

**UN MODELO MATEMATICO  
DE LA  
INTERACCION ENTRE LEUCOCITOS  
Y  
BACTERIAS**

**SIMON NOCHON**

**ESCUELA SUPERIOR DE FISICA Y MATEMATICAS  
(E.S.F.M.) I.P.N.**

**RESUMEN:**

En este trabajo se presenta un modelo matemático de los mecanismos de defensa del organismo en -- contra de bacterias invasoras. El modelo que se obtiene es un sistema de dos ecuaciones diferenciales -- no lineales, el cual puede analizarse con técnicas de plano fase.

El análisis genera cuatro casos diferentes de -- dependiendo de la relación entre los parámetros del modelo. La interpretación de estos en el sistema real -- es la siguiente. Se pueden encontrar dos casos en -- los que ya sea las bacterias o los glóbulos blancos -- tengan un dominio total sobre el otro. En otro caso, el resultado final de la infección depende de las condi -- ciones iniciales. Por último, en otro, ambas poblacio -- nes terminan por subsistir dentro del organismo.

La ventaja de este modelo sobre otros anterio -- res es su simplicidad ya que puede usarse como un mar -- co de referencia para el comportamiento de este sis -- tema.

**A MATHEMATICAL MODEL  
OF THE  
INTERACTION BETWEEN LEUKOCYTES  
AND  
BACTERIA.**

**ABSTRACT:**

A mathematical model of the response of the organism to invading bacteria is presented.

The analysis shows that there are four different cases depending on the relations between the parameters of the model. In two of them, one of the populations, either the white cells or the bacteria, dominates the other. In a third case, the final result of the infection will depend on the initial situation. In the last case, the white cells can not eliminate -- completely the bacteria, and these stay in the organism, but controlled by a higher concentration of white cells.

## INTRODUCCION.

Una de las funciones principales de los glóbulos blancos (leucocitos) es la de defender el organismo en contra de infecciones. Cuando partículas extrañas, como bacterias, entran en nuestro cuerpo, algún tipo de glóbulos blancos (de los cuales hay muchas variedades) es mandado al area invadida para destruir a estos gérmenes.

Los leucocitos son acarreados a lo largo del torrente sanguíneo y exhiben movimientos amiboideos, los cuales les hacen posible progresar a través de tejidos. El mecanismo por el cual estas células ingieren bacterias y otros cuerpos extraños es llamado fagocitosis. La función protectora de los anticuerpos reside en su capacidad de reaccionar ante bacterias infecciosas retardándolas o inmovilizándolas y haciendo -- así más efectiva la fagocitosis.

A pesar de que los glóbulos blancos son nucleados no experimentan división mitótica en el torrente circulatorio. Estos son producidos en la médula ósea y en tejidos linfáticos.

Por otro lado, las bacterias son microbios unicelulares que tienen toda la "maquinaria" necesaria para sustentar su vida y para reproducirse.

El propósito de este trabajo es el de presentar un modelo matemático simple de este pequeño campo de batalla. Las ecuaciones que se derivaran en la próxima sección, ponen en forma matemática las propiedades más importantes y la dinámica de este sistema.

## EL MODELO

Las variables que considera el modelo son las siguientes:

$B(t)$  - Número de bacterias invasoras.

$G(t)$  - Número de glóbulos blancos en el área afectada.

Los factores más importantes que intervienen al cambio de estas dos variables son los siguientes:

1) En ausencia de bacterias el número de glóbulos blancos se mantiene en el organismo a un nivel - constante de equilibrio  $G_0$ . Esto se puede representar matemáticamente con la ecuación:

$$G' = - e (G - G_0)$$

donde la prima en la  $G$  denota la derivada y  $e$  es un parámetro que da la rapidez con la que el organismo puede regresar a este valor de equilibrio  $G_0$ .

