c = y(m1,1);
M23c = y(m1,2);
P13c = y(m1,3);
P23c = y(m1,4);
T3c = y(m1,5);
D3c = y(m1,6);
I23c = y(m1,7);
I103c = y(m1,8);
I123c = y(m1,9);
I13c = y(m1,10);
y0c = [M13c,M23c,P13c,P23c,T3c,D3c,I23c,I103c,I123c,I13c];

%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento
porque a
%partir del día 15 se elimina el tratamiento
c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0=@(t4,z) [
8.4*10^-5+0.69*z(2) * (z(10) / (z(10)+2*10^-6)) -
3.61*z(1) * (z(8) / (z(8)+5*10^-5)) * (1 / (1 + (z(10) / (2*10^-6)))) -
0.017*(z(1) * (z(3))^2) / (z(3)^2+(z(1)/3)^2) - (0.056*z(1));
3.61*(z(1)*z(8)) / (z(8)+(5*10^-
5)) * (1 / (1 + (z(10) / (2*10^-6)))) - 0.69*(z(2)*z(10) / (z(10)+(2*10^-6))) -
0.17*(z(2) * (z(4))^2) / ((z(4)^2+(z(2)/3)^2) - (0.014*z(2)));
max((2.06*z(3) * (1-
(z(3) / (z(1)/3))))), 0) + (0.69*z(4) * z(10)) / (z(10)+(2*10^-
6)) + (0.17*(z(2)/3) * (z(4)^2) / ((z(4)^2+(z(2)/3)^2)) * 0.8 + (0.017*(z(1)/3)
*(z(3)^2) / ((z(3)^2)+(z(1)/3)^2)) * 0.8 -
0.017*(z(1)/3) * (z(3)^2) / ((z(3)^2)+(z(1)/3)^2) -
((3.61*z(3)*z(8)) / (z(8)+(5*10^-5))) * (1 / (1 + (z(10) / (2*10^-6)))) -
1.85*z(3) * (1 + (0.62*z(10))) / (z(10)+(2*10^-6)) - (0.056*2*z(3));
max((2.55*z(4) * (1-
(z(4) / (z(2)/3))))), 0) + ((3.61*z(3) * z(8)) / (z(8)+(5*10^-
5))) * (1 / (1 + (z(10) / (2*10^-
6)))) + (0.17*(z(2)/3) * (z(4)^2) / ((z(4)^2)+(z(2)/3)^2)) * 0.2 + (0.017*(z(1)/
3) * (z(3)^2) / ((z(3)^2)+(z(1)/3)^2)) * 0.2 -
0.17*(z(2)/3) * (z(4)^2) / ((z(4)^2)+(z(2)/3)^2) -
(0.69*z(10) * z(4)) / (z(10)+(2*10^-6)) - (2.5*z(4));
(5.7*10^-6) * (z(6) * z(9)) / ((0.7*10^-
3)+z(6)) * (z(9)+(1.5*10^-4)) + (5.7*10^-
7) * ((z(1)+z(2)) * z(9)) / (((1.5*10^-3)+(z(1)+z(2))) * (z(9)+(1.5*10^-
4))) + (0.24*z(5) * z(7)) / (z(7)+(2*10^-6)) - (0.197*z(5));
(0.35*10^-
3) * ((z(3)+z(4)) / (((z(1)+z(2))/3)+(z(3)+z(4)))) * (1 + ((2*z(9)) / (z(9)+(1.5
*10^-4)))) * (1 / (1 + (z(8) / (5*10^-5)))) - (0.1*z(6));
(1.15*10^-4) * z(5) - (330*z(7));
(2.25*10^-4) * (z(2)) - (14.5*z(8));
(2.4*10^-3) * (z(1)) * (1 / (1 + (z(8) / (5*10^-5)))) -
(1.39*z(9));
(2*10^-6) * z(5) - (33*z(10))
];

```

```

];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t4,z]=ode45(c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0,[15,60],y0c);
[m3,n3] = size(z);

%SIN TRATAMIENTO
%condiciones iniciales para las ecuaciones de los tres primeros días
xa=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-6,6.06*10^-11];