2) De igual manera, las bacterias, sin la presencia de glóbulos blancos, se reproducirían y crecerían en número. Supondremos aquí que la razón de reproducción de las bacterias es una constante  $r$  y - así podemos escribir:

$$B' = r B$$

3) El efecto de la interacción entre las dos - poblaciones se traduce en una reducción que cada una de las poblaciones ocasiona a la otra. El proceso -

de fagocitosis por un lado y la secreción de sustancias tóxicas por parte de las bacterias para destruir glóbulos blancos. Matemáticamente este tipo de interacciones se expresan generalmente con términos que son proporcionales a ambas poblaciones. Así, la rapidez con la que las bacterias están siendo eliminadas por glóbulos blancos se representará con el término  $-fBG$  (fagocitosis) y la rapidez con la que las bacterias destruyen a los glóbulos blancos estará dada por  $-dBG$ . Las constantes  $f$  y  $d$  son -- una medida de la efectividad de estos procesos.

4) Por último, la reacción del cuerpo a la infección es la de producir más glóbulos blancos. Aquí supondremos que esta producción es proporcional a la cantidad de bacterias, o sea  $pB$  (de alguna manera, -- nuestro organismo se da cuenta de la severidad de la infección y responde de acuerdo a esta).

Poniendo todos estos factores juntos, obtenemos las ecuaciones siguientes que describen a este sistema:

$$B' = rB - fBG$$

$$G' = -e(G - G_0) - dBG + pB$$

### ANALISIS DEL SISTEMA

El modelo que se obtiene en un sistema autónomo de dos ecuaciones diferenciales no lineales. El análisis apropiado es entonces el de obtener la representación gráfica de las soluciones en el plano fase. Presentaremos los resultados de este muy brevemente a continuación.

El sistema tiene dos puntos críticos,

$$(0, G_0) \quad \text{y} \quad (B^*, \frac{r}{f})$$

con 
$$B^* = e(r - fG_0) / (pf - rd).$$

Como las variables  $B$  y  $G$  deben ser positivas, el segundo punto crítico es de interés solo cuando esté situado en el primer cuadrante  $B > 0$  y  $G > 0$ . Para que  $B^*$  sea positivo se requiere que  $G_0 \cdot r/f < p/d$  o que  $p/d < r/f < G_0$ .

Del jacobiano del sistema se puede obtener que tipo de puntos críticos tenemos. El primer punto --  $(0, G_0)$  resulta ser un nodo estable si  $r/f < G_0$  y un punto silla si  $G_0 < r/f$ . El segundo punto crítico  $(B^*, r/f)$  por otro lado, resulta ser un punto si lla para  $r/f < G_0$  y un nodo o un foco para  $G_0 < r/f$  (para el rango de parámetros en el que  $B^*$  es positivo estos nodos y focos resultan ser siempre estables).

En la sección siguiente presentaremos los planos fase para los cuatro casos diferentes que se obtienen.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Empezaremos con los dos casos en los que  $B^* < 0$ , o sea, que el segundo punto crítico aparece en el se gundo cuadrante (esto no quiere decir que estos casos no sean interesantes sino que simplemente este segundo punto crítico no afecta las soluciones del primer cuadrante donde estamos interesados).

El primero de estos casos aparece cuando  $r/f < p/d$  y  $r/f < G_0$  (primer punto crítico es un -

nodo estable). La figura # 1 muestra el plano fase en esta situación. Inmediatamente se nota en esta gráfica que todas las trayectorias del primer cuadrante son atraídas por el punto crítico  $(0, G_0)$ . Esto quiere decir que para este rango de parámetros, independientemente de la cantidad inicial de bacterias y leucocitos en el cuerpo, eventualmente la cantidad de bacterias tiende a desaparecer y la cantidad de leucocitos regresa a su valor de equilibrio. Nótese también que si en el inicio de la invasión de bacterias, la cantidad de glóbulos blancos esta, por alguna razón, por debajo del valor  $r/f$  (por ejemplo, el punto \* en la figura 1) la cantidad de bacterias empezará a crecer hasta un máximo valor. La rapidez de este crecimiento esta dada aproximadamente por el cociente  $r/p$  (orden de magnitud de la pendiente de las trayectorias).

La interpretación biológica de este caso es que cuando en el organismo se satisfagan las relaciones  $r/f < p/d$  y  $r/f < G_0$  la infección de cualquier número de bacterias puede ser controlada y aniquila-

da por la acción de los glóbulos blancos.