%Definimos las ecuaciones en los tres primeros días
a1a2a3a4a5a6a7a8=@(t2,x1) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x1(1)*(x1(2))^2)/(2*(x1(2)^2+(x1(1)/3)^2))-0.056*x1(1);
max((4.61*(x1(2)/2)*(1-(x1(2)/(x1(1)/3))),0)-
(1.147*(x1(2)/2)*x1(8))/(x1(8)+(2*10^-6))-1.962*x1(2);
((5.7*10^-6)*x1(4)*x1(7))/((0.7*10^-3)+x1(4))*
(x1(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x1(1)*x1(7))/((1.5*10^-3)+x1(1))*
(x1(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x1(3)*x1(5))/(x1(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x1(3));
((0.35*10^-3)*x1(2)/((x1(1)/3)+x1(2)))*
(1+(2*x1(7)/(x1(7)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(0.1*x1(4));
(1.15*10^-4)*x1(3)-(330*x1(5));
(2.25*10^-4)*(x1(1)/2)-(14.5*x1(6));
(2.4*10^-3)*(x1(1)/2)*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x1(7));
(2*10^-6)*x1(3)-(33*x1(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t2,x1]=ode45(a1a2a3a4a5a6a7a8,[0,3],xa);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m4,n4] = size(x1);
M13a = (x1(m4,1))/4;
M23a = (3*x1(m4,1))/4;
P13a = (x1(m4,2))/4;
P23a = (3*x1(m4,2))/4;
T3a = x1(m4,3);
D3a = x1(m4,4);
I23a = x1(m4,5);
I103a = x1(m4,6);
I123a = x1(m4,7);
I13a = x1(m4,8);
y01a = [M13a,M23a,P13a,P23a,T3a,D3a,I23a,I103a,I123a,I13a];

%Definimos las ecuaciones posteriores a los tres días
b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0=@(t3,y1) [
8.4*10^-5+0.69*y1(2)*(y1(10)/(y1(10)+2*10^-6))-
3.61*y1(1)*(y1(8)/(y1(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y1(1)*(y1(3))^2)/(y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-(0.056*y1(1));
3.61*(y1(1)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5))*
(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y1(2)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y1(2)*(y1(4))^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-(0.014*y1(2));
max((2.06*y1(3)*(1-(y1(3)/(y1(1)/3))),0)+
(0.69*y1(4)*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))+(0.17*(y1(2)/3)*
(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y1(1)/3)*
(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.8-

```

```

0.017*(y1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2)+(y1(1)/3)^2)-
((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
1.85*y1(3)*(1+(0.62*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y1(3));
    max((2.55*y1(4)*(1-
(y1(4)/(y1(2)/3))))),0)+((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2)+(y1(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y
1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2)+(y1(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2)+(y1(2)/3)^2)-
(0.69*y1(10)*y1(4))/(y1(10)+(2*10^-6))-(2.5*y1(4));
    (5.7*10^-6)*(y1(6)*y1(9))/((0.7*10^-
3)+y1(6))*(y1(9)+(1.5*10^-4))+5.7*10^-
7)*((y1(1)+y1(2))*y1(9))/(((1.5*10^-3)+(y1(1)+y1(2)))*(y1(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y1(5)*y1(7))/(y1(7)+(2*10^-6))-(0.197*y1(5));
    (0.35*10^-
3)*((y1(3)+y1(4))/(((y1(1)+y1(2))/3)+(y1(3)+y1(4))))*(1+((2*y1(9))/(y1
(9)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y1(6));
    (1.15*10^-4)*y1(5)-(330*y1(7));
    (2.25*10^-4)*(y1(2))-(14.5*y1(8));
    (2.4*10^-3)*(y1(1))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*y1(9));
    (2*10^-6)*y1(5)-(33*y1(10))
];

```

```

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales

```

```

[t3,y1]=ode45(b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0,[3,60],y01a);
[m2,n2] = size(y1);

```

```

%Dibujamos la gráfica de la evolución de los parásitos con y sin
tratamiento y calculamos la eficacia

```