Esto esta de acuerdo con las relaciones anteriores. Por ejemplo, para que se cumpla la desigualdad  $r/f < p/d$  ( $rd < pf$ ) se necesitaría que la razón de reproducción  $r$  y la capacidad de destrucción de las bacterias  $d$  sean comparativamente menores que la rapidez de producción de glóbulos blancos  $p$  y el mecanismo de fagocitosis  $f$ . La otra desigualdad  $r/f < G_0$  ( $r < G_0 f$ ) se cumplirá cuando la razón de reproducción  $r$  sea además menor que la combinación del valor de equilibrio  $G_0$  y la rapidez de la fagocitosis  $f$ .

El segundo de estos casos se tiene cuando por el contrario  $p/d < r/f$  y  $G_0 < r/f$  (primer punto crítico resulta ser un punto silla). La figura # 2 -- muestra el plano fase para este caso. Aquí, como -- era de esperarse, la gráfica de las soluciones muestra la situación totalmente opuesta a la anterior. Todas las trayectorias del primer cuadrante tienden a "infinito" hacia la derecha. El significado de esto es que la población de bacterias crecerá sin límite independiente de las condiciones iniciales. Nótese que si se diera la situación en la que el nivel

de glóbulos blancos en el organismo revasara inicialmente los valores  $G_0$  y  $r/f$  (por ejemplo, el punto \* en la figura 2), se observaría al comienzo una disminución de la población de bacterias sugiriendo que ha sido controlada la invasión, pero eventualmente la población de bacterias crecería nuevamente.

La interpretación biológica de este caso es desde luego que el organismo no puede controlar la infección. Obviamente, las desigualdades opuestas al primer caso estarán de acuerdo con los resultados dados.

Pasemos ahora a los dos últimos casos en los --cuales  $B^*$  es positiva y entonces el segundo punto crítico aparece en el primer cuadrante.

Tomaremos primero el caso para el cual se cum--plen las relaciones  $p/d < r/f$  y  $r/f < G_0$ . (primer punto crítico es un nodo estable y el segundo un punto silla). La figura # 3 muestra el plano fase para este caso. En éste se observa que se pueden dar las

dos situaciones opuestas descritas en los casos anteriores. Parte de las trayectorias seran atraídas por el punto crítico  $(0, G_0)$  y las restantes tenderán a "infinito" hacia la derecha. Cual situación se dará, dependerá de las condiciones iniciales. Por el punto silla  $(B^*, r/f)$  pasa una separatriz (curva más obscura en la figura 3) que divide al primer cuadrante de dos regiones. Si el proceso comienza en algún punto de la región superior, la cantidad de bacterias desaparecerá y la cantidad de leucocitos regresará a su valor de equilibrio. Por el contrario, si el proceso comienza en la región inferior la población de bacterias crecerá sin límite.

La interpretación de esto en el sistema real es que en este caso, para cada cantidad de bacterias -- que inicie la infección, hay un valor umbral tal que si la cantidad de glóbulos blancos es mayor que este valor entonces se podrá controlar y eliminar la infección pero si por el contrario la cantidad de glóbulos blancos es menor que este valor, la infección ganará la batalla.

Regresando a las relaciones que se deben de cumplir para este caso:  $p/d < r/f$  ( $pf < rd$ ) y  $r/f < G_0$  ( $r < G_0 f$ ), se observa lo siguiente. Comparando estas desigualdades con las del primer caso se nota que la primera de estas está cambiada. Esto quiere decir - que la producción de glóbulos blancos y el mecanismo de fagocitosis se han debilitado con respecto a la - razón de reproducción de las bacterias y su poder -- destructivo dando entonces la posibilidad de que la - infección no pueda controlarse. Por otro lado, si - comparamos las desigualdades de este caso con el se- gundo, se notará que la segunda de estas está cambia- da. Esto indica que si el valor de equilibrio es lo suficientemente alto para que revase el valor  $r/f$  en- tonces hay la posibilidad de parar la infección (si- no es muy fuerte) aún cuando los mecanismos de defen- sa (  $p$  y  $f$  ) sean más débiles que los de ataque - (  $r$  y  $d$  ).

Por último tenemos el caso para el cual se tie- ne que  $r/f < p/d$  y  $G_0 < r/f$  (primer punto crítico - es un punto silla y el segundo es un nodo o foco es- table).

Los planos fase para este caso son muy interesantes y en la figura # 4 se muestra la situación en la que el segundo punto es un foco (el otro plano fase es "idéntico" a este solo que el foco es reemplazado -- por un nodo). En esta figura se observa que al igual que en el primer caso, todas las trayectorias son atraídas hacia un punto crítico pero en este caso el punto crítico es el segundo. La atracción puede ser débil como en el caso del foco, generando oscilaciones o más fuerte como en el caso del nodo, entrando al punto de una manera más directa. Esto quiere decir que para este caso, el organismo después de una invasión de bacterias no regresará a su estado normal sino que su cantidad de glóbulos blancos final  $r/f$  será más elevada de su valor de equilibrio (ya que  $G_0 < r/f$ ). Esto se deberá a la cantidad de bacterias  $B^*$  que permanecerá en el organismo compitiendo siempre y manteniendo este equilibrio más alto.

La interpretación biológica de este caso es que los glóbulos blancos pueden controlar pero no eliminar completamente la infección. Las poblaciones de bacterias y leucocitos sufriran oscilaciones en la primera etapa de la enfermedad, después de lo cual -

seguiran subsistiendo bacterias en el organismo pero controlado su crecimiento por los mecanismos de defensa.

Si comparamos las relaciones que definen este caso con las del primer caso se observará que aquí tenemos que  $G_0 < r/f$  mientras que en el primero está invertida. Parece ser entonces que este tipo de equilibrio en el organismo entre atacantes y defensores se puede dar si el nivel de equilibrio normal es bajo relativo a las otras propiedades del sistema, o sea  $r/f$  y  $p/d$ .

Nótese que en los dos últimos casos, el valor de  $r/f$  está restringido entre los valores de  $G_0$  y  $p/d$  y por lo cual es más difícil que se puedan dar en la realidad.

## CONCLUSIONES

Los resultados del modelo nos indican que puede haber cuatro situaciones distintas en el comportamiento del sistema, dependiendo de la relación entre

los parámetros. Puede haber un dominio total por -- parte de una de las dos poblaciones (casos 1 y 2), - puede variar el curso y el resultado final de la in- fección dependiendo de las condiciones iniciales (ca- so 3) o puede llegarse a un "común acuerdo" entre -- las dos poblaiones y subsistir ambas ( caso 4 ). Cual de estos reflejará correctamente la situación real, - dependerá de los valores de los parámetros que se -- tengan en el organismo.

Hay que aclarar que cuando se habla de un cam- bio en la cantidad de glóbulos blancos se esta refi- riendo uno al tipo de ellos que participa activamen- te en la identificación y ataque de los germen<sup>es</sup> in- vasores. Esto dependerá de la enfermedad infecciosa de que se trate. Además, cada tipo de infección ten- drá asociado diferentes valores de los parámetros -- del modelo.

Los resultados del modelo en cualquiera de sus- casos muestran lo que uno podría llamar fases de la- enfermedad. Un primer periodo de mejoría que puede- ser casi total, seguido de un periodo en la que la - enfermedad se agraba o viceversa, o incluso oscilacio

nes entre estos estados.

Seria interesante ver si todas las manifestaciones que se presentan en el modelo, tienen una contraparte real. Por ejemplo, el incremento ya sea temporal o indefinido de leucocitos que se observa en las soluciones del modelo es un efecto que se observa en enfermedades infecciosas y es conocido con el nombre de leucocitosis.

Un factor que no se ha mencionado es el de inmunidad adquirida. Esta situación puede representarse en este modelo posiblemente con una elevación de los valores de los parámetros  $G_0$ ,  $p$  y  $f$  ó con una disminución en el valor de la constante  $d$ .

Uno de los "defectos" del modelo presentado aquí es que no se mete con el mecanismo interno de la población de leucocitos y sus muchas variedades, cada una con diferente función. Esto haría al modelo mucho más complejo y por lo cual conviene ver antes si este "mejoramiento" es realmente necesario. También, las variables definidas en el modelo son un poco ambiguas en el sentido de que tienen un carácter local,

pero en realidad hay variaciones en todo el organismo ( esto sin embargo no es muy restrictivo ).