```

plot(t,x(:,2),'r--',t1,y(:,3)+y(:,4),'r--',t4,z(:,3)+z(:,4),'r--
',t2,x1(:,2),'r',t3,y1(:,3)+y1(:,4),'r');
eficacia = (((y1(m2,3)+y1(m2,4)-
(z(m3,3)+z(m3,4))))/(y1(m2,3)+y1(m2,4))))*100;
disp(eficacia);
xlabel('tiempo')
ylabel('Densidad de los parásitos');
title('Variación de los parásitos entre los días 1 y 60 con y sin
tratamiento en los primeros 15 días')
clear all;

```

- Código para la simulación de la enfermedad con fármacos entre los días 3-18 y 15-30:

```

clf, clear all
format long;

```

```

%SIN TRATAMIENTO

```

```

%condiciones iniciales para las ecuaciones de los tres primeros días
x0=[1.5*10^-3,6.67*10^-9,10^-3,0,3.5*10^-10,1.16*10^-8,1.5*10^-
6,6.06*10^-11];

```

```

%Definimos las ecuaciones en los tres primeros días

```

```

a1a2a3a4a5a6a7a8=@(t1,x1) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x1(1)*(x1(2))^2)/(2*(x1(2)^2+(x1(1)/3)^2))-0.056*x1(1);
    max((4.61*(x1(2)/2)*(1-(x1(2)/(x1(1)/3))))),0)-
(1.147*(x1(2)/2)*x1(8))/(x1(8)+(2*10^-6))-1.962*x1(2);

```

```

((5.7*10^-6)*x1(4)*x1(7))/((0.7*10^-
3)+x1(4))*x1(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x1(1)*x1(7))/((1.5*10^-
3)+x1(1))*x1(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x1(3)*x1(5))/(x1(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x1(3));
((0.35*10^-3)*x1(2)/(x1(1)/3)+
x1(2))*x1(2)*(1+(2*x1(7)/(x1(7)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(0.1*x1(4));
(1.15*10^-4)*x1(3)-(330*x1(5));
(2.25*10^-4)*x1(1)/2-(14.5*x1(6));
(2.4*10^-3)*x1(1)/2*(1/(1+(x1(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x1(7));
(2*10^-6)*x1(3)-(33*x1(8))];

%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
[t1,x1]=ode45(a1a2a3a4a5a6a7a8,[0,3],x0);

%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último
valor
%de las ecuaciones en los 3 primeros días
[m1,n1] = size(x1);
M13a = (x1(m1,1))/4;
M23a = (3*x1(m1,1))/4;
P13a = (x1(m1,2))/4;
P23a = (3*x1(m1,2))/4;
T3a = x1(m1,3);
D3a = x1(m1,4);
I23a = x1(m1,5);
I103a = x1(m1,6);
I123a = x1(m1,7);
I13a = x1(m1,8);
y0a = [M13a,M23a,P13a,P23a,T3a,D3a,I23a,I103a,I123a,I13a];

%Definimos las ecuaciones posteriores a los tres días
b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0=@(t2,y1) [
8.4*10^-5+0.69*y1(2)*(y1(10)/(y1(10)+2*10^-6))-
3.61*y1(1)*(y1(8)/(y1(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y1(1)*(y1(3))^2)/(y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-(0.056*y1(1));
3.61*(y1(1)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y1(2)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y1(2)*(y1(4))^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-(0.014*y1(2));
max((2.06*y1(3)*(1-
(y1(3)/(y1(1)/3))),0)+(0.69*y1(4)*y1(10)/(y1(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y1(
1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(y1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2)-
((3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-6))))-
1.85*y1(3)*(1+(0.62*y1(10))/(y1(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y1(3));
max((2.55*y1(4)*(1-
(y1(4)/(y1(2)/3))),0)+(3.61*y1(3)*y1(8))/(y1(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y1(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y
1(1)/3)*(y1(3)^2)/((y1(3)^2+(y1(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y1(2)/3)*(y1(4)^2)/((y1(4)^2+(y1(2)/3)^2)-
(0.69*y1(10)*y1(4))/(y1(10)+(2*10^-6))-(2.5*y1(4));
(5.7*10^-6)*x1(6)*y1(9))/((0.7*10^-
3)+y1(6))*x1(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((y1(1)+y1(2))*y1(9))/((1.5*10^-3)+(y1(1)+y1(2)))*(y1(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y1(5)*y1(7))/(y1(7)+(2*10^-6))-(0.197*y1(5));
(0.35*10^-
3)*((y1(3)+y1(4))/((y1(1)+y1(2))/3)+(y1(3)+y1(4)))*(1+(2*y1(9))/(y1
(9)+(1.5*10^-4))))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y1(6));

```