La "virtud" de este modelo es que es lo suficientemente simple para poder analizarlo y usarlo como -- una primera aproximación al comportamiento de este sistema.

Para el lector que este interesado en más detalles del mecanismo de respuesta del organismo le sugerimos revisar las referencias dadas al final de este artículo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Bell G. I., Perelson A.S. y Pimbley G. Jr. (eds.) : Theoretical Immunology, Marcel Dekker, N.Y. 1978.
  
- 2 Bailey N.T.: The Mathematical Theory of Infectious Diseases, Griffin, London 1975.
  
- 3 Bailey N.T.: The Mathematical Theory of Epidemics, Griffin, London 1975.

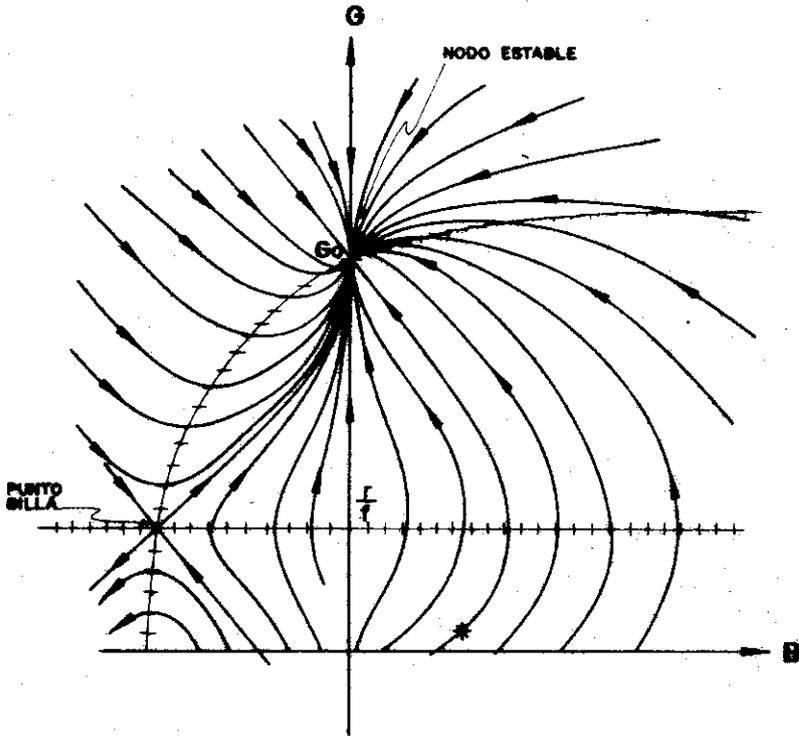


FIGURA 1

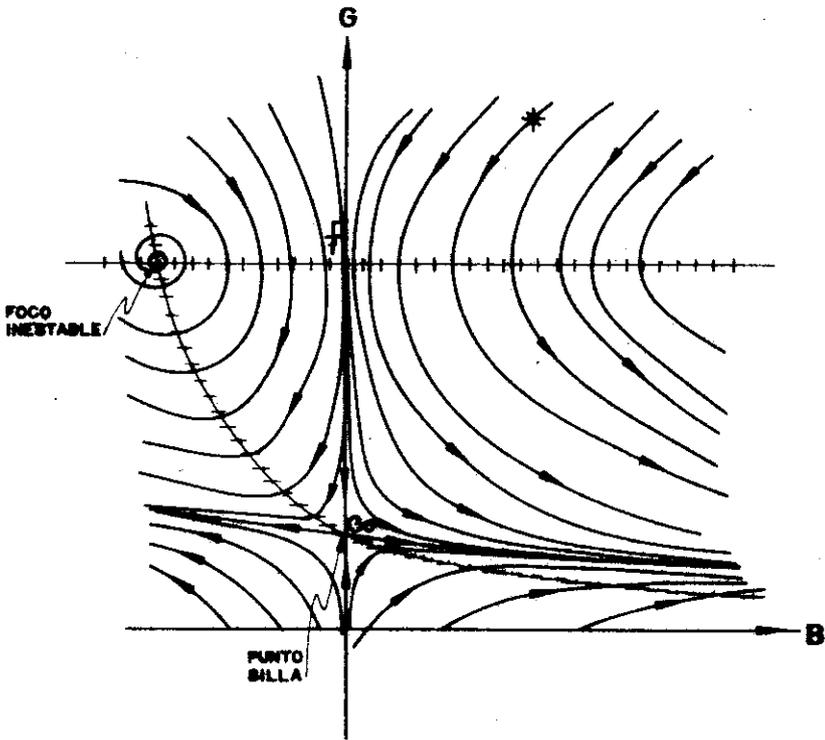


FIGURA 2

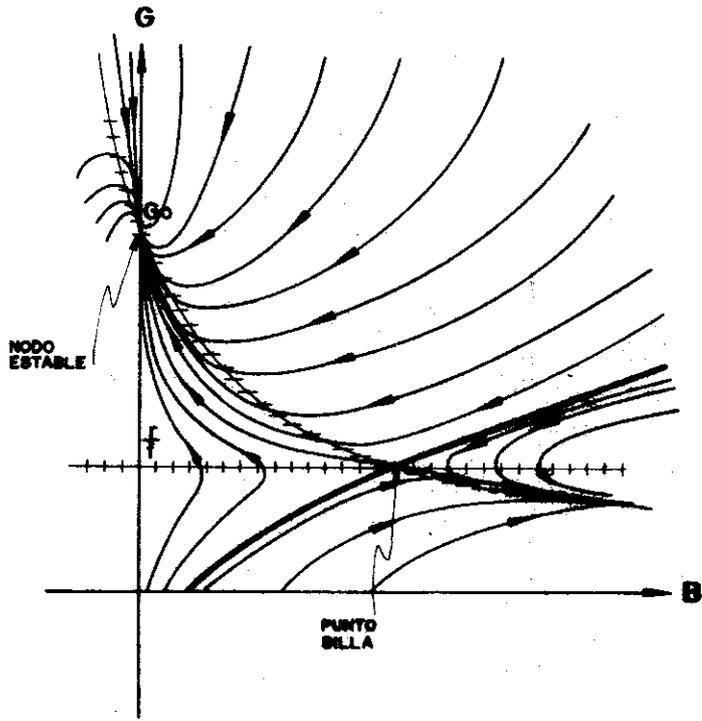


FIGURA 3

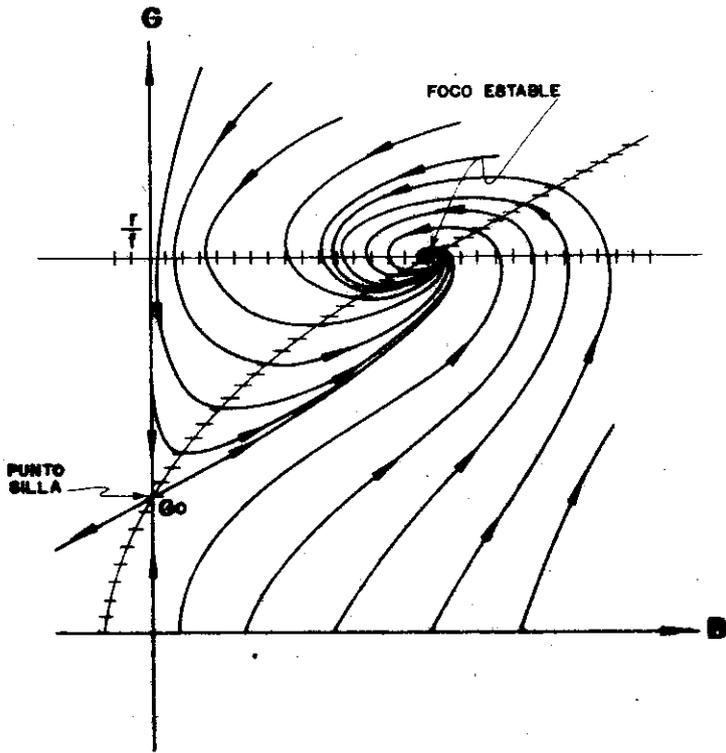


FIGURA 4