```

(1.15*10^-4)*y1(5)-(330*y1(7));
(2.25*10^-4)*(y1(2))-(14.5*y1(8));
(2.4*10^-3)*(y1(1))*(1/(1+(y1(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*y1(9));
(2*10^-6)*y1(5)-(33*y1(10))
];

```

`%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales`

```

[t2,y1]=ode45(b1b2b3b4b5b6b7b8b9b0,[3,60],y0a);
[m2,n2] = size(y1);

```

`%CON TRATAMIENTO`

`%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento pero`

`%añadiendo un término de suma a la ecuación referente a la célula T`

```

c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0=@(t3,x) [8.4*(10^(-5))-
(0.187*x(1)*(x(2))^2)/(2*(x(2)^2+(x(1)/3)^2))-0.056*x(1);
max((4.61*(x(2)/2)*(1-(x(2)/(x(1)/3))))),0)-
(1.147*(x(2)/2)*x(8))/(x(8)+(2*10^-6))-1.962*x(2);
((5.7*10^-6)*x(4)*x(7))/((0.7*10^-
3)+x(4))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-7)*x(1)*x(7)/(((1.5*10^-
3)+x(1))*(x(7)+(1.5*10^-4)))+(0.24*x(3)*x(5))/(x(5)+(2*10^-6))-
(0.197*x(3));
((0.35*10^-
3)*x(2)/((x(1)/3)+x(2)))*(1+(2*x(7)/(x(7)+(1.5*10^-
4))))*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5))))-(0.1*x(4));
(1.15*10^-4)*x(3)-(330*x(5));
(2.25*10^-4)*(x(1)/2)-(14.5*x(6));
(2.4*10^-3)*(x(1)/2)*(1/(1+(x(6)/(5*10^-5))))-
(1.39*x(7));
(2*10^-6)*x(3)-(33*x(8))];

```

`%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales`

```

[t3,x]=ode45(c1c2c3c4c5c6c7c8c9c0,[0,3],x0);

```

`%Condiciones iniciales en el día 3, resultadas de extraer el último valor`

`%de las ecuaciones en los 3 primeros días`

```

[m3,n3] = size(x);
M13c = (x(m3,1))/4;
M23c = (3*(x(m3,1)))/4;
P13c = (x(m3,2))/4;
P23c = (3*(x(m3,2)))/4;
T3c = x(m3,3);
D3c = x(m3,4);
I23c = x(m3,5);
I103c = x(m3,6);
I123c = x(m3,7);
I13c = x(m3,8);
y0c = [M13c,M23c,P13c,P23c,T3c,D3c,I23c,I103c,I123c,I13c];

```

`%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento`

```

d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0=@(t4,y) [
8.4*10^-5+0.69*y(2)*(y(10)/(y(10)+2*10^-6))-
3.61*y(1)*(y(8)/(y(8)+5*10^-5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(y(1)*(y(3))^2)/(y(3)^2+(y(1)/3)^2)-(0.056*y(1));

```

```

3.61*(y(1)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6))))-0.69*(y(2)*y(10)/(y(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(y(2)*(y(4))^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-(0.014*y(2));
max((2.06*y(3)*(1-
(y(3)/(y(1)/3))))),0)+(0.69*y(4)*y(10))/(y(10)+(2*10^-
6))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(y(1)/3)
*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(y(1)/3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2)-
((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-6)))))-
1.85*y(3)*(1+(0.62*y(10))/(y(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*y(3));
max((2.55*y(4)*(1-
(y(4)/(y(2)/3))))),0)+((3.61*y(3)*y(8))/(y(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(y(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(y(1)/
3)*(y(3)^2)/((y(3)^2+(y(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(y(2)/3)*(y(4)^2)/((y(4)^2+(y(2)/3)^2)-
(0.69*y(10)*y(4))/(y(10)+(2*10^-6))-(2.5*y(4));
(5.7*10^-6)*(y(6)*y(9))/((0.7*10^-
3)+y(6))*(y(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((y(1)+y(2))*y(9))/(((1.5*10^-3)+(y(1)+y(2)))*(y(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*y(5)*y(7))/(y(7)+(2*10^-6))-(0.197*y(5));
(0.35*10^-
3)*((y(3)+y(4))/((y(1)+y(2))/3)+(y(3)+y(4)))*(1+(2*y(9))/(y(9)+(1.5
*10^-4))))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-(0.1*y(6));
(1.15*10^-4)*y(5)-(330*y(7));
(2.25*10^-4)*(y(2))-(14.5*y(8));
(2.4*10^-3)*(y(1))*(1/(1+(y(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*y(9));
(2*10^-6)*y(5)-(33*y(10))
];

```

`%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales`

```
[t4,y]=ode45(d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0,[3,15],y0c);
```

`%Condiciones iniciales en el día 15, resultadas de extraer el último valor`

`%de las ecuaciones en los días 3-15`

```

[m4,n4] = size(y);
M13d = y(m4,1);
M23d = y(m4,2);
P13d = y(m4,3);
P23d = y(m4,4);
T3d = y(m4,5);
D3d = y(m4,6);
I23d = y(m4,7);
I103d = y(m4,8);
I123d = y(m4,9);
I13d = y(m4,10);
y0d = [M13d,M23d,P13d,P23d,T3d,D3d,I23d,I103d,I123d,I13d];

```

`%Definimos las ecuaciones, que son iguales al caso sin tratamiento`

`%añadiendo un término a la ecuación de referida a las células T`

```

e1e2e3e4e5e6e7e8e9e0=@(t5,z) [
8.4*10^-5+0.69*z(2)*(z(10)/(z(10)+2*10^-6))-
3.61*z(1)*(z(8)/(z(8)+5*10^-5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-
0.017*(z(1)*(z(3))^2)/(z(3)^2+(z(1)/3)^2)-(0.056*z(1));
3.61*(z(1)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
5))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-0.69*(z(2)*z(10)/(z(10)+(2*10^-6)))-
0.17*(z(2)*(z(4))^2)/((z(4)^2+(z(2)/3)^2)-(0.014*z(2));

```

```

max((2.06*z(3)*(1-
(z(3)/(z(1)/3))),0)+(0.69*z(4)*z(10))/(z(10)+(2*10^-
6)))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2)+(z(2)/3)^2))*0.8+(0.017*(z(1)/3)
*(z(3)^2)/((z(3)^2)+(z(1)/3)^2))*0.8-
0.017*(z(1)/3)*(z(3)^2)/((z(3)^2)+(z(1)/3)^2)-
((3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-6))))-
1.85*z(3)*(1+(0.62*z(10))/(z(10)+(2*10^-6)))-(0.056*2*z(3));
max((2.55*z(4)*(1-
(z(4)/(z(2)/3))),0)+(3.61*z(3)*z(8))/(z(8)+(5*10^-
5)))*(1/(1+(z(10)/(2*10^-
6))))+(0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2)+(z(2)/3)^2))*0.2+(0.017*(z(1)/
3)*(z(3)^2)/((z(3)^2)+(z(1)/3)^2))*0.2-
0.17*(z(2)/3)*(z(4)^2)/((z(4)^2)+(z(2)/3)^2)-
(0.69*z(10)*z(4))/(z(10)+(2*10^-6))-(2.5*z(4));
(5.7*10^-6)*(z(6)*z(9))/((0.7*10^-
3)+z(6))*(z(9)+(1.5*10^-4)))+(5.7*10^-
7)*((z(1)+z(2))*z(9))/(((1.5*10^-3)+(z(1)+z(2)))*(z(9)+(1.5*10^-
4)))+(0.24*z(5)*z(7))/(z(7)+(2*10^-6))-(0.197*z(5))+0.95*z(5);
(0.35*10^-
3)*((z(3)+z(4))/(((z(1)+z(2))/3)+(z(3)+z(4))))*(1+((2*z(9))/(z(9)+(1.5
*10^-4))))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-(0.1*z(6));
(1.15*10^-4)*z(5)-(330*z(7));
(2.25*10^-4)*(z(2))-(14.5*z(8));
(2.4*10^-3)*(z(1))*(1/(1+(z(8)/(5*10^-5))))-
(1.39*z(9));
(2*10^-6)*z(5)-(33*z(10))
];

```

```
%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
```

```
[t5,z]=ode45(e1e2e3e4e5e6e7e8e9e0,[15,30],y0d);
```

```
%Condiciones iniciales en el día 30, resultadas de extraer el último
valor
```

```
%de las ecuaciones entre los días 15 y 30
```

```
[m5,n5] = size(z);
```

```
M13e = z(m5,1);
```

```
M23e = z(m5,2);
```

```
P13e = z(m5,3);
```

```
P23e = z(m5,4);
```

```
T3e = z(m5,5);
```

```
D3e = z(m5,6);
```

```
I23e = z(m5,7);
```

```
I103e = z(m5,8);
```

```
I123e = z(m5,9);
```

```
I13e = z(m5,10);
```

```
y0e = [M13e,M23e,P13e,P23e,T3e,D3e,I23e,I103e,I123e,I13e];
```

```
%Resolvemos el sistema de ecuaciones diferenciales
```

```
[t6,z1]=ode45(d1d2d3d4d5d6d7d8d9d0,[30,60],y0e);
```

```
[m6,n6] = size(z1);
```

```
%Dibujamos la gráfica de la evolución de los parásitos con y sin
```

```
%tratamiento y calculamos la eficacia
```

```
plot(t1,x1(:,2),'r',t2,y1(:,3)+y1(:,4),'r',t3,x(:,2),'r--
',t4,y(:,3)+y(:,4),'r--',t5,z(:,3)+z(:,4),'r--',t6,z1(:,3)+z1(:,4),'r-
-');
```

```
eficacia = ((y1(m2,3)+y1(m2,4)-
(z1(m6,3)+z1(m6,4)))/(y1(m2,3)+y1(m2,4)))*100;
```

```
disp(eficacia);
```

```
xlabel('tiempo')
```

```
ylabel('Densidad de los parásitos');
```

```
title('Variación de los parásitos entre los días 1 y 60 con y sin  
tratamiento entre los días 15-30')  
clear all;
```

Bibliografía

- [1] Siewe, N., Yakubu, A., Satoskar, A., & Friedman, A. (2016). Immune response to infection by Leishmania: A mathematical model. *Mathematical Biosciences*, 276, 28-43. doi: 10.1016/j.mbs.2016.02.015
- [2] ecuación de Hill (bioquímica) - Hill equation (biochemistry) - qwe.wiki. (2020). Retrieved from [https://es.qwe.wiki/wiki/Hill_equation_\(biochemistry\)](https://es.qwe.wiki/wiki/Hill_equation_(biochemistry))
- [3] Romero-Palomo, F., Sánchez Cordón, P., Risalde, M., Pedrera, M., Molina, V., Ruiz-Villamor, E., & Gómez-Villamandos, J. (2020). Funciones y clasificación de las células dendríticas. Retrieved from <https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/9467>
- [4] La interleucina 2: Una citoquina con múltiples funciones | MiSistemaInmune. (2020). Retrieved from <https://www.misistemainmune.es/la-interleucina-2-una-citoquina-con-multiples-funciones/>
- [5] Interleucina 10 y su función en el organismo | MiSistemaInmune. (2020). Retrieved from <https://www.misistemainmune.es/la-interleucina-10-y-su-funcion-en-el-organismo/>
- [6] Interleucina-13 (IL-13). Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. (2020). Retrieved from <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/interleucina-13>
- [7] Diccionario de cáncer. (2020). Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/interleucina-12>
- [8] Papel del interferón gamma en la defensa antiviral | MiSistemaInmune. (2020). Retrieved from <https://www.misistemainmune.es/papel-del-interferon-gamma-en-la-defensa-antiviral/>
- [9] Dicciomed: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. (2020). Retrieved from <https://dicciomed.usal.es/palabra/>
- [10] Diccionario de cáncer. (2020). Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def